

## **BAB II**

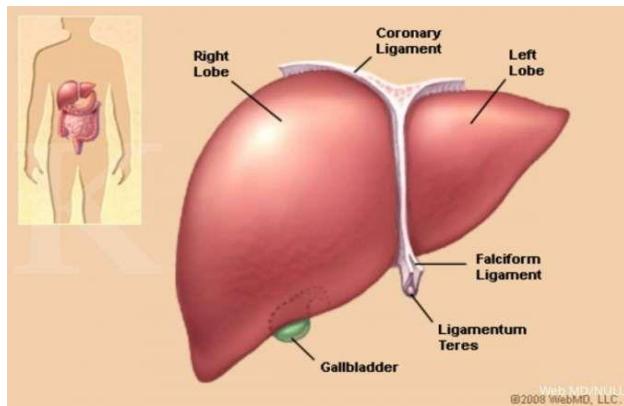
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Organ dan Fungsi Hati**

Hati merupakan organ paling besar di dalam tubuh manusia, dengan berat yang bervariasi antara 1200 hingga 1500 gram. Organ ini terletak dikuadran kanan atas perut, tepat dibawah diafragma dan memiliki posisi yang strategis dalam sistem tubuh. Hati secara struktural terbagi menjadi dua lobus utama, di mana lobus kanan memiliki ukuran yang jauh lebih besar dibandingkan dengan lobus kiri, dimana lobus kanan berukuran sekitar 6 kali lebih dibandingkan lobus kiri. Segmen terkecil lobus kanan disebut lobus caudatus. Lobus kanan dan kiri terpisah pada bagian depan lipatan peritonium yang disebut ligamen falsiformis dan pada bagian posterior oleh celah untuk logamen venosum, serta pada bagian inferior oleh celah untuk ligamen teres (Iswan *et al.* 2020).

Hati memainkan peran yang sangat penting dalam berbagai fungsi tubuh, termasuk metabolisme zat-zat yang masuk ke dalam tubuh, proses detoksifikasi untuk menghilangkan racun, produksi empedu yang diperlukan untuk pencernaan. Serta tempat pembentukan albumin dan fibrinogen serta penyimpanan berbagai senyawa yang mengidentifikasi zat-zat beracun yang membahayakan menjadi bentuk yang tidak aktif secara fisiologis. Selain itu, hati juga memiliki struktur yang kompleks, yang mencakup lobulus hepatic dan sinusoid, sehingga memungkinkan organ ini untuk menjalankan fungsinya dengan efisien. Disamping itu, hati juga berperan dalam penyimpanan berbagai nutrisi dan pengaturan kadar gula darah, menjadikannya organ yang sangat vital bagi kesehatan dan keseimbangan tubuh secara keseluruhan (Iswan *et al.* 2020).



Kontan Lifestyle

**Gambar 2.1** Bagian organ hati

## 2. Bilirubin

Bilirubin adalah produk hasil pemecahan heme, yang berasal dari hemoglobin dan hemoprotein lainnya. Dalam plasma, bilirubin berikatan dengan albumin, namun ketika memasuki sel hepatosit, bilirubin terlepas dan masuk ke dalam sel tersebut. Selanjutnya, bilirubin mengalami proses konjugasi, terutama dengan asam glukuronat, dan dikeluarkan sebagai asam empedu (Anton *et al.* 2014).

Bilirubin yang tidak terkonjugasi tidak larut dalam air, sehingga tidak dapat diekskresikan melalui urin. Sebaliknya, bilirubin terkonjugasi dikeluarkan melalui empedu dan kemudian diubah menjadi urobilinogen di bagian terminal ileum. Urobilinogen ini dapat diserap kembali sebagai bagian dari sirkulasi enterohepatik sebelum akhirnya dikeluarkan melalui urin. Sebagian bilirubin terkonjugasi yang tidak diserap akan diubah menjadi urobilin dan kemudian menjadi sterkobilin, yang memberikan warna normal pada feses. Pemeriksaan terhadap produk sampingan dari degradasi heme dalam darah dan urin, serta pengamatan warna feses dapat memberikan petunjuk mengenai penyebab ikterus. Obstruksi pada sistem empedu dapat mengakibatkan feses berwarna pucat (karena berkurangnya sterkobilin) dan urin yang gelap (akibat peningkatan bilirubin terkonjugasi yang tidak dapat dikeluarkan melalui empedu, tetapi bukan urobilinogen) (Anton *et al.* 2014).

#### A. Jenis-Jenis Bilirubin

Bilirubin dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis utama, yaitu bilirubin direk dan bilirubin indirek.

- 1) Bilirubin Direk, yang sering disebut sebagai bilirubin terkonjugasi, adalah bentuk bilirubin yang larut dalam air. Ini berarti bilirubin direk dapat mudah bereaksi dalam berbagai jenis pemeriksaan laboratorium. Bilirubin ini diproduksi dihati, kemudian masuk dalam saluran empedu, dan akhirnya diekskresikan kedalam usus. Jika kadar bilirubin direk ini mengingkat, hal ini dapat menunjukkan adanya masalah dalam proses ekskresi bilirubin dihati. Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan peningkatan kadar bilirubin direk termasuk sindrom Dubin-Johnson, kolestasis (penumpukan empedu dihati), nekrosis sel hati, dan obstruksi saluran empedu. Oleh karena itu, pemeriksaan kadar bilirubin direk seringkali dilakukan untuk membantu mendiagnosis gangguan-gangguan ini (Rosida, 2016).
- 2) Di sisi lain, Bilirubin Indirek, yang juga dikenal sebagai bilirubin tak terkonjugasi, adalah bentuk bilirubin yang terikat pada protein albumin dalam darah. Berbeda dengan bilirubin direk, bilirubin indirek sulit larut dalam air, sehingga untuk melakukan pemeriksaan laboratorium, biasanya diperlukan campuran dengan pelarut seperti alkohol atau kafein agar dapat bereaksi dengan baik. Peningkatan kadar bilirubin indirek sering kali mengindikasikan adanya kondisi kesehatan tertentu, seperti hemolisis (penghancuran sel darah merah) atau masalah dalam transportasi bilirubin ke dalam sirkulasi darah. Dalam beberapa kasus, peningkatan kadar bilirubin indirek juga dapat disertai dengan gejala kelelahan jantung. Jika penyebab dari peningkatan ini berhasil diatasi, kadar bilirubin dapat kembali normal (Rosida, 2016).

### 3. Sifat Bilirubin

**Tabel 2.1 Perbedaan Bilirubin Indirek dan Direk.**

No.	Bilirubin Indirek	Bilirubin Direk
1.	Tidak dapat larut di dalam air	Dapat larut dalam air
2.	Dapat larut dalam alkohol	Tidak dapat larut di dalam alkohol
3.	Terikat oleh protein albumin	Tidak terikat oleh protein albumin
4.	Dengan reagen azo tidak bereaksi Langsung perlu accelerator	Dengan reagen Azo langsung bereaksi, tidak accelerator
5.	Tidak terdapat dalam urine	Dapat ditemukan dalam urine
6.	Bilirubin yang belum terkonjugasi	Bilirubin yang terkonjugasi
7.	Bilirubin dapat difiltrasi oleh glomerulus	Dapat difiltrasi oleh glomerulus

(Sumber : Secher. Klinis Tinjauan Hasil Laboratorium. Jakarta 2004)

### 4. Mekanisme Bilirubin

#### A. Fase Pra Hepatik

Pada fase ini, bilirubin terbentuk dari proses penghancuran sel darah merah tua atau tidak berfungsi. Setiap hari, tubuh menghasilkan sekitar 250 hingga 350mg bilirubin, dimana sekitar 70-80% dari jumlah tersebut berasal dari pemecahan hemoglobin dalam sel darah merah. Sisa 20-30% bilirubin dihasilkan dari pemecahan protein hame lainnya yang terdapat di berbagai jaringan tubuh, terutama di sumsum tulang dan hati. Proses pemecahan hemoglobin menghasilkan biliverdin sebagai produk antara, yang kemudia diubah menjadi bilirubin melalui enzim biliverdin reduktase. Proses ini umumnya terjadi dalam sel-sel sistem retikuloendotelial. Peningkatan hemolisis atau penghancuran sel darah merah dapat menyebabkan peningkatan produksi bilirubin, yang dapat menjadi masalah kesehatan jika tidak terkelola dengan baik. Bilirubin yang dihasilkan pada fase ini adalah bentuk tak terkonjugasi (tidak larut dalam air) dan harus diangkut kehati untuk diproses lebih lanjut. Dalam sirkulasi darah, bilirubin tak terkonjugasi ini terikat pada albumin, sebuah protein plasma, yang membantunya bergerah menuju hati. Penting untuk dicatat bahwa bilirubin tidak dapat melewati membran glomerulus ginjal dan kerenanya tidak muncul dalam urine. Namun, ikatan natara bilirubin dan albumin dapat

melemah dalam kondisi tertentu, seperti asidosis datau penggunaan obat-obatan tertentu (Wiwid, 2019).

#### B. Fase Intrahepatik

Setelah sampai di hati, bilirubin tak terkonjugasi diambil oleh sel-sel hati melalui proses yang dikenal sebagai uptake. Proses ini melibatkan protein pengikat tertentu, meskipun mekanisme detailnya masih belum sepenuhnya dipahami. Pengambilan bilirubin ini berlangsung melalui transportasi aktif yang cepat dan tidak melibatkan pengambilan albumin. Setelah masuk ke dalam sel hati, bilirubin tak terkonjugasi mengalami konjugasi dengan asam glukuronat untuk membentuk bilirubin konjugasi (juga dikenal sebagai bilirubin direkt). Proses konjugasi ini dikatalisasi oleh enzim mikrosomal yang disebut glukoronil-transferase. Hasil dari reaksi ini adalah bilirubin yang larut dalam air, sehingga dapat diekskresikan ke dalam bile (empedu). Dalam beberapa situasi tertentu, proses konjugasi hanya menghasilkan bilirubin monoglukorida, di mana satu molekul asam glukuronat ditambahkan pada bilirubin. Penambahan asam glukuronat kedua terjadi di saluran empedu melalui sistem enzim yang berbeda; meskipun demikian, reaksi ini tidak dianggap sebagai bagian dari proses fisiologis normal (Wiwid, 2019).

#### C. Fase Pascahepatik

Setelah konjugasi selesai, bilirubin konjugasi diekskresikan ke dalam kanalikus empedu bersama dengan zat-zat lainnya. Proses ini dapat dipengaruhi oleh anion organik lain atau obat-obatan tertentu yang bersaing untuk ekskresi. Di dalam usus, flora bakteri berperan penting dalam mengubah bilirubin menjadi stercobilinogen dan produk-produk lainnya. Sebagian besar stercobilinogen dikeluarkan ke tinja, memberikan warna coklat pada kotoran. Namun, sebagian kecil dari urobilinogen dapat diserap kembali ke dalam sirkulasi dan diekskresikan kembali melalui empedu atau ginjal. Ginjal memiliki kemampuan untuk mengeluarkan bentuk diglukoronida dari bilirubin tetapi tidak dapat mengeluarkan bilirubin terkonjugasi itu sendiri. Hal ini menjelaskan mengapa urine dapat berwarna gelap pada kondisi gangguan hepatoselular atau kolestasis

intrahepatik. Penting untuk dicatat bahwa bilirubin tak terkonjugasi memiliki kemampuan untuk melewati penghalang darah-otak dan juga dapat masuk ke dalam plasenta. Di dalam sel hati, bilirubin tak terkonjugasi mengalami proses konjugasi dengan gula melalui enzim glukuronitrerase agar menjadi larut dalam air dan siap untuk diekskresikan melalui empedu (Wiwid, 2019).



Universitas Lambung Mungkurat

**Gambar 2.2 Metabolisme Bilirubin**

## 5. Faktor- Faktor Yang Memengaruhi Hasil Pemeriksaan Bilirubin

### A. Faktor Luar

#### 1) Cahaya

Kandungan cahaya dari sinar matahari dapat memengaruhi kadar bilirubin total. Sinar Ultraviolet dapat menurunkan kadar bilirubin dengan cara bilirubin menyerap energi cahaya dalam bentuk kalor, yang mengubah bilirubin bebas yang berbahaya menjadi isomer melalui proses kimia yang dikenal sebagai fotoisomerasi. Dengan demikian, bilirubin yang awalnya tidak larut dalam air menjadi larut, sehingga mengurangi konsentrasiannya dalam serum (Puspitosari, 2013).

#### 2) Suhu Penyimpanan

Suhu Penyimpanan ialah satu diantara yang mampu berpengaruh terhadap kadar bilirubin total. Karna jika suhu tidak sesuai mampu merusak komponen komponen yang ada dalam serum. Konsentrasi bilirubin tidak akan terpengaruh jika sampel disimpan dengan benar. Sampel akan tetap

stabil pada suhu 15-20°C, pada suhu penyimpanan 2-8°C selama satu minggu, dan dapat bertahan hingga tiga bulan pada suhu -20°C. Durasi penyimpanan sampel merupakan salah satu faktor yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaan bilirubin total (Rianti, 2018).

### 3) Waktu Penyimpanan

Waktu ialah satu diantara faktor yang dapat memengaruhi terhadap kadar bilirubin total. Jika serum dibiarkan terlalu lama, hal ini dapat berdampak pada kualitas bilirubin yang ada di dalamnya (Rianti, 2018).

### 4) Tabung Penyimpanan

Tabung adalah wadah untuk menyimpan sampel yang akan diperiksa. Tabung yang digunakan adalah tabung vakum, khususnya yang memiliki tutup merah tanpa antikoagulan, untuk menampung sampel serum. Tabung ini tidak mengandung zat tambahan yang sering dipakai dalam pemeriksaan kimia, imunologi, dan serologi. Terbuat dari plastik atau kaca yang tembus cahaya, tabung ini dapat mempengaruhi konsentrasi serum/plasma. Oleh karena itu, tabung berisi sampel sebaiknya dibungkus dengan kertas gelap atau aluminium foil dan disimpan pada suhu rendah agar terhindar dari cahaya, menjaga kestabilan sampel (Rianti, 2018).

## B. Faktor Dalam

### 1) Hemolisis

Hemolisis dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan bilirubin melalui beberapa faktor. Beberapa penyebabnya meliputi inkompatibilitas golongan darah ABO, isoimunisasi Rhesus, dan defisiensi enzim G6PD. Selain itu, kondisi lain yang dapat berkontribusi adalah sferositosis herediter, infeksi yang terjadi di dalam rahim, dan polisitemia (jumlah sel darah merah yang berlebihan) (Supriyanto, 2018).

### 2) Ikterik

Peningkatan bilirubin dapat terjadi akibat ikterik obstruktif, yang terjadi akibat adanya batu empedu atau penyakit hati seperti hepatitis. Penggunaan obat-obatan tertentu, terutama antibiotik, juga dapat menyebabkan peningkatan bilirubin. Di sisi lain, penurunan kadar bilirubin dapat terjadi karena anemia defisiensi besi serta penggunaan beberapa jenis obat, seperti

barbiturat dan salisilat (misalnya aspirin). Dengan demikian, berbagai faktor baik dari kondisi medis maupun penggunaan obat dapat mempengaruhi kadar bilirubin dalam tubuh (Supriyanto, 2018).

## 6. Metode Pemeriksaan Bilirubin Total

### A. Metode Jendrassik-Grof

Prinsipnya: bilirubin bereaksi dengan asam sulfanilat yang terdiazotasi (DSA) dan membentuk senyawa azo berwarna merah. Daya serap warna dari senyawa ini dapat diukur pada panjang gelombang 578 nm untuk sampel bilirubin. Bilirubin glukuronida yang larut dalam air dapat bereaksi langsung dengan DSA, sedangkan bilirubin terkonjugasi yang terikat pada albumin hanya dapat bereaksi jika ditambahkan akselerator. Bilirubin total → Bilirubin direk + Bilirubin indirek (Ecoline Diagnostic System) (seswoyo, 2016).

### B. Metode Colorimetric Test – Dichloroaniline (DCA)

Prinsipnya: dalam larutan asam, bilirubin bereaksi langsung dengan 2,4-dichloroaniline diazotasi untuk membentuk senyawa azo yang berwarna merah. Kadar bilirubin total dapat diukur setelah penambahan reagen tersebut. Reaksi: Bilirubin + ion diazonium membentuk Azobilirubin → dalam suasana asam (Dialine Diagnostik). (seswoyo, 2016).

### C. Metode Diclorophenyl Diazonium

Prinsipnya: Bilirubin indirek yang terikat oleh albumin dibebaskan oleh adanya reagen. Bilirubin total akan bereaksi dengan 2,5-Dichlorophenyl diazonium membentuk azobilirubin yang sesuai. Absorbansi warna pada 546 m berbanding lurus dengan konsentrasi bilirubin total dalam sampel (Dilla, 2023).

## 7. Virus Hepatitis

Hepatitis adalah kondisi peradangan pada hati yang biasanya disebabkan oleh berbagai faktor termasuk infeksi virus, bakteri, atau parasit, penggunaan obat-obatan, konsumsi alkohol, serta penyakit autoimun. Berbagai jenis virus dapat menyebabkan hepatitis, termasuk virus hepatitis

A (HAV), hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV), hepatitis D (HDV), dan hepatitis E (HEV).

A. Jenis- Jenis Virus Hepatitis

1) Hepatitis A

Virus hepatitis A sangat stabil dan mampu bertahan dalam kondisi panas, kekeringan, serta pH rendah. Ini menunjukkan bahwa virus tersebut mampu bertahan di lingkungan, termasuk dalam makanan dan minuman, serta di asam lambung. Virus ini diekskresikan melalui empedu dan dikeluarkan dalam feses. Masa inkubasi virus hepatitis A berkaitan dengan kemampuannya untuk mengganggu mekanisme normal pengenalan infeksi dan sintesis interferon (IFN)-B (Anton *et al.* 2014).

2) Hepatitis B

Jenis virus DNA yang menyerang hati ini dapat menyebabkan infeksi kronis, yang mengakibatkan hepatitis kronis, sirosis, dan karsinoma hepatoseluler. Manifestasi klinis HBV bervariasi antara fase akut dan kronis dari penyakit tersebut. Pada fase akut, yang biasanya berlangsung pada 6 bulan setelah infeksi, mayoritas pasien bersifat asimptomatis atau hanya mengeluh kelelahan ringan. Namun demikian, pada beberapa kasus, dapat ditemukan ikterik subklinis maupun Klinis, atau sangat jarang dapat ditemukan hepatitis fulminan. Pada fase kronis, manifestasi klinis dapat beragam dari asimptomatis dengan abnormalitas pada pemeriksaan fungsi hati hingga hepatitis kronis, sirosis, dan karsinoma hepatoselular (Anton *et al.* 2014).

3) Hepatitis C

Virus hepatitis C (HCV) adalah infeksi kronis yang paling umum ditularkan melalui darah. Diperkirakan, sekitar 170 juta orang di seluruh dunia terinfeksi. Sekitar 75% pasien dengan infeksi akut akan berkembang menjadi infeksi kronis. Risiko pengembangan sirosis diperkirakan mencapai 1% per tahun, sehingga dalam 20 tahun, sekitar 20% penderita dapat mengalami sirosis, dan pada saat yang sama, 5% dapat berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler. (Anton *et al.* 2014).

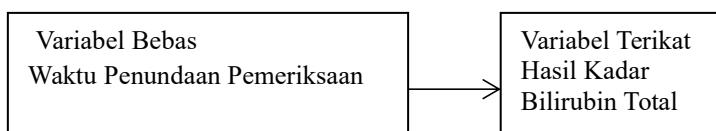
4) Hepatitis D

Virus hepatitis D (HDV) adalah agen subvira yang siklus hidupnya tergantung pada virus hepatitis B (HBV). Pada manusia, HDV tidak dapat bereplikasi tanpa keberadaan HBV, karena setidaknya diperlukan tiga protein selubung dari HBV untuk proses replikasi. Rakitan partikel HBV sangat tidak efektif dan sebagian besar dari rakitan partikel ini kosong atau tidak mengandung struktur nukleokapsid atau genom HBV. Rakitan HDV menggunakan produksi berlebih dari protein selubung ini dengan memasukkan RNA genomik HDV dan protein lainnya ke dalam partikel kosong tersebut. Ada sedikit informasi mengenai mekanisme pasti jika HDV meningkatkan cedera hati pada HBV. Namun demikian, ternyata replikasi HDV itu sendiri tidak berifat sitopatik; justru mekanisme imun (Selular maupun humorai) yang mungkin terlibat pada patogenesis cedera hati. (Anton *et al.* 2014).

### 5) Hepatitis E

Virus hepatitis E (HEV) adalah agen yang berbeda dari virus hepatitis A (HAV), yang menyebabkan epidemi dan umumnya ditularkan melalui rute enterik. Virus ini mengakibatkan hepatitis akut. Rute infeksi melalui mulut sudah jelas ditunjukkan, dengan lokasi replikasi utama belum dapat diidentifikasi, tetapi kecenderungan mengarah pada saluran usus. Virus mencapai hati, kemungkinan melalui vena porta, dan bereplikasi pada sitoplasma hepatosit. Virus dapat terus hidup pada kisaran pH seiring virus tersebut melintas melalui saluran pencernaan. (Anton *et al.* 2014).

## B. Kerangka Konsep



## C. Hipotesis

- H0 : Tidak ada pengaruh penundaan waktu pada stabilitas sampel serum terhadap kadar bilirubin total
- H1 : Terdapat pengaruh penundaan waktu pada stabilitas sampel serum terhadap kadar bilirubin total