

PENENTUAN FORMULA UNTUK MENETAPKAN ESTIMASI KOLESTEROL-LDL

Gilang Nugraha ¹, Soebagijo Poegoeh Edijanto ²

¹Prodi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya

²Prodi D-IV Analis Kesehatan, Fakultas Kesehatan, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya

e-mail: : gilang@unusa.ac.id ¹

Abstract: *Measurement LDL-Cholesterol (LDL-C) can be performed by estimating LDL-C (cLDL-C) in the blood. In addition to the first proposed Friedewald formula, several new formulas that promise better examination in determining LDL-C levels, proposed by Anandaraja, Puavilai, Chen, Vujovic, de Cordova and Dansethakul. The subjects of the study were patients who performed routine lipid profile examination in Institution of Clinical Pathology of Gedung Pusat Diagnostik Terpadu RSUD Dr. Soetomo Surabaya who performs 10 to 12 hours of fasting with TG less than 400 mg / dL. The sample consisted of 41 men and 48 women with an average age of 52 years. The statistical test on each cLDL-C gave the Friedewald -1.32% bias value; Anandaraja -3,92%; Puavilai 4.26%, Chen -2.19%; Vujovic -23.65%; de Cordova -0.91% and Dansethakul 4.45%. The correlation coefficient on Friedewald 0.9509; Anandaraja 0.9013; Puavilai 0.9576, Chen 0.9585; Vujovic 0.8745; de Cordova 0.9300 and Dansethakul 0.9505. The proposed cLDL-C formula Chen et al promises in determining the LDL-C estimate and the Vujovic formula gives a poor result in this study. Validation methods should be applied to each of the cLDL formulas if they are to be applied to clinical laboratories.*

Keywords: *Cholesterol, LDL, Estimates*

Abstrak: Pemeriksaan kolesterol-LDL (LDL-C) dapat dilakukan dengan melakukan estimasi LDL-C (cLDL-C) dalam darah. Selain formula Friedewald yang pertama kali diusulkan, beberapa formula baru yang menjanjikan pemeriksaan lebih baik dalam menentukan kadar LDL-C, diajukan oleh Anandaraja, Puavilai, Chen, Vujovic, de Cordova dan Dansethakul. Subjek penelitian adalah pasien yang melakukan pemeriksaan profil lipid rutin di Instansi Patologi Klinik Gedung Pusat Diagnostik Terpadu RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang melakukan puasa 10 sampai 12 jam dengan TG kurang dari 400 mg/dL. Sampel terdiri dari 41 laki-laki dan 48 perempuan dengan usia rata-rata 52 tahun. Uji Statistik pada masing-masing cLDL-C memberikan nilai bias Friedewald -1,32%; Anandaraja -3,92%; Puavilai 4,26%, Chen -2,19%; Vujovic -23,65%; de Cordova -0,91% dan Dansethakul 4,45%. Koefisien korelasi pada Friedewald 0,9509; Anandaraja 0,9013; Puavilai 0,9576, Chen 0,9585; Vujovic 0,8745; de Cordova 0,9300 dan Dansethakul 0,9505. Formula cLDL-C yang diusulkan Chen dkk menjanjikan dalam menetapkan estimasi LDL-C dan formula Vujovic memberikan hasil yang buruk pada penelitian ini. Validasi metode perlu diterapkan pada masing-masing formula cLDL jika ingin diterapkan pada laboratorium klinik.

Kata kunci: Kolesterol, LDL, Estimasi

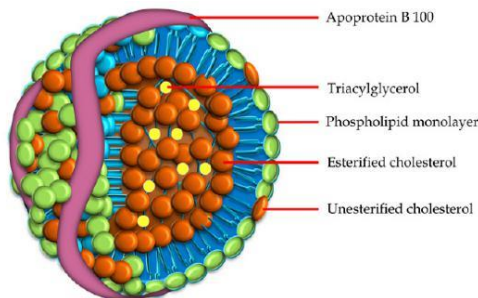
PENDAHULUAN

LDL (*Low Density Lipoprotein*) merupakan partikel lipoprotein yang aterogenik karena menjadi salah satu pemicu terbentuknya plak aterosklerosis (1). Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia dalam Buku Pedoman Tatalaksana Dislipidemia menjadikan LDL sebagai target terapi untuk mengurangi kasus Penyakit

Kardiovaskuler (PKV) dengan mengukur kadar kolesterol-LDL (*LDL-Cholesterol*, LDL-C) dalam darah (2).

Low density lipoprotein (LDL) dikenal juga sebagai kolesterol jahat yang banyak mengandung kolesterol dengan satu molekul apo B-100 (3). Komposisi partikel LDL terdiri dari 10%

trigliserida, 50% ester kolesterol, 29% fosfolipid dan 11% kolesterol bebas (4). Struktur partikel LDL dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur partikel LDL (5)

Pembentukan LDL diawali dari partikel VLDL mengalami transfer apo C-II dan apo C-III kepada HDL (Nugraha *et al.* 2017). Sebaliknya, terjadi penambahan apo E dari HDL kepada VLDL. Pengurangan trigliserida dan perubahan komposisi apolipoprotein pada VLDL akan mengubah konformasi partikel lipoprotein menjadi lebih padat dan lebih kecil yang disebut IDL (Nugraha *et al.* 2017). Sekitar 50% partikel IDL diambil oleh hati, sisa partikel IDL yang tidak diambil akan mengalami katabolisme lanjut. Lipase hati akan menghidrolisis sebagian besar trigliserida di dalam IDL yang akan mengubah konformasi apo E, diikuti oleh pemisahan apo E pada partikel sehingga terbentuk partikel LDL (3,6,7).

LDL-C diukur menggunakan dua teknik, yaitu secara langsung yang juga dikenal dengan *direk* LDL-C (dLDL-C) dan tidak langsung yang juga dikenal dengan *indirek* LDL-C atau *calculated* LDL-C (cLDL-C) dengan menggunakan formula (8,9).

Pemeriksaan dLDL-C adalah teknik pengukuran kadar kolesterol dalam partikel LDL umumnya secara enzimatik dengan cara memisahkan partikel LDL dari lipoprotein yang lain. Tahapan selanjutnya, partikel lipoprotein dilakukan pengukuran kadar kolesterol (Nugraha *et al.* 2017). Teknik pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan metode presipitasi atau asai homogen, perbedaan kedua teknik tersebut terletak dari cara pemisahan. Kolesterol LDL diukur dengan metode pemeriksaan Kolesterol Total (9,10).

Pemeriksaan cLDL-C adalah pengukuran LDL-C tanpa mengukur langsung partikel LDL. Pemeriksaan cLDL-C yang banyak digunakan di Indonesia adalah cLDL-C formula Friedewald (8). Beberapa tahun terakhir banyak di usulkan formula baru yang menjanjikan pemeriksaan lebih baik dalam menentukan kadar LDL-C, diantaranya adalah formula Anandaraja, Puavilai, Chen, Vujovic, de Cordova dan Dansethakul (11). Formula masing yang dikembangkan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Berbagai macam formula cLDL-C

Peneliti	Persamaan Kolesterol-LDL Indirek
Friedewald dkk (1972)	$LDL = TC - HDL-C - TG/5$
Anandaraja dkk (2005)	$LDL = 0,9TC - 0,9TG/5 - 28$
Puavilai dkk (2009)	$LDL = TC - HDL-C - TG/6$
Chen dkk (2010)	$LDL = 90\% \text{kolesterol non-HDL} - 10\% TG$
Vujovic dkk (2010)	$LDL = TC - HDL-C - TG/3$
de Cordova dan de Cordova (2013)	$LDL = \frac{3}{4}(TC - HDL-C)$
Dansethakul (2015)	$LDL = 0,9955TC - 0,9853HDL-C - 0,1998TG + 7,1449$

METODE PENELITIAN

Subjek penelitian adalah pasien yang melakukan pemeriksaan profil lipid rutin di Instansi Patologi Klinik Gedung Pusat Diagnostik Terpadu RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sampel berupa serum dari pasien yang melakukan puasa 10 sampai 12 jam dengan TG kurang dari 400 mg/dL.

Semua serum dari pasien yang melakukan pemeriksaan profil lipid dilakukan pengukuran kadar TC, TG, HDL-C dan dLDL-C menggunakan *Siemens Dimension® RxL Max® clinical chemistry system* dan *Flex® reagent cartridge* dengan metode enzimatik di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Pemeriksaan cLDL-C menurut Friedewald, Anandaraja, Puavilai, Chen, Vujovic, de Cordova dan Dansethakul dilakukan dengan cara perhitungan sesuai formula yang diusulkan masing-masing. Pengukuran dLDL-C dilakukan sebagai metode referen pemeriksaan, sehingga terdapat pembandingan metode yang lebih baik terhadap metode cLDL-C yang sedang diteliti.

Analisis statistik dilakukan untuk uji akurasi, korelasi dan linieritas formula cLDL-C terhadap metode referen menggunakan Excel Office 2013.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Sampel

Sebanyak 89 sampel diambil untuk penelitian, sampel terdiri dari 41 laki-laki dan 48 perempuan dengan usia rata-rata 52 tahun. Karakteristik hasil pengukuran lipid pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik hasil pengukuran lipid

PARAMETER	MEAN (mg/dL)	SD	RANGE (mg/dL)
Kolesterol Total	199	58	80 – 471
Triglicerida	200	108	20 – 398
HDL-C	41	13	5 – 82
dLDL-C	120	44	42 – 342
cLDL-C			
Fredewald	118	50	32 – 342
Anandaraja	115	48	14 – 325
Puavilai	125	51	34 – 355
Chen	122	47	34 – 339
Vudjovic	91	50	14 – 289
de Cordova	118	43	34–316
Dansehakul	125	50	34– 316 39 – 348

Akurasi cLDL-C

Akurasi ditetapkan sebagai nilai bias dari masing-masing formula cLDL-C terhadap metode referen.

Nilai bias positif menunjukkan formula memberikan hasil lebih tinggi dibandingkan metode referen, nilai bias negatif menunjukkan formula memberikan hasil lebih rendah dibandingkan metode referen. Nilai bias pada masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3 Nilai bias masing-masing formula cLDL-C

PARAMETER	BIAS (%)
Friedewald	-1,32
Anandaraja	-3,92
Puavilai	4,26
Chen	-2,19
Vujovic	-23,65
de Cordova	-0,91
Dansethakul	4,45

Estimasi cLDL-C menggunakan formula de Cordova merupakan metode perhitungan yang memiliki akurasi lebih baik dibandingkan metode perhitungan lainnya pada trigliserida kurang dari 400 mg/dL. Formula Friedewald memiliki akurasi terbaik ke dua yang selanjutnya berturut-turut diikuti oleh formula Chen, Anandaraja, Puavilai, Dansethakul, dan akurasi yang terburuk pada formula Vujovic.

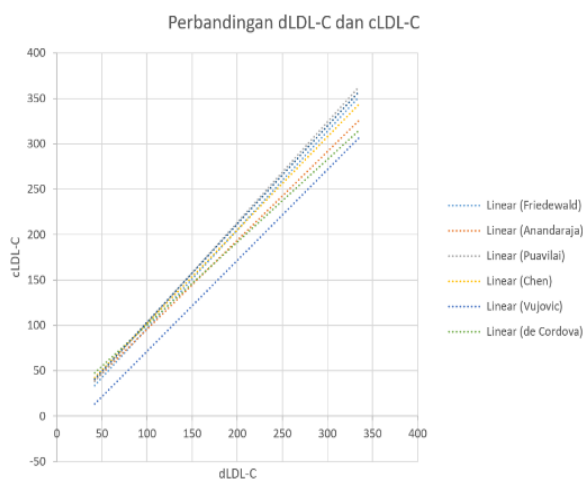
Uji Korelasi dan Linieritas

Uji korelasi dan linieritas dilakukan untuk mengetahui seberapa baik cLDL-C pada masing-masing formula dalam menentukan kadar kolesterol LDL yang sebenarnya dalam darah

dengan menentukan seberapa dekat hasil pemeriksaan formula cLDL-C dengan pengukuran langsung LDL-C menggunakan metode *homogeneous enzymatic assay*. Tabel 4 memperlihatkan hasil uji korelasi dan analisis regresi linier pada masing-masing formula cLDL-C.

Tabel 4 Koefisien korelasi, koefisien determinasi dan persamaan regresi formula cLDL-C

Formula cLDL-C	Koefisien Korelasi	Koefisien Determinasi	Persamaan Regresi
Friedewald	0,9509	90 %	$y = 1,0867x - 11,935$
Anandaraja	0,9013	81 %	$y = 0,9791x - 2,1879$
Puavilai	0,9576	91 %	$y = 1,1083x - 7,851$
Chen	0,9585	91 %	$y = 1,0298x - 0,9399$
Vudjovic	0,8745	76 %	$y = 1,0004x - 28,271$
de Cordova	0,9300	86 %	$y = 0,912x + 9,4266$
Danseha kul	0,9505	90 %	$y = 1,0814x - 4,4078$



Gambar 2 Garis regresi linier pada berbagai macam formula cLDL-C

Gambar 2 memperlihatkan garis regresi linear pemeriksaan cLDL-C pada masing-masing formula, garis regresi pada masing-masing formula cLDL-C saling berdekatan kecuali formula Vujovic dengan kemiringan garis (slope) berbeda-beda pada formula.

Uji korelasi dan analisis regresi linier menunjukkan bahwa cLDL-C formula Chen memiliki kedekatan yang lebih baik dengan metode dLDL-C jika dibandingkan dengan formula lain walau slope dan intersep pada metode lain memiliki angka yang lebih kecil. Metode selanjutnya secara berturut-turut diikuti oleh formula Puavilai, Friedewald, Dansehakul, de Cordova, Anandaraja dan Vudjovic.

KESIMPULAN

Berbagai macam formula cLDL-C diusulkan paling baik dalam menetapkan kadar kolesterol-LDL dalam darah, setelah dilakukan uji akurasi dan linieritas terhadap 89 sampel dengan trigliserida kurang dari 400 mg/dL didapat hasil yang bervariasi. Formula cLDL-C yang diusulkan Chen dkk menjanjikan dalam menetapkan estimasi kolesterol-LDL dalam darah dan menjadi alternatif pengganti formula Friedewald walau akurasi pemeriksaan Chen (Bias:-2,19%) masih

lebih baik pada formula de Cordova (Bias:-0,91%) dan Friedewald (Bias:-1,32%).

Formula Chen memperlihatkan performa yang terbaik pada penelitian ini, akan tetapi formula cLDL yang pertama kali diusulkan oleh Friedewald memperlihatkan hasil yang memuaskan dengan nilai bias yang kecil (Bias:-1,32%) dan korelasi yang cukup kuat ($r:0,9509$).

Formula cLDL-C yang diusulkan Vujovic memberikan hasil yang buruk pada penelitian ini, akurasi formula Vujovic memiliki bias yang cukup tinggi (Bias:-23,65%) dan korelasi yang sangat rendah dibandingkan dengan formula lainnya ($r:0,8745$). Sehingga formula ini sangat tidak disarankan dalam menetapkan estimasi kolesterol-LDL dalam darah.

Validasi metode menurut ISO 17025 dan 15189 dapat diterapkan pada masing-masing formula cLDL jika ingin diterapkan pada laboratorium klinik, karena alat dan teknik pemeriksaan dapat mempengaruhi kualitas pemeriksaan dari masing-masing formula cLDL-C tersebut.

REFERENSI

- Hao W, Friedman A. 2014. The LDL-HDL Profile Determines the Risk of Atherosclerosis: A Mathematical Model. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(3): e90497. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0090497>
- Erwinanto, Santoso A, Putranto JNE, Tedjasukmana P, Suryawan R, Rifqi S, et al. 2013. Pedoman tatalaksana dislipidemia. *J Kardiologi Indones* [Internet]. 2013;34(4):245–70. Available from: <http://jki.or.id>
- Feingold KR, Grunfeld C. 2015. Introduction to Lipids and fatty acids [Internet]. *MCText.com*. 2015 [cited 2015 Oct 13]. p.

- 1–11. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Randolph GJ, Miller NE. 2014. Lymphatic transport of high-density lipoproteins and chylomicrons. *J Clin Invest.* 2014;124(3):929–35.
- Legorreta V, Chávez-sánchez L, Chávez-rueda K, Blanco-favela F. 2014. The Innate Immune Response Mediated by TLRs in Atherosclerosis. In: *Inflammation, Chronic Diseases and Cancer – Cell and Molecular Biology, Immunology and Clinical Bases.* Mexico: InTech; 2014. p. 53–74.
- Ramasamy I. 2013. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin Chem Lab Med.* 2013;52(1434–6621 (Electronic)):1–33.
- Cohen DE, Fisher EA. 2013. Lipoprotein Metabolism, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2013;33(4):380–8.
- Kemenkes RI. 2011. *Pedoman Pemeriksaan Kimia Klinik.* Jakarta; p. 147–57.
- Burtis CA, Ashwood ER, Burns DE, Sawyer BG. 2012. Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Other Cardiovascular Risk Factors. In: *Fundamentals of Clinical Chemistry.* 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; p. 402–27.
- Kwiterovich PO. 2004. *Laboratory procedure manual: total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, and LDL-cholesterol.* Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- Dansethakul P, Thapanathamchai L, Saichanma S, Worachartcheewan A, Pidetcha P, Service E, et al. 2015. Determining a new formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol: data mining approach. *Exp Clin Sci Int online J.* 2015;(14):478–83.

