BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Pembekuan Darah

Pembekuan darah atau koagulasi merupakan proses kimiawi saat protein-protein plasma berinteraksi untuk mengubah molekul protein plasma besar yang larut, yaitu fibrinogen menjadi gel stabil yang tidak larut yang disebut fibrin (Sacher et al, 2000). Koagulasi terjadi melalui beberapa langkah diantaranya, sebagai respon terhadap sobeknya pembuluh darah atau kerusakan sel darah itu sendiri. Rangkaian reaksi kimiawi kompleks yang melibatkan lebih dari 12 faktor pembekuan terjadi dalam darah. Hasil akhirnya adalah aktivator protrombin. Kedua, aktivator protrombin mengkatalisis pengubahan protrombin menjadi trombin, selanjutnya thrombin akan bekerja sebagai enzim untuk mengubah fibrinogen menjadi benang fibrin yang merangkai trombosit, sel darah, dan plasma untuk membentuk bekuan. Kecepatan pembentukan serta banyaknya jendalan fibrin yang terbentuk diatur oleh mekanisme inhibitor dan sistem fibrinolitik (Pramudianti, 2011).

Mekanisme pembekuan darah berlangsung secara bertahap sedemikian rupa sehingga salah satu faktor koagulasi diubah menjadi aktif diakhiri dengan pembentukan *fibrin* atau bekuan (Desmawati, 2013). Faktor koagulasi atau faktor pembekuan darah adalah protein

yang terdapat dalam darah yang berfungsi dalam proses koagulasi. Proses pembekuan darah bertujuan untuk mengatasi kerusakan vaskular sehingga tidak terjadi perdarahan berlebihan, tetapi proses pembekuan darah ini harus dilokalisir hanya pada daerah terjadinya kerusakan, tidak boleh menyebar ke tempat lain karena akan membahayakan peredaran darah (Durachim et al, 2018).

2. Serum

a. Pengertian Serum

Serum merupakan bagian cair dari darah yang tidak ditambahkan antikoagulan. Jika darah dalam tabung didiamkan selama 5-10 menit, maka darah akan membeku, kemudian dengan bantuan sentrifus darah dapat terpisah mejadi dua bagian, yaitu serum yang berwujud cairan berwarna kuning dan bekuan darah berupa padatan yang berwarna merah (Riswanto, 2013).

Serum didapatkan dari spesimen darah yang tidak diberi antikoagulan dengan cara mendiamkan darah hingga membeku sekitar 15 menit kemudia dilakukan sentrifugasi (Nugraha, 2015). Setelah disentrifugasi akan terbentuk gumpalan darah yang tidak beraturan, bila penggumpalan berlangsung sempurna maka gumpalan darah tersebut akan terlepas dari tabung dengan mudah. Selain itu terdapat bagian cair dari darah, bagian ini tidak berwarna merah karena sudah terpisah dari gumpalan seingga berwarna kuning jernih. Gumpalan darah tersebut terdiri dari unsur figuratif

darah yang telah mengalami proses penggumpalan atau koagulasi spontan, sehingga terpisah dari unsur larutan yang berwarna kuning jernih (Sadikin, 2014).

Serum menjadi sampel universal yang digunakan untuk pemeriksaan kimiawi. Bahan yang dapat diuji menggunakan serum digolongkan dalam kategori sebagai berikut (Kiswari, 2014):

1) Bahan yang memiliki fungsi dalam sirkulasi diantaranya albumin, kalsium, magnesium, fosfor, trigliserida, kolesterol, hormone, vitamin, glukosa, natrium, kalium, klorida, bikarbonat, protein total, folat, B12, protein.
2) Metabolit, merupakan produk sisa yang tidak berfungsi dan dalam proses pengeluaran diantarnya: ammonia, bilirubin, urea, kreatinin, asam urat.
3) Bahan yang dikeluarkan dari sel akibat kerusakan sel dan kelainan permeabilitas atau kelainan poliferasi sel
4) Obat dan zat toksik seperti antikejang, salisilat, alkohol, antibiotik, obat jantung, obat antiasma dan zat lain yang disalah gunakan.

Pemakaian serum sebagai pengganti plasma juga mencegah pencemaran spesimen oleh antikoagulan yang mungkin mempengaruhi tes. Serum telah menjadi sampel yang hampir secara universal digunakan untuk pemeriksaan kimiawi (Sacher and McPherson, 2004).

b. Pembuatan serum

Serum adalah darah yang dimasukkan kedalam wadah dan dibiarkan dibiarkan selama 15 hingga membeku dan mengalami retraaksi akibat dari terperasnya cairan dari dalam bekuan kemudian disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit (Pearce, 2004).

Serum yang dibuat sesuai prosedur menurut Permenkes RI Nomor 43 Tahun 2013 adalah sebagai berikut:

1) Darah dibiarkan membeku terlebih dahulu pada suhu kamar selama 20-30 menit, kemudian disentrifus 3000 rpm selama 5-15 menit.
2) Serum dipisahkan dalam waktu 2 jam setelah pengambilan spesimen
3) Serum yang baik tidak tampak warna merah dan keruh (lipemik)

Pemisahan serum dari bekuan jika terlambat akan mengakibatkan perubahan konsentrasi jika dibiarkan pada suhu ruang dalam waktu yang cukup lama karena analit yang memiliki konsentrasi yang lebih tinggi dalam sel akan mengalami kebocoran di area sekeliling sel dan menyebabkan hasil pemeriksaan yang salah. Kadar albumin menjadi tidak stabil setelah 6 jam apabila serum tidak segera dipisahkan dari bekuan darah, hal ini disebabkan karena terjadinya hemokonsentrasi pada spesimen (Kiswari, 2014).

Hemokonsentrasi dapat terjadi apabila ada pergerakan air ke dalam sel dan unsur yang lebih besar berada pada serum, sehingga serum menjadi lebih jenuh. Serum yang jenuh akan menyebabkan peningkatan pada hasil pemeriksaan albumin (Lieseke et al, 2017).

3. Protein Total

Protein total merupakan semua jenis protein yang terdapat dalam serum atau plasma yang terdiri dari albumin (60%) dan globulin (40%) (Nurfahmi, 2014). Protein dalam tubuh yang berbentuk globular disebut protein globular. Protein globular diklasifikasikan berdasarkan sifat kimiawi yaitu albumin dan globulin. Albumin merupakan protein utama yang memiliki struktur sederhana dengan jumlah sedikit di dalam sel, sedangkan globulin merupakan protein sederhana dengan jumlah banyak di dalam plasma dan sel (Handayani, 2013).

4. Albumin

a. Pengertian Albumin

Albumin adalah protein plasma paling banyak dalam tubuh manusia yaitu sekitar 50-60% dari protein serum yang terukur. Albumin tersusun atas rantai polipeptida tunggal dan terdiri dari 585 asam amino. Molekul albumin memiliki 17 ikatan disulfida yang menghubungkan asam-asam amino yang mengandung sulfur. Molekul albumin berbentuk elips sehingga bentuk molekul seperti

itu tidak akan meningkatkan viskositas plasma dan terlarut sempurna (Hasan, 2008).

Albumin diproduksi dengan kecepatan 19-12 gram/hari dihati. Kondisi katabolik akan meningkatkan penghancuran albumin menyebabkan hipoalbuminemia yang dipacu oleh stress. Kadar albumin sangat dipengaruhi oleh hisdrasi tubuh (Soemantri, 2009).

Molekul albumin tidak memiliki karbohidrat dan tidak disimpan di parenkim hati serta mempunyai waktu paruh 15-19 hari. Kadar albumin yang disintesis di hati bergantung dari asupan protein. Albumin dalam jumlah sedikit difiltrasi oleh glomerulus dan diarbsrobsi oleh sel-sel tubulus proksimal yang seelanjtnya didegradasi oleh enzim-enzim lisosom menjadi fragmen, kemudian dikembalikan ke sirkulasi dengan berat molekul yang lebih rendah. Albumin ddigunakan sebagai paramter pemantauan dan perawatan, baik pada pasien dialysis maupun transplantasi ginjal (Ferdy, 2011)

Albumin dalam peredaran darah sebagai penentu tekanan onkotik plasma darah, apabila terjadi penurunan konsentrasi albumin dalam sirkulasi menyebabkan pergeseran cairan dari ruang intravaskular ke ruang ekstravaskular. Beberapa mekanisme berbeda dapat menyebabkan penurunan kadar albumin atau hipoalbuminemia. Penyebab yang tersering adalah penurunan produksi albumin yang disintesis di hati, pada penyakit hati yang parah seperti sirosis yang mungkin disebabkan oleh penyalahgunaan

alkohol, gangguan penimbunan besi, hepatitis kronis atau reaksi obat, kapasitas sel – sel parenkim hati ini membentuk protein dapat turun secara derastis. Dalam keadaan seperti ini pemeriksaan diagnostik dan prognostik yang utama adalah pengukuran konsentrasi albumin serum (Murray *et al.*, 2012).

b. Fungsi Albumin

Fungsi dan peran albumin dalam tubuh antara lain:

1) Albumin sebagai pengikat dan pengangkut

Albumin cenderung akan mengikat lemah dan reversibel pada partikel yang bermuatan negatif dan positif, berfungsi sebagai pembawa dan pengangkut molekul metabolit dan obat. Walaupun terdapat banyak teori tentang pentingnya albumin sebagai pengangkut dan pengikat protein, tetapi masih sedikit mengenai perubahan yang terjadi pada pasien dengan hipoalbuminemia.

2) Efek antikoagulan albumin

Albumin memiliki efek terhadap pembekuan darah. Kerjanya seperti heparin karena memilki persamaan struktur molekul. Heparin memiliki muatan negatif pada gugus sulfat yang berikatan antitrombin III yang memilki muatan positif, sehingga menimbulkan efek

antikoagulan begitu juga albumin serum yang bermuatan negatif.

3) Albumin sebagai buffer

Albumin berfungsi sebagai buffer dengan adanya muatan sisa dan molekul albumin dan jumlahnya relatif banyak dalam plasma. Albumin bermuatan negatif dalam derajat keasaman normal dan berperan dalam pembentukan gugus anion yang dapat mempengaruhi status asam basa. Kondisi alkalosis metabolik terjadi jika kadar albumin menurun, penurunan albumin 1 g/dl akan meningkatkan kadar bikarbonat 3,4 mmol/L dan produksi basa >3,7 mmol/L serta penurunan anion 3 mmol/L.

4) Efek antioksidan albumin

Albumin pada serum berperan untuk mencegah suatu keadaan neurotoksik oxidant stress yang diinduksi oleh hidrogen peroksida atau copper, asam askorbat yang teroksidasi akan menghasilkan radikal bebas.

5) Albumin berfungsi menjaga integritas mikrovaskuler sehingga mencegah masuknya bakteri usus ke dalam pembuluh darah, sehingga terhindar dari peritonitis bakterialis spontan (Rivai, 2009)

c. Sintesis Albumin

Albumin didistribusikan dalam plasma secara vaskuler dan secara ekstravaskuler dalam kulit, otot dan beberapa jaringan lain. Sintesa albumin dalam sel hati dilakukan di dua tempat yaitu pada polisom bebas dimana dibentuk albumin untuk keperluan intravaskuler dan poliribosom yang berkaitan dengan retikulum endoplasma dimana dibentuk albumin untuk didistribusikan ke seluruh tubuh. Sintesa albumin dapat dipengaruhi beberapa faktor, yaitu nutrisi terutama asam amino, hormon dan adanya suatu penyakit. Asam amino yang dapat merangsang terjadinya sintesa albumin, lisin, fenilalanin, treonin adalah triptofan, arginin, ornitin dan prolin. Hormon yang dapat merangsang sintesa albumin adalah tiroid, hormon pertumbuhan, insulin, adrenokortikotropik, testoteron dan korteks adrenal. Sintesa albumin dapat terhambat oleh adanya alkohol serta adanya suatu penyakit yang mengakibatkan gangguan sintesa albumin seperti pada seseorang penderita penyakit hati kronis, ginjal, dan kekurangan gizi seperti kwashiorkor (Murray et al., 2008).

Kecepatan sintesis albumin pada orang sehat sebesar 12-25 gram/hari. Hanya 20- 30% hepatosit yang memproduksi albumin pada keadaan normal (Evans, 2002). Sintesis albumin hanya berlangsung di hati. Albumin manusia pada awalnya dikode oleh gen ALB yang diperlukan untuk sintesis pre-proalbumin dalam hati.

Kemudian pre proalbumin diubah menjadi proalbumin,yang merupakan bentuk intraseluler utama dari albumin. Aparatus golgi setelah disintesis dari hepatosit manusia menghilangkan urutan 6 asam amino dari rantai peptida proalbumin, untuk menyelesaikan sintesis albumin, yang kemudian disekresikan (Puteh, 2013).

d. Transport Albumin

Konsentrasi albumin tertinggi terdapat di dalam sel hati, yaitu berkisar antara 200-500 mcg/g jaringan hati. Albumin dalam plasma (kompartemen intravaskuler) dapat ditransfer melalui cara berikut:

1) Langsung dari dinding sel hati ke dalam sinusoid
2) Melewati ruang antar sel hati dan dinding sinusoid kemudian ke saluran limfe hati yaitu duktus torasikus dan akhirnya ke dalam kompartemen intravaskuler. Hanya albumin dalam plasma (intravaskuler) yang mempertahankan volume plasma dan mencegah edema, sedangkan albumin ekstravaskuler tidak berperan (Evans, 2002).

e. Degradasi Albumin

Degradasi albumin total pada orang dewasa dengan berat 70 kg adalah sekitar 14 gram/hari atau 5% dan pertukaran protein seluruh tubuh per hari, albumin dipecah di otot dan kulit sebesar 40-60%, di hati 15%, ginjal sekitar 10%, dan 10% sisanya merembes ke

dalam saluran cerna melalui dinding lambung. Produk degradasi akhir berupa asam amino bebas. Pada orang sehat kehilangan albumin adalah melalui urin dan biasanya minimal tidak melebihi dari 10-20 mg/hari karena hampir semua yang melewati membran glomerolus akan diserap kembali (Evans, 2002).

f. Nilai Normal Albumin

Nilai rentang untuk usia dewasa adalah 3,5 – 5,2 g/dL atau 35 – 52 g/L atau setelah dikalikan faktor konfersi 507 – 756 μmol/L (Diasys, 2014). Nilai rentang kadar albumin pada kriteria lainnya dijelaskan pada tabel 1.

Tabel 1. Nilai Normal Kadar Albumin

Usia	Kadar Albumin
Dewasa	3,5 – 5,0 g/dl
Anak	4,0 – 5,8 g/dl
Bayi	4,4 – 5,4 g/dl
Bayi baru lahir	2,9 – 5,4 g/dl

Sumber: Kee, 2007

g. Tinjauan Klinis

1) Hipoalbuminemia

Hipoalbuminemia sebagai akibat dari peningkatan pengeluaran albumin terjadi pada gagal ginjal yang disertai proteinuria, pada luka bakar dengan protein keluar melalui permukaan tubuh yang terkelupas, dan pada penyakit saluran cerna. Hipoalbuminemia dapat diartikan sebagai suatu keadaan

dimana kadar albumin dalam darah lebih rendah dari normal, yaitu kurang dari 3,5 g/dl (Sacher, et al., 2012).

Penyakit atau kondisi yang sering menyebabkan hipoalbuminemia:

a) Berkurangnya sintesis albumin dikarenakan oleh radang menahun, kerusakan sel hati, kelainan genetik malnutrisi, sindrom malabsorpsi.
b) Peningkatan ekskresi disebabkan oleh nefrotik sindrom, luka bakar yang luas dan penyakit usus
c) Katabolisme meningkat disebabkan oleh luka bakar luas, keganasan yang meluas faktor berganda: sirosis hati, kehamilan dan gagal jantung kongesti (Sacher, et al., 2012).

2) Hiperalbuminemia

Peningkatan kadar albumin dalam serum disebut hiperalbuminemia. Hiperalbuminemia merupakan suatu keadaan yang jarang ditemukan. Hiperalbuminemia sering dijumpai pada seseorang yang mengalami dehidrasi akut dan syok. Selain itu, hiperalbuminemia juga dapat disebabkan karea penerapan diet tinggi protein dan penggunaan tourniquet dalam waktu yang lama ketika proses pengambilan darah. hiperalbuminemia dikaatakan jika kadar albumin serum >5,5

gram/dl dengan kadar albumin serum normal yaitu 3,5-5,5 g/dl (Susetyowati *et al*., 2017).

h. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar Albumin

Kadar albumin dalam darah dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:

1) Makanan

Komponen gizi yang terdapat dalam makanan yang dimakan berfungsi untuk menyusun terbentuknya albumin, yaitu zat besi dan protein. Asupan protein makanan serta zat – zat gizi esensial lainnya harus juga mencukupi agar sel – sel hati dapat membentuk albumin dalam jumlah besar.

2) Fungsi hati dan ginjal

Sel – sel hati akan mengeluarkan albumin dalam jumlah besar untuk memenuhi kebutuhan albumin dalam tubuh. Fungsi hati yang tidak baik akan mengganggu proses sintesis albumin. Ginjal mempunyai 3 fungsi penting yaitu, filtrasi, reabsorbsi dan ekskresi. Jika salah satu atau semua fungsinya terganggu maka kebutuhan tubuh akan albumin juga akan terganggu (Sacher et al., 2012).

3) Penyakit

Sintesa albumin mengalami penurunan pada berbagai macam penyakit terutama pada penyakit hati. Plasma pasien dengan penyakit hati sering menunjukkan penurunan rasio

albumin terhadap globulin. Pembentukan albumin mengalami penurunan relatif dini pada kondisi – kondisi malnutrisi protein, misalnya kwashiorkor (Murray *et al.*, 2012).

5. Kepentingan Klinis Pemeriksaan Albumin

Albumin memiliki peran penting dalam kesehatan dan penyakit, albumin sebagai penyumbang utama tekanan onkotik yang mengikat molekul endogen dan eksogen, koagulasi menengahi dan membantu untuk mempertahankan permeabilitas mikrovaskular normal dibidang kesehatan, tingkat sintesis di pengaruhi secara dominan oleh tekanan onkotik. Ketika tekanan oknotik menurun, akan meningkatkan sintesis albumin sehingga peradangan berkurang. Sintesis sebanyak 90% sitokin inflamasi asam amino untuk meningkatkan sintesis akut protein fase penting dalam proses inflamasi, dan jauh dari sintesis albumin. Tinggi ataupun rendahnya kadar albumin dalam darah sangat mempengaruhi kesehatan, oleh karena itu sangat dibutuhkan pemeriksaan albumin dalam darah untuk mengetahui tingkat kesehatan yang dipengaruhi kadar albumin dalam darah.

Serum albumin adalah enzim transaminase yang di hasilkan oleh sel-sel hati. Jika sel-sel hati rusak, seperti pada kasus hepatitis atau sirosis, seringkali enzim ini meningkat, maka dengan hasil tes laboratorium keduanya dianggap memberi gambaran adanya gangguan hati. Karena hati memiliki multifungsi yang berkaitan dengan

metabolisme, maka pemeriksaan fungsi hati meliputi berbagai pemeriksaan antara lain kimia klinik (Hardjoeno, 2007).

6. Metode Pemeriksaan Albumin

a. Metode Biuret

Albumin dipisahkan dengan menggunakan natrium sulfit 25% dan eter terlebih dahlu kemudian disentrifugasi. Endapan atas dibuang dan ndapan bawah ditambahkan pereaksi biuret. Pengukuran serapan cahaya komplek akan berwarna ungu.

b. Metode Elektroforesis Protein

Prinsip pemeriksaan metode elektroforesis protein yaitu serum yang diletakkan dalam suatu media buffer kemudian dialiri listrik maka fraksi protein akan terpisah atas dasar besar kecilnya berat molekul masing-masing protein.

c. BCG (*Bromcressol green*)

Prinsip pemeriksaan metode BCG yaitu serum ditambahkan pereaksi albumin akan berubah warna menjadi hijau, kemudian diperiksa pada spektrofotometer. Intensitas warna hijau ini menunjukkan kadar albumin pada serum (Soebrata, 2007). BCG merupakan zat warna dari *triphenylmethane family* (*triarylmethane dyes*) yang digunakan sebagai petunjuk pH dan sebagai *tracking dye* untuk elektroforesis gel agarose DNA (Ilmiah et al., 2014).

7. Persyaratan Sampel Pemeriksaan

Sampel untuk pemeriksaan di laboratorium tidak boleh mengalami hemolisis, ikterik maupun lipemik karena keadaan sampel atau serum yang tidak ideal dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan. Serum hemolisis adalah serum yang berwarna kemerahan disebabkan oleh pecahnya membran sel eritrosit sehingga hemoglobin keluar, hal ini dapat mengganggu pembacaan spektrofotometer (Kahar, 2017). Hemolisis dapat diketahui secara visual maupun semiotomatis. Secara visual hemolisis dapat dilihat dengan adanya warna merah pada plasma atau serum, sedangkan secara semiotomatis hemolisis dapat diukur dengan spektrofotometer (Adiga dkk, 2016).

Serum lipemik adalah serum yang berwarna keruh, putih seperti susu disebabkan oleh peningkatan konsestrasi lipoprotein (Nikolac 2013). Lipemik dapat mengganggu pemeriksaan yang menggunakan fotometri karena sampel terdapat warna atau kekeruhan, sehingga dapat menyebabkan hasil pemeriksaan tinggi palsu atau rendah palsu.

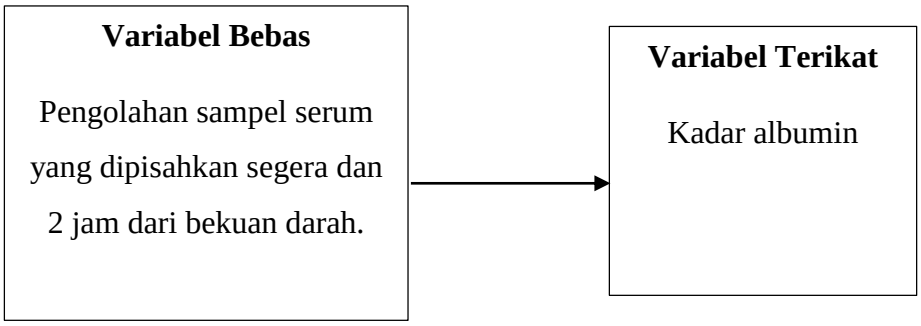
Serum ikterik merupakan serum yang berwarna kuning coklat.Serum ikterik disebabkan karena adanya hiperbilirubinemia .Hiperbilirubinemia adalah peningkatan kadar bilirubin dalam darah.Serum ikterik dapat mempengaruhi hasil pengukuran menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 400 – 500

nm, hal tersebut dapat terjadi karena warna kuning coklat dari spesimen serum ikterik, sehingga menganggu penyerapan cahya bahkan tidak mampu dibaca oleh spektrofotometer (Depkes RI, 2010).

B. Landasan Teori

Pemeriksaan albumin dapat menggunakan sampel serum atau plasma, namun serum paling sering menjadi pilihan karena kepraktisan dalam pengumpulan dan penanganan. Sampel serum yang diperoleh harus segera diperiksa, karena stabilitas sampel dapat berubah. Pemisahan serum dilakukan paling lambat dalam waktu 2 jam setelah pengambilan spesimen. Idealnya semua pengujian harus dilakukan dalam waktu kurang dari 2 jam setelah pengumpulan spesimen. Sampel serum harus segera diproses dalam waktu 2 jam karena sampel masih stabil dan untuk mencegah kesalahan hasil pemeriksaan. Sampel serum yang tidak segera dipisahkan dari bekuan darah menghasilkan peningkatan palsu terhadap albumin. Perubahan ini disebabkan pergerakan air ke dalam sel yang menyebabkan hemokonsentrasi. Albumin yang ditemukan menjadi tidak stabil setelah 6 jam, bila serum tersebut tidak dipisahkan dari bekuan darah.

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 1. Hubungan Antar Variabel

D. Pertanyaan Penelitian

Apakah ada pengaruh jeda waktu pada pemisahan serum yang dilakukan segera dan 2 jam pada pemeriksaan kadar albumin.