

PENGARUH HIPERKOLESTEROLEMIA TERHADAP SKOR KALSIMUM ARTERI KORONER

Made Adhyatma¹, Andria Priyana^{2*}

¹Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara

*)Email korespondensi : andriapriyana@fk.untar.ac.id

Abstract: Effect of Hypercholesterolemia on Coronary Artery Calcium Score.

Cardio Vascular Disease (CVD) is one of the leading causes of death in the world with hypercholesterolemia as the main risk factor. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) states hypercholesterolemia is a condition where LDL levels ≥ 130 mg/dL. The prevalence of hypercholesterolemia increases with age supported by the data from the Ministry of Health in 2016 which states that most people with hypercholesterolemia are in the age group > 60 years (58,7%). One of the examinations that can be done to assess CVD risk is Coronary Artery Calcium score (CACs). However, there are still very few studies on the benefits of Coronary Artery Calcium (CAC) in hypercholesterolemia, especially in Indonesia. This study is an observational analytic study with a cross-sectional design. The number of samples in this study were 187 Subject taken with consecutive non-random sampling technique. Samples were taken at Siloam Hospital TB Simatupang. Data were obtained from secondary data, namely medical records. The inclusion criteria in this study were Subject who performed medical check-ups at Siloam Hospital TB Simatupang from 2017-2023 and performed Coronary Artery Calcium (CAC) score examination with exclusion criteria there was no calculation on the results of the CAC examination. Hypothesis analysis was performed with the Mann-whitney test using the SPSS program with a significance level of $p < 0,05$. A total of 187 subjects of medical check-up Subject who had CAC examination participated in this study. Statistical analysis showed there was an effect of hypercholesterolemia on Coronary Artery Calcium (CAC) score ($p=0,032$). Based on the results of the study, there is a significant effect of hypercholesterolemia on Coronary Artery Calcium score with increase in cholesterol result in increase in probability of experiencing increase in Coronary Artery Calcium score (CACs).

Keywords: Hypercholesterolemia, Coronary Artery Calcium score (CACs), Cardiovascular Disease

Abstrak: Pengaruh Hiperkolesterolemia terhadap Skor Kalsium Arteri Koroner.

Penyakit Kardiovaskuler merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia dengan hiperkolesterolemia sebagai faktor risiko utama. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)* menyatakan hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi dimana kadar LDL ≥ 130 mg/dL. Prevalensi hiperkolesterolemia meningkat seiring bertambahnya usia yang didukung oleh data Kementerian Kesehatan RI tahun 2016 yang menyatakan bahwa sebagian besar penderita hiperkolesterolemia berada pada kelompok usia > 60 tahun (58,7%). Salah satu pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk menilai risiko CVD adalah *Coronary Artery Calcium score (CAC)*. Namun, masih sangat sedikit penelitian mengenai manfaat *Coronary Artery Calcium (CAC)* pada hiperkolesterolemia, khususnya di Indonesia. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 187 subjek yang diambil dengan teknik *consecutive non random sampling*. Sampel diambil di Rumah Sakit Siloam TB Simatupang. Data diperoleh

dari data sekunder yaitu rekam medis. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah Subjek yang melakukan *medical check up* di Siloam Hospital TB Simatupang dari tahun 2017-2023 dan melakukan pemeriksaan *Coronary Artery Calcium* (CAC) score dengan kriteria eksklusi tidak ada perhitungan pada hasil pemeriksaan CAC. Analisis hipotesis dilakukan dengan uji *Mann-whitney* menggunakan program SPSS dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$. Sebanyak 187 subjek penelitian yang menjalani pemeriksaan CAC berpartisipasi dalam penelitian ini. Hasil analisis statistik menunjukkan adanya pengaruh hiperkolesterolemia terhadap skor *Coronary Artery Calcium* (CAC) ($p = 0,032$). Berdasarkan hasil penelitian, terdapat pengaruh yang signifikan antara hiperkolesterolemia terhadap skor *Coronary Artery Calcium* (CAC) yang menunjukkan peningkatan kadar kolesterol akan meningkatkan probabilitas terjadinya peningkatan skor *Coronary Artery Calcium* (CAC).

Kata Kunci : Hiperkolesterolemia, Skor Kalsium Arteri Koroner (CAC), Penyakit Kardiovaskular

PENDAHULUAN

Salah satu penyebab utama kematian pada orang dewasa di dunia adalah Penyakit Kardiovaskuler dengan salah satu faktor risiko utamanya adalah hiperkolesterolemia (Fujiyoshi *et al.*, 2018). Berdasarkan *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) hiperkolesterolemia didefinisikan sebagai suatu kondisi dimana kadar LDL ≥ 130 mg/dL (Civeira *et al.*, 2022).

Berdasarkan Kementerian Kesehatan pada tahun 2016 di Indonesia terdapat penderita hiperkolesterolemia sebanyak 39,4% pada kelompok usia 15-34 tahun, 52,9% pada kelompok usia 35-59 tahun dan 58,7% pada kelompok usia 60 tahun ke atas (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Sesuai dengan hasil penelitian Jamaan, dkk. yang menemukan bahwa terjadi peningkatan prevalensi hiperkolesterolemia seiring dengan bertambahnya usia (Al-Zahrani *et al.*, 2021). Hasil riskesdas tahun 2018 menunjukkan bahwa terdapat 24,9% penderita hiperkolesterolemia di Indonesia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Hasil penelitian Amanda, dkk. menunjukkan bahwa risiko *Atherosclerotic Cardio Vascular Disease* (ASCVD) meningkat lima kali lebih besar pada subjek dengan hiperkolesterolemia dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki hiperkolesterolemia. Risiko kejadian CVD juga dipercepat 10-20

tahun pada pria dan 20-30 tahun pada wanita yang memiliki hiperkolesterolemia (Perak *et al.*, 2016). Salah satu pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk menilai risiko CVD dengan cara non-invasif adalah skor kalsium arteri koroner (CAC) (Grundy *et al.*, 2019).

CAC adalah teknik pencitraan non-invasif yang menggunakan *computed tomography* (CT) tanpa kontras untuk menilai endapan kalsium pada arteri koroner yang terbentuk dalam pembentukan plak aterosklerotik (Chua, Blankstein & Ko, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Eslami, dkk. menemukan bahwa CAC sebagai prediktor kuat kejadian CVD lebih baik dibandingkan dengan penilaian standar faktor risiko CVD yang menggunakan skor risiko Framingham (Eslami *et al.*, 2020). Hasil penelitian Marcio, *et al.* membuktikan keefektifan CAC dimana pada penelitian dengan 206 subjek yang memiliki hiperkolesterolemia familial (FH) dengan 49% memiliki CAC=0 tidak mengalami kejadian CVD (Miname *et al.*, 2019).

Dari hasil penelitian sebelumnya oleh Amanda, dkk menemukan bahwa salah satu faktor penting terjadinya CVD adalah hiperkolesterolemia (Perak *et al.*, 2016). Pemeriksaan CAC dapat membantu dalam pengambilan keputusan terapi dan memprediksi kejadian CVD di masa depan. Namun, penggunaan CAC sebagai salah satu modalitas untuk penilaian risiko CVD

pada pasien hiperkolesterolemia masih belum diindikasikan (Grundy *et al.*, 2019). Di Indonesia, CT scan sebagai alat pemeriksaan belum tersedia secara luas, terutama di daerah-daerah terpencil. CT scan sebagai modalitas yang menggunakan radiasi, efek sampingnya perlu diperhatikan (Muliawan *et al.*, 2019). Oleh karena itu, kami ingin melihat apakah perubahan kolesterol dapat memprediksi skor Kalsium Arteri Koroner (CAC).

METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel pada penelitian ini berjumlah 187 Subjek yang diambil dengan teknik *consecutive non random sampling*. Penelitian ini telah melewati uji laik etik dengan nomor laik etik 159/KEPK/FK UNTAR/I/2023 yang dikeluarkan oleh departemen kedokteran universitas tarumanagara yang kemudian diajukan ke Siloam Hospital TB Simatupang dengan nomor izin penelitian 090/DIR/SHTB/11/2023. Sampel merupakan data sekunder yang diambil dari rekam medis subjek yang melakukan pemeriksaan kesehatan di Rumah Sakit Siloam TB Simatupang.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah Subjek yang melakukan *medical check up* di Siloam Hospital TB Simatupang pada tahun 2017-2023 dan melakukan pemeriksaan *Coronary Artery Calcium (CAC) score* dengan kriteria eksklusif tidak ada perhitungan pada hasil pemeriksaan CAC. Hiperkolesterolemia pada subjek ditentukan berdasarkan kriteria dari *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) dengan hiperkolesterolemia didefinisikan pada subjek dengan kadar LDL ≥ 130 mg/dL. Analisis hipotesis pada penelitian untuk mengetahui pengaruh hiperkolesterolemia terhadap skor Kalsium Arteri Koroner menggunakan uji *Mann-Whitney* dengan batas kemaknaan $p < 0,05$ dan tingkat kepercayaan 95% ($p < 0,05$) karena populasi tidak terdistribusi normal yang dibuktikan dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*.

HASIL

Hasil dari penelitian yang dilakukan di Siloam Hospital TB Simatupang didapatkan data dari pemeriksaan *Coronary Artery Calcium score* (CACs) yang memenuhi kriteria sebagai berikut :

Tabel 1. Karakteristik Responden.

Kategori/Variabel	Frekuensi n = 187	Persentase (%)
Hiperkolesterolemia		
Iya	110	58,8
Tidak	77	41,2
Total	187	100
Obesitas		
Iya	6	3,2
Tidak	181	96,8
Total	187	100
DM		
Iya	23	12,3
Tidak	164	87,7
Total	187	100
CACS		
Tidak/Minimal	92	49,2
Mild	30	16,0
Moderate	38	20,3
Severe	12	6,4
Extensive	15	8,0

Total	187	100
-------	-----	-----

Tabel 1 menggambarkan distribusi frekuensi hiperkolesterolemia, obesitas, diabetes melitus, dan skor Kalsium Arteri Koroner. Berdasarkan data dari 187 Subjek, sebagian besar mengalami hiperkolesterolemia yaitu sebanyak 110 (58,8%) Subjek. Status obesitas pada 187 Subjek juga didapatkan sebagian besar tidak mengalami obesitas, yaitu

sebanyak 181 Subjek (96,8%). Ditemukan juga bahwa sebagian besar tidak memiliki DM yaitu sebanyak 164 Subjek (87,7%), selanjutnya untuk data distribusi skor CAC, distribusi tertinggi ditemukan pada klasifikasi CAC: tidak/minimal sebanyak 92 Subjek (49,2%).

Tabel 2. Distribusi Hiperkolesterolemia pada Kelompok Obesitas dan DM

Variabel		Hiperkolesterolemia			
		Iya		Tidak	
		n	%	n	%
Obesitas	Iya	3	50	3	50
	Tidak	74	59,1	107	40,9
DM	Iya	8	34,8	15	65,2
	Tidak	69	42,1	95	57,9

Tabel 2 menunjukkan distribusi hiperkolesterolemia pada kelompok subjek obesitas dan diabetes melitus. Berdasarkan data tersebut, subjek dengan diabetes melitus yang

mengalami hiperkolesterolemia sebanyak 8 subjek (34,8%) dan subjek dengan obesitas yang mengalami hiperkolesterolemia sebanyak 3 subjek (50%).

Tabel 3. Pengaruh Hiperkolesterolemia terhadap Skor Kalsium Arteri Koroner

Variabel	Hiperkolesterolemia				Total	P Value		
	Tidak		Iya					
	n	%	n	%				
Skor kalsium Arteri Koroner	Tidak/Minimal	63	68,5	29	31,5	92	100	0,032
	<i>Mild</i>	14	46,7	16	53,3	30	100	
	<i>Moderate</i>	17	44,7	21	55,3	38	100	
	<i>Severe</i>	8	66,7	4	33,3	12	100	
	<i>Extensive</i>	8	53,3	7	46,7	15	100	
Total	110	58,8	77	41,2	187	100		

Tabel 3 menggambarkan hasil uji statistik *Mann-Whitney* dengan nilai signifikansi sebesar 0,032 dimana nilai $p < 0,05$ secara statistik dapat

disimpulkan bahwa hiperkolesterolemia memiliki pengaruh terhadap skor kalsium arteri koroner.

Tabel 4. Pengaruh Hiperkolesterolemia terhadap Skor Kalsium Arteri Koroner pada Kelompok Tanpa Obesitas

Variabel	Hiperkolesterolemia				Total		P Value
	Tidak		Iya		n	%	
	n	%	n	%			
Skor Kalsium Arteri Koroner	Tidak/Minimal	60	69	27	31	87	100
	Mild	14	46,7	16	53,3	30	100
	Moderate	17	45,9	20	54,1	37	100
	Severe	8	66,7	4	33,3	12	100
	Extensive	8	53,3	7	46,7	15	100
Total	107	59,1	77	40,9	181	100	0,038

Berdasarkan tabel 4 diketahui bahwa dari 181 pasien tanpa obesitas, distribusi skor *Coronary Artery Calcium* tertinggi pada CAC: tidak/minimal sebanyak 87 pasien dengan 27 pasien (31%) mengalami hiperkolesterolemia, hasil uji statistik *Mann-Whitney* dengan

nilai signifikansi menunjukkan 0,038 dimana nilai $p < 0,05$ secara statistik dapat disimpulkan bahwa hiperkolesterolemia memiliki pengaruh terhadap *Coronary Artery Calcium* pada kelompok tanpa obesitas.

Tabel 5. Pengaruh Hiperkolesterolemia terhadap Skor Kalsium Arteri Koroner pada Kelompok Tanpa Diabetes Melitus

Variabel	Hiperkolesterolemia				Total		P Value
	Tidak		Iya		n	%	
	n	%	n	%			
Skor Kalsium Arteri Koroner	Tidak/Minimal	60	60,6	25	39,4	85	100
	Mild	10	41,7	14	58,3	24	100
	Moderate	14	41,2	20	58,8	34	100
	Severe	7	63,6	4	36,4	11	100
	Extensive	4	40	6	60	10	100
Total	95	57,9	69	42,1	164	100	0,003

Tabel 5 mengilustrasikan distribusi skor kalsium arteri koroner pada kelompok subjek tanpa diabetes melitus. Dari 164 subjek tanpa DM, sebagian besar tidak memiliki hiperkolesterolemia (57,9%) dan memiliki distribusi Kalsium Arteri Koroner tertinggi pada kategori CAC

Tidak/minimal sebanyak 85 subjek dengan mayoritas (60,6%) tidak memiliki hiperkolesterolemia. Terdapat nilai $p < 0,05$ ($P=0,003$) pada uji statistik pengaruh hiperkolesterolemia terhadap skor Kalsium Arteri Koroner pada kelompok tanpa DM.

Tabel 6. Pengaruh Hiperkolesterolemia terhadap Skor Kalsium Arteri Koroner pada Kelompok Tanpa Obesitas dan/atau Diabetes Melitus

Variabel	Hiperkolesterolemia				Total		P Value
	Tidak		Iya		n	%	
	n	%	n	%			
Skor Kalsium	Tidak/Minimal	58	71,6	23	28,4	81	100
	Mild	10	41,7	14	58,3	24	100

Arteri Koroner	<i>Moderate</i>	14	42,4	19	57,6	33	100	0,003
	<i>Severe</i>	7	63,6	4	36,4	11	100	
	<i>Extensive</i>	4	40	6	60	10	100	
Total		93	58,5	66	41,5	159	100	

Tabel 6 menunjukkan pengaruh hiperkolesterolemia terhadap skor Kalsium Arteri Koroner pada kelompok subjek tanpa obesitas dan/atau DM di mana uji statistik mendapatkan nilai $p < 0,05$ ($p=0,003$). Ditemukan juga bahwa sebagian besar subjek pada kelompok tanpa obesitas dan/atau DM tidak mengalami hiperkolesterolemia (58,5%) dengan mayoritas berada pada kategori CAC Tidak/Minimal sebanyak 81 subjek.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menjelaskan pengaruh hiperkolesterolemia terhadap skor Kalsium Arteri Koroner (CAC). Pada Tabel 1, dari 187 subjek yang memenuhi kriteria inklusi, 110 subjek mengalami hiperkolesterolemia dan 77 subjek tidak mengalami hiperkolesterolemia. Dari data yang diperoleh, distribusi skor *Coronary Artery Calcium* pada subjek dengan hiperkolesterolemia sebagian besar memiliki CAC: Tidak/Minimal sebanyak 29 subjek (37,7%) dan pada subjek tidak hiperkolesterolemia memiliki distribusi CAC paling banyak pada klasifikasi CAC: Tidak/Minimal sebanyak 63 (57,3%). Dari sampel penelitian tersebut dapat dilihat bahwa pasien dengan hiperkolesterolemia memiliki peluang lebih tinggi untuk mengalami peningkatan skor *Coronary Artery Calcium* (CAC). Peningkatan kadar kolesterol dalam darah meningkatkan kemungkinan terjadinya oksidasi LDL dalam darah yang dapat menyebabkan terbentuknya plak pada pembuluh darah koroner dan meningkatkan risiko terjadinya kalsifikasi pada pembuluh darah koroner (Douglas & Channon, 2014).

Hal ini sejalan dengan yang dengan penelitian oleh Mortensen, dkk. yang mendapatkan hasil yang sama

dimana sampel penelitiannya mendapatkan kelompok subjek dengan CAC yang mengalami klasifikasi: Tidak/minimal terbanyak pada kelompok dengan nilai LDL < 122 mg/dL (54,9%) dengan yang terkecil pada kelompok dengan nilai LDL > 190 mg/dL (46,2%). Sehingga didapatkan bahwa peningkatan nilai kolesterol memiliki probabilitas yang lebih tinggi untuk mengalami peningkatan skor *Coronary Artery Calcium* (CACs)(Mortensen *et al.*, 2022).

Dari hasil penelitian juga didapatkan data bahwa sebagian besar subjek dengan hiperkolesterolemia tidak mengalami obesitas sebanyak 74 subjek (94,1%) dan DM sebanyak 69 subjek (89,6%), hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hendrika, dkk. yang melakukan penelitian terhadap 15 subjek dengan DM tipe 2 dan obesitas yang mendapatkan bahwa obesitas dan DM tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap kadar kolesterol. Hal ini sejalan dengan teori dimana pada keadaan obesitas dan DM terjadi peningkatan deposit asam lemak. Asam lemak pada kondisi DM dan obesitas terdeposit dalam tubuh dalam bentuk trigliserida sehingga menyebabkan hipertrigliserida dan tidak menyebabkan terjadinya hiperkolesterolemia (Silitonga, Siahaan & Anto, 2019).

Hal yang berbeda didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh koo, dkk. yang menyatakan pada obesitas terdapat hubungan signifikan dengan hiperkolesterolemia. Hal ini dapat terjadi akibat pada penelitian yang dilakukan oleh koo, dkk. tidak dilakukan pemeriksaan hiperkolesterolemia secara langsung melainkan data diperoleh melalui keterangan subjek selain itu desain studi *cross-sectional* membuat tidak

dapat ditentukannya kronologis terjadinya hiperkolesterolemia (Koo *et al.*, 2023).

Setelah dilakukan pengolahan data, didapatkan hasil bahwa terdapat pengaruh yang signifikan secara statistik antara hiperkolesterolemia terhadap skor Kalsium Arteri Koroner dengan nilai ($p=0,032$) $p<0,05$ melalui uji statistik *Mann-whitney*. Untuk menyingkirkan faktor perancu dilakukan juga pengujian hubungan pada kelompok tanpa obesitas ($p=0,038$), pada kelompok tanpa diabetes melitus ($p=0,003$), dan pada kelompok tanpa obesitas dan/atau diabetes melitus ($p=0,003$). Didapatkan pada ketiga pada ketiga subkelompok memiliki nilai $p<0,05$ sehingga memperkuat adanya pengaruh hiperkolesterol terhadap skor Kalsium Arteri Koroner.

Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mortensen, dkk. yang dilakukan pada 23.143 subjek dengan median usia 58 tahun menemukan bahwa peningkatan LDL-C dapat menyebabkan peningkatan plak pada pembuluh darah koroner yang disertai dengan peningkatan *Coronary Artery Calcium score* (CACs) (Mortensen *et al.*, 2022).

Hiperkolesterolemia berhubungan dengan skor kalsium arteri koroner (CAC) karena hiperkolesterolemia merupakan faktor penting yang berperan dalam pembentukan aterosklerosis melalui proses oksidasi LDL darah yang meningkat pada tunika intima pembuluh darah koroner. LDL yang teroksidasi dapat berikatan dengan makrofag pada tunika intima pembuluh darah untuk membentuk *lipid-laden cell* dan juga mengaktifkan makrofag untuk mensekresikan mediator inflamasi pada tunika intima pembuluh darah (Douglas & Channon, 2014). Kalsifikasi plak ateroma diawali dengan proses inflamasi yang terjadi dengan pelepasan vesikel matriks pada makrofag dan kematian *synthetic vascular smooth muscle cells* (VSMC) yang mengawali proses kalsifikasi plak. Peningkatan kadar LDL akibat hiperkolesterolemia

ini yang menyebabkan peningkatan risiko kalsifikasi plak yang dapat dideteksi dengan *Coronary Artery Calcium score* (CACs) (Libby *et al.*, 2019; Jebari-Benslaiman *et al.*, 2022).

Hal yang berbeda didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Sandra, dkk. yang menyatakan bahwa hiperkolesterolemia berat tidak memiliki hubungan dengan *Coronary Artery Calcium score* (CACs). Hal ini dapat terjadi karena pada penelitian yang dilakukan oleh Sandra, dkk. subjek yang diambil adalah subjek dengan hiperkolesterolemia familial dan subjek berusia muda sehingga kemungkinan risiko terbentuknya plak arteri koroner menjadi rendah (Kutkiené *et al.*, 2019).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan didapatkan dari 187 sampel, kelompok dengan nilai CAC : Tidak/Minimal terbanyak pada subjek yang tidak mengalami hiperkolesterolemia. Hasil uji hubungan antara hiperkolesterolemia dengan *Coronary Artery Calcium score* (CACs) didapatkan $p = 0,032$, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan antara hiperkolesterolemia terhadap *Coronary Artery Calcium score* (CACs) dengan peningkatan kadar kolesterol memiliki probabilitas yang lebih tinggi untuk mengalami peningkatan *Coronary Artery Calcium score* (CACs).

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Zahrani, J., Shubair, M.M., Al-Ghamdi, S., Alrasheed, A.A., Alduraywish, A.A., Alreshidi, F.S., dkk. (2021) The prevalence of hypercholesterolemia and associated risk factors in Al-Kharj population, Saudi Arabia: a cross-sectional survey. *BMC Cardiovascular Disorders*. 21 (1), 22. doi:10.1186/s12872-020-01825-2.
- Chua, A., Blankstein, R. & Ko, B. (2020) Coronary artery calcium in primary prevention. *Australian Journal of General Practice*. 49

- (8), 464–469.
doi:10.31128/AJGP-03-20-5277.
- Civeira, F., Arca, M., Cenarro, A. & Hegele, R.A. (2022) A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 16 (6), 813–821.
doi:10.1016/j.jacl.2022.09.006.
- Douglas, G. & Channon, K.M. (2014) The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine*. 42 (9), 480–484.
doi:10.1016/j.mpmed.2014.06.011.
- Eslami, P., Parmar, C., Foldyna, B., Scholtz, J.-E., Ivanov, A., Zeleznik, R., dkk.(2020) Radiomics of Coronary Artery Calcium in the Framingham Heart Study. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2 (1), e190119.
doi:10.1148/ryct.2020190119.
- Fujiyoshi, N., Arima, H., Satoh, A., Ojima, T., Nishi, N., Okuda, N., dkk. (2018) Associations between Socioeconomic Status and the Prevalence and Treatment of Hypercholesterolemia in a General Japanese Population: NIPPON DATA2010. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 25 (7), 606–620.
doi:10.5551/jat.42531.
- Grundy, S.M., Stone, N.J., Bailey, A.L., Beam, C., Birtcher, K.K., et al. (2019) 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 139 (25).
doi:10.1161/CIR.0000000000000625.
- Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J.R., Alloza, I., Vandenbroeck, K., Benito-Vicente, A. & Martín, C. (2022) Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 23 (6), 3346.
doi:10.3390/ijms23063346.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018) *Laporan Nasional RISKESDAS 2018*.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2016) *Profil Penyakit Tidak Menular Tahun 2016*.
- Koo, H.C., Tan, L.K., Lim, G.P., Kee, C.C. & Omar, M.A. (2023) Obesity and Its Association with Undiagnosed Diabetes Mellitus, High Blood Pressure and Hypercholesterolemia in the Malaysian Adult Population: A National Cross-Sectional Study Using NHMS Data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 20 (4), 3058.
doi:10.3390/ijerph20043058.
- Kutkienė, S., Petrulionienė, Ž., Laucevičius, A., Čerkauskienė, R., Kasiulevičius, V., Samuilis, A., dkk. (2019) Is the coronary artery calcium score the first-line tool for investigating patients with severe hypercholesterolemia? *Lipids in Health and Disease*. 18 (1), 149.
doi:10.1186/s12944-019-1090-8.
- Libby, P., Buring, J.E., Badimon, L., Hansson, G.K., Deanfield, J., Bittencourt, M.S., dkk. (2019) Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 5 (1), 56.
doi:10.1038/s41572-019-0106-z.
- Miname, M.H., Bittencourt, M.S., Moraes, S.R., Alves, R.I.M., Silva, P.R.S., Jannes, C.E, dkk. (2019) Coronary Artery Calcium and Cardiovascular Events in Patients With Familial Hypercholesterolemia Receiving Standard Lipid-Lowering Therapy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 12 (9), 1797–1804.
doi:10.1016/j.jcmg.2018.09.019.
- Mortensen, M.B., Caínzos-Achirica, M., Steffensen, F.H., Bøtker, H.E.,

- Jensen, J.M., Sand, N.P.R., dkk. (2022) Association of Coronary Plaque With Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Rates of Cardiovascular Disease Events Among Symptomatic Adults. *JAMA Network Open*. 5 (2), e2148139. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.48139.
- Muliawan, E., Latief, N., Asriyani, S., Zainuddin, A.A., Amir, M. & Muis, M. (2019) Korelasi plak, CIMT, dan skor kalsium dengan derajat stenosis arteri koroner pada pasien dislipidemia. *Majalah Kedokteran Andalas*. 42 (3S), 1. doi:10.25077/mka.v42.i3S.p1-10.2019.
- Perak, A.M., Ning, H., de Ferranti, S.D., Gooding, H.C., Wilkins, J.T. & Lloyd-Jones, D.M. (2016) Long-Term Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in US Adults With the Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circulation*. 134 (1), 9–19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022335.
- Silitonga, H.A., Siahaan, J.M. & Anto, E.J. (2019) Correlation between Obesity and Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus Patients at the Endocrine and Metabolic Polyclinic in General Hospital Pirngadi Medan. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 7 (8), 1309–1313. doi:10.3889/oamjms.2019.312.