

## Perbandingan antara *high density lipoprotein*, lipoprotein(a) dan *small dense low density lipoprotein* sebagai parameter pertanda risiko penyakit jantung koroner

Adi Priyana\*

### ABSTRAK

#### LATAR BELAKANG

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab kematian utama di Indonesia seperti juga di berbagai negara industri di dunia. Aterosklerosis merupakan penyebab utama dari PJK. Faktor risiko utama sebagai penyebab aterosklerosis dan PJK adalah hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, kurang aktifitas dan merokok. Beberapa faktor risiko lainnya adalah *high density lipoprotein* (HDL) kolesterol (HDL-k), *low density lipoprotein* (LDL) kolesterol (LDL-k), lipoprotein a [Lp(a)], dan *small dense LDL* (sd-LDL). Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan HDL-k, Lp(a) dan sd-LDL sebagai pertanda risiko terjadinya PJK.

#### METODE

Subyek penelitian dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok risiko mengikutsertakan 94 subyek yang memiliki minimal 2 faktor risiko PJK dan kelompok kontrol 49 subyek tanpa faktor risiko PJK. Pemeriksaan sampel darah vena dilakukan pada subyek yang sebelumnya telah berpuasa 12–14 jam. Pertanda faktor risiko yang diperiksa adalah HDL-k, Lp(a) dan sd-LDL. Tiga alternatif multivariat model dibandingkan sd-LDL, sd-LDL + HDL-k, dan sd-LDL, HDL-k + Lp(a).

#### HASIL

Hasil penelitian menunjukkan sd-LDL merupakan pertanda risiko PJK yang akurat. Ternyata Lp(a) dan HDL-k kurang akurat bila digunakan sebagai pertanda risiko PJK dibandingkan dengan sd-LDL.

#### KESIMPULAN

*Small dense LDL* merupakan pertanda risiko PJK yang akurat. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan mengikutsertakan lebih banyak penderita PJK dan kontrol dengan usia yang sebanding.

**Kata kunci:** Penyakit jantung koroner, LDL kolesterol, Lp(a) dan *small dense LDL*

\* Bagian Patologi Klinik  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Trisakti

#### Korespondensi

Dr. dr. Adi Priyana, Sp.PK  
Bagian Patologi Klinik  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Trisakti  
Jl. Kyai Tapa No.260, Grogol  
Jakarta 11440  
Telp. 021-5672731, eks. 2404  
Email: adipr@indo.net.id

*Universa Medicina* 2007; 26: 11-7.

## ***Comparison between high density lipoprotein, lipoprotein (a) and small dense low density lipoprotein as a risk marker of coronary heart disease***

**Adi Priyana\***

---

### **ABSTRACT**

---

\*Department of Clinical  
Pathology  
Faculty of Medicine  
University of Trisakti

#### **Correspondence**

Dr. dr. Adi Priyana, Sp.PK  
Department of Clinical  
Pathology  
Medical Faculty  
Trisakti University  
Jl. Kyai Tapa No.260 Grogol  
Jakarta 11440  
Phone : 021-5672731 ex.2404  
Email: adipr@indo.net.id

*Universa Medicina* 2007; 26: 11-7.

#### **BACKGROUND**

*Coronary heart disease (CHD) is still the primary cause of death in Indonesia and most industrialized countries. Atherosclerosis is the most common cause of CHD. The conventional risk factor for atherosclerosis and CHD are diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and smoking. On the other hand, Lp(a) and small dense LDL (sd-LDL) have been considered as novel risk factors for CHD. High density lipoprotein (HDL) cholesterol (HDL-c), as part of dyslipidemia, has been considered as independent risk factor for CHD. The principal objective of the present study was to compare between HDL-c, Lp(a) and sdl LDL as a risk marker of CHD.*

#### **METHODS**

*The study subject were divided into two groups, risk group consist of 94 subjects who had  $\geq 2$  CHD risk factors and control group recruited 49 subject who had no CHD risk factors. Both groups had fasted for 10-12 hours before their sera were collected. The sera were examined for HDL-c, Lp(a) and sd-LDL. Three alternative multivariate models were compared sd-LDL, sd-HDL + HDL-c, and sd-LDL, HDL-c + Lp(a).*

#### **RESULTS**

*Result of this study showed that the sd-LDL had the most significant and accurate as risk marker for CHD. Lp(a) and HDL-c were less accurate if used as risk marker for CHD compare with sd-LDL.*

#### **CONCLUSIONS**

*Small dense LDL is an accurate risk marker for CHD. Further study must be done using larger sample size of CHD subjects with similar age between risk and control groups.*

**Keywords :** *Coronary heart disease, LDL cholesterol, Lp(a) and small dense LDL*

## **PENDAHULUAN**

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab kematian utama di Indonesia seperti juga di berbagai negara lain.<sup>(1,2)</sup> Aterosklerosis merupakan dasar penyebab PJK. Bila terdapat keadaan yang sangat erat kaitannya sebagai penyebab

aterosklerosis disebut faktor risiko aterosklerosis. Faktor risiko tersebut dibagi dalam dua kelompok yaitu faktor risiko utama atau mayor (kebiasaan merokok, hipertensi >140/90 mmHg, kolesterol HDL <40 mg/dl, riwayat PJK dini, usia pria >45 tahun dan wanita >55 tahun. Sedang faktor risiko minor adalah obesitas, stres dan hiperurisemia.<sup>(1-3)</sup>

Dari banyak penelitian eksperimental dan epidemiologis terbukti bahwa dislipidemia berperan penting pada kejadian aterosklerosis. Berdasarkan pemeriksaan berbagai profil lipid, kini telah dikembangkan pemeriksaan pertanda faktor risiko PJK. Pertanda faktor risiko PJK tersebut antara lain: kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL) kolesterol (LDL-k), *high density lipoprotein* (HDL) kolesterol (HDL-k), rasio LDL/HDL-k, trigliserida, *high sensitive C reactive protein* (hsCRP), Lipoprotein (a) [Lp(a)], homosisteinemia dan *small dense* (sd) LDL.<sup>(3-6)</sup> Kadar kolesterol saja tidak akurat memprediksi risiko terjadinya PJK, karena merupakan jumlah dari berbagai jenis kolesterol yaitu LDL-k, HDL-k, *very low density lipoprotein* (VLDL), dan *intermediate density lipoprotein* (IDL). Dengan demikian untuk menentukan pemberian pengobatan didasarkan atas kadar HDL-k, LDL-k dan trigliserida.<sup>(6-8)</sup>

Dengan ditemukannya pemeriksaan pertanda risiko PJK, berarti telah dikembangkan usaha untuk diagnosis dini dan pengobatan dapat dilakukan lebih cepat dan tepat. Sebuah penelitian menunjukkan kadar sd-LDL berhubungan dengan sindroma metabolik dan meningkatkan risiko terjadinya PJK<sup>(6)</sup>. Sedangkan penelitian lainnya menunjukkan kadar trigliserida dan Lp(a) yang tinggi merupakan faktor risiko independen terhadap PJK baik pada laki-laki maupun perempuan.<sup>(6,7)</sup> Studi prospektif di Inggris pada laki-laki berusia 45 sampai 59 tahun menunjukkan kadar lipid (kolesterol total, HDL-k, dan trigliserida) berhubungan dengan risiko terjadinya PJK.<sup>(8)</sup>

Belum banyak diperoleh informasi tentang parameter yang akurat sebagai pertanda risiko PJK. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan informasi pertanda risiko PJK yang paling tepat dengan membandingkan kadar HDL-k, sd-LDL dan Lp(a) sebagai pertanda risiko PJK.

## **METODE**

### **Rancangan penelitian**

Penelitian dilakukan dengan menggunakan metode potong lintang (*cross sectional*).

### **Subyek penelitian**

Subyek penelitian dibagi dalam dua kelompok, kelompok pertama (risiko) dengan minimal dua faktor risiko PJK terdiri dari 94 laki-laki dan wanita lansia (>65 tahun), masih aktif bergerak (*mobile*). Yang dimaksud faktor risiko di sini adalah faktor risiko mayor seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia dan merokok. Kelompok kedua adalah kontrol, berjumlah 49 pria dan wanita <45 tahun tanpa faktor risiko PJK sama sekali.

### **Pemeriksaan laboratorium**

Semua subyek penelitian diharuskan tidak makan 12–14 jam sebelum pengambilan darah vena, hanya boleh minum air putih saja. Diambil darah vena sebanyak 5 ml dalam keadaan puasa. Darah vena didiamkan pada suhu kamar sampai membeku, kemudian disentrifus untuk mendapatkan serum. Terhadap serum dilakukan pemeriksaan profil lemak seperti kolesterol, LDL-k dan HDL-k, trigliserida, Lp(a) dan sd-LDL. Pemeriksaan darah memakai alat Architect CI 8200 buatan Abbott.

### **Analisis statistik**

Perbedaan rata-rata kadar profil lipid dan usia antara kelompok risiko dan kontrol diuji menggunakan uji-t *independent*. Sedangkan perbedaan frekuensi laki-laki dan perempuan antara kedua kelompok diuji menggunakan uji *Chi-square*. Untuk menentukan profil lipid yang berkontribusi terhadap risiko terjadinya PJK digunakan analisis regresi logistik. Nilai sensitivitas (*true positive rate*) dan 1-spesifisitas (*false positive rate*) dihitung untuk setiap pertanda risiko.

Tabel 1. Karakteristik dan pertanda risiko PJK berdasarkan kelompok kontrol dan risiko

	Kontrol (n=50)	Risiko (n=100)	Nilai p
<b>Karakteristik</b>			
Usia (tahun)	30,8 ± 6,42	65,3 ± 6,41	0,000
Jenis kelamin			
Laki-laki	21	44	0,816
Perempuan	28	50	
<b>Petanda risiko</b>			
Lp(a) (mg/dL)	16,1 ± 15,7	18,2 ± 14,51	0,4068
sd- LDL (nm ol/L)	1,3 ± 0,11	1,1 ± 0,15	0,0000
HDL-k (mg/dL)	43,5 ± 8,81	34,8 ± 13,71	0,0001

Nilai adalah mean ± SD

Kemudian dibuat kurva *receiver operating characteristic* (ROC) dengan menggunakan nilai sensitivitas sebagai sumbu Y dan 1-spesifisitas sebagai sumbu X. ROC digunakan untuk menguji nilai tambah dari ketiga jenis pertanda risiko dalam membedakan subyek yang mempunyai risiko dan tidak. Area di bawah kurva ROC menunjukkan ketelitian sebuah pertanda risiko untuk memprediksi terjadinya PJK. Semakin besar luas area di bawah kurva menunjukkan semakin baik kemampuan sebuah pertanda risiko memprediksi terjadinya PJK. Sebuah area yang besarnya 0,5 menunjukkan pertanda risiko tersebut tidak mampu membedakan antar kelompok risiko dan kelompok kontrol. Sedangkan area di bawah kurva ROC sebesar 1,0 menunjukkan pertanda risiko secara sempurna mampu memprediksi terjadinya PJK.<sup>(9)</sup> Analisis statistik dilakukan menggunakan program Stata versi 8,0 dan tingkat kemaknaan yang digunakan besarnya 0,05.

## HASIL

Pada Tabel 1 terlihat nilai rata-rata hasil pemeriksaan Lp(a), *small dense* LDL dan HDL-k pada kelompok kontrol dan risiko. Terlihat pada kelompok risiko rata-rata kadar Lp(a) relatif lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal (18,2 dibanding 16,1), namun tidak berbeda bermakna ( $p = 0,4608$ ). Sementara kadar sd-LDL dan HDL-k terdapat perbedaan rata-rata yang bermakna pada kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok risiko (masing-masing  $p = 0,0000$  dan  $p = 0,0001$ ).

Analisis regresi logistik ganda digunakan untuk menilai besarnya risiko terjadinya PJK dari setiap pertanda risiko (Tabel 2). Tabel 2 menunjukkan, OR dari HDL-k sebelum dikoreksi merupakan pertanda risiko terjadinya PJK, tetapi setelah dikoreksi pertanda risiko HDL-k tidak mampu memprediksi risiko PJK secara bermakna (OR = 0,9439 – 1,0132).

Tabel 2. Odds rasio dari setiap pertanda risiko

Petanda risiko	OR* belum dikoreksi (95% CI)	OR dikoreksi (95% CI)
HDL-k	0,9499 (0,9169 – 0,9738)	0,9776 (0,9439 – 1,0132)
sd-LDL	0,0011 (0,0004 – 0,0045)	0,0041 (0,0001 – 0,0164)
Lp(a)	1,0101 (0,9860 – 1,0334)	1,009 (0,9812 – 1,0369)

\*OR = Odds rasio

Tabel 3. Kurva *area under ROC* (AUROC) setiap model pertanda risiko

	<b>Model 1</b>	<b>Model 2</b>	<b>Model 3</b>
AUROC*	80,5%	80,9%	81,8%
Correctly classified**	70	73	73

Model 1 : sd-LDL, Model 2 : sd-LDL+HDL-k, Model 3 : sd-LDL + HDL-k + Lp(a)

\* Kurva AUROC menunjukkan area di bawah sensitivitas dan 1-spesifisitas, dalam persen

\*\* Jumlah subyek yang diprediksi risiko PJK

OR dari Lp(a) sebelum dan sesudah dikoreksi bukan merupakan pertanda risiko yang mampu memprediksi risiko PJK secara bermakna. Pertanda risiko sd-LDL baik sebelum dan sesudah dikoreksi mampu memprediksi risiko PJK secara bermakna {OR masing-masing besarnya 0,0011 (0,0004 – 0,0045) dan 0,0041 (0,0001 – 0,0164)}.

Untuk menetapkan pertanda risiko yang secara akurat mampu memprediksi risiko terjadinya PJK digunakan kurva ROC yang diperoleh dari analisis regresi logistik ganda. Tiga model disajikan untuk menetapkan pertanda risiko yang akurat yaitu i) model pertama hanya sd-LDL, ii) model kedua sd-LDL + HDL-k, dan iii) model ketiga sd-LDL + HDL-k + Lp(a) (Tabel 3).

Area di bawah kurva ROC berdasarkan sd-LDL (model 1) besarnya 80,5%, dan penambahan pertanda risiko HDL-k (model 2) tidak menunjukkan peningkatan kemampuan untuk memprediksi risiko PJK (AUROC = 80,9%). Hal yang tidak berbeda ditunjukkan bila menambahkan pertanda risiko Lp(a) (model 3) besarnya AUROC = 81,8%. Hasil yang sama ditunjukkan bila pertanda risiko digunakan untuk memprediksi banyaknya subyek yang mempunyai risiko terjadinya PJK. Pertanda risiko sd-LDL mampu memprediksi subyek yang mempunyai risiko PJK sebanyak 70, sedangkan penambahan pertanda risiko HDL-k dan Lp(a) menunjukkan masing-masing sebanyak 73 dan 73 subyek. Hal ini berarti satu pertanda risiko sd-LDL sudah mampu

memprediksi secara akurat subyek yang mempunyai risiko PJK. Semakin rendah nilai sd-LDL maka semakin tinggi risiko terkena PJK.

## DISKUSI

Hasil penelitian ini menunjukkan sd-LDL paling akurat untuk menilai risiko PJK dibandingkan Lp(a) dan HDL-k. Hasil yang konsisten ditunjukkan penelitian dari *Quebec Cardiovascular Study*, sd-LDL meningkatkan risiko terjadinya PJK.<sup>(10)</sup> sd-LDL merupakan partikel yang *highly atherogenic*, semakin tinggi kadarnya semakin tinggi pula risiko terjadinya PJK.<sup>(11)</sup> St-Pierre *et al*<sup>(11,12)</sup> pada penelitiannya menggunakan LDL partikel kecil (< 250A°) dalam kaitannya dengan penderita PJK membuktikan ada kaitan erat antara PJK dan LDL partikel kecil. Analisis kurva ROC pada studi ini mendukung konsep sd-LDL sebagai pertanda risiko yang akurat untuk terjadinya PJK. Studi ini kurang mendukung Lp(a) sebagai pertanda risiko PJK yang akurat. Lp(a) sendiri lebih bersifat genetik karena perubahan gaya hidup, penurunan berat badan dan olah raga tidak menurunkan secara bermakna kadar Lp(a) dalam serum.<sup>(13)</sup> Termasuk pengobatan dengan memakai statin dan *bile acid sequestrants* juga tidak berhasil menurunkan kadar Lp(a). Kadar Lp(a) yang tinggi dalam waktu lama erat kaitannya dengan risiko PJK, stroke iskemik dan penyakit pembuluh darah perifer.<sup>(14)</sup> Beberapa peneliti

mengemukakan hal yang sama seperti Hirano *et al*<sup>(15)</sup> dan beberapa peneliti dari Amerika dan Eropa.<sup>(16,17)</sup>

Sejumlah studi retrospektif kasus-kelola menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara meningkatnya kadar Lp(a) dan terjadinya PJK.<sup>(4)</sup> Namun hasil sembilan studi prospektif menunjukkan hasil yang berbeda, Lp(a) merupakan faktor risiko independen terhadap PJK pada laki-laki. Hasil yang tidak konsisten ini berkaitan dengan kurangnya standarisasi dan kegagalan pengukuran *immunoassay* pada semua isoform dari apo(a).<sup>(18)</sup> Meskipun demikian, sebuah meta-analisis dari penelitian prospektif menunjukkan kadar Lp(a) dalam plasma berhubungan dengan PJK baik pada laki-laki maupun wanita.<sup>(19)</sup> Sebuah *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction* (PRIME) yang mengikutsertakan 9.133 laki-laki tanpa riwayat PJK atau menggunakan obat hipolipidemik menunjukkan Lp(a) sebagai prediktor risiko terjadinya PJK.<sup>(20)</sup> Namun pada studi ini ternyata sd-LDL merupakan pertanda risiko PJK yang akurat, sedangkan Lp(a) kurang akurat. Walaupun harus diakui terdapat beberapa kelemahan dari studi ini. Subyek yang diikutsertakan pada studi ini adalah mereka yang mempunyai risiko PJK dan bukan penderita PJK, juga terdapat perbedaan usia yang bermakna antara kelompok risiko dan kontrol.

## KESIMPULAN

Kadar sd-LDL dalam serum merupakan pertanda risiko yang akurat untuk menentukan ada tidaknya risiko PJK. Ternyata Lp(a) dan HDL-k kurang akurat bila digunakan sebagai pertanda risiko PJK dibandingkan dengan sd-LDL. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan mengikut sertakan lebih banyak penderita PJK dan kontrol dengan usia yang sebanding.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti atas dukungan dana yang diberikan untuk penelitian ini. Kepada Laboratorium Klinik Utama Pramita, Matraman, Jakarta yang telah mengizinkan memakai alat Architec CI 8200 Abbott untuk pelaksanaan penelitian dan kepada P.T. Abbott Indonesia serta P.T. Daichii Indonesia yang telah membantu menyiapkan reagens penelitian.

## Daftar Pustaka

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
2. PB. Perkeni. Petunjuk praktis penatalaksanaan dislipidemia. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2004.
3. Kreisberg R, Oberman A. Medical management of hyperlipidemia/ dyslipidemia. *J Clin Endocrin Met* 2003; 88: 2445-61.
4. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 [suppl III]: III-2-7.
5. Rizzol M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *Q J Med* 2006; 99:1-14.
6. Tikac I, Kimball BP, Lewis G, Uffelman K, Steiner G. The severity of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus is related to the number of circulating triglyceride-rich lipoprotein particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3633-8.
7. Yarnell JWG, Patterson CC, Sweetnam PM, Lowe GDO. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 1049-56.
8. Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley JW, Boring JR III, editors. Diagnostic testing. In: *Medical epidemiology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001.



9. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999; 25: 199-211.
10. Lamarche B, St Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, Després JP, et al. A prospective, population-based study of low density lipoprotein particle size as a risk factor for ischemic heart disease in men. *Can J Cardiol* 2001; 17: 859-65.
11. St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, Bernard PM, Depres JP, et al. Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. *Circulation* 2001; 104: 2295-99.
12. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriège P, Bernard P-M, Després J-P, Lamarche B. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Québec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 553-9.
13. Frolkis J. Should one routinely screen for lipoprotein(a)? *Cleve Clin J Med* 1999; 66: 465-8.
14. Allan D. How, when and why to use apolipoprotein B in clinical practice. *Am J Cardiol* 2002; 17: 48i-54i.
15. Hirano T, Yoshino G, Adachi M. Doxazosin reduces prevalence of small dense LDL and remnant-like particle cholesterol levels in nondiabetic and diabetic hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2001; 14: 908-13.
16. Pontrelli L, Parris, Adeli K. Atorvastatin treatment beneficially alters the lipoprotein profile and increase LDL lipoprotein particles diameter in patients with combined dyslipidemia and impaired fasting glucose type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 334-42.
17. Yoshino G, Hirano T. Treatment of small dense LDL. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9: 266-75.
18. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PW, et al. Lipoprotein(a) cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1999; 45: 1039-46.
19. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: meta analysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998; 44: 2301-6.
20. Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002; 163: 377-84.