

TESIS

ANALISIS NILAI *REFERENCE RANGE* LIPOPROTEIN (a) PADA POPULASI DEWASA MUDA SEHAT

ANALYSIS OF SERUM LIPOPROTEIN (a) REFERENCE RANGE VALUES IN HEALTHY ADULTS POPULATION



**MUH. HAIRUL ILHAM
P062222020**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**ANALISIS NILAI *REFERENCE RANGE* LIPOPROTEIN (a) PADA
POPULASI DEWASA MUDA SEHAT**

**MUH. HAIRUL ILHAM
P062222020**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**ANALISIS NILAI *REFERENCE RANGE* LIPOPROTEIN (a) PADA
POPULASI DEWASA MUDA SEHAT**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

**Program Studi
Ilmu Biomedik**

Disusun dan diajukan oleh

**MUH. HAIRUL ILHAM
P062222020**

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

TESIS
**ANALISIS NILAI *REFERENCE RANGE* LIPOPROTEIN (a) PADA POPULASI
DEWASA MUDA SEHAT**

MUH. HAIRUL ILHAM

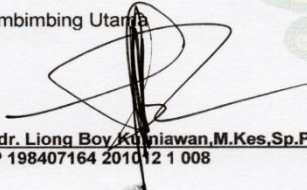
P062222020

Telah dipertahankan di hadapan panitia ujian Magister
pada tanggal 29 Agustus 2024 dan dinyatakan telah
memenuhi syarat kelulusan

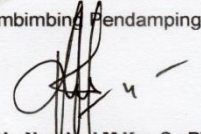
Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Sekolah Pasca Sarjana
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama


Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP 198407164 2010 12 1 008

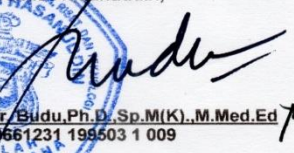
Pembimbing Pendamping,


Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP 19680518 199802 2 001

Ketua Program Studi
Biomedik,


Prof. dr. Ramawati Minhajat, Ph.D., Sp.PD-KHOM, FINASIM
NIP 19680218 199903 2 002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,


Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Analisis Nilai *Reference Range* Lipoprotein (a) pada Populasi Dewasa Muda Sehat” adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK(K) sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes., Sp.PK(K) sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 10 Oktober 2024

Yang menyatakan,



Muh. Hairul Ilham

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahrabbi'lalamin. Rasa syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat, hidayah, dan karunia-Nya, sehingga saya dapat menyusun dan menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS NILAI REFERENCE RANGE LIPOPROTEIN (a) PADA POPULASI DEWASA MUDA SEHAT”** penulis akhirnya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih yang sebesar- besarnya kepada **Dr.dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK(K), selaku Pembimbing Utama** dan **Dr.dr. Liong Nurahmi, M.Kes., Sp.PK(K), selaku Pembimbing Pendamping**, serta kepada Tim Penguji tesis saya **Dr. dr Andi Alfian, Dr. dr.Alfian Zainuddin, MKM, Dr. dr. Nursin Abd. Kadir, M.Kes., Sp. PK(K) dan dr. Andi Ariyandy, Ph.D** yang telah memberi kesediaan waktu, saran serta bimbingan sejak masa perkuliahan hingga penyusunan tesis ini. Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin dan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi saya menempuh program magister serta para dosen program magister ilmu Biomedik dan staf akademik.

Kepala Direktur RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, dan Staf Laboratorium Penelitian RSPTN UNHAS serta Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Labuang Baji (RSLB) Makassar yang telah memberi kesempatan dan mengizinkan penulis untuk melakukan penelitian dan dalam proses penelitian Tesis ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua atas kesabaran dan dukungan yang tak terhingga kepada penulis. Terima kasih atas kepercayaan dan pengorbanan yang telah diberikan kepada penulis selama masa perkuliahan. Dan terakhir kepada teman – teman S2 Ilmu Biomedik angkatan 2022, yang saya banggakan atas semua ilmu dan bantuanya selama proses perkuliahan. Demikianlah dari penulis, mohon maaf dan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penulis baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu. Semoga Allah Subhanahu wata'ala senantiasa membalas kebaikan kalian semua dan semoga tesis ini dapa bermanfaat bagi kita semua. Aamiin

Penulis,

Muh. Hairul Ilham

ABSTRAK

MUHAMMAD HAIRUL ILHAM. **Analisis Nilai *Reference Range* Lipoprotein (a) Serum pada Populasi Dewasa Muda Sehat** (dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Nurahmi).

Lipoprotein (a) atau Lp(a) adalah jenis lipoprotein yang mengandung protein apolipoprotein (a) yang melekat pada apolipoprotein B-100 pada LDL. Lp(a) telah diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular, seperti serangan jantung dan stroke. Tingginya kadar Lp(a) telah dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Rentang nilai normal Lp(a) dapat bervariasi secara signifikan antar individu berdasarkan usia dan jenis kelamin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai *reference range* Lp(a) pada populasi dewasa muda sehat. Penelitian *cross-sectional* ini melibatkan 120 orang dewasa muda sehat yang terdiri dari 60 laki-laki dan 60 wanita dengan rerata usia 30 tahun. Lp(a) diperiksa dengan metode *immunoturbidimetric assay* menggunakan alat Cobas C311 dengan nilai rentang pengukuran 7 - 240 nmol/L. Pengukuran batas bawah yaitu batas blanko = 6 nmol/L (probabilitas 95%), batas deteksi = 7 nmol/L dan batas kuantitas = 20 nmol/L. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai *reference range* Lp(a) serum pada dewasa muda sehat sebesar 7,00 - 69,39 nmol/L, subyek laki-laki 7,00 - 71,63 nmol/L dan subyek wanita 7,00 - 66,66 nmol/L. Jadi, penelitian ini menunjukkan bahwa nilai *reference range* Lp(a) serum pada populasi dewasa muda sehat sesuai dengan kisaran referensi yang dilaporkan di negara lain.

Kata Kunci: Lipoprotein (a), *Reference Range*, Dewasa Muda Sehat.

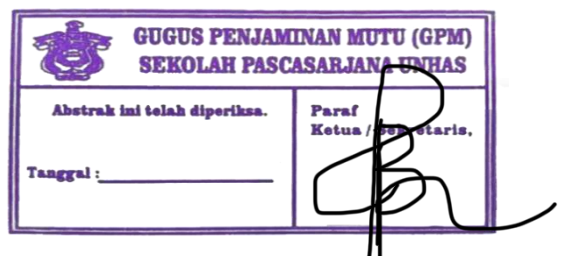
	
GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris,
Tanggal : _____	

ABSTRACT

MUHAMMAD HAIRUL ILHAM. **Analysis of Serum Lipoprotein (a) Reference Range Values In Healthy Adults Population** (supervised by Liong Boy Kurniawan and Nurahmi).

Lipoprotein (a) or Lp(a) is a type of lipoprotein containing apolipoprotein(a) protein attached to apolipoprotein B-100 on LDL. Lp(a) has been identified as an independent risk factor for cardiovascular diseases, such as heart attack and stroke. High levels of Lp(a) have been associated with an increased risk of cardiovascular disease. The normal Lp(a) values range can vary significantly between individuals based on age and gender. This study aimed to determine the reference range Lp(a) values in a healthy adults population. This cross-sectional study involved 120 healthy adults, including 60 males and 60 females with a mean age of 30 years, examined by the immunoturbidimetric assay method using the Cobas C311 device with 7 - 240 nmol/L measurement range. The lower limit measurement is blank limit = 6 nmol/L (95% probability), detection limit = 7 nmol/L, and quantity limit = 20 nmol/L. The study showed that the reference range value of serum Lp(a) in healthy adults was 7.00 - 69.39 nmol/L, in men 7.00 - 71.63 nmol/L, and in women 7.00 - 66.66 nmol/L. These findings indicate that the reference range values of serum Lp(a) in healthy adults are consistent with those reported in other countries.

Keywords: Lipoprotein (a), Reference Range, Healthy Adults.



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian	3
1. Tujuan Umum.....	3
2. Tujuan Khusus	3
D. Manfaat Penelitian	3
1. Bidang Penelitian	3
2. Bidang Akademik	3
3. Masyarakat.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Dewasa Muda Sehat	8
B. Lipoprotein (a).....	8
1. Pengertian Lipoprotein (a)	10
2. Metabolisme Lipoprotein (a)	10
3. Fungsi Lipoprotein (a).....	10
4. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kadar Lipoprotein (a)	11
5. Pengukuran Lipoprotein (a)	12

C. <i>Reference Range</i>	14
D. <i>Automated Chemistry Analyzer</i>	16
E. Kerangka Teori	19
F. Kerangka Konsep	20
BAB III METODE PENELITIAN	21
A. Desain Penelitian	21
B. Tempat dan Waktu Penelitian	21
C. Populasi dan Sampel Penelitian	21
D. Perkiraan Besaran Sampel	21
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	22
1. Kriteria Inklusi	22
2. Kriteria Eksklusi	22
F. Definisi Operasional	23
1. Dewasa Muda sehat	23
2. Lipoprotein (a)	23
3. <i>Reference range</i>	23
G. Izin Penelitian	24
H. Cara Kerja	24
1. Alokasi Subyek	24
2. Prosedur Penelitian	27
I. Alur Kerja	28
J. Analisis Data	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	29
A. Hasil	29
B. Pembahasan	31
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	35
A. Kesimpulan	35
B. Saran	35
DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN	43

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Contoh Kriteria Eksklusi dan Partisi	24
Tabel 2. Karakteristik Umum Subyek Penelitian	39
Table 3. Uji Normalitas.....	40
Tabel 4. Nilai <i>Referance Range</i> Lipoprotein (a).....	40
Tabel 5. Perbandingan Hasil Nilai <i>Reference Range</i> Lipoprotein (a) dari Berbagai Populasi Negara	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Lipoprotein (a).....	13
Gambar 2. Struktur Molekul Apolipoprotein (a)	14
Gambar 3. <i>Analyzer</i> Cobas C 311.....	26
Gambar 4. Kerangka Teori.....	28
Gambar 5. Kerangka Konsep.....	29
Gambar 6. Alur Kerja	37

DAFTAR SINGKATAN

Apo B100	: <i>Apolipoprotein B100</i>
Apo(a)	: <i>Apolipoprotein (a)</i>
ASCVD	: <i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i>
CAD	: <i>Coronary Artery Disease</i>
CVD	: <i>Cardio Vascular Disease</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ESC	: <i>European Society Of Cardiology</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
kDa	: <i>Kilodalton</i>
KIV	: <i>Kringle IV</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
Lp(a)	: <i>Lipoprotein (a)</i>
LPA	: <i>Line Probe Assay</i>
mg/dL	: <i>Miligram Per Desiliter</i>
MI	: <i>Myocardial Infraction</i>
nmol/L	: <i>Nanomol Per Liter</i>
OxPL	: <i>Oxidized Phospholipids</i>
PJPD	: <i>Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah</i>
Riskesdas	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
rpm	: <i>Revlution Per Minute</i>
SI	: <i>Sistem Satuan Internasional</i>
RSUH	: <i>Rumah Sakit Universitas Hasanuddin</i>
KEPK	: <i>Komeite Etik Penelitian Kesehatan</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Risiko kardiovaskular adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia, mencakup penyakit jantung koroner, serangan jantung, dan stroke. Menurut data WHO tahun 2016, sebanyak 17,9 juta kematian disebabkan oleh penyakit kardiovaskular, dengan 85% di antaranya disebabkan oleh serangan jantung dan stroke. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 menunjukkan bahwa angka kejadian penyakit jantung dan pembuluh darah di Indonesia terus meningkat, dengan sekitar 2.784.064 orang menderita penyakit kardiovaskular (Malingkas et al., 2021).

Salah satu parameter yang terkait dengan risiko kardiovaskular adalah kadar lipoprotein (a) [Lp(a)] dalam darah. Lp(a) merupakan jenis lipoprotein yang terlibat dalam pembentukan plak pada dinding arteri, meningkatkan risiko aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Beberapa penelitian observasional, termasuk meta-analisis dan penelitian genetik menunjukkan adanya hubungan antara risiko utama penyakit kardiovaskular dengan peningkatan konsentrasi lipoprotein (a) (Gencer et al., 2017). Maka, Lp(a) menjadi fokus penelitian sebagai biomarker yang menjanjikan dalam hal nilai prediktif dan prognostik, terlepas dari penanda lipid konvensional lainnya (Kouvari et al., 2019).

Pengujian Lp(a) dianggap penting sebagai alat klinis untuk mengidentifikasi risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik dan membimbing strategi pengobatan dalam pencegahan primer dan sekunder. Mengukur kadar Lp(a) pada remaja dapat membantu karakterisasi risiko kardiovaskular mereka, terutama pada dewasa muda ketika informasi riwayat keluarga terbatas, dan memungkinkan identifikasi individu yang mungkin mendapat manfaat dari pengobatan dan tindak lanjut medis (Wilson et al., 2019).

Salah satu bentuk evaluasi pada risiko kardiovaskular diperlukan adanya penentuan nilai *reference range* lipoprotein (a) pada suatu populasi dewasa muda sehat. Hal ini bertujuan untuk memberikan dasar informasi penelitian di masa depan dan data nilai referensi lipoprotein (a) berdasarkan usia dan jenis kelamin. Penetapan nilai *reference range* Lp(a) dalam populasi dewasa muda yang sehat diperlukan untuk membedakan antara kadar Lp(a) yang normal dan abnormal untuk memulai intervensi pencegahan lebih awal. Selain itu, nilai referensi lipoprotein (a) juga dapat memberikan perbandingan yang akurat dengan populasi dari latar genetik dan wilayah yang berbeda (Balder et al., 2017).

Nilai *reference range* untuk lipoprotein (a) telah ditetapkan dalam berbagai

studi di seluruh dunia termasuk Indonesia. Namun, perlu diingat bahwa nilai *reference range* tersebut dapat bervariasi antara populasi dan kelompok usia tertentu. Beberapa faktor yang dapat memengaruhi nilai *reference range* Lp(a) antara lain faktor genetik, etnisitas, dan metode laboratorium yang digunakan untuk mengukurnya. Kebanyakan dokter tertarik untuk menentukan subyek dalam rentang normal. Namun, literatur saat ini tidak memberikan panduan tentang bagaimana memperkirakan rentang referensi subyek baru dalam suatu laboratorium (Siegel et al., 2020).

Beberapa penelitian di bidang biomedis memperkirakan rentang referensi berdasarkan meta-analisis dari beberapa penelitian dengan individu sehat (Siegel et al., 2020). Hal ini bertujuan untuk memuat sebagian besar nilai populasi yang telah ditentukan sebelumnya dalam menganalisis observasi di suatu laboratorium klinis (Liu et al., 2020). Oleh karena itu, penting untuk menetapkan nilai *reference range* Lp(a) dalam populasi tertentu, termasuk populasi di berbagai daerah Indonesia.

Kisaran referensi untuk lipoprotein (a) masih bervariasi berdasarkan populasi dan kelompok usia tertentu bahkan mungkin berbeda secara regional di seluruh dunia. Berdasarkan data penelitian hasil tes Lp(a) yang diinginkan dan optimal adalah <14mg/dL. Pasien dengan Lp(a) 14-30 mg/dL dianggap berisiko batas, dan mereka yang berada dalam kisaran 31-50 mg/dL termasuk dalam risiko tinggi. Maka, nilai normal lipoprotein (a) adalah kurang dari 30 miligram per desiliter dalam darah. Kemudian, banyak ahli lipidologi AS umumnya juga menganggap tingkat Lp(a) di bawah dari 10 mg/dL (Farzam & Senthilkumaran, 2022).

Belum ada konsensus umum mengenai ambang batas risiko untuk Lp(a). *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) menetapkan bahwa kadar ≥ 50 mg/dL (atau ≥ 125 nmol/L) dianggap sebagai indikator risiko kardiovaskular, sedangkan *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) menetapkan ambang batas ≥ 100 nmol/L. *European Atherosclerotic Society* (EAS) menyatakan bahwa kadar Lp(a) <30 mg/dL (atau <75 nmol/L) masih dianggap normal, 30-50 mg/dL (atau 50-125 nmol/L) dianggap sebagai risiko sedang, dan >50 mg/dL (atau >125 nmol/L) dianggap sebagai risiko tinggi. Sementara itu, *National Lipid Association* (NLA) menganggap kadar >50 mg/dL (atau >100 nmol/L) sebagai batas risiko yang meningkat (Alebna & Anurag, 2023).

Berdasarkan studi pustaka yang dilakukan, belum ada penelitian yang melaporkan tentang analisis nilai rentang referensi lipoprotein (a) pada populasi dewasa muda yang sehat, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai analisis nilai *reference range* lipoprotein (a) pada populasi dewasa muda sehat.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, masalah penelitian ini dirumuskan sebagai berikut: "Berapa nilai rentang referensi lipoprotein (a) pada populasi dewasa muda yang sehat?"

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan nilai *reference range* lipoprotein (a) pada populasi dewasa muda sehat

2. Tujuan Khusus

1. Diketuinya nilai *reference range* lipoprotein (a) pada populasi muda sehat.
2. Diketuinya nilai *reference range* lipoprotein (a) pada subyek laki-laki dewasa muda sehat.
3. Diketuinya nilai *reference range* lipoprotein (a) pada subyek perempuan dewasa muda sehat.

D. Manfaat Penelitian

1. Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar informasi yang kuat mengenai nilai rentang referensi lipoprotein (a) pada populasi dewasa muda yang sehat.

2. Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan akan menjadi kontribusi berharga dalam bidang ilmu pengetahuan, melengkapi informasi yang ada mengenai analisis nilai *reference range* lipoprotein (a) pada populasi dewasa muda sehat.

3. Bidang Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan yang lebih luas kepada masyarakat tentang kadar lipoprotein (a) pada populasi dewasa muda yang sehat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Dewasa Muda Sehat

1. Pengertian Dewasa Muda Sehat

Istilah "*adult*" berasal dari kata kerja dalam bahasa Latin yang berarti "tumbuh." Kata ini berasal dari bentuk lampau "*adultus*," yang mengacu pada sesuatu yang telah berkembang sepenuhnya dalam kekuatan dan ukuran atau telah mencapai kedewasaan. Dengan kata lain, orang dewasa adalah individu yang telah menyelesaikan proses pertumbuhannya dan siap untuk memegang peran dalam masyarakat bersama orang dewasa lainnya. Masa dewasa awal dimulai dari usia 18 hingga 40 tahun, periode di mana terjadi perubahan fisik dan psikologis yang berkaitan dengan penurunan kemampuan reproduktif (Hurlock, 2009).

Menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia, "dewasa" berarti mencapai usia akil baligh, yaitu bukan lagi anak-anak atau remaja. Istilah yang sering dipakai untuk menggambarkan kedewasaan adalah "telah mencapai kematangan" dalam berbagai aspek seperti perkembangan fisik, psikologis, seksual, pikiran, dan pertimbangan. Istilah lain yang berhubungan adalah "mandiri," yang berarti dapat berdiri sendiri tanpa bergantung pada orang lain. Pendewasaan merujuk pada proses atau tindakan menjadi dewasa, sedangkan kedewasaan merujuk pada keadaan telah mencapai tahap dewasa (Iswati, 2018).

2. Gambaran-Gambaran Sistem Tubuh Usia Dewasa

a. Sistem Pernapasan

Sistem pernapasan bertugas untuk memfasilitasi pertukaran udara di dalam paru-paru. Sistem ini mencakup hidung, rongga hidung, sinus, faring, laring (kotak suara), trakea (tenggorokan), serta saluran-saluran kecil yang mengarah ke permukaan paru-paru untuk pertukaran gas (Martini et al., 2012).

Kapasitas vital rata-rata pria dewasa muda adalah sekitar 4,6 liter, sedangkan wanita muda sekitar 3,1 liter. Terdapat perbedaan dalam kapasitas paru-paru antara pria dan wanita, dengan kapasitas total paru-paru pria mencapai 6,0 liter dan wanita 4,2 liter. Pada individu yang sehat, fungsi paru-paru mengalami perubahan fisiologis sesuai dengan usia dan pertumbuhannya. Selama masa pertumbuhan dari masa kanak-kanak hingga sekitar usia 22-24 tahun, kapasitas paru-paru meningkat seiring bertambahnya usia. Biasanya, setelah usia 30 tahun, fungsi paru-paru mulai menurun, dengan penurunan rata-rata sekitar 20 ml setiap tahun (Sherwood, 2012).

b. Sistem Pencernaan

Saluran pencernaan dimulai dari rongga mulut, kemudian berlanjut ke faring, esofagus, lambung, usus halus (terdiri dari duodenum, jejunum, dan ileum), usus besar, rektum, hingga anus. Pada orang dewasa, panjang total saluran pencernaan dari mulut hingga anus sekitar 9 meter. Defekasi dianggap normal pada orang dewasa jika terjadi antara 3 kali sehari hingga 3 kali seminggu. Seiring bertambahnya usia, peristaltik usus menurun, sehingga orang tua cenderung mengalami konstipasi atau feses yang keras yang sulit dikeluarkan (Sherwood, 2012).

c. Sistem Imun

Sistem kekebalan tubuh berfungsi untuk membantu perbaikan DNA, mencegah infeksi oleh jamur, bakteri, virus, dan organisme lainnya, serta memproduksi antibodi (imunoglobulin) untuk melawan bakteri dan virus asing. Fungsi sistem imun (immunocompetence) menurun seiring bertambahnya usia. Salah satu perubahan besar adalah involusi timus, yaitu penyusutan timus yang terletak di atas jantung dan di belakang tulang dada, tempat sel T berkembang menjadi matang. Sel T adalah komponen utama sistem kekebalan tubuh. Sel-sel ini menjadi kurang responsif dan efektif dibandingkan sel-sel pada kelompok dewasa muda. Antibodi yang dihasilkan oleh kelompok lansia memiliki respons yang lebih singkat dan jumlah sel yang lebih sedikit. Sistem imun pada dewasa muda, termasuk limfosit dan sel lainnya, merespons infeksi dengan lebih cepat dan kuat daripada pada lansia. Selain itu, lansia di atas 70 tahun cenderung menghasilkan autoantibodi, yaitu antibodi yang menyerang antigennya sendiri, yang dapat menyebabkan penyakit autoimun (Fatmah, 2006).

3. Faktor Risiko Penyakit

a) Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

1) Riwayat Keluarga

Riwayat keluarga dekat yang menderita Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah (PJPD) meningkatkan risiko terjadinya penyakit ini hingga dua kali lipat dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat keluarga dengan PJPD. Risiko ini berlaku untuk wanita yang berusia 55 tahun atau lebih muda, dan untuk pria yang berusia 65 tahun atau lebih muda (Kemenkes RI, 2019).

2) Umur Risiko

Risiko terkena PJPD cenderung meningkat dengan bertambahnya usia, khususnya setelah usia 40 tahun (Kemenkes RI, 2019).

3) Jenis Kelamin

Pria memiliki risiko PJPD yang lebih tinggi dibandingkan wanita. Namun, setelah menopause, risiko PJPD pada wanita akan meningkat (Kemenkes RI, 2019).

b) Faktor risiko yang dapat dimodifikasi atau dikontrol

1) Hipertensi

Peningkatan tekanan darah sejalan dengan meningkatnya risiko Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah (PJPD). Penelitian Framingham menunjukkan bahwa tekanan darah sistolik antara 130-139 mmHg dan tekanan diastolik antara 85-89 mmHg meningkatkan risiko PJPD dua kali lipat dibandingkan dengan tekanan darah di bawah 120/80 mmHg. Hipertensi adalah penyebab utama penyakit jantung koroner dan stroke, serta merupakan faktor utama dalam gagal jantung kongestif. Penelitian menunjukkan bahwa risiko gagal jantung kongestif pada pasien hipertensi meningkat hingga enam kali lipat (Kemenkes RI, 2019).

2) Merokok

Risiko terkena penyakit jantung koroner pada perokok adalah 2-4 kali lebih tinggi dibandingkan dengan non-perokok. Zat beracun dalam rokok, seperti tar, nikotin, dan karbon monoksida, menyebabkan penurunan kadar oksigen ke jantung, peningkatan tekanan darah dan denyut jantung, penurunan kadar kolesterol HDL (kolesterol baik), peningkatan kecenderungan penggumpalan darah, serta kerusakan pada endotel pembuluh darah koroner (Kemenkes RI, 2019).

3) Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Penelitian Framingham menunjukkan bahwa satu dari dua penderita DM akan mengalami kerusakan pembuluh darah dan risiko serangan jantung yang meningkat. Sasaran pengobatan bagi pasien DM adalah kadar HbA1c $\leq 7\%$, kadar gula darah puasa 80-130 mg/dL, atau gula darah 2 jam setelah makan <180 mg/dL (Kemenkes RI, 2019).

4) Dislipidemia (Gangguan Metabolisme Lemak)

Untuk mengurangi risiko PJPD, kadar kolesterol total plasma

harus kurang dari 190 mg/dL, *Low Density Lipoprotein* (LDL) kurang dari 115 mg/dL, HDL lebih dari 40 mg/dL untuk pria dan lebih dari 45 mg/dL untuk wanita, serta kadar trigliserida puasa kurang dari 150 mg/dL. Bagi penderita DM atau mereka yang berisiko tinggi mengalami PJPD, target kolesterol total harus kurang dari 175 mg/dL dan LDL kurang dari 100 mg/dL (Kemenkes RI, 2019).

5) Obesitas

Obesitas sentral, yaitu penumpukan lemak di area perut, dapat meningkatkan risiko terjadinya DM, hipertensi, sindrom metabolik, dan penyakit kardiovaskular. Penumpukan lemak di perut berkontribusi pada peningkatan risiko pembentukan plak arteriosklerosis karena proses inflamasi akibat akumulasi lemak tersebut (Kemenkes RI, 2019).

6) Kurangnya Aktivitas Fisik

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara aktivitas fisik dan PJPD. Aktivitas fisik dapat memperbaiki fungsi jantung dan pembuluh darah dengan meningkatkan efisiensi jantung, mengurangi nyeri dada/angina pektoris, melebarkan pembuluh darah, menciptakan jalan baru jika terdapat penyempitan pada pembuluh darah koroner, mencegah penggumpalan darah, serta meningkatkan kemampuan fisik dan kesejahteraan secara keseluruhan, termasuk kemampuan seksual (Kemenkes RI, 2019).

7) Pola Makan Tidak Sehat dan Tidak Seimbang

Perubahan pola makan saat ini cenderung beralih ke makanan siap saji yang tidak sehat dan tidak seimbang, yang tinggi kalori, lemak, protein, dan garam, namun rendah serat pangan. Jenis makanan ini dapat mengarah pada masalah gizi seperti kelebihan berat badan ($IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$), yang berisiko menyebabkan penyakit degeneratif seperti PJPD (Kemenkes RI, 2019).

8) Konsumsi Alkohol

Meskipun pengaruh alkohol terhadap peningkatan tekanan darah sudah terbukti, mekanismenya masih belum sepenuhnya dipahami. Peningkatan kadar kortisol, volume sel darah merah, dan kekentalan darah diduga berperan dalam peningkatan tekanan darah. Mengurangi konsumsi alkohol pada penderita hipertensi dapat menurunkan tekanan darah sistolik rata-rata sebesar 3,8 mmHg (Kemenkes RI, 2019).

9) Stres

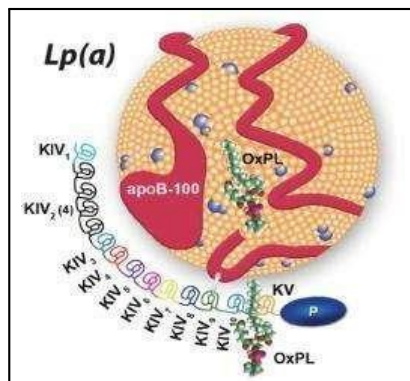
Stres adalah kondisi yang timbul akibat interaksi antara individu dan lingkungan yang menyebabkan individu merasa adanya ketidaksesuaian antara tuntutan situasi dan sumber daya (biologis, psikologis, dan sosial) yang dimiliki. Individu dengan kecenderungan stres emosional tinggi cenderung mengalami peningkatan tekanan darah. Studi Framingham menunjukkan bahwa wanita usia 45-64 tahun sering mengalami faktor psikososial seperti ketegangan, masalah rumah tangga, tekanan ekonomi, stres harian, mobilitas pekerjaan, ansietas, dan kemarahan yang terpendam, semua ini berhubungan dengan peningkatan tekanan darah dan risiko penyakit kardiovaskular (Kemenkes RI, 2019).

B. Lipoprotein (a)

1. Definisi

Lipoprotein(a) [Lp(a)] adalah partikel mirip LDL, dengan satu apolipoprotein B100 (apoB), dihubungkan secara kovalen melalui ikatan disulfida dengan satu apolipoprotein(a) (Ceglau et al., 2019). Komponen apo(a) dari Lp(a) memiliki 80% homologi dengan plasminogen, terutama dalam domain KIV berulang (Goldenberg et al., 2013). Lp(a) khususnya membawa muatan fosfolipid teroksidasi (OxPL) yang terikat pada apo(a), memicu jalur proinflamasi pada sel dinding arteri, menjadi ciri utama yang berkaitan dengan patogenesis dan penyakit kardiovaskular (McCormick & Wolfgang, 2019).

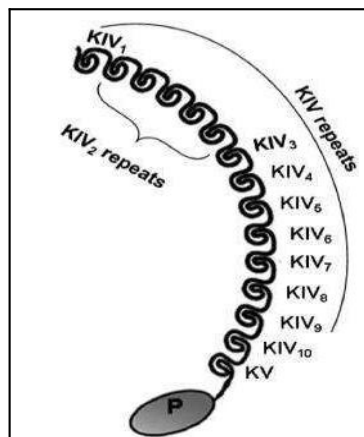
Molekul Lp(a) berbentuk bulat, dengan bagian apo(a) membungkus inti LDL melalui ikatan kovalen dan interaksi non-kovalen dengan apo B100 (Rawther et al., 2019). Struktur molekul lipoprotein (a) ditampilkan pada Gambar 1 (Ruscica et al., 2021).



Gambar 1. Struktur Lipoprotein (a) (Ruscica et al., 2021).

Massa molekul apo(a) dapat bervariasi antara 275 dan 800 kDa karena pewarisan lebih dari 40 molekul varian LPA alelik yang mengkode jumlah KIV tipe 2 yang berbeda ulangi urutan dalam polipeptida ini. Individu yang menghasilkan isoform apo(a) dengan massa molekul lebih rendah memiliki kadar Lp(a) serum yang lebih tinggi (Reyes et al., 2022).

Apo(a) memiliki struktur yang mirip dengan plasminogen, memiliki 10 sub tipe KIV, dan meningkatkan kepadatan Lp(a) dibandingkan dengan LDL, serta mengurangi afinitasnya terhadap reseptor LDL. Hal ini memberikan Lp(a) potensi untuk memicu aterosklerosis dan trombosis, terutama karena sifat antifibrinolitiknya (Thompson & Mary, 2013). Adapun struktur apo(a) dapat dilihat pada Gambar 2. (Likoza et al., 2020).



Gambar 2. Struktur Molekul Apolipoprotein (a) (Likoza et al., 2020).

Kadar Lp(a) yang tinggi dapat bervariasi berdasarkan pengujian, satuan pengukuran, keturunan, dan karakteristik klinis kelompok. Kadar Lp(a) berbeda antar kelompok ras dan etnis, dengan populasi kulit hitam dan Asia Selatan cenderung memiliki median yang lebih tinggi dibandingkan dengan kulit putih atau Asia Timur (Reyes et al., 2022). Adapun terapi yang tersedia untuk saat ini yaitu inhibitor antibodi proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9 adalah yang paling efektif dalam mengurangi Lp(a) (Fusco et al., 2021).

Penelitian selama beberapa dekade telah membuktikan peran penting Lp(a) dalam kesehatan dan penyakit manusia. Lp(a) meningkatkan risiko kardiovaskular melalui mekanisme proaterogenik dan protrombotik /proinflamasi, dengan polimorfisme ukuran apo(a) dianggap sebagai pengatur genetik utama konsentrasi Lp(a) plasma (Enkhmaa et al., 2020).

2. Metabolisme

Proses metabolisme lipoprotein (a) masih menjadi subjek kontroversi yang belum sepenuhnya terpecahkan, terutama terkait dengan pengikatan, pembersihan, dan sirkulasi partikel tersebut. Lipoprotein (a) memiliki ciri khas dengan adanya apolipoprotein (a) yang terikat secara kovalen dengan apolipoprotein B100. Salah satu titik kontroversi adalah mengenai ikatan antara apo(a) dan apo B100 yang membentuk Lp(a). Dan kedua komponen apo(a) dan apoB dari Lp(a) ini dibuat di hati (Reyes et al., 2017).

ApoB dan apo(a) penting untuk pembentukan dan katabolisme Lp(a). Namun, protein lain yang terkait dengan partikel tersebut dapat mengubah metabolismenya. Variasi genetik pada lokus Lp(a) dan beberapa gen lain yang terkait dengan sintesis dan metabolisme Lp(a) memainkan peran penting dalam mengatur kadar Lp(a) plasma (Ferretti et al., 2018). Lp(a) secara spesifik membawa muatan fosfolipid teroksidasi (OxPL) yang terikat pada apo(a), menstimulasi jalur proinflamasi pada sel dinding arteri, yang menjadi sifat utamanya dan terkait dengan perkembangan penyakit kardiovaskular (CVD) (McCormick & Wolfgang, 2019).

Pembentukan dari Lp(a) terjadi dalam dua langkah; pertama, apo(a) dengan kringle KIV5 hingga KIV8 bergabung secara kovalen ke domain N-terminal apoB-100. Selanjutnya, apo(a) dengan residu sistein pada KIV9 membentuk jembatan disulfida dari rantai LDL apoB-100, yang memicu pada pembentukan partikel kovalen Lp(a) (Rawther et al., 2019).

3. Fungsi Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) merupakan salah satu partikel lipoprotein yang masih misterius pada manusia dan peningkatan konsentrasi plasma Lp(a) merupakan indikator independen untuk penyakit kardiovaskular aterosklerotik dan penyakit arteri perifer. Lipoprotein (a) berperan dalam peradangan, aterosklerosis dan kanker, serta memiliki potensi sifat anti-neoplastik (Orsó & Gerd, 2017).

Lp(a) juga rentan terhadap modifikasi oksidatif, mengakibatkan pembentukan fosfolipid teroksidasi pro-inflamasi dan pro-aterogenik, oksisterol, serta produk lipid-protein teroksidasi dalam partikel Lp(a). Hal ini terkait dengan perkembangan aterosklerosis dan penebalan intima-media melalui induksi makrofag, peradangan, autoimunitas, dan apoptosis. Walaupun data masih

terbatas, penelitian terkini menunjukkan potensi peran anti-neoplastik Lp(a) (Orsó & Gerd, 2017).

Lipoprotein (a) ditemukan lebih dari 50 tahun yang lalu, dan satu dekade kemudian, ia diketahui sebagai faktor risiko penyakit arteri koroner. Namun, hal ini baru menjadi penting dalam 10 tahun terakhir, dengan munculnya obat-obatan yang secara efektif dapat menurunkan kadarnya. Lipoprotein(a) memiliki banyak fungsi, termasuk peran proaterosklerotik, protrombotik, dan proinflamasi. Pilihan pengobatan untuk menurunkan kadar lipoprotein (a) saat ini masih langka, namun obat baru akan segera tersedia (Likožara et al., 2020).

Temuan ini menimbulkan hipotesis bahwa penurunan Lp(a) dapat mengurangi risiko kardiovaskular, sehingga mendorong pencarian terapi penurunan Lp(a). Meskipun modifikasi gaya hidup dan statin kurang efektif dalam menurunkan Lp(a), inhibitor proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9 menunjukkan efektivitas dalam mengurangi kadar Lp(a) (Lau & Robert, 2022). Meskipun demikian, penggunaan terapi seperti niacin dan mipomersen menimbulkan tantangan signifikan terhadap efek samping dan manfaatnya dalam terapi kardiovaskular. Terapi berbasis asam nukleat, seperti pelacarsen oligonukleotida antisense, menjadi sorotan karena efektivitasnya dalam menurunkan Lp(a) yang masih berkembang (Lau & Robert, 2022).

4. Faktor yang mempengaruhi kadar Lipoprotein (a)

Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar lipoprotein(a) dalam darah adalah sebagai berikut:

- a) Ibu Hamil: Selama kehamilan, terjadi penurunan kadar Lp(a) dalam darah yang disebabkan oleh perubahan hormonal dan metabolisme. Penurunan ini mungkin terjadi sebagai respons terhadap kebutuhan nutrisi yang berubah selama masa kehamilan. Namun, setelah melahirkan, kadar Lp(a) biasanya kembali meningkat. (Enkhmaa et al., 2017).
- b) Usia: Penelitian menunjukkan bahwa kadar Lp(a) cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, khususnya setelah usia 40 tahun. Peningkatan ini diyakini sebagai hasil dari berbagai perubahan metabolik yang terjadi seiring bertambahnya usia (Tsimikas, 2019).
- c) Obat Penurun Lipid: Obat-obatan seperti statin, ezetimibe, dan PCSK9 inhibitor telah terbukti dapat menurunkan kadar Lp(a) dalam darah. Meskipun mekanisme persisnya belum sepenuhnya dipahami, penggunaan obat-obatan ini telah menjadi pendekatan terapeutik dalam mengelola kadar Lp(a) yang tinggi. Namun, respons terhadap obat dapat bervariasi antar individu. (Albers et al., 2016).
- d) Infeksi atau Inflamasi: Infeksi akut atau kondisi inflamasi kronis dapat meningkatkan kadar Lp(a) dalam darah. Respon tubuh terhadap infeksi atau

inflamasi dapat merangsang produksi Lp(a) sebagai bagian dari respon imun (Bennet et al., 2008).

- e) Riwayat Penyakit: Riwayat penyakit jantung koroner atau penyakit kardiovaskular lainnya secara signifikan terkait dengan kadar Lp(a) yang tinggi dan meningkatkan risiko serangan jantung dan stroke (Kamstrup et al., 2009).
- f) Hipertensi, Diabetes, dan Obesitas: Ketiga kondisi ini dapat meningkatkan kadar Lp(a) dalam darah dan berkontribusi pada peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Emerging Risk Factors Collaboration, 2010).
- g) Pembuluh Darah: Kerusakan pembuluh darah dan aterosklerosis dapat menyebabkan peningkatan kadar Lp(a) dan memperparah penyakit kardiovaskular (Erqou et al., 2009).

5. Pengukuran Lipoprotein (a)

Penanda penyakit kardiovaskular baru ini berperan dalam menginduksi peradangan pembuluh darah, aterogenesis, kalsifikasi, dan trombosis. Meskipun ambang risiko mutlaknya belum diterima secara universal, diperkirakan bahwa 20% hingga 25% populasi global memiliki kadar Lp(a) 50 mg/dL atau lebih tinggi (Lau & Robert, 2022).

Lp(a) telah diakui sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular, dan rekomendasi mengukurnya setidaknya sekali seumur hidup, terutama pada populasi berisiko tinggi terhadap penyakit kardiovaskular, telah diberikan. Namun, terdapat permasalahan terkait standarisasi dan validitas metode pengukuran Lp(a) yang disebabkan karena sangat bervariasinya ukuran apo(a). Oleh karena itu, perangkat yang bertujuan untuk mengukur konsentrasi massa Lp(a) lebih rentan terhadap variasi dibandingkan dengan uji pengukuran molaritas, sehingga menyebabkan perbedaan nilai dari perangkat penargetan massa yang berbeda, bahkan dalam populasi yang sama dengan standar Lp(a) (Lampsas et al., 2022).

Pengukuran Lp(a) di laboratorium klinis sering kali melibatkan analisis kuantitatif Lp(a) yang tepat, namun, ini tetap menjadi tantangan dengan banyak kendala. Partikel Lp(a) bervariasi dalam massa molekulnya, tergantung pada perbedaan ukuran isoform apo(a). Pengujian Lp(a) umumnya didasarkan pada metode imunologi, menggunakan antibodi terhadap apo(a). Pilihan kalibrator uji imunologi yang sebelumnya menggunakan isoform apo(a) dengan ukuran kecil dapat menyebabkan estimasi kadar Lp(a) yang berlebihan pada semua sampel klinis di mana isoform apo(a) lebih besar dibandingkan dengan kalibrator. Standar untuk melaporkan konsentrasi Lp(a) dalam nmol/L lebih disukai, meskipun beberapa pengujian Lp(a) melaporkan hasilnya dalam mg/L. Tidak ada faktor konversi yang dianjurkan untuk mengubah konsentrasi Lp(a) dari mg/L menjadi nmol/L (Orsó & Gerd, 2017).

HEART UK merekomendasikan pengukuran Lp(a) pada orang dewasa sebagai berikut: 1) mereka yang memiliki riwayat pribadi atau keluarga dari CVD aterosklerotik prematur, 2) memiliki saudara yang mempunyai kadar Lp(a) > 200 nmol/L, 3) pasien dengan hiperkolesterolemia familial, 4) pasien dengan stenosis katup aorta kalsifikasi dan 5) pasien dengan risiko ambang batas (<15%) 10 tahun untuk kejadian kardiovaskular (Ceglaa et al., 2019).

Pada tahun 2019, pernyataan konsensus HEART UK tentang pengukuran Lp(a) menyarankan bahwa konsentrasi Lp(a) seharusnya demikian dinyatakan dalam nmol/L. Dan konsentrasi Lp(a) harus diukur menggunakan antibodi yang sesuai, untuk meminimalkan efek ukuran isoform sebagai konsentrasi Lp(a) dalam satuan massa meliputi massa seluruh partikel seperti apo(a), apoB100, kolesterol, kolesterol ester, fosfolipid, trigliserida), dan juga karena heterogenitas ukuran apo(a). Maka, Lp(a) harus diukur menggunakan immunoassay yang meminimalkan sensitivitas terhadap ukuran isoform apolipoprotein(a) dan hasilnya harus dilaporkan dalam nmol/L (Likozara et al., 2020).

Pemeriksaan sifat struktural lipoprotein (a) dan standarisasi kuantifikasi biokimia untuk praktik klinis masih merupakan sebuah tantangan, yaitu tidak ada satu pun pengujian komersial yang tersedia kuantifikasi lipoprotein (a) 100% yang tidak sensitif terhadap isoform. Secara umum, isoform apo(a) yang lebih besar memiliki lebih banyak cenderung “tidak diekspresikan” pada tingkat protein dibandingkan isoform yang lebih kecil. Di antara metode yang dikembangkan untuk mengevaluasi lipoprotein (a) adalah seperti ELISA, nefelometri, fluoresen lantanida yang ditingkatkan disosiasi immunoassay, aglutinasi lateks (Ruscica et al., 2021).

Layanan pemeriksaan kesehatan mengenai pentingnya lipoprotein (a) dalam pengembangan ASCVD sangat ditunggu-tunggu, terutama dalam kaitannya dengan riwayat keluarga yang positif menderita penyakit jantung, stroke atau stenosis aorta. Oleh karena itu, kami merekomendasikan lipoprotein (a), jika dievaluasi dengan uji yang sesuai (dalam satuan SI dan tidak bergantung pada ukuran isoform apo(a)), secara rutin dimasukkan sebagai bagian dari profil lipid standar. Hal ini karena kurangnya bukti klinis pengurangan risiko ASCVD setelah penurunan lipoprotein (a) yang agresif pada individu yang menderita hiperlipoproteinemia (a), perhatian dapat difokuskan pada faktor risiko CVD lain yang dapat dimodifikasi, seperti, hipertensi, dan diabetes (Ruscica et al., 2021). Pengujian Lp(a) menjadi bias karena polimorfisme ukuran apo(a), yang mana menyulitkan pengukuran jumlah partikel Lp(a) secara akurat (Contois et al., 2020).

Patut diperhatikan bahwa konsentrasi Lp(a) sedikit berbeda dari waktu ke waktu (<10%) pada individu mana pun. Penetapan Lp(a) tidak seharusnya, namun, dimasukkan dalam pengukuran profil lipid berulang pada pasien yang

sama, kecuali intervensi terapeutik ditujukan untuk mengurangi konsentrasi Lp(a) dan kandungan kolesterolnya Lp(a), setara dengan sekitar 30% dari Lp(a) massa total, termasuk dalam total, non-HDL, dan LDL nilai kolesterol dan kandungan apoB-nya (Nordestgaard, 2017).

C. Reference Range

Rentang referensi adalah rentang nilai hasil berkelanjutan yang memuat proporsi tertentu (misalnya 95%) pengukuran dari populasi sehat. Beberapa penelitian di bidang biomedis memperkirakan rentang referensi berdasarkan meta-analisis dari beberapa penelitian dengan individu sehat. Kebanyakan dokter tertarik untuk menentukan subyek dalam rentang normal. Namun, literatur saat ini tidak memberikan panduan tentang bagaimana memperkirakan rentang referensi subjek baru dalam situasi seperti itu. Ada tiga pendekatan untuk menghitung rentang referensi normal suatu subjek dari meta-analisis hasil yang terdistribusi normal atau lognormal yaitu model efek acak frequentist, model efek acak bayesian, dan pendekatan empiris (Siegel et al., 2020).

Rentang referensi bertujuan untuk memuat sebagian besar nilai populasi yang telah ditentukan sebelumnya, merupakan alat yang ampuh untuk menganalisis observasi di laboratorium klinis. Kesalahan memperkirakan kisaran referensi penanda klinis sensitif fungsi fisiologis memiliki implikasi kesehatan masyarakat yang sangat besar. Misalnya, meremehkan batas atas rentang referensi berarti mengklasifikasikan sejumlah besar orang sebagai penyakit, sehingga mempengaruhi dosis obat yang diresepkan. Oleh karena itu, pembuatan rentang referensi yang tepat sangat penting dalam praktik kedokteran laboratorium (Liu et al., 2020).

Sementara beberapa penelitian dalam literatur biomedis telah menggunakan metode ad-hoc untuk melaporkan rentang referensi yang diperkirakan dari meta-analisis. Data agregat yang diperlukan biasanya mencakup rata-rata pengamatan, deviasi standar, dan ukuran sampel dari setiap penelitian. Penelitian juga dapat melaporkan informasi demografis, seperti proporsi laki-laki dan perempuan atau usia rata-rata peserta penelitian (Siegel et al., 2022).

Clinical and laboratory Standard Institut (CLSI) merekomendasikan penetapan interval rujukan laboratorium dilakukan dengan menguji minimal 120 sampel dari individu yang tidak menderita penyakit untuk setiap jenis kelamin dan kelompok umur. Jika hal ini tidak memungkinkan, laboratorium dapat mengadopsi interval referensi terverifikasi yang ditetapkan dengan metode berbeda. Jika analit diuji di laboratorium, dapat juga mengadopsi interval acuan laboratorium lain atau pabrikan (Abdullah et al., 2020).

Prinsip dasar dan sifat statistik rentang referensi berkaitan erat dengan prosedur interval toleransi. Secara khusus, batasan acuan proporsi 95% mencakup persentil 2,5 dan persentil 97,5 untuk populasi sasaran. Kegunaan utama rentang

referensi adalah untuk mengklasifikasikan pengamatan di masa depan, dan pengukuran yang berada di luar rentang referensi yang masih memerlukan evaluasi tambahan (Shieh, 2022).

Penentuan nilai rujukan dari individu sehat untuk analitis tertentu, prosesnya harus mengikuti langkah-langkah yang sistematis dan sesuai protokol. Secara umum, langkah-langkah untuk menentukan nilai rujukan yang baru meliputi:

- a. Membuat daftar variasi biologis dan gangguan analitis berdasarkan bukti medis dan literatur ilmiah yang relevan.
- b. Menetapkan kriteria untuk memilih atau mengecualikan peserta, serta membuat kuesioner untuk menentukan kriteria tersebut.
- c. Memberikan formulir persetujuan kepada peserta penelitian dan meminta mereka untuk mengisi kuesioner.
- d. Mengelompokkan individu yang berpotensi menjadi peserta berdasarkan kuesioner dan hasil pemeriksaan lainnya.
- e. Mengecualikan individu dari kelompok sampel jika mereka tidak memenuhi kriteria atau hasil pemeriksaan menunjukkan mereka tidak sehat.
- f. Menentukan jumlah sampel yang diperlukan dengan mempertimbangkan batas kepercayaan.
- g. Menyiapkan proses pengumpulan spesimen dengan baik dan konsisten untuk pengukuran analitis. Mengumpulkan dan menangani spesimen biologi dengan benar.
- h. Mengukur hasil spesimen dengan menggunakan metode analitik yang sesuai.
- i. Mengulas hasil pemeriksaan dan membuat histogram untuk mengevaluasi distribusi data.
- j. Mengidentifikasi kemungkinan kesalahan data dan nilai ekstrem (outliers).
- k. Menganalisis hasil pemeriksaan, memilih metode untuk menentukan nilai rujukan, dan membagi data ke dalam sub-kelas jika diperlukan.
- l. Mendokumentasikan setiap langkah dan prosedur (Liana et al., 2020)

Secara umum, contoh kriteria eksklusif penelitian dalam nilai rujukan laboratorium dapat dilihat pada Tabel 1

Tabel 1. Contoh Kriteria Eksklusi dan Partisi

Kriteria Eksklusi	Kriteria Partisi
Mengkonsumsi alkohol	Usia
Donor darah	Golongan darah
Tekanan yang darah tidak normal	Irama sirkadian
Penyalahgunaan obat	Diet
Mengkonsumsi obat resep	Latar belakang etnis
Menkonsumsi obat diluar resep	Olahraga
Lingkungan	Keadaan puasa atau tidak puasa
Keadaan puasa atau tidak puasa	Lokasi geografis
Faktor genetik	Postur tubuh
Hospitalisasi	Ras/etnis
Sakit	Jenis kelamin
Laktasi	Tahap siklus menstruasi
Obesitas	Tahap kehamilan
Pekerjaan	Waktu ketika sampel diambil
Kontrasepsi oral	Penggunaan tembakau
Kehamilan	
Operasi	
Rokok	
Transfusi	
Penyalahgunaan vitamin	

Sumber: Liana *et al.* (2022).

Kuesioner dirancang dengan baik adalah cara efektif untuk menerapkan kriteria pengecualian dan pembagian peserta. Kuesioner tersebut harus sederhana, mudah dipahami oleh responden, jelas, dan tidak mengarah pada pertanyaan atau pernyataan yang menekan. Pertanyaannya harus bisa dijawab dengan "ya" atau "tidak." Selain itu, kuesioner bisa dilengkapi dengan pengukuran sederhana seperti tekanan darah, tinggi badan, berat badan, serta wawancara tambahan (Liana *et al.*, 2022).

D. Automated Chemistry Analyzer

Analisis kimia memainkan peran besar dalam industri, laboratorium, perlindungan lingkungan, pengendalian pangan, obat-obatan, forensik dan berbagai bidang ilmu pengetahuan. Landasan ilmiahnya, sumber kemampuannya, yaitu, terutama metode, teknik dan sarana implementasinya (Zolotova, 2020).

Chemistry Analyzer adalah perangkat laboratorium canggih yang dilengkapi dengan sistem analisis kimia sekuensial multiple. Alat ini mampu melakukan

berbagai pemeriksaan kimia secara otomatis dan cepat, seperti mengukur kadar albumin, alkali fosfatase, ureum, lipoprotein, dan asam urat. *Chemistry Analyzer* bertanggung jawab untuk menghasilkan hasil pengukuran dari sampel darah (serum) (Nosra et al., 2019). Gambar alat Analyzer dapat dilihat pada Gambar 3 (Roche, 2010).



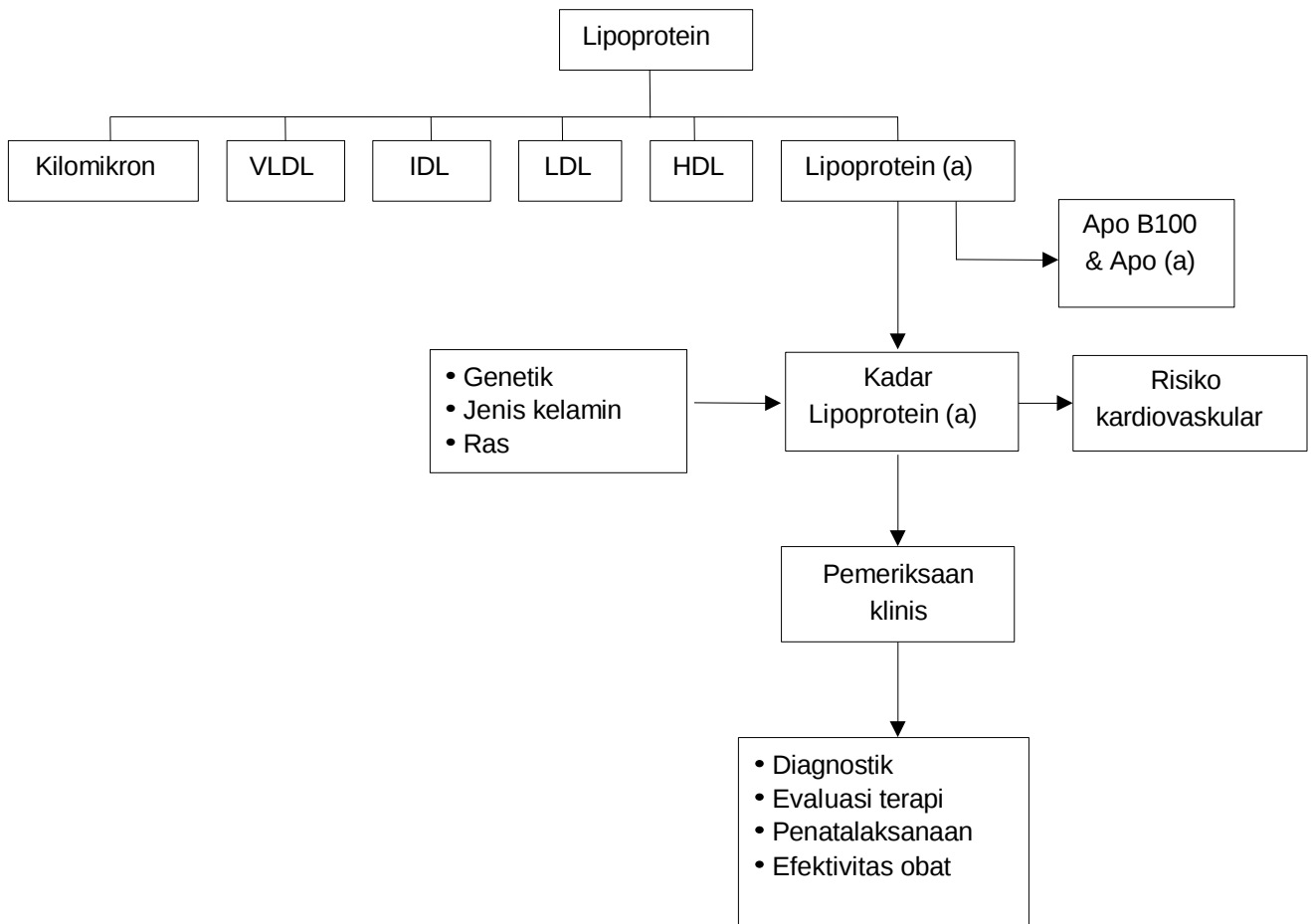
Gambar 3. Analyzer Cobas C 311 (Roche, 2010).

Alat otomatisasi ini mengurangi gangguan manual, mengurangi kesalahan manusia, dan mengurangi kesalahan waktu penyelesaian, meningkatkan akurasi, meningkatkan jumlah pengujian yang dilakukan dalam waktu yang lebih singkat waktu, kualitas, pengulangan, efisiensi, akurasi. Otomatisasi juga mengurangi beban kerja monoton pada teknolog laboratorium, memungkinkan mereka untuk lebih fokus pada masalah penting lainnya dan memanfaatkan keahlian mereka. Selain itu, otomatisasi membantu mengoptimalkan penggunaan jumlah sampel dan reagen, meningkatkan keamanan, dan mempermudah pengoperasian laboratorium (Veni, 2023).

Auto Analyzer adalah alat yang dirancang khusus untuk memenuhi berbagai kebutuhan laboratorium kimia klinis. Alat ini mencakup berbagai teknik seperti spektrofotometri, nefelometri/imunonefelometri, turbidimetri/imunoturbidimetri, serapan atom, fotometri emisi nyala, dan potensiometri (elektroda spesifik ion atau ISE). Selain itu, alat ini juga mendukung teknik kromatografi seperti kromatografi gas (GC), kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), kromatografi gas-massa spektrometri (GC-MS), dan kromatografi cair-spektrometri massa tandem/spektrometri massa

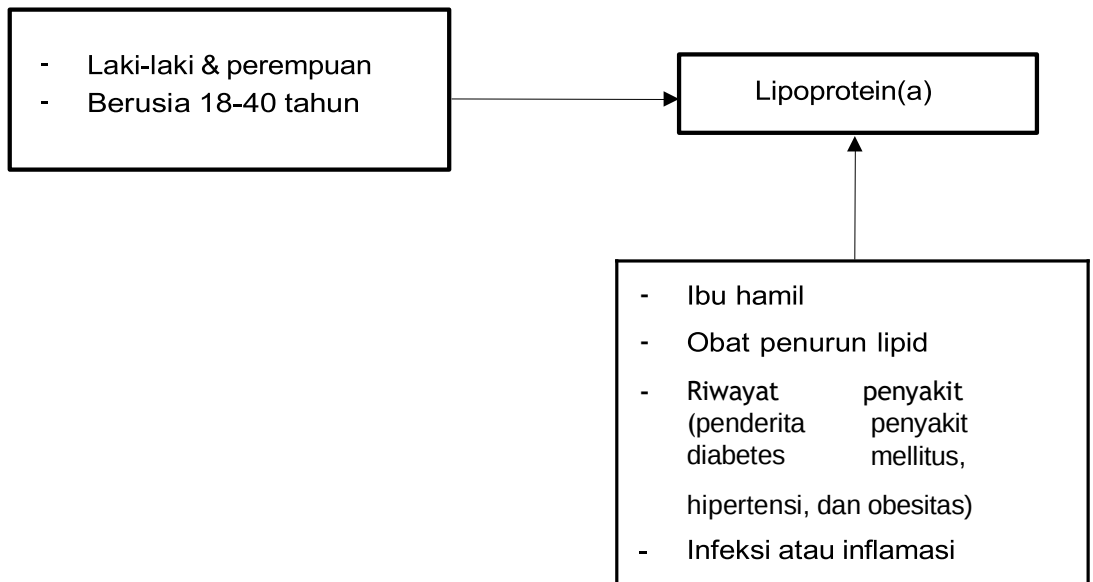
(LC-MS/MS). Berbagai metodologi pengujian ligan, termasuk immunoassay polarisasi fluoresensi (FPIA), enzim immunoassay (EIA), radioimmunoassay (RIA), dan *immunoassay chemiluminescence* (CMIA) juga termasuk dalam kemampuannya. Otomatisasi alat ini bertujuan untuk menghemat waktu dan meningkatkan kinerja dengan mengurangi kemungkinan kesalahan manusia (Armbruster *et al.*, 2014).

E. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

F. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep.

- ☐ : Variabel Bebas
- ☐ : Variabel Terikat
- ☐ : Variabel Perancu