

**Meta-Analisis Kolesterol Non-HDL dan Kolesterol LDL Sebagai Faktor
Risiko Utama Terjadinya Penyakit Jantung Koroner**

SKRIPSI



Penulis:

Ravell Hansen Untono

NIM: 011711133108

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

**Meta-Analisis Kolesterol Non-HDL dan Kolesterol LDL Sebagai Faktor
Risiko Utama Terjadinya Penyakit Jantung Koroner**

SKRIPSI



Penulis:

Ravell Hansen Untono

NIM: 011711133108

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

**Meta-Analisis Kolesterol Non-HDL dan Kolesterol LDL Sebagai Faktor Risiko
Utama Terjadinya Penyakit Jantung Koroner**

SKRIPSI

Penelitian ini dibuat untuk memenuhi persyaratan tahap sarjana Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis:

Ravell Hansen Untono

NIM: 011711133108

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui untuk
Diujikan Tanggal 31 Januari 2022

Pembimbing I



Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K)
NIP. 19560214 198502 1 001

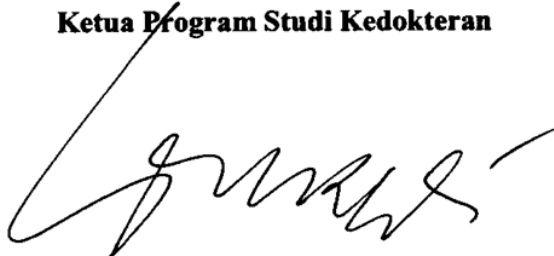
Pembimbing II



Dr. I Gde Rurus Suryawan, dr, Sp.JP(K) FIHA, FAPSC, FACC, FSCAI, FAsCC
NIP. 19601106 201601 6 101

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran



Dr. Purwo Sri Rejeki dr., M.Kes
NIP. 19750612 200501 2 003

LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI
META-ANALISIS KOLESTEROL NON-HDL DAN KOLESTEROL LDL
SEBAGAI FAKTOR RISIKO UTAMA TERJADINYA
PENYAKIT JANTUNG KORONER

SKRIPSI

Oleh:

RAVELL HANSEN UNTONO

NIM. 011711133108

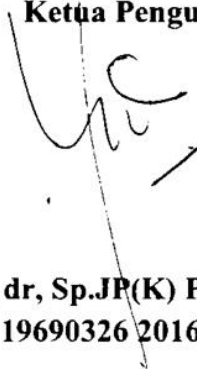
Disetujui dan diterima setelah diuji oleh Tim Penguji Program Studi
Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Surabaya, 1 Februari 2022

Menyetujui,

Ketua Penguji



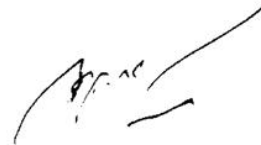
Dr. Andrianto, dr, Sp.JP(K) PhD FIHA, FAsCC
NIP. 19690326 201601 6 101

Pembimbing Utama/ Sekretaris Penguji



Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K)
NIP. 19560214 198502 1 001

Pembimbing Serta/ Anggota Penguji



Dr. I Gde Rurus Suryawan, dr, Sp.JP(K)
FIHA, FAPSC, FACC, FSCAI, FAsCC
NIP. 19601106 201601 6 101

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Ravell Hansen Untono

NIM : 011711133108

Program Studi : Kedokteran

Fakultas : Kedokteran

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

**Meta Analisis Kolesterol non-HDL dan Kolesterol LDL Sebagai
Faktor Risiko Utama Terjadinya Penyakit Jantung Koroner**

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 1 Februari 2022



Ravell Hansen Untono

NIM. 011711133108

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T., Ak., CMA selaku rektor Universitas Airlangga yang memberi saya kesempatan untuk menempuh pendidikan di institusi yang membanggakan ini.
2. Prof Dr Budi Santoso, dr Sp.OG(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
3. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes selaku Ketua Program Studi Kedokteran yang telah memberikan izin dalam penyusunan skripsi ini.
4. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes selaku Penanggung Jawab Blok Penelitian 1 dan 2 yang telah memfasilitasi pembuatan skripsi ini.
5. Prof. Jusak Nugraha selaku dosen pembimbing utama yang selalu memberikan bimbingan dan tuntunan, masukan, arahan, serta selalu meluangkan waktu selama penyusunan skripsi ini dari awal hingga akhir.
6. Dr. I Gde Rurus Suryawan selaku dosen pembimbing serta yang turut memberikan masukan, evaluasi, koreksi, serta meluangkan waktu selama penyusunan skripsi.
7. Dr. Andrianto selaku dosen penguji yang telah membantu kritik dan saran serta berbagi ilmu yang berguna dalam penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh tenaga kependidikan dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
9. Yang saya sayangi keluarga saya, Papa dan Mama yang selalu memberikan semangat, dan

dukungan tiada henti, baik dalam perkuliahan maupun dalam pembuatan skripsi ini, yang selalu ada dan memberikan bahu mereka saat ingin menangis, yang tidak pernah menyerah kepada saya sekalipun saya sudah berkali kali menyerah dalam menyelesaikan skripsi ini, ko kevin, wilson dan noni, yang selalu ada dan memberikan semangat serta memahami setiap kekurangan yang saya miliki, serta Ce Lawren yang walaupun bukan keluarga masih tetap memberikan semangat kepada saya.

10. Teman-teman terdekat saya di FK Unair, Evania, Afni, Iris yang menjadi tempat bercerita dan *support system* selama pengerjaan skripsi ini.
11. CEO AMSA-Unair 2018/2019 dan 2019/2020 sebagai tempat melepas beban perkuliahan dan tempat melepas canda tawa selama di FK Unair.
12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang terkait dalam pembuatan skripsi ini, serta penyemangat dalam menyelesaikan perkuliahan dan studi di FK. Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih membutuhkan penyempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Surabaya, 17 Januari 2022

Penulis

RINGKASAN

Penyakit jantung koroner merupakan penyakit yang sangat umum terjadi di negara maju dan berkembang. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2015 melaporkan bahwa penyakit kardiovaskuler menyebabkan 17,5 juta kematian atau sekitar 31% dari seluruh penyakit secara global dan menyebabkan penyakit jantung koroner sebesar 7,4 juta. Penyakit ini diperkirakan menyebabkan 23,3 juta kematian pada tahun 2030. Di Indonesia, penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas, dan bertanggung jawab atas 37% dari total semua kematian di Indonesia. Penyakit kardiovaskular menyebabkan kematian dini akibat penyakit jantung koroner (PJK) yang diperkirakan 2.555 lama tahun hidup hilang. Kadar kolesterol non-HDL dan kolesterol LDL menjadi biomarker yang sering digunakan oleh klinisi dalam menentukan risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Oleh sebab itu, penulis melakukan sebuah kajian sistematis dan meta analisis yang bertujuan untuk mengetahui hubungan kolesterol non-HDL dan kolesterol LDL sebagai faktor risiko utama terjadinya penyakit jantung koroner.

Partikel LDL di ruang subendotel teroksidasi dan menjadi chemoattractant yang kuat. Proses ini hanya meningkatkan akumulasi kolesterol intraseluler masif melalui ekspresi reseptor pemulung (A, B1, CD36, CD68, untuk fosfatidilserin dan LDL teroksidasi) oleh makrofag, yang mengikat lipoprotein asli dan termodifikasi serta fosfolipid an-ionik. Hasil akhirnya adalah serangkaian modifikasi vascular seperti terbentuknya plaq, fibroatheroma, penebalan lapisan intima dan kelainan lainnya. Kolesterol non-HDL merupakan kumpulan dari berbagai kolesterol yang aterogenik seperti kolesterol VLDL, kolesterol IDL, sisa kilomikron, dan trigliserida. Kolesterol non-HDL memuat komponen penting lainnya yaitu apolipoprotein B yang sudah terbukti dapat menjadi faktor risiko dalam kejadian penyakit jantung koroner.

Pencarian literatur melalui *Cochrane*, *PubMed*, dan *Science Direct* menggunakan kata kunci “*LDL cholesterol*”, “*Non-HDL Cholesterol*”, dan “*coronary heart disease*”. Studi diproses melalui PRISMA *flow diagram* sedangkan meta analisis dibuat berdasarkan PICO. Kriteria inklusi adalah semua studi yang membahas mengenai analisis kolesterol LDL dan kolesterol non-HDL sebagai faktor risiko utama penyakit jantung koroner serta semua studi dengan pasien yang terdiagnosis penyakit jantung

koroner.

Sebanyak 283 studi dengan 492 berasal dari *online database* (*PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Cochrane*) dan 1 studi berasal dari sumber data yang teridentifikasi. Melalui proses telaah, sebanyak 7 studi yang dimasukkan ke dalam analisis kualitatif (kajian sistematis) dan 5 studi pada analisis kuantitatif (meta analisis). Seluruh studi menggunakan bahasa inggris yang terdiri atas 2 studi RCT, 4 studi kasus kontrol, dan 1 studi kohort dengan total meliputi sebanyak 68.713 partisipan. Parameter kolesterol LDL didapatkan (MD = 8,45; 95% CI = 7,03-9,87 $p < 0.001$) dan kolesterol non-HDL (MD = 35,57; 95% CI = 33,27-37,88 $p < 0.001$). Kolesterol HDL dan non-HDL merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Kadar kolesterol non-HDL dapat menjadi parameter faktor risiko yang lebih signifikan terhadap penyakit jantung koroner karena memiliki nilai MD yang lebih besar.

**META-ANALISIS KOLESTEROL NON-HDL DAN KOLESTEROL LDL
SEBAGAI FAKTOR RISIKO UTAMA TERJADINYA
PENYAKIT JANTUNG KORONER**

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyakit jantung koroner merupakan penyakit yang sangat umum terjadi di negara maju dan berkembang. Kadar kolesterol non-HDL dan kolesterol LDL menjadi biomarker yang sering digunakan oleh klinisi dalam menentukan risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Oleh sebab itu, penulis melakukan sebuah kajian sistematis dan meta analisis yang bertujuan untuk mengetahui hubungan kolesterol non-HDL dan kolesterol LDL sebagai faktor risiko utama terjadinya penyakit jantung koroner.

Metode: Pencarian literatur melalui *Cochrane*, *PubMed*, dan *Science Direct* menggunakan kata kunci “*LDL cholesterol*”, “*Non-HDL Cholesterol*”, dan “*coronary heart disease*”. Literatur yang digunakan adalah semua studi yang membahas mengenai analisis kolesterol LDL dan kolesterol non-HDL sebagai faktor risiko utama penyakit jantung koroner serta semua studi dengan pasien yang terdiagnosis penyakit jantung koroner.

Hasil: Sebanyak 7 studi yang dimasukkan ke dalam analisis kualitatif (kajian sistematis) dan 5 studi pada analisis kuantitatif (meta analisis). Seluruh studi menggunakan bahasa inggris yang terdiri atas 2 studi RCT, 4 studi kasus kontrol, dan 1 studi kohort dengan total meliputi sebanyak 68.713 partisipan. Parameter kolesterol LDL didapatkan (MD = 8,45; 95% CI = 7,03-9,87 $p < 0.001$) dan kolesterol non-HDL (MD = 35,57; 95% CI = 33,27-37,88 $p < 0.001$).

Simpulan: Kolesterol HDL dan non-HDL merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Kadar kolesterol non-HDL dapat menjadi parameter faktor risiko yang lebih signifikan terhadap penyakit jantung koroner karena memiliki nilai MD yang lebih besar.

Kata kunci: kolesterol HDL, kolesterol non-HDL, penyakit jantung koroner

META-ANALYSIS OF NON-HDL CHOLESTEROL AND LDL CHOLESTEROL AS A MAIN RISK FACTOR FOR CORONARY HEART DISEASE

ABSTRACT

Background: Coronary heart disease is a very common disease in developed and developing countries. Non-HDL cholesterol and LDL cholesterol levels are biomarkers that are often used by clinicians in determining the risk of coronary heart disease. Therefore, the authors conducted a systematic reviews and meta-analysis aimed to determine the relationship between non-HDL cholesterol and LDL cholesterol as the main risk factors for coronary heart disease.

Method: Literature searches through Cochrane, PubMed, and Science Direct used the keywords “LDL cholesterol”, “Non-HDL Cholesterol”, and “coronary heart disease”. The literature is all studies that discuss the analysis of LDL cholesterol and non-HDL cholesterol as the main risk factors for coronary heart disease and all studies with patients diagnosed with coronary heart disease.

Result: Total of 7 studies were included in the qualitative analysis (systematic review) and 5 studies in the quantitative analysis (meta analysis). All studies using English consist of 2 RCT studies, 4 case control studies, and 1 cohort study with a total of 68,713 participants. Parameters of LDL cholesterol were obtained (MD = 8.45; 95% CI = 7.03-9.87 $p < 0.001$) and non-HDL cholesterol (MD = 35.57; 95% CI = 33.27-37.88 $p < 0.001$).

Conclusion: HDL and non-HDL cholesterol are risk factors for coronary heart disease. Non-HDL cholesterol levels can be a more significant parameter of risk factor for coronary heart disease because it has a greater MD value.

Keyword: HDL cholesterol, non-HDL cholesterol, coronary heart disease

DAFTAR ISI

Halaman

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Prasyarat Gelar	iii
Lembar Persetujuan	iv
Lembar Keputusan Tim Penguji	v
Surat Pernyataan Orisinalitas	vi
Ucapan Terimakasih	vii
Ringkasan	ix
Abstrak	xi
Daftar Isi	xiii
Daftar Gambar	xvii
Daftar Tabel	xviii
Daftar Lampiran	xix
Daftar Singkatan	xx
 BAB I : PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Risiko Penelitian.....	5

BAB II : TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Jantung Koroner	6
2.1.1 Pengenalan Penyakit Jantung Koroner.....	6
2.1.2 Klasifikasi Penyakit Jantung Koroner.....	7
2.1.3 Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner.....	14
2.1.4 Patofisiologi Penyakit Jantung Koroner.....	22
2.1.5 Diagnosis Penyakit Jantung Koroner.....	26
2.2 Kolesterol LDL.....	30
2.2.1 Pengenalan Kolesterol LDL.....	30
2.2.2 Ukuran dan Komposisi Kolesterol LDL.....	32
2.2.3 Kolesterol LDL Direct.....	33
2.2.4 Patofisiologi Kolesterol LDL Menyebabkan Penyakit Jantung Koroner.....	34
2.2.5 Menghitung Kadar Kolesterol LDL.....	35
2.3 Kolesterol non-HDL.....	36
2.3.1 Pengenalan Kolesterol non-HDL.....	36
2.3.2 Komposisi Kolesterol non-HDL.....	38
2.3.3 Patofisiologi Kolesterol non-HDL Menyebabkan Penyakit Jantung Koroner.....	39
2.4 Penilaian Risiko Kardiovaskular.....	41

BAB III : KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual Penelitian.....	44
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual Penelitian.....	45
3.3 Hipotesis Penelitian.....	48

BAB IV : MATERI DAN METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Rancangan Penelitian.....	49
-------------------------------------	----

4.2 Populasi dan Sampel.....	49
4.2.1 Populasi.....	49
4.2.2 Kriteria Sampel.....	49
4.2.3 Besar Sampel.....	50
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	50
4.3.1 Variabel Terikat Dalam Penelitian.....	50
4.3.2 Variabel Bebas Dalam Penelitian.....	50
4.3.3 Definisi Operasional.....	50
4.4 Bahan Penelitian.....	51
4.5 Instrumen Penelitian.....	51
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	52
4.7 Alur Penelitian.....	52
4.8 Prosedur Pengambilan atau Pengumpulan Data.....	52
4.8.1 Pengumpulan dan Sumber Data.....	52
4.8.3 Kerangka Operasional (PRISMA).....	53
4.9 Pengolahan dan Analisis Data.....	53
4.9.1 Pengolahan Data.....	53
4.9.2 Analisis Data.....	53

BAB V : HASIL PENELITIAN

5.1 Hasil	54
5.1.1 Hasil Pencarian Studi.....	54
5.1.2 Data Karakteristik Studi.....	54
5.2 Kualitas Studi.....	59
5.3 Analisis Kuantitatif.....	60

5.3.1 Sintesis Data.....	60
5.3.2 Heterogenitas dan Bias Publikasi.....	61
BAB VI : PEMBAHASAN	
6.1 Sampel Studi.....	63
6.2 Perbandingan LDL-C dan Non-HDL-C dalam Kejadian Penyakit Jantung Koroner	65
BAB VII : PENUTUP	
7.1 Kesimpulan.....	69
7.2 Keterbatasan Peneliti.....	69
7.3 Saran.....	69
Critical Appraisal.....	71
Daftar Pustaka.....	95
Lampiran.....	103

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi terjadinya Atherosclerosis.....	23
Gambar 2.2 Komposisi kolesterol LDL.....	33
Gambar 2.3 Lipoprotein plasma dipisahkan menurut kepadatan dan ukuran.....	38
Gambar 2.4 Penilaian risiko kardiovaskular menurut tingkat populasi.....	43
Gambar 4.1 PRISMA Flowchart.....	53
Gambar 5.2 Forest Plot parameter LDL-c.....	60
Gambar 5.3 Forest Plot parameter non-HDL-c.....	61
Gambar 5.4 Funnel Plot parameter LDL-c.....	62
Gambar 5.5 Funnel Plot parameter non-HDL-c.....	62

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Target dan Sasaran Pengobatan Untuk Pencegahan Penyakit Kardiovaskular.....	21
Tabel 5.1 Data Karakteristik Studi.....	56
Tabel 5.2 Data Karakteristik Pembanding.....	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Jadwal Kegiatan.....	103
----------------------------------	-----

DAFTAR SINGKATAN

ACS	<i>Acute Coronary Syndrome</i>
Apo-B	Apolipoprotein B
ASCVD	<i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CAD	<i>Coronary Artery Disease</i>
CCS	<i>Chronic Coronary Syndrome</i>
CHD	<i>Coronary Heart Disease</i>
EKG	Elektrokardiogram
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IDL	<i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LDL-c	<i>LDL Cholesterol</i>
MD	<i>Mean Difference</i>
MMP	Matrix Metalloproteinase

Non-HDL-c	<i>Non HDL Cholesterol</i>
NOS	<i>Newcastle Ottawa Scale</i>
NSTEMI	<i>Non-ST elevation Miokard Infarction</i>
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PPOK	Penyakit Paru Obstruktif Kronis
RCT	<i>Randomized Controlled Trials</i>
RoB	<i>Risk of Bias</i>
SIHD	<i>Stable Ischemic Heart Disease</i>
STEMI	<i>ST elevation Miokard Infarction</i>
TFA	<i>Trans Fatty Acid</i>
TG	Trigliserida
UA	<i>Unstable Angina</i>
VLDL	<i>Very low Density Lipoprotein</i>