

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. Pemantapan Mutu Internal**

Pemantapan mutu internal adalah kegiatan pencegahan dan pengendalian yang dilakukan secara terus menerus oleh setiap laboratorium untuk mencegah atau mengurangi terjadinya kesalahan/penyimpangan agar diperoleh hasil pengujian yang benar. Penjaminan Mutu Laboratorium Internal (PMI) dilakukan secara rutin untuk memeriksa hasil uji laboratorium dan mendeteksi ketidaksesuaian pada hasil laboratorium sehingga dapat segera diperbaiki. Manfaat melakukan kegiatan stabilisasi mutu laboratorium internal adalah untuk peningkatan akurasi dan presisi hasil tes serta peningkatan kepercayaan dokter dalam hasil tes. Hasil lab yang tidak akurat menyebabkan kesalahan dalam mengelola pengguna lab. Keyakinan yang tinggi terhadap hasil lab mempengaruhi moral staf dan pada akhirnya meningkatkan disiplin kerja di laboratorium. Ruang lingkup jaminan kualitas internal objek mencakup kegiatan fase pra analitik, analitik, dan pasca analitik (Siregar, dkk., 2018).

##### **a. Fase Pra Analitik**

Kegiatan pra analitik adalah rangkaian kegiatan laboratorium sebelum pengujian sampel, termasuk persiapan pasien,

identifikasi sampel, pengumpulan dan penyimpanan sampel, penanganan sampel, pengiriman sampel, pemrosesan sampel, dan secara inheren bebas dari kesalahan. Tujuan pengendalian tahap pra analitik adalah untuk menjamin spesimen-spesimen yang diterima benar dan berasal dari pasien yang benar serta memenuhi syarat yang sudah ditentukan. Kesalahan yang terjadi pada tahap pra analitik dapat mencapai 60%–70%. (Siregar, dkk., 2018).

b. Fase Analitik

Kegiatan laboratorium yang dilakukan selama tahap analisis meliputi: pengolahan spesimen, pemeliharaan dan kalibrasi peralatan, pelaksanaan pemeriksaan, pengawasan ketelitian dan ketepatan pemeriksaan dan tahap pasca analitik meliputi kegiatan pencatatan hasil pemeriksaan, pelaporan hasil pemeriksaan sampai kepada klinisi atau dokter yang melakukan order pemeriksaan klinik Kesalahan yang terjadi pada tahap analitik sekitar 10%–15% (Permenkes, 2013).

c. Fase Pasca Analitik

Kegiatan laboratorium yang dilakukan pada tahap pasca analitik yaitu sebelum hasil pemeriksaan diserahkan ke pasien, meliputi: penulisan hasil, interpretasi hasil dan pelaporan hasil kesalahan yang terjadi pada tahap ini sekitar 15%–20% (Siregar, dkk., 2018).

2. Darah

Darah adalah cairan yang bersirkulasi melalui jantung, arteri kerja, kapiler dan vena mengangkut nutrisi dan oksigen ke sel-sel tubuh dan berperan. Hapus residu dan karbon dioksida dengan komponen cair yaitu plasma dan unsur padat seperti eritrosit, leukosit dan trombosit. Lebih dari 99% sel adalah sel darah merah, hematokrit, atau volume sel yang dikemas. Hematokrit pada dasarnya mencerminkan persentase sel darah merah dalam volume darah (Firani, 2018). Darah menjadi salah satu komponen tubuh sangat penting yang berbentuk cairan berwarna merah. Terdapat dua komponen penting dalam jaringan darah yaitu plasma dan sel darah. Darah mengandung 45% dari sel darah dan sisanya terdiri dari 55% plasma. Dalam kinerjanya darah membawa berbagai zat yang masuk maupun keluar dalam tubuh (Irianto, 2012). Darah merupakan konektif atau jaringan ikat berbentuk cair yang berfungsi menjadi alat pengangkut utama di dalam tubuh. Darah berwarna merah tua hingga merah muda. Warna merah ini merupakan protein respirasi yang mengandung besi dan merupakan tempat pengikatan molekul oksigen yang disebabkan oleh hemoglobin. Darah merupakan jaringan hidup yang bersirkulasi ke seluruh tubuh untuk membawa oksigen, antibodi, nutrisi, panas, vitamin tubuh dan elektrolit dengan perantara jaringan arteri, vena dan kapilaris (Hiru, 2013).

### 3. Serum

#### a. Pengertian

Serum adalah bagian cair darah yang tidak mengandung sel darah dan faktor-faktor pembekuan darah. Protein-protein koagulasi lainnya dan protein yang tidak terkait dengan hemostasis, tetap berada dalam serum dengan kadar serupa dalam plasma. Apabila proses koagulasi berlangsung secara abnormal, serum mungkin mengandung sisa fibrinogen dan produk pemecahan fibrinogen atau protrombin yang belum di konvensi (Sacher dan McPerson, 2012).

Serum diperoleh dari spesimen darah yang tidak ditambahkan antikoagulan dengan cara memisahkan darah menjadi 2 bagian dengan menggunakan sentrifus, setelah darah didiamkan hingga membeku kurang lebih 15 menit (Nugraha, 2015). Setelah didiamkan akan tampak gumpalan darah dan cair dari darah yang berwarna kuning jernih. Gumpalan darah tersebut terdiri atas seluruh unsur figuratif darah yang telah mengalami proses penggumpalan atau koagulasi spontan, sehingga terpisah dari unsur larutan yang berwarna kuning jernih (Sadikin, 2014).

b. Pembuatan Serum

Serum dibuat dengan cara memisahkan darah non-antikoagulan menggunakan sentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 5–15 menit, sebelumnya darah dibiarkan membeku selama 20–30 menit. Menurut CLSI (2010) untuk mendapatkan serum dengan kualitas yang baik perlu dilakukan pendiaman darah

sebelum sentrifugasi selama 30-60 menit. Pemisahan serum dilakukan paling lambat 2 jam setelah pengambilan spesimen. Serum yang memenuhi syarat harus tidak terlihat merah dan keruh (lipemik) (Permenkes, 2013).

c. Macam-Macam Serum Tidak Normal

1) Serum lipemik

Serum lipemik adalah keadaan saat serum mengandung lipoprotein berlebih. Penyebab utama terjadinya serum lipemik adalah adanya partikel besar lipoprotein yaitu kilomikron. Partikel-partikel besar tersebut berkumpul di dalam serum sehingga menyebabkan kekeruhan dan warna putih susu. Partikel terbesar yang dimaksud adalah kilomikron yang memiliki ukuran 70 - 1000 nm (Nicolac, 2013).

2) Serum ikterik

Serum ikterik adalah serum yang berwarna kuning coklat yang disebabkan karena peningkatan konsentrasi bilirubin (Ghaedi, dkk., 2016)

3) Serum hemolisis

Serum hemolisis adalah serum yang berwarna kemerahan yang disebabkan karena lepasnya hemoglobin dari eritrosit yang rusak (Ghaedi, dkk, 2016).

#### 4. Kolesterol

##### a. Pengertian

Kolesterol merupakan salah satu jenis lemak atau zat lipid. Lemak merupakan salah satu zat gizi yang dibutuhkan oleh tubuh selain zat gizi lain seperti karbohidrat, protein, vitamin dan mineral. Lemak menjadi salah satu sumber energi yang memberikan energi kalori paling tinggi. Selain menjadi salah satu sumber energi, lemak atau khususnya kolesterol termasuk zat yang paling dibutuhkan oleh tubuh kita dan memiliki peranan yang cukup penting dalam kehidupan manusia (Naim, dkk., 2019).

Kolesterol merupakan lipid amfipatik membentuk komponen struktural esensial yang terdapat pada lapisan eksternal membran sel dan merupakan lipoprotein plasma. Lipoprotein mengangkut kolesterol bebas di dalam sirkulasi darah, tempat unsur ini segera mengimbangi unsur kolesterol pada lipoprotein lainnya dan membran sel. Empat kelompok utama lipoprotein telah berhasil diketahui yaitu Trigleserida, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), *High Density Lipoprotein* (HDL) (Mayes, 2017).

Kolesterol merupakan lipid yang diproduksi oleh tubuh. Namun cenderung mengonsumsi makanan dengan kandungan lemak tinggi, mengakibatkan kadar kolesterol dengan jumlah berlebih dalam darah. Gaya hidup dan konsumsi makanan yang

tidak sehat, kurangnya aktivitas dan sering mengonsumsi makanan yang tinggi lemak dapat menyebabkan kolesterol berada dalam jumlah yang berlebih. Kadar kolesterol yang berlebih dalam darah akan meningkatkan risiko pembentukan plak aterosklerosis di pembuluh darah mikro. Kolesterol merupakan komponen lemak darah yang terdiri dari HDL (*High Density Lipoprotein*) dan LDL (*Low Density Lipoprotein*). Apabila terjadi jejas pembuluh darah maka komponen LDL akan melewati saluran pembuluh darah dan masuk ke dalam subendotel, hal tersebut mengakibatkan lipid yang masuk akan teroksidasi dan terbentuk *foam cell* (Tjong, dkk., 2019).

b. Manfaat

Kolesterol mempunyai beberapa fungsi dalam tubuh. Pertama yaitu kolesterol adalah komponen dari semua dinding sel yang mengandung lesitin dan zat lainnya. Kolesterol dalam hati digunakan sebagai bahan untuk membentuk empedu. Asam ini bersama empedu dikeluarkan menuju usus kecil serta berfungsi untuk menyiapkan zat lemak agar mudah diserap oleh dinding usus (Musfirah, 2017).

c. Metabolisme

Selama metabolisme kolesterol, hampir semua kolesterol dan fosfolipid diserap di saluran cerna dan masuk ke dalam kilomikron yang terbentuk di mukosa usus. Kebanyakan kilomikron terdiri dari trigliserida dan sisanya terdiri dari fosfolipid (9%),

kolesterol (3%) dan apoprotein B (1%). Ketika kilomikron melepaskan trigliseridanya di jaringan adiposa, kilomikron yang tersisa mengangkut kolesterol ke hati (Guyton, 2012).

Sintesis kolesterol terdiri atas beberapa tahap dan acetyl CoA merupakan sumber atom karbon, sintesis kolesterol dimulai dengan pembentukan mevalonat dari acetyl CoA. Dua molekul acetyl CoA berkondensasi membentuk acetoacetyl CoA yang dikatalisasi oleh enzim thiolase. Kemudian acetoacetyl CoA berkondensasi dengan molekul acetyl CoA membentuk  $\beta$  hydroxyl  $\beta$  methyl glutaryl-CoA (HMG-CoA) kemudian dikonversi menjadi mevalonat yang dikatalisasi oleh enzim HMG-CoA reductase. Mevalonat dibentuk isoprenoid dengan cara decarboxylasi (membuang CO<sub>2</sub>). Kemudian enam unit isoprenoid berkondensasi membentuk skualan dan dari skualan dibentuk induk steroid lanosterol dan setelah beberapa langkah termasuk pembuangan 3 gugus methyl dibentuk kolesterol (Siregar, 2020).

Proses pembentukan asam lemak akan disimpan sebagai sumber energi. Kandungan kolesterol yang tidak mencukupi, maka akan diproduksi oleh sel hati. Hasil produksi sel hati akan diangkut oleh lipoprotein ke jaringan tubuh yang memperlakukannya, seperti sel otot jantung di otak. Kelebihan pengangkutan kandungan kolesterol oleh lipoprotein ke jaringan tubuh, maka akan



dikeluarkan atau dipecah dan dibuang ke kantung empedu menjadi cairan empedu (Nurrahmani, 2012).

d. Jenis-Jenis Kolesterol

Kolesterol yang terdapat dalam tubuh sebenarnya terdiri dari beberapa komponen yang masing-masing mempunyai fungsi, karakteristik dan masing-masing jumlahnya menunjukkan kondisi tubuh secara spesifik (Kurniadi & Nurrahmani, 2014). Kolesterol bersifat tidak larut dalam air sehingga dibutuhkan suatu alat transportasi untuk bersirkulasi dalam darah yaitu apoprotein yang merupakan salah satu jenis protein. Kolesterol akan membuat kompleks dengan apoprotein sehingga terbentuk suatu ikatan yang disebut lipoprotein (Kosasih, 2015).

- 1) Kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) adalah lipoprotein kombinasi lemak dan protein yang diangkut dalam darah membentuk lipid. Sebanyak 40% – 50% lipoprotein mengangkut kolesterol untuk disebarkan ke seluruh jaringan endotel perifer dan pembuluh nadi. LDL sering disebut sebagai kolesterol jahat karena dapat menempel di pembuluh darah (Nirmala dkk, 2018). LDL mengangkut kolesterol ke jaringan perifer atau hati, di mana partikel LDL 60% - 80% diambil dan didegradasi menjadi LDLR dengan mengikat ke ApoB-100. Sisa fraksi LDL dioksidasi dan dibelah oleh reseptor scavenger pada

makrofag dan sel otot polos pembuluh darah. Ketika makrofag ini menjadi kelebihan beban dengan kolesterol esterol, mereka membentuk yang disebut sel busa prekursor aterosklerosis. Ketika partikel LDL melepaskan lebih banyak lipid, mereka menjadi apa yang disebut *Small Dense* LDLs (sdLDLs), di mana di antaranya relatif mudah teroksidasi dan dianggap sangat aterogenik. *Proprotein convertase subtilisin/kexin* tipe 9 (PCSK9) juga berperan penting dalam metabolisme kolesterol. Kolesterol LDL-biasanya terdegradasi dengan mengikat LDLR pada permukaan membran hepatosit. Kompleks -LDL-kolesterol/LDLR kemudian diambil oleh hepatosit, di mana -LDL-kolesterol didegradasi dan LDLR dikembalikan ke permukaan sel. Di sisi lain, ketika PCSK9 berikatan dengan LDLR, seluruh kompleks kolesterol PCSK9 LDL/LDLR/dibelah dan LDLR tidak lagi ditranslokasi ke permukaan sel. Tidak adanya LDLR dalam membran sel hati menghasilkan peningkatan kadar kolesterol serum.

- 2) Kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) adalah didalamnya terkandung Apo-A1 dan Apo-AII serta terkandung trigliserida sebesar 5% - 10% dan kolesterol sebesar 15% - 25 %. HDL sering disebut sebagai lemak baik karena berfungsi untuk mengeluarkan kolesterol LDL dari

dinding pembuluh darah dengan cara mengembalikannya ke hati. Setelah HDL diekskresikan ke dalam darah, diubah oleh interaksi dengan kilomikron dan VLDL. Kedua lipid ini memungkinkan HDL untuk bertukar protein dan lemak satu sama lain. HDL yang menyerap kolesterol dari permukaan sel dan lipoprotein lain dan mengubahnya menjadi ester kolesterol. Ester kolesterol ini akhirnya dikembalikan ke hati (Wardani, 2011)

- 3) Kolesterol *Very Density Lipoprotein* atau VLDL mengandung trigliserida sebesar 50% – 80% dan mengandung kolesterol sebesar 5% – 15%. Trigliserol diproduksi dengan kolesterol dari depot simpanan kolesterol, fosfolipid dan apoB-100 di dalam hati menjadi VLD yang kemudian di sekresikan ke dalam darah.

e. Nilai Kadar Kolesterol

Kadar kolesterol total dan HDL dapat mewakili keadaan umum kadar kolesterol dalam tubuh. Nilai normal kadar kolesterol total darah adalah  $< 200$  mg/dL, nilai kadar kolesterol  $\geq 200$  mg/dL berisiko meningkatkan terjadinya penyakit jantung. Nilai kadar kolesterol  $< 200$  masuk pada ambang batas normal. Nilai kadar kolesterol untuk rentang 200 -239 mg/dL sudah masuk pada ambang batas tinggi. Jika nilainya menyentuh angka 240 mg/dl atau lebih termasuk tingkat kolesterol tinggi. Seseorang yang memiliki kadar

kolesterol tinggi berisiko terkena penyakit jantung. Salah satu faktor risiko utama penyakit jantung adalah dislipidemia. Dislipidemia adalah kondisi terjadinya abnormalitas kadar lipid di dalam darah, salah satunya peningkatan kadar kolesterol, *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan kadar trigliserida serta menurunnya kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Deposit kolesterol LDL dislipidemia aterogenik pada dinding pembuluh darah arteri yang mengakibatkan salah satu terjadinya disfungsi endotel serta merupakan proses awal terbentuknya plak aterosklerosis.

Tabel 1. Nilai Kadar Kolesterol

<b>Kriteria</b>	<b>Dewasa</b>	<b>Bayi</b>	<b>Anak usia 2–19 tahun</b>
Normal	< 200 mg/dL	90–130 mg/dL	130–170 mg/dL
Resiko sedang	200–240 mg/dL		171–184 mg/dL
Resiko tinggi	≥ 240 mg/dL		>185 mg/dL

Jika kadar kolesterol darah tinggi maka dapat menyebabkan masalah pada tubuh yang disebut dengan hiperkolesterolemia (Kurniadi & Nurrahmani, 2014).

#### f. Fungsi Kolesterol

Kolesterol adalah senyawa lemak kompleks yang diproduksi oleh tubuh dengan berbagai fungsi, termasuk produksi hormon seks, kortikosteroid, vitamin D dan garam empedu yang membantu penyerapan lemak oleh usus (Nilawati, 2008). Kolesterol bebas

merupakan bagian integral dari membran sel dan berfungsi sebagai prekursor hormon steroid seperti estrogen, testosteron, aldosteron dan asam empedu. Kolesterol diperlukan untuk membangun dan memelihara membran sel. Fungsi kolesterol dalam membran sel adalah mengatur fluiditas membran pada rentang suhu fisiologis. Kolesterol, ditemukan dalam membran sel, juga berfungsi sebagai transportasi intraseluler, sinyal sel, dan konduksi saraf. Kolesterol sangat penting untuk struktur dan fungsi invaginasi lapisan caveolae dan clathrin. Kolesterol intraseluler adalah molekul prekursor dalam beberapa jalur biokimia. Kolesterol diubah menjadi empedu di hati dan disimpan di kantong empedu. Empedu mengandung garam empedu yang melarutkan lemak di saluran pencernaan dan membantu penyerapan molekul lemak dan vitamin yang larut dalam lemak di usus (Sumbono, 2016). Kolesterol yang memiliki banyak fungsi terdiri dari beberapa jenis dalam darah. Ada tiga jenis kolesterol dalam tubuh: LDL (*low density lipoprotein*), VLDL (*very low density lipoprotein*) dan HDL (*high density lipoprotein*).

g. Faktor yang Mempengaruhi Kadar Kolesterol

Peningkatan kadar kolesterol akan menyebabkan meningkatnya proses aterosklerosis. Menurut penelitian epidemiologi, biokimia maupun eksperimental mengungkapkan bahwa kolesterol merupakan pemegang peranan penting terhadap terbentuknya aterosklerosis. Hal ini dibuktikan bahwa kadar

kolesterol yang tinggi dalam darah akan menyebabkan terbentuknya aterosklerosis. Kolesterol berhubungan dengan pengerasan arteri. Saat lemak menumpuk di sel otot arteri, mereka kehilangan elastisitasnya dan mengurangi regulasi tekanan darah. Jika terlalu banyak mengonsumsi makanan yang mengandung kolesterol maka kadar kolesterol dalam darah akan berlebih atau sering disebut hiperkolesterolemia. Akibatnya dapat terserang berbagai penyakit seperti hipertensi, aritmia, serangan jantung dan stroke.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa faktor-faktor penyebab peningkatan kadar kolesterol adalah kebiasaan merokok, jenis kelamin, obesitas, aktivitas fisik dan konsumsi serat (Maryati dan Praningsih, 2018).

#### 1) Merokok

Berdasarkan sebuah penelitian yang dilakukan oleh Dr. Adam Gepner dari *sebuah University of Wisconsin School of medicine and Public Health di Madison, Amerika Serikat* menyatakan bahwa rokok dapat meningkatkan kolesterol jahat dan dapat membunuh kolesterol baik dalam darah.

#### 2) Jenis kelamin

Jenis kelamin dapat mempengaruhi peningkatan kadar kolesterol seseorang. Pada umumnya pria yang memasuki usia 40 tahun ke atas dan wanita yang memasuki masa menopause

berisiko memiliki kadar kolesterol tinggi (Maryati dan Praningsih, 2018).

### 3) Obesitas

Kelebihan berat badan atau sering disebut berat badan identik dengan tubuh yang menyimpan banyak lemak dan kalori. Pada orang obesitas kadar adenopektin akan menurun yang memicu terjadinya diabetes melitus dan penyakit jantung koroner serta stroke karena adenopektin sebagai antiaterogenik yang dapat menghambat pembentukan aterosklerosis (Maryati dan Praningsih, 2018).

### 4) Aktivitas fisik

Seseorang yang melakukan olahraga secara teratur dapat meningkatkan HDL, menurunkan LDL dan trigliserida. Namun pada wanita tidak memberikan respon secepat pria dalam meningkatkan kadar HDL serta menurunkan kadar LDL dan trigliserida (Maryati dan Praningsih, 2018). Aktivitas fisik yang dimaksud menurut *World Health Organization* (WHO) Tahun 2004 adalah kegiatan paling sedikit sepuluh menit tanpa berhenti seperti melakukan aktivitas fisik ringan, sedang dan berat.

### 5) Konsumsi serat

Penyebab paling banyak meningkatnya kadar kolesterol adalah asupan makanan yang banyak mengandung lemak jenuh

serta rendahnya diet serat dimana konsumsi makanan kurang serat khususnya serat larut sering dihubungkan dengan rendahnya kadar serum HDL kolesterol yang diperlukan untuk mencegah aterosklerosis. Kebutuhan serat makanan 25 – 35 gram/hari. Mengonsumsi serat makanan yang cukup dapat menurunkan kadar kolesterol darah sebesar 10% – 15%.

#### h. Metode Pemeriksaan Kolesterol

##### 1) Metode Lieberman

Prinsip metode Lieberman – Burchard adalah kolesterol dengan asetat anhidrat dan asam sulfat pekat pada temperatur kamar membentuk senyawa yang berwarna coklat-hijau tua dengan cara ini ekstraksi dan deproteinasi dapat ditiadakan. Sumber kesalahan dapat terjadi karena reaksinya sangat sensitif terhadap kelembaban, penggunaan pipet dan alat gelas yang bersih dan kering. Serum yang mengandung bilirubin akan memberikan nilai yang lebih besar, 1 mg/100 ml bilirubin menghasilkan kenaikan nilai kolesterol sebesar 5 - 6 mg/100 ml serum. Jangan menggunakan serum yang sudah sangat terhemolisis (Zulbadar Panil, 2008)

##### 2) Metode CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase Diaminase Peroksidase Aminoantipyrin*)

Kolesterol ester dipecah oleh kerja dari kolesterol esterase menghasilkan kolesterol bebas dan asam lemak. Indikator



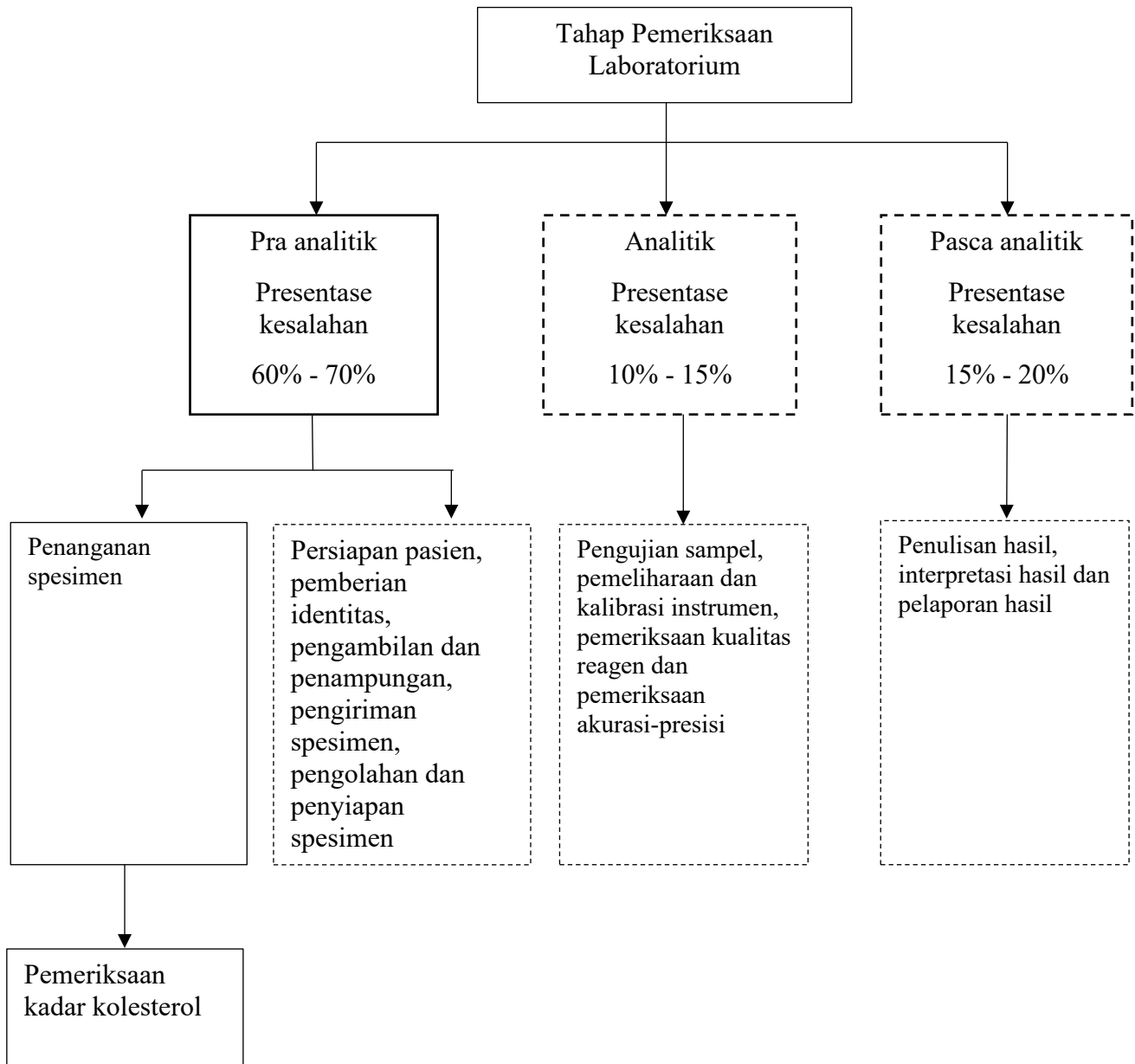
quinoneimine terbentuk dari hydrogen peroxidase dan 4-aminotipyrin dengan adanya phenol dan peroxidase melalui kerja katalitik dari peroxidase (Reaksi Trinder). Metode pemeriksaan pada penelitian ini menggunakan CHOD-PAP dengan reagen Proline. Prinsip reaksi pemeriksaan kadar kolesterol metode CHOD-PAP yaitu sebagai berikut :



### 3) Metode modifikasi

Prinsip metode ini adalah alkohol yang digunakan berfungsi mengendapkan protein dan membebaskan alkohol dari esternya. Reaksi warna yang timbul akibat reaksi kolesterol dengan ferichlorida dibaca secara fotometri.

## B. Landasan Teori



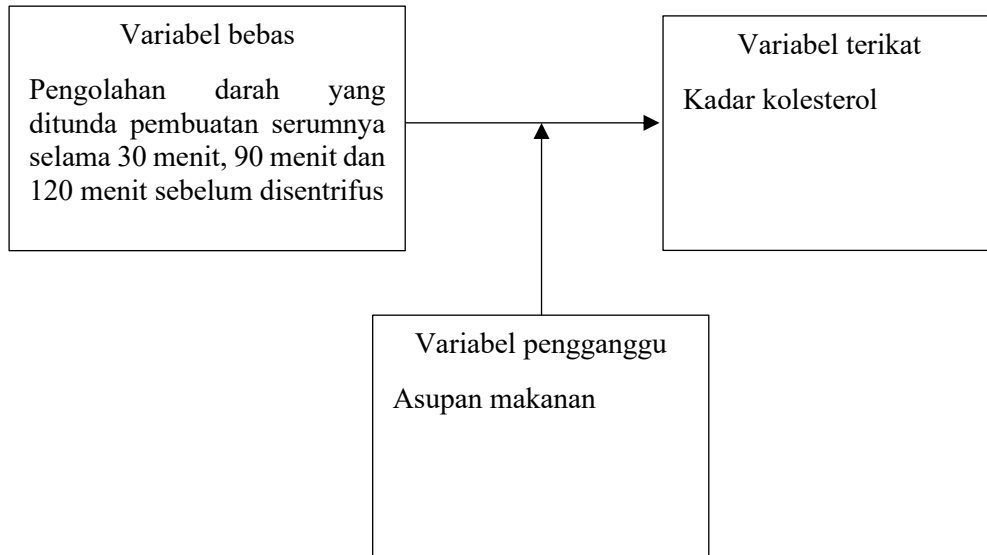
Keterangan :

Yang diteliti : \_\_\_\_\_

Yang tidak diteliti : - - - - -

Gambar 1. Kerangka Teori

### C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 2. Hubungan Antar Variabel

### D. Hipotesis

Ada pengaruh lama penundaan pembuatan serum terhadap penurunan kadar kolesterol.

