

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 HIV

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan retrovirus yang menyerang sistem kekebalan tubuh yaitu sel limfosit T, CD4 (T helper) yang berfungsi untuk mengkoordinasikan sejumlah fungsi sistem pertahanan tubuh yang penting (Hamzi, MZ, 2012). HIV memiliki sifat khas karena memiliki enzim *reversetranscriptase*, yaitu enzim yang memungkinkan virus mengubah informasi genetik dari bentuk RNA ke DNA dan diintegrasikan ke dalam informasi genetik sel limfosit yang diserang. Akibatnya HIV dapat memanfaatkan mekanisme sel limfosit untuk mengkopi diri menjadi virus baru yang memiliki ciri-ciri HIV (Departemen kesehatan RI, 2003). HIV mempunyai kemampuan untuk melekat dan membunuh limfosit CD4. Jumlah CD4 dalam tubuh pasien HIV akan menurun secara bertahap dalam beberapa tahun dengan tingkat penurunan yang lebih cepat dalam jangka waktu 1,5 sampai 2,5 tahun sebelum pasien masuk dalam keadaan AIDS (Suryono dan nasronudin, 2014).

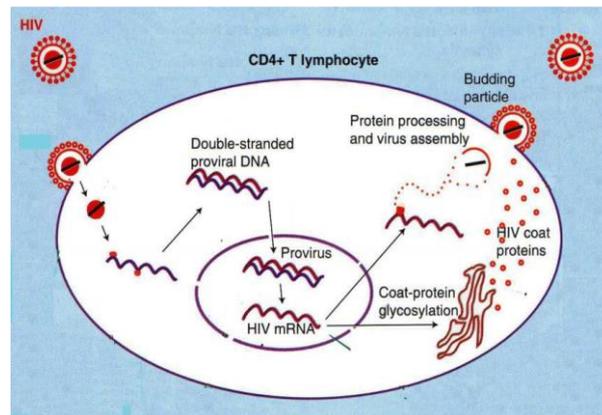
2.1.1 Etiologi

Virus HIV pertama kali diisolasi oleh Montagnier *et al* di Prancis tahun 1983 dengan nama *lymphadenopathy associated virus* (LAV). Pada tahun 1986 atas kesepakatan internasional diberi nama virus HIV. Virus HIV digolongkan menjadi 2 tipe yaitu virus yang menyerang dan menghindari mekanisme pertahanan tubuh (Brassers, VL, 2008).

Jenis virus HIV yaitu HIV-1 dan HIV-2, namun sebagian besar kasus HIV di seluruh dunia pada tahun 1992 disebabkan oleh virus HIV-1. HIV memiliki 2 tonjolan eksternal (knob) yang dibentuk dari 2 protein utama pembungkus virus (*virus envelope*) yaitu gp120 di bagian luar dan gp41 yang terletak di trans membran (Jawetz, 2010).

2.1.2 Siklus hidup HIV

Siklus hidup HIV pada sel inang dimulai dengan penempelan virus pada sel limfosit T *helper* dan sel-sel yang mempunyai reseptor CD4+ pada permukaan. Hal ini terjadi karena adanya gp 120 yang diikuti dengan fusi selubung virus dan masuknya virion ke dalam sel inang dibantu dengan enzim *reverse transcriptase* kemudian disintesis DNA untai ganda dari RNA genom virus yang dikenal sebagai DNA "intermediate", DNA ini kemudian masuk ke dalam inti sel dan berikatan dengan DNA sel inang dengan bantuan enzim integrase membentuk provirus. DNA virus ini melakukan transkripsi dengan bantuan enzim polimerase II sel inang yang menjadi mRNA dan selanjutnya mengadakan translasi dengan protein-protein struktural sampai terbentuk protein, kemudian virus akan melekat pada membran sel inang dan virion akan menyatu. Melalui proses *budding* pada permukaan membrane sel virion akan dikeluarkan dari sel inang dalam keadaan matang (Haase, 1990).



Gambar 1. Replikasi HIV (Cunningham, 1997)

2.1.3 Pathogenesis

Dasar utama patogenesis HIV adalah kurangnya jenis *limfosit Th* yang mengandung marker CD4 (sel-T). limfosit-T merupakan pusat dan sel utama yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam menjalankan fungsi imunologik (Siregar, 2004). Virus HIV yang masuk ke dalam tubuh akan mengikat sel-sel dari sistem imun seperti monosit, makrofag, dan sel T-limfosit (CD4, sel T) untuk memperbanyak diri, hal inilah dapat menyebabkan orang yang terinfeksi HIV rentan terhadap berbagai penyakit dan dapat menyebabkan kematian (Dumond dan Kashuba, 2009). Partikel virus HIV akan melalui proses infeksi yang biasanya terdapat dalam darah, sperma atau cairan tubuh lain. Cara penularan paling umum adalah transmisi seksual melalui mukosa genital (Suhaimi dkk, 2003). Transmisi virus HIV tergantung pada *viral load* individu yang terinfeksi. *Viral load* adalah perkiraan jumlah copy RNA per mililiter serum atau plasma penderita. Orang yang terinfeksi HIV didalam tubuh mengandung partikel virus, dimana sebagian pasien akan memperlihatkan gejala tidak khas seperti

demam, nyeri menelan, pembengkakan kelenjar getah bening, ruam, diare, atau batuk 3-6 minggu setelah terinfeksi (Nursalam, 2007 :45).

2.1.4 Patofisiologi

HIV termasuk dalam famili retrovirus dimana virus tersebut membawa materi genetik dalam asam ribonukleat (RNA) bukan dalam asam deoksiribonukleat (DNA). Virus HIV yang masuk ke dalam tubuh akan menyerang sel CD4+ yang meliputi monosit, makrofag dan limfosit T4 helper dengan cara berikatan dengan limfosit T4 helper yang akan memprogram ulang materi genetik sel untuk membuat *double-stranded* DNA (DNA utas-ganda) dengan bantuan enzim *revers transcriptase*. DNA akan disatukan dengan nucleus T4 sebagai provirus sehingga terjadi infeksi permanen (Brunner dan Suddarth, 2001). Sel T4 yang sudah terinfeksi akan diaktifkan, sehingga HIV dapat menghancurkan sel T4 kemudian HIV dilepas melalui plasma darah dan akan menginfeksi sel-sel CD4+ lain (Brunner dan Suddarth, 2001).

Siklus replikasi HIV belum aktif sampai sel yang terinfeksi diaktifkan oleh antigen, mitogen, hepatitis, herpes simplek dan sitokin. Infeksi HIV tidak langsung memperlihatkan tanda atau gejala tertentu, namun gejala tidak khas pada HIV akut muncul 3-6 minggu setelah terinfeksi. Virus HIV yang *inaktif* dalam sel tubuh dianggap infeksius karena dapat ditularkan selama penderita masih hidup (Djoerban Z, 2006). Produksi Virus HIV dalam tubuh tergantung pada kesehatan seseorang yang terinfeksi. Produksi akan berjalan lambat bila sistem imun tidak terpengaruhi oleh infeksi lain dan berjalan cepat bila sistem imun terpengaruhi dengan infeksi lain (Brunner dan suddarth, 2001).

2.1.5 Hubungan gangguan fungsi hati pada penderita HIV bedasarkan lama menderita

HIV berkembang sangat lambat, umumnya membutuhkan waktu bertahun-tahun, dari saat mulai terinfeksi sampai dengan tahap AIDS (10-15 tahun) tergantung pada kemampuan sistem kekebalan tubuh dalam menghambat laju replikasi. Sistem kekebalan tubuh awalnya bekerja dengan normal dan sangat baik, namun karena mutasi HIV yang terus-menerus menyebabkan sistem kekebalan tubuh menurun (NACO, 2007). Replikasi virus HIV baik secara langsung maupun tidak langsung menyebabkan dampak gangguan organ hati, ginjal dan tulang. (Neuhaus J, Jacobs DR, Baker Jv, Jr. Markers. 2010).

Seseorang yang terinfeksi HIV dianjurkan untuk melakukan pengobatan dengan terapi antiretroviral (ARV), yang berarti mengobati infeksi HIV dengan beberapa obat. Pengobatan ini tidak membunuh virus, namun hanya dapat memperlambat laju pertumbuhan virus sehingga seseorang yang terinfeksi harus melakukan pengobatan seumur hidup dan tepat waktu (spiritia, 2006; 204). Kebanyakan obat-obatan, obat antiretrovirus juga dapat menimbulkan efek samping seperti sakit kepala, sampai kerusakan pada organ dalam tubuh seperti kerusakan hati (spiritia, 2008). Efek samping inilah menyebabkan menurunnya kepatuhan pasien sehingga terapi yang dihasilkan tidak optimal.

Selain efek samping obat, infeksi oportunistik (IO) juga dapat mempengaruhi organ hati. Kasus IO biasanya terjadi pada seseorang yang belum mengetahui bahwa dirinya sudah terinfeksi HIV, malnutrisi atau kegagalan dalam terapi pengobatan. Adanya virus, bakteri dan jamur yang masuk kedalam tubuh

akan menginfeksi melalui aliran darah yang terbawa sampai ke hati. Virus akan melekat pada reseptor spesifik di membran sel hati dan melepaskan nukleokapsid sehingga mengalami perkembangan dalam sitoplasma. Nukleokapsid akan menembus dinding sel hati yang kemudian akan mengeluarkan asam nukleat dari inti virus pada DNA hospes. DNA virus akan membentuk protein yang kemudian akan terbentuk virus baru. Hal ini dapat mengakibatkan gangguan pada sel-sel dan peradangan hati karena fungsi hati terganggu, seperti gangguan terhadap suplai darah normal pada sel-sel hati yang menyebabkan nekrosis dan kerusakan sel-sel hati (Baraderu, 2008).

Gangguan fungsi hati dapat memicu peningkatan bilirubin karena terjadi kesulitan dalam pengangkutan bilirubin akibatnya bilirubin tidak sempurna dikeluarkan melalui duktus hepaticus karena terjadi retensi, dengan demikian pemeriksaan bilirubin dapat digunakan sebagai tolak ukur adanya gangguan pada organ hati (Smeltzer dan Bare, 2002).

2.2 Terapi Antiretroviral (ARV)

Antiretroviral (ARV) adalah obat yang dapat menghambat replikasi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Terapi dengan ARV merupakan strategi yang secara klinis paling berhasil sampai saat ini. Tujuan terapi dengan ARV adalah untuk menekan replikasi HIV secara maksimum, meningkatkan limfosit CD4 serta dapat memperbaiki kualitas hidup penderita yang dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas.

2.2.1 Penggolongan ARV

Ada tiga golongan utama ARV, yaitu :

- a. Penghambat masuknya virus yaitu bekerja dengan cara berikatan dengan subunit GP41 selubung glikoprotein sehingga fusi virus ke target sel dihambat.
- b. Penghambat *reverse transcriptase Inhibitor* (RTI), yang terdiri dari 3 bagian, yaitu :
 1. *Analog nukleosida* (NRTI), NRTI diubah secara intraseluler dalam 3 tahapan penambahan atau 3 gugus fosfat dan selanjutnya berikatan dengan nukleotida menghambat RT sehingga perubahan RNA menjadi DNA terhambat, selain itu NRTI dapat menghentikan pemanjangan DNA.
 2. *Analog nukleotida* (NtRTI), mekanisme kerja pada penghambatan replikasi HIV sama dengan NRTI tetapi hanya memerlukan 2 tahapan proses fosforilasi.
 3. *Non nukleosida* (NNRTI), mekanisme kerja tidak melalui tahapan fosforilasi pembentukan protein yang dibutuhkan untuk proses akhir pematangan virus
- c. *Protease inhibitor* (PI), PI akan berikatan secara reversibel dengan enzim *protease* yang dapat mengkatalisa pembentukan protein yang dibutuhkan untuk proses akhir dari pematangan virus. Akibatnya virus yang terbentuk tidak masuk dan tidak mampu menginfeksi sel lain (Depkes RI, 2006).

2.2.2 Terapi antiretroviral lini pertama

Seseorang yang belum pernah diterapi menggunakan ARV, maka direkomendasikan memulai terapi kombinasi yang terdiri dari 3 obat. Ada 2 pilihan kombinasi, yaitu (Pinsky dan Douglas, 2009):

1. Dua NRTI dan satu PI (kombinasi stavudine dengan zidovudine tidak dianjurkan). Kombinasi tersebut tidak dianjurkan karena dapat menurunkan jumlah sel CD4.

2. Dua NRTI dan satu NNRTI

Bedasarkan rekomendasi WHO (2013), pengobatan HIV lini pertama yang direkomendasikan adalah kombinasi dari *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI) misalnya neVirapine (NVP) atau efavirenz (EFV), dengan dua jenis dari golongan *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTI) seperti lamivudine (3TC/FTC) dan zidovudine (AZT) atau tenofovir (TDF).

Tabel 2. Rekomendasi regimen lini pertama ART (Direktur Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011)

Regimen ART	Keterangan
AZT +3TC + NVP	Zudovudine + Lamivudine + Nevirapine
AZT + 3TC + EFV	Zudovudine + Lamivudine + Efavirenz
TDF + 3TC (atau FTC) + NV	Tenofovir + Lamivudine (atau Emtricitabine) + Nevirapine
TDF +3TC (atau FTC) + EFV	Tenofovir + Lamivudine (atau Emtricitabine) + Efavirenz

2.2.3 Mekanisme kerja

1. Golongan NRTI

Golongan ini bekerja dengan menghambat enzim Reverse Transcriptase dan merusak perpanjangan rantai DNA provirus (Sharer R dan Max B, 2000).

2. Golongan NNRTI

Golongan ini memiliki mekanisme kerja yang sama dengan obat dari golongan NRTI, namun ada cukup perbedaan dalam struktur molekul. NNRTI menghambat replikasi HIV dengan cara berikatan dengan sebuah saku non substrat hidrofobik spesifik dari transcriptase HIV tipe 1. Bagian perlekatan ini berbeda dengan sisi perlekatan NRTI tetapi dapat menghambat replikasi virus. Sisi perlekatan NNRTI berada dekat dengan sisi katalitis *ReVerse Transcriptase*, yaitu ikatan alosterik yang menginaktivasi *ReVerse Transcriptase* HIV tipe 1 dengan merubah bentuk penyesuaian (Sharer R dan Max B, 2000).

3. Golongan PI

PI bekerja berdasarkan pada rangkaian asam amino dan pembelahan protein HIV. PI pada HIV berguna untuk mencegah pembelahan *gag* dan *gag-pol precursor* protein dalam sel yang terinfeksi secara akut dan kronis, menahan pematangan dan membloking aktivitas infeksi virion yang baru muncul. Aksi utama dari Protase Inhibitor-HIV adalah mencegah gelombang infeksi berikutnya (Flexner C, 1998).

2.2.4 Tujuan terapi ARV

Berikut adalah beberapa tujuan dari terapi obat ARV (Depkes RI, 2006) :

1. Mengurangi laju penularan HIV dimasyarakat.
2. Memulihkan dan memelihara fungsi imunologis (stabilisasi atau peningkatan sel CD4).
3. Menurunkan komplikasi akibat HIV.
4. Menekan replikasi virus secara maksimal dan secara terus-menerus.
5. Menurunkan angka kesakitan dan kematian yang berhubungan dengan HIV

2.2.5 Efek samping

Kebanyakan obat-obatan, obat ARV dapat menimbulkan efek samping. Efek yang ditimbulkan seringkali ringan, namun dapat menjadi serius dan memberikan dampak yang besar bagi kesehatan atau kualitas hidup.

Berikut efek samping menurut golongan obat ARV :

1. NRTI

Obat yang termasuk golongan ini dihubungkan dengan degenerasi lemak hepar dan asidosis laktat yang sehubungan dengan keracunan mitokondrial seluler. Awalnya asidosis laktat muncul dengan gejala gastrointestinal yang tidak spesifik seperti mual, muntah, rasa sakit dan peregangan abdomen dan kelemahan secara menyeluruh. Hal ini dapat meningkat menjadi *tachypnoe* dan *dyspnoe* yang akhirnya menjadi kegagalan respirasi, serta adanya abnormalitas liver, creatinine phosphokinase, creatine dan thrombocytopenia. NRTI harus dihentikan bila asidosis laktat terjadi. 3-5% anak-anak dan dewasa menerima abacavir yang menghasilkan reaksi hipersensitif berbahaya (Sigalingging, 2009).

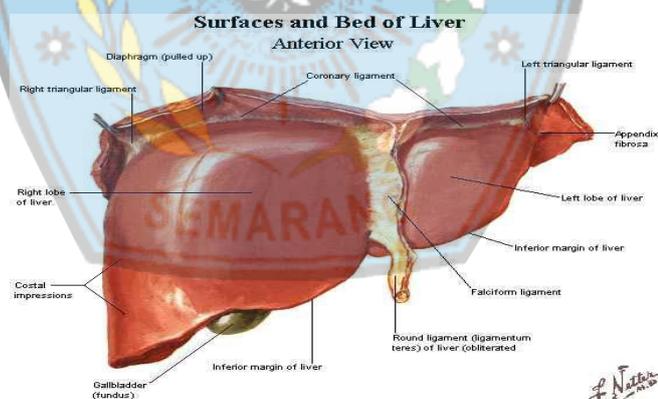
2. NNRTI

Obat-obat yang termasuk dalam kelas NNRTI dapat menimbulkan peningkatan *alanine/aspartate aminotransferase* dan kasus hepar parah yang jarang. Obat-obat golongan NNRTI, nevirapine paling banyak menyebabkan hepatitis klinis. Dua pertiga dari hepatitis klinis yang berhubungan dengan nevirapine dapat terjadi dalam 12 minggu pertama, serta meningkat cepat menjadi kegagalan hepar yang sangat mengkhawatirkan (Sigalingging, 2009).

3. PI

Efek samping yang spesifik dari kelas protease inhibitor adalah tahanan insulin, diabetes mellitus, *hyperlipidemia*, *hepatitis*, kerusakan tulang dan perdarahan pada hemophilia (Sigalingging, 2009).

2.3 Hati



Gambar 2. Anatomi Hati (<http://www.stikes-mataram.ac.id>)

Hati adalah organ tubuh terbesar dan mempunyai fungsi yang sangat kompleks di dalam tubuh, dengan 1/36 berat badan orang dewasa yaitu berkisar 1200-1600 gram. Hati hanya membentuk 2% dari berat tubuh total dan menerima 1500 ml darah per menit atau sekitar 28% dari curah jantung agar dapat melaksanakan fungsinya. Hati terdiri dari dua lobus utama, yaitu lobus kanan

merupakan bagian terbesar dan lobus kiri bagian yang lebih kecil. Setiap lobus terdiri dari ribuan lobulus yang merupakan unit fungsional. Organ hati terlibat dalam metabolisme zat makanan, sebagian besar obat dan toksikan (Ronald A. Sacher dan Richard A. Mc Pherson, 2004 : 360).

2.3.1 Fungsi Hati

1. Pembentukan dan ekskresi empedu yaitu metabolisme garam dan metabolisme pigmen empedu. Garam empedu berfungsi sebagai pencernaan, absorpsi lemak dan vitamin yang telah larut dalam lemak di dalam usus. Bilirubin dan pigmen empedu merupakan hasil akhir metabolisme dari penghancuran sel darah merah tua. Bilirubin dikonjugasi di dalam hati dan diekresikan dalam empedu (Prices SA, Wilson LM, 2003)
2. Metabolisme karbohidrat (glikogenesis, glikogenolisis, glukoneogenesis) Hati memegang peranan yang sangat penting dalam mempertahankan kadar glukosa darah normal dan menyediakan energi untuk tubuh. Karbohidrat disimpan di dalam hati sebagai glikogen (Price SA, Wilson LM, 2003).
3. Fungsi hati sebagai metabolisme vitamin.

Semua vitamin akan disimpan di hati khususnya vitamin A, D, E, K (<http://www.stikes-matara.ac.id>).

4. Metabolisme protein meliputi sintesis protein, pembentukan urea dan penyimpanan protein yang berupa asam amino (Price Silvia A, Wilson LM, 2003).

5. Fungsi hati sebagai detoksikasi

Hati merupakan pusat detoksikasi tubuh, proses detoksikasi terjadi pada proses oksidasi, reduksi, metilasi, esterifikasi dan konjugasi terhadap berbagai bahan seperti zat racun, obat over dosis (Hall Guyton, 2000).

6. Metabolisme lemak

Hati memegang peranan pada sintesis kolesterol yang sebagian akan diekskresikan dalam empedu sebagai kolesterol atau asam folat (Price Silvia A, Wilson LM, 2003).

7. Metabolisme steroid

Hati mengekskresikan *aldosteron*, *glukortikoid*, *estrogen*, *progesteron* dan *testosteron* (Price Silvia A, Wilson LM, 2003).

8. Fungsi hemodinamik

Hati menerima $\pm 25\%$ dari *cardiac output*, aliran darah pada hati yang normal ± 1500 cc/menit atau 1000-1800cc/ menit. Darah yang mengalir di dalam arteri hepatica $\pm 25\%$ dan dalam vena porta 75% dari seluruh aliran darah menuju ke hati.

9. Fungsi hati sehubungan dengan pembekuan darah

Hati merupakan organ penting untuk sintesis protein-protein yang berkaitan dengan koagulasi darah, misalnya membentuk fibrinogen, protrombin, faktor V, VII, IX, X. Benda menusuk pembuluh darah yang akan bereaksi adalah faktor ekstrinsi, bila ada hubungan dengan jantung yang beraksi adalah faktor intrinsik.

2.3.2 Metabolisme Hati

Hati memiliki fungsi besar dalam proses metabolisme zat yang diperlukan tubuh seperti karbohidrat, lemak, protein, vitamin dan mineral (Guyton, 2007).

1. Metabolism karbohidrat

Hati (liver) mengatur metabolisme karbohidrat melalui pembentukan, penyimpanan, dan pemecahan glikogen. Glikogen merupakan suatu bentuk dari karbohidrat yang siap digunakan oleh tubuh.

2. Metabolisme lemak

Hati berperan dalam sintesa, menyimpan dan mengeluarkan lemak untuk di distribusikan ke seluruh tubuh. Hati juga memproduksi empedu dan mengandung vitamin yang larut dalam lemak (vitamin A, D, E dan K) dapat diserap oleh usus.

3. Metabolisme protein

Hati merupakan tempat terjadinya proses sintesa dan penghancuran protein.

4. Metabolisme vitamin

Semua vitamin yang larut dalam lemak disimpan dalam hati. Vitamin A, D dan K terdapat dalam jumlah yang cukup besar, sedangkan vitamin E hanya dalam jumlah kecil.

5. Metabolisme mineral

Sebagian besar zat besi disimpan dalam hati sebelum dibutuhkan tubuh, begitu juga dengan tembaga.

2.4 Bilirubin

Bilirubin adalah produk utama dari penguraian sel darah merah yang tua. Bilirubin disaring dari darah oleh hati dan dikeluarkan pada cairan empedu. Hati yang semakin rusak mengakibatkan bilirubin total meningkat, sebagian dari bilirubin total akan termetabolisme yang disebut bilirubin langsung. Bilirubin langsung dan bilirubin total yang tinggi menunjukkan adanya gangguan pada hati atau pada saluran cairan empedu dalam hati. Bilirubin mengandung bahan pewarna, yang memberi pada kotoran, bila tingkatnya sangat tinggi kulit dan mata dapat menjadi kuning yang mengakibatkan gejala ikterus (Kosasih, E. N. 2008).

Bilirubin merupakan produk pemecahan sel darah merah. Pemecahan pertama dari sistem RES (*reticuloendothelial system*) diawali dengan pelepasan besi dan rantai peptida globulin. Bilirubin berawal dari turunan cincin porfirin yang terbuka dan menjadi rantai lurus, dalam sistem RES, turunan tersebut dikenal sebagai biliverdin yang kemudian dikeluarkan ke sirkulasi, dalam plasma bilirubin diikat albumin yang dikenal sebagai bilirubin indirek (Kosasih, E.N. 2008).

Bilirubin indirek masuk kedalam sel setelah sampai di hati, sedangkan yang lain berada disirkulasi tubuh melewati jantung. Bilirubin yang masuk ke sel hati dalam keadaan bebas akan berikatan dengan asam glukuronida, hal ini disebut dengan bilirubin terkonjugasi atau yang dikenal sebagai bilirubin direk. Bilirubin direk sebagian masuk kedalam sirkulasi empedu dan sebagian lagi masuk kedalam sirkulasi darah, dalam sirkulasi umumnya terdapat bilirubin indirek dan bilirubin direk (Sutedjo, 2009).

Tabel 3. Faktor yang mempengaruhi kenaikan dan penurunan

	Bilirubin total dan direk	Bilirubin indirek
Faktor peningkatan	1. Ikterik obstruktif karena batu atau neoplasma 2. Hepatitis 3. Sirosis hati 4. Mononucleosis infeksiosa 5. Metastasis (kanker) hati 6. Penyakit Wilson 7. Pengaruh obat	8. Eritroblastosis fetalis 9. Anemia sel sabit 10. Reaksi transfuse 11. Malaria 12. Hepatitis 13. Pengaruh obat
Faktor penurunan	1. Anemia defisiensi besi 2. Pengaruh obat	3. Kafein yang berlebihan

2.4.1 Macam-macam bilirubin

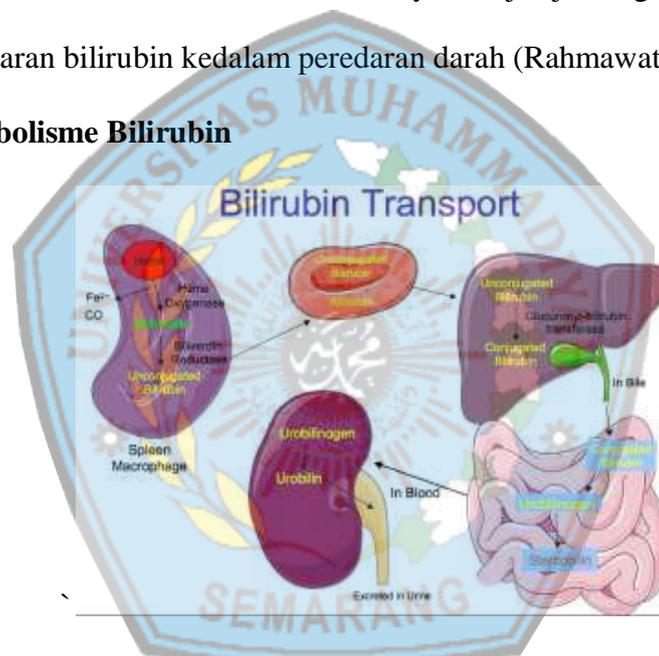
1. Bilirubin terkonjugasi/ direk

Bilirubin terkonjugasi/ direk merupakan bilirubin bebas yang bersifat larut dalam air sehingga dalam pemeriksaan mudah bereaksi. Bilirubin terkonjugasi (bilirubin glukoronida atau hepatobilirubin) masuk ke saluran empedu dan diekskresikan ke usus, dimana flora usus mengubahnya menjadi urobilinogen. Bilirubin terkonjugasi bereaksi dengan asam sulfanilat yang terdiazotasi membentuk azobilirubin. Peningkatan kadar bilirubin direk dapat disebabkan adanya gangguan ekskresi bilirubin intrahepatik antara lain *Sindroma Dubin Johnson* dan *Rotor, Recurrent (benign) intrahepatic cholestasis, Nekrosis hepatoseluler*, Obstruksi saluran empedu (Rahmawati, 2007).

2. Bilirubin tak terkonjugasi/ indirek

Bilirubin tak terkonjugasi (hematobilirubin) merupakan bilirubin bebas yang terikat albumin dan sukar larut dalam air sehingga untuk memudahkan pemeriksaan harus dicampur dengan alkohol, kafein atau pelarut lain sebelum bereaksi karena ini disebut dengan bilirubin indirek. Peningkatan bilirubin indirek sangat berarti dalam diagnosa penyakit bilirubin anemia karena memburuknya kerja jantung akibat gangguan pengantaran bilirubin kedalam peredaran darah (Rahmawati, 2007).

2.4.2 Metabolisme Bilirubin



Gambar 3. Metabolism Bilirubin

(Sumber:<https://www.studyblue.com/hello?site=flashcard/view/9892938>)

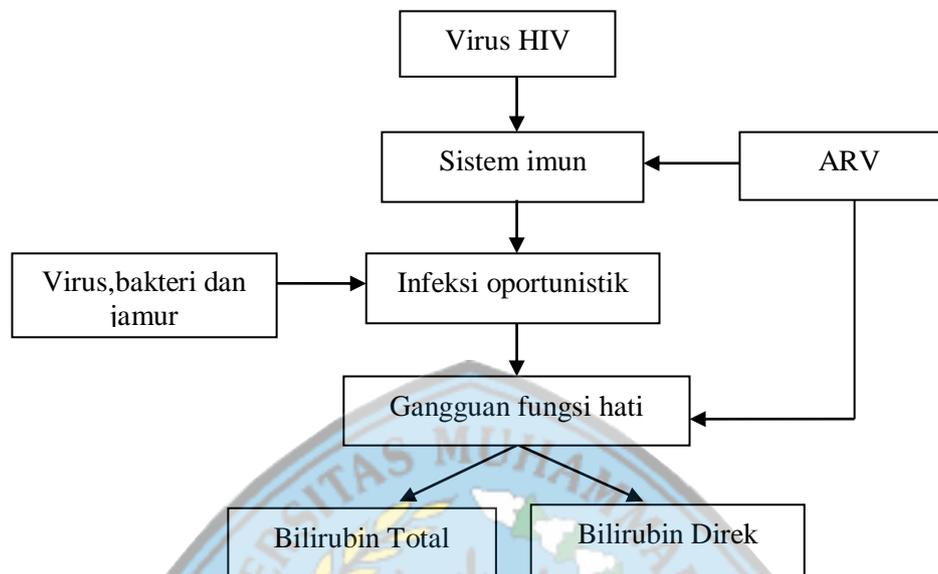
Bilirubin merupakan produk akhir penguraian hem. Sekitar 70-90% bilirubin berasal dari penguraian hemoglobin di sel darah merah yang sudah tua. Metabolisme bilirubin meliputi pembentukan bilirubin, transportasi bilirubin, asupan bilirubin, konjugasi bilirubin dan ekskresi bilirubin (Lestari, 2014). Bilirubin yang diproduksi diangkut ke hepar dalam plasma, zat ini terikat pada albumin karena tidak dapat larut dalam air. Pada kondisi normal bilirubin

dikeluarkan dari sirkulasi secara cepat dan efisien oleh hepatosit (Harrison *et al.*, 2013)

Proses pembentukan bilirubin diawali ketika sel darah merah melewati masa hidupnya rata-rata 120 hari dan menjadi lebih mudah pecah bila berada lebih lama di dalam sistem sirkulasi, kemudian membran sel darah merah pecah dan melepas hemoglobin yang dapat difagositosis oleh sel-sel retikuloendotel di limpa, hepar dan sumsum tulang, dalam sel retikuloendotel hemoglobin akan dipecah menjadi *globin* dan *heme*. Cincin *hem* cepat dikonversikan menjadi *biliverdin* dengan bantuan enzim *heme* oksigenase yaitu enzim yang sebagian besar terdapat di dalam hepar (Gyton, 1990).



2.6 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka teori

2.7 Kerangka konsep



2.8 Hipotesa

Ada hubungan antara lama menderita HIV dengan kadar bilirubin total dan bilirubin direk.