

**PENETAPAN NILAI RUJUKAN  
PARAMETER KIMIA KLINIK  
FUNGSI HATI (AST DAN ALT)**

Phey Liana  
Olivia  
Soilia Fertilita



**Unsri  
Press**

**PENETAPAN NILAI RUJUKAN  
PARAMETER KIMIA KLINIK  
FUNGSI HATI (AST DAN ALT)**

**Penulis**

Phey Liana

Olivia

Soilia Fertilita

**Editor**

Desi Oktariana

Dwi Handayani

Tungki Pratama Umar



## **PENETAPAN NILAI RUJUKAN PARAMETER KIMIA KLINIK FUNGSI HATI (AST DAN ALT)**

Phey Liana, Olivia, Soilia Fertilita

UPT. Penerbit dan Percetakan  
Universitas Sriwijaya 2022  
Kampus Unsri Palembang  
Jalan Srijaya Negara, Bukit Besar Palembang 30139  
Telp.0711-360969  
Email : [unsri.press@yahoo.com](mailto:unsri.press@yahoo.com), [penerbitunsri@gmail.com](mailto:penerbitunsri@gmail.com)  
Website : [www.Unsri.Unsripress.ac.id](http://www.Unsri.Unsripress.ac.id)

Anggota APPTI No.005.140.1.6.2021  
Anggota IKAPI No. 001/SMS/96

viii + 54            halaman : 16 x 24 cm

Hak cipta dilindungi undang-undang  
Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfoto, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari penerbit.

Hak Terbit Pada Unsri Press

**ISBN : 978-623-399-072-1**

## PRAKATA

Ilmu kedokteran terus mengalami perkembangan, termasuk pada metode diagnostik yang menggunakan peranan laboratorium klinik. Pemeriksaan kimia klinik adalah salah satu komponen yang sering dimintakan oleh klinisi baik untuk diagnosis, penentuan dan pemantauan terapi hingga penilaian prognosis pasien.

Pemeriksaan kimia klinik memiliki kepentingan yang besar, dan dapat meliputi berbagai organ di dalam tubuh manusia, antara lain pada ginjal, jantung, dan hati. Selain penggunaan instrumen (saat ini umumnya menggunakan *automatic analyzer*), reagen dan metode yang tepat, penentuan nilai rujukan laboratorium pada tiap pemeriksaan haruslah tepat dan dapat menggambarkan perbedaan yang jelas antara kondisi sehat dan sakit pada organ target.

Walaupun nilai rujukan telah diujikan oleh tiap pembuat alat uji laboratorium, nyatanya nilai tersebut sering tidak representatif terhadap populasi spesifik yang diujikan. Berdasarkan perspektif Indonesia, perbedaan ras dan kebiasaan yang dimiliki dibandingkan negara tempat produsen alat penganalisis kimia tentunya dapat mengakibatkan perbedaan antar nilai uji dan interpretasinya. Melalui hal tersebut, penulis melaksanakan penulisan buku “Penetapan Nilai Rujukan Parameter Kimia Klinik Fungsi Hati (AST dan ALT) di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.” Buku ini bertujuan untuk menggambarkan hasil nilai rujukan yang spesifik pada populasi sehat di Sumatera Selatan, termasuk berbagai teknik analisis yang mendasari penentuan nilai rujukan tersebut.

Segala hal yang dikerjakan oleh manusia pasti memiliki celah dan kekurangan, baik yang sengaja maupun tidak disengaja. Berdasarkan hal tersebut, penulis selalu menerima kritik dan saran yang membangun dan semata-mata bertujuan untuk memberikan perbaikan di masa depan.

Penulis berharap buku monograf penelitian ini dapat memberikan manfaat dan menjadi referensi terutama bagi para civitas akademika dan/atau peneliti yang berkecimpung terutama di bidang

ilmu patologi klinik pada khususnya dan kedokteran secara umum. Tidak lupa pula penulis menyampaikan ucapan terima kasih pada semua pihak yang telah membantu dalam proses pembuatan buku ini.

Palembang, April 2022

TTD

Penulis

## DAFTAR SINGKATAN

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| ALP                           | : Alkalin Fosfatase                                  |
| ALT                           | : Alanin Aminotransferase                            |
| AST                           | : Aspartat Aminotransferase                          |
| BUN                           | : <i>Blood Urea Nitrogen</i>                         |
| CK                            | : Kreatinin Kinase                                   |
| CRP                           | : C-Reaktif Protein                                  |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | : Hidrogen Peroksida                                 |
| HbA1c                         | : Hemoglobin A1c                                     |
| LD                            | : Laktat Dehidrogenase                               |
| MDH                           | : Malat Dehidrogenase                                |
| NAD                           | : <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>           |
| NADH                          | : <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i> Tereduksi |
| SPSS                          | : <i>Statistical Package for Social Science</i>      |
| TBHB                          | : 2,4,6-tribromo-3-asam hidroksibenzoat              |

# DAFTAR ISI

|  |      |
|--|------|
| PRAKATA  | iii  |
| DAFTAR SINGKATAN   | v    |
| DAFTAR ISI   | vi   |
| DAFTAR TABEL   | vii  |
| DAFTAR GAMBAR  | viii |
| <br>   |      |
| BAB I. PENDAHULUAN   | 1    |
| <br>   |      |
| BAB II. PEMERIKSAAN KIMIA KLINIK   | 6    |
| 2.1. Definisi  | 6    |
| 2.2. Fungsi dan Tujuan   | 7    |
| 2.3. Analit  | 8    |
| BAB III. PEMERIKSAAN FUNGSI HATI   | 11   |
| 3.1. Jenis dan Tujuan  | 11   |
| 3.2. Aspartat Aminotransferase (AST)   | 11   |
| 3.3. Alanin Aminotransferase (ALT)   | 13   |
| BAB IV. NILAI RUJUKAN  | 17   |
| 4.1. Definisi  | 17   |
| 4.2. Langkah Pembuatan Nilai Rujukan   | 18   |
| 4.3. Penentuan Individu Referensi  | 19   |
| 4.4. Gambaran Nilai Rujukan AST dan ALT dari Berbagai Studi  | 21   |
| BAB V. PENETAPAN NILAI RUJUKAN AST DAN ALT   | 25   |
| 5.1. Metode Penetapan Nilai Rujukan AST dan ALT  | 25   |
| 5.2. Distribusi Hasil Pemeriksaan Spesimen (Meliputi Nilai AST dan ALT) berdasarkan Jenis Kelamin, Usia dan Indeks Massa Tubuh | 31   |
| 5.3. Perbandingan Hasil Pemeriksaan AST dan ALT berdasarkan Jenis Kelamin  | 34   |
| 5.4. Kesimpulan dan Saran  | 41   |
| DAFTAR PUSTAKA   | 42   |
| LAMPIRAN   | 50   |

## DAFTAR TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabel 1. Analit Umum Dalam Laboratorium Kimia Klinik                             | 10 |
| Tabel 2. Contoh Kriteria Eksklusi dan Partisi                                    | 21 |
| Tabel 3. Distribusi Data Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, dan Indeks Massa Tubuh | 31 |
| Tabel 4. Hasil Uji Kolmogorov-Smirnov dan Distribusi Nilai AST dan ALT           | 33 |
| Tabel 5. Hasil Uji Komparatif dan Kesimpulan Nilai Rujukan AST dan ALT           | 34 |
| Tabel 6. Perbandingan Nilai Rujukan Studi Parameter Fungsi Hati                  | 39 |



## **DAFTAR GAMBAR**

GAMBAR 1. Alur kerja

30

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

Dalam ilmu kedokteran, penegakan diagnosis adalah salah satu komponen dasar yang sangat penting untuk pengambilan keputusan klinis, terutama terkait penatalaksanaan penyakit dan pencegahan perburukan kondisi pasien. Proses penegakan diagnosis tersebut terutama melibatkan komponen anamnesis dan pemeriksaan fisik (Cook & Décary, 2020). Namun demikian, seiring perkembangan yang ada, pemeriksaan laboratorium juga turut memegang peranan penting untuk memperoleh informasi medis yang tidak dapat diperoleh jika hanya didasarkan pada pemeriksaan fisik (Michael-Titus et al., 2010). Pemeriksaan penunjang tersebut umumnya dilakukan pada laboratorium patologi klinik, dengan tujuan pemeriksaan terutama dalam kategori pemeriksaan kimia klinik, hematologi, urinalisis dan skrining hemostasis (Kappelmayer & Tóth, 2016).

Pemeriksaan kimia klinik adalah pemeriksaan yang bertujuan untuk menentukan jumlah substansi biologi penting (analit) pada cairan tubuh, salah satunya darah (Reed, 2020). Pemeriksaan kimia klinik yang rutin dilakukan adalah analisis kadar glukosa dan Hemoglobin A1c (HbA1c), pemeriksaan fungsi ginjal, maupun fungsi hati (Larson, 2017). Pemeriksaan fungsi ginjal dapat berupa pemeriksaan kadar asam urat, kreatinin, dan urea, sedangkan pemeriksaan fungsi hati dapat berupa pemeriksaan kadar aspartat aminotransferase (AST) dan alanin aminotransferase (ALT) (Cheneke

et al., 2018). Pemeriksaan ini dapat mendeteksi kelainan pada organ terkait, walaupun tidak selalu menunjukkan kerusakan atau cedera organ secara langsung.

Nilai rujukan parameter kimia klinik merupakan suatu komponen pendukung untuk membantu menentukan pengambilan keputusan klinis yang membedakan individu sehat dan sakit. Hasil pemeriksaan tersebut kemudian dibandingkan dengan nilai rujukan yang berlaku pada laboratorium setempat, sehingga dapat dilakukan pengambilan keputusan terkait status kesehatan pasien dalam diagnosis, terapi dan pemantauan (Abebe et al., 2018). Karena interpretasi hasil laboratorium didapatkan melalui perbandingan dengan nilai rujukan yang berlaku tersebut, kualitas dan ketepatan nilai rujukan untuk menyasar suatu populasi berperan penting dalam menyokong kualitas hasil interpretasi (Martinez-Sanchez et al., 2021).

Laboratorium klinis seringkali menggunakan nilai rujukan yang ditetapkan oleh pabrik atau yang terdapat dalam buku teks (De Baetselier et al., 2016). Namun demikian, nilai rujukan tersebut seringkali kurang tepat untuk diterapkan pada populasi lokal. Hal ini karena nilai rujukan tersebut diujikan pada daerah tempat produksi alat, sehingga bersifat kurang representatif pada populasi tertentu (Mahato et al., 2018). Padahal, nilai rujukan ini dapat menunjukkan perbedaan pada berbagai subpopulasi akibat berbagai variasi faktor biologi tubuh berdasarkan kelompok etnis, jenis kelamin, usia, serta faktor teknis laboratorium seperti teknik pengumpulan sampel, alat analisis dan interpretasi hasil. Perbedaan hasil pengukuran laboratorium juga dapat disebabkan oleh faktor fisiologis yang

bermula sejak lahir seperti faktor imunologi bawaan, pubertas, kehamilan, menopause dan penuaan (*senescence*) (Sikaris, 2014). Meskipun tenaga kesehatan memahami pentingnya nilai rujukan yang bersifat spesifik pada populasi target, banyak laboratorium tidak mempunyai data komprehensif mengenai hal tersebut (Lo & Armbruster, 2012). Berdasarkan perbedaan yang telah disampaikan di atas, dan juga akibat adanya perbedaan instrumentasi, metodologi, reagen, dan populasi, setiap laboratorium klinis disarankan untuk mempunyai nilai rujukannya sendiri (Yadav, 2015).

Penelitian mengenai nilai rujukan ini pernah dilakukan sebelumnya pada berbagai populasi spesifik. Penelitian di Ethiopia, India, Iran dan Zimbabwemenunjukkan adanya perbedaan signifikan antara hasil pemeriksaan kimia klinik pada perempuan dibandingkan pada laki-laki pada populasi yang diteliti (Abebe et al., 2018; Das et al., 2014; Ghasemi et al., 2014; Samaneka et al., 2016). Sementara itu, hasil uji terdahulu juga menunjukkan bahwa variabilitas

Penelitian lainnya menunjukkan bahwa nilai rujukan pada setiap populasi dapat berbeda. Hal tersebut ditunjukkan pada suatu penelitian di Ethiopia yang menemukan kadar asam urat lebih rendah dibandingkan studi serupa di India, Uganda, dan Tanzania (Abebe et al., 2018). Sementara itu, studi lain yang juga dilaksanakan di Ethiopia menunjukkan bahwa nilai rujukan enzim hati (AST dan ALT) cenderung lebih tinggi dibandingkan nilai rujukan di Amerika Serikat (Mekonnen et al., 2017).

Penelitian mengenai nilai rujukan pemeriksaan kimia klinik, khususnya pemeriksaan fungsi hati, yaitu enzim AST dan ALT ini

diperlukan karena pemeriksaan parameter tersebut sering dilakukan di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Selain itu, adanya perbedaan nilai rujukan antar jenis kelamin dan populasi berdasarkan penelitian terdahulu, ditambah belum tersedianya data nilai rujukan parameter tersebut dengan alat analisis Abbott Architect c8000 yang spesifik pada populasi pasien di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang menambah kepentingan pelaksanaan penelitian ini. Melalui penelitian ini diharapkan dapat terjadi peningkatan kualitas proses diagnosis, penentuan tatalaksana, dan prognosis pasien untuk meningkatkan kualitas layanan pasien, khususnya di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Selain tujuan umum yang telah disampaikan, yaitu untuk mengetahui nilai rujukan AST dan ALT di RSUP Dr. Mohammad Hoesin, sejumlah tujuan yang bersifat khusus juga didapatkan pada penelitian ini. Tujuan khusus tersebut meliputi untuk mengetahui gambaran distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin, usia dan indeks massa tubuh serta mengetahui perbedaan nilai rujukan AST dan ALT berdasarkan kelompok jenis kelamin. Peneliti menetapkan hipotesis yaitu terdapat perbedaan nilai AST dan ALT berdasarkan jenis kelamin.

Melalui penelitian ini, diharapkan dapat tercapai berbagai manfaat. Manfaat tersebut baik secara teoritis (menjadi referensi dan bahan kajian mengenai nilai rujukan AST dan ALT), kebijakan (menjadi nilai rujukan AST dan ALT yang dapat diterapkan oleh para praktisi laboratorium di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang) maupun untuk subjek (dalam interpretasi hasil pemeriksaan AST dan

ALT guna menegakkan diagnosis penyakit, menentukan terapi dan prognosis pasien dengan tepat terutama di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang).

## **BAB II**

### **PEMERIKSAAN KIMIA KLINIK**

#### **2.1. Definisi**

Pemeriksaan kimia klinik didasari oleh penggunaan berbagai metode analisis dan instrumentasi yang bertujuan untuk menilai kadar penanda kimia tertentu dalam tubuh. Zat kimia (yang umumnya berupa substansi biologi, analit) tersebut diteliti dan dinilai berdasarkan situasi pasien, baik dalam keadaan normal maupun sakit. Selain itu, evaluasi juga dilaksanakan terhadap jenis dan konsentrasi racun dalam darah, serta kadar terapeutik obat (Reed, 2020). Pemeriksaan kimia klinik rutin meliputi pengecekan kadar profil lipid, glukosa darah, bilirubin, amilase, lipase, fungsi ginjal (*blood urea nitrogen* (BUN), asam urat, kreatinin), elektrolit (natrium, kalium, kalsium, fosfor, magnesium), fungsi hati (aspartat transaminase (AST), alanin transaminase/alanin aminotransferase (ALT), alkaline fosfatase, *gamma-glutamyl transferase* (GGT), protein total, albumin), kreatinin kinase, dan Hemoglobin A1c (HbA1c) (Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 43 Tahun 2013 Tentang Cara Penyelenggaraan Laboratorium Klinik Yang Baik, 2013; Larson, 2017).

Spesimen biologi yang umumnya dipergunakan untuk analisis kimia klinik cukup bervariasi, antara lain berupa darah, saliva, urine, maupun cairan pada rongga seperti di celah sinovial, pleura, perikardium, peritoneum), cairan serebrospinal, bahkan pada cairan amnion. Sejumlah spesimen tersebut dapat mengandung analit

biologis tertentu yang diinginkan, seperti glukosa dan protein. Namun demikian, perbedaan sifat fisik dan kimia turut mempengaruhi perbedaan deteksi dan kadar zat. Akibat hal tersebut, metode pengujian yang dirancang untuk penentuan analit dalam sampel berupa plasma darah tidak cocok untuk penentuan analit yang sama bila sampel yang digunakan berupa cairan lain. Dengan demikian, diperlukan validasi metode uji analisis cairan selain plasma darah atau serum setiap akan dilaksanakan pemeriksaan pada spesimen yang berbeda. Tujuannya adalah untuk mengetahui kesesuaian metode tertentu untuk proses analisis pada jenis sampel cairan yang digunakan (Reed, 2020).

Kualitas pemeriksaan kimia klinik harus dijaga karena sifatnya sangat penting untuk membantu diagnosis dan penilaian pasien secara keseluruhan. Dalam memenuhi upaya tersebut, metode pengukuran otomatis (*automated chemical analyzer*) yang dikombinasikan dengan sistem teknologi informasi mutakhir dapat diterapkan untuk mencapai tujuan tersebut. Proses tersebut dipertahankan melalui sistem manajemen kualitas laboratorium (*Quality Assurance/QA*) yang terdiri atas *Quality control* (QC) internal maupun *Quality Assurance* eksternal (Quartey et al., 2019).

## **2.2. Fungsi dan Tujuan**

Pemeriksaan kimia klinik berfungsi dalam proses analisis, baik secara kualitatif maupun kuantitatif dari kondisi patologi maupun fisiologi dalam tubuh. Pemeriksaan ini tidak hanya menjadi bagian dari proses diagnosis, tatalaksana, maupun kontrol dan pemantauan,



namun juga pada pencegahan penyakit. Kimia klinik bertanggung jawab dalam aplikasi konsep kimia, biologi molekuler, seluler serta metode untuk meningkatkan pemahaman serta evaluasi dari kondisi kesehatan individu secara umum (Durner, 2010).

### **2.3. Analit**

Pemeriksaan kimia klinik, seperti yang telah disampaikan sebelumnya, bertujuan untuk mengukur konsentrasi analit dalam sampel yang diujikan. Analit adalah zat atau konstituen kimia yang ditentukan dalam prosedur analitik, contohnya pada proses titrasi. Umumnya, zat ini berupa ion (garam dan mineral) yang memiliki peranan penting secara biologi, molekul organik kecil dan makromolekul yang biasanya protein (Reed, 2020). Analit adalah zat yang telah diketahui sifat kimia, fisik, dan lainnya (Budde, 2001). Contohnya, dalam pemeriksaan *immunoassay*, analit dapat berupa ligan atau pengikat, sedangkan dalam pengujian glukosa darah, analitnya adalah glukosa. Dalam kedokteran, analit sering mengacu pada jenis tes yang dilakukan pada pasien (Harvey, 2016).

Suatu analit (dalam kimia klinis lebih disukai disebut sebagai komponen) itu sendiri tidak dapat diukur, tetapi sifat analit yang dapat diukur adalah hal yang diujikan. Analisis sampel dengan metode analitik untuk mencari analit target dirancang dan dioptimalkan untuk menentukan analit target atau kelompok yang serupa dan terpisah. Jika analit target adalah kelompok yang beragam dengan sifat kimia dan fisik yang cukup berbeda, mereka dibagi menjadi subkelompok sesuai dengan properti serupa (Budde,

2001). Sebagai contoh, glukosa tidak dapat diukur (mungkin perlu pemeriksaan lanjutan), namun konsentrasi glukosa dapat diukur. Berdasarkan ilustrasi ini, glukosa merupakan komponen, sementara konsentrasi adalah jenis propertinya. Intinya, pada analisis kimia dilaksanakan pengenalan identitas, konsentrasi, atau sifat dari suatu analit (Harvey, 2016). Sejumlah analit utama yang rutin diujikan dalam analisis kimia klinik ditampilkan pada tabel 1.

*Tabel 1. Analit Umum Dalam Laboratorium Kimia Klinik*

| <b>Makromolekul</b>                | <b>Molekul Organik Kecil</b> | <b>Ion, Garam, dan Mineral</b> |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| <b>Enzim</b>                       | <b>Metabolit</b>             | Potasium                       |
| Lipase                             | Glukosa                      | Sodium                         |
| Amilase                            | Kolesterol                   | Klorida                        |
| Alanin Aminotransferase (ALT)      | Urea                         | Magnesium                      |
| Aspartat Aminotransferase (AST)    | Kreatinin                    | Fosfor                         |
| Alkalin Fosfatase (ALP)            | Trigliserida                 | Kalsium                        |
| Laktat Dehidrogenase (LDH)         | Amonia                       | Karbondioksida                 |
| Kreatinin Kinase (CK)              | Sistatin C                   | Timbal                         |
|                                    | Asam laktat                  | Besi                           |
|                                    | Bilirubin                    |                                |
| <b>Lipoprotein</b>                 | <b>Toksikologi</b>           |                                |
| HDL                                | Alkohol                      |                                |
| LDL                                | Salisilat                    |                                |
| Trigliserida                       | Asetaminofen                 |                                |
| <b>Penanda Diabetes</b>            | <b>Obat</b>                  |                                |
| Hemoglobin A1c (HbA1c)             | Vankomisin                   |                                |
| Glukosa                            | Teofilin                     |                                |
|                                    | Digoxin                      |                                |
|                                    | Fenitoin                     |                                |
| <b>Protein Transpor</b>            | Asam valproat                |                                |
| Albumin                            |                              |                                |
| Transferin                         | <b>Penyalahgunaan</b>        |                                |
| Haptoglobulin                      | <b>Obat</b>                  |                                |
| Feritin                            | Kokain                       |                                |
| Protein total                      | Barbiturat                   |                                |
| <i>Total Iron Binding Capacity</i> | Amfetamin                    |                                |
|                                    | Opiat                        |                                |
| <b>Protein Spesifik</b>            | Kanabinoid                   |                                |
| Imunoglobulin                      |                              |                                |
| Komplemen                          |                              |                                |
| <i>C-Reactive Protein (CRP)</i>    |                              |                                |

*Sumber:* (Lo & Armbruster, 2012; Reed, 2020; Teshome et al., 2021)

## **BAB III**

### **PEMERIKSAAN FUNGSI HATI**

#### **3.1. Jenis dan Tujuan**

Pemeriksaan fungsi hati ditujukan untuk menilai kemampuan hati dalam aktivitas sintesis protein (tergambar dari pemeriksaan albumin, globulin, faktor koagulasi) dan memetabolisme zat yang terdapat di dalam darah (yang dapat digambarkan dari pemeriksaan enzim-enzim hati seperti AST dan ALT) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011).

#### **3.2. Aspartat Aminotransferase (AST)**

Aspartat Aminotransferase (AST) merupakan suatu enzim dengan aktivitas metabolik tinggi yang ditemukan pada berbagai jaringan. Enzim ini bekerja untuk melaksanakan mengkatalisis reaksi transaminasi reversibel (Otto-Ślusarczyk et al., 2016). AST, seperti disampaikan sebelumnya, dapat ditemukan pada berbagai tempat, antara lain pada jantung, hati, pankreas, limfa, ginjal, otot rangka, otak, serta paru-paru. Pada kondisi patologis yang menimbulkan perubahan struktur maupun aktivitas organ, kerusakan bahkan kematian sel pada jaringan tersebut akan mengakibatkan pelepasan enzim tersebut ke dalam sistem sirkulasi (Gwaltney-Brant, 2016; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011). Karena enzim ini juga terdapat pada jaringan hepar, maka pemeriksaan AST dapat pula dipergunakan untuk menilai kelainan pada fungsi hati (Reed, 2020).

Kadar serum AST dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor yang meliputi usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, konsumsi alkohol, glukosa puasa, latihan fisik berat, pola makan, asupan nutrisi dan kebiasaan, kondisi status metabolik dan obat-obatan tertentu (seperti Asetaminofen/Parasetamol, ko-amoksisiklav, obat golongan statin/*3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors*, isoniazid, obat anti inflamasi nonsteroid, isoniazid, eritromisin, obat kontrasepsi oral serta obat epilepsi seperti fenitoin dan asam valproat) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011; Zhang et al., 2015). Kadar AST juga dipengaruhi faktor genetik dan lingkungan (Ndrepepa, 2021). Sebuah penelitian menyatakan bahwa kadar AST dijumpai lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita. Penyebab hal tersebut belum diketahui namun diperkirakan berhubungan dengan massa otot dan hormon seks (Poustchi et al., 2011). Selain itu, beberapa kondisi penyakit juga turut dikaitkan dengan peningkatan AST, seperti pada infark miokard, gagal jantung, penyakit hati, pankreatitis akut, anemia hemolitik akut, jejas ginjal akut, trauma dan luka bakar berat (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011; Reed, 2020). Sementara itu, kadar AST dapat mengalami penurunan oleh berbagai sebab seperti akibat defisiensi vitamin B6 yang biasanya ditemui pada lansia, pecandu alkohol, penderita ketoasidosis diabetikum, individu dengan penyakit ginjal serta pada kondisi inflamasi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011; Yazdi, 2021).

Dalam perspektif kimia klinik, pemeriksaan AST dilaksanakan berdasarkan metode NADH (dengan P-5'-P). Secara mekanisme yang

diketahui, AST mengkatalisasi transfer kelompok amino dari L-aspartat ke 2-oksoglutarat. Selanjutnya, dengan adanya piridoksal-5-fosfat, akan terbentuk asam oksaloasetat dan L-glutamat. Oksaloasetat, oleh adanya *nicotinamide adenine dinucleotide* tereduksi (NADH) dan malat dehidrogenase (MDH), mengalami proses reduksi menjadi L-malat. Dalam reaksi ini, NADH menjalani oksidasi menjadi *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD). Reaksi tersebut dipantau dengan mengukur nilai penurunan absorbansi yang dihasilkan pada 340 nm akibat oksidasi NADH menjadi NAD (Abbott, 2008b).

### **3.3. Alanin Aminotransferase (ALT)**

Alanin Aminotransferase (ALT) adalah enzim utama yang ditemukan di hati. Walaupun demikian, ALT juga dapat ditemukan pada berbagai organ lain seperti di otot jantung (miokardium), otot rangka, ginjal, pankreas, lien (*limpa/spleen*), otak, dan paru-paru. Bila dibandingkan dengan AST, ALT bersifat lebih spesifik dalam menunjukkan fungsi hati (Hsueh et al., 2011). Hal ini didasari data bahwa kadar ALT lebih banyak dijumpai di dalam hati dibandingkan pada jaringan otot jantung (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011). Sifatnya yang cukup spesifik ini menyebabkan ALT disukai dalam proses diagnosis penyakit atau kelainan pada hati serta dipergunakan untuk memantau lamanya pengobatan pada kondisi-kondisi seperti penyakit hepatic, sirosis postneurotik serta efek hepatotoksik obat yang dikonsumsi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011).

Enzim ini dapat dideteksi pada serum pada konsentrasi rendah. Peningkatan kadar enzim hati, termasuk ALT diperantarai oleh proses patologis yang menyebabkan kerusakan integritas membran hepatosit atau nekrosis pada jaringan hepar. Akibat proses tersebut, pemeriksaan pada serum akan menunjukkan kenaikan kadar ALT dan AST (Moriles & Azer, 2020).

Walaupun ALT, sebagaimana telah disampaikan sebelumnya, adalah molekul enzim yang spesifik terhadap kelainan hati, dibandingkan dengan enzim AST. Nyatanya kadar serum ALT dapat pula dipengaruhi oleh faktor non-hepatik, baik yang tidak dapat dimodifikasi (usia dan jenis kelamin) maupun oleh faktor yang dapat dimodifikasi (meliputi konsumsi alkohol, aktivitas fisik yang berat, indeks massa tubuh yang tinggi, pola makan dan kebiasaan tertentu (misal: tinggi lemak), kadar glukosa puasa pasien, nutrien yang dikonsumsi, status metabolik (disesuaikan dengan sindroma metabolik) serta obat-obatan yang dikonsumsi (terdapat setidaknya 181 obat dan 17 formulasi farmasi kombinasi yang menimbulkan hepatotoksisitas, dengan metotreksat, minosiklin, vankomisin, everolimus, isoniazid, dan tamoksifen sebagai penyebab definitif (Cano P et al., 2017; Zhang et al., 2015). Sebuah penelitian menyatakan bahwa kadar AST yang lebih tinggi umumnya dijumpai pada pria dibandingkan kelompok wanita. Perbedaan mendasar tersebut belum dapat dijelaskan secara sepenuhnya, namun dihipotesiskan memiliki hubungan dengan perbedaan massa otot dan hormon seks (Poustchi et al., 2011).

Secara umum, faktor yang meningkatkan kadar ALT dapat dibagi menjadi faktor fisiologis dan patologis. Faktor fisiologis dapat berupa jenis kelamin pria akibat perbedaan hormonal, nilai indeks massa tubuh yang tinggi, aktivitas fisik yang berat, siklus aktivitas pengeluaran diurnal ALT (kadar ALT terendah dijumpai pada pukul 04.00, sementara kadar tertinggi 12 jam setelahnya, pukul 16.00), serta perbedaan etnis (studi dari *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) menyatakan bahwa ras Meksiko-Amerika memiliki kadar ALT tertinggi) (Liu et al., 2014). Faktor patologis dapat sejumlah penyakit pada hepar yang meliputi perlemakan hati (*fatty liver disease*), hepatitis virus (terutama baik A, B atau C), hepatitis autoimun, sirosis hepatis aktif, obstruksi duktus biliaris, konsumsi obat hepatotoksik, defisiensi enzim alfa-1 antitripsin, pengaruh kondisi lingkungan kerja, suplemen herbal tidak terstandar yang dapat menginduksi kerusakan hati, penyakit pembuluh darah, hemokromatosis (penumpukan zat besi secara berlebihan dalam tubuh), preeklamsia berat, leukemia limfoblastik akut (*acute lymphoblastic leukemia/ALL*), maupun kelainan genetik yang mempengaruhi kinerja organ hati (Moriles & Azer, 2020). Peningkatan bermakna pada kadar ALT adalah bila terjadi kenaikan sebesar minimal dua kali lipat dari angka normal (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011). Di sisi lain, kadar ALT dapat mengalami penurunan menurun pada sejumlah kondisi seperti pada perokok, orang dengan olahraga ringan, pemakaian KB hormonal, terapi hormon, keadaan defisiensi vitamin B6, maupun penderita penyakit ginjal kronik. (Tello, 2021).



Pemeriksaan kadar aktivitas ALT dilakukan dengan menggunakan metode *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC). Pemeriksaan tersebut didasari aktivitas katalisasi ALT dalam proses transfer kelompok amino dari L-alanin ke 2-oksoglutarat, akibat adanya piridoksal-5-fosfat, yang kemudian membentuk piruvat dan L-glutamat. Piruvat, dengan adanya molekul *nicotinamide adenine dinucleotide* tereduksi (NADH) dan laktat dehidrogenase (LDH), direduksi menjadi L-laktat. Melalui reaksi ini, NADH kemudian menjalani proses oksidasi menjadi *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD). Reaksi tersebut dipantau dengan mengukur nilai penurunan absorbansi yang dihasilkan pada panjang gelombang 340 nm akibat oksidasi NADH menjadi NAD (Abbott, 2008a).

## **BAB IV**

### **NILAI RUJUKAN**

#### **4.1. Definisi**

Rentang nilai rujukan adalah rentang antara dan termasuk dua nilai (batas atas dan bawah) yang diperkirakan dapat meliputi nilai normal pada persentase tertentu (biasanya 95%) dari keseluruhan nilai populasi yang berasal dari subjek referensi sehat. Walaupun demikian, nilai tersebut memiliki variasi hingga meliputi persentil 99 (contohnya pada Troponin spesifik jantung) (Jones & Barker, 2008). Hasil pemeriksaan laboratorium pasien kemudian dibandingkan dengan nilai rujukan untuk tujuan diagnosis medis, penentuan manajemen terapi atau penilaian kondisi fisiologis lainnya. Hasil pemeriksaan laboratorium diinterpretasikan dari proses pengambilan keputusan yang bersifat komparatif. Dalam pengambilan keputusan ini, nilai rujukan diperlukan dalam semua pemeriksaan laboratorium, tanpa memandang jenis klasifikasinya. Penentuan nilai rujukan yang andal merupakan hal penting untuk dilakukan oleh laboratorium klinis dan pabrik uji diagnostik (Horowitz et al., 2010).

Pengetahuan mengenai perubahan status fisiologis adalah syarat untuk memahami dan mengembangkan nilai rujukan. Nilai rujukan mungkin berbeda antar subpopulasi karena perbedaan fisiologi, paling jelas antara jenis kelamin pria dan wanita, namun juga pada terkait usia, baik pada masa kanak-kanak maupun lansia serta pada kondisi kehamilan (Abbam et al., 2021). Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh berbagai faktor fisiologis mulai saat lahir termasuk penyapihan,

imunologi, pubertas, kehamilan, menopause dan penuaan (Sikaris, 2014). Nilai rujukan spesifik harus dibuat karena jenis kelamin, usia, etnis, ras, diet, lokasi geografis dan faktor lain dapat mempengaruhi nilai fisiologis dari parameter biokimia yang diujikan (Abebe et al., 2018) Partisi nilai rujukan diperlukan ketika ada perbedaan fisiologis yang bernilai signifikan antar kelompok uji. Penentuan keperluan partisi sangat penting untuk dikenali bagi praktisi laboratorium agar nilai rujukan dapat bersifat tepat guna dan tepat sasaran (Sikaris, 2014).

## **4.2. Langkah Pembuatan Nilai Rujukan**

Pembuatan nilai rujukan dari individu sehat untuk analit tertentu harus dilaksanakan secara berurutan sesuai dengan protokol yang tepat. Secara umum, upaya untuk menentukan nilai rujukan yang baru dapat digambarkan sesuai dengan alur sebagai berikut:

- 4.2.1. Membuat daftar variasi biologi dan gangguan analitis berdasarkan bukti medis dan literatur ilmiah yang valid.
- 4.2.2. Menetapkan kriteria seleksi atau eksklusi, kriteria partisi, serta membuat kuesioner untuk menentukan kriteria tersebut.
- 4.2.3. Memberikan formulir persetujuan partisipasi dalam penelitian untuk menetapkan nilai rujukan dan meminta individu tersebut untuk melengkapi kuesioner.
- 4.2.4. Mengkategorisasikan individu yang berpotensi diikutsertakan berdasarkan penemuan kuesioner dan hasil pemeriksaan lain.

- 4.2.5. Mengeksklusi individu dari kelompok sampel berdasarkan kriteria eksklusi atau hasil pemeriksaan lain yang mengindikasikan bahwa individu tersebut tidak sehat.
- 4.2.6. Menentukan jumlah sampel dengan mempertimbangkan batas kepercayaan (*confidence interval*).
- 4.2.7. Mempersiapkan dengan layak dan konsisten pengumpulan spesimen untuk pengukuran analit.
- 4.2.8. Mengumpulkan dan menangani spesimen biologi dengan tepat.
- 4.2.9. Mengumpulkan nilai hasil pemeriksaan spesimen dengan didasari metode analitik yang tepat.
- 4.2.10. Melihat nilai hasil pemeriksaan dan mempersiapkan histogram untuk mengevaluasi distribusi data.
- 4.2.11. Mengidentifikasi kemungkinan *data error* dan/atau *outliers* (nilai ekstrem).
- 4.2.12. Menganalisis nilai hasil pemeriksaan, memilih metode penentuan nilai rujukan (termasuk partisi ke sub kelas untuk nilai rujukan terpisah jika tepat).
- 4.2.13. Mendokumentasikan setiap langkah dan prosedur (Sasse et al., 2000).

### **4.3. Penentuan Individu Referensi**

Individu referensi yang diperlukan adalah individu yang sehat (Henny et al., 2016). Sehat yang dimaksud disini adalah kondisi relatif dan tidak memiliki definisi universal. Kriteria eksklusi diperlukan untuk dapat membedakan individu sehat dan tidak sehat. Penentuan status sehat dari kandidat individu referensi dapat melibatkan berbagai

pemeriksaan dasar seperti anamnesis, pemeriksaan fisik atau pemeriksaan laboratorium tertentu. Secara umum, setidaknya kuesioner harus digunakan untuk mengevaluasi kesehatan individu referensi. Kriteria eksklusi pada setiap studi berbeda sesuai dengan kebutuhan dan situasi di lapangan (Sasse et al., 2000).

Kriteria partisi merupakan karakteristik individu referensi yang dibagi menjadi beberapa sub kelas. Kriteria partisi yang paling sering digunakan adalah usia dan jenis kelamin. Penentuan kriteria partisi disesuaikan dengan keperluan studi (Sasse et al., 2000). Secara umum, beberapa hal yang dapat dijadikan kriteria eksklusi dan partisi pada penelitian penentuan nilai rujukan laboratorium ditampilkan pada tabel 2.

Kuesioner yang dirancang dengan baik adalah salah satu cara implementasi kriteria eksklusi dan partisi. Kuesioner tersebut harus bersifat sederhana, mudah dimengerti oleh responden, tidak ambigu, serta tidak menjurus ke suatu tindakan atau pernyataan intimidatif. Pertanyaan dalam kuesioner harus mengandung jawaban ya dan tidak. Kuesioner dapat disertai dengan pengukuran sederhana seperti tekanan darah, tinggi badan, berat badan dan wawancara tambahan (Sasse et al., 2000).

*Tabel 2. Contoh Kriteria Eksklusi dan Partisi*

| <b>Kriteria Eksklusi</b>      | <b>Kriteria Partisi</b>       |
|-------------------------------|-------------------------------|
| Konsumsi alkohol              | Usia                          |
| Donor darah                   | Golongan darah                |
| Tekanan darah tidak normal    | Irama sirkadian               |
| Penyalahgunaan obat           | Diet                          |
| Konsumsi obat resep           | Latar belakang etnis          |
| Konsumsi obat diluar resep    | Olahraga                      |
| Lingkungan                    | Keadaan puasa dan tidak puasa |
| Keadaan puasa dan tidak puasa | Lokasi geografis              |
| Faktor genetik                | Postur tubuh                  |
| Hospitalisasi                 | Ras                           |
| Sakit                         | Jenis kelamin                 |
| Laktasi                       | Tahap siklus menstruasi       |
| Obesitas                      | Tahap kehamilan               |
| Pekerjaan                     | Waktu ketika sampel diambil   |
| Kontrasepsi oral              | Penggunaan tembakau           |
| Kehamilan                     |                               |
| Operasi                       |                               |
| Rokok                         |                               |
| Transfusi                     |                               |
| Penyalahgunaan vitamin        |                               |

Sumber: Sasse et al., 2000

#### **4.4. Gambaran Nilai Rujukan AST dan ALT dari Berbagai Studi**

Pedoman internasional merekomendasikan bahwa nilai rujukan diperlukan bagi semua pemeriksaan di laboratorium klinis. Laboratorium klinis diharapkan dapat membuat nilai rujukan sendiri atau melakukan verifikasi penerapan nilai rujukannya sesuai populasi spesifik. Hal ini karena jenis kelamin, usia, etnis, ras, diet, lokasi geografis dan faktor lain dapat mempengaruhi nilai rujukan (Abebe et

al., 2018). Terdapat beberapa penelitian yang pernah dilakukan mengenai nilai rujukan AST dan ALT di Ethiopia, China, Saudi Arabia, India, Rusia dan Indonesia.

Abebe et al. (2018) melakukan penelitian di Ethiopia pada 1.175 subjek berusia 18-60 tahun (644 pria dan 531 wanita). Penelitian ini bertujuan untuk membuat nilai rujukan pada 14 parameter kimia klinik, termasuk fungsi hati (AST dan ALT). Pengukuran analit biokimia pada penelitian tersebut dilakukan dengan alat Mindray BS-200E *full automated clinical chemistry analyzer* dan reagen HUMAN (*Human Diagnostics*). Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa terdapat beda signifikan nilai hasil pemeriksaan pada 14 parameter kimia klinik (termasuk AST dan ALT) berdasarkan jenis kelamin. Semua nilai parameter lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita kecuali kolesterol total (Abebe et al., 2018).

Xia et al. (2016) melakukan penelitian di China pada 3.148 subjek berusia 19-65 tahun (1.509 pria dan 1.639 wanita). Penelitian ini bertujuan untuk membuat nilai rujukan pada 28 analit biokimia. Pengukuran analit dilakukan dengan menggunakan alat AU5800 *analyzers* dengan reagen Beckman Coulter. Hasil penelitian menyatakan bahwa menyatakan nilai rujukan perlu dipartisi pada 13 analit (termasuk AST dan ALT) berdasarkan jenis kelamin (Xia et al., 2016).

Borai et al. (2016) melakukan penelitian di Saudi Arabia pada 826 subjek berusia 18-65 tahun (433 pria dan 393 wanita). Penelitian ini bertujuan untuk membuat nilai rujukan pada 28 analit kimia. Pengukuran analit biokimia dilakukan dengan alat Abbott Architect

c16000 dengan reagen bawaan pabrik. Hasil penelitian menyatakan bahwa nilai rujukan perlu dipartisi pada 14 analit (termasuk AST dan ALT) karena adanya perbedaan yang bermakna berdasarkan kelompok jenis kelamin (Borai et al., 2016).

Shah et al. (2018) melakukan penelitian di India pada 512 subjek berusia 18-65 tahun (259 pria dan 253 wanita). Penelitian ini bertujuan untuk membuat nilai rujukan pada 33 analit biokimia. Pemeriksaan analit biokimia dijalankan dengan alat Unicel Dx C 800 *autoanalyzer* dengan reagen bawaan pabrik. Hasil penelitian menyatakan bahwa nilai rujukan dipartisi pada 17 analit (meliputi AST dan ALT) berdasarkan jenis kelamin (Shah et al., 2018).

Evgina et al. (2020) melakukan penelitian di Rusia pada 793 subjek berusia 18-64 tahun (373 pria dan 420 wanita). Penelitian ini bertujuan untuk membuat nilai rujukan pada 34 analit biokimia. Pengukuran analit biokimia dilakukan dengan alat AU5800 *analyzers* dengan reagen Beckman Coulter. Hasil penelitian menyatakan bahwa nilai rujukan dipartisi pada 17 analit (termasuk asam urat, urea, kreatinin, AST dan ALT) berdasarkan jenis kelamin (Evgina et al., 2020).

Penelitian serupa di Indonesia oleh Noviyanti (2017) telah dilaksanakan di Bandung pada 324 subjek penelitian dewasa (berusia 20-60 tahun) yang terdiri atas 155 pria dan 169 wanita. Penelitian ini bertujuan untuk membuat nilai rujukan dengan fokus pada pemeriksaan fungsi hati yang ditunjukkan dengan penilaian kadar aktivitas AST dan ALT. Pengukuran analit biokimia dilakukan dengan alat Alinity c. Hasil penelitian menyatakan hasil nilai rujukan AST



dan ALT yang berbeda bermakna berdasarkan jenis kelamin, sehingga diperlukan pembuatan nilai rujukan per partisi (Nurfitria et al., 2020). Penelitian tersebut menggunakan metode NADH (tanpa P-5'-P) untuk pemeriksaan AST dan ALT.

Walaupun telah dilaksanakan penelitian serupa di Indonesia, terdapat perbedaan metode analisis kimia pada tempat penelitian di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Laboratorium RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang menggunakan metode NADH (dengan P-5'-P) untuk pemeriksaan AST dan ALT.

## **BAB V**

### **PENETAPAN NILAI RUJUKAN AST DAN ALT**

#### **5.1. Metode Penetapan Nilai Rujukan AST dan ALT**

Penelitian mengenai penetapan nilai rujukan parameter kimia klinik fungsi hati (AST dan ALT) di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang ini dilaksanakan dengan didasarkan pada metode analitik observasional dengan desain penelitian potong lintang (*cross sectional*).

Penelitian ini dilaksanakan pada rentang waktu bulan Juli hingga Desember tahun 2021. Lokasi penelitian bertempat di Instalasi Laboratorium Sentral RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Populasi target penelitian ini adalah data hasil pemeriksaan kimia klinik. Populasi terjangkau dalam penelitian ini merupakan data hasil pemeriksaan kimia klinik yang diambil dari laboratorium patologi klinik di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang pada rentang waktu Oktober 2020 sampai dengan Januari 2021.

Sampel dalam penelitian ini adalah data hasil pemeriksaan kimia klinik berupa parameter fungsi hati di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Oktober 2020 sampai dengan Januari 2021 yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi dan eksklusi diterapkan untuk memperoleh individu sehat. Kriteria yang ditetapkan tersebut meliputi:

a. Kriteria Inklusi

Partisipan sehat dewasa, dalam rentang usia 18-60 tahun

b. Kriteria Eksklusi

- b.1. Penderita diabetes yang diterapi dengan obat anti diabetes oral/insulin.
- b.2. Pengonsumsi alkohol.
- b.3. Riwayat penyakit ginjal atau penyakit hati kronis.
- b.4. Riwayat perawatan rumah sakit satu bulan sebelum pengambilan sampel darah.
- b.5. Pendonor darah dalam tiga bulan sebelum pengambilan sampel darah.
- b.6. Diketahui sebagai pembawa virus Hepatitis B.
- b.7. Penderita yang terinfeksi Hepatitis C.
- b.8. Penderita yang terinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV).
- b.9. Pernah diikutsertakan dalam penelitian yang melibatkan produk obat atau suplemen makanan dalam 12 bulan terakhir.
- b.10. Wanita hamil.
- b.11. Riwayat melahirkan dalam satu tahun terakhir sebelum pengambilan darah.

Besar sampel yang ditentukan berdasarkan rekomendasi yang dikeluarkan oleh *Clinical and Laboratory Standard Institute* pada tahun 2010. Rekomendasi tersebut menyatakan jumlah minimum dalam pembuatan nilai rujukan adalah 120 sampel individu sehat untuk setiap pembagian (contohnya berdasarkan kelompok usia atau jenis kelamin) (Horowitz et al., 2010). Pada penelitian ini, teknik

pengambilan sampel yang digunakan adalah *sampling* jenuh atau *total sampling*.

Variabel pada penelitian ini dapat dibagi menjadi dua, yaitu variabel bebas dan terikat. Variabel bebas meliputi jenis kelamin. Sementara itu, variabel terikat termasuk hasil pemeriksaan AST dan ALT.

Subyek penelitian berupa tenaga kesehatan yang bekerja di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Subyek diberi penjelasan terkait penelitian dan bila bersedia subyek diminta puasa minimal 10 jam sebelum pengambilan sampel keesokan harinya. Pada pagi harinya subyek yang bersedia mengikuti penelitian memberikan persertujuannya dengan menandatangani *informed consent*. Kemudian dilakukan anamnesis terkait usia, riwayat penyakit dan pemeriksaan berat badan dan tinggi badan untuk menentukan nilai indeks massa tubuh.

Setelah itu, dilakukan pengambilan darah dengan menggunakan tabung bertutup merah yang mengandung *clot activator* dengan volume sekitar 5 mL. Spesimen darah dalam tabung tutup merah dibiarkan menggumpal pada suhu kamar selama kurang lebih 30-60 menit. Kemudian, spesimen disentrifugasi pada 1200 g selama 15 menit menggunakan *Hettich Rotina 380 Benchtop Centrifuge (Hettich Marketing- und Vertriebs GmbH)*. Setelah sentrifugasi, 500  $\mu$ L serum dipindahkan ke *cup sampel*. Sampel hemolitik, lipemik, atau ikterik tidak diujikan pada penelitian ini. Semua spesimen diperiksa segera setelah pengambilan sampel dilakukan.

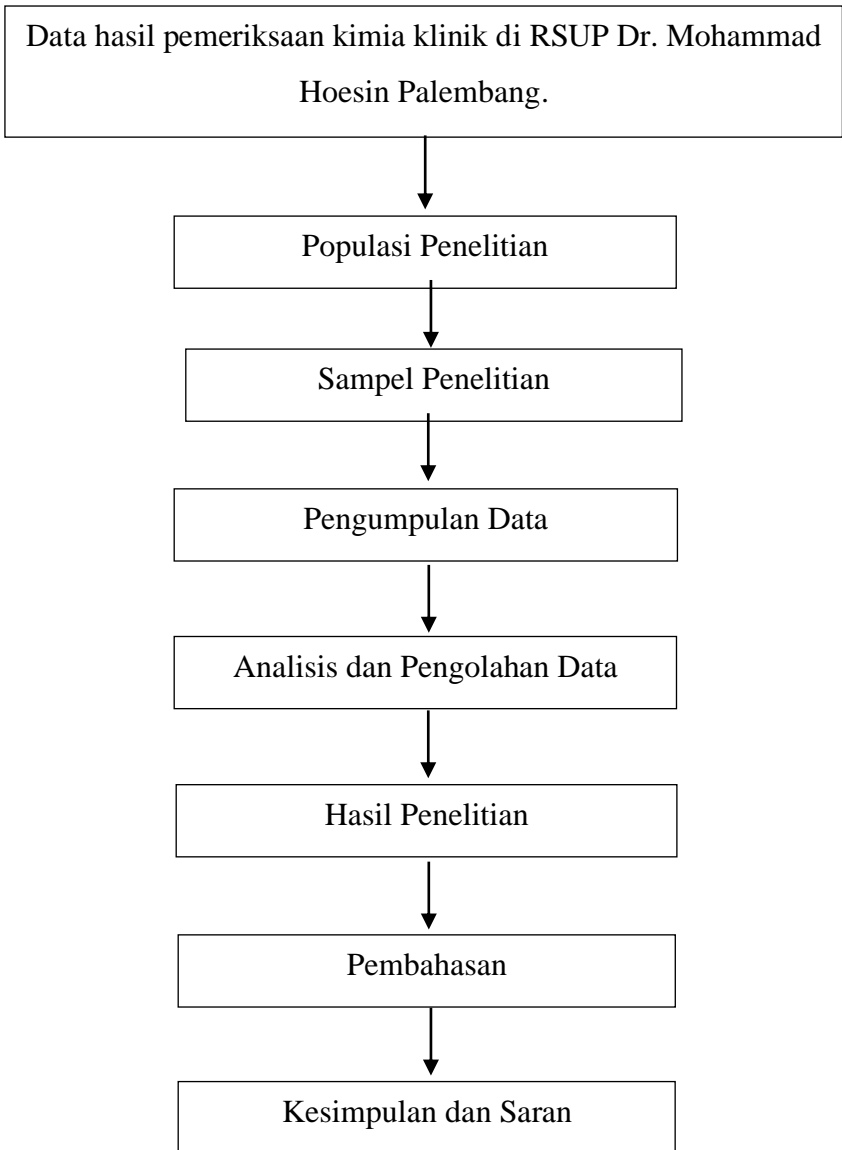
Dua parameter fungsi hati yang dinilai adalah AST dan ALT. Semua pengujian dilakukan mengikuti prosedur operasi standar. Pemeriksaan AST dan ALT menggunakan alat Architect C8000; seri AS1242 (Abbott Diagnostics, USA). Pemeriksaan AST (Lot 51822UN19) dan ALT (Lot 56265UQ11) dikerjakan dengan metode spektrofotometri berdasarkan perubahan absorbansi pada panjang gelombang 340 nm yang dihasilkan dari reaksi oksidasi NADH menjadi NAD.

Hasil pemeriksaan dan data lainnya diolah dan disajikan dalam bentuk tabel kemudian dijabarkan dalam narasi. Pengolahan data dilaksanakan menggunakan program IBM<sup>®</sup> *Statistical Package for Social Science* (SPSS<sup>®</sup>) versi 25.0. Selanjutnya dilaksanakan analisis univariat dan bivariat.

Analisis univariat dilaksanakan untuk melihat gambaran sebaran data berdasarkan jenis kelamin, usia, dan indeks massa tubuh. Berdasarkan hasil pemeriksaan fungsi hati (AST dan ALT) pada kelompok sampel akan diuji normalitasnya menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov (sesuai jumlah sampel penelitian ini yang meliputi lebih dari 50 peserta). Bila data berdistribusi normal maka akan digunakan nilai mean sebagai ukuran pemusatan dan rerata  $\pm 2$  SD sebagai ukuran penyebaran. Sementara itu, bila data berdistribusi secara tidak normal, maka akan digunakan median sebagai ukuran pemusatan dan dilanjutkan dengan nilai persentil 2,5-97,5 sebagai ukuran penyebaran.

Analisis bivariat digunakan untuk melihat perbedaan yang bermakna antara kelompok pria dan wanita. Bila data berdistribusi

normal, maka akan dilakukan uji T independen. SPSS akan mengeluarkan hasil *Levene's test* dan hasil uji t independen. Bila *Levene's test* menunjukkan *p value*  $>0,05$  maka varians data kedua kelompok sama. Sebaliknya, bila *Levene's test* menunjukkan *p value*  $<0,05$  maka varians data kedua kelompok tidak sama. Kesamaan varians dalam uji T independen tidak menjadi syarat mutlak, karena itu hasil *Levene's test* hanya akan dipakai untuk interpretasi output (Dahlan, 2011). Data berdistribusi tidak normal, maka data akan dianalisis menggunakan uji Mann-Whitney. Jika terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok pria dan wanita maka nilai rujukan pria dan wanita dipisahkan. Jika tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok pria dan wanita, maka akan diambil nilai rujukan pria dan wanita sama. Pengikutsertaan peserta pada penelitian ini didasarkan pada alur kerja yang ditampilkan pada gambar 1.



Gambar 1. Alur Kerja

## 5.2. Distribusi Hasil Pemeriksaan Spesimen (Meliputi Nilai AST dan ALT) berdasarkan Jenis Kelamin, Usia dan Indeks Massa Tubuh

Sebanyak 300 sampel yang berasal dari pemeriksaan kimia klinik di laboratorium patologi klinik RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang dapat diperoleh pada penelitian ini. Setelah dilakukan inspeksi dengan *boxplot*, sebanyak 54 sampel yang dinilai sebagai *outlier* dihilangkan sehingga pada akhir penelitian sebanyak 246 sampel diambil menjadi subjek pada penelitian ini.

Tabel 3 menyajikan distribusi data berdasarkan jenis kelamin. Berdasarkan data yang didapatkan dari laboratorium patologi klinik RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang yang diambil menjadi subjek penelitian, terdapat laki-laki sejumlah 122 orang (49,6%) dan perempuan sebanyak 124 orang (50,4%). Laki-laki memiliki median usia yang cenderung lebih muda, yaitu 33 tahun bila dibandingkan median usia perempuan yang bernilai 36 tahun. Rerata indeks massa tubuh laki-laki yaitu  $24,29 \text{ kg/m}^2$  dan median indeks massa tubuh perempuan yaitu  $23,32 \text{ kg/m}^2$ .

*Tabel 3. Distribusi Data Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, dan Indeks Massa Tubuh*

| <b>Karakteristik</b> | <b>Seluruh Kelompok</b> | <b>Laki-laki</b> | <b>Perempuan</b>      |
|----------------------|-------------------------|------------------|-----------------------|
| Jenis Kelamin        | 246 (100%)              | 122 (49,6%)      | 124 (50,4%)           |
| Usia                 | 34 (18-57)              | 33 (18-57)       | 36 (20-57)            |
| Indeks Massa Tubuh   | $24,29 \pm 4,10$        | $24,85 \pm 3,87$ | $23,32 (11,15-36,00)$ |



Tabel 4 menunjukkan hasil uji normalitas melalui analisis Kolmogorov-Smirnov terhadap distribusi nilai parameter AST dan ALT. Hasil uji normalitas pemeriksaan ALT pada kelompok sampel pria dan wanita dalam penelitian ini menunjukkan  $p < 0,05$  (data tidak terdistribusi normal) sehingga distribusi nilai yang ditampilkan adalah berupa median dan persentil 2,5-97,5. Sementara itu, hasil uji normalitas pada parameter AST menunjukkan perbedaan antar kelompok sampel. Hal ini ditunjukkan dengan data pada kelompok sampel pria menunjukkan  $p > 0,05$  (data terdistribusi normal) sehingga distribusi nilai yang disajikan berupa rerata dan  $\pm 2$  SD. Di sisi lain, sampel wanita menunjukkan nilai  $p < 0,05$  (data tidak terdistribusi normal) sehingga distribusi nilai dinyatakan dalam bentuk median dan persentil 2,5-97,5.

*Tabel 4. Hasil Uji Kolmogorov-Smirnov dan Distribusi Nilai AST dan ALT*

| <b>Parameter</b> | <b>Kelompok</b> | <b>p value</b> | <b>Mean</b> | <b>-2SD</b> | <b>+2SD</b> | <b>Median*</b> | <b>Persentil 2,5*</b> | <b>Persentil 97,5*</b> |
|------------------|-----------------|----------------|-------------|-------------|-------------|----------------|-----------------------|------------------------|
|                  | <b>Sampel</b>   |                |             |             |             |                |                       |                        |
| AST              | Seluruh         | <0.001         | -           | -           | -           | 18,60          | 12,41                 | 31,13                  |
|                  | Pria            | 0,055          | 22,95       | 12,39       | 32,19       | -              | -                     | -                      |
|                  | Wanita          | 0,012          | -           | -           | -           | 16,45          | 11,15                 | 23,96                  |
| ALT              | Seluruh         | <0.001         | -           | -           | -           | 19,70          | 8,20                  | 57,96                  |
|                  | Pria            | 0,025          | -           | -           | -           | 29,6           | 13,23                 | 64,19                  |
|                  | Wanita          | <0.001         | -           | -           | -           | 14,40          | 7,54                  | 25,57                  |

Keterangan:

\*: data berdistribusi tidak normal

### 5.3. Perbandingan Hasil Pemeriksaan AST dan ALT berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 5 menyajikan hasil uji komparasi pemeriksaan fungsi hati (AST dan ALT) antara kelompok pria dan wanita disertai dengan hasil nilai rujukan kedua pemeriksaan tersebut. Hasil penelitian ini mendapatkan nilai  $p < 0,05$  pada uji komparatif parameter AST dan ALT antara pria dan wanita yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada nilai parameter AST dan ALT antara pria dan wanita. Hal ini menunjukkan sehingga nilai rujukannya terpisah.

*Tabel 5. Hasil Uji Komparatif dan Kesimpulan Nilai Rujukan AST dan ALT*

| Parameter | p value* | Jenis Kelamin | Nilai Rujukan (U/L) |
|-----------|----------|---------------|---------------------|
| AST       | <0.001   | Pria          | 12,39-32,19         |
|           |          | Wanita        | 11,15-23,96         |
| ALT       | <0.001   | Pria          | 13,23-64,19         |
|           |          | Wanita        | 7,54-25,57          |

\*Uji Mann-Whitney

Penelitian ini menggunakan sampel berjumlah 246 orang yang terdiri dari 122 pria dan 124 wanita. Hal ini sejalan dengan rekomendasi yang dikeluarkan oleh *Clinical and Laboratory Standard Institute* yang menyatakan bahwa jumlah minimum partisipan penelitian dalam pembuatan nilai rujukan adalah 120 sampel individu untuk setiap pembagian kelompok (Horowitz et al., 2010). Pada

penelitian ini, kelompok didasarkan pada jenis kelamin subjek yang diikutsertakan.

Hasil uji komparatif nilai AST antara pria dan wanita menunjukkan hasil  $p < 0,001$  (terdapat beda signifikan) sehingga hasil nilai rujukan AST dipisah antara pria dan wanita, atau dengan kata lain analisisnya perlu dilaksanakan melalui proses partisi. Hasil uji komparatif nilai AST penelitian ini memiliki kesamaan dengan penelitian yang dilakukan Abebe et al. (2018) di Ethiopia dengan  $p < 0,0001$  dan Samaneka et al. (2016) di Zimbabwe dengan  $p < 0,001$ . Kedua penelitian tersebut mendapatkan hasil beda signifikan nilai AST antara pria dan wanita sehingga nilai rujukannya dipisah. Nilai rujukan yang selama ini dipakai oleh Laboratorium RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang tidak memisahkan nilai rujukan AST antara pria dan wanita.

Hasil nilai rujukan AST pria dalam penelitian ini lebih tinggi dibandingkan wanita. Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian sebelumnya oleh Abebe et al. (2018) di Ethiopia, Xia et al. (2016) di Cina, Borai et al. (2016) di Saudi Arabia, Shah et al. (2018) di India, Evgina et al. (2020) di Rusia serta Noviyanti (2017) dan Nurfitriya et al. (2020) di Bandung, Indonesia. AST merupakan enzim yang berperan dalam metabolisme asam amino. AST memiliki dua isoform yaitu c-AST yang berada pada sitosol sel jantung, otot rangka, dan sel darah merah serta m-AST yang berada pada mitokondria sel hepatosit. Isoform c-AST lebih dominan terdapat pada plasma individu sehat dan pasien dengan penyakit liver ringan. c-AST dapat masuk ke sirkulasi apabila terdapat kerusakan sel reversibel yang

ringan.(Sepulveda, 2013) Suatu studi menyatakan bahwa kadar AST lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita. Penyebab hal tersebut belum diketahui namun berhubungan dengan massa otot dan hormon seks.(Poustchi et al., 2011) Pria memiliki massa otot lebih tinggi dari wanita sehingga dapat menyebabkan kadar AST nya lebih tinggi dibandingkan wanita. Kadar AST juga dapat dipengaruhi oleh indeks massa tubuh. Secara umum pria memiliki indeks massa tubuh lebih tinggi dari wanita sehingga dapat menyebabkan kadar AST nya lebih tinggi dibandingkan wanita.

Hasil uji komparatif nilai ALT antara pria dan wanita menunjukkan hasil  $p < 0,001$  (terdapat beda signifikan) sehingga hasil nilai rujukan ALT dipisah antara pria dan wanita. Hasil uji komparatif nilai ALT penelitian ini memiliki kesamaan dengan penelitian yang dilakukan Abebe et al. (2018) di Ethiopia dengan  $p < 0,0001$  dan Samaneka et al. (2016) di Zimbabwe dengan  $p < 0,001$ . Kedua penelitian tersebut mendapatkan hasil beda signifikan nilai ALT antara pria dan wanita sehingga nilai rujukannya dipisah. Nilai rujukan yang selama ini dipakai oleh Laboratorium RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang tidak memisahkan nilai rujukan ALT antara pria dan wanita.

Hasil nilai rujukan ALT pria dalam penelitian ini lebih tinggi dibandingkan wanita. Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian sebelumnya oleh Abebe et al. (2018) di Ethiopia, Xia et al. (2016) di Cina, Borai et al. (2016) di Saudi Arabia, Shah et al. (2018) di India, Evgina et al. (2020) di Rusia serta Noviyanti (2017) dan Nurfitriya et al. (2020) di Bandung, Indonesia. ALT merupakan enzim

yang berperan dalam metabolisme asam amino. ALT memiliki dua isoform yaitu c-ALT yang berada pada sitosol sel hati dan ginjal serta m-ALT yang berada pada otot rangka dan jantung. Isoform c-ALT merupakan isoform predominan pada serum individu sehat.(Sepulveda, 2013) Suatu studi menyatakan bahwa kadar ALT lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita. Penyebab hal tersebut belum diketahui namun berhubungan dengan massa otot dan hormon seks.(Poustchi et al., 2011) Pria memiliki massa otot lebih tinggi dari wanita sehingga dapat menyebabkan kadar ALT nya lebih tinggi dibandingkan wanita. Kadar ALT juga dapat dipengaruhi oleh indeks massa tubuh. Secara umum pria memiliki indeks massa tubuh lebih tinggi dari wanita sehingga dapat menyebabkan kadar ALT nya lebih tinggi dibandingkan wanita.

Batas atas nilai rujukan AST dan ALT pria dan wanita pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rujukan AST dan ALT pria dan wanita hasil penelitian yang dilakukan oleh dan Nurfitria et al. (2020) di Bandung, Indonesia. Hal ini dapat diakibatkan karena perbedaan metode pemeriksaan kimia klinik yang digunakan. Penelitian ini menggunakan metode NADH (dengan P-5'-P) sedangkan dalam penelitian yang dilakukan Nurfitria et al. (2020) menggunakan metode NADH (tanpa P-5'-P). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Lee et al. (2017) yang menyatakan terdapat beda signifikan ( $p < 0,001$ ) antara kedua metode pemeriksaan kimia klinik tersebut dan nilai hasil pemeriksaan AST dan ALT dengan metode NADH (dengan P-5'-P) lebih tinggi.(Lee et al., 2017)

Batas atas nilai rujukan AST pria (32,19 U/L) dan wanita (23,96 U/L) pada penelitian ini lebih rendah dari nilai rujukan Laboratorium RSMH (38 U/L). Batas atas nilai rujukan ALT pria pada penelitian ini (64,19 U/L) lebih tinggi dari nilai rujukan Laboratorium RSMH (41 U/L) tetapi batas atas nilai rujukan ALT wanita pada penelitian ini (25,57 U/L) lebih rendah dari nilai rujukan Laboratorium RSMH (41 U/L). Perbedaan ini dapat disebabkan karena nilai rujukan yang dipakai oleh Laboratorium RSMH diperoleh dari pabrik produksi alat yaitu Abbott Architect c8000 asal Amerika dengan populasi yang berbeda dengan populasi lokal.

Variasi nilai rujukan dapat diakibatkan perbedaan populasi yang diteliti, alat analisis dan metode pemeriksaan kimia klinik yang digunakan. Etnis, genetik, demografi, kultur, gaya hidup, lingkungan sosial, nutrisi/makanan, distribusi penyakit, perbedaan musim adalah beberapa faktor yang dapat mempengaruhi nilai rujukan antara individu sehat (Abebe et al., 2018). Gambaran variasi nilai rujukan yang terdapat pada penelitian terdahulu dan penelitian ini digambarkan pada tabel 6.

*Tabel 6. Perbandingan Nilai Rujukan Studi Parameter Fungsi Hati*

| Parameter | Jenis Kelamin | Ethiopia (Abebe et al., 2018)<br>Mindray BS-200E | China (Xia et al., 2016)<br>AU5800 analyzer | Saudi Arabia (Borai et al., 2016)<br>Abbott Architect c16000 | India (Shah et al., 2018)<br>Unicel DxC 800<br>autoanalyzer | Rusia (Evgina et al., 2020)<br>AU5800<br>analyzer | Indonesia, Bandung (Nurfitria et al., 2020)<br>Alinity c | Laboratorium RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang (Abbott Architect c8000) | Hasil Penelitian ini |
|-----------|---------------|--|---|--|---|---|--|--|----------------------|
| AST       | Pria          | 12,13-46,88                                      | 16-39                                       | 11-28  | 20-53   | 15-41   | <27  | 0-38   | 12,39-32,19          |
| (U/L)     | Wanita        | 10,0-43,8  | 14-34                                       | 10-24  | 17-39   | 14-32   | <22  | 0-38   | 11,15-23,96          |
| ALT       | Pria          | 5,13-42,88                                       | 10-59                                       | 7-39   | 15-74   | 11-51   | <40  | 0-41   | 13,23-64,19          |
| (U/L)     | Wanita        | 4,3-37,0   | 5-30  | 5-18   | 10-37   | 7-31  | <24  | 0-41   | 7,54-25,57           |



Konsumsi alkohol yang bervariasi antar populasi dapat menyebabkan variasi kadar AST dan ALT. Konsumsi alkohol dapat meningkatkan risiko penyakit hati, seperti perlemakan hati alkoholik (*alcoholic fatty liver disease*) maupun sirosis hepatitis (Idalsoaga et al., 2020; Osna et al., 2017). Pola makan dan nutrisi yang bervariasi antar populasi dapat menyebabkan variasi kadar ALT. Contohnya, pola makan dengan mengonsumsi makanan cepat saji lebih banyak dapat menyebabkan peningkatan kadar ALT karena meningkatkan risiko penyakit hati yang biasanya terjadi populasi barat (Mirmiran et al., 2019). Perbedaan antar populasi ini menyebabkan penelitian dan pedoman internasional merekomendasikan bahwa laboratorium lokal harus membuat nilai rujukan untuk setiap populasi spesifik yang diperiksa (Abebe et al., 2018).

Sejumlah keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak diikutsertakannya kelompok anak-anak dan lansia dalam penetapan nilai rujukan. Studi ini juga tidak dapat menentukan secara pasti mengenai kebutuhan klasifikasi berdasarkan kelompok usia untuk menentukan nilai rujukan parameter fungsi hati. Selain itu, pola diet dan kebiasaan tidak diteliti lebih lanjut karena studi hanya menggunakan sampel darah pasien dengan data demografis yang terbatas, sehingga kemungkinan perbedaan pada nilai parameter fungsi hati yang dapat terjadi juga tidak dievaluasi. Selain itu, ukuran sampel yang lebih sedikit dibandingkan studi serupa dapat pula menjadi keterbatasan pada penelitian ini.

#### **5.4. Kesimpulan dan Saran**

Peneliti mendapatkan beberapa kesimpulan berdasarkan hasil penelitian ini, antara lain:

- 5.5.1. Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin relatif tidak berbeda bermakna, yaitu 122 pria dan 124 wanita, dengan median usia laki-laki yaitu 33 tahun dan median usia perempuan yaitu 36 tahun. Sementara itu, rerata indeks massa tubuh laki-laki yaitu  $24,29 \text{ kg/m}^2$  dan median indeks massa tubuh perempuan yaitu  $23,32 \text{ kg/m}^2$ .
- 5.5.2. Hasil pemeriksaan fungsi hati, yaitu AST dan ALT berdasarkan jenis kelamin menunjukkan adanya perbedaan signifikan. Pada pemeriksaan AST, didapati nilai rujukan yaitu 12,39-32,19 U/L dan pada wanita yaitu 11,15-23,96 U/L. Sementara, nilai rujukan ALT pada pria yaitu 13,23-64,19 U/L dan pada wanita yaitu sebesar 7,54-25,57 U/L.

Berkaca pada hasil penelitian ini, peneliti turut menyampaikan beberapa saran yang dapat digunakan untuk perbaikan pelaksanaan studi di masa depan. Pada penelitian selanjutnya, pembuatan nilai rujukan dapat dilakukan dengan memperhatikan faktor lain seperti indeks massa tubuh karena dapat mempengaruhi nilai parameter seperti AST dan ALT. Selain itu, setiap laboratorium disarankan untuk membuat nilai rujukan sendiri karena metode pemeriksaan kimia klinik yang sama dengan populasi yang berbeda dapat menghasilkan nilai rujukan yang berbeda.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbam, G., Tandoh, S., Tetteh, M., Afrifah, D. A., Annani-Akollor, M. E., Owiredu, E.-W., Gyasi, C., Adu-Gyamfi, C., Sackey, B., & Debrah, A. Y. (2021). Reference intervals for selected haematological and biochemical parameters among apparently healthy adults in different eco-geographical zones in Ghana. *Plos One*, *16*(1), e0245585.
- Abbott. (2008a). *Activated Alanine Aminotransferase Architect c Systems*. Abbott Laboratories.
- Abbott. (2008b). *Activated Aspartate Aminotransferase Architect c Systems*. Abbott Laboratories.
- Abebe, M., Melku, M., Enawgaw, B., Birhan, W., Deressa, T., Terefe, B., & Baynes, H. W. (2018). Reference intervals of routine clinical chemistry parameters among apparently healthy young adults in amhara national regional state, Ethiopia. *PLoS ONE*, *13*(8), e0201782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201782>.
- Borai, A., Ichihara, K., Al Masaud, A., Tamimi, W., Bahijri, S., Armbuster, D., Bawazeer, A., Nawajha, M., Otaibi, N., Khalil, H., Kawano, R., Kaddam, I., & Abdelaal, M. (2016). Establishment of reference intervals of clinical chemistry analytes for the adult population in Saudi Arabia: A study conducted as a part of the IFCC global study on reference values. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *54*(5), 843–855. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0490>.
- Budde, W. L. (2001). Environmental Measurements. In R. A. Meyers

(Ed.), *Encyclopedia of Physical Science and Technology - Environmental Science* (pp. 547–563). Elsevier.

- Cano P, A., Cifuentes P, L., & Amariles, P. (2017). Structured literature review of hepatic toxicity caused by medicines. *Revista Colombiana de Gastroenterologia*, 32(4), 337–348.
- Cheneke, W., Demie, T., Getachew, A., Bekele, S., Eskinder, K., Sahlemariam, Z., Adisu, W., Asres, Y., Yemane, T., Tesfaye, G., Tesfaw, G., Kebede, E., Mekonnen, Z., & Gedefaw, L. (2018). Reference interval for clinical chemistry test parameters from apparently healthy individuals in Southwest Ethiopia. *Ethiopian Journal of Laboratory Medicine*, 5(5), 62–69.
- Cook, C. E., & Décarý, S. (2020). Higher order thinking about differential diagnosis. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 24(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.01.010>.
- Dahlan, S. M. (2011). *Statistik untuk Kedokteran Kesehatan Edisi 5 Seri Evidence Medicine 1*. Salemba Medika.
- Das, M., Borah, N. C., Ghose, M., & Choudhury, N. (2014). Reference ranges for serum uric acid among healthy Assamese people. *Biochemistry Research International*, 2014, 171053.
- De Baetselier, I., Taylor, D., Mandala, J., Nanda, K., Van Campenhout, C., Agingu, W., Madurai, L., Barsch, E. M., Deese, J., Van Damme, L., & Crucitti, T. (2016). Verification of chemistry reference ranges using a simple method in sub-Saharan Africa. *African Journal of Laboratory Medicine*, 5(1), 404. <https://doi.org/10.4102/ajlm.v5i1.404>.
- Durner, J. (2010). Clinical chemistry: Challenges for analytical

- chemistry and the nanosciences from medicine. In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 49, Issue 6). <https://doi.org/10.1002/anie.200903363>.
- Evgina, S., Ichihara, K., Ruzhanskaya, A., Skibo, I., Vybornova, N., Vasiliev, A., Kimura, S., Butlitski, D., Volkova, E., Vilenskaya, E., & Emanuel, V. (2020). Establishing reference intervals for major biochemical analytes for the Russian population: a research conducted as a part of the IFCC global study on reference values. *Clinical Biochemistry*, 81, 47–58. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.04.001>.
- Ghasemi, A., Azimzadeh, I., Zahediasl, S., & Azizi, F. (2014). Reference values for serum creatinine with Jaffe-compensated assay in adult Iranian subjects: Tehran Lipid and Glucose Study. *Archives of Iranian Medicine*, 17(6), 394–399.
- Gwaltney-Brant, S. M. (2016). Nutraceuticals in hepatic diseases. In *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00007-3>.
- Harvey, D. (2016). *Analytical Chemistry 2.1*. McGraw-Hill.
- Henny, J., Vassault, A., Boursier, G., Vukasovic, I., Brguljan, P. M., Lohmander, M., Ghita, I., Andreu, F. A. B., Kroupis, C., & Sprongl, L. (2016). Recommendation for the review of biological reference intervals in medical laboratories. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 54(12), 1893–1900.
- Horowitz, G. L., Altaie, S., Boyd, J. C., Ceriotti, F., Garg, U., Horn, P., Pesce, A., Sine, H. E., & Zakowski, J. (2010). *EP28-A3c: Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the*

*Clinical Laboratory; Approved Guideline-Third Edition.*

- Hsueh, C. J., Wang, J. H., Dai, L., & Liu, C. C. (2011). Determination of alanine aminotransferase with an electrochemical nano Ir-C biosensor for the screening of liver diseases. *Biosensors*, 1(3). <https://doi.org/10.3390/bios1030107>.
- Idalsoaga, F., Kulkarni, A. V, Mousa, O. Y., Arrese, M., & Arab, J. P. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: Two intertwined entities. *Frontiers in Medicine*, 7, 448.
- Jones, G., & Barker, A. (2008). Reference intervals. *The Clinical Biochemist Reviews*, 29(Suppl 1), S93.
- Kappelmayer, J., & Tóth, J. (2016). *Clinical laboratories-production factories or specialized diagnostic centers*.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2011). *Pedoman Interpretasi Data Klinik*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 43 Tahun 2013 tentang Cara Penyelenggaraan Laboratorium Klinik yang Baik, (2013).
- Larson, D. (2017). *Clinical Chemistry: Fundamentals and Laboratory Techniques* (J. Hayden & H. Nair (eds.)). Elsevier/Saunders.
- Lee, J.-S., Lee, K., Kim, S. M., Choi, M. S., Jun, S. H., Song, W. H., Song, S. H., Park, K. U., & Song, J. (2017). Effects of Pyridoxal-5'-Phosphate on Aminotransferase Activity Assay. *Laboratory Medicine Online*, 7(3). <https://doi.org/10.3343/lmo.2017.7.3.128>.
- Liu, Z., Que, S., Xu, J., & Peng, T. (2014). Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *International Journal*

*of Medical Sciences*, 11(9), 925.

Lo, Y. C., & Armbruster, D. A. (2012). Reference Intervals of Common Clinical Chemistry Analytes for Adults in Hong Kong. *EJIFCC*, 23(1).

Mahato, R. V., Singh, R. K., Dutta, A. M., Ichihara, K., & Lamsal, M. (2018). Reference Intervals (RIs) of Lipid Parameters for Nepalese Population. *International Journal of Applied Sciences and Biotechnology*, 6(4), 366–372. <https://doi.org/10.3126/ijasbt.v6i4.22116>.

Martinez-Sanchez, L., Marques-Garcia, F., Ozarda, Y., Blanco, A., Brouwer, N., Canalias, F., Cobbaert, C., Thelen, M., & den Elzen, W. (2021). Big data and reference intervals: rationale, current practices, harmonization and standardization prerequisites and future perspectives of indirect determination of reference intervals using routine data. *Advances in Laboratory Medicine*, 2(1), 20200034. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0034>.

Mekonnen, Z., Amuamuta, A., Mulu, W., Yimer, M., Zenebe, Y., Adem, Y., Abera, B., Gebeyehu, W., & Gebregziabher, Y. (2017). Clinical chemistry reference intervals of healthy adult populations in Gojjam Zones of Amhara National Regional State, Northwest Ethiopia. *PLoS ONE*, 12(9), e0184665. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184665>.

Michael-Titus, A., Revest, P., & Shortland, P. (2010). CLINICAL EXAMINATION. In *The Nervous System* (pp. 47–58). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-3373-5.00003-4>.

- Mirmiran, P., Gaeini, Z., Bahadoran, Z., & Azizi, F. (2019). Elevated serum levels of aminotransferases in relation to unhealthy foods intake: Tehran lipid and glucose study. *BMC Endocrine Disorders*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0437-5>.
- Moriles, K. E., & Azer, S. A. (2020). Alanine Amino Transferase. In *StatPearls*.
- Ndrepepa, G. (2021). Aspartate aminotransferase and cardiovascular disease—a narrative review. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 6. <https://doi.org/10.21037/jlpm-20-93>.
- Nurfitria, R., Kurnaeni, N., Rinaldi, S. F., & Nurhayati, D. (2020). *Penetapan Nilai Rujukan Aktivitas AST dan ALT Usia Dewasa di Laboratorium Klinik Pramita*. Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung.
- Osna, N. A., Donohue, T. M., & Kharbanda, K. K. (2017). Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. In *Alcohol research : current reviews* (Vol. 38, Issue 2).
- Otto-Ślusarczyk, D., Graboń, W., & Mielczarek-Putka, M. (2016). Aspartate aminotransferase - Key enzyme in the human systemic metabolism. In *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* (Vol. 70). <https://doi.org/10.5604/01.3001.0009.6802>.
- Poustchi, H., George, J., Esmaili, S., Esna-Ashari, F., Ardalan, G., Sepanlou, S. G., & Alavian, S. M. (2011). Gender differences in healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels in adolescence. *PLoS ONE*, 6(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021178>.
- Quartey, P., Anokye, R., & Frimpong, M. (2019). Inter-Laboratory



Comparability of Clinical Chemistry Testing: A New Perspective. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research*, 48(5), 196–207.

Reed, R. (2020). *Clinical Chemistry Learning Guide Series*.

Samaneka, W. P., Mandozana, G., Tinago, W., Nhando, N., Mgodhi, N. M., Bwakura-Dangarembizi, M. F., Munjoma, M. W., Gomo, Z. A. R., Chirenje, Z. M., & Hakim, J. G. (2016). Adult hematology and clinical chemistry laboratory reference ranges in a Zimbabwean population. *PloS One*, 11(11), e0165821.

Sasse, E. A., Aziz, K. J., Harris, E. K., Krishnamurthy, S., Lee, H. T., Ruland, A., & Seamonds, B. (2000). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline-Second Edition*. NCCLS.

Sepulveda, J. (2013). Challenges in Routine Clinical Chemistry Analysis. Proteins and Enzymes. In *Accurate Results in the Clinical Laboratory: A Guide to Error Detection and Correction*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415783-5.00009-8>.

Shah, S. A. V., Ichihara, K., Dherai, A. J., & Ashavaid, T. F. (2018). Reference intervals for 33 biochemical analytes in healthy Indian population: C-RIDL IFCC initiative. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 56(12), 2093–2103. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0152>.

Sikaris, K. A. (2014). Physiology and its importance for reference intervals. *Clinical Biochemist Reviews*, 35(1), 3–14.

Tello, V. (2021). *Low ALT: Causes & Health Effects*. SelfDecode.

Teshome, M., Worede, A., & Asmelash, D. (2021). Total Clinical

Chemistry Laboratory Errors and Evaluation of the Analytical Quality Control Using Sigma Metric for Routine Clinical Chemistry Tests. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 14, 125–136.

Xia, L., Chen, M., Liu, M., Tao, Z., Li, S., Wang, L., Cheng, X., Qin, X., Han, J., Li, P., Hou, L., Yu, S., Ichihara, K., & Qiu, L. (2016). Nationwide multicenter reference interval study for 28 common biochemical analytes in China. *Medicine (United States)*, 95(9), e2915. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002915>.

Yadav, D. (2015). Reference Interval for Clinical Laboratory Test Parameters. *Biochemistry & Analytical Biochemistry*, 4, e158. <https://doi.org/10.4172/2161-1009.1000e158>.

Yazdi, P. (2021). *High/Low Aspartate Aminotransferase Levels + Function & Diseases*. SelfDecode.

Zhang, P., Wang, C. Y., Li, Y. X., Pan, Y., Niu, J. Q., & He, S. M. (2015). Determination of the upper cut-off values of serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in Chinese. *World Journal of Gastroenterology*, 21(8). <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i8.2419>.

# LAMPIRAN

## Lampiran 1. Analisis Data

### Analisis Univariat

#### 1. Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin

|       |        | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|--------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | Wanita | 124       | 50.4    | 50.4          | 50.4               |
|       | Pria   | 122       | 49.6    | 49.6          | 100.0              |
|       | Total  | 246       | 100.0   | 100.0         |                    |

#### 2. Distribusi Data dan Uji Normalitas Berdasarkan Usia dan Indeks Massa Tubuh (IMT)

|      | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |     |       | Shapiro-Wilk |     |      |
|------|---------------------------------|-----|-------|--------------|-----|------|
|      | Statistic                       | df  | Sig.  | Statistic    | df  | Sig. |
| IMT  | .048                            | 246 | .200* | .988         | 246 | .034 |
| Usia | .094                            | 246 | .000  | .951         | 246 | .000 |

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

|                |         | Usia   | IMT     |
|----------------|---------|--------|---------|
| N              | Valid   | 246    | 246     |
|                | Missing | 0      | 0       |
| Mean           |         | 35.90  | 24.2984 |
| Median         |         | 34.00  | 24.0172 |
| Std. Deviation |         | 10.080 | 4.10641 |
| Minimum        |         | 18     | 11.15   |
| Maximum        |         | 57     | 36.00   |

### Tests of Normality

|      | Jenis Kelamin | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |     |                   | Shapiro-Wilk |     |      |
|------|---------------|---------------------------------|-----|-------------------|--------------|-----|------|
|      |               | Statistic                       | df  | Sig.              | Statistic    | df  | Sig. |
| IMT  | Wanita        | .119                            | 124 | .000              | .968         | 124 | .005 |
|      | Pria          | .063                            | 122 | .200 <sup>*</sup> | .989         | 122 | .472 |
| Usia | Wanita        | .096                            | 124 | .007              | .950         | 124 | .000 |
|      | Pria          | .115                            | 122 | .000              | .948         | 122 | .000 |

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

### Statistics

|                |         | Usia  | IMT     |
|----------------|---------|-------|---------|
| N              | Valid   | 122   | 122     |
|                | Missing | 0     | 0       |
| Mean           |         | 34.49 | 24.8510 |
| Median         |         | 33.00 | 25.0182 |
| Std. Deviation |         | 9.189 | 3.86951 |
| Minimum        |         | 18    | 14.42   |
| Maximum        |         | 57    | 35.08   |

Distribusi usia dan IMT pria

### Statistics

|                |         | Usia   | IMT     |
|----------------|---------|--------|---------|
| N              | Valid   | 124    | 124     |
|                | Missing | 0      | 0       |
| Mean           |         | 37.29  | 23.7546 |
| Median         |         | 36.00  | 23.3234 |
| Std. Deviation |         | 10.742 | 4.27288 |
| Minimum        |         | 20     | 11.15   |
| Maximum        |         | 57     | 36.00   |

Distribusi usia dan IMT perempuan

### 3. Uji Normalitas pada komponen AST dan ALT

### Tests of Normality

|     | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |     |      | Shapiro-Wilk |     |      |
|-----|---------------------------------|-----|------|--------------|-----|------|
|     | Statistic                       | df  | Sig. | Statistic    | df  | Sig. |
| AST | .096                            | 246 | .000 | .957         | 246 | .000 |
| ALT | .153                            | 246 | .000 | .881         | 246 | .000 |

a. Lilliefors Significance Correction

Tes normalitas pada seluruh subjek

### Tests of Normality

|     | Jenis Kelamin | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |     |      | Shapiro-Wilk |     |      |
|-----|---------------|---------------------------------|-----|------|--------------|-----|------|
|     |               | Statistic                       | df  | Sig. | Statistic    | df  | Sig. |
| AST | Wanita        | .092                            | 124 | .012 | .977         | 124 | .030 |
|     | Pria          | .080                            | 122 | .055 | .980         | 122 | .065 |
| ALT | Wanita        | .114                            | 124 | .000 | .962         | 124 | .001 |
|     | Pria          | .087                            | 122 | .025 | .953         | 122 | .000 |

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Tes normalitas berdasarkan kelompok jenis kelamin

## 4. Distribusi Nilai AST dan ALT

|                |         | AST    | ALT     |
|----------------|---------|--------|---------|
| N              | Valid   | 246    | 246     |
|                | Missing | 0      | 0       |
| Mean           |         | 19.634 | 23.765  |
| Median         |         | 18.600 | 19.700  |
| Std. Deviation |         | 4.8990 | 13.3325 |
| Percentiles    | 2.5     | 12.418 | 8.200   |
|                | 97.5    | 31.130 | 57.965  |

Distribusi AST dan ALT pada Seluruh Pasien

|                |         | AST    | ALT     |
|----------------|---------|--------|---------|
| N              | Valid   | 122    | 122     |
|                | Missing | 0      | 0       |
| Mean           |         | 22.295 | 32.243  |
| Median         |         | 21.900 | 29.600  |
| Std. Deviation |         | 4.9541 | 13.7643 |
| Percentiles    | 2.5     | 14.123 | 13.237  |
|                | 97.5    | 34.220 | 64.197  |

Distribusi AST dan ALT pada Laki-Laki

|                |         | AST    | ALT    |
|----------------|---------|--------|--------|
| N              | Valid   | 124    | 124    |
|                | Missing | 0      | 0      |
| Mean           |         | 17.016 | 15.423 |
| Median         |         | 16.450 | 14.400 |
| Std. Deviation |         | 3.1190 | 5.1228 |
| Percentiles    | 2.5     | 11.150 | 7.538  |
|                | 97.5    | 23.963 | 27.575 |

Distribusi AST dan ALT pada Perempuan

## Analisis Bivariat

### 1. Hasil Uji Komparatif

| <b>Ranks</b> |               |     |           |              |
|--------------|---------------|-----|-----------|--------------|
|              | Jenis Kelamin | N   | Mean Rank | Sum of Ranks |
| AST          | Wanita        | 124 | 84.36     | 10461.00     |
|              | Pria          | 122 | 163.28    | 19920.00     |
|              | Total         | 246 |           |              |
| ALT          | Wanita        | 124 | 75.90     | 9411.50      |
|              | Pria          | 122 | 171.88    | 20969.50     |
|              | Total         | 246 |           |              |

|                        | AST       | ALT      |
|------------------------|-----------|----------|
| Mann-Whitney U         | 2711.000  | 1661.500 |
| Wilcoxon W             | 10461.000 | 9411.500 |
| Z                      | -8.697    | -10.578  |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .000      | .000     |

a. Grouping Variable: Jenis Kelamin