

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2..1. Hepatitis

2.1.1. Sejarah Singkat

Virus hepatitis dikenal sejak ribuan tahun yang lalu, sebagai penyakit kuning yaitu sejak abad ke-5 SM di babilonia, dan kemudian Hippocrates seorang tabib yunani kuno (460-375 SM) yang menemukan bahwa penyakit ini menular. Meskipun beberapa kejadian penyakit kuning yang terjadi sejak zaman Hippocrates sangat mungkin disebabkan oleh virus hepatitis, namun baru antara tahun 1960 terbukti ketika ditemukan hepatitis B dan kemudian hepatitis A (Sastrawinata , 2008).

Rizetto dkk pada tahun 1975 menemukan adanya antigen delta pada pewarnaan imunofluoresensi, kemudian ditetapkan sebagai salah satu penyebab hepatitis disebut virus hepatitis D (HDV) serta berikutnya adalah virus hepatitis C (HCV) dan virus hepatitis E (HEV) yang ditemukan oleh Houghton dan Bradley (1987) yang semula diketahui sebagai hepatitis Non-A Non-B (Wijayakusuma, 2008).

Penyakit hepatitis merupakan urutan pertama dari berbagai penyakit hepar diseluruh dunia. Virus hepatitis merupakan penyakit infeksi yang penyebarannya luas dalam tubuh walaupun efek yang menyolok terjadi pada hepar. Infeksi virus hepatitis bisa berkembang menjadi sirosis atau pengerasan hepar bahkan kanker hepar. Masalahnya, sebagian besar infeksi hepatitis tidak menimbulkan gejala dan baru terasa 10-30 tahun kemudian saat infeksi sudah parah (Trisulistyo, dkk., 2014).

2.1.2. Definisi Hepatitis

Hepatitis adalah infeksi sistemik oleh virus disertai nekrosis dan klinis, biokimia serta seluler yang khas (Sari, 2008). Kata hepatitis secara sederhana berarti peradangan hati. Salah satu penyebab yang paling umum dari peradangan hati adalah infeksi virus, ada beberapa virus khusus yang menjangkiti sel hati. Virus-virus ini disebut virus hepatitis A, B, C, D, dan E. Upaya tubuh dengan system kekebalannya untuk menghindar dari virus-virus tersebut mengakibatkan peradangan atau hepatitis (Sievert, dkk., 2010).

Karena hampir seluruh tubuh penderita berwarna kekuning-kuningan maka dalam masyarakat dikenal istilah penyakit kuning. Namun, sebenarnya istilah penyakit kuning dapat menimbulkan kerancuan karena tidak semua sakit kuning disebabkan radang hati. Dapat juga terjadi karena gangguan pada saluran dan kantung empedu, misalnya ada penyumbatan batu pada saluran empedu sehingga cairan empedu tidak dapat masuk ke dalam usus melainkan ke darah. Gejala kuning juga dapat terjadi karena pemecahan sel darah merah yang terlalu berlebihan sehingga zat bilirubin menyebar dalam darah. Gangguan pada organ tertentu, seperti tumor pada pankreas dan kantung empedu atau ketidaksesuaian transfusi darah juga dapat menimbulkan warna kuning (Wijayakusuma, 2008).

Berdasarkan penyebabnya, hepatitis dibedakan menjadi dua kelompok yaitu hepatitis virus dan hepatitis non-virus (alkohol, obat-obatan atau zat kimia, dan penyakit autoimun) (Sari, 2008). Bentuk hepatitis yang paling dikenal adalah HAV (Hepatitis A) dan HBV (Hepatitis B) kedua penyakit ini bisa ditularkan secara parental maupun nonparental. hepatitis yang tidak dapat digolongkan sebagai hepatitis A dan B melalui pemeriksaan serologi disebut sebagai hepatitis non-A

non-B (NANBH) dan sekarang disebut hepatitis C. Selanjutnya ditemukan bahwa jenis hepatitis ini ada dua macam yang pertama dapat ditularkan secara parental yang kemudian disebut dengan hepatitis C dan yang ditularkan secara enteral yang disebut dengan hepatitis E (Price, dkk., 2003).

Virus delta atau virus hepatitis D (HDV) merupakan suatu virus RNA yang defektif yang menyebabkan infeksi yang hanya bila sebelumnya telah ada HBV. HDV dapat timbul sebagai infeksi yang bersamaan dengan HBV, atau sebagai suprainfeksi pada seorang karier HBV (Price, dkk., 2003).

Berdasarkan perjalanan penyakitnya, hepatitis virus dibedakan menjadi hepatitis akut dan hepatitis kronis. Umumnya hepatitis akut sembuh kurang dari enam bulan, sedangkan hepatitis kronis (menahun) berlangsung lebih dari enam bulan. Sebagian hepatitis akut sembuh sempurna, tapi sebagian lagi menjadi karier (pembawa virus), bahkan jika dibiarkan akan berkembang menjadi penyakit hati yang akan menahun atau kronis. hepatitis kronis dapat dibedakan menjadi dua bentuk, yaitu hepatitis kronis persisten dan hepatitis kronis aktif. Hepatitis kronis persisten mempunyai prognosis (kemungkinan penyembuhan) yang baik, sedangkan hepatitis kronis aktif dapat memicu penyakit yang lebih membahayakan, seperti sirosis hati dan kanker hati (Wijayakusuma, 2008).

2.1.3. Etiologi dan Epidemiologi

1. Hepatitis A (HAV)

Virus hepatitis A merupakan virus RNA kecil berdiameter 27 nm yang dapat dideteksi di dalam feses pada akhir masa inkubasi dan fase praikterik. Sewaktu timbul ikterik, antibodi terhadap HAV (anti-HAV) telah dapat diukur dalam serum. Awalnya IgM anti-HAV meningkat tajam, sehingga memudahkan untuk

mendiagnosis secara tepat adanya infeksi HAV. Setelah masa akut, antibodi IgG anti-HAV menjadi dominan dan bertahan seterusnya sehingga keadaan ini menunjukkan bahwa penderita pernah mengalami infeksi HAV dimasa lampau dan memiliki imunitas. Keadaan karier tidak pernah ditemukan (Price, dkk., 2003).

HAV terutama ditularkan per oral dengan menelan makanan yang sudah terkontaminasi feses. Penyakit ini sering terjadi pada anak-anak atau terjadi akibat kontak dengan orang terinfeksi melalui kontaminasi feses pada makanan atau air minum. Kasus yang timbul dapat bersifat sporadis, sedangkan epidemic dapat timbul pada daerah yang sangat padat seperti pusat perawatan. Masa inkubasi rata-rata adalah 30 hari. Masa penularan tertinggi adalah pada minggu kedua segera sebelum timbulnya ikterus (Price, dkk., 2003).

Hepatitis A adalah bentuk hepatitis yang akut, berarti tidak menyebabkan infeksi kronis. Sekali kita pernah terkena hepatitis A, kita tidak dapat terinfeksi lagi. Namun, kita masih dapat tertular dengan virus hepatitis lain (Green, 2016).

2. Hepatitis B (HBV)

Virus hepatitis B merupakan virus DNA berselubung ganda berukuran 42 nm yang memiliki lapisan permukaan dan bagian inti. Penanda serologis pertama yang dipakai untuk identifikasi HBV adalah antigen permukaan (HBsAg) yang positif kira-kira 2 minggu sebelum timbulnya gejala klinis. Pada sekitar 1-5% penderita hepatitis kronis, HBsAg menetap selama lebih dari 6 bulan, dan penderita ini disebut karier HBV. Adanya HBsAg menandakan bahwa penderita dapat menularkan HBV ke orang lain dan menginfeksi mereka (Price, dkk., 2003).

Infeksi HBV merupakan penyebab utama hepatitis akut, hepatitis kronis, sirosis, dan kanker hati diseluruh dunia (Price, dkk., 2003). Hepatitis B merupakan

infeksi serius yang ditularkan secara vertikal maupun horizontal melalui darah atau cairan tubuh (Trisnaningtyas, 2017). Infeksi virus ini pada manusia bisa mempunyai gejala (simptomatik), namun juga bisa tidak bergejala (asimptomatik) (Octavia, dkk., 2017).

Virus hepatitis B menyebabkan infeksi kronis yang menyerang sekitar 400 juta orang di dunia, dengan perkiraan 1 juta kematian setiap tahun karena sirosis dan hepatoselular karsinoma. Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit semakin meningkat pada penduduk berusia diatas 15 tahun. Jenis hepatitis yang banyak menginfeksi penduduk Indonesia adalah hepatitis (21,8%) (Riskesdas, 2013).

Persistensi genom virus hepatitis B (DNA VHB) pada individu dengan HBsAg (hepatitis B surface antigen) negatif disebut sebagai infeksi VHB tersamar. Pemikiran mengenai adanya VHB tersamar ditemukan sejak awal tahun 1980an, namun baru teridentifikasi dengan baik selama 10 tahun terakhir setelah ditemukannya teknik biologi molekular yang sangat sensitif. Kejadian VHB tersamar sering ditemukan pada pasien dengan kondisi immunosupresi yang diinduksi oleh terapi atau penyakit yang berhubungan dengan sistem imun. Infeksi VHB tersamar dapat terjadi pada pasien dengan keganasan hematologi, infeksi HIV, menjalani transplantasi organ serta kemoterapi (Bratanata, dkk., 2015)

Cara utama penularan HBV adalah melalui parental dan menembus membran mukosa, terutama melalui hubungan seksual. Masa inkubasi rata-rata adalah sekitar 60 hingga 90 hari. HBsAg ditemukan pada hampir semua cairan tubuh orang yang terinfeksi seperti pada darah, saliva, air mata, asites, air susu ibu,

urine, dan bahkan feses. Setidaknya sebagian cairan tubuh ini (terutama darah, semen, dan saliva) telah terbukti bersifat infeksius (Price, dkk., 2003).

3. Hepatitis C (HCV)

Keberadaan bentuk hepatitis infeksiosa non-A non-B telah dikenal sejak tahun 1975. Pada tahun 1988 (setelah dilakukan penelitian yang intensif).telah ditemukan agen penyebab. Terdapat dua bentuk virus hepatitis non-A non B, yang satu ditlarkan melalui darah dan yang lain ditularkan melalui enteric. Kedua virus yang berbeda ini kini disebut sebagai virus hepatitis C (HCV) dan hepatitis E (HEV) (Price, dkk., 2003).

HCV merupakan virus RNA untai tunggal, linear berdiameter 50 sampai 60 nm. Telah digunakan suatu pemeriksaan imun enzim untuk mendeteksi antibodi terhadap HCV (anti-HCV), namun pemeriksaan ini banyak menghasilkan negatif palsu, sehingga digunakan juga pemeriksaan rekombinan supplemental (*recombinant essay*, RIBA). Pemeriksaan ini diperkenalkan pada bulan mei 1990 sebagai suatu tes donor darah, dan telah menurunkan secara bermakna angka HCV yang berkaitan dengan transfusi (Price, dkk., 2003).

Seperti HBV, maka HCV diyakini terutama ditularkan melalui jalur parental dan kemungkinan melalui penggunaan obat dan transfusi darah. Risiko penularan melalui hubungan seksual masih menjadi perdebatan, namun jumlahnya rendah. Masa inkubasi berkisar dari 15-60 hari, dengan rata-rata sekitar 50 hari (Price., dkk, 2003). Sekitar 60-70% penderita dengan infeksi virus hepatitis C akan berkembang menjadi pengidap hepatitis kronis (termasuk sirosis) dan sebagian dari penderita ini akan berkembang menjadi karsinoma sel hati (Octavia, dkk., 2017).

4. Hepatitis D (HDV)

Virus hepatitis D (HDV, virus delta) merupakan virus RNA berukuran 35 hingga 37 nm yang tidak biasa karena membutuhkan HBsAg untuk berperan sebagai lapisan luar partikel yang infeksius. Sehingga hanya penderita positif HBsAg yang dapat terinfeksi HDV. Penanda serologis untuk antigen (HDAg) yang menandakan infeksi akut dini dan antibodi (anti-HDV) yang menunjukkan adanya infeksi pada saat ini atau infeksi pada masa lalu, kini sudah dapat dibeli. Penularan terjadi terutama melalui serum, dan di Amerika Serikat penyakit ini terutama menyerang pengguna obat melalui intravena. sepertiga atau dua pertiga dari individu yang memiliki HBV (positif) juga memiliki anti-HDV (positif). Di negara-negara Laut Tengah, infeksi HDV dan HBV merupakan suatu keadaan endemic. Masa inkubasi diyakini menyerupai HBV yaitu sekitar 1 hingga 2 bulan. HDV dapat timbul sendiri sebagai infeksi akut, infeksi kronis, atau ko-infeksi atau supreinfeksi dengan HBV (Price, dkk., 2003).

5. Hepatitis E (HEV)

HEV adalah suatu virus RNA untai tunggal yang kecil berdiameter kurang lebih 32 sampai 34 nm dan tidak berkapsul. HEV merupakan jenis hepatitis non-A non-B yang ditularkan secara enterik melalui jalur fekal oral. Sejauh ini, dapat dilakukan pemeriksaan serologis untuk HEV menggunakan pemeriksaan imun enzim yang dikodekan secara khusus. Metode telah berhasil membedakan aktivitas antibodi terhadap HEV dalam serum. Pada saat ini, kasus-kasus di negara Barat dihubungkan dengan kunjungan ke daerah endemis seperti India dan daerah di sekitarnya. Penyakit ini paling sering menyerang usia dewasa muda sampai pertengahan dengan angka mortalitas sebesar 1 hingga 2% dalam populasi umum

dan memiliki angka mortalitas yang sangat tinggi (20%) pada wanita hamil. Masa inkubasi sekitar 6 minggu (Price, dkk., 2003).

2.1.4. Patologi

Perubahan morfologi yang terjadi pada hati seringkali mirip untuk berbagai virus yang berlainan. Pada kasus yang klasik, hati tampak berukuran dan berwarna normal, namun kadang-kadang ada edema, membesar dan pada palpasi teraba nyeri di tepian. Secara histology terjadi kekacauan susunan hepatoseluler, cedera dan nekrosis sel hati dalam berbagai derajat, dan peradangan periportal. Perubahan ini bersifat reversible sempurna, bila fase akut penyakit mereda. Pada beberapa kasus, nekrosis submasif atau massif dapat mengakibatkan gagal hati fulminan dan kematian (Price, dkk., 2003).

2.1.5. Gambaran Klinis

Infeksi virus hepatitis dapat menimbulkan berbagai efek yang berkisar dari gagal hati fulminan sampai hepatitis anikterik subklinis. Hepatitis anikterik subklinis lebih sering terjadi pada infeksi HAV, dan penderita sering mengira menderita flu. Infeksi HBV cenderung lebih berat dibanding infeksi HAV, dan lebih sering terjadi insidensi nekrosis massif dan gagal hati fulminan (Price, dkk., 2003).

Gambaran utama pada saat ini adalah malaise, rasa malas, anoreksia, sakit kepala, demam derajat rendah, dan (pada perokok) hilangnya keinginan merokok. Fase prodormal diikuti oleh fase ikterik dan awitan ikterus. Fase ini biasanya berlangsung selama 4 hingga 6 minggu namun dapat mulai mereda dalam beberapa hari. Beberapa hari sebelum ikterus, biasanya penderita merasa lebih sehat. Nafsu makan penderita kembali setelah beberapa minggu. Bersamaan dengan demam

yang mereda, urine menjadi lebih gelap dan feses memucat. Hati membesar sedang dan terasa nyeri, dan limpa teraba membesar menjadi sekitar seperempat pasien. Seringkali dapat ditemukan limfadenopati yang nyeri (Price, dkk., 2003).

Kelainan biokimia yang paling dini adalah peningkatan kadar AST (*aspartate aminotransferase*) dan ALT (*alanine aminotransferase*), yang mendahului awitan ikterus 1 atau 2 minggu. pemeriksaan urine pada saat awitan akan mengungkap adanya bilirubin dan kelebihan urobilinogen. Fase ikterik dikaitkan dengan hiperbilirubinemia yang biasanya kurang dari 10 mg/dl. Leukositosis ringan ringan lazim ditemukan pada hepatitis virus, dan waktu protombin dapat memanjang. HBsAg ditemukan pada serum selama fase prodromal dan memastikan adanya hepatitis HBV. Hasil pemeriksaan laboratorium dan hasil uji fungsi hati yang abnormal dapat menetap selama 3 sampai 6 bulan (Price, dkk., 2003).

Kelima tipe hepatitis virus mempunyai gejala yang hamper sama sehingga hampir tidak bisa dibedakan satu sama lain. Namun, hepatitis sering tidak menunjukkan gejala dalam waktu yang lama, terutama pada hepatitis B dan C sehingga penyakit terus berkembang hingga menjadi kronik tanpa disadari penderitanya. Berikut ini gejala hepatitis virus akut secara umum (Wijayakusuma, 2008).

1. Masa tunas

Merupakan masa inkubasi virus pertama kali masuk ke dalam tubuh manusia dan menginfeksi organ hati sehingga terjadi kerusakan sel-sel hati. Masa tunas setiap jenis virus hepatitis berbeda-beda.

2. Fase pre-ikterik

Merupakan gejala awal yang tampak saat menderita hepatitis. Biasanya, gejala ini hampir sama dengan penyakit influenza, yaitu penderita merasa cepat lelah, lemah, kehilangan nafsu makan sehingga berat badan menurun, sakit kepala, nyeri persendian dan pegal-pegal, sedikit sensitif terhadap cahaya, mual, dan kadang disertai muntah.

3. Fase ikterik atau kuning (10-14 hari)

Urine berwarna seperti teh pekat, tinja berwarna pucat, penurunan suhu badan disertai dengan bradikardi. Ikterus pada kulit dan sklera yang terus meningkat pada minggu I, kemudian menetap dan baru berkurang setelah 10-14 hari. Kadang-kadang disertai gatal-gatal pada seluruh badan, rasa lesu dan lekas capai dirasakan selama 1-2 minggu.

4. Fase penyembuhan

Selama masa penyembuhan, gejala-gejala dan keluhan yang dirasakan kebanyakan berkurang atau mulai menghilang. Biasanya penyembuhan hepatitis akut secara sempurna memerlukan waktu sekitar 6 bulan.

2.1.6. Pemeriksaan (diagnosis) Hepatitis

Tidak semua penderita hepatitis menunjukkan gejala, ada juga yang tidak menunjukkan warna kuning atau tidak menunjukkan gejala sama sekali. Selain itu, semua jenis hepatitis virus yang akut mempunyai gejala yang hampir sama sehingga sukar dibedakan. Selain melihat gejala klinis, untuk memastikan diperlukan juga pemeriksaan laboratorium (Wijayakusuma, 2008).

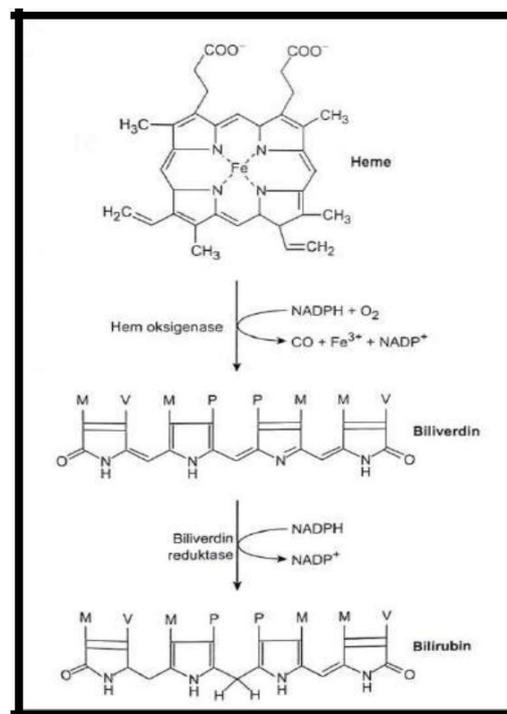
1. Tes serologi untuk memastikan infeksi virus hepatitis
 - a. Hepatitis A: Anti-HAV total, anti-HAV IgM.
 - b. Hepatitis B: HBsAg, HBcAg, HBeAg, anti-HBS, anti-HBc, anti-HBe, HBV-DNA (kualitatif dan kuantitatif)
 - c. Hepatitis C: Anti-HCV total, anti-HCV IgM, HCV-RNA, HCV genotif
 - d. Hepatitis D: Anti- HDV
 - e. Hepatitis E: Anti-HEV IgG, anti- HEV IgM.
2. Pemeriksaan kimia darah terhadap tes faal hati
 - a. Kadar bilirubin total
 - b. Bilirubin direk dan indirek
 - c. SGOT/AST (*aspartate transminase*)
 - d. SGPT/ALT (*Alanine transferase*)
 - e. Protein plasma (albumin dan globulin)
 - f. Asam empedu
 - g. Fosfatase alkali (AP)
 - h. Gamma-GT

2.2. Bilirubin

2.2.1. Definisi Bilirubin

Bilirubin berasal dari pemecahan heme seperti ditunjukkan pada gambar 2.1, akibat penghancuran sel darah merah oleh sel retikuloendotel. Akumulasi bilirubin berlebihan di kulit, sklera, dan membran mukosa menyebabkan warna kuning yang disebut ikterus. Kadar bilirubin lebih dari 3 mg/dL biasanya baru dapat menyebabkan ikterus. Ikterus mengindikasikan gangguan metabolisme bilirubin, gangguan fungsi hati, penyakit bilier, atau gabungan ketiganya (Rosida, 2016).

Gambar 2.1 Pemecahan heme menjadi bilirubin (Barret dkk, 2015).



2.2.2. Metabolisme Bilirubin

Metabolisme bilirubin dimulai oleh penghancuran eritrosit setelah usia 120 hari oleh sistem retikuloendotel menjadi heme dan globin. Bilirubin adalah produk utama dari penguraian sel darah merah yang tua. Sel retikuloendotel menyerap kompleks haptoglobin dengan hemoglobin yang telah dibebaskan dari sel darah merah. Sel-sel ini kemudian mengeluarkan besi dari hem sebagai cadangan untuk sintesis berikutnya dan memutuskan cincin hem untuk menghasilkan tetrapirrol bilirubin, yang disekresikan dalam bentuk yang tidak larut dalam air. Karena ketidaklarutannya ini, bilirubin dalam plasma terikat albumin untuk diangkut dalam medium air yang disebut bilirubin tidak terkonjugasi/indirek. Sewaktu zat ini beredar dalam tubuh dan melewati lobulus hati, hepatosit melepas bilirubin dari albumin dan menyebabkan larut air dengan mengikat bilirubin ke asam glukuronat yang kemudian disebut bilirubin terkonjugasi/direk (Sacher, dkk., 2004).

Dalam bentuk glukoronida terkonjugasi, bilirubin yang larut tersebut masuk ke system empedu untuk diekskresikan ke empedu. Saat masuk ke dalam usus, bilirubin diuraikan lebih lanjut oleh bakteri kolon menjadi urobilinogen, suatu zat tidak berwarna yang larut air dan mudah teroksidasi menjadi senyawa urobilin yang berwarna. Urobilinogen dapat diubah menjadi sterkobilin dan diekskresikan melalui feses, tempat zat ini menimbulkan warna coklat tua. Sebagian urobilinogen direabsorpsi dari usus melalui jalur enterohepatik, dan darah porta membawanya kembali ke hati. Urobilinogen daur ulang ini umumnya diekskresikan ke dalam empedu untuk kembali dialirkan ke usus, tetapi sebagian dibawa oleh sirkulasi sistemik ke ginjal, tempat zat ini sebagai senyawa larut air bersama urine (Sacher, dkk., 2004).

Sebagian dari bilirubin total termetabolisme, dan bagian ini disebut sebagai bilirubin langsung. Meningkat bagian ini biasanya di luar hati. Bilirubin langsung didapatkan hasil rendah sementara bilirubin total tinggi, hal ini menunjukkan kerusakan pada hati atau pada saluran cairan empedu dalam hati. Bilirubin mengandung bahan pewarna yang member warna pada kotoran, bila tingkatnya sangat tinggi, kulit dan mata dapat menjadi kuning yang mengakibatkan gejala ikterus (Kosasih, dkk., 2008).

Bilirubin indirek masuk ke dalam sel setelah sampai di hepar, sedangkan yang lain tetap berada disirkulasi tubuh melewati jantung, bilirubin yang masuk ke sel hepar dalam keadaan bebas, berikatan dengan asam glukuronida dan disebut dengan bilirubin terkonjugasi atau yang lebih dikenal dengan bilirubin direk. Setelah itu, bilirubin direk sebagian besar masuk kedalam sirkulasi empedu dan sebagian lagi masuk kedalam sirkulasi darah, Oleh karena itu dalam sirkulasi umum terdapat bilirubin indirek dan bilirubin direk, dalam keadaan normal, bilirubin indirek $< 0,75$ mg % dan bilirubin direk $< 0,25$ mg %, dan total bilirubin tidak lebih dari 1 mg %. Bilirubin direk yang memasuki jalur empedu akan terkumpul dalam kantong empedu dan akhirnya akan masuk kedalam usus. Sampai dalam lumen usus, akibat flora usus, bilirubin direk teroksidasi menjadi urobilinogen (Seswoyo, 2016).

Metabolisme bilirubin dibagi tiga proses, diperlihatkan pada gambar 2.2 (Supriyati, 2015):

1. Transport bilirubin

Bilirubin indirek sedikit larut dalam plasma dan terikat dengan protein, terutama albumin. Bilirubin senyawa seperti antibiotik dan obat-obatan bersaing dengan bilirubin untuk mengadakan ikatan dengan albumin, sehingga dapat mempunyai pengaruh klinis. Dalam hati bilirubin indirek dilepaskan dari albumin dan diambil pada permukaan sinusoid dari hepatosit oleh suatu protein pembawa yaitu ligandin. Sistem pengangkutan yang difasilitasi mempunyai kapasitas yang sangat besar sehingga sekalipun pada keadaan patologik, sistem tersebut tidak membatasi kecepatannya dalam metabolisme bilirubin.

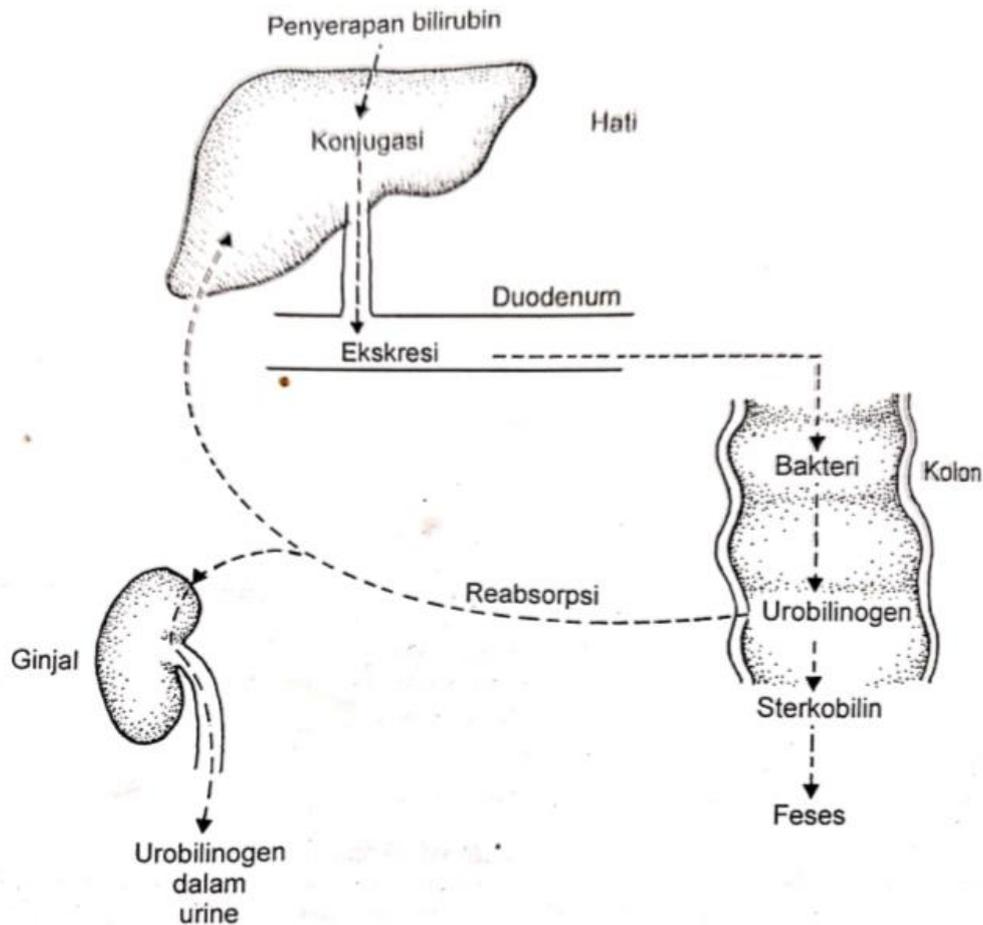
2. Konjugasi Bilirubin

Dalam hati bilirubin mengalami konjugasi menjadi bentuk larut (bilirubin direk) sehingga lebih mudah diekskresi ke dalam empedu, dengan penambahan dua molekul asam glukuronat yang dikatalisis oleh enzim glukoronil transferase dan menghasilkan bilirubin diglukloronida.

3. Sekresi Bilirubin ke dalam Empedu

Bilirubin yang sudah terkonjugasi (bilirubin direk) akan disekresikan ke dalam empedu melalui mekanisme pengangkutan yang aktif. Setelah bilirubin terkonjugasi (bilirubin direk) mencapai usus besar, glukoronidase dilepaskan oleh enzim bakteri spesifik dan pigmen selanjutnya direduksi oleh flora usus menjadi senyawa tetrapirrol tidak berwarna yang dinamakan urobilinogen. Di usus besar sebagian kecil urobilinogen diserap kembali dan mengalami siklus urobilinogen enterihepatik sebagian menuju ginjal melalui filtrasi glomerulus dan ekskresikan ke dalam urine dan sebagian besar urobilinogen tidak berwarna yang terbentuk dalam usus oleh flora usus akan teroksidasi menjadi sterkobilin diekskresikan dalam

faeces. Warna faeses berubah menjadi gelap ketika dibiarkan diudara disebabkan oksidasi robilinogen yang tersisa menjadi urobilin.



Gambar 2.2 Metabolisme Bilirubin (Sacher, 2004)

2.2.3. Jenis-jenis bilirubin

Bilirubin ada dua macam yaitu bilirubin indirek, atau disebut juga dengan bilirubin tak terkonjugasi, yaitu bilirubin yang larut dalam lemak, tetapi tidak larut dalam air, bilirubin bebas yang terikat dengan albumin, sedangkan untuk memudahkan bereaksi dalam pemeriksaan harus lebih dulu dicampur dengan alkohol, kafein atau pelarut lain sebelum dapat bereaksi.

Bilirubin direk, atau disebut juga dengan bilirubin terkonjugasi, yaitu

bilirubin yang mudah larut dalam air, sehingga dalam pemeriksaan mudah bereaksi. Bilirubin terkonjugasi atau biasa disebut dengan bilirubin glukoronida masuk ke saluran empedu dan diekskresikan ke usus. Flora usus kemudian akan mengubahnya menjadi urobilinogen. Bilirubin terkonjugasi bereaksi cepat dengan asam sulfonilat yang terdiazotasi membentuk azobilirubin (Sacher, 2004).

Terdapat beberapa perbedaan antara bilirubin direct dan bilirubin indirect seperti diperlihatkan pada tabel 2.1.

Tabel.2.1 perbedaan bilirubin direk dan indirek (Sacher, 2004)

Bilirubin direk	Bilirubin indirek
Bilirubin yang dikonjugasi Tidak larut dalam alkohol Tidak terikat oleh protein Bereaksi dengan reagent Azo Dapat ditemukan dalam urine Larut dalam air	Bilirubin yang belum dikonjugasi Larut dalam alkohol Terikat oleh protein albumin Tidak bereaksi dengan reagent Azo Tidak terdapat dalam urine Tidak larut dalam air Bersifat toksik

2.2.4. Pemeriksaan Bilirubin

Pemeriksaan bilirubin total adalah salah satu pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis suatu penyakit hati. Pada saat ini banyak test faal hati yang dapat dilakukan, salah satu test faal hati adalah pemeriksaan kadar bilirubin dalam serum. Pemeriksaan bilirubin dalam serum dapat menggambarkan faal sekresi hati, dan dapat memberikan informasi tentang kesanggupan hati mengangkut empedu secara umum disamping memberikan informasi tentang kesanggupan untuk mengkonjugasi bilirubin dan diekresikan ke empedu (Kee, 2008). Nilai rujukan bilirubin pada orang dewasa yaitu (Kee, 2008):

1. Total : 0,1 – 1,2 mg/dL
2. Direk : 0,1 – 0,3 mg/dL
3. Indirek : 0,1 – 1,0 mg/dL

2.2.5. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan Bilirubin Total

Dalam suatu pemeriksaan bilirubin total, sampel akan selalu berhubungan langsung dengan faktor luar. Hal ini erat sekali terhadap kestabilan kadar sampel yang akan diperiksa, sehingga dalam pemeriksaan tersebut harus memperhatikan faktor-faktor yang mempengaruhi stabilitas kadar bilirubin total dalam serum diantaranya yaitu :

1. Cahaya

Cahaya matahari maupun cahaya lampu dapat mempengaruhi sifat bilirubin sehingga mengalami penurunan konsentrasi bilirubin dalam serum. Pemeriksaan ini dapat menggunakan bahan sampel serum atau plasma heparin, sampel tidak boleh hemolisis dan terpapar sinar matahari. Cahaya matahari langsung dapat

menyebabkan penurunan kadar bilirubin serum sampai 50% dalam 1 jam. Pemeriksaan laboratorium agar terhindar dari faktor resiko penyimpanan harus dilakukan ditempat gelap pada suhu rendah dan menggunakan tabung atau botol yang dibungkus kertas gelap atau aluminium foil agar menghambat proses *denaturasi* protein dalam serum sehingga kadar bilirubin total tetap stabil dan pengukuran dilakukan 2 hingga 3 jam (Muti'ah, 2010).

2. Suhu Penyimpanan

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

3. Waktu Penyimpanan

Waktu merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kadar bilirubin dalam serum, bila serum terlalu lama dibiarkan maka mempengaruhi kualitas kadar bilirubin dalam serum. Berdasarkan reagen Ecoline Diagnostic waktu penyimpanan serum masih stabil selama 24 jam pada suhu 20-25°C, selama 7 hari pada suhu 2-8°C, selama 3 bulan pada suhu -20°C (Seswoyo, 2016).

2.3. Serum Darah

Sejumlah darah yang dimasukkan ke dalam tabung (wadah) dan dibiarkan 15 menit maka darah tersebut akan membeku dan selanjutnya akan mengendap akibat keluarnya cairan serum dari dalam bekuan, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Lapisan jernih berwarna kuning muda yang berada di bagian atas dari tabung disebut serum (Gading dkk, 2012). Serum terdiri dari semua protein (yang tidak digunakan untuk pembekuan darah) termasuk cairan elektrolit, antibodi, antigen, hormon dan semua substansi *exogenous* (Saputro, 2017).

Tujuan pembuatan serum yang dibekukan terlebih dahulu adalah untuk menghindari terjadinya hemolisis yaitu adanya kontaminasi eritrosit didalam serum sehingga mampu mempengaruhi hasil pemeriksaan kadar bilirubin total juga supaya semua cairan yang terbentuk dari hasil centrifugasi terperas secara sempurna (Lestari, 2017).

2.4. Sentrifugasi

Salah satu metode yang digunakan dalam pemisahan campuran adalah sentrifugasi. Sentrifugasi ialah proses pemisahan partikel berdasarkan berat partikel tersebut terhadap densitas layangnya (*bouyant density*). Gaya sentrifugal merupakan proses yang terjadi apabila perubahan berat partikel dari keadaan normal pada 1 xg (sekitar 9,8 m/s²) menjadi meningkat seiring dengan kecepatan serta sudut kemiringan perputaran partikel tersebut terhadap sumbunya. Pada pemisahan, partikel yang densitasnya lebih tinggi daripada pelarut turun dan partikel yang lebih ringan mengapung ke atas (Prasetyawan, 2010).

2.4.1 Fungsi Sentrifugasi

Ada beberapa fungsi sentrifugal dalam pemisahan bioteknologi. Ini tercantum di bawah ini :

1. Memisahkan partikel atau sel darah dari *whole blood* untuk memperoleh plasma atau serum.
2. Memisahkan endapan partikel dalam pemeriksaan sedimen urin.
3. Mendapatkan elemen seluler berkonsentrasi tinggi dan komponen lainnya dari cairan biologi untuk pemeriksaan mikroskopik atau pemeriksaan kimia.
4. Memisahkan komponen lipid dan komponen lainnya dari plasma/serum, dan memisahkan lipoprotein dari yang lainnya (Sudiono, dkk., 2006).

2.4.2 Macam – Macam Sentrifugasi

1. Sentrifugasi Diferensial

Pemisahan dicapai terutama didasarkan pada ukuran partikel dalam sentrifugasi diferensial. Densitas partikel yang berbeda dalam ukurannya dalam suspensi akan mengendap dengan partikel lebih besar dan padat. Tingkat sedimentasi ini dapat ditingkatkan dengan menggunakan gaya sentrifugal. Suspensi sel yang mengalami serangkaian peningkatan siklus gaya sentrifugal akan menghasilkan serangkaian sedimentasi. Perbedaan kepadatan partikel atau ukuran dibedakan berdasarkan partikel terbesar dan paling padat pengendapan dengan kurang padat dan partikel yang lebih kecil (Rosalita, 2012).

2. Sentrifugasi Gradien Densitas

Sentrifugasi gradien densitas adalah metode yang disukai untuk memurnikan organel subselular dan makromolekul. Gradien densitas yang dapat dihasilkan dengan menempatkan lapisan demi lapisan media gradient (Rosalita, 2012).

2.4.3 Prinsip Kerja Centrifuge

Dalam bentuk yang sangat sederhana *sentrifuge* terdiri atas sebuah rotor dengan lubang – lubang untuk meletakkan cairan wadah / tabung yang berisi cairan dan sebuah motor atau alat lain yang dapat memutar rotor pada kecepatan yang dikehendaki. Semua bagian lain yang terdapat pada *sentrifuge* modern saat ini hanyalah perlengkapan yang dimaksudkan untuk melakukan berbagai fungsi yang berguna dan mempertahankan kondisi lingkungan saat rotor tersebut bekerja. Komponen utama pada proses sentrifugasi ialah instrumen *sentrifuge*, rotor, dan tabung (wadah sampel). Sedangkan bagian yang sifatnya asesoris umumnya bergantung mengikuti aplikasi yang akan dilakukan pada proses tersebut. Instrumen *sentrifuge*, adalah bagian yang menjadi alat penggerak proses sentrifugasi karena didalamnya memiliki motor yang mampu berputar dan memiliki pengaturan kecepatan perputaran. *Centrifuge* laboratorium yang digunakan untuk pemisahan skala kecil. Volume cairan ditangani oleh perangkat berada dalam kisaran 1 – 5.000 mL. Bahan yang akan disentrifugasi didistribusikan dalam jumlah yang sesuai tabung *centrifuge* yang pada gilirannya melekat secara simetris dalam blok berputar disebut rotor (Gardjito, 2010).