

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kolesterol**

Kolesterol merupakan derivat lipid yang tergolong steroid atau sterol yang selalu berikatan dengan asam lemak lain dalam bentuk ester. Kolesterol dalam tubuh berasal dari makanan (eksogen) dan disintesis oleh tubuh (endogen). Kolesterol eksogen hanya terdapat pada hewan seperti otak, usus, dan ginjal sedangkan kolesterol endogen disintesis dari asetil KoA (*intermediet glikolisis*). Kolesterol mempunyai fungsi dalam tubuh yaitu, pembentukan membran sel, sintesis hormon -hormon steroid, sintesis asam empedu (Zulbadar Panil, 2008).

Kolesterol merupakan bentuk lemak berwarna kekuningan dan berbentuk menyerupai lilin. Sekitar 75% kolesterol dalam darah diproduksi oleh hati dan sel-sel dalam tubuh. Kadar kolesterol normal dalam tubuh adalah 160-200 mg/dl. Kadar kolesterol yang berlebih dalam tubuh dapat membahayakan kesehatan (Yekti, 2001). Keseimbangan antara masukan kolesterol dan pengeluarannya pada manusia tidak selalu tepat, sehingga menyebabkan penimbunan kolesterol secara bertahap di jaringan, terutama pada endotel yang melapisi pembuluh darah yang menyebabkan aterosklerosis (Champe dkk., 2011).

Menurut Marks dkk. (2000) kolesterol sangat tidak larut dalam air, dengan demikian, zat ini diangkut dalam darah sebagai komponen lipoprotein darah. Terdapat lima kelas komponen lipoprotein, yaitu :

1. Kolesterol Kilomikron. Kilomikron mengandung 2% protein dan 98% lemak (84% trigliserida, 7% kolesterol dan 7% fosfolipid). Kilomikron berfungsi membawa trigliserida makanan ke jaringan perifer dan kolesterol makanan ke hati disekresi oleh sel epitel usus (Widiastuti, 2002). Kolesterol dalam makanan diserap dari misel garam empedu ke dalam sel epitel usus, bersama dengan kolesterol yang disintesis oleh sel, dikemas dalam kilomikron yang masuk ke dalam darah melalui limfe. Dalam limfe dan darah, kilomikron memperoleh apoC11 dan apoE dari HDL. Setelah triasilgliserol kilomikron dicerna oleh lipoprotein lipase dalam darah, sisa kilomikron akan berikatan dengan reseptor di sel hati dan mengalami internalisasi melalui endositosis. Terjadi pencernaan di dalam lisosom, protein dan lemak diuraikan, asam lemak diputuskan dari ester kolesterol dan kolesterol serta produk pencernaan sisa kilomikron lainnya membentuk depot simpanan dalam sel hati (Mark, 2000).

2. Kolesterol VLDL (*Very LowDensity Lipoprotein*). Setelah dibentuk dihati, triasilgliserol kemudian dikemas bersama dengan kolesterol dari depot simpanan kolesterol, fosfolipid, dan apoB-100 menjadi VLDL yang kemudian disekresikan ke dalam darah. Fungsi VLDL adalah membawa trigliserida hati ke jaringan perifer. VLDL mengandung 8% protein dan 90% lemak (50% trigliserida, 20% kolesterol, 90% fosfolipid) dan 2% lemak bebas (Mark, 2000).

3. IDL (*Intermediate density lipoprotein*).IDL mempunyai densitas 1,006-1,009 g/ml, hanya ditemukan dalam konsentrasi yang sangat rendah pada orang sehat. IDL merupakan metabolisme VLDL.

4. Kolesterol LDL (*LowDensity Lipoprotein*). LDL mengandung 21% protein dan 78% lemak (11% trigliserida, 45% kolesterol, 22% fosfolipid) dan 1% lemak bebas LDL, berfungsi membawa kolesterol hati ke jaringan perifer, dibentuk pada hati dari sisa-sisa VLDL (Widiastuti, 2002). LDL diserap oleh hati melalui proses endositosis yang dibantu oleh reseptor. Pencernaan di lisosom mengembalikan kolesterol LDL ke depot simpanan kolesterol hati (Mark, 2000).

5. Kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*). HDL mengandung 50% protein, 30% fosfolipid, 20% kolesterol, 5% trigliserida. HDL setelah disekresikan ke dalam darah, mengalami perubahan akibat berinteraksi dengan kilomikron dan VLDL. HDL saling bertukar protein dan lemak dengan kedua lipid ini. HDL yang menyerap kolesterol dari permukaan sel dan dari lipoprotein lain dan mengubahnya menjadi ester kolesterol yang akhirnya dikembalikan ke hati (Mark, 2000).

## 2.2 Metabolisme Kolesterol

Kolesterol adalah prekursor hormon-hormon steroid dan asam-asam lemak, merupakan unsur pokok yang penting di membran sel. Kolesterol diabsorpsi dari usus dan dimasukkan ke dalam kilomikron yang dibentuk di dalam mukosa. Setelah kilomikron mengeluarkan trigliseridanya di jaringan adiposa, kilomikron sisanya menyerahkan kolesterolnya ke hati. Hati dan jaringan-jaringan lain juga menyintesis kolesterol. Sebagian kolesterol di hati diekskresikan di empedu, baik dalam bentuk bebas maupun sebagai asam empedu. Sebagian kolesterol empedu direabsorpsi dari usus. Kebanyakan kolesterol di hati

digabungkan ke dalam VLDL dan semuanya bersirkulasi dalam kompleks-kompleks lipoprotein (Ganong, 2003).

Dislipidemia kelainan kolesterol adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (hiperkolesterolemia), peningkatan LDL, serta penurunan kadar HDL. Peningkatan kadar kolesterol ditemukan pada kehamilan trimester akhir, sindroma nefrotik dan diabetes melitus. Penurunan kadar kolesterol ditemukan pada hipertiroid, malnutrisi dan beberapa jenis anemia, misalnya anemia hemolitik (Price, 2012).

### **2.3 LDL-Kolesterol**

Lipoprotein densitas rendah (low-density lipoprotein, beta-2 lipoprotein) adalah golongan lipoprotein (lemak dan protein) yang bervariasi dalam ukuran dan isi, serta berfungsi mengangkut kolesterol, trigliserida, dan lemak lain (lipid) dalam darah ke berbagai bagian tubuh. Secara lebih spesifik, fungsi utama dari LDL adalah untuk mengangkut kolesterol dari hati ke jaringan dengan menggabungkannya ke dalam membran sel. LDL seringkali disebut sebagai kolesterol jahat karena kadar LDL yang tinggi berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler, antara lain penyumbatan arteri (pembuluh nadi) bila kadar LDL terlalu tinggi.

LDL mempunyai densitas 1,019-1,063 g/ml. Partikel LDL mempunyai inti hidrofobik, terdiri dari ester kolesterol (35-40%) dengan trigliserida (8-12%). Lapisan permukaan terdiri dari fosfolipid (20-25%), kolesterol bebas (5-10%)

dan apolipoprotein B (20-24%). LDL mengandung beberapa subkelas lipoprotein yang berbeda ukuran, densitas, berat molekul dan komposisi kimia.

Subyek normal, subyek yang dominan adalah LDL yang lebih besar dan membawa kolesterol lebih banyak, sedangkan pada kelainan lipid lebih banyak LDL dengan ukuran yang lebih kecil dan padat. LDL padat merupakan ciri khas dari hipertrigliseridemia dan hiper beta lipoproteinemia (Widiastuti, 2002).

### **2.3 Perbedaan Kolesterol LDL Puasa dan Tanpa Puasa**

Hasil pemeriksaan kolesterol LDL tanpa puasa diperkirakan akan meningkat karena konsumsi makanan yang mengandung lemak, kolesterol dan kalori yang berlebihan akan menstimulasi over produksi VLDL didalam hati. Hal ini akan diikuti oleh katabolisme VLDL menjadi LDL sehingga konsentrasi LDL yang bersirkulasi naik dan mungkin menjenuhkan system reseptor LDL, sedang pada LDL puasa sangat lemah (Widiastuti, 2002).

Penelitian melaporkan bahwa berat jenis LDL meningkat dalam hiperlipidemia setelah makan dimana *fat load* meningkatkan serum trigliserida. Penemuan ini memberi dugaan bahwa perubahan dalam ukuran mempunyai hubungan erat dengan transport lipid antara LDL dan lipoprotein yang kaya trigliserida. Kadar trigliserida setelah makan pada hiperlipidemia sering ditemukan meningkat. Subyek dengan trigliserida puasa normal, hubungan antara ukuran LDL dan trigliserida puasa sangat lemah. Akan tetapi peningkatan trigliserida atas respon terhadap *fat load* setelah makan sangat berkorelasi dengan ukuran LDL (Kaniawati, 2000).

## 2.4 Pemeriksaan Kolesterol LDL

Hasil pemeriksaan yang baik tergantung pada semua tahap pemeriksaan. Tahap pra analitik sangat penting karena umumnya kebanyakan kesalahan terjadi pada tahap ini. Setelah makan, trigliserida akan meningkat dan mencapai puncaknya setelah 4-6 jam, dan dalam keadaan normal akan kembali setelah 12 jam. Kerja fisik yang berat sebelum pengambilan darah akan menyebabkan peningkatan kadar kolesterol (Harjono, 2003).

Posisi badan berbaring dan berdiri akan mempengaruhi volume plasma sehingga juga mempengaruhi kadar lemak darah. Bendungan vena selama 5 menit dapat menaikkan kadar lemak darah sekitar 10-15%, karena pemindahan air dari vena ke jaringan interstisial. Pemeriksaan lipid pada standardization panel merekomendasikan prosedur persiapan pasien sebagai berikut : a) pasien puasa 12-16 jam sebelum sampling, b) duduk tenang selama 5 menit dan pengambilan dengan bendungan ringan dan sebaiknya kurang dari 1 menit, c) tidak mengonsumsi alkohol 3-4 hari sebelumnya, d) tidak mengalami penurunan berat badan yang mencolok (Harjono, 2003).

Metode pemeriksaan kolesterol-LDL dapat dibagi menjadi dua golongan besar yaitu indirek dan direk.

### 2.5.1 Metode Indirek

#### 1. Metode ultrasentrifugasi

Metode ini dapat memisahkan lipoprotein pada densitas plasma ultrasentrifugasi densitas tertentu. 1,006 g/ml kilomikron dan VLDL akan terapung sedangkan LDL dan HDL akan mengendap. VLDL akan mengapung

pada densitas 1,063g/ml. HDL akan mengapung pada densitas 1,210 g/ml, protein plasma yang lain akan mengapung pada densitas 1,3g/ml, jadi lipoprotein dapat dipisahkan dari protein plasma yang lain dan dari masing-masing lipoprotein dengan ultrasentrifugasi pada densitas tertentu (Suwandi, 2014).

## 2. Metode elektroforesis

Elektroforesis merupakan salah satu metode untuk memisahkan dan mengukur lipoprotein. Bahan yang digunakan adalah gel agarosa karena sensitive dan dapat memisahkan lipoprotein. Lipoprotein yang berpindah berturut-turut HDL > VLDL > LDL dan jika kilomikron ada tetap di daerah asal. Lipoprotein secara elektroforesis dinamakan sesuai dengan mobilitasnya. HDL ( $\alpha$  lipoprotein) bergerak ke pada daerah  $\alpha$  globulin, LDL ( $\beta$  lipoprotein) migrasi pada daerah  $\beta$  globulin dan VLDL (pre  $\beta$  globulin) (Suwandi, 2014).

## 3. Metode presipitasi polianion

Lipoprotein dipresipitasi dengan polianion seperti heparin sulfat dan destran sulfat dengan adanya kation divalent. Presipitasi dipengaruhi oleh konsentrasi reagen, pH, kekuatan ion, adanya protein serumlain seperti antikoagulan, jumlah lipid dan protein yang ada dalam lipoprotein kondisi serta lamanya penyimpanan sampel. Masing-masing dapat dipisahkan dengan metode ini (Widiastuti, 2002).

## 4. Metode kombinasi (ultra sentrifugasi-polianion presipitasi)

Metode ini menggunakan spesimen EDTA plasma yang diputar pada ultrasentrifus dengan kecepatan 105.000 G selama 18 jam pada 10°C. Kelemahan metode ini membutuhkan peralatan yang mahal dan perlu ketrampilan khusus sehingga sulit dilakukan oleh kebanyakan laboratorium klinik (Widiastuti, 2002).

## 5. Metode Formula Friedewald

Metode ini banyak digunakan, dimana kolesterol, trigliserida, HDL kolesterol diukur kemudian LDL kolesterol dihitung dengan menggunakan rumus Friedewald.(Harjono, 2003). Rumus Friedewald :

$$\text{LDL kolesterol} = \text{kolesterol total} - \text{HDL kolesterol} + \frac{\text{Trigliserida}}{5}$$

### 2.5.2 Metode Direk

Metode ini sedang berkembang dan terdapat banyak teknik pemeriksaan, yaitu homogenosis, kolesterol LDL, metode imunokimia dan presipitasi LDL secara langsung (Salima, 2000).

1. Metode imunokimia menggunakan poliklonal antibodi untuk mempresipitasi VLDL, IDL dan HDL, sedang kolesterol LDL diukur dalam supernatant dengan metode enzimatik.

2. Metode presipitasi langsung dengan cara mempresipitasikan kolesterol LDL dengan polyvinil sulfat atau heparin pada pH rendah. Kadar kolesterol LDL dihitung sebagai selisih kolesterol total dan kadar yang terdapat dalam supernatan.

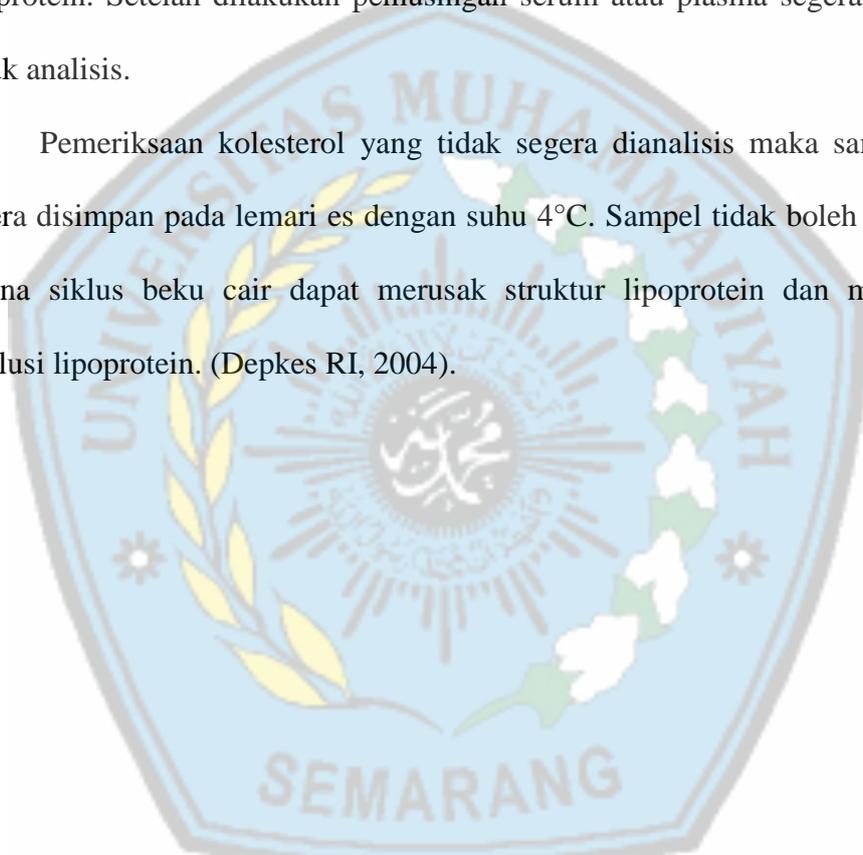
3. Metode homogenous kolesterol LDL menggunakan reaksi enzimatik, dimana pada reaksi awal kolesterol LDL diisolasi dengan *protecting agent*, kemudian ditambahkan enzim reaktan yang hanya bereaksi dengan kolesterol yang telah terisolasi.

Keuntungan metode direk adalah dapat langsung mengukur kolesterol LDL dan dapat digunakan untuk memperkirakan kadar *small dense LDL* dengan menggunakan rasio LDL kolesterol / Apo B (Kaniawati, 2000).

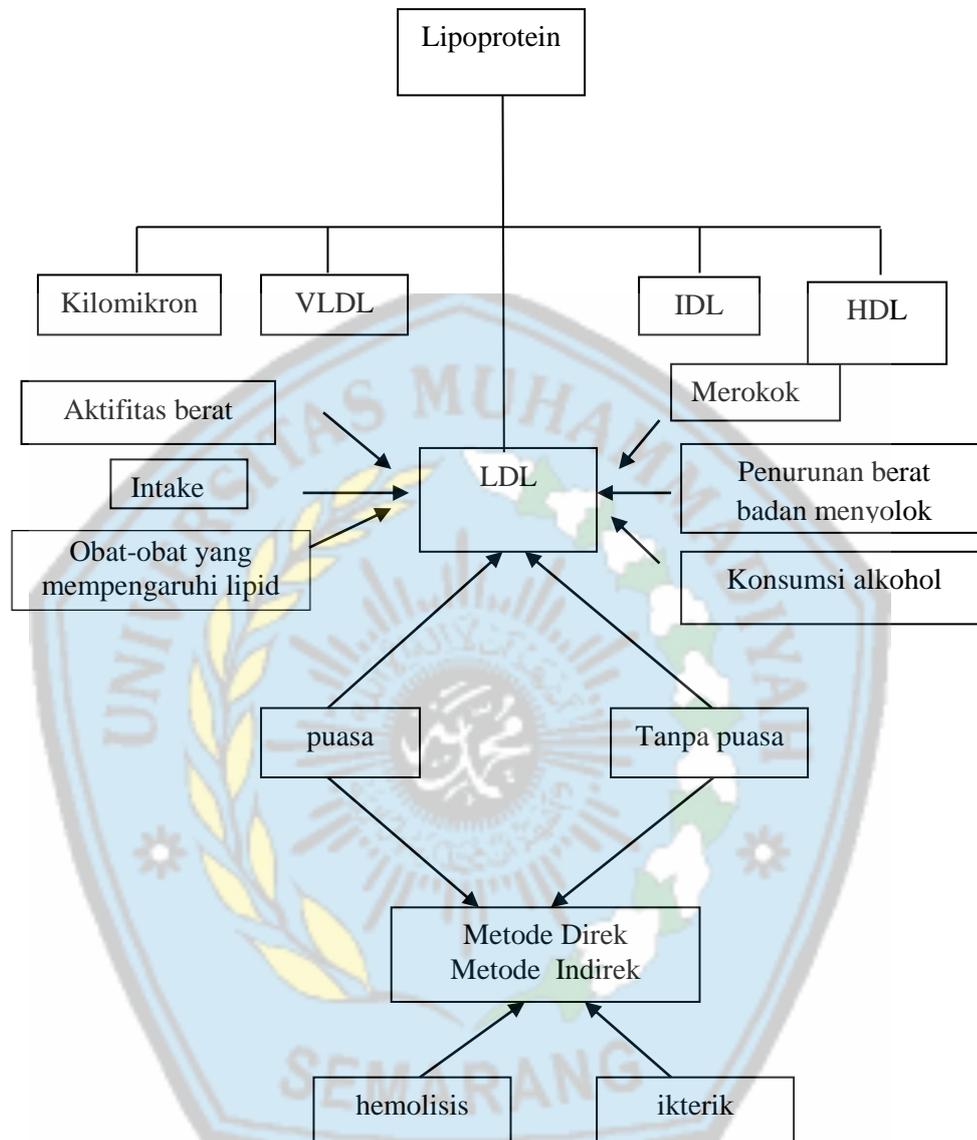
## 2.6 Spesimen

Pemeriksaan kolesterol LDL dapat dilakukan menggunakan sampel serum atau plasma yang berasal dari darah EDTA. Serum atau plasma harus segera dipisahkan dari sel-sel darah dan disimpan dalam lemari es supaya distribusi kolesterol tidak berubah, dan enzim-enzim tidak sempat mengubah proporsi lipoprotein. Setelah dilakukan pemusingan serum atau plasma segera digunakan untuk analisis.

Pemeriksaan kolesterol yang tidak segera dianalisis maka sampel harus segera disimpan pada lemari es dengan suhu 4°C. Sampel tidak boleh dibekukan, karena siklus beku cair dapat merusak struktur lipoprotein dan menurunkan resolusi lipoprotein. (Depkes RI, 2004).

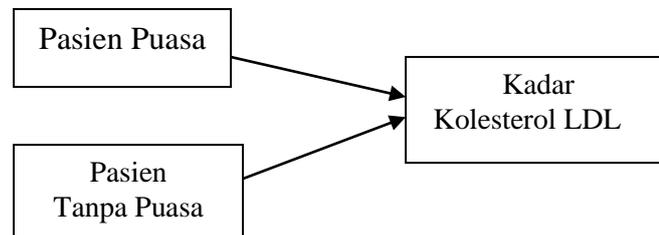


## 2.7 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori  
Sumber : Tinjauan Pustaka

## 2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

## 2.8 Hipotesis

Ada perbedaan kadar kolesterol LDL pasien puasa dan tanpa puasa.

