

# METABOLISME PORFIRIN DAN PIGMEN EMPEDU

dr.Ika Setyawati, M.Sc.

# TUJUAN BELAJAR

## **Mahasiswa Mampu Memahami:**

- ▶ Pembentukan Heme: Struktur porfirin, sifat dan contoh zat yang mengandung porfirin, Biosintesis porfirin, pembentukan heme dan Hb
- ▶ Katabolisme Heme: Katabolisme Hb
- ▶ Ikterus: bilirubin
- ▶ Penyakit gangguan metabolisme porfirin dan pigmen empedu

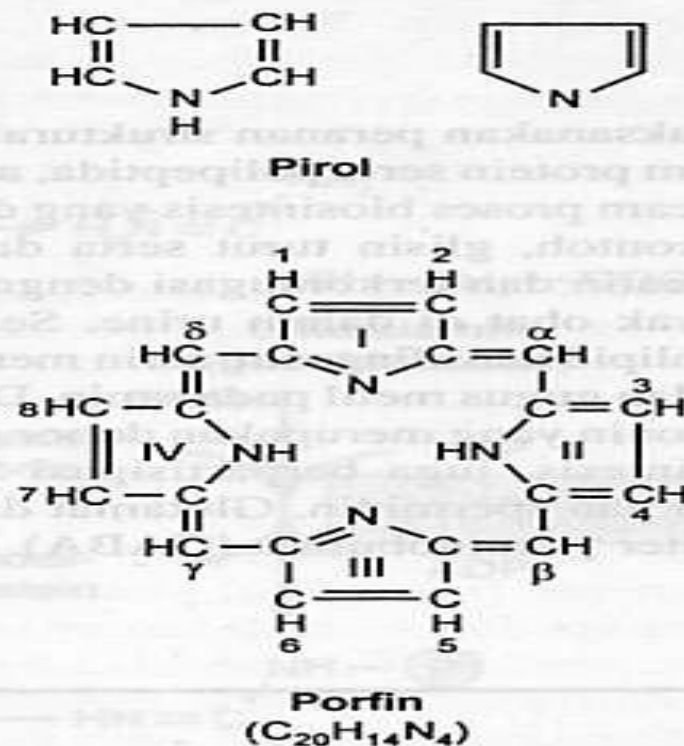
# Pendahuluan

Porfirin: Suatu senyawa siklik → dibentuk oleh 4 cincin pirol (*pyrole*) yang dihubungkan melalui jembatan *matenil* ( $-HC=$ )

Memiliki ion logam yang terikat pada atom nitrogen pada cincin pirol

Porfirin yang mengandung besi → *heme* (pada hemoglobin)

# Struktur Porfirin



**Gambar 34-1.** Molekul porfin. Cincinnya diberi label I, II, III, IV. Posisi substituen pada cincin diberi label 1,2,3,4,5,7,8. Jembatan matenil ( $—HC—$ ) diberi label  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ .

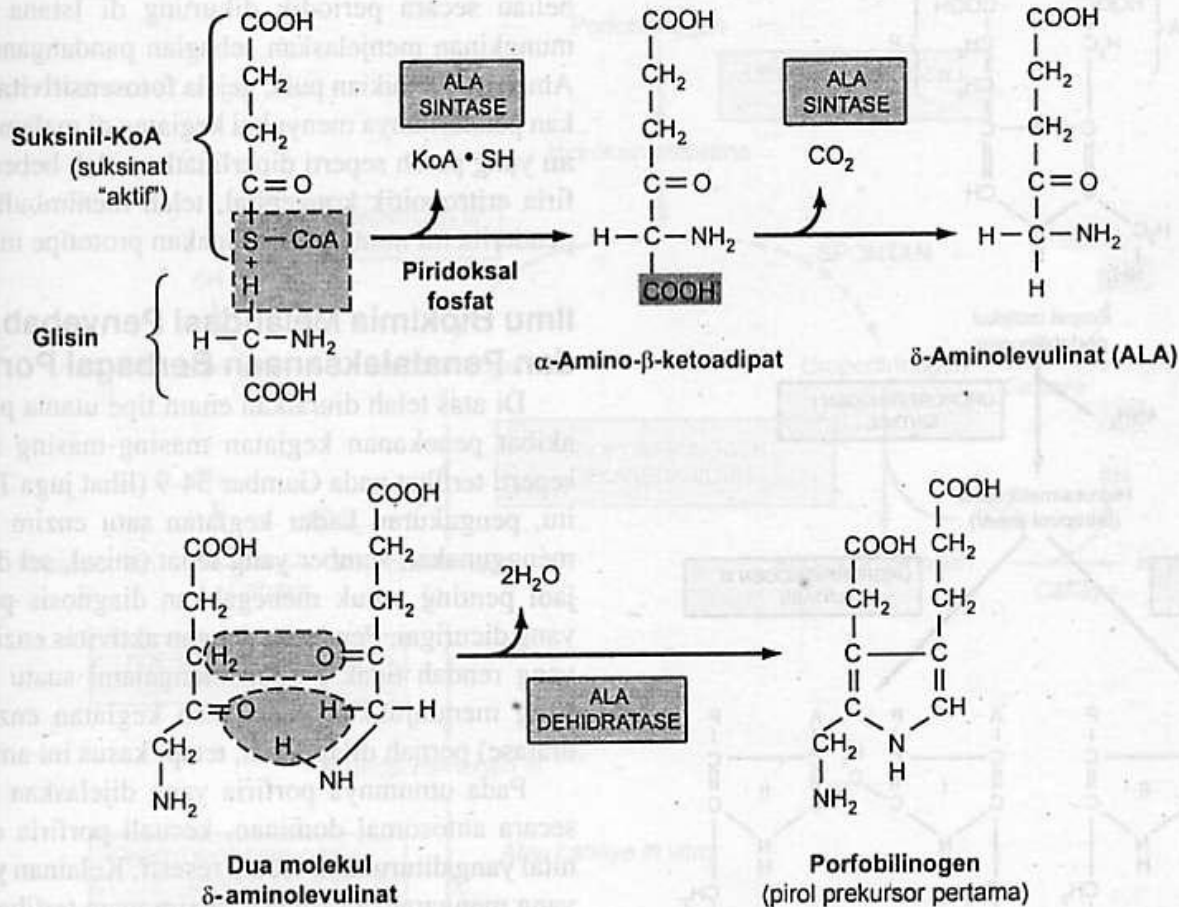
# Keuntungan Metaloporfirin

- ▶ Di alam metaloporfirin terkonjugasi dgn protein utk membentuk senyawa penting dlm proses biologi :
  - \* Hemoglobin: porfirin besi + protein globin utk transpor oksigen dlm darah
  - \* Mioglobin: menyimpan cadangan oksigen di otot
  - \* Sitokrom: pemindah elektron pd proses oksidasi-reduksi
  - \* Katalase, triptofan pirolase, Eritrokruorin

# Biosintesis heme

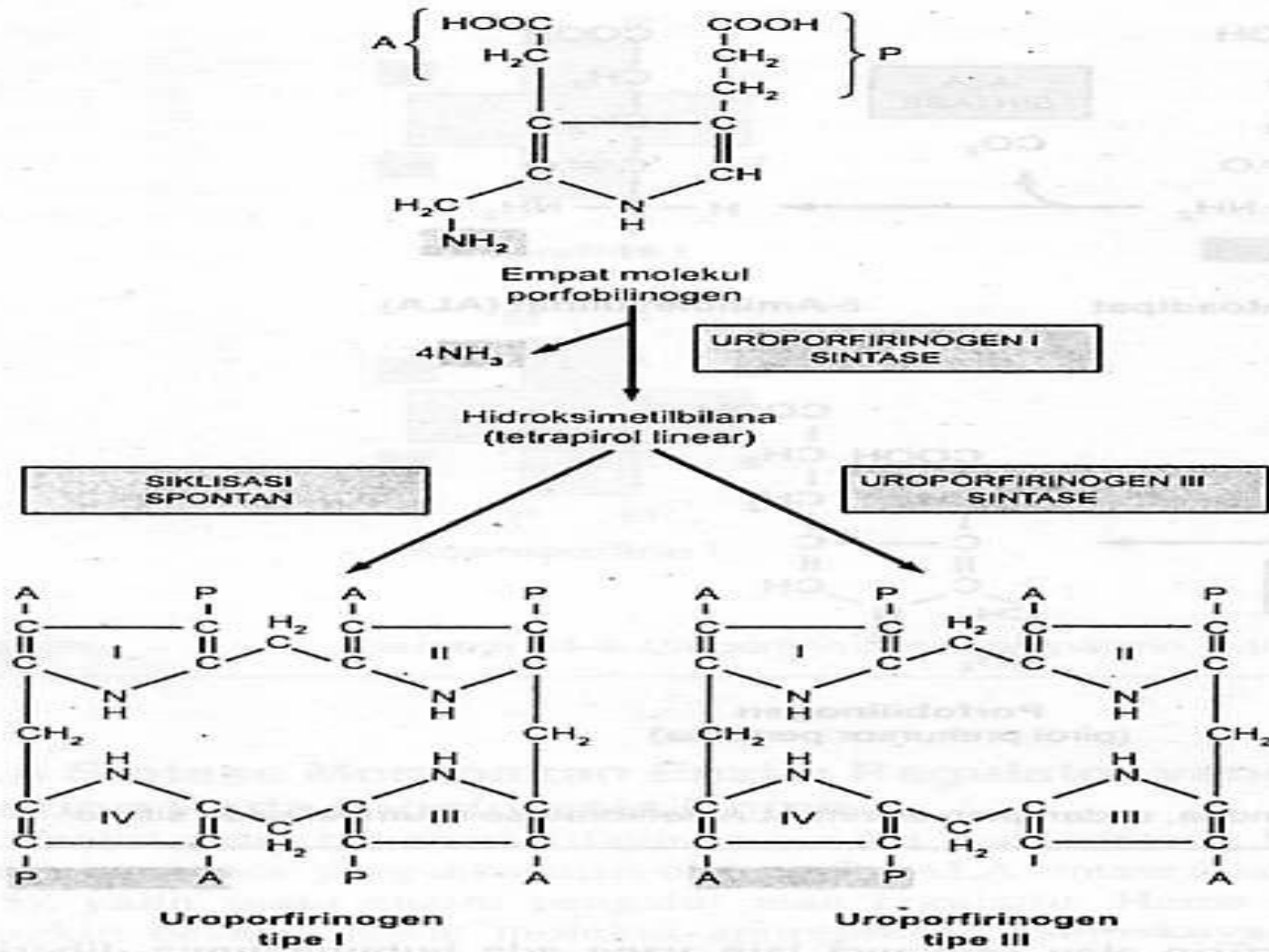
- ▶ 1. Sintesis porfirin
- ▶ 2. Sintesis heme

# Biosintesis porfirin



Gambar 34-5. Biosintesis porfobilinogen. Enzim ALA sintase terdapat di mitokondria, sedangkan enzim ALA dehidratase dijumpai pada sitosol.

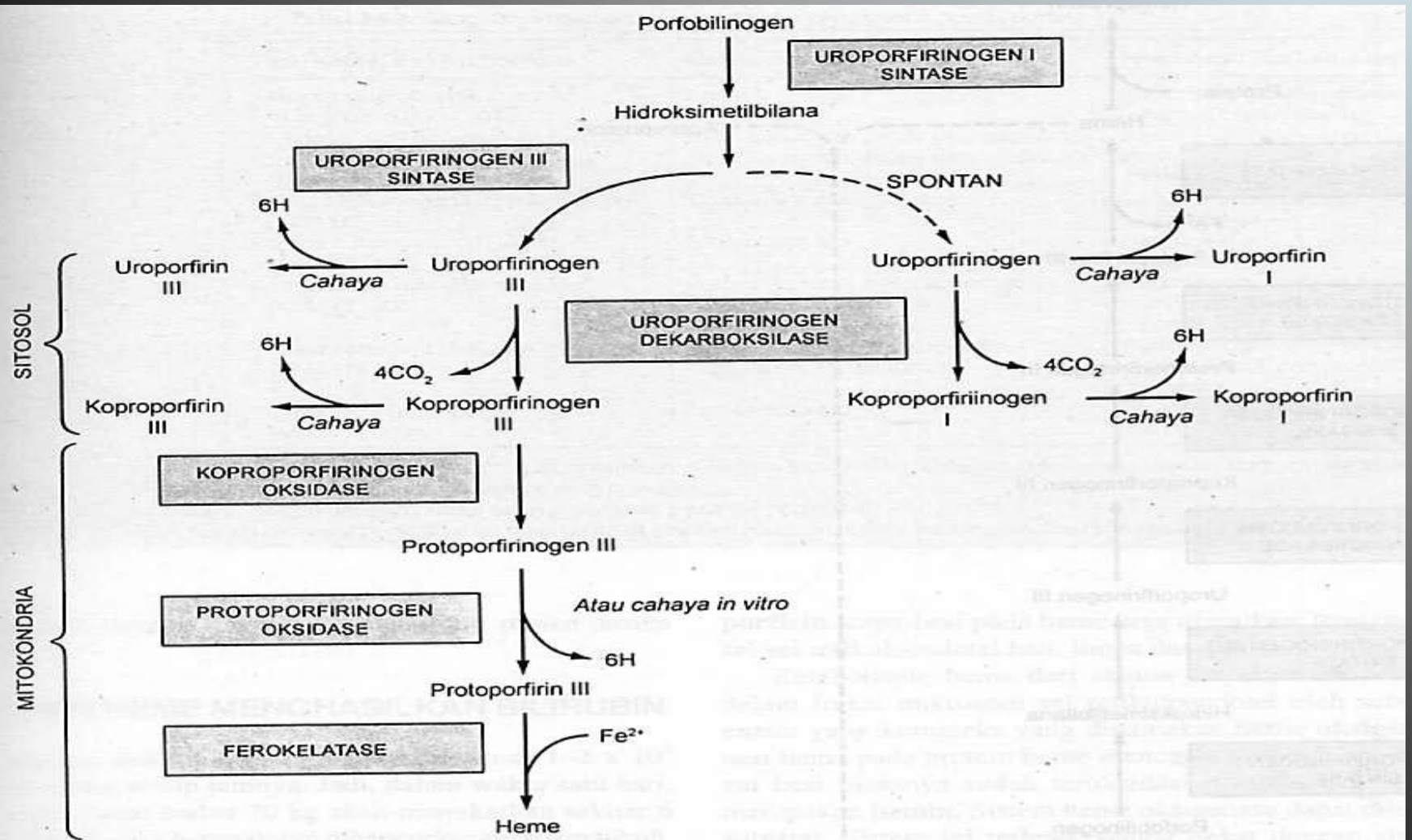
# Biosintesis porfirin



**Gambar 34-6.** Konversi porfobilinogen menjadi uroporfirinogen. Uroporfirinogen sintase I juga disebut porfobilinogen deaminase dan HMB sintase.



# Biosintesis porfirin



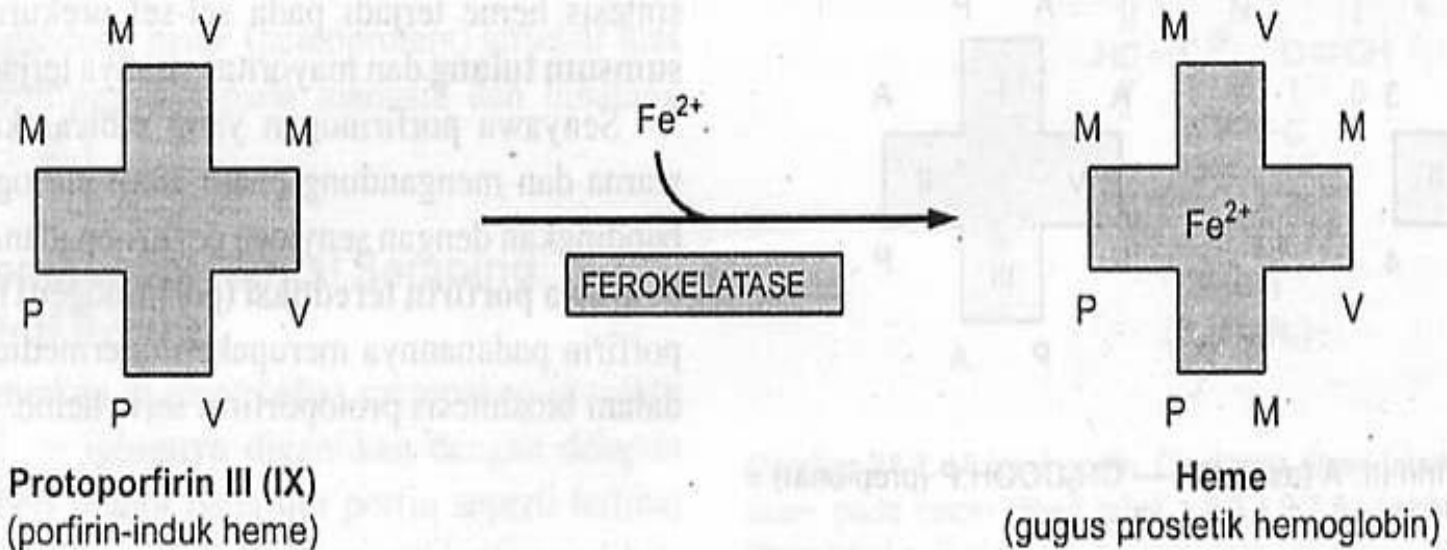
Gambar 34-8. Tahapan pada biosintesis derivat porfirin dari porfobilinogen.

# PORFIRIA

- ▶ Suatu kelainan dikarenakan keabnormalan pada jalur biosintesis heme
- ▶ Genetik atau didapat
- ▶ Kelainan pada enzim biosintesis heme (kec. ALA sintase dan ALA dehidratase)
- ▶ Gejala : Nyeri perut, Gejala neurologis, Fotosensitif, Lab : ALA, PBG di urin meningkat
- ▶ Terapi : simtomatis
- ▶ Edukasi :
  - Menghindari obat2an yang menginduksi sitokrom P450 (mis. Barbiturat, griseofulvin)
  - Menghindari berbagai xenobiotics lainnya
  - Pemberian anti oksidan, mis. Beta karoten
  - Pamakaian tabir surya

# SINTESIS HEME

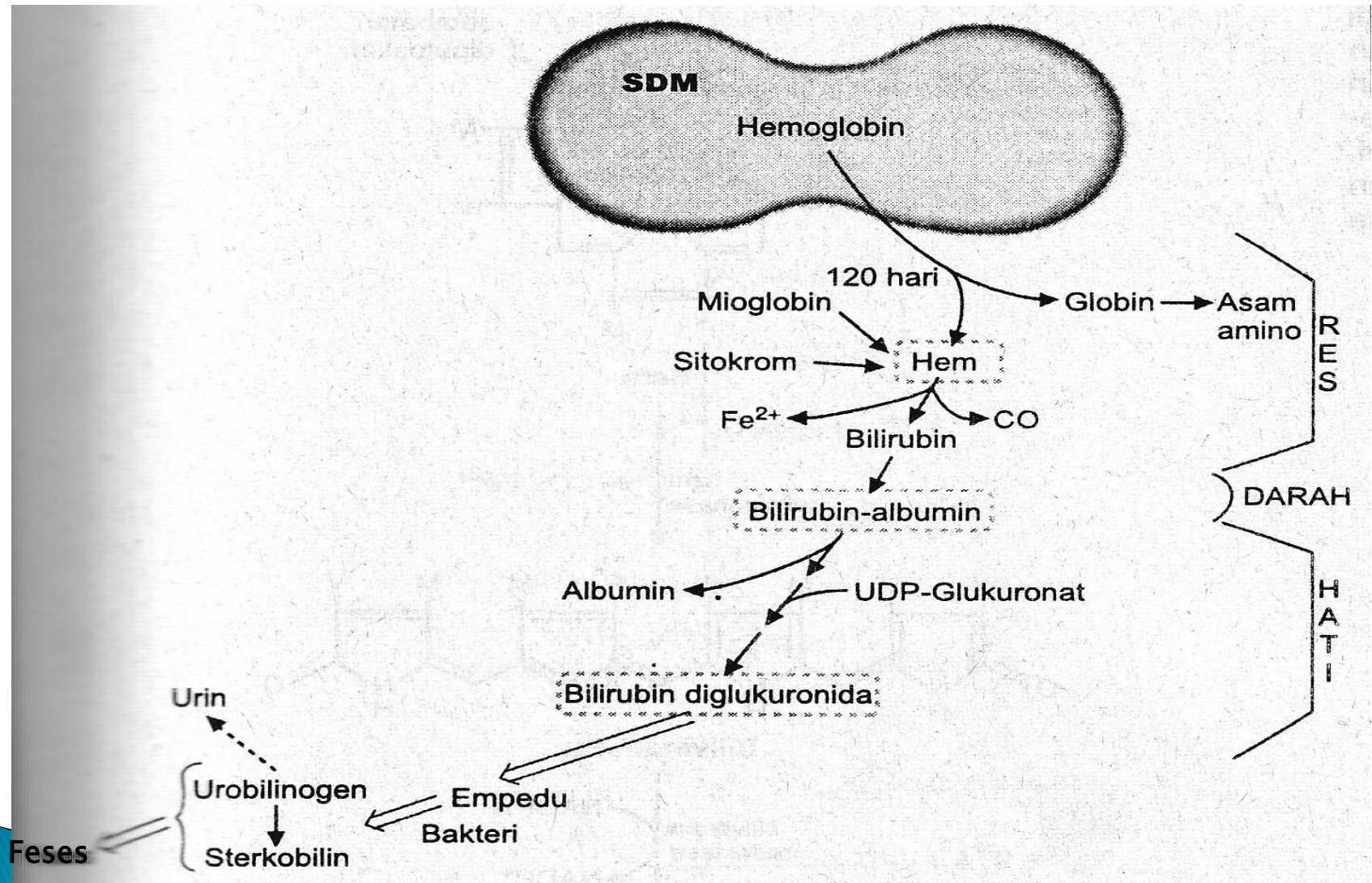
- ▶ Penggabungan besi ( $\text{Fe}^{++}$ ) ke dalam protoporfirin  $\longrightarrow$  heme, dikatalisis oleh enzim **heme sintetase/ferokelatase**
- ▶ Terjadi di **mitokondria**



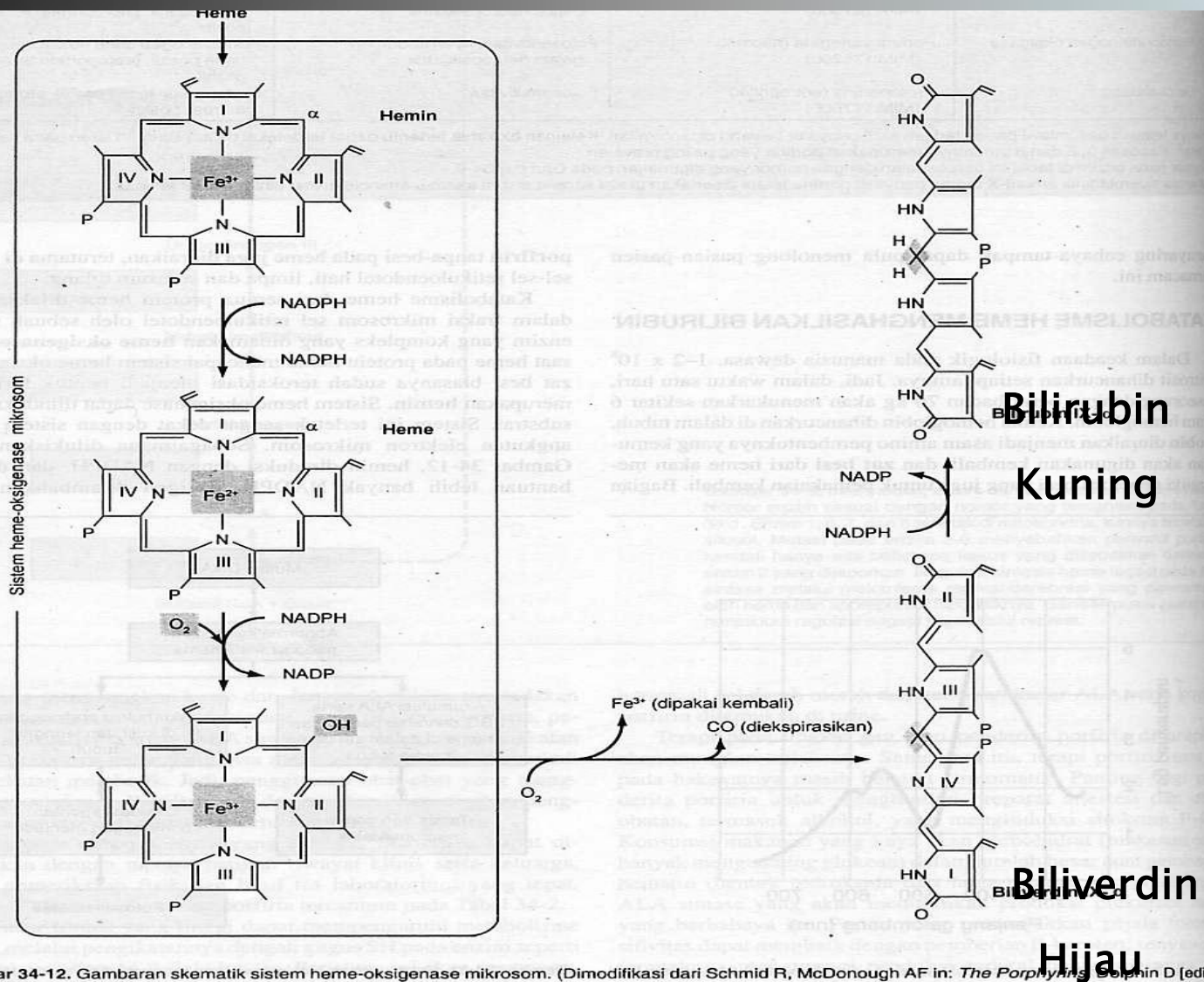
Gambar 34-4. Penambahan besi pada protoporfirin untuk membentuk heme.

- ▶ Biosintesis heme terjadi di sebagian besar jaringan, kec. **Eritrosit dewasa**
- ▶ Enzim pengendali : enzim **amlev sintetase**
- ▶ Senyawa yg mempengaruhi enzim amlev sintetase : **insektisida, bahan karsinogen, obat-obatan**  
Dimetabolisme di hati dgn enzim Sitokrom P450 mengakibatkan heme >> → konsentrasi heme dlm sel ↓ → aktivitas enzim ↑

# Katabolisme Heme



# Katabolisme heme



Gambar 34-12. Gambaran skematik sistem heme-oksigenase mikrosom. (Dimodifikasi dari Schmid R, McDonough AF in: *The Porphyrins*, Coprin D [editor], Academic Press, 1978.)

# Lanjutan Katabolisme heme

- ▶ Umur eritrosit  $\pm$  120 hari
- ▶ Terjadi di retikuloendotelial sistem/ RES (limpa, hati, sumsum tulang)  $\longrightarrow$  pada mikrosom dr sel retikuloendotelial
- ▶ Protein globin dipakai kembali sbg protein/ asam amino
- ▶ Besi  $\longrightarrow$  masuk dlm pool besi
- ▶ Hasil akhirnya diekskresi sbg biliverdin (hijau)  $\longrightarrow$  pd burung & amfibi, sbg bilirubin (kuning)  $\longrightarrow$  pd mamalia

# Lanjutan Katabolisme Heme

- ▶ Pertama : dilakukan oleh kompleks enzim heme oksigenase, dimana  $Fe^{++} \longrightarrow Fe^{+++}$ , membentuk **hemin + albumin**  $\longrightarrow$  Methalbumin
- ▶ Oleh aktivitas enzim tsb, maka cincin tetrapirrol pecah  $\longrightarrow$  biliverdin (hijau) oleh enzim biliverdin reduktase  $\longrightarrow$  bilirubin (kuning)



# METABOLISME BILIRUBIN

- ▶ Pengambilan bilirubin oleh sel parenkim hepar
- ▶ Konjugasi bilirubin tjd dlm RE halus
- ▶ Sekresi bilirubin terkonjugasi dalam empedu

## 1. PENGAMBILAN BILIRUBIN OLEH SEL PARENKIM HEPAR

Bilirubin sedikit larut dalam plasma dan air (hidrofobik)



Untuk meningkatkan kelarutannya, bilirubin **diikat oleh albumin**

- ▶ Setiap molekul albumin mempunyai 1 tempat dg afinitas tinggi & 1 tempat dg afinitas rendah
- ▶ Dalam 100 ml plasma,  $\pm$  25 mg bilirubin dapat diikat erat pd albumin dg afinitas tinggi.

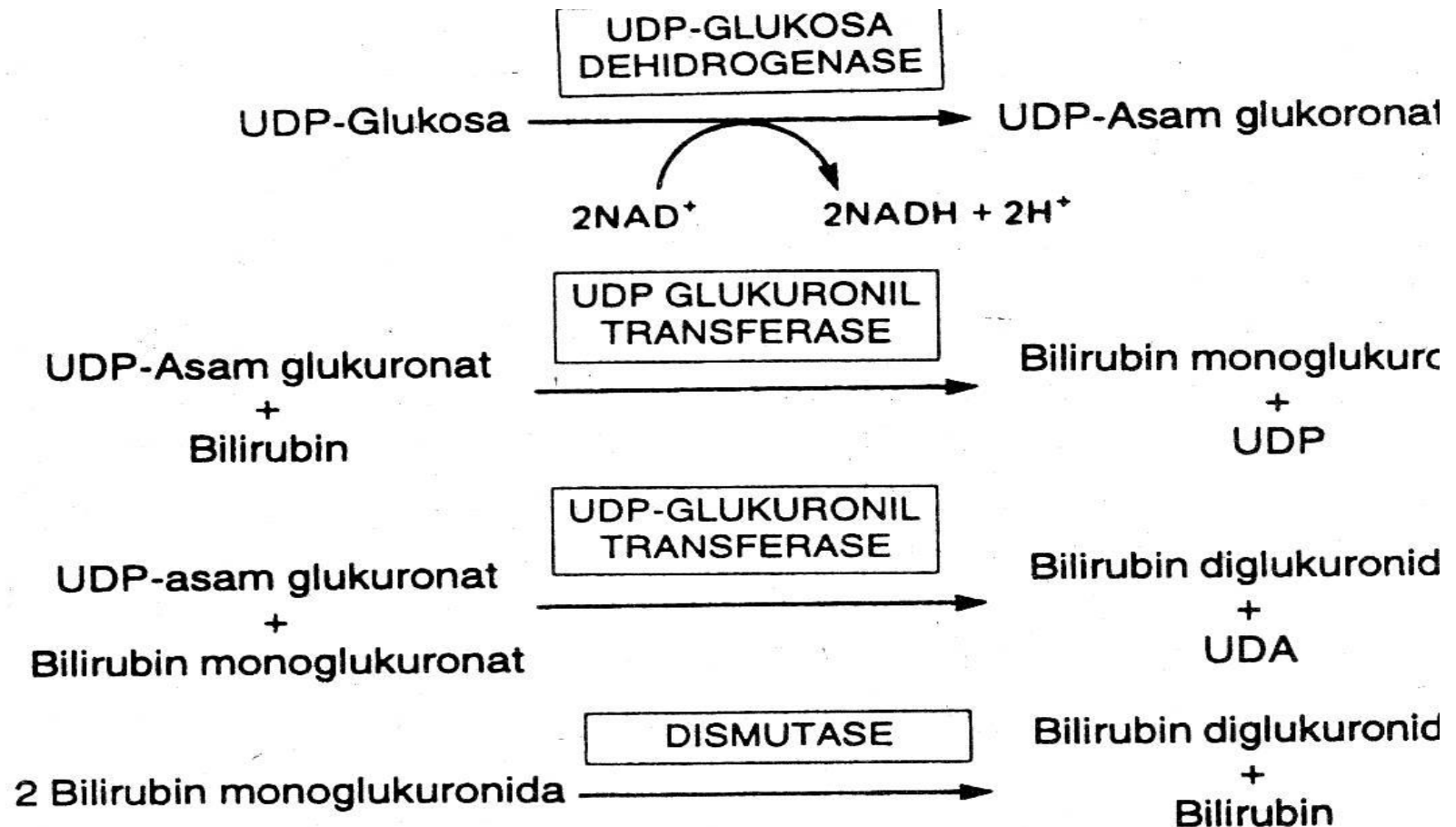


Dalam sel hepar : bilirubin dilepaskan dari albumin dan diambil pd permukaan sinusoid hepatosit.

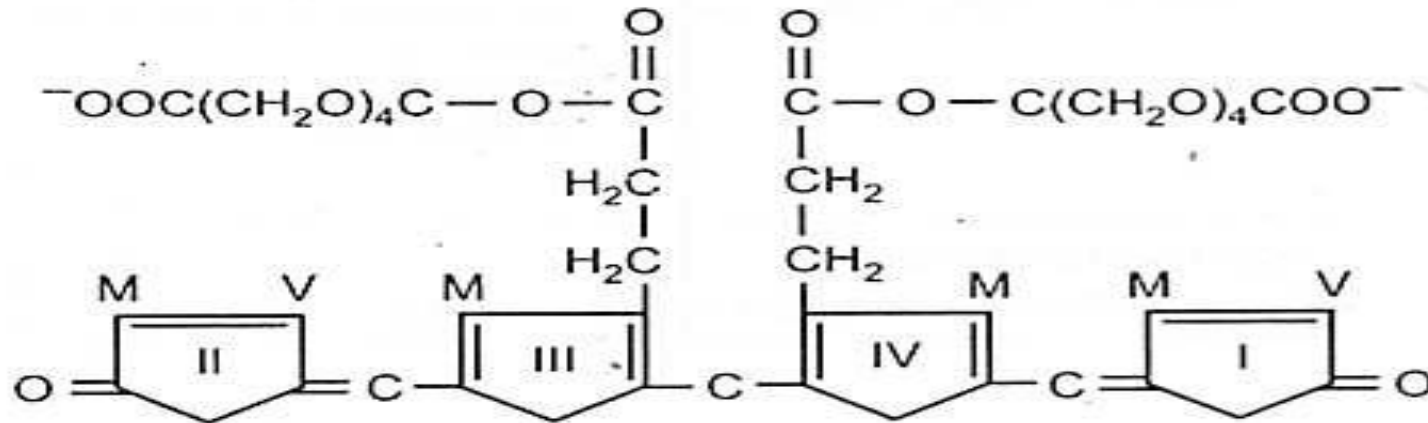
- ▶ *Catatan : Antibiotik dan obat lain spt **sulfonamid** dan **salisilat** dpt bersaing ikatan dg bilirubin pd albumin di tempat pengikatan berafinitas tinggi*

## 2. KONJUGASI BILIRUBIN DALAM RETIKULUM ENDOPLASMA HALUS

mengubah bilirubin yg bersifat nonpolar mjd bentuk polar.



# Struktur bilirubin diglukuronida



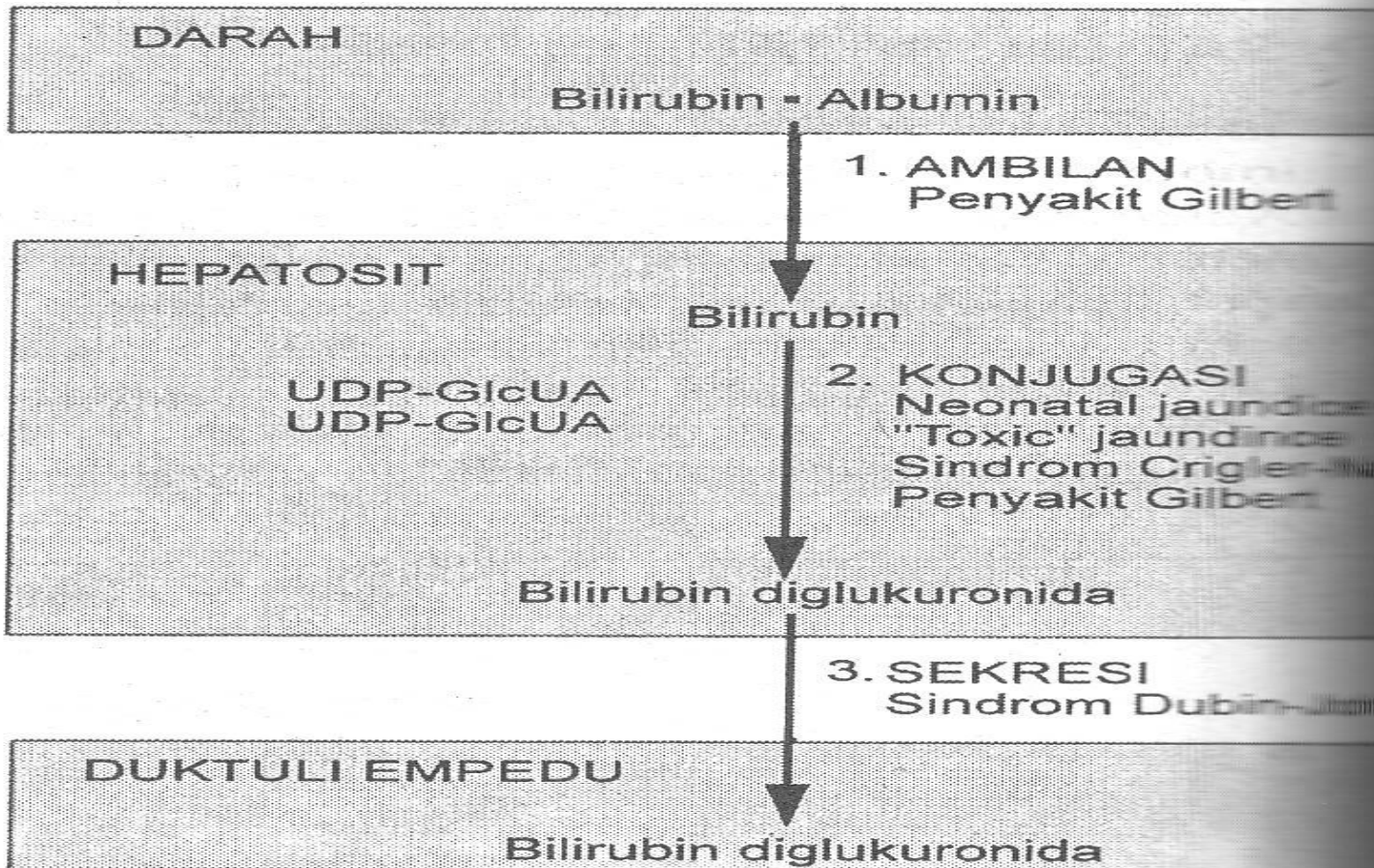
**Gambar 34-13.** Rumus bangun bilirubin diglukuronida (bilirubin terkonjugasi, bilirubin "bereaksi-langsung"). Asam glukuronat terikat lewat ikatan ester pada dua gugus asam propionat bilirubin untuk membentuk asilglukuronida.

Cat:Aktivitas UDP Glukoronil transferase dapat diinduksi oleh berbagai obat, misalnya preparat **Fenobarbital** ( Luminal )

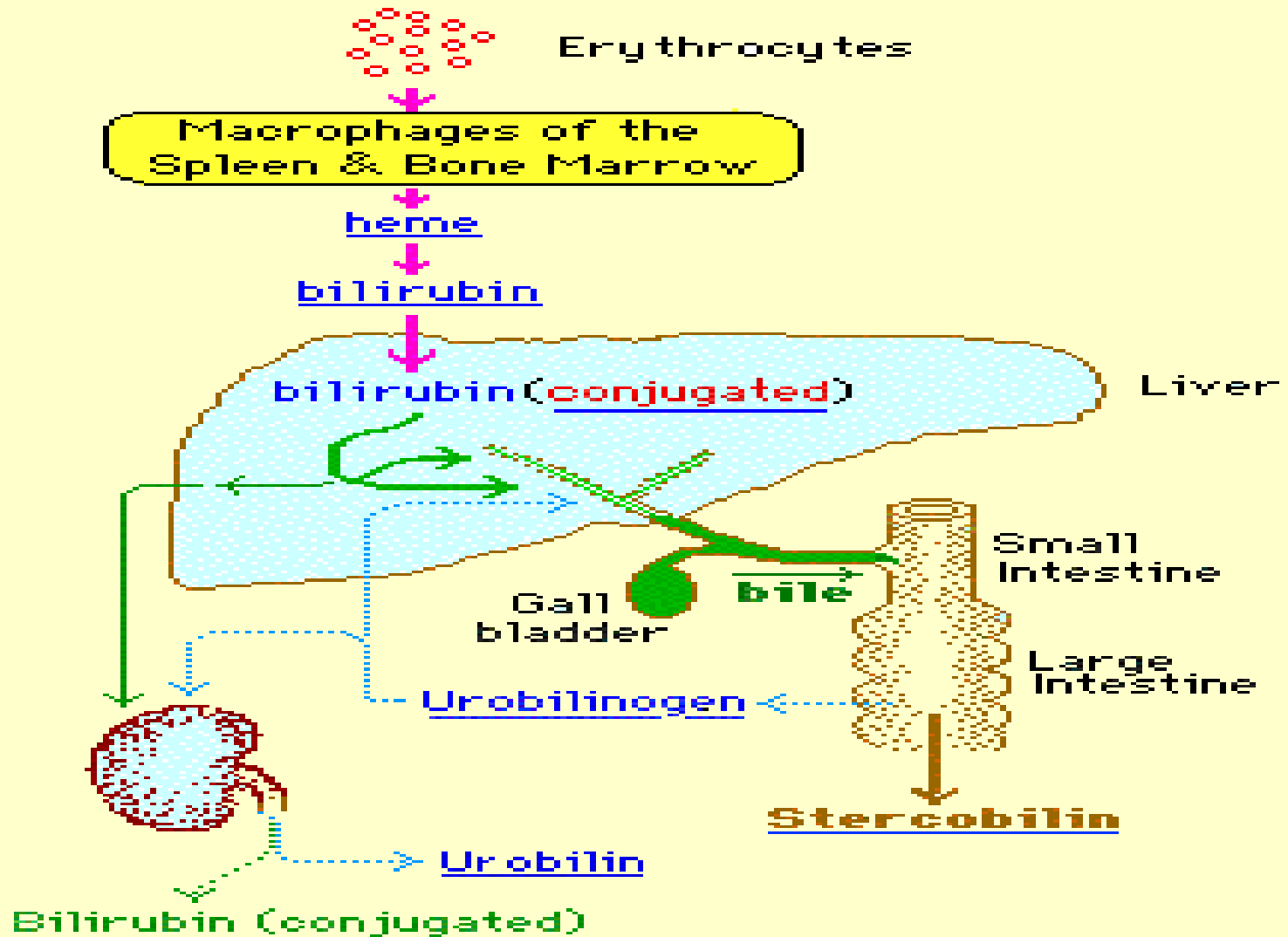
### 3. SEKRESI BILIRUBIN TERKONJUGASI KE DALAM EMPEDU

- ❖ mekanisme transport aktif (melawan gradien konsentrasi).
- ❖ Setelah bilirubin terkonjugasi mencapai ileum terminalis dan usus besar, glukoronida akan dilepaskan oleh enzim bakteri khusus (enzim  $\beta$ -glukoronidase)
- ❖ Setelah itu akan direduksi oleh flora usus menjadi **urobilinogen**.

# Transfer Bilirubin dari darah ke empedu



# Bilirubin Production & Metabolism



# SIKLUS UROBILINOGEN ENTEROHEPATIK

- ▶ Proses penyerapan kembali sebag kecil urobilinogen yang terdapat di ileum terminal dan usus besar utk di bawa kembali ke dlm hati
- ▶ Dlm keadaan normal, urobilinogen ini akan diekskresikan ke dlm feses. Namun dlm keadaan abnormal :
  - terbentuk pigmen empedu yg berlebihan
  - terganggunya siklus intrahepatikMaka urobilinogen bisa pula diekskresikan dalam **URIN.**



# GANGGUAN METABOLISME BILIRUBIN

▶ Hiperbilirubinemia : kadar bilirubin dalam darah > 1 mg%

▶ **Penyebab :**

\*Bilirubin yg dihasilkan >> dr pd kemampuan ekskresi

\*Bilirubin gagal diekskresi karena : kerusakan hati dan obstruksi saluran ekskresi

↓  
Bilirubin dlm darah ↑ → Masuk ke jaringan shg menjadi kuning (*icterus = jaundice*)

► Pemeriksaan : kadar bilirubin serum

Van den Berg dgn tes Erlich:

1. Tanpa metanol → direct reacting →

conjugated bilirubin →

2. Dengan metanol → indirect reacting →

unconjugated bilirubin

Hiperbilirubinemia terbagi menjadi :

1. Hiperbilirubinemia retensi :krn over produksi
2. Hiperbilirubinemia regurgitasi : disebabkan oleh refluks bilirubin ke dalam darah sebagai akibat dari obstruksi bilier

# Penyakit penyebab hiperbilirubinemia retensi

1. Anemia hemolitik, dg kerusakan hati didapat/bawaan
2. “Ikterus Fisiologik” Neonatorium, krn hemolisis lebih cepat & sistem hepatic yg imatur, bila berat akan menyebabkan kernikterus yg berakibat tjd retardasi mental. Bisa diatasi dg **fenobarbital**, agar bilirubin mjd terkonjugasi / **fototerapi**
3. Sindrom Crigler Najjar, langka krn kelainan autosomal resesif tidak tdpnya enzim UDP glukoroniltransferase

# Lanjutan Penyakit penyebab hiperbilirubinemia retensi

4. Penyakit Gilbert, kelompok kelainan heterogen akibat hemolisis terkompensasi & defek proses uptake sel parenkim hati
5. Hiperbilirubinemia toksik, karena disfungsi hati akibat toksin misalnya kloroform,  $\text{CCl}_4$ , asetaminofen, virus hepatitis, arsfenamin, sirosis, jamur *Amanita*, yg merusak sel parenkim hati

# Penyakit penyebab hiperbilirubinemia regurgitasi

- ▶ Obstruksi saluran empedu
- ▶ Sindrom Dubin–Johnson, kelainan autosomal resesif menyebabkan defek sekresi hepatik bilirubin terkonjugasi

▶ ***TERIMA KASIH***

▶ ***SELAMAT BELAJAR***

# SUMBER BELAJAR

- ▶ Robert KM, Daryl KG, Victor WR. Biokimia Harper. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2012