

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hati

Hati adalah organ kelenjar terbesar dengan berat kira-kira 1200-1500 gram. Terletak dibagian atas dalam rongga abdomen menyatu dengan saluran bilier dan kandung empedu (Indranila, 2018). Hati terbagi atas dua lapisan utama, yaitu permukaan atas terbentuk cembung, terletak di bawah diafragma dan permukaan bawah tidak rata dan memperlihatkan lekukan fisura transversus. Permukaanya diliputi oleh peritoneum viseral, kecuali daerah kecil pada permukaan posterior yang melekat langsung pada diafragma. Beberapa ligamentum yang merupakan lipatan peritoneum terdapat jaringan penyambung padat yang dinamakan kapsula glisson, yang meliputi permukaan interior membentuk rangka untuk cabang-cabang vena porta, arteri hepatica dan saluran empedu (Supriyati, 2015).

Hati memiliki peran penting dalam metabolisme glukosa dan lipid, membantu proses pencernaan, absorpsi lemak dan vitamin yang larut dalam lemak, serta detoksifikasi tubuh terhadap zat toksik (Suryaatmadja, 2009). Fungsi hati adalah :

- a. Mengubah zat makanan yang diabsorpsi dari usus dan yang disimpan di suatu tempat dalam tubuh, dikeluarkan sesuai dengan pemakaian dalam jaringan.
- b. Mengubah zat buangan dan bahan racun untuk disekresi dalam empedu dan urin, membersihkan darah sebelum zat-zat toksin tersebut mencapai organ tubuh yang peka misalnya otak fungsi, hal ini disebut detoksikasi.

- c. Menghasilkan enzim glikogenik glukosa menjadi glikogen, karbohidrat yang diabsorpsi sebagai glukosa disimpan dalam hati sebagai glikogen glukosa dilepaskan sesuai dengan kebutuhan.
- d. Sekresi empedu.
- e. Pembentukan ureum, golongan asam amino diubah menjadi ureum yang diekskresi melalui ginjal, rantai karbon tersisa mengalami oksidase menjadi CO_2 dan air. Sebagian asam amino masuk sirkulasi sistemik dalam jumlah kecil, kadar asam amino yang tinggi dalam peredaran darah dapat menjadi racun yang merusak fungsi otak. Asam amino berjumlah 22 macam dipergunakan sebagai bahan dasar pembangunan protein. Beberapa asam amino tidak dapat dibuat dalam tubuh sehingga harus diperoleh dari makanan (asam amino essensial). Asam amino lainnya diubah dari satu bentuk lain dengan bantuan enzim khusus dalam sel-sel tubuh, terutama dalam sel hati.
- f. Menyiapkan lemak untuk pemecahan terakhir asam karbonat dan air. Zat lemak dipadukan dengan lesitin akan membentuk fosfolipid, kolesterol dibuat di hati dari asam asetat, esternya merupakan gabungan kolesterol dengan asam lemak. Lipoprotein plasma pengangkut trigliserida dibuat di hati (Saifudin, 2011).

2.2 Ikterus

Ikterus adalah gambaran klinis berupa pewarnaan kuning pada kulit dan mukosa karena adanya deposisi produk akhir katabolisme *heme* yaitu bilirubin. Ikterus neonatus akan tampak bila konsentrasi bilirubin serum lebih dari 5 mg/dl. Ikterus lebih mengacu pada gambaran klinis berupa warna kuning pada kulit, sedangkan hiperbilirubinemia lebih mengacu pada gambaran kadar bilirubin serum total (Baradero, 2008).

2.2.1 Klasifikasi Ikterus

Terdapat dua macam ikterus, yaitu ikterus fisiologis dan ikterik patologis. Ikterus fisiologis adalah keadaan hiperbilirubin karena faktor fisiologis yang merupakan gejala normal dan sering dialami bayi baru lahir. Gejala tersebut akan timbul pada hari kedua sampai hari ketiga. Kadar bilirubin indirek (larut dalam lemak) tidak melewati 12 mg/dL pada neonatus cukup bulan dan 10 mg/dL pada kurang bulan, kecepatan peningkatan kadar bilirubin tidak melebihi 5 mg/dL per hari, kadar bilirubin direk (larut dalam air) kurang dari 1mg/d. Gejala ikterus akan hilang pada sepuluh hari pertama kehidupan, dan tidak terbukti mempunyai hubungan dengan keadaan patologis tertentu.

Ikterus patologis adalah suatu keadaan dimana kadar konsentrasi bilirubin dalam darah mencapai nilai yang mempunyai potensi untuk menimbulkan kern ikterus jika tidak ditanggulangi dengan baik, atau mempunyai hubungan dengan keadaan yang patologis. Ikterus patologis diantaranya : terjadi pada 24 jam pertama kehidupan, kadar bilirubin melebihi 12 mg/dL pada neonatus cukup bulan dan 10

mg/dL pada neonatus lahir kurang bulan/*premature*, ikterus dengan peningkatan bilirubin lebih dari 5 mg/dL per hari, ikterus yang menetap sesudah dua minggu pertama, ikterus yang mempunyai hubungan dengan proses hemolitik, infeksi atau keadaan patologis lain yang telah diketahui, dan kadar bilirubin direk melebihi 1 mg/dL (Mansjoer, 2009).

2.2.2 Etiologi

Warna kekuningan pada bayi baru lahir dapat terjadi karena produksi bilirubin yang berlebihan misalnya pemecahan sel darah merah (hemolisis) yang berlebihan pada ketidaksesuaian) darah bayi dengan ibunya. Penyebab lain diantaranya gangguan dalam proses “uptake” dan konjugasi akibat gangguan fungsi hati, gangguan proses tranportasi karena kurangnya albumin yang meningkatkan bilirubin indirek, dan gangguan ekskresi yang terjadi akibat sumbatan hepar karena infeksi atau kerusakan sel hepar (kelainan bawaan) (Mathindas, 2013).

2.3 Billirubin

Bilirubin adalah pigmen kuning yang berasal dari perombakan *heme* dari hemoglobin dalam proses pemecahan eritrosit oleh sel retikuloendotel, disamping itu sekitar 20% bilirubin berasal dari perombakan zat-zat lain. Sel retikuloendotel membuat bilirubin tidak larut dalam air. Bilirubin yang disekresikan dalam darah harus diikatkan albumin untuk diangkut dalam plasma menuju hati (Kosasih, 2008).

2.3.1 Macam dan Sifat Bilirubin

Menurut macam dan sifatnya bilirubin terdiri dari bilirubin terkonjugasi dan bilirubin tak terkonjugasi.

1. Bilirubin terkonjugasi atau bilirubin direk adalah bilirubin bebas yang bersifat larut dalam air sehingga dalam pemeriksaan mudah bereaksi. Bilirubin terkonjugasi (bilirubin glukoronida atau hepatobilirubin) masuk ke saluran empedu dan diekskresikan ke usus. Flora usus akan mengubahnya menjadi urobilinogen. Bilirubin terkonjugasi bereaksi cepat dengan asam sulfanilat yang terdiazotasi membentuk azobilirubin.

2. Bilirubin tak terkonjugasi atau indirek merupakan bilirubin bebas yang terikat albumin, bilirubin yang sukar larut dalam air sehingga untuk memudahkan bereaksi dalam pemeriksaan harus lebih dulu dicampur dengan alkohol, kafein atau pelarut lain sebelum dapat bereaksi, karena itu disebut bilirubin indirek (Kosasih, 2008).

2.3.2 Metabolisme Bilirubin

Sebagian besar produksi bilirubin merupakan akibat degradasi hemoglobin pada sistem retikuloendotelial. Tingkat penghancuran hemoglobin pada neonatus lebih tinggi daripada bayi yang lebih tua. Sekitar 1 gram hemoglobin dapat menghasilkan 35 mg bilirubin indirek, yaitu bilirubin yang larut dalam lemak tetapi tidak larut dalam air (Mathindas, 2013).

Transportasi bilirubin indirek melalui ikatan dengan albumin, bilirubin ditransfer melalui membran sel ke dalam hepatosit, sedangkan albumin tidak. Bilirubin di dalam sel akan terikat pada ligandin, serta sebagian kecil pada glutathion

stransferase lain dan protein Z. Proses dua arah ini tergantung konsentrasi dan afinitas albumin plasma dan ligandin dalam hepatosit. Bilirubin yang masuk hepatosit sebagian besar dikonjugasi dan diekskresi ke dalam empedu, di dalam sitosol hepatosit, ligandin mengikat bilirubin sedangkan albumin tidak (Sukadi, 2010).

Bilirubin di dalam hepatosit terjadi konjugasi lanjut dari bilirubin menjadi bilirubin diglukoronid. Sebagian kecil bilirubin terdapat dalam bentuk monoglukoronid, yang akan diubah oleh *glukoronil-transferase* menjadi *diglukoronid*. Enzim yang terlibat dalam sintesis bilirubin *diglukoronid*, yaitu *uridin difosfat-glukoronid transferase* (UDPG-T), mengatalisis pembentukan bilirubin monoglukoronid. Sintesis dan ekskresi diglukoronid terjadi di kanalikuli empedu. Isomer bilirubin yang dapat membentuk ikatan hidrogen seperti bilirubin natural IX dapat diekskresi langsung ke dalam empedu tanpa konjugasi, misalnya isomer yang terjadi sesudah terapi sinar. Setelah konjugasi bilirubin menjadi bilirubin direk yang larut dalam air, terjadi ekskresi segera ke sistem empedu kemudian ke usus. Bilirubin direk di dalam usus tidak diabsorpsi; sebagian bilirubin direk dihidrolisis menjadi bilirubin indirek dan direabsorpsi, siklus ini disebut siklus enterohepatik (Mathindas, 2013).

2.4 Pemeriksaan Bilirubin

Pemeriksaan bilirubin merupakan salah satu bagian dari pemeriksaan fungsi hati untuk menilai fungsi ekskresi hati. Pemeriksaan bilirubin terdiri dari pemeriksaan bilirubin total, bilirubin direk, dan bilirubin indirek (Indranila, 2018). Pemeriksaan bilirubin juga dapat digunakan untuk deteksi berbagai kondisi antara lain penyakit hepatobilier, hepatitis, sirosis, dan penyakit hati lainnya, malnutrisi, anoreksia, anemia pernisiiosa, anemia hemolitik, *neonatal jaundice*, hematoma, dan *fetal aritoblastosis; pulmonary embolism; congestive heartfailure* (CHF) (Helvi, 2011).

Prinsip pemeriksaan bilirubin adalah : bilirubin bereaksi dengan *diazotized sulphanic acid* (DSA) untuk membentuk larutan azo merah. Absorpsi larutan pada 546 nm sesuai dengan kadar bilirubin dalam sampel. Bilirubin glukuronida yang larut dalam air bereaksi langsung (*direct*) dengan DSA, bilirubin terikat albumin bereaksi tak langsung (*indirect*) dengan DSA dengan adanya *acellerator* (Helvi, 2011).

2.4.1 Metode Pemeriksaan Bilirubin Total

1. Metode Jendrasik- Grof

Prinsip : Bilirubin bereaksi dengan *diazotized sulphanic acid* (DSA) dan membentuk senyawa azo yang berwarna merah. Daya serap warna senyawa dapat langsung dilakukan terhadap sampel bilirubin panjang gelombang 546 nm. Bilirubin glukuronida yang larut dalam air dapat langsung bereaksi dengan DSA, namun bilirubin yang terdapat di albumin yaitu bilirubin terkonjugasi hanya dapat bereaksi jika ada akselerator.

Total bilirubin = bilirubin direk + bilirubin indirek (Helvi, 2011)

2. Colorimetric Test - Dichloroaniline (DCA)

Prinsip : Total bilirubin direaksikan dengan dichloroanilin terdiazotisasi membentuk senyawa azo yang berwarna merah dalam larutan asam, campuran khusus (*detergen enables*) sangat sesuai untuk menentukan bilirubin total.

Reaksi : Bilirubin + ion diazonium membentuk Azobilirubin dalam suasana asam (Dialine Diagnostik).

3. Enzymatik

Prinsip pemeriksaan : bilirubin total direaksikan dengan oksigen akan teroksidasi membentuk biliverdin dan H₂O (Dialine Diagnostik)



2.4.2 Nilai Normal Kadar Bilirubin

Nilai normal kadar bilirubin bayi baru lahir adalah sebagai berikut : bilirubin total 1–12 mg/dL, indirek 0,1–1,0 mg/dL, dan indirek 0,1–1,0 mg/dL (Mediskus, 2017).

2.5 Bahan Pemeriksaan Bilirubin

Bahan pemeriksaan bilirubin adalah serum, plasma EDTA / heparin 500 (250) µL. Sampel pemeriksaan bilirubin total akan selalu berhubungan langsung dengan faktor luar. Hal ini erat sekali terhadap kestabilan kadar sampel yang akan diperiksa. Faktor-faktor yang mempengaruhi stabilitas kadar bilirubin total dalam serum antara lain sinar dan suhu penyimpanan. Faktor sinar dapat berasal dari lampu ataupun sinar matahari (Sarjono, 2008).

Sampel serum atau plasma untuk kadar bilirubin harus bebas dari hemolisis, lipemik, dan tidak terkena sinar matahari langsung. Sinar matahari langsung menyebabkan penurunan kadar bilirubin serum sampai 50% dalam satu jam. Pengukuran bilirubin total hendaknya dikerjakan dalam waktu dua hingga tiga jam setelah pengumpulan darah. Penundaan pemeriksaan hendaknya dilakukan dengan cara menyimpan serum di tempat yang gelap, dan tabung atau botol berisi serum dibungkus dengan kertas hitam atau aluminium foil untuk menjaga stabilitas serum dan disimpan pada suhu yang rendah atau lemari pendingin.

Suhu merupakan faktor luar yang selalu berhubungan langsung terhadap sampel, baik saat penyimpanan maupun pemeriksaan. Pemeriksaan kadar bilirubin total sebaiknya diperiksa segera, tapi dalam keadaan tertentu pemeriksaan kadar bilirubin total dapat dilakukan penyimpanan. Penyimpanan sampel yang benar, stabilitas serum masih stabil dalam waktu satu hari bila disimpan pada suhu 15°C-25°C, empat hari pada suhu 2°C-8°C, dan tiga bulan pada penyimpanan -20°C.

Lamanya sampel kontak dengan faktor-faktor di atas berpengaruh terhadap kadar bilirubin didalam sampel sehingga perlu upaya mengurangi pengaruh tersebut serta mengoptimalkan kadar bilirubin total di dalam serum agar dapat bereaksi dengan zat pereaksi secara sempurna. Reagen bilirubin total tetap stabil pada suhu penyimpanan 2-8°C dalam keadaan tertutup, terhindar dari kontaminan dan sinar. Penurunan kadar bilirubin dimungkinkan dipengaruhi oleh kenaikan suhu dan pengaruh sinar yang berintensitas tinggi (Judarwanto, 2012).

2.5.1 Serum

Serum darah adalah plasma tanpa fibrinogen, sel dan faktor koagulasi lainnya. Fibrinogen menempati 4% alokasi protein dalam plasma dan merupakan faktor penting dalam proses pembekuan darah. Serum merupakan cairan berwarna kuning muda yang didapat dengan cara mensentrifugasi sejumlah darah yang dibiarkan membeku tanpa antikoagulan (Sadikin, 2013).

2.5.2 Plasma EDTA

Plasma darah merupakan bagian cair darah, yang diperoleh dengan membuat darah tidak beku dan sel darah tersentrifugasi. Plasma terdiri dari 90% air, 7-8% protein, dan di dalam plasma terkandung pula beberapa komponen lain seperti garam-garam, karbohidrat, lipid, dan asam amino. Plasma darah selalu ada dalam pertukaran zat dengan cairan interstisial karena dinding kapiler permiabel bagi air dan elektrolit. Dalam waktu 1 menit sekitar 70% cairan plasma bertukaran dengan cairan interstisial. Plasma didapat dengan mensentrifugasi sejumlah darah yang sebelumnya ditambah antikoagulan (Evelyn, 2009).

Plasma EDTA diperoleh dengan mensentrifugasi sejumlah darah yang sebelumnya ditambah antikoagulan EDTA. Antikoagulan EDTA (*Ethylen Diamine Tetra Acetat*) tersedia dalam bentuk kering yaitu garam dikalium (K_2EDTA), dan dalam bentuk cair garam dinatrium (Na_2EDTA) atau kalium (K_3EDTA). Kelebihan EDTA sebagai antikoagulan adalah memiliki sifat zat aditif, dan memiliki kekurangan sulit larut dibandingkan dengan antikoagulan lain (Nugraha, 2015).

2.5.3 Perbedaan Serum dan Plasma EDTA

Pemeriksaan bilirubin serum merupakan baku emas penegakan diagnosis ikterus neonatorum serta untuk menentukan perlunya intervensi lebih lanjut. Perbedaan sampel serum dan plasma EDTA pada pemeriksaan kadar bilirubin antara lain waktu persiapan sampel, dan volume darah yang dibutuhkan. Pemeriksaan kadar bilirubin menggunakan sampel serum seringkali terjadi kendala, antara lain volume darah yang tidak mencukupi atau kondisi serum yang lisis akibat pengambilan darah yang tidak tepat (Sukadi, 2010).

Penggunaan plasma dalam pemeriksaan bilirubin karena menghemat waktu dan volume sampel. Sampel plasma dapat disentrifugasi langsung tanpa menunggu sampai sampel menggumpal. Volume darah yang dibutuhkan lebih sedikit. Penambahan antikoagulan yang tidak tepat dapat mempengaruhi hasil (Sacher, 2009).

2.6 Sumber Kesalahan Pemeriksaan Bilirubin

Pemeriksaan bilirubin di laboratorium melewati tiga tahapan yang sangat penting dan berperan dalam menentukan mutu pemeriksaan, yaitu pra analitik, analitik dan pasca analitik. Meskipun pemeriksaan telah dijalankan dengan sebaik-baiknya, tetapi seringkali masih terdapat masalah terkait mutu hasil laboratorik (Santoso, 2005).

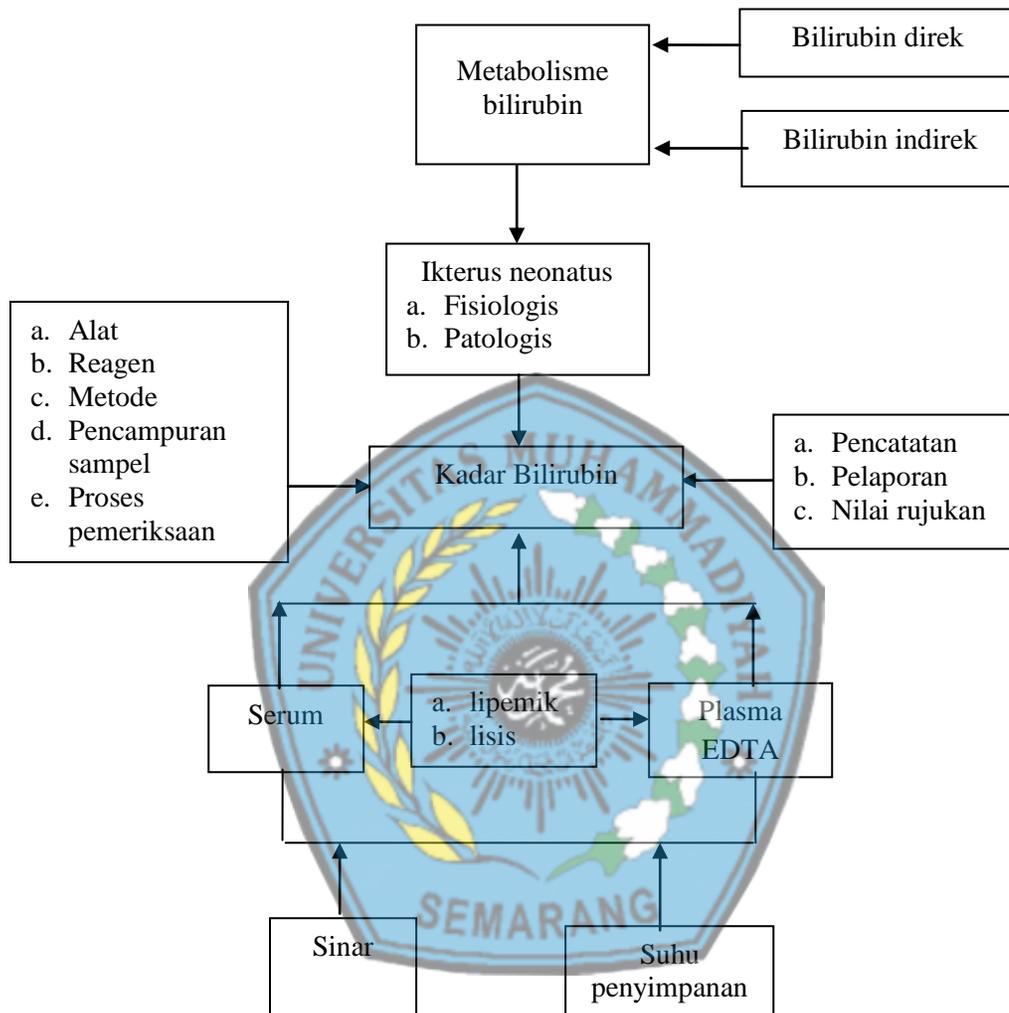
Tahap Pra Analitik atau tahap persiapan awal, dimana tahap ini sangat menentukan kualitas sampel yang nantinya akan dihasilkan dan mempengaruhi proses kerja berikutnya. Tahap pra analitik meliputi kondisi pasien, pengambilan darah, dan penanganan sampel.

Kondisi pasien, sebelum pengambilan spesimen form permintaan laboratorium diperiksa. Identitas pasien harus ditulis dengan benar (nama, umur, jenis kelamin, nomor rekam medis dan sebagainya) disertai diagnosis atau keterangan klinis. Identitas harus ditulis dengan benar sesuai dengan pasien yang akan diambil spesimen

Pengambilan darah vena harus dilakukan dengan teknik dan prosedur yang benar agar spesimen mewakili keadaan yang sebenarnya. Pengambilan darah vena pada bayi membutuhkan keahlian khusus, dan sering terjadi volume sampel yang dibutuhkan kurang mencukupi. Penanganan sampel pada pembuatan serum dan plasma EDTA harus dilakukan dengan benar.

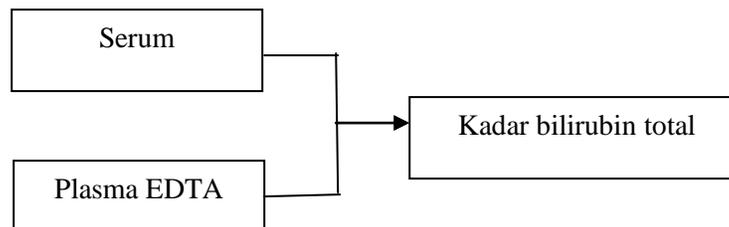
Tahap analitik merupakan kegiatan yang dapat dikendalikan oleh petugas laboratorium untuk mencegah kesalahan acak yang berhubungan dengan ketelitian dan kesalahan sistematis yang berhubungan dengan ketepatan hasil analisis laboratorium. Tahap analitik perlu memperhatikan reagen, alat, metode pemeriksaan, pencampuran sampel dan proses pemeriksaan. Tahap Paska Analitik atau tahap akhir pemeriksaan yang dikeluarkan untuk meyakinkan bahwa hasil pemeriksaan yang dikeluarkan benar – benar valid atau benar (Kemenkes, 2011).

2.7 Kerangka Teori



Gambar 1. Skema Kerangka Teori

2.8 Kerangka konsep



Gambar 2. Skema Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

Tidak terdapat perbedaan hasil pemeriksaan bilirubin sampel serum dan plasma EDTA pada bayi.

