HUBUNGAN KADAR BILIRUBIN TOTAL DENGAN MANIFESTASI IKTERUS PADA PASIEN PENYAKIT HATI

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Roro Karina Auriela Saraswati
NIM: 030002300090

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

Bidang Ilmu : Kedokteran Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN KADAR BILIRUBIN TOTAL DENGAN MANIFESTASI IKTERUS PADA PASIEN PENYAKIT HATI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

(Roro Karina Auriela Saraswati, 030002300090)

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN KADAR BILIRUBIN TOTAL DENGAN MANIFESTASI IKTERUS PADA PASIEN PENYAKIT HATI

Roro Karina Auricla Saraswati

NIM 030002300090

Telah disetujui untuk diuji di hadapan
Tim Penguji Proposal Skripsi
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari ..... , Tanggal ..... 20....

Pembimbing

dr. Jihan Samira MPd.Ked, Sp.MK

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN KADAR BILIRUBIN TOTAL DENGAN MANIFESTASI IKTERUS PADA PASIEN PENYAKIT HATI

Nama Mahasiswa: Roro Karina Auriela Saraswati

NIM 030002300090

Telah diuji dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Proposal Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari ……., Tanggal…….2026

Ketua Penguji

Nama: …….

NIK: ……

Anggota Penguji I

Nama: …….

NIK: …….

Anggota Penguji II

Nama: ……

NIK: …….

Jakarta, …… 2026

Dekan

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp.FK

NIL: 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama	: Roro Karina Auriela Saraswati
NIM	: 030002300090
Program Studi	: S1 Pendidikan Dokter
Alamat Korespondensi	: Komplek Atang Senjaya Blok F1 No. 4, Semplak, Kemang, Kab. Bogor, Jawa Barat
Telepon/ mobile	: 0811823877
E-mail	: auriclasaraswati@gmail.com
Judul Skripsi	: Hubungan Kadar Bilirubin Total dengan Manifestassi Ikterik pada Pasien Penyakit Hati

Dengan ini menyatakan bahwa proposal skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan proposal skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana semestinya.

Jakarta, ... 2026



Roro Karina Auriela Saraswati

NIM 030002300090

HALAMAN

HALAMAN JUDUL	i
PERSETUJUAN	ii
PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Perumusan masalah	2
1.3 Tujuan	2
1.3.1 Tujuan umum	2
1.3.2 Tujuan khusus	2
1.4 Hipotesis	3
1.5 Manfaat	3
1.5.1 Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan	3
1.5.2 Manfaat bagi profesi/institusi	3
1.5.3 Manfaat bagi masyarakat	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tinjauan Pustaka	4
2.1.1 Definisi penyakit hati	4
2.1.2 Ikterus	5
2.1.3 Bilirubin	5
2.1.4 Bilirubin total	7
2.1.5 Hubungan kadar bilirubin total dengan ikterus pada penyakit hati	9
2.2 Ringkasan Pustaka	10

HALAMAN

2.3 Kerangka Teori 11

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 12

3.1 Kerangka konsep 12

3.2 Variabel penelitian 12

3.2.1 Variabel tergantung 12

3.2.2 Variabel bebas 12

3.3 Definisi operasional 13

BAB IV METODE 15

4.1 Desain penelitian 15

4.2 Lokasi dan waktu penelitian 15

4.3 Populasi, subjek dan sampel penelitian 15

4.4 Bahan dan instrumen penelitian 17

4.5 Alur kerja penelitian 19

4.6 Etika penelitian 20

4.7 Penjadwalan penelitian 21

DAFTAR PUSTAKA 22

LAMPIRAN 24

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ringkasan Pustaka 10

Tabel 2. Definisi Operasional 13

Tabel 3. Jadwal Penelitian 21

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka teori 11

Gambar 2. Kerangka konsep 12

Gambar 3. Alur kerja penelitian 19

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dummy table 24

DAFTAR SINGKATAN

ALT	: *Alanine Aminotransferase*
AST	: *Aspartate Aminotransferase*
EDTA	: *Ethylene Diamine Tetraacetic Acid*
HCC	: *Hepatocellular Carcinoma*
HSC	: *Hepatic Stellate Cell*
NAFDL	: *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
UGT1A1	: *Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase 1A1*
WHO	: World Health Organization
FL	: Florida

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Hati merupakan organ penting yang berperan dalam berbagai proses fisiologis, salah satunya adalah sebagai organ utama yang berperan dalam proses metabolisme bilirubin. Penyakit hati merupakan kelompok gangguan yang ditandai oleh kerusakan hepatosit, infiltrasi sel inflamasi, dan perubahan struktur hari yang pada akhirnya menyebabkan gangguan fungsi hati. Penyakit hati ini disebabkan oleh berbagai faktor seperti infeksi virus hepatotropik, konsumsi alkohol, penyakit hati metabolik, maupun obat obatan yang bersifat hepatotoksik. (1)

Pada penyakit hati, metabolisme bilirubin normal sering terganggu sehingga menyebabkan penumpukan bilirubin dalam aliran darah dan menimbulkan manifestasi ikterus pada pasien. (2) Ikterus adalah manifestasi klinis yang menggambarkan perubahan warna kekuningan pada kulit, membran mukosa, dan sklera. (3) Bilirubin merupakan produk akhir degradasi heme yang dalam keadaan normal akan diambil oleh hepatosit, mengalami konjugasi, yang kemudian diekskresikan melalui empedu. Gangguan pada setiap tahap metabolisme tersebut, dapat menyebabkan terjadinya akumulasi bilirubin dalam sirkulasi darah (hiperbilirubinemia) yang kemudian bermanifestasi sebagai ikterus. (4)

Berdasarkan laporan World Health Organization tahun 2022, hepatitis B menyebabkan sekitar 1,5 juta kematian setiap tahunnya, terutama akibat komplikasi kronis seperti sirosis dan karsinoma hepatoseluler. Oleh sebab itu, ikterus yang timbul umumnya termasuk ikterus hepatik atau intrahepatik. Data tersebut menunjukkan bahwa gangguan hati, menjadi salah satu penyakit dengan manifestasi klinis ikterus yang masih memiliki dampak morbiditas dan mortalitas yang tinggi. (5)

Berdasarkan lokasi gangguan yang mendasarinya, ikterus dibedakan menjadi tiga jenis dengan mekanisme yang berbeda beda, yaitu ikterus pre-hepatik, ikterus hepatik, dan ikterus post-hepatik. Terlepas dari perbedaan mekanisme tersebut seluruh jenis ikterus pada dasarnya ditandai dengan peningkatan kadar bilirubin

serum. Akumulasi bilirubin dalam sirkulasi inilah yang menyebabkan perubahan warna kekuningan pada jaringan. [6] Secara teoritis, peningkatan kadar bilirubin total seharusnya berbanding lurus dengan manifestasi ikterus yang tampak secara klinis. Semakin tinggi kadar bilirubin dalam darah, maka semakin jelas perubahan warna kuning yang terlihat pada sklera dan kulit.

Penelitian mengenai hubungan kadar bilirubin total dengan manifestasi ikterus pada populasi dewasa masih terbatas, terutama pada pasien penyakit hati dengan variasi etiologi yang berbeda. Selain itu, dalam praktik klinis masih dijumpai variasi antara kadar bilirubin total dan manifestasi ikterus pada pemeriksaan fisik, sehingga hubungan keduanya belum dapat dijelaskan secara konsisten. Oleh karena itu, diperlukan penelitian untuk mengevaluasi hubungan kadar bilirubin total dengan manifestasi ikterus pada pasien penyakit hati. Sebagian besar penelitian mengenai ikterus lebih banyak difokuskan pada populasi neonatus, sedangkan kajian klinis pada pasien dewasa relatif lebih sedikit dilaporkan. Pada beberapa penelitian yang berfokus pada neonatus, penilaian ikterus secara visual dan secara klinis tidak selalu menggambarkan kadar bilirubin yang tinggi. [7]

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar bilirubin total dengan manifestasi ikterus pada pasien dewasa dengan penyakit hati di RS X?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Memberikan kontribusi ilmiah bagi peningkatan kualitas diagnosis dan praktik klinis terhadap peninjauan kadar bilirubin total dengan manifestasi ikterus pada pasien penyakit hati.

1.3.2 Tujuan khusus

- Mengetahui proporsi karakteristik pasien dewasa dengan penyakit hati di RS X berdasarkan usia, jenis kelamin, dan diagnosis penyakit hati.
- Mengetahui distribusi kadar bilirubin total pada pasien dewasa dengan penyakit hati di RS X.
- Mengidentifikasi distribusi manifestasi ikterus pada pasien dewasa dengan penyakit hati di RS X.

- Menganalisis hubungan kadar bilirubin total dengan manifestasi ikterus pada pasien dewasa dengan penyakit hati di RS X.

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan antara kadar bilirubin total dengan manifestasi ikterus pada pasien penyakit hati di RS X.

1.5 Manfaat

1.5.1 Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat menambah data ilmiah mengenai hubungan antara parameter laboratorium berupa kadar bilirubin total dengan manifestasi klinis ikterus pada pasien penyakit hati, khususnya pada populasi dewasa.

1.5.2 Manfaat bagi profesi/institusi

Mengingat kajian mengenai ikterus pada populasi dewasa masih relatif lebih sedikit dibandingkan dengan populasi neonatus, hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi pendukung bagi tenaga kesehatan dalam memahami keterkaitan antara temuan klinis dan pemeriksaan laboratorium.

1.5.3 Manfaat bagi masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemahaman mengenai pentingnya pemeriksaan laboratorium kadar bilirubin dalam menilai kondisi penyakit hati sehingga dapat membantu mendeteksi kondisi penyakit hati dan dapat sedari dini mendapatkan penanganan yang tepat.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Penyakit Hati

2.1.1.1 Definisi penyakit hati

Penyakit hati merupakan kumpulan berbagai gangguan yang ditandai dengan kerusakan sel hati (hepatosit), infiltrasi sel-sel inflamasi, serta aktivasi sel stellata hati (HSC). Ketiga proses ini dapat menyebabkan fungsi hati menurun dan struktur jaringan hati menjadi tidak normal.

Penyakit hati menyebabkan sekitar dua juta kematian setiap tahun atau sekitar 4% dari seluruh kematian di dunia, dengan sebagian besar kasus kematian terjadi pada laki-laki. Kematian akibat penyakit hati umumnya disebabkan oleh komplikasi sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler. Secara global, penyebab sirosis yang paling sering ditemukan adalah infeksi hepatitis virus, konsumsi alkohol, dan penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD). [8] Salah satu penyakit hati dengan jumlah kematian yang tinggi tadi disebabkan oleh hilangnya fungsi hepatosit dan gangguan dari ekskresi bilirubin.

Cedera hati dapat mengganggu fungsi hati karena adanya kerusakan pada hepatosit, yaitu sel utama yang berperan dalam menjalankan fungsi hati. Kerusakan hepatosit biasanya memicu proses peradangan dan perubahan struktur jaringan hati, sehingga mengganggu susunan normal hati serta proses metabolismenya. Jika kerusakan hepatosit berlangsung terus-menerus, hal ini dapat menyebabkan perubahan jaringan hati dan memicu terbentuknya fibrosis, sirosis, bahkan karsinoma hepatoseluler. Perubahan tersebut akhirnya dapat menurunkan kemampuan hati dalam menjaga keseimbangan metabolisme dan menjalankan fungsi fisiologisnya. [9]

Penyakit hati dapat menimbulkan berbagai manifestasi klinis yang berkaitan dengan gangguan fungsi hati. Gejala yang sering muncul bergantung pada penyebab dan derajat kerusakan hati. Gejala yang umum dijumpai meliputi kelelahan, anoreksia, mual, penurunan berat badan, serta rasa tidak nyaman pada

abdomen. Selain itu, dapat ditemukan tanda klinis berupa hepatomegali, pruritus, asites, edema perifer, hipertensi portal, ensefalopati hepatik, dan gangguan pembekuan darah. Salah satu manifestasi klinis yang paling khas pada penyakit hati adalah ikterus, sehingga penting untuk memahami mekanisme terjadinya ikterus sebagai salah satu indikator gangguan fungsi hati. [10]

2.1.2 Ikterus

2.1.2.1 Definisi Ikterus

Istilah jaundice berasal dari bahasa Prancis Kuno jaunisse (bahasa Prancis modern: jaunise), yang diturunkan dari kata jaune yang berarti "kuning". Penambahan bunyi huruf "d" terjadi secara tidak sadar untuk mempermudah pelafalan. [11] Ikterus merupakan manifestasi klinis yang ditandai dengan perubahan warna kekuningan pada sklera, kulit, dan membran mukosa akibat peningkatan kadar bilirubin dalam sirkulasi darah (hiperbilirubinemia). Manifestasi ini umumnya mulai tampak secara klinis ketika kadar bilirubin serum lebih dari 2 mg/dL, dan lebih mudah dikenali pada sklera karena tingginya kandungan elastin.[12]

2.1.2.2 Epidemiologi Ikterus

Prevalensi manifestasi ikterik yang muncul pada dewasa sangat jarang di catat dan di teliti, tetapi pada satu penelitian di rumah sakit hepatologi di Mali pada tahun 2025 menemukan bahwa ada 150 kasus pasien dengan manifestasi ikterik dari 3.964 pasien dengan usia rata rata 48 tahun dan didominasi oleh pasien laki laki. Penyebab utama nya adakah HCC dan sirosis hati. Penelitian ini menunjukkan bahwa pada populasi dewasa manifestasi ikterik sering berkaitan dengan penyakit hati kronis atau keganasan hati. [5] Sedangkan prevalensi manifestasi ikterik pada neonatus lebih sering di catat dan di teliti karena menjadi salah satu masalah yang sering terjadi. [13]

2.1.2.3 Patofisiologi Ikterus

Perubahan warna kuning pada ikterus terjadi akibat peningkatan kadar bilirubin dalam darah yang kemudian berdifusi dan terdeposit di jaringan tubuh,

terutama pada kulit, sklera, dan mukosa. Bilirubin memiliki afinitas tinggi terhadap jaringan yang kaya elastin, sehingga sklera sering kali menunjukkan perubahan warna lebih awal dibandingkan kulit. Seiring dengan peningkatan kadar bilirubin yang lebih tinggi, pewarnaan jaringan menjadi semakin jelas, dan pada kondisi yang berlangsung lama dapat tampak kehijauan akibat oksidasi bilirubin menjadi biliverdin. (14)

2.1.3 Bilirubin

Bilirubin merupakan molekul tetrapirol berwarna kuning yang dihasilkan dari proses degradasi hemoglobin dan digunakan sebagai biomarker penting dalam evaluasi fungsi hati.(15) Dalam keadaan fisiologis normal, eritrosit yang telah mencapai akhir masa hidupnya akan mengalami penghancuran secara terus-menerus. Hemoglobin yang dilepaskan dari eritrosit kemudian dipecah menjadi globin dan hem. Globin akan diuraikan menjadi asam amino untuk digunakan kembali oleh tubuh, sedangkan hem dimetabolisme menjadi bilirubin, terutama oleh sel-sel sistem retikuloendotelial di hati, limpa, dan sumsum tulang. (16)

2.1.3.1 Jenis jenis bilirubin

Bilirubin di bagi menjadi dua, berdasarkan proses metabolismenya, dibedakan menjadi bilirubin direk (terkonjugasi) dan bilirubin indirek (tidak terkonjugasi). Bilirubin indirek merupakan bilirubin yang masih terikat dengan albumin dan belum mengalami proses konjugasi di hati, sehingga tidak larut dalam air dan tidak diekskresikan melalui urin. Sebaliknya, bilirubin direk adalah bilirubin yang telah mengalami konjugasi dengan asam glukuronat di dalam hati, tidak lagi berikatan dengan albumin, serta bersifat larut dalam air sehingga dapat diekskresikan melalui empedu dan dapat ditemukan dalam urin. (15) Sedangkan bilirubin total merupakan jumlah keseluruhan dalam serum yang terdiri atas bilirubin indirek *(unconjugated bilirubin)* dan bilirubin direk *(conjugated bilirubin).* Nilai ini mencerminkan keseluruhan proses produksi, metabolisme, dan ekskresi bilirubin dalam tubuh. (17)

2.1.3.2 Metabolisme Bilirubin

Proses pemecahan heme yang berasal terutama dari penghancuran eritrosit tua menghasilkan hasil akhir berupa bilirubin . Bilirubin yang terbentuk dari hasil

degradasi heme awalnya berada dalam bentuk bilirubin tidak terkonjugasi (bilirubin indirek). Bentuk ini bersifat tidak larut dalam air sehingga harus berikatan dengan albumin untuk dapat ditransportasikan melalui sirkulasi darah menuju hati. Setelah mencapai hati, bilirubin akan dilepaskan dari albumin dan diambil oleh hepatosit untuk kemudian mengalami proses konjugasi dengan asam glukuronat melalui kerja enzim *uridine diphosphate glucuronosyltransferase* 1A1 (UGT1A1). Proses tersebut menghasilkan bilirubin terkonjugasi (bilirubin direk) yang bersifat larut air. Bilirubin direk selanjutnya diekskresikan ke dalam empedu dan dialirkan ke usus. Di dalam usus, bilirubin dimetabolisme oleh bakteri menjadi urobilinogen dan sterkobilin. Sebagian besar metabolit ini dikeluarkan melalui feses, sedangkan sebagian kecil diserap kembali ke dalam sirkulasi enterohepatik dan diekskresikan melalui urin. Gangguan pada setiap tahapan metabolisme bilirubin, mulai dari pembentukan, transportasi, konjugasi, hingga ekskresinya, dapat menyebabkan akumulasi bilirubin dalam darah yang ditandai dengan peningkatan kadar bilirubin serum.[18] Oleh karena itu, pemeriksaan bilirubin total, yang merupakan gabungan kadar bilirubin direk dan indirek, banyak digunakan sebagai parameter untuk menilai gangguan metabolisme bilirubin, fungsi hati, serta berbagai penyakit hepatobilier.

2.1.4 Bilirubin Total

Pemeriksaan bilirubin total dilakukan untuk mengukur jumlah keseluruhan bilirubin yang terdapat dalam sirkulasi darah, yang terdiri atas bilirubin direk (terkonjugasi) dan bilirubin indirek (tidak terkonjugasi). Pemeriksaan ini digunakan sebagai salah satu parameter dalam evaluasi metabolisme bilirubin, fungsi hati, serta gangguan pada sistem hepatobilier. Sampel yang dapat digunakan untuk pemeriksaan bilirubin total meliputi serum, plasma heparin, dan plasma EDTA. Serum diperoleh dari darah yang telah mengalami proses pembekuan kemudian disentrifugasi, sedangkan plasma diperoleh dari darah yang ditambahkan antikoagulan sebelum dilakukan sentrifugasi. Dalam praktik laboratorium, serum merupakan sampel yang paling sering digunakan untuk pemeriksaan bilirubin total. Setelah pengambilan darah vena, sampel diproses untuk memperoleh serum atau plasma yang selanjutnya dianalisis menggunakan berbagai metode pemeriksaan,

dengan metode diazo masih dianggap sebagai metode baku *(gold standard)*. Karena bilirubin bersifat fotosensitif, sampel harus terlindung dari paparan cahaya dan diperiksa sesegera mungkin, sebab paparan cahaya yang berlebihan dapat menyebabkan penurunan kadar bilirubin sehingga memengaruhi hasil pemeriksaan. (19)

2.1.4.1 Nilai rujukan bilirubin total

Nilai rujukan bilirubin total berbeda menurut usia. Pada orang dewasa, kadar bilirubin total normal berkisar ≤ 1,4 mg/dL . Pada bayi baru lahir dan anak-anak, nilai bilirubin total cenderung lebih bervariasi dan umumnya lebih tinggi dibandingkan orang dewasa karena adanya perbedaan fisiologis dalam metabolisme bilirubin. Oleh karena itu, interpretasi hasil pemeriksaan bilirubin total harus disesuaikan dengan kelompok usia pasien. (20)

2.1.4.2 Faktor yang mempengaruhi kadar bilirubin total

Kadar bilirubin total dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor yang secara umum dibagi menjadi faktor dari luar (pra-analitik) dan faktor dari dalam. Faktor dari luar meliputi paparan cahaya dan suhu penyimpanan sampel. Bilirubin yang terpapar cahaya dapat mengalami oksidasi menjadi biliverdin sehingga menyebabkan penurunan kadar bilirubin yang terukur. Selain itu, suhu penyimpanan yang tidak sesuai dapat memengaruhi stabilitas bilirubin dalam sampel. Oleh karena itu, sampel bilirubin sebaiknya terlindung dari cahaya dan disimpan pada suhu yang sesuai untuk mempertahankan kualitas pemeriksaan. (21)

Faktor dari dalam meliputi kondisi spesimen dan faktor biologis pasien. Sampel yang mengalami hemolisis dapat memengaruhi hasil pemeriksaan bilirubin karena mengganggu reaksi pengukuran laboratorium.(22) Selain itu, sampel lipemik dapat mengganggu pembacaan spektrofotometri sehingga berpotensi memengaruhi hasil pemeriksaan.(23) Obat-obatan tertentu seperti obat obatan anti tuberkulosis (OAT) rifampisin dan isoniazid dapat menimbulkan peningkatan kadar bilirubin total. (24) Oleh karena itu, riwayat penggunaan obat perlu diperhatikan dalam interpretasi kadar bilirubin total. Oleh karena itu, pengendalian faktor-faktor tersebut diperlukan untuk memperoleh hasil pemeriksaan bilirubin total yang akurat dan dapat dipercaya.

2.1.5 Hubungan Kadar Bilirubin Total dengan ikterus pada penyakit Hati

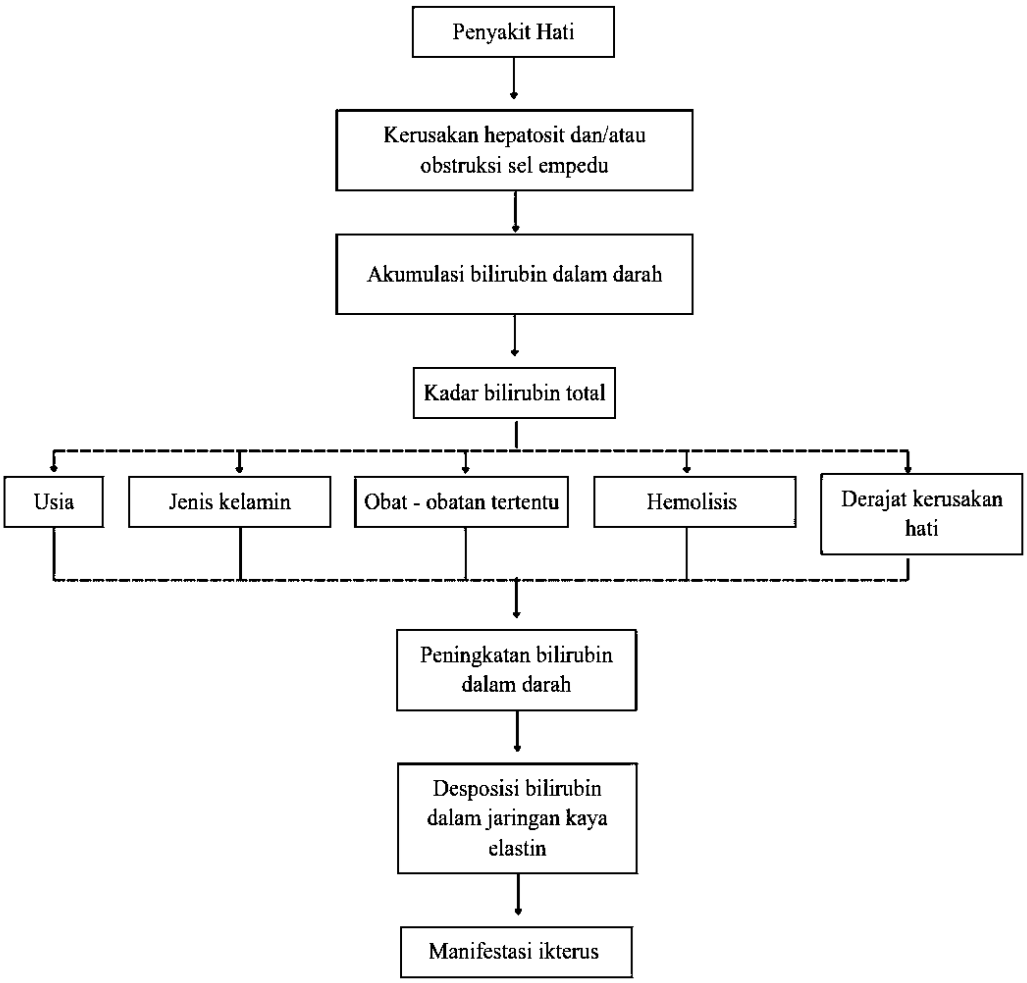
Peningkatan kadar bilirubin total dalam darah mempunyai peran penting dalam timbulnya manifestasi ikterus. Akumulasi bilirubin pada jaringan, terutama sklera dan kulit, menyebabkan munculnya perubahan warna kuning yang menjadi tanda ciri khas ikterus. Penelitian oleh Kazankov dkk. (2023) pada 46 pasien sirosis dekompensata menunjukkan bahwa memang peningkatan kadar bilirubin serum berkorelasi sangat kuat dengan manifestasi ikterus pada sklera. Temuan tersebut mendukung bahwa kadar bilirubin merupakan parameter penting yang berkaitan dengan munculnya manifestasi ikterus pada penyakit hati.[25] Namun, Ruiz et al. (1997) melaporkan bahwa ikterus tidak selalu dapat dikenali melalui pemeriksaan fisik, bahkan pada pasien dengan kadar bilirubin yang telah melebihi 3 mg/dL. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa penilaian klinis ikterus masih memiliki keterbatasan. Hingga saat ini, penelitian yang secara khusus mengevaluasi hubungan kadar bilirubin total dengan manifestasi ikterus berdasarkan pemeriksaan klinis pada pasien penyakit hati dewasa masih terbatas, sehingga penelitian ini perlu dilakukan.[26]

2.2 Ringkasan pustaka

Tabel 1. Ringkasan Pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Cut Mauliana, *et al*. [27]	Banda Aceh, Indonesia	Potong silang	30 Neonatus ikterus	Bilirubin serum total dan bilirubin transkutan	Jan – Maret 2023	menunjukkan bahwa kadar bilirubin total berkaitan dengan manifestasi ikterus klinis pada neonatus.
Kazankov K, *et al.*[25]	Inggris 2023	Studi observasional prospektif	46 pasien dewasa dengan sirosis dekompensata dan ikterus	Hubungan Scleral Color Value (SCV) dengan kadar bilirubin serum	-	Terdapat korelasi yang sangat kuat antara SCV dan kadar bilirubin serum ($r = 0,90$; $p < 0,001$). Semakin tinggi kadar bilirubin serum, semakin jelas manifestasi ikterus pada sklera.
Moyer *et al.*.[28]	Ruang perawatan bayi baru lahir di rumah sakit umum perkotaan	Observasional	Neonatus dengan Ikterus	Penilaian klinis ikterus dibandingkan kadar bilirubin serum aktual.	-	Hasil menunjukkan pemeriksaan visual saja tidak cukup akurat untuk memperkirakan kadar bilirubin yang sebenarnya.
Ruiz MA *et al.* [26]	Amerika Serikat 1997	Observasional, double-blind survey	62 pemeriksa medis yang menilai 6 pasien	Deteksi klinis ikterus sklera dibandingkan kadar bilirubin serum	-	Ikterus tidak selalu terdeteksi secara klinis meskipun kadar bilirubin telah melebihi ambang munculnya ikterus (>3 mg/dL), sehingga pemeriksaan fisik saja belum cukup menggambarkan kadar bilirubin serum secara akurat.

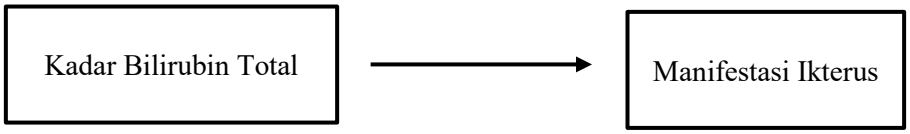
2.3 Kerangka teori



Gambar 1. Kerangka Teori

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

3.2 Variabel penelitian

3.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas adalah variabel yang mempengaruhi atau menjadi sebab perubahan atau timbulnya variabel terikat. Variabel bebas dari penelitian ini adalah kadar bilirubin total.

3.2.3 Variabel Tergantung

Variabel terikat adalah variabel yang dipengaruhi atau yang menjadi akibat karena adanya variabel bebas. Variabel terikat dari penelitian ini adalah manifestasi ikterus.

3.3. Definisi operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Manifestasi Ikterus	Ikterus merupakan manifestasi klinis yang ditandai dengan perubahan warna kekuningan pada sklera, kulit, dan mukosa akibat peningkatan kadar bilirubin dalam plasma.	Data diperoleh dari catatan pemeriksaan fisik dengan temuan awal manifestasi ikterus pada rekam medis pasien	Rekam medis	1. Terdapat Ikterus 2. Tidak terdapat ikterus	Nominal	Arakelyan HS, 2021.
Kadar Bilirubin Total	Kadar bilirubin total serum merupakan jumlah keseluruhan bilirubin yang terdiri dari bilirubin terkonjugasi (bilirubin direk) dan bilirubin tidak terkonjugasi (bilirubin indirek). Dengan kadar normal bilirubin total pada dewasa ≤ 1,4 mg/dL[20]	Hasil pemeriksaan darah di laboratorium pada rekam medik	Rekam medis	1. ≤ 1,4 mg/dL = normal 2. > 1,4 mg/dL = Tinggi	Nominal	Aji SP *et al.,* 2021

Usia	Lama hidup pasien sejak lahri hingga waktu penelitian yang tercatat pada rekam medis dan dihitung dalam tahun	Data diperoleh dari rekam medik pasien	Rekam medis	1. Dewasa ordinal awal = 18-40 tahun 2. Dewasa madya = 41-60 tahun	Ordinal	Demur DRDN.
Jenis Kelamin	Karakteristik biologis khas pada manusia yang membedakan laki-laki dan perempuan	Data diperoleh dari rekam medik pasien	Rekam medis	1. Laki laki 2. Perempuan	Nominal	WHO 2021

BAB IV
METODE

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan desain *cross-sectional* dengan pendekatan observasional analitik yang dinilai berdasarkan pengukuran kadar bilirubin total dan manifestasi ikterus yang dilakukan pada waktu yang sama melalui data rekam medis pasien dengan penyakit hati di RS X. Desain cross-sectional digunakan untuk mengetahui hubungan antara kadar bilirubin total dengan manifetasi ikterus pada pasien penyakit hati.

4.2 Lokasi dan waktu

Penelitian akan dilakukan di Rumah Sakit X pada bulan X tahun X

4.3 Populasi dan subjek

4.3.1 Populasi

4.3.1.1 Populasi target

Populasi target dari penelitian ini adalah seluruh pasien dengan penyakit hati.

4.3.1.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau dari penelitian ini adalah pasien dengan penyakit hati yang menjalani pemeriksaan kadar bilirubin total di RS X pada bulan X tahun X

4.3.2 Sampel

Penelitian ini menggunakan sampel yang diambil dari data rekam medik pasien penyakit hati di RS X yang telah di seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

4.3.3 Kriteria pemilihan sampel

4.3.3.1 Kriteria inklusi

1. Rekam medik pasien penyakit hati dengan usia 18 – 59 tahun.
2. Rekam medik pasien penyakit hati dengan temuan awal ikterik intrahepatik pada rekam medik.
3. Rekam medik pasien penyakit hati yang memiliki hasil pemeriksaan kadar bilirubin total.
4. Rekam medik pasien penyakit hati yang memiliki data pemeriksaan klinis awal terkait manifestasi ikterus (pada sklera atau kulit).

5. Rekam medik pasien lengkap dan dapat diakses untuk kepentingan penelitian.

4.3.3.2 Kriteria eksklusi

1. Pasien dengan ikterik pre-hepatik dan post hepatik.
2. Pasien dengan data laboratorium yang tidak tercatat atau tidak terbaca dengan jelas.
3. Pasien dengan riwayat penyakit lain yang dapat menyebabkan peningkatan bilirubin tanpa terkait penyakit hati.
4. Pasien dengan riwayat meminum obat obatan yang berpotensi menyebabkan peningkatan kadar bilirubin tanpa terkait penyakit hati.
5. Pasien dengan hemolisis berat.

4.3.4 Perhitungan jumlah sampel

Rumus populasi infinit:

$$n0 = \frac{Z^2 \times P \times Q}{d^2}$$

Keterangan:

n0 = Jumlah sampel minimal

Z = 1,96 (tingkat kepercayaan 95%)

P = Prevalensi penyakit hati di Indonesia intrahepatik 35% (Aditya *et al.,* 2013)

Q = 1 – P

d = Tingkat kepercayaan yang ditetapkan (0,05)

Populasi infinit:

$$n0 = \frac{Z^2 \times P \times Q}{d^2}$$

$$n0 = \frac{1{,}96^2 \times 0{,}35 \times (1 - 0{,}35)}{0{,}05^2}$$

$$n0 = \frac{3{,}8416 \times 0{,}35 \times 0{,}65}{0{,}0025}$$

$$n0 = \frac{0{,}873964}{0{,}0025}$$

$$n0 = 349{,}59 \approx 350$$

Rumus populasi finit:

$$n = \frac{n0}{1 + \frac{n0 - 1}{N}}$$

Populasi finit:

$$n = \frac{n0}{1 + \frac{n0 - 1}{N}}$$

$$n = \frac{350}{1 + \frac{350 - 1}{450}}$$

$$n = \frac{350}{1 + 0{,}7756}$$

$$n = \frac{350}{1{,}7756}$$

$$n = 197{,}12 \approx 197$$

Perkiraan drop out:

$n = 197 + 15\%$

$n = 226$

4.3.5 Teknik pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini menggunakan teknik *consecutive non-random sampling* dengan memasukkan seluruh subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi secara berurutan hingga jumlah sampel yang dibutuhkan tercapai.

4.4 Bahan dan instrumen

Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien penyakit hati di RS X. Data yang dikumpulkan meliputi kadar bilirubin total hasil pemeriksaan laboratorium dan manifestasi ikterus yang ditentukan berdasarkan temuan pemeriksaan fisik awal (sklera ikterik dan/atau kulit ikterik) sebagaimana tercatat

secara lengkap dalam rekam medis pasien.

4.5 Alur kerja penelitian

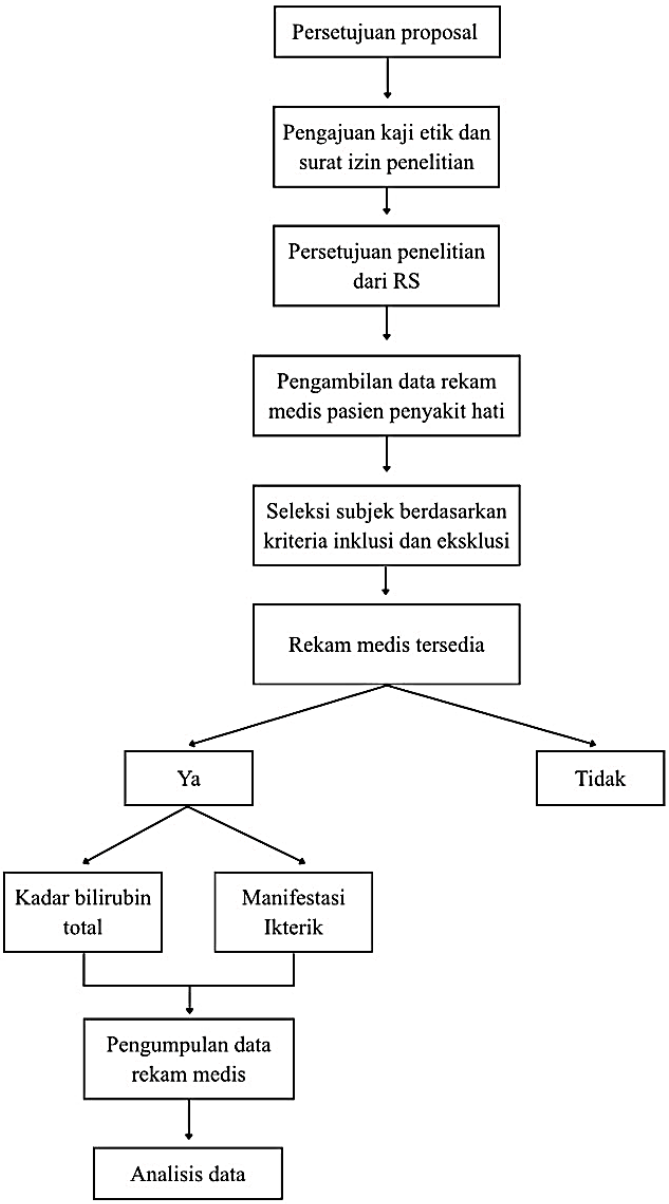
4.5.1 Analisis univariat

Analisis univariat dilakukan untuk menggambarkan karakteristik dari setiap variabel penelitian, yaitu manifestasi ikterus dan kadar bilirubin total. Data yang dikumpulkan meliputi karakteristik subjek penelitian, yaitu usia dan jenis kelamin, serta variabel penelitian berupa kadar bilirubin total dan manifestasi ikterus yang selanjutnya akan dianalisis secara univariat untuk menggambarkan distribusi masing-masing variabel.

4.5.2 Analisi bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar bilirubin total dengan manifestasi ikterus pada pasien penyakit hati. Kadar bilirubin total terlebih dahulu dikategorikan berdasarkan nilai rujukan yang telah ditetapkan, kemudian dianalisis bersama manifestasi ikterus yang juga merupakan variabel kategorik. Hubungan antara kedua variabel tersebut dianalisis menggunakan **uji *Chi-square***. Apabila terdapat sel dengan nilai *expected count* <5 pada lebih dari 20% sel, maka digunakan **uji *Fisher's Exact*** sebagai uji alternatif. Nilai $p<0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Seluruh analisis data dilakukan menggunakan program ***Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)***.

4.5 Alur kerja penelitian



Gambar 3. Alur kerja

4.6 Etika penelitian

Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan dari tim penguji skripsi dengan judul “Hubungan Kadar Bilirubin Total dengan Manifestasi Ikterus pada Pasien Penyakit Hati”. Penelitian ini akan dilakukan setelah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti Jakarta.

4.7 Penjadwalan penelitian

Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	2026												2027	
	Jan	Feb	Mar	Apr	Mei	Jun	Jul	Ags	Sep	Okt	Nov	Des	Jan	Feb
Pemilihan judul	■													
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**		■												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**		■												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**		■												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**		■												
Ujian Proposal						■								
Penelitian									■	■	■			
Penyusunan dan penyelesaian BAB V **(Pembahasan)**												■		
Penyusunan dan penyelesaian BAB VI **(Kesimpulan dan saran)**												■		
Persiapan ujian skripsi													■	
Penyusunan manuskrip publikasi E-jurnal														■

DAFTAR PUSTAKA

1. Gan C, Yuan Y, Shen H, et al. Liver diseases: epidemiology, causes, trends and predictions. Signal Transduct Target Ther. 2025;10(1):33. doi:10.1038/s41392-024-02072-z.
2. Ramírez-Mejía MM, Castillo-Castañeda SM, Pal SC, Qi X, Méndez-Sánchez N. The multifaceted role of bilirubin in liver disease: a literature review. J Clin Transl Hepatol. 2024;12(11):939-948. doi:10.14218/JCTH.2024.00156.
3. Krstic MN, Jovanovic I, et al. Jaundice as a diagnostic and therapeutic problem: a general practitioner's approach. Dig Dis. 2022;40(3):362-369. doi:10.1159/000517301.
4. Guerra Ruiz AR, Crespo J, López Martínez RM, Iruzubieta P, Casals Mercadal G, Lalana Garcés M, et al. Measurement and clinical usefulness of bilirubin in liver disease. Adv Lab Med. 2021;2(3):352-372. doi:10.1515/almed-2021-0047.
5. Doumbia K. Epidemiological and diagnostic profile of jaundice in adults at Gabriel Touré University Hospital, Mali. Asian J Res Rep Hepatol. 2025;7(1):113-120. doi:10.9734/AJRRHE/2025/V7I156.
6. Fajrian FM. Enzim transferase dengan bilirubin total penderita ikterus obstruktif. J Ilm Kesehat Sandi Husada. 2020;11(1):291-296. doi:10.35816/jiskh.v11i1.240.
7. Muliana C, Firmansyah I, Amna EY, Haris S, Yusuf S, Akbar Z. Hubungan kadar bilirubin transkutan dengan bilirubin serum total pada ikterus neonatorum di Rumah Sakit Umum dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Syntax Lit J Ilm Indones. 2024;9(11). doi:10.36418/syntax-literate.v9i11.52280.
8. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. J Hepatol. 2023;79(2):516-537. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.017.
9. Hora S, Wuestefeld T. Liver injury and regeneration: current understanding, new approaches, and future perspectives. Cells. 2023;12(2):139. doi:10.3390/cells12020139.
10. Dooley JS, Lok ASF, Garcia-Tsao G, Pinzani M, editors. Sherlock's diseases of the liver and biliary system. 14th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2024.
11. Herta T, Beuers U. A historical review of jaundice: May the golden oriole live forever. Clin Liver Dis (Hoboken). 2022;20(Suppl 1):45-56. doi:10.1002/cld.1267.
12. Khan RS, Houlihan DD, Newsome PN. Investigation of jaundice. Medicine (Abingdon). 2023;51(7):436-441. doi:10.1016/j.mpmed.2023.04.005.
13. Sari TDL, Maria L, Maulidia R. Analisa faktor yang mempengaruhi kejadian ikterik pada neonatus. J Akad Baiturrahim Jambi. 2023;12(2):344-350. doi:10.36565/jab.v12i2.679.
14. Kumbhar S, Musale M, Jamsa A. Bilirubin metabolism: delving into the cellular and molecular mechanisms to predict complications. Egypt J Intern Med. 2024;36:34. doi:10.1186/s43162-024-00298-5.
15. Kumari K, Pahuja SK, Kumar S. An evolution of bilirubin physiology and analysis. Curr Signal Transduct Ther. 2023;18(2). doi:10.2174/1574362418666230216152920.

16. Kennelly PJ, Botham KM, McGuinness OP, Rodwell VW, Weil PA, editors. Harper's illustrated biochemistry. 32nd ed. New York: McGraw Hill; 2023.
17. Kesuma S, Rodiyah S, Saputri MJ. Evaluasi pemeriksaan bilirubin total menggunakan model specimen insignificant dan mild hemolysis. Gema Kesehatan. 2023;15(2):141. doi:10.47539/gk.v15i2.428.
18. Kalakonda A, Jenkins BA, John S. Physiology, bilirubin [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan. Tersedia pada: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470290/. Diakses 10 Juni 2026.
19. Suwandi E, Djohan H. Hasil pemeriksaan bilirubin total pada sampel serum dan plasma EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid). J Lab Khatulistiwa. 2022;6(1):75-76.
20. Aji SP, Arania R, Maharyunu E. Hubungan usia, jenis kelamin, dan kadar bilirubin dengan kolelitiasis. J Wacana Kesehat. 2021;5(2):584-585.
21. Fadhilah F. Pengaruh lamanya pencahayaan terhadap kadar bilirubin total metode kolorimetric diazo. Klin Sains J Anal Kesehat. 2019;7(1):2-3. doi:10.36341/klinikal.
22. Lippi G, Cadamuro J, von Meyer A, Simundic AM. Practical recommendations for managing hemolyzed samples in clinical chemistry testing. Clin Chem Lab Med. 2018;56(5):718-727. doi:10.1515/cclm-2017-1104.
23. Nikolac Gabaj N, Miler M, Vrtaric A, Hemar M, Filipi P, Kocijancic M, et al. Precision, accuracy and comparability of serum indices measurements on different clinical chemistry analyzers. Clin Chem Lab Med. 2018;56(5):776-788. doi:10.1515/cclm-2017-0651.
24. Kurniasih KI, Fauziah, Ratna US. Hepatoprotective potential of *Euphorbia heterophylla* L. leaf extract in reducing bilirubin levels in Wistar rats induced with INH and rifampicin. J Pharm Sci. 2025;8(1):412-419. doi:10.36490/journal-jps.com.
25. Kazankov K, Nixon-Hill M, Kumar R, Amin A, Alabsawy E, Chikhlia A, et al. A novel smartphone scleral-image based tool for assessing jaundice in decompensated cirrhosis patients. J Gastroenterol Hepatol. 2023;38(2):330-336. doi:10.1111/jgh.16093.
26. Ruiz MA, Saab S, Rickman LS. The clinical detection of scleral icterus: observations of multiple examiners. Mil Med. 1997;162(8):560-563.
27. Muliana C, Firmansyah I, Amna EY, Haris S, Yusuf S, Akbar Z. Hubungan kadar bilirubin transkutan dengan bilirubin serum total pada ikterus neonatorum di Rumah Sakit Umum dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Syntax Lit. 2024;9(11):6537-6543. doi:10.36418/syntax-literate.v9i11.52280.
28. Moyer VA, Ahn C, Sneed S. Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154(4):391-394. doi:10.1001/archpedi.154.4.391.

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy table*

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Subjek

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia		
18 – 40 tahun		
41 – 60 tahun		
Jenis Kelamin		
Laki-laki		
Perempuan		
Total		100

Keterangan: Menunjukkan distribusi karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia dan jenis kelamin.

Tabel 2. Distribusi Manifestasi Ikterus pada Pasien Penyakit Hati

Manifestasi Ikterus	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Terdapat ikterus		
Tidak terdapat ikterus		
Total		100

Keterangan: Menunjukkan distribusi manifestasi ikterus pada pasien penyakit hati yang menjadi subjek penelitian.

Tabel 3. Distribusi Kadar Bilirubin Total pada pasien Penyakit Hati

Karakteristik	Frekuensi (n)	Presentase (%)
≤ 1,4 mg/dL (Normal)		
> 1,4 mg/dL (Meningkat)		
Total		

Keterangan:

Tabel 4. Hubungan Kadar Bilirubin Total dengan Manifestasi Ikterus pada Pasien

Penyakit Hati

Manifestasi ikterus	Ikterus (+) n (%)	Ikterus (-) n (%)	Total n (%)	p-value
Terdapat ikterus				
Tidak terdapat ikterus				
Total			100	

Keterangan: Analisis hubungan kadar bilirubin total dengan manifestasi ikterus dilakukan menggunakan uji Chi-square.

Lampiran 2. Tabel Lembar Pengumpulan Data Penelitian

No	Kode Sampel	Usia (tahun)	Kelompok Usia	JK (1/2)	Diagnosis Penyakit Hati	Bilirubin Total (mg/dL)	Kategori Bilirubin (0/1)	Ikterus (0/1)
1								
2								
3								
4								
5								
…								

Keterangan:

JK (Jenis Kelamin):
1 = Laki-laki
2 = Perempuan

Kategori Bilirubin Total:
0 = ≤ 1,4 mg/dL (Normal)
1 = > 1,4 mg/dL (Meningkat)

Ikterus:
0 = Tidak terdapat ikterus
1 = Terdapat ikterus

Kelompok Usia:
1 = 18–40 tahun
2 = 41–60 tahun
3 = >60 tahun