

Perbandingan Pengukuran Kadar LDL Kolesterol Menggunakan Formula Friedewald dan Anandaraja dengan Metode *Direct*

Bayu Putra Danan Jaya¹, Endang L. Widiastuti¹, Endang Nurcahyani¹, Maria Susanti²

¹Fakultas MIPA, Universitas Lampung

²Laboratorium RS Handayani, Kotabumi

Abstrak

Kadar LDL kolesterol merupakan salah satu penanda terkuat bagi aterosklerosis dan prediktor bagi penyakit jantung koroner. Kadar LDL dapat diukur menggunakan metode *direct* maupun dihitung menggunakan formula Friedewald dan Anandaraja yang memiliki banyak keterbatasan. Penelitian ini dilakukan untuk memvalidasi penggunaan kedua formula tersebut pada populasi masyarakat Lampung. Penelitian ini bersifat deskriptif-analitik. Pengamatan dilakukan pada 1.153 sampel dengan kadar trigliserida ≤ 400 mg/dl yang diperoleh dari data rekam medis laboratorium RSUDAM pada kurun waktu Januari-Maret 2012. Sampel dikelompokkan ke dalam 4 kelompok, berdasarkan *cut off point* NCEP ATP III. Total kolesterol, trigliserida, HDL kolesterol dan LDL metode *direct* diukur menggunakan spektrofotometer dengan prinsip *enzymatic colorimetric*. Hasil pengukuran kadar LDL metode *direct* kemudian dibandingkan dengan hasil pengukuran menggunakan formula Friedewald dan Anandaraja. Kadar LDL metode *direct* lebih rendah secara signifikan bila dibandingkan dengan kadar LDL metode Friedewald dan Anandaraja pada berbagai konsentrasi kolesterol dan trigliserida. Korelasi terbaik antara kadar LDL metode *direct* dan Friedewald dan Anandaraja terjadi pada kadar kolesterol ≥ 240 mg/dL dan kadar trigliserida ≥ 200 mg/dL. Pengukuran kadar LDL menggunakan metode *direct* dan perhitungan menggunakan formula Friedewald dan Anandaraja berbeda secara signifikan pada berbagai kadar kolesterol dan trigliserida.

Katakunci: Formula Anadaraja, formula Friedewald, LDL, metode *direct*

Comparison of Friedewald and Anandaraja Formula with Direct Measurement of Low Density Lipoprotein Cholesterol

Abstract

LDL cholesterol is one of the strongest marker for atherosclerosis and predictor of coronary heart disease. LDL levels can be measured using direct methods or calculated using the Friedewald and Anandaraja formulas which have many limitations. This study was conducted to validate the use of both formulas in the Lampung population. This research is a descriptive-analytic. Observations were conducted on 1.153 samples with triglyceride levels ≤ 400 mg/dL obtained from medical laboratory record of RSUDAM in the period from January to March 2012. The samples were divided into 4 groups, based on cut of point NCEP ATP III. Total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol and direct LDL methods were measured using a spectrophotometer with the enzymatic colorimetric principle. The result of measurement of LDL level of direct method then compared with result of measurement use formula Friedewald and Ananda raja. Direct LDL method was significantly lower when compared to LDL levels of Friedewald and Ananda raja methods in various concentrations of cholesterol and triglycerides. The best correlation between LDL levels of direct and Friedewald and Ananda raja methods occurred at cholesterol levels ≥ 240 mg/dL and triglyceride levels ≥ 200 mg/dL. Measurement of LDL levels using direct and calculation methods using Friedewald and Anandaraja formula differed significantly in various cholesterol and triglyceride levels.

Keywords: Anadaraja formula, direct method, Friedewald formula and LDL

Korespondensi :Bayu Putra Danan Jaya, alamat Perum Beringin Raya Blok D7 No. 21 Kemiling Bandar Lampung, HP 085669753371, email b4yupoetra@gmail.com

Pendahuluan

Peningkatan kadar *low density lipoprotein* (LDL) telah diketahui sebagai salah satu faktor resiko aterogenik dengan nilai prediksi yang tinggi bagi penyakit jantung koroner.¹ Berbagai penelitian, baik epidemiologi maupun klinis telah membuktikan hal ini.^{2,3} Oleh karena itu, *The National Cholesterol Education Programe* (NCEP) menggunakan kadar LDL sebagai dasar dalam pengobatan dan penentuan kategori resiko pasien.⁴ Metode standar untuk pemeriksaan LDL adalah *betta quantification* (BQ-LDL),

namun metode ini memerlukan peralatan yang canggih dan biaya yang mahal sehingga tidak dapat digunakan dalam pemeriksaan laboratorium rutin. Saat ini telah tersedia metode modifikasi BQ-LDL yang dapat digunakan dalam pemeriksaan rutin untuk mengukur kadar LDL, dengan akurasi yang tinggi. Sayangnya, harga *kit* pemeriksaannya masih mahal, sehingga tidak terjangkau oleh semua kalangan.⁵

Meskipun memiliki berbagai keterbatasan, formula Friedewald masih banyak digunakan di laboratorium klinik di

Lampung, karena mudah pengerjaannya dan murah biayanya. Meskipun demikian, beberapa penelitian menemukan bahwa hasil pemeriksaan menggunakan formula ini tidak selalu sama.^{5,6} Beberapa usaha telah dilakukan untuk mengatasi kelemahan formula Friedewald, diantaranya dengan membuat formula modifikasi dari Friedewald. Salah satu formula modifikasi yang cukup banyak digunakan adalah formula Anandaraja. Formula ini digunakan untuk menggantikan formula Friedewald pada orang India.⁷

Penelitian ini bertujuan untuk memvalidasi hasil pemeriksaan LDL menggunakan formula Friedewald dan modifikasinya, yaitu Anandaraja serta membandingkannya dengan hasil pemeriksaan LDL menggunakan metode *direct* pada populasi masyarakat Lampung.

Metode

Data diperoleh dari rekam medis laboratorium Patologi Klinik RSUDAM dari pasien yang berusia di atas 18 tahun yang melakukan pemeriksaan profil lemak (kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL *direct*) periode Januari-Maret 2012. Data pasien tidak digunakan apabila hasil pemeriksaan profil lemaknya tidak lengkap dan memiliki kadar trigliserida di atas 400 mg/dL, sehingga diperoleh jumlah sampel sebanyak 1.153 data pasien.

Data pasien yang didapat, kemudian dihitung kadar LDL secara tidak langsung menggunakan formula Friedewald, yaitu: $TC - (TG/5 + HDL)$ dan formula Anandaraja, yaitu: $(0,9 \times TC - 0,9 \times \text{kol. total}) - (0,9 \times TG/5) - 28$.^{7,8} Besarnya persentase perbedaan kadar LDL metode *direct* dengan metode Friedewald dan Anandaraja, dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \Delta \text{ LDL} = ((\text{LDL formula} - \text{LDL direct}) / \text{LDL direct}) \times 100\%$$

Tabel 1. Rangkuman kadar kolesterol, trigliserida, HDL, LDL-D, LDL-F dan LDL-A (n=1153).

	Kolesterol (mg/dL)	Trigliserida (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL-D (mg/dL)	LDL-F (mg/dL)	% Δ LDL (%)	LDL-A (mg/dL)	% Δ LDL (%)
Rerata	191,74	117,36	40,04	113,13	128,23*	16,58	123,46*	11,24
SD	55,24	64,65	14,34	44,90	47,13	24,45	46,73	22,45
Kuartil 1	156	72	31	85	97	6	94	-1
Median	187	102	39	109	124	13	122	8
Kuartil 3	223	143	48	138	155	23	150	21

Keterangan : * hasil uji t p<0,05

Perbandingan antara metode *direct* dengan metode Friedewald dan Anandaraja, dilakukan pada 4 kelompok sampel berdasarkan *cut off point* yang direkomendasikan oleh NCEP ATP III, yaitu kadar kolesterol total (≤ 159 mg/dL, 160-199 mg/dL, 200-239 mg/dL dan ≥ 240 mg/dL) dan kadar trigliserida (≤ 100 mg/dL, 101-149 mg/dL, 150-199 mg/dL dan ≥ 200 mg/dL).

Data hasil pemeriksaan kadar LDL antara metode *direct* (LDL-D), metode Friedewald (LDL-F) dan Anandaraja (LDL-A) disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ SD. Uji-t berpasangan dilakukan untuk mengetahui signifikansi perbedaan antara berbagai metode pemeriksaan tersebut. Korelasi antara berbagai metode tersebut di uji menggunakan uji korelasi Pearson.

Hasil

Hasil uji-t berpasangan pada seluruh sampel, menunjukkan bahwa kadar LDL-D lebih rendah secara signifikan bila dibanding dengan kadar LDL-F dan LDL-A ($p < 0,05$). Hasil uji korelasi pearson, menunjukkan ada korelasi yang kuat antara LDL-D dengan LDL-F dan LDL-A ($r = 0,895$ dan $r = 0,867$). Rerata bias absolut dan % Δ LDL antara LDL-D dan LDL-F adalah -15,10 $\pm$ 21,23 dan 16,58 $\pm$ 24,45%. Sedangkan rerata bias absolut dan % Δ LDL antara LDL-D dan LDL-A adalah -10,328 $\pm$ 23,66 dan 11,24 $\pm$ 22,45% (Tabel 1).

Persentase perbedaan rerata antara LDL-D dan LDL-F pada seluruh kuartil menunjukkan nilai positif pada seluruh kuartil, dengan nilai terkecil pada kuartil 1 (Tabel 1). Hal ini menandakan seluruh distribusi bergeser ke arah positif. Persentase perbedaan rerata antara LDL-D dan LDL-A menunjukkan nilai negatif pada kuartil 1 dan nilai positif pada kuartil 2 dan 3 (Tabel 1). Hal ini menandakan distribusi bergeser ke arah positif.

Tabel 2. Kadar LDL kolesterol (rerata±SD) pada berbagai kelompok berdasarkan NCEP ATP III

	n	LDL-D (mg/dL)	LDL-F (mg/dL)	r (LDL-D v LDL-F)	LDL-A (mg/dL)	r (LDL-D v LDL-F)
Kolesterol						
≤ 159 mg/dL	314	70,38±32,00	80,13±20,11*	0,532	72,74±21,26	0,484
160 - 199 mg/dL	361	102,75±16,02	116,41±16,07*	0,613	113,40±14,55*	0,387
200 - 239 mg/dL	288	132,37±19,44	148,66±16,96*	0,694	144,81±13,66*	0,400
≥240 mg/dL	190	174,32±44,29	199,18±46,19*	0,837	194,01±41,341*	0,837
Trigliserida						
≤ 100 mg/dL	568	101,50±39,38	118,03±40,14*	0,830	116,58±41,14*	0,792
101 - 149 mg/dL	327	120,28±37,98	136,17±41,85*	0,915	129,33±41,78*	0,899
150 -199 mg/dL	141	120,01±41,75	133,28±46,82*	0,928	124,39±47,63*	0,930
≥ 200 mg/dL	117	141,29±67,97	149,43±73,79*	0,943	139,26±72,00	0,938

Keterangan : * hasil uji-t $p < 0,05$

Hasil uji pada kelompok grup berdasarkan kriteria NCEP ATP III disajikan pada tabel 2. Kadar LDL-D lebih rendah secara signifikan ($p < 0,05$) bila dibandingkan dengan LDL-F pada seluruh range kelompok kolesterol dan trigliserida. Kadar LDL-D juga lebih rendah secara signifikan ($p < 0,05$) bila dibandingkan dengan kadar LDL-A, kecuali pada kelompok kolesterol < 159 mg/dL.

Hasil uji korelasi antara LDL-D dengan LDL-F dan LDL-A ditunjukkan pada tabel 2. Koefisien korelasi (r) tertinggi pada berbagai kadar kolesterol antara kadar LDL-D dengan LDL-F, terdapat pada kadar kolesterol ≥ 240 mg/dL, yaitu 0,837 dan terendah pada ≤ 159 mg/dL, yaitu 0,532. Pada berbagai kadar trigliserida, koefisien korelasi tertinggi terdapat pada kadar trigliserida ≥ 200 mg/dL, yaitu 0,943. Sedangkan koefisien korelasi tertinggi pada berbagai kadar kolesterol antara kadar LDL-D dengan LDL-A, juga terdapat pada kadar kolesterol ≥ 240 mg/dL. Koefisien tertinggi pada kelompok trigliserida terdapat pada kadar trigliserida ≥ 200 mg/dL, yaitu sebesar 0,938. Seluruh koefisien korelasi ini bermakna secara statistik ($p < 0,05$).

Pembahasan

Salah satu poin krusial dari pemeriksaan resiko pembentukan penyakit arteri koronaria adalah keakurasian pengukuran kadar LDL. Saat ini, banyak laboratorium klinik di Lampung, masih menggunakan formula Friedewald untuk mengukur kadar LDL serum,

meskipun telah ada cara pengukuran LDL secara langsung.

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara hasil pengukuran kadar LDL menggunakan metode *direct* dengan metode Friedewald dan Anandaraja (tabel 1), meskipun memiliki korelasi yang tinggi. Hasil yang serupa juga dapat ditemukan pada berbagai kelompok kadar kolesterol dan trigliserida (tabel 2), kecuali pada kelompok dengan kadar kolesterol ≤ 159 mg/dL jika kita menggunakan formula Anandaraja.

Kondisi ini dapat terjadi karena adanya kelemahan pada metode formula Friedewald dan Anandaraja. Pada metode Friedewald dan Anandaraja, kadar LDL diukur berdasarkan hasil pengurangan kolesterol total dengan kadar HDL kolesterol dan kadar trigliserida, sehingga kadar LDL sangat dipengaruhi oleh ketiga pengukuran ini. Jika terjadi kesalahan pada salah satu saja dari ketiga pengukuran ini, maka kadar LDL akan sangat terpengaruh.^{5,9}

Selain itu, pada pengukuran kadar LDL metode Friedewald dan Anandaraja digunakan asumsi rasio massa trigliserida terhadap kolesterol dalam bentuk VLDL, relative konstan pada perbandingan 5:1. Pada kenyataannya rasio trigliserida terhadap kolesterol, tidak selalu konstan pada perbandingan 5:1, sehingga hal ini dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan kadar LDL. Kadar lipid yang lain, seperti fosfolipid, yang besar kemungkinan hasil pemeriksaan dapat juga dipengaruhi oleh profil lemak lainnya. Hal ini tidak terjadi pada

pengukuran menggunakan metode *direct*, dikarenakan pada metode ini kadar LDL diukur secara langsung, sehingga berbagai variasi biologi maupun analitik bisa diminimalkan.^{1,10}

Simpulan

Pengukuran kadar LDL menggunakan metode Friedewald dan Anandaraja berbeda

secara signifikan bila dibandingkan dengan metode *direct* pada berbagai kadar kolesterol dan trigliserida yang berbeda. Oleh karena itu, pengukuran kadar LDL untuk diagnostik dan manajemen pasien hiperlipidemia disarankan menggunakan metode *direct*.

Daftar Pustaka

1. Kamal AHM, Hossain M, Chowdury S, Mahmud NU. A comparison of calculated with direct measurement of low density lipoprotein. JMTCA. 2009; 20(2): 19-23.
2. Gao F, Ren YJ, Shen XY, Bian YF, Xiao CS, Li H. Correlation between the high density lipoprotein and its subtypes in coronary heart disease. Cellular Physiology and Biochemistry. 2016; 38: 1906-14.
3. Tarino PWS, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fatty acids and risk of coronary heart disease: modulation by replacement nutrients. Curr Atheroscler Rep. 2010; 12(6): 384-90.
4. Vujovic A, Stevuljevic JK, Spasic S, Bujisic N, Martinovic J, Vujovic M, et al. Evaluation of different formulas for LDL-C calculation. Lipid in Health and Disease. 2010; 9(27):1-9.
5. Amayo AA dan Kirera S. Comparison of calculated and direct low density lipoprotein cholesterol determinations in routine laboratory. East African Medical Journal. 2004; 18(3): 154-8.
6. Tighe DA, Ockene IS, Reed G, Nicolosi R. Calculated low density lipoprotein cholesterol levels frequently directly measured low density lipoprotein cholesterol determinations in patients with serum triglyceride levels or < 4.52 mmol/l: an analysing comparing the LipiDirect magnetic LDL assay with the Friedewald calculation. Clin Chim Acta. 2006; 365: 236-42.
7. Anandaraja S, Narang R, Godeswar R, Lakshmy R, Talwar KK. Low density lipoprotein cholesterol estimation by a new formula in Indian population. Int J Cardiol. 2005; 102: 117-20.
8. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972; 18: 499-502.
9. Nauck M, Graziani MS, Bruton D, Cobbaert C, Cole TG, Lefevre F, et al. Analytical and clinical performance of detergent based homogenous LDL cholesterol assay: a multicenter evaluation. Clin Chem. 2000; 46: 506-14.
10. Teerakanchana T, Wilai P, Kanjana S, Rungsunn T. Comparative study of LDL cholesterol levels in Thai patient by the direct method and using the Friedewald formula. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2007; 38(3):519-27.