BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hati

Hati merupakan organ intestinal terbesar dengan berat 1,2-1,8 kg atau kurang lebih 25% berat badan orang dewasa, terletak di kuadran kanan atas abdomen dan merupakan pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks (Corwin, 2000). Fungsi dasar hati dibagi menjadi fungsi vaskular untuk menyimpan dan menyaring darah, fungsi metabolisme yang berhubungan dengan sebagian besar sistem metabolisme tubuh, fungsi sekresi dan ekskresi serta detoksifikasi dalam tubuh (Robbins, 2007).

Hati memiliki peranan penting dalam homeostasis protein, karbohidrat dan lipid. Lintasan metabolik glikolisis, siklus krebs, sintesis dan degradasi asam amino, serta proses fosforilasi oksidatif berlangsung di hepatosit yang kaya akan mitokondria (Gaw, 2011).

Hati memiliki sistem retikuloendotelial yang ekstensif untuk sintesis dan penguraian sel-sel darah. Sel-sel hati memetabolisme, mendetoksifikasi dan mengekskresi baik senyawa endogen maupun eksogen. Ekskresi produk akhir larut air dari metabolisme nutrisi, toksin dan pembantu pencernaan seperti asam empedu, masuk ke dalam percabangan biliaris (Sibuea, 2009).

2.1.1. Uji Fungsi Hati

Uji fungsi hati atau *Liver Function Test* (LFT) merupakan pengukuran komponen darah yang memberi pertanda keberadaan dan jenis kerusakan

http://repository.unimus.ac.id

hati (Sadikin, 2002). LFT yang sering dilakukan adalah pemeriksaan bilirubin, enzim-enzim aminotransferase dan alkali fosfatase dalam spesimen serum. Pemeriksaan LFT dapat mendiferensiasi kondisi-kondisi seperti obstruksi saluran empedu, kerusakan hepatoseluler akut, penyakit hati kronis (Gaw, 2011).

Konsentrasi bilirubin total serum dan aktivitas alkali fosfatase serum merupakan indeks untuk kolestasis atau sumbatan aliran empedu, aktivitas enzim-enzim aminotransferase serum merupakan ukuran integritas sel hati, konsentrasi albumin serum untuk mengukur sintesis hati (Sherlock, 2002).

2.1.2. Distribusi Enzim Intra dan Ekstra Selular

Enzim umumnya terdapat di dalam sel dan bisa berada dalam struktur yang spesifik (Sudoyo, 2014). Sintesis enzim terjadi di dalam sel dan sebagian besar enzim dapat diekstraksi dari sel tanpa merusak fungsinya. Enzim berdistribusi di tempat tertentu di dalam sel. Enzim yang mengkatalisasi berbagai reaksi yang menghasilkan energi secara aerob terletak di mitokondria. Enzim yang berhubungan dengan biosintesis protein berada di ribosom, sehingga reaksi kimia dalam sel berjalan lancar dan efisien (Soewoto, 2001).

Enzim intrasel terkadang dapat ditemukan di dalam cairan ekstrasel, misalnya darah (Soewoto, 2001). Sel-sel yang mati dan pecah, sehingga isi sel tercurah ke dalam cairan ekstrasel. Keadaan orang sehat, jumlah sel yang mati tidak banyak dan tetap, sehingga aktivitas enzim intrasel di dalam darah selalu rendah dan memiliki harga maksimum. Selain itu, jumlah

http://repository.unimus.ac.id

enzim intrasel yang masuk ke dalam darah juga ditentukan oleh laju pergantian atau *turnover rate* suatu enzim, yaitu jumlah enzim yang disintesis dan jumlah enzim yang dipecah, hal ini berhubungan dengan kondisi fisiologis tertentu (Sadikin, 2002).

Enzim terdapat dan bekerja dalam sel, enzim tertentu dibuat dalam jumlah besar oleh jaringan tertentu, apabila enzim intrasel ditemukan di serum atau plasma atau ekstrasel, berarti sel penghasil enzim itu mengalami disintegrasi. Aktivitas enzim meningkat dalam serum atau plasma menunjukkan adanya kerusakan pada jaringan atau organ tersebut. Permeabilitas membran sel yang meningkat menyebabkan enzim akan keluar ke ruang ekstraseluler dan dapat digunakan sebagai sarana untuk diagnosis (Sudoyo, 2014).

2.1.3. Diagnosis Enzimatik pada Penyakit Hati

Enzim digunakan sebagai pertanda (*marker*) dari kerusakan suatu jaringan atau organ, bertujuan untuk diagnosis disfungsi hati (Sadikin, 2002 ; Gowda, 2009). Penegakan diagnosis penyakit hati, tidak dapat hanya satu pemeriksaan saja, tetapi harus dimulai dengan membuat anamnesis yang baik, melakukan pemeriksaan fisik yang teliti dan diikuti dengan pemeriksaan biokimia, imunologi dan pemeriksaan penunjang lainnya seperti pemeriksaan morfologi dan histopatologi hati (Sudoyo, 2014).

Pemeriksaan enzim atau pengukuran aktivitas katalitik enzim sering digunakan dalam laboratorium klinik (Murray, 2009). Pemeriksaan biokimia enzim dapat dibagi menjadi beberapa bagian: 1) Enzim yang berhubungan

http://repository.unimus.ac.id

dengan kerusakan sel yaitu SGOT, SGPT, GLDH dan LDH ; 2) Enzim yang berhubungan dengan penanda kolestasis seperti Gamma GT dan alkali fosfatase ; 3) Enzim yang berhubungan dengan kapasitas sintesis hati misalnya kolinesterase (Sudoyo, 2014).

Analisa enzim dalam serum atau plasma dapat digunakan untuk diagnosis penyakit hati. Enzim dalam darah meningkat seringkali menunjukkan adanya kerusakan sel dan proliferasi sel di dalam organ yang sakit (Gaw, 2011 ; Yazid, 2006). Penyakit tertentu seperti hepatitis, menyebabkan jaringan hati mengalami kerusakan akibat infeksi, sehingga terjadi pelepasan enzim hati ke dalam darah (Yazid, 2006).

2.2. Alkali Fosfatase

Alkali fosfatase merupakan metaloenzim yang mengandung Zn sebagai bagian integral molekul, serta memerlukan Co^{2+}, Mg^{2+} atau Mn^{2+} sebagai aktivatornya (Sadikin, 2002). Alkali fosfatase merupakan enzim yang mengkatalis perubahan fosfat organik menjadi fosfat anorganik (Sriyanti, 2017).

Alkali fosfatase ditemukan sebagian besar di hati, tepatnya di dalam mikrovili dari kanalikuli empedu dan pada permukaan sinusoidal dari hepatosit (Thapa, 2007). Alkali fosfatase juga diproduksi di tulang, mukosa usus, ginjal, serta plasenta. Alkali fosfatase disekresi melalui saluran empedu serta kadar meningkat dalam serum apabila terjadi sumbatan saluran empedu, penyakit tulang dan metastasis hati (Kosasih, 2008 ; Price, 2005).

http://repository.unimus.ac.id

Kadar alkali fosfatase dalam serum pada orang dewasa, sebagian besar berasal dari hati, sedangkan pada anak-anak sebagian besar berasal dari tulang (Kee, 2007). Aktivitas alkali fosfatase terutama berasal dari tulang dan hati, sejumlah kecil dari usus. Alkali fosfatase plasenta muncul dalam darah maternal pada trimester ketiga kehamilan (Gaw, 2011).

Alkali Fosfatase yang terdapat di dalam darah bermanfaat untuk diagnosis gangguan obstruktif saluran empedu ekstra atau intrahepatik dan penyakit peradangan atau keadaan regenerative pada duktus empedu (Sacher, 2004).

Kerusakan pada jaringan hati yang merupakan sumber penghasil enzim, atau proliferasi sel penghasil enzim akan menyebabkan peningkatan aktivitas enzim yang bersangkutan dalam serum atau plasma. Aktivitas enzim serum atau plasma yang meningkat, secara kasar sebanding dengan tingkat kerusakan jaringan (Gaw, 2011).

2.2.1. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Alkali Fosfatase

Kadar alkali fosfatase dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:

1. Umur

   Kadar alkali fosfatase bervariasi tergantung usia, relatif lebih tinggi pada masa kanak-kanak dan lanjut usia (Thapa, 2007). Aktivitas alkali fosfatase relatif tinggi pada anak-anak, karena peningkatan aktivitas osteoblast untuk pertumbuhan tulang (Gaw, 2011).

http://repository.unimus.ac.id

2. Jenis Kelamin

Kadar alkali fosfatase pada laki-laki cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan (Thapa, 2007).

3. Kondisi Klinik

Kadar alkali fosfatase akan meningkat dalam serum atau plasma pada keadaan sirosis, hepatitis, *fatty liver*, kasus keganasan (tulang, prostat, payudara) dengan metastase dan kadang-kadang keganasan pada hati atau tulang tanpa metastase (Sherlock, 2002 ; Kosasih, 2008).

Kadar alkali fosfatase juga akan mengalami penurunan kadar pada kondisi hipotiroidisme, malnutrisi, sariawan atau skorbut (kekurangan vitamin C), hipofosfatasia, anemia pernisiosa, insufisiensi plasenta (Kee, 2007 ; Gowda, 2009).

4. Obat-obatan

Kadar alkali fosfatase akan meningkat dalam serum atau plasma akibat pengaruh obat albumin intra vena, antibiotik (eritromisin, oksasilin, penisilin), kolkisin, metildopa, allopurinol, fenotiazin, obat penenang, indometasin, prokainamid, kontrasepsi oral, tolbutamid, isoniazid (INH), asam paraaminosalisilat (PAS). Kadar alkali fosfatase dalam serum atau plasma menurun akibat pengaruh obat flourida, oksalat, propranolol (Kee, 2007).

http://repository.unimus.ac.id

2.2.2. Patofisiologi Alkali Fosfatase

Aktivitas alkali fosfatase meningkat akibat dari peningkatan sintesis enzim ini oleh sel-sel yang melapisi kanalikuli empedu, biasanya sebagai respon terhadap kolestasis, yang dapat terjadi intra atau ekstrahepatik (Gaw, 2011). Kadar alkali fosfatase naik 20 kali lipat dari nilai normal ditemukan pada keadaan sirosis biliaris primer, disorganisasi dan fibrosis arsitektur hati, dan penyakit yang ditandai oleh peradangan regenerasi, dan obstruksi duktus biliaris intrahepatik. Obstruksi duktus biliaris ekstrahepatik menyebabkan peningkatan kadar alkali fosfatase sampai 10 kali lipat dari nilai normal (Sacher, 2004).

Enzim alkali fosfatase keluar ke aliran darah melalui membran sel yang rusak akibat proses peradangan. Kadar alkali fosfatase yang terdapat pada membran antara sel hati dan duktus biliaris, akan mengalami peningkatan dalam darah akibat hepatitis virus akut (Marks, 2012). Hepatitis virus kronis menyebabkan peradangan sel hati yang berlanjut hingga timbul kerusakan sel hati (Mansjoer, 2000). Sel hati yang rusak atau mengalami nekrosis menyebabkan enzim keluar dari sel hati, sehingga kadar enzim alkali fosfatase meningkat dalam darah (Sibuea, 2009).

2.2.3. Pemeriksaan Alkali Fosfatase

1. Metode dan Prinsip

   Standar pemeriksaan alkali fosfatase adalah:

   a. Metode : Tes fotometri kinetik

   b. Prinsip : Alkali fosfatase dalam suasana alkali menghidrolisis p-

http://repository.unimus.ac.id

nitrofenilfosfat menjadi fosfat dan p-nitrofenol. Kecepatan hidrolisis p-nitrofenilfosfat diukur dengan intensitas warna merah p-nitrofenol yang terjadi, sebanding dengan aktivitas alkali fosfatase yang dibaca pada panjang gelombang 405 nm.

2. Spesimen

Spesimen dalam pemeriksaan alkali fosfatase, yaitu:

a. Jenis spesimen
    1. Serum (dari darah vena yang tidak hemolisis)
    2. Plasma heparin
b. Cara penyimpanan (stabilitas)
    1. Pada suhu 20^o –25^o C stabil selama 7 hari
    2. Pada suhu 4^o – 8^o C stabil selama 7 hari
    3. Pada suhu –20^o C stabil selama 2 bulan

3. Limitasi

a. Pemeriksaan tidak terganggu oleh bilirubin ≤ 40 mg/dL, lipemia ≤ 2000 mg/dL dan hemoglobin ≤ 150 mg/dL
b. Hasil pemeriksaan akan tinggi apabila serum mengandung eritrosit atau hemolisis
c. Tidak diperkenankan menggunakan plasma EDTA, sitrat, oksalat, karena akan mengganggu reaksi dengan mengikat kofaktor Zn.

4. Nilai Rujukan

Nilai rujukan alkali fosfatase, yaitu ≤ 258 U/L.

http://repository.unimus.ac.id

2.3. Kesalahan-kesalahan dalam Pemeriksaan

2.3.1. Tahap Pra Analitik

Kesalahan dapat timbul saat seorang klinisi melakukan pengambilan spesimen dari pasien, seperti teknik pengambilan darah yang tidak tepat, statis yang terlalu lama saat pungsi vena, spesimen tidak mencukupi, ketidaktepatan waktu pengumpulan spesimen, dan wadah spesimen yang tidak tepat, tempat pengambilan spesimen yang tidak tepat, penyimpanan spesimen yang tidak benar (WHO, 2002 ; Gaw, 2011).

Beragam kesalahan saat pengumpulan sampel dapat membuat hasil uji menjadi tidak akurat. Kesalahan dalam pemeriksaan pada tahap pra analitik, yaitu:

1) Hemolisis

Hemolisis yaitu kondisi pecahnya membran sel eritrosit, maka akan menyebabkan isi sel keluar, misalnya: enzim, elektrolit, hemoglobin, sehingga serum atau plasma tampak kemerahan (Kahar, 2017). Gaw (2011) mengatakan bahwa hemolisis dapat terjadi akibat kesulitan dalam pengambilan spesimen darah dan teknik pengambilan darah yang tidak tepat.

2) Ikterik

Serum yang berwarna kuning coklat akibat adanya hiperbilirubinemia (peningkatan kadar bilirubin dalam darah). Bilirubin yang terdapat didalam serum atau plasma merupakan molekul bebas dan berikatan dengan albumin (WHO, 2002).

http://repository.unimus.ac.id

3) Lipemik

Lipemik adalah kekeruhan serum atau plasma yang disebabkan oleh peningkatan konsentrasi lipoprotein atau kondisi hiperlipidemia. Lipemik juga dapat disebabkan oleh peningkatan kadar trigliserida, karena makanan mengandung lemak yang baru dikonsumsi atau gangguan metabolisme (WHO, 2002).

2.3.2. Tahap Analitik

Masalah analitik dapat disebabkan oleh kesalahan operator. Operator harus bertanggungjawab untuk mengerjakan uji pemeriksaan dengan benar agar mendapatkan hasil uji yang akurat, teliti dan bermakna. Masalah analitik paling sering terjadi akibat kesalahan antara lain, kalibrasi alat, cara membersihkan alat, penggunaan bahan kontrol mutu, dan cara penyimpanan reagen. Masalah ini dapat diatasi dengan cara mengikuti sejumlah instruksi dan pembuatan jadwal pengecekan silang dengan pihak laboratorium untuk menjamin mutu sebuah alat (WHO, 2002 ; Gaw, 2011).

Kemeskes RI (2010) mengatakan bahwa kesalahan dalam pemeriksaan pada tahap analitik, yaitu:

1) Reagen

a. Batas kadaluarsa
b. Perhatikan stabilitas reagen, untuk reagen yang sudah dibuka masa stabilitasnya menjadi lebih pendek dari reagen yang belum dibuka
c. Kemasan harus dalam keadaan utuh, isi tidak mengeras dan tidak ada perubahan warna

http://repository.unimus.ac.id

d. Suhu penyimpanan

2) Waktu inkubasi

3) Suhu dalam pemeriksaan

4) Metode

5) Peralatan yang tidak terkalibrasi

2.3.3. Tahap Pasca Analitik

Hasil pemeriksaan berupa lembaran *print out* hendaknya disusun dengan rapi dan dilaporkan. Laporan kumulatif memungkinkan seorang klinisi untuk melihat kembali hasil uji terkini dan membandingkan dengan hasil uji sebelumnya, yang akan mempermudah ketika pemantauan terapi, jika hasil uji menunjukkan abnormal, dapat di diskusikan dengan pihak laboratorium pelapor dan apabila perlu dapat meminta uji ulang (Gaw, 2011).

2.4. Serum

Serum merupakan bagian dari darah tanpa protrombin, faktor VIII, faktor V dan fibrinogen, diperoleh setelah sampel darah dibekukan, lalu dipisahkan dari sel darah dengan cara pemusingan 3000 rpm selama 15 menit. Pemakaian serum sebagai pengganti plasma untuk mencegah pencemaran spesimen oleh antikoagulan yang mungkin mempengaruhi hasil pemeriksaan. Dalam pengambilan sampel serum, hindari terjadinya hemolisis (Sacher, 2004). Serum telah menjadi sampel yang hampir secara universal digunakan untuk pemeriksaan kimiawi. Untuk mempermudah pengambilan dan penyiapan, tabung penampung darah berada dalam

http://repository.unimus.ac.id

keadaan vakum dengan penutup karet merah (yaitu *red-topped tube*). Tabung vakum berisi serbuk halus atau bahan non-larut lain yang meningkatkan pembentukkan bekuan pada fase kontak koagulasi (Sacher, 2004).

2.5. Plasma

Plasma merupakan bagian dari darah yang mengandung bahan-bahan (protrombin, faktor VIII, faktor V dan fibrinogen) yang keluar dari jaringan. Plasma didapatkan dengan cara pemusingan 3000 rpm selama 15 menit, sehingga plasma terpisah dari sel darah (Sacher, 2004). Terdapat jenis-jenis plasma antara lain, sebagai berikut:

1. Plasma Heparin

   Heparin adalah antikoagulan yang bekerja dengan cara mengikat antitrombin III dan merintangi aktivasi thrombin serta menginaktivasi faktor koagulasi IX, X, XI, XII, dan plasmin, sehingga mencegah konversi fibrinogen menjadi fibrin (Montgomery, 1993 ; Beni, 2013). Heparin berfungsi dalam stimulasi pelepasan lipoprotein lipase dari dinding kapiler (Marks, 2012).

   Heparin dapat dipakai sebagai larutan atau dalam bentuk kering. Jenis heparin yang digunakan dalam laboratorium, yaitu ammonium heparin, lithium heparin dan sodium heparin (Nugraha, 2015). Heparin biasa digunakan untuk pemeriksaan analisa kimia darah, elektrolit, enzim, kultur sel, dan *osmotik fragility test* (Immanuel,

http://repository.unimus.ac.id

2006). Plasma heparin dapat digunakan untuk pemeriksaan alkali fosfatase (Gaw, 2011).

2. Plasma EDTA

EDTA atau *Ethylene Diamine Tetraacetic Acid* tersedia dalam bentuk kering yaitu K_2EDTA dan Na_2EDTA, atau K_3EDTA dalam bentuk cair. Antikoagulan yang sering digunakan dalam laboratorium yaitu K_3EDTA, karena memiliki kelarutan tinggi, sehingga menghasilkan sampel bebas gumpalan (Nugraha, 2015).

EDTA sebagai antikoagulan memiliki sifat zat aditif yang tidak dapat merubah morfologi sel dan mencegah trombosit bergumpalan, sehingga sangat baik untuk pemeriksaan hematologi seperti, hemoglobin, hematokrit, apusan darah, hitung leukosit, hitung trombosit (Wulandari, 2016). Plasma EDTA tidak dapat digunakan untuk pemeriksaan enzim alkali fosfatase, karena dapat mengikat kofaktor Zn yang akan mengganggu pemeriksaan (Thapa, 2007 ; William, 2014).

3. Plasma Sitrat

Natrium sitrat atau *trisodium citrate dihidrat* umumnya digunakan dalam bentuk larutan dengan konsentrasi 3,2% dan 3,8%. Antikoagulan natrium sitrat ini dapat mencegah koagulasi dengan cara mengendapkan ion kalsium, sehingga menjadi bentuk yang tidak aktif. Natrium sitrat biasanya digunakan untuk pemeriksaan Laju Endap Darah (LED) cara westergreen (Wulandari, 2016). Plasma

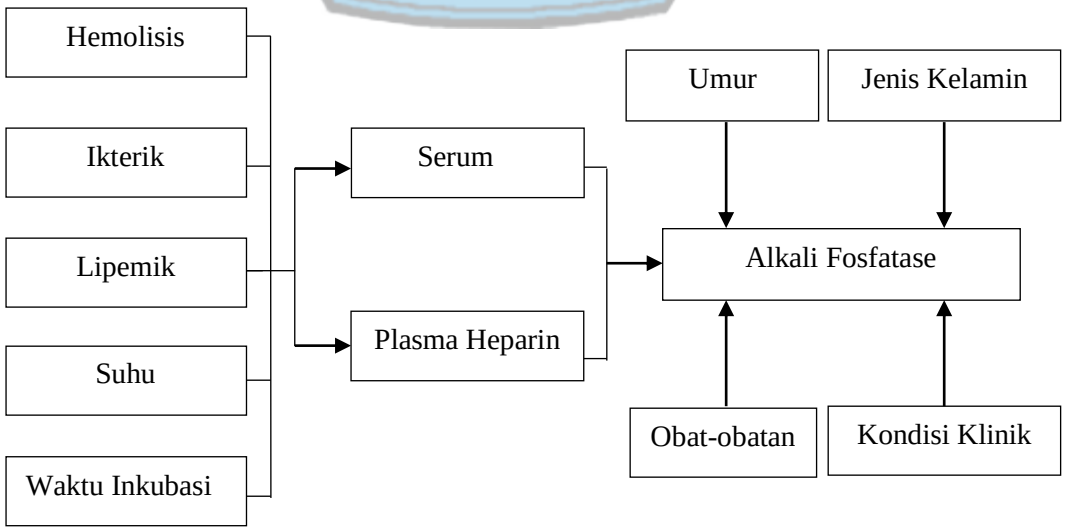
http://repository.unimus.ac.id

sitrat juga tidak dapat digunakan untuk pemeriksaan enzim alkali fosfatase, karena dapat mengikat kofaktor Zn yang akan mengganggu pemeriksaan (Thapa, 2007 ; William, 2014).

4. Plasma Oksalat

Kalium oksalat yang dikombinasikan dengan natrium flourida digunakan untuk pemeriksaan glukosa darah (Nugraha, 2015). Kalium oksalat berfungsi sebagai antikoagulan dan natrium flourida berfungsi sebagai antiglikolisis yang dapat mencegah metabolisme glukosa yaitu dengan cara menghambat kerja enzim *phosphoenol pyruvate* dan *urease*, sehingga dapat mempertahankan stabilitas kadar glukosa dalam sampel (Agung, 2017). Plasma oksalat juga tidak dapat digunakan untuk pemeriksaan enzim alkali fosfatase, karena dapat mengikat kofaktor Zn yang akan mengganggu pemeriksaan (Thapa, 2007 ; William, 2014).

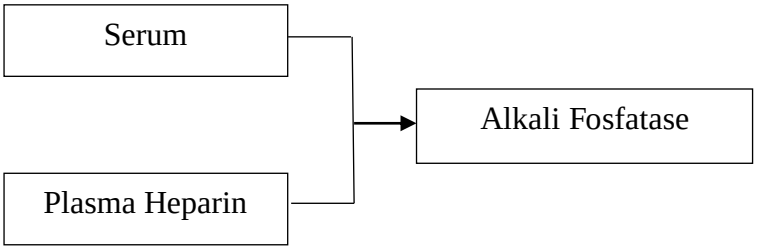
2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

http://repository.unimus.ac.id

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis Penelitian

Tidak ada perbedaan kadar alkali fosfatase serum dan plasma heparin.

http://repository.unimus.ac.id