

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Kolesterol

Kolesterol sifatnya hidrofobik terdiri dari empat cincin hidrokarbon menyatu (A-D) yang biasa disebut nukleus steroid dan memiliki 8 karbon, rantai hidrokarbon bercabang menempel pada karbon 17 cincin D. cincin A mempunyai gugus hidroksil terdapat pada karbon 3 dan cincin B memiliki ikatan ganda antara karbon 5 dan karbon 6 (Ferrier & Denise 2019).

Kolesterol (C₂₇H₄₅OH) asalnya dari lipid berupa zat berguna yang dapat melaksanakan fungsi tubuh misalnya, menjadi sumber energi, lipid memberikan kalori sangat tinggi. Kurang lebih 80% yang diperlukan kolesterol didapati dari tubuh dan selebihnya berasal dari makanan tinggi kolesterol. Kolesterol merupakan unsur utama dari pembuatan batu empedu dan hormon, terutama testosteron. Secara biokimia kolesterol memiliki tugas utama sebagai *precursor* banyak senyawa steroid lain yang sama pentingnya contohnya, hormon korteks adrenal, asam empedu, hormon seks, vitamin D dan glikosida kardiak (Harti & Soebiyanto, 2017). Kolesterol merupakan lipid atau lemak yang warnanya kekuningan seperti lilin, yang sangat berarti bila tidak berlebihan. Secara terus-menerus di sintesis di dalam liver. Bahkan, kurang lebih 70% kolesterol yang ada pada darah adalah hasil dari sintesis dalam hati dan sisanya berasal dari makanan (Anies, 2015).

Aspek-aspek yang berpengaruh atas keseimbangan kolesterol

- a. Meningkatnya kadar kolesterol dapat terjadi karena aspek :
 - 1) Lipoprotein yang diambil berisi kolesterol oleh reseptor LDL ataupun reseptor pemangsa HDL.
 - 2) Lipoprotein yang diambil berisi kolesterol dari mekanisme yang tidak melewati reseptor.
 - 3) Pengambilan kolesterol bebas dari lipoprotein yang berlimpah akan kolesterol oleh membran sel.
 - 4) Meningkatnya proses sintesis kolesterol.

- 5) Meningkatnya hidrolisis ester kolesterol oleh enzim ester kolesterol hidrolase.

Tingginya kolesterol juga dapat terjadi diakibatkan menurunnya ekskresi kolesterol menuju usus melewati asam empedu atau terjadi peningkatan produk kolesterol yang berada di hati. Kolesterol lebih condong dapat lebih tinggi pada orang yang mengalami kegemukan, kurangnya olahraga, perokok berat dan stres.

b. Penurunan kolesterol dapat terjadi disebabkan aspek :

- 1) Terjadinya aliran kolesterol menurun yang keluar dari membran sel menuju lipoprotein pada HDL oleh enzim *Lesitin Colesterol Asil Transferase* (LCAT).
- 2) Kegiatan dari reaksi esterifikasi kolesterol oleh enzim Asil KoA – Colesterol Asil Transferase (ACAT).
- 3) Kolesterol digunakan untuk mensintesis steroida lainnya, yaitu hormon tertentu serta asam empedu yang ada di dalam hati (Harti & Soebiyanto, 2017).

Kolesterol total berupa lapisan dari beberapa zat yaitu, trigliserida, kolesterol LDL dan kolesterol HDL. Trigliserida ialah suatu lemak yang terserap oleh usus terbentuk di liver dari gliserol dan lipid yang asalnya dari makanan karena adanya kelebihan kalori. Kolesterol LDL merupakan kolesterol yang dapat menempel pada tepi pembuluh darah dan dapat mengakibatkan terjadinya penyumbatan. Kolesterol yang ada saat berada pada jaringan pembuluh darah akan diangkut oleh HDL menuju hati yang kemudian dibebaskan lewat saluran empedu.

2. Metabolisme Kolesterol

Kolesterol disintesis pada hampir semua jaringan yang ada di dalam tubuh manusia, meskipun begitu kontribusi paling besar menjadi *pool* kolesterol ialah usus, korteks adrenal, hepar, dan jaringan reproduksi, termasuk plasenta, ovarium dan testis. Dua reaksi pertama pada jalur biosintetik kolesterol sama seperti reaksi pada jalur yang menghasilkan badan keton. Reaksi tersebut dapat menghasilkan 3-hidroksi-3metilglutaril KoA. Dua molekul asetil KoA mengalami kondensasi membentuk asetoasetil

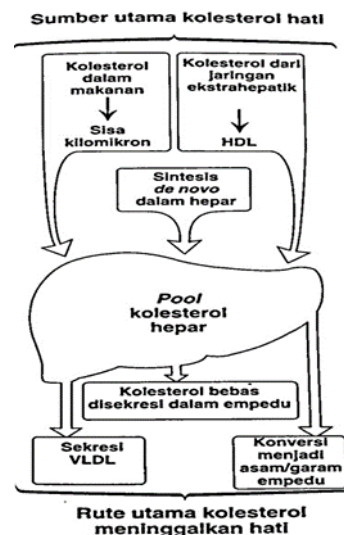
KoA. Kemudian molekul ketiga asetil KoA ditambahkan oleh *HMG KoA sintase* sehingga menghasilkan HMG KoA.

HMG KoA kemudian direduksi menjadi mevalonat oleh *HMG KoA reduktase*. Sintesis ini terjadi di dalam sitosol yang menggunakan dua molekul NADPH sebagai agen pereduksi dan kemudian melepaskan KoA. Pada sintesis kolesterol dari mevalonat kemudian dikonversi menjadi 5-piropfosfomevalonat pada dua tahap, masing-masing membawa gugus fosfat dari ATP. Kemudian unit isoprene lima karbon yaitu isopentenil piropfosfat (IPP) dibentuk oleh dekarboksilasi 5-piropfosfomevalonat. Reaksi tersebut memerlukan ATP lalu IPP diisomerasi menjadi 3,3-dimetialil piropfosfat (DPP), IPP dan DPP terjadi kondensasi sehingga terbentuknya 10-karbon geranil piropfosfat (GPP), molekul kedua IPP selanjutnya mengalami kondensasi dengan GPP dan membentuk 15-karbon farnesil piropfosfat (FPP), selanjutnya dua molekul tersebut bersatu untuk melepaskan piropfosfat dan tereduksi membentuk skualena senyawa 30 karbon. Setelah itu, skualena dikonversi menjadi lanosterol sterol melalui suatu rangkaian dua reaksi yang dikatalis oleh enzim terkait SER yang menggunakan oksigen molekular yaitu O₂ dan juga NADPH.

Pada regulasi sintesis kolesterol yaitu regulasi bergantung sterol pada ekspresi gen untuk *HMG KoA reduktase* dikontrol oleh faktor *trans-actin, sterol regulatory element-binding protein-2* (SREBP-2), yang mengikat DNA pada *upstream* unsur regulasi sterol (SRE = *sterol regulatory element*) *cis-acting* gen *reduktase*. Selanjutnya degradasi enzim yang di akselerasi-sterol apabila kadar sterol dalam SER tersebut tinggi, enzim berikatan dengan protein INSIG lalu fosforilasi/defosforilasi tidak bergantung sterol, aktivitas *HMG KoA reduktase* dikontrol secara kovalen melalui kerja *protein kinase diaktivasi adenosin monofosfat* (AMP) selanjutnya, *HMG KoA reduktase* dikontrol secara hormonal.

Nukleus steroid utuh selanjutnya dieliminasi dari tubuh melalui konversi sehingga menjadi asam empedu dan garam empedu, hanya dalam persentase kecil dieksresi ke dalam feses dan melalui sekresi kolesterol ke dalam empedu

yang dibawa ke usus untuk di eliminasi. Fosfatidilkolin (PC) atau lesitin dan garam empedu terkonjugasi secara kuantitatif merupakan komponen organik yang paling penting dalam empedu. Empedu dapat melewati secara langsung dari hepar, tempat sintesisnya, kedalam duodenum melalui duktus koledokus, atau akan disimpan dalam kantung empedu jika tidak diperlukan segera untuk proses pencernaan (Ferrier & Denise 2019). Ditunjukkan pada gambar 2.1.



Sumber : Ferrier & Denise 2019

Gambar 2.1 Metabolisme Kolesterol

3. Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia ialah terjadinya kadar kolesterol yang meningkat dalam darah. Kadar kolesterol darah yang meningkat adalah permasalahan yang tidak dianggap sepele hal tersebut dikarenakan salah satu faktor dari risiko primer dapat mengakibatkan penyakit jantung koroner selain faktor lainnya, contohnya yaitu meningkatnya tekanan darah serta kebiasaan merokok.

Hiperkolesterolemia umumnya dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu hiperkolesterolemia primer dan sekunder.

Hiperkolesterolemia primer antara lain sebagai berikut :

- 1) Gen tidak, terdapat pada hiperkolesterolemia keturunan.
- 2) Perbedaan yang kecil beberapa gen dapat disebabkan oleh makanan tinggi lemak, yang diketahui pula dengan hiperkolesterolemia poligenik.

- 3) Hiperlipidemia kombinasi dari keturunan, akibatnya kadar kolesterol dan trigliserida akan meningkat.
- 4) Kolesterol genetik langka.
- 5) Hiperkolesterolemia sekunder sering ditemui dalam kehidupan sehari-hari, diantaranya :
 - 1) Penyakit diabetes melitus
 - 2) Obesitas
 - 3) Kebiasaan meminum alkohol
 - 4) Hipotiroidisme
 - 5) Penyakit hati
 - 6) Penyakit ginjal (Anies, 2015).

Hiperkolesterolemia hanya terdeteksi dengan cara melakukan cek pemeriksaan darah. Apabila kadar kolesterol >200 mg/dl, dapat disimpulkan orang tersebut menderita hiperkolesterolemia (Risksdas, 2018).

4. Pemeriksaan Laboratorium Klinik

Pemeriksaan laboratorium berupa suatu kegiatan pelayanan kesehatan yang gunanya adalah mendukung usaha kemajuan kesehatan, preventif, terapi serta kesembuhan dari kesehatan perorangan maupun masyarakat. Pelayanan kesehatan yang berdasarkan pada *evidence based* adalah validitas pelayanan yang ada di laboratorium kesehatan. Satu diantaranya ialah keluarnya hasil pemeriksaan dari laboratorium. Keluarnya hasil pemeriksaan laboratorium sangat berpengaruh dalam pelayanan kesehatan, hasil pemeriksaan tersebut nantinya akan dipakai untuk penentuan diagnosa, injeksi juga mengontrol dampak pengobatan dan pemastian prognosis.

Pelayanan laboratorium kesehatan di Indonesia terkhusus pada bidang pemeriksaan kimia klinik hingga kini sudah terlaksana di berbagai jenis dan jenjang pelayanannya yakni, Laboratorium Puskesmas, Laboratorium Kesehatan Kabupaten/ Kota, Rumah Sakit Umum (RSU) Kabupaten/ Kota, Balai Besar Laboratorium Kesehatan (BBLK), Balai Laboratorium Kesehatan (BLK), Rumah Sakit Umum (RSU) Pemerintah dan juga Swasta ataupun Laboratorium Klinik Swasta. Syarat pemeriksaan kimia klinik mencakup tahap pra analitik, analitik, post analitik, pemantapan mutu dan kesehatan

serta keselamatan kerja (KMK No. 1792/MENKES/SK/XII/2010). Pemeriksaan kolesterol dengan spesimen berupa sampel serum darah yang nantinya digunakan sebagai parameter penyakit arteri koroner maupun aterosklerosis. Sebelum melakukan pemeriksaan kadar kolesterol total, pasien diminta agar berpuasa dahulu selama kurang lebih 12 jam (Nugraha, dkk, 2021).

5. Metode Pemeriksaan Kolesterol Total

Terdapat berbagai macam metode yang sudah dikembangkan pada pemeriksaan kadar kolesterol total darah di laboratorium yaitu metode enzimatik atau *Cholesterol Oxidase Deaminase Peroksidase Aminoantipyrin* (CHOD-PAP), *metode abell* kendal dan metode *electrode based biosensor*. Metode yang paling kerap dipakai atau dipergunakan untuk pemeriksaan kolesterol darah adalah metode *Cholesterol Oxidase Deaminase Peroksidase Aminoantipyrin* (CHOD-PAP) dikarenakan terbilang setara dengan syarat standar WHO/IFCC (Li *et al.*, 2019). Berikut tabel 2.1. menunjukkan nilai kadar kolesterol total menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Tabel 2.1 Nilai kadar kolesterol total

Total Kolesterol	Kategori
<200 mg/dL	Normal
200-239 mg/dL	Agak Tinggi
>240 mg/dL	Tinggi

Sumber : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

Untuk memastikan kadar kolesterol total pada serum darah saat melakukan pemeriksaan di laboratorium klinik umumnya dilaksanakan dengan menggunakan metode kolorimetrik yang artinya metode ini diukur pada akhir reaksi. Pada awal metode pemeriksaan menggunakan asam kuat yakni asetat dan sulfat, kadang juga ditambahkan bahan kimia lain yakni asetat anhidrat ataupun feri klorida sehingga menghasilkan warna. Reaksi kimia untuk memastikan kadar kolesterol total dengan asam kuat ditaksir kurang spesifik. Dengan demikian, sampai saat ini masih banyak yang menggunakan metode enzimatik dikarenakan dinilai lebih spesifik. Reagen enzimatik kolesterol total pada metode ini menggunakan enzim kolesterol oksidase dan biasanya diukur dengan panjang gelombang 500 nm (Nugraha, dkk, 2021).

6. Tahap Pra Analitik

Pada dasarnya pemeriksaan di laboratorium klinik diawali pada fase pra-analitik, lalu kedua tahap analitik dan yang ketiga yaitu fase post analitik. Fase pra-analitik dilakukan dari permintaan pemeriksaan klinis, persiapan pasien, pengambilan sampel secara langsung, melakukan pemindahan spesimen ke laboratorium dan terakhir yaitu ketika prosedur pemeriksaan analitik dimulai. Fase pra-analitik merupakan tahap yang sangat mempengaruhi mutu baik atau buruknya sampel yang akan digunakan untuk fase-fase selanjutnya. Adanya kesalahan di tahap ini dapat memberikan pengaruh kurang lebih 62% dari keseluruhan kesalahan hasil laboratorium (Wahid, dkk, 2016). Sementara kesalahan analitik sekitar 25% dan kesalahan post analitik kurang lebih 14%. Prosedur tersebut mencakup persiapan pasien pengambilan sampel, pengiriman sampel ke laboratorium, penanganan dan penyimpanan sampel (Praptomo, 2018).

a. Persiapan pasien

Kepatuhan pasien terhadap arahan yang disampaikan oleh dokter ataupun paramedis sangatlah berdampak terhadap hasil laboratorium. Ada sumber-sumber kesalahan yang kurang terkontrol dari fase pra-analitik yang dapat berpengaruh terhadap pengujian laboratorium tetapi nyaris tidak bisa diidentifikasi oleh staf laboratorium, yaitu: latihan fisik, berpuasa, diet, kehamilan, stres, menstruasi, usia, jenis kelamin, gaya hidup, pasca transfusi, pasca operasi dan lain-lain.

b. Persiapan pengumpulan sampel

Sampel yang akan diperiksa di laboratorium wajib memenuhi kriteria berikut :

- 1) Jenisnya sampel sesuai dengan pemeriksaannya
- 2) Volume cukup
- 3) Sampel dalam keadaan bagus : segar dan tidak kadaluwarsa, tidak lisis, tidak berubah bentuk dan warna serta steril
- 4) penggunaan antikoagulan tepat

- 5) Dimasukkan dalam tabung yang tepat dan memenuhi syarat
- 6) Identitas harus sesuai dengan data pasien

c. Peralatan

Alat-alat yang digunakan wajib memenuhi kriteria berikut :

- 1) Bersih, tidak basah
- 2) Tersusun dari bahan yang tidak dapat mengubah zat-zat dalam sampel
- 3) Hanya sekali pakai (disposable)
- 4) Steril
- 5) Tidak pecah/ retak

d. Pemilihan lokasi pengambilan sampel

Ditentukannya daerah pengambilan sampel harus sesuai dengan jenis sampel yang dibutuhkan untuk pemeriksaan, seperti :

- 1) Darah vena biasanya diambil bagian vena lengan (median cubiti, vena cepalic atau vena basilic)
- 2) Darah arteri biasanya diambil bagian arteri radialis (pergelangan tangan), arteri brachialis (lengan) ataupun arteri femoralis (lipat paha)
- 3) Darah kapiler biasanya diambil bagian ujung jari tengah ataupun jari manis tangan bagian pinggir atau pada tumit 1/3 yaitu pada ujung telapak kaki bayi.

e. Pengambilan spesimen

Beberapa hal yang harus dilakukan pada pengambilan sampel adalah :

- 1) Pengambilan sampel harus dilakukan sesuai *standard operating procedure* (SOP)
 - 2) Cara memasukkan spesimen ke dalam wadah
 - 3) Semua spesimen haruslah masuk ke wadah (sesuai kapasitas)
 - 4) Wadah harus bisa ditutup dengan rapat dan ditaruh dengan posisi tegak
- Pemindahan sampel dari syringe harus memperhatikan hal berikut :
- 1) Darah sesegera mungkin dimasukkan ke dalam tabung sehabis melakukan sampling
 - 2) Jarum dilepaskan dan aliri spesimen melalui pinggir dalam tabung secara pelan supaya tidak hemolisis
 - 3) Perhatikan jenis antikoagulan dan volume darah

- 4) Langsung homogenkan darah yang menggunakan pengawet dengan secara perlahan

f. Sumber-sumber kesalahan pada saat pengambilan sampel darah

Pemasangan tourniquet sangat lama dapat mempengaruhi :

- 1) Protein, kalsium, laktat, fosfat dan magnesium terjadi peningkatan
- 2) Menurunnya pH
- 3) PPT dan APTT dapat memendek dikarenakan lepasnya tromboplastin jaringan pada sirkulasi darah

Pengambilan darah terlalu lama dapat menyebabkan :

- 1) Turunnya trombosit dan fibrinogen; PTT dan APTT memanjang
- 2) Meningkatnya kalium, LDH dan SGPT/ ALT (Praptomo, 2018).

g. Pengiriman sampel ke laboratorium

Sampel yang sudah dikumpulkan sesegera mungkin dibawa ke laboratorium. Spesimen dapat diundur pengirimannya paling lambat 2 jam setelah dilakukan pengambilan spesimen (Praptomo, 2018). Jika terjadi penundaan pemeriksaan ada hal yang berpengaruh pada perubahan hasil kadar kolesterol yaitu tidak seimbangannya komponen enzim-enzim yang terdapat dalam serum pada spesimen yang diteliti, satu diantara enzim yang ada dalam serum ialah enzim lipase. Enzim lipase berupa enzim hidrolase yang tugasnya menguraikan ikatan ester dan lemak yang terbentuk menjadi air, gliserol dan asam lemak rantai panjang. Kandungan air yang menyusut di dalam serum akan memperlambat enzim lipase untuk memecah lemak (suranto, 2011). Menurut KMK No. 1792/MENKES/SK/XII/2010 hal-hal yang dapat mempengaruhi kestabilan spesimen diantaranya; sampel tersebut bisa terkontaminasi oleh mikroorganisme dan bahan kimia, terjadi reaksi biokimia sel-sel hidup dalam sampel, terjadi penguapan serta memungkinkan spesimen tersebut terpapar sinar matahari.

h. Penanganan spesimen

- 1) Mengidentifikasi spesimen
- 2) Semua spesimen di perlakukan sebagai bahan infeksius

- 3) Ikuti cara pengambilan sampel dan pengisian ke dalam tempat wadah dengan baik
 - 4) menggunakan sentrifus terkalibrasi
 - 5) Sesegera mungkin plasma ataupun serum dipisahkan dari darah ke dalam wadah lain setelah itu tempeli label
 - 6) Sesegera mungkin distribusikan sampel ke ruang pemeriksaan (Praptomo, 2018).
- i. Pengolahan spesimen serum
- 1) Pertama-tama darah dibiarkan beku dengan suhu ruang selama 20-30 menit, lalu darah disentrifus dengan waktu 5 - 15 menit 3000 rpm
 - 2) Selanjutnya, serum dipisahkan harus kurang dari 2 jam setelah pengambilan sampel
 - 3) Serum yang sesuai ketentuan harus tidak boleh terlihat keruh dan merah (lipemik)
- j. Penyimpanan spesimen

Kadang kala ada sebagian spesimen tidak dapat diperiksa secara langsung sehingga spesimen tersebut bisa disimpan dengan cara melihat jenis pemeriksaan yang nantinya akan diperiksa. Untuk kualifikasi penyimpanan sejumlah sampel di laboratorium wajib diperhatikan jenis spesimennya. Antikoagulan, wadah maupun stabilitasnya.

Beberapa aturan penyimpanan spesimen untuk pemeriksaan kolesterol total :

- 1) Disimpan pada suhu ruang yaitu 20-25°C, pada suhu tersebut spesimen dapat stabil selama 2 hari
- 2) Disimpan pada kulkas yaitu pada suhu 2°-8°C, dengan demikian sampel dapat stabil selama 5-7 hari
- 3) Spesimen dibekukan pada suhu -20°C, spesimen tersebut stabil selama 3 bulan (jangan sampai terjadi beku ulang)
- 4) Sebaiknya sampel darah disimpan dalam bentuk serum (KMK No. 1792/MENKES/SK/XII/2010)

B. Kerangka Konsep