

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Hepar

a. Pengertian Hepar

Hepar atau hati adalah organ sentral dalam metabolisme di tubuh, merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia dengan berat kurang lebih 1,5 kilogram atau kurang lebih 2% berat tubuh total. Hati terletak pada bagian dalam rongga perut sebelah kanan, dibawah diafragma dan berperan sebagai alat sekresi (Abata, 2014). Hati menerima 1500 ml darah permenit, atau sekitar 28% dari curah jantung, agar dapat melaksanakan fungsinya. Hati melakukan berbagai proses metabolik terhadap konstituen-konstituen darah yang mengalir kepadanya sebagai produk sisa atau zat gizi, dan sebaliknya banyak aktifitas hati secara langsung tercermin dalam beberapa zat yang beredar dalam darah dan juga terdapat dicairan tubuh lain (Sacher R.A,2004).

Hati keseluruhan terdiri dari ribuan lobulus, aliran darah diatur demikian sehingga tiap lobulus dimasuki dari bagian perifer kemudian menyusup ke tengah lobulus melalui sinusoid dan akhirnya berkumpul dalam vena centralis, dalam sinusoid dan sel – sel hati yang membatasi sinusoid bersentuhan erat sehingga

pertukaran zat dalam darah sinusoid dan hepatosit menjadi maksimal (Sacher R.A,2004).

b. Fungsi Hepar

Fungsi dasar hati dapat dibagi menjadi 4 yaitu fungsi vaskuler, fungsi metabolisme, fungsi sekresi ekskresi dan fungsi pertahanan tubuh. Fungsi hati diatas dapat dijelaskan sebagai berikut :

- 1) Fungsi vaskuler, yaitu menyimpan dan menyaring darah
- 2) Fungsi metabolik, yaitu membantu metabolisme glukosa, membantu proses pencernaan, absorpsi lemak dan vitamin yang larut dalam lemak.
- 3) Fungsi sekresi ekskresi, diantaranya membentuk empedu dan mengekskresikannya ke usus, juga mensekresikan bilirubin, kolesterol, dan garam – garam empedu.
- 4) Fungsi pertahanan tubuh, yaitu detoksifikasi bahan-bahan beracun, fagositosis dan pembentukan antibodi.

c. Siklus hati

Siklus yang terjadi di hati ada tiga macam yaitu siklus hepatic, siklus intra hepatic dan siklus ekstra hepatic.

1) Siklus hepatic

Siklus hepatic dimulai dari penghancuran sel darah merah oleh sel retikuloendotel. Heme yang terbentuk mengalami oksidasi dengan melepaskan karbonmonoksida dan besi

menjadi biliverdin. Biliverdin tereduksi menjadi bilirubin tak terkonjugasi. Bilirubin indirek ini kemudian berikatan dengan albumin dan berdifusi ke dalam sel hati (Rosida Azma,2016).

2) Siklus intra hepatic

Siklus intra hepatic adalah terbentuknya bilirubin terkonjugasi di dalam hati. Bilirubin ditransfer melalui membran sel ke dalam hepatosit, sedangkan albumin tidak. Bilirubin akan terikat pada ligandin, yang ada dalam hepatosit. Proses yang terjadi di dalam hepatosit adalah konjugasi lanjut dari bilirubin menjadi bilirubin diglukoronid dengan bantuan enzim uridin difosfat-glukoronid transferase (UDPG-T). Konjugasi bilirubin yang menjadi bilirubin direk larut dalam air kemudian terjadi ekskresi segera ke sistem empedu kemudian ke usus (Mathindas,2013).

3) Siklus ekstra hepatic

Siklus ekstra hepatic adalah siklus absorpsi, konjugasi, ekskresi, dekonjugasi dan reabsorpsi yang terjadi pada bilirubin setelah keluar dari hati. Bilirubin diekskresikan ke dalam empedu dan masuk ke dalam usus kemudian direduksi menjadi tetrapirrol yang tak berwarna oleh mikroba di usus besar. Dekonjugasi sebagian terjadi di dalam usus kecil proksimal melalui kerja bakteri usus β -glukoronidase. Bilirubin tak terkonjugasi ini dapat diabsorpsi kembali dan masuk ke dalam

sirkulasi sehingga meningkatkan bilirubin total dan sebagian lain membentuk urobilinogen yang keluar dalam tinja (sterkobilinogen), serta ada sebagian yang masuk kesirkulasi ginjal dan diekskresi bersama urine (urobilin) (Mathindas,2013).

2. Bilirubin

a. Pengertian Bilirubin

Bilirubin merupakan hasil penguraian hem yang sebagian besar (85-90%) dari penguraian hemoglobin dan sebagian kecil (10-15%) dari penguraian mioglobin dan pemecahan sitokrom jaringan (Sacher dan McPherson, 2004). $1-2 \times 10^8$ eritrosit dihancurkan setiap jam pada kondisi fisiologis orang dewasa sehat, sehingga dalam 1 hari seorang dengan berat badan 70 kg mempertukarkan sekitar 6 gram hemoglobin. Hemoglobin akan terurai menjadi globin dan hem. Globin akan diurai menjadi asam-asam amino pembentuknya yang kemudian dapat digunakan kembali sedangkan hem akan terurai menjadi bilirubin terutama di sel retikuloendotel hati, limpa dan sumsum tulang (Murray dkk., 2009).

b. Jenis-jenis bilirubin

Menurut Sacher dan McPherson (2004) bilirubin dibagi menjadi dua, antara lain:

- 1) Bilirubin direk (bilirubin terkonjugasi) adalah bilirubin yang tidak berikatan dengan protein albumin dan terkonjugasi dengan asam glukoronat di dalam hati. Bilirubin ini dapat larut dalam air sehingga ditemukan dalam urine.
 - 2) Bilirubin indirek (bilirubin tak terkonjugasi) adalah bilirubin yang berikatan dengan protein albumin dan belum terkonjugasi dengan asam glukoronat di dalam hati. Bilirubin ini tidak larut dalam air dan tidak ditemukan dalam urine.
- c. Metabolisme bilirubin

Bilirubin adalah metabolit utama hem. Sekitar 250-350 mg bilirubin diproduksi setiap hari pada orang dewasa sehat. Hemoglobin dari sel darah merah tua dipecah menjadi hem dan globin dalam makrofag terutama di limfa, sumsum tulang dan hati. Cincin porfirin hem dioksidasi oleh enzim heme oksigenase membentuk pigmen hijau yaitu biliverdin, melepaskan zat besi dalam bentuk ferri (Fe_3) dan melepaskan karbon monoksida (CO). Biliverdin kemudian direduksi menjadi pigmen kuning yang disebut bilirubin oleh enzim biliverdin reduktase (McPherson dan Pincus, 2011).

Bilirubin yang terbentuk memiliki sifat tidak larut dalam air disebut juga bilirubin tidak terkonjugasi. Bilirubin ini masuk dalam sirkulasi darah berikatan dengan albumin. Bilirubin indirek diangkut dari sel retikuloendotel ke hati kemudian memasuki

hepatosit. Hepatosit melepas bilirubin dari albumin. Bilirubin masuk dalam retikulum endoplasma halus kemudian dikonjugasikan dengan asam glukoronat yang dikatalisis oleh enzim glukoronil transferase menjadi bilirubin glukoronida yang bersifat larut dalam air disebut juga bilirubin terkonjugasi (McPherson dan Pincus, 2011).

Bilirubin terkonjugasi masuk ke saluran empedu dan diekskresikan ke dalam usus. Bilirubin di dalam usus diuraikan oleh flora usus menjadi urobilinogen yang tidak berwarna, larut air dan mudah teroksidasi menjadi urobilin yang memberi warna pada urin. Sebagian besar urobilinogen dapat diubah menjadi sterkobilin yang diekskresikan melalui feses dan menyebabkan warna coklat tua pada feses. Sebagian kecil dari urobilinogen direabsorpsi dari usus melalui jalur enterohepatik yang kemudian oleh darah vena porta dibawa kembali ke hati. Urobilinogen yang mengalami daur ulang diekskresikan ke dalam empedu dan sebagian dibawa oleh sirkulasi sistemik ke ginjal untuk diekskresikan bersama urin (Sacher dan McPherson, 2004).

d. Pemeriksaan Kadar Bilirubin Total

Pemeriksaan kadar bilirubin total bertujuan untuk memantau kadar bilirubin yang dikaitkan dengan ikterik dan memastikan adanya gangguan fungsi hati (Kee, 2007). Pemeriksaan bilirubin total menggunakan metode Jendrassik-

Grof secara fotometri dengan bahan pemeriksaan berupa serum (Diasys, 2015).

Prinsip pemeriksaan bilirubin total adalah menggabungkannya dengan diazotasi asam sulfanilat setelah penambahan kafein, natrium benzoat dan natrium asetat. Azobilirubin yang berwarna biru terbentuk dalam larutan Fehling II yang bersifat basa. Senyawa biru ini dapat juga ditentukan secara selektif dengan timbulnya warna kuning menggunakan fotometri pada panjang gelombang 578 nm. Bilirubin direk diukur sebagai warna merah azo pada panjang gelombang 546 nm menggunakan metode *Schellong* dan *Wande* tanpa penambahan alkali. Bilirubin indirek dihitung dari kadar bilirubin total dikurangi kadar bilirubin direk (Diasys, 2015).

e. Faktor- Faktor yang Mempengaruhi Stabilitas Kadar Bilirubin Total

Berdasarkan faktor yang mempengaruhi hasil kadar bilirubin total dapat dibagi menjadi dua yaitu, faktor dari luar dan faktor dari dalam.

1) Faktor dari luar

a) Spesimen darah yang terpapar cahaya matahari

Paparan cahaya matahari terhadap spesimen dapat menyebabkan bilirubin teroksidasi menjadi biliverdin, sehingga menyebabkan kadar bilirubin dalam plasma

mengalami penurunan. Pemeriksaan bilirubin dapat dilakukan ditempat gelap pada suhu rendah dan menggunakan tabung atau botol yang dibungkus kertas gelap atau aluminium foil supaya proses *denaturasi* protein terhambat dan kadar bilirubin total tetap stabil.

b) Suhu penyimpanan spesimen

Suhu merupakan faktor penting untuk pemeriksaan bilirubin total karena suhu mampu menjaga kestabilan plasma dan juga merusak komponen dalam plasma jika suhu tinggi. Berdasarkan reagen Diasys Diagnostic suhu penyimpanan 20-25⁰C plasma stabil selama 1 hari, pada suhu 4-8⁰C plasma stabil selama 7 hari sedangkan pada suhu -20⁰C plasma stabil selama 6 bulan.

2) Faktor dari dalam

a) Spesimen hemolisis yang disebabkan karena adanya penyakit anemia hemolitik, infeksi, sepsis, meningitis, asidosis dan sferositiesis herediter dapat mengakibatkan peningkatan kadar bilirubin total. Hemolisis in vitro dapat menyebabkan pembentukan warna azo terhambat akibat aktivitas pseudoperoxidase dari hemoglobin, sehingga kadar bilirubin menurun (Koseoglu dkk., 2011).

b) Spesimen yang lipemik dapat menyebabkan penyerapan cahaya terganggu saat melewati sampel pada tes

spektrofotometri, apabila terdapat plasma lipemik maka blanko pemeriksaan menggunakan sampel.

- c) Pengaruh penggunaan obat tertentu seperti antibiotik, diuretik, isoniazid (INH), sulfonilamid, steroid, vitamin A, C, K dapat meningkatkan kadar bilirubin total serta penggunaan aspirin, penisilin dan kafein dapat menurunkan kadar bilirubin total.

Berdasarkan penjelasan diatas tentang faktor yang mempengaruhi bilirubin, sehingga dalam pemeriksaan perlu penanganan sampel yang berkualitas salah satunya menjaga kualitas sampel, oleh karena itu perlu pengendalian terhadap pemeriksaan dengan menghindari faktor faktor agar mendapatkan hasil-hasil yang akurat dan dapat di percaya

f. Nilai Rujukan Bilirubin Total

Tabel 1. Nilai Rujukan Bilirubin Total

Kategori	Keterangan	Nilai Rujukan	
		Konvensional	Satuan Internasional
Dewasa	-	0,1-1,2 mg/dL	1,7-21 μ mol/L
Anak-anak	>1 bulan	0,2-1,0 mg/dL	3,4-17 μ mol/L
	24 jam	<8,8 mg/Dl	<150 μ mol/L
Bayi baru lahir	2 hari	1,3-11,3 mg/dL	22-193 μ mol/L
	3 hari	0,7-12,7 mg/dL	12-217 μ mol/L
	4-6 hari	0,1-12,6 mg/dL	1,7- 216 μ mol/L

Sumber : Dyasis, 2015.

g. Kelainan Kadar Bilirubin Total

Kadar bilirubin total lebih besar dari 2 mg/dl (34 μ mol/L) menyebabkan diskolorasi kuning pada kulit, sklera dan membran mukosa yang disebut ikterus atau *jaundice* (Ganong, 2008). Hiperbilirubinemia terjadi karena produksi bilirubin berlebih dan tidak dapat diekskresikan atau disebabkan kerusakan hati sehingga tidak dapat mengekskresikan bilirubin yang diproduksi dalam jumlah normal. Obstruksi saluran ekskresi hati dengan menghambat ekskresi bilirubin tanpa adanya kerusakan hati juga menyebabkan hiperbilirubinemia (Murray dkk., 2009).

1) Hiperbilirubinemia tak terkonjugasi

Hiperbilirubinemia tak terkonjugasi dibagi menjadi dua yaitu hiperbilirubinemia tak terkonjugasi prahepatik dan hiperbilirubinemia hepatic. Hiperbilirubinemia tak terkonjugasi prahepatik terjadi akibat peningkatan produksi bilirubin pada keadaan hemolisis, sedangkan hiperbilirubinemia tak terkonjugasi hepatic terjadi akibat konjugasi bilirubin terganggu akibat kelainan hati dan defisiensi enzim glukoronil transferase (Murray dkk., 2009). Hiperbilirubinemia tak terkonjugasi terjadi pada penyakit anemia hemolitik, sindrom crigler-najjar tipe I dan II, sindrom gilbert dan ikterus fisiologis neonatus (Burtis dkk., 2012).

2) Hiperbilirubinemia terkonjugasi

Hiperbilirubinemia terkonjugasi dibagi menjadi dua yaitu hiperbilirubinemia terkonjugasi hepatic dan hiperbilirubinemia terkonjugasi posthepatik. Hiperbilirubinemia terkonjugasi hepatic terjadi akibat obstruksi intrahepatik pada penyakit hepatitis dan sirosis hati. Hiperbilirubinemia terkonjugasi posthepatik disebabkan oleh obstruksi duktus empedu ekstrahepatik, karsinoma kandung empedu dan batu empedu (Sacher dan McPherson, 2004).

3. Bahan Pemeriksaan

Jenis spesimen yang digunakan untuk pemeriksaan bilirubin total yaitu serum dan plasma.

a. Serum

Serum adalah bagian cair darah yang tidak mengandung sel-sel darah dan faktor – faktor pembekuan darah. Serum didapat dari spesimen darah yang tidak ditambahkan antikoagulan, sehingga darah akan membeku dalam waktu 15-30 menit (Nugraha, 2015). Serum normal tidak mengandung fibrinogen, protrombin, faktor XII, XI, IX dan VII. Apabila proses koagulasi berlangsung secara abnormal serum dapat mengandung sisa fibrinogen dan produk pemecahan fibrinogen atau protrombin yang belum dikonversi (Sacher dan McPherson, 2004).

b. Plasma

Plasma darah adalah adalah komponen darah berbentuk cairan berwarna kuning yang menjadi medium sel (Yuni, 2015). Plasma darah sudah tidak mengandung sel – sel darah tetapi mengandung faktor –faktor pembekuan darah (Nugraha, 2015). Plasma darah didapatkan dengan mencegah proses penggumpalan darah dengan cara menambahkan senyawa tertentu yang umum dinamai antikoagulan (Sadikin, 2001).

4. Tabung Vakum (*Vacutainer Tube*)

Tabung vakum merupakan tabung hampa udara sehingga saat pengambilan darah akan menyedot sendiri dengan gaya vakum tabung. Tabung vakum terbuat dari kaca atau plastik bening dengan berbagai ukuran volume (Dickinson, 2014). Ukuran volume tabung vakum disesuaikan dengan volume sampel yang diinginkan, jenis pemeriksaan, jenis sampel darah (vena atau kapiler), usia pasien dan kondisi vena pasien (Riswanto, 2013).

Tabung vakum akan terisi darah secara otomatis karena ada tekanan negatif di dalamnya. Besarnya tekanan negatif telah diukur secara tepat oleh produsen sehingga tabung akan menarik volume tepat sejumlah darah yang ditunjukkan pada label untuk mencapai volume tersebut. Bila tabung kehilangan semua atau sebagian dari tekanan negatifnya maka akan gagal dalam pengisian darah. Hilangnya tekanan negatif dapat terjadi karena penyimpanan yang

tidak benar, membuka tutup tabung dan tabung jatuh (Kiswari., 2014).

Tabung vakum dibedakan jenisnya berdasarkan warna tutup. Tabung dengan berkode warna memberikan tanda mengenai penambahan zat aditif di dalam tabung tersebut. Penambahan zat aditif tersebut bisa berupa antikoagulan seperti oksalat, sitrat, EDTA dan heparin (Kee, 2007).

Tabung vakum dengan tutup merah (*Plain tube*) tidak berisi zat aditif. Tabung jenis ini digunakan untuk membuat sampel serum (Dickinson, 2014). Tabung jenis ini umumnya digunakan untuk kimia darah, serologi, imunologi dan bank darah. Waktu pembekuan ideal 60 menit. Pemisahan serum dilakukan paling lambat dalam waktu 2 jam setelah pengambilan spesimen, karena stabilitas spesimen dapat berubah (Depkes, 2013). Berikut adalah contoh tabung vakum dengan tutup merah atau tanpa antikoagulan:



Gambar 2. Tabung vakum tutup merah (*Plain tube*)
Sumber : Dickinson, 2013

Tabung vakum dengan tutup hijau, berisi natrium atau *lithium heparin*. Umumnya digunakan untuk pemeriksaan fragilitas

osmotik eritrosit, kimia darah (Riswanto, 2013). Tabung vakum *Lithium Heparin* paling banyak digunakan sebagai antikoagulan karena tidak mengganggu analisa beberapa ion dalam darah (Kosasih dan Setiawan, 2016).

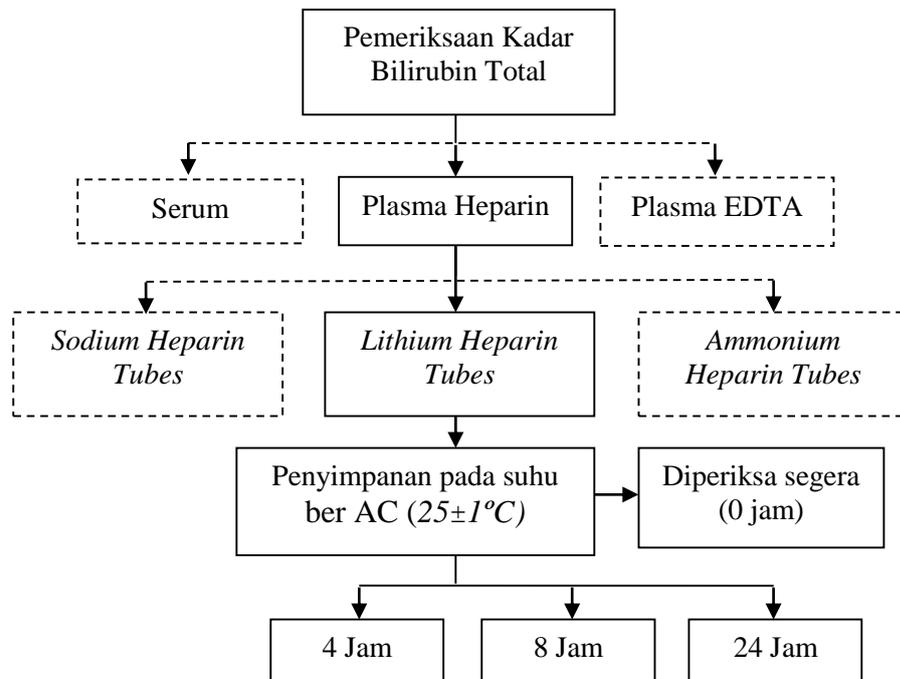
Heparin bekerja secara tidak langsung pada sistem pembekuan darah instrinsik dan ekstrinsik dengan mempotensi aktivitas antitrombin III serta menghambat faktor IX, X, XI dan XII. Heparin juga dapat memacu pembentukan kompleks antitrombin III trombin yang dapat mencegah konversi fibrinogen menjadi fibrin. Dengan kata lain heparin bekerja dengan cara menghentikan pembentukan trombin dari protrombin sehingga menghentikan pembentukan fibrin (Nugraha, 2015).

Plasma dengan antikoagulan heparin sering kali digunakan untuk beberapa tes kimia misalnya elektrolit (Kiswari, 2014). Heparin dipakai dalam pemeriksaan sebagai larutan atau dalam bentuk kering dan tidak mengikat kalsium (Gandasoebrata, 2007). Berikut contoh tabung vakum tutup hijau :

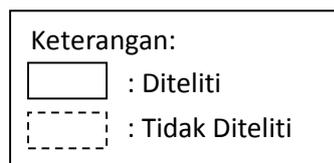


Gambar 3. Tabung Vakum dengan tutup hijau
 Sumber: Thomas Scientific, 2018

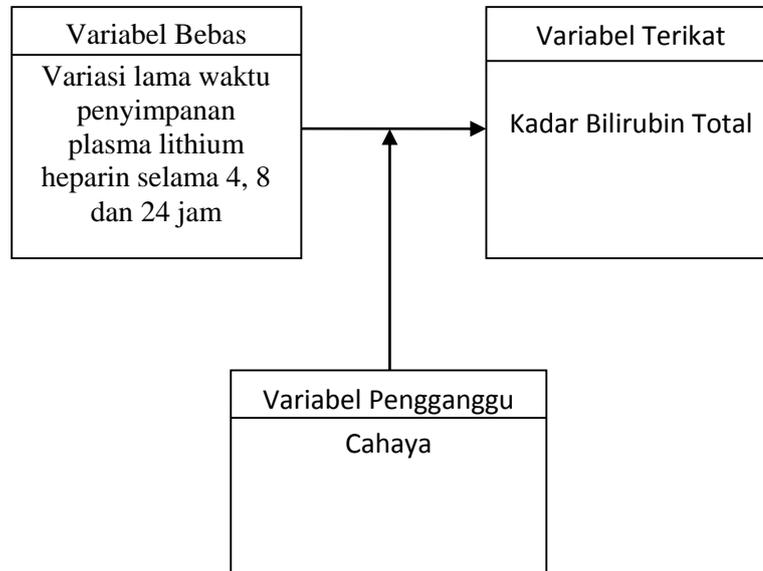
B. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori



C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 5. Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis

Ada pengaruh lama penyimpanan plasma *lithium heparin* pada suhu ruang ber-AC (25 ± 1)°C selama 4, 8 dan 24 jam terhadap kadar bilirubin total.