

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Ikterus Neonatorum

2.1.1.1 Definisi Ikterus Neonatorum

Kadar serum bilirubin total (SBT) > 5 mg/dL disebut dengan ikterus neonatorum, tetapi umumnya normal, hanya sekitar 10% yang berpotensi menjadi ensefalopati bilirubin. Ikterus neonatorum yang mengarah ke kondisi patologis antara lain: (1) timbul pada saat lahir atau pada hari pertama kehidupan ;(2) kenaikan kadar bilirubin berlangsung cepat (> 5 mg/dL per hari) ;(3) bayi prematur ;(4) kuning menetap pada usia 2 minggu atau lebih, dan;(5) peningkatan bilirubin terkonjugasi > 2 mg/dL atau > 20% dari SBT. Ikterus neonatorum adalah perubahan warna pada kulit, sclera, dan membrane mukosa menjadi kuning akibat ketidakseimbangan antara produksi dan konjugasi bilirubin, yang menghasilkan peningkatan kadar plasma bilirubin mencapai >15 mg dL.^{7,13,14,15}

2.1.1.2 Etiologi Ikterus Neonatorum Fisiologis

Metabolisme bilirubin bayi baru lahir adalah transisi dari tahap janin, dimana plasenta merupakan tahap utama eliminasi bilirubin yang larut dalam lemak, ke tahap dewasa, dimana bentuk konjugasi yang larut dalam air dikeluarkan dari sel hepar menuju sistem empedu dan kemudian ke saluran pencernaan.¹⁶ Dalam keadaan normal, tingkat bilirubin tak terkonjugasi dalam

serum tali pusar adalah 1–3 mg / dL dan naik sekitar <5 mg / dL/24 jam; dengan demikian, ikterus menjadi terlihat pada hari ke-2 atau ke-3, biasanya memuncak antara hari ke-2 dan ke-4 pada 5–6 mg/dL dan menurun menjadi <2 mg/dL antara hari ke-5 dan ke-7 setelah lahir. Penyakit kuning yang terkait dengan perubahan-perubahan ini ditetapkan secara fisiologis. Secara keseluruhan, 6–7% bayi cukup bulan memiliki kadar bilirubin tak terkonjugasi > 13 mg / dL dan kurang dari 3% memiliki kadar > 15 mg/dL.¹⁶

Faktor risiko peningkatan bilirubin tak terkonjugasi meliputi usia ibu, ras Cina, Jepang, Korea, dan penduduk asli Amerika, ibu yang mengalami diabetes, prematuritas, obat-obatan contohnya vitamin K3 dan novobiocin, polisitemia, jenis kelamin laki-laki, trisomi 21, sefalohematoma, induksi oksitosin, menyusui, penurunan berat badan terkait dehidrasi atau kekurangan kalori, dan riwayat keluarga dari atau saudara kandung yang memiliki penyakit kuning fisiologis. Pada bayi tanpa faktor risiko tersebut, biasanya kadar bilirubin tak terkonjugasi jarang mengalami peningkatan diatas 12 mg/dL, sedangkan bayi dengan beberapa faktor risiko lebih cenderung memiliki kadar bilirubin yang lebih tinggi.¹⁶

Memprediksi neonatus yang berisiko mengalami ikterus fisiologis yang berlebihan dapat didasarkan pada kadar bilirubin dalam 24–72 jam pertama kehidupan. Secara umum, pencarian untuk menentukan penyebab penyakit kuning harus dilakukan jika: (1) muncul dalam 24–36 jam pertama setelah kelahiran; (2) serum bilirubin meningkat pada tingkat yang lebih cepat dari 5 mg/dL/24 jam; (3) serum bilirubin >12 mg/dL pada bayi cukup bulan terutama jika tidak ada faktor risiko atau 10–14 mg/dL pada bayi prematur;

(4) ikterus bertahan setelah 10–14 hari setelah kelahiran atau; (5) peningkatan bilirubin terkonjugasi > 2 mg/dL setiap saat. Faktor lain yang menunjukkan penyebab ikterus nonfisiologis adalah keluarga yang memiliki riwayat penyakit hemolitik, hepatomegali, splenomegali, kegagalan fototerapi untuk menurunkan kadar bilirubin, penurunan berat badan yang berlebihan, apnea, bradikardia, tanda-tanda vital abnormal termasuk hipotermia, tinja berwarna terang, urin berwarna gelap, urin berwarna gelap positif untuk bilirubin, dan tanda-tanda kernikterus.¹⁶

2.1.2.3 Etiologi Ikterus Neonatorum Patologis

Ikterus yang mendasarinya dianggap patologis jika waktu gejala klinis, durasi, atau pola bervariasi secara signifikan dari ikterus fisiologis atau jika perjalanannya sesuai dengan ikterus fisiologis. Untuk menentukan penyebab pasti dari peningkatan abnormal dari bilirubin tak terkonjugasi, rata-rata bayi dengan manifestasi ikterus memiliki faktor risiko seperti ras Asia, prematur, menyusui, dan penurunan berat badan. Istilah penyakit kuning fisiologis yang berlebihan dan ikterus pada bayi baru lahir ditunjukkan pada bayi yang masalah utamanya adalah defisiensi atau ketidakaktifan bilirubin *glucuronyl transferase* (*Gilbert syndrome*) daripada bilirubin yang berlebihan untuk diekskresi.¹⁶

Kombinasi defisiensi *glukosa-6-fosfat dehidrogenase* (G6PD) dan mutasi *UDP glucuronyl transferase-1* menyebabkan ikterus. Ikterus neonatorum non-fisiologis juga dapat disebabkan oleh mutasi pada gen terkait bilirubin, yaitu *UDP-glucuronyl transferase*. Risiko terbesar dari ikterus adalah disfungsi neurologis yang disebabkan bilirubin, yang biasanya terkait dengan kadar bilirubin tak terkonjugasi yang tinggi. Perkembangan kernikterus tergantung pada

tingkat bilirubin tak terkonjugasi, durasi pajanan terhadap peningkatan bilirubin, dan penyebab penyakit kuning.¹⁶

2.1.2.4 Faktor risiko Ikterus Neonatorum

Ikterus neonatorum terlihat pada hari pertama kehidupan, 60% hingga 80% sangat umum dan terdapat pada bayi cukup bulan hingga bayi prematur. Faktor risiko utama yang diidentifikasi untuk ikterus neonatal meliputi prematuritas dan sepsis neonatal. Dalam ikterus neonatorum fisiologis, hanya kadar bilirubin tak terkonjugasi yang meningkat, karena belum maturnya hepar tanpa adanya penyakit lain. Dalam penyakit kuning patologis, ada kondisi yang mendasari yang meningkatkan produksi bilirubin atau mengurangi ekskresi. Untuk mengatasi ikterus neonatorum patologis, kondisi yang mendasarinya harus ditangani.⁷

Defisiensi UDP-glukuronil transferase pada penyakit Crigler-Najjar, dan Gilbert, pemberian makanan yang tidak optimal seperti susu formula atau ASI, defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase, infeksi virus atau bakteri, bayi dari ibu penderita diabetes, prematur, hematokrit > 65% (polisitemia), Asia Timur, Mediterania, ras Amerika merupakan faktor risiko ikterus neonatorum.¹⁶

Faktor risiko mayor, yaitu : (1) tingkat total serum bilirubin atau bilirubin transkutan di zona beresiko tinggi; (2) ikterus terlihat pada 24 jam pertama; (3) *Blood group incompatibility with positive direct antiglobulin test*, penyakit hemolitik yang lain (glukosa-6-fosfat dehidrogenase), peningkatan ETCO (*end-tittle CO*); (4) Usia gestasi 35–36 minggu; (5) Riwayat fototerapi pada saudara kandung; (6) *Cephalohematoma* atau memar yang signifikan; (7) *Breast milk*

jaundice, pemberian ASI eksklusif, terutama jika menyusui tidak berjalan dengan baik dan penurunan berat badan yang berlebihan; (8) Ras Asia Timur.¹⁶

Faktor risiko minor, yaitu : (1) Tingkat total serum bilirubin atau bilirubin transkutan di zona beresiko menengah yang tinggi; (2) Usia gestasi 37–38 minggu; (3) *Jaundice observed of predischarge*; (4) Riwayat ikterus pada saudara kandung; (5) Bayi macrosomia dari ibu penderita diabetes; (6) Usia ibu \geq 25 tahun; (7) Anak dengan jenis kelamin laki-laki.¹⁶ Penurunan risiko, yaitu : (1) Total serum bilirubin di zona beresiko rendah; (2) Usia gestasional \geq 41 minggu; (3) Pemberian susu eksklusif; (4) Ras kulit hitam; (5) Discharge dari rumah sakit setelah 72 jam.¹⁶

Breast milk jaundice dapat berhubungan dengan peningkatan bilirubin tak terkonjugasi tanpa terjadinya hemolisis pada minggu pertama sampai kedua kehidupan. Kadar bilirubin akibat *breast milk jaundice* jarang mencapai lebih dari 20 mg/dL. Penghentian ASI selama 1–2 hari menyebabkan penurunan kadar bilirubin yang cepat, dan tidak meningkat secara bermakna saat mulai menyusui kembali. ASI mengandung inhibitor untuk proses konjugasi bilirubin dan meningkatkan sistem sirkulasi enterohepatik bilirubin oleh glukoronidase di ASI.¹⁶

2.1.2.5 Manifestasi Klinis

Penyakit kuning mungkin ada saat lahir atau dapat muncul kapan saja selama periode neonatal, tergantung pada penyebabnya. Penyakit kuning biasanya dimulai pada wajah dan, ketika kadar serum meningkat, berkembang ke perut dan kemudian kaki. Pada kulit dapat mengungkapkan perkembangan anatomis

penyakit kuning (wajah 5 mg / dL; perut tengah 15 mg / dL; telapak kaki 20 mg / dL), tetapi pemeriksaan klinis tidak dapat dijadikan acuan untuk memperkirakan kadar bilirubin dalam darah. Penyakit kuning pada perut bagian tengah, disertai tanda atau gejala, serta faktor risiko tinggi menunjukkan penyakit kuning nonfisiologis, atau hemolisis yang harus dievaluasi lebih lanjut.¹⁶

Penyakit kuning yang dihasilkan dari pengendapan bilirubin tidak langsung pada kulit cenderung tampak kuning cerah, dan penyakit kuning dari jenis obstruktif (bilirubin terkonjugasi) memiliki warna kuning kehijauan. Perbedaan ini biasanya hanya terlihat pada ikterus yang parah. Bayi yang terkena kemungkinan lesu dan menyusui dengan buruk. Tanda-tanda kernikterus jarang muncul pada hari pertama *jaundice*.¹⁶

2.1.2.6 Diagnosis Ikterus Neonatorum

Cara mendiagnosis bayi lahir dengan ikterus neonatorum, diantaranya :

1. Anamnesis

Tanyakan kepada ibu dari bayi baru lahir dengan ikterus neonatorum mengenai usia kehamilan (di bawah 38 minggu), riwayat kehamilan dengan komplikasi (obat-obatan, ibu diabetes), riwayat fototerapi pada saudara kandung, dan riwayat inkompatibilitas darah.¹⁷

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan bayi menggunakan lampu sinar yang terang dengan cara dilihat pada sklera, gusi, kulit, dan pucat. Berguna pada semua warna kulit.¹⁷ Pada 24 jam pertama periksa popok bayi untuk melihat urinenya berwarna gelap atau feses berwarna pucat.¹⁷

3. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan serum bilirubin tak terkonjugasi dan terkonjugasi harus dilakukan pada bayi baru lahir dengan ikterus neonatorum. Terutama pada bayi yang tampak sakit atau bayi-bayi yang tergolong risiko tinggi ikterus berat. Pemeriksaan tambahan yang sering dilakukan untuk evaluasi menentukan penyebab ikterus antara lain adalah golongan darah dan 'Coombs test', darah lengkap dan hapusan darah, hitung retikulosit, skrining G6PD bilirubin terkonjugasi. Pemeriksaan serum bilirubin total harus diulang setiap 4–24 jam tergantung usia bayi dan tingginya kadar bilirubin. Kadar serum albumin juga harus diukur untuk menentukan pilihan terapi.¹⁷ Diagnosis Ikterus neonatorum jika didapatkan kadar serum bilirubin >5mg/dL.¹⁵

2.1.2.7 Komplikasi Ikterus Neonatorum

Kernikterus merupakan perubahan neurologis yang terjadi pada minggu-minggu pertama pascakelahiran akibat toksisitas bilirubin. Bilirubin dapat melewati sawar darah otak dan memasuki jaringan otak jika tidak terkonjugasi karena bilirubin tak terkonjugasi merupakan bilirubin yang larut lemak, disebabkan juga karena bebasnya bilirubin akibat tidak terikat dengan albumin untuk diubah menjadi bilirubin terkonjugasi. Keadaan asfiksia, asidosis, hipoksia, hipoperfusi, dan sepsis dapat merusak sawar darah otak dan memungkinkan bilirubin memasuki jaringan otak.¹⁸ Toksisitas bilirubin terjadi dalam tiga fase selama beberapa minggu pertama setelah kelahiran. Fase satu terjadi selama satu sampai dua hari pertama dan bermanifestasi klinis proses menghisap ASI buruk, menangis dengan kencang, pingsan, dan kejang. Fase dua terjadi selama

pertengahan minggu pertama setelah kelahiran dan menyebabkan hipertonia otot ekstensor, *retrocolis*, *opisthotonus*, dan demam. Fase tiga dapat terjadi hipertensi, jika konsentrasi bilirubin tidak mengalami penurunan morbiditas jangka panjang dapat menyebabkan kernikterus.¹³

2.1.2 Prematuritas

Kelahiran prematur adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas perinatal di seluruh dunia. Di Inggris, hampir 8% kelahiran terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu, dan angka kelahiran dini meningkat. Kelahiran prematur bisa spontan atau iatrogenik.¹¹

Kelahiran prematur adalah masalah klinis yang heterogen. Pemicunya akibat distensi uterus yang berlebihan, infeksi dalam saluran reproduksi, iskemia uteroplasenta dan kelemahan serviks. Infeksi berperan sekitar 30–40% kelahiran prematur spontan. Rute infeksi yang paling umum adalah penyebaran patogen melalui serviks dari saluran genital bawah.¹¹

Mikroorganisme yang ada di dalam rahim dapat merangsang kontraksi melalui pelepasan fosfolipase A, yang memicu produksi prostaglandin lokal, merangsang pematangan serviks, dan melemahnya membran janin melalui produksi matriks metaloprotease atau enzim proteolitik lainnya dan meningkatkan pelepasan mediator inflamasi terutama interleukin-1 dan faktor nekrosis tumor, yang memicu produksi prostaglandin.¹¹

Distensi uterus yang berlebihan seperti yang terlihat pada kehamilan ganda, atau kelainan mullerian telah terbukti menginduksi peningkatan ekspresi protein yang terkait dengan kontraksi. Protein ini termasuk reseptor oksitosin, enzim dan

reseptor prostaglandin sintetik, dan protein gap junction yang memfasilitasi penyebaran potensi aksi dengan demikian terjadi kontraksi otot di seluruh rahim. Mekanisme dimana iskemia memicu persalinan belum jelas, tetapi stimulasi sistem *renin-angiotensin-aldosteron* lokal atau stimulasi langsung kontraktilitas uterus oleh trombin dan hipoksia mungkin berperan. Kelemahan serviks adalah salah satu hal yang berperan dalam kelahiran prematur.¹¹

Wanita dengan serviks yang pendek memiliki insiden yang jauh lebih tinggi untuk mengalami infeksi *intrauterine*. Namun, dalam praktiknya tidak jelas apakah temuan ini berhubungan dengan penurunan fungsi sawar serviks yang memendek yang meningkatkan risiko infeksi, di mana infeksi *intrauterine* merangsang pematangan dan pemendekan serviks. Memahami penyebab dan jalur yang mendasari persalinan prematur adalah kunci untuk mengembangkan tes dan pengobatan yang efektif, dan pengetahuan di bidang ini untuk terus berkembang.¹¹

2.1.3 Berat Badan Lahir Rendah

BBLR adalah masalah kesehatan masyarakat utama dan salah satu faktor risiko untuk kematian neonatal dini dan morbiditas. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia, prevalensi BBLR adalah 15,5% secara global, dan 96,5% bayi BBLR lahir di negara berkembang. Berat badan lahir rendah didefinisikan sebagai berat lahir kurang dari 2500 g. Akibatnya, BBLR dianggap terkait dengan risiko kematian anak usia dini yang lebih besar dibandingkan dengan berat lahir normal. Selain itu, BBLR adalah faktor signifikan yang terkait dengan probabilitas infeksi yang lebih tinggi, kerentanan yang lebih besar terhadap penyakit anak, kemungkinan kecil untuk bertahan hidup pada anak, defisiensi fisik dan mental

jangka panjang, dan masalah yang berkaitan dengan perilaku, proses belajar, dan peningkatan psikososial selama masa kanak-kanak.¹⁹

Pada periode perinatal, bayi BBLR berada dalam keadaan kritis berkaitan dengan kelangsungan hidup, dan sekitar setengah dari semua kematian neonatal terkait langsung atau tidak langsung dengan BBLR. Keadaan ini dapat dipengaruhi oleh beberapa kondisi, seperti penyakit jantung, diabetes, hipertensi, gangguan perilaku, gangguan fungsi kognitif, gangguan psikologis, dan risiko besar komplikasi yang terkait dengan stoma termasuk kerongkongan, lambung, duodenum, ileum, usus besar, rongga pleura, ureter, kandung kemih, ginjal dan lain-lain. Dengan perubahan demografis dari peningkatan harapan hidup saat lahir di negara berkembang, anak-anak yang lahir dengan BBLR dapat menyebabkan peningkatan beban ekonomi dan peningkatan beban penyakit. Akibatnya, BBLR dianggap sebagai ancaman universal bagi negara-negara berkembang yang menciptakan hambatan bagi perkembangan anak.¹⁹ Klasifikasi dari BBLR yaitu, *LBW* < 2500 g, *very LBW* < 1500 g, dan *extreme LBW* < 1000 g.¹⁹

Di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah sering dipengaruhi dengan lahir mati, kematian neonatal dini dan morbiditas. Berat bayi lahir rendah (BBLR) tetap menjadi penyebab utama kematian neonatal, dan merupakan kontributor utama kematian bayi dan balita. Bayi beratnya kurang dari 2500 gram saat lahir dianggap sebagai BBLR. Berat badan lahir rendah dikaitkan dengan kondisi morbiditas awal dan akhir seperti penyakit jantung koroner, hipertensi pada anak, gangguan perilaku, gangguan fungsi kognitif, gangguan psikologis. Bayi dapat mengalami BBLR baik sebagai hasil dari kehamilan kecil yang biasa

disebut *small gestational age* (SGA) atau kelahiran prematur yang disebut *appropriate gestational age* (AGA).²⁰

Bayi dikatakan berusia kecil untuk usia kehamilan ketika berat lahir spesifik jenis kelamin di bawah persentil ke-10 untuk usia kehamilan yang sesuai, kondisi seperti ini bisa bersifat patologis yang disebabkan terkait dengan *Intra Uterine Growth Restriction* (IUGR). PBB memasukkan BBLR ke dalam rencana tindakannya dan bertujuan untuk mengurangi kejadiannya hingga sepertiga pada tahun 2015.²⁰

Etiologi BBLR belum sepenuhnya dipahami meskipun beberapa penelitian telah berusaha mengungkap penyebab yang mendasarinya. Faktor-faktor konstitusional seperti jenis kelamin, tinggi ibu, dan berat badan telah diidentifikasi sebagai faktor risiko BBLR. Demikian pula, kesehatan ibu, faktor demografi dan gizi yang meliputi usia ibu, etnis, paritas, interval kelahiran, kehamilan multipel, komorbiditas ibu, defisiensi nutrisi, dan indeks massa tubuh dikaitkan dengan BBLR. Selain itu, faktor sosial ekonomi dan psikologis ibu yang terdiri dari pendidikan, asupan alkohol, merokok, penggunaan obat-obatan keras, pekerjaan, status ekonomi, status perkawinan, dan kekerasan dalam rumah tangga juga terkait dengan BBLR.²⁰

2.1.4 Bilirubin

Bilirubin adalah produk akhir dari katabolisme *heme*, sumber utama yang beredar adalah *haemoglobin*. Bilirubin merupakan produk katabolik dari cincin porfirin, diturunkan dari heme. Metabolisme bilirubin normal terkait dengan produksi, pengangkutan, *hepatic uptake*, konjugasi, ekskresi, dan sirkulasi

enterohepatik.²¹ Hemoglobin dilepaskan dari sel darah merah dan dipecah menjadi molekul heme dan globin.¹³

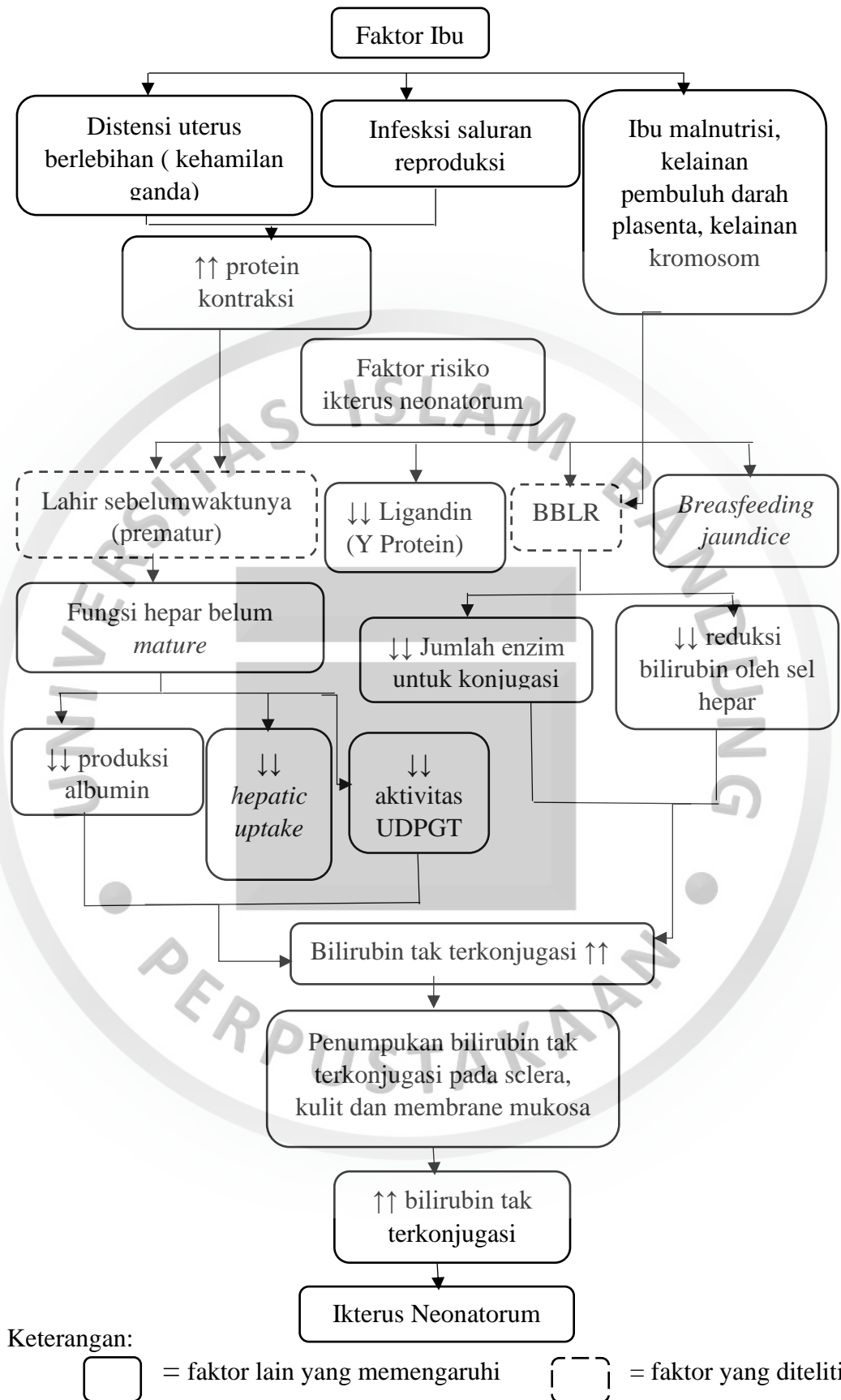
Heme kemudian dikatabolisme menjadi biliverdin, yang diubah menjadi bilirubin. Bentuk bilirubin ini disebut bilirubin tak terkonjugasi. Di hepar bilirubin tak terkonjugasi akan dikonjugasi dengan glukuronida, menghasilkan bilirubin terkonjugasi. Bilirubin terkonjugasi kemudian diekskresikan dari sel-sel hepar dan ke dalam kanalikuli intrahepatik, yang akhirnya menuju ke saluran empedu, dan usus.¹³

2.2 Kerangka Pemikiran

Faktor risiko ikterus neonatorum antara lain prematuritas, penurunan jumlah ligandin (Y protein), BBLR, dan *breastfeeding jaundice*. Pada penelitian ini akan membandingkan kadar bilirubin pada bayi prematur dan BBLR dengan ikterus neonatorum.¹¹ Prematur dapat disebabkan karena distensi uterus yang berlebihan akibat kehamilan ganda, dan infeksi saluran reproduksi yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan protein kontraksi sehingga menyebabkan kelahiran sebelum waktunya atau prematur. Bayi prematur fungsi organ belum matang secara sempurna sehingga fungsi salah satu organ, yaitu hepar fungsinya mengalami penurunan diantaranya penurunan produksi albumin, penurunan *hepatic uptake*, dan penurunan aktivitas UDPGT yang dapat menyebabkan meningkatnya jumlah bilirubin yang tak terkonjugasi di dalam darah sehingga bermanifestasikan ikterus neonatorum.^{11,22} Berat badan lahir rendah dapat disebabkan karena ibu yang mengalami malnutrisi, gangguan pembuluh darah pada plasenta, atau kelainan bawaan pada kromosom sehingga bayi lahir dengan

berat badan yang rendah. BBLR dapat mengakibatkan penurunan jumlah enzim untuk proses konjugasi bilirubin, dan penurunan reduksi bilirubin oleh sel hepar yang menyebabkan peningkatan bilirubin tak terkonjugasi kemudian bayi mengalami ikterus.²⁰ Kerangka pemikiran dapat dilihat secara skematik pada Gambar 2.2 sebagai berikut:





Gambar 2.1 Kerangka Pemikiran