

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Ikterus neonatorum masih merupakan problem klinis yang sangat besar dan kompleks, terutama di wilayah Asia Tenggara. Sampai saat ini belum ada definisi universal dan juga kadar yang tepat untuk hiperbilirubinemia, karena adanya perbedaan pengukuran di setiap negara, oleh karena itu angka kejadian ikterus pada bayi baru lahir bervariasi antara satu tempat dengan tempat yang lain. (Ho.N.K, 1992). Dilaporkan insidensi hiperbilirubinemia 49% pada bayi Asia Barat dan 20% bayi kulit putih, 12% bayi afrika (Linn et al.,1985).

Dalam Kepustakaan Barat, selama 5 sampai dengan 10 tahun terakhir ditemukan peningkatan insidensi hiperbilirubinemia (bilirubin total  $\geq 12,9$  mg/dl). Setiap tahunnya di USA kira – kira 60% dari 4 juta neonatus yang lahir menderita ikterus (AAP,1994). Melton K. dan Akinbi H.T. (1999) menyebutkan ikterus neonatal diderita oleh 60% neonatus aterm dan 80% neonatus preterm.

Di USA pada tahun 1986, Maisels dan Gifford melaporkan 6,1% neonatus memiliki kadar bilirubin serum lebih dari 12,9 mg/dl. Sedangkan pada tahun 1983, Palmer dan Drew melaporkan 10,7% neonatus memiliki kadar bilirubin serum lebih dari 9 mg/dl. Sedangkan di Indonesia angka kejadian ikterus neonatorum di bangsal perinatologi RSCM pada tahun 1984 adalah 23,8%. Dengan demikian, angka kejadian ikterus neonatorum pada tahun tersebut di Indonesia masih sangat tinggi dibandingkan negara maju.

Data dari medical Record bagian perinatologi RS DR. Sardjito periode 1 November 1993 sampai 28 Februari 1994 ditemukan 25,83% (Muhrodji, 1995). Periode 1 Juni 1995 sampai 31 Oktober 1995 terdapat 18,85 % ikterus neonatal (Herini E.S., 1997). Selama tahun 1998 di bagian perinatologi RS DR. Sardjito ditemukan 17,92% bayi BBLC dengan hiperbilirubinemia. Dan tidak ada laporan kematian dari kasus ikterus neonatal ini baik di USA maupun di Indonesia. Pada bayi cukup bulan, angka kejadiannya bervariasi antara 6-26% (Surjono, 1995).

Walaupun beberapa tahun terakhir ini telah banyak peneliti merekomendasikan penatalaksanaan dan terapi untuk neonatus, tetap saja angka kejadian ikterus neonatorum tinggi. Hal ini terjadi karena manajemen rumah sakit yang belum memadai ditambah pula penggunaan metode pengukuran kadar bilirubin yang berbeda antara daerah yang satu dengan yang lain. Sehingga insidensi Ikterus Neonatorum ini pun masih tinggi.

Ikterus neonatorum lazim disebut sebagai penyakit kuning pada bayi. Ikterus dapat terjadi secara fisiologis, namun dapat pula menjadi patologis oleh karena bilirubinemia. Bilirubinemia adalah keadaan kadar bilirubin diatas normal, yang bisa memberi pandangan klinis menguningnya mukosa dan kulit yang disebabkan oleh karena penumpukan bilirubin tersebut. Kadar bilirubin yang melebihi batas normal dapat mengakibatkan berbagai komplikasi pada neonatus. Salah satunya adalah *Kern icterus*. *Kern icterus* merupakan suatu bentuk kerusakan jaringan otak yang disebabkan oleh ikterus yang berlebihan.

Kasus ikterus neonatarum penting untuk mendapat perhatian oleh seluruh tenaga medis, paramedis dan petugas kesehatan lainnya, karena komplikasi yang

ditimbulkannya beragam. Diantaranya *Kern Icterus* yang dapat menghalangi perkembangan motorik dan sensorik anak beberapa tahun kemudian. Kematian akibat kern ikterus pernah dilaporkan oleh Zuelzer dan Kaplan (1954) sebanyak 4 kasus diantara neonatus dengan ABO inkompatibiliti. Stern dan Denton (1965) juga menemukan 6 kasus kern ikterus yang akhirnya meninggal. Namun kasus kern ikterus saat ini sudah jarang ditemukan. Di Singapura sejak 10 tahun terakhir ini tidak lagi ditemukan kasus kern ikterus (Ho.N.K.,1992). Di Indonesia, Sutikno (2001) melaporkan pernah ditemukan neonatus yang memiliki kadar bilirubin sampai 42 mg/dl, kemudian setelah berusia 2 tahun, anak tersebut tidak bisa menggerakkan anggota tubuhnya, berbicara atau melakukan kegiatan anak normal seusianya. Surasmi A. et al., (2003) juga mengungkapkan bayi hiperbilirubinemia ini walaupun selamat biasanya menderita gejala sisa berupa paralisis serebral dengan atetosis, gangguan pendengaran, paralisis sebagian otot mata dan displasia dentalis.

## 1.2 Perumusan Masalah

Dalam latar belakang masalah telah disebutkan bahwa angka kejadian ikterus neonatorum masih tinggi baik di negara lain maupun di Indonesia. Ikterus neonatal ini merupakan penyebab morbiditas terbanyak hampir 60 % pada bayi baru lahir. Dan menyebabkan komplikasi *kern icterus* pada bayi baru lahir yang akan memberikan gejala sisa pada pertumbuhan selanjutnya berupa disfungsi sensorik dan motorik.

Angka kejadian ikterus neonatorum di Indonesia masih tinggi di rumah sakit - rumah sakit rujukan yang fasilitasnya lebih memadai. Untuk itu perlu dilakukan

penelitian untuk mengetahui faktor risiko apa saja yang menyebabkan ikterus neonatorum. Dan manajemen atau terapi apa yang diberikan terhadap neonatus yang ikterik untuk mencegah komplikasi disalah satu rumah sakit rujukan di Indonesia, yaitu di RS DR. Sardjito Yogyakarta.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

- a. Untuk mengetahui faktor risiko dan prevalensi Ikterus Neonatorum di RS DR. Sardjito.
- b. Untuk mengetahui penanganan serta komplikasi pada kasus neonatus dengan hiperbilirubinemia oleh tim pediatri di bangsal Anak RS DR. Sardjito.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

- a. Untuk mengetahui faktor risiko dan etiologi terjadinya hiperbilirubinemia neonatus dan komplikasi yang dapat terjadi akibat hiperbilirubinemia.
- b. Dapat memberi informasi tambahan bagi masyarakat umum khususnya ibu hamil dengan faktor risiko bayi ikterus untuk waspada agar selalu memeriksakan kehamilannya secara rutin ke dokter dan melahirkan bayinya di rumah sakit yang memiliki sarana dan prasarana lengkap.
- c. Untuk memberi informasi tambahan mengenai ikterus neonatorum kepada petugas kesehatan yang berperan sebagai tim pediatri di bangsal anak mengenai kriteria diagnosa, penatalaksanaan yang cepat dan tepat pada penderita, serta pengetahuan mengenai komplikasinya.

- d. Sebagai masukan dan bahan acuan bagi rumah sakit, puskesmas, dan tempat pelayanan kesehatan lain dalam menentukan kriteria diagnosa, penatalaksanaan yang cepat dan tepat pada penderita, serta pengetahuan mengenai komplikasinya.
- e. Untuk memberikan motivasi bagi mahasiswa kedokteran untuk meneliti lebih lanjut kasus ikterus neonatorum dalam upaya ikut berperan serta menciptakan sumber daya manusia Indonesia yang berkualitas, dengan cara mengeliminasi akibat buruk yang ditimbulkan oleh ikterus neonatorum.
- f. Untuk memberikan informasi kepada masyarakat umum mengenai ikterus neonatorum, sehingga masyarakat bisa menentukan dengan cepat dan tepat langkah-langkah awal yang perlu dilakukan untuk penanganannya atau kapan harus merujuk ke rumah sakit untuk menghindari komplikasi yang lebih lanjut.

## **1.5 Tinjauan Pustaka**

### **1.5.1 Anatomi organ-organ yang terlibat dalam metabolisme bilirubin**

#### **A. Sumsum tulang**

Dalam minggu-minggu pertama kehidupan embrio, eritrosit primitif berinti diproduksi dalam *yolk sac*. Selama pertengahan trimester masa gestasi, hati dianggap sebagai organ utama untuk memproduksi eritrosit. Lalu selama bulan terakhir kehamilan dan sesudah lahir, sel darah merah hanya diproduksi oleh sumsum tulang panjang. Pada sumsum tulang terdapat sel induk yang disebut sel stem hemopoietik pluripoten yang merupakan asal dari seluruh sel-sel dalam darah sirkulasi. Sel stem hemopoietik pluripoten ini akan berdiferensiasi menjadi sel stem myeloid yang kemudian akan mengalami perkembangan sebagai berikut:

Proeritroblas  $\Rightarrow$  Basofil eritroblas  $\Rightarrow$  Polikromatofil eritroblas  $\Rightarrow$  Ortokromatik eritroblas  $\Rightarrow$  Retikulosit  $\Rightarrow$  Eritrosit

Jumlah total eritrosit dalam sistem sirkulasi diatur secara terbatas, sehingga jumlah eritrosit cukup memadai untuk selalu menyediakan oksigen bagi jaringan. Salah satu pengatur produksi eritrosit ialah eritropoietin, yang merupakan faktor utama yang dapat merangsang produksi eritrosit. Selanjutnya pematangan eritrosit bergantung pada zat makanan seperti vitamin B12, asam folat, protein, enzim dan mineral seperti besi dan tembaga (Price S.A. dan Wilson L.M., 1995).

Ketika sel darah merah dihantarkan dari sumsum tulang masuk ke dalam sistem sirkulasi, maka secara normal bersirkulasi selama 120 hari sebelum rusak. Eritrosit yang matur akan mengalami kemunduran dalam fungsinya sehingga akan difagositosis dalam lien.

## B. Lien

Lien merupakan organ limfoid yang terbesar dan merupakan satu-satunya organ yang menyaring darah. Lien sebagian besar terdiri dari jaringan kolagen yang mengandung jalinan retikular. Lien diliputi simpai yang diluar dibungkus membran serosa, yaitu peritoneum. Dari simpai terjulur trabekula ke dalam lien. Simpai dan trabekula lien terdiri atas jaringan ikat padat kolagen dengan sedikit elastin dan serat otot polos. Di dalam parenkim lien, yaitu pulpa merah terdapat retikulum yang khas dengan sel retikularnya yang primitif dan yang fagositik (*Retikulo Endotelial System*).

Di dalam lien, eritrosit matur dihancurkan oleh makrofag yang akan mengeluarkan hemoglobin. Hb akan dipecah menjadi Hem dan Globin. Globin akan masuk ke dalam sumber asam amino, sedangkan Hem akan direduksi oleh enzim

hem oksigenase menjadi biliverdin. Biliverdin oleh enzim biliverdin reduktase akan diubah menjadi bilirubin indirek. Bilirubin indirek ini kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi lewat vena lienalis dan terikat pada albumin. Komplek bilirubin-albumin ini kemudian akan mengalir ke dalam vena porta dan masuk ke hepar.

### C. Hepar

Hepar diliputi oleh kapsula serosa yaitu peritoneum. Di bawahnya terdapat kapsula fibrosa yang terdiri atas jaringan pengikat yang membagi hepar dalam lobuli. Satu lobulus hepatis terdiri atas sel-sel hepar poligonal yang tersusun dalam lapisan-lapisan yang ditengahnya dilalui oleh suatu vena disebut vena sentralis. Sel-sel hati tersusun dalam rangkaian-rangkaian yang memusat ke arah vena sentralis. Diantara rangkaian ini terdapat sinusoid yang merupakan cabang vena porta yang masuk ke hepar. Sinusoid ini kemudian akan bermuara pada vena sentralis.

Komplek bilirubin-albumin yang berasal dari sirkulasi darah akan masuk ke dalam hepar melalui vena porta. Sebelum memasuki sel hepatosit, bilirubin indirek akan melepaskan diri dari albumin. Bilirubin indirek ini di dalam sel hati akan dikonjugasikan dengan asam glukuronat oleh enzim Uridin Dipospat Glukuronil Transferase (UDPGT) menjadi bilirubin direk, yang kemudian akan disekresikan ke dalam empedu.

Empedu disekresikan oleh sel-sel hepatosit ke dalam kanalikuli biliaris, yang terletak diantara sel-sel hati di dalam lempeng hepatic. Kemudian empedu bersama bilirubin direk menuju septa interlobularis ke dalam duktus biliaris terminal. Secara progresif mengalir ke dalam duktus yang lebih besar dan akhirnya mencapai duktus

hepatikus dan duktus biliaris komunis (koledokus). Dari sini empedu langsung menuju duodenum atau melalui duktus sistikus dari vesika felea menuju duodenum.

#### D. Kandung empedu

Kandung empedu atau vesika felea terletak pada permukaan bawah hati dan selubung luarnya terdiri atas jaringan ikat padat kolagen. Vesika felea dibedakan menjadi fundus, corpus dan colum. Colum vesika felea melanjutkan diri menjadi duktus sistikus. Duktus hepatikus dari hepar dan duktus sistikus dari vesika felea bersatu menjadi duktus koledokus. Duktus koledokus kemudian bermuara ke dalam ampulla di dalam papilla duodeni mayor. Bagian duodenal duktus koledokus dikelilingi oleh penebalan serabut otot longitudinal dan sirkular yang berasal dari usus dinamai *Sphincter Oddi*. Bila tunika muskularis vesika felea berkontraksi maka m.sphincter oddi relaksasi dan empedu mengalir ke dalam duodenum.

Kandung empedu memiliki fungsi sebagai tempat penampungan (reservoir) empedu yang dihasilkan terus menerus oleh hati, tetapi dikeluarkan sedikit demi sedikit ke dalam usus akibat kontraksi setelah dirangsang oleh kolesistokinin. Disamping sebagai reservoir, kandung empedu juga berfungsi mengentalkan empedu dengan cara diabsorbsinya cairan empedu oleh epitel dinding kandung empedu.

#### E. Usus halus

Empedu yang berasal dari duktus koledokus akan bermuara ke dalam papilla duodeni mayor. Di dalam papilla duodeni mayor terdapat suatu rongga yaitu ampulla. Di dalam dinding ampulla terdapat suatu otot melingkar yang bila mengkerut dapat menutup muara bersama duktus tadi. Otot ini merupakan sebagian dari m.sphincter oddi. M.sphincter oddi merupakan gabungan dari m.sphincter duktus koledokus,

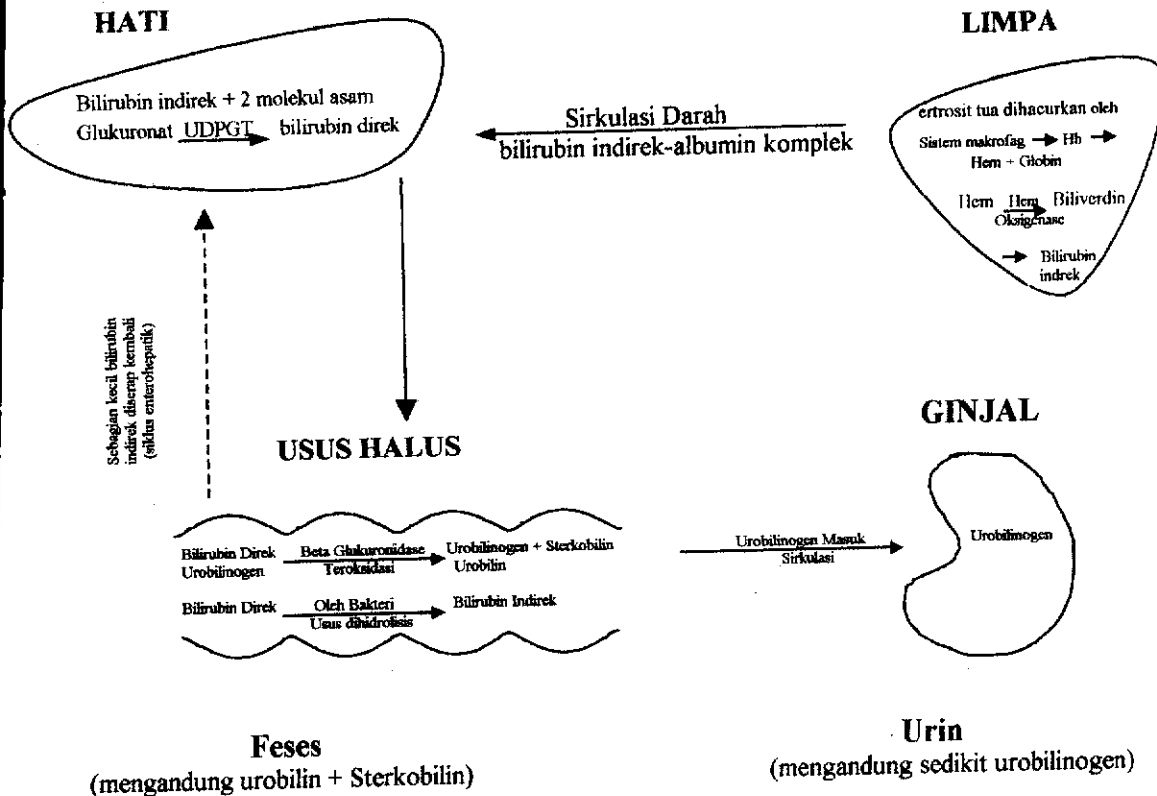


m.sphincter duktus pankreatikus dan m. sphincter ampullae. M.sphincter oddi akan berelaksasi bila tunika muskularis vesika felea kontraksi dan mengalirlah empedu ke dalam usus halus.

Empedu memiliki dua fungsi penting, yaitu pertama, empedu mempunyai peranan penting dalam pencernaan dan absorpsi lemak, karena membantu mengemulsikan partikel lemak besar menjadi partikel kecil agar dapat dicerna oleh enzim lipase dari pankreas. Selain itu empedu juga membantu transpor dan absorpsi produk akhir lemak yang dicerna menuju dan melalui mukosa intestinal. Kedua, empedu bekerja sebagai alat untuk mengeluarkan produk buangan dari darah terutama bilirubin.

Bilirubin yang terdapat dalam empedu akan melalui ileum terminalis dan sampai di usus besar. Di dalam usus besar, bilirubin direk akan tereduksi oleh enzim bakteri yaitu enzim  $\beta$  glukuronidase menjadi urobilinogen dan sterkobilin. Sebagian besar urobilinogen akan teroksidasi menjadi urobilin dan diekskresikan bersama sterkobilin ke dalam feses. Sebagian kecil urobilinogen akan diserap oleh usus, masuk ke dalam darah dan dikeluarkan oleh ginjal bersama urin.

Namun sebagian kecil bilirubin direk di dalam usus halus, ada yang dirubah menjadi bilirubin indirek dan direabsorpsi kembali oleh hepar. Siklus ini disebut siklus enterohepatik. Metabolisme bilirubin secara ringkas dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 1. Metabolisme Bilirubin

## F. Otak

Otak merupakan organ vital karena berisi kumpulan syaraf pusat yang mengatur seluruh fungsi tubuh manusia. Otak memiliki sawar darah (*Blood Brain Barrier*) yang berfungsi sebagai pelindung dari masuknya zat-zat toksik yang dapat merusak syaraf. Namun pada kasus hiperbilirubinemia, bilirubin indirek terdapat dalam jumlah yang sangat besar di dalam sirkulasi darah. Sehingga jumlah albumin tidak cukup untuk membentuk kompleks albumin-bilirubin. Maka bilirubin indirek yang bebas, jumlahnya besar dalam sirkulasi darah. Karena sifat hidrofobitasnya, bilirubin indirek yang bebas, dapat melewati sawar darah otak untuk masuk dalam sistem syaraf pusat.

Dengan demikian terjadilah ensefalopati akibat hiperbilirubinemia (Kern ikterus). Dan ini hanya dapat terjadi bila ada overproduksi bilirubin indirek yang tidak diimbangi dengan kecukupan jumlah albumin dalam sirkulasi. Adanya asfiksia, prematuritas, hiperosmolalitas dan infeksi pada bayi baru lahir diperkirakan berpengaruh pada meningkatnya permeabilitas sawar darah otak, sehingga bilirubin indirek mudah melewatinya.

### 1.5.2 Siklus bilirubin

#### A. Eritrosit

Eritrosit dan sel darah lainnya dalam sirkulasi diproduksi dalam sumsum tulang oleh sel induk yaitu sel stem hemopoietik pluripoten. Sel darah merah merupakan cakram bikonkaf yang tidak berinti. Komponen utama sel darah merah adalah protein hemoglobin yang mengangkut O<sub>2</sub> dan CO<sub>2</sub>, dan mempertahankan pH normal melalui serangkaian dapar intraselular. Jumlah eritrosit pada orang dewasa sekitar 5 juta per milimeter kubik darah dan berumur 120 hari. Sedangkan jumlah eritrosit pada bayi baru lahir lebih besar dan berumur lebih pendek, yaitu 80-90 hari.

Eritrosit matur tidak mempunyai inti, mitokondria, atau retikulum endoplasma, namun ada enzim-enzim sitoplasmik yang mampu mengadakan metabolisme glukosa membentuk sedikit adenosin trifosfat dan NADPH. NADPH penting bagi eritrosit untuk mempertahankan kelenturan membran sel, pengangkutan ion melalui membran, mempertahankan besi hemoglobin sel agar tetap dalam bentuk fero dan mencegah oksidasi protein dalam sel darah merah. NADPH diproduksi dalam reaksi yang dikatalisis oleh enzim glukosa 6 fosfat dehidrogenase.

Enzim-enzim sitoplasmik dalam sel darah merah seperti superoksida dismutase, katalase, dan glutathion peroksidase berfungsi melindungi sel darah merah dari oksidan kuat yang dihasilkan selama metabolismenya. Integritas membran sel darah merah ditentukan oleh NADPH, piruvat kinase dan protein membran lainnya. Sehingga bila terdapat gangguan akan menyebabkan hemolisis. Sistem metabolik menjadi kurang aktif dalam eritrosit yang sudah tua, maka sel pun akan menjadi rapuh, diduga karena proses kehidupannya sudah selesai dan akan dihancurkan oleh lien.

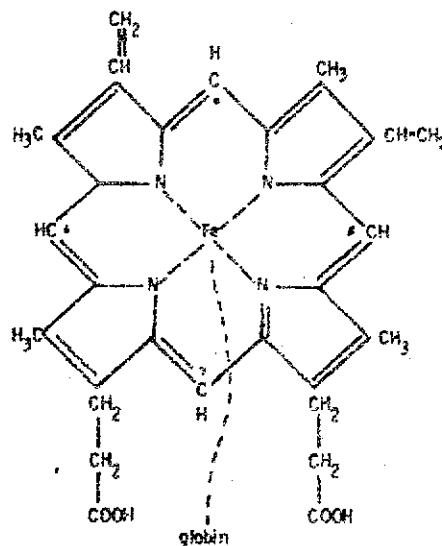
## **B. Hemoglobin**

Sintesis Hb dimulai dalam proeritroblas dan dilanjutkan sedikit dalam retikulosit. Retikulosit yang meninggalkan sumsum tulang dan masuk ke dalam aliran darah tetap membentuk sedikit Hb sampai beberapa hari berikutnya. Fungsi utama Hb dalam tubuh bergantung pada kemampuannya untuk bergabung dengan oksigen dalam paru dan kemudian melepaskan oksigen ini dalam kapiler jaringan untuk didistribusi ke seluruh jaringan tubuh. Pada orang dewasa hemoglobin berupa HbA, sedangkan pada bayi baru lahir berupa HbF. HbF akan berganti menjadi HbA saat usia 3 bulan. HbF mudah sekali rusak tidak seperti HbA, dan HbF mempunyai affinitas O<sub>2</sub> terlalu kuat sehingga O<sub>2</sub> tidak mudah berdifusi ke jaringan, maka terjadi hipoksia jaringan.

Pada neonatus mudah terjadi anemia fisiologis karena HbF yang mudah rusak dan bila HbF terus meningkat seperti pada thalassemia, maka akan terjadi anemia seumur hidupnya. Waktu eritrosit menua, sel menjadi lebih kaku dan rapuh sehingga pecah. Hb akan keluar dari eritrosit dan difagositosis di dalam limpa, hati, dan

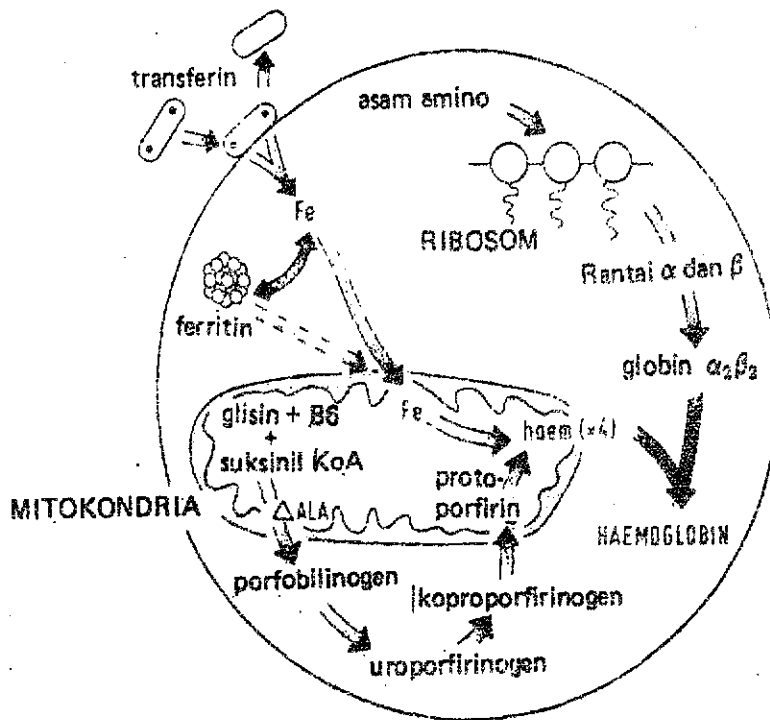
sumsum tulang. Hb akan direduksi menjadi Globin dan Hem, Globin akan masuk ke dalam sumber asam amino.

Besi dalam Hem dilepaskan dan diangkut oleh transferin ke sumsum tulang untuk pembentukan eritrosit baru. Hem direduksi menjadi karbon monoksida dan biliverdin. Karbon monoksida ini diangkut dalam bentuk karboksi hemoglobin dan dikeluarkan dari paru-paru. Sedangkan biliverdin direduksi menjadi bilirubin bebas yang perlahan-lahan dikeluarkan ke dalam plasma, kemudian bergabung dengan albumin masuk ke dalam hati dan diekskresikan melalui urin dan tinja. Berikut ini adalah struktur Hb dan metabolisme hemoglobin dalam mitokondria:



**Gambar 2.** Struktur Hb

(Sumber: Hoffbrand AV dan Pettit JE, 1992, *Kapita Selekta Haematologi*, edisi 2, EGC Jakarta)



Gambar 3. Sintesis Hb

(Sumber: Hoffbrand AV dan Pettit JE, 1992, *Kapita Selekta Haematologi*, edisi 2, EGC Jakarta)

### 1.5.3 Metabolisme bilirubin

Untuk mendapat pengertian yang cukup mengenai masalah ikterus neonatorum, maka perlu diketahui metabolisme bilirubin normal di dalam tubuh.

Untuk lebih jelasnya, metabolisme bilirubin mempunyai tingkatan sebagai berikut:

#### A. Produksi bilirubin

Sebagian besar (75% – 85%) bilirubin terbentuk dari pemecahan hemoglobin (Hb) dari eritrosit di sistem retikuloendotelial limpa, hepar dan sumsum tulang. Sebagian kecil pembentukan bilirubin bersumber dari degradasi mioglobin, sitokrom, triptofan pyrrolase, katalase, peroksidase, beberapa enzim hepar dan eritropoesis

yang tidak efektif. Hemoglobin yang dihancurkan dalam tubuh akan terurai menjadi Hem dan Globin.

Globin akan diuraikan menjadi asam amino pembentuknya yang kemudian akan digunakan kembali. Sedangkan Hem hasil pemecahan hemoglobin tersebut dioksidasi oleh hem oksigenase menjadi biliverdin. Pada proses ini akan dilepaskan besi dan karbon monoksida. Besi selanjutnya diubah untuk digunakan kembali, sedangkan karbon monoksida dikeluarkan melalui paru-paru. Selanjutnya, biliverdin yang larut dalam air akan diubah menjadi bilirubin indirek.

### **B. Transportasi**

Bilirubin hanya sedikit larut dalam plasma dan air, tetapi kelarutan bilirubin di dalam plasma ditingkatkan oleh pengikatan non kovalen pada albumin. Bilirubin indirek ini akan terikat dengan albumin (komplek bilirubin-albumin) kemudian diangkut ke hepar. Sel parenkim hepar mempunyai cara yang selektif dan efektif untuk mengambil bilirubin. Bilirubin ditransfer melalui membran sel ke dalam hepatosit, sedangkan albumin tidak. Di dalam sel, bilirubin akan terikat terutama pada ligandin (protein Y, glutathion S-transferase B) dan sebagian kecil pada glutathion S-transferase lain dan protein Z (Staf Pengajar IKA UI, 1985). Proses ini merupakan proses 2 arah, tergantung dari konsentrasi dan afinitas albumin dalam plasma dan ligandin dalam hepatosit.

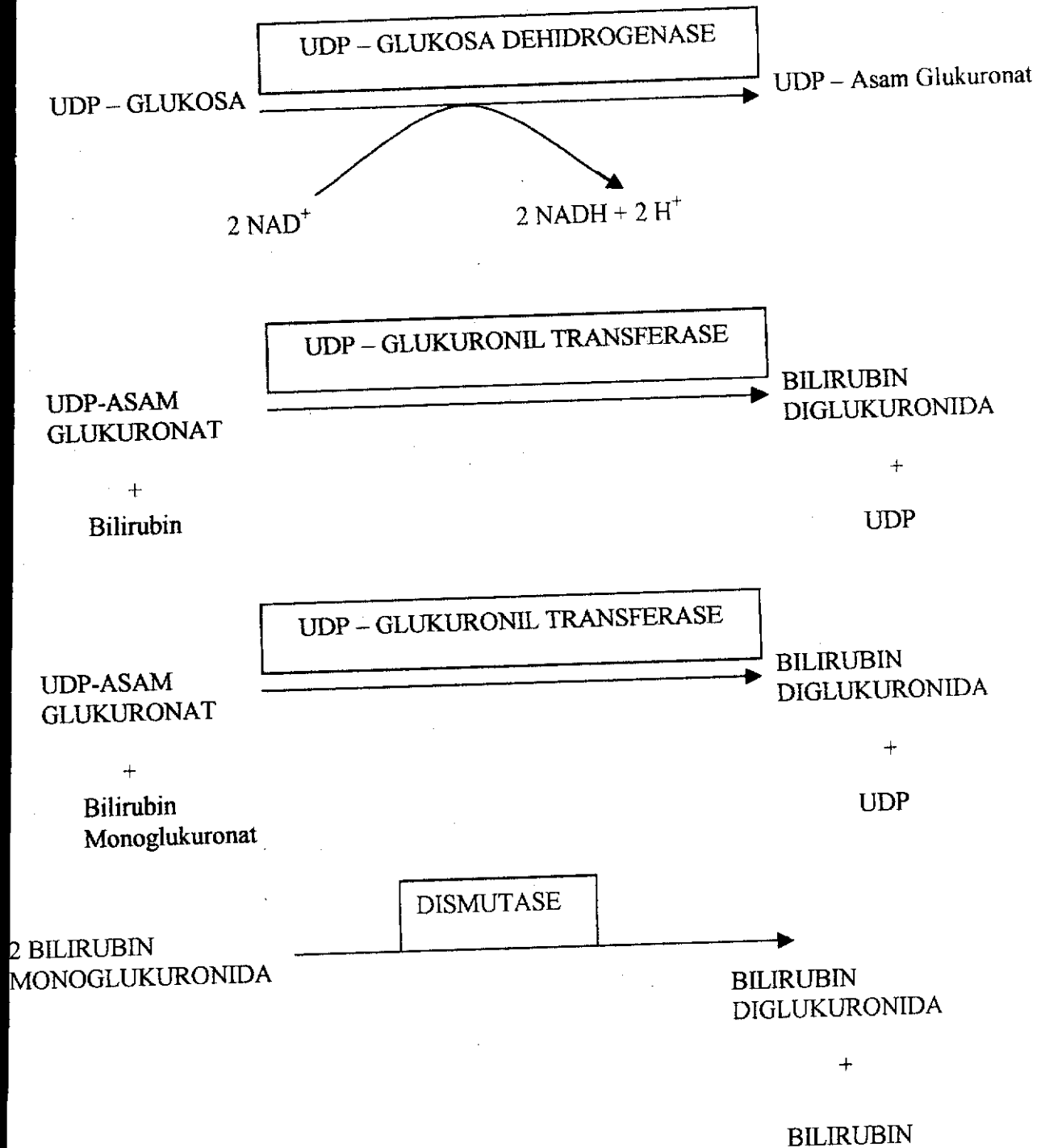
### **C. Konjugasi**

Sebagian besar bilirubin indirek yang masuk hepatosit dikonjugasi dan diekskresi ke dalam empedu. Di dalam retikulum endoplasma hepatosit, tiap molekul bilirubin indirek akan dikonjugasi dengan dua molekul asam glukuronat dalam reaksi

yang dikatalisis oleh enzim mikrosomal Uridine Diphospat Glukoronil Transferase (UDPGT) menjadi bilirubin diglukuronid (bilirubin direk), walaupun ada sebagian kecil dalam bentuk monoglukuronid (Hansen, 2002). Bilirubin monoglukuronida merupakan senyawa antara dan selanjutnya akan dikonversikan menjadi bentuk diglukuronida (Murray R.K. et al., 1997).

Sebagian besar bilirubin yang diekskresikan ke dalam empedu berbentuk bilirubin diglukuronida (bilirubin direk). Namun demikian, kalau konjugat bilirubin terdapat secara abnormal dalam plasma manusia (misalnya pada ikterus obstruktif), bentuk yang dominan adalah bilirubin monoglukuronida. Pada bayi baru lahir, kemudahan difusi ke hepatosit kurang efisien, karena konsentrasi ligandin rendah, sehingga mempermudah terjadinya ikterus. Dibawah ini adalah mekanisme konjugasi bilirubin yang terjadi di dalam sel hepatosit secara skematis menurut Murray R.K. et al., 1997 :





**Gambar 4.** Mekanisme konjugasi bilirubin yang terjadi di dalam sel hepatosit  
(Sumber: Murray R.K., 1997, Biokimia Harper, edisi 4, EGC Jakarta)

#### D. Ekskresi

Sesudah konjugasi bilirubin ini menjadi bilirubin direk yang larut dalam air dan diekskresi dengan cepat ke sistem empedu dan kemudian ke duodenum dan usus halus. Setelah bilirubin direk mencapai ileum terminalis dan usus besar, glukuronida dilepaskan oleh enzim bakteri yang khusus (enzim  $\beta$  glukuronidase) dan pigmen tersebut selanjutnya direduksi oleh flora feses menjadi sekelompok senyawa tetrapirrol tak berwarna yang dinamakan urobilinogen (Murray R.K. et al., 1997). Dalam ileum terminalis dan usus besar, sebagian kecil bilirubin direk dihidrolisis menjadi bilirubin indirek, kemudian diserap kembali oleh hepar dan disekresikan kembali lewat empedu. Inilah yang dinamakan siklus enterohepatik.

Normalnya, sebagian besar urobilinogen (tak berwarna) yang terbentuk dalam kolon oleh flora feses akan teroksidasi disana menjadi urobilin (senyawa berwarna) dan diekskresikan ke dalam feses. Warna feses yang berubah menjadi hitam ketika dibiarkan terpapar udara disebabkan oleh oksidasi urobilinogen sisa menjadi urobilin (Murray R.K., 1997). Gomella (1994) dan Hansen (2002) mengungkapkan bahwa bilirubin direk di usus halus selain dirubah menjadi urobilin, sebagian juga akan dirubah oleh flora normal usus menjadi sterkobilin yang kemudian keduanya akan dibuang melalui feses. Urobilin dan sterkobilin inilah yang memberi pewarnaan pada feses.

Pada bayi baru lahir, peristaltik usus masih belum bekerja dengan baik, flora normal di usus masih kurang, sedangkan aktifitas enzim  $\beta$  glukuronidase di dalam usus meningkat. Hal inilah yang akan menyebabkan kelainan fisiologis yang bersifat sementara.

### 1.5.4 Ikterus fisiologis

Beberapa kepustakaan menyebutkan ikterus fisiologis terjadi pada masa neonatus, dikenal secara klinis pada kurang lebih 50% - 60% bayi baru lahir pada minggu pertama kehidupannya. Sedangkan hiperbilirubinemia (kadar BT lebih dari 1 mg/dl = 17,1  $\mu$ mol/l) terjadi pada hampir seluruh bayi baru lahir, dan hiperbilirubinemia bermakna dengan kadar BT > 12,9 mg/dl serta hiperbilirubinemia berat hanya dijumpai pada 5% - 6% bayi baru lahir yang sehat. Ikterus adalah diskolorisasi kuning yang dapat terlihat pada sklera, selaput lendir, kulit, atau organ lain akibat penumpukan bilirubin. Ikterus fisiologis terjadi karena adanya metabolisme normal bilirubin pada bayi baru lahir pada usia minggu pertama.

Perlu didefinisikan bahwa ikterus fisiologis harus memuat beberapa kriteria, yaitu ikterus yang terjadi tidak memiliki dasar patologis, kadar bilirubin tidak melewati kadar yang membahayakan atau potensial menjadi *kern icterus*, dan tidak menyebabkan suatu morbiditas pada bayi. Ikterus ini pun hampir tidak pernah menimbulkan gejala, namun kadang pada kadar bilirubin lebih dari 8 mg/dl dapat menunjukkan gejala *sleepiness* dan *anorexia* (Schaffer dan Avery, 1997). Pada lingkungan normal, kadar bilirubin indirek dalam serum tali pusat adalah 1-3 mg/dl dan naik dengan kecepatan kurang dari 5 mg/dl/24 jam. Dengan demikian ikterus harus dapat dilihat pada hari ke-2 dan ke-3. Puncak dari kadar bilirubin tersebut adalah pada hari ke-2 dan ke-4 dengan kadar 5-6 mg/dl dan menurun sampai dibawah 2 mg/dl antara umur hari ke-5 dan ke-7.

Sedangkan pada bayi prematur kenaikan kadar bilirubin serum cenderung sama atau sedikit lebih lambat daripada kenaikan bilirubin pada bayi cukup bulan

tetapi jangka waktunya lebih lama. Biasanya mengakibatkan kadar yang lebih tinggi, puncaknya dicapai pada hari ke-4 sampai ke-7. Gambarannya bergantung kepada waktu yang diperlukan oleh bayi preterm untuk mencapai mekanisme matur dalam metabolisme dan ekskresi bilirubin. Biasanya kadar puncak 8-12 mg/dl tidak dicapai sebelum hari ke-5 sampai ke-7 dan ikterus jarang diamati sesudah hari ke-10 (Kliegman R.E.,1996).

Bayi yang diberi air susu ibu normalnya memiliki rata-rata puncak konsentrasi bilirubin serum 1-2 mg/dl lebih tinggi daripada bayi yang diberi minum susu formula. Penyebab ikterus fisiologis pada neonatus adalah multipel dan masih kontroversial. Karena melibatkan lebih dari 1 mekanisme yang bertanggung jawab terhadap hiperbilirubinemia ini. Hiperbilirubinemia pada neonatus sebagian dapat dijelaskan oleh karena umur eritrositnya rata-rata hanya 80-90 hari, sedangkan pada orang dewasa umurnya 120 hari.

Produksi bilirubin *shunt* pada neonatus juga lebih tinggi. Aliran darah vena porta melalui duktus venosus persisten postnatal, sehingga juga mengganggu klirens bilirubin di hati. Pada neonatus konsentrasi ligandin rendah, sehingga hal ini mempersulit difusi bilirubin ke dalam hepatosit. Defisiensi relatif UDP - glukuronil transferase dianggap sebagai pusat perkembangan ikterus fisiologis. Penelitian yang terkait dengan *prolonged physiologic hyperbilirubinemia* menunjukkan bahwa ikterus lebih sering ditemukan pada neonatus yang diberi ASI daripada susu botol. Namun, neonatus dengan ASI itu selanjutnya mampu mempercepat penurunan konsentrasi bilirubin serum, bila diberi tambahan susu sapi. Ikterus yang memanjang

pada hiperbilirubinemia fisiologis ini disebabkan adanya hormon pregnane – 3, alpha – 2, beta diol yang mengganggu ekskresi bilirubin, pada beberapa ibu.

### 1.5.5 Ikterus patologis

#### A. Definisi Hiperbilirubinemia

Surasmi A. et al., 2003 menyebutkan definisi hiperbilirubinemia adalah kadar bilirubin yang dapat menimbulkan efek patologi. Tingginya kadar bilirubin yang dapat menimbulkan efek patologi ini pada setiap bayi berbeda-beda. Atau dapat juga diartikan sebagai ikterus yang konsentrasi bilirubinnya menjurus ke arah terjadinya *kern icterus* bila tidak dikendalikan.

Menurut Monintja H.E. (1984), Ikterus Neonatal adalah suatu gejala patologis yang perlu diobservasi dan diteliti apabila dapat berkembang menjadi hiperbilirubinemia yang selanjutnya dapat menimbulkan *ensefalopatia biliaris*, perlu dikendalikan supaya jangan menyebabkan kern ikterus dan pentingnya pencegahan timbulnya ikterus. Karena pada keadaan ini bilirubin indirek yang tidak terikat albumin jumlahnya besar dalam sirkulasi, sehingga mampu melewati *Blood Brain Barrier* karena sifatnya yang larut dalam lemak. Pengamatan dan penelitian di RSCM Jakarta (Monintja dkk, 1981) menyatakan kriteria hiperbilirubinemia patologis, yaitu :

1. Ikterus terjadi pada 24 jam pertama.
2. Peningkatan konsentrasi bilirubin 5 mg% atau lebih setiap 24 jam.
3. Konsentrasi bilirubin serum sewaktu 10 mg% pada neonatus kurang bulan dan 12,5 mg% pada neonatus cukup bulan.

4. Ikterus yang disertai proses hemolisis (Inkompatibilitas darah, defisiensi enzim G6PD dan sepsis).
5. Ikterus yang disertai keadaan sebagai berikut :
- a) Berat lahir kurang dari 2000 gr.
  - b) Masa gestasi kurang dari 36 minggu.
  - c) Asfiksia, hipoksia, sindrom gangguan pernafasan.
  - d) Infeksi.
  - e) Trauma lahir pada kepala.
  - f) Hipoglikemia, hiperkarbia.
  - g) Hiperosmolalitas darah.

#### **B. Penyebab Hiperbilirubinemia**

Penyebab terjadinya ikterus berdasarkan asalnya, terbagi menjadi :

##### **1) Ikterus prahepatik**

Ikterus prahepatik terjadi karena adanya produksi bilirubin yang meningkat seiring dengan meningkatnya proses hemolisis eritrosit (ikterus hemolitik). Eritrosit yang dipecah ini akan menyebabkan peningkatan bilirubin indirek di dalam serum. Karena kapasitas sel hati untuk mengkonjugasi bilirubin ini pun terbatas, apalagi bila disertai oleh disfungsi hati. Dalam batas tertentu bilirubin direk juga meningkat dan akan segera diekskresikan ke dalam saluran pencernaan dan mengalami hidrolisis.

Sehingga ditemukan peningkatan kadar urobilinogen di dalam tinja.

Peningkatan pembentukan bilirubin dapat disebabkan oleh :

- a. Kelainan pada sel darah merah.
- b. Infeksi seperti malaria, sepsis dan lain-lain.

- c. Toksin yang berasal dari luar tubuh, seperti obat-obatan, maupun yang berasal dari dalam tubuh seperti yang terjadi pada reaksi transfusi dan *erithroblastosis fetalis*.
- d. Adanya darah ekstrasvaskuler seperti hematoma, pendarahan intraventrikular, ekimosis atau ptekie yang luas.
- e. Sirkulasi enterohepatik yang berlebihan, misalnya obstruksi mekanik atau karena penurunan peristaltik.

## 2) Ikterus paskahepatik (obstruktif)

Adanya bendungan di dalam saluran empedu akan menyebabkan peningkatan kadar bilirubin direk. Peningkatan bilirubin yang berlebih ini akan mengalami regurgitasi kembali ke dalam hepar. Kemudian akan masuk kembali ke dalam aliran darah. Bilirubin direk ini selanjutnya masuk ke dalam ginjal dan diekskresikan. Maka bilirubin dapat ditemukan di dalam urin. Sebaliknya karena ada bendungan, bilirubin direk tidak dapat diekskresikan ke dalam saluran pencernaan.

Akibatnya tinja berwarna dempul, karena tidak terdapat sterkobilin. Urobilinogen di dalam tinja dan air kemih akan menurun. Akibat penimbunan bilirubin direk, maka sklera berwarna kuning. Begitu juga dengan kulit berwarna kuning dan terasa gatal. Penyumbatan empedu (*cholestasis*) dibagi dua, yaitu intrahepatik bila penyumbatan antara sel hati dan duktus koledokus. Serta ekstrahepatik bila sumbatan terjadi di dalam duktus koledokus.

## 3) Ikterus Hepatoselular (hepatik)

Kerusakan sel hati akan menyebabkan konjugasi bilirubin terganggu. Sehingga terjadi peningkatan bilirubin indirek. Kerusakan hati juga dapat menyebabkan bendungan intrahepatik sehingga bilirubin direk mengalami regurgitasi

ke dalam aliran darah. Kemudian bilirubin ini akan diekskresikan oleh ginjal. Sama seperti ikterus paska hepatic, tinja dapat berwarna dempul karena sterkobilinogen turun. Kerusakan sel hati terjadi pada keadaan :

- 1). Hepatitis oleh virus, bakteri, parasit.
- 2). Sirosis hepatic.
- 3). Tumor.
- 4). Bahan kimia, seperti fosfor, arsen.
- 5). Penyakit lain, seperti hemokromatosis, hipertiroidi dan penyakit Nieman Pick.

Iranpour R. et al., 2003 melaporkan 7,5% penyebab dari hiperbilirubinemia neonatal adalah defisiensi Glukosa-6-Fosfat-Dehidrogenase, 53% dari kasus defisiensi enzim ini membutuhkan transfusi tukar.

### **1.5.6 Faktor risiko terjadinya hiperbilirubinemia**

Menurut Maisels M.J (2003), faktor risiko untuk peningkatan bilirubin indirek antara lain ibu dengan diabetes, ras (China, Jepang, Korea, Suku Indian), prematuritas, obat (vitamin K, novobiocin), ketinggian suatu wilayah, polisitemia, laki-laki, trisomi 21, memar pada kulit, *cephalohematoma*, induksi oksitosin, menyusui (ASI), kehilangan berat badan (dehidrasi atau penurunan kalori), pemberian makan terlambat.

Oski (1984) mengungkapkan proses persalinan (persalinan dengan tindakan dan pengikatan tali pusat yang terlambat), penyakit yang diderita ibu, riwayat anak sebelumnya dengan ikterus, asfiksia serta polisitemia dapat pula meningkatkan kadar bilirubin dalam darah. Pada penelitian Indrarto W. (1998) didapatkan bahwa faktor



### 1.5.7 Diagnosis ikterus neonatorum

Dalam menegakkan diagnosis ikterus neonatorum, hal yang paling penting untuk diperhatikan adalah membedakan antara ikterus fisiologis dan ikterus patologis. Selanjutnya perlu untuk ditelusuri penyebabnya agar dapat diberikan terapi yang sesuai, sehingga diperoleh hasil yang maksimal. Berikut adalah langkah-langkah untuk menetapkan diagnosis ikterus neonatorum:

#### A. Anamnesis

Yang perlu ditanyakan adalah waktu timbulnya dan lama terjadinya ikterus, serta beberapa hal yang merupakan faktor risiko terjadinya hiperbilirubinemia, sebagai berikut :

- a. Riwayat penyakit keluarga.
- b. Riwayat kehamilan dan persalinan.
- c. Riwayat paska lahir.
- d. Berat badan lahir dan umur kehamilan.

Maisels dan Newman (1995) menekankan hal yang perlu diwaspadai pada bayi dengan ikterus adalah riwayat keluarga dengan hemolitik, muntah, letargis, sedikit minum, demam, timbul pada hari ketiga, tangis melengking (*high pitch cry*), warna urin yang gelap dan warna tinja terang.

#### B. Pemeriksaan Fisik

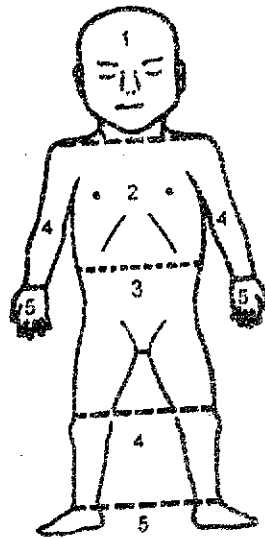
Bayi baru lahir tampak kuning apabila bilirubin serum kira-kira 5-7 mg/dl atau 100  $\mu$  mol/l (1 mg/dl = 17,1  $\mu$  mol/l). Salah satu pemeriksaan fisik untuk derajat ikterus pada bayi baru lahir secara klinis yang sederhana dan mudah adalah dengan penilaian visual menurut Kramer.

Kramer membagi tubuh bayi dalam 5 bagian dimulai dari kepala dan leher, dada sampai pusat, pusat bagian bawah sampai tumit, tumit pergelangan kaki dan bahu pergelangan tangan dan kaki serta tangan termasuk telapak kaki dan telapak tangan. Cara pemeriksaannya adalah dengan menekan jari telunjuk di tempat yang tulangnya menonjol, seperti tulang hidung, tulang dada, lutut dan lain-lain. Kemudian penilaian kadar bilirubin dari tiap-tiap nomor disesuaikan dengan angka rata-rata di dalam tabel di bawah. Nomor urut menunjukkan arah meluasnya ikterus.

Tabel 2. Hubungan kadar bilirubin dengan Ikterus

DERAJAT IKTERUS	DAERAH IKTERUS	PERKIRAAN KADAR BILIRUBIN (RATA-RATA)	
		ATERM	PREMATUR
1.	Kepala sampai leher	5,4	-
2.	Kepala, badan sampai dengan umbilikus	8,9	9,4
3.	Kepala, badan, paha sampai dengan lutut.	11,8	11,4
4.	Kepala, badan, ekstremitas sampai dengan pergelangan tangan kaki.	15,8	13,3
5.	Kepala, badan, semua ekstremitas sampai dengan ujung jari.		

(Sumber : Rochma F. Boedjang, *Penatalaksanaan Ikterus Neonatal, Ikterus pada neonatus*, FK UI, 1984, hlm : 81-82)



**Gambar 5.** Pembagian derajat ikterus menurut Kramer

(Sumber: Rachma F. Boedjang, *Penatalaksanaan Ikterus Neonatal, Ikterus pada Neonatus, FKUI, 1984, hlm. 81*).

Cara ini tidak menunjukkan intensitas ikterus yang tepat di dalam plasma bayi baru lahir. Beberapa laporan menyebutkan bahwa penilaian ikterus secara visual ini kurang akurat karena dipengaruhi oleh pengalaman pengamatannya. Di samping itu penilaian secara visual ini pun tidak dapat dengan tepat memprediksi kadar bilirubin serum yang sesungguhnya.

### C. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan yang direkomendasikan untuk menegakkan diagnosis dan mencari penyebab hiperbilirubinemia pada bayi cukup bulan adalah pemeriksaan hemoglobin atau hematokrit, morfologi darah tepi, jumlah retikulosit, golongan darah dan Rh ibu dan bayi, uji Coombs bayi, fragilitas osmotik, hemoglobin elektroforesis, uji saring G6PD, jumlah leukosit dan trombosit, biakan darah dan urin, pemeriksaan kadar BT, bilirubin terkonjugasi dan tidak terkonjugasi, serta pelacakan

kelainan metabolik dan endokrin (reduksi urin untuk pelacakan galaktosemia, asam amino urin, T3, T4, TSH) (Hansen, 2002; AAP, 1994).

Batasan kadar bilirubin yang dianggap sebagai hiperbilirubinemia bermakna maupun yang memerlukan terapi bervariasi antara penelitian yang satu dengan yang lainnya. Penelitian Surjono (1986) pada bayi-bayi Indonesia menunjukkan kadar BT 12 – 15 mg/dl dan kadar BB 0,4 µg/dl merupakan kadar yang melewati batas fisiologis. Maisels (1986) menggunakan kadar BT lebih dari 12,9 mg/dl sebagai batasan hiperbilirubinemia bermakna.

Tes Coombs digunakan untuk mendeteksi autoantibodi yang menyerang eritrosit. Hasil tes positif pada tes Coombs mengindikasikan adanya antibodi yang menyerang eritrosit, yang juga menandakan adanya salah satu dari kondisi dibawah ini :

- a. *Autoimmune Hemolytic Anemia*
- b. *Drug – Induced Hemolytic Anemia*
- c. *Erythroblastosis Fetalis*
- d. *Infectious Mononucleosis*
- e. *Mycoplasmal infection*
- f. *Syphilis*
- g. *Chronic Lymphocytic Leukemia*
- h. *Systemic Lupus Erythematosus*
- i. *Transfusion Reaction*

Tes Coombs bernilai positif bila terdapat reaksi aglutinasi pada sampel darah yang digunakan ([www.Health.Allrefer.Com](http://www.Health.Allrefer.Com))

#### **D. Pemeriksaan radiologi**

Pemeriksaan radiologis (*Abdomen Rontgen*) dilakukan pada bayi yang dicurigai menderita obstruksi saluran cerna. USG kepala dilakukan pada kasus yang dicurigai perdarahan intraventrikular atau subdural (Hansen, 2002; Gomella, 1994).

#### **E. Bilirubinometer transkutaneus**

Alat ini mengukur derajat warna kuning pada kulit dan jaringan subkutis dengan refleksi panjang gelombang tertentu. Biasanya pengukuran dilakukan pada dahi bayi baru lahir. Penelitian Bhutani et al., (1999) tentang pemeriksaan kadar bilirubin non invasif dengan menggunakan bilirubinometer transkutaneus (Bilicheck) pada 490 bayi cukup bulan dari berbagai ras menunjukkan bahwa alat ini akurat dan reproduksibilitasnya baik. Namun, tidak satu penulis pun menyatakan bahwa bilirubinometer transkutaneus menunjukkan kadar yang sesungguhnya (Bhutani et al., 1981; Robertson et al., 2002).

### **1.5.8 Penanganan**

#### **A. Ikterus fisiologis**

Ikterus fisiologis tidak memerlukan penanganan yang khusus, kecuali pemberian minum sedini mungkin dengan jumlah cairan dan kalori yang mencukupi. Pemberian minum sedini mungkin akan meningkatkan motilitas usus dan juga menyebabkan bakteri di introduksi ke usus. Bakteri dapat mengubah bilirubin direk menjadi urobilin yang tidak dapat diabsorpsi kembali. Dengan demikian, kadar bilirubin serum akan turun. Meletakkan bayi di bawah sinar matahari selama 15 – 20 menit, ini dilakukan setiap hari antara pukul 06.30 – 08.00. Selama ikterus masih

terlihat, harus diperhatikan pemberian minum dengan jumlah cairan dan kalori yang mencukupi dan pemantauan perkembangan ikterus. Apabila ikterus makin meningkat intensitasnya, pantau dengan ketat karena mungkin diperlukan penanganan yang khusus (Surasmi A. et al., 2003).

## **B. Ikterus patologis**

### **1. Tindakan umum**

Penatalaksanaan umum terhadap bayi ikterus patologis menurut Firmansjah T.B., (2003) secara garis besar ditekankan pada :

#### **a. Pemberian ASI**

- 1) Penghentian pemberian ASI biasanya tidak diindikasi.
- 2) Sarankan untuk memberi ASI lebih sering (10-12 kali sehari).
- 3) Pemberian ASI dapat dihentikan untuk kepentingan diagnostik atau pengobatan ketika kadar bilirubinnya meningkat dan ada risiko terjadinya tranfusi tukar. Bila hal ini terjadi, maka :
  - 4) Lanjutkan Fototerapi
    - i. Pertimbangkan untuk menghentikan pemberian ASI selama 24 jam, atau
    - ii. Selingi pemberian ASI dengan pemberian susu formula bila masukan cairan merupakan masalah.
    - iii. Suplementasi air tidak dapat menurunkan kadar bilirubin serum.

#### **b. Pemberian Cairan**

Masukan cairan yang adekuat akan meminimalkan kadar bilirubin. Masukan cairan rumatan harus ditingkatkan hingga 30% bila bayi sedang mendapat fototerapi untuk mengkompensasi kehilangan cairan insensibel (Firmansjah T.B., 2003).

### c. Perawatan Rutin

Perawatan rutin menurut Firmansjah T.B. (2003), yaitu :

- 1) Rawat bayi tanpa pakaian di dalam inkubator atau boks bayi dengan lapisan protektif untuk melindungi bayi bila ada tabung fluoresens yang pecah (perlindungan gonad tetap merupakan kontroversi).
- 2) Tutup mata bayi sewaktu dilakukan fototerapi.
- 3) Berikan perawatan mata bayi dengan larutan saline secara teratur.
- 4) Turunkan temperatur inkubator hingga 1°C di bawah temperatur yang direkomendasikan.
- 5) Bila mungkin gunakan *servocontrol*.
- 6) Jaga agar kulit tetap bersih dan kering, terutama di daerah perianal, untuk mencegah ekskoriasi.
- 7) Jangan gunakan krim dan lotion pada kulit bayi karena adanya risiko terbakar.
- 8) Pantau
  - i. Berat badan setiap hari.
  - ii. Iradiasi dengan fotometer setiap shift.

Bila hal ini tidak memungkinkan, tabung fluoresens harus secara rutin diganti sesuai dengan ketentuannya.
  - iii. Periksa
    - i). Temperatur kulit setiap 2 - 4 jam.

Hidrasi (turgor kulit, membran mukosa, fontanel anterior).
    - ii). Tingkat ikterus (Sklera, kulit, terutama badan dan kaki).
    - iii). Mata, untuk melihat ada tidaknya kotoran mata.

- iv). Kulit, untuk melihat adanya ptekieae atau rash.
- v). Abdomen, untuk melihat ada tidaknya distensi.

## **2. Tindakan Khusus**

### **a. Fototerapi**

Fototerapi dapat menyebabkan terjadinya isomerisasi bilirubin indirek yang mudah larut di dalam plasma dan lebih mudah diekskresi oleh hati ke dalam saluran empedu. Meningkatnya foto bilirubin di dalam empedu menyebabkan bertambahnya pengeluaran cairan empedu ke dalam usus, sehingga peristaltik usus meningkat dan bilirubin akan lebih cepat meninggalkan usus. Energi sinar dari fototerapi akan mengubah senyawa bilirubin yang berbentuk 4Z – 15Z menjadi senyawa bilirubin 4Z – 15E bilirubin yang merupakan bentuk isomernya yang mudah larut dalam air ( Surasmi A. et al., 2003). Penggunaan fototerapi biasanya diberikan kepada neonatus dengan kadar bilirubin indirek lebih dari 10 mg%, sebelum transfusi tukar atau sesudah transfusi.

### **b. Transfusi Tukar**

Tujuan transfusi tukar menurut Surasmi A. et al., 2003 adalah :

- i. Menurunkan kadar bilirubin indirek.
- ii. Mengganti eritrosit yang dapat di hemolisis.
- iii. Membuang antibodi yang menyebabkan hemolisis.
- iv. Mengoreksi anemia.

Rekomendasi terbaru untuk transfusi tukar menurut Newman dan Maisels (1992) adalah :



**Tabel 3. Transfusi tukar**

<b>Bayi Cukup Bulan</b>	<b>Kadar Bilirubin</b>
Tidak ada hemolisis atau bayi sehat sehat	25 – 29 mg/dl
Kemungkinan hemolisis atau bayi sakit	17 – 23 mg/dl

**c. Intervensi Lain**

Tin mesoporphorin bekerja sebagai penghambat hemoglobin oksidase, sehingga mengurangi produksi bilirubin. Walaupun cara kerjanya cukup menjanjikan, tetapi *Pediatric Update 2003* berkesimpulan bahwa pemakaian metalloporphorine tidak dianjurkan. Beberapa usaha lain seperti pemberian obat untuk memperbaiki fungsi hati dengan fenobarbital atau mencegah sirkulasi enterohepatik juga kurang dianjurkan.

**1.5.9 Pencegahan hiperbilirubinemia**

Ikterus dapat dicegah dan dihentikan peningkatannya dengan :

- a. Pengawasan antenatal yang baik.
- b. Menghindari obat yang dapat meningkatkan ikterus pada bayi pada masa kehamilan dan kelahiran, misalnya sulfafurazole, novobiosin, oksitosin dan lain-lain.
- c. Pencegahan dan mengobati hipoksia pada janin dan neonatus.
- d. Penggunaan fenobarbital pada ibu 1-2 hari sebelum partus.
- e. Iluminasi yang baik pada bangsal bayi baru lahir.

f. Pemberian makanan yang dini.

g. Pencegahan infeksi.

Maisels, (1995) merekomendasikan sepuluh hal penting dalam tata laksana ikterus pada bayi baru lahir, yaitu :

1. Periksa riwayat ikterus dalam keluarga
2. Jangan abaikan ikterus yang muncul dalam 24 jam pertama-langsung anggap patologik sampai ada bukti otentik untuk menyingkirkannya.
3. Jangan samakan perawatan neonatus dari kehamilan 35 – 37 mg dengan neonatus cukup bulan.
4. Catat dengan lengkap *assessment* yang telah diberikan, terutama pada neonatus yang pulang awal.
5. Kenaikan kadar bilirubin yang lambat adalah tipe defisiensi G6PD, jadi perhatikan latar belakang etnik / rasnya.
6. Fototerapi harus diberikan dalam dosis terapeutik.
7. Jangan abaikan kegagalan respon terhadap fototerapi.
8. Siapkan *follow up* bagi neonatus yang pulang sebelum usia 48 jam.
9. Jangan abaikan *prolonged jaundice*.
10. Jangan abaikan *severe jaundice*

### 1.5.10 Kern icterus

#### A. Definisi kern icterus

Definisi *kern icterus* berasal dari bahasa Yunani, *kern* yang berarti inti dan *icterus* yang berarti kuning. *Kern icterus* menunjuk kepada noda kuning yang

terdapat pada jaringan otak. *Kern icterus* merupakan sindrom neurologis akibat pengendapan bilirubin indirek di sel-sel otak. Karena bilirubin indirek yang berlebihan larut dalam lemak dan mampu menembus sawar darah otak dan terkumpul di sistem saraf. Bilirubin indirek yang berlebihan ini menyebabkan keterbatasan pengikatan oleh albumin, sehingga kadar bilirubin bebas di dalam darah meningkat. Dan bilirubin inilah yang berdifusi ke dalam jaringan otak.

*Kern icterus* meliputi bagian yang spesifik dari ganglia basalis yaitu globus pallidus. Dimana kelainannya mencakup lesi pada nukleus batang otak yaitu *auditory* (pendengaran), *oculomotor* (gerakan mata), sistem vestibularis dan *cerebellum* (koordinasi). Athetosis juga terjadi berupa *slow, writhing involuntary movements*. Dystonia atau kelainan tonus otot dan posisi juga terjadi. Beberapa neonatus akan mengalami ketulian, sebagian yang lain pendengaran normal. Dan beberapa neonatus dengan atau tanpa ketulian dapat mengalami problem dalam proses pendengaran, yang disebut *auditory neuropathy* atau *auditory dys-synchrony*.

#### **B. Penatalaksanaan *kern icterus***

Saat neonatus yang ikterik mengalami *kern icterus* akut, kerusakan jaringan otak permanen sudah mulai terjadi. Maka terapi perlu diberikan secara cepat untuk mencegah kerusakan yang lebih lanjut dan mungkin masih dapat menolong kerusakan yang reversibel. *Tripel-bank fototerapi* diberikan sedekat mungkin pada neonatus yang ikterik ini, alat pengukur bilirubin darah segera dipasang, tapi fototerapi harus segera dimulai sebelum hasil bilirubin itu diperoleh. Neonatus segera dihidrasi dengan cairan dan bisa pula diberi susu formula melalui selang. Neonatus juga segera diperiksa golongan darahnya untuk kemungkinan diberikannya transfusi

tukar kecuali terjadi penurunan yang besar pada kadar bilirubinnya atau neonatus telah sembuh sebelum transfusi tukar dilaksanakan.

Penanganan neonatus dengan kadar bilirubin yang tinggi namun tidak ada tanda *kern icterus* akut adalah memeriksa kadar bilirubin dengan Normogram Bhutani dan Johnson untuk melihat persentilnya, peningkatan pemberian makan dan hidrasi seperti konseling laktasi dan peningkatan menyusui dan atau pemberian suplemen secara temporer.

### 1.5.11 Diagnosis banding

Berikut ini adalah Differensial Diagnosa untuk ikterus neonatorum menurut Maisels (2003), yaitu :

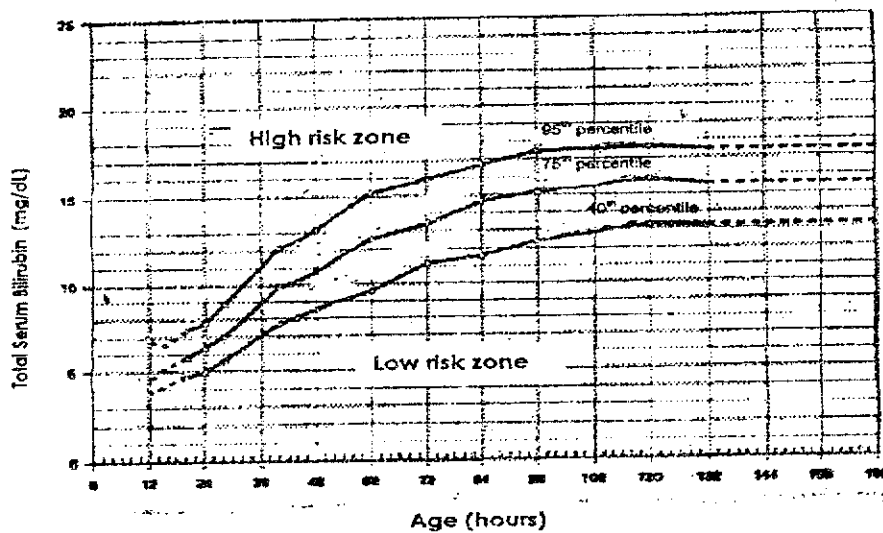
- a. Ikterus yang terlihat dalam 24 jam pertama : sepsis, *erythroblastosis fetalis*, perdarahan tersembunyi, penyakit *cytomegalic inclusion*, *rubella*, *congenital toxoplasmosis*.
- b. Ikterus yang tampak dalam hari ke-2 dan ke-3: Ikterus fisiologis, ikterus berat, *Crigler Najjar Syndrome (Familial non hemolytic icterus)*.
- c. Ikterus yang tampak setelah hari ke-3 sampai 1 minggu pertama : septikemia, syphilis, toxoplasmosis, penyakit *cytomegalic inclusion*. Penyebab lain dari ikterus yang awal adalah transfusi intrauterine, ekimosis yang luas atau hematoma, polisitemia.
- d. Ikterus yang tampak setelah 1 minggu pertama : ikterus karena ASI, septikemia, atresia kongenital duktus biliaris, hepatitis, *rubella*, herpetic hepatitis, galaktosemia, hypotiroid, spherositosis (anemia hemolisis kongenital), anemia

hemolitik lainnya (defisiensi G6PD glutathione synthetase, reduktase, peroksidase, defisiensi piruvat lanase).

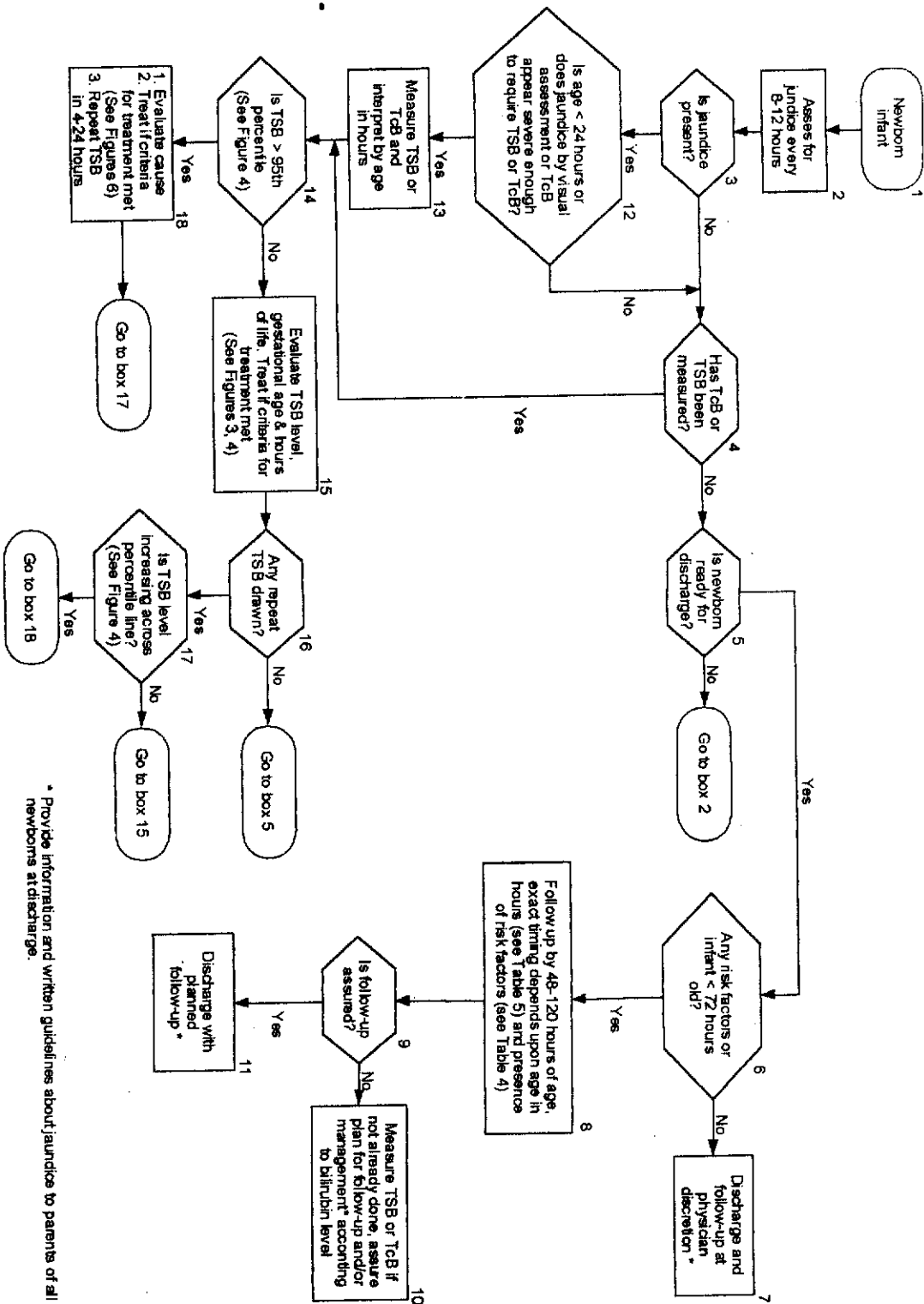
- e. Ikterus yang menetap dalam 1 bulan pertama : hepatitis, penyakit cytomegalic inklusi, syphilis, toxoplasmosis, ikterus non hemolitik familial, atresia kongenital duktus biliaris, galaktosemia, ikterus fisiologis (jarang, seperti stenosis pilorus, hipotiroid).

### 1.5.12 Algoritma penatalaksanaan ikterus neonatorum

Berikut ini adalah algoritma penatalaksanaan ikterus neonatorum yang bersumber dari Bhutani VK et al., 1999:

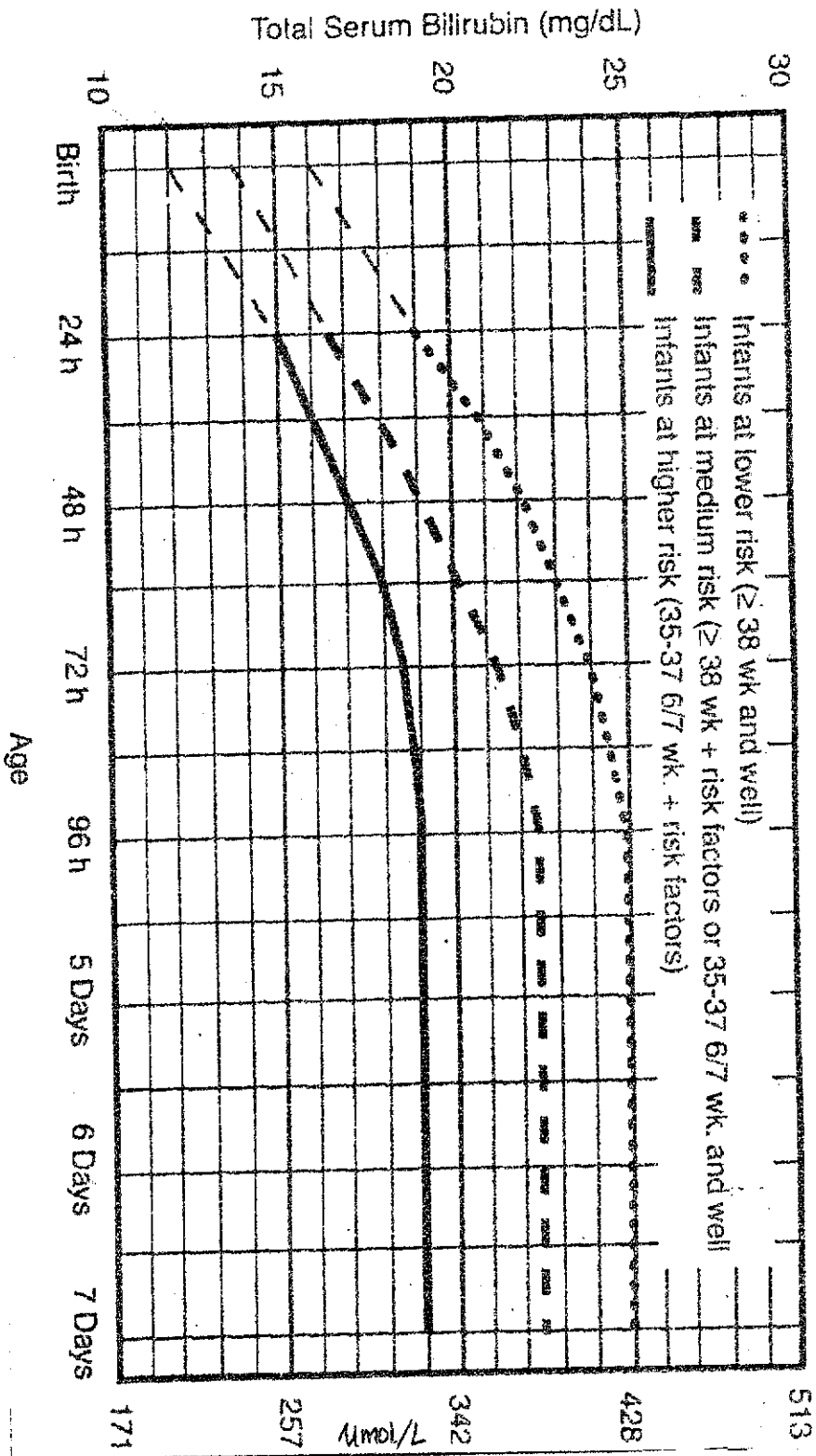


Gambar 6. Normogram kadar bilirubin menurut umur dalam jam



\* Provide information and written guidelines about jaundice to parents of all newborns at discharge.

Gambar 7. Algoritma Penatalaksanaan Ikterus Neonatorum Dari Maisels (2003)



Gambar 8. Algoritma Penatalaksanaan Ikterus Neonatorum Dari Maisels (2003)

**Table 5.** Follow-up should be provided as follows (Maisels, 2003):

Infant Discharged	Should Be Seen by Age
Before age 24 h	72 h
Between 24 and 47.9 h	96 h
Between 48 and 72 h	120 h

*For some newborns discharged before 48 hours, 2 follow-up visits may be required, the first visit between 24 and 72 hours and the second between 72 and 120 hours. Clinical judgment should be used in determining follow-up. Earlier or more frequent follow-up should be provided for those who have risk factors for hyperbilirubinemia (Table 2). Whereas those discharged with few or no risk factors can be seen after longer intervals (evidence quality C: benefits exceed harms).*