

LDL KOLESTEROL

Hubungan antara kolesterol total dan risiko penyakit jantung koroner (PJK) telah dibuktikan secara nyata oleh penelitian skala besar seperti Framingham Heart Study. Sebagian besar kolesterol yang beredar didalam darah dibawa oleh LDL, yang secara meyakinkan telah ditunjukkan oleh banyak studi prospektif dan uji klinis. LDL yang dinyatakan oleh kadar kolesterol-LDL (LDL-C). terutama bertanggung jawab atas meningkatnya risiko PJK. Studi-studi intervensi yang dilakukan pada pasien dengan dan tanpa PJK, sebagai pencegahan sekunder dan pencegahan primer, jelas menunjukkan efektivitas terapi obat penurun lipid bahkan pada konsentrasi relatif rendah terhadap kadar kolesterol-LDL.

National Cholesterol Education Program (NCEP) pada Adult Treatment

Panel III (ATPIII) memberikan gambaran yang komprehensif mengenai bukti klinis, mempertahankan fokus upaya diagnosis dan pengobatan pada kadar kolesterol total (TC) dan LDL-C, dengan lebih memperhatikan utama pencegahan pada orang dengan gejala penyakit aterosklerosis, diabetes melitus, dan faktor risiko, terutama yang berkaitan dengan sindrom metabolik. Terapi ditujukan pada penurunan kadar LDL-C sampai di bawah nilai *target*, yang tergantung pada sejumlah faktor risiko lain [kolesterol-HDL rendah (HDL-C), merokok, hipertensi, riwayat keluarga PJK, dan jenis kelamin. Untuk pasien dengan risiko tinggi untuk PJK atau setara dengan PJK (diabetes mellitus) atau risiko 10-tahun untuk PJK 20%>, tujuannya adalah untuk mencapai kadar

LDL-C < 100 mg /dL (pada revisi NDEP-ATP III tahun 2004 nilai batas tersebut diturunkan lagi menjadi menjadi <70 mg/dL), sekarang dianggap nilai yang optimal. Untuk pasien dengan dua atau lebih faktor risiko, sasaran (*target*) adalah untuk mencapai kadar LDL-C untuk <130 mg /dL, dan bagi mereka yang tanpa atau dengan satu faktor risiko, sasarannya adalah kadar LDL-C <160 mg /dL. Pasien rawat inap untuk kelainan arteri koroner utama harus memiliki pengukuran kadar lipid sewaktu masuk atau dalam waktu 24 jam pertama. Pendekatan yang paling umum untuk menentukan kadar LDL-C di laboratorium klinis adalah cara tidak langsung dengan perhitungan Friedewald, yang memperkirakan kadar LDL-C dari pengukuran TC, trigliserida, dan HDL-C.

Formula Friedewald

Saat ini, sebagian laboratorium klinis masih menggunakan persamaan matematika yang dikenal sebagai Formula Friedewald untuk memperkirakan kadar kolesterol-LDL pasien. Rumus menggunakan perhitungan sebagai berikut :

Perkiraan (Estimasi) Kolesterol-LDL = Kolesterol total – Kolesterol-HDL – Kolesterol-VLDL *

* Perkiraan Kolesterol-VLDL = Trigliserida/5

Rumus memperkirakan kadar kolesterol-LDL dengan mengurangi kadar kolesterol total dengan kolesterol yang ada di VLDL dan

HDL. Hal ini melibatkan tiga analisis lipid independen, yang masing-masing memberikan kontribusi sumber kesalahan potensial. Hal ini juga melibatkan estimasi berpotensi tidak akurat dari kolesterol VLDL. Karena tidak ada uji VLDL kolesterol langsung yang tersedia, maka dihitung dari nilai trigliserida dibagi dengan faktor 5, pembagi ini juga dapat menambahkan kesalahan untuk perkiraan kadar kolesterol-LDL.

Walaupun mudah, perhitungan rumus Friedewald mempunyai beberapa keterbatasan dan kelemahan, sehingga para ahli yang bergabung dalam Panel Ahli yang dibentuk oleh NCEP (National Cholesterol Education Program)

merekomendasikan pengembangan metoda yang akurat yaitu: LDL-C langsung atau *direct* LDL-C.

Kelemahan Formula Friedewald

Beberapa kelemahan dari penggunaan Formula Friedewald untuk menentukan kadar kolesterol LDL adalah:

1. Perhitungan rumus ini memerlukan pengukuran beberapa parameter lain, yaitu Kolesterol total, kolesterol-HDL dan Trigliserida, yang masing-masing menambahkan potensi sumber kesalahan.
2. Rumus tersebut tidak bisa diterapkan pada kondisi tanpa puasa, karena keberadaan kilomikron pasca makan yang mengandung banyak trigliserida dan tidak dapat memenuhi asumsi $Kol-VLDL = TG/5$. Oleh karena itu pasien perlu puasa 12 sampai 14 jam sebelum pengambilan sampel darah untuk menghindari bias trigliserida.
3. Kadar kolesterol-LDL tidak dapat dilaporkan pada individu dengan peningkatan kadar trigliserida > 400 mg / dL. Selain itu, telah dilaporkan bahwa formula sudah tidak akurat pada kadar trigliserida borderline (200-400 mg /dL).
4. Pada individu dengan kondisi hiperlipidemia tipe I dan III, yaitu adanya keberadaan kilomikron, VLDL dan IDL menyebabkan bias pada nilai trigliserida yang menyebabkan rumus ini tidak bisa diterapkan.

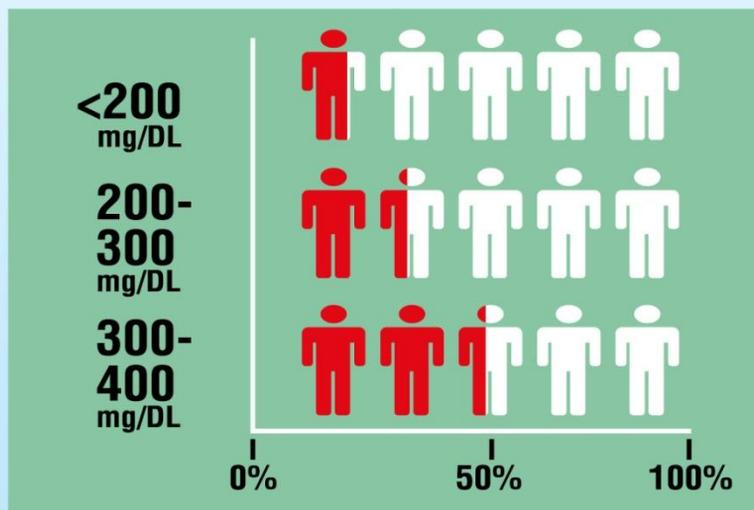
Kelemahan Rumus Friedewald

1. Tergantung pada 3 pemeriksaan lainnya

2. Tidak dapat diterapkan pada pasien tanpa puasa

3. Tidak dapat diterapkan pada kadar TG > 400 mg/dL

4. Tidak dapat diterapkan pada pasien dengan Hiperlipidemia Tipe I dan III



 = MISCLASSIFIED LDL VALUES

Diadaptasi dari McNamara JR, Cohn JS, Wilson PWF, Schaefer EJ. Calculated values for LDL Cholesterol in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. Clin Chem. 1990; 36 (1) :36-42. www.directldl.com

Gold Standard Method

Metoda Baku Emas (*Gold Standard*) untuk pemeriksaan LDL-C sesuai dengan rekomendasi dari NCEP adalah *Ultracentrifugation Method* atau *Beta Quantification*. *Beta quantification method* mempunyai asumsi bahwa Kolesterol total terdiri dari 3 komponen yaitu kolesterol yang terdapat pada VLDL, LDL dan HDL. Serum/plasma di ultracentrifugasi pada masing-masing ukuran densitas (contohnya 1,006kg/L untuk VLDL) selama sekurang-kurangnya 18 jam, selanjutnya *infranatant* akan diputar lagi untuk densitas selanjutnya. (Rifai et al. Handbook of Lipoprotein, hal 245263)

Metoda-metoda lain untuk memeriksa LDL-C adalah

1. *Gel Filtration Method*
2. *Electrophoresis*
3. *Selective Chemical Precipitation*

Relationship between the measurement value by the LDL-cholesterol direct method (Cholestest®LDL) and total cholesterol as well as triglycerides - from hyperlipidemia - classification -

Comparison of lipid test values in the respective hyperlipidemia

Type	I	Ila	Ilb	III	IV	V
Increased lipoprotein	Chylomicrons	LDL	LDL, VLDL	IDL (remnant)	VLDL	VLDL chylomicrons
Total cholesterol	→ or ↑	↑ to ↑↑↑	↑ to ↑↑↑	↑↑	→ or ↑	↑
Triglycerides	↑↑↑	→	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Cholestest® LDL	→	↑	↑	→ or ↑	→	→
Friedewald's LDL formula	Not applicable	↑	↑	Not applicable (false high value)	→ or partly not applicable	Not applicable
Cholestest® N HDL	↓	→	→	→ or ↓	↓	↓
Appearance of the serum after overnight at 4°C						

Friedewald's LDL formula $LDL-C = T-CHO - HDL-C - (TG/D)$

**LDL direct
homogenous
enzymatic method
mempunyai korelasi
yang baik dengan
metode
ultracentrifugasi
yang merupakan
Gold Standard
pemeriksaan LDL-C**

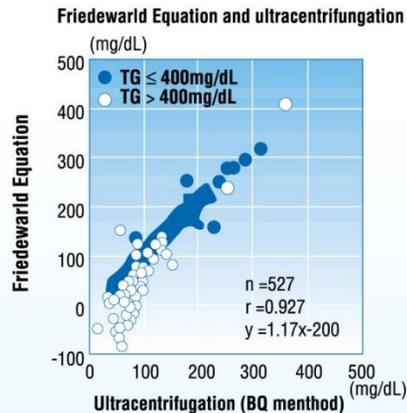
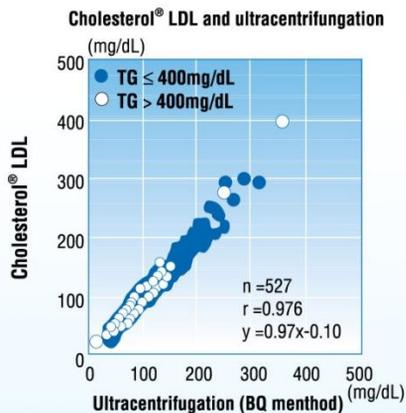
Direct Homogenous Enzymatic Method

Semua metoda diatas termasuk metode *Gold Standard* tidak tersedia di laboratorium klinik rutin, karena tingkat kerumitan pengerjaannya dan membutuhkan tenaga ahli dan peralatan yang baik.

Selain rumus Friedewald yang semula digunakan, pada saat ini sudah ada pemeriksaan secara *direct method*. Metode *direct/langsung* adalah metoda yang telah terstandarisasi dengan baik dan memenuhi syarat-syarat yang direkomendasikan oleh NCEP, yaitu CV < 5% dan Total Error < 12%.

Direct homogenous enzymatic method memiliki keunggulan dibandingkan dengan rumus Friedewald karena dapat dipakai pada kadar TG > 400 mg/dL dan berdasarkan beberapa studi terbukti tidak ada pengaruh *postprandial* pada kadar LDL-C yang diperiksa.

Selain itu *direct homogenous enzymatic method* ini dapat dirunning di alat kimia klinik otomatis untuk mendapatkan hasil pemeriksaan yang cepat dan akurat. Namun perlu dicermati bahwa pada sampel dengan kadar TG > 1500 mg/dL hasil mungkin menjadi tidak akurat dan mungkin diperlukan pengenceran (dilusi) pada sampel. Juga pada kasus ikterus obstruktif (*obstructive jaundice*) dimana ada lipoprotein abnormal LpX dan LpY maka sama seperti dengan rumus Friedewald *direct homogenous enzymatic method* akan memberikan hasil yang lebih tinggi dibanding Gold Standard.



Cholestest[®] LDL shows good correlation with the international standard ultracentrifugation method (BQ method) also in cases with TG over 400 mg/mL.

- 1) Misako Abe, Hideo Kurosawa, Sin ichi Toshikawa, Ken ichi Doman, and Hiroshi Yoshida. Japanese Journal of Medical Technology. 2009; 58(6): 599.
- 2) Takeshi Sugano et al. Japanese Journal of Medicine and Pharmaceutical Science. 1997; 37: 635.
- 3) Japan Atherosclerosis Society (ed). Guidelines for dyslipidemia treatment. 2008 edition; P66, Kyowa Kikaku.

Analisis lipid merupakan pemeriksaan laboratorium yang banyak dilakukan untuk menilai risiko penyakit kardiovaskular, baik pada orang sakit maupun pada orang sehat. Panel yang baku terdiri dari kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL dan kolesterol HDL. Pada awalnya di laboratorium rutin Kolesterol LDL diperiksa dengan cara tidak langsung menggunakan rumus Friedewald. Namun rumus ini didasarkan pada asumsi kolesterol VLDL = Tg/5 dengan beberapa persyaratan. Bila persyaratan tersebut tidak terpenuhi maka hasilnya akan tidak tepat dengan risiko penilaian menjadi salah (*misleading*). Sesuai dengan perkembangan teknologi di bidang analisis laboratorium maka pedoman analisis sudah menganjurkan penggunaan metoda analisis langsung (*direct homogenous enzymatic method*) yang dapat mengukur kadar kolesterol LDL secara lebih teliti dan tepat. Untuk pengukuran kadar kolesterol HDL juga dianjurkan cara langsung.

Pada News kali ini disajikan naskah dan laporan mengenai pengukuran kadar kolesterol LDL cara langsung.

Prof. Marzuki Suryaatmadja, SpPK (K)

Pembaca Summit Lipd Update yang budiman,

Jika Anda perhatikan ada yang baru pada edisi kali ini. Ya, betul! Mulai volume ke-3 dan seterusnya Prof. Marzuki Suryaatmadja, SpPK (K) menjadi editor pada setiap volume Summit Lipid Update. Hal ini tentunya dengan maksud untuk meningkatkan bobot ilmiah dari bulletin kecil ini.

Tema saat ini adalah permasalahan tentang pentingnya pemeriksaan LDL kolesterol. Telah kita ketahui bahwa rumus Friedewald yang banyak dipakai oleh laboratorium klinik. Namun seperti telah banyak disampaikan oleh artikel-artikel ilmiah bahwa ada beberapa kelemahan pada aplikasi rumus ini. Disisi lain ada kemajuan yang cukup signifikan pada pemeriksaan dengan metode direct homogenous. Beberapa tahun silam hanya ada 4 perusahaan di seluruh dunia yang memproduksi reagensia, namun saat ini telah ada 7 perusahaan yang semuanya berasal dari Jepang. Metode direct homogenous telah terstandarisasi dengan baik dan memenuhi rekomendasi dari NCEP pada CV dan TE.

Akhir kata, selamat membaca dan silakan kirim saran dan kritik Anda untuk kebaikan dan kemajuan ilmu pengetahuan kita.

Salam,

Krist Haksa/Product Manager

Daftar Kepustakaan:

1. Rifai N, et al., 2000. Handbook of Lipoprotein. 2nd edition. AACC Press.
2. Miller et al., 1998. Performance of Four Homogeneous Direct Methods for LDL-Cholesterol. *Clinical Chemistry*. 2002;48:489-498
3. Miller et al., 2010. Seven Direct Methods for Measuring HDL and LDL Cholesterol Compared with Ultracentrifugation Reference Measurement Procedures. *Clinical Chemistry*. 2010;56:977-986
4. McNamara JR, Cohn JS, Wilson PWF, Schaefer EJ. Calculated values for LDL Cholesterol in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. *Clin Chem*. 1990; 36 (1) :36-42.
5. Data on File Sekisui Medical Co., Ltd. Japan

