

**TESIS**

**KESESUAIAN HASIL FRIEDEWALD FORMULA DENGAN  
PEMERIKSAAN LDL DIREK PADA SUBJEK MUDA NON DIABETES  
BESERTA FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI**

Disusun dan Diajukan oleh :

**HENNY STEPHANI**

**C0151810007**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1) PROGRAM  
STUDI ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**KESESUAIAN HASIL FRIEDEWALD FORMULA DENGAN  
PEMERIKSAAN LDL DIREK PADA SUBJEK MUDA NON DIABETES  
BESERTA FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI**

**CONCORDANCE BETWEEN FRIEDEWALD FORMULA WITH DIRECT  
LDL EXAMINATION RESULT IN NON DIABETIC YOUNG ADULT  
SUBJECT AND IT'S AFFECTING FACTORS**

**TESIS**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi**

**Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh :

**HENNY STEPHANI**

**C015181007**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1) PROGRAM**

**STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

### KESESUAIAN HASIL FRIEDEWALD FORMULA DENGAN PEMERIKSAAN LDL DIREK PADA SUBJEK MUDA NON DIABETES BESERTA FAKTO-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI

CONCORDANCE BETWEEN FRIEDEWALD FORMULA WITH DIRECT LDL  
EXAMINATION RESULT IN NON-DIABETIC YOUNG ADULT SUBJECT  
AND IT'S AFFECTING FACTORS

Disusun dan diajukan oleh :

**HENNY STEPHANI**

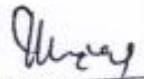
Nomor Pokok : C015181007

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 15 Desember 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

  
Dr. dr. Himawan Dharmayani Sanusi, Sp. PD, K-EMD / Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp. PD, K-EMD  
NIP. 197474042002121012 NIP. 196406231991031004

Ketua Program Studi Spesialis 1 Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana

  
Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp. PD, KP / Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK  
NIP. 197506132008121001 NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Henny Stephani  
No. Stambuk : C015181007  
Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam  
Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2022

Yang menyatakan  
  
Henny Stephani



## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur Saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM.** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, memberikan nasehat yang sangat berharga serta kasih sayangnya dalam membantu melaksanakan pendidikan saya selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. Uleng Bahrin, SpPK(K), PhD.** Mantan Koordinator PPDS-I dan **Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, K-MN** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin saat ini bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH.** Penasehat dan mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena selama ini telah menjadi Orang Tua kami yang sangat kami Hormati dan Banggakan, yang banyak membantu saya dalam proses pendidikan spesialis terutama dalam penyelesaian tugas akhir ini.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM.** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga. Terima Kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena ilmu yang sangat berharga, petuah, dan petunjuk bagaimana menjadi dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, pikiran cerdas, dan berkompeten serta yang banyak membantu saya dalam proses pendidikan spesialis terutama dalam penyelesaian referat dan tugas akhir ini.
6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena

banyak memberikan saran dan kemudahan selama pendidikan.

7. **Dr. Dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD** Pembimbing penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang selalu bersedia mencurahkan waktu dan ilmunya kepada saya, serta senantiasa memberikan dukungan moril dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan Pendidikan ini.
8. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, FINASIM.** Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P,** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. **Para penguji:** Dr dr Andi Fachruddin Benyamin SpPD K-HOM, Dr. dr. Idar Mappagarra, Sp.PD, Sp.JP (K), dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH.
11. **DR.dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R, Dr. dr. AM Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH,** selaku pembimbing tugas Referat saya yang senantiasa membantu, membimbing, dan memotivasi mengoreksi, diskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas referat saya selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

12. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan sebagai orang tua bagi kami selama menjalani pendidikan yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan para Guru dan Orang tua kami, tidak mungkin bagi saya bisa menimba ilmu dan pengalaman yang berharga di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja, RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS Kota Bangun Kalimantan Timur, terima kasih atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Ibu Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca.** Paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
15. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia berjuang bersama dan memberikan semangat **dr.Ummy Sp.PD, dr. eci SpPD, dr Nur Fatma SpPD, dr.Fatanah, dr.Resti, dr.Rina, Sp.PD, dr.Restu SpPD, dr.Erza, dr. Ivo Sp.PD. dr.Jimmi, dr.Vandi, dr.Yusuf, dr.Adeh, Sp.PD, dr.Faizal, dr. Khalif dan dr.Reza.** Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian yang selalu memberikan semangat dalam menempuh pendidikan spesialis.
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.



Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **Orang tua saya yang sangat saya kasihi dan sayangi : H. Adamhuri Panini dan HJ. Haniah Tajuddin, serta H. Tajuddin, hj, Yayi, Hj. Ani dan kepada saudara yang saya sayangi Zakiah, Fadil** terima kasih atas waktu, semangat, dukungan, dan doa agar saya dapat menjadi manusia yang kelak dapat menjadi berkat dan berguna bagi banyak orang. Tak lupa pula saya ucapkan terimakasih kepada sahabat saya dr Ismi, dr Agus D, Vani yang senantiasa memberi dukungan selama menjalani pendidikan saya.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Desember 2022

Henny Stephani

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
ABSTRAK .....	xvi
BAB I .....	1
PENDAHULUAN .....	1
<b>1.1. Latar Belakang .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Rumusan Masalah .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3. Tujuan Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4. Manfaat Penelitian.....</b>	<b>4</b>
BAB II.....	5
TINJAUAN PUSTAKA.....	5
<b>2.1. Definisi .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2. Komponen dari Lipid .....</b>	<b>5</b>
<b>2.4 Kesesuaian Friedewald Formula dan Pengukuran Direk.....</b>	<b>12</b>
<b>2.5 Faktor yang Mempengaruhi Kesesuaian Friedewald Formula     dengan Pengukuran Direk LDL-C .....</b>	<b>15</b>
BAB III.....	19

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	19
<b>3.1 Kerangka Teori.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2 Kerangka Konsep .....</b>	<b>20</b>
3.3. Hipotesis Penelitian.....	20
BAB IV .....	21
METODE PENELITIAN.....	21
<b>4.1 . Desain Penelitian.....</b>	<b>21</b>
<b>4.2. Waktu dan tempat penelitian.....</b>	<b>21</b>
<b>4.3. Populasi dan sampel penelitian .....</b>	<b>21</b>
<b>4.4. Perkiraan besar sampel .....</b>	<b>21</b>
<b>4.5 . Kriteria inklusi.....</b>	<b>22</b>
<b>4.6. Metode pengumpulan sampel .....</b>	<b>23</b>
<b>4.7. Izin subjek penelitian .....</b>	<b>23</b>
<b>4.8. Teknik pemeriksaan .....</b>	<b>23</b>
<b>4.9. Definisi operasional dan kriteria objektif.....</b>	<b>24</b>
<b>4.10. Analisa data .....</b>	<b>25</b>
<b>4.11. Alur penelitian .....</b>	<b>26</b>
BAB V.....	27
HASIL PENELITIAN.....	27
<b>5.1. Karakteristik Subjek.....</b>	<b>27</b>

<b>5.2. Kesesuaian antara LDL direk dengan LDL FF .....</b>	<b>30</b>
<b>5.3 Kesesuaian LDL Direk dengan LDL FF menurut jenis kelamin, IMT, dan WC .....</b>	<b>32</b>
5.3.1 Kesesuaian LDL Direk dengan LDL FF (NCEP ATP III) menurut Jenis Kelamin .....	32
5.3.2 Kesesuaian LDL Direk dengan LDL FF (NCEP ATP III) menurut Obesitas (IMT) .....	34
5.3.3 Kesesuaian LDL Direk dengan LDL FF (NCEP ATP III) menurut Obesitas (WC) .....	35
<b>BAB VI .....</b>	<b>37</b>
<b>PEMBAHASAN.....</b>	<b>37</b>
<b>BAB VII.....</b>	<b>40</b>
<b>PENUTUP.....</b>	<b>40</b>
<b>7.1. Ringkasan .....</b>	<b>40</b>
<b>7.2. Kesimpulan .....</b>	<b>40</b>
7.3. Saran.....	40
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>41</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur trigliserida.....	7
Gambar 2.2 Perubahan metabolisme lipid pada pasien obesitas.....	16
Gambar 5.1 Kesesuaian Kadar LDL FF dengan LDL Direk .....	31
Gambar 5.2 Kesesuaian Kategori (NCEP ATP III) dari LDL FF dengan LDL Direk .....	32

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi kolesterol LDL, Kolesterol Total, dan HDL (mg/ dl) berdasarkan NCEP ATP III .....	9
Tabel 5.1	Karakteristik Subjek Penelitian (n=98) .....	28
Tabel 5.2	Klasifikasi LDL Direk (NCEP ATP III).....	29
Tabel 5.3	Klasifikasi LDL FF (NCEP ATP III) .....	29
Tabel 5.4	Perbandingan LDL direk dengan LDL FF.....	30
Tabel 5.5	Kesesuaian LDL Direk dengan LDL FF (NCEP ATP III) .....	30
Tabel 5.6	Kesesuaian LDL direk dengan LDL FF (NCEP ATP III) menurut jenis kelamin .....	33
Tabel 5.7	Kesesuaian LDL direk dengan LDL FF (NCEP ATP III) menurut obesitas (IMT).....	34
Tabel 5.8	Kesesuaian LDL direk dengan LDL FF (NCEP ATP III) menurut obesitas (WC).....	35

## DAFTAR SINGKATAN

VLDL	: very low-density lipoprotein
IDL	: intermediate-density lipoprotein,
HDL	: high-density lipoprotein
LDL	: low-density lipoprotein
LDL-C	: low-density lipoprotein cholesterol
FF	: Friedewald Formula
Apo	: Apolipoprotein
HSL	: hormon-sensitif lipase
TG	: trigliserida
NCEP-ATP	: National Cholesterol Education Program- adult treatment panel III
AHA	: American Heart Association
ACC	: American College of Cardiology
HbA1c	: Hemoglobin A1c
BMI	: Body mass index
CETP	: cholesteryl ester transfer protein
ECLIA	: electro-chemiluminescence immunoassay

## ABSTRAK

### **Henny Stephani: Kesesuaian Hasil Friedewald Formula Dengan Pemeriksaan LDL Direk Pada Subjek Muda Non Diabetes serta Faktor-Faktor yang Mempengaruhi**

**Latar Belakang :** Lipid (lemak) adalah substansi yang esensial bagi kehidupan manusia. Secara kimia, lipid adalah senyawa yang menghasilkan asam lemak setelah hidrolisis. Karena lipid bersifat tidak larut pada lingkungan air, maka transport lipid dalam plasma terjadi melalui suatu bentuk kompleks makromolekul yang disebut lipoprotein. Lipoprotein plasma dibagi menjadi tujuh kelas berdasarkan ukuran, komposisi lipid dan apolipoprotein (*chylomicron*, *chylomicron remnants*, *very low-density lipoprotein* (VLDL), *intermediate-density lipoprotein* (IDL), *high-density lipoprotein* (HDL), *low-density lipoprotein* (LDL), dan lipoprotein (a). LDL merupakan produk hasil hidrolisis IDL, dimana 80% partikel terdiri dari lipid dan 20% protein. Kadar LDL dalam darah dikenal sebagai faktor penting dalam penyakit aterosklerotik. Pemeriksaan kolesterol LDL dapat diukur dengan 2 metode yang digunakan secara umum yaitu pemeriksaan direk dan dengan menggunakan Friedewald formula (FF). FF ini mendeskripsikan formula untuk memperkirakan nilai LDL-C dengan



menggunakan kolesterol total, *high-density* lipoprotein (HDL-C) dan trigliserida. Adanya perbedaan hasil antara LDL dan FF, maka pada tahun 1995 para ahli *National Cholesterol Education Program* merekomendasikan pemeriksaan LDL-C direk namun metode ini mahal dan tidak tersedia di semua tempat terutama yang berpenghasilan rendah sehingga pada kondisi tersebut, FF dapat dipertimbangkan untuk mengukur kadar kolesterol LDL.

**Tujuan :** Untuk mengetahui kesesuaian antara hasil pemeriksaan LDL dengan Friedewald formula LDL direk pada subjek dewasa muda non diabetes

**Metode :** Jenis penelitian ini menggunakan desain cross sectional yang dilakukan mulai Januari 2021 sampai jumlah sampel memenuhi. Populasi dari penelitian ini adalah semua mahasiswa PPDS Universitas Hasanuddin Makassar yang memenuhi kriteria penelitian (kriteria inklusi). Data dianalisis secara deskriptif. Analisis statistik dilakukan menggunakan SPSS versi 25.

**Hasil :** Penelitian ini dilakukan pada subyek dengan rentang usia 25-39 tahun dan tidak menderita diabetes mellitus, tidak mempunyai riwayat konsumsi obat kortikosteroid lama dan obat penurun kolesterol yang dilakukan sejak Februari 2021 hingga Maret 2021. Jumlah sampel penelitian yang memenuhi kriteria penelitian sebanyak 97 subjek non diabetes. Kadar LDL Direk subyek bervariasi antara 47 - 212 dengan rerata  $136,1 \pm 35,6$ . Kadar LDL FF subyek bervariasi antara 40,6 - 203,4 dengan rerata  $130,1 \pm 34,4$ . Terdapat kesesuaian hasil yang signifikan antara LDL FF dengan LDL Direk ( $p < 0,001$ ). Berdasarkan nilai Kappa, maka tingkat kesesuaiannya adalah 71,5%. Pada penelitian ini dilakukan analisis

terhadap pengaruh variabel bebas seperti jenis kelamin dan obesitas berdasarkan IMT maupun WC dan didapatkan hasil bahwa variabel bebas tidak mempengaruhi kesesuaian antara hasil pemeriksaan LDL direk dengan LDL FF.

**Kesimpulan** : Terdapat kesesuaian hasil yang signifikan antara LDL FF dengan LDL direk.

**Kata Kunci** : LDL Direk, Friedewald Formula, Non DM, Dewasa Muda

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Lipid (lemak) adalah substansi yang esensial bagi kehidupan manusia. Secara kimia, lipid adalah senyawa yang menghasilkan asam lemak setelah hidrolisis. Beberapa fungsi lemak antara lain adalah untuk penyimpanan energi dan sumber bahan bakar metabolik, membantu pencernaan, sebagai hormon atau prekursor hormon, sebagai komponen fungsional dan struktural pada membran sel. Karena lipid bersifat tidak larut pada lingkungan air, maka transport lipid dalam plasma terjadi melalui suatu bentuk kompleks makromolekul yang disebut lipoprotein. Lipoprotein plasma dibagi menjadi tujuh kelas berdasarkan ukuran, komposisi lipid dan apolipoprotein (*chylomicron*, *chylomicron remnants*, *very low-density lipoprotein* (VLDL), *intermediate-density lipoprotein* (IDL), *high-density lipoprotein* (HDL), *low-density lipoprotein* (LDL), dan lipoprotein (a). Sekitar 60% kolesterol total dalam plasma dari subjek berpuasa dibawa oleh LDL. LDL merupakan produk hasil hidrolisis IDL, dimana 80% partikel terdiri dari lipid dan 20% protein. Kadar LDL dalam darah dikenal sebagai faktor penting dalam penyakit aterosklerotik.<sup>1-3</sup> Kelainan metabolisme lipid yang dikenal sebagai dislipidemia yaitu suatu kondisi dimana terjadi peningkatan kolesterol total, kolesterol LDL dan/trigliserida, serta penurunan kolesterol HDL. Diagnosis dislipidemia ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium.<sup>4</sup>

Pemeriksaan kolesterol LDL dapat diukur dengan 2 metode yang digunakan secara umum yaitu pemeriksaan direk dan dengan menggunakan

Friedewald formula (FF). FF ini mendeskripsikan formula untuk memperkirakan nilai LDL-C dengan menggunakan kolesterol total, *high-density* lipoprotein (HDL-C) dan trigliserida.<sup>5</sup> Formula ini diperkenalkan empat dekade yang lalu, karena pemeriksaan ultrasentrifugasi kolesterol LDL memakan waktu lama, mahal dan tidak tersedia untuk praktis klinis. Namun, Friedewald dan rekannya, mengakui bahwa formula ini tidak bisa digunakan pada trigliserida > 400 mg/dl. Selain itu, kadar trigliserida dipengaruhi oleh konsumsi makanan sehingga pemeriksaannya harus dilakukan dalam keadaan puasa.<sup>4</sup> Adanya perbedaan hasil antara LDL dan FF, maka pada tahun 1995 para ahli *National Cholesterol Education Program* merekomendasikan pemeriksaan LDL-C direk namun metode ini mahal dan tidak tersedia di semua tempat terutama yang berpenghasilan rendah sehingga pada kondisi tersebut, FF dapat dipertimbangkan untuk mengukur kadar LDL-C.<sup>6</sup>

Penelitian oleh Khan dkk<sup>7</sup> pada 232 subyek dewasa didapatkan hasil adanya korelasi positif sedang dan kesesuaian yang signifikan antara LDL FF dengan LDL direk. Oleh karena itu, LDL FF masih berguna di negara berkembang untuk beberapa waktu ke depan karena hemat biaya. Penelitian oleh Basaran<sup>8</sup> yang membandingkan antara beberapa formula untuk kalkulasi kolesterol LDL dan didapatkan hasil bahwa pemeriksaan kolesterol LDL dengan menggunakan FF didapatkan hasil yang lebih rendah terutama pada pasien risiko tinggi penyakit kardiovaskular. Rendahnya kadar LDL didapatkan pada pasien dengan kolesterol LDL rendah (<100 mg/dl) dan kadar trigliserida tinggi (150-400 mg/dl). Penelitian oleh Sung dkk<sup>9</sup> pada 147.043 orang Korea dewasa muda

dan sehat dengan mengeksklusi subyek dengan LDL FF <0 dan kadar TG  $\geq$ 400 mg/dl didapatkan hasil pengukuran LDL direk dan LDL FF berkorelasi baik namun perbedaan hasil LDL FF sekitar 15 mg/dl lebih rendah dibandingkan LDL direk yang mana perbedaan ini dianggap relatif kecil dan meningkat pada kadar TG yang lebih tinggi

Penelitian oleh Choukem dkk<sup>6</sup> pada 2500 subyek dewasa menunjukkan terdapat perbedaan antara FF dengan LDL direk dimana perbedaan tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya syarat puasa 9-12 jam, analisis kadar kolesterol total, HDL, dan trigliserida begitupun dengan penyakit dasar subyek. Penelitian oleh Warade dkk<sup>10</sup> pada subyek umur >18 tahun didapatkan hasil FF lebih rendah dari LDL direk namun memiliki korelasi yang positif antara LDL direk dengan LDL FF. Faktor yang dapat mempengaruhi kadar trigliserida dan profil lipid lainnya adalah obesitas sehingga secara tidak langsung mempengaruhi kesesuaian antara FF dan pengukuran direk LDL-C. Obesitas dikaitkan dengan peningkatan massa jaringan adiposa, produksi hormon-hormon dalam konsentrasi yang tinggi dan dengan demikian dapat berdampak signifikan pada metabolisme makronutrien. Hormon dalam hal ini adipokin dapat berinteraksi dengan modulator energi jangka panjang seperti insulin. Hal ini yang dianggap sebagai penyebab perubahan metabolisme lipid pada pasien obesitas.<sup>11</sup> Pada perempuan dengan obesitas, kadar trigliserida dalam darah lebih rendah karena perempuan mensekresi lebih banyak *TG-rich VLDL particles* yang sejalan dengan bersihan VLDL-TG yang dimediasi lipoprotein lipase. Jalur pensinyalan

estrogen memiliki efek pleotropik pada beberapa jaringan dan jalur metabolisme lipid dan lipoprotein.<sup>12</sup>

Karena pada penelitian sebelumnya didapatkan ketidaksesuaian hasil perhitungan LDL FF dengan pemeriksaan LDL direk sehingga peneliti tertarik untuk menilai kesesuaian antara perhitungan LDL FF dengan hasil pemeriksaan LDL *direct* pada pasien non-diabetes.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah yang diajukan adalah:  
Apakah terdapat kesesuaian hasil LDL Formula Friedewald dengan pemeriksaan LDL Direk beserta faktor-faktor apa yang mempengaruhinya ?

## 1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui kesesuaian antara hasil pemeriksaan LDL direk dengan Friedewald formula pada subjek dewasa muda non diabetes.
2. Untuk mengetahui Faktor-faktor apa saja yang mempengaruhi kesesuaian hasil LDL Formula Friedewald dengan pemeriksaan LDL Direk

## 1.4. Manfaat Penelitian

Friedewald Formula dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan LDL bila pemeriksaan LDL direk tidak tersedia.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Definisi**

Lipid terdiri dari kelompok senyawa polar dan nonpolar yang mencakup trigliserida (TG), digliserida, monogliserida, asam lemak, fosfolipid, dan sterol.<sup>5,13</sup> Lipid merupakan substansi lemak yang harus berikatan dengan molekul protein agar dapat larut dalam darah yang dikenal dengan nama apolipoprotein yang sering disingkat dengan nama apo. Senyawa lipid dengan apolipoprotein dikenal sebagai lipoprotein. Kolesterol LDL merupakan lipoprotein aterogenik utama dan dijadikan target utama untuk penatalaksanaan dislipidemia. Kolesterol serum dan lipoprotein serta apolipoprotein semuanya berkaitan dengan risiko penyakit kardiovaskular. Dalam proses terjadinya aterosklerosis semua fraksi lipid mempunyai peranan yang penting dan erat kaitannya antara satu dengan yang lain.<sup>4</sup>

#### **2.2. Komponen dari Lipid**

##### **- Kolesterol *Low Density Lipoprotein***

Kolesterol LDL, atau kolesterol lipoprotein densitas rendah adalah lemak yang beredar dalam darah yang memindahkan kolesterol ke seluruh tubuh ke tempat yang dibutuhkan untuk perbaikan sel dan menyimpannya di dalam dinding arteri. Karena kolesterol dan trigliserida tidak larut dalam air, maka harus berikatan dengan protein yang bersifat hidrofilik sehingga dapat mengalir dalam darah. Partikel LDL terbuat dari monolayer fosfolipid, kolesterol tidak teresterifikasi membentuk membran

permukaan, dan ester asam lemak kolesterol membentuk inti hidrofobik. Satu salinan protein apo-B hidrofobik tertanam dalam membran, memediasi pengikatan partikel LDL ke reseptor permukaan sel tertentu. Fungsi reseptor LDL diperlukan untuk pengambilan LDL dari darah ke dalam hepatosit. Defek pada fungsi reseptor LDL dapat menyebabkan hiperkolesterolemia, yang dikenal sebagai hiperkolesterolemia familial, suatu kelainan autosomal dominan. Karena reseptor LDL pada permukaan hepatosit diperlukan untuk pengikatan dan pengambilan molekul LDL berikutnya dalam darah, penurunan jumlah reseptor LDL genetik akan menyebabkan penurunan kemampuan hepatosit untuk menyerap LDL dan meningkatkan LDL dalam darah. Jika mutasi heterozigot, beberapa reseptor LDL akan ada pada hepatosit; dengan demikian, LDL biasanya sekitar 300 mg/dL. Namun, mutasi homozigot akan mengakibatkan tidak adanya reseptor LDL pada hepatosit, sehingga meningkatkan kadar kolesterol LDL menjadi 1000 mg/dL. Partikel LDL mengikat reseptor LDL pada membran plasma, membentuk kompleks reseptor-ligan yang diinternalisasi dalam lubang berlapis klathrin yang menjepit menjadi vesikel berlapis. Setelah endositosis, partikel LDL dan reseptornya diinternalisasi oleh endositosis yang diperantarai reseptor dan didegradasi oleh lisozim. Lapisan clathrin mengalami depolimerisasi, membentuk endosom awal yang menyatu dengan endosom akhir di mana pH rendah menyebabkan partikel LDL terdisosiasi dari reseptor LDL. Dalam lisozim,

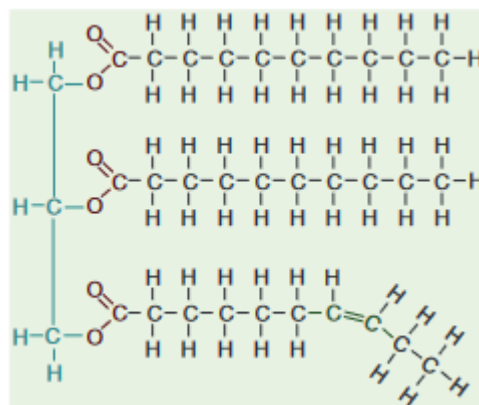


protein apo-B dari LDL didegradasi menjadi asam amino, dan kolesterol ester dihidrolisis menjadi asam lemak dan kolesterol.<sup>14-16</sup>

- Kolesterol *High Density Lipoprotein*

HDL merupakan kelompok partikel heterogen yang berbeda dalam kepadatan, ukuran, mobilitas elektroforesis, dan kandungan apolipoprotein. Apolipoprotein HDL utama adalah ApoA-I dan ApoA-II, dan keduanya diperlukan untuk biosintesis HDL normal. ApoA-I disintesis di usus dan hati, membentuk sekitar 70% protein HDL, dan terdapat pada hampir semua partikel HDL. ApoA-II disintesis hanya di hepar, membentuk sekitar 20% protein HDL, dan terdapat pada sekitar dua pertiga partikel HDL pada manusia.<sup>17</sup>

- Trigliserida



**Gambar 2.1 Struktur trigliserida**

Trigliserida (Gambar 2.1) terdiri dari tiga asam lemak yang diesterifikasi dengan gliserol. 'Triasilgliserol' adalah nama kimianya tetapi lebih dikenal sebagai 'trigliserida'. Trigliserida adalah lemak makanan utama yang dihidrolisis di usus

oleh lipase menjadi asam lemak dan monogliserida. Monogliserida mengalami re-esterifikasi dalam enterosit dan digabungkan menjadi kilomikron. Tempat utama sintesis trigliserida endogen adalah hati dan jaringan adiposa. Dalam keadaan normal, trigliserida hati disekresikan dalam VLDL. Dalam kondisi tertentu, trigliserida terakumulasi dalam hepatosit, menyebabkan steatosis hepatis. Trigliserida jaringan adiposa merupakan simpanan energi utama tubuh. Asam lemak dimobilisasi dari trigliserida jaringan adiposa oleh aksi hormon-sensitif lipase (HSL), yang diaktifkan oleh glukagon dan adrenalin (epinefrin) dan dihambat oleh insulin.<sup>18</sup>

Alat evaluasi utama untuk dislipidemia adalah panel lipid puasa yang terdiri dari kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida. Terdapat beberapa perdebatan tentang pada usia berapa skrining dislipidemia harus dimulai. *United States Preventive Service Task Force* merekomendasikan skrining untuk semua pria berusia 35 tahun ke atas serta pria berisiko tinggi berusia 20 hingga 35 tahun. Selain itu semua wanita berusia 45 tahun ke atas serta individu berisiko tinggi berusia 20 hingga 45 tahun juga direkomendasikan. Rekomendasi lain menyarankan pemeriksaan panel lipid puasa untuk semua individu berusia 20 hingga 78 tahun setidaknya setiap lima tahun jika tidak ada penyakit aterosklerotik. Klasifikasi dislipidemia dibagi menjadi lima kategori yang berbeda, menurut fenotipe Frederickson. Fenotipe I merupakan kelainan kilomikron dan akan mengakibatkan trigliserida lebih besar dari 99 persentil. Fenotipe IIa terutama terdiri dari kelainan kolesterol LDL dan akan memiliki konsentrasi kolesterol total lebih besar dari 90 persentil dan kemungkinan

apolipoprotein B lebih besar dari 90 persentil. Fenotipe IIb terdiri dari kelainan pada LDL dan kolesterol *very-low-density lipoprotein* (VLDL). Jenis ini akan menghasilkan kolesterol total dan/atau trigliserida lebih besar dari 90 persentil dan apolipoprotein lebih besar dari 90 persentil. Fenotipe III adalah kelainan pada sisa-sisa VLDL dan kilomikron, yang mengakibatkan peningkatan kolesterol total dan trigliserida lebih dari 90 persentil. Fenotipe IV terutama ketika VLDL abnormal dan akan menghasilkan kolesterol total lebih besar dari 90 persentil. Jenis ini juga dapat berupa trigliserida lebih besar dari 90 persentil dan HDL rendah. Fenotipe V adalah ketika kilomikron dan VLDL abnormal serta trigliserida lebih besar dari 99 persentil.<sup>19</sup>

Adapun klasifikasi kadar kolesterol yang sering digunakan adalah ATP III seperti yang tercantum di tabel 2.1 sebagai berikut.

**Tabel 2.1 Klasifikasi kolesterol LDL, Kolesterol Total, dan HDL (mg/ dl) berdasarkan NCEP ATP III <sup>20</sup>**

<b>LDL Cholesterol</b>	
<100	Optimal
100-129	Near optimal/above optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
≥190	Very high
<b>Total Cholesterol</b>	
<200	Desirable
200-239	Borderline high
≥240	High
<b>HDL Cholesterol</b>	
<40	Low
≥60	High

### 2.3. Metode Pengukuran - Kolesterol Low Density Lipoprotein

Pemeriksaan LDL-C saat ini menjadi pemeriksaan rutin yang dijadikan parameter pemeriksaan di seluruh dunia termasuk Amerika Serikat, Eropa dan Kanada. Konsentrasi LDL merupakan faktor penentu dari penyakit kardiovaskular. LDL dapat dihitung dengan Friedewald formula ataupun dengan metode direkt. <sup>21</sup>

- Friedewald Formula

Pada tahun 1972, Friedewald dkk menerbitkan laporan penting yang menjelaskan formula untuk memperkirakan LDL-C sebagai alternatif ultrasentrifugasi. Perhitungan sebenarnya diusulkan untuk digunakan dalam studi epidemiologi, tetapi kemudian dengan cepat diadopsi dan menjadi metode pilihan oleh laboratorium klinis rutin, sebagian karena alasan ekonomi. Laporan ini menjadi yang paling sering dikutip dalam jurnal *Clinical Chemistry*, dengan >3000 kutipan dalam dua dekade. Formula ini pada dasarnya telah menjadi tolok ukur untuk kuantifikasi rutin LDL-C. <sup>22,23</sup>

Karena VLDL membawa sebagian besar TG yang bersirkulasi, VLDL-kolesterol (VLDL-C) dapat diperkirakan dengan cukup baik dari total TG yang diukur ( $TG/5$  untuk satuan unit mg/L, atau  $TG/2.2$  untuk mmol/L). LDL-C kemudian dihitung sebagai TC (diukur HDL-C + estimasi VLDL-C). <sup>22,23</sup> Namun formula ini memiliki beberapa kelemahan. Karena kilomikron mengandung kolesterol secara proporsional lebih sedikit dibandingkan dengan TG daripada VLDL, sehingga menyebabkan perkiraan yang terlalu tinggi dari VLDL-C dan perkiraan yang terlalu rendah dari LDL-C. Karena sampel yang tidak puasa sering mengandung sisa kilomikron, perhitungan memerlukan

sampel puasa (idealnya >12 jam). Demikian pula, ketika konsentrasi TG meningkat, proporsi kolesterol terhadap TG dalam VLDL menurun, sehingga menimbulkan kesalahan. Oleh karena itu, perhitungan direkomendasikan hanya untuk sampel dengan TG <400 mg/dl. Kelemahan utama dalam menghitung LDL-C adalah bahwa variabilitas merupakan produk dari variabilitas gabungan dalam tiga pengukuran yang mendasarinya. Para Ahli NCEP mengamati di laboratorium yang berpengalaman dan terstandarisasi dengan baik bahwa total variabilitas analitis dalam LDL-C yang dihitung rata-rata 4,0%, berkisar antara 2,7% dan 6,8% untuk konsentrasi LDL-C antara 1000 dan 2250 mg/L. Banyak laboratorium rutin tidak akan mampu mencapai kinerja analitis yang diperlukan menggunakan perhitungan Friedewald, dan merekomendasikan pengembangan metode langsung yang lebih tepat.<sup>22,23</sup>

Rumus untuk estimasi VLDL-C didasarkan pada asumsi bahwa komposisi sampel seragam, yaitu hubungan yang relatif konsisten antara VLDL-C dan TG. Selama beberapa tahun terakhir, beberapa penelitian menyelidiki penerapan rumus Friedewald pada pasien dengan dislipidemia sekunder. Kondisi yang akan dibahas di bawah ini, ditandai oleh peningkatan TG yang diketahui membuat perhitungan Friedewald kurang akurat.<sup>22,23</sup>

- Pengukuran direct dari LDL-C

*American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) 2018 mengakui pentingnya estimasi LDL-C yang akurat. Pedoman tersebut memberikan rekomendasi Kelas IIA dalam mengukur LDL-C langsung atau menggunakan estimasi LDL-C alternatif (persamaan Martin/Hopkins)*

pada pasien dengan nilai LDL-C di bawah 70 mg/dL. Uji direk LDL-C yang tersedia secara komersial menggunakan metode *chemical-based methods* bukan ultrasentrifugasi, dan memiliki sensitifitas yang terbatas. Pemeriksaan uji direk LDL-C dengan *chemical-based methods* tidak terstandarisasi dan dalam beberapa kasus memiliki sensitifitas yang lebih rendah dibandingkan Friedewald formula. Miller dkk<sup>15</sup> melaporkan pengukuran LDL-C direk yang tidak akurat. Total kesalahan penilaian LDL-C berkisar antara 13,3-13,5% pada individu sehat, dan 26,6% hingga 31,9% pada mereka yang diketahui memiliki penyakit kardiovaskular atau dislipidemia. Penelitian ini menyimpulkan bahwa pemeriksaan ini gagal mencapai tujuan akurasi standar. Selain itu pengukuran direk untuk LDL-C membutuhkan biaya tinggi dan tidak tersedia di banyak laboratorium.<sup>24</sup> Namun salah satu keuntungan dari pengukuran LDL-C direk adalah hasilnya tidak dipengaruhi oleh komponen profil lipid lainnya, seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Cohen dkk<sup>17</sup> yang membandingkan kesesuaian antara pengukuran LDL-C dengan metode direk dan juga Friedewald formula. Penelitian ini menjelaskan bahwa perbedaan antara pengukuran keduanya dipengaruhi oleh kadar trigliserida dimana pengukuran LDL-C dengan Friedewald formula tidak sesuai pada pasien dengan kadar trigliserida yang tidak normal.

#### **2.4 Kesesuaian Friedewald Formula dan Pengukuran Direk**

Penelitian yang dilakukan oleh Mendes de Cordova dkk<sup>19</sup> bertujuan untuk menilai kinerja metode homogen untuk pengukuran LDL-C langsung, dibandingkan dengan perkiraan LDL-C dengan menggunakan rumus Friedewald.

Menilai hasil menurut tingkat kolesterol total yang berbeda, perkiraan LDL-C melalui rumus Friedewald diamati memiliki korelasi yang sangat signifikan ( $p < 0,001$ ), dibandingkan dengan metode langsung. Namun, koefisien korelasi antara 2 metode tidak terlalu dekat (0,6105 hingga 0,7822). Faktanya, rumus Friedewald memiliki penyimpangan atau bias positif dalam kaitannya dengan metode langsung. Bias ini tidak terlalu menonjol dengan kadar kolesterol total antara 70 dan 150 mg/dL (deviasi rata-rata  $7 \pm 21$  mg/dL), atau dengan kadar kolesterol total antara 151 dan 200 mg/dL ( $8 \pm 14,5$  mg/dL). Namun, dari kadar kolesterol total antara 201 hingga 250 mg/dL dan seterusnya, penyimpangan ini cenderung meningkat, dengan rata-rata  $10 \pm 15,3$  mg/dL. Demikian pula dengan kadar kolesterol total  $> 250$  mg/dL, terjadi bias positif sebesar  $10 \pm 20,4$  mg/dL. Oleh karena itu, jika seorang pasien memiliki kadar LDL-C 125 mg/dL pada metode langsung, hasilnya dengan menggunakan perkiraan rumus Friedewald bisa menjadi 139 mg/dL, mengingat persamaan regresi linier yang diperoleh untuk kadar kolesterol total antara 201 dan 250 mg/dL ( $y = 0,6039 x + 63,7$ ). Oleh karena itu, meskipun tidak signifikan secara statistik namun secara teoritis, kadar LDL-C dari sebagian populasi dapat berpindah dari nilai yang diinginkan ( $< 130$  mg/dL) ke nilai batas (130-159 mg/dL), yang harus dikontrol dengan diet dan bahkan pengobatan dengan statin. Demikian pula, pasien yang diklasifikasikan dalam nilai batas melalui metode langsung dapat masuk ke kisaran nilai tinggi (160-189 mg/dL) melalui perhitungan perkiraan dengan menggunakan rumus Friedewald.<sup>25</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Sung dkk<sup>19</sup> bertujuan untuk membandingkan kadar LDL-C yang diukur dengan Friedewald formula dan

pengukuran direk. Penelitian ini menjelaskan bahwa kedua pengukuran ini sesuai namun terdapat perbedaan kadar LDL-C sebesar 15 mg/dL apabila kadar TG pasien diatas batas normal. Penelitian ini menjelaskan bahwa sensitifitas FF untuk mengukur kadar LDL-C >100 mg/dL sebesar 79.2% pada pasien dengan kadar TG diatas normal.<sup>9</sup>

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Kannan dkk<sup>12</sup> melaporkan bahwa LDL yang dihitung dengan Friedelwald Formula tidak mencerminkan kadar LDL (dibandingkan dengan LDL yang diukur secara langsung) pada tingkat LDL yang lebih rendah dan tingkat TG yang lebih tinggi. Namun, FF menaikkan kadar LDL pada strata LDL yang lebih tinggi. Penelitian ini mencatat bahwa jika perkiraan LDL Friedewald <70 mg/dl, median LDL yang diukur secara langsung adalah 9,0 mg/dl lebih tinggi (persentil ke-5-95, 1,8-15,4 mg/dl) ketika kadar TG 150-199 mg/dl dan 18,4 mg/dl lebih tinggi (persentil ke-5-95, 6,6-36,0 mg/dl) ketika kadar TG 200-399 mg/dl. Hasil penelitian ini menjadi relevan secara klinis dalam dua cara. Pasien yang LDL-nya diabaikan dapat menyebabkan keterlambatan dalam memulai terapi penurun lipid yang memadai pada pasien berisiko tinggi karena praktisi dituntun untuk percaya bahwa LDL yang dihitung memang rendah, padahal sebenarnya tidak. Di sisi lain, ketika LDL terlalu tinggi pada tingkat yang lebih tinggi, menempatkan pasien pada strata risiko yang lebih tinggi, itu menghasilkan terapi farmakologis yang tidak perlu. Pemeriksaan ulang LDL dengan standar, teknik uji langsung, terutama pada pasien dengan TG>200 dan LDL <70 atau>130 dapat dengan tepat mengelompokkan risiko.<sup>21</sup>



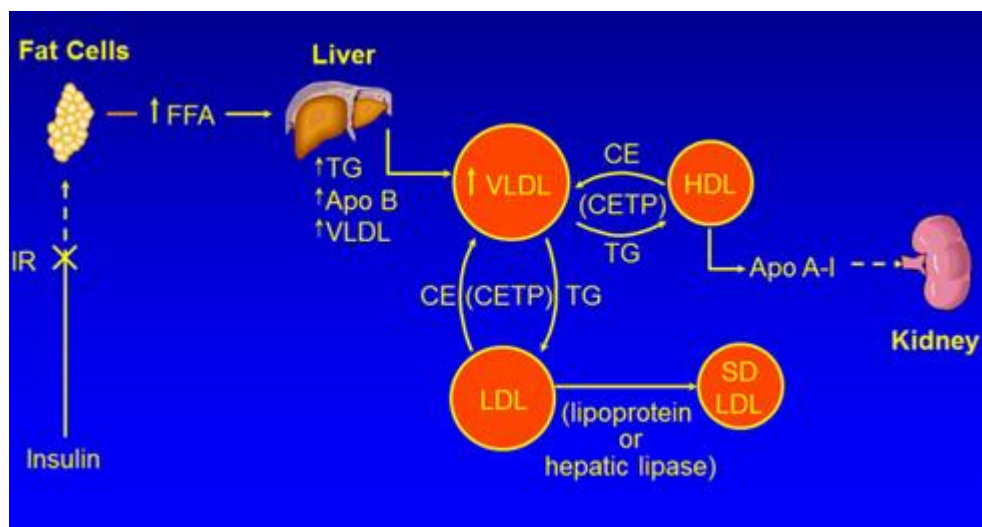
## 2.5 Faktor yang Mempengaruhi Kesesuaian Friedewald Formula dengan Pengukuran Direk LDL-C

Penelitian yang dilakukan oleh Choukem dkk<sup>20</sup> menjelaskan bahwa terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi kesesuaian antara pengukuran direk dengan FF diantaranya adalah durasi puasa, analisis komponen lipid seperti TG, LDL-C, HDL-C, dan juga penyakit penyerta.<sup>6</sup>

Viera dkk. melaporkan bahwa perbedaan LDL-C lebih tinggi pada pasien dengan HbA1c >8% dibandingkan dengan HbA1c <8%. Sebaliknya, Kopfholz dkk melaporkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara LDL-C Friedewald dan direk pada pasien sindrom metabolik dengan kadar trigliserida <150 mg/dL dan >150 mg/dL.<sup>26</sup> Namun penelitian yang dilakukan oleh Keti dkk melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan secara signifikan antara hasil LDL yang diukur melalui metode direk dengan yang diukur dengan FF. Penelitian ini menjelaskan bahwa hal ini kemungkinan disebabkan oleh kadar TG yang tidak diukur pada kedua kelompok.<sup>27</sup>

Packard dkk melaporkan bahwa peningkatan trigliserida plasma berdampak pada gangguan bersihan *triglycerides rich lipoprotein* seperti VLDL dan kilomikron.<sup>28</sup> Quispe dkk melaporkan bahwa pada kasus ini, partikel LDL yang diperkaya trigliserida mengalami hidrolisis melalui lipoprotein lipase atau lipase hepar, sehingga mengurangi ukuran partikel LDL. Penelitian ini menjelaskan bahwa rasio TG/HDL-C merupakan pemeriksaan yang baik untuk dapat mengukur partikel LDL yang kecil.<sup>29</sup> Sama halnya dengan *hypoalphalipoproteinemia* (HA). Rendahnya tingkat HDL atau HA, mencakup

berbagai kondisi, mulai dari ringan sampai berat dimana konsentrasi alpha lipoprotein atau HDL berkurang.<sup>30</sup> Meskipun indikasi klasik untuk pengukuran LDL-C direk adalah TG > 400 mg/dL, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa untuk nilai TG yang lebih rendah, FF tidak dapat diandalkan. Pada kasus dimana TG >180 mg/dL, FF sudah menunjukkan perbedaan yang signifikan (nilai LDL-c terlalu tinggi) jika dibandingkan dengan metode pengukuran direk.<sup>11</sup>



**Gambar 2.2 Perubahan metabolisme lipid pada pasien obesitas**

Faktor yang dapat mempengaruhi kadar trigliserida dan profil lipid lainnya adalah IMT sehingga secara tidak langsung mempengaruhi kesesuaian antara FF dan pengukuran direk LDL-C. Organ endokrin akan memproduksi adipokin seperti leptin, adiponektin, visfatin, resistin, apelin dan lainnya yang memodulasi proses metabolisme dalam tubuh. Karena obesitas dikaitkan dengan peningkatan massa jaringan adiposa, hormon-hormon diproduksi dalam konsentrasi yang tinggi dan dengan demikian dapat berdampak signifikan pada metabolisme makronutrien. Lebih lanjut, adipokin ini dapat berinteraksi dengan modulator

energi jangka panjang seperti insulin. Hal ini yang dianggap sebagai penyebab perubahan metabolisme lipid pada pasien obesitas. Resistensi insulin menggambarkan gangguan penyerapan glukosa yang diinduksi insulin dan metabolisme di adiposit dan otot rangka, dan gangguan penekanan produksi glukosa hati. Resistensi insulin bukan hanya sebagai faktor utama diabetes tipe-2 tetapi juga terkait dengan sejumlah besar gangguan patofisiologis lainnya termasuk hipertensi, hiperlipidemia, dan aterosklerosis. Terdapat sejumlah kelainan berbeda yang berkontribusi terhadap dislipidemia yang terlihat pada pasien dengan obesitas (gambar 2.2). Abnormalitas ini diakibatkan oleh kombinasi asam lemak bebas yang lebih besar ke hati dari peningkatan adipositas total dan visceral, resistensi insulin, dan keadaan pro-inflamasi, yang diinduksi oleh makrofag yang menginfiltrasi jaringan lemak. Abnormalitas yang utama yaitu kelebihan produksi partikel VLDL oleh hati, yang merupakan kontributor penting untuk peningkatan kadar trigliserida serum. Selain produksi berlebih dari *triglycerides rich lipoprotein* oleh hepar dan usus, ada juga kelainan pada metabolisme selanjutnya dari lipoprotein ini, yang berkontribusi terhadap peningkatan trigliserida. Pasien yang mengalami obesitas mengalami peningkatan kadar Apo C-III. Ekspresi Apo C-III dihambat oleh insulin dan oleh karena itu resistensi insulin yang terjadi pada pasien dengan obesitas dapat menyebabkan peningkatan Apo C-III. Apo C-III adalah penghambat aktivitas lipoprotein lipase dan dengan demikian dapat mengurangi bersihan *triglycerides rich lipoprotein*. Peningkatan *triglycerides rich lipoprotein* pada gilirannya memiliki efek pada lipoprotein lain (gambar 3). Secara khusus, *cholesterol ester transport protein*

(CETP) memediasi pertukaran equimolar trigliserida dari VLDL kaya trigliserida dan kilomikron untuk kolesterol dari LDL dan HDL.<sup>31,32</sup> Namun penelitian yang membahas mengenai kesesuaian friedewald formula dengan pengukuran direk LDL-C pada pasien obesitas sangat terbatas. Penelitian yang dilakukan oleh Knopfholz dkk pada pasien dengan sindrom metabolik menjelaskan bahwa pengukuran LDL-C melalui FF sudah sesuai dengan pengukuran melalui metode direk.<sup>11</sup>

Selain itu, seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, kesesuaian kadar LDL-C yang diukur dengan metode direct dan friedewald formula dipengaruhi oleh puasa. Pedoman saat ini menyarankan diagnosis hipertrigliseridemia berdasarkan tingkat puasa di mana lama puasa direkomendasikan adalah 9-12 jam. Pada pasien yang tidak puasa sesuai dengan yang direkomendasikan, maka kadar LDL-C yang diukur dengan FF juga dapat berubah karena menggunakan trigliserida dalam komponen formula.<sup>8,33</sup>