

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bilirubin

Bilirubin adalah suatu pigmen berwarna kuning yang berasal dari perombakan heme dari hemoglobin dalam proses pemecahan eritrosit oleh sel retikuloendotel (Kanoko, 2012). Bilirubin merupakan pigmen utama empedu berasal dari hemoglobin yang dilepas oleh sel darah merah yang rusak kemudian dibawa ke hati dan berikatan serta dikeluarkan melalui empedu. Bilirubin, konstituen utama empedu sama sekali tidak berperan dalam pencernaan, tetapi merupakan salah satu dari beberapa produk sisa yang dieksresikan dalam empedu. Bilirubin dibagi menjadi 2 jenis yaitu bilirubin indirek dan bilirubin direk. Pemeriksaan bilirubin dibagi menjadi 3 yaitu bilirubin total, bilirubin direk dan bilirubin indirek yang dapat diketahui dari selisih antara bilirubin total dan bilirubin direk (Seswoyo, 2016).

Berdasarkan sifat bilirubin terdapat perbedaan antara bilirubin indirek dan bilirubin direk. Perbedaan tersebut tercantum pada Tabel 2.1.

Tabel : 2.1 Perbedaan Bilirubin Indirek dan Bilirubin Direk

Bilirubin Indirek	Bilirubin Direk
Bilirubin yang belum dikonjugasi	Bilirubin yang dikonjugasi
Larut dalam alkohol	Tidak larut dalam alkohol
Terikat oleh protein albumin	Tidak terikat oleh protein albumin
Tidak bereaksi dengan reagen azo	Bereaksi dengan reagen azo
Tidak larut dalam air	Larut dalam air

Sumber : Sacher, 2004.

Bilirubin direk merupakan bilirubin bebas yang terdapat dalam hati dan tidak lagi berikatan dengan albumin. Bilirubin ini akan mudah berikatan dengan asam

glukoronat membentuk bilirubin glukorosida atau hepatobilirubin. Bilirubin direk bersifat larut dalam air, dan apabila dalam keadaan normal bilirubin direk tidak akan ditemukan dalam plasma. Peningkatan kadar bilirubin direk menunjukkan adanya gangguan pada hati (Supriyati, 2015).

Bilirubin direk sebagian besar masuk ke dalam sirkulasi empedu dan sebagian lagi masuk ke dalam sirkulasi darah. Bilirubin direk dalam sirkulasi darah secara umum dalam keadaan normal sebesar $< 0,25$ mg %. Bilirubin direk yang memasuki jalur empedu akan terkumpul dalam kantong empedu dan akhirnya akan masuk ke dalam usus. Bilirubin direk dalam lumen usus akan teroksidasi menjadi urobilinogen akibat flora normal usus (Sutedjo, 2009).

Hati memiliki fungsi yang terkait dengan metabolisme karbohidrat, protein, lemak dan vitamin. Gangguan fungsi hati dapat disebabkan oleh anemia hemolitik, pada keadaan ini fungsi hati pada umumnya normal kecuali bilirubin. Hepatitis, sirosis dan karsinoma hepatitis, pada keadaan ini umumnya ditandai dengan peninggian enzim SGOT, SGPT, ALP, GGT, protein abnormal, bilirubin dapat bervariasi. Tumor dan batu empedu, pada keadaan ini bilirubin dan alkali fosfatase meningkat (Seswoyo, 2016).

Metabolisme bilirubin diawali dengan reaksi proses pemecahan heme oleh enzim hemoksigenase yang mengubah biliverdin menjadi bilirubin oleh enzim bilirubin reduktase. Sel retikuloendotel menyebabkan bilirubin tidak larut dalam air. Bilirubin yang disekresikan ke dalam darah diikat oleh albumin untuk diangkut dalam plasma. Hepatosit merupakan sel yang dapat melepaskan ikatan bilirubin terhadap albumin dan menyebabkan bilirubin tersebut terkonjugasi

dengan asam glukoronat sehingga bersifat larut air. Bilirubin yang larut dalam air masuk ke dalam saluran empedu dan dieksresikan ke dalam usus, bakteri yang terdapat dalam usus atau flora usus bilirubin diubah menjadi urobilinogen yang tidak berwarna dan larut dalam air (Zairen, 2011)

Urobilinogen mudah dioksidasi menjadi urobilinogen yang berwarna. Urobilinogen sebagian besar keluar dari tubuh bersama tinja, tetapi sebagian kecil diserap oleh darah vena porta dan dikembalikan ke dalam hati. Urobilinogen tersebut mengalami siklus berulang dan keluar lagi melalui empedu, sebagian kecil urobilinogen yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik kemudian masuk ke dalam ginjal dan dieksresikan bersama urin (Frances, 1995).

Proses pembentukan bilirubin dimulai dari perombakan hemoglobin yang terdapat pada eritrosit, masa hidup eritrosit manusia sekitar 120 hari dan pada orang dewasa setiap jam mengalami lisis yang diikuti dengan lisisnya hemoglobin. Sekitar 6 g per hari hemoglobin lisis, dan sel eritrosit tua akan dikeluarkan dari sistem sirkulasi kemudian dihancurkan oleh limpa. Apoprotein dari hemoglobin dihidrolisis menjadi komponen asam-asam amino. Katabolisme heme dari semua hemeprotein terjadi dalam fraksi mikrosom sel retikuloendotel oleh sistem enzim kompleks yaitu heme oksigenase yang merupakan enzim dari sitokrom. Pemecahan gugus heme yaitu pemutusan jembatan metena membentuk biliverdin yang merupakan suatu tetrapirrol linier. Biliverdin merupakan suatu pigmen berwarna hijau yang akan direduksi oleh biliverdin reduktase. Rantai metinil pada biliverdin akan diubah menjadi rantai metilen antara cincin pirol III–IV menggunakan NADPH dan membentuk pigmen berwarna kuning. Perubahan

warna pada membran merupakan petunjuk reaksi degradasi. Pemeriksaan bilirubin direk sangat penting untuk mendeteksi berbagai jenis penyakit seperti hepatobilier, hepatitis, sirosis, dan penyakit hati lainnya. Pemeriksaan bilirubin direk juga dapat mendeteksi malnutrisi, anoreksia, anemia hemolitik, anemia pernisiiosa, hematoma, fetal aritroblastosis, dan pulmonari embolism (Zairen, 2011).

2.2 Faktor – Faktor yang Berpengaruh terhadap Pemeriksaan Bilirubin Direk

Faktor yang dapat berpengaruh terhadap bilirubin direk, dapat dibagi menjadi 2 faktor yaitu faktor luar dan faktor dalam. Faktor luar meliputi cahaya, suhu penyimpanan, dan waktu penyimpanan. Faktor dalam meliputi kelainan tubuh antara lain ikterik obstruktik, anemia defisiensi besi dan pengaruh obat-obatan.

Stabilitas bilirubin direk dalam serum pada suhu kamar tidak stabil dan mudah terjadi kerusakan terutama oleh cahaya, baik cahaya lampu maupun cahaya matahari. Cahaya lampu atau cahaya matahari langsung dapat menyebabkan penurunan kadar bilirubin direk dalam serum. Penyimpanan serum sebaiknya dilakukan pada tempat yang gelap, atau tabung serum terbungkus kertas aluminium foil pada suhu rendah atau almari pendingin. Hal tersebut dilakukan untuk menjaga stabilitas serum (Spesicher, 2004).

Suhu merupakan faktor penting untuk pemeriksaan bilirubin direk karena suhu mampu menjaga kestabilan serum dan juga merusak komponen dalam serum jika suhu tinggi. Berdasarkan reagen *Diagnostic Systems* terdapat persyaratan label bahwa penyimpanan serum dapat stabil pada suhu 20-25°C selama 2 hari,

suhu 4-8°C selama 7 hari, dan suhu <20°C selama 6 bulan. Waktu merupakan salah satu faktor yang dapat berpengaruh terhadap kadar bilirubin direk dalam serum. Kadar bilirubin direk serum akan turun apabila terlalu lama dibiarkan pada waktu yang terlalu lama. Penurunan tersebut dapat berpengaruh terhadap kualitas kadar bilirubin direk dalam serum, oleh karena itu perlu dilakukan upaya untuk mengurangi pengaruh tersebut serta mengoptimalkan kadar bilirubin direk dalam serum agar dapat bereaksi dengan zat pereaksi secara sempurna (Diasys, 2010)

Peningkatan kadar bilirubin direk dapat disebabkan oleh faktor kelainan dalam tubuh antara lain ikterik obstruktik, anemia defisiensi besi dan pengaruh obat-obatan. Ikterik obstruktik dapat berpengaruh terhadap peningkatan kadar bilirubin direk. Ikterik obstruktik dapat terjadi karena batu empedu, neoplasma, hepatitis, sirosis hati dan metastis hati. Penggunaan obat atau antibiotik. Beberapa antibiotik juga dapat menyebabkan terjadinya ikterik obstruktik yang dapat berpengaruh yaitu amfoterisin B, klindamisin, eritromisin, gentamisin, linkomisin, oksasilin, dan tetrasiklin. Jenis obat yang dapat berpengaruh yaitu sulfonamide dan obat anti tuberculosis seperti asam paraminosalisilat dan isoniazid. Penurunan kadar bilirubin direk dapat disebabkan karena anemia defisiensi besi dan pengaruh obat seperti barbiturat, salisilat (aspirin), penisilin, dan kafein dalam dosis tinggi (Joyce, 2007).

2.3 Serum

Serum merupakan sejumlah darah yang apabila dibiarkan selama 15 menit akan mengalami proses pemisahan atau pembekuan akibat terperasnya cairan dari dalam bekuan. Serum dapat diperoleh dengan cara pemisahan menggunakan *sentrifuge* dengan kecepatan 3000 rpm selama 5-10 menit. Lapisan jernih kuning muda pada bagian atas merupakan serum. Fibrinogen selama proses pembekuan darah diubah menjadi fibrin, sehingga serum tidak mengandung fibrinogen. Serum sering digunakan untuk pemeriksaan kimiawi, karena serum mengandung air, protein, enzim, hormon, antigen, oksigen dan karbondioksida. (Supriyanto, 2017).

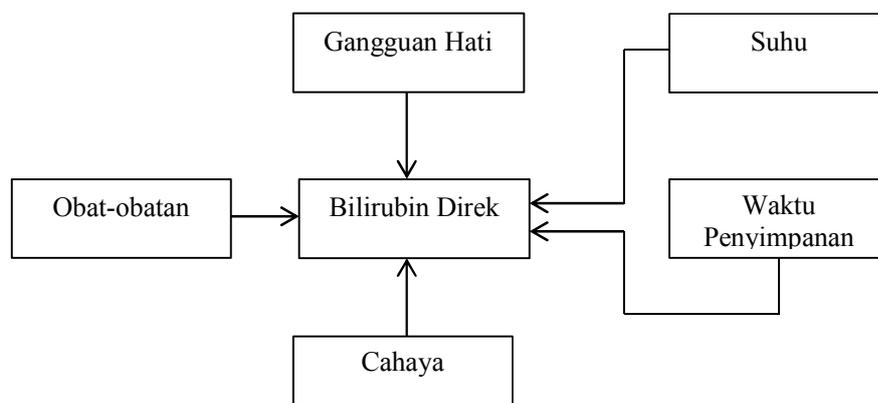
Jenis serum ada 2 yaitu serum segar dan serum simpan. Serum segar adalah filtrat yang diperoleh dari darah vena yang dibiarkan membeku dan diputar pada *sentrifuge* dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Serum simpan adalah filtrat yang diperoleh dari darah vena yang dibiarkan membeku dan diputar pada *sentrifuge* dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit, kemudian serum di simpan pada suhu 20-25°C dengan tabung terbungkus kertas alumunium foil (Seswoyo, 2016).

2.4 Kesalahan Dalam Pemeriksaan Laboratorium

Kesalahan yang sering terjadi dalam pemeriksaan laboratorium antara lain kesalahan kasar, kesalahan acak, kesalahan sistemik atau sistematis. Kesalahan kasar dapat terjadi akibat kekeliruan pada penanganan sampel, pipetasi, reagen dan panjang gelombang. Kesalahan acak dapat terjadi apabila hasil pemeriksaan

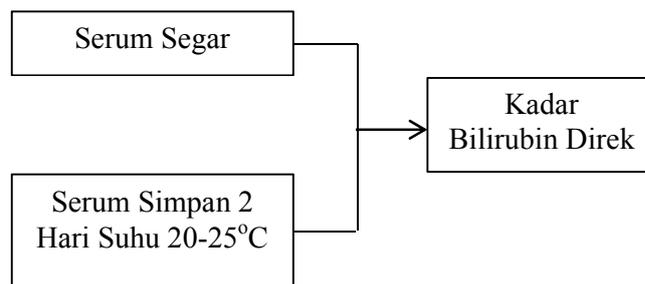
bervariasi untuk pengukuran sampel berulang pada kondisi yang sama. Hasil pengukuran pada kesalahan acak tidak dapat dihindari akan tetapi dapat diatasi dengan melakukan pemeriksaan dengan cermat dan teliti serta reagen dan peralatan yang lengkap. Kesalahan sistemik dapat terjadi karena pemipetan yang kurang teliti, penyimpanan serum yang kurang baik dan tidak sesuai. Reagensia yang rusak dan fotometer yang tidak dikalibrasi juga dapat menjadi sumber kesalahan (Seswoyo, 2016).

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.1. Bagan Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Bagan Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

Ada perbedaan kadar bilirubin direk serum segar dan serum simpan 2 hari pada suhu 20-25°C.