
PERBANDINGAN KORELASI ANTARA FORMULA FRIEDEWALD DAN FORMULA MARTIN DENGAN KOLESTEROL LDL

Donaliazarti^{1*}, May Valzon²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Abdurrab, Jln. Riau Ujung, Pekanbaru,

*Email Korespondensi: donaliazarti@gmail.com¹

²Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Abdurrab, Jln. Riau Ujung, Pekanbaru

Email: may.valzon@univrab.ac.id²

Submitted :12-09-2021, Reviewed:04-10-2021, Accepted:27-10-2021

DOI: <http://doi.org/10.22216/endurance.v6i3.558>

ABSTRACT

Determination of LDL cholesterol level appropriately is important for therapy guidelines. LDL cholesterol examination that was commonly carried out in borderland is by calculating using Friedewald Formula, but it had shortcomings, so a new calculation formula is created, the Martin Formula. This study aimed to compare correlation of LDL cholesterol calculated by the Friedewald Formula and Martin Formula with LDL cholesterol measured directly. This research was conducted at the RSUD Lubuk Sikaping from April to July 2020. The sample of this study were patients who examined lipid profiles are 85. Examination of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides were carried out by automatic clinical chemistry. LDL cholesterol was also calculated with Friedewald Formula and Martin Formula. Comparison of correlation between calculated cholesterol from the two formulas and LDL cholesterol were analyzed using the Pearson test. The test results showed correlation between Friedewald Formula LDL cholesterol and Martin Formula LDL cholesterol with direct cholesterol was very strong with values of 0.868 and 0.887, respectively. In calculating LDL cholesterol, Martin Formula is similar with Friedewald Formula, so its clinical application remains to be investigated further.

Keywords: Friedewald Formula; Martin Formula; Direct LDL Cholesterol

ABSTRAK

Penentuan kadar kolesterol LDL yang tepat diperlukan untuk pedoman terapi. Pemeriksaan kolesterol LDL yang umum dilakukan di daerah adalah dengan menghitung menggunakan Formula Friedewald, namun memiliki kekurangan, sehingga diciptakan formula hitung baru yaitu Formula Martin. Penelitian ini bertujuan membandingkan korelasi kolesterol LDL hasil perhitungan formula Friedewald dan Formula Martin dengan kolesterol LDL yang diukur langsung. Penelitian ini dilakukan di RSUD Lubuk Sikaping dari April-Juli 2020. Sampel penelitian adalah pasien yang melakukan pemeriksaan profil lipid sebanyak 85. Pemeriksaan kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL dan trigliserida dilakukan dengan alat kimia klinik otomatis. Kolesterol LDL juga dihitung dengan Formula Friedewald dan Formula Martin. Perbandingan korelasi antara kolesterol hasil hitung kedua formula dengan kolesterol LDL dianalisis dengan uji Pearson. Hasil uji menunjukkan korelasi kolesterol LDL Formula Friedewald maupun kolesterol LDL Formula Martin dengan kolesterol sangat kuat dengan nilai masing-masing 0,868 dan 0,887. Dalam perhitungan kolesterol LDL, Formula Martin serupa dengan Formula Friedewald sehingga aplikasi klinisnya masih harus diteliti lebih lanjut.

Kata Kunci: Formula Friedewald; Formula Martin; Kolesterol LDL

PENDAHULUAN

Penyakit jantung, stroke dan penyakit vaskular perifer merupakan penyebab utama kematian dan morbiditas di dunia. Atherosklerosis menjadi proses dasar dalam patofisiologi penyakit tersebut (FERENCE et al., 2017). Hasil penelitian sebelumnya menemukan adanya hubungan antara kolesterol LDL dan penyakit jantung koroner. National Cholesterol Education Programme's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) telah menetapkan kadar kolesterol LDL sebagai dasar terapi penyakit jantung koroner (Grundy et al., 2001).

Kolesterol LDL dapat diperiksa dengan beberapa metode. Working Group on Lipoprotein Measurement (WGLM) memberikan rekomendasi untuk mengukur kadar kolesterol secara langsung (direk) dengan metode kuantifikasi beta sebagai baku emas, tetapi metode ini mahal dan tidak praktis. Metode direk lain yang digunakan adalah metode enzimatis kolorimetrik karena lebih praktis dibandingkan kuantifikasi beta, namun tidak semua laboratorium mampu menerapkannya terutama yang berada di daerah (Heart, 1995; Científica et al., 2010).

Penentuan kadar kolesterol LDL (*low density lipoprotein*) saat ini banyak dilakukan secara tidak langsung atau menggunakan formula hitung. Formula Friedewald lebih umum diterapkan karena praktis dan murah. Formula Friedewald menghitung kadar kolesterol LDL dengan rumus : (kolesterol total) – (kolesterol HDL/*high density lipoprotein*) – (trigliserida/5). Formula ini mengasumsikan faktor 5 sebagai rasio trigliserida terhadap VLDL/*very low density lipoprotein* (Científica et al., 2010; Martin et al., 2013). Namun formula ini tidak mempertimbangkan variasi interindividual. Berdasarkan Lipid Research Clinics Prevalence Study, rerata rasio trigliserida terhadap VLDL bervariasi antara 5,2 sampai 8,9 (Martin et al., 2013).

Martin *et al.*, (2013) menerapkan perhitungan LDL berdasarkan nilai median rasio trigliserida terhadap VLDL disesuaikan dengan kadar trigliserida dan kolesterol non-HDL masing-masing pasien. Hal ini bertujuan untuk mengatasi keterbatasan Formula Friedewald. Rumus Formula Martin ini adalah (kolesterol total) – (kolesterol HDL) – (trigliserida/faktor yang disesuaikan). Hasil penelitiannya menunjukkan formula ini memberikan hasil perhitungan LDL yang lebih baik dibandingkan Friedewald sehingga klasifikasi risiko penyakit jantung koroner menjadi lebih tepat. Namun peneliti lain memperoleh hasil berbeda yaitu hasil hitung kolesterol LDL dengan formula Friedewald memberikan hasil lebih rendah (*underestimate*) sedangkan Formula Martin memberikan hasil yang lebih tinggi (*overestimate*) dibandingkan kolesterol LDL direk (Meeusen., et al 2014).

Penentuan kadar kolesterol yang tepat penting untuk mengidentifikasi faktor risiko dan menentukan terapi yang sesuai. Oleh karena itu diperlukan formula hitung kolesterol LDL yang tepat sesuai dengan masing-masing populasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan korelasi kolesterol LDL hasil perhitungan formula Friedewald dan formula Martin dengan kolesterol LDL yang diukur secara langsung (direk).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah suatu penelitian analitik dengan rancangan potong lintang yang dilakukan di Laboratorium RSUD Lubuk Sikaping mulai bulan April sampai Juli 2020. Sampel penelitian adalah pasien yang datang ke Laboratorium RSUD Lubuk Sikaping dan melakukan pemeriksaan profil lipid serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi ialah pasien yang

berpuasa minimal 10-12 jam sebelum dilakukan pemeriksaan. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan kadar trigliserida >400 mg/dL. Darah pasien diambil sebanyak 3 mL dan dimasukkan dalam *vacutainer* tanpa antikoagulan. Sampel darah disentrifus selama 15 menit dengan kecepatan 3500 rpm untuk mendapatkan serum yang digunakan untuk pemeriksaan profil lipid. Kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL, dan kolesterol LDL direk diperiksa dengan metode kolorimetrik enzimatik menggunakan alat Cobas C111 (Roche). Kolesterol LDL juga dihitung dengan

Formula Friedewald dan Formula Martin. Rumus Formula Friedewald adalah sebagai berikut: Kolesterol LDL (mg/dL) = kolesterol total – Kolesterol HDL – (trigliserida/5). Rumus Formula Martin adalah sebagai berikut: Kolesterol LDL = kolesterol total – kolesterol HDL – (trigliserida/faktor yang disesuaikan). Faktor yang disesuaikan adalah median rasio trigliserida terhadap kolesterol VLDL berdasarkan kadar trigliserida dan kolesterol non HDL. Faktor yang disesuaikan dapat dilihat pada gambar 1. Analisis statistik yang digunakan adalah korelasi Pearson jika distribusi data normal atau korelasi Spearman

Triglyceride Levels, mg/dL ^a	Non-HDL-C, mg/dL					
	<100	100-129	130-159	160-189	190-219	≥220
7-49	3.5	3.4	3.3	3.3	3.2	3.1
50-56	4.0	3.9	3.7	3.6	3.6	3.4
57-61	4.3	4.1	4.0	3.9	3.8	3.6
62-66	4.5	4.3	4.1	4.0	3.9	3.9
67-71	4.7	4.4	4.3	4.2	4.1	3.9
72-75	4.8	4.6	4.4	4.2	4.2	4.1
76-79	4.9	4.6	4.5	4.3	4.3	4.2
80-83	5.0	4.8	4.6	4.4	4.3	4.2
84-87	5.1	4.8	4.6	4.5	4.4	4.3
88-92	5.2	4.9	4.7	4.6	4.4	4.3
93-96	5.3	5.0	4.8	4.7	4.5	4.4
97-100	5.4	5.1	4.8	4.7	4.5	4.3
101-105	5.5	5.2	5.0	4.7	4.6	4.5
106-110	5.6	5.3	5.0	4.8	4.6	4.5
111-115	5.7	5.4	5.1	4.9	4.7	4.5
116-120	5.8	5.5	5.2	5.0	4.8	4.6
121-126	6.0	5.5	5.3	5.0	4.8	4.6
127-132	6.1	5.7	5.3	5.1	4.9	4.7
133-138	6.2	5.8	5.4	5.2	5.0	4.7
139-146	6.3	5.9	5.6	5.3	5.0	4.8
147-154	6.5	6.0	5.7	5.4	5.1	4.8
155-163	6.7	6.2	5.8	5.4	5.2	4.9
164-173	6.8	6.3	5.9	5.5	5.3	5.0
174-185	7.0	6.5	6.0	5.7	5.4	5.1
186-201	7.3	6.7	6.2	5.8	5.5	5.2
202-220	7.6	6.9	6.4	6.0	5.6	5.3
221-247	8.0	7.2	6.6	6.2	5.9	5.4
248-292	8.5	7.6	7.0	6.5	6.1	5.6
293-399	9.5	8.3	7.5	7.0	6.5	5.9
400-13975	11.9	10.0	8.8	8.1	7.5	6.7

Gambar 1. Faktor Yang Disesuaikan untuk Perhitungan LDL pada Formula Martin (Martin et al., 2013)

jika data memiliki distribusi tidak normal. Korelasi dinyatakan bermakna jika didapat nilai $p < 0,05$. Analisis statistik juga dilakukan untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang bermakna antara kolesterol LDL hasil perhitungan Formula Friedewald dan Formula Martin dengan LDL direk. Analisis yang digunakan adalah uji t tidak berpasangan jika distribusi data normal atau uji Mann-Whitney jika distribusi data tidak normal. Perbedaan dianggap bermakna jika didapat nilai $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan terhadap 85 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium RSUD Lubuk Sikaping berupa kolesterol total, kolesterol HDL, trigliserida, kolesterol LDL direk dan perhitungan kolesterol LDL dengan rumus. Karakteristik dasar dan rerata kadar kolesterol subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Dasar dan Kadar Kolesterol Subjek Penelitian

Variabel	N (%)	Rentang	Rerata (\pm SD)
Usia		18-83	57 (12)
Jenis kelamin			
Pria	42 (49)		
Wanita	43(51)		
Profil lipid			
Kolesterol total (mg/dL)		105-336	199 (45)
Kolesterol HDL (mg/dL)		10-107	51 (18)
Trigliserida (mg/dL)		53-347	146 (70)
Kolesterol LDL direk (mg/dL)		64-262	139 (41)
Kolesterol LDL formula Friedewald (mg/dL)		35-221	119 (37)
Kolesterol LDL formula Martin (mg/dL)		50-218	123 (36)

Tabel 1 menunjukkan bahwa subjek penelitian memiliki rerata usia sekitar 58 tahun dengan jenis kelamin wanita sedikit lebih banyak dari pria. Rerata kadar kolesterol LDL direk lebih tinggi daripada kadar kolesterol LDL Formula Friedewald dan Formula Martin. Hasil pemeriksaan kolesterol LDL direk, kolesterol LDL Formula Friedewald dan Formula Martin diuji dengan Kolmogorov Smirnov dan hasil p masing-masing berturut-turut adalah 0,904; 0,955; dan 0,834 ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa data hasil pemeriksaan ketiganya memiliki distribusi yang normal.

Berdasarkan hal di atas, maka analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui korelasi antara hasil pemeriksaan kolesterol LDL direk dengan kolesterol LDL Formula Friedewald dan Formula Martin. Uji yang digunakan adalah uji Pearson. Selain itu, analisis bivariat juga dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang bermakna antara hasil pemeriksaan kolesterol LDL direk dengan kolesterol LDL Formula Friedewald dan Formula Martin. Uji yang digunakan adalah uji t tidak berpasangan. Hasil analisis tampak pada Tabel 2 dan 3.

Tabel 2. Hasil Uji Korelasi antara Kolesterol LDL Direk dengan Kolesterol LDL Formula Friedewald dan Formula Martin

Variabel	Kolesterol LDL Direk	
	r	p
Kolesterol LDL dengan Perhitungan		
Kolesterol LDL Formula Friedewald	0,868	0,001
Kolesterol LDL Formula Martin	0,887	0,001

Tabel 3. Hasil Uji t Tidak Berpasangan antara Kolesterol LDL-Direk dengan Kolesterol LDL Formula Friedewald dan Formula Martin

Variabel	Kolesterol LDL Direk
Kolesterol LDL dengan Perhitungan	Nilai p
Kolesterol LDL Formula Friedewald	0,402
Kolesterol LDL Formula Martin	0,316

Tabel 2 menunjukkan korelasi kolesterol LDL Formula Friedewald maupun kolesterol LDL Formula Martin dengan kolesterol LDL direk hampir sama yaitu sangat kuat dengan arah korelasi positif dengan nilai r masing-masing sebesar 0,868 ($p=0,001$) dan 0,887 ($p=0,001$). Tabel 3 menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kolesterol LDL Formula Friedewald maupun kolesterol LDL Formula Martin dengan kolesterol direk, dengan nilai p masing-masing sebesar 0,402 dan 0,316.

National Cholesterol Education Programme's Adult Treatment Panel III telah menetapkan nilai rujukan profil lipid yang optimal termasuk kolesterol LDL, sehingga dapat dijadikan patokan bagi dokter dalam memberikan terapi kepada pasien dengan dislipidemia. Untuk menunjang hal tersebut, diperlukan hasil pemeriksaan kolesterol LDL yang tepat (Grundy et al., 2001). Cara pemeriksaan kolesterol LDL yang murah dan mudah diterapkan di berbagai tempat saat ini adalah dengan menggunakan rumus (formula hitung).

Pada penelitian ini telah dilakukan pemeriksaan profil lipid pada 85 orang pasien yaitu kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL, dan trigliserida. Kolesterol

LDL juga dihitung dengan Formula Friedewald dan Martin. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna baik antara rerata kadar kolesterol LDL direk dengan kolesterol LDL Formula Friedewald maupun antara rerata kadar kolesterol LDL direk dengan kolesterol LDL Formula Martin. Nilai p antara keduanya hanya sedikit berbeda.

Jika dilihat pedoman target terapi kolesterol LDL berdasarkan NCEP, maka jumlah pasien dengan kadar kolesterol optimal <100 mg/dl berdasarkan pemeriksaan langsung (direk) adalah sebanyak 12 orang (14%). Jumlah ini sama dengan hasil perhitungan Formula Friedewald dan Formula Martin. Jumlah pasien dengan kadar kolesterol LDL mendekati optimal (100-129 mg/dl) dengan pemeriksaan langsung (direk) adalah sebanyak 22 orang (25%). Jumlah ini berbeda dengan perhitungan rumus (formula hitung) yang menunjukkan sebanyak 8 orang (9%) yang memiliki kadar mendekati optimal, sedangkan sisanya 14 orang (16%) memiliki kadar kolesterol LDL lebih rendah yaitu dibawah 100 mg/dl dan hasil ini sama baik pada Formula Friedewald maupun Formula Martin.

Jumlah pasien dengan kadar kolesterol LDL >130 mg/dl dengan pemeriksaan langsung (direk) tetapi dengan Formula Friedewald lebih rendah (<130 mg/dl) adalah sebanyak 16 orang. Jumlah ini sama dengan hasil perhitungan Formula Martin. Keadaan ini menunjukkan bahwa kadar kolesterol LDL hasil perhitungan kedua formula lebih rendah daripada kadar kolesterol LDL yang diukur langsung sehingga bisa mempengaruhi terapi yang diberikan oleh dokter. Selain itu, hasil perhitungan kedua formula menunjukkan hasil yang sama. Artinya dalam penelitian ini Formula Martin tidak memberikan hasil yang lebih baik daripada Formula Friedewald.

Dalam penelitian ini juga diperoleh korelasi yang sangat kuat antara Formula Martin dengan metode direk ($r = 0,887$). Namun Formula Friedewald juga memiliki korelasi yang sangat kuat dengan metode direk ($r = 0,868$) walaupun sedikit lebih rendah. Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian di Brazil yang memperoleh bahwa Formula Martin tidak tepat untuk menghitung kadar kolesterol LDL, bahkan pada kadar trigliserida antara 300-400 mg/dl (Cordova & Portal, 2020). Penelitian Rasouli & Mokhtari (2017) di Iran juga menunjukkan bahwa formula Martin tidak memberikan hasil yang bermakna (Rasouli & Mokhtari, 2017).

Namun, hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian di Korea yang memperoleh bahwa Formula Martin memberikan perhitungan kadar kolesterol LDL yang lebih baik dibandingkan Friedewald (Lee et al., 2016). Adanya perbedaan sejumlah hasil penelitian ini bisa disebabkan berbagai faktor di antaranya genetik, metabolik, gaya hidup yang mempengaruhi perbedaan parameter laboratorium yang digunakan oleh berbagai formula hitung kolesterol LDL (Cordova & Portal, 2020). Oleh karena itu, penerapan suatu formula harus dievaluasi dengan baik

sebelum diterapkan dalam pelayanan kepada pasien.

SIMPULAN

Formula Martin menghasilkan korelasi yang tidak jauh berbeda dibandingkan formula Friedewald untuk perhitungan kolesterol LDL sehingga aplikasi klinisnya masih harus diteliti lebih lanjut misalnya dari segi ras/suku bangsa, jenis kelamin, usia dan penyakit penyerta.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi serta LPPM Universitas Abdurrab yang telah mendukung terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Científica, S. D. I., Augusto, C., Patricia, C., Andrés, C., Valle, U., & Valle, U. (2010). *Redalyc Comparison of low-density lipoprotein obtained from the Friedewald formula and new formulae in a heterogeneous population Comparison of low-density lipoprotein obtained from the Friedewald formula and new formulae in a heterogeneous population*.
- Cordova, C. M. M., & Portal, A. S. (2020). *Martin ' s , Friedewald ' s and Cordova ' s formulas compared to LDL-C directly measured in Southern Brazil*. 1–6.
- Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Chris, J., Bruckert, E., ... Bore, J. (2017). *Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease . 1 . Evidence from genetic , epidemiologic , and clinical studies . A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel*. 2459–2472.

- <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard J, H. D. (2001). *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on*. United States. Heart, N. (1995). *Recommendations on Lipoprotein Measurement From the Working Group on Lipoprotein Measurement*. (95).
- Lee, J., Jang, S., & Son, H. (2016). *Validation of the Martin Method for Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Korean Adults : Findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey , 2009-2011*. 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148147>
- Martin, S. S., Blaha, M. J., Elshazly, M. B., Toth, P. P., Kwiterovich, P. O., Blumenthal, R. S., & Jones, S. R. (2013). *Comparison of a Novel Method vs the Friedewald Equation for Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels From the Standard Lipid Profile*. 21287(19), 2061–2068. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280532>
- Meeusen, J. W., Lueke, A. J., Jaffe, A. S., & Saenger, A. K. (2014). *LDL Cholesterol BACKGROUND : 1523, 1519–1523*. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.227710>
- Rasouli, Mehdi;Mokhtari, H. (2017). *Calculation of LDL- Cholesterol vs. Direct Homogenous Assay.pdf* (pp. 1–6). pp. 1–6.