

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Tentang Hepatitis B

1. Definisi dan Etiologi Hepatitis B

Hepatitis B merupakan sindrom klinis yang ditandai dengan berbagai tingkat peradangan dan nekrosis (kematian sel) hati yang disebabkan oleh VHB. infeksinya dapat bersifat akut maupun kronik jika berlangsung dalam waktu yang lama, minimal selama enam bulan tanpa adanya penyembuhan (Yulia, 2020).

VHB digolongkan kedalam *hepadnavirus genus orthohepadna* virus, kelompok virus yang mengandung DNA beruntai ganda dan hanya menyerang sel hati. VHB memiliki bentuk pleomorfik yang terdiri dari tiga jenis partikel, yaitu partikel bulat (sferis) kecil dengan diameter 20-22 nm, partikel lonjong dengan diameter hampir 20 nm, partikel *double shaelled* sferis besar dengan diameter 43 nm (Yulia, 2020).

Virus ini terdiri dari nukleokapsid core (HBcAg) dengan panjang 27 nm yang dikelilingi oleh lapisan lipoprotein di bagian luar berisi antigen permukaan (HBsAg). HBsAg merupakan antigen heterogen dengan antigen umum disebut a dan dua pasang antigen yang mutually exclusive yaitu antigen d, y, dan w (termasuk beberapa sub-determinan) dan r menghasilkan empat subtype utama adw, ayw, adr dan ayr. Penyebaran subtype ini bervariasi secara geografis karena perbedaan determinan *cammon antigeni*, perlindungan terhadap subtype muncul untuk merangsang perlindungan terhadap subtype lainnya dan tidak ada perbedaan manifestasi gejala klinis antar subtype yang berbeda (Masriadi, 2017).

Antigen ini tidak secara rutin terdeteksi dalam serum penderita yang terinfeksi VHB karena hanya ada di hepatosit. Hepatitis B *envelope* antigen (HBeAg) adalah antigen yang lebih dekat hubungannya dengan nukleokapsid VHB. Antigen ini bersirkulasi dalam serum sebagai protein larut. Antigen ini uncul bersama atau segera setelah HBsAg dan menghilang

beberapa minggu setelah HBsAg menghilang (Yulia, 2020).

2. Epidemiologi

Pada tahun 2019 *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa 296 juta orang hidup dengan infeksi hepatitis B kronik, dengan 1,5 juta infeksi terjadi baru setiap tahun. Di tahun yang sama, hepatitis B mengakibatkan sekitar 820.000 kematian, sebagian besar akibat sirosis dan karsinoma hepatoseluler (kanker hati primer). Infeksi hepatitis B tertinggi berada di Wilayah Pasifik Barat dan Wilayah Afrika, dengan 116 juta dan 81 juta orang terinfeksi kronik. 60 juta orang terinfeksi di Wilayah Mediterania Timur, 18 juta di Wilayah Asia Tenggara, 14 juta di Wilayah Eropa dan 5 juta di Wilayah di Amerika (WHO, 2022).

Berdasarkan data Riskesdas Nasional (2019) prevalensi hepatitis di Indonesia berdasarkan riwayat diagnosis dokter menurut Provinsi tahun 2018 yaitu sebanyak 13,58% yang dimana Papua menjadi Provinsi dengan presentase tertinggi sebanyak 0,66% dan Bangka Belitung menjadi Provinsi dengan presentase terendah yaitu 0,18%. Sedangkan prevalensi hepatitis berdasarkan riwayat diagnosis dokter menurut karakteristik pada kelompok usia 1-75+ tahun keatas terdapat presentase hepatitis tertinggi pada usia 45-54 tahun dengan presentase sebanyak 0,46 dan presentase terendah terdapat pada usia 5-14 tahun dengan presentase sebanyak 0,30%.

Prevalensi hepatitis di Indonesia berdasarkan riwayat diagnosis dokter menurut karakteristik berdasarkan jenis kelamin dan tempat tinggal, tidak memiliki perbedaan jumlah kasus hepatitis baik pada laki-laki dan perempuan maupun pada Pedesaan/Perkotaan. Pada kelompok pendidikan presentase hepatitis tertinggi terdapat pada tamat SLTA dan presentase terendah terdapat pada tamat pendidikan D1/D2/D3/PT dan tidak sekolah dengan presentase sebesar 0,38%. Pada kelompok pekerjaan presentase diagnosis hepatitis pada orang yang tidak berkerja sebanyak 0,63%, sekolah 0,24%, PNS/TNI/Polri/BUMN/BUMD 0,05%, Pegawai Swasta 1,22%, wiraswasta 0,30%, petani/buruh tanu 0,32%, nelayan 0,25%.

Buruh/sopir/pembantu rumah tangga 0,23 dan pekerjaan yang lainnya sebanyak 0,66% (Riskesdas Nasional, 2018).

Prevalensi hepatitis berdasarkan riwayat diagnosis dokter, menurut laporan Riskesdas Nasional (2019) presentase hepatitis di Provinsi Sulawesi Tenggara tahun 2018 sebanyak 0,39% yang dimana Prevalensi hepatitis menurut Kabupaten/Kota dengan presentase tertinggi berada pada Buton dengan presentase sebanyak 0,82% dan presentase terendah berada pada Konawe kepulauan dan Muna dengan presentase sebanyak 0,00%. Sedangkan prevalensi hepatitis berdasarkan riwayat diagnosis dokter menurut karakteristik pada kelompok usia <1-75+ tahun keatas terdapat presentase hepatitis tertinggi pada usia 35-44 tahun dengan presentase sebanyak 0,61 dan presentase terendah terdapat pada usia 75+ tahun dengan presentase sebanyak 0,00%.

Prevalensi hepatitis di Sulawesi Tenggara berdasarkan riwayat diagnosis dokter menurut karakteristik berdasarkan jenis kelamin dan tempat tinggal pada tahun 2018, yaitu untuk presentase laki-laki sebanyak 0,27% dan perempuan sebanyak 0,51% sedangkan pada daerah perkotaan/perdesaan yaitu 0,44 dan 0,35. Pada kelompok pendidikan, presentase hepatitis tertinggi adalah tamat SD yaitu 0,63% dan presentase terendah terdapat pada orang yang tidak sekolah dengan presentase sebesar 0,17%. Pada kelompok pekerjaan presentase diagnosis hepatitis pada orang yang tidak berkerja sebanyak 0,63%, sekolah 0,24%, PNS/TNI/Polri/BUMN/BUMD 0,05%, Pegawai Swasta 1,22%, wiraswasta 0,30%, petani/buruh tani 0,32%, nelayan 0,25%. Buruh/sopir/pembantu rumah tangga 0,23 dan pekerjaan yang lainnya sebanyak 0,66% (Riskesdas Sultra, 2019).

Berdasarkan Riskesdas Sulawesi Tenggara (2019), presentase penderita hepatitis di Kota Kendari tahun 2018 yaitu sebanyak 0,28% dan berdasarkan data Rekam Medis Rumah Sakit Bahteramas jumlah pasien penderita hepatitis B pada tahun 2020 sebanyak 59 penderita dengan kasus rawat inap dan sebanyak 3 orang penderita rawat jalan, dan pada tahun 2023

terdapat 30 orang menderita hepatitis B (Profil RSUD Bahteramas Sultra, 2022).

3. Patofisiologi Hepatitis B

Sel hepar manusia adalah organ target VHB. VHB pertama-tama berikatan dengan reseptor spesifik pada membran sel hati dan kemudian menginvasi sitoplasma sel hati. Virus melepaskan selubungnya di sitoplasma, sehingga nukleokapsid dilepaskan. Selanjutnya, nukleokapsid menembus dinding sel hati. Asam nukleat VHB keluar dari nukleokapsid dan menempel pada DNA inang dan berintegrasi ke dalam DNA. Proses selanjutnya, DNA VHB mengarahkan sel-sel hati untuk membuat protein untuk virus baru. VHB dilepaskan ke aliran darah, terjadi mekanisme kerusakan hati kronis akibat respon imunologi pasien terhadap infeksi (Maharani & Noviar, 2018).

4. Gejala Klinis

Menurut Maharani & Noviar (2018) apabila seseorang mengidap Hepatitis B akan mengalami gejala umum seperti kehilangan nafsu makan, mual dan muntah, sakit perut, penyakit kuning (menguningnya kulit dan bagian putih mata), dan gejala pilek seperti kelelahan, nyeri tubuh dan sakit kepala. Gejala Hepatitis B menurut Maharani & Noviar (2018) dibagi menjadi dua yaitu gejala akut dan gejala kronik yaitu :

a. Hepatitis B Akut

Empat tahap gejala hepatitis akut yaitu:

- 1) Fase Inkubasi adalah waktu antara masuknya virus dan munculnya gejala atau penyakit kuning. Fase inkubasi Hepatitis B berkisar antara 15-180 hari dengan rata-rata 60-90 hari.
- 2) Fase prodromal (pra ikterik) Fase antara ,unculnya gejala pertama dengan munculnya ikterus. Onsetnya singkat atau berbahaya dan ditandai dengan malaise umum, mialgia, artalgia, kelelahan, gejala pernapasan bagian atas dan anoreksia. Diare atau sembelit dapat terjadi. Nyeri abdomen biasanya ringan dan terletak di kuadran

kanan atas atau epigastrium, kadang diperberat oleh aktivitas, namun jarang menimbulkan kolestitis.

- 3) Fase ikterus muncul setelah 5-10 hari, tetapi bisa juga terjadi saat gejala muncul. Banyak kasus pada fase ikterus tidak terdeteksi. Setelah timbulnya ikterus, gejala prodromal jarang memburuk, namun justru akan terjadi perbaikan klinis yang nyata.
- 4) Fase konvalesen (penyembuhan) dimulai dengan hilangnya ikterus dan keluhan lain, namun hepatomegali dan abnormalitas disfungsi tetap ada. Muncul perasaan sudah lebih sehat dan nafsu makan akan kembali. Pada sekitar 5-10% kasus, perjalanan klinis biasa lebih sulit ditangani.

b. Hepatitis B Kronik

Perjalanan Hepatitis B kronik dibagi menjadi tiga fase penting yaitu :

- 1) Fase toleransi kekebalan Sistem kekebalan tubuh sendiri mentolerir HBV, sehingga konsentrasi virus dalam darah tinggi, tetapi tidak ada peradangan hati yang serius. VHB sedang dalam fase replikasi dan memiliki titer HBsAg yang sangat tinggi.
- 2) Fase imunoaktif (clearance) Sekitar 30% orang dengan VHB bertahan karena replikasi virus yang berkepanjangan. Proses nekroinflamasi dimanifestasikan oleh peningkatan konsentrasi ALT. Fase clearance menunjukkan bahwa pasien mulai kehilangan toleransi kekebalan terhadap VHB.
- 3) Fase Residual Tubuh berusaha menghancurkan virus dan menimbulkan pecahnya sel-sel hati yang terinfeksi VHB. Sekitar 70% dari individu tersebut akhirnya dapat menghilangkan sebagian besar partikel virus tanpa ada kerusakan sel hati yang berarti. Fase residual ditandai dengan titer HBsAg rendah, HBeAg yang menjadi negatif dan anti-HBe yang menjadi positif, serta konsentrasi ALT normal.

5. Cara Penularan Hepatitis B

Dua macam cara penularan hepatitis B yaitu secara vertikal dan secara horizontal.

a. Secara Vertikal

Menurut Khumaedi dkk (2016) penularan hepatitis B secara vertikal dapat terjadinya dari ibu dengan VHB ke bayi yang dilahirkan, selama atau segera setelah lahir. Infeksi VHB ditularkan melalui ASI, cairan vagina dan darah. Virus ini ditularkan ke janin melalui darah dan sebagian lainnya dapat ditularkan secara transplasenta (Radji, 2015).

b. Secara Horizontal

Cara penularan horizontal dapat terjadi dari seorang pengidap hepatitis B kepada individu yang masih rentan. Menurut Siswanto (2020) penularan horizontal dapat terjadi melalui :

- 1) Kontak seksual, sering berganti-ganti pasangan seksual dan tidak memakai alat pelindung (kontrasepsi). Misalnya, infeksi penderita hepatitis B dalam kontak langsung atau berhubungan intim tanpa alat pelindung dapat dengan mudah menyebabkan saliva dan cairan vagina, cairan sperma masuk ke dalam tubuh
- 2) Kontak darah, kasus yang melalui transfusi darah dari individu yang terinfeksi VHB ke individu yang tidak terinfeksi dengan menggunakan jarum suntik yang digunakan oleh pasien hepatitis, obat intravena, tato dan akupunktur.
- 3) Kontak air liur, seperti secara bersama menggunakan barang dengan penderita Hepatitis B seperti penggunaan sikat gigi bersama dengan penderita dan yang lainnya.

6. Pencegahan Hepatitis B

Hepatitis B tergolong sebagai salah satu penyakit paling berbahaya. Pasien hepatitis B tidak dapat sembuh total dan obat khusus untuk membunuh VHB yang telah diidentifikasi tidak ada karena penyebab hepatitis B adalah seluler. Hal ini mempersulit penetrasi antibiotik yang berjuang pada penyakit VHB yang sulit disembuhkan. Oleh karena itu, perlu

diambil tindakan untuk mencegahnya dengan melalui *Health Promotion* baik terhadap inang maupun lingkungan dan perlindungan khusus terhadap penularannya (Wijayanti, 2016). Adapun perlindungan khususnya menurut wijayanti (2016) meliputi :

- a. Meningkatkan *Health Promotion* berupa pendidikan kesehatan, peningkatan *hygiene* perorangan, perbaikan nutrisi, perbaikan sistem transfusi, dan pengurangan kontak erat dengan VHB yang berpotensi menular.
- b. Upaya meningkatkan perhatian terhadap kemungkinan penyebaran infeksi VHB dapat dilakukan pencegahan terhadap lingkungan melalui cara-cara seperti tindak, akupuntur, fasilitas pemukiman di kota dan di desa diperbaiki, penjualan makanan dan pengawasan kesehatan termasuk juru masak serta pelayan rumah makan.
- c. Perlindungan khusus terhadap penularan meliputi sterilisasi benda yang terkontaminasi dan penggunaan sarung tangan bagi petugas kesehatan, petugas laboratorium yang kontak langsung dengan darah, serum dan cairan tubuh penderita hepatitis, serta petugas kebersihan, gunakan pakaian yang khusus ketika kontak langsung dan perlunya skrining HBsAg oleh petugas kesehatan (onkolo dan cuci darah). Dan juga perlu untuk menghindari kontak antar petugas kesehatan dengan penderita.
- d. Pemberian vaksin atau imunisasi yang merupakan salah satu cara untuk pencegahan terbaik terhadap infeksi hepatitis B. Pemberian vaksin sebaiknya diberikan kepada orang dewasa yang beresiko mengalami infeksi hepatitis B dan bayi yang baru lahir tetapi berdasarkan ibu memiliki VHB aktif atau tidak saat melahirkan. Dan jika anak-anak belum mendapatkan vaksin hepatitis B pada usia 5 tahun maka sesegera mungkin diberikan vaksin. Adapun vaksin hepatitis B yang tersedia jenisnya yaitu Recombivax HB DAN Energix-B. efek sampingnya ringan seperti nyeri ditempat suntikan dan gejala mirip flu ringan (Radji, 2015). Menurut Wijayanti (2016) ada 2 jenis imunisasi atau pemberian vaksin yakni imunisasi aktif dan imunisasi pasif.

1) Imunisasi aktif

Di Negara dengan prevalensi tinggi, bayi yang lahir dan ibu yang positif HBsAg diberi vaksinasi, sedangkan di Negara dengan prevalensi rendah, orang yang beresiko tinggi tertular hepatitislah yang diberi vaksinasi. Vaksin hepatitis yang diberikan secara intramuscular dalam 3 dosis yang memberikan perlindungan selama 2 tahun. program pemberian vaksinasi yaitu :

- a) Dewasa : menerima 20 µg IM setiap kali, yang diberikan sebagai dosis pertama dan diulang setelah 1 dan 6 bulan (Wijayanti, 2014).
- b) Anak-anak : menerima IM dengan dosis 10 µg sebagai dosis pertama, kemudian diulang setelah 1 bulan dan 6 bulan (Wijayanti, 2014).

2) Imunisasi pasif

Ketika immunoglobulin hepatitis B (HBIg) diberikan, daya perlindungan HBIg diharapkan dapat menetralkan virus yang tergolong infeksius. Kemudian HBIg dapat memberikan perlindungan pasca dan pra paparan. Bayi yang lahir dari ibu dengan HBsAa-positif menerima HBIg 0,5 intramuskular segera setelah lahir (jangan > 24 jam). Ulangi di bulan ke-3 dan ke-5. Orang yang terinfeksi HBsAg positif yang HBIg di berikan sebanyak 0,06 ml/kg BB dan ulangi 1 bulan setelahnya (Wijayanti, 2014).

7. Pengobatan Hepatitis B

Menurut Klarisa, dkk (2014) pengobatan hepatitis B dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut:

a. Hepatitis B Akut

Umumnya bersifat suportif, seperti istirahat sesuai kebutuhan dan menjaga asupan makanan dan cairan yang stabil. Kasus hepatitis B akan mengalami resolusi dan *serokonversi* hepatitis *fulminant* sekitar 95% oleh karena itu lamivudine 100-150 mg/hari dapat digunakan hingga 3

bulan setelah serokonversi atau setelah munculnya anti HBe pada pasien HBsAg-positif.

b. Hepatitis B Kronik

Sampai saat ini, pengobatan hepatitis B hanya menekan dan merangsang sistem kekebalan tubuh, tetapi tidak menghilangkan VHB, sehingga pasien juga memerlukan pengobatan jangka panjang bahkan seumur hidup. Oleh karena itu, pengobatan jangka panjang meningkatkan kualitas hidup dan mencegah perkembangan sirosis, sirosis dekompensata dan karsinoma hepatoseluler sementara. Tujuan dari terapi atau pengobatan jangka pendek ini yaitu untuk mencegah replikasi virus, mengurangi jumlah DNA VHB, dan mengurangi serokonversi menjadi HBeAg menjadi Anti-HBe.

B. Tinjauan Umum Bilirubin

1. Definisi Bilirubin

Bilirubin adalah pigmen *oranye*-kuning yang berasal dari pemecahan hemoglobin oleh sistem retikuloendotelial, bilirubin diangkut menuju hati dan mengalami biotransformasi lalu disekresikan melalui cairan empedu dan urin. Terdapat dua jenis bilirubin di dalam tubuh, yaitu bilirubin terkonjugasi dan bilirubin tidak terkonjugasi urin (Nugraha & Badrawi, 2018). Setelah eritrosit menghabiskan rentang umurnya 120 hari, membran sel tersebut menjadi sangat rapuh dan pecah. Hemoglobin dilepaskan dan diubah menjadi bilirubin bebas oleh sel-sel fagositik. Bilirubin bebas berikatan dengan albumin plasma dan mengalir dalam darah menuju hati (Corwin, 2009). Indranila (2018) menyatakan bahwa sebagian besar (85-90%) produk pemecahan heme berasal dari pemecahan hemoglobin dan sebagian kecil (10-15%) dari senyawa lain seperti mioglobulin.

Siswanto (2020) menyatakan bilirubin merupakan pigmen empedu utama yang berasal dari hemoglobin, yang terlepas oleh eritrosit yang rusak dan kemudian di angkut ke hati dan diberikan serta dikeluarkan melalui empedu bilirubin. Terdapat dua jenis bilirubin yaitu bilirubin indirek dan

bilirubin direk. Sedangkan untuk pemeriksaan bilirubin dibagi menjadi 3 yaitu bilirubin total, bilirubin direk dan bilirubin indirek (Seswoyo, 2016).

Bilirubin indirek masuk kedalam sel setelah sampai di hati/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 ke dalam sirkulasi empedu dan sebagian lagi masuk ke dalam sirkulasi darah, oleh karena itu dalam sirkulasi umum terdapat bilirubin indirek dan bilirubin direk. 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 (Sutedjo, 2009).

Menurut Rosida (2016), pemeriksaan bilirubin sering digunakan untuk menilai kerusakan hati. Karena hati adalah organ manusia yang memproses bilirubin dan mengeluarkannya dari tubuh melalui tinja dan sebagian melalui urin. Ketika hati rusak, membuat proses ini terganggu dan menyebabkan bilirubin menumpuk didalam darah dan tubuh tidak dapat mengeksresikannya sehingga menyebabkan kulit menguning dan perubahan putih mata (sklera).

Tinjauan kadar bilirubin serum bertujuan untuk mendeteksi fungsi hati dalam mengangkut empedu dan memberikan informasi tentang kemampuannya dalam mengkonjugasi bilirubin untuk diekskresikan ke dalam empedu. Kadar bilirubin yang lebih tinggi dari normal (hiperbilirubinemia) mencerminkan disfungsi hati dan saluran empedu terganggu, dan kadar bilirubin yang normal mencerminkan metabolisme hati yang sehat atau baik (Hermawati, 2020).

2. Jenis Bilirubin

Menurut Zunaidi (2011) bilirubin dapat terbagi menjadi 3 jenis yaitu antara lain :

a. Bilirubin Direk (Bilirubin Langsung)

Bilirubin direk merupakan bilirubin yang telah mengalami konjugasi dengan asam glukoronat di dalam hati. Bilirubin ini dapat bereaksi langsung dengan reagen diazo dan ehrlich tanpa penambahan alkohol. Pigmen empedu yang telah diambil oleh hati dan dikonjugasikan menjadi bilirubin diglukoronida yang larut dalam air. Dalam keadaan normal kadar bilirubin ini tidak dapat terdeteksi dalam urine. Sebagian besar bilirubin ini dikeluarkan ke dalam empedu, yang terdiri dari kolesterol, fosfolipid, bilirubin diglukoronida dan garam empedu. Sesudah dilepas ke dalam saluran cerna, bilirubin glukoronida diaktivasi oleh enzim bakteri dalam usus. Sebagian akan menjadi komponen urobilinogen yang akan keluar dalam tinja (sterkolibin), sedangkan sebagian lagi akan diserap kembali dari saluran cerna, dibawa ke hati dan dikeluarkan kembali ke dalam empedu. Urobilinogen dapat larut dalam air sehingga sebagian diekskresi melalui ginjal (Yanto, 2018).

b. Bilirubin Indirek (Bilirubin Tidak Langsung)

Bilirubin Indirek merupakan bilirubin yang belum mengalami konjugasi oleh hati dengan asam glukoronat. Bilirubin ini dapat bereaksi dengan reagen diazo dan ehrlich setelah penambahan alkohol. Suatu zat lipofilik, larut dalam lemak, dan hampir tidak larut dalam air sehingga tidak dapat dikeluarkan dalam urine melalui ginjal. Sering disebut bilirubin indirek karena hanya bereaksi positif pada tes setelah dilarutkan dalam alkohol. Sifatnya yang lipofilik, zat ini dapat melalui membran sel dengan relative mudah. Setelah dilepas ke dalam plasma, sebagian besar bilirubin tidak terkonjugasi akan membentuk ikatan dengan albumin agar dapat larut di dalam darah. Pigmen ini selanjutnya secara bertahap akan berdifusi ke dalam sel hati (hepatosit). Dalam hepatosit, bilirubin tidak terkonjugasi akan terkonjugasi dengan asam glukoronat membentuk bilirubin glukuronida atau bilirubin terkonjugasi. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim glukuronil transferase,

suatu enzim yang terdapat di retikulum endoplasmik yang mampu memodifikasi zat asing yang bersifat toksik (Yanto, 2018).

c. Bilirubin Total

Pemeriksaan bilirubin total merupakan pengukuran jumlah total bilirubin dalam darah, meliputi bilirubin tidak terkonjugasi (indirek) dan terkonjugasi (direk) (Rosida, 2016). Menurut Tristyanto (2018) interpretasi kadar bilirubin total pada orang dewasa normalnya 0,1 – 1,2 mg/dl dan tinggi > 1,2 mg/dl (Bhaswari dkk, 2020). Sedangkan interpretasi kadar bilirubin total pada bayi baru lahir dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 1. Interpretasi Kadar Bilirubin Total Pada Bayi Baru Lahir

Umur	Prematur	Full-term
24 jam	1,0-6,0 mg/dL	2,0-6,0 mg/dL
48 jam	6,0-8,0 mg/dL	6,0-7,0 mg/dL
3-5 hari	10,0-15,0 mg/dL	4,0-12,0 mg/dL

(Sumber: *Kit Insert Bilirubin MR Glory Diagnostics*)

3. Sifat Bilirubin

Bilirubin berdasarkan sifatnya memiliki perbedaan antara bilirubin direk dan bilirubin indirek yaitu:

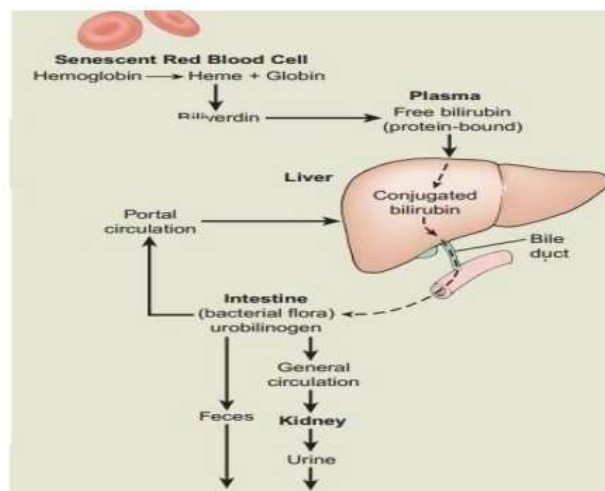
Table 2. Perbedaan Bilirubin Indirek dan Bilirubin Direk

Bilirubin direk	Bilirubin indirek
Bilirubin yang dikonjugasi	Bilirubin yang belum dikonjugasi
Larut dalam air	Tidak larut dalam air
Tidak larut dalam alkohol	Larut dalam alkohol
Tidak terikat oleh protein	Terikat oleh protein albumin
Mewarnai jaringan	Tidak mewarnai jaringan
Bereaksi dengan reagent Azo	Tidak bereaksi dengan reagent Azo
Dapat ditemukan dalam urine	Tidak dapat ditemukan dalam urine
Dapat difiltasi oleh glomerulus	Tidak dapat difiltasi oleh glomerulus

(Sumber : Sacher, 2004)

4. Metabolisme Bilirubin

Mekanisme terbentuknya bilirubin diawali pada membran eritrosit yang pecah yang disebut hemolisis. Hemolisis terjadi secara fisiologik bila eritrosit telah mencapai umur 100-120 hari. Proses hemolisis terjadi di dalam sistem retikuloendotial. Heme menghasilkan biliverdin (pigmen berwarna hijau), biliverdin mengalami reduksi oleh enzim sitosolik reduktase sehingga biliverdin berubah menjadi bilirubin (berwarna kuning). Bilirubin fase ini disebut *anconjugated*, free, atau indirect yang bersifat tidak larut dalam air dan terdapat dalam jaringan lemak. Bilirubin tidak konjugasi berikatan dengan protein dengan albumin serum di dalam hati. Bilirubin yang mencapai hati akan diangkut ke dalam hepatosit. Hepatosit adalah sel yang dapat melepaskan ikatan sehingga bilirubin mengalami konjugasi dengan asam glukoronik oleh enzim transferase UDP-Glukorinil membentuk bilirubin konjugasi atau bilirubin direk yang bersifat larut dalam air. Bilirubin konjugasi diekskresikan oleh hepar, kemudian dirubah oleh bakteri usus menjadi urobilinogen kemudian dikeluarkan bersama tinja. Sebagian urobilinogen diserap kembali oleh usus, kemudian urobilinogen masuk ke dalam ginjal dan diekskresikan melalui urin dalam bentuk urobilin. Sterkobilin dan urobilin memberi warna masing-masing pada tinja dan urin (Widagdo, 2012)



Gambar 1. Metabolisme Bilirubin (Seswoyo, 2016)

C. Tinjauan Umum Tentang Pemeriksaan

1. Pemeriksaan Hepatitis B

a. Skrining Hepatitis B

Menurut Yulia (2020) dalam menegakkan diagnosis hepatitis B sangat diperlukan metode untuk dapat manajemen terapi atau pengobatan dengan tepat. Kemudian diperlukan penentuan genotipe VHB dalam menentukan keberhasilan terapi anti viral, apakah ada mutasi pada core promoter dan precore. Dalam mengidentifikasi dini VHB metode yang digunakan yaitu metode molekuler seperti jumlah VHB DNA, genotiping VHB, identifikasi mutan, genotipik dan fenotipik. Dibutuhkan pemeriksaan imunologi terhadap VHB diantaranya adalah:

1. Pemeriksaan hepatitis B surface antigen (HBsAg) berguna untuk mendeteksi hepatitis B akut, muncul dalam darah 6 minggu setelah infeksi dan menghilang setelah 3 bulan. Jika berlangsung lebih dari 6 minggu, itu didefinisikan sebagai *carier*. HBsAg ditemukan pada hepatitis B akut pada awal sebelum timbulnya gejala klinis atau pada akhir masa tunas.
2. Pemeriksaan antibodi hepatitis B surface (Anti-HBs) adalah antibodi terhadap HBsAg. Bila positif/reaktif, menunjukkan fase penyembuhan hepatitis B pada pasien hepatitis B (biasanya sub klinis) yang berusia lanjut atau telah mendapatkan vaksinasi VHB. Jenis hepatitis B subklinis dapat diidentifikasi dengan anti-HBs dengan atau tanpa anti-HBc pada individu yang menyangkal riwayat hepatitis akut. HBsAg negatif tetapi anti-HBs positif, seseorang tidak dapat dikatakan bebas dari VHB karena superinfeksi dengan VHB yang bermutasi, banyak penelitian telah meneliti bahwa DNA VHB yang dilaporkan positif dalam tes HBsAg negatif.
3. Pemeriksaan hepatitis B envelope antigen (HBeAg), HBeAg muncul beserta atau segera setelah timbulnya HBsAg dan akan menetap lebih lama dibandingkan HBsAg, umumnya lebih dari 10 minggu.

Jika lalu HBeAg menghilang dan terbentuk Anti-HBe, berdasarkan, memiliki potensi dengan prognosis yang baik.

4. Pemeriksaan hepatitis B envelope (Anti-HBe), Anti-HBe terbentuk sehabis HBeAg menghilang, umumnya terbentuknya Anti-HBe memberi kontribusi bahwa hepatitis B membaik, infeksi meredah dan akan menjadi kronik.
 5. Pemeriksaan antibodi hepatitis B (Anti-HBc), Anti-HBc positif tanpa HBsAg atau anti-HB dapat diartikan sebagai berikut: Pertama, pasien Hepatitis B sudah lama sembuh, kehilangan reaktivasi anti-HBs. Kedua, pasien hepatitis B yang baru sembuh dan masih dalam window jika anti-HBs belum muncul. Ketiga, ada pasien dengan nilai karier rendah dan titer HBsAg terlalu rendah, sehingga kondisi ini sangat berbahaya kasus transfusi darah, pemberian imunoglobulin serum (*gamma globulin*).
 6. Hepatitis B virus *desoxyribo nucleic acid* (HBVDNA), kadar DNA HBV dapat diukur dengan PCR, pengukuran dapat dilakukan secara kualitatif atau secara kuantitatif, DNA HBV mutan juga dapat dianalisis.
- b. Diagnosis Hepatitis B

Pemeriksaan HBsAg diperlukan untuk menentukan keberadaan VHB pada pasien. Pemeriksaannya dapat dilakukan dengan berbagai cara seperti pemeriksaan dengan metode imunokromatografi, RIA (*Radio Immuno Assay*), ELISA (*Enzym Linked Immuno Sorbent Assay*), dan RPHA (*Reverse Passive Hemagglutination*) (Wijayanti, 2016).

1) Imunokromatografi

Prinsip metode ini yaitu reaksi imunokromatografi dengan membran berwarna untuk mendeteksi HBsAg dalam serum, anti-HBs pada daerah test (T) yang melapisi membran, dapat bereaksi secara kapiler membentuk garis merah (Wijayanti, 2016).

2) ELISA (*Enzym Linked Immuno Sorbent Assay*)

Prinsip pemeriksaan ini adalah imunosida "*sandwich*" dua antibodi menggunakan antibodi anti-HBsAg spesifik: Antibodi monoklonal HBsAg ditambahkan ke dasar sumur mikrotiter dan antibodi poliklonal HBsAg ditambahkan dengan horseradish peroxidase (HRP) sebagai larutan konjugat. Selama analisis, keberadaan HBsAg dalam sampel bereaksi dengan antibodi ini untuk membentuk kompleks imun "antibodi-HBsAg-antibodi-HRP". Setelah bahan yang tidak terikat dibuang selama pengujian, substrat ditambahkan untuk menunjukkan hasil pengujian. Adanya warna biru pada sumur mikrotiter menunjukkan HBsAg reaktif. Tidak adanya warna menunjukkan hasil non-reaktif pada sampel (Maharani & Noviar, 2018).

3) RIA (*Radio Immuno Assay*)

Metode RIA merupakan metode analisis berdasarkan reaksi imunologis atau pengikatan antigen-antibodi di mana terjadi kompetisi antara antigen berlabel radioaktif (Ag) dan antigen tidak berlabel (Ag) dengan antibodi (Ab) yang terbatas. Metode ini sangat spesifik karena didasarkan pada imunologi yaitu H. pengikatan antara antigen dan antibodi spesifik terhadap antigen tertentu dan sangat pekat karena menggunakan pelarut radioaktif yang dapat dideteksi dengan alat yang sangat sensitif, sehingga akurasinya tinggi (Sutari, 2014).

2. Pemeriksaa Bilirubin Total Serum

Pemeriksaan bilirubin total merupakan salah pemeriksaan laboratorium untuk fungsi hati yang dilakukan untuk mengukur jumlah total bilirubin dalam darah tujuannya untuk mengevaluasi fungsi hati atau membentuk diagnosa anemia yang disebabkan oleh kerusakan sel darah (anemia hemolitik) (Supriyanto, 2017). Pemeriksaan bilirubin total dilakukan dengan pemeriksaan pada bilirubin langsung (bilirubin direk) dan bilirubin tidak langsung (bilirubin indirek) (Rosida, 2016).

Dalam pemeriksaan bilirubin total metode yang dapat digunakan menurut Pasaribu (2020) antara lain:

a. Jendrassik Groff

Prinsip : bilirubin bereaksi dengan DSA (*diazotized silfanilic acid*) membentuk senyawa azo berwarna merah. Penerapan warna senyawa ini dapat diukur langsung dari sampel bilirubin pada panjang gelombang 540 nm, yang konsentrasinya sebanding dengan konsentrasi bilirubin dalam sampel. Bilirubin glukoronida yang larut dalam air dapat bereaksi langsung dengan DSA, tetapi bilirubin dalam albumin yaitu bilirubin terkonjungasi yang hanya dapat bereaksi jika ada akselerator. Reaksi : Bilirubin total = bilirubin terkonjungasi + bilirubin tak terkonjungasi. Kelebihan dari metode ini yaitu waktu inkubasi yang diperlukan tidak terlalu lama sedangkan kekurangannya adalah mahalnya harga reagen.

Alat yang digunakan adalah fotometer, fotometer berasal dari dua suku kata yaitu “photo” yang artinya cahaya dan “meter” yang artinya alat pengukur. Fotometer adalah alat yang gunanya menganalisis konsentrasi zat dalam larutan. Alat ini merupakan alat dasar laboratorium klinik untuk mengukur intensitas cahaya dalam suatu larutan dan dapat mengetahui kadar suatu bahan dalam cairan tubuh seperti serum dan plasma (Mengko, 2013).

Prinsip kerja fotometer adalah sampel yang telah diinkubasi disedot ke dalam alat pengisap sehingga mencapai kuvet dan dapat dibaca dengan bantuan berkas cahaya, setelah itu sampel disedot kembali dengan pompa peristaltik untuk dikeluarkan. Inkubator harus berisi sampel yang akan digunakan. Hal ini memastikan reagen sampel bekerja dengan baik (Mengko, 2013). Kelebihan pemeriksaan menggunakan alat fotometer yaitu :

- 1) Hasil yang diperoleh akurat
- 2) presisi yang tinggi, akurasi tinggi, spesifik,
- 3) Akurasi dan presisi hasil pemeriksaan lebih baik dari pada POCT

- 4) Alat dapat membaca kadar yang rendah maupun yang tinggi (Krystianti & Rosanty, 2017).

Kekurangan pemeriksaan menggunakan fotometer yaitu

- 1) Melakukan pemeriksaan ulang dibutuhkan waktu yang lama
- 2) Dibutuhkan penyimpanan dan pemeriksaan pada tempat khusus
- 3) Hasil pemeriksaan didapatkan dengan waktu yang lama
- 4) Harus menggunakan arus listrik yang stabil dan harga reagen yang mahal (Krystianti & Rosanty, 2017).

b. DCA (*Colorimetric Test-Dichloroaniline*)

Prinsipnya adalah bilirubin total direaksikan dengan diazotasi dikloroanilin dalam asam membentuk senyawa azo merah. Campuran khusus (detergen) sangat cocok untuk pembentukan bilirubin total. Reaksi: Bilirubin + ion diazonium membentuk azobilirubin dalam larutan asam (*Dialine Diagnostic*) (Seswoyo, 2016).

c. Van den Bergh, Malloy

Van den Bergh, Malloy dan Reaksi Evelyn Metode ini digunakan reagen Ehlireh diazo, dimana reagen ini bila direaksikan dengan larutan metil alkohol 50 % reagen Ehlirch diazo akan bereaksi dengan bilirubin total membentuk warna merah muda sampai ungu pada waktu penangguhan 30 menit.

d. ACA

Bilirubin total akan bereaksi dengan DSA dalam suasana asam membentuk kromofor berwarna merah. Lithium deodesil sulfat (OSZA) digunakan untuk melarutkan bilirubin tak terkonjugasi. Absorbansi kromofor berbanding lurus dengan bilirubin dalam sampel dan diukur dengan menggunakan panjang gelombang 540-600 nm.