

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Bilirubin

2.1.1 Pengertian Bilirubin

Bilirubin merupakan produk utama pemecahan sel darah merah oleh system retikuloendotelial. Bilirubin yang dihasilkan oleh sel retikuloendotelial bersifat tidak larut dalam air, sehingga untuk dapat diangkut oleh plasma darah menuju hati bilirubin harus diikat dengan albumin (Winkjosastro, 2007).

Proses metabolisme bilirubin bermula dan proses katabolisme hemoglobin terutama terjadi di dalam limfa. Dimana globulin mula-mula dipisahkan dan hem. Setelah itu, hem diubah menjadi biliverdin. Biliverdin adalah pigmen kehijauan yang dibentuk melalui oksidasi bilirubin. Bilirubin yang tak terkonjugasi, yang berkarakter larut dalam lemak tetapi tidak larut dalam air serata tidak dapat disekresiakan dalam empedu atau urin bilirubin, membentuk ikatan dengan albumin dalam satu ikatan kompleks larut dalam air yang kemudian diangkut oleh darah ke set-sel hati (Price dan Wilson, 2006).

Pemeriksaan bilirubin dilakukan dengan cara mereaksikan bilirubin dengan *Diazotized Sulfanilic Acid* sampai membentuk azobilirubin berwarna, Dari reaksi tersebut, biasanya diketahui bahwa hanya bilirubin direk yang larut (dalam air) dan yang mampu bereaksi dengan reagen. Dengan demikian, untuk mendapatkan nilai bilirubin total diperoleh dengan

melepas bilirubin indirek dan ikatan dengan albumin sehingga larut dalam air (Lab Kesehatan, 2009).

Bilirubin adalah produk penguraian hem yang sebagian besar terjadi dan penguraian hemoglobin dan sebagian kecil dan senyawa lain seperti mioglobin. Sel retikuloendotel menyerap kompleks haploglobin dengan hematobin yang telah dibebaskan dan set darah merah. Sel-sel ini kemudian mengeluarkan besi dari heme sebagai cadangan untuk sintesis berikutnya dan memutuskan cincin hem untuk sintesis berikutnya dan memutuskan cincin hem untuk menghasilkan tetrapisol bilirubin, yang disekresikan dalam bentuk yang tidak larut dalam air (bilirubin tidak terkonjugasi, indirek). Karena ketidaklarutan ini, bilirubin dalam plasma terikat ke albumin dan diangkat dalam medium air sewaktu beredar dalam tubuh dan melewati lobules hati Kemudian hepatosit melepas bilirubin dan albumin sehingga terlarut air dan mengakibatkan bilirubin ke asam glukoronat yaitu ke bilirubin konjugasi direk (Sacher RA, 2004).

Pada bilirubin langsung atau terkonjugasi kerap muncul akibat ikterus obstruktif, baik yang bersifat ekstrahepatika yaitu akibat pembentukan batu atau tumor maupun yang bersifat intrahepatika. Bilirubin terkonjugasi tidak dapat keluar dan empedu menuju usus sehingga kembali diabsorpsi oleh darah. Sel hati yang rusak dapat menyebabkan hambatan sinosit empedu sehingga meningkatkan kadar bilirubin langsung maupun tidak langsung (Joice, 2002).

2.1.2 Jenis – Jenis Bilirubin

2.1.2.1 Bilirubin Direct /Bilirubin Terkonjugasi

Bilirubin Direct adalah bilirubin bebas yang terdapat didalam hati dan tidak lagi berikatan dengan albumin. Bilirubin ini dengan mudah berikatan dengan asam glukoronat membentuk bilirubin glukorosida atau hepatobilirubin dari hati bilirubin ini masuk kedalam saluran empedu dan eksresikan ke dalam usus. Didalam usus, flora usus akan mengubahnya menjadi urobilirubin untuk kemudian dibuang keluar dari tubuh melalui urine dan feses. Bilirubin direct bersifat larut dalam air. Dalam keadaan normal, bilirubin direct ini tidak ditemukan dalam plasma darah. Peningkatan kadar bilirubin direct menunjukkan adanya gangguan pada hati (kerusakan sel hati)atau saluran empedu (batu atau tumor) (Richard A. McPherson, 2004).

Tujuan dari tes bilirubin adalah mengevaluasi hepatobilier dan eritropoetik, mendiferensial diagnosis ikterus serta memonitor progresifitasnya. Hasil tes laboratorium yang tepat sangat bermanfaat bagi klinis dalam menegakkan diagnosis, menyingkirkan suatu dugaan diagnosis/ penyakit, meramalkan prognosis, monitoring terapi dan sebagai tes saring untuk mendeteksi penyakit (Henry JB, 2007).

Pada stadium rendah, bilirubin sebagai pigmen kuning yang menyebabkan empedu berwarna kuning, menyebabkan feses berwarna putih keabu-abuan sebagai akibat dan penyumbatan bilirubin secara total oleh empedu (Joyce 2002). Namun apabila jumlah bilirubin yang dibentuk

lebih cepat dan yang dieksresikan, maka terjadi penimbunan bilirubin pada tubuh Dampaknya pun makin tinggi yaitu timbulnya ikterus, sebuah kondisi dimana tubuh pasien tampak kuning. Warna ini tampak jelas pada bagian mata. Pada keadaan ini, pasien terindikasi mengalami gangguan fungsi hati.

Peningkatan kadar bilirubin direk atau bilirubin terkonjugasi dapat di sebabkan oleh gangguan ekskresi bilirubin intrahepatik, antara lain :*Sindome Dubin Jonhson dan Rotor, Recureent (benign) inrahepatic cholestasis, Nekrosis hepatoseluler*, Obstruksi saluran empedu. Diagnosis tersebut diperkuat dengan pemeriksaan urobilin dalam tinja dan urin dengan hasil negatif (Suryo, 2005).

2.1.2.2 Bilirubin Indirect/Bilirubin tidak terkonjugasi

Bilirubin indirect disebut juga bilirubin tidak terkonjugasi. Disebut bilirubin tidak terkonjugasi karena bilirubin ini masih melekat pada albumin dan tidak berada pada posisi bebas. Bilirubin jenis ini tidak larut dalam air, karena itu tidak akan ditemukan didalam urine. Peningkatan pada bilirubin indirect sering dikaitkan dengan peningkatan destruksi eritrosit (hemolisi), seperti pada penyakit hemolitik oleh autoimun, transfusi, atau atau eritroblastosis fatalis (Yayan A. Israr, 2010).

Peningkatan kadar bilirubin indirect mempunyai arti dalam diagnosis penyakit bilirubinemia karena payah jantung akibat gangguan dari delivery bilirubin kedalam peredaran darah pada keadaan ini disertai dengan tanda-tanda payah jantung, setelah payah jantung diatasi maka kadar bilirubin akan normal kembali dan harus dibedakan dengan chardiac

chirrhosis yang tidak selalu disertai bilirubinemia. Peningkatan yang lain terjadi pada bilirubinemia akibat hemolisis atau eritropoesis yang tidak sempurna, biasanya ditandai dari anemia hemolitik (Lab Kesehatan, 2009).

2.1.3 Proses Pembentukan Bilirubin

Dalam keadaan fisiologis, masa hidup eritrosit manusia sekitar 120 hari, eritrosit mengalami lisis $1-2 \times 10^8$ tiap jamnya pada orang dewasa dengan berat badan 70Kg, dimana diperhitungkan hemoglobin yang turut lisis sekitar 6gr perhari. Sel-sel eritrosit tua dikeluarkan dari sirkulasi dan dihancurkan oleh limpa. Apoprotein dari hemoglobin di hidrolisis menjadi komponen asam-asam aminonya. Katabolisme *Heme* dari semua hemeprotein terjadi dalam fraksi mikrosom sel retikuloendotel oleh system enzim yang komplek yaitu hemeoksigenase yang merupakan enzim dari keluarga besar sitokrom P450. Langkah awal pemecahan gugus heme iyalah pemutusan jembatan α metena membentuk bilivebrin, suatu tetrapirrol linier. Besi mengalami beberapa kali reduksi dan oksidasi, reaksi-reaksi ini memerlukan oksigen dan NADPH. Pada rekasi dibebaskan Fe^{3+} yang dapat ditemukan kembali, karbon monoksida yang berasal dari atom karbon jembatan metena dan biliverdin. Biliverdin, suatu pigmen berwarna hijau akan direduksi oleh biliverdin reduktase yang menggunakan NADPH sehingga rantai menetil menjadi rantai metilen antara cincin pirol III – IV dan membentuk pigmen berwarna kuning yaitu bilirubin (supratikno, 2004).

2.1.4 Metabolisme Bilirubin

Bilirubin merupakan suatu senyawa tetrapilol yang dapat larut dalam lemak ataupun air yang berasal dari pemecahan lemak enzimatis gugus heme dari berbagai heme protein seluruh tubuh. Sebagian besar (kira-kira 80%) terbentuk dari proses katabolic hemoglobin, dalam penghancuran eritrosit oleh RES dilimpa, dan sumsum tulang. Disamping itu sekitar 20% bilirubin berasal dari sumber lain yaitu non heme porfirin, prekursor piror dan lisis eritrosit muda (Helvi Mardiani, 2004).

Dalam keadaan fisiologis pada manusia dewasa, eritrosit dihancurkan setiap jam. Dengan demikian bila hemoglobin dihancurkan dalam tubuh, bagian protein globin dapat dipakai kembali baik sebagai protein globin maupun dalam bentuk asam-asam aminonya (E.N.Kosasih, 2008)

Metabolisme bilirubin diawali dengan reaksi proses pemecahan heme oleh enzim hemoksigenase yang mengubah biliverbin menjadi bilirubin oleh enzim bilirubin reduksitase. Sel retikuloendotel membuat bilirubin tak larut air, bilirubin yang di sekresikan ke dalam darah diikat albumin untuk diangkut dalam plasma (Robbins, 2007).

Hepatosit adalah sel yang dapat melepaskan ikatan, dan mengkonjugasikannya dengan asam glukoronat menjadi bersifat larut dalam air. Bilirubin yang larut dalam air masuk ke dalam saluran empedu dan diekskresikan ke dalam usus .Didalam usus oleh flora usus bilirubin diubah menjadi urobilinogen yang tak berwarna dan larut air, urobilinogen

mudah dioksidasi menjadi urobilirubin yang berwarna. Sebagian terbesar dari urobilinogen keluar tubuh bersama tinja, tetapi sebagian kecil diserap kembali oleh darah vena porta dikembalikan ke hati. Urobilinogen yang demikian mengalami daur ulang, keluar lagi melalui empedu. Ada sebagian kecil yang masuk dalam sirkulasi sistemik, kemudian urobilinogen masuk ke ginjal dan diekskresi bersama urin (Riswanto, 2009).

2.1.5 Pengaruh Lama Penyimpanan Pool Serum Terhadap Kadar Bilirubin

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

1. Sinar

Stabilitas bilirubin dalam serum pada suhu kamar tidak stabil dan mudah terjadi kerusakan terutama oleh sinar, baik sinar lampu ataupun sinar matahari. Serum atau plasma heparin boleh digunakan, hindari sampel yang hemolisis dan sinar matahari langsung. Sinar matahari langsung dapat menyebabkan penurunan kadar bilirubin serum sampai 50% dalam satu jam, dan pengukuran bilirubin total hendaknya dikerjakan dalam waktu dua hingga tiga jam setelah pengumpulan darah.

Bila dilakukan penyimpanan serum hendaknya disimpan di tempat yang gelap, dan tabung atau botol yang berisi serum di bungkus dengan

kertas hitam atau aluminium foil untuk menjaga stabilitas serum dan disimpan pada suhu yang rendah atau lemari pendingin.(Carl.E.Speicher, 2001).

2. Suhu Penyimpanan

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

Lamanya sampel kontak dengan faktor-faktor di atas berpengaruh terhadap kadar bilirubin didalam sampel sehingga perlu upaya mengurangi pengaruh tersebut serta mengoptimalkan kadar bilirubin total di dalam serum agar dapat bereaksi dengan zat pereaksi secara sempurna, sedangkan reagen bilirubin total akan tetap stabil berada pada suhu 2-8°C dalam keadaan tertutup terhindar dari kontaminan dan sinar. Dalam hal ini dapat dimungkinkan bahwa penurunan kadar bilirubin dipengaruhi oleh kenaikan suhu dan pengaruh sinar yang berintensitas tinggi.

2.2 Pengertian Serum

2.2.1 Serum

Serum merupakan bagian yang ada di dalam darah serta memiliki komposisi pembuatnya sama dengan pembuat plasma darah. Namun serum darah ini tidak termasuk memiliki fungsi dalam membekukan darah. Hal ini membuat serum tidak menggumpal seperti plasma darah. Jika ingin melihat keberadaan dari serum darah ini bisa dilakukan dengan cara membekukan semua agen yang ada di dalam darah kemudian agen tersebut dilakukan pemutaran progresif atau juga bisa dilakukan dengan cara mengambil sampel darah dan bagian darah yang menggumpal diambil. Bagian yang tidak diambil itulah yang dinamakan sebagai serum darah. Zat yang ada di dalam serum darah mencakup elektrolit termasuk protein. Hal ini disebabkan protein tidak bisa menggumpalkan darah. Serum darah yang ada di tubuh manusia biasanya digunakan untuk mendapatkan pengujian diagnostic sedangkan serum darah pada hewan bisa digunakan sebagai vaksin baik itu vaksin anti racun dan sebagai obat vaksinasi berbagai jenis penyakit (Indah Entjang, 2003).

2.2.2 Pool Serum

Pool serum merupakan bahan control yang dibuat dari sisa serum pasien yang umumnya dibuang karena tidak digunakan lagi.

2.2.3 Keuntungan dari pool serum

- a) Mudah didapat
- b) Murah
- c) Bahan berasal dari manusia
- d) Tidak perlu dilarutkan
- e) Laboratorium mengetahui asal bahan kontrol

2.2.4 Syarat – syarat dari pool serum

- a) Serum yang dipakai tidak boleh hemolitik
- b) Pembuatan pool serum harus dilakukan dengan hati – hati sesuai prosedur keamanan di laboratorium.