

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Landasan Teori**

##### **1. Kolesterol Total**

###### **a. Definisi kolesterol Total**

Kolesterol adalah senyawa alami yang secara fisik menyerupai lemak, namun secara kimiawi memiliki struktur dasar berupa steroid. Kolesterol berperan sebagai komponen penting dalam tubuh, di antaranya sebagai bahan pembentuk membran sel, isolator pada serabut saraf, serta prekursor dalam sintesis hormon seks, vitamin D, dan asam empedu. Jika dikonsumsi berlebihan kolesterol dalam tubuh dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol dalam darah yang dikenal sebagai hiperkolesterolemia, yang dalam jangka panjang dapat berisiko menyebabkan komplikasi serius hingga kematian. Peningkatan kadar kolesterol juga lebih cenderung terjadi pada individu dengan kondisi obesitas, kebiasaan merokok, dan gaya hidup yang kurang aktif (Schade *et al.*, 2020).

Tubuh manusia dapat memproduksi sekitar 75% kolesterol yang dibutuhkan, sisanya didapatkan dari makanan. Kadar kolesterol tinggi disebabkan oleh makanan yang tinggi lemak, obesitas, kurang aktivitas fisik. Untuk menjaga kadar kolesterol dalam batas normal dengan mengonsumsi makanan yang tinggi serat dan rendah lemak jenuh, berupa buah buahan, sayuran, dan biji bijian (Utami, 2020).

Kolesterol yang berlebih dalam tubuh dapat mengakibatkan pembentukan plak dinding pembuluh darah, yang pada akhirnya dapat menyumbat aliran darah. Dapat menyebabkan gangguan kesehatan berupa hipertensi, stroke, serangan jantung (Sekhar *et al.*, 2020).

#### **b. Jenis Jenis Kolesterol Total**

Kolesterol total dalam tubuh terdiri atas beberapa jenis utama, yaitu Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL), dan trigliserida. Masing-masing jenis kolesterol tersebut memiliki peran dan fungsi yang berbeda dalam sistem tubuh manusia.

##### *1) Low Density Lipoprotein (LDL)*

Low Density Lipoprotein (LDL) dikenal sebagai kolesterol jahat karena cenderung menumpuk pada dinding pembuluh darah, yang dapat memicu penyempitan atau penyumbatan aliran darah. Molekul lipoprotein memiliki kandungan protein dan fosfolipid yang lebih rendah di banding HDL. Low Density Lipoprotein terbentuk diluar hati dan bertanggung jawab untuk mengangkut kolesterol ke sel parifer di seluruh tubuh (Schade *et al.*, 2020).

##### *2) High Density Lipoprotein (HDL)*

*High Density Lipoprotein* (HDL) disebut juga kolesterol baik. Tugas HDL adalah mengangkut tumpukan Kolesterol dibawa dari jaringan tubuh menuju hati untuk kemudian didaur ulang. Rendahnya kadar HDL dan tingginya kadar LDL dapat memperbesar risiko terjadinya aterosklerosis serta gangguan

kardiovaskular lainnya. Hal ini disebabkan kolesterol LDL mudah teroksidasi sehingga dapat memicu proses aterosklerotik (Schade *et al.*, 2020).

### 3) Trigliserida

Lemak dalam darah mencapai 95% trigliserida yang terdapat dari makanan yang dikonsumsi. Meningkatnya nilai trigliserida akan terus bertambah risiko terjadinya penyakit stroke dan jantung (Nakajima *et al.*, 2017).

## c. Metabolisme Kolesterol

Ada berbagai mekanisme metabolisme lipoprotein yang mengikuti metabolisme kolesterol. Metabolisme kolesterol terdiri dari tiga jalur diantaranya jalur eksogen, jalur endogen dan jalur *reverse cholesterol transport*.

### 1) Jalur eksogen

Penyerapan kolesterol di saluran pencernaan dari makanan akan diserap di usus halus. Kolesterol dalam makanan terbentuk ester kolesterol yang akan dihidrolisis menjadi kolesterol bebas oleh enzim kolesterol esterase. Kolesterol bebas akan diserap oleh sel sel usus (enterosit) di bagian duodenum dan jejunum. Setelah diserap, kolesterol akan berinteraksi dengan trigliserida, fosfolipid dan membentuk kilomikron. Kemudian kilomikron dilepaskan ke sistem limfatik dan selanjutnya ke aliran darah untuk didistribusikan ke jaringan. Kilomikron dipecah oleh enzim

lipoprotein lipase (LPL) menjadi kilomikron remnant, yang akan diambil oleh hati melalui reseptor spesifik untuk digunakan lebih lanjut (Sudarmono, T., & Rahayu, D, 2023).

## 2) Jalur endogen

Mekanisme jalur endogen dalam metabolisme kolesterol diawali dengan sintesis kolesterol di hati melalui jalur mevalonat. Proses ini menggunakan enzim kunci, yaitu HMG-CoA reduktase, yang berfungsi mengubah HMG-CoA menjadi mevalonat. Mevalonat kemudian diolah melalui serangkaian langkah enzimatik hingga terbentuk kolesterol. Kolesterol yang dihasilkan di hati kemudian lanjut bersama trigliserida dan protein menjadi partikel lipoprotein yang disebut VLDL (*Very Low-Density Lipoprotein*). *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) dilepaskan ke sirkulasi darah untuk mendistribusikan lipid ke berbagai jaringan tubuh. Selama perjalanannya, enzim lipoprotein lipase memecah trigliserida yang terkandung dalam VLDL, mengubahnya menjadi LDL (*Low-Density Lipoprotein*). (*Low-Density Lipoprotein*) LDL berperan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh untuk digunakan dalam berbagai fungsi biologis, seperti pembentukan membran sel dan hormon steroid. Namun, apabila jumlah LDL berlebihan, kolesterol dapat terakumulasi di dinding pembuluh darah, meningkatkan risiko aterosklerosis. Untuk menjaga keseimbangan, hati memiliki reseptor LDL yang menangkap

kolesterol berlebih dari darah untuk didaur ulang atau diekskresikan melalui empedu, menjaga kadar kolesterol dalam tubuh tetap stabil (Wijaya & Kusuma 2023).

### 3) Jalur *Revers Cholesterol Transport*.

Jalur transport kolesterol terbalik *Reverse Cholesterol Transport* (RCT) adalah proses esensial yang berfungsi mengangkut kolesterol dari jaringan perifer, termasuk dinding pembuluh darah, kembali ke hati untuk metabolisme lebih lanjut. Mekanisme ini diawali dengan pengambilan kolesterol bebas dari jaringan oleh lipoprotein HDL (*High-Density Lipoprotein*), yang dibantu oleh protein transporter seperti ABCA1 (*ATP-Binding Cassette Transporter A1*). *High-Density Lipoprotein* (HDL) kemudian membawa kolesterol ke hati melalui interaksi dengan reseptor SR-B1 (*Scavenger Receptor Class B Type 1*). Di hati, kolesterol ini dapat dimetabolisme menjadi asam empedu untuk pencernaan lemak atau diekskresikan melalui saluran empedu. Selain itu, enzim CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*) memainkan peran penting dalam mentransfer kolesterol ester dari HDL ke lipoprotein lain, seperti LDL atau VLDL, yang kemudian mengangkutnya ke hati. Proses ini menjaga keseimbangan kolesterol dalam tubuh dan mencegah penumpukan kolesterol di pembuluh darah, yang dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular (Lestari, R., & Utami, S, 2023).

#### **d. Pembentukan Kolesterol Total**

Kolesterol dalam tubuh manusia berasal dari dua sumber utama sekitar 80% diproduksi secara endogen oleh hati, sementara 20% sisanya diperoleh dari makanan yang dikonsumsi (Ibrahim *et al.*, 2021). Kolesterol adalah komponen esensial dalam metabolisme hewan dan ditemukan dalam produk hewani seperti kuning telur, daging, hati, otak, susu, keju, dan mentega. Dalam makanan, kolesterol jarang ditemukan dalam bentuk bebas; biasanya hadir sebagai ester kolesterol, yaitu kolesterol yang terikat dengan asam lemak. Kolesterol hanya terdapat pada sel hewan dan manusia, dan tidak ditemukan dalam sel tumbuhan (Murray *et al.*, 2003).

Sel-sel jaringan tubuh memerlukan kolesterol untuk pertumbuhan dan perkembangan yang normal, yang diperoleh melalui low-density lipoprotein (LDL) dalam sirkulasi darah namun, jumlah kolesterol yang dapat diserap oleh sel memiliki batas tertentu untuk menjaga keseimbangan dan fungsi seluler yang optimal (Luo *et al.*, 2020).

#### **e. Fungsi Kolesterol**

Menurut Mulyanto (2012), kolesterol memiliki berbagai fungsi penting dalam tubuh, antara lain:

- 1) Sebagai komponen pembentuk struktur sel, khususnya dalam pembangunan dinding sel.

- 2) Mengatur permeabilitas membran sel, yaitu menentukan molekul apa saja yang dapat masuk atau keluar dari sel.
- 3) Berperan dalam sintesis hormon seks, seperti androgen dan estrogen.
- 4) Mendukung produksi hormon dari kelenjar adrenal, termasuk kortisol, kortikosteron, dan aldosteron.
- 5) Menjadi bahan dasar dalam pembentukan hormon steroid.
- 6) Digunakan dalam produksi cairan empedu yang penting untuk proses pencernaan lemak.
- 7) Berperan dalam pembentukan vitamin D, melalui konversi sinar matahari di kulit.
- 8) Mendukung metabolisme vitamin yang larut dalam lemak, seperti vitamin A, D, E, dan K.

**f. Faktor Yang Mempengaruhi Pemeriksaan Kolesterol Total**

**1) Faktor Pra-analitik**

Tahap pra-analitik merupakan tahap awal dalam proses pemeriksaan laboratorium, yang mencakup seluruh kegiatan mulai dari persiapan pasien, proses pengambilan spesimen, hingga penanganan dan pengolahan spesimen sebelum dilakukan analisis (Maria *et al*, 2018). Salah satu faktornya yaitu proses pembekuan darah dalam pembuatan serum merupakan tahap penting yang dapat mempengaruhi hasil pengukuran kadar kolesterol. Setelah darah berhasil diambil, Darah didiamkan pada suhu ruang selama

20 hingga 30 menit untuk memastikan konversi fibrinogen menjadi fibrin, sehingga komponen darah lainnya, termasuk kolesterol, dapat dipisahkan dengan optimal (Nugraha, A. 2015). Jika proses pembekuan tidak sempurna, fibrinogen mungkin tidak sepenuhnya diubah menjadi fibrin, yang dapat menyebabkan kontaminasi fibrinogen dalam serum. Kontaminasi ini dapat mempengaruhi hasil pengukuran kolesterol, karena fibrinogen yang tersisa dapat berinteraksi dengan reagen selama analisis, menghasilkan pembacaan yang tidak akurat (Eom *et al.*, 2020).

## 2) Faktor Analitik

Faktor-faktor yang terjadi selama proses analisis di laboratorium memiliki pengaruh besar terhadap keakuratan hasil pemeriksaan kolesterol. Salah satu faktor penting adalah kualitas reagen dan alat yang digunakan. Penggunaan reagen yang telah kedaluwarsa atau alat yang tidak terkalibrasi dengan baik dapat menghasilkan data yang tidak akurat, sehingga dapat memberikan interpretasi yang salah terhadap kondisi pasien. Prosedur analisis yang tidak sesuai juga menjadi penyebab utama ketidaktepatan hasil. Sebagai contoh, waktu inkubasi yang terlalu singkat atau terlalu lama, serta suhu reaksi yang tidak optimal, dapat mengganggu proses reaksi kimia yang diperlukan dalam metode analisis, sehingga memengaruhi validitas hasil (Suryanti *et al.*, 2017). Faktor lain yang perlu diperhatikan adalah hemolisis yang



terjadi selama proses sentrifugasi. Hemolisis, yaitu pecahnya sel darah merah, dapat melepaskan komponen intraseluler seperti hemoglobin ke dalam serum, yang kemudian dapat meningkatkan kadar kolesterol yang terukur secara tidak akurat (Lamik, 2018).

### 3) Faktor Pasca Analitik

Faktor-faktor yang terjadi setelah analisis selesai juga memiliki dampak signifikan terhadap keakuratan dan keandalan hasil pemeriksaan kolesterol. Salah satu faktor tersebut adalah kesalahan dalam pelaporan hasil. Kesalahan ini dapat terjadi ketika data yang diperoleh tidak dicatat dengan benar atau ketika terjadi kesalahan dalam menyampaikan informasi kepada pasien atau tenaga medis, yang pada akhirnya dapat menyebabkan pengambilan keputusan medis yang tidak tepat (Damayanti, 2022). Interpretasi hasil yang tidak akurat juga menjadi faktor penting yang harus diperhatikan. Kesalahan dalam memahami nilai hasil pemeriksaan atau penggunaan nilai referensi yang tidak sesuai dengan kondisi pasien, seperti usia, jenis kelamin, atau riwayat kesehatan, dapat mengakibatkan diagnosis yang salah dan pengelolaan yang tidak tepat terhadap kondisi pasien (Purbayanti, 2015).

## **g. Metode Pemeriksaan Laboratorium**

### 1) Metode Enzimetik CHOD-PAP

Kolesterol ester dihidrolisis oleh kolesterol esterase menjadi kolesterol bebas dan asam lemak. Kolesterol bebas dioksidasi oleh

kolesterol oksidase menjadi kolest-4-en-3-one dan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida bereaksi dengan fenol dan 4-aminoantipirin (PAP) menggunakan enzim peroksidase, menghasilkan senyawa berwarna merah. Intensitas warna ini diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 500 nm (Albu et al., 2022).

## 2) *Point of Care Testing* (POCT)

Metode Point of Care Testing (POCT) adalah jenis pemeriksaan yang dilakukan secara sederhana dengan menggunakan alat khusus yang dirancang untuk menganalisis sampel darah kapiler, bukan menggunakan serum atau plasma. Metode ini populer karena biayanya rendah, prosesnya cepat, dan hanya memerlukan sedikit darah. Dalam pemeriksaan kolesterol total, POCT menggunakan alat pengukur kolesterol, strip tes, dan jarum pengambil sampel (*autoclick lanset*). Alat ini bekerja dengan prinsip elektrokimia, menggunakan enzim kolesterol oksidase yang terdapat pada strip. Pemeriksaan ini tidak memerlukan tahap pra-analitik dan bisa dilakukan secara mandiri di rumah (Kemenkes RI, 2015). Prinsip dari alat POCT yaitu darah diteteskan ke strip, lalu bereaksi dengan senyawa kimia dalam strip, membentuk quinonimine melalui reaksi enzimatik (Dewi, 2021).

**Tabel 2. Perbedaan metode CHOD-PAP dan POCT**

<b>Aspek</b>	<b>Metode Enzimatis CHOD-PAP</b>	<b>Metode POCT</b>
Jenis sampel	Serum atau Plasma	Darah kapiler
Prinsip kerja	Reaksi enzimatis berbasis kolesterol oksidase, menghasilkan senyawa berwarna yang dibaca secara enzimatis.	Reaksi elektrokimia menggunakan enzim kolesterol oksidase, menghasilkan arus listrik yang dibaca oleh alat.
Alat yang digunakan	Fotometer, reagen kolesterol (CHOD-PAP)	Alat POCT ( meter kolesterol, strip tes, autoclick lanset
Proses pra-analitik	Diperlukan (centrifugasi, pemisahan serum)	Tidak diperlukan
Waktu pemeriksaan	Relatif lebih lama	Cepat

Sumber : Kemenkes RI (2015)

#### **h. Nilai Normal Kadar Kolesterol Total**

**Tabel 3. Nilai normal kadar kolesterol total**

<b>Nilai Normal</b>	<b>Keterangan</b>
< 200 mg/dl	Yang diharapkan
200 – 239 mg/dl	Batas tinggi (Borderline)
>240 mg//dl	Tinggi

Sumber: Rusilanti (2014)

#### **i. Syarat pemeriksaan Kolesterol Total**

##### **1) Puasa Sebelum Pemeriksaan**

Sebelum dilakukan pemeriksaan kolesterol total dianjurkan untuk berpuasa selama 9-12 jam, hanya diperbolehkan minum air putih. Puasa sebelum pemeriksaan kolesterol total bertujuan untuk memastikan bahwa kadar lipid dalam darah tidak terpengaruh oleh makanan yang terakhir dikonsumsi (Kementerian Kesehatan RI 2019).

## 2) Waktu Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel darah dilakukan pada pagi hari setelah pasien menjalani puasa semalaman. Hal ini memastikan metabolisme tubuh berada dalam kondisi basal (tidak dipengaruhi oleh makanan atau aktivitas tertentu). (Kementerian Kesehatan RI 2019).

## 3) Persiapan Fisik dan Mental

Sebelum dilakukan pemeriksaan kolesterol total dianjurkan untuk tidak melakukan aktifitas fisik yang berat untuk menghindari fluktuasi lipid yang dapat mempengaruhi hasil tes. Aktivitas fisik yang teratur dapat mengurangi kadar kolesterol total serta meningkatkan kadar HDL atau kolesterol yang bermanfaat bagi tubuh namun aktivitas fisik yang berlebihan atau intens sebelum pemeriksaan dapat mempengaruhi kadar lipid dalam darah (Lainsamputty, F., et al. 2022).

Stres dapat mempengaruhi kadar kolesterol dalam darah. Selama stres, tubuh melepaskan hormon kortisol yang bisa memicu peningkatan kadar kolesterol LDL (kolesterol jahat) dan penurunan kadar kolesterol HDL (kolesterol baik).. Selain itu, stres sering kali dikaitkan dengan pola makan tidak teratur dan penurunan aktivitas fisik, yang menyebabkan berkontribusi pada peningkatan kadar kolesterol (Lainsamputty, F., et al. 2022).

#### 4) Obat dan Suplemen

Penggunaan obat dan suplemen tertentu dapat memengaruhi hasil pemeriksaan kolesterol total dalam darah. Obat-obatan seperti statin, fibrat, atau niasin yang digunakan untuk menurunkan kolesterol dapat secara signifikan mengurangi kadar kolesterol total. Obat kortikosteroid atau antikonvulsan tertentu dapat meningkatkan kadar kolesterol total (Ginsberg, 2018).

#### 5) Konsistensi Dalam Pemeriksaan

Konsistensi dalam pemeriksaan kolesterol total sangat penting untuk memastikan hasil yang akurat dan dapat dibandingkan dari waktu ke waktu. Faktor-faktor seperti waktu pengambilan sampel darah, kondisi puasa, metode laboratorium yang digunakan, dan variasi biologis individu dapat memengaruhi hasil pemeriksaan (Stone *et al.*, 2014).

### **j. Faktor yang mempengaruhi Kadar Kolesterol**

Beberapa faktor dapat memengaruhi kadar kolesterol dalam darah, di antaranya:

#### 1) Makanan

Kolesterol umumnya berasal dari lemak hewani, seperti daging kambing, meskipun sebagian juga dapat ditemukan pada sumber lemak lainnya seperti santan dan minyak kelapa. Konsumsi makanan tinggi lemak jenuh dan kolesterol, seperti daging berlemak, produk susu penuh lemak, dan makanan cepat saji, dapat

meningkatkan kadar kolesterol total dalam darah. Konsumsi asupan serat yang tinggi, terutama serat larut, dapat membantu menurunkan kadar kolesterol dengan mengikat kolesterol dalam saluran pencernaan dan mengurangi penyerapan kolesterol ke dalam darah (Sholihah, *et al*, 2022).

## 2) Usia

Usia merupakan faktor penting yang memengaruhi kadar kolesterol. Pada umumnya, kolesterol total dapat terjadi peningkatan seiring bertambahnya usia, terutama pada pria setelah usia 45 tahun dan pada wanita setelah menopause. Hal ini disebabkan oleh perubahan hormonal yang mempengaruhi metabolisme lipida dalam tubuh (Kemenkes RI, 2018).

## 3) Jenis Kelamin

Jenis kelamin berperan dalam kadar kolesterol darah. Pada wanita, kadar kolesterol HDL (kolesterol baik) biasanya lebih tinggi dibandingkan pria, terutama sebelum menopause. Setelah menopause, kadar kolesterol total dan LDL (kolesterol jahat) pada wanita cenderung meningkat, mendekati kadar yang ditemukan pada pria (Soeprapto & Suryani, 2015).

## 4) Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik yang kurang dapat menyebabkan penurunan kadar kolesterol HDL, yang merupakan kolesterol "baik". Sebaliknya, olahraga teratur dapat meningkatkan kadar HDL dan

menurunkan kadar LDL. Kadar kolesterol yang lebih tinggi pada individu yang tidak aktif fisik dapat tercermin dalam hasil pengukuran kolesterol (Soeprapto & Suryani, 2015).

#### 5) Genetik (Faktor Keturunan)

Faktor genetik memainkan peran yang sangat penting dalam pengaturan kadar kolesterol. Beberapa individu mungkin mewarisi kondisi seperti hiperkolesterolemia familial, di mana kadar kolesterol LDL sangat tinggi sejak lahir. Kondisi genetik ini dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total dan LDL yang signifikan, meskipun individu tersebut tidak memiliki pola makan yang buruk atau faktor risiko lain yang umum menyebabkan hiperkolesterolemia (Haryadi, 2019).

## 2. Darah

Darah merupakan jaringan yang berwarna merah mengalir di dalam pembuluh darah. Peredarannya dalam tubuh manusia berlangsung terus-menerus karena dipompa oleh jantung. Namun, jika darah keluar dari pembuluh darah, maka akan terjadi mengalami pembekuan (Faizzah, 2018).

Darah merupakan jaringan cair dalam tubuh manusia yang terbagi menjadi dua komponen utama, yaitu plasma darah (komponen cair) yang menyusun sekitar 55% dan elemen seluler atau sel darah (komponen padat) sekitar 45%. Sel darah ini terdiri atas tiga jenis utama, yaitu eritrosit, leukosit, dan trombosit. Pada orang dewasa, volume darah total

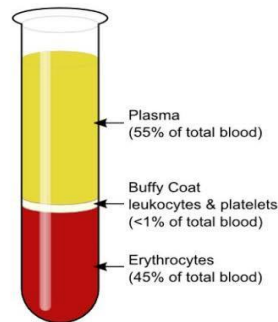
diperkirakan mencapai 5–6 liter, atau sekitar 7% hingga 8% dari berat tubuh (Ayu, 2018).

Darah tersusun atas dua jenis komponen utama, yakni komponen seluler dan non-seluler. Komponen seluler, yang juga dikenal sebagai elemen korpuskuler, mencakup sekitar 45% dari total volume darah dan terdiri atas tiga jenis sel: eritrosit, leukosit, dan trombosit. Sementara itu, komponen non-seluler berbentuk cairan yang disebut plasma darah, yang menyusun sekitar 55% dari keseluruhan darah. Plasma ini mengandung berbagai zat seperti air, protein, karbohidrat, lemak, asam amino, vitamin, mineral, dan komponen lainnya. Seluruh zat tersebut ikut beredar dalam sistem sirkulasi, baik dalam bentuk bebas maupun terikat dengan molekul tertentu agar dapat larut dalam plasma (Nugraha, 2015).

### **3. Plasma**

Plasma darah adalah komponen cair berwarna kekuningan yang membentuk sekitar 55% dari total volume darah manusia. Plasma berfungsi sebagai medium transportasi bagi sel-sel darah seperti eritrosit, leukosit, dan trombosit serta berbagai zat penting lainnya. Komposisi plasma darah terdiri dari sekitar 92% air dan 8% zat terlarut, termasuk protein (seperti albumin, globulin, dan fibrinogen), glukosa, elektrolit (seperti natrium, kalium, dan kalsium), hormon, dan produk limbah metabolisme (Poletaev *et al.*, 2019).





**Gambar 1. Plasma darah**

**a. Fungsi utama plasma darah meliputi:**

**1) Transportasi Nutrisi**

Plasma mengangkut nutrisi seperti glukosa, asam amino, dan vitamin dari saluran pencernaan ke sel-sel tubuh, serta membawa produk limbah metabolisme ke organ ekskresi seperti ginjal dan hati untuk dieliminasi (Poletaev *et al.*, 2019).

**2) Regulasi Keseimbangan Cairan dan Elektrolit**

Protein plasma, terutama albumin, berperan dalam menjaga tekanan osmotik darah, yang penting untuk keseimbangan cairan antara pembuluh darah dan jaringan tubuh (Brown, 2021)

**3) Pembekuan Darah**

Fibrinogen dan faktor pembekuan lainnya dalam plasma esensial untuk proses koagulasi, membantu mencegah kehilangan darah berlebihan saat terjadi cedera (Nugraha, 2015)

**4) Pertahanan Imun**

Plasma mengandung imunoglobulin (antibodi) yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh untuk melawan infeksi bakteri dan virus (Ayu, 2018)

#### 5) Pengaturan Suhu Tubuh

Plasma membantu dalam distribusi panas ke seluruh tubuh dan berperan dalam menjaga suhu tubuh yang stabil (Poletaev *et al.*, 2019).

#### 6) Pengangkutan Hormon dan Enzim

Plasma berfungsi sebagai media transportasi bagi hormon dan enzim yang mengatur berbagai proses fisiologis dalam tubuh (Brown, 2021)

### 4. Serum darah

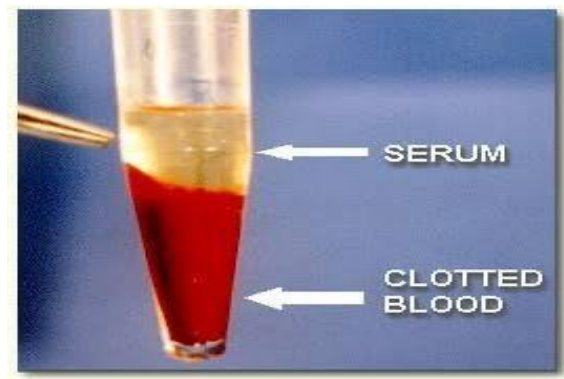
Serum darah adalah cairan bening yang diperoleh dari darah setelah proses pembekuan dan pemisahan komponen-komponen seluler seperti eritrosit, leukosit, trombosit, serta faktor-faktor pembekuan seperti fibrinogen. Serum mengandung berbagai komponen seperti protein, elektrolit, hormon, enzim, dan molekul-molekul kecil lainnya, yang memiliki fungsi penting dalam proses fisiologis tubuh (Nugraha, 2015).

Serum diperoleh dari sampel darah yang tidak mengandung antikoagulan, dengan cara memisahkan komponen darah melalui proses sentrifugasi setelah darah dibiarkan membeku selama kurang lebih 20–30 menit (Nugraha, 2015). Setelah disentrifugasi, akan terlihat gumpalan darah yang bentuknya tidak teratur. Jika proses koagulasi berlangsung sempurna, gumpalan tersebut akan terlepas atau mudah dipisahkan dari dinding tabung. Selain itu, bagian cair darah juga akan terlihat. Karena telah terpisah dari gumpalan, bagian cair ini tidak lagi berwarna merah keruh, melainkan

berwarna kuning jernih. Gumpalan tersebut terdiri dari semua komponen darah yang telah mengalami proses koagulasi spontan, sehingga terpisah dari cairan jernih berwarna kuning yang merupakan serum (Sadikin, 2014).

Pembekuan darah sebelum sentrifugasi merupakan langkah penting dalam pembuatan serum yang berkualitas. Proses ini memungkinkan konversi fibrinogen menjadi fibrin, membentuk bekuan yang memisahkan komponen seluler dari cairan darah. Dengan demikian, serum yang dihasilkan bebas dari faktor pembekuan dan komponen seluler, memastikan hasil analisis laboratorium yang akurat. Menurut Permenkes Nomor 43 Tahun 2013, darah harus dibiarkan membeku selama 20-30 menit pada suhu kamar sebelum disentrifugasi untuk mendapatkan serum yang optimal (Kemenkes, R I, 2013).

Jika darah tidak dibiarkan membeku dengan sempurna sebelum sentrifugasi, residu fibrinogen dapat tetap berada dalam serum, yang dapat mengganggu analisis laboratorium dan menyebabkan hasil yang tidak akurat. Selain itu, pembekuan yang tidak sempurna dapat menyebabkan hemolisis selama sentrifugasi, di mana sel darah merah pecah dan melepaskan hemoglobin serta komponen intraseluler lainnya ke dalam serum, yang dapat mempengaruhi hasil pengukuran kolesterol (Nugraha, A. 2015).



Gambar 2. Serum darah

**a. Pembuatan Serum**

Dalam proses pembuatan serum, sampel darah yang digunakan adalah darah tanpa penambahan antikoagulan. Darah tersebut terlebih dahulu dibiarkan selama 20–30 menit hingga mengalami proses pembekuan secara alami. Selanjutnya, dilakukan proses sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 5–15 menit untuk memisahkan komponen darah. Hasil pemisahan akan menunjukkan lapisan cair berwarna kuning jernih di bagian atas, yang dikenal sebagai serum (Kementerian Kesehatan RI, 2013). Serum yang layak untuk pemeriksaan laboratorium adalah serum yang jernih, tidak mengalami hemolisis, serta bebas dari kondisi ikterik dan lipemik, karena hal tersebut dapat memengaruhi keakuratan hasil analisis (Nugraha, 2015)

Pemisahan serum yang dilakukan terlambat setelah darah membeku dapat menyebabkan perubahan konsentrasi zat terlarut, terutama jika darah dibiarkan terlalu lama pada suhu ruang. Hal ini disebabkan karena sejumlah analit memiliki konsentrasi yang lebih tinggi di dalam sel dibandingkan di luar sel, sehingga berisiko mengalami kebocoran atau difusi ke area sekitarnya. Akibatnya, hasil

pemeriksaan laboratorium dapat menjadi tidak akurat atau menyimpang (Kiswari, 2014).

**b. Jenis jenis Serum**

**1) Serum Normal**

Serum normal adalah cairan yang diperoleh dari darah setelah proses koagulasi, yang tidak mengandung sel darah atau fibrinogen tetapi mengandung berbagai protein dan elektrolit penting. Serum yang normal ditandai dengan warna kuning jernih, sehingga memungkinkan diperolehnya hasil pemeriksaan yang akurat serta sesuai dengan standar analisis laboratorium. Serum digunakan sebagai bahan analisis dalam berbagai uji laboratorium, termasuk pemeriksaan kolesterol total, karena sifatnya yang stabil dan mewakili kondisi fisiologis tubuh (Burtis *et al.*, 2012).

**2) Serum Hemolisis**

Serum hemolisis merupakan serum yang mengalami kerusakan sel darah merah (hemolisis), ditandai dengan warna kemerahan akibat pelepasan hemoglobin ke dalam serum. Hemolisis dapat terjadi karena teknik pengambilan darah yang tidak tepat, seperti penarikan spuit yang terlalu cepat atau penusukan berulang, menyebabkan membran eritrosit pecah dan melepaskan komponen intraseluler ke dalam serum. Kondisi ini dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium, karena komponen

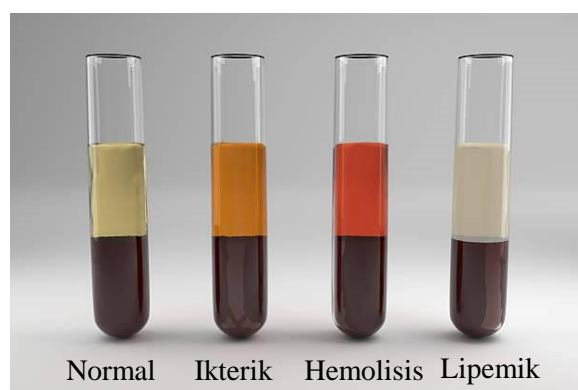
yang dilepaskan, seperti hemoglobin, dapat mengganggu pengukuran parameter tertentu (Kahar, 2017).

### 3) Serum Ikterik

Serum ikterik merupakan serum dengan warna kuning kecokelatan disebabkan meningkatnya kadar bilirubin dalam darah, kondisi yang dikenal sebagai hiperbilirubinemia. Kehadiran bilirubin yang tinggi dalam serum dapat mengganggu akurasi berbagai pemeriksaan laboratorium, seperti pengukuran enzim hati dan elektrolit, karena bilirubin dapat berinteraksi dengan reagen dan mempengaruhi hasil analisis (Nicolay, dkk, 2018).

### 4) Serum Lipemik

Serum lipemik, yang ditandai dengan kekeruhan akibat tingginya kadar lipid dalam darah, dapat memengaruhi akurasi pemeriksaan kolesterol total. Kekeruhan ini dapat mengganggu pembacaan absorbansi dalam metode spektrofotometri yang digunakan dalam analisis kolesterol (Nicolac, 2013).



**Gambar 3. Jenis jenis serum**

### **c. Syarat Serum Yang Digunakan**

#### **1) Tidak Hemolisis**

Serum yang baik harus bebas dari hemolisis, yaitu Kerusakan eritrosit yang mengakibatkan hemoglobin keluar dan masuk ke dalam cairan darah. Hemolisis dapat menyebabkan interferensi dalam berbagai pengukuran laboratorium, seperti peningkatan palsu kadar kalium dan enzim tertentu (Diah, 2022).

#### **2) Tidak Ikterik**

Serum ikterik, memiliki warna kuning gelap akibat bilirubin meningkat, dapat mengganggu analisis laboratorium dengan menyebabkan interferensi spektrofotometrik. Oleh karena itu, serum yang baik seharusnya tidak ikterik (Nicolay, dkk, 2018).

#### **3) Tidak Lipemik**

Serum lipemik, yang tampak keruh akibat tingginya konsentrasi lipid, dapat mempengaruhi keakuratan hasil pemeriksaan laboratorium, terutama yang menggunakan metode fotometrik. Serum yang ideal harus jernih dan bebas dari lipemia (Nicolay, dkk, 2018).

#### **4) Bebas dari Kontaminasi**

Serum harus bebas dari kontaminasi mikroba atau bahan kimia yang dapat mempengaruhi stabilitas dan integritas analit yang akan diperiksa. Kontaminasi dapat terjadi akibat prosedur

pengambilan sampel yang tidak steril atau penyimpanan yang tidak tepat (Supomo A, 2022).

5) Penyimpanan yang Tepat

Serum harus disimpan pada suhu 2-8°C jika tidak segera digunakan, untuk menjaga stabilitas komponen di dalamnya. Penyimpanan yang tidak sesuai dapat menyebabkan degradasi analit dan mempengaruhi hasil pemeriksaan (Diah, 2022)

6) Penggunaan Tabung yang Sesuai

Pemilihan tabung pengumpul darah yang tepat sangat penting. Tabung dengan penutup merah tanpa antikoagulan biasanya digunakan untuk memperoleh serum. Penggunaan tabung yang tidak sesuai dapat menyebabkan kontaminasi atau interferensi dalam analisis (Supomo A, 2022).

**d. Komposisi serum darah**

Serum darah merupakan bagian cair dari darah yang diperoleh setelah proses pembekuan darah, tanpa mengandung faktor pembekuan seperti fibrinogen. Serum memiliki kandungan utama berupa air (sekitar 90%), protein (seperti albumin dan globulin), elektrolit (natrium, kalium, kalsium, magnesium), glukosa, hormon, enzim, antibodi, serta produk metabolisme seperti urea dan kreatinin. Serum berbeda dari plasma karena tidak mengandung faktor pembekuan darah (Saka, 2023).



Komposisi serum mencerminkan status fisiologis tubuh dan sering digunakan dalam pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis berbagai kondisi kesehatan, seperti kadar kolesterol, gula darah, dan fungsi ginjal. Serum juga mengandung imunoglobulin (antibodi), yang penting untuk mendukung respons kekebalan tubuh (Sodikin, 2023).

Dalam isolasi serum, darah dibiarkan membeku dan kemudian dipisahkan melalui sentrifugasi. Proses ini menghasilkan cairan bening (serum) di atas endapan darah yang membeku. Serum digunakan terutama dalam penelitian dan diagnostik karena lebih stabil dibandingkan plasma untuk beberapa pengujian (Saka, 2023).

#### **e. Mekanisme Pembentukan Serum Darah**

Proses pembentukan serum darah dimulai dengan pembekuan darah dalam tabung tanpa antikoagulan. Pada serum darah terdapat mekanisme pembentukan serum diantaranya yaitu,

##### **1) Koagulasi Darah**

Darah dalam tabung didiamkan selama beberapa menit pada suhu kamar agar mengalami koagulasi. Pada tahap ini, trombosit melepaskan trombin, yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin membentuk jaring-jaring yang menangkap elemen seluler darah sehingga terbentuk bekuan (Ayu, 2018).

##### **2) Pemisahan Serum**

Setelah darah membeku, tabung kemudian disentrifugasi. Proses ini dilakukan untuk memisahkan bekuan darah (yang

mengandung fibrin dan sel darah) dari cairan bening, yaitu serum (Nugraha, 2015).

**f. Faktor yang mempengaruhi kualitas serum**

**1) Suhu Penyimpanan**

Suhu penyimpanan serum memainkan peran penting dalam menjaga stabilitas komponen di dalamnya. Penyimpanan serum pada suhu 2-8°C dapat mempertahankan stabilitas analit selama 5-7 hari. Namun, penyimpanan pada suhu kamar (25-28°C) dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan degradasi komponen serum, yang berdampak negatif pada hasil pemeriksaan laboratorium (Suryani, 2021).

**2) Waktu Pembekuan**

Waktu pembekuan darah sebelum sentrifugasi juga mempengaruhi kualitas serum. Darah yang tidak dibiarkan membeku sepenuhnya dapat menyebabkan adanya fibrin dalam serum, yang dapat mengganggu analisis laboratorium. Disarankan untuk membiarkan darah membeku selama 20-30 menit pada suhu kamar sebelum dilakukan sentrifugasi untuk memastikan pemisahan yang optimal antara komponen seluler dan serum (Kemenkes RI 2013).

Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008 tentang pedoman praktik laboratorium yang benar (*Good Laboratory Practice*) dalam pembuatan serum darah didiamkan membeku pada suhu kamar selama 20-30 menit sebelum dilakukan

sentrifugasi. Pembekuan darah tertunda, sel darah merah dapat pecah (hemolisis), menyebabkan pelepasan berbagai komponen seluler yang dapat memengaruhi kadar kolesterol terukur (Purbayanti, 2015).

Waktu pembekuan yang terlalu lama, menyebabkan aktivitas enzim seperti lipase yang ada di dalam darah dapat memecah lipid, hal ini mengakibatkan terjadinya penurunan kadar kolesterol. Penurunan kadar kolesterol dipengaruhi oleh terjadinya perubahan lipid selama waktu tunggu sebelum pembekuan. Proses ini menghasilkan degradasi yang dapat mengganggu hasil pengukuran kolesterol total. Semakin lama serum dibiarkan sebelum pembekuan, semakin tinggi risiko terjadinya degradasi kolesterol (Diah et al., 2022).

Penundaan dalam proses pembekuan serum dapat disebabkan oleh berbagai faktor yang mempengaruhi kualitas dan kecepatan produksi serum. Penundaan pembekuan dapat terjadi karena :

a) Penumpukan Sampel

Jumlah sampel yang melebihi kapasitas laboratorium dapat menyebabkan keterlambatan dalam penanganan dan pemrosesan, sehingga waktu pembekuan serum menjadi tertunda (Kemenkes RI 2013).

b) Kerusakan Alat

Alat rusak atau tidak dapat berfungsi dengan baik, seperti sentrifugasi atau alat pendingin, dapat menghambat proses pembekuan serum (Kemenkes RI 2013).

c) Ketersediaan Reagen

Kekurangan reagen yang diperlukan untuk proses pembekuan dapat menyebabkan penundaan, karena proses tidak dapat dilanjutkan tanpa bahan kimia yang sesuai (Grankvist, K et al, 2019).

d) Mati Listrik

Pemadaman listrik dapat menghentikan operasi peralatan penting, seperti sentrifugasi dan pendingin, yang diperlukan dalam proses pembekuan serum (Grankvist, K et al, 2019).

e) Jarak Tempat Pengambilan Sampel yang Jauh

Pengambilan sampel dari lokasi yang jauh memerlukan waktu transportasi yang lebih lama, yang dapat menyebabkan penundaan dalam pemrosesan dan pembekuan serum. Penundaan dalam pemisahan serum dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium, seperti kadar kolesterol total (Grankvist, K et al, 2019)

### 3) Jenis Tabung Yang Digunakan

Pemilihan jenis tabung pengumpul darah sangat penting dalam proses pra-analitik. Tabung dengan penutup berwarna berbeda mengandung zat aditif yang berbeda pula, yang dirancang untuk tujuan pemeriksaan tertentu. Misalnya, tabung dengan penutup merah (tanpa antikoagulan) digunakan untuk memperoleh serum, sedangkan tabung dengan penutup kuning (mengandung gel separator) dapat memisahkan serum dari sel darah secara efisien selama sentrifugasi. Penggunaan tabung yang tidak sesuai dapat menyebabkan kontaminasi atau interferensi dalam analisis, sehingga penting untuk memilih tabung yang tepat sesuai dengan jenis pemeriksaan yang akan dilakukan (Supomo A, 2022).

Faktor-faktor diatas dapat menyebabkan perubahan kimiawi atau fisik pada serum yang mempengaruhi hasil analisis antara lain :

#### 1) Profil Lipid (Kolesterol, LDL, HDL, Trigliserida)

##### a) Kolesterol

Penundaan pembekuan serum setelah pengambilan darah dapat menyebabkan degradasi komponen kolesterol dalam sampel. Saat serum dibiarkan terlalu lama pada suhu kamar sebelum pembekuan, aktivitas enzimatis dan oksidatif dapat terus berlangsung. Proses ini dapat mengakibatkan penurunan kadar kolesterol total karena kolesterol terurai menjadi produk

yang tidak terdeteksi dalam pemeriksaan standar (Jones et al., 2021).

b) LDL (*Low Density Lipoprotein*)

Penyimpanan serum pada suhu yang tidak tepat dapat menyebabkan oksidasi LDL. Proses oksidasi ini menyebabkan peningkatan kadar LDL teroksidasi, tetapi dalam konteks pengukuran LDL total, hasilnya cenderung tidak akurat karena oksidasi dapat mengubah struktur LDL sehingga tidak terdeteksi dengan baik oleh metode standar (Mayo Clinic, 2020)

c) HDL (*High Density Lipoprotein*)

Penyimpanan serum pada suhu kamar dalam waktu lama dapat mengurangi kadar HDL. Ini terjadi karena suhu yang lebih tinggi dapat memengaruhi kestabilan HDL, yang menyebabkan terdegradasi, yang mengakibatkan penurunan kadar HDL dalam hasil pengukuran (Mayo Clinic, 2020).

d) Trigliserida

Penyimpanan pada suhu yang tidak sesuai dapat menyebabkan perubahan komposisi lipid dalam serum, yang dapat mempengaruhi hasil pengukuran profil lipid. Trigliserida, dapat meningkat jika serum disimpan terlalu lama pada suhu yang salah (Smith, 2022).

## 2) Kadar Glukosa Darah

Suhu penyimpanan yang tidak tepat dapat menyebabkan degradasi glukosa dalam sampel darah. Jika serum atau plasma tidak segera diproses atau disimpan pada suhu yang sesuai, enzim seperti glukosa oksidase atau heksokinase dapat tetap aktif, yang mengakibatkan penurunan kadar glukosa dalam sampel (Jones, 2023).

## 3) Enzim Hati (AST, ALT)

Mengakibatkan perubahan aktivitas enzim, yang akan mempengaruhi hasil pemeriksaan enzim hati. Penyimpanan pada suhu yang terlalu tinggi dapat menyebabkan denaturasi enzim. Denaturasi ini dapat menyebabkan penurunan aktivitas enzim, sehingga kadar AST dan ALT yang diukur menjadi lebih rendah dari nilai yang seharusnya (Brown, 2021).

## 4) Elektrolit (Natrium, Kalium, Klorida)

Jenis tabung yang digunakan untuk pengambilan sampel dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan elektrolit. Tabung yang mengandung EDTA (*Ethylenediaminetetraacetic acid*) dapat menyebabkan peningkatan kadar kalium serta penurunan kadar natrium dan klorida dalam sampel akibat pengaruh EDTA yang dapat menyebabkan sel darah merah pecah (hemolisis), yang melepaskan kalium ke dalam serum (Johnson, 2023).

### 5) Urea dan Kreatinin

Suhu penyimpanan yang terlalu tinggi atau pembekuan yang berulang dapat menyebabkan perubahan pada hasil pengukuran urea dan kreatinin, karena degradasi protein atau aktivitas enzimatis yang tidak diinginkan. Aktivitas enzimatis yang tidak diinginkan atau degradasi protein dapat menyebabkan penurunan kadar urea dan kreatinin dalam serum (Thompson, 2023).

### g. Perbedaan plasma dengan serum

**Tabel 4. Perbedaan Antara Serum dengan Plasma**

<b>Plasma</b>	<b>Serum</b>
Mengandung anticoagulant	Tidak mengandung anticoagulant
Mengandung fibrinogen	Tidak mengandung fibrinogen
Tanpa pendiaman	Perlu dilakukan pendiaman
Mengandung air, elektrolit, protein (termasuk fibrinogen), hormon, glukosa, dan gas.	Serupa dengan plasma, tetapi tanpa fibrinogen dan faktor pembekuan lainnya.

Sumber: Saka (2023)

### h. Hubungan Antara Waktu Pembekuan Proses Pembuatan Serum Dengan Kadar Kolesterol Total

Waktu pembekuan sampel darah dapat mempengaruhi hasil pengukuran kadar kolesterol dalam darah, meskipun pengaruhnya cenderung minimal jika prosedur dilakukan dengan benar. Pembekuan darah adalah proses yang penting dalam pengambilan sampel darah untuk pengujian, di mana darah akan membeku setelah beberapa waktu dan menghasilkan serum yang dapat dianalisis. Kolesterol, baik dalam bentuk LDL, HDL, maupun total kolesterol, biasanya diukur dalam serum setelah proses pembekuan darah (Sahli, M., et al.2018).



Prosedur standar untuk analisis kadar kolesterol dalam darah melibatkan pemisahan serum dari sel darah dengan cara sentrifugasi, setelah darah dibiarkan mengental atau membeku terlebih dahulu. Jika waktu pembekuan terlalu lama atau tidak dilakukan dengan benar, dapat terjadi perubahan pada komposisi darah, yang dapat mempengaruhi konsentrasi zat yang ada di dalamnya, termasuk kolesterol. Darah terlalu lama dibiarkan dalam kondisi beku, pengaruh degradasi komponen darah atau hemolisis (pecahnya sel darah merah) dapat mengganggu hasil pengukuran kolesterol. Hemolisis dapat menyebabkan pelepasan enzim atau zat lain yang memengaruhi kadar kolesterol dalam serum (Sutanto, H. & Mulyani, I. 2019).

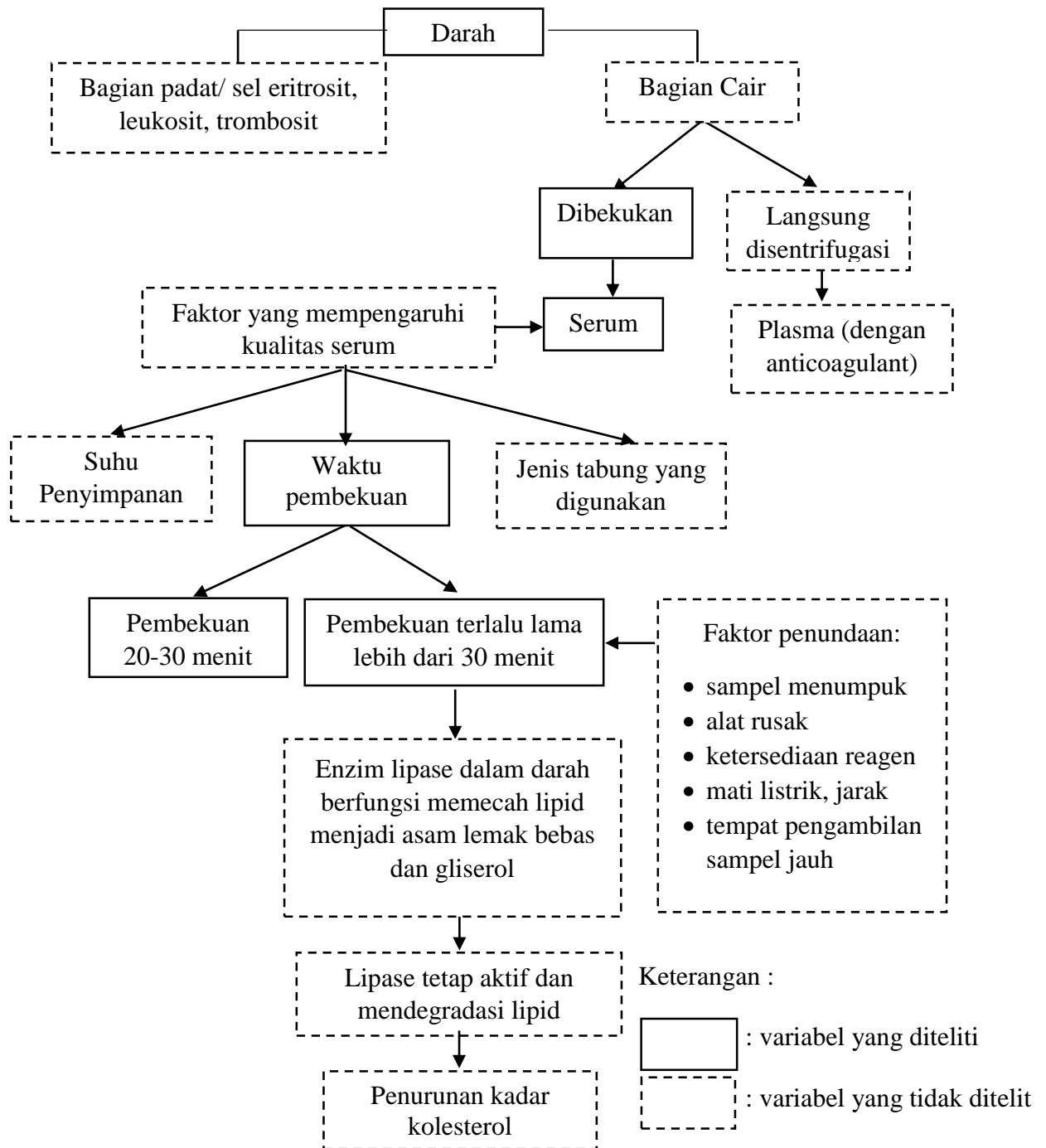
## **5. Oksidasi Lipid**

Oksidasi lipid adalah proses dimana lipid mengalami reaksi dengan oksigen membentuk radikal bebas. Proses ini terdiri dari tiga tahap utama yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi. Tahap inisiasi maka radikal bebas akan terbentuk, selama propagasi radikal bebas akan bereaksi dengan lipid lain yang menghasilkan lebih banyak radikal, sedangkan pada terminasi, radikal bebas akan bereaksi satu sama lain membentuk non radikal yang stabil (Hasan, *et al*, 2023).

Aktivitas lipase dan oksidasi lipid adalah dua mekanisme utama yang mempengaruhi stabilitas lipid, termasuk dalam kolesterol dalam sampel darah. Lipase adalah enzim yang secara alami terdapat dalam darah dan berfungsi memecah lipid menjadi asam lemak bebas dan gliserol.

Ketika sampel darah dibiarkan terlalu lama sebelum pembekuan, lipase tetap aktif dan terus mendegradasi lipid, termasuk kolesterol, sehingga menyebabkan penurunan kadar kolesterol yang terukur. Lipid dalam sampel juga rentan terhadap oksidasi. Proses oksidasi terjadi ketika lipid bereaksi dengan radikal bebas atau oksigen di udara, menghasilkan produk-produk degradasi seperti lipid peroksida. Oksidasi ini tidak hanya mengurangi kadar lipid tetapi juga dapat menghasilkan senyawa toksik yang memengaruhi stabilitas sampel. Kedua mekanisme ini bekerja secara bersamaan selama waktu tunggu sebelum pembekuan, sehingga mengakibatkan hasil pengukuran kolesterol menjadi lebih rendah (Diah, 2022)

## B. Kerangka Pikir



Gambar 4. Kerangka Pikir

## C. Hipotesis

Ada perbedaan antara kadar kolesterol total dengan serum yang dibekukan selama 30 dan 45 menit