

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolism dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (Soelistijo *et al*, 2019). International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan terdapat 463 juta pasien yang menderita DM di dunia pada tahun 2019. Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan 90-95% dari seluruh kejadian diabetes (ADA,2021).

Delapan puluh tujuh juta orang berusia 20-79 tahun diperkirakan menderita DM di Asia Tenggara tahun 2019. Laporan IDF pada tahun 2019 menempatkan Indonesia sebagai negara ketujuh dengan jumlah penderita DM yang mencapai 10,7 juta. World Health Organization (WHO) memprediksi peningkatan penyandang Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 (Soelistijo *et al*, 2019). Prevalensi DM di Indonesia menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskerdas) 2018 adalah 2%. Prevalensi DM di provinsi Sumatera Barat menurut hasil Riskerdas 2018 mencapai 1,6% (Kemenkes RI, 2020).

Pasien DM dewasa memiliki 2-4 kali peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dibandingkan pasien tanpa diabetes. Penyakit kardiovaskular dapat muncul 15 tahun lebih awal pada pasien DMT2 daripada pasien tanpa DM (Canto *et al.*, 2019). Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas pada DMT2 (Einarso et al., 2018; Schmidt, 2019). Dua pertiga kematian

pada pasien DM berhubungan dengan penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung iskemik, gagal jantung dan strok (Wang *et al.*, 2016).

Dislipidemia ditemukan pada 60-70% pasien DMT2. Peningkatan trigliserida, HDL-C yang rendah merupakan karakteristik dislipidemia pada diabetes. Pasien DMT2 memiliki partikel LDL yang lebih *atherogenic* walaupun tidak ditemukan peningkatan kadar LDL-C signifikan dengan adanya *small dense* LDL yang mudah dimodifikasi (Wang *et al.*, 2016). Dislipidemia pada DMT2 meningkatkan risiko penyakit jantung aterosklerosis (Soelistijo *et al.*, 2019).

Low density lipoprotein dan lipoprotein yang mengandung apolipoprotein B/apo-B lainnya yang berdiameter <70 nm dapat masuk dan keluar dari tunika intima arteri. *Low density lipoprotein* merupakan lipoprotein *atherogenic* yang paling banyak ditemukan pada plasma (Ference *et al.*, 2017; Boren *et al.*, 2020).

Small dense LDL akan lebih mudah masuk tunika intima arteri dibandingkan *large* LDL (Boren *et al.*, 2020). Kemungkinan retensi partikel LDL dan perkembangan aterosklerosis rendah pada kadar LDL-C 20-40 mg/dL. Konsentrasi LDL-C > 40 mg/dL meningkatkan kemungkinan retensi LDL pada tunika intima yang dapat menyebabkan inisiasi dan perkembangan plak aterosklerosis. Semakin tinggi kadar LDL-C semakin tinggi pula kemungkinan retensi LDL (Ference *et al.*, 2017)

Penelitian kohort menunjukkan penggunaan terapi statin untuk menurunkan kadar LDL-C pada pasien DM mem memberikan manfaat yang signifikan untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular aterosklerosis (Grundy *et al.*, 2018). Target terapi konsentrasi *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) menurut Panduan Tatalaksana Dislipidemia Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) pada pasien DMT2 yang memiliki faktor risiko penyakit

kardiovaskular/kerusakan target organ adalah <70 mg/dL atau penurunan setidaknya 50% bila kadar LDL-C awal diantara 70-135 mg/dL. Target terapi diturunkan menjadi <100mg/dL atau setidaknya 50% bila kadar LDL-C awal antara 100-200 mg/dL jika tidak memiliki faktor risiko kardiovaskular/kerusakan target organ (Erwinanto *et al.*, 2017).

Low-density lipoprotein cholesterol adalah pengukuran jumlah kolesterol yang terkandung dalam partikel LDL. *Low density lipoprotein cholesterol* yang diukur pada pemeriksaan kimia klinik meliputi jumlah kolesterol total pada subkelas LDL, kolesterol pada IDL, dan lipoprotein a (Lp (a)) (Ference *et al.*, 2017; Boren *et al.*, 2020). Pemeriksaan referensi LDL-C menurut Center of Disease Control and Prevention (CDC) menggunakan metode β -kuantifikasi. Pemeriksaan LDL-C metode β -kuantifikasi kompleks dan biasanya dilakukan untuk tujuan standarisasi pemeriksaan (Remaley *et al.*, 2018; Vesper *et al.*, 2018). Pemeriksaan LDL-C dengan metode β -kuantifikasi hanya dilakukan pada laboratorium tertentu (Jialal *et al.*, 2017a).

Pemeriksaan LDL-C secara klinis umumnya dilakukan dengan rumus Friedewald atau diukur secara *direct* dengan *homogenous assay* (Mulinge *et al.*, 2017). Rumus Friedewald mengukur LDL-C dari penghitungan dengan rumus $LDL-C = \text{total kolesterol} - \text{High density lipoprotein cholesterol (HDL-C)} - \text{trigliserida}/5$ [trigliserida/5 merupakan perkiraan jumlah kolesterol pada *very-low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C)*]. Rumus Friedewald tidak dapat digunakan jika kadar trigliserida >400 mg/dL dan juga tidak direkomendasikan pada pasien dengan hiperlipoproteinemia tipe III karena VLDLnya lebih banyak mengandung kolesterol dibandingkan dengan trigliserida (Remaley *et al.*, 2018).

Low density lipoprotein cholesterol juga dapat diukur dengan metode *direct homogenous assay* dengan menggunakan detergen atau bahan kimia yang dapat memblok atau mensolubelkan lipoprotein selain LDL sehingga pengukuran langsung kolesterol pada LDL tanpa harus dipisahkan secara fisik dari lipoprotein lain (Remaley *et al.*, 2018). Pemeriksaan LDL-C *direct homogenous assay* tersedia pada banyak laboratorium biasanya digunakan ketika kadar trigliserida >400 mg/dL atau ketika pasien tidak berpuasa, merupakan pemeriksaan yang lebih *cost effective* dibandingkan β -kuantifikasi (Jialal *et al.*, 2017a).

Masalah korelasi yang buruk pada hasil pemeriksaan LDL *direct* satu dengan lainnya dan juga ketidaksesuaian bila dibandingkan dengan metode referensi telah dilaporkan. Beberapa pemeriksaan *homogenous assay* memiliki performa analitikal yang buruk, laporan lain menunjukkan perbedaan dalam pengukuran pada sampel dengan kadar *lipid* normal dan abnormal karena perbedaan dalam prinsip pengukuran reagen. Hal ini menyebabkan beberapa pemeriksaan *homogenous assay* tidak lagi digunakan. Pemeriksaan *homogenous assay* telah dikembangkan dan diperbaiki seiring dengan waktu serta memiliki presisi yang baik. Penelitian terbaru telah menunjukkan korelasi yang baik ($r=0,980$ dan $r= 0,978$ dengan $p<0.001$) dengan metode referensi dan performa yang baik (Jialal *et al.*, 2017b; Yano *et al.*, 2019).

Pemeriksaan LDL-C *direct* disertifikasi oleh Laboratorium Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN) (Vesper *et al.*, 2020). Pemeriksaan LDL-C *direct* juga telah direkomendasikan oleh Pedoman AHA/ACC, Japan Atherosclerosis Society (JAS) dan PERKI (Erwinanto *et al.*, 2017; Grundy *et al.*, 2018; Kinoshita *et al.*, 2018).

Meningkatnya pasien diabetes yang membutuhkan evaluasi untuk penyakit kardiovaskular juga merupakan masalah yang penting, *underestimasi* LDL-C pada rumus Friedewald sering ditemukan pada kadar LDL-C rendah dan trigliserida yang meningkat (Jialal *et al.*, 2017b). Rumus Friedewald menyebabkan *underestimasi* LDL-C terutama pada kadar trigliserida >200 mg/dL dan LDL-C <70 mg/dL. Kadar LDL-C <70 mg/dL pada rumus Friedewald bila dibandingkan dengan metode *vertical spin density gradient ultracentrifugation* (metoda ini diperiksa keakuratannya setiap tahun dengan metoda β -kuantifikasi) menunjukkan kadar LDL-C ≥ 70 mg/dL pada 39% pasien dengan kadar trigliserida 150-199 mg/dL dan 59% pada pasien dengan kadar trigliserida 200-399 mg/dL)(Martin *et al.*, 2013a).

Pemeriksaan profil *lipid* metode *direct* direkomendasikan pada panduan tatalaksana dislipidemia PERKI bagi pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi dan sangat tinggi walaupun konsentrasi trigliserida <400 mg/dL (Erwinanto *et al.*, 2017). Pemeriksaan LDL-C *direct* direkomendasikan karena ada kemungkinan rumus Friedewald akan menyebabkan hasil rendah palsu sehingga pasien dan dokter mengira bahwa kadar LDL target yang diharapkan telah terpenuhi (Erwinanto *et al.*, 2017; Jialal *et al.*, 2017a).

Pedoman AHA/ACC merekomendasikan pemeriksaan LDL-C metode *direct* atau rumus LDL-C yang dimodifikasi (Hopkins) dilakukan pada pasien dewasa dengan kadar LDL-C <70 mg/dL untuk meningkatkan akurasi rumus Friedewald. Martin *et al* telah memvalidasi pendekatan untuk menilai kadar LDL-C dari panel lemak standar dengan kadar LDL-C <70 mg/dL dan trigliserida >150 mg/dL (Grundy *et al.*, 2018). Hasil pengukuran rumus Hopkins memiliki koefisien korelasi Spearman $\rho=0,918$ (95% CI, 0,916-0,919) dengan hasil LDL-C metode referensi

sementara hasil pengukuran rumus Friedewald memiliki koefisien korelasi Spearman $\rho=0,867$ (95% CI, 0,865-0,869) pada pasien FOURIER Trial dengan kadar LDL-C <40 mg/dL (Martin *et al*, 2018).

Chaen *et al* pada tahun 2016 melakukan penelitian untuk membandingkan kadar LDL-C rumus Friedewald dan Hopkins dengan metode *direct* pada 1828 pasien DMT2 dengan kadar trigliserida <400 mg/dL di Jepang. Kadar LDL-C rumus Hopkins menunjukkan korelasi yang lebih baik ($R=0,979$) dibandingkan dengan rumus Friedewald ($R=0,953$) dengan metode *direct*. Kesesuaian antara kadar LDL-C rumus Friedewald dan Hopkins dengan metode *direct* pada kadar trigliserida <150 mg/dL adalah 72,1 % dan 72,7% sementara pada kadar trigliserida ≥ 150 mg/dL adalah 37,2% dan 63,6%.

Razi *et al* pada tahun 2017 menilai sensitivitas dan spesifisitas kadar LDL-C rumus Friedewald dengan nilai *cut-off* 100 mg/dL untuk menilai LDL-C ≥ 100 mg/dL bila dibandingkan dengan kadar LDL metode *direct homogenous assay* pada 1721 pasien DMT2 di Iran. Kadar LDL-C rumus Friedewald memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas 100% dan 92,5% pada kadar trigliserida <50 mg/dL serta 100% dan 89,3% pada kadar trigliserida 51-150 mg/dL. Nilai sensitivitas dan spesifisitas 90% dan 94,8% didapatkan pada kadar trigliserida 151-300 mg/dL serta 83,3% dan 100% pada kadar trigliserida 301-400 mg/dL.

Jagesh *et al* pada tahun 2019 melakukan penelitian untuk membandingkan kadar LDL-C rumus Friedewald dengan metode *direct* pada 1905 pasien DMT2 dengan kadar trigliserida ≤ 400 mg/dL di India. Ditemukan korelasi yang baik dengan nilai $r=0,948$ $p<0,001$. Kadar LDL-C rumus Friedewald rendah palsu sebanyak 13,8% pada *cut off* <100 mg/dL bila dibandingkan dengan metode *direct*.

Misklasifikasi ini akan lebih tinggi jika *cut off* yang digunakan lebih rendah. Empat puluh persen misklasifikasi akan ditemukan pada $cut-off < 70\text{mg/dL}$ dan 76,2% misklasifikasi pada *cut off* LDL-C $< 40 \text{ mg/dL}$. Kesesuaian yang dinilai dari plot Bland Altman menunjukkan rerata selisih kadar LDL-C metode *direct* dengan LDL-C rumus Friedewald sebesar 11,29 mg/dL dengan *limit of agreement* (-10,1) – 32,68 mg/dL.

Sampson *et al* pada tahun 2020 mengembangkan rumus yang telah dievaluasi dengan metode β -kuantifikasi untuk menghitung LDL-C berdasarkan penelitian pada 8656 pasien National Institute of Health Clinical Center. Rumus ini dapat diimplementasikan tanpa biaya khusus karena hanya menggunakan profil *lipid* standar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rumus ini dapat mengukur secara akurat LDL-C terutama saat kadar LDL-C rendah dan atau hipertrigliseridemia.

Sampson *et al* melaporkan rumus ini lebih akurat dari rumus LDL-C yang lain. Kadar LDL-C rumus ini memiliki koefisien korelasi ($R^2=0,9648$) bila dibandingkan dengan metoda β -kuantifikasi sementara kadar LDL-C dengan rumus Friedewald dan Hopkins masing-masing hanya memiliki $R^2=0,8808$ dan $R^2=0,9022$. Kadar LDL-C rumus Sampson memiliki koefisien korelasi dengan kadar LDL-C *direct* Roche $R^2=0,9491$ untuk sampel perempuan tidak berpuasa(n=29.373), $R^2=0,9273$ untuk sampel laki-laki tidak berpuasa(n=28.130), $R^2=0,9644$ untuk sampel perempuan puasa (n=88.171), $R^2=0,9576$ untuk sampel laki-laki puasa (n=86.008).

Penelitian membandingkan kadar LDL-C rumus Friedewald, Hopkins dan Sampson dengan kadar LDL-C *direct* pada data populasi besar yakni Gangnam Severance Hospital Check-up (GSHC) dengan jumlah sampel 129.985 dan Korea

initiative on Coronary Artery Calcification (KOICA) dengan jumlah sampel 47.126 di Korea Selatan pada tahun 2020 menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang baik. Rumus Friedewald, Hopkins dan Sampson memiliki R^2 masing-masing 0,82, 0,88 dan 0,85 (Song *et al.*, 2021).

Penelitian Pramana *et al* mengenai kesesuaian antara kadar LDL-C rumus Friedewald, Hopkins dan metode *direct homogenous assay* pada 570 sampel LDL-C pasien di RSUP Sanglah Bali pada bulan Januari-Februari 2020. Kesesuaian yang baik ditemukan pada kadar trigliserida <200 mg/dL sedangkan pada kadar trigliserida 200-400 mg/dL rumus Hopkins memiliki kesesuaian yang lebih baik dari pada Friedewald. Uji Bland Altman mendapatkan persentase *Limit of Agreement* pemeriksaan rumus Friedewald dan Hopkins dengan LDL-C *direct* pada semua kadar trigliserida >90%.

Data penelitian Pramana *et al* juga dianalisis secara individual untuk dihubungkan dengan *allowable Total Error* (TEa) yang diperbolehkan untuk LDL-C sebesar $\pm 12\%$. Pemeriksaan LDL-C Rumus Friedewald dan Hopkins pada kadar trigliserida < 200 mg/dL memiliki hasil diluar TEa masing-masing 13,7% dan 10% sedangkan pada kadar trigliserida 200-400 mg/dL TEa masing-masing adalah 50,5% dan 17,4%.

Berdasarkan uraian latar belakang dan belum ada penelitian mengenai kesesuaian antara kadar LDL-C rumus Friedewald, Hopkins, Sampson dengan metode *direct homogenous assay* pada pasien DMT2 di RSUP Dr. M Djamil Padang, maka peneliti tertarik untuk mengetahui dan menganalisis kesesuaian serta nilai diagnosis kadar LDL-C rumus Friedewald, Hopkins dan Sampson dengan metode *direct homogenous assay* pada pasien DMT2 .

1.2 Rumusan Masalah

Masalah penelitian dirumuskan berdasarkan uraian pada latar belakang, yaitu sebagai berikut:

1. Berapa kadar LDL-C rumus Friedewald pada pasien DMT2 ?
2. Berapa kadar LDL-C rumus Hopkins pada pasien DMT2?
3. Berapa kadar LDL-C rumus Sampson pada pasien DMT2?
4. Berapa kadar LDL-C metode *direct homogenous assay* pada pasien DMT2?
5. Apakah terdapat kesesuaian kadar LDL-C rumus Friedewald, Hopkins, Sampson dan metode *direct homogenous assay* pada pasien DMT2?
6. Berapa hasil LDL-C rumus Friedewald, Hopkins dan Sampson yang memenuhi *allowable Total Error* (TEa) dengan kadar LDL-C metode *direct homogenous assay* sebagai standar pada pasien DMT2?
7. Berapa nilai sensitivitas dan spesifisitas kadar LDL-C rumus Friedewald, rumus Hopkins dan rumus Sampson bila dibandingkan dengan metode *direct homogenous assay* pada pasien DMT2 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis kesesuaian dan nilai diagnostik antara kadar LDL-C rumus Friedewald, Hopkins dan Sampson dengan metode *direct homogenous assay* pada pasien DMT2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar LDL-C rumus Friedewald pada pasien DMT2.
2. Mengetahui kadar LDL-C rumus Hopkins pada pasien DMT2.
3. Mengetahui kadar LDL-C rumus Sampson pada pasien DMT2.
4. Mengetahui kadar LDL-C metode *direct homogenous assay* pada pasien DMT2.
5. Mengetahui kesesuaian antara kadar LDL-C rumus Friedewald, Hopkins dan Sampson dengan metode *direct homogenous assay* pada pasien DMT2.
6. Mengetahui hasil LDL-C rumus Friedewald, Hopkins dan Sampson yang memenuhi TEa dengan kadar LDL-C metode *direct homogenous assay* sebagai standar pada pasien DMT2.
7. Mengetahui nilai sensitivitas dan spesifisitas kadar LDL-C Rumus Friedewald, Hopkins dan Sampson bila dibandingkan dengan metode *direct homogenous assay* pada pasien DMT2.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu pengetahuan

1. Memberikan data kesesuaian antara kadar LDL-C rumus Friedewald, Hopkins dan Sampson dengan metode *direct homogenous assay* pada pasien DMT2.

2. Memberikan data hasil LDL-C rumus Friedewald, Hopkins dan Sampson yang memenuhi TEa dengan kadar LDL-C metode *direct homogenous assay* sebagai standar pada pasien DMT2.
3. Mengetahui nilai sensitivitas dan spesifisitas kadar LDL-C rumus Friedewald, Hopkins dan Sampson bila dibandingkan dengan metode *direct homogenous assay* pada pasien DMT2.

1.4.2 Bagi Klinisi

Memberikan informasi mengenai rumus pengukuran LDL-C yang kadarnya mendekati metode *direct homogenous assay* pada pasien DMT2.

