

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Lipid

Lipid atau lemak merupakan suatu zat yang kaya akan energi, dan berfungsi sebagai sumber energi utama untuk proses metabolisme tubuh. Lemak dalam tubuh bersumber dari makanan dan hasil produksi dari organ hati, yang dapat disimpan dalam sel-sel lemak sebagai cadangan energi (Lichtensein dan Jones, 2001). Lemak secara umum memiliki fungsi sebagai sumber energi, pelindung organ tubuh, pembentukan sel, sumber asam lemak esensial, alat angkut vitamin larut lemak, menghemat protein, memberi rasa kenyang dan kelezatan, sebagai pelumas, dan memelihara suhu tubuh (Nugroho, 2009).

Secara klinis lemak yang penting antara lain fosfolipid, trigliserida, kolesterol dan asam lemak. Fosfolipid merupakan senyawa lemak yang mengandung gugus fosfat, antara lain: *lecithin*, *cephalin*, *sphingosin*, dan *sphingomyelin*. Fosfolipid termasuk dalam lipid polar yang merupakan komponen utama dari semua membran biologis. Kadar fosfolipid plasma mengalami peningkatan bersamaan dengan peningkatan kadar kolesterol plasma (Lichtensein dan Jones, 2001).

Trigliserida terbentuk dari 3 asam lemak dan gliserol. Trigliserida adalah salah satu bentuk lemak yang diserap oleh usus setelah mengalami hidrolisis, yang masuk ke dalam plasma dalam 2 bentuk yaitu sebagai kilomikron berasal

dari penyerapan usus setelah mengonsumsi lemak, dan sebagai VLDL (*very low density lipoprotein*) yang dibentuk oleh hati dengan bantuan insulin. Trigliserida di dalam jaringan di luar hati (pembuluh darah, otot, jaringan lemak), dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase menjadi gliserol dan asam lemak sebagai sumber energi. Trigliserida sisa hidrolisis, dimetabolisme menjadi LDL oleh hati (Lichtensein dan Jones, 2001).

Kolesterol memiliki struktur kimia dasar berupa steroid, yang merupakan hasil dari metabolisme makanan yang bersumber dari hewan seperti kuning telur, otak, daging dan hati. Kolesterol adalah suatu lemak tubuh yang berada dalam bentuk bebas dan ester dengan asam lemak, serta merupakan komponen utama selaput sel otak dan saraf. Kolesterol sangat diperlukan dalam berbagai proses metabolisme tubuh misalnya: sebagai bahan pembentuk dinding sel, membuat asam empedu, membuat vitamin D, dan sebagai bahan pembuat hormon. (Murray dkk., 2003).

Asam lemak merupakan asam monokarboksilat rantai panjang. Dua macam asam lemak yaitu asam lemak jenuh (*saturated fatty acid*) merupakan asam lemak ini tidak memiliki ikatan rangkap, sedangkan asam lemak tak jenuh (*unsaturated fatty acid*) merupakan asam lemak yang memiliki satu atau lebih ikatan rangkap (Rader dan Hobbs, 2005)

2.2. Metabolisme Lipid

Metabolisme lipid terdiri dari jalur eksogen, endogen (berhubungan dengan metabolisme lipoprotein) dan jalur *reverse cholesterol transport* berhubungan dengan metabolisme HDL. Makanan berlemak yang dikonsumsi

terdiri atas trigliserid dan kolestrol. Trigliserida dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserida akan diserap sebagai asam lemak bebas sedangkan kolestrol, sebagai kolestrol. Usus halus akan mengubah asam lemak bebas menjadi trigliserida, sedangkan kolestrol mengalami esterifikasi menjadi kolestrol ester. Kolesterol dan trigliserida bersama fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk partikel besar lipoprotein, yang disebut kilomikron. Kilomikron akan membawa lipoprotein ke dalam aliran darah. Trigliserida dalam kilomikron mengalami penguraian oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel, sehingga terbentuk asam lemak bebas (*free fatty acid*) dan kilomikron remnant (Adam, 2009).

Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserida kembali di jaringan lemak (adiposa), apabila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan trigliserida di hati. Tubuh yang membutuhkan energi dari lemak, trigliserida akan pecah menjadi asam lemak dan gliserol, untuk ditransportasikan menuju sel-sel untuk dioksidasi menjadi energi. Lemak jaringan hasil dari proses pemecahan asam lemak dan gliserol dinamakan lipolisis. Asam lemak tersebut ditransportasikan oleh albumin ke jaringan yang memerlukan asam lemak dan disebut sebagai asam lemak bebas (Adam, 2009).

Kilomikron remnant akan dimetabolisme dalam hati sehingga menghasilkan kolesterol bebas. Kolesterol yang mencapai organ hati sebagian di ubah menjadi asam empedu, yang akan dikeluarkan ke dalam usus,

berfungsi seperti detergen dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Kolesterol sebagiannya dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu, kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lain melalui jalur endogen. Kilomikron yang tersisa pada akhirnya dibuang dari aliran darah oleh hati. Kolesterol dapat diproduksi oleh hati dengan bantuan enzim yang disebut HMG Koenzim-A Reduktase, kemudian dikirimkan ke dalam aliran darah (Adam, 2009).

Pembentukan trigliserida dan kolesterol disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk *very low density lipoprotein* (VLDL). VLDL akan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL). Partikel IDL kemudian diambil oleh hati dan mengalami pemecahan lebih lanjut menjadi produk akhir yaitu *low density lipoprotein* (LDL). LDL akan diambil oleh reseptor LDL di hati dan mengalami katabolisme. LDL bertugas menghantar kolesterol ke dalam tubuh. *high density lipoprotein* (HDL) berasal dari hati dan usus sewaktu terjadi hidrolisis kilomikron di bawah pengaruh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Ester kolesterol akan mengalami perpindahan dari HDL kepada VLDL dan IDL sehingga dengan demikian terjadi kebalikan arah transpor kolesterol dari perifer menuju hati (Adam, 2009).

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, E dan disebut HDL *nascent*. HDL *nascent* berasal

dari usus halus dan hati, memiliki bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Kolesterol yang telah diambil dari makrofag, HDL *nascent* merubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Kolesterol dibagian dalam makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate binding cassette transporter 1* atau ABC 1. Kolesterol yang telah bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Kolesterol ester sebagian dibawa oleh HDL yang akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type I* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserida dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). HDL berfungsi sebagai penyerap kolesterol dari makrofag memiliki dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Adam, 2009)

2.3. Lipoprotein

Lipoprotein merupakan gabungan molekul lipid dan protein yang disintesis di dalam hati. Lipid plasma disintesis agar dapat diangkut dalam sirkulasi, maka susunan molekul lipid tersebut perlu dimodifikasi, yaitu dalam bentuk lipoprotein yang bersifat larut dalam air. Lipoprotein pada tubuh manusia dapat dibedakan 5 jenis lipoprotein, yaitu HDL sebagai pengangkut kolesterol yang terlibat dalam metabolisme VLDL dan kilomikron. VLDL

mengeluarkan trigliserida dan lemak-lemak lain yang di sintesis dihati menuju jaringan sel. LDL merupakan tahap akhir katabolisme VLDL, trigliserida telah dikeluarkan dan kilomikron yang berasal dari penyerapan trigliserida di usus (Jim, 2013).

LDL merupakan lipoprotein yang mengangkut kolesterol terbesar untuk diedarkan ke seluruh jaringan tubuh dan pembuluh darah. LDL sering disebut kolesterol jahat karena efeknya yang aterogenik (mudah melekat pada dinding pembuluh darah), sehingga dapat menyebabkan penumpukan lemak dan penyempitan pembuluh darah (aterosklerosis). Kadar LDL dalam darah sangat tergantung dari lemak yang dikonsumsi, semakin banyak lemak yang dikonsumsi, semakin menumpuk LDL dalam tubuh, karena LDL merupakan lemak jenuh yang tidak mudah larut (Lichtentein dan Jones, 2001).

Brown dan Golstein (1994) mengatakan bahwa LDL tersusun oleh inti berupa molekul kolestrol yang dibungkus oleh lapisan fosfolipid dan molekul kolestrol tidak teresterifikasi. LDL yang hidrofilik molekul terletak disebelah luar, sehingga memungkinkan LDL larut dalam darah atau cairan ekstraseluler. Protein utama pembentuk LDL adalah apoprotein B-100 mengenal dan mengikat reseptor LDL yang mempunyai peranan penting dalam pengaturan metabolisme kolestrol. Protein utama pembentuk LDL adalah Apo B (apoprotein-B). Kandungan lemak jenuh tinggi membuat LDL mengambang didalam darah. LDL dapat menyebabkan penempelan kolestrol pada dinding pembuluh darah. LDL berfungsi membawa kolestrol dari hati menuju jaringan tubuh (Murray, 2009).

Sel-sel dalam tubuh memerlukan kolesterol LDL untuk tumbuh dan berkembang, jumlah kolesterol yang diserap oleh sel-sel tubuh jumlahnya terbatas. Kelebihan kolesterol LDL dalam darah akan mengalami penumpukan pada dinding pembuluh darah yang dapat menyebabkan timbulnya aterosklerosis (Rader dan Hobbs, 2005).

LDL memiliki fungsi bagi tubuh yaitu sebagai pengangkut kolestrol ke jaringan perifer dan berguna untuk pemecahan membran dan hormon steroid. LDL mengandung 10% trigliserida serta 50% kolestrol. Kadar LDL dipengaruhi oleh banyak faktor seperti kadar kolestrol dan kandungan lemak jenuh dalam makanan yang di konsumsi. Suryaatmaja dan Silman (2006) menjelaskan bahwa LDL mengirimkan kolesterol ke jaringan ekstrak-hepatik, seperti sel korteks adrenal, ginjal, otot, dan limfosit. Sel tersebut memiliki reseptor LDL di permukaannya. LDL melepas kolestrol didalam sel untuk pembentukan hormon steroid dan sintesa dinding sel. Sel fagosit dari sistem retikuloendotel menangkap dan memecahkan LDL. LDL mengandung 10% trigliserida serta 50% kolestrol.

Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kadar kolesterol LDL antara lain faktor genetik, usia, olahraga, diabetes, dan kebiasaan merokok. faktor genetika merupakan faktor yang dapat diwariskan, dan berdasarkan penelitian dapat berpengaruh terhadap konsentrasi kolesterol HDL dan kolesterol LDL didalam darah seseorang. Keluarga yang memiliki riwayat kadar kolesterol tinggi, kemungkinan memiliki keturunan dengan kadar kolesterol LDL tinggi (Graha, 2010). Usia yang semakin bertambah, berpengaruh terhadap kurangnya

aktivitas fisik. Laju metabolisme secara alami akan berjalan semakin lambat, sehingga dapat menyebabkan penurunan fungsi organ-organ tubuh. Menurut beberapa ahli kenaikan kadar kolesterol LDL seiring dengan penambahan usia dan berhubungan dengan kemampuan atau aktivitas LDL reseptor (Tisnadjaja D, 2006). Olahraga yang berkurang akan meningkatkan kadar kolesterol LDL dalam tubuh. Kadar kolesterol yang tinggi akan menyebabkan kolesterol lebih banyak melekat pada dinding-dinding pembuluh darah dan menyebabkan rongga pembuluh darah menyempit (Graha, 2010).

Kadar gula darah yang tinggi dalam tubuh akan meningkatkan kadar kolesterol LDL dalam darah, dan menurunkan kadar HDL. Penderita diabetes yang memiliki kadar gula yang tinggi dapat memicu tubuh seseorang untuk memiliki kadar kolesterol LDL yang tinggi. Kolesterol yang menumpuk di dalam darah apabila semakin banyak akan meningkatkan risiko penyakit jantung (Saktyowati, 2008). Kebiasaan merokok memberikan pengaruh yang tidak baik terhadap profil lemak, salah satunya konsentrasi kolesterol LDL yang tinggi nikotin di dalam rokok merupakan salah satu zat yang mengganggu metabolisme kolesterol didalam tubuh (Graha, 2010).

Kadar LDL (*low density lipoprotein*) dalam tubuh harus dibatasi. Menurut *american heart association* (2015), tingkatan kolesterol LDL pada manusia adalah apabila kadar kolestrol LDL kurang dari 100 mg/dL dapat dikatakan kadar optimal. Kadar LDL 100 – 129 mg/dL mendekati optimal, 130 – 159 mg/dL adalah batas tinggi, 160 – 189 mg/dL dapat di katakan tinggi. Kadar

LDL 190 mg/dL atau lebih tinggi, maka dapat dikatakan kadar LDL dalam tubuh sudah sangat tinggi (*American heart association, 2015*).

2.4. Pemeriksaan Kolesterol LDL

Metode pemeriksaan kolesterol LDL dapat dibagi menjadi dua yaitu indirek (secara tidak langsung) dan direk (secara langsung). Metode indirek dapat dilakukan dengan beberapa metode seperti metode formula Fridewald, metode ultrasentrifugasi, metode elektroforesis, dan metode presipitasi polianion. Sedangkan metode direk dapat dilakukan dengan metode imunokimia, metode presipitasi dan metode *homogenassay*. Validasi suatu formula oleh Fridewald telah menghasilkan penggunaan suatu nilai kolesterol LDL yang telah dihitung. Prosedur perhitungan konsentrasi total, trigliserida dan kolesterol HDL terlebih dahulu diukur kemudian konsentrasi kolesterol LDL dihitung. Kadar total kolesterol, HDL dan trigliserida dalam darah dapat diketahui dengan pemeriksaan laboratorium setelah puasa sekurang-kurangnya 10 jam dan sebaiknya 12 jam. Kadar total kolesterol, HDL dan trigliserida diukur secara fotometri. Metode yang digunakan untuk pemeriksaan total kolesterol adalah CHOD-PAP, HDL menggunakan metode presipitasi dan trigliserida dengan metode GOD-PAP. Kadar LDL ditentukan secara tidak langsung dengan metode destinasasi menggunakan rumus yang disusun *fridewald levy* dan *fredrikson* berikut (Soeharto, 2004)

$$\text{LDL kolesterol} = \text{Kolesterol total} - \left(\text{kolesterol HDL} + \frac{\text{trigliserida}}{5} \right)$$

Metode presipitasi langsung dengan cara mempresipitasikan LDL kolesterol dengan *polyvinil* sulfat atau heparin pada *ph* rendah. Kadar LDL dihitung

sebagai selisih dari total kolesrol dan kadar yang terdapat pada supernatan. Penetapan LDL menggunakan metode presipitasi atau pengendapan. Prinsip metode presipitasi adalah LDL diendapkan dan setelah disentrifus HDL dan VLDL terdapat pada supernatant. LDL dapat dihitung dari perbedaan kolestreol supernatant dan serum total (Sun dkk., 2005).

2.5. Sampel Serum Pemeriksaan Kolesterol LDL

Serum merupakan cairan darah berwarna kuning jernih yang bebas dari sel dan tanpa fibrinogen karena protein darah sudah berubah menjadi jaring fibrin dan menggumpal bersama sel. Serum diperoleh dengan cara membiarkan darah dalam tabung membeku tanpa antikoagulan dan kemudian disentrifus untuk mengendapkan semua sel-sel darah. Serum memiliki berbagai macam senyawa. Senyawa yang larut dalam serum dapat dibagi menjadi 3 kelompok besar berdasarkan berat molekulnya. Kelompok pertama ialah ion-ion anorganik. Ion-ion anorganik yang terdapat dalam serum terdiri atas ion positif atau kation contohnya Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , H^+ dan ion negatif atau anion contohnya HCO_3^- (bikarbonat) dan Cl^- (klorida) (Sadikin, 2001).

Kelompok kedua berbagai senyawa organik kecil merupakan senyawa baru diserap oleh saluran cerna dan sedang dalam perjalanan untuk diangkut ke bagian tubuh seperti glukosa, asam-asam amino, lemak dan hormon. Lemak yang ada di dalam darah pada umumnya dapat dibagi menjadi lemak netral berupa trigliserida, asam lemak, fosfolipid, dan kolesterol. Lemak umumnya tidak larut dalam air sehingga harus diangkut oleh darah dalam bentuk terikat dengan senyawa yang mudah larut seperti protein serum. Adapun protein lain

yang fungsinya hanya mengikat lemak saja adalah lipoprotein. Senyawa yang berada dalam darah untuk dibuang melalui alat-alat ekskresi seperti ginjal, empedu (melalui hati) dan kulit contohnya asam urat, kreatinin, urea dan bilirubin. Kelompok ketiga adalah protein yang merupakan senyawa ukuran molekul besar. Senyawa protein tergolong dalam biomakromolekul contohnya asam nukleat seperti DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) dan asam ribonukleat atau RNA (*Ribonucleic Acid*) yang terdapat dalam inti sel dan sitoplasma (Sadikin, 2001).

2.6. Faktor-Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Hasil Pemeriksaan Laboratorium

Beberapa faktor yang dapat berpengaruh terhadap spesimen pada pemeriksaan kolesterol LDL yaitu suhu, spesimen dan penundaan pemeriksaan. Lamanya penyimpanan harus memperhatikan jenis pemeriksaan yang akan diperiksa salah satu jenis pemeriksaan adalah kolesterol, wadah serta stabilitas sampel. Stabilitas sampel dapat mempengaruhi oleh faktor suhu. Selama penyimpanan, suhu yang dianjurkan khususnya untuk pemeriksaan kolesterol adalah pada suhu 20-25°C selama 6 jam, 4°C selama 6 hari dan -20°C selama 6 bulan (Depkes RI, 2008).

Penyimpanan sampel serum untuk pemeriksaan kolesterol dengan kisaran suhu 2-8°C dan harus selalu diusahakan pada suhu 4°C sehingga stabilitas sampel serum tidak berubah terutama struktur lipoprotein yang ada dalam sampel. Penyimpanan serum suhu -20°C dapat menyebabkan serum membeku dan siklus beku - cair dapat merusak struktur lipoprotein yang terdiri

dari inti lemak netral (mengandung triasilgliserol, ester kolesterol) yang dikelilingi oleh rangka apolipoprotein amfipatik dan kolesterol nonesterifikasi. Serum yang beku harus dicairkan dan diletakkan pada suhu ruangan selama 1 jam. Penyimpanan pada suhu kamar (20-25°C) selama 6 jam praktis tidak mengubah metabolit, enzim-enzim, dan elektrolit-elektrolit. Pemeriksaan kolesterol sebaiknya dianalisa segera supaya kadar kolesterol tidak berubah (Depkes RI, 2008).

Pemeriksaan di laboratorium tidak dapat secara langsung dilakukan, keadaan tersebut disebabkan oleh beberapa faktor antara lain: terjadinya kerusakan alat, pemadaman listrik, reagen yang habis, jumlah sampel yang banyak serta keterbatasan jumlah tenaga laboratorium menjadi penyebab penundaan pemeriksaan. Penundaan pemeriksaan di laboratorium memiliki batas waktu yang bervariasi tetapi pada umumnya maksimal 2-3 hari, jika lebih maka pihak laboratorium meminta pengambilan ulang darah kepada pasien (Hartini dan Maria, 2016).

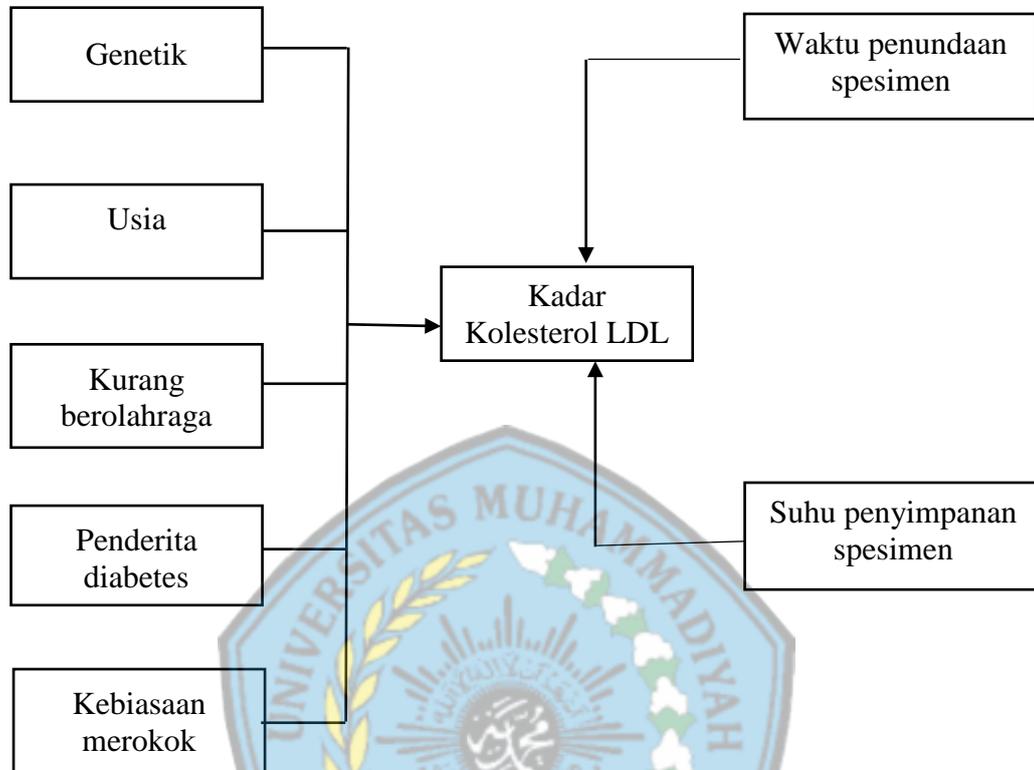
2.7. Pemeriksaan Laboratorium Yang Harus Diperhatikan

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan RI tahun 2010 mengenai hal-hal yang harus diperhatikan dalam pemeriksaan kolesterol meliputi tahap pra analik, analitik dan pasca analitik. Tahap pra analitik meliputi persiapan pasien dan pengambilan sampel. Persiapan pasien diperlukan untuk memastikan bahwa pemeriksaan yang akan dilakukan memenuhi syarat agar terjamin kualitas hasil pemeriksaan. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan kolesterol anatar lain diet tinggi kolesterol, obat-obatan, hipoksia

berat dan hemolisa sampel yang dapat menyebabkan tinggi rendahnya kadar kolesterol. Pengambilan sampel yang harus diperhatikan dalam pemeriksaan kolesterol antara lain peralatan, wadah penyimpana, volume sampel dan teknik pengambilan sampel harus memenuhi syarat dan sesuai dengan prosedur pemeriksaan kolesterol (Kepmenkes RI, 2010).

Tahap analitik meliputi penggunaan alat dan reagen. Alat dan reagen pemeriksaan harus dalam keadaan baik yang memenuhi syarat untuk pemeriksaan kadar kolesterol. Tahap pasca analitik meliputi pencatatan laporan dan interpretasi hasil. Hasil pemeriksaa ditulis atau diketik dengan angka desimal yang lazim, satuan sesuai dengan acuan standar yang berlaku, mencantumkan nilai rujukan, tulis jenis pemeriksaan dan ditanda tangan penanggung jawab laboratorium. Interpretasi hasil dilakukan sesuai dengan hasil pemeriksaan dengan mengambil kesimpulan dari nilai rujukan dari pedoman yang digunakan (Kepmenkes RI, 2010).

2.8. Kerangka Teori



2.9. Kerangka Konsep



2.10. Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan kadar kolesterol LDL pada serum segera dan tunda 4 jam