

EDITOR

Dr. dr. I Putu Sudayasa, M.Kes
Dr. Jafriati, S.Si., M.Si



PATOLOGI KLINIS

Dwi Krihariyani | Erida Manalu | Atika Indah Sari | Tria Prasetya Hadi | Subrata Tri Widada
Vincentia Ade Rizky | Bambang Supriyanta | Sugeng | Muji Rahayu

PATOLOGI KLINIS

Buku patologi klinis yang berada ditangan pembaca ini terdiri dari 9 bab, yaitu:

BAB 1 Hemopoiesis

BAB 2 Anemia

BAB 3 Hemostasis

BAB 4 Uji Laboratorium untuk Fibrinolisis

BAB 5 Uji Laboratorium untuk Fungsi Liver

BAB 6 Uji Laboratorium untuk Fungsi Ginjal dan Urinalisis

BAB 7 Uji Laboratorium untuk Hepatitis

BAB 8 Uji Laboratorium untuk Antigen Karsinoembrionik

BAB 9 Uji Laboratorium untuk Penyakit Endokrin



eureka
media aksara
Anggota IKAPI
No. 225/JTE/2021

0858 5343 1992
eurekamediaaksara@gmail.com
Jl. Banjaran RT.20 RW.10
Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-623-120-052-5



9 786231 200525

PATOLOGI KLINIS

Dr. Dwi Krihariyani, S.Pd., S.Si., M.Kes.

dr. Erida Manalu, Sp.PK

dr. Atika Indah Sari

Tria Prasetya Hadi, S.Kep., Ns., M.Kep.

Subrata Tri Widada, SKM., M.Sc.

Vincentia Ade Rizky, S.Si.T., M.Biomed.

Bambang Supriyanta, S.Si., M.Sc.

Sugeng, Ners., M.Sc.

Muji Rahayu, M.Sc.



eureka
media aksara

PENERBIT CV.EUREKA MEDIA AKSARA

PATOLOGI KLINIS

- Penulis** : Dr. Dwi Krihariyani, S.Pd., S.Si., M.Kes
dr. Erida Manalu, Sp.PK
dr. Atika Indah Sari
Tria Prasetya Hadi, S.Kep., Ns., M.Kep
Subrata Tri Widada, SKM., M.Sc
Vincentia Ade Rizky, S.Si.T., M.Biomed
Bambang Supriyanta, S.Si., M.Sc
Sugeng, Ners., M.Sc
Muji Rahayu, M.Sc
- Editor** : Dr. dr. I Putu Sudayasa, M.Kes
Dr. Jafriati, S.Si., M.Si
- Desain Sampul** : Ardyan Arya Hayuwaskita
- Tata Letak** : Rizki Rose Mardiana
- ISBN** : 978-623-120-052-5

Diterbitkan oleh : EUREKA MEDIA AKSARA, JANUARI 2024
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2024

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT, karena berkat limpahan rahmat dan karunia-Nya, tim penulis dapat menyelesaikan buku yang berjudul “Patologi Klinis”. Buku ini merupakan hasil kolaborasi para ahli dan praktisi kesehatan yang berkomitmen untuk menyajikan pemahaman komprehensif tentang aspek kritis dalam dunia patologi klinis. Patologi klinis merupakan cabang ilmu kedokteran laboratorium yang memainkan peran penting dalam proses diagnostik, pemantauan pengobatan, dan pemahaman lebih lanjut tentang berbagai penyakit.

Dalam upaya untuk memberikan wawasan yang mendalam, buku ini dirancang sebagai referensi yang sangat diharapkan bagi para mahasiswa, profesional kesehatan, dan siapa pun yang tertarik memahami dasar-dasar patologi klinis. Setiap bab dalam buku ini disusun dengan seksama oleh penulis yang kompeten di bidangnya, menggabungkan pengetahuan teoritis dengan pengalaman praktis. Informasi yang disajikan tidak hanya bersifat akademis, tetapi juga relevan dengan tantangan sehari-hari yang dihadapi oleh praktisi kesehatan di lapangan.

Buku patologi klinis yang berada ditangan pembaca ini terdiri dari 9 bab, yaitu:

BAB 1 Hemopoiesis

BAB 2 Anemia

BAB 3 Hemostasis

BAB 4 Uji Laboratorium Untuk Fibrinolisis

BAB 5 Uji Laboratorium Untuk Fungsi Liver

BAB 6 Uji Laboratorium Untuk Fungsi Ginjal Dan Urinalisis

BAB 7 Uji Laboratorium Untuk Hepatitis

BAB 8 Uji Laboratorium Untuk Antigen Karsinoembrionik

BAB 9 Uji Laboratorium Untuk Penyakit Endokrin

Semoga buku ini membantu menginspirasi dan memberikan kontribusi yang berarti bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan praktik kesehatan. Selamat membaca!

Surabaya, 22 November 2023

Tim Penulis

DAFTAR ISI

PRAKATA	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB 1 HEMOPOIESIS	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Tempat Terjadinya Hemopoiesis	3
C. Hemopoietik Stem Cell.....	5
D. Granulopoiesis, Monositopoiesis, dan Limfopoiesis.....	7
E. Trombopoiesis	10
F. Eritropoiesis	12
DAFTAR PUSTAKA	15
BAB 2 ANEMIA	17
A. Pendahuluan.....	17
B. Etiologi Anemia.....	18
C. Mencari Etiologi Anemia.....	21
D. Pemeriksaan Laboratorium.....	24
E. Klasifikasi Anemia	31
DAFTAR PUSTAKA	37
BAB 3 HEMOSTASIS	38
A. Pendahuluan.....	38
B. Pengertian dan Tujuan Hemostasis	39
C. Mekanisme Hemostasis	40
D. Pemeriksaan terkait Hemostasis	42
E. Kelainan Hemostasis.....	44
DAFTAR PUSTAKA	46
BAB 4 UJI LABORATORIUM UNTUK FIBRINOLISIS	47
A. Pendahuluan.....	47
B. Uji D-Dimer	48
C. Uji Plasminogen	52
D. Uji Serum Fibrinogen dan Fibrin	53
E. Uji Alpha2-Antiplasmin	54
DAFTAR PUSTAKA	56

BAB 5	UJI LABORATORIUM UNTUK FUNGSI HATI	58
	A. Anatomi dan Fisiologi Organ Hati.....	58
	B. Uji Laboratorium Fungsi Liver (Hati).....	61
	DAFTAR PUSTAKA.....	69
BAB 6	UJI LABORATORIUM UNTUK FUNGSI GINJAL DAN URINALISIS.....	71
	A. Pendahuluan	71
	B. Fungsi Ginjal	71
	C. Pemeriksaan Laboratorium	72
	DAFTAR PUSTAKA.....	86
BAB 7	UJI LABORATORIUM UNTUK HEPATITIS.....	87
	A. Pendahuluan	87
	B. Hepatitis Virus	90
	C. Uji Laboratorium Hepatitis.....	105
	DAFTAR PUSTAKA.....	107
BAB 8	PEMERIKSAAN LABORATORIUM ANTIGEN CARCINO EMBRIONIK (CEA)	108
	A. Struktur, Fungsi, dan Keluarga Gen CEA	109
	B. CEA dalam Jaringan dan Plasma	110
	C. Pemakaian CEA Secara Klinis dan Nilai Normalnya	117
	D. Keterbatasan CEA sebagai Alat Skrining	118
	E. Prosedur Pemeriksaan CEA (Carcinoembryonic Antigen).....	119
	DAFTAR PUSTAKA.....	121
BAB 9	UJI LABORATORIUM UNTUK PENYAKIT ENDOKRIN.....	123
	A. Pendahuluan	123
	B. Gangguan Klinis Hormon.....	124
	C. Hormon Tiroid	125
	D. Hormon Adrenal.....	134
	E. Kelenjar Endokrin Pankreas	137
	F. Pengukuran Hormon dan Analit Terkait	142
	DAFTAR PUSTAKA.....	145
	TENTANG PENULIS.....	146

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1	Tempat Hemopoiesis	5
Tabel 2. 1	Informasi yang Perlu Digali pada Pasien Anemia	22
Tabel 2. 2	Pemeriksaan Fisik pada Anemia.....	24
Tabel 2. 3	Batas Nilai Hemoglobin dan Hematokrit	25
Tabel 2. 4	Nilai Rujukan Indeks Eritrosit	27
Tabel 2. 5	Morfologi Eritrosit Berdasarkan Nilai Indeks Eritrosit.....	27
Tabel 2. 6	Faktor Koreksi Pematangan Retikulosit di Darah Perifer	28
Tabel 2. 7	Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien Anemia	31
Tabel 2. 8	Jenis Anemia Berdasarkan Morfologinya	32
Tabel 4. 1	Penyebab Patologis untuk Peningkatan Kadar D-Dimer	50
Tabel 4. 2	Penyebab Patologis untuk Kadar Plasminogen.....	53
Tabel 4. 3	Nilai Normal Alpha2-Antiplasmin Berdasarkan Umur	55
Tabel 5. 1	Nilai Rujukan Aspartate Aminotransferase (AST)....	65
Tabel 5. 2	Nilai Rujukan Alanine Aminotransferase (ALT).....	66
Tabel 5. 3	Nilai Rujukan Pemeriksaan GGT.....	68
Tabel 6. 1	Nilai Rujukan Kreatinin.....	73
Tabel 6. 2	Nilai Rujukan Ureum.....	74
Tabel 6. 3	Nilai Rujukan Klirens Kreatinin	75
Tabel 6. 4	Stadium Gagal Ginjal Kronik	76
Tabel 8. 1	Kenaikan CEA pada Kasus Non Keganasan	115
Tabel 8. 2	Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar CEA.....	115
Tabel 8. 3	Dasar Pemikiran untuk Pemantauan CEA Rutin pada Kanker Kolorektal.....	116
Tabel 8. 4	Standard Operating Procedure (SOP) Pemeriksaan CEA.....	119

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1	Perubahan Tempat Anatomi Hemopoiesis Selama Perkembangan (Hoffbrand <i>et al.</i> , 2019)4
Gambar 1. 2	Ilustrasi Skema Hemopoiesis pada BM Dewasa (Lee and Hong, 2020).....7
Gambar 1. 3	Morfologi Granulopoiesis dan Monositopoiesis.....10
Gambar 1. 4	Megakariosit (Boes and Durham, 2017)12
Gambar 1. 5	Gambaran Umum Eritropoiesis, Mulai Dari Sel Induk Hematopoietik (HSC) Hingga Eritrosit (RBC) (Stevens-hernandez and Bruce, 2022).....14
Gambar 2. 1	Berbagai Morfologi Eritrosit yang Mendukung Diagnosis Anemia30
Gambar 2. 2	Langkah Pemeriksaan Laboratorium untuk Mencari Penyebab Anemia Mikrositik Hipokrom.....34
Gambar 2. 3	Langkah Diagnostik Laboratorium untuk Anemia Normositik Normokrom35
Gambar 2. 4	Langkah Diagnostik Laboratorium untuk Anemia Makrositik36
Gambar 5. 1	Perlekatan Ligamen pada Hati.....59
Gambar 5. 2	Pembuluh Darah Intrahepatik60
Gambar 6. 1	Macam-Macam Warna Urine78
Gambar 6. 2	Cara Pemeriksaan dan Parameter pada Carik Celup.....81
Gambar 6. 3	Kristal Urine yang Ditemukan dalam Ph Urine Basa84
Gambar 6. 4	Kristal Urine yang Ditemukan dalam Ph Urine Asam.....84
Gambar 7. 1	Satu Minggu Setelah Paparan91
Gambar 7. 2	Skema Perjalanan Penyakit dan Serologic HVA.....92
Gambar 7. 3	Lama Waktu HAV Infeksi92
Gambar 7. 4	Respon Antibodi Humoral93

Gambar 7. 5	Profil Seromarker Akut HVB.....	97
Gambar 7. 6	Profil Seromarker Kronik HVB.....	98
Gambar 7. 7	Pola Serologis Hepatitis Tipe D Setelah Koinfeksi atau Super Infeksi pada Orang yang Terinfeksi HBV	100
Gambar 7. 8	Serologis Hepatitis Tipe D Setelah Beberapa Minggu Paparan	100
Gambar 7. 9	Uji Laboratorium Hepatitis D dengan Uji Serologi	101
Gambar 7. 10	Particles of HEV from the stools of an experimentally infected macaque, complexed with acute phase patient serum.....	102
Gambar 7. 11	Uji Laboratorium Hepatitis E dengan Pemeriksaan Serologik Ig M Anti HVE	103
Gambar 7. 12	Gejala Klinik Virus Hepatitis E Akut.....	103
Gambar 7. 13	Perjalanan Infeksi Virus Hepatitis E Akut.....	104
Gambar 8. 1	Kanker Kolorektal ((Falah, 2023).	108
Gambar 8. 2	Pemeriksaan CEA ((Qintha, 2023).....	119
Gambar 9. 1	Algoritma Uji Laboratorium Kelenjar Tiroid	129



PATOLOGI KLINIS

Dr. Dwi Krihariyani, S.Pd., S.Si., M.Kes.

dr. Erida Manalu, Sp.PK

dr. Atika Indah Sari

Tria Prasetya Hadi, S.Kep., Ns., M.Kep.

Subrata Tri Widada, SKM., M.Sc.

Vincentia Ade Rizky, S.Si.T., M.Biomed.

Bambang Supriyanta, S.Si., M.Sc.

Sugeng, Ners., M.Sc.

Muji Rahayu, M.Sc.



BAB

1

HEMOPOIESIS

Dr. Dwi Krihariyani, S.Pd., S.Si., M.Kes.

A. Pendahuluan

Hemopoiesis atau hematopoiesis adalah sebuah istilah yang berasal dari dua kata Yunani: haima (darah) dan poi"esis (menghasilkan sesuatu) (Mezey, 2016). Sumsum tulang merupakan sumber utama pembentukan sel darah pada anak-anak dan orang dewasa. Sel darah berasal dari diferensiasi progresif sel induk hemopoietik primitive (haemopoietic stem cells/HSC). Diferensiasi diaktifkan oleh sinyal terlarut dan seluler, serta ekspresi faktor transkripsi utama (Patel and Radia, 2021).

1. Sinyal terlarut adalah molekul atau faktor yang dihasilkan oleh sel, kemudian mengalir dalam darah, dan berperan dalam mengatur diferensiasi sel hemopoietik dengan kemampuan untuk memicu atau menghambat proses diferensiasi tersebut. Sinyal-sinyal ini termasuk sitokin, faktor pertumbuhan, dan kemokin. Beberapa contoh sinyal terlarut yang terlibat dalam hemopoiesis meliputi (Higgs, Roy and Hay, 2016):
 - a. Erythropoietin (EPO), merangsang produksi eritrosit (eritropoiesis).
 - b. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), mempromosikan diferensiasi dan proliferasi granulosit

- c. Interleukin-3 (IL-3), mendukung pembentukan berbagai jenis sel darah, termasuk eritrosit, granulosit, dan makrofag
 - d. Thrombopoietin (TPO), mengatur produksi trombosit (trombopoiesis)
2. Sinyal seluler mengacu pada interaksi dan komunikasi antara sel induk hemopoietik dan sel lain dalam lingkungan mikronya, seperti sumsum tulang. Sel-sel di stroma sumsum tulang memberikan dukungan fisik dan menghasilkan berbagai sinyal yang mempengaruhi diferensiasi sel hemopoietik. Molekul adhesi sel dan interaksi sel-sel adalah contoh dari sinyal ini.
3. Faktor transkripsi kunci adalah protein yang memainkan peran penting dalam mengatur ekspresi gen yang diperlukan sel induk hemopoietik untuk berdiferensiasi menjadi garis keturunan sel darah tertentu. Faktor transkripsi ini memiliki peran kunci dalam mengatur arah perkembangan sel darah yang sedang mengalami diferensiasi. Beberapa faktor transkripsi kunci penting dalam hemopoiesis meliputi:
- a. Runt-related transcription factor 1 (RUNX1). Faktor transkripsi ini sangat penting untuk hemopoiesis, terutama untuk produksi eritrosit. Faktor ini diperlukan untuk pengembangan beberapa garis keturunan sel darah, seperti eritrosit, megakariosit, dan beberapa subtipe limfosit.
 - b. T-cell acute lymphoblastic leukaemia 1 (TAL1), juga dikenal sebagai Stem Cell Leukemia (SCL). Faktor transkripsi yang disebut TAL1 berperan dalam pembentukan sel darah, khususnya pada eritropoiesis (proses pembuatan eritrosit) dan beberapa jenis sel darah putih.
 - c. LIM domain only 2 (LMO2) adalah regulator transkripsional yang penting untuk hemopoiesis. Ini berperan dalam pengembangan berbagai garis keturunan sel darah, termasuk eritrosit dan limfosit.

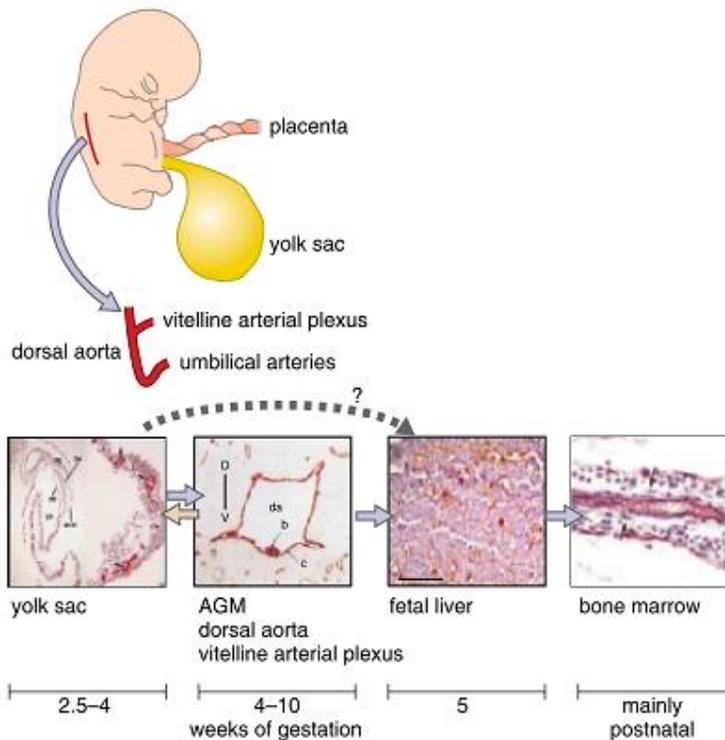
- d. Translocation ETS leukaemia (TEL) juga dikenal sebagai ETS Variant 6 (ETV6), merupakan faktor transkripsi yang dapat dikaitkan dengan leukemia. Faktor ini berperan dalam hemopoiesis normal serta dalam beberapa kasus leukemia ketika bermutasi.
- e. Mixed-lineage leukemia (MLL) adalah faktor transkripsi yang terkait dengan leukemia garis keturunan campuran. Faktor ini terlibat dalam regulasi diferensiasi sel induk hemopoietik dan dapat dikaitkan dengan berbagai keganasan hematologi.
- f. GATA binding protein 2 (GATA2) merupakan faktor transkripsi yang berperan penting dalam hemopoiesis, khususnya dalam perkembangan berbagai jenis sel darah, termasuk limfosit dan monosit.

B. Tempat Terjadinya Hemopoiesis

Hemopoiesis adalah proses pembentukan sel darah, terjadi dalam beberapa gelombang dan beberapa lokasi anatomi terpisah yang berubah seiring perkembangan. Selama minggu-minggu awal kehamilan, yolk sac berfungsi sebagai lokasi sementara hemopoiesis. Meskipun demikian, hemopoiesis akhir berasal dari sekelompok sel induk yang awalnya terdeteksi di area AGM (aorta-gonads-mesonephros). Diperkirakan bahwa prekursor sel endotel dan hematopoietik yang umum disebut hemangioblas menjadi benih di hati, limpa, dan sumsum tulang (Hoffbrand and Moss, 2016).

Pada manusia, seperti pada vertebrata lainnya, perkembangan darah terjadi dalam tiga gelombang yang berurutan. Dua gelombang pertama (1 dan 2) terjadi di yolk sac ekstraembrionik dan menimbulkan populasi darah sementara. Gelombang ketiga (3) berkembang di dinding ventral aorta dorsal intraembrionik dan menimbulkan sel progenitor induk hemopoietik (HSPCs), yang menyediakan produksi darah seumur hidup bagi organisme (Gambar 1.1) (Hoffbrand *et al.*, 2019).

Hati dan limpa merupakan organ hemopoietik utama sejak usia janin 6 minggu hingga 6–7 bulan, dan keduanya terus memproduksi sel darah hingga kira-kira 2 minggu setelah kelahiran (Tabel 1.1). Selain itu, plasenta juga berperan dalam hemopoiesis janin. Pada usia janin 6 hingga 7 bulan, sumsum tulang merupakan lokasi yang paling krusial. Satu-satunya sumber sel darah baru pada masa kanak-kanak dan dewasa yang sehat adalah sumsum tulang. Sel-sel matang dilepaskan ke ruang sinus, mikrosirkulasi sumsum tulang, dan akhirnya menuju sirkulasi darah tepi, sedangkan sel-sel yang belum matang atau sedang berkembang ditemukan di luar sinus sumsum tulang (Hoffbrand and Moss, 2016).



Gambar 1. 1 Perubahan Tempat Anatomi Hemopoiesis Selama Perkembangan (Hoffbrand *et al.*, 2019)

Tabel 1. 1 Tempat Hemopoiesis

Janin	0-2 bulan (<i>Yolk sac</i>) 2-7 bulan (Hati, limpa) 5-9 bulan (Sumsum tulang)
Bayi	Sumsum tulang (pada semua tulang)
Dewasa	Sumsum tulang (terutama tulang belakang <i>vertebrae</i> , <i>ribs</i> , <i>sternum</i> , <i>skull</i> , <i>sacrum</i> dan <i>pelvis</i> , ujung proksimal tulang paha)

C. Hemopoietik Stem Cell

Hemopoietik stem cell (HSC) merupakan sel induk multipotent yang mampu berkembang menjadi beberapa jenis sel darah dan kekebalan yang berbeda dalam seluruh sistem hemopoietik. Sel induk primitif ini tidak dapat dikenali secara morfologi sehingga diidentifikasi dengan ekspresi antigen immunophenotype termasuk CD34+ dan CD90+, merespons lingkungan mikro dan berdiferensiasi menjadi sel yang lebih terspesialisasi yang mengekspresikan antigen sesuai garis keturunan (Patel and Radia, 2021).

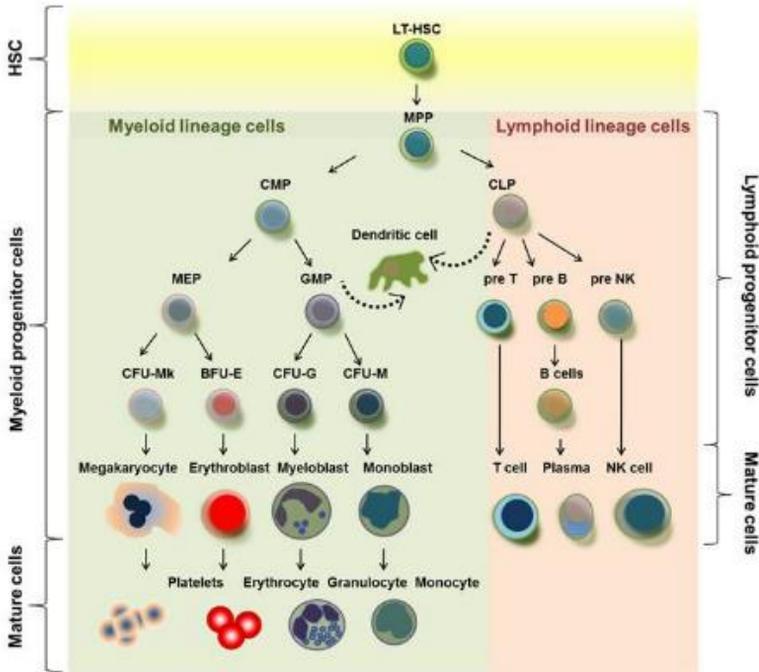
Selama berada dalam siklus pembelahan sel, sel-sel dalam ceruk sel induk tetap berada dalam fase diam (G0) sampai sitokin memicu transisi fase G1 hingga siklus pembelahan sel selesai. Sementara sel induk kembali ke fase G0, sel anak dapat berdiferensiasi menjadi prekursor sel terbatas garis keturunan yang dapat diidentifikasi. Meskipun sel induk ini mempunyai kemampuan untuk memperbaharui diri, kemampuan ini terbatas dan berkurang seiring bertambahnya usia. Faktor transkripsi dan pertumbuhan bekerja bersama dengan sel pendukung lokal untuk mengatur ekspresi reseptor yang mengatur tahapan hemopoiesis yang berbeda (Cheng, Zheng and Cheng, 2020).

Darah adalah jaringan yang sangat regeneratif karena masa hidupnya yang pendek, dan bone marrow (BM) mendukung pergerakan dinamis beragam sel untuk mempertahankan homeostasis sel darah. Sekitar satu triliun sel dihasilkan setiap hari untuk mengkompensasi sel-sel apoptosis

pada BM manusia, hal ini menunjukkan sirkulasi sel darah yang cepat. Hemopoietik stem cell dapat dibagi menjadi long term-hematopoietic stem cells (LT-HSC), short term HSC (ST-HSC), dan multipotent progenitor (MPP) berdasarkan durasi repopulasi (Morrison and Weissman, 1994; Lee and Hong, 2020). Dalam kondisi fisiologis normal, populasi HSC langka seperti LT-HSC dapat berkembang menjadi semua sel darah garis keturunan di BM.

Sebaliknya, populasi HSC di peripheral blood (PB) tampaknya memiliki karakteristik yang berbeda karena populasi sel HSC dengan cepat bermigrasi dari BM dan lebih umum dalam kondisi myelosuppressive yang disebabkan oleh obat-obatan dan granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Sel ST-HSC, sel HSC/progenitor yang ditemukan di PB, dianggap sebagai sumber sel kuratif terbaik dalam pengobatan regeneratif karena dapat secara langsung membantu penyembuhan jaringan yang terluka. Sel myeloid dan limfoid adalah dua garis keturunan sel darah yang berasal dari HSC (Mebius *et al.*, 2001).

Cabang limfoid terdiri dari sel T, B, dan natural killer (NK), yang relevan dengan sel imun bawaan dan adaptif. Proses ini dikenal dengan limfopoiesis. Sel garis keturunan myeloid yang berasal dari myeloblast mencakup semua sel darah kecuali sel limfoid. Ada beberapa jenis sel antara lain monosit dari monoblast, eritrosit dari eritroblast, trombosit dari megakariosit, dan granulosit yang terdiri dari neutrofil, eosinofil, dan basofil (Gambar 1.2.)(Lee and Hong, 2020).



Gambar 1. 2 Ilustrasi Skema Hemopoiesis pada BM Dewasa (Lee and Hong, 2020)

D. Granulopoiesis, Monositopoiesis, dan Limfopoiesis

Sel induk hemopoietik multipoten dapat memperbarui diri atau berdiferensiasi menjadi progenitor multipoten (MPP). Hipotesis 'suksesi klonal' mengenai diferensiasi berkelanjutan masih kontroversial namun berguna untuk memahami hemopoiesis. Progenitor myeloid umum (common myeloid progenitor (CMPs), yang mengekspresikan CD33) dan progenitor limfoid umum (common lymphoid progenitor (CLPs), yang mengekspresikan CD10) adalah produk akhir dari diferensiasi MPP, dan keduanya mengekspresikan CD38. Menurut bukti yang muncul, ada kemungkinan interkonversi antara CMP dan CLP. Garis keturunan sel yang berbeda secara morfologis muncul ketika terdapat faktor transkripsi tertentu dan faktor pertumbuhan kerja awal. Sel berinti yang paling umum adalah prekursor neutrofil, yang berkembang dari

mieloblas menjadi promielosit, kemudian menjadi mielosit, metamielosit, dan akhirnya tahap neutrofil. Apoptosis dapat terjadi selama diferensiasi jika tidak ada faktor pertumbuhan yang penting (Patel and Radia, 2021; Paudel *et al.*, 2022).

Granulopoiesis adalah proses pembentukan neutrofil, eosinofil, dan basofil, sedangkan proses pembentukan monosit disebut monositopoiesis. Sel granulositik dan monositik berasal dari sel punca mieloid. Fungsi utama granulosit dan monosit adalah untuk bermigrasi ke tempat peradangan jaringan dan berfungsi dalam pertahanan tubuh. Secara singkat, sel-sel ini mempunyai fungsi imunologi kunci, termasuk fagositosis dan aktivitas mikrobisida (neutrofil dan makrofag turunan monosit), aktivitas parasitisida dan partisipasi dalam reaksi alergi (eosinofil dan basofil), pemrosesan dan presentasi antigen, serta produksi sitokin (makrofag). Neutrofil adalah jenis leukosit yang dominan dalam darah manusia.

Perangsang utama granulopoiesis dan monositopoiesis adalah faktor perangsang koloni granulosit-makrofag dan IL-1, IL-3, dan IL-6 (granulosit dan monosit), faktor perangsang koloni granulosit (granulosit), dan faktor perangsang koloni makrofag (monosit). Secara umum, sitokin ini diproduksi oleh berbagai sel inflamasi, dengan atau tanpa kontribusi dari sel stroma. Prekursor granulosit paling awal yang dapat diidentifikasi dengan mikroskop cahaya rutin adalah mieloblas, yang mengalami pembelahan maturasi selama 5 hari untuk menghasilkan 16 hingga 32 sel keturunan (Gambar 1.3). Prekursor granulositik ini secara konseptual dibagi menjadi tahap-tahap yang dapat membelah, termasuk mieloblas, promielosit, dan mielosit (pada kelompok proliferasi), dan tahap-tahap yang tidak dapat membelah, termasuk metamielosit, serta bentuk pita dan tersegmentasi (pada kelompok sel matur).

Prekursor monositik pertama yang dapat diidentifikasi berdasarkan ciri morfologinya adalah monoblas, yang berkembang menjadi promonosit dan selanjutnya monosit (Gambar 1.3). Tidak seperti granulosit, monosit tidak memiliki

tempat penyimpanan dalam sumsum tulang, tetapi monosit segera memasuki sinusoid vena setelah mencapai kematangan. Setelah monosit memasuki aliran darah dan bermigrasi ke jaringan tubuh, monosit mengalami pematangan morfologi dan imunofenotipe menjadi makrofag. Makrofag memiliki fungsi penting dalam kekebalan tubuh sebagai sel fagosit, yang mempunyai kemampuan menelan, mencerna, dan menghancurkan patogen serta melakukan fungsi regulasi respon imun.

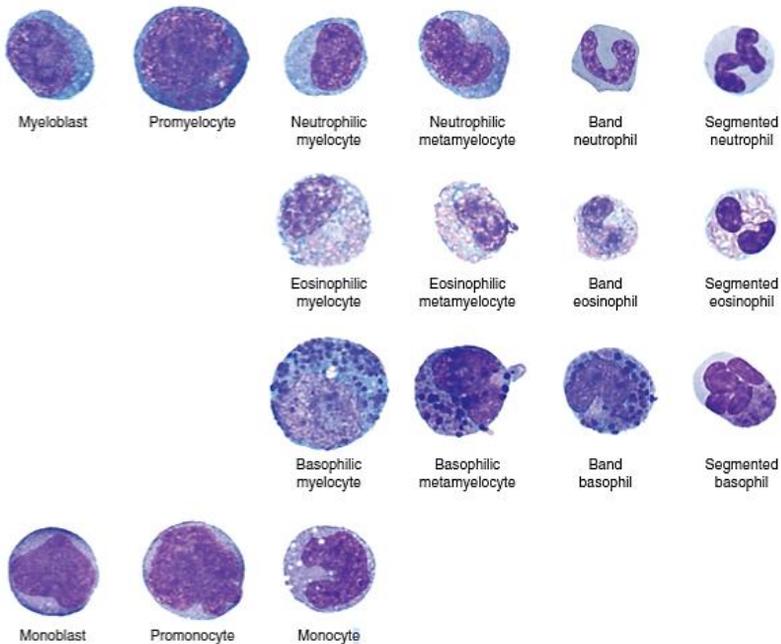
Lymphopoiesis berasal dari bahasa Latin, dengan kata "lympa" yang berarti "air" dan "poiesis" yang berarti "pembentukan". Jadi, secara harfiah, lymphopoiesis dapat diartikan sebagai pembentukan sel-sel limfoid seperti limfosit yang mengacu pada produksi limfosit baru, termasuk limfosit B, limfosit T, dan sel natural killer (NK). Limfosit B terutama menghasilkan imunoglobulin, juga dikenal sebagai antibodi, dan merupakan efektor utama imunitas humoral.

Limfosit B dan limfosit T dibedakan dengan adanya kompleks reseptor imunoglobulin, yang disebut reseptor limfosit B. Sel plasma adalah limfosit B yang berdiferensiasi akhir dan menghasilkan imunoglobulin yang melimpah. Limfosit T, yang merupakan efektor imunitas yang diperantarai sel, mempunyai reseptor limfosit T yang mengikat antigen yang dibuat oleh sel penyaji antigen. Sebagai komponen imunitas bawaan, sel NK membunuh berbagai sel yang terinfeksi dan sel tumor tanpa adanya paparan atau priming sebelumnya. Faktor pertumbuhan utama limfosit B, limfosit T, dan sel NK masing-masing adalah IL-4, IL-2, dan IL-15.

Limfosit berasal dari HSC di dalam sumsum tulang. Perkembangan limfosit B terjadi dalam dua fase, pertama pada fase antigen-dependent di sumsum tulang dan ileal Peyer's patch (tempat berkembangnya limfosit B pada ruminansia), kemudian pada fase antigen-dependent di jaringan limfoid perifer (seperti limpa, kelenjar getah bening, dan mucosa-associated lymphoid tissue [MALT]). Progenitor limfosit T bermigrasi dari sumsum tulang ke timus, tempat sel menjalani

proses diferensiasi, seleksi, dan maturasi sebelum bermigrasi ke jaringan limfoid perifer sebagai sel efektor.

Tidak seperti granulosit, yang hanya bersirkulasi di pembuluh darah dan bermigrasi searah ke jaringan target, limfosit bergerak di pembuluh darah dan pembuluh limfatik dan terus bersirkulasi di antara darah, jaringan, dan pembuluh limfatik. Berbeda dengan sel hematopoietik non-limfoid, konsentrasi limfosit darah pada manusia dewasa terutama bergantung pada produksi dan kinetika limfosit ekstrameduler, dan bukan limfopoiesis di sumsum tulang (Boes and Durham, 2017).



Gambar 1. 3 Morfologi Granulopoiesis dan Monositopoiesis

E. Trombopoiesis

Trombopoiesis berasal dari kata Yunani “thrombus” yang berarti bekuan darah atau gumpalan. Trombopoiesis adalah proses pembentukan trombosit. Trombosit berukuran kecil (2 hingga 4 μm), bulat hingga bulat telur, sel berinti di dalam pembuluh darah. Trombosit mempunyai peran sentral dalam

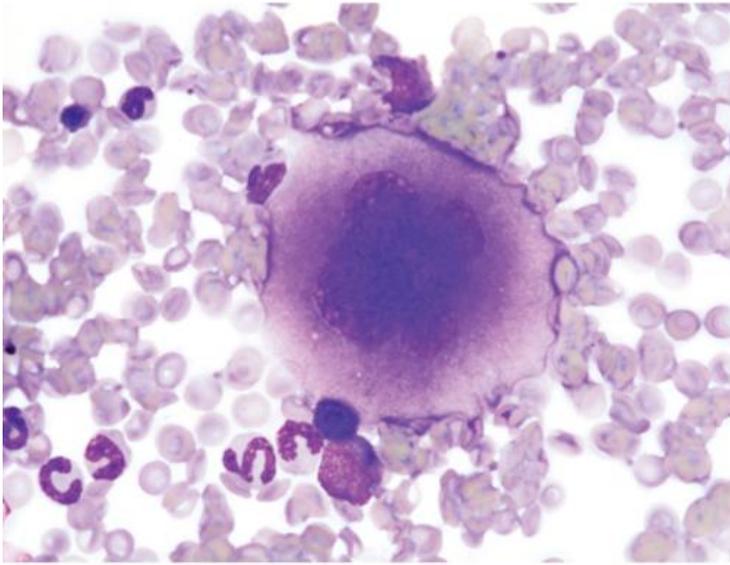
hemostasis primer tetapi juga berperan dalam hemostasis sekunder (koagulasi) dan jalur inflamasi.

Trombopoietin (Tpo) adalah pengatur utama trombopoiesis. Sel epitel tubulus hati dan ginjal secara konstan menghasilkan Tpo, yang kemudian dibersihkan dan dihancurkan oleh trombosit dan prekursornya. Oleh karena itu konsentrasi Tpo plasma berbanding terbalik dengan massa trombosit dan prekursor trombosit. Jika massa trombosit menurun, maka lebih sedikit Tpo yang dibersihkan, dan selanjutnya terdapat lebih banyak Tpo plasma bebas untuk merangsang trombopoiesis.

Prekursor trombosit paling awal yang dapat diidentifikasi secara morfologis adalah megakarioblas, yang mengalami reduplikasi inti tanpa pembelahan sel, disebut endomitosis, untuk membentuk megakariosit dengan 8 hingga 64 inti. Seperti namanya, megakariosit adalah sel yang sangat besar, jauh lebih besar dibandingkan sel hematopoietik lainnya (Gambar 1.4). Megakariosit berkembang dan berdiferensiasi di dalam sumsum tulang sebagai bagian dari proses trombopoiesis. Selama tahap akhir pembentukan trombosit, megakariosit menempel pada dinding pembuluh darah kecil yang disebut sinusoid vena. Megakariosit memiliki sitoplasma yang melekat ke dalam pembuluh darah, dan dari sana, megakariosit melepaskan fragmen sitoplasma ke dalam sirkulasi darah yang kemudian menjadi trombosit. Pelepasan trombosit secara teratur sebagian difasilitasi oleh β 1-tubulin micro-tubules dalam megakariosit.

Trombosit di dalam aliran darah dalam bentuk diam (tidak aktif) dan diaktifkan oleh binding platelet agonists, termasuk trombin, adenosin difosfat (ADP), dan tromboksan. Aktivasi trombosit menyebabkan perubahan bentuk, pelepasan granula, dan relokasi fosfolipid dan glikoprotein prokoagulan (GP) ke membran sel luar. Aktivitas prokoagulan spesifik meliputi pelepasan kalsium, faktor von Willebrand (vWF), faktor V, dan fibrinogen, serta menyediakan tempat pengikatan phosphatidylserine-rich untuk kompleks enzim ekstrinsik (faktor III, VII, dan X), kompleks enzim intrinsik (faktor IX,

faktor IX, dan faktor X). VIII, dan X), dan kompleks koagulasi protrombinase (faktor X, V, dan II). Reseptor permukaan GP trombosit mencakup reseptor untuk mengikat vWF (GPIb-IX-V), kolagen (GPVI), dan fibrinogen (GPIIb-IIIa), yang memfasilitasi agregasi trombosit dan menempel pada kolagen subendotel. Perluasan luas permukaan dan pelepasan isi granula dibantu oleh jaringan invaginasi membran yang dikenal sebagai sistem kanalikuli terbuka. Sistem ini tidak terdapat pada hewan kuda, sapi, dan unta (Boes and Durham, 2017).



Gambar 1. 4 Megakariosit (Boes and Durham, 2017)

F. Eritropoiesis

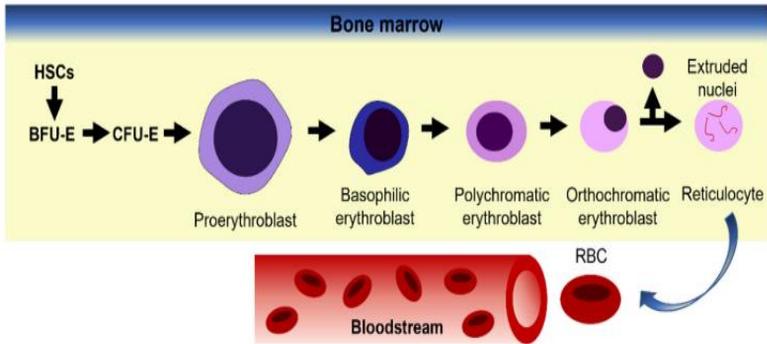
Sel darah merah (eritrosit) biasanya diproduksi di sumsum tulang. Proses pengembangan eritrosit disebut eritropoiesis. Setiap detiknya diproduksi 2,4 juta eritrosit. Semua eritrosit ini berasal dari sel induk hematopoietik pluripoten (HSC) dan berbagi prekursor (atau sel progenitor) yang sama dengan sel garis keturunan myeloid lainnya termasuk megakariosit, granulosit, monosit/makrofag, eosinofil, dan basophil (Beers and Wijk, 2019).

Pada tahap eritropoiesis definitif pada mamalia, diferensiasi terminal terjadi pada hati janin, timus, dan limpa; kemudian berkembang ke sumsum tulang. Selama kehamilan, sel induk hematopoietik (HSC) bermigrasi ke sumsum tulang, sel tersebut tetap diam dan menyediakan sumber eritropoiesis untuk kehidupan pascakelahiran (Barminko, Reinholt and Baron, 2016). Sumsum tulang bertindak sebagai lingkungan mikro untuk interaksi HSC dengan faktor pertumbuhan dan sitokin yang mendorong proliferasi dan pembentukan sel-sel burst-forming-unit-erythroid cells (BFU-e) (Gambar 1.5).

Erythropoietin (EPO) merupakan suatu sitokin, adalah hormon yang diproduksi oleh ginjal yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan eritroid (Broxmeyer, 2013). Hormon ini mempunyai kemampuan merangsang produksi eritrosit melalui reseptor pada pronormoblas. Pronormoblas ini merupakan prekursor eritrosit termuda di sumsum tulang. Erythropoietin disekresi setiap hari dalam jumlah kecil dan berfungsi untuk menyeimbangkan produksi eritrosit. Jika tubuh mengalami anemia dan kadar hemoglobin menurun, ginjal merasakan hipoksia jaringan dan mengeluarkan lebih banyak EPO; akibatnya, produksi eritrosit dipercepat dan eritrosit yang lebih muda dilepaskan sebelum waktunya (Nandakumar, Ulirsch and Sankaran, 2016).

Tahap selanjutnya dari diferensiasi terminal adalah dimulainya pembentukan pulau-pulau eritroblastik. Pada proses ini terjadi interaksi makrofag pusat dengan pro-eritroblas hingga 30 sel melalui pengikatan molekul adhesi dan reseptor (Klei *et al.*, 2017). Selama 2-3 hari berikutnya, sel eritroid mengikuti garisnya dari pro-eritroblas hingga tahap basofilik, polikromatik, dan ortokromatik (Zivot *et al.*, 2018). Terjadi pengecilan ukuran sel pada tahap akhir, kromatin inti terkondensasi dan terjadi hemoglobinisasi. Peristiwa diferensiasi terminal adalah proses pengeluaran nukleus dari dalam sel yang kemudian difagositosis oleh makrofag residen, selanjutnya terjadi pelepasan retikulosit yang baru lahir ke dalam sirkulasi. Selama berada di sirkulasi, retikulosit

mengalami maturasi menjadi eritrosit selama 1-2 hari berikutnya (Stevens-hernandez and Bruce, 2022).



Gambar 1. 5 Gambaran Umum Eritropoiesis, Mulai Dari Sel Induk Hematopoietik (HSC) Hingga Eritrosit (RBC) (Stevens-hernandez and Bruce, 2022)

DAFTAR PUSTAKA

- Barminko, J., Reinholt, B. and Baron, M. H. (2016) 'Development and differentiation of the erythroid lineage in mammals', *Developmental and Comparative Immunology*, 58, pp. 18–29. doi: 10.1016/j.dci.2015.12.012.
- Beers, E. J. van and Wijk, R. van (2019) 'Red Blood Cell Biochemistry and Physiology', in *Concise Guide to Hematology*, pp. 15–20. doi: 10.1007/978-3-319-97873-4_39.
- Boes, K. M. and Durham, A. C. (2017) *Bone Marrow, Blood Cells, and the Lymphoid/Lymphatic System. Sixth Edition, Pathologic Basis of Veterinary Disease Expert Consult. Sixth Edition.* Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-323-35775-3.00013-8.
- Broxmeyer, H. E. (2013) 'Erythropoietin: Multiple targets, actions, and modifying influences for biological and clinical consideration', *Journal of Experimental Medicine*, 210(2), pp. 205–208. doi: 10.1084/jem.20122760.
- Cheng, H., Zheng, Z. and Cheng, T. (2020) 'New paradigms on hematopoietic stem cell differentiation', *Protein and Cell*, 11(1), pp. 34–44. doi: 10.1007/s13238-019-0633-0.
- Higgs, D. R., Roy, N. and Hay, D. (2016) 'Erythropoiesis', in *Postgraduate Haematology, Seventh Edition*, pp. 11–20. doi: 10.1136/pgmj.66.774.329.
- Hoffbrand, A. V. *et al.* (2019) *Color Atlas of Clinical Hematology.* Wiley Blackwell.
- Hoffbrand, A. V. and Moss, P. A. H. (2016) *Hoffbrand's Essential Haematology,* John Wiley & Sons Ltd. doi: 10.1192/bjp.111.479.1009-a.
- Klei, T. R. L. *et al.* (2017) 'From the cradle to the grave: The role of macrophages in erythropoiesis and erythrophagocytosis', *Frontiers in Immunology*, 8(FEB). doi: 10.3389/fimmu.2017.00073.

- Lee, J. Y. and Hong, S. H. (2020) 'Hematopoietic stem cells and their roles in tissue regeneration', *International Journal of Stem Cells*, 13(1), pp. 1-12. doi: 10.15283/ijsc19127.
- Mebius, R. E. *et al.* (2001) 'The Fetal Liver Counterpart of Adult Common Lymphoid Progenitors Gives Rise to All Lymphoid Lineages, CD45+CD4+CD3- Cells, As Well As Macrophages', *The Journal of Immunology*, 166(11), pp. 6593-6601. doi: 10.4049/jimmunol.166.11.6593.
- Mezey, É. (2016) 'On the origin of blood cells - hematopoiesis revisited', *Oral Diseases*, 22(4), pp. 247-248. doi: 10.1111/odi.12445.
- Morrison, S. J. and Weissman, I. L. (1994) 'The long-term repopulating subset of hematopoietic stem cells is deterministic and isolatable by phenotype', *Immunity*, 1(8), pp. 661-673. doi: 10.1016/1074-7613(94)90037-X.
- Nandakumar, S. K., Ulirsch, J. C. and Sankaran, V. G. (2016) 'Advances in understanding erythropoiesis: Evolving perspectives', *British Journal of Haematology*, 173(2), pp. 206-218. doi: 10.1111/bjh.13938.
- Patel, A. and Radia, D. (2021) 'Haemopoiesis - the formation of blood cells', *Medicine (United Kingdom)*, 49(4), pp. 189-192. doi: 10.1016/j.mpmed.2021.01.002.
- Paudel, S. *et al.* (2022) 'Regulation of emergency granulopoiesis during infection', *Frontiers in Immunology*, 13(September), pp. 1-16. doi: 10.3389/fimmu.2022.961601.
- Stevens-hernandez, C. J. and Bruce, L. J. (2022) 'Reticulocyte Maturation', *membranes*, 311(5), pp. 1-18. doi: 10.1097/00000542-197005000-00063.
- Zivot, A. *et al.* (2018) 'Erythropoiesis: Insights into pathophysiology and treatments in 2017', *Molecular Medicine*, 24(1), pp. 1-15. doi: 10.1186/s10020-018-0011-z.

BAB

2

ANEMIA

dr. Erida Manalu, Sp.PK.

A. Pendahuluan

Anemia secara fungsional didefinisikan sebagai berkurangnya kemampuan darah untuk membawa oksigen ke jaringan guna memenuhi kebutuhan fisiologis tubuh sehingga menyebabkan hipoksia jaringan. Anemia ditandai dengan menurunnya kadar hemoglobin dibawah nilai rujukan yang diikuti dengan jumlah eritrosit dan hematokrit yang juga menurun. Kadar normal hemoglobin tergantung pada usia, tempat tinggal, kebiasaan merokok, ras, status kehamilan, dan metode pemeriksaan.

Anemia dapat terjadi pada segala usia dan berbagai kondisi penyakit. Anemia terjadi di seluruh dunia baik negara maju maupun berkembang. Hingga kini, angka kejadian anemia di Indonesia terbilang cukup tinggi terutama pada anak, remaja putri, dan wanita hamil. Survei Kesehatan Nasional Indonesia tahun 2013 mendapatkan prevalensi anemia pada usia 1-4 tahun, 5-14 tahun, dan 15-24 tahun masing-masing adalah 28,1%, 26,4%, dan 18,4%. Angka ini meningkat dibandingkan dengan hasil survei kesehatan tahun 2007 yang mendapatkan angka 27,7%, 9,4% dan 6,9% pada usia yang sama. Data lain, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 mencatat bahwa kejadian anemia pada remaja putri adalah 37,1%, meningkat terus hingga 48,9% pada Riskesdas tahun 2018. Selain itu, prevalensi anemia pada ibu hamil menurut Riskesdas 2018

ditemukan mencapai 48,9%. World Health Organization melaporkan 52% ibu hamil yang menderita anemia terdapat di negara berkembang.

Anemia dapat menimbulkan berbagai risiko. Ibu hamil dengan anemia berisiko mengalami perdarahan semasa hamil, bersalin, dan postpartum. Ibu hamil dengan anemia berisiko tujuh kali memiliki anak stunting, sebelas kali anak mengalami underweight, dan 12 kali mengalami wasting dibandingkan dengan ibu hamil tanpa anemia. Remaja putri yang menderita anemia berisiko mengalami penurunan daya tahan tubuh yang berakibat mudah mengalami infeksi dan menderita berbagai gangguan kesehatan.

Anemia bukan suatu penyakit melainkan gejala dari penyakit. Anemia dapat ditemukan pada berbagai keadaan klinis pasien. Terapi anemia harus disesuaikan dengan penyebabnya. Penting sekali untuk mencari etiologi atau penyebab anemia yang menjadi dasar dalam memberikan terapi. Pemberian terapi tanpa mengidentifikasi penyebab anemia kurang memberikan hasil yang efektif bahkan dapat menimbulkan masalah baru. Oleh karena itu, makalah ini mengulas tentang anemia secara umum sehingga pembaca dapat mengetahui tentang anemia beserta penyebab, gambaran klinis, dan klasifikasinya.

B. Etiologi Anemia

Ada tiga penyebab utama anemia yaitu: 1) hilangnya darah dari pembuluhnya (perdarahan), 2) produksi eritrosit menurun akibat gangguan proliferasi dan maturasi di sumsum tulang, 3) terganggunya pertahanan eritrosit (defek survival).

1. Hilangnya darah dari pembuluh (perdarahan)

Kehilangan darah dapat terjadi akut atau menahun. Perdarahan akut dapat disebabkan oleh hematemesis, melena atau perdarahan yang terjadi dalam rongga abdomen, toraks, usus, dan jaringan lunak. Perdarahan menahun lazim terjadi di saluran cerna atau saluran kemih

yang kejadiannya sering tidak disadari. Perdarahan menahun mengakibatkan anemia defisiensi besi.

Pada perdarahan akut, awalnya terjadi hipovolemia akibat kehilangan darah namun belum menunjukkan tanda anemia. Tubuh kemudian beradaptasi dengan melakukan kompensasi yaitu vasokonstriksi. Selanjutnya, untuk memulihkan volume darah terjadi perpindahan cairan dari ekstrasvaskular ke intravaskular menyebabkan hemodilusi. Tanda hemodilusi berupa menurunnya kadar hemoglobin dan gambaran anemia normositik normokrom. Keadaan ini disebut sebagai fase I pada perdarahan akut, berlangsung selama 24 sampai 72 jam. Pada fase ini jumlah trombosit dan fibrinogen menurun karena dipakai untuk menutup luka pada perdarahan akut. Setelah fase I, sumsum tulang akan bekerja membentuk eritrosit baru (eritropoiesis meningkat) yang ditandai dengan meningkatnya sel polikromasi (retikulositosis), makrositosis, leukositosis, neutrofilia dengan pergeseran ke kiri (shift to the left), dan trombositosis. Bila sumsum tulang tidak efektif melakukan eritropoiesis, maka fase regenerasi ini tidak akan berlangsung dengan sempurna. Ini terjadi pada fase II (hari ke-3 sampai 5).

2. Produksi eritrosit menurun akibat gangguan proliferasi dan maturasi di sumsum tulang

Untuk mengatasi anemia, sumsum tulang akan mengkompensasi dengan meningkatkan pembentukan eritrosit (eritropoiesis). Namun dalam kondisi tertentu, sumsum tulang gagal untuk melakukan peran tersebut. Ada beberapa mekanisme penyebab menurunnya aktivitas tersebut yaitu: 1) sumsum tulang hiposelular dengan cadangan besi normal atau meningkat. 2) menurunnya produksi eritropoietin atau adanya sitokin yang menghambat eritropoiesis. Kedua hal ini merupakan dasar mekanisme anemia pada keganasan, penyakit ginjal kronik, inflamasi kronik, dan endokrinopati. 3) stimulasi eritropoiesis normal namun sumsum tulang gagal merespons stimulus secara tepat. Hal ini dapat terjadi pada infiltrasi

sumsum tulang oleh jaringan ikat, sel ganas, granulomatosa, atau kerusakan sumsum tulang akibat bahan kimia, obat, dan radiasi.

Kegagalan sumsum tulang ini ditandai dengan menurunnya kemampuan proliferasi, maturasi, dan kecepatan pelepasan eritrosit ke darah tepi. Gambaran laboratorium dari penurunan proliferasi adalah anemia normositik normokrom dengan penurunan jumlah retikulosit absolut, penurunan jumlah retikulosit yang dikoreksi, menurunnya Immature Reticulocyte Fraction (IRF), dan Reticulocyte Production Index (RPI) <2 . Kadar bilirubin serum normal atau menurun akibat penurunan produksi sel.

Defek maturasi menyebabkan gangguan perkembangan inti dan sitoplasma eritrosit, sehingga terbentuk eritrosit yang abnormal yaitu eritrosit yang makrositik dengan defek inti atau mikrositik dengan defek sitoplasma. Meskipun proses maturasi abnormal, sumsum tulang tetap berusaha meningkatkan pembentukan eritrosit sehingga terjadi hiperplasia eritroid. Pembentukan eritrosit yang tidak sempurna ini menyebabkan mayoritas eritrosit akan dihancurkan sebelum dilepaskan ke darah tepi yang disebut sebagai eritropoiesis inefektif. Gambaran laboratorium yang ditemukan adalah jumlah retikulosit absolut menurun, Immature Reticulocyte Fraction (IRF) menurun, dan Reticulocyte Production Index (RPI) <2 , poikilositosis sebagai tanda eritropoiesis yang abnormal.

Hemoglobin terdiri dari heme (besi dan protoporfirin) dan rantai globin. Defek pada salah satu atau lebih dari ketiganya dapat menyebabkan gangguan pembentukan dan maturasi sitoplasma eritrosit. Morfologi eritrosit dengan defek maturasi sitoplasma biasanya mikrositik dan hipokromik dengan derajat poikilositosis bervariasi.

Defek maturasi inti eritrosit terjadi akibat keterlambatan pematangan inti dibandingkan dengan sitoplasma. Keadaan ini terjadi pada anemia megaloblastik.

Gambaran laboratorium berupa anemia, sel berukuran besar, dan pansitopeni.

3. Gangguan pertahanan eritrosit (defek survival)

Masa hidup eritrosit normal di sirkulasi adalah 120 hari dan kemudian dihancurkan di sistem retikuloendotelial (limpa). Pada keadaan patologis seperti adanya defek survival eritrosit, maka eritrosit akan dihancurkan lebih cepat dari yang seharusnya. Keadaan ini disebut destruksi prematur eritrosit. Sebagai kompensasi maka sumsum tulang akan berproliferasi membentuk eritrosit baru. Gambaran laboratorium yang tampak adalah jumlah retikulosit absolut meningkat, Immature Reticulocyte Fraction (IRF) meningkat, dan Reticulocyte Production Index (RPI) >2. Pada apusan darah tepi tampak sel makrositik polikromatofilik akibat meningkatnya aktivitas eritropoiesis. Jika sumsum tulang mampu mengkompensasi dengan cepat, anemia tidak terjadi. Hal ini disebut Compensated Hemolytic Disease. Namun jika destruksi eritrosit semakin cepat melebihi kapasitas kompensasi sumsum tulang (krisis hemolitik) atau sumsum tulang secara mendadak menghentikan produksi eritrosit (krisis aplastik), maka anemia akan terjadi.

C. Mencari Etiologi Anemia

Anemia dapat mengganggu kemampuan seseorang dalam melakukan aktivitas hidup sehari-hari serta menurunkan kualitas hidup individu. Oleh karena itu, perlu menegakkan diagnosis anemia dengan baik sehingga penanganan anemia menjadi maksimal. Untuk dapat menentukan status anemia dan penyebabnya, diperlukan serangkaian investigasi mulai dari mencari informasi klinik (anamnesis) meliputi riwayat penyakit dan kebiasaan pasien, pemeriksaan fisik, dan laboratorium.

1. Riwayat penyakit

Gejala yang umum dikeluhkan penderita anemia adalah perasaan lelah dan lemah otot. Ini disebabkan oleh kurangnya asupan oksigen ke jaringan akibat anemia. Penurunan kadar hemoglobin yang semakin berat akan

menyebabkan berbagai komplikasi antara lain sakit kepala, vertigo, bahkan sinkop. Dispnea dan jantung berdebar saat beraktivitas bahkan saat istirahat, tidak jarang terjadi pada anemia berat. Tanda perdarahan seperti hematuria, hematemesis, atau tinja berdarah/hitam harus dapat diinvestigasi.

Hasil penelitian menunjukkan ada hubungan antara anemia dengan menurunnya kemampuan kognitif dan penurunan kinerja fisik. Informasi lain yang perlu ditanyakan adalah kebiasaan dan pola makan, riwayat pengobatan, kemungkinan terkena paparan zat kimia atau racun lengkap dengan deskripsi dan durasi paparan, riwayat kelainan darah sebelumnya, serta riwayat dalam keluarga. Riwayat keluarga dapat memberikan informasi adanya kelainan hematologi herediter seperti anemia sel sabit (Sickle Cell Anemia) dan Talasemia.

Tabel 2. 1 Informasi yang Perlu Digali pada Pasien Anemia

1. Gejala dan durasi waktunya:
 - Kelelahan
 - Kelemahan otot
 - Sakit kepala
 - Vertigo
 - Sinkop
 - Sesak
 - Palpitasi
 - Urin berwarna gelap atau merah
2. Riwayat kelainan darah sebelumnya
3. Riwayat penyakit kelainan darah dalam keluarga
4. Kebiasaan makan
5. Obat yang sedang dikonsumsi
6. Paparan zat kimia dan toksin

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik yang paling umum ditemukan pada pasien anemia adalah kulit dan konjungtiva pucat. Hipotensi ditemukan sebagai akibat menurunnya volume darah.

Kelainan jantung dapat terjadi sebagai bentuk adaptasi tubuh pada hipoksia lama. Kelainan jantung terjadi pada anemia berat dan lama (kadar hemoglobin kurang dari 7 g/dl).

Organomegali (pembesaran) limpa dan hepar merupakan penanda penting adanya keterlibatan sistem hematopoietik untuk memproduksi atau menghancurkan eritrosit. Pembesaran limpa yang masif menunjukkan suatu anemia kronik hereditas. Pada anemia hemolitik ekstravaskular akibat kelainan autoimun, limpa akan bekerja keras untuk menghancurkan antibodi yang tersensitisasi eritrosit. Keadaan ini akan menyebabkan hipertrofi limpa.

Pada anemia hemolitik kronik terjadi ekspansi sampai ke sumsum tulang menyebabkan menipiskan korteks tulang dan memperlebar jarak antar tulang. Keadaan ini akan menimbulkan fraktur tulang spontan dan Osteoarthropathy yang sering ditemukan pada pasien anak. Anemia juga dapat terjadi akibat adanya kelainan hemostasis. Hal ini ditandai dengan munculnya memar, ekimosis, dan petekie sebagai bukti keterlibatan trombosit sebagai penyebab anemia.

Selain temuan fisik umum di atas, dapat juga ditemukan penanda fisik yang dikaitkan dengan jenis anemia tertentu. Koilonychia/spoon nails (kuku seperti sendok) dapat ditemukan pada Anemia Defisiensi Besi. Lidah halus dan licin akibat gangguan pembentukan papil lidah dapat dijumpai pada Anemia Megaloblastik. Anemia hemolitik akan menyebabkan jaundice (kuning) di kulit atau urin berwarna kuning gelap akibat meningkatnya bilirubin. Pada anemia hemolitik intravaskular ditemukan urin berwarna merah terang. Batu empedu yang tersusun atas bilirubin ditemukan pada pasien anemia hereditas dan anemia hemolitik kronik. Pada hemoglobinopati hereditas dapat ditemukan massa hematopoietik ekstramedular.

Selain menentukan berat ringannya manifestasi anemia, pemeriksaan fisik juga membantu menentukan proses penyakit yang mendasari anemia. Beberapa kelainan yang berisiko mengalami anemia adalah penyakit kronik

seperti Rheumatoid Arthritis, keganasan, lesi gastrointestinal, penyakit ginjal, infeksi parasit, dan gangguan fungsi hati. Kehamilan juga menjadi faktor risiko terjadi anemia defisiensi besi atau folat, selain karena kebutuhan akan besi dan folat yang meningkat dibandingkan wanita tidak hamil, kondisi peradangan pada kehamilan dan hemodilusi memperberat anemia pada ibu hamil.

Tabel 2. 2 Pemeriksaan Fisik pada Anemia

1. Kulit pucat
2. Konjungtiva pucat
3. Koilonikia
4. Hipotensi
5. Kuning
6. Lidah licin dan lunak
7. Gangguan neurologis
8. Hepatomegali
9. Splenomegali
10. Deformitas tulang pada anemia kongenital
11. Batu empedu
12. Massa hematopoietik ekstrameduler

D. Pemeriksaan Laboratorium

Langkah investigasi anemia selanjutnya adalah melakukan pemeriksaan laboratorium. Tujuannya menentukan ada/tidaknya anemia dan mencari penyebab anemia. Skrining laboratorium pada pasien yang dicurigai anemia adalah pemeriksaan hematologi lengkap (complete blood count) yang terdiri dari pemeriksaan hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht), jumlah eritrosit (red blood cell count), jumlah leukosit (white blood cell count), jumlah trombosit (platelet count), indeks eritrosit (nilai eritrosit rerata), dan hitung jenis leukosit (differential count). Pemeriksaan laboratorium lain yang mungkin diperlukan seperti Red Cell Distribution Width (RDW), hitung jumlah retikulosit, pemeriksaan morfologi darah tepi, dan pemeriksaan sumsum tulang jika diperlukan. Selain itu pemeriksaan khusus seperti bilirubin serum, haptoglobin, laktat dehydrogenase (LDH), methemoglobin, hemosiderin urin,

urobilinogen urin dan feses, darah dalam urin, kadar karbon monoksida. Pemeriksaan ini diperlukan tergantung jenis anemia.

1. Hemoglobin (Hb), Hematokrit (Ht), dan Jumlah Eritrosit

Definisi anemia secara operasional adalah menurunnya kadar hemoglobin, hematokrit, dan jumlah eritrosit dibawah nilai normal sesuai dengan usia, jenis kelamin, ras, dan keadaan lingkungannya. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) merekomendasikan batasan nilai (cutoff) hemoglobin dan hematokrit pada anemia, berdasarkan umur dan jenis kelamin seperti yang tampak pada Tabel 2.3.

Tabel 2. 3 Batas Nilai Hemoglobin dan Hematokrit

Usia (tahun) dan Jenis Kelamin	Hb (g/dl)	Ht (%)
Anak Laki-laki dan Perempuan		
1-1,9	11	33
2-4,9	11,2	34
5-7,9	11,4	34,5
8-11,9	11,6	35
Wanita Dewasa		
12-14,9	11,8	35
15-17,9	12	36
≥18	12	36
Laki-laki dewasa		
12-14,9	12,3	37
15-17,9	12,6	38
≥18	13,6	41

Usia lanjut, wanita hamil, perokok, dan individu yang tinggal di daerah pegunungan memiliki ambang batas kadar hemoglobin dan hematokrit tersendiri. Pada keadaan tertentu, kadar hemoglobin dan hematokrit tidak menunjukkan hasil sebenarnya. Wanita hamil, pasien gagal jantung kongestif, splenomegali kongestif, hipoalbuminemia, dan penyakit ginjal kronik memiliki kadar hemoglobin dan

hematokrit lebih rendah akibat peningkatan relatif volume plasma. Pada keadaan dehidrasi, ketoasidosis diabetik, Diabetes Insipidus, dan luka bakar kadar hemoglobin dan hematokrit lebih tinggi akibat penurunan relatif volume plasma. Pada keadaan volume dan jumlah eritrosit menurun bersamaan seperti pada perdarahan akut dan penyakit kronik, kadar hemoglobin dan hematokrit akan normal.

2. Indeks eritrosit (Nilai Eritrosit Rerata=NER)

Yang dimaksud dengan indeks eritrosit adalah Mean Corpuscular Volume (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH), dan Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC). Indeks eritrosit merupakan perhitungan yang melibatkan hemoglobin, hematokrit, dan jumlah eritrosit. Ini diperkenalkan pertama kali oleh Wintrobe. Indeks eritrosit menggambarkan morfologi eritrosit yang akan dikonfirmasi secara mikroskopis. Indeks eritrosit sangat membantu dalam mengklasifikasikan anemia.

Mean Corpuscular Volume (MCV) merupakan volume rata-rata eritrosit individu dan dinyatakan dalam femtoliter (fL), dihitung dari kadar hematokrit dan jumlah eritrosit. Hasil MCV digunakan untuk mengklasifikasikan eritrosit menjadi mikrositik, normositik, atau makrositik.

Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) merupakan pengukuran berat rata-rata hemoglobin dalam eritrosit dinyatakan dalam pikogram (pg), dihitung dari kadar hemoglobin dan jumlah eritrosit. Sel dengan volume sedikit biasanya mengandung lebih sedikit hemoglobin sedangkan sel dengan volume besar biasanya mengandung lebih banyak hemoglobin.

Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) merupakan konsentrasi rata-rata hemoglobin dalam satu desiliter eritrosit dan dinyatakan dalam g/dL, dihitung dari kadar hemoglobin dan hematokrit. Nilai MCHC menggambarkan warna yang terkandung dalam eritrosit secara keseluruhan dan penyebutannya ditambahkan akhiran -chromia, yang artinya warna. Berdasarkan nilai

MCHC, eritrosit dapat diklasifikasikan menjadi hipokromik jika bagian bagian eritrosit yang pucat lebih dari 1/3 ukuran sel. Tabel 2.4 adalah nilai rujukan dari indeks eritrosit.

Tabel 2. 4 Nilai Rujukan Indeks Eritrosit

Indeks Eritrosit	Nilai Rujukan
<i>Mean cell volume</i> (MCV)	80-100 fL
<i>Mean cell hemoglobin</i> (MCH)	28-34 pg
<i>Mean cell hemoglobin concentration</i> (MCHC)	32-36 g/dL

Dalam penetapan anemia, indeks eritrosit sangat membantu menentukan morfologi eritrosit dalam menentukan jenis anemia. Tabel 2.5 merupakan morfologi eritrosit berdasarkan nilai indeks eritrosit. Klasifikasi Anemia berdasarkan nilai indeks eritrosit akan dijelaskan kemudian.

Tabel 2. 5 Morfologi Eritrosit Berdasarkan Nilai Indeks Eritrosit

Indeks Eritrosit	Nilai Rujukan
Ukuran eritrosit	
• Normositik	MCV 80-100 fL
• Mikrositik	MCV <80 fL
• Makrositik	MCV >100 fL
• Anisositosis	Ukuran eritrosit bervariasi
Warna eritrosit	
• Normokrom	MCHC 32-36 g/dL
• Hipokrom	MCHC <32 g/dL

3. *Red Cell Distribution Width (RDW)*

Adalah menggambarkan variasi ukuran eritrosit. Nilai RDW berasal dari koefisien variasi MCV sehingga dapat disebut sebagai koefisien variasi RDW (RDW-CV). Nilai normal RDW-CV adalah kurang dari 14,5%. Jika nilai RDW-CV lebih dari 14,5 menggambarkan variabilitas eritrosit di darah tepi cukup tinggi. Variasi ini akan dikonfirmasi dengan apusan darah tepi. Anemia Defisiensi Besi memiliki nilai RDW-CV >14,5%.

4. Hitung Retikulosit (Rt) dan *Reticulocyte production index (RPI)*

Retikulosit (Rt) adalah eritrosit muda yang tidak memiliki inti namun masih mengandung sisa RNA. Retikulosit dapat dilihat dengan pewarnaan supravitall. Pada pewarnaan Romanowsky disebut sebagai eritrosit polikromatofilik. Jumlah retikulosit normal adalah 1) Relatif: 0.5-1.5% dari total eritrosit, 2) Absolut: 25-75 x 10⁹/L. Jumlah retikulosit di darah tepi menggambarkan aktivitas eritropoiesis. Pemeriksaan hitung jumlah retikulosit di darah tepi penting untuk mencari penyebab anemia dan membantu memantau respon terapi anemia.

Terkait dengan anemia, terdapat dua pemeriksaan yang menggunakan perhitungan retikulosit yaitu *Reticulocyte production index (RPI)* dan *Immature Reticulocyte Fraction (IRF)*. Dalam kondisi normal tanpa anemia, retikulosit dilepaskan ke darah tepi dan memerlukan waktu satu hari untuk menjadi eritrosit matang. Pada keadaan anemia, waktu yang dibutuhkan retikulosit untuk menjadi matang menjadi lebih lama. Retikulosit yang belum matang disebut *stress reticulocytes* atau *shift reticulocytes*. Semakin berat derajat anemia semakin dini retikulosit dilepaskan dari sumsum tulang, semakin lama juga waktu yang dibutuhkan retikulosit untuk menjadi matang. Lamanya waktu yang dibutuhkan retikulosit untuk menjadi matang di darah perifer dapat dilihat pada Tabel 2.6.

Tabel 2. 6 Faktor Koreksi Pematangan Retikulosit di Darah Perifer

Hematokrit (%)	Faktor Koreksi Waktu Pematangan (hari)
35-45	1
25-35	1,5
15-25	2
<15	2,5

Reticulocyte production index = RPI (Indeks Produksi Retikulosit) dapat diperoleh dengan menggunakan rumus:
$$\text{RPI} = (\text{hematokrit pasien} / \text{hematokrit normal}) \times (\text{Rt pasien} / \text{faktor koreksi maturasi}).$$

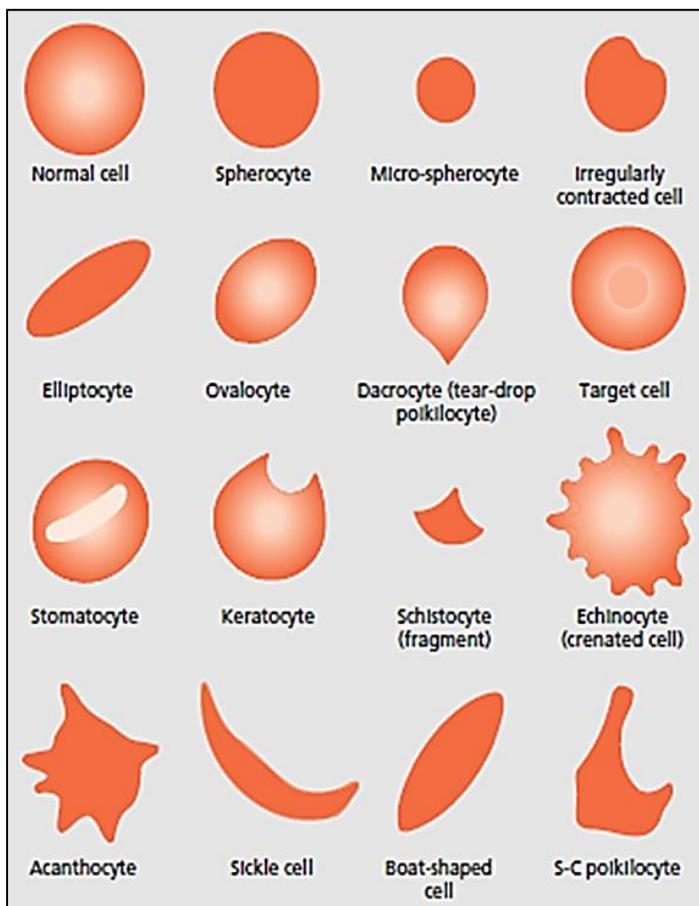
RPI >2 menunjukkan respons sumsum tulang yang cepat.

RPI <2 menunjukkan respons sumsum tulang yang tidak adekuat (hipoproliferasi).

Immature Reticulocyte Fraction (IRF) mengukur derajat kematangan retikulosit langsung dari alat hematologi otomatis. Pemeriksaan ini lebih mudah dan teliti, sehingga lebih dianjurkan. Peningkatan IRF menunjukkan respons eritropoiesis sumsum tulang baik.

5. Pemeriksaan Apusan/Gambaran Darah Tepi

Evaluasi terhadap apusan darah tepi untuk mengetahui morfologi eritrosit (diameter, bentuk, warna, dan badan inklusi eritrosit). Pemeriksaan ini juga sebagai konfirmasi hasil pemeriksaan alat hitung otomatis. Pemeriksaan apusan darah tepi sekaligus melihat morfologi leukosit dan trombosit.



Gambar 2. 1 Berbagai Morfologi Eritrosit yang Mendukung Diagnosis Anemia

6. Evaluasi Sumsum Tulang

Evaluasi sumsum tulang bukan pemeriksaan rutin pada diagnosis anemia. Namun jika pemeriksaan laboratorium lainnya tidak dapat memberikan informasi lebih, maka evaluasi sumsum tulang dapat dilakukan. Misalnya evaluasi sumsum tulang pada anemia yang hipoproliferatif dapat mengungkapkan suatu Mielodisplasia atau adanya infiltrasi sumsum dengan sel ganas atau granuloma. Hiperplasia eritroid pada sumsum tulang

dengan penurunan jumlah lemak lebih menunjukkan gambaran anemia hemolitik dibandingkan nonhemolitik.

Tabel 2. 7 Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien Anemia

1. Hemoglobin
2. Hematokrit
3. Jumlah eritrosit
4. Indeks eritrosit: MCV, MCH, MCHC, RDW
5. Jumlah retikulosit, RPI, IRF
6. Leukosit dan trombosit (kuantitatif dan kualitatif)
7. Pemeriksaan laboratorium lainnya yang menggambarkan destruksi eritrosit atau sesuai informasi klinis: bilirubin serum, haptoglobin, hemopeksin, laktat dehidrogenase, metalbumin, hemosiderin urin, urobilinogen urin dan feses, darah pada urin, CO
8. Pemeriksaan sumsum tulang (sesuai indikasi)

E. Klasifikasi Anemia

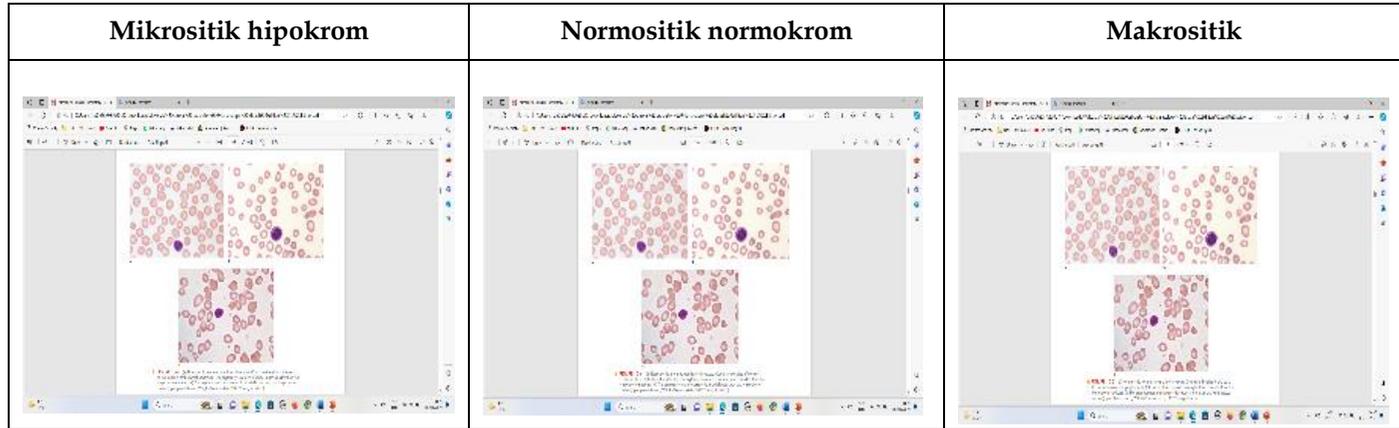
Terapi anemia harus disesuaikan dengan penyebabnya. Penyebab anemia dapat dikelompokkan dalam berbagai klasifikasi. Pada makalah ini penyebab anemia dikelompokkan berdasarkan morfologinya yaitu: 1) Anemia mikrositik hipokrom, 2) Anemia normositik normokrom, dan 3) Anemia makrositik.

1. Anemia Mikrositik Hipokrom

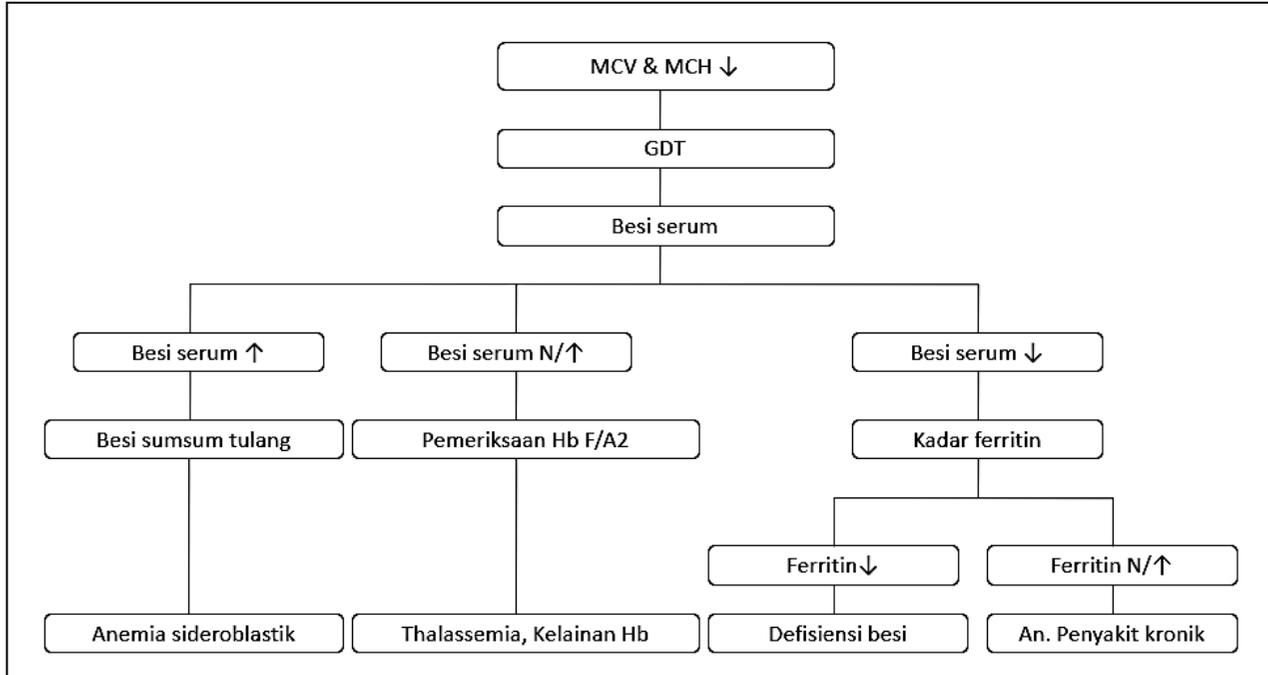
Anemia mikrositik hipokrom didasarkan pada nilai indeks eritrosit yang kecil yakni MCV <80 fL dan MCH <27 pg.

Tabel 2. 8 Jenis Anemia Berdasarkan Morfologinya

Mikrositik hipokrom	Normositik normokrom	Makrositik
MCV <80 fL MCH <27 pg	MCV 80-95 fL MCH 28-34 pg	MCV >100 fL
Ukuran eritrosit < normal (dibandingkan dengan inti limfosit kecil)	Ukuran eritrosit normal (dibandingkan dengan inti limfosit kecil)	Ukuran eritrosit > normal (dibandingkan dengan inti limfosit kecil)
Bagian yang pucat >1/3	Normal	Bagian yang pucat <1/3
<ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia Defisiensi Fe 2. Thalassemia/ 3. Hemoglobinopati 4. Anemia pada penyakit/inflamasi kronik 5. Anemia Sideroblastik 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia hemolitik 2. Anemia pada penyakit/ 3. Inflamasi kronik 4. Anemia pasca perdarahan akut 5. Anemia pada penyakit ginjal 6. Kegagalan sumsum tulang (Leukemia, infiltrasi sel ganas pada sumsum tulang) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Megaloblastik (anemia Defisiensi folat dan B12) 2. Non megaloblastik (alkoholisme, anemia pada penyakit liver, mielodisplasia, anemia Aplastik)



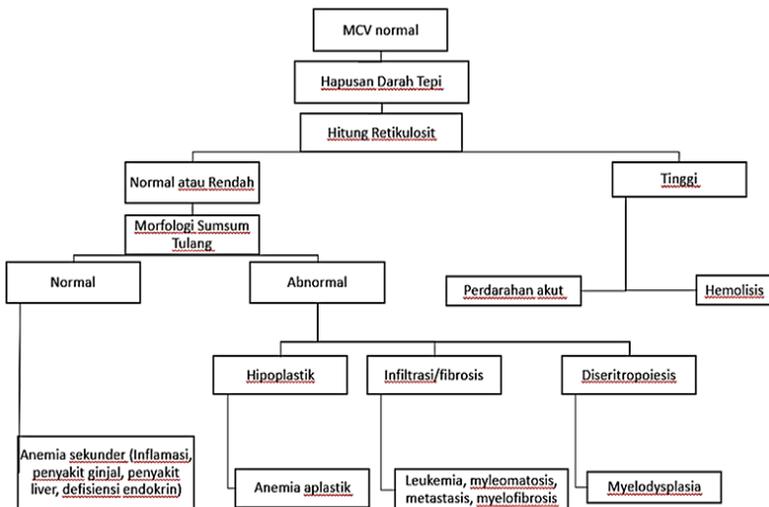
Penyebab tersering anemia mikrositik hipokrom adalah Anemia Defisiensi besi. Untuk mendiagnosis defisiensi besi dilakukan pemeriksaan profil besi antara lain besi serum (Serum Iron=SI), Total Binding Iron Capacity (TIBC), ferritin serum, protoporfirin eritrosit, dan pemeriksaan besi sumsum tulang dengan pewarnaan besi. Selain defisiensi besi, penyebab lain yang memberi gambaran mikrositik hipokrom adalah Talasemia/Hemoglobinopati, anemia pada penyakit/inflamasi kronik, dan anemia Sideroblastik. Berikut ini adalah langkah diagnostik laboratorium untuk anemia mikrositik hipokrom.



Gambar 2. 2 Langkah Pemeriksaan Laboratorium untuk Mencari Penyebab Anemia Mikrositik Hipokrom

2. Anemia Normositik Normokrom

Penyebab tersering anemia normositik normokrom adalah anemia pada infeksi/ inflamasi kronik dan penyebab non hematologik seperti anemia pada penyakit hati, liver, dan penyakit endokrin. Anemia normositik normokrom memiliki nilai indeks eritrosit yang normal. Untuk mencari penyebab anemia normositik normokrom dimulai dengan menyingkirkan kelainan ginjal, penyakit autoimun, dan keganasan. Gambaran laboratorium anemia dengan jumlah retikulosit rendah (retikulositopenia) menunjukkan kegagalan eritropoiesis. Pemeriksaan sumsum tulang diperlukan untuk mencari penyebab hematologi pada anemia normositik normokrom seperti Sindrom Mielodisplastik atau Anemia Aplastik. Gambar 2.3 di bawah ini adalah langkah diagnostik laboratorium untuk anemia normositik normokrom.

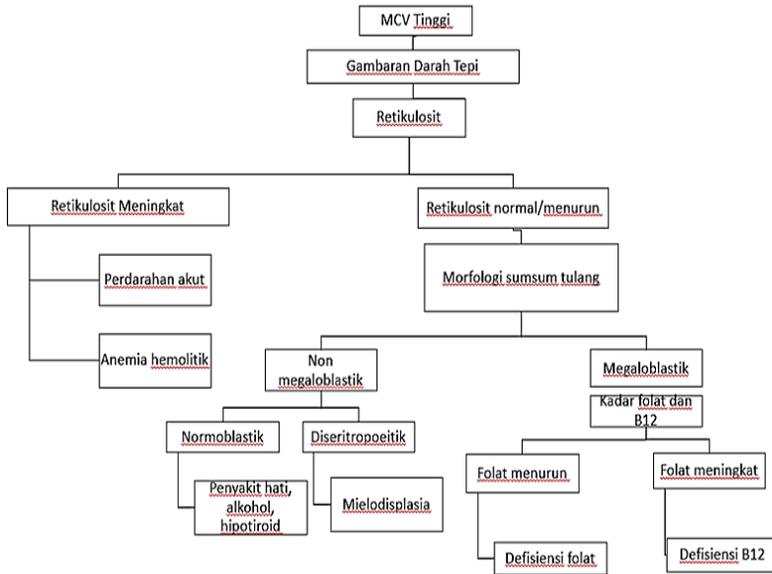


Gambar 2. 3 Langkah Diagnostik Laboratorium untuk Anemia Normositik Normokrom

3. Anemia Makrositik

Anemia makrositik dikelompokkan menjadi dua berdasarkan jumlah retikulositnya. Kelompok retikulosit meningkat (RPI >2) dapat disebabkan oleh perdarahan akut

atau hemolisis. Kelompok retikulosit rendah (RPI <2) dapat disebabkan oleh defek maturasi seperti yang terjadi pada anemia megaloblastik, atau non megaloblastik seperti pada Mielodisplasia, penyakit hati, alkoholisme, dan kelainan tiroid. Langkah diagnostik anemia makrositik dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2. 4 Langkah Diagnostik Laboratorium untuk Anemia Makrositik

DAFTAR PUSTAKA

- Bain B. (2004). *A Beginner's Guide to Blood Cells*, 2nd edn. Blackwell Publishing, Massachusetts:
- Bates, I & Bain, JB. (2011). *Dacie and Lewis Practical Hematology*. 11th eds. Elsevier Churchill Livingstone, London.
- Hoffbrand, AV & Moss, PAH. (2016). *Haematology*, 7th edn, Wiley Blackwell, USA.
- Lupiana, M, & Sutrisno, 2022, 'Penyuluhan Gizi Tentang Anemia Dan Stunting Di Desa Gedong Pakuan Kecamatan Baradatu Kabupaten Way Kanan', *Jurnal Pengabdian Masyarakat*, vol.1, no.4, hh 52-56.
- McKenzie, SB & Otto, CN. (2016). *Clinical Laboratory Hematology*, 3th ed, Pearson Education, England.
- Nasruddin, H, Syamsu, RF & Permatasari, D, 2021, 'Angka kejadian anemia pada remaja di Indonesia', *Cerdika*, vol. 1, no. 4, hh 357-364.

BAB

3

HEMOSTASIS

dr. Atika Indah Sari

A. Pendahuluan

Hemostasis adalah proses dimana tubuh menghentikan pendarahan. Hemostasis merupakan proses fisiologis penting yang berperan dalam menjaga integritas sistem peredaran darah dengan mencegah perdarahan berlebihan. Hemostasis merupakan sistem mekanisme tubuh yang rumit dan dinamis yang melibatkan proses pembekuan darah dan perbaikan pembuluh darah. Hemostasis terjadi ketika pembuluh darah rusak akibat cedera atau trauma, meminimalisir kehilangan darah dan memulai penyembuhan jaringan setelah cedera/trauma. (LaPelusa and Dave, 2023)(National Institute of Open Schooling, n.d.)

Hemostasis adalah proses kompleks yang melibatkan banyak faktor berbeda, termasuk trombosit, pembuluh darah, dan faktor pembekuan. Hemostasis melibatkan serangkaian peristiwa, biasanya dibagi menjadi tiga fase primer yaitu vasokonstriksi, hemostasis primer, dan hemostasis sekunder. Hemostasis diatur secara ketat untuk mencegah pendarahan berlebihan, yang dapat mengancam jiwa, dan pembentukan bekuan darah yang tidak perlu, yang dapat menyebabkan masalah seperti trombosis vena dalam atau stroke. Gangguan hemostasis dapat menimbulkan akibat yang parah, dan dapat bermanifestasi sebagai gangguan perdarahan, seperti hemofilia,

atau gangguan trombotik, seperti trombosis vena dalam dan emboli paru. (LaPelusa and Dave, 2023)

Memahami hemostasis sangat penting bagi tenaga kesehatan, karena hal ini memandu pendekatan tenaga kesehatan dalam menangani gangguan perdarahan dan memberikan wawasan dalam mencegah dan mengobati penyakit kardiovaskular.

B. Pengertian dan Tujuan Hemostasis

Hemostasis adalah proses fisiologis tubuh yang bertujuan untuk mencegah dan mengontrol perdarahan dalam tubuh. Proses ini melibatkan serangkaian mekanisme dan respons kompleks yang bertujuan untuk menjaga integritas sistem peredaran darah setelah cedera atau trauma. (National Institute of Open Schooling, n.d.)

Hemostasis meliputi vasokonstriksi, hemostasis primer (aktivasi dan adhesi trombosit), hemostasis sekunder (pembentukan bekuan darah), dan fibrinolisis (pembubaran bekuan darah). Proses rumit ini membantu membatasi kehilangan darah dan mempercepat penyembuhan jaringan sekaligus mencegah pendarahan berlebihan. (LaPelusa and Dave, 2023)

Hemostasis memfasilitasi serangkaian aktivasi enzimatik yang mengarah pada pembentukan bekuan darah dengan trombosit dan polimer fibrin. Bekuan ini menutup area cedera, mengontrol dan mencegah pendarahan lebih lanjut saat proses regenerasi jaringan berlangsung. Setelah cedera mulai sembuh, sumbat tersebut perlahan-lahan akan berubah bentuk, dan akan larut dengan pemulihan jaringan normal di lokasi kerusakan. (LaPelusa and Dave, 2023)

Secara umum, tujuan hemostasis dalam tubuh adalah: (LaPelusa and Dave, 2023)

1. Stabilitas Hemodinamik

Dalam keadaan normal, terdapat keseimbangan yang baik antara jalur prokoagulan dan antikoagulan. Mekanisme ini memastikan pengendalian perdarahan sesuai kebutuhan

dan penghentian aktivasi jalur pro-koagulan di luar lokasi cedera/atau tanpa perdarahan apa pun. Ketika keseimbangan ini terganggu dalam kondisi apa pun, hal ini dapat menyebabkan komplikasi trombotik/pendarahan. Sistem hemostatik juga membantu penyembuhan luka.

2. Sistem kardiovaskular

PGA1 dan PGA2 menyebabkan pelebaran arteriol perifer. Prostasiklin menghasilkan vasodilatasi, dan tromboksan A2 menyebabkan vasokonstriksi. Prostasiklin menghambat agregasi trombosit dan menghasilkan vasodilatasi sedangkan tromboksan A2 dan endoperoksida meningkatkan agregasi trombosit dan menyebabkan vasokonstriksi. Keseimbangan antara prostasiklin dan tromboksan A2 menentukan derajat pembentukan sumbat trombosit. Dengan demikian, prostaglandin sangat mempengaruhi hemostasis sementara.

C. Mekanisme Hemostasis

Hemostasis merupakan proses yang rumit. Beberapa fase hemostasis dapat dilihat pada penjelasan berikut:(LaPelusa and Dave, 2023)(Chaudhry *et al.*, 2023)(National Institute of Open Schooling, n.d.)

1. Vasokonstriksi

Dalam waktu sekitar 30 menit setelah kerusakan/trauma pada pembuluh darah, terjadi kejang pembuluh darah, yang menyebabkan vasokonstriksi. Di lokasi lapisan endotel yang terganggu, extracellular matrix (ECM)/kolagen terpapar ke komponen darah.

2. Adhesi Trombosit

ECM melepaskan sitokin dan penanda inflamasi yang menyebabkan adhesi trombosit dan agregasinya di lokasi tersebut yang mengarah pada pembentukan sumbat trombosit dan penutupan defek. Adhesi trombosit adalah proses kompleks yang dimediasi oleh interaksi antara berbagai reseptor dan protein termasuk reseptor tirosin

kinase, reseptor glikoprotein, reseptor protein G lainnya, serta Faktor von Willebrand (vWF). Faktor von Willebrand berfungsi melalui pengikatan Gp 1b-9 di dalam trombosit.

3. Aktivasi Trombosit

Trombosit yang menempel mengalami perubahan yang sangat spesifik. Mereka melepaskan butiran sitoplasma yang mencakup ADP, tromboksan A₂, serotonin, dan beberapa faktor aktivasi lainnya. Mereka juga mengalami transformasi bentuknya menjadi bentuk pseudopodal yang pada gilirannya menyebabkan reaksi pelepasan berbagai kemokin. Reseptor P2Y₁ membantu dalam perubahan konformasi trombosit.

4. Agregasi Trombosit.

Dengan mekanisme yang disebutkan di atas, berbagai trombosit diaktifkan, menempel satu sama lain dan merusak permukaan endotel yang mengarah pada pembentukan sumbat trombosit primer.

5. Jalur Ekstrinsik.

Faktor jaringan berikatan dengan faktor VII dan mengaktifkannya. Faktor VII yang diaktifkan (faktor VIIa) selanjutnya mengaktifkan faktor X dan faktor IX melalui proteolisis. Faktor IX yang teraktivasi (faktor IXa) berikatan dengan kofaktornya - faktor VIII yang teraktivasi (faktor VIIIa), yang menyebabkan pengaktifan faktor X (faktor Xa). Faktor Xa berikatan dengan faktor V yang diaktifkan (faktor Va) dan kalsium dan menghasilkan kompleks protrombinase yang memecah protrombin menjadi trombin.

6. Jalur Intrinsik.

Dengan produksi trombin, terjadi konversi faktor XI menjadi faktor XI yang diaktifkan (faktor XIa). Faktor XIa dengan aktivasi faktor VII dan faktor jaringan mengubah faktor IX menjadi faktor IX yang teraktivasi (faktor IXa). Faktor IX yang teraktivasi bergabung dengan faktor teraktivasi VIII (faktor VIIIa) dan mengaktifkan faktor X. Faktor teraktivasi X (faktor Xa) berikatan dengan faktor

teraktivasi V(faktor Va) dan mengubah protrombin menjadi trombin. Trombin bertindak sebagai kofaktor dan katalisis serta meningkatkan bioaktivitas dari banyak jalur proteolitik yang disebutkan di atas.

7. Pembentukan Gumpalan Fibrin.

Langkah terakhir dalam kaskade koagulasi melibatkan konversi offibrinogen menjadi monomer fibrin yang berpolimerisasi dan membentuk jaring polimer fibrin dan menghasilkan bekuan fibrin yang berikatan silang. Reaksi ini dikatalisis oleh faktor XIII teraktivasi (faktor XIIIa) yang menstimulasi rantai samping lisin dan asam glutamat yang menyebabkan ikatan silang molekul fibrin dan pembentukan bekuan yang stabil.

8. Resolusi Gumpalan (Hemostasis Tersier).

Trombosit yang teraktivasi mengkontraksikan fibril aktin dan miosin internal dalam sitoskeletonnya, yang menyebabkan penyusutan volume bekuan darah. Plasminogen kemudian diaktifkan menjadi plasmin, yang mendorong lisis bekuan fibrin; ini mengembalikan aliran darah pada pembuluh darah yang rusak/tersumbat.

D. Pemeriksaan terkait Hemostasis

Indikasi dilakukan pemeriksaan fungsi hemostasis adalah untuk penilaian fungsi trombosit serta disfungsi. Ini menjadi hal yang penting di era saat ini dalam berbagai skenario klinis.

Beberapa contoh kasus yang menjadi indikasi pemeriksaan adalah:(LaPelusa and Dave, 2023)

1. Untuk pasien dengan gangguan pembekuan atau pendarahan
2. Untuk pasien setelah pemasangan stent jantung atau stroke untuk memantau aktivitas agen antiplatelet
3. Untuk evaluasi perioperatif.

1. Pemeriksaan Spesifik Trombosit

Berbagai tes telah dikembangkan untuk pengujian trombosit meliputi:(LaPelusa and Dave, 2023)

- a. Waktu pendarahan (BT)
- b. Agregasi trombosit transmisi ringan
- c. Impedansi agregasi trombosit
- d. Tes trombosis global
- e. PFA-100/200
- f. sistem VerifyNow
- g. Tromboelastografi (TEG)
- h. Analisis aliran sitometri fungsi trombosit

2. Spesifik Kaskade Koagulasi

Dewasa ini telah ada pengembangan berbagai tes yang mengevaluasi kejadian spesifik pada kaskade koagulasi. Pemeriksaan ini membantu dalam menentukan di mana terdapat kekurangan pada jalur umum intrinsik, ekstrinsik, atau akhir serta identifikasi cacat kualitatif atau kuantitatif dari faktor pembekuan tertentu.(LaPelusa and Dave, 2023)(Chaudhry *et al.*, 2023)

- a. Waktu protrombin, yang dikembangkan pada tahun 1935, menilai fungsi kaskade koagulasi ekstrinsik dan umum.(LaPelusa and Dave, 2023)
- b. Waktu tromboplastin parsial teraktivasi menilai jalur koagulasi intrinsik dan umum.(LaPelusa and Dave, 2023)
- c. Waktu trombin mengevaluasi pembentukan fibrin pada jalur umum akhir koagulasi.(LaPelusa and Dave, 2023)
- d. Waktu reptilase dan berbagai pemeriksaan fibrinogen menilai tahap pembentukan fibrin.(LaPelusa and Dave, 2023)
- e. Studi pencampuran, uji aktivitas faktor, dan uji penghambat faktor merupakan pengujian khusus untuk evaluasi lebih lanjut terhadap keberadaan inhibitor atau antibodi serta defisiensi faktor.(LaPelusa and Dave, 2023)

E. Kelainan Hemostasis

Penyakit dan kelainan hemostasis biasanya dikategorikan menjadi dua kelompok utama yaitu gangguan perdarahan (gangguan hemoragik) dan gangguan trombotik. (LaPelusa and Dave, 2023) Berikut beberapa contoh penyakit dan kelainan dalam kategori tersebut:

1. Gangguan Perdarahan: (LaPelusa and Dave, 2023) (Chaudhry *et al.*, 2023)

- a. Hemofilia: Hemofilia adalah sekelompok kelainan perdarahan hereditas yang ditandai dengan defisiensi faktor pembekuan, biasanya faktor VIII (hemofilia A) atau faktor IX (hemofilia B). Penderita hemofilia mengalami pendarahan berkepanjangan bahkan akibat luka ringan.
- b. Penyakit Von Willebrand: Ini adalah kelainan perdarahan bawaan yang paling umum. Penyakit ini ditandai dengan kekurangan atau disfungsi faktor von Willebrand, yaitu protein yang membantu trombosit menempel pada dinding pembuluh darah. Orang dengan penyakit von Willebrand mungkin mengalami mimisan, mudah memar, dan pendarahan menstruasi yang banyak.
- c. Trombositopenia: Trombositopenia adalah suatu kondisi di mana jumlah trombosit dalam darah rendah. Hal ini menyebabkan penurunan kemampuan untuk membentuk sumbat trombosit dan dapat mengakibatkan peningkatan perdarahan dan mudah memar.
- d. Defisiensi Faktor Koagulasi: Defisiensi berbagai faktor pembekuan selain faktor VIII dan IX dapat menyebabkan gangguan perdarahan. Antara lain kekurangan faktor II, V, VII, X, dan lain-lain.
- e. Gangguan Fungsi Trombosit: Beberapa orang mungkin memiliki trombosit yang tidak berfungsi dengan baik, sehingga menyebabkan masalah pada hemostasis primer. Hal ini dapat mengakibatkan pendarahan yang berlebihan.

2. Gangguan Trombotik:(LaPelusa and Dave, 2023)

- a. Trombosis Vena Dalam (DVT): DVT terjadi ketika bekuan darah terbentuk di vena dalam, biasanya di kaki. Jika bekuan darah terlepas dan berpindah ke paru-paru, hal ini dapat menyebabkan kondisi yang mengancam jiwa yang dikenal sebagai emboli paru.
- b. Emboli Paru (PE): PE terjadi ketika bekuan darah, biasanya dari DVT, tersangkut di arteri paru-paru. Hal ini dapat menyebabkan gangguan pernafasan yang parah dan berpotensi berakibat fatal.
- c. Koagulasi Intravaskular Diseminata (DIC): DIC adalah suatu kondisi yang ditandai dengan pembekuan dan pendarahan yang meluas ke seluruh tubuh. Biasanya penyakit ini disebabkan oleh kondisi lain yang mendasarinya, seperti sepsis, trauma, atau penyakit tertentu.
- d. Trombofilia: Trombofilia mengacu pada peningkatan kecenderungan pembentukan bekuan darah. Hal ini dapat disebabkan oleh faktor genetik, seperti mutasi Faktor V Leiden, atau kondisi yang didapat, seperti sindrom antifosfolipid.
- e. Trombositopenia yang Diinduksi Heparin (HIT): HIT adalah komplikasi pengobatan heparin dimana antibodi terbentuk melawan faktor trombosit 4. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan risiko trombosis yang paradoks dan penurunan jumlah trombosit.
- f. Stroke dan Infark Miokard: Peristiwa trombotik juga dapat terjadi pada arteri otak (stroke) atau jantung (infark miokard), yang berpotensi menimbulkan konsekuensi yang parah.

Beberapa penyakit di atas merupakan beberapa penyakit dan kelainan paling umum yang berhubungan dengan hemostasis. Penyakit ini dapat menimbulkan implikasi medis yang serius, dan diagnosis serta pengobatan seringkali melibatkan pendekatan multidisiplin, termasuk ahli hematologi, spesialis vaskular, dan profesional kesehatan lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Chaudhry, R., Usama, S.M., Babiker, H.M., 2023. Physiology, Coagulation Pathways. StatPearls Publishing.
- LaPelusa, A., Dave, H.D., 2023. Physiology, Hemostasis, in: StatPearls. StatPearls Publishing.
- National Institute of Open Schooling, n.d. Hematology and Blood Bank Technique. National Institute of Open Schooling.

BAB

4

UJI LABORATORIUM UNTUK FIBRINOLISIS

Ns. Tria Prasetya Hadi, S.Kep., M.Kep.

A. Pendahuluan

Hemostasis adalah kemampuan tubuh untuk menjaga kekentalan darah agar darah tetap mengalir melalui pembuluh darah vena. Siklus hemostatik memainkan peran penting dalam keadaan normal, termasuk siklus agregasi trombosit, koagulasi, dan fibrinolisis. Hemostasis meliputi hemostasis primer dan hemostasis sekunder. Hemostasis primer melibatkan agregasi dan koagulasi trombosit, yang menyebabkan darah membeku. Setelah koagulasi selesai, hemostasis primer diseimbangkan dengan sekunder fakultatif berupa siklus fibrinolitik yang melarutkan darah yang mengental agar tetap kecil (Arbind, 2011).

Oleh sebab itu fibrinolisis adalah bagian penting dan tak terpisahkan dari sistem hemostatik sebagai penyeimbang pembekuan darah. Sistem fibrinolitik melindungi tubuh terhadap pembentukan gumpalan yang tidak diinginkan dan penyumbatan pembuluh darah. Selama koagulasi dan fibrinolisis tetap seimbang, respon terhadap cedera, seperti cedera vaskular, atau karena penyakit tertentu akan diatur dengan baik (Ilich, Bokarev & Key, 2017)

Namun perubahan keseimbangan ini dapat menyebabkan trombosis atau pendarahan. Sebagai contoh, telah terbukti bahwa pada banyak jenis kanker, sistem fibrinolitik dapat menjadi terlalu aktif, yang menyebabkan tidak hanya

komplikasi perdarahan namun juga memperburuk hasil klinis yang berhubungan langsung dengan keganasan yang mendasarinya (Ilich, Bokarev & Key, 2017).

Dalam beberapa kasus, seperti diabetes tipe II, gula darah tinggi menyebabkan penumpukan trombosit yang meluas (hiperagregasi). Penderita ini pun cenderung terjadi penurunan dalam waktu pembekuan darah. Disamping itu, juga mengalami gangguan kemampuan memproduksi plasmin dan kerusakan struktur pembekuan darah, sehingga mengurangi kehilangan darah, sehingga plasmin tidak mungkin masuk ke dalam bekuan darah untuk dilarutkan. Terganggunya sistem hemostatik pada diabetes tipe II menyebabkan darah sering menggumpal dan tersumbat (Rohmah, *et al.*, 2019)

Aktivitas fibrinolitik juga telah terbukti berhubungan dengan komplikasi perdarahan pada kondisi seperti defisiensi faktor genetik XI, demam berdarah, sirosis stadium akhir, trauma cedera obstetrik dan gangguan perdarahan. Sebaliknya, aktivitas fibrinolitik yang tidak mencukupi dapat menyebabkan trombotik pada lupus eritematosus sistemik dan menyebabkan sindrom antifosfolipid, sindrom apnea tidur, hipertensi pulmonal, trombotik kronis, dan penyakit ginjal kronis.

Berbagai metode diagnostik telah dibuat untuk menilai aktivitas fibrinolitik dalam darah atau komponennya, namun karena kompleksitas sistem, sulit untuk merancang pengujian "gold standar" yang mencerminkan keseluruhan Fibrinolisis. Semua tes laboratorium memiliki kekuatan dan keterbatasannya masing masing dalam mendeteksi kondisi hipofibrinolitik atau hiperfibrinolitik. Berikut pemeriksaan diagnostik untuk fibrinolitik.

B. Uji D-Dimer

1. Pengertian

D-Dimer ialah suatu produk akhir dari penurunan fibrin ikatan silang plasmin, yang meliputi dua fragmen lepas (fragmen) D hasil fibrinolisis. Plasma D-Dimer memperlihatkan penyusunan trombin, yang mengaktifkan

pembentukan faktor XIII, serta plasmin yang memperlihatkan aktivasi Koagulasi serta fibrinolisis. fragmen D-Dimer bebas ialah suatu penanda langsung fibrinolisis. Meningkatnya kadar D-Dimer ialah suatu tindakan hemostatik (pengendalian perdarahan) yang penting untuk mengidentifikasi kondisi pra-DIC serta berkaitan terhadap prognosis pasien (Wayne & Chandler, 2019)

Penyebab fisiologis peningkatan D-dimer terjadi dalam situasi peningkatan fibrin intravaskular seperti koagulasi intravaskular diseminata, pembedahan, luka bakar, trauma, infeksi, kejadian tromboemboli baru atau sedang berlangsung, dan penyakit keganasan, kehamilan, nifas, bertambahnya usia (>65 tahun), keturunan Afrika-Amerika, merokok dan banyak situasi klinis lainnya. Selama terapi trombolitik, D-dimer juga dapat meningkat karena peningkatan tingkat degradasi. Selain itu, Berkurangnya pembersihan hati juga dapat meningkatkan kadar D-dimer (Wayne & Chandler, 2019). Oleh sebab itu Sebelum melakukan tes D-dimer, sangat penting untuk menilai probabilitas klinis pasien (Pulivarthi & Gurram, 2014)

Kadar D-dimer meningkat setelah kejadian trombotik, seperti trombosis vena, kemudian turun jika trombus mulai sembuh atau meningkat jika meluas lebih jauh. Tes dapat dilaporkan dalam unit setara fibrinogen/mL (FEU/mL) atau unit D-dimer/mL, dengan 2 FEU/mL kira-kira sama dengan 1 unit D-dimer/mL. Tes D-dimer memiliki sensitivitas yang berbeda-beda terhadap zat yang berpotensi mengganggu (Wayne & Chandler, 2019). Berikut rangkum penyebab patologis peningkatan D-dimer

Tabel 4. 1 Penyebab Patologis untuk Peningkatan Kadar D-Dimer

Pendarahan	Perdarahan adalah penyebab patologis dari peningkatan D-dimer
<p>Trombosis</p> <p>Penyakit kardiovaskuler</p> <p>Penyakit ginjal</p> <p>Penyakit hati</p> <p>Keganasan dan pengobatannya</p> <p>Infeksi</p> <p>Penyakit radang kronis</p> <p>Kehamilan</p> <p>Lainnya</p>	<p>Trombosis vena - trombosis vena dalam, emboli paru, trombosis vena pada lokasi atipikal seperti lengan atas, mesenterika, otak)</p> <p>Trombosis arteri - sindrom koroner akut, stroke, penyakit arteri perifer, tromboemboli arteri, iskemia usus</p> <p>Trombosis mikrovaskular - DIC</p> <p>Trombosis intravaskular - kateter, alat pengatur kecepatan, katup buatan</p> <p>Fibrilasi atrium, aneurisma ventrikel kiri, gagal jantung kongestif, trombus jantung, diseksi aorta akut</p> <p>Pneumonia, sepsis</p> <p>Preeklamsia, sindrom HELLP</p> <p>Penyakit Alzheimer, penyakit sel sabit</p>

2. Jenis metode pemeriksaan D-Dimer dan nilai rujukan

Prinsip pengujian D-dimer adalah memanfaatkan antibodi monoklonal yang dapat melakukan identifikasi epitop dalam segmen D-dimer. Pengujian D-Dimer bisa dilaksanakan melalui berbagai metode yakni Enzyme-Linked

Immunosorbent Assay (ELISA) sebagai acuan metode, cairan imunoturbidimetri (immunoturbidimetry), koagulasi (Aglutasi lateks) serta imunofiltrasi. RF SCRIBE) (Rustand,2008).

a. Metode aglutinasi

Pengujian D-Dimer mengikuti prinsip aglutinasi (prinsip metode aglutinasi) menggunakan slide lateks, yaitu mencari kelompok partikel antigen (partikel)-antibodi sedemikian rupa sehingga terlihat (dengan mikroskop), paling sering dilaksanakan sebab metode pemeriksaannya gampang serta cepat, tak membutuhkan keterampilan, peralatan, serta biaya khusus, dan relatif murah. Nilai ambang batas D-dimer menggunakan metode aglutinasi lateks adalah 500 µg/L

b. Metode Imunoturbidimetri

Pengujian D-Dimer menggunakan imunoturbidimetri adalah prosedur yang prinsipnya mencari serta mengevaluasi berdasarkan kuantitatif reaksi antigen-antibodi, menghasilkan kekeruhan memakai alat otomatis serta bisa melakukan pendeteksian konsentrasi D-Dimer di bawah 0,5 µg/mL. Prosedur pengujian kekeruhan lateks yang ditingkatkan dengan koagulometer Sysmex CA-1500.

Satuan kadar D-dimer adalah µg/L. Hasil (+): jika kadar Ddimer dalam plasma lebih besar atau sama dengan 500 µg/L. Hasil (-): jika konsentrasi D-dimer plasma kurang dari 500 µg/L

c. Metode Imunofiltrasi

Pengujian D-dimer menggunakan imunofiltrasi merupakan metode dalam melakukan pendeteksian reaksi antigen-antibodi melalui melakukan pengukuran aliran yang dimediasi imun (aliran immunoassay). Molekul D-dimer memiliki ikatan dengan membran serta dilapisi dengan antibodi monoklonal khas (khusus untuk D-dimer). Konjugat kemudian diberi penambahan guna melakukan pengikatan pada D-dimer. Bila ditemukan D-

dimer, warnanya bakal mengalami perubahan. Perubahan terjadi bakal dibaca sama alat reader.

Pemakaian alat imunofiltrasi terbilang lebih sederhana, cepat dilakukan, tak membutuhkan tenaga profesional terlatih, dan relatif murah dibandingkan dengan imunoturbidimetri. Nilai cut-off positif untuk imunofiltrasi > 0,3 mg/L. Salah satu alat yang digunakan untuk pemeriksaan dengan metode imunofiltrasi D-dimer adalah Nycocard

d. Metode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

Metode ELISA direkomendasikan sebagai standar emas untuk tes dengan sensitivitas dan nilai prediksi negatif D-dimer sekitar 90%. Tes rapid ELISA memperlihatkan bahwa sensitivitas sama dengan metode ELISA konvensional. Hasil ELISA dengan menggunakan alat Mini-Vidas dinyatakan secara kuantitatif. Nilai normal pada usia di bawah 50 tahun adalah 500 ng/ml, dan nilai normal pada usia di atas 50 tahun adalah usia x 10 ng/ml.

C. Uji Plasminogen

1. Pengertian

Plasmin-protease serin adalah komponen penting dari jalur Fibrinolitik. Ia diubah menjadi bentuk aktifnya, Plasmin, oleh Tissue Plasminogen Activator (t-PA). Plasmin bertanggung jawab atas pemecahan bekuan darah dan secara tidak langsung mengurangi pembentukan bekuan darah.

2. Nilai rujukan dan interpretasi hasil

Berikut kadar normal nilai plasminogen dan antigen plasminogen

- a. Aktivitas plasminogen: 0,75 - 1,60 U/mL
- b. Antigen plasminogen: 150 - 250 ng/L.

Kisaran referensi mungkin berbeda menurut etnis dan dilaporkan lebih tinggi pada laki-laki Afrika. Kadar plasminogen berkurang pada bayi baru lahir. Hasil yang

menunjukkan abnormal harus selalu diverifikasi secara berulang dan defisiensi tidak boleh didiagnosis berdasarkan hasil abnormal tunggal. Berikut lampiran patologis kadar plasminogen:

Tabel 4. 2 Penyebab Patologis untuk Kadar Plasminogen

Peningkatan kadar plasminogen	Penurunan kadar plasminogen
<ol style="list-style-type: none"> 1. Anabolic steroids 2. Hypothyroidism 3. Hormonal contraceptives 4. Obesity 5. Pregnancy <p>Plasminogen adalah protein fase akut sehingga kadarnya meningkat pada infeksi, trauma, pembedahan, peradangan, dan keganasan</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hereditary deficiencies 2. Acquired deficiencies 3. Tranexamic acid 4. L-Asparaginase 5. Disseminated Intravascular Coagulation [DIC] 6. Liver disease, 7. Selama dan setela terapi trombolitik, 8. Bayi yang baru lahir 9. Peningkatan level HRG 10. Sepsis 11. Hyperthyroidism

D. Uji Serum Fibrinogen dan Fibrin

1. Pengertian

Produk perpecahan fibrin/fibrinogen (FSP) juga dikenal sebagai produk degradasi fibrin/fibrinogen atau FDP yang terbentuk dari hasil ketika ikatan silang fibrinogen, fibrin terlarut, atau fibrin yang dilisiskan oleh plasmin. Peralatan aglutinasi lateks memungkinkan penentuan FSP secara semikuantitatif secara cepat (Bevan & Sørensen, 2011).

Peningkatan konsentrasi menunjukkan peningkatan fibrinolisis dan/atau fibrinolitik. Karena pembersihan terjadi melalui metabolisme hati dan sistem fagositik mononuklear, gangguan pada sistem ini juga menyebabkan peningkatan konsentrasi FSP. FSP dapat menghambat koagulasi, menyebabkan disfungsi trombosit, dan berkontribusi terhadap kecenderungan perdarahan (Bevan & Sørensen, 2011).

2. Nilai rujukan dan interpretasi hasil

Berikut batasan normal untuk tes ini:

- a. FDPs <10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (serum) or <5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (plasma)
- b. d-dimer <1000 ng/mL (plasma)

Peningkatan konsentrasi FSP umumnya terdeteksi pada disseminated intravascular coagulation (DIC) tetapi tidak spesifik untuk kondisi tersebut, immune-mediated hemolytic anemia (IMHA), thromboembolism (TE) neoplasia, gangguan fungsi hati, sepsis, neoplasia, heat stroke, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), gastric-dilatation volvulus, trauma serta gagal jantung. Beberapa diagnosis lanjut yang dapat dilakukan apabila ditemukan peningkatan serum fibrin dan fibrinogen:

- a. Coagulation (platelet count, activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT), fibrinogen concentration)
- b. Thromboelastography (TEG)
- c. Antithrombin III
- d. Evaluasi adanya colic, sepsis, laminitis, atau kondisi lain yang dapat menyebabkan hiperkoagulasi

E. Uji Alpha2-Antiplasmin

1. Pengertian

Inhibitor Alpha 2-plasmin (α_2 -PI), juga dikenal sebagai Alpha2-antiplasmin, adalah glikoprotein rantai tunggal. Ini menghambat aksi proteolitik plasmin dengan menghambat langsung plasmin dan plasminogen. Pada manusia, α_2 -PI disintesis terutama di hati. α_2 -AP adalah serine protease inhibitor (serpin). Jadi α_2 -PI secara kompetitif menghambat pengikatan plasminogen ke fibrin (Karlyn, Alice & Nigel, 2018).

Penurunan aktivitas antiplasmin α_2 ditemukan pada kasus hiperfibrinolisis yang dapat terjadi sebagai komplikasi koagulasi intravaskular diseminata (DIC) atau pada operasi pada organ dengan kandungan aktivator plasminogen yang tinggi. Defisiensi α_2 -antiplasmin juga dapat

mengindikasikan gangguan sintesis (misalnya pada kerusakan sel hati yang parah). Penentuan α 2-antiplasmin juga diindikasikan untuk penilaian tambahan pada kasus selama terapi fibrinolitik (Carpenter & Mathew, 2008).

2. Nilai rujukan

Keakuratan semua uji koagulasi sangat dipengaruhi oleh variabel pra analisis. Kualitas sampel harus dijadikan prioritas tertinggi. Sampel yang tidak memenuhi kriteria kualitas termasuk usia sampel, pengisian spesimen (>90%), sampel yang mengalami hemolisis, bekuan, atau teraktivasi akan ditolak dan pengambilan sampel ulang akan dilakukan kembali.

Tabel 4. 3 Nilai Normal Alpha2-Antiplasmin Berdasarkan Umur

Umur	Nilai Normal
1-4 days	55-115%
5-29 days	70-130%
30-89 days	76-124%
90-179 days	76-140%
180-364 days	83-139%
1-5 years	93-117%
6 years	89-110%
7-9 years	88-147%
10-11 years	90-144%
12-13 years	87-142%
14-15 years	83-136%
16-17 years	77-134%
18 years and older	82-133%

DAFTAR PUSTAKA

- Bevan DH, Sørensen B. (2011) Blood and Bone Marrow Pathology (Second Edition). Churchill Livingstone, Pages 473-490; 9780702031472,
- Carpenter SL, Mathew P. (2008) Alpha2-antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance. Haemophilia. Nov;14(6):1250-4.
- Ilich, A., Bokarev, I., Key, N. S. (2017) Global assays of fibrinolysis. International Journal of Laboratory Hematology. Volume 39, Pages439-556, e110-e134. doi.org/10.1111/ijlh.12688.
- Karlyn M, Alice D. Ma, Nigel S. Key. (2018) Molecular Basis of Hemostatic and Thrombotic Diseases, Molecular Pathology (Second Edition). Academic Press, page 277-297; 9780128027615.
- Rohmah, Martina K., *et al.* (2019) Uji Aktivitas Fibrinolisis Ekstrak Alkaloid Total Rimpang Lengkuas Merah (*Alpinia Purpurata* (Vielli) K.Schum) secara In Vitro. Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika, vol. 1, no. 2, pp. 83-95, doi:10.36932/jpcam.v1i2.12.
- Rustandi, David (2008) Uji Kesahihan (Validitas) Pemeriksaan D-Dimer Cara Menyaring Kekebalan (Metode Imunofiltrasi) dan Cara Mengukur Imunoturbidimetri. Surabaya : Indonesian Journal Of Clinical Pathology and Medical Laboratory
- Pulivarthi S, Gurram MK. (2014) Effectiveness of d-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. N Am J Med Sci. ;6(10):491-9. doi: 10.4103/1947-2714.143278.
- Vousden KA, Lundqvist T, *et al.* (2019) Discovery and characterisation of an antibody that selectively modulates the inhibitory activity of plasminogen activator inhibitor-1. Sci Rep, 9: 1605

Wayne L. Chandler, (2019) Transfusion Medicine and Hemostasis
(Third Edition). Elsevier, Pages 865-868: 9780128137260.

BAB

5

UJI LABORATORIUM UNTUK FUNGSI HATI

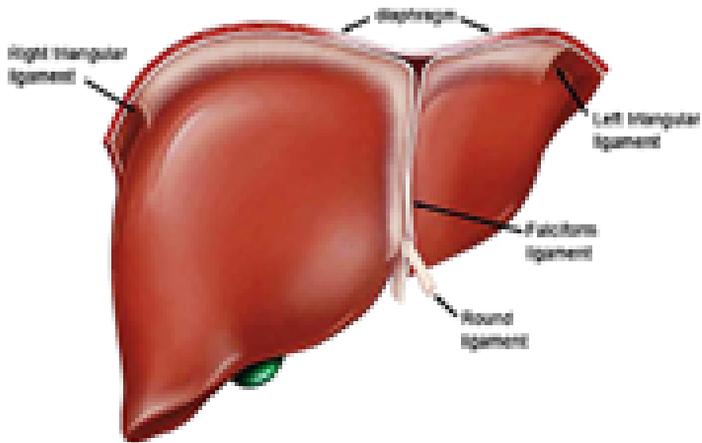
Subrata Tri Widada, SKM., M.Sc.

A. Anatomi dan Fisiologi Organ Hati

1. Gambaran Umum Hati

Hati adalah kelenjar terbesar dalam tubuh. letaknya di bagian teratas dalam rongga abdomen sebelah kanan di bawah diafragma. Hati secara luas dilindungi oleh iga-iga.

Hati terbagi dalam dua belahan utama, kanan dan kiri. Permukaan atas berbentuk cembung dan terletak di bawah diafragma. Permukaannya dilintasi berbagai pembuluh darah yang masuk-keluar hati. Belahan kanan dan belahan kiri di permukaan bawah hati dipisahkan oleh fisura longitudinal, sedangkan pada bagian atasnya dipisahkan oleh ligamen falsiformis. Selanjutnya hati dibagi menjadi empat belahan (kanan, kiri, kaudata, kuadrata), setiap belahan atau lobus terdiri atas lobulus yang berbentuk polyhedral dan terdiri atas sel hati berbentuk kubus. Hati mempunyai dua jenis persediaan darah, yaitu pembuluh arteri hepatica dan pembuluh vena porta (Pearce, 2009).



Gambar 5. 1 Perlekatan Ligamen pada Hati

Sumber : Sherif *et al*, 2014

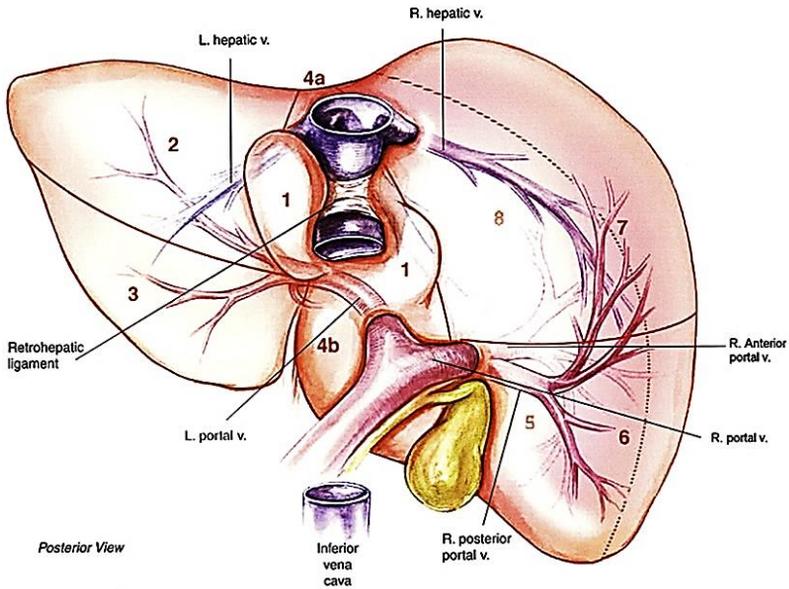
2. Pembuluh Darah pada Hati

Hati dilewati oleh empat pembuluh darah utama , dua yang masuk, yaitu arteri hepatica dan vena porta dan dua keluar, yaitu vena hepatica dan saluran empedu. Pada pembuluh darah arteri hepatica adalah pembuluh darah yang keluar dari aorta dan memberikan 0,20 (seperlima) darahnya kepada hati. darah ini mempunyai kejenuhan oksigen 95%-100%. Oleh sebab itu, pembuluh darah arteri hepatica sangat kaya akan oksigen yang dibutuhkan tubuh.

Selain pembuluh darah arteri hepatica, terdapat juga pembuluh darah vena porta yang terbentuk dari vena lienalis dan vena mesenterika superior. Vena porta membawa empat perlima darahnya ke hati. Vena ini memiliki kejenuhan oksigen hanya 70% (lebih rendah dari arteri hepatica) yang disebabkan karena beberapa oksigen telah diambil oleh limpa dan usus. Darah dari vena porta ini membawa kepada hati zat makanan yang telah diabsorpsi mukosa usus halus.

Terdapat juga vena hepatica yang berfungsi mengembalikan darah dari hati ke vena kava inferior. Tidak terdapat katup pada vena hepatica ini. pembuluh darah terakhir yang menjelajahi hati adalah saluran empedu.

Saluran ini terbentuk dari penyatuan kapiler-kapiler empedu yang mengumpulkan empedu dari sel hati (Pearce, 2009).



Gambar 5. 2 Pembuluh Darah Intrahepatik
Sumber: Sherif *et all*, 2014

3. Fungsi Hati

Hati memiliki banyak fungsi diantaranya adalah

- Tempat terjadinya metabolisme karbohidrat, protein dan lemak
- Sebagian besar protein serum kecuali immunoglobulin disintesis di hati. penurunan kadar albumin karena penyakit hati mungkin dapat menjadi penyebab edema dan asites
- Pembekuan darah tergantung pada produksi protrombin dan fibrinogen oleh hati. kerusakan hati dapat mengakibatkan gangguan pembekuan darah yang dapat menyebabkan perdarahan.
- Hati adalah tempat menyimpan glikogen, trigliserid, zat besi, tembaga, dan vitamin yang larut dalam lemak

- e. Menjaga suhu tubuh, karena hati juga menghasilkan banyak panas selama berbagai reaksi metabolisme (Kulkarni, 2007).

B. Uji Laboratorium Fungsi Liver (Hati)

Uji laboratorium fungsi hati dapat dilakukan dengan alat analisa semi-otomatis atau otomatis, yang didasarkan pada prinsip fotometri. Fotometri adalah pengukuran cahaya yang diserap dalam rentang ultraviolet (UV), cahaya tampak (VIS), hingga inframerah (IR). Pengukuran ini digunakan untuk menentukan jumlah analit dalam suatu larutan atau cairan. Fotometer menggunakan sumber cahaya dan detektor tertentu yang mengubah cahaya yang melewati larutan sampel menjadi sinyal listrik proporsional. Fotometri menggunakan hukum Lambert-beer untuk menghitung koefisien yang diperoleh dari pengukuran transmitansi (Lala *et al*, 2023)

Secara garis besar, uji fungsi hati terdiri dari sejumlah pemeriksaan, diantaranya adalah penanda fungsi hati, sedangkan yang lain memberikan gambaran sejauh mana, dan kadang-kadang jenis kerusakan hati (White *et al*, 2017). Beberapa parameter uji laboratorium fungsi hati antara lain:

1. Albumin

Albumin hanya di sintesis di hati yaitu sekitar 15g per hari (100-200 mg/kg berat badan /hari). Konsentrasi plasma dari albumin berada sekitar 32 dan 52 g/l (3.2-5.2 g/dl) dan kadar ini mewakili keseimbangan antara laju sintesis hati dan degradasi. Laju sintesis albumin menurun pada kasus-kasus malnutrisi seperti kelaparan dan malabsorpsi. Sedangkan laju sintesis akan meningkat pada kasus nefrotik sindrom. Hal ini terjadi sebagai upaya untuk kompensasi hilangnya protein dalam jumlah besar yang tidak normal yang terjadi melalui ginjal. Albumin memiliki beberapa fungsi utama, yaitu :

- a. Sebagai kontributor utama terhadap tekanan onkotik plasma, distribusi air antara plasma dan kompartemen cairan interstisial.

- b. Pembawa bilirubin, asam lemak bebas, tiroksin (T4), triiodothyronine (T3), dan aldosterone
- c. Mengikat logam (misalnya kalsium dan seng) dan obat-obatan (misalnya penisilin dan salisilat)

Hati memiliki fungsi penting terhadap protein albumin. Organ hati mempunyai kapasitas yang besar untuk sintesis albumin dan akan mempertahankan kadar albumin plasma bahkan ketika sebagian besar organ rusak (White *et al.*, 2017). Oleh sebab itu pemeriksaan albumin dapat menjadi parameter untuk uji fungsi hati.

Pemeriksaan albumin di laboratorium umumnya menggunakan metode BCG (bromocresol green). Prinsip pemeriksaan ini adalah BCG dalam larutan buffer pH 4,2 mengikat albumin untuk membentuk senyawa berwarna yang kemudian diserap dan diukur pada panjang gelombang 630 nm (620 - 640 nm) sebanding dengan konsentrasi albumin dalam spesimen (Nugraha dan Badrawi, 2018).

2. Bilirubin

Bilirubin adalah anion endogen yang berasal dari produk pemecahan hemoglobin pada sel darah merah. Terdapat beberapa jenis bilirubin yaitu bilirubin tidak terkonjugasi (indirect) yang merupakan lemak larut, terikat pada albumin dan diangkut ke hati, serta bilirubin terkonjugasi (direct) yang merupakan hasil konjugasi oleh hati menjadi bentuk larut dalam air.

Jumlah dari kedua jenis bilirubin ini, disebut dengan bilirubin total dan cenderung tidak menjadi indikator sensitif fungsi hati. bilirubin total berguna sebagai ukuran ekskresi dari metabolisme. Bilirubin dapat berubah oleh paparan cahaya, sehingga serum atau plasma perlu disimpan dalam kondisi gelap. Ketika hasil tes fungsi hati abnormal dan kadar bilirubin serum lebih dari 17 $\mu\text{mol/l}$ perlu dicurigai adanya penyakit hati (Fristiohady dan Ruslin, 2020)

Bilirubin total dapat diukur dengan berbagai cara, termasuk dengan metode spektrofotometri menggunakan serapan ganda pada 455nm dan 575 nm. Sebagian besar

laboratorium menggunakan reaksi kimia dengan pereaksi Ehrlich (reaksi diazo) yang mengarah pada pembentukan azobilirubin yang dapat diukur secara kolorimetri (White *et al*, 2017). Pemeriksaan bilirubin total untuk metode diazo dijelaskan oleh Jendrassik dan Grof dan dimodifikasi oleh Doumas dan Coleauge yang kemudian dijadikan metode referensi pemeriksaan bilirubin total oleh the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) (Nugraha dan Badrawi, 2018).

Dalam buku karya Fristiohady dan Ruslin pada tahun 2020 terdapat 3 tipe bilirubin, yaitu :

a. Bilirubin total

Hasil pengujian diukur sebagai bilirubin total, yang bereaksi dalam 30 menit setelah penambahan alkohol. Kisaran normal 0,2 - 0,9 mg/dl (2-15 $\mu\text{mol/L}$). hasil akan sedikit lebih tinggi 3-4 $\mu\text{mol/L}$ pada pria dibandingkan dengan wanita. Hasil ini dapat membantu untuk mendiagnosis sindrom Gilbert pada laki-laki dengan mudah.

b. Bilirubin langsung (direct)

Bilirubin langsung (direct) merupakan fraksi bilirubin yang larut dalam air. pemeriksaan bilirubin ini diukur dengan reaksi terhadap diazotisasi asam sulfanilat dalam 1 menit dan memberikan perkiraan bilirubin langsung. Nilai normal pada pemeriksaan ini adalah 0,3 mg/dl (5,1 $\mu\text{mol/L}$).

c. Bilirubin tidak langsung (indirect)

Bilirubin ini dihitung oleh perbedaan bilirubin total dan bilirubin langsung (direct).

3. Alanine Transaminase (ALT) dan Aspartate Transaminase (AST)

Kelompok enzim aminotransferase termasuk Alanine (ALT) dan Aspartate Aminotransferase (AST) adalah penanda cedera hepatoseluler. Keduanya berpartisipasi dalam gluconeogenesis dengan mengkatalisis transfer gugus amino dari asam aspartate atau alanine ke asam ketoglutarat

untuk masing-masing menghasilkan oksaloasetat dan asam piruvat. AST berguna sebagai isoenzim sitosol dan mitokondria. AST ditemukan di hati, otot jantung, ginjal, otak, pancreas, paru-paru, leukosit dan eritrosit. Peningkatan AST juga dapat dianggap sebagai penyebab sekunder dari penyebab penyakit non hepatic. Oleh karena itu, AST tidak sensitif atau spesifik untuk diagnosis fungsi hati saja.

Berbeda dengan AST, ALT adalah enzim sitosol yang ditemukan dalam konsentrasi tinggi di hati. ALT biasanya lebih tinggi dibandingkan AST pada sebagian besar jenis penyakit hati dimana aktivitas kedua enzim tersebut didominasi dari sitosol hepatosit. Nilai normal AST dan ALT pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan. Nilai AST dan ALT juga berkorelasi dengan obesitas dimana nilai ini akan lebih tinggi pada mereka yang memiliki indeks massa tubuh yang lebih tinggi (Lala *et al*, 2023)

Aplikasi klinik ALT sama terbatasnya dengan AST dalam menentukan gangguan hati. peningkatan aktivitas ALT ditemukan pada kelainan hepatoseluler dibandingkan pada gangguan obstruksi ekstrahepatik dan intrahepatik. Pada kondisi peradangan akut hati, ALT lebih tinggi nilainya dibandingkan dengan AST dan cenderung tetap tinggi dalam waktu lama karena waktu paruh ALT lebih lama dalam serum, yaitu sekitar 16 sampai 24 jam.

Teknik pemeriksaan AST dan ALT dilakukan secara kinetik. Enzim AST diukur dengan metode pemeriksaan yang didasarkan pada prinsip Karmen (dan kawan-kawan) dan dioptimalkan oleh Henry (dan kawan-kawan) yang menggabungkan reaksi enzimatik menggunakan makat dehydrogenase (MDH) sebagai indicator reaksi karena MDH mengoksidasi NADG menjadi NHD +. Sedangkan teknik pemeriksaan ALT dilakukan secara kinetic dan digabungkan dengan laktat dehydrogenase yang akan mengkatalisis penguraian piruvat menjadi laktat dengan mengoksidasi NADH. Kedua enzim ini diukur aktivitasnya menggunakan

fotometer pada panjang gelombang 340 nm (Nugraha dan Badrawi, 2018).

Menurut Fristiohady dan Ruslin tahun 2020, tingkat elevasi dari kadar aminotransferase adalah sebagai berikut :

- a. Parah (>20 kali, 1000 U/L) : kadar AST dan ALT meningkat sampai batas tertentu di hampir semua penyakit hati. peningkatan tertinggi terjadi pada hepatitis virus yang parah, obat atau racun yang menginduksi nekrosis hati dan syok sirkulasi. Bahkan AST dan ALT menurun dapat mengindikasikan prognosis yang buruk pada kegagalan fungsi hati
- b. Sedang (3-20 kali) : kadar AST dan ALT cukup tinggi pada kondisi hepatitis akut, hepatitis neonatal, hepatitis kronis, hepatitis autoimun, hepatitis terinduksi obat, hepatitis alkoholik dan obstruksi saluran empedu akut. ALT biasanya lebih sering meningkat dibandingkan dengan AST kecuali pada penyakit hati kronis.
- c. Ringan (1-3 kali) : peningkatan kadar ini biasanya terlihat pada hepatitis neonatal terinduksi sepsis, biller ekstrahepatik atresia (EHBA), perlemakan hati, sirosis, steato non-alkohol hepatitis (NASH), toksikosis obat, myositis dan bahkan setelah olahraga berat, sepertiga bahkan setengah dari individu sehat dengan peningkatan kadar adalah normal.

Tabel 5. 1 Nilai Rujukan Aspartate Aminotransferase (AST)

	UI/L (suhu 30°C)	UI/L (suhu 37°C)
Bayi baru lahir	25 - 75	30 - 117
Bayi	15 - 60	23 - 94
Dewasa	8 - 20	13 - 31

Sumber : Nugraha dan Badrawi, 2018.

Tabel 5. 2 Nilai Rujukan Alanine Aminotransferase (ALT)

	UI/L (suhu 30°C)	UI/L (suhu 37°C)
Bayi baru lahir, bayi	9 - 32	13 - 45
Laki-laki	7 - 28	10 - 40
Perempuan	5 - 25	7 - 35

Sumber : Nugraha dan Badrawi, 2018.

4. Alkaline Phosphatase (ALP)

Alkaline phosphatases (ALP) adalah keluarga zinc metaloenzim, dengan serin di pusat akti, enzim ini melepaskan fosfat anorganik dari berbagai ortofosfat organik dan terdapat di hampir semua jaringan. Di hati, alkali fosfatase ditemukan secara histokimia dalam mikrovili dari canaliculi empedu dan pada permukaan sinusoidal dari hepatosit. Di hati terdapat dua bentuk alkali fosfatase yang berbeda namun belum diketahui fungsinya. Pada orang sehat, alkaline phosphatase yang paling banyak beredar berasal dari hati atau tulang (Fristiody dan Ruslin, 2020).

Kadar ALP pada serum akan bervariasi seiring dengan bertambahnya usia. Selama masa anak-anak dan masa pubertas kadarnya akan tinggi dikarenakan terjadi pertumbuhan dan perkembangan tulang. Penurunan kadar ALP akan terjadi pada kelompok usia 15 hingga 50 tahun serta akan kembali meningkat pada usia lanjut (perbedaan signifikan dalam distribusi jenis kelamin). Tidak diketahui dengan jelas alasan terjadinya variasi normal pada kadar ALP ini. Penelitian menunjukkan adanya korelasi positif antara berat badan dan kebiasaan merokok, dan terjadi korelasi terbalik dengan tinggi badan (Lowe *et al*, 2022).

Pada individu yang sehat, enzim yang bersirkulasi berasal dari hati dan tulang. Pada beberapa individu enzim ini berasal dari saluran usus dalam jumlah kecil. Pada individu dengan golongan darah O dan B, kadar ALP serum akan meningkat setelah mengonsumsi makanan berlemak karena kontribusi dari saluran usus (Lowe *et al*, 2022).

Pemeriksaan aktivitas ALP paling penting digunakan untuk evaluasi gangguan hepatobilier dan tulang. Pada kelainan hepatobilier, peningkatan lebih dominan pada kondisi obstruktif dari pada kelainan hepatoseluler. Pada obstruksi saluran empedu, aktivitas ALP mencapai 3 sampai 10 kali. Peningkatan utamanya disebabkan oleh peningkatan sintesis enzim yang disebabkan oleh kolestasis. Sebaliknya, kelainan hepatoseluler, seperti hepatitis dan sirosis hanya sedikit menunjukkan kenaikan, biasanya kurang dari tiga kali lipat peningkatan ALP (Nugraha dan Badrawi, 2018).

5. **Gamma-Glutamyl Transferase (GGT)**

Gamma-Glutamin Transferase (GGT) merupakan enzim yang terdapat pada hati dan ginjal. GGT dalam hati terletak pada kanalis sel hati, utamanya pada sel epitel yang melapisi duktus empedu. Oleh sebab itu, GGT meningkat hampir pada semua kelainan hepatobilier. Dalam parenkim hati, GGT terdapat dalam retikulum endoplasma hati, yang menyebabkan aktivitas GGT akan meningkat hingga 4 kali lipat pada pasien yang menerima obat penginduksi enzim seperti warfarin, fenobarbital dan fenitol (Nugraha dan Badrawi, 2018).

GGT memiliki fungsi yang penting. GGT adalah enzim microsomal yang bertanggung jawab untuk mentransfer gugus glutamil dari peptide gamma glutamil ke peptide yang lain. GGT didistribusikan ke seluruh organ lainnya kecuali pada sel otot. GGT mengkatalisis sintesis dan transport transmembrane protein, melawan stress oksidatif dengan menyediakan sistein untuk regenerasi glutathion intraseluler dan berkontribusi terhadap detoksifikasi ammonium beberapa obat (Malnick *et all*, 2020).

Enzim GGT memiliki kegunaan dalam hal diagnostik. Enzim ini dimanfaatkan untuk mengetahui fungsi sistem hepatobiliaris, seperti penyakit perlemakan hati (fatty liver disease), inflamasi hati, serta alkoholisme. Aktivitas GGT yang tinggi pada plasma dapat meningkat bila organ tersebut mengalami cedera, sumbatan ataupun kerusakan. Tingkat

aktivitas GGT yang tinggi menunjukkan kondisi rusaknya hati, tetapi tidak menunjukkan spesifik penyebab kerusakannya. Pemeriksaan enzim ini diperlukan untuk membedakan gangguan hati dan saluran empedu dari gangguan akibat penyakit tulang (Gumay dan Syazili, 2020).

Teknik pemeriksaan GGT dilakukan secara kinetik. Substrat yang paling banyak digunakan dalam analisis GGT adalah gamma-glutamil-p-nitroanilida. Residu gamma-glutamil dipindahkan ke glisilglisin dan melepaskan p-nitroanilin, warna yang terbentuk diukur menggunakan fotometer pada panjang gelombang 405 nm - 420 nm. Nilai rujukan pada pemeriksaan ini menggunakan interval referensi yang diukur pada suhu 37OC seperti tabel di bawah ini.

Tabel 5. 3 Nilai Rujukan Pemeriksaan GGT

Jenis Kelamin	Konvensional Unit	Unit S.I
Laki-laki	< 49 U/L	<0.82 μ kat/L
Perempuan	< 32 U/L	< 0.53 μ kat/L

Sumber : Nugraha dan Badrawi, 2018.

DAFTAR PUSTAKA

- Fristiohady, A. and Ruslin (2020) *Pengantar Kimia Klinik dan Diagnostik*. Edited by L. O. M. J. Purnama. Yogyakarta: Wahana Resolusi.
- Gumay, B. S. and Syazili, M. (2020) 'Penggunaan Klinis Aktivitas Enzim Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) Plasma dan Potensinya sebagai Biomarker untuk Berbagai Penyakit', *Medical Journal of Lampung University*, 9(1), pp. 1-6. Available at: <http://repository.lppm.unila.ac.id>.
- Kulkarni, N. V (2007) *Clinical Anatomy For Students: Problem Solving Approach*. 1st edn. Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Lala, V., Zubair, M. and Minter, D. A. (2023) 'Liver function tests', *5-Minute Anesthesia Consult*, pp. 1-11.
- Lowe, D., Terrence, S., Muhammad, Z., Savio, J., (2020) 'Alkaline phosphatase', *Cold Spring Harbor Protocols*, 2020(8), pp. 330-332. doi: 10.1101/pdb.top100768.
- Malnick, S., Chertin, L. and Neuman, M. (2020) 'Gamma Glutamyl Transferase - An Underestimated Marker for Cardiovascular Disease and the Metabolic Syndrome'.
- Nugraha, G. and Badrawi, I. (2018) *Pedoman Teknik Pemeriksaan Laboratorium Klinik*. Jakarta: Trans Info Media.
- Pearce, E. C. (2009) *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. 33rd edn. Edited by S. Yuniar. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Rosida, A. (2016) 'Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati', *Berkala Kedokteran*, 12(1), p. 123. doi: 10.20527/jbk.v12i1.364.
- Sherif, R. Z., Misih-Abdel, M. and Mark Bloomston, M. (2014) 'Liver Anatomy', *NIH Public Acces*, 90(4), pp. 643-653. doi: 10.1016/j.suc.2010.04.017.

White, D. *et al.* (2017) *Clinical Chemistry*. Edited by E. Owen, D. Borrowdale, and G. Lucas. New York: Garland Science, Taylor & Fancis Group, LCC.

BAB 6

UJI LABORATORIUM UNTUK FUNGSI GINJAL DAN URINALISIS

Vincentia Ade Rizky, S.Si.T., M.Biomed.

A. Pendahuluan

Ginjal, yang berjumlah sepasang, terletak retroperitoneal dalam rongga abdomen, merupakan organ vital bagi manusia. Kurangnya pengetahuan masyarakat tentang kesehatan telah menyebabkan seringnya keterlambatan dalam mendeteksi gangguan ginjal. Penyakit ginjal seringkali terkait dengan penyakit lain, seperti diabetes melitus, hipertensi, dan dislipidemia. Gejala dan keluhan pada stadium dini gangguan ginjal cenderung ringan, sehingga sulit untuk didiagnosis hanya dengan pemeriksaan klinis.

Fungsi ginjal secara keseluruhan bergantung pada fungsi nefron, dan gangguan fungsinya disebabkan oleh penurunan kerja nefron. Beberapa pemeriksaan laboratorium telah dikembangkan untuk mengevaluasi fungsi ginjal dan mengidentifikasi gangguannya sejak dini. Hal ini dapat membantu klinisi melakukan pencegahan dan intervensi lebih awal guna mencegah progresivitas gangguan ginjal menjadi gagal ginjal.

B. Fungsi Ginjal

1. Pembuangan Senyawa Nitrogen Non-Protein (NPN) merupakan fungsi utama ginjal, yang merupakan sisa hasil metabolisme tubuh seperti asam nukleat, asam amino, dan protein. Tiga zat hasil ekskresi NPN meliputi urea, kreatinin,

dan asam urat. Ginjal juga berperan dalam pengaturan keseimbangan air tubuh, yang diatur oleh Hormon Antidiuretik (ADH). ADH merespon perubahan osmolalitas dan volume cairan intravaskuler, meningkatkan reabsorpsi air pada kondisi haus dan memaksimalkan reabsorpsi pada dehidrasi, menghasilkan urin pekat atau encer sesuai dengan kebutuhan.

2. Pengaturan keseimbangan elektrolit, termasuk natrium, kalium, klorida, fosfat, kalsium, dan magnesium, juga merupakan fungsi ginjal. Selain itu, ginjal mengatur keseimbangan asam-basa dengan mengeluarkan sisa metabolisme tubuh yang bersifat asam, seperti asam karbonat, asam laktat, dan keton.
3. Sebagai organ endokrin, ginjal mensintesis renin, eritropoietin, 1,25 dihidroksi vitamin D3, dan prostaglandin. Dengan demikian, ginjal memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis tubuh dan melibatkan berbagai proses seperti ekskresi, pengaturan keseimbangan air, elektrolit, asam-basa, dan fungsi endokrin.

C. Pemeriksaan Laboratorium

1. Pemeriksaan Fungsi Ginjal

a. Kreatinin serum

Kreatinin merupakan produk pemecahan kreatin fosfat di otot dan diproduksi secara konstan oleh tubuh, tergantung pada massa otot. Hubungan kadar kreatinin dengan massa otot mencerminkan perubahan kreatinin serta fungsi ginjal. Kadar kreatinin umumnya stabil karena tidak dipengaruhi oleh protein dari diet. Ekskresi kreatinin dalam urin dapat diukur dengan mengumpulkan bahan urin selama 24 jam. The National Kidney Disease Education Program merekomendasikan penggunaan serum kreatinin untuk mengukur kemampuan filtrasi glomerulus dan memantau perkembangan penyakit ginjal.

Diagnosis gagal ginjal dapat ditegakkan ketika nilai kreatinin serum meningkat di atas nilai referensi normal. Pada kondisi gagal ginjal dan uremia, ekskresi kreatinin oleh glomerulus dan tubulus ginjal menurun. Kadar kreatinin tidak hanya bergantung pada massa otot, tetapi juga dipengaruhi oleh aktivitas otot, diet, dan status kesehatan. Penurunan kadar kreatinin dapat terjadi pada kondisi seperti glomerulonefritis, nekrosis tubuler akut, polycystic kidney disease, yang dapat mengakibatkan gangguan fungsi sekresi kreatinin. Penurunan kadar kreatinin juga mungkin terjadi pada kondisi gagal jantung kongestif, syok, dan dehidrasi, di mana terjadi penurunan perfusi darah ke ginjal sehingga jumlah kreatinin yang dapat difiltrasi oleh ginjal juga berkurang.

Pengukuran kadar kreatinin dalam serum digunakan untuk mengukur fungsi ginjal, tingkat kerusakan ginjal dan memantau penyakit ginjal. Adanya perubahan fungsi ginjal mengakibatkan terhambatnya ekspresi kreatinin sehingga kadar kreatinin akan meningkat pada kerusakan ginjal. Metode pengukuran kreatinin yang paling sering digunakan adalah reaksi jaffe (1886). Dimana reaksi ini melibatkan asam pikrat, sehingga kreatinin dalam serum akan membentuk kompleks berwarna jingga kemerahan pada panjang gelombang (490 - 510 nm).

Tabel 6. 1 Nilai Rujukan Kreatinin

Serum atau plasma	mg/dL	μmol/L
Anak	0,3 - 0,7	
Dewasa:		
Laki-laki	0,9 - 1,3	80 - 115
Perempuan	0,6 - 1,1	53 - 97

b. Ureum

Ureum adalah senyawa non-protein nitrogen (NPN) yang dapat ditemukan dalam darah dengan konsentrasi yang tinggi, mencapai 45%. Senyawa ini

dihasilkan sebagai produk akhir dari metabolisme protein dan diekskresikan melalui ginjal. Pemeriksaan urea dalam serum juga dikenal sebagai pemeriksaan kadar urea dalam darah (Blood Urea Nitrogen, BUN). Pemeriksaan BUN dapat memberikan indikasi terkait kejadian dehidrasi, gagal prerenal, atau gagal ginjal.

Pemeriksaan ini dilakukan secara kolorimetrik enzimatis menggunakan metode urease. Metode lain yang juga dapat digunakan untuk pemeriksaan ini yaitu cara Berthelot, dimana dengan adanya ion amonium dengan hipoklorit dan salisilat menghasilkan warna hijau yang diukur pada panjang gelombang 578 nm.

Ureum dapat diukur melalui bahan pemeriksaan plasma, serum, atau urin. Untuk bahan plasma, disarankan untuk menghindari penggunaan antikoagulan natrium sitrat dan natrium fluoride karena keduanya dapat menghambat urease. Ureum dalam urin dapat mudah terkontaminasi oleh bakteri, namun, hal ini dapat diatasi dengan menyimpan sampel dalam lemari es sebelum dilakukan pemeriksaan.

Peningkatan kadar ureum dalam darah disebut sebagai azotemia. Kondisi gagal ginjal ditandai oleh kadar ureum plasma yang sangat tinggi, yang dikenal sebagai uremia. Keadaan ini dapat berbahaya dan memerlukan tindakan seperti hemodialisis atau transplantasi ginjal. Peningkatan ureum dapat digolongkan menjadi tiga kelompok, yaitu pra-renal, ginjal, dan pasca-renal.

Tabel 6. 2 Nilai Rujukan Ureum

Serum atau plasma	mg/dL	$\mu\text{mol/L}$
Tali pusar	45 - 86	7,5 - 14,3
Prematur	6 - 54	1,1 - 8,9
<1 tahun	9 - 41	1,4 - 6,8
Anak - anak	11 - 39	1,8 - 6,4
18 - 60 tahun	13 - 43	2,1 - 7,1
60 - 90 tahun	17 - 49	2,9 - 8,2

Serum atau plasma	mg/dL	μmol/L
>90 tahun	21 - 66	3,6 - 11,1

c. Klirens Kreatinin

Klirens kreatinin merujuk pada volume plasma yang dibersihkan dari zat tersebut dalam rentang waktu tertentu. Klirens kreatinin, yang diukur dalam mL/menit, dapat dikoreksi dengan luas permukaan tubuh. Penting untuk dicatat bahwa klirens kreatinin bukanlah pengukuran GFR yang mutlak karena sebagian kecil kreatinin mengalami reabsorpsi oleh tubulus ginjal, dan sekitar 10% kreatinin dalam urin disekresikan oleh tubulus. Meskipun demikian, pengukuran klirens kreatinin tetap memberikan informasi perkiraan mengenai nilai GFR.

$$C_{cr} = \frac{U_{cr} \left(\frac{mg}{dL} \right) \times V_{ur} (mL/jam)}{P_{cr} \left(\frac{mg}{dL} \right) \times 1440 \text{ menit} / 24 \text{ jam}} \times \frac{1,73}{A}$$

Keterangan :

Ccr : klirens kreatinin

Ucr : kreatinin urine

Vur : volume urine dalam 24 jam

Pcr : kadar kreatinin serum

1,73/A : faktor luas permukaan tubuh

A : luas permukaan tubuh yang diukur dengan menggunakan tinggi dan berat tubuh.

Tabel 6. 3 Nilai Rujukan Klirens Kreatinin

Serum atau plasma	mL/menit
Laki-laki	97 - 137
Perempuan	88 - 128

d. *Glomerular Filtration Rate* (GFR)

Glomerular Filtration Rate (GFR) atau Laju filtrasi glomerulus merupakan pemeriksaan yang digunakan untuk mengetahui kemampuan ginjal dalam menyaring

atau memfiltrasi zat sisa metabolisme tubuh sehingga dapat menunjukkan seberapa optimal dan baik laju filtrasi yang dilakukan oleh ginjal. Pasien yang mengalami insufisiensi ginjal akan memberikan gambaran GFR yang menurun dengan kadar kreatinin dalam serum meningkat. Penurunan GFR juga dipengaruhi oleh usia, semakin bertambahnya usia, maka nilai GFR akan menurun sampai 60 ml/menit.

The National Kidney Foundation merekomendasi bahwa estimated GFR (eGFR) dapat dihitung sesuai dengan kreatinin serum. Perhitungan GFR berdasarkan kreatinin serum, usia, ukuran tubuh, jenis kelamin, dan ras tanpa membutuhkan kadar kreatinin urine menggunakan persamaan Cockcroft and Gault.

Tabel 6. 4 Stadium Gagal Ginjal Kronik

Stadium Penyakit Ginjal Kronik (PGK)	GFR (mL/menit per luas permukaan tubuh 1,73 m²)
Kerusakan ginjal (albuminuria, heamturia, atau gambaran ginjal abnormal) dengan eGFR normal	≥90
Kerusakan ginjal dengan disfungsi ginjal ringan	60 - 89
PGK stadium menengah	30 - 59
PGK stadium berat	15 - 29
PGK stadium terminar (ESKD)	<15

e. Pemeriksaan Mikroalbuminuria

Mikroalbuminuria merupakan peningkatan kadar albumin dalam urine. Individu yang menderita diabetes memiliki risiko peningkatan kerusakan ginjal. Struktur penyaringan di ginjal, dikenal sebagai nefron, mengalami

penebalan perlahan dan kerusakan seiring berjalannya waktu. Nefron dapat mulai mengeluarkan protein tertentu ke dalam urin, dan kerusakan ginjal ini dapat dimulai sebelum munculnya gejala diabetes. Pada tahap awal masalah ginjal, tes darah yang mengukur fungsi ginjal biasanya menunjukkan hasil yang normal.

Pada individu dengan fungsi ginjal yang sehat, hanya sejumlah kecil albumin yang keluar dari darah ke urin, dan dalam sampel urin, albumin hanya sedikit atau bahkan tidak ada sama sekali. Kadar albumin normal dalam urin kurang dari 30 miligram (mg) per 24 jam.

Kadar albumin yang tinggi selain pada penderita diabetes sering terjadi akibat gangguan kekebalan dan peradangan yang mempengaruhi ginjal, kelainan genetik, kanker langka, tekanan darah tinggi, peradangan sistemik, penyempitan arteri ginjal, demam, olahraga, atau dehidrasi. Oleh karena itu, orang sehat mungkin menunjukkan kadar protein yang lebih tinggi dalam urin setelah berolahraga, dan individu yang mengalami dehidrasi juga dapat memiliki tingkat yang lebih tinggi.

2. Pemeriksaan Urinalisis

Urinalisis adalah suatu metode diagnostik yang bermanfaat untuk menentukan adanya penyakit ginjal, infeksi saluran kemih, dan mendeteksi gangguan metabolik yang terkait dengan fungsi ginjal. Ketepatan hasil urinalisis sangat dipengaruhi oleh kualitas spesimen yang diambil. Adanya sekresi vagina, perineum, dan uretra pada wanita, serta kontaminan uretra pada pria dapat mengurangi akurasi temuan laboratorium. Mukus, protein, sel epitel, dan mikroorganisme dapat masuk ke dalam sistem urine dari uretra dan jaringan sekitarnya. Oleh karena itu, penting untuk memberi informasi kepada pasien agar membuang beberapa mililiter urine pertama sebelum mengumpulkan sampel urine dan membersihkan daerah genital sebelum buang air kecil. Meskipun urine yang diambil secara acak atau sewaktu dapat digunakan untuk pemeriksaan, urine

pertama pagi dianggap sebagai sampel yang paling baik. Urine yang dikumpulkan setelah periode tanpa asupan cairan yang panjang dapat mencerminkan pemekatan zat dalam urine. Urinalisis melibatkan pemeriksaan makroskopis, kimia, dan mikroskopis terhadap urine.

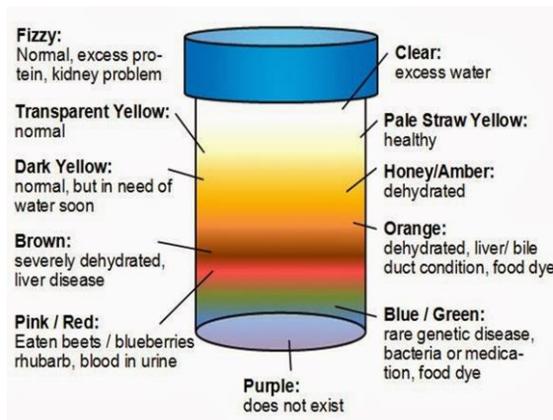
a. Pemeriksaan Makroskopis

Salah satu parameter pemeriksaan urinalisis adalah pemeriksaan makroskopis. Pemeriksaan ini dilakukan dengan melihat sifat fisik urine seperti warna, bau volume, dan kejernihan. Variasi ciri fisik tersebut sebagai indikasi ada atau tidaknya gangguan ginjal dan metabolisme. Namun banyak hal yang dapat mempengaruhi karakteristik urine seperti pola makan, minum serta prosedur penyimpanan spesimen. Untuk menjamin akurasi, sampel harus segera diperiksa dalam waktu kurang dari 1 jam. Apabila tidak memungkinkan maka harus disimpan bahkan ditambahkan dengan zat pengawet.

1) Warna :

Pada kondisi normal, urine berwarna kuning muda. Warna urine yang terjadi dapat disebabkan oleh makanan atau minuman.

Urine Color Can Determine A Person's Health Status



Gambar 6. 1 Macam-Macam Warna Urine

2) Bau :

Adanya asam organik yang mudah menguap menyebabkan urin berbau aromatis. Bila didiamkan lambat laun akan berbau amoniak karena fermentasi amoniak. Pada diabetes mellitus berat, urin biasanya berbau aseton.

3) Volume :

Volume urin biasanya bertambah akibat intake air banyak, lingkungan yang dingin, hypothermia, obat diuretic, atau pada penyakit tertentu seperti diabetes. Volume tersebut akan berkurang akibat intake air sedikit, lingkungan yang panas/kering, hipertermia atau penyakit glomerulonefritis akut. Volume urin normal berkisar antara 600-2500 ml/24 jam.

4) Kejernihan :

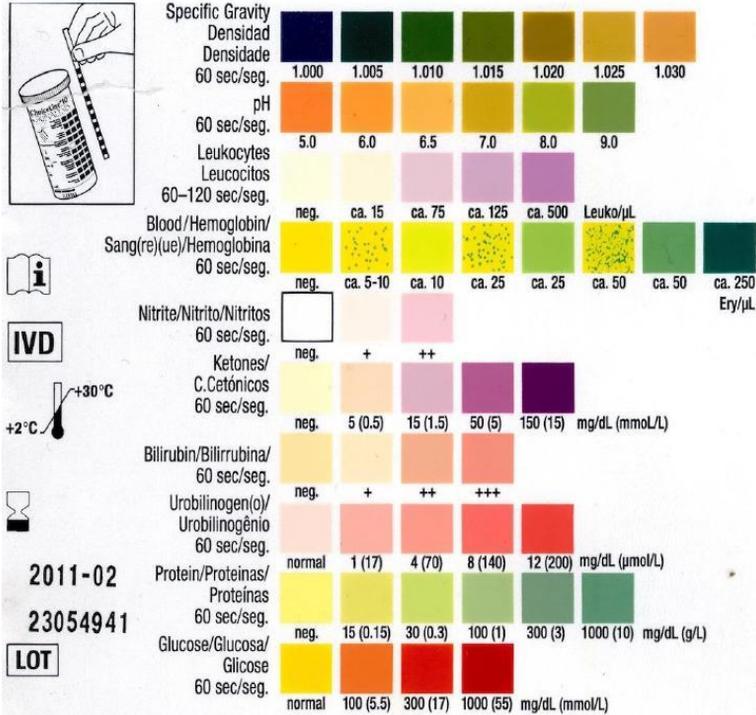
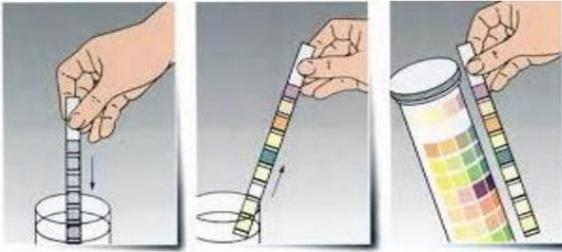
Tingkat kejernihan urine menunjukkan ada atau tidaknya penyakit. Tingkat kejernihan pada saat pemeriksaan dapat dikategorikan sebagai berikut bening/transparan, keruh, agak keruh dan opalescent (seperti susu). Perubahan kejernihan urine menunjukkan kelainan kondisi buruk pada organ tertentu. Elemen yang mengubah kejernihan pada urine dan berhubungan dengan penyakit adalah sel darah, sel epitel ginjal, lender, gips, kristal abnormal, urat amorf, bakteri, ragi, jamur atau parasit.

b. Pemeriksaan Kimia (Carik Celup)

Pemeriksaan penyaring saat ini umumnya menggunakan metode carik celup, seperti dipstik, strip reagen, atau strip tes urin. Dipstik atau carik celup merupakan alat diagnostik dasar yang digunakan dalam urinalisis standar untuk mendeteksi perubahan patologis dalam urine. Alat ini terdiri dari carik plastik tipis yang ditempatkan pada satu sisi dengan satu hingga sembilan kertas isap atau bahan penyerap lainnya, seperti kertas seluloid. Setiap kertas isap mengandung reagen spesifik

terhadap zat tertentu, ditandai oleh perubahan warna pada bagian yang mengandung reagen. Skala warna yang disertakan memungkinkan penilaian semikuantitatif.

Carik celup bisa memiliki hingga 10 bantalan kimia atau reagen yang berbeda, yang merespon (mengubah warna) ketika tercelup ke dalam sampel urine dan kemudian diangkat. Proses pemeriksaan dengan carik celup biasanya sangat cepat, mudah, dan spesifik. Beberapa uji kimia yang umumnya tersedia pada reagen strip melibatkan glukosa, protein, bilirubin, urobilinogen, pH, berat jenis, darah, keton, nitrit, dan leukosit esterase. Pembacaan hasil dapat dilakukan antara 60 hingga 120 detik setelah pencelupan. Penggunaannya sederhana, cukup dengan mencelupkan strip ke dalam urine, dan perubahan warna pada setiap kategori menunjukkan keberadaan atau tingkat konsentrasi zat tertentu dalam urine, seperti glukosa, protein, dan sebagainya.



Gambar 6. 2 Cara Pemeriksaan dan Parameter pada Carik Celup

c. Pemeriksaan Mikroskopis

Pemeriksaan mikroskopik urine merujuk pada analisis sedimen urine. Hal ini penting untuk mendeteksi kelainan pada ginjal dan saluran kemih, serta menilai tingkat keparahan penyakit. Sampel urine yang digunakan dapat berupa urine sewaktu yang segar atau urine yang dikumpulkan dengan menggunakan pengawet formalin.

Pemeriksaan sedimen urine melibatkan penggunaan lensa objektif kecil (10X) yang disebut lapangan penglihatan kecil (LPK) dan lensa objektif besar (40X) yang disebut lapangan penglihatan besar (LPB). Jumlah unsur sedimen dilaporkan secara semi kuantitatif, yaitu dengan menghitung jumlah rata-rata per LPK untuk silinder dan per LPB untuk eritrosit dan leukosit. Unsur sedimen seperti epitel atau kristal yang kurang signifikan dapat dilaporkan dengan tanda + (ada), ++ (banyak), +++ (banyak sekali).

Unsur sedimen dibagi menjadi dua kelompok, yaitu unsur organik (berasal dari organ atau jaringan seperti epitel, eritrosit, leukosit, silinder, potongan jaringan, sperma, bakteri, dan parasit) dan non-organik (seperti urat amorf dan kristal). Eritrosit atau leukosit dalam sedimen urine mungkin berasal dari perdarahan dalam saluran kemih atau infeksi.

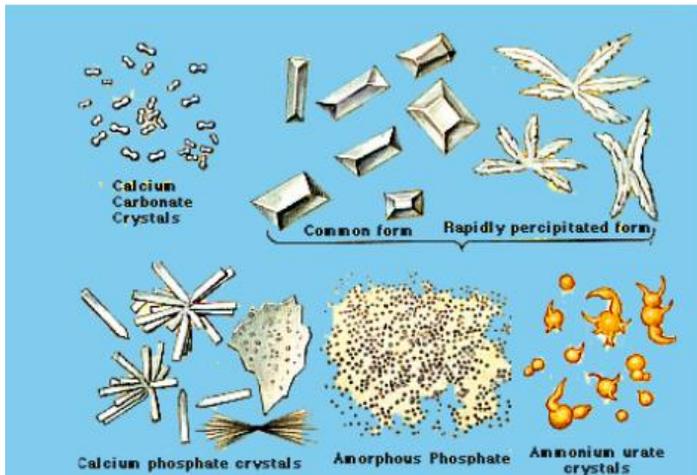
Dalam keadaan normal, tidak seharusnya terdapat eritrosit dalam sedimen urine, dan jumlah leukosit normalnya adalah 0-5 per LPK, dengan pengecualian pada wanita yang dapat terkontaminasi dengan genitalia. Hematuria, atau adanya eritrosit dalam urine, dapat disebabkan oleh perdarahan dalam saluran kemih seperti infark ginjal, nephrolithiasis, infeksi saluran kemih, dan penyakit dengan diatesa hemoragik.

Leukosit yang hadir dalam jumlah banyak disebut piuria dan sering terjadi pada infeksi saluran kemih atau kontaminasi dengan sekret vagina pada penderita dengan fluor albus. Epitel, unsur organik yang normalnya ada dalam sedimen urine, dapat meningkat jumlahnya dalam keadaan patologis seperti infeksi dan radang dalam saluran kemih.

Pada sindrom nefrotik, sedimen urine dapat mengandung oval fat bodies, yaitu epitel tubuli ginjal yang mengalami degenerasi lemak. Kristal dalam urin tidak selalu terkait dengan batu dalam saluran kemih;

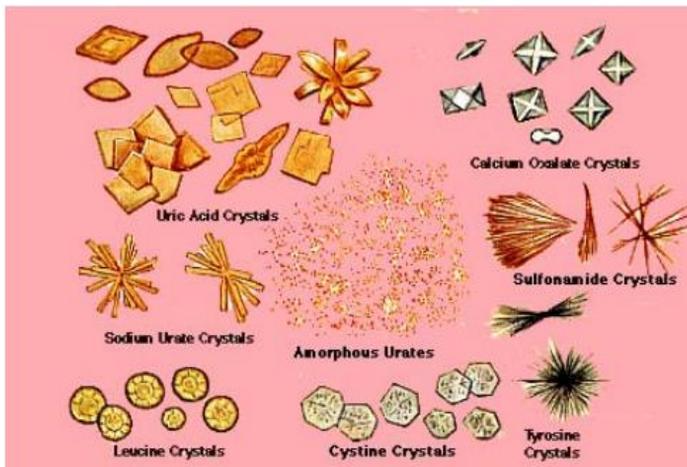
kristal-kristal seperti asam urat, kalsium oksalat, triple fosfat, dan bahan amorf sering ditemukan dalam sedimen dan biasanya tidak memiliki arti patologis. Terdapatnya kristal tersebut bergantung pada jenis makanan, jumlah makanan, kecepatan metabolisme, dan kepekatan urine. Beberapa kristal lain mungkin berasal dari obat-obatan atau substansi lain, seperti kristal tirosin dan kristal leucin.

Silinder, endapan protein yang terbentuk dalam tubulus ginjal, memiliki matriks berupa glikoprotein (protein Tamm Horsfall) dan kadang-kadang mengandung leukosit, eritrosit, dan epitel di permukaannya. Pembentukan silinder dipengaruhi oleh faktor seperti osmolalitas, volume, pH, dan adanya glikoprotein yang disekresi oleh tubulus ginjal. Terdapat berbagai jenis silinder yang dapat berhubungan dengan beratnya penyakit ginjal. Pada keadaan normal, sedikit eritrosit, leukosit, dan silinder hialin dapat ditemukan, sementara silinder seluler seperti silinder leukosit, silinder eritrosit, silinder epitel, dan silinder berbutir selalu menunjukkan penyakit yang lebih serius. Contohnya, pielonefritis dapat menunjukkan silinder leukosit, sedangkan glomerulonefritis akut dapat menunjukkan silinder eritrosit. Pada penyakit ginjal yang lebih lanjut, dapat ditemukan silinder berbutir dan silinder lilin.



Gambar 6. 3 Kristal Urine yang Ditemukan dalam Ph Urine Basa

(Sumber : Mohamed A. Sobh, 2001)



Gambar 6. 4 Kristal Urine yang Ditemukan dalam Ph Urine Asam

(Sumber : Mohamed A. Sobh, 2001)

d. Estimasi Kuantitatif proteinuria

Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara mengumpulkan urine 24 jam kemudian dilakukan pemeriksaan protein urine secara kuantitatif

- e. Pemeriksaan urine untuk protein Bence Jones
Pemeriksaan ini dilakukan pada kasus multiple myeloma, amyloidosis dan jenis makroglobulinemia lainnya.

3. Biopsi Ginjal

Biopsi ginjal dilakukan untuk mendapatkan jaringan ginjal pada pemeriksaan histologis dalam pengambilan keputusan terapeutik dan menilai prognosis penyakit ginjal.

a. Indikasi :

Pada orang dewasa dengan sindrom nefrotik, anak-anak dengan sindrom nefrotik resisten steroid, dan pasien dengan gangguan ginjal yang etiologinya tidak diketahui

b. Komplikasi :

- 1) Hematoma perirenal yang sangat umum terjadi tetapi signifikansinya hanya terjadi pada 1% kasus
- 2) Perdarahan yang dapat bersifat kecil atau besar disertai resistensi bekuan darah
- 3) Intrarenal arteriovenous fistula yang biasanya menutup secara spontan

4. Pemeriksaan Penunjang Radiologi

- a. Ultrasonografi
- b. Plain abdominal X-Ray
- c. Intravenous urography (IVU)
- d. Cystography
- e. Urodynamic studies
- f. Angiography
- g. Computerized tomography
- h. Radionuclide Imaging
- i. Magnetic Resonance Imaging (MRI)

DAFTAR PUSTAKA

- Edmund L. Kidney function tests. Clinical chemistry and molecular diagnosis. 4th ed. America: Elsevier; 2010. p.797-831.
- Gaedeke. (2000) Renal function test. Laboratory and diagnostic test handbook. New York: Ad
- Kara A. (2012) Renal function. Clinical chemistry. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer
- Krishnan A, Levin A. Laboratory assessment of kidney disease: glomerular filtration rate, urinalysis, and proteinuria. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. Brenner and Rector's The Kidney. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 23.
- Nugraha, G & Badrawi, I. (2018) Pedoman Teknik Pemeriksaan Laboratorium Klinik untuk Mahasiswa Teknologi Laboratorium Medik. Jakarta : Trans Info Media
- Riley RS, McPherson RA. Basic examination of urine. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:chap 29.
- Sobh M. A. (2001) Nephrology for Medical Students. Egypt: Academic Bookshop.
- Toussaint N. (2012) Screening for early chronic kidney disease. The CARI guidelines. Australia: Saunder
- Weanen. (2002) New marker for kidney disease. Clinical Chemistry. 3rd ed. USA: Elsevier

BAB

7

UJI LABORATORIUM UNTUK HEPATITIS

Bambang Supriyanta, S.Si., M.Sc.

A. Pendahuluan

Hepatitis adalah peradangan pada hati. Peradangan adalah pembengkakan yang terjadi ketika jaringan tubuh terluka atau terinfeksi. Peradangan pada hati dapat berakibat merusak hati. Hepatitis dapat berupa infeksi akut (jangka pendek) atau infeksi kronis (jangka panjang).

Beberapa parameter pemeriksaan laboratorium dapat membantu menentukan tingkat keparahan kerusakan hati antara lain:

1. Bilirubin total.

Bilirubin diproduksi oleh hati dan dieliminasi melalui empedu. Akumulasi bilirubin menghasilkan nilai pemeriksaan yang tinggi dan menyebabkan perubahan warna kuning pada kulit yang merupakan ciri penyakit hati (penyakit kuning). Parameter ini seringkali tinggi pada kasus hepatitis akut yang disebabkan oleh virus hepatitis A, B atau E.

2. Albumin.

Albumin merupakan fraksi protein utama yang ditemukan dalam darah dan memiliki beberapa fungsi. Albumin diproduksi oleh hati, apabila hasil pemeriksaan kadar albumin dalam darah rendah, hal ini menunjukkan fungsi hati yang buruk, selain itu malnutrisi, penyakit ginjal,

infeksi, dan peradangan bisa menyebabkan kadar albumin menurun.

3. Total Protein

Total protein adalah salah satu bagian tes fungsi hati yang mengukur albumin dan fraksi protein lain dalam aliran darah, termasuk antibodi yang membantu melawan infeksi. Banyak hal yang menyebabkan peningkatan atau penurunan kadar protein total yang tidak normal. Sejumlah kondisi tersebut, termasuk penyakit hati, penyakit ginjal, kanker darah, atau malnutrisi.

4. Waktu protrombin.

Waktu protrombin merupakan pemeriksaan laboratorium yang mengukur kapasitas pembekuan darah. Protein yang terlibat pada pembekuan darah diproduksi di hati. Jika fungsi hati buruk karena kerusakan akut atau kronis, hal ini dapat mengakibatkan penurunan produksi salah satu protein yang terlibat pada pembekuan darah, sehingga darah membutuhkan waktu lebih lama untuk membeku. Pada kasus hepatitis akut, perubahan waktu protrombin menunjukkan kondisinya parah.

5. Alanin transaminase (ALT).

ALT adalah enzim yang banyak ditemukan pada sitoplasma sel hati yang berfungsi membantu mengubah protein menjadi energi untuk sel-sel hati. ALT berperan pada glukoneogenesis dengan mengkatalisis perpindahan gugus amino dari alanin ke asam ketoglutarat menghasilkan asam piruvat. Secara fisiologi dalam batas normal ALT dapat ditemukan dalam darah dalam kadar yang rendah, menunjukkan fungsi hati yang baik, tetapi ketika sel hati rusak, ALT yang dilepaskan ke aliran darah, kadarnya meningkat.

6. Aspartat Transaminase (AST).

AST adalah enzim yang banyak ditemukan pada otot jantung, sel hati, ginjal dan pankreas. AST sebagian besar terikat pada organel sel. Pada sel hati, AST berperan

membantu mengubah protein menjadi energi untuk sel-sel hati pada glukoneogenesis dengan mengkatalisis perpindahan gugus amino dari asam aspartat ke asam ketoglutarat untuk menghasilkan asam oksaloasetat. Secara fisiologi dalam batas normal AST dapat ditemukan dalam darah dalam kadar yang rendah, menunjukkan fungsi hati yang baik, tetapi ketika sel hati rusak, AST yang dilepaskan ke aliran darah, kadarnya meningkat.

7. Alkali fosfatase (ALP).

ALP merupakan enzim yang dapat ditemukan dalam jaringan tubuh manusia, termasuk di usus, ginjal, plasenta, dan tulang. ALP diproduksi pada saluran empedu dan selaput sinusoidal hati yang berperan penting untuk memecah protein. Apabila terjadi masalah kesehatan, seperti penyakit tulang, gagal jantung kongestif, hipertiroidisme, sirosis, sclerosis cholangitis, kanker hati atau saluran empedu tersumbat, maka kadar ALP meningkat.

8. Gamma-glutamyltransferase (GGT).

GGT adalah enzim dalam darah. Kadar yang lebih tinggi dari biasanya mungkin berarti kerusakan hati atau saluran empedu. Tes ini tidak spesifik dan mungkin meningkat pada kondisi selain penyakit hati.

9. Laktat Dehidrogenase (LDH).

LDH adalah enzim yang ditemukan di hati. Tingkat yang lebih tinggi mungkin berarti kerusakan hati. Namun, kondisi lain juga dapat menyebabkan tingkat LDH yang lebih tinggi. LDH adalah enzim yang terdapat di hampir semua jaringan tubuh. Kondisi yang dapat menyebabkan peningkatan LDH dalam darah disebabkan adanya penyakit hati, anemia, serangan jantung, patah tulang, trauma otot, kanker, dan infeksi seperti ensefalitis, meningitis, ensefalitis, dan HIV. LDH juga merupakan penanda pergantian jaringan non-spesifik, yang merupakan proses metabolisme normal (Dufour, 2020).

Sedangkan hepatitis menurut penyebabnya antara lain:

1. Hepatitis alkoholik disebabkan oleh konsumsi alkohol secara berlebihan.
2. Hepatitis toksik disebabkan oleh racun, bahan kimia, obat-obatan, atau suplemen tertentu
3. Hepatitis autoimun disebabkan kelainan sistem kekebalan tubuh menyerang hati.
4. Hepatitis virus disebabkan infeksi virus Sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (EB), Herpes Simplex Virus (HSV), Measles, Mumps dan Chickenpox, dan virus hepatitis antara lain virus hepatitis A, virus hepatitis B, virus hepatitis C, virus hepatitis D, virus hepatitis E, virus hepatitis F, virus hepatitis G dan TT. Kasus Hepatitis lebih banyak disebabkan oleh infeksi virus hepatitis, maka pada bab 9 ini hepatitis virus yang disebabkan oleh infeksi virus hepatitis diuraikan secara lebih luas (Louten, 2023).

B. Hepatitis Virus

Kasus Hepatitis lebih banyak disebabkan oleh infeksi virus, terutama oleh virus hepatitis A, virus hepatitis B, virus hepatitis C, virus hepatitis D, virus hepatitis E, virus hepatitis F, virus hepatitis G dan virus TT, secara lebih rinci diuraikan sebagai berikut.

1. Hepatitis A

Hepatitis A disebabkan oleh infeksi virus Hepatitis A (VHA). Infeksi VHA terutama ditularkan melalui transmisi fekal oral, akibat keadaan sanitasi lingkungan yang buruk. Walaupun Hepatitis A dapat sembuh sendiri dan tidak mengakibatkan kronisitas atau keganasan, tetapi penyembuhan tersebut memerlukan waktu yang lama. Hal ini berdampak pada produktivitas dan biaya perawatan yang cukup besar, Hepatitis A sebagian besar merupakan infeksi asimtomatik.

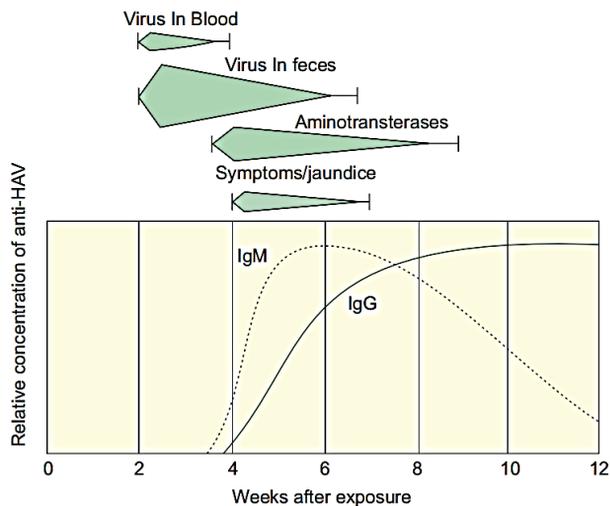
a. Karakteristik VHA

VHA termasuk famili Picornaviridae, genus Heparnavirus, merupakan virus RNA, untai tunggal

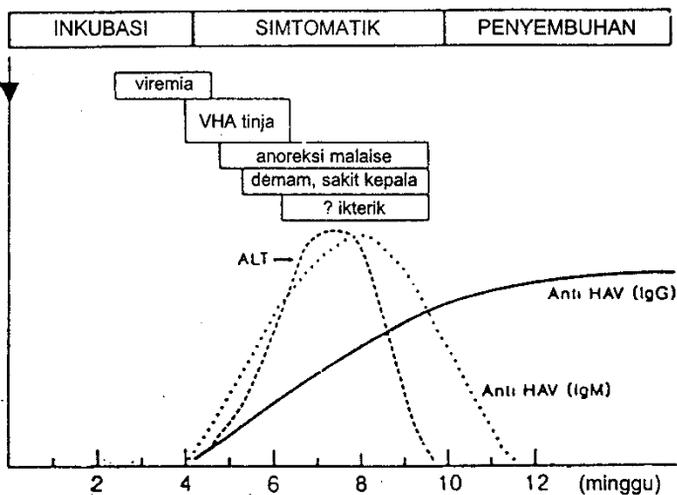
linier, tidak berselubung, berukuran 25 - 28 nm, simetri nukleokapsid adalah simetri kubik (ikosahedral), kapsid terdiri dari 60 kapsomer, setiap kapsomer terdiri dari 4 jenis protein, yaitu VP1, VP2, VP3, VP4. VP1 dan VP3 adalah tempat utama untuk mengikat antibodi. VHA tahan terhadap panas 60°C selama satu jam dan tahan terhadap eter (Zuckerman, 1985).

b. Uji laboratorium Hepatitis A

Uji laboratorium Hepatitis A dengan Uji Serologi. Secara imunologik hanya ada satu tipe antigen VHA. Infeksi VHA memicu pembentukan antibodi Ig M anti HAV yang meningkat dengan cepat selama fase akut dan mencapai puncaknya kira - kira 4 minggu setelah inkubasi. Kemudian disusul antibodi Ig G anti HAV yang muncul pada masa penyembuhan dan dapat bertahan dalam jangka waktu lama. Uji Ig M anti HAV yang positif merupakan petunjuk terjadinya infeksi HAV yang baru terjadi atau sedang berlangsung, sedangkan uji Ig G anti HAV yang positif merupakan petunjuk timbulnya imunitas serta resisten terhadap reinfeksi. Metode pemeriksaan antara lain : Fiksasi komplemen, RIA, ELISA (Louten, 2023)(MOHFW, 2018)



Gambar 7. 1 Satu Minggu Setelah Paparan



Gambar 6. Skema perjalanan penyakit dan serologik HVA.⁴⁰

Gambar 7. 2 Skema Perjalanan Penyakit dan Serologic HVA

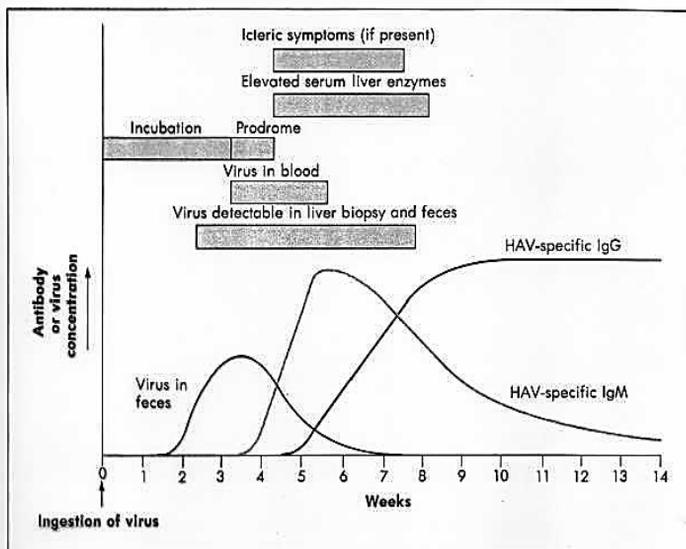
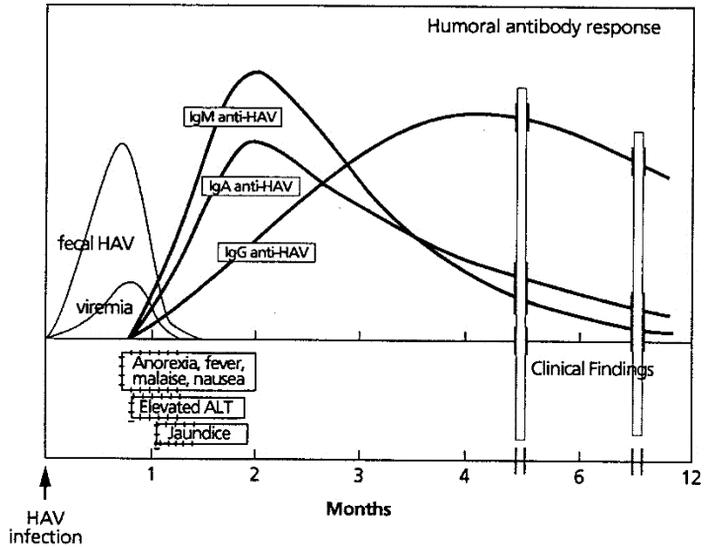


FIGURE 68-3 Time course of HAV infection.

Gambar 7. 3 Lama Waktu HAV Infeksi



Gambar 7. 4 Respon Antibodi Humoral

2. Hepatitis B

Hepatitis B disebabkan oleh infeksi virus Hepatitis B (VHB). VHB merupakan salah satu penyebab utama hepatitis kronis dan karsinoma hepatoseluler (KHS). Resiko kronisitas Hepatitis B akan jauh lebih besar bila infeksi terjadi pada awal kehidupan dibandingkan dengan infeksi pada usia dewasa. Infeksi VHB pada masa bayi mempunyai resiko kronisitas kira - kira 90%, dan 25 - 30% di antaranya akan berkembang menjadi sirosis hepatis atau karsinoma hepatoseluler. Infeksi VHB yang terjadi pada masa bayi dan anak pada umumnya tidak memberikan gejala klinis (asimtomatik), sehingga seringkali tidak diketahui. Data menunjukkan bahwa bayi yang terinfeksi VHB sebelum 1 tahun mempunyai kronisitas sampai 90%, sedangkan bila infeksi virus Hepatitis B terjadi pada usia 2 - 5 tahun mempunyai resiko kronisitas sampai 50%.

a. Karakteristik VHB

VHB termasuk famili Hepadnaviridae, genus Orthohepadnavirus. Di dalam sirkulasi darah penderita Hepatitis B ditemukan partikel spheris dengan diameter 22 nm, partikel tubuler dengan diameter 20 nm dan panjang 100 nm, partikel sferis dan partikel tubuler tidak mengandung DNA, hanya merupakan komponen selubung saja. Partikel sferis dengan diameter 42 nm, yang merupakan virion lengkap VHB, disebut juga partikel Dane (Bamford, 2021) (Naif *et al.*, 2002).

b. Uji Laboratorium Hepatitis B

Uji laboratorium Hepatitis B berdasarkan petanda serologik (serological marker) HBV yang meliputi :

1) HBs Ag

HBs Ag disintesis oleh VHB di dalam sitoplasma sel hati dan kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi darah. Merupakan manifestasi pertama dari infeksi HBV. HBs Ag umumnya sudah positif pada waktu inkubasi, titer tertinggi dicapai pada saat atau beberapa waktu setelah aktivitas enzim Transaminase menjadi abnormal, atau gejala klinik timbul, lalu kadarnya menurun pada waktu penyembuhan. Menetapnya HBsAg lebih dari 6 bulan merupakan petunjuk hepatitis akut menjadi kronik atau penderita menjadi carrier. Darah dengan HBsAg positif berpotensi menularkan infeksi HBV. Tetapi HBsAg itu sendiri tidak dapat menyebabkan infeksi. Pada HBsAg dikenal sub tipe

Semua isolat HBsAg selalu ditemukan suatu antigen yang disebut determinan a. Disamping itu ada dua pasangan sub determinan lain pada HBsAg yaitu d atau y dan w atau r. Atas dasar adanya determinan a dan kedua pasangan sub-determinan tersebut didapatkan subtipe HBsAg yaitu adw; ayw; adr; ayr. Subdeterminan ini ditentukan oleh jenis asam amino yang menduduki posisi tertentu (122 dan 160).

Misalnya HBsAg dengan subdeterminan d didapatkan lisin pada posisi 122. Sedang pada subdeterminan w didapatkan lisin pada posisi 160, dan pada subdeterminan r didapatkan arginin pada posisi 160. Sub tipe ini tidak mempunyai arti klinik seperti hubungannya dengan berat ringannya penyakit. Subtipe hanya penting dari sudut epidemiologi VHB antara lain dengan melihat distribusi geografik, misalnya di Eropa Utara, Amerika dan sebagian besar Australia subtipe terbanyak adalah adw. Di Afrika Utara, sekitar Laut Tengah, Eropa Timur, Asia Tengah dan India subtipe terbanyak adalah ayw. Di Jepang, Cina, Asia Tenggara subtipe terbanyak adalah adr.

2) HBs Ab/Anti HBs

Anti HBs muncul lebih lambat dari Anti HBc maupun Anti Hbe. Anti HBs muncul pada waktu fase penyembuhan, beberapa saat setelah HBsAg menghilang dari peredaran darah. Pada keadaan dimana HBs Ag dalam darah telah negatif, sedang Anti HBs belum terdeteksi, fase ini disebut "Serological Gap" atau "Window Period". Maka untuk keperluan diagnosis pada fase ini diperlukan petanda serologik yang lain. Kecepatan pembentukan Anti HBs tergantung pada kecepatan menghilangnya HBsAg dalam darah. Di dalam tubuh, Anti HBs dapat bertahan lama bahkan seumur hidup. Adanya Anti HBs merupakan petunjuk adanya penyembuhan atau berakhirnya infeksi HBV, berkurangnya resiko penularan, memberikan perlindungan (kekebalan) terhadap infeksi HBV yang berikutnya, Anti HBs yang terdapat pada individu tanpa gejala (asimtomatik) menunjukkan adanya infeksi pada waktu lampau dan telah timbul kekebalan.

3) HBc Ab/Anti HBc.

Anti HBc sudah timbul pada fase akut yaitu beberapa waktu setelah HBsAg dalam darah positif, jadi dapat ditemukan selama periode HBsAg positif, dan menetap dalam jangka waktu yang lama. Kadang-kadang pada hepatitis akut, bila HBsAg titernya rendah sehingga tidak terdeteksi (low level carrier state) atau pada " Window periode), munculnya anti HBc (Ig M atau Ig G) merupakan indikator adanya infeksi. Pada periode reaktivitas HBV sering dapat ditunjukkan adanya Ig M atau Ig G anti HBc, sedang pada fase penyembuhan hanya ditemukan Ig G Anti HBc. Ig M anti HBc positif, berarti petunjuk adanya replikasi HBV yang aktif atau stadium infeksi yang masih aktif. Jika IgM anti HBc menetap lebih dari 6 bulan maka hal ini merupakan petunjuk kearah terjadinya Hepatitis B kronis.

4) HBe Ag

HBe Ag merupakan protein hasil metabolisme dari core VHB dan disekresikan ke dalam darah. HBe Ag muncul kira-kira 1 minggu setelah timbulnya HBs Ag dan bertahan 2 - 6 minggu. Pada waktu ini penderita sedang dalam masa infeksi akut yang paling berat. HBe Ag menghilang lebih cepat dari pada HBs Ag. Bila HBe Ag bertahan lebih dari 10 minggu akan berkembang ke arah infeksi kronik. HBe Ag digunakan sebagai petanda infektivitas, aktivitas replikasi virus dan daya penularan yang sangat tinggi.

5) HBe Ab/Anti Hbe

Anti HBe muncul setelah HBe Ag menghilang dari peredaran darah. Terjadinya serokonversi dari HBeAg menjadi Anti HBe menunjukkan berakhirnya replikasi HBV dan tercapainya penurunan daya penularan, Anti HBe tidak bertahan terlalu lama seperti Anti HBc atau Anti HBs.

6) HBc Ag

HBc Ag merupakan nukleokapsid dari HBV. HBc Ag tidak dapat dideteksi di dalam darah kecuali dengan metode khusus yaitu dengan pemecahan partikel "Dane" dan dilanjutkan dengan pemeriksaan metode RIA. Adanya HBc Ag di dalam inti sel hati merupakan petunjuk terjadinya replikasi virus hepatitis B yang aktif. Hal ini menunjukkan bahwa HBV hanya mengadakan replikasi di dalam sel hati.

Profil Seromarker Akut HVB

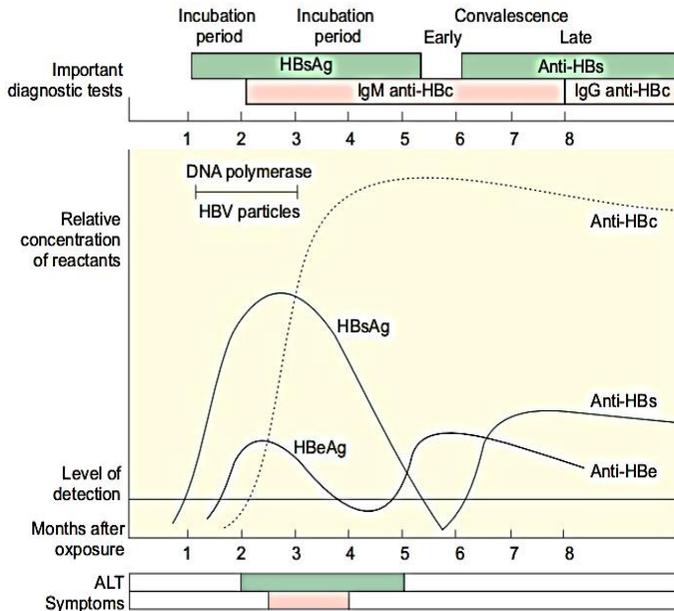
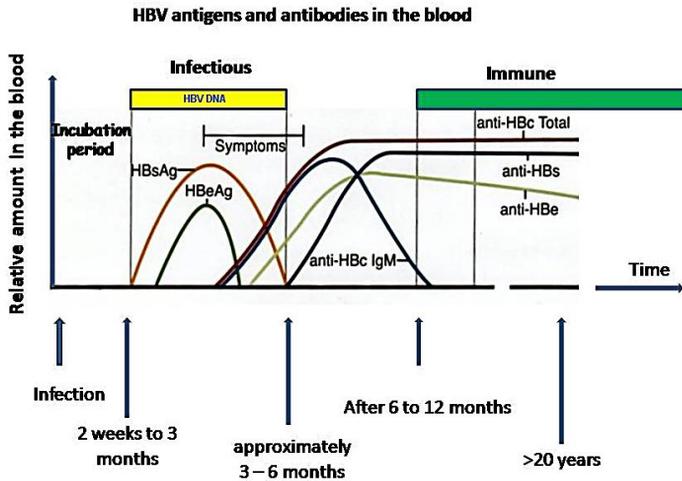


Fig. 6: Clinical progression along with associated serological events in acute HBV infection

Source: Karen C. Carroll, Stephen A. Morse, Timothy Meitzner, Steve Miller: Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology, 27th Edition, Mc-Graw Hill Education.

Gambar 7. 5 Profil Seromarker Akut HVB

Kronik HVB



Gambar 7. 6 Profil Seromarker Kronik HVB

3. Hepatitis C

Sebelum tahun 1989, HCV pada saat itu dikenal sebagai Hepatitis non-A non-B, karena uji laboratorium pada penderita dengan gejala Hepatitis didapatkan negatif pada uji laboratorium Hepatitis A, demikian juga negatif pada uji laboratorium Hepatitis B. HCV merupakan penyebab hepatitis virus yang terlihat setelah transfusi darah. Virus ini sulit diidentifikasi karena tidak bereplikasi dengan baik di garis sel normal. Pada tahun 1989, para ilmuwan secara eksperimental menginfeksi simpanse dengan Hepatitis non-A non-B dan menemukan sepotong DNA dari serum simpanse yang mengkodekan peptida yang dikenali oleh antibodi pasien yang terinfeksi dan mulai saat ini Hepatitis non-A non-B disebut dengan Hepatitis C.

Hepatitis C disebabkan oleh infeksi Virus Hepatitis C (VHC). Transfusi darah dan produk darah yang dilakukan berkali - kali merupakan faktor resiko tinggi terkena HCV. Kira - kira 85% infeksi VHC akut akan berlanjut menjadi hepatitis kronis. Infeksi VHC bersifat asimtomatik, sehingga diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan serologi.

a. Karakteristik VHC

VHC termasuk famili Flaviviridae, genus Heparnavirus, merupakan virus RNA, untai tunggal linier, berselubung, berukuran 30 - 60 nm, simetri nukleokapsid adalah simetri heliks

b. Uji Laboratorium Hepatitis C

Uji laboratorium Hepatitis C dengan uji serologi bertujuan mendeteksi antibodi terhadap VHC dengan metode EIA.

c. Uji Laboratorium Hepatitis C dengan uji molekuler

Uji Laboratorium Hepatitis C dengan uji molekuler bertujuan mendeteksi genom RNA VHC dengan metode RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction).

4. Hepatitis D

Hepatitis D disebabkan oleh infeksi virus Hepatitis D (VHD), disebut juga dengan Hepatitis Delta. Pada tahun 1977 Rizzetto menemukan VHD suatu virus ARN tidak sempurna dengan ukuran 36 nm pada bagian luarnya diliputi oleh HBs Ag, karena VHD memerlukan HbsAg untuk bereplikasi.

Antibodi terhadap antigen Delta disebut Anti HD. Delta virus merupakan suatu jenis virus yang memerlukan HBs Ag untuk hidupnya dan hanya ditemukan pada penderita dengan HBs Ag positif. Antigen Delta hanya ditemukan dalam sel hati hingga secara serologik hanya dapat diperiksa melalui antibodinya.

Karena VHD tidak dapat hidup tanpa adanya HBsAg yang membungkus genomnya, maka virus ini bisa menular bersama - sama dengan infeksi VHB (koinfeksi) atau menular kepada orang yang sebelumnya sudah mengidap infeksi VHB (superinfeksi), seperti yang terlihat pada Gambar 7.7.

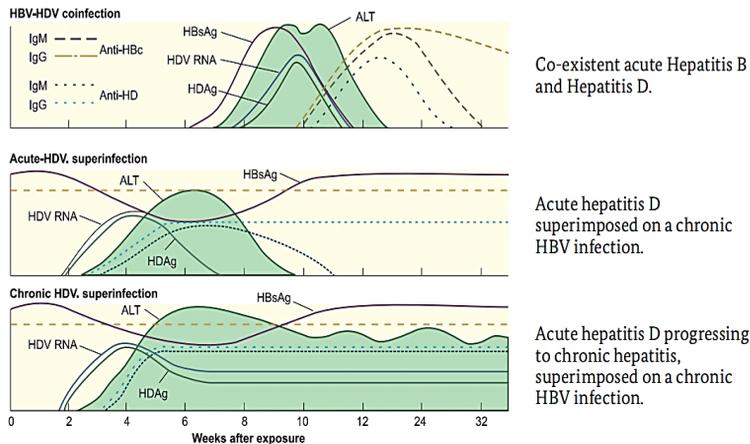
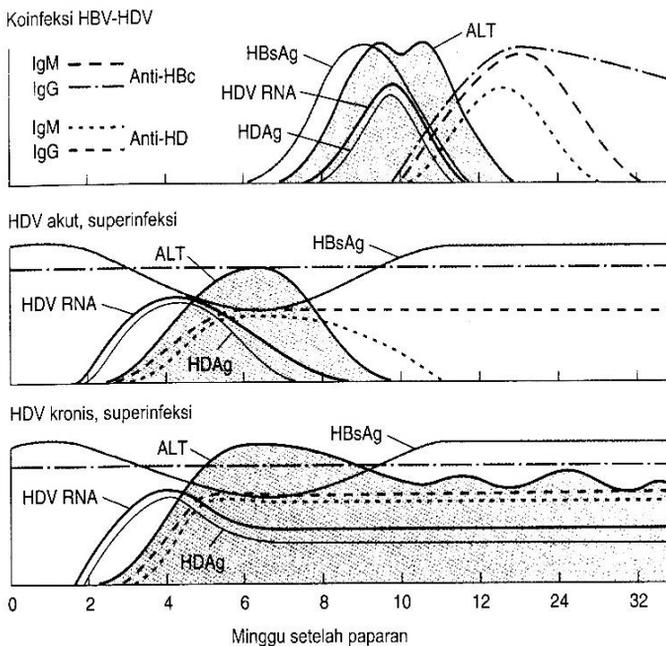


Fig. 13: Serologic patterns of type D hepatitis after co-infection or super-infection of a person with HBV infection.

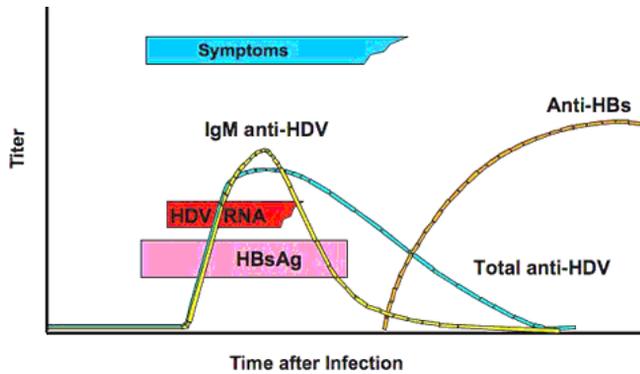
Gambar 7. 7 Pola Serologis Hepatitis Tipe D Setelah Koinfeksi atau Super Infeksi pada Orang yang Terinfeksi HBV



Gambar 7. 8 Serologis Hepatitis Tipe D Setelah Beberapa Minggu Paparan

a. Uji Laboratorium Hepatitis D

Uji laboratorium Hepatitis D dengan uji serologi bertujuan mendeteksi antibodi terhadap VHD kelas Ig M (anti-HDV Ig M) atau mengukur titer anti -HDV Ig G pada fase akut dan fase konvalesen dengan kenaikan titer sebanyak 4 kali atau lebih. Pada pasien Hepatitis D kronis, HDv adalah virus dominan karena menekan replikasi HBV. Dengan demikian, sebagian besar pasien koinfeksi HBV-HDV memiliki serum HBV yang rendah tingkat DNA. Pengujian HDV RNA bisa bervariasi dan salah hasil negatif terjadi pada pasien yang terinfeksi aktif. HDV Tingkat RNA tidak berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit atau dengan hasil klinis. HDV RNA mungkin paling berguna dalam mengikuti hasil pengobatan daripada mendukung diagnosis klinis infeksi HDV.



Gambar 7. 9 Uji Laboratorium Hepatitis D dengan Uji Serologi

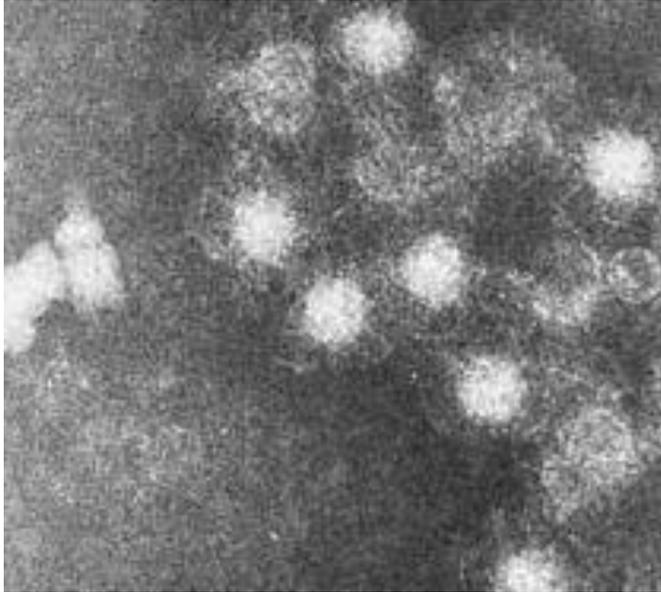
5. Hepatitis E

Hepatitis E disebabkan oleh infeksi virus Hepatitis E (VHE). VHE ditemukan pada tahun 1980, VHE mirip dengan HAV. HEV ditularkan dengan cara yang sama seperti HAV, dan hanya menyebabkan infeksi akut. Namun, dampak infeksi HEV lebih parah dibandingkan infeksi HAV, dan kematian lebih sering terjadi. Risiko gagal hati akut akibat infeksi HEV sangat besar pada wanita hamil (Thomas, Lemon

and Zuckerman, 2005)(Thomas, Lemon and Zuckerman, 2005; BC Guidelines, 2019).

a. Karakteristik VHE

VHE termasuk famili Caliciviridae, diameter virion kira-kira 27 - 32nm, bentuk simetri nukleokapsid adalah heliks dan tidak berselubung.

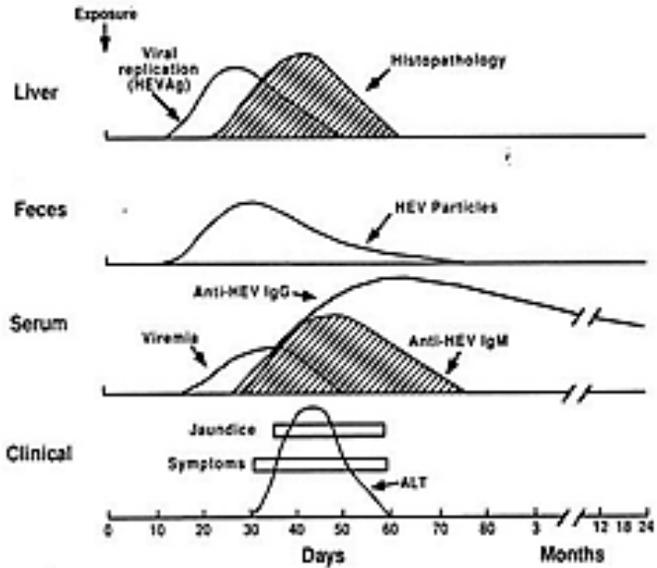


Gambar 7. 10 Particles of HEV from the stools of an experimentally infected macaque, complexed with acute phase patient serum.

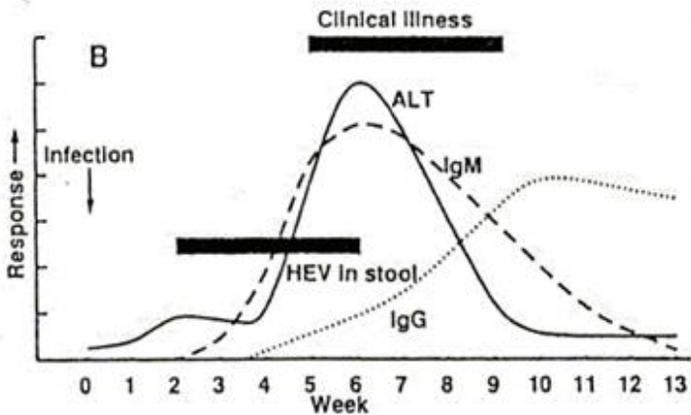
(Photo courtesy of Prof. Zhuang Hui, Beijing Medical University; reproduced from Anderson and Shrestha,28 with permission.)

b. Uji Laboratorium Hepatitis E

Uji laboratorium Hepatitis E dengan pemeriksaan serologik Ig M Anti HVE



Gambar 7. 11 Uji Laboratorium Hepatitis E dengan Pemeriksaan Serologik Ig M Anti HVE



Gambar 7. 12 Gejala Klinik Virus Hepatitis E Akut

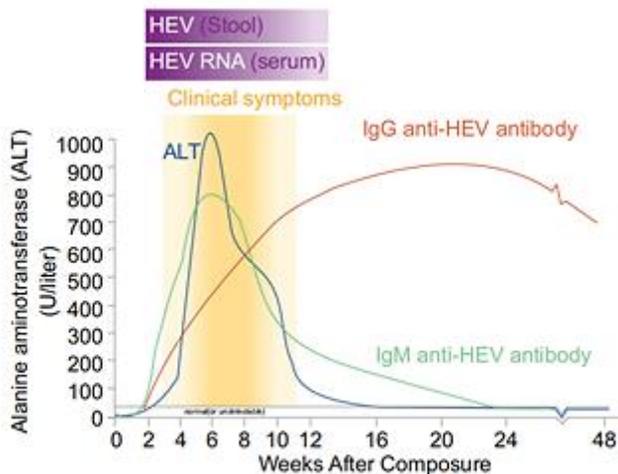


Fig. 16: Course of acute hepatitis E virus infection.

Source: Lisa J Krain et al. Clin. Microbiol. Rev. 2014;27:139-165.

Gambar 7. 13 Perjalanan Infeksi Virus Hepatitis E Akut

6. Hepatitis G

Hepatitis G disebabkan oleh infeksi virus Hepatitis G (VHG). VHG dapat merupakan penyebab hepatitis pasca transfusi VHG termasuk famili Flaviviridae, merupakan Virus RNA

7. Hepatitis TT

Hepatitis TT disebabkan oleh infeksi virus TT. Akhir tahun 1997, Nishizawa dan kawan kawan melaporkan virus yang berhasil diisolasi dari penderita hepatitis akut pasca transfusi dan menamakan virus ini virus TT. Sampel didapatkan dari penderita hepatitis akut pasca transfusi yang tidak mengandung virus hepatitis A sampai G pada pemeriksaan dengan metode PCR. Virus TT termasuk famili Circoviridae.

Uji laboratorium Hepatitis E dengan metode PCR (Polymerase Chain Reaction)

C. Uji Laboratorium Hepatitis

Beberapa macam metode uji laboratorium untuk hepatitis yang dilakukan di laboratorium medis secara garis besar dapat dikelompokkan menjadi dua metode yaitu:

1. Direk

Metode Direk meliputi

a. Pengamatan secara langsung

Melakukan pengamatan secara langsung virus penyebab infeksi dengan menggunakan mikroskop elektron. Beberapa kelebihan metode Direk antara lain: langsung dapat melihat morfologi virus penyebab infeksi, diagnosis cepat, terhindar dari hasil positif palsu, dan untuk virus yang sukar dikultur. Adapun kelemahan metode Direk antara lain: memerlukan keahlian khusus, peralatan mahal, biaya perawatan mahal, memerlukan waktu yang relatif lama

b. Isolasi virus

Isolasi virus memerlukan kultur sel, atau telur berembrio atau binatang percobaan.

c. Pengamatan akibat infeksi virus pada jaringan atau kultur sel

Pengamatan akibat infeksi virus pada jaringan atau kultur sel dapat dilakukan dengan pewarnaan dan mikroskop medan terang, misalnya pengamatan Negri bodies pada sel saraf yang terinfeksi virus Rabies.

d. Deteksi antigen virus dengan metode Imunohistokimia (IHK)

Deteksi antigen virus dengan metode IHK dapat dilakukan pada spesimen sel atau jaringan yang terinfeksi virus.

e. Deteksi genom (asam nukleat) virus

Deteksi genom (asam nukleat) virus dilakukan dengan metode Polymerase Chain Reaction (PCR).

2. Indirek

Metode Indirek dengan mendeteksi respon imunitas hospes akibat infeksi virus, meliputi deteksi respon imunitas humoral dengan mendeteksi antibodi yang dibentuk akibat infeksi virus dan respon imunitas seluler dengan mendeteksi sel T sitotoksik (sel Tc) (Chernesky *et al.*, 1998)

DAFTAR PUSTAKA

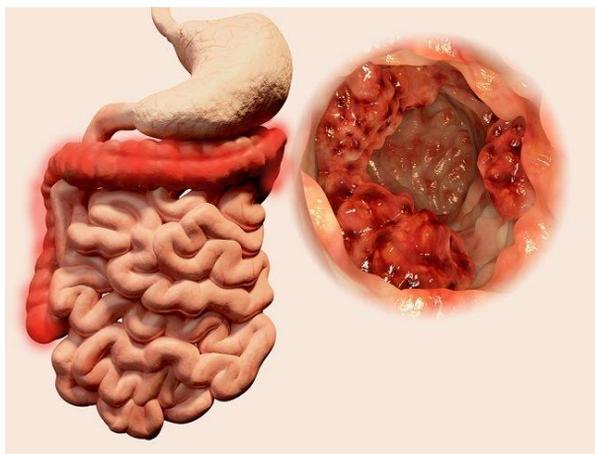
- Bamford, D. H. M. Z. S. (2021) Encyclopedia Of Virology. 4th.
- BC Guidelines (2019) 'Viral hepatitis testing', (November). Available at: https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/viral_hepatitis_testing_draft.pdf.
- Chernesky, M. A. X. A. *et al.* (1998) Laboratory Diagnosis of Hepatitis Viruses, Archives of Ophthalmology. doi: 10.1001/archophth.116.11.1541.
- Dufour, M. A. M. D. R. (2020) Contemporary Practice in Clinical Chemistry. 4th edn, Ghana: Baseline Study of the teacher Education System. 4th edn. Elsevier. doi: Contemporary Practice in Clinical Chemistry.
- Louten, J. (2023) Essential Human Virology, Essential Human Virology. Elsevier. doi: 10.1016/C2020-0-03823-5.
- MOHFW (2018) 'National Laboratory Guidelines for Testing of Viral Hepatitis', pp. 1-68.
- Naif, H. M. *et al.* (2002) 'A Human Immunodeficiency Virus Type 1 Isolate from an Infected Person Homozygous for CCR5 Δ 32 Exhibits Dual Tropism by Infecting Macrophages and MT2 Cells via CXCR4', Journal of Virology, 76(7), pp. 3114-3124. doi: 10.1128/jvi.76.7.3114-3124.2002.
- Thomas, H., Lemon, S. and Zuckerman, A. (2005) Viral Hepatitis. 3rd: Blackwell Publishing Ltd.
- Zuckerman, A. J. (1985) Principles and practice of Clinical Virology, NATNews.

BAB 8

PEMERIKSAAN LABORATORIUM ANTIGEN CARSI EMBRIONIK (CEA)

Sugeng, Ners. , M.S.

Antigen karsinoembrionik (CEA) adalah salah satu kelas antigen onkofetal, diproduksi di dalam janin normal, tetapi hanya dalam jumlah sedikit oleh sel dewasa normal. Sejak deskripsi dan karakterisasi pertamanya oleh Gold dan Freedman pada tahun 1965 (Hostetter *et al.*, 1990) dan deteksinya pada sirkulasi pasien dengan penyakit gastrointestinal dan keganasan lainnya, CEA telah menjadi penanda tumor saluran cerna yang paling dikenal luas. Namun demikian, penggunaannya dalam penatalaksanaan pasien kanker kolorektal masih kontroversial. Tinjauan ini menjelaskan kontroversi, penerapan, dan kegunaan klinis CEA dalam evaluasi pasien dengan kanker kolorektal (Goldstein & Mitchell, 2005).



Gambar 8. 1 Kanker Kolorektal ((Falah, 2023).

A. Struktur, Fungsi, dan Keluarga Gen CEA

CEA merupakan kelas glikoprotein kompleks yang merupakan salah satu dari sekitar 20 molekul terkait superfamily gen imunoglobulin. Keluarga ini juga mencakup gen yang mengkode molekul adhesi seperti molekul adhesi antar sel (ICAM-1), antigen terkait fungsi limfosit, dan antigen histokompatibilitas utama. Gen yang termasuk dalam keluarga CEA terletak pada kromosom 19 dalam dua kelompok, kelompok utama di lengan panjang dan lokus kedua di ujung lengan pendek. Keluarga gen berisi 29 gen, 18 di antaranya adalah gen sebenarnya, 7 termasuk dalam subkelompok CEA dan 11 termasuk dalam subkelompok glikoprotein khusus kehamilan (Duffy, 2001).

Eksresi keluarga gen CEA telah dipelajari pada berbagai tumor dan jaringan normal. Molekul RNA dengan fragmen DNA spesifik gen menunjukkan variabilitas besar dalam jumlah absolut dan relatif. Telah terbukti bahwa usus besar dan tumor normal mengandung jumlah mRNA CEA yang sama, meskipun terdapat perbedaan yang signifikan jumlah antigen terjadi, menunjukkan kontrol pasca transkripsional dalam mengatur ekspresi CEA di jaringan. CEA adalah antigen onkofetal dan diproduksi dalam jumlah besar oleh janin yang sedang berkembang normal dan pada beberapa jenis kanker, tetapi hanya dalam jumlah sedikit oleh sel manusia dewasa normal (Zimmerman *et al.*, 1987).

CEA utama adalah rantai polipeptida tunggal dengan komponen karbohidrat yang bervariasi. Berat molekulnya sekitar 210 kD (kilodalton), dan merupakan protein yang sangat terglykosilasi yang terdiri dari sekitar 60% karbohidrat. Urutan asam amino dan kandungan karbohidrat serta rasio karbohidrat terhadap protein bervariasi tergantung pada sumbernya dan bahkan pada masing-masing pasien. Heterogenitas ini mungkin menjelaskan kurangnya korelasi antara tes CEA yang tersedia sebelumnya. sebelum standarisasi proses (Kotzev AI *et al.*, 2018).

Rantai polipeptida CEA bertanggung jawab atas ekspresi antigenik utama, dan struktur umum pada domain loop disulfida bertanggung jawab atas kesamaan fungsional antar anggota keluarga. Fungsi-fungsi ini menentukan potensi metastasis sel-sel ganas. Sebagai immunoglobulin permukaan, CEA berfungsi dalam pengenalan dan perlekatan antar sel, berikatan dengan reseptor CEA di lokasi metastasis. CEA memodulasi adhesi antar sel dan berfungsi sebagai promotor agregasi sel. Ekspresi CEA yang berlebihan pada permukaan basolateral sel kanker usus besar diyakini berkontribusi terhadap gangguan ikatan antar sel dan kolagen sel yang normal, berkontribusi terhadap gangguan arsitektur histologis dan memfasilitasi emigrasi sel. Studi menunjukkan bahwa setelah transplantasi tumor kolorektal ke tikus telanjang, metastasis hati meningkat dari 2 menjadi 48% setelah injeksi CEA (Posner MR & Mayer RJ., 1994).

Mengingat kemiripan strukturalnya dengan immunoglobulin, CEA diyakini memiliki beberapa fungsi immunoregulasi. Penelitian *in vitro* CEA yang dihasilkan oleh sel kanker kolorektal berkorelasi erat dengan resistensi tumor terhadap sel pembunuh teraktivasi (sel LAK), dengan menghambat sitolisis, infiltrasi sel LAK, dan perlekatan sel LAK pada sel kanker kolorektal. Dalam model eksperimental, tumor yang menghasilkan CEA memiliki tingkat implantasi metastasis yang lebih tinggi di dalam hati dibandingkan produsen non-CEA. [14 Pemeriksaan CEA eksogen pada saat injeksi sel kanker meningkatkan kemampuan garis sel kanker untuk tumbuh di hati tikus telanjang (Wagner *et al.*, 1992).

B. CEA dalam Jaringan dan Plasma

CEA diekspresikan secara berlebihan terutama oleh adenokarsinoma termasuk usus besar, rektum, payudara, dan paru-paru. Lebih dari 90% karsinoma kolorektal primer menghasilkan CEA. Ekspresi CEA bersifat heterogen. Pada sel-sel kanker yang berdiferensiasi baik, biasanya diekspresikan terutama pada permukaan apikal membran sel dengan jumlah

yang lebih sedikit pada permukaan lateral dan sitoplasma. Namun, pada sel kanker yang berdiferensiasi buruk, CEA didistribusikan ke seluruh permukaan sel dan di dalam sitoplasma (Smith *et al.*, 2019).

Lokalisasi imunositokimia CEA di berbagai jaringan kolorektal jinak, pramaligna, ganas, karsinoma gastrointestinal lainnya, dan tumor yang berasal dari ekstra gastrointestinal telah dipelajari. Perbedaan temuan yang dilaporkan mungkin disebabkan oleh perbedaan spesifisitas dan sifat pengikatan antibodi CEA yang digunakan, serta perbedaan teknik imunositokimia. Antibodi terhadap CEA dapat bereaksi silang dengan glikoprotein terkait yang ditemukan di jaringan normal dan neoplastik, termasuk zat darah, yang memiliki determinan antigenik yang sama dengan molekul CEA. Glikoprotein yang berkerabat dekat termasuk NCA, CCA-II, dan CCA-III. Studi imunositokimia telah menunjukkan adanya CEA dalam glikokaliks sel epitel permukaan mukosa usus besar yang normal dan serupa pada mukosa normal dan mukosa yang jauh dan berdekatan dengan karsinoma yang menginfiltrasi. Pewarnaan permukaan dan intraluminal juga telah ditunjukkan pada polip.

Pada tumor usus besar yang berdiferensiasi baik, termasuk karsinoma mukoid hipersektori yang berdiferensiasi baik, CEA banyak ternoda pada permukaan sel tumor luminal dan pada lumina kelenjar. Pada tumor berdiferensiasi sedang, CEA mungkin terdapat dalam konsentrasi rendah pada permukaan luminal dan struktur kelenjar sekunder. Karsinoma kolorektal yang berdiferensiasi buruk biasanya memiliki CEA permukaan yang lebih sedikit namun kadang-kadang dapat memberikan hasil positif yang kuat di dalam sitoplasma. Tobioka dkk. juga menemukan bahwa meskipun sel-sel kanker pada tumor yang berdiferensiasi baik menunjukkan CEA pada dinding luminal struktur kelenjar, sel-sel kanker pada tumor yang berdiferensiasi sedang dan buruk kehilangan lokalisasi ini, dan CEA ditemukan lebih tersebar di seluruh sel. Sel-sel terakhir juga gagal mengekspresikan okcludin, suatu komponen

membran integral dari protein sambungan ketat, padahal ini terdapat dalam sel-sel dari tumor yang berdiferensiasi baik. Hal ini meningkatkan kemungkinan bahwa ekspresi CEA yang terpolarisasi dapat dikaitkan dengan ekspresi protein ini (Tobioka *et al.*, 2002).

Tumor yang berdiferensiasi buruk seringkali tidak menghasilkan CEA. Namun, tumor yang berdiferensiasi buruk yang mengandung area pembentuk kelenjar atau sel cincin dapat menghasilkan CEA; oleh karena itu, tingkat CEA dapat digunakan pada pasien ini untuk pemantauan. Di sisi lain, pada adenokarsinoma kolorektal yang berdiferensiasi baik, pewarnaan positif untuk CEA merupakan temuan yang konsisten sehingga kegagalan untuk menunjukkan keberadaannya pada karsinoma pembentuk kelenjar membuat kemungkinan asal kolorektal menjadi sangat rendah. Adenokarsinoma prostat, endometrium, pankreas, dan saluran empedu biasanya menunjukkan pewarnaan yang lemah atau negatif. Karsinoma ovarium, terutama kistadenokarsinoma, bahkan lebih cenderung memberikan hasil negatif pada pewarnaan imunositokimia CEA.

Hubungan antara pola pewarnaan CEA dan tingkat CEA plasma pra operasi telah diperiksa. Dalam penelitian terhadap 85 adenokarsinoma kolorektal, pola pewarnaan diklasifikasikan menjadi empat jenis: apikal, sitoplasma, basolateral, dan stroma, sesuai dengan lokasi pewarnaan yang dominan. CEA plasma lebih tinggi ketika pewarnaan sel tumor meluas ke daerah basolateral sel dan jaringan stroma daripada terbatas pada daerah apikal dan sitoplasma. Pewarnaan CEA tipe basolateral dan stroma dikaitkan dengan invasi vaskular yang lebih sering dibandingkan tipe apikal dan sitoplasma. Pola pewarnaan sitoplasma dikaitkan dengan CEA plasma pra operasi yang lebih rendah dan insiden invasi vaskular yang lebih rendah. Telah dipostulasikan bahwa dalam sel yang memiliki lokalisasi CEA basolateral, terdapat akses yang lebih mudah bagi CEA untuk memasuki sirkulasi sistemik.

CEA dilepaskan dari permukaan sel ke dalam sirkulasi dan dapat dideteksi dalam plasma atau serum. Namun, kadar serum yang abnormal tidak spesifik untuk kanker usus besar atau khusus untuk keganasan. Hingga 19% perokok tanpa bukti keganasan dan 3% populasi sehat mungkin menunjukkan peningkatan kadar CEA.

Setelah CEA ditemukan, CEA digunakan secara luas dalam penelitian dan perawatan pasien. Tes sebelumnya didasarkan pada uji poliklonal, bereaksi terhadap sekelompok antigen. Sejak tahun 1987, sebagian besar tes yang tersedia secara komersial telah menggunakan teknik monoklonal yang menghasilkan penurunan angka positif palsu. Konsentrasi CEA pada masing-masing pasien dapat bervariasi dari satu tes ke tes lainnya; oleh karena itu, pengambilan keputusan klinis harus didasarkan pada analisis selanjutnya dari laboratorium yang sama atau pengujian komersial yang sama. Lebih dari 95% populasi normal akan memiliki kadar di bawah 5 ng/mL, dengan perokok memiliki kadar yang sedikit lebih tinggi daripada ng/mL. bukan perokok. CEA terutama dimetabolisme oleh hati. Tidak ada pengaruh signifikan antara usia, jenis kelamin, atau ras terhadap kadar serum; Namun, penurunan pembersihan terjadi pada pasien dengan disfungsi hati, terutama obstruksi saluran empedu. Peningkatan kadar CEA serum ditemukan pada banyak karsinoma, termasuk payudara, lambung, paru-paru, dan pankreas. Kadar yang tinggi juga dapat dideteksi pada berbagai kondisi non-ganas (Tabel 1). Tidak ada peningkatan progresif pada kondisi ini dan kadar di atas 10 ng/mL jarang terlihat. Pembacaan positif palsu juga terjadi pada sebagian kecil pasien setelah pengobatan dengan 5-fluorouracil dan levamisole (Gabauer & Muller-Buchholtz, 2001).

Meskipun 90% kanker kolorektal menghasilkan CEA, peningkatan kadar serum seringkali tidak ditemukan pada saat diagnosis karena CEA memasuki sirkulasi portal dan dimetabolisme saat pertama kali melewati hati. Kadar serum cenderung lebih tinggi pada kanker rektum akibat bypass hati

melalui drainase vena panggul ke dalam sirkulasi sistemik. Konsentrasi empedu lebih tinggi dibandingkan serum dan kadar empedu jauh lebih tinggi pada pasien dengan kanker kolorektal dan lebih tinggi lagi pada pasien dengan metastasis hati. Gebauer dkk. memeriksa konsentrasi CEA di keduanya serum dan jaringan kanker pada 41 pasien kolorektal kanker. Tidak ada korelasi antara konsentrasi CEA pada jaringan kanker dan stadium penyakit, bebas penyakit kelangsungan hidup (DFS), atau kelangsungan hidup keseluruhan (OS). Selain itu, tidak korelasi ditemukan antara kadar dalam serum dan jaringan. Namun, peningkatan kadar serum berkorelasi dengan peningkatan panggung serta DFS dan OS.[46] Duffy mengungkap enam faktor penyebabnya Selain tahap yang mempengaruhi konsentrasi serum CEA pada pasien dengan kanker kolorektal (Tabel 2). Peningkatan kadar CEA terlihat pada tumor yang diproduksi oleh sel aneuploid vs. sel diploid. CEA biasanya dimodifikasi di sel Kupffer hati melalui penghilangan residu asam sialat dan kemudian

diendositosis dan didegradasi oleh hepatosit. Pada pasien dengan penyakit hati, terjadi penurunan pembersihan CEA dan karenanya kadar serum yang lebih tinggi. Merokok tampaknya menggandakan konsentrasi CEA.

Rendahnya proporsi peningkatan CEA saat diagnosis di karsinoma kolorektal primer telah membuat pengukuran CEA dan tes yang tidak sensitif agar berguna dalam skrining. Dengan menggunakan cut off sebesar 2,5 ng/mL, proporsi pasien dengan peningkatan CEA konsentrasinya adalah 28% untuk tumor Dukes 'A, 45% untuk Dukes' B, 75% untuk Dukes' C, dan 84% untuk Dukes' D. Dengan menggunakan 5 ng/mL, nilai-nilai ini adalah 3%, 25%, 45%, dan 65% untuk Dukes 'A sampai D, masing-masing. Fletcher menghitung sensitivitas dan spesifisitas untuk Dukes 'A dan B menjadi 36% dan 87%. Prevalensi 1/1000 untuk kanker usus besar yang tidak terdiagnosis di populasi yang tidak diseleksi serta sensitivitas dan spesifisitas peningkatan CEA masing-masing 40% dan 90%. Untuk mengevaluasi kemanjuran CEA sebagai alat skrining,

Stevens dkk. menganalisis pada 956 individu yang dipilih acak berusia di atas 60 tahun. Kanker terdeteksi 6 dari 44 (14%) individu dengan CEA tinggi; Namun, kanker usus besar adalah penyakitnya juga didiagnosis pada 18 dari 912 (2%) orang dengan normal. Dalam penelitian serupa yang dilakukan pada 2.372 orang, Cullen dkk. melaporkan diagnosis kanker usus besar pada 9 dari 73 (12,3%) orang dengan peningkatan CEA plasma. Jadi, meskipun skrining kadang-kadang dapat mendeteksi pasien dengan penyakit yang dapat dioperasi, hasil positif palsu tidak dapat diterima, tarif dan biaya yang mahal menjadi pertimbangan American Society of Clinical Oncology untuk merekomendasikan pengujian CEA untuk kanker kolorektal tidak digunakan untuk penyaringan (Stevens *et al.*, 1975).

Tabel 8. 1 Kenaikan CEA pada Kasus Non Keganasan

Penyakit Liver	Penyakit Gastrointestinal	Other
Cholelithiasis	Gastritis	Merokok
Alcoholic cirrhosis	Peptic ulcer	Renal failure
	Pancreatitis	
Chronic active hepatitis	Diverticulitis	Fibrocystic breast disease
Liver abscess	Inflammatory bowel disease	Other chronic diseases
Obstructive jaundice		Granulomatous cystitis

Tabel 8. 2 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar CEA

Stage
Tumor grade
Liver disease
Site of origin in the colon
Bowel obstruction
Smoking
Ploidy

Tabel 8. 3 Dasar Pemikiran untuk Pemantauan CEA Rutin pada Kanker Kolorektal

No	Kondisi
1	Peningkatan CEA mendeteksi penyakit yang dapat dioperasi lebih awal dibandingkan tanpa skrining.
2	Metastasis hati soliter yang dapat direseksi memiliki lebih dari 50% kelangsungan hidup 2 tahun. Karena pendekatan agresif itu mahal pada populasi yang tidak dipilih, panel hanya merekomendasikan penentuan CEA pada pasien yang sehat secara medis cukup untuk menjalani reseksi hati.
3	Manfaat apa pun dari skrining CEA pasca operasi memerlukan pemantauan serum setiap 2-3 bulan. Manfaat dari pemantauan menurun setelah 2 tahun.
4	Sebuah uji klinis acak yang meneliti manfaat pemantauan CEA, khususnya mengatasi masalah kelangsungan hidup hanya untuk metastasis hati yang dapat direseksi, memerlukan waktu bertahun-tahun, beberapa ribu pasien, dan tidak akan berkembang dengan baik di negara ini.
5	Praktik standar di banyak wilayah di negara ini adalah memantau nilai CEA secara berkala.
6	Pasien anggota panel ASCO mendukung pengujian CEA.

Saluran gastrointestinal merupakan lokasi penemuan kanker yang tersering. Kanker kolorektal, karsinoma pankreas, dan kanker gaster merupakan beberapa jenis kanker gastrointestinal dengan tingkat mortalitas yang tinggi. Skrining penting dilakukan terutama pada orang-orang berisiko, baik yang simptomatik maupun asimtomatik, agar dapat meningkatkan angka harapan hidup. Menurut Current American Cancer Society Guidelines and Screening Issue, orang yang termasuk risiko tinggi mengalami kanker gastrointestinal, khususnya kanker kolorektal, adalah yang memiliki riwayat polip adenoma, riwayat curative intent resection, riwayat

keluarga menderita kanker gastrointestinal, riwayat menderita inflammatory bowel disease, dan yang diduga memiliki Familial Adenomatous Polyposis (FAP) dari Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC). Sayangnya, diagnosis dini sulit dilakukan mengingat gejala kanker gastrointestinal yang tidak begitu spesifik. Saat sudah menunjukkan gejala, kanker gastrointestinal umumnya sudah berada pada stadium yang tinggi. Pemeriksaan fiberoptic endoscopy dan pemeriksaan radiologi bersifat invasif dan berisiko menimbulkan komplikasi seperti perdarahan, perforasi, dan aspirasi, sehingga kurang cocok digunakan sebagai alat skrining. Oleh karena itu, dibutuhkan alat skrining yang lebih efektif dan sederhana untuk dapat menemukan kanker pada stadium awal. Dalam beberapa dekade terakhir, pemeriksaan serologi penanda tumor mulai banyak digunakan dalam manajemen tumor solid, baik untuk memantau rekurensi maupun sebagai alat skrining. Pemeriksaan penanda tumor yang ideal seharusnya murah dan mudah untuk dilakukan, dapat digunakan sebagai alat skrining dan diagnostik, serta dapat memberikan informasi prognostic (Ballehaninna & Chamberlain, 2012).

C. Pemakaian CEA Secara Klinis dan Nilai Normalnya

Carcinoembryonic Antigen (CEA) merupakan penanda untuk berbagai jenis kanker, terutama kanker gastrointestinal. Dalam setting klinis penanda tumor ini sering dikombinasikan dengan pemeriksaan lain untuk memantau pengobatan kanker, termasuk respon terhadap pengobatan dan kekambuhan, indikator dari jumlah atau ukuran kanker, menentukan prognosis, dan memperkirakan stadium kanker.

Nilai normal CEA pada plasma adalah sekitar 2,5-3,5 ng/ml. Merokok dapat mempengaruhi hasil CEA, sehingga patokan nilai CEA normal pada perokok pun berbeda, yaitu 5-6,5 ng/ml. Tingginya kadar CEA pre-operatif merupakan suatu indikator prognostik yang buruk. Penyakit lain yang dapat menaikkan kadar CEA antara lain inflammatory bowel disease,

pankreatitis alkoholik akut, sirosis alkoholik, dan bronkitis kronis.

D. Keterbatasan CEA sebagai Alat Skrining

Pemeriksaan CEA memiliki kelebihan yaitu lebih murah dari segi biaya, mudah dikerjakan, dan hasil pemeriksaan cepat didapat. Pemeriksaan CEA pada pasien kanker yang telah menjalani terapi juga dapat digunakan sebagai indikator rekurensi kanker, menilai progresivitas, dan menilai efikasi regimen yang telah diberikan. Di lain pihak, CEA tidak spesifik untuk kanker gastrointestinal. CEA juga dapat terdeteksi dalam jumlah yang besar pada pasien dengan kanker paru, kanker payudara, dan kanker ovarium. Konsentrasinya dalam serum juga tergantung pada berbagai faktor seperti adanya peradangan dan apakah pasien merokok. The American Society Of Clinical Oncology (ASCO) menyatakan bahwa CEA sebaiknya tidak digunakan sebagai alat skrining untuk kanker gastrointestinal. Sejumlah literatur pun menunjukkan bahwa CEA tidak berguna untuk skrining populasi yang asimtomatik. Selain karena tidak spesifik untuk kanker gastrointestinal saja, perbedaan antara keganasan dan penyakit jinak juga tidak dapat dibuat hanya berdasarkan kadar CEA. Namun, setiap peningkatan kadar penanda tumor ini seyogyanya menimbulkan kecurigaan dan memerlukan tindak lanjut. Sementara itu, sebuah penelitian lain melakukan deteksi kanker dengan pemeriksaan CEA pada 202 subjek dengan gejala gastrointestinal. Pada penelitian ini, spesifisitas dari CEA adalah 94%. Sementara itu, sensitivitas CEA adalah 53% Kotzev *et al* melakukan tinjauan terhadap berbagai literatur yang ada terkait topik ini. Mereka menyimpulkan bahwa CEA tidak cocok digunakan sebagai alat skrining ataupun deteksi dini pada kanker gastrointestinal. Walaupun demikian, penanda tumor ini masih memiliki tempat sebagai alat prognostik dan pemantauan dalam manajemen kanker gastrointestinal (Kotzev AI *et al.*, 2018).

E. Prosedur Pemeriksaan CEA (Carcinoembryonic Antigen)

Tes CEA dilakukan dengan cara pengambilan darah. Profesional medis akan mengambil sampel darah kecil dari salah satu pembuluh darah. Kemudian sampel ini akan dibawa ke spesialis di laboratorium untuk dianalisis dan diperiksa kadar CEA-nya. Bila diperlukan, untuk menegakkan diagnosis, akan dilakukan tes tambahan berupa menguji cairan di: dinding perut (cairan peritoneal), dada (cairan pleura), sumsum tulang belakang (cairan serebrospinal atau CSF). Bila pengambilan cairan diperlukan, profesional medis akan mengambil sampel cairan kecil menggunakan jarum suntik ke dada atau punggung bawah.



Gambar 8. 2 Pemeriksaan CEA ((Qintha, 2023)

Tabel 8. 4 Standard Operating Procedure (SOP) Pemeriksaan CEA

Deskripsi	: <i>Carcinoembryonic Antigen (CEA)</i> merupakan penanda berbagai jenis kanker yang dikombinasikan dengan penanda tumor lainnya.
Manfaat Pemeriksaan	: 1. Bersama dengan penanda tumor lain untuk mendeteksi karsinoma saluran cerna (CA 19-9), kanker payudara (CA

	<p>15-3), kanker ovarium (CA 125), kanker paru (NSE), kanker pankreas, kanker usus halus, dan kanker lambung</p> <p>2. Prognosis dan follow up kanker kolorektal</p> <p>3. Pemeriksaan pasca operasi dan pemantauan prognosis kanker.</p>
Persyaratan & Jenis Sampel	: 0,5 (0,25) mL Serum
Stabilitas Sampel	: 2-8 °C : 48 jam, <= -20 °C : > 48 jam
Prosedur	<p>1. Ambil 10 mL darah vena dan masukkan ke dalam tabung tertutup merah atau jingga muda. Hindari hemolisis</p> <p>2. Heparin sebaiknya tidak diberikan selama 2 hari sebelum pemeriksaan karena mempengaruhi hasil</p> <p>3. Tidak perlu pembatasan makan dan cairan</p>
Nilai Rujukan	<p>: Dewasa: tidak merokok: <2,5 ng/ml; Merokok: <3,5 ng/ml Gangguan inflamasi akut: 10 ng/dl; Neoplasma: 12 ng/dl</p>
Catatan	: Kriteria penolakan sampel : Hemolisis : Mutlak; Beku ulang : Mutlak. Sampel tidak boleh mengandung fibrin, sel darah merah atau partikel lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Ballehaninna, & Chamberlain. (2012). The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 3(2), 105–119.
- Duffy, M. J. (2001). CEA as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin. Chem.*, 47(4), 624– 630.
- Falah, N. (2023). Carcinoembryonic-antigen-dan-carbohydrate-antigen-19-9-untuk-skrining-kanker-gastrointestinal. <https://www.alomedika.com/carcinoembryonic-antigen-dan-carbohydrate-antigen-19-9-untuk-skrining-kanker-gastrointestinal> diakses 6 November 2023
- Gabauer, G., & Muller-Buchholtz, W. (2001). CEA and CA 19-9: implications of quantitative marker measurements in tissues for prognosis of colorectal cancer. *Cancer Dis. Prev.*, 25(4), 344– 351.
- Goldstein, M., & Mitchell, E. P. (2005). Carcinoembryonic Antigen in the Staging and Follow-up of Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Investigation*, 23(4), 338–351. <https://doi.org/10.1081/cnv-200058878>
- Hostetter, Augustus, Mankarious, Toth, C., Thomas, P., & Jessup. (1990). Carcinoembryonic antigen as a selective enhancer of colorectal cancer metastases. *J. Natl. Cancer Inst.*, 82, 380– 385.
- Kotzev AI, PV., & Draganov. (2018). Carbohydrate antigen 19-9, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 72-4 in gastric cancer: is the old band still playing? *Gastrointest Tumors*, 5, 1–13.
- Posner MR & Mayer RJ. (1994). The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 8(3), 533–553. [https://doi.org/doi:10.1016/s0889-8588\(18\).30167-9](https://doi.org/doi:10.1016/s0889-8588(18).30167-9)

- Qintha, B. (2023). Tumor Marker Tidak Dianjurkan Untuk Skrining Dan Diagnosis Kanker. <https://www.alomedika.com/tumor-marker-tidak-dianjurkan-untuk-skrining-dan-diagnosis-kanker> diakses 6 November 2023
- Smith, KS, Andrews, D, Brooks, SA, Fedewa, D, Manassaram-Baptiste, D, Saslow, RC., & Wender. (2019). Cancer screening in the United states, 2019: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *Ca Cancer J Clin*, 69, 184–210.
- Stevens, D. P., Mackay, I. R., & Cullen, K. J. (1975). Carcinoembryonic antigen in an unselected elderly population: a four year follow up. *British Journal of Cancer*, 32(2), 147–151. <https://doi.org/10.1038/bjc.1975.143>
- Tobioka, H., Isomura, H., Kokai, Y., & Sawada, N. (2002). Polarized distribution of CEA is associated with a tight junction molecule in human colorectal adenocarcinoma. *J. Pathol.*, 198(2), 207–212.
- Wagner, H., Toth, C., Steele, G., & Thomas, P. (1992). Metastatic potential of human colon cancer cells: relationship to cellular differentiation and carcinoembryonic antigen production. *Clin. Exp. Metastasis*, 10, 25– 31.
- Zimmerman, W., Weber, B., Ortlieb, B., Rudert, F., Schempp, W., Fiebig, H. H., Shively, J. E., von Kleist, S., & Thompson, J. A. (1987). Chromosome localization of the carcinoembryonic antigen gene family and differential expression in various tumors. *Cancer Res.*, 48(9), 2550– 2554.

BAB 9

UJI LABORATORIUM UNTUK PENYAKIT ENDOKRIN

Muji Rahayu, M.Sc.

A. Pendahuluan

Sistem endokrin adalah sistem pelayanan dalam tubuh yang dikendalikan dengan baik dimana hipotalamus, hipofisis, dan berbagai kelenjar endokrin berkomunikasi melalui skema penghambatan dan stimulasi umpan balik (McPherson and Pincus, 2011). Dalam pengertian klasik, hormon diartikan sebagai suatu zat yang bekerja di tempat yang jauh dari tempat asalnya.

Hormon adalah zat kimia yang diproduksi di dalam tubuh oleh suatu organ, sel-sel suatu organ, atau sel-sel yang tersebar, yang mempunyai efek pengaturan tertentu terhadap aktivitas suatu organ atau beberapa organ. Hormon dibedakan berdasarkan letak aktivitasnya yaitu, autokrin (aktivitas langsung pada dirinya sendiri), parakrin (aktivitasnya berdekatan dengan sel asal), atau intrakrin (aktivitasnya di dalam sel asal tanpa pernah keluar dari sel). Melalui interaksi sinyal yang erat inilah sistem endokrin berfungsi untuk mengontrol metabolisme, pertumbuhan, kesuburan, dan respons terhadap stres. (Jameson, 2013) Hormon endokrin klasik termasuk insulin, tiroksin, dan kortisol (Tietz). Neurotransmitter dan neurohormon adalah contoh sistem parakrin, dan faktor pertumbuhan tertentu yang merangsang sintesis dan sekresi hormon sebenarnya dari sel yang sama adalah contoh sistem autokrin.

Semua sistem endokrin melibatkan hormon perangsang (stimulating hormone) yang disintesis dan disekresikan ke dalam darah dari satu jaringan seperti hipofisis, kelenjar paratiroid, dll. Hormon-hormon ini dikirim ke targetnya, yang mungkin berupa kelenjar tiroid atau kelenjar adrenal, atau suatu target nonendokrin seperti tubulus ginjal. Dalam semua kasus, untuk sistem endokrin yang berfungsi normal, peningkatan hormon atau produk yang dihasilkan oleh target akan mengakibatkan penurunan kadar hormon primer. Sebaliknya, penurunan kadar target akan mengakibatkan peningkatan kadar hormon primer. Misalnya, tingginya kadar T4 dalam sirkulasi akan mengakibatkan rendahnya kadar TSH, suatu kondisi yang disebut hipertiroidisme primer, dan sebaliknya, rendahnya kadar T4 akan mengakibatkan tingginya kadar TSH, suatu kondisi yang disebut hipotiroidisme primer. Sebaliknya, jika kelenjar hipofisis mengeluarkan TSH berlebih karena adenoma atau kondisi patologis lainnya, peningkatan TSH ini akan menyebabkan peningkatan T4. Kondisi ini disebut juga dengan hipertiroidisme sekunder. Jadi jika kadar T4 dan TSH meningkat, diagnosis penyakit hipofisis (misalnya adenoma hipofisis) yang disertai hipersekresi TSH dapat ditegakkan. Sebaliknya, penurunan TSH dan T4 menunjukkan keadaan hiposekresi hipofisis yang juga disebut hipotiroidisme sekunder. Perubahan arah yang berlawanan antara hormon perangsang dan hormon target/molekul efektor menunjukkan penyakit kelenjar target endokrin (misalnya kelenjar tiroid), sedangkan perubahan pada kedua hormon dalam arah yang sama menunjukkan penyakit kelenjar hormon perangsang (misalnya kelenjar hipofisis) (McPherson and Pincus, 2011).

B. Gangguan Klinis Hormon

Secara umum, penyakit endokrin dapat disebabkan oleh kekurangan atau kelebihan satu atau beberapa hormon, atau akibat resistensi terhadap kerja hormon. Defisiensi hormon dapat bersifat kongenital atau didapat, dan kelebihan hormon dapat disebabkan oleh produksi berlebih endogen (dari dalam

tubuh) atau pengobatan berlebihan eksogen. Resistensi hormon dapat terjadi pada beberapa tingkatan namun secara sederhana dapat dikarakterisasi sebagai dimediasi reseptor, dimediasi pascareseptor, atau pada tingkat jaringan target. Manifestasi klinisnya akan bergantung pada sistem hormon yang terkena dan jenis kelainannya (Burtis, Ashwood and Bruns, 2012).

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu contoh kelainan endokrin. DM tipe 1 disebabkan oleh kegagalan pankreas dalam mensekresi insulin meskipun pankreas dalam keadaan normal. Tipe 2, bentuk DM yang paling umum, disebabkan oleh resistensi organ target terhadap kerja insulin, yang dalam hal ini disekresikan dari pankreas dalam jumlah banyak dan bersirkulasi dalam konsentrasi tinggi. DM sekunder terjadi ketika penyakit non-endokrin seperti pankreatitis merusak pankreas, termasuk sel-sel yang mensekresi insulin. Ciri biokimia DM adalah hiperglikemia.

Berbeda dengan diabetes, terdapat tumor pankreas penghasil insulin (insulinoma) yang jarang terjadi, dimana produksi insulin tidak diatur oleh konsentrasi glukosa darah dan ciri biokimia dari tumor tersebut adalah hipoglikemia. Oleh karena itu, hiperglikemia dapat terjadi ketika terdapat defisiensi insulin atau kelebihan insulin, dan kelebihan insulin dapat menyertai hiperglikemia dan hipoglikemia. Ilustrasi sederhana ini menggarisbawahi sifat homeostatis dan/atau pengaturan sistem endokrin (Burtis, Ashwood and Bruns, 2012).

C. Hormon Tiroid

1. Fisiologi

Sintesis hormon tiroid diatur secara ketat oleh sumbu hipotalamus-hipofisis-tiroid. Pada subjek sehat, hormon pelepas tirotropin (TRH) dari hipotalamus merangsang sekresi TSH dari kelenjar hipofisis anterior. TSH pada gilirannya merangsang produksi tiroksin (T₄) dan triiodothyronine (T₃), yang masing-masing menyumbang 85-90% dan 10-15% hormon tiroid di kelenjar tiroid [3]. T₃ adalah hormon tiroid bioaktif dan sebagian besar berasal dari

konversi T4 perifer dibawah aksi deiodinase. Lebih dari 99% molekul T4 dan T3 terikat erat pada protein pembawa, globulin pengikat tiroid (thyroid binding globulin=TBG), transthyretin, dan albumin, dan hanya sebagian kecil yang bersirkulasi sebagai hormon bebas. (Soh and Aw, 2019)

2. Patofisiologi

a. Hipotiroidisme

Hipotiroidisme didefinisikan sebagai defisiensi sekresi dan kerja hormon tiroid yang menghasilkan berbagai tanda dan gejala klinis hipometabolisme. Berdasarkan TSH dan FT4, penyebab hipotiroidisme diklasifikasikan menjadi kegagalan kelenjar tiroid primer (FT4 rendah dan peningkatan TSH; hipotiroidisme primer) atau hipotiroidisme sentral (FT4 rendah dan biasanya konsentrasi TSH normal atau rendah). Hipotiroidisme sentral disebabkan oleh penyakit hipofisis (hipotiroidisme sekunder akibat defisiensi TSH) atau penyakit hipotalamus (hipotiroidisme tersier akibat defisiensi TRH).

Bukti laboratorium yang sesuai dengan hipotiroidisme meliputi hiponatremia, anemia normositik atau makrositik, peningkatan kreatin kinase (akibat miopati), dan hiperkolesterolemia dan/atau hipertrigliseridemia [akibat penurunan aktivitas lipoprotein-lipase dan penurunan ekspresi reseptor lipoprotein densitas rendah (LDL)]. Secara anatomis, rangsangan terhadap reseptor TSH dapat menyebabkan hiperplasia sel folikular dan penyakit gondok. Gondok juga dapat disebabkan oleh infiltrasi kelenjar (misalnya tiroiditis Hashimoto, di mana kelenjar banyak disusupi oleh limfosit). (Burtis, Ashwood and Bruns, 2012)

b. Hipertiroidisme

Hipertiroidisme, juga dikenal sebagai tirotoksikosis, adalah sindrom klinis yang diakibatkan oleh peningkatan konsentrasi hormon tiroid bebas dalam

plasma, yang berhubungan dengan bukti klinis hipermetabolisme.

Berdasarkan TSH dan FT₄, penyebab hipertiroidisme dapat diklasifikasikan menjadi primer (peningkatan FT₄ dan penurunan TSH) atau sentral (peningkatan FT₄ dan normal hingga peningkatan TSH). Hipertiroidisme sentral dapat dipecah lebih lanjut menjadi penyebab hipofisis (hipertiroidisme sekunder akibat kelebihan TSH) dan hipotalamus (hipertiroidisme tersier akibat kelebihan TRH). Pada hipertiroidisme primer, TSH biasanya kurang dari 0,05 mIU/L.

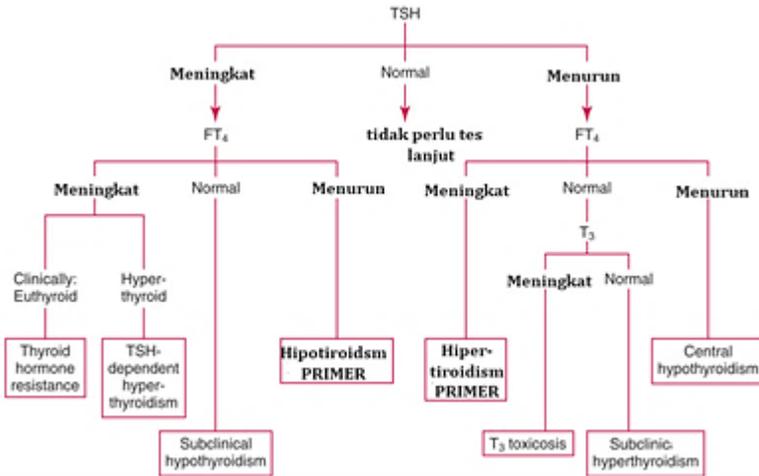
3. Uji Laboratorium Kelenjar Tiroid

Tes laboratorium merupakan bagian integral dalam diagnosis dan pengelolaan sebagian besar kelainan endokrin. Tes pencitraan tiroid, seperti USG tiroid atau pemindaian radionuklida, mungkin diperlukan untuk penanganan penyakit. Selain itu, autoantibodi tiroid sering diuji untuk mendiagnosis penyakit tiroid autoimun, seperti tiroiditis Hashimoto dan penyakit Graves. Tiroglobulin (Tg) dan kalsitonin masing-masing digunakan sebagai penanda tumor pada karsinoma tiroid terdiferensiasi dan karsinoma tiroid meduler (Meduller thyroid carcinoma=MTC) (Soh and Aw, 2019).

Tes fungsi tiroid adalah tes yang paling sering dilakukan untuk fungsi endokrin. Kelenjar tiroid mensintesis hormon tiroid, tetraiodothyronine, atau T₄, dengan empat yodium, yang memerlukan penyerapan iodium oleh kelenjar. Aktivitas ini sangat dirangsang oleh hormon peptida, TSH, dari hipofisis. Di perifer, T₄ diubah menjadi T₃ (tiga yodium). Lebih dari 99% T₄ terikat pada protein serum (yaitu Tiroglobulin binding globulin=TBG). Namun, T₄ bebas (<1 persen dari total T₄) lah yang menimbulkan seluruh efek biologis. Ada metode akurat yang secara langsung mengukur T₄ bebas serum. Paling umum, T₄ total dan bebas naik dan turun bersamaan dalam serum; Namun, ada keadaan di mana T₄ total mungkin meningkat tetapi protein pengikat T₄

juga dapat meningkat, sehingga kadar T4 bebas menjadi normal. Hal ini dapat menyebabkan keadaan eutiroid dimana kadar TSH juga normal. Yang paling penting, T4 yang tinggi (lebih tepatnya, T4 bebas yang tinggi) menyebabkan penghambatan sekresi TSH, dan T4 yang rendah (lebih tepatnya T4 bebas rendah) menyebabkan peningkatan TSH. Pada hipotiroidisme primer (penyakit kelenjar tiroid primer), T4 muncul pada kadar serum yang rendah sementara TSH meningkat. Penting untuk dicatat bahwa seringkali pada hipotiroidisme subklinis, T4 mungkin berada dalam kisaran referensi, namun TSH meningkat. Pada pasien rawat jalan, peningkatan TSH disertai rendahnya kadar T4 merupakan diagnostik hipotiroidisme primer. Pada hipotiroidisme sekunder, TSH rendah karena kegagalan hipofisis, sehingga T4 rendah.

Pada hipertiroidisme primer (penyakit kelenjar tiroid primer), kelebihan T4 disekresi oleh kelenjar tiroid, yang merupakan sumber masalahnya. Akibatnya, TSH menurun dan T4 meningkat. Namun, jika terdapat lesi primer pada kelenjar hipofisis (misalnya hiperplasia, adenoma), TSH akan disekresikan secara berlebihan. Karena TSH meningkat, sekresi T4 meningkat. Hal ini dikenal sebagai hipertiroidisme sekunder (sekunder akibat penyakit hipofisis). Algoritma uji laboratorium kelenjar tiroid ditunjukkan pada Gambar 9.1 (Burtis, Ashwood and Bruns, 2012).



Gambar 9. 1 Algoritma Uji Laboratorium Kelenjar Tiroid

Sumber: C. A. Burtis, E. R. Ashwood, and D. E. Bruns, Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 5th ed. Elsevier Saunders, 2012

Berikut ini beberapa uji laboratorium gangguan kelenjar tiroid:

a. Tirotropin (TRH =thyrotropin releasing hormone)

TRH ditemukan di hipotalamus, otak, sel C kelenjar tiroid, sel β pankreas, miokardium, prostat dan testis, serta sumsum tulang belakang. Hormon tiroid ini mengatur produksinya sendiri melalui penghambatan umpan balik terhadap sintesis TRH dan TSH di hipotalamus dan hipofisis. TRH juga berperan dalam produksi hormon hipofisis lainnya, terutama prolaktin. Sulit untuk mengembangkan antibodi spesifik untuk TRH, dan tes ini tidak berguna secara klinis (McPherson and Pincus, 2011).

b. TSH (thyroid stimulating hormone)

Pengukuran hormon TSH ini dapat mengidentifikasi hampir semua kasus hipertiroidisme dan hipotiroidisme, kecuali bila terdapat kerusakan pada hipotalamus atau hipofisis, resistensi hormon tiroid, atau gangguan pada fungsi normal sumbu HPT akibat

pengobatan. Hipertiroidisme subklinis didefinisikan dengan adanya TSH rendah dengan kadar T4 dan T3 normal.

Pada sebagian besar individu dengan hipotiroidisme, kadar TSH dalam serum jelas meningkat, namun pada pasien dengan kelainan hipofisis atau hipotalamus, kadar T4 dan T3 mungkin tidak normal. Istilah hipotiroidisme subklinis digunakan untuk menggambarkan pasien dengan peningkatan konsentrasi TSH tetapi dengan kadar T4, T3, dan FT4 normal. Penyebab penting peningkatan dan penurunan hasil TSH adalah penyakit nontiroid. Pasien dengan penyakit nontiroid cenderung memiliki kadar TSH yang rendah selama penyakit akutnya, kemudian TSH meningkat hingga berada di dalam atau di atas kisaran referensi seiring dengan membaiknya penyakit yang mendasarinya, dan akhirnya kembali normal setelah penyakit akutnya teratasi (McPherson and Pincus, 2011).

Bukti laboratorium yang sesuai dengan hipotiroidisme meliputi hiponatremia, anemia normositik atau makrositik, peningkatan kreatin kinase (akibat miopati), dan hiperkolesterolemia dan/atau hipertrigliseridemia [akibat penurunan aktivitas lipoprotein-lipase dan penurunan ekspresi reseptor lipoprotein densitas rendah (LDL)]. Secara anatomi, rangsangan terhadap reseptor TSH dapat menyebabkan hiperplasia sel folikular dan penyakit gondok. Gondok juga dapat disebabkan oleh infiltrasi kelenjar (misalnya tiroiditis Hashimoto, di mana kelenjar banyak diinfiltrasi oleh limfosit) (Burtis, Ashwood and Bruns, 2012).

Kadar TSH yang abnormal harus diikuti dengan pengukuran kadar hormon tiroid yang bersirkulasi untuk memastikan diagnosis hipertiroidisme (penekanan TSH) atau hipotiroidisme (peningkatan TSH). T4 dan T3 sangat terikat dengan protein, dan banyak faktor (penyakit, obat-obatan, faktor genetik) dapat mempengaruhi pengikatan

protein. Oleh karena itu, berguna untuk mengukur kadar hormon bebas atau tidak terikat, yang sesuai dengan pool hormon yang tersedia secara biologis (Jameson, 2013).

c. Tiroksin (tetra iodo tironin=T4) dan Triiodotironin (T3)

Di masa lalu, sebagian besar tes produksi hormon tiroid menilai kadar hormon tiroid total. Namun, karena sebagian besar hormon tiroid terikat pada protein pembawa (terutama TBG), kondisi yang mempengaruhi kadar TBG (misalnya kehamilan dan penyakit akut) akan mengakibatkan kadar hormon tiroid total yang abnormal tanpa adanya disfungsi tiroid yang sebenarnya. Pengujian hormon tiroid bebas sebagai hormon yang aktif secara biologis telah menggantikan pengujian hormon tiroid total (Soh and Aw, 2019).

Setelah dilepaskan dari folikel tiroidnya, tiroksin akan berikatan dengan berbagai protein dalam darah (thyroid-binding globulin, albumin, thyretin). Tiroksin dapat diukur dengan immunoassay setelah hormon dipisahkan dari protein pembawa. Kisaran rujukannya adalah 5–12,5 µg/dL pada orang dewasa, dengan hasil yang sedikit lebih rendah untuk kelompok usia anak. Meskipun TSH adalah tes fungsi tiroid yang paling penting, pengukuran tiroksin sering digunakan bersamaan dengan TSH dan mungkin penting dalam menginterpretasikan hasil TSH. Kombinasi T4 yang rendah dan peningkatan TSH merupakan indikasi hipotiroidisme primer, sedangkan peningkatan T4 dan T3 dikombinasikan dengan penurunan TSH merupakan karakteristik hipertiroidisme primer. Hipertiroidisme, bagaimanapun, telah dilaporkan pada pasien dengan peningkatan T4 serum tetapi dengan kadar T3 serum dalam kisaran referensi atau rendah. Yang disebut tirotoksikosis T4 ini dapat terjadi pada pasien dengan tirotoksikosis yang diinduksi yodium; pada pasien yang menggunakan beta-blocker, amiodarone, atau steroid

dosis besar; dan pada pasien tirotoksik non tiroid (McPherson and Pincus, 2011).

d. Tiroglobulin (Tg)

Tiroglobulin adalah suatu glikoprotein yang diproduksi oleh sel folikel tiroid. Tg adalah penanda tumor penting untuk Differentiated thyroid cancer=DTC. Sebagian besar laboratorium klinis menggunakan tes imunometri untuk mengukur serum Tg. Salah satu peringatan dalam penggunaan uji imunometri Tg adalah potensi gangguan oleh antibodi tiroglobulin (Tg-Ab), yang terdapat pada hingga 25% pasien dengan DTC. Peningkatan Tg-Ab dapat menyebabkan rendahnya kadar serum Tg. Oleh karena itu, Tg serum harus selalu diukur bersama dengan Tg-Ab selama masa tindak lanjut DTC (Soh and Aw, 2019).

e. Antibodi Tiroglobulin (Tg-Ab)

Serum Tg-Ab merupakan penanda autoimunitas tiroid. Serum Tg-Ab meningkat pada 10% populasi umum (terutama pada wanita), hal ini tidak sensitif atau spesifik sebagai biomarker tiroid dibandingkan dengan antibodi peroksidase tiroid (Thyroid peroxidase antibody=TPO-Ab) atau reseptor antibodi TSH (TSH receptor antibody=TRAb).(Haugen *et al.*, 2016) Dengan tidak adanya TPO-Ab, Tg Ab tidak berhubungan secara signifikan dengan penyakit tiroid. Kegunaan klinis utama dari tes Tg-Ab adalah untuk memastikan keandalan tes Tg serum dalam tindak lanjut pasien DTC. Pasien dengan peningkatan Tg-Ab (yang membuat serum Tg tidak dapat diandalkan sebagai penanda tumor), Tg-Ab sendiri dapat berfungsi sebagai penanda tumor pengganti untuk DTC. (Soh and Aw, 2019)(Haugen *et al.*, 2016).

f. Antibodi peroksidase tiroid (Thyroid peroxidase antibody= TPO-Ab)

TPO-Ab ditemukan pada 5-20% populasi umum dan hampir selalu meningkat pada pasien dengan tiroiditis Hashimoto. Selain membantu diagnosis tiroiditis

Hashimoto, TPO-Ab berperan dalam pengelolaan hipotiroidisme subklinis (Soh and Aw, 2019).

g. Reseptor antibodi TSH (TSH receptor antibody=TRAb)

TRAb tidak terdapat pada populasi umum, maka TRAb spesifik untuk diagnosis penyakit Graves. TRAb berikatan dengan reseptor TSH. Ada tiga jenis TRAb: merangsang, menghalangi, atau netral, dimana antibodi perangsang tiroid adalah yang paling umum. TRAb dapat diukur dengan menggunakan dua jenis pengujian: pengujian penghambatan pengikatan TSH kompetitif (TSH-binding inhibition=TBI) atau pengujian imunoglobulin perangsang tiroid (thyroid-stimulating immunoglobulin=TSI). Yang pertama (TBI) mengukur TRAb dalam sampel serum berdasarkan kemampuannya untuk menghambat pengikatan reseptor TSH dengan ligan reseptor TSH yang diketahui. Uji ini tidak dapat membedakan stimulasi dari dua jenis TRAb lainnya. Uji TSI menggunakan produksi cAMP dalam sel yang diinkubasi dengan serum pasien. Uji ini hanya dapat mengidentifikasi stimulasi TRAb. TRAb telah digunakan dalam diagnosis banding hipertiroidisme, prediksi remisi setelah pengobatan hipertiroidisme Graves, prediksi tirotoksikosis fetal/neonatal, dan penilaian oftalmopati (Soh and Aw, 2019).

h. Calcitonin

Kalsitonin adalah hormon polipeptida yang diproduksi oleh sel C parafollicular kelenjar tiroid. Dalam pengaturan klinis terutama digunakan sebagai penanda tumor untuk kanker thyroid (medullary thyroid carcinoma=MTC). Meskipun kemajuan dalam pengujian kalsitonin telah menghilangkan sebagian besar reaktivitas silang dengan prokalsitonin, kalsitonin dapat meningkat pada beberapa kondisi seperti hiperplasia sel C, tiroiditis autoimun, hiperkalsemia, gagal ginjal kronis, infeksi bakteri, kehamilan dan menyusui, dan keganasan (misalnya, penyakit paru-paru), payudara, pankreas,

leukemia, dan mastositis sistemik), dan dengan obat-obatan tertentu (misalnya, penghambat pompa proton). Pelepasan kalsitonin juga dapat dirangsang oleh makanan.

Sampel untuk pengujian kalsitonin perlu diambil pada pagi hari setelah puasa semalaman, diangkut ke laboratorium dalam es, diproses dengan cepat, dan dibekukan sebelum dianalisis. Mengingat kelangkaan MTC, permintaan tes kalsitonin tentu saja rendah, dan laboratorium sering mengirimkan sampel ke pusat rujukan untuk dianalisis.

Selain itu, ada beberapa tantangan teknis dalam pengujian kalsitonin, termasuk stabilitas sampel, waktu paruh bifasik (<30 menit pada tingkat fisiologis dan hingga 30 jam pada tingkat tinggi, serta adanya isoform dan fragmen kalsitonin. Prokalsitonin prekursor kalsitonin stabil dan beredar dengan kadar 100 kali lipat lebih besar, sehingga pengukurannya menjadi lebih tepat. Prokalsitonin dan kalsitonin berkorelasi kuat pada pasien MTC, dan keduanya memiliki kinerja diagnostik yang serupa (Jameson, 2013).

D. Hormon Adrenal

1. Fisiologi

Kelenjar adrenal secara anatomis dibagi menjadi dua kelenjar endokrin: yaitu Korteks adrenal dan medula adrenal.

- a. Hormon korteks adrenal adalah 3 jenis hormon steroid yaitu: Mineralokortikoid, (aldosteron, yang mengatur ion natrium dan kalium di tubulus convolutus distal), glukokortikoid (kortisol, bersifat glukoneogenik); dan hormon seks (estrogen dan androgen).
- b. Medula adrenal adalah kelenjar neuroendokrin yang mengeluarkan epinefrin dan norepinefrin, yang bekerja pada sistem saraf simpatis. Sejauh ini, analit serum yang paling umum digunakan untuk mengukur fungsi kortikal adrenal adalah kortisol. Sekresi kortisol oleh korteks

adrenal dirangsang oleh hormon hipofisis adrenocorticotrophic hormone (ACTH). Sekresi ACTH, pada gilirannya, dirangsang oleh hormon hipotalamus corticotropin-releasing hormone (CRH). Kadar serumnya berada di bawah kendali diurnal sehingga kadar ACTH serum mencapai puncaknya sekitar 200 pg/mL di pagi hari (sekitar pukul 07.00), namun menurun hingga nilai terendahnya sekitar 100 pg/mL pada tengah malam. Sekresi kortisol mengikuti sekresi ACTH sehingga kadar serumnya paling tinggi pada pukul 08:00–09:00. Kortisol menghambat sekresi ACTH oleh kelenjar hipofisis baik dengan secara langsung memblokir sekresi ACTH hipofisis maupun dengan menghambat sekresi CRH oleh hipotalamus.

Oleh karena itu, jika korteks adrenal mengalami hipersekresi kortisol akibat kondisi seperti hiperplasia adrenal, adenoma, atau karsinoma, kadar kortisol serum meningkat dan menghambat sekresi ACTH. Kondisi ini disebut hiperadrenalisme primer. Kadar kortisol serum meningkat (sindrom Cushing), namun kadar ACTH menurun.

Di sisi lain, seperti halnya sekresi hormon tiroid, jika ACTH meningkat karena tumor hipofisis ACTH (penyakit Cushing) atau karena sekresi ACTH ektopik (misalnya, oleh tumor non-hipofisis), kadar kortisol juga akan meningkat, sehingga menimbulkan hiperadrenalisme sekunder. Kortisol dan ACTH meningkat pada kondisi ini. Di sini, perhatikan bahwa kortisol dan ACTH berubah ke arah yang sama (keduanya meningkat), yang menunjukkan penyakit hipofisis, bukan penyakit adrenal. Dalam kasus penyakit atau sindrom Cushing, variasi ACTH serum diurnal tidak ada.

Selain pengukuran kortisol serum, hal ini sering kali diperlukan mengukur kortisol bebas urin dalam kasus hiperkortisolemia. Normalnya, hampir semua kortisol berikatan dengan protein serum, terutama

transkortin, namun pada keadaan hiperkortisol, kortisol melebihi kapasitas transkortin untuk mengikatnya dan akibatnya disaring oleh ginjal. Kisaran referensi untuk kortisol serum pagi hari adalah $\approx 10\text{--}25 \mu\text{g/dL}$, dan untuk kortisol bebas urin, $\approx 24\text{--}108 \mu\text{g}/24 \text{ jam}$ untuk pria sehat.

Dalam kasus hiperkortisolisme, terutama ketika kadar ACTH mungkin tetap dalam kisaran referensi atau memiliki nilai “batas” yang tinggi atau rendah, sering kali diinginkan untuk melakukan tes penekanan deksametason. Deksametason adalah glukokortikoid kuat yang sangat menekan sekresi ACTH hipofisis normal. Hal ini dapat dicapai dengan deksametason dosis rendah. Jika deksametason dosis rendah menyebabkan penurunan kadar kortisol serum dan rendahnya nilai kortisol bebas urin, fungsi hipofisis kemungkinan besar normal sementara adrenal mengalami hipersekresi kortisol (yaitu hiperadrenalisme primer). Tes ini dapat digunakan lebih lanjut untuk membedakan kemungkinan sumber hiperadrenalisme primer (yaitu hiperplasia vs. adenoma atau karsinoma). Deksametason dosis tinggi umumnya akan menurunkan kadar kortisol serum pada hiperplasia adrenal, tetapi tidak berpengaruh pada adenoma atau karsinoma adrenal.

Sebaliknya, pada kegagalan hipofisis, kadar ACTH serum menurun, begitu pula kadar kortisol serum, karena rangsangan ACTH pada kelenjar adrenal menurun. Kondisi ini disebut sebagai hipoadrenalisme sekunder. Jika fungsi kelenjar adrenal terganggu (insufisiensi adrenal primer), kadar kortisol serum menurun, mengakibatkan berkurangnya penghambatan sekresi ACTH oleh hipofisis dan, akibatnya, peningkatan kadar ACTH serum. Kondisi ini disebut sebagai hipoadrenalisme primer, atau penyakit Addison.

2. Hormon Paratiroid dan Vitamin D

Paratiroid hormone (PTH) menginduksi peningkatan kadar kalsium serum dengan menyebabkan peningkatan sekresi fosfat pada tubulus ginjal dan dengan meningkatkan penyerapan ion kalsium di usus. Hipokalsemia dengan peningkatan PTH menunjukkan penyebab yang berkaitan dengan metabolisme kalsium (misalnya keadaan alkalosis, penurunan albumin, rendahnya kalsium dari makanan dan/atau kurangnya penyerapan kalsium dari usus, rendahnya kadar vitamin D). Hipokalsemia dengan kadar PTH serum yang rendah menunjukkan disfungsi kelenjar paratiroid. Dalam kasus yang jarang terjadi, hipokalsemia yang tidak responsif terhadap infus kalsium dan suplemen vitamin D dapat disebabkan oleh sekresi kalsitonin tingkat tinggi, suatu peptida penurun kalsium serum yang menghambat resorpsi osteoklastik tulang (yang disertai dengan peningkatan kalsium serum). Kalsitonin disintesis dan disekresikan dari sel medula tiroid. Pada karsinoma tiroid meduler, kadang-kadang disekresikan kalsitonin dalam jumlah tinggi. Pada kadar kalsitonin yang tinggi, akan terjadi hipokalsemia (McPherson and Pincus, 2011).

E. Kelenjar Endokrin Pankreas

1. Fisiologi

Setiap pulau (islet Langerhans) pankreas mencakup empat jenis sel yang mensekresi hormon:

- a. Sel alfa (α) membentuk sekitar 17% sel pulau pankreas dan mensekresi glukagon.
- b. Sel beta (β) membentuk sekitar 70% sel pulau pankreas dan mensekresi insulin.
- c. Sel Delta (δ) membentuk sekitar 7% sel pulau pankreas dan mensekresi somatostatin (identik dengan hormon penghambat hormon pertumbuhan yang disekresikan oleh hipotalamus).

- d. Sel F merupakan sisa sel pulau pankreas dan mensekresi polipeptida pankreas. Interaksi keempat hormon pankreas bersifat kompleks dan belum sepenuhnya dipahami.

Kita tahu bahwa glukagon meningkatkan kadar glukosa darah, dan insulin menurunkannya. Somatostatin bekerja secara parakrin untuk menghambat pelepasan insulin dan glukagon dari sel beta dan alfa di sekitarnya. Hormon ini juga dapat bertindak untuk memperlambat penyerapan nutrisi dari saluran pencernaan. Polipeptida pankreas menghambat sekresi somatostatin, kontraksi kandung empedu, dan sekresi enzim pencernaan oleh pankreas (Tortora and Derrickson, 2009).

2. Patofisiologi

a. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) mengacu pada sekelompok kelainan metabolisme umum yang memiliki fenotip hiperglikemia. Beberapa jenis DM disebabkan oleh interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Tergantung pada etiologi DM, faktor yang berkontribusi terhadap hiperglikemia termasuk berkurangnya sekresi insulin, penurunan pemanfaatan glukosa, dan peningkatan produksi glukosa (Jameson, 2013).

Deteksi dini dan pengobatan diabetes melitus penting dilakukan untuk mencegah komplikasi kronis dan akut penyakit ini. Individu dengan gejala yang menunjukkan hiperglikemia, seperti poliuria, polifagia, polidipsia, penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya, penglihatan kabur, kelelahan berlebihan, atau infeksi atau luka yang sulit sembuh harus segera diperiksa (Katta, Desimone and Weinstock, 2021).

Diabetes mellitus tipe 1: Secara patologis, pulau Langerhans pankreas diinfiltrasi limfosit (suatu proses yang disebut insulinitis). Setelah semua sel beta hancur, proses inflamasi mereda, pulau-pulau menjadi atrofi, dan sebagian besar penanda imunologi menghilang.

Autoantibodi sel pulau (Islet cell autoantibodies =ICA) adalah gabungan dari beberapa antibodi berbeda yang ditujukan pada molekul pulau pankreas seperti GAD, insulin, IA-2/ICA-512, dan ZnT-8, dan berfungsi sebagai penanda proses autoimun pada DM tipe 1. Tes autoantibodi terhadap GAD-65 tersedia secara komersial. Pengujian ICA dapat berguna dalam mengklasifikasikan tipe DM sebagai tipe 1 dan dalam mengidentifikasi individu nondiabetes yang berisiko terkena DM tipe 1 (Jameson, 2013).

Diabetes tipe 2: Resistensi insulin dan sekresi insulin yang abnormal merupakan faktor penting dalam perkembangan DM tipe 2. Meskipun kelainan primer masih kontroversial, sebagian besar penelitian mendukung pandangan bahwa resistensi insulin mendahului kelainan sekresi insulin, namun diabetes berkembang hanya ketika sekresi insulin tidak mencukupi. DM tipe 2 ditandai dengan gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, produksi glukosa hati yang berlebihan, dan metabolisme lemak yang tidak normal (Jameson, 2013).

b. Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah kondisi adalah suatu kondisi di mana insulin menghasilkan respons biologis yang lebih buruk dari biasanya. Banyak metode dan indeks tersedia untuk memperkirakan resistensi insulin. Saat ini, clamp euglikemik hiperinsulinemia dan tes toleransi glukosa intravena adalah metode yang paling dapat diandalkan untuk memperkirakan resistensi insulin dan digunakan sebagai standar referensi (Gutch *et al.*, 2015).

3. Uji Laboratorium Tes Fungsi Insulin

a. Kadar glukosa darah

Glukosa plasma puasa adalah salah satu metode yang direkomendasikan oleh ADA untuk diagnosis diabetes pada anak-anak dan orang dewasa yang tidak

hamil. Tes harus dilakukan setelah puasa 8 jam. Untuk praktik klinis rutin, glukosa plasma puasa mungkin lebih disukai daripada tes toleransi glukosa oral karena cepat, lebih mudah dilakukan, lebih nyaman bagi pasien dan penyedia layanan, dan memiliki biaya lebih rendah. Kadar glukosa plasma acak, yang diperoleh kapan saja sepanjang hari, berapapun waktu makan terakhir, juga dapat digunakan dalam diagnosis diabetes pada pasien dengan gejala klasik hiperglikemia atau krisis hiperglikemik (Katta, Desimone and Weinstock, 2021).

b. OGTT (Oral glucose toleransi test)

Tes toleransi glukosa oral formal dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus. Tes ini lebih rumit dan mahal dibandingkan tes glukosa plasma puasa, namun penggunaan glukosa plasma puasa saja mungkin tidak dapat mengidentifikasi sebagian individu dengan gangguan toleransi glukosa atau diabetes. Kadar glukosa plasma 2 jam setelah tantangan glukosa dapat mengidentifikasi individu tambahan dengan toleransi glukosa abnormal yang berisiko mengalami komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler, khususnya pada populasi berisiko tinggi di mana hiperglikemia postprandial (versus puasa) terlihat jelas pada awal penyakit.

Ketika menggunakan OGTT, kriteria diagnosis diabetes adalah glukosa 2 jam >200 mg/dl (11,1 mmol/l) setelah beban glukosa oral 75 gram (kriteria ADA dan WHO). Beban glukosa 75 gram harus diberikan ketika pasien telah mengkonsumsi setidaknya 150 gram karbohidrat selama 3 hari sebelum tes dan setelah puasa semalaman. Pengenceran glukosa oral 75 gram (300-900 ml) dapat meningkatkan penerimaan dan palatabilitas tanpa mengurangi reproduktivitas. Pasien tidak boleh sakit parah atau sedang mengonsumsi obat-obatan yang mempengaruhi toleransi glukosa pada saat pengujian,

dan harus menghindari tembakau, kopi, teh, makanan, alkohol, dan olahraga berat selama pengujian.

c. Resistensi insulin

1) Hiperinsulinemia Euglicemik Clamp (HIEC): Setelah puasa semalaman, insulin 5-120 mU/m²/menit diinfuskan secara intravena dengan kecepatan konstan (hiperinsulinemia) dan kadar glukosa darah dipantau dengan interval 5-10 menit, sedangkan dekstrosa 20% diberikan secara IV dengan kecepatan bervariasi dalam waktu satu hari. Setelah beberapa jam infus insulin konstan, kondisi stabil dapat dicapai untuk insulin plasma, glukosa darah, dan laju infus glukosa. Kecepatan infus glukosa selama 30 menit terakhir pengujian, dikenal sebagai “kondisi tunak” (steady state), akan menentukan IR. Ini adalah teknik yang mengganggu dan cukup rumit. Keterbatasan utama HIEC adalah memakan waktu, padat karya, mahal, dan memerlukan operator berpengalaman untuk mengatasi kesulitan teknis. Selain itu, metode ini menggunakan kadar insulin dalam kondisi stabil yang mungkin bersifat suprafisiologis. Hal ini menyebabkan pembalikan portal normal ke gradien insulin perifer. Dengan demikian, clamp glukosa mungkin tidak secara akurat mencerminkan kerja insulin dan dinamika glukosa dalam kondisi fisiologis yang dapat ditentukan oleh tes dinamis, seperti makanan oral atau beban glukosa oral (Gutch *et al.*, 2015).

2) HOMA-IR

Model homeostasis ini adalah metode yang digunakan untuk mengukur resistensi insulin dan fungsi sel beta dari konsentrasi glukosa basal (puasa) dan insulin (atau C-peptida). HOMA adalah model hubungan dinamika glukosa dan insulin yang memprediksi konsentrasi glukosa dan insulin pada kondisi tunak untuk berbagai kemungkinan kombinasi resistensi insulin dan fungsi sel β . Kadar

insulin bergantung pada respons sel β pankreas terhadap konsentrasi glukosa, sedangkan konsentrasi glukosa diatur oleh produksi glukosa yang dimediasi insulin melalui hati. Dengan demikian, defisiensi fungsi sel β akan menunjukkan berkurangnya respons sel β terhadap sekresi insulin yang distimulasi glukosa. Demikian pula, resistensi insulin tercermin dari berkurangnya efek supresi insulin terhadap produksi glukosa hati. Model HOMA telah terbukti menjadi alat klinis dan epidemiologi yang kuat untuk menilai resistensi insulin. HOMA menggambarkan homeostasis glukosa-insulin ini melalui serangkaian persamaan nonlinier sederhana yang diturunkan secara matematis. Persamaan perkiraan resistensi insulin telah disederhanakan; ini menggunakan sampel darah puasa. Hal ini diperoleh dari penggunaan produk insulin-glukosa, dibagi dengan konstanta. Produk $FPG \times FPI$ adalah indeks resistensi insulin hati (Gutch *et al.*, 2015).

F. Pengukuran Hormon dan Analit Terkait

Hormon diukur dengan berbagai teknik analisis, termasuk bioassay, uji reseptor, immunoassay, dan teknik instrumen seperti spektrometri massa yang dihubungkan dengan kromatografi cair atau gas (Burtis, Ashwood and Bruns, 2012).

1. Teknik Bioassay

Teknik bioassay didasarkan pada pengamatan respons fisiologis spesifik untuk hormon yang diukur. Bioassay *in vivo* biasanya melibatkan penyuntikan bahan uji (seperti darah atau urin dari pasien) ke hewan yang telah dipersiapkan dengan baik; respons kelenjar target seperti pertumbuhan atau steroidogenesis kemudian diukur. Bioassay *in vitro* melibatkan inkubasi jaringan, membran, sel terdispersi, atau garis sel permanen dalam media kultur tertentu, dengan pengukuran selanjutnya dari respons

hormon yang sesuai. Kebanyakan bioassay *in vitro* mengukur respon proksimal atau distal terhadap second messenger seperti stimulasi pembentukan cAMP. Bioassay cenderung tidak tepat dan jarang diperlukan dalam pengobatan klinis (Burtis, Ashwood and Bruns, 2012).

2. Uji Reseptor

Tes reseptor bergantung pada interaksi *in vitro* suatu hormon dengan reseptor biologisnya. Dalam jenis pengujian ini, hormon yang tidak berlabel menggantikan sejumlah kecil hormon berlabel radioaktif dari lokasi reseptor. Pendekatan kedua adalah mengukur respon, seperti produksi cAMP, ketika sampel uji ditambahkan ke dalam sediaan yang mencakup reseptor dan kofaktor yang diperlukan. Secara umum, pengujian reseptor lebih sederhana untuk dilakukan dan memiliki sensitivitas yang lebih besar dibandingkan pengujian bioassay. Uji reseptor juga mempunyai keunggulan dibandingkan immunoassay karena mencerminkan fungsi biologis suatu hormon, yaitu kapasitas untuk berikatan dengan lokasi reseptor tertentu. Sebaliknya, immunoassay dapat mengukur hormon aktif dan prohormon tidak aktif, polimer hormon, dan metabolit ketika semuanya memiliki determinan antigenik atau serangkaian determinan yang sama. Secara umum, pengujian reseptor tidak sesensitif pengujian immunoassay, dan enzim dalam spesimen biologis dapat menurunkan reseptor atau menghancurkan pelacak yang diberi label (Burtis, Ashwood and Bruns, 2012).

3. Immunoassay

Immunoassay yang menggunakan antibodi banyak digunakan untuk mengukur hormon. Saat ini pengujian antibodi berlabel (imunometri) dengan label non-isotopik merupakan metode pilihan untuk mengukur sebagian besar hormon, terutama peptida dan protein. Uji imunometri menggunakan konsentrasi jenuh dari dua atau lebih antibodi (seringkali monoklonal) yang dibuat terhadap epitop berbeda dari molekul protein. Salah satu dari dua antibodi tersebut biasanya melekat pada sistem pemisahan fase padat

dan mengekstrak hormon dari spesimen serum. Antibodi kedua dihubungkan dengan molekul sinyal, yang kemudian diukur. Sinyal yang dihasilkan digunakan untuk mengukur hormon yang terikat (Burtis, Ashwood and Bruns, 2012)

4. Persyaratan Spesimen

Beberapa hormon dipengaruhi secara langsung oleh makanan (misalnya insulin) atau variabilitas sirkadian (misalnya kortisol). Dalam banyak keadaan klinis, lingkungan metabolik memainkan peran penting dalam produksi hormon, dan penting untuk mendapatkan sampel simultan untuk pengukuran hormon dan molekul yang diatur oleh hormon tersebut. Pengukuran insulin plasma secara terpisah tanpa pengetahuan mengenai glukosa plasma, atau pengukuran hormon paratiroid yang tidak bergantung pada kalsium serum, tidak ada gunanya. Ketika seorang pasien dievaluasi untuk kemungkinan kekurangan atau kelebihan hormon, sering kali perlu dilakukan tes stimulasi atau penekanan. Sebagian besar pemeriksaan hormon dapat dilakukan pada plasma atau serum, dan banyak juga yang dapat dilakukan pada sampel urin, biasanya dikumpulkan dalam 24 jam.

Air liur semakin menjadi cairan tubuh yang cocok untuk analisis hormon, terutama untuk hormon yang disekresi dalam ritme diurnal seperti kortisol. Tidak seperti pengambilan sampel darah, yang mengharuskan pasien datang ke fasilitas pengambilan darah, pasien dapat diberikan bahan pengumpul ludah sedemikian rupa sehingga mereka dapat memberikan spesimen laboratorium yang dikumpulkan beberapa kali dalam sehari atau pada waktu yang tidak biasa (tetapi secara biologis sangat relevan). waktu seperti jam 11 malam – waktu yang umum digunakan untuk mendapatkan spesimen pengukuran kortisol (Burtis, Ashwood and Bruns, 2012).

DAFTAR PUSTAKA

- Burtis, C. A., Ashwood, E. R. and Bruns, D. E. (2012) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5th edn. Edited by C. A. Burtis, E. R. Ashwood, and D. E. Bruns. Elsevier Saunders.
- Gutch, M. *et al.* (2015) 'Assessment of insulin sensitivity/resistance', *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(1), pp. 160-164. doi: 10.4103/2230-8210.146874.
- Haugen, B. R. *et al.* (2016) '2015 American Thyroid Association Management 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer', 26(1), pp. 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- Jameson, L. J. . (2013) *Harrison's Endocrinology*. 3rd edn, *Harrison's Endocrinology*. 3rd edn. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Katta, S., Desimone, M. E. and Weinstock, R. S. (2021) 'Pancreatic Islet Function Tests - Endotext - NCBI Bookshelf'. New York: National Library of Medicine. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278985/#pancr_islt_func_test.SCREENING_FOR_DIABE.
- McPherson, R. A. and Pincus, M. R. (2011) *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd edn. Edited by R. McPherson and M. R. Pincus. China: Elsevier Saunders.
- Soh, S. B. and Aw, T. C. (2019) 'Laboratory testing in thyroid conditions - Pitfalls and clinical utility', *Annals of Laboratory Medicine*, 39(1), pp. 3-14. doi: 10.3343/aln.2019.39.1.3.
- Tortora, G. J. and Derrickson, B. (2009) *Principle of Anatomy and Physiology*. 12th edn, John Willey & Sons Inc. 12th edn. Edited by G. J. Tortora.

TENTANG PENULIS



Dr. Dwi Krihariyani, S.Pd., S.Si., M.Kes. lahir di Lumajang, pada 9 Desember 1970. Wanita yang kerap disapa Dwi ini adalah seorang Ahli Teknologi Laboratorium Medis (ATLM) yang telah menyelesaikan studinya pada program doktoral fakultas kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Pada tahun 1992-1996 beliau pernah bekerja di laboratorium klinik "Biomedika" Jakarta, tahun 1996-1998 bekerja di laboratorium klinik "Pramita" Surabaya, tahun 1998-sekarang beliau adalah seorang dosen di Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik Kesehatan Kemenkes Surabaya.



dr. Erida Manalu, Sp.PK kelahiran Jakarta. Dosen dan Dokter Spesialis Patologi Klinik ini tercatat sebagai lulusan Profesi Dokter alumni FK UKI (Universitas Kristen Indonesia) dan Dokter Spesialis alumni FK Universitas Indonesia. Putri dari pasangan Alm. H. Manalu (Bapak) dan Alm. H. Saragih (Ibu). Istri dari Roni Sinaga, ibu dari Rockwell dan Cindy Gracia. Berpengalaman mengisi acara edukasi kesehatan berbagai kesempatan di tengah kesibukan sebagai Wakil Dekan Bidang Kemahasiswaan FK UKI Periode 2002-2006.



dr. Atika Indah Sari lahir di Padang, pada 20 Juli 1994. Ia tercatat sebagai lulusan Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Wanita yang kerap disapa Tika ini adalah anak dari pasangan dr. Asril Zahari, Sp.B-KBD alm. (ayah) dan Dra. Med. Chairani (ibu). Atika Indah Sari merupakan salah satu staf dosen Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Ia bergabung menjadi dosen pada Desember 2020. Ia merupakan staf Departemen Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.



Ns. Tria Prasetya Hadi, S. Kep., M.Kep. lahir di Selong, pada 21 Februari 1992. Ia adalah anak ketiga dari empat bersaudara dari pasangan I Ketut Wiriyawan (ayah) dan Haeriah (ibu). Sekarang ia aktif sebagai Pengajar di STIKES Wira Husada Yogyakarta. Sekarang memilih untuk tinggal di Daerah Istimewa Yogyakarta. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.



Subrata Tri Widada, SKM, M.Sc. lahir di Yogyakarta tanggal 28 November 1963. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro dan melanjutkan S2 pada Sekolah Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada Yogyakarta Jurusan Ilmu Kedokteran Tropis. Penulis menekuni bidang menulis dan melakukan penelitian di bidang kimia klinik.



Vincentia Ade Rizky, S.Si.T., M.Biomed, lahir di Palembang, pada 21 Oktober 1997. Ia tercatat sebagai lulusan Diploma IV Universitas Katolik Musi Charitas Palembang jurusan Analisis Kesehatan, kemudian melanjutkan studi Magister Sains Biomedis di Universitas Prima Indonesia Medan. Saat ini, bekerja sebagai Dosen Teknologi Laboratorium Medik di Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam.



Bambang Supriyanta, S.Si., M.Sc. lahir di Yogyakarta, pada 10 April 1962, dengan pendidikan terakhir S2 Ilmu Kedokteran Tropis (Konsentrasi Imunologi dan Biologi Molekuler), Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan (FK-KMK) Universitas Gadjah Mada, merupakan putra dari pasangan Soemardi (ayah) dan Sri Sumiyatun (Ibu), aktif mengajar di Poltekkes Kemenkes Yogyakarta sejak tahun 1984 sampai sekarang. Beberapa penelitian telah dilakukan dengan mendapatkan skema pendanaan antara lain Penelitian Pemula, Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi



Sugeng Ners. , M.Sc. Lahir di sebuah kampung kecil Desa Puron, Kecamatan Bulu, Kabupaten Sukoharjo Jawa Tengah tanggal 15 Agustus 50 tahun yang lalu. Menikah dengan seorang Bidan Bernama Masniah Abdul Rouf, dan telah dikaruniai 4 anak : Arina Fithriyatina Suni, Hafina Hafwa Hanifa Sunni, Nazila Laila Syifa Sunni, dan Muhammad Hanif Abdurrahman Sunni. Saat initinggal di Kampung Kwarasan,

Nogotirto, Gamping, Sleman. Mengawalikarir sebagai perawat bangsal bedah umum dan ICU bedah jantung RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta sampai akhir 1999. Sejak tahun 2000 menjadi staf pengajar Poltekkes Kemenkes Yogyakarta sampai sekarang. Mendapatkan beasiswa Pendidikan Profesi Ners di PSIK FK Unair Surabaya selesai 2002, beasiswa S2 di Magister Kedokteran Dasar dan Biomedik minat Farmakologi FKKMK UGM selesai 2011, dan saat ini sedang menempuh S3 di FKKMK UGM.



Muji Rahayu, S.Si., M.Sc. Apt., Dosen Program Studi D3 Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Yogyakarta. Penulis lahir di Gunungkidul tanggal 15 Juni 1966. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Yogyakarta, menyelesaikan pendidikan S1 pada Fakultas Farmasi dan Pendidikan Profesi Apoteker pada Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta, dan menyelesaikan S2 pada Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar dan Biomedis FK UGM pada peminatan Biokimia.