

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Landasan Teori Terkait**

##### **1. Bilirubin**

###### **a. Pengertian**

Bilirubin adalah pigmen kristal berwarna jingga ikterus yang merupakan bentuk akhir dari pemecahan katabolisme heme melalui proses reaksi oksidasi-reduksi yang sebanyak 75% berasal dari hemoglobin dan 25% dari heme di hepar (enzim sitokrom, katalase dan heme bebas), mioglobin otot, serta eritropoesis yang tidak efektif di sumsum tulang (Irianti, A., 2015 )(Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

###### **b. Patofisiologi**

###### **1) Metabolisme Bilirubin**

Langkah oksidasi yang pertama adalah biliverdin yang dibentuk dari heme dengan bantuan enzim heme oksigenase yaitu suatu enzim yang sebagian besar terdapat dalam sel hati, dan organ lain. Pada reaksi tersebut juga terbentuk besi yang digunakan kembali untuk pembentukan hemoglobin dan karbon monoksida (CO) yang diekskresikan kedalam paru . Biliverdin kemudian akan direduksi menjadi bilirubin oleh enzim *biliverdin reduktase* (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

Biliverdin bersifat larut dalam air dan secara cepat akan diubah menjadi bilirubin melalui reaksi bilirubin reduktase. Berbeda

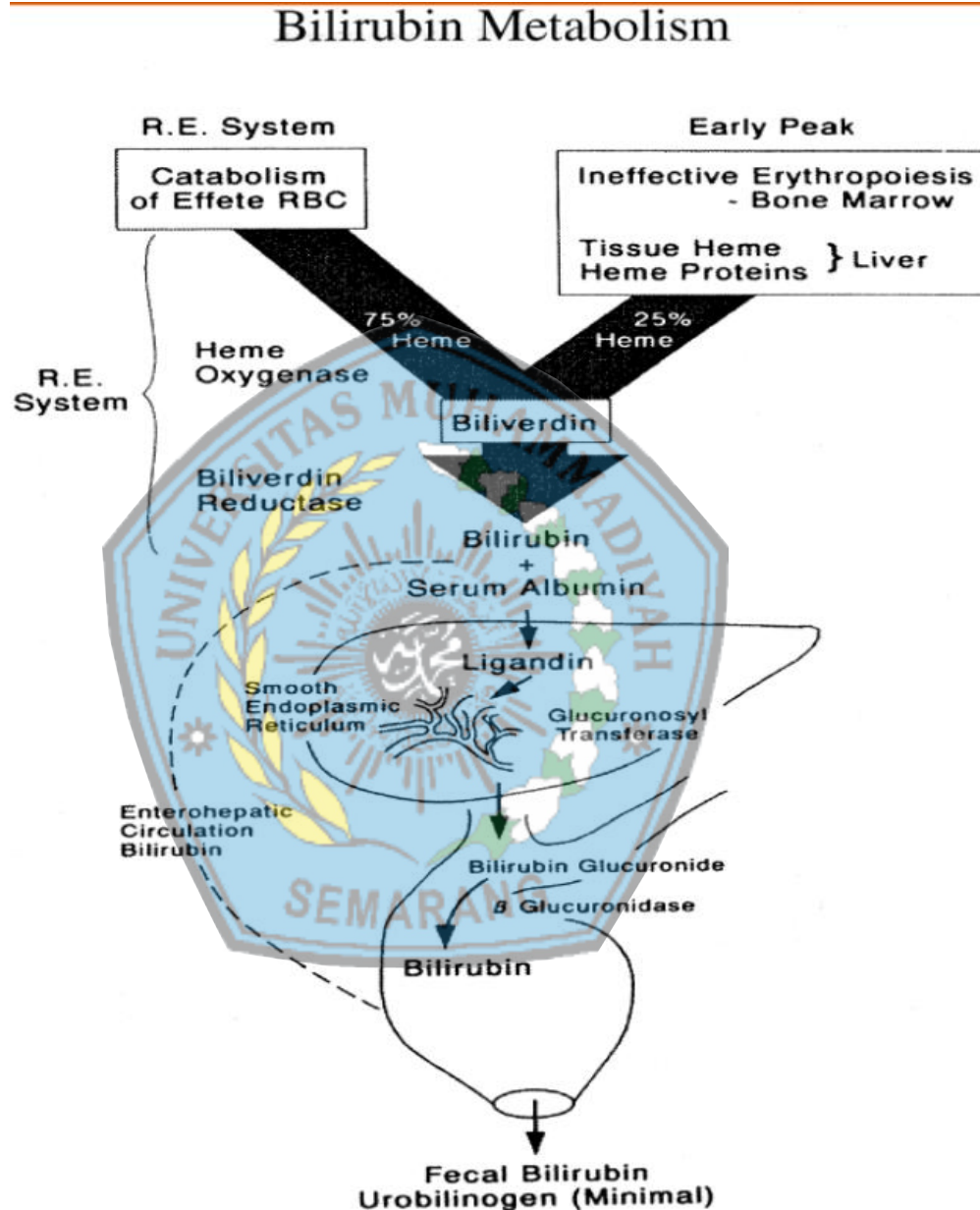
dengan biliverdin, bilirubin bersifat lipofilik dan terikat dengan hidrogen serta pada pH normal bersifat tidak larut. Jika tubuh akan mengekskresikan, diperlukan mekanisme transport dan eliminasi bilirubin (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

BBL akan memproduksi bilirubin 8-10 mg/kgBB/hari, sedangkan orang dewasa sekitar 3-4 mg/kgBB/hari. Peningkatan produksi bilirubin pada BBL disebabkan masa hidup eritrosit bayi lebih pendek (70-90 hari) dibandingkan dengan orang dewasa (120 hari), Peningkatan degradasi heme, turn over sitokrom yang meningkat dan juga reabsorpsi bilirubin dari usus yang meningkat (sirkulasi enterohepatik) (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008) ( Irianti, A., 2015).



Gambar 2.1

Metabolisme Bilirubin



Sumber : American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia, 2004.

## 2) Asupan Bilirubin

Pada saat kompleks bilirubin-albumin mencapai membran plasma hepatosit, albumin terikat ke reseptor permukaan sel. Kemudian bilirubin ditransfer melalui sel membran yang berikatan dengan ligandin (protein Y), mungkin juga dengan protein ikatan sitosolik lainnya. Keseimbangan antara jumlah bilirubin yang masuk ke sirkulasi, dari sintesis *de novo*, resirkulasi enterohepatik, perpindahan bilirubin antar jaringan, pengambilan bilirubin oleh sel hati dan konjugasi bilirubin akan menentukan konsentrasi bilirubin tak terkonjugasi dalam serum, baik pada keadaan normal maupun tidak normal (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

Berkurangnya kapasitas pengambilan hepatis bilirubin tak terkonjugasi akan berpengaruh terhadap pembentukan ikterus fisiologis. Penelitian menunjukkan hal ini terjadi karena adanya defisiensi ligandin, tetapi hal itu tidak begitu penting dibandingkan dengan defisiensi konjugasi bilirubin dalam menghambat transfer bilirubin dari darah ke empedu selama 3-4 hari pertama kehidupan. Walaupun demikian defisiensi ambilan ini dapat menyebabkan hiperbilirubinemia terkonjugasi ringan pada minggu kedua kehidupan saat konjugasi bilirubin hepatis mencapai kecepatan normal yang sama dengan orang dewasa (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

## 3) Transportasi bilirubin.

Pembentukan bilirubin yang terjadi di sistem retikuloendotelial, selanjutnya dilepaskan ke sirkulasi yang akan berikatan dengan albumin. Bayi baru lahir mempunyai kapasitas ikatan plasma yang rendah terhadap bilirubin karena konsentrasi

albumin yang rendah dan kapasitas ikatan molar yang kurang. Bilirubin yang terikat pada albumin serum ini merupakan zat polar dan tidak larut dalam air dan kemudian akan ditransportasi ke sel hepar. Bilirubin yang terikat dengan albumin tidak dapat memasuki susunan saraf pusat dan bersifat non toksik. Bilirubin dalam serum terdapat dalam 4 bentuk yang berbeda, yaitu :

- a) Bilirubin tak terkonjugasi yang terikat dengan albumin dan membentuk sebagian besar bilirubin tak terkonjugasi dalam serum.
- b) Bilirubin bebas.
- c) Bilirubin terkonjugasi (terutama monoglukuronida dan diglukuronida).
- d) Bilirubin terkonjugasi yang terikat dengan albumin serum ( $\alpha$ -bilirubin).

Pada 2 minggu pertama kehidupan,  $\alpha$ -bilirubin tidak akan tampak. Peningkatan kadar  $\alpha$ -bilirubin secara signifikan dapat ditemukan pada bayi baru lahir normal yang lebih tua dan pada anak. Konsentrasi meningkat bermakna pada keadaan hiperbilirubinemia terkonjugasi persisten karena berbagai kelainan pada hati (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

Pada saat kompleks bilirubin-albumin mencapai membran plasma hepatosit, albumin terikat ke reseptor permukaan sel. Kemudian bilirubin, ditransfer melalui sel membran yang berikatan dengan ligandin (protein y), mungkin juga dengan protein ikatan sitosolik lainnya. Berkurangnya kapasitas pengambilan hepatis bilirubin tak terkonjugasi akan berpengaruh terhadap pembentukan ikterus fisiologis. Penelitian menunjukkan



hal yang terjadi karena adanya defisiensi ligandin, tetapi hal itu tidak begitu penting dibandingkan dengan defisiensi konjugasi bilirubin dalam menghambat transfer bilirubin dari darah ke empedu selama 3-4 hari pertama kehidupan. Walaupun demikian defisiensi ambilan ini dapat menyebabkan hiperbilirubinemia terkonjugasi ringan pada minggu kedua kehidupan saat konjugasi bilirubin hepatik mencapai kecepatan normal yang sama dengan orang dewasa (Irianti, A., 2015).

#### 4) Konjugasi Bilirubin

Bilirubin tak terkonjugasi dikonversikan ke bentuk bilirubin konjugasi yang larut dalam air di retikulum endoplasma dengan bantuan enzim *uridine diphosphate glucuronosyl transferase* (UDPG-T). Katalisa oleh enzim ini akan merubah formasi menjadi bilirubin monoglukoronida selanjutnya akan dikonjugsi menjadi bilirubin diglukoronida. Substrat yang digunakan untuk transglukoronidase kanalikuler adalah bilirubin monoglukoronida. Enzim ini akan memindahkan satu molekul asam glukoronida dari satu molekul bilirubin monoglukuronida ke yang lain dan menghasilkan satu molekul bilirubin diglukuronida (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

Bilirubin ini kemudian diekskresikan ke dalam kanalikulus empedu. Sedangkan satu molekul bilirubin tak terkonjugasi akan kembali ke retikulum endoplasmik untuk rekonjugasi berikutnya. Pada keadaan peningkatan beban bilirubin yang dihantarkan ke hati akan terjadi retensi bilirubin tak terkonjugasi seperti halnya pada keadaan hemolisis kronik yang berat pigmen tertahan adalah bilirubin monoglukuronida (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

Penelitian tentang enzim UDPG-T pada bayi baru lahir didapatkan defisiensi aktifitas enzim, tetapi setelah 24 jam kehidupan aktifitas enzim ini meningkat melebihi bilirubin yang masuk ke hati sehingga konsentrasi bilirubin serum akan menurun. Kapasitas total konjugasi akan sama dengan orang dewasa pada hari ke-4 kehidupan. (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

#### 5) Ekskresi Bilirubin

Setelah mengalami proses konjugasi, bilirubin akan diekskresi kedalam kandung empedu kemudian memasuki saluran cerna dan diekskresikan melalui feses. Proses ekskresinya sendiri merupakan proses yang memerlukan energi. Setelah berada dalam usus halus, bilirubin yang terkonjugasi tidak langsung dapat diresorbsi, kecuali jika dikonversikan kembali menjadi bentuk tidak terkonjugasi oleh enzim *beta-glukoronidase* yang terdapat dalam usus. Resorbsi kembali bilirubin dari saluran cerna dan kembali ke hati untuk dikonjugasi kembali disebut sirkulasi enterohepatik (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

Konsentrasi bilirubin tak terkonjugasi bayi baru lahir yang relatif tinggi didalam usus yang berasal dari produksi bilirubin yang meningkat, hidrolisis bilirubin glukuronida yang berlebih dan konsentrasi bilirubin yang tinggi ditemukan didalam mekonium. Kekurangan relatif flora bakteri pada bayi baru lahir untuk mengurangi bilirubin menjadi urobilinogen lebih lanjut akan meningkatkan *pool* bilirubin usus dibandingkan dengan anak yang lebih tua atau orang dewasa (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

c. Etiologi

Etiologi ikterus yang sering ditemukan ialah hiperbilirubinemia fisiologik, ras, inkompabilitas golongan darah ABO, *breast milk jaundice*, infeksi, bayi dari ibu penyandang diabetes melitus, dan *polisitemia/hiperviskositas*. Hiperbilirubinemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar bilirubin dalam darah  $>5\text{mg/dl}$ , yang secara klinis ditandai dengan adanya ikterus, dengan faktor penyebab fisiologik maupun non-fisiologik (Mathindas, S., Wilar, R., & Wahani, A., 2013).

2. Hiperbilirubinemia

a. Pengertian Hiperbilirubinemia

Hiperbilirubinemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar bilirubin serum dalam darah  $>5\text{mg/dl}$ , yang secara klinis ditandai adanya ikterus pada sklera dan kulit. Hiperbilirubin adalah istilah yang dipakai untuk ikterus neonatorum setelah ada hasil laboratorium yang menunjukkan peningkatan kadar serum bilirubin. Pada orang dewasa ikterus akan tampak apabila serum bilirubin  $>2\text{ mg/dl}$  ( $>17\mu\text{mol/L}$ ) sedangkan pada BBL akan tampak bila serum bilirubin  $>5\text{mg/dl}$  ( $86\mu\text{mol/L}$ ) (Lubis, B.M., Rasyidah, R., Syofiani, B., Sianturi, P., Azlin, E., & Tjipta, G.D. (2016). Ikterus lebih mengacu pada gambaran klinis berupa pewarnaan kuning pada kulit, sedangkan hiperbilirubinemia mengacu pada gambaran kadar bilirubin serum total (Mathindas, S., Wilar, R., & Wahani, A., 2013).

b. Etiologi

Hiperbilirubinemia dapat disebabkan oleh proses fisiologis, non-fisiologis, maupun kombinasi keduanya. Risiko hiperbilirubinemia meningkat pada bayi baru lahir yang mendapat ASI, bayi kurang bulan, dan bayi cukup bulan. Neonatal



hiperbilirubinemia terjadi karena peningkatan produksi atau penurunan *clearance* bilirubin dan sering terjadi pada bayi baru lahir kurang bulan. Bayi yang diberikan ASI memiliki kadar bilirubin serum yang lebih tinggi dibanding bayi yang diberikan susu formula. Hal ini mungkin disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain ; frekuensi menyusui yang tidak adekuat, kehilangan berat badan / dehidrasi (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

#### 1) Hiperbilirubinemia Fisiologis

Hiperbilirubinemia fisiologis ini biasanya terjadi pada bayi baru lahir dengan kadar bilirubin tak terkonjugasi pada minggu pertama >2mg/dl. Pada bayi yang diberi minum lebih awal (IMD), lama waktu menyusuinya, dan frekuensi yang sering dengan pengeluaran mekonium lebih awal cenderung mempunyai risiko yang rendah untuk terjadinya hiperbilirubinemia fisiologis. Bayi baru lahir yang berhasil IMD kadar bilirubin cenderung lebih rendah pada yang defekasinya lebih sering. Bayi baru lahir yang mendapatkan ASI terdapat dua bentuk *neonatal jaundice* yaitu *early* (berhubungan dengan *breast feeding*) dan *late* (berhubungan dengan ASI). Bentuk *early onset* diyakini berhubungan dengan proses pemberian minum. Bentuk *late onset* diyakini dipengaruhi oleh kandungan ASI yang mempengaruhi proses konjugasi dan ekskresi (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

Frekuensi hiperbilirubinemia pada bayi cukup bulan dan kurang bulan secara berturut – turut adalah 50-60% dan 80%. Umumnya fenomena ikterus ini ringan dan dapat membaik tanpa pengobatan. Hiperbilirubinemia fisiologis tidak disebabkan oleh

faktor tunggal melainkan kombinasi dari berbagai faktor yang berhubungan dengan maturitas. Peningkatan kadar bilirubin tidak terkonjugasi dalam sirkulasi Bayi baru lahir disebabkan oleh kombinasi peningkatan ketersediaan bilirubin dan penurunan klirens bilirubin (Mathindas, S., Wilar, R., & Wahani, A., 2013).

Faktor yang mempengaruhi hiperbilirubinemia fisiologis dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 2.1

Faktor yang berhubungan dengan ikterus fisiologis

| Dasar                                                                                                                                                                                        | Penyebab                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Peningkatan bilirubin yang tersedia <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan produksi bilirubin</li> <li>• Peningkatan resirkulasi melalui enterohepatik <i>shunt</i></li> </ul> | Peningkatan sel darah merah<br>Penurunan umur sel darah merah<br>Peningkatan <i>early bilirubin</i><br>Peningkatan aktifitas $\beta$ -glukoronidase<br>Tidak adanya flora bakteri<br>Pengeluaran mekonium yang terlambat |
| Penurunan klirens bilirubin <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penurunan klirens pada plasma</li> <li>• Penurunan metabolisme hati</li> </ul>                                          | Defisiensi protein karier<br>Penurunan aktifitas UDPGT                                                                                                                                                                   |

Sumber : ( Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008)

## 2) Hiperbilirubinemia non-fisiologis

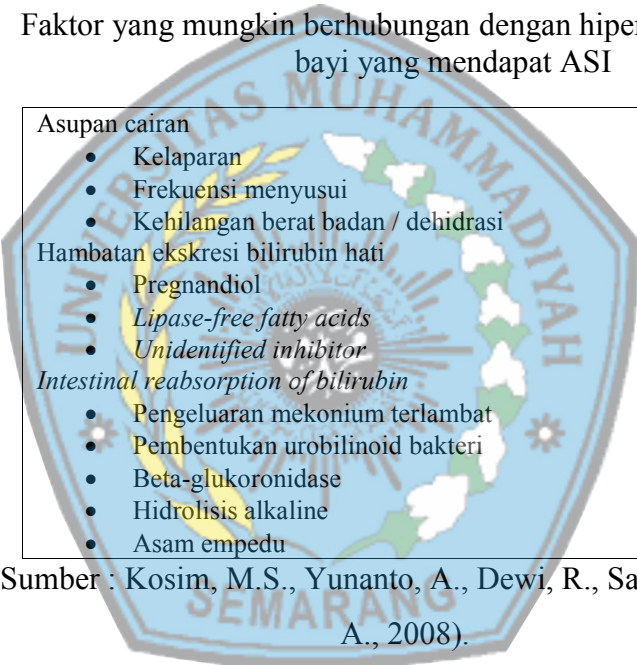
Jenis ikterus ini dikenal sebagai hiperbilirubinemia patologis, yang tidak mudah dibedakan dengan ikterus fisiologis. Kriteria hiperbilirubinemia non-fisiologis ini adalah ikterus yang terjadi sebelum usia 24 jam, setiap peningkatan kadar bilirubin serum memerlukan fototerapi, peningkatan kadar bilirubin total serum >0.5 mg/dl/jam, adanya tanda-tanda penyakit yang mendasar pada setiap neonatus (muntah, letargi, malas menyusu, penurunan berat badan yang cepat, apnea, takipnea, atau suhu tubuh yang tidak

stabil), ikterus yang bertahan setelah delapan hari pada bayi cukup bulan atau setelah 14 hari pada bayi kurang bulan (Mathindas, S., Wilar, R., & Wahani, A., 2013).

Faktor penyebab yang mungkin berhubungan dengan hiperbilirubinemia pada bayi yang mendapat ASI, diantaranya adalah:

Tabel 2.2

Faktor yang mungkin berhubungan dengan hiperbilirubinemia pada bayi yang mendapat ASI



|                                             |
|---------------------------------------------|
| Asupan cairan                               |
| • Kelaparan                                 |
| • Frekuensi menyusui                        |
| • Kehilangan berat badan / dehidrasi        |
| Hambatan ekskresi bilirubin hati            |
| • Pregnandiol                               |
| • <i>Lipase-free fatty acids</i>            |
| • <i>Unidentified inhibitor</i>             |
| <i>Intestinal reabsorption of bilirubin</i> |
| • Pengeluaran mekonium terlambat            |
| • Pembentukan urobilinoid bakteri           |
| • Beta-glukoronidase                        |
| • Hidrolisis alkaline                       |
| • Asam empedu                               |

Sumber : Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

Hiperbilirubinemia yang signifikan dalam 36 jam pertama biasanya disebabkan karena peningkatan produksi bilirubin (terutama karena hemolisis), karena pada periode ini klirens hati jarang memproduksi bilirubin >10mg/dl. Peningkatan penghancuran hemoglobin 1% akan meningkatkan kadar bilirubin 4 kali lipat (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

Dari keempat tahapan metabolisme bilirubin, hiperbilirubinemia dapat terjadi karena (Irianti, A., 2015) :

1) Produksi berlebihan

Hal ini melebihi kemampuan bayi untuk mengeluarkannya, misal pada hemolisis yang meningkatkan pada inkompatibilitas darah Rh, ABO, golongan darah lain, defisiensi enzim G-6-PD, piruvat kinase, perdarahan tertutup dan sepsis (Engli, K.A., 2012).).

2) Gangguan proses uptake dan konjugasi hepar

Gangguan disebabkan oleh ketidakmatangan hati (*imaturitas hepar*), kurangnya substrat untuk konjugasi bilirubin, gangguan fungsi hati, akibat asidosis, hipoksia, infeksi, atau tidak terdapatnya enzim glukoronil transferase (sindrom Crigler Najjar). Penyebab lain adalah defisiensi protein Y dalam hati yang berperan dalam uptake bilirubin ke sel hati.

3) Gangguan transportasi

Bilirubin dalam darah terikat pada albumin kemudian diangkut ke hati. Ikatan bilirubin dengan albumin ini dapat dipengaruhi oleh obat, misalnya ; salisilat, sulfafurazole. Defisiensi albumin menyebabkan lebih banyak terdapatnya bilirubin indirek yang bebas dalam darah yang mudah melekat ke sel otak (Lubis, B.M., Rasyidah, R., Syofiani, B., Sianturi, P., Azlin, E., & Tjipta, G.D., 2016).

4) Gangguan dalam ekskresi

Gangguan ini dapat terjadi akibat obstruksi dalam hati atau diluar hati. Kelainan diluar hati biasanya disebabkan oleh kelainan bawaan. Sumbatan / obstruksi dalam hati biasanya akibat infeksi atau kerusakan hati oleh sebab lain.

Gangguan berupa pembentukan bilirubin yang berlebihan, defek pengambilan dan konjugasi bilirubin menghasilkan

peningkatan bilirubin indirek. Penurunan ekskresi bilirubin akan menyebabkan peningkatan kadar bilirubin direk atau disebut kolestasis, sedangkan jika mekanismenya bersifat campuran, maka akan terjadi peningkatan bilirubin direk maupun indirek (Juffrie, M., Soenarto, S.S.Y., Oswati, H., Arief, S., Rosalina, I., & Mulyani, N.S., 2012) (Irianti, A., 2015).

c. Faktor Risiko.

1) Faktor maternal

a) ASI yang kurang

Bayi yang tidak mendapat ASI cukup saat menyusui dapat bermasalah karena tidak cukupnya asupan ASI yang masuk ke usus untuk memroses pembuangan bilirubin dari dalam tubuh. Hal ini dapat terjadi pada bayi prematur yang ibunya tidak memproduksi cukup ASI (Mathindas, S., Wilar, R., & Wahani, A., 2013)

b) Ras

Pada ras kulit berwarna memiliki resiko terjadinya hiperbilirubinemia akibat defisiensi enzim G6PD. Peranan enzim G6PD dalam mempertahankan keutuhan sel darah merah serta menghindarkan kejadian hemolitik, terletak pada fungsinya dalam jalur pentosa fosfat yaitu menyediakan NADPH (Engli, K.A., 2012).

c) Inkompatabilitas golongan darah orang tua

Penyebab tersering ikterus dini adalah inkompabilitas golongan darah fetus-ibu dengan akibat isoimunisasi. Eritrosit fetus membawa antigen yang berbeda, yang dikenal sebagai benda asing oleh sistem imun ibu yang membentuk antibodi untuk melawannya. Antibodi ini(IgG) melewati barier plasenta



ke dalam sirkulasi fetal dan terikat ke eritrosit fetal. Pada inkompabilitas ABO, hemolisis terjadi intravascular, *complement-mediated* (Juffrie, M., Soenarto, S.S.Y., Oswati, H., Arief, S., Rosalina, I., & Mulyani, N.S., 2012).

d) DM gestasional

Neonatus dari ibu dengan diabetes melitus beresiko mempunyai kadar bilirubin serum lebih tinggi dibandingkan neonatus normal. Ini menunjukkan korelasi yang positif antara bilirubin total dan hematokrit yang menandakan polisitemia (Juffrie, M., Soenarto, S.S.Y., Oswati, H., Arief, S., Rosalina, I., & Mulyani, N.S., 2012).

2) Faktor perinatal

a) Trauma Lahir

Kondisi *Cephalohematoma* hampir selalu menjadi komplikasi persalinan, terutama ketika kepala janin dipaksa keluar melalui jalan lahir. *Cephalohematoma* dapat berakibat perdarahan ekstrasvaskuler. Darah ekstrasvaskuler dalam tubuh dapat di metabolisme dengan cepat menjadi bilirubin oleh makrofag jaringan (Juffrie, M., Soenarto, S.S.Y., Oswati, H., Arief, S., Rosalina, I., & Mulyani, N.S., 2012).

b) Sepsis

Sepsis bakterialis dapat meningkatkan produksi bilirubin serum dengan menyebabkan hemolisis eritrosit, akibat hemolisis yang dihasilkan oleh kuman (Juffrie, M., Soenarto, S.S.Y., Oswati, H., Arief, S., Rosalina, I., & Mulyani, N.S., 2012).

### c) Inkompabilitas golongan darah janin

Pada saat ibu hamil, eritrosit janin dalam beberapa kejadian dapat masuk ke sirkulasi darah ibu yang dinamakan *Fetomaternal Microtransfusion*. Bila ibu tidak memiliki antigen seperti yang terdapat pada eritrosit janin, maka ibu akan distimulasi untuk membentuk imun antibodi. Imun antibodi tipe IgG tersebut dapat melewati plasenta dan kemudian masuk kedalam peredaran darah janin sehingga sel-sel eritrosit janin akan diselubungi dengan antibodi tersebut dan akhirnya terjadi aglutinasi dan hemolisis. Hal ini akan dikompensasi oleh tubuh bayi dengan cara memproduksi dan melepaskan eritroblas (yang berasal dari sumsum tulang) secara berlebihan. Produksi eritroblas yang berlebihan dapat menyebabkan pembesaran hati dan limpa yang selanjutnya dapat menyebabkan rusaknya hepar dan ruptur limpa. Eritroblastosis fetalis menyebabkan terjadinya penumpukan bilirubin, yang dapat menyebabkan hiperbilirubinemia. Bayi dapat berkembang menjadi kernikterus (Laksono, B., 2016).

### 3) Faktor Neonatal

#### a) Prematuritas

Prematuritas berhubungan dengan hiperbilirubinemia tak terkonjugasi pada masa neonatus. Aktivitas *uridin difosfat glukoronil transferase hepatic* menurun pada bayi prematur atau naik sejak usia kehamilan 30 minggu sampai mencapai kadar dewasa pada 14 minggu setelah lahir. Sebagai tambahan, mungkin ada defisiensi uptake maupun sekresi (Juffrie, M.,

Soenarto, S.S.Y., Oswati, H., Arief, S., Rosalina, I., & Mulyani, N.S., 2012).

b) Berat Badan Lahir Rendah

Pada bayi kecil (BBL<2500 gram) sering ditemukan hiperbilirubinemia pada minggu pertama setelah lahir. Pada bayi berat lahir rendah (BBLR) mengalami infeksi karena pematangan organ tubuhnya belum sempurna. Jadi, BBLR sering mengalami komplikasi tertentu seperti ikterus, hipoglikemia, yang dapat berakibat kematian (Juffrie, M., Soenarto, S.S.Y., Oswati, H., Arief, S., Rosalina, I., & Mulyani, N.S., 2012).

c) Keterlambatan Pasase Mekonium

Pengeluaran mekonium yang terlambat dapat menyebabkan resirkulasi enterohepatik. Peningkatan bilirubin dalam sirkulasi enterohepatik diyakini sebagai penyebab *neonatal jaundice*. Neonatal beresiko mengabsorbsi bilirubin intestinal karena empedu neonatus mengandung kadar bilirubin monoglukoronida yang tinggi sehingga lebih mudah dikonversikan menjadi bilirubin yang mudah diabsorbsi dari intestinal (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

d) IMD

Keberhasilan pelaksanaan IMD akan mengurangi resiko hiperbilirubinemia fisiologis karena akan berlanjut pada proses laktasi selanjutnya. Colostrum yang masuk akan diabsorbsi tubuh, kemudian sisa metabolisme cepat dikeluarkan dalam bentuk mekonium.

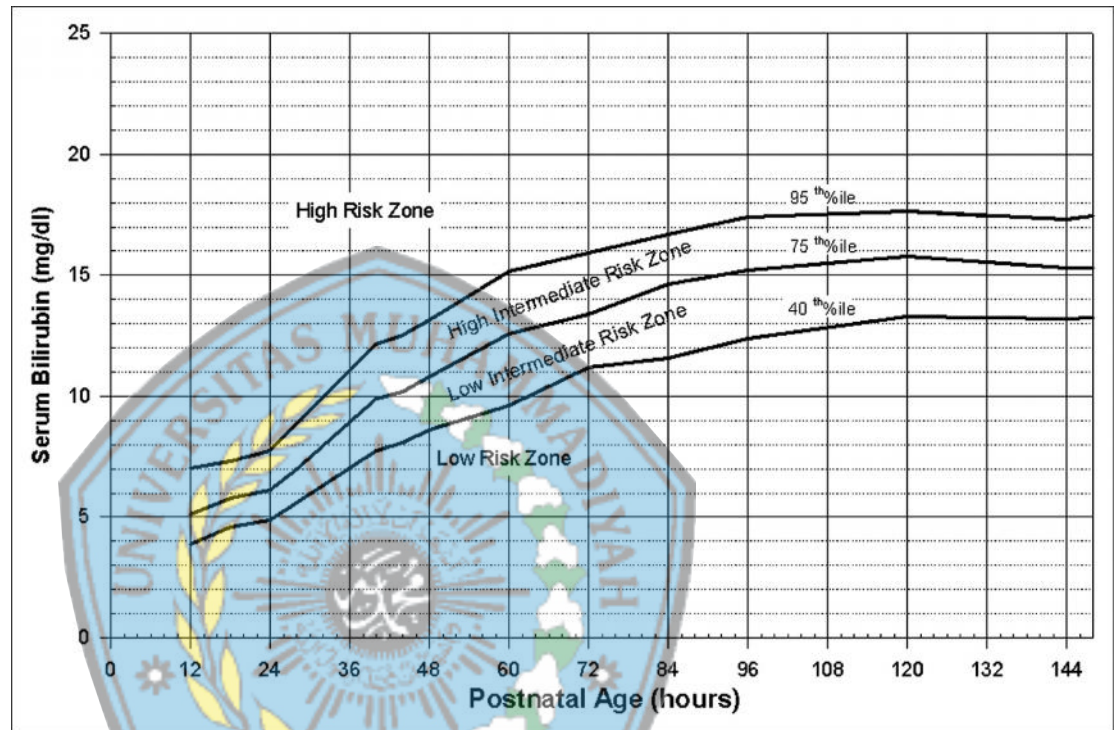
#### d. Penatalaksanaan

Berbagai cara telah digunakan untuk mengelola BBL dengan hiperbilirubinemia indirek. Strategi tersebut termasuk : pencegahan, penggunaan obat-obatan, fototerapi, dan transfusi tukar. *American Academy of Pediatrics* tahun 2004 mengeluarkan strategi praktis dalam pencegahan dan penanganan hiperbilirubinemia neonatus(<35 minggu atau lebih) dengan tujuan untuk menurunkan kejadian dari neonatal hiperbilirubinemia berat dan ensefalopati bilirubin serta meminimalkan resiko yang tidak menguntungkan seperti kecemasan ibu, berkurangnya *breastfeeding* atau terapi yang tidak diperlukan. Pencegahan dititikberatkan pada pemberian ASI sesegera mungkin yaitu dengan cara pelaksanaan IMD yang tepat, sering menyusui untuk menurunkan shunt enterohepatik, menunjang kestabilan bakteri flora normal, dan merangsang aktifitas usus halus (*American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia.*, 2004) (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008).

Guna mengantisipasi komplikasi yang mungkin timbul, maka perlu diketahui daerah letak kadar bilirubin serum total beserta faktor risiko terjadinya hiperbilirubinemia yang berat.

Grafik 2.1

Diagram Nomogram Untuk Menentukan Risiko Terjadinya  
Hiperbilirubinemia Berat Pada Bayi Usian Gestasi  $\geq 36$  Minggu  
Berdasarkan Kadar Bilirubin Serum Total Dan Usia



Sumber : (American Academy of Pediatrics Subcommittee on  
Hyperbilirubinemia., 2004) (Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R.,  
Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008)



Tabel 2.3

Faktor risiko hiperbilirubinemia berat bayi usia kehamilan  $\geq 35$  mg

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Faktor risiko mayor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Sebelum pulang kadar bilirubin serum total atau bilirubin transkutaneus terletak pada daerah resiko tinggi</li><li>• Ikterus yang muncul dalam 24 jam pertama kehidupan</li><li>• Inkompatibilitas golongan darah dengan tes antiglobulin direk yang positif atau penyakit hemolitik lainnya (defisiensi G6PD, peningkatan ETCO).</li><li>• Umur kehamilan 35-36 minggu</li><li>• Riwayat anak sebelumnya yang mendapat fototerapi</li><li>• Sefalhematom atau memar yang bermakna</li><li>• ASI eksklusif dengan cara perawatan tidak baik dan kehilangan berat badan yang berlebihan</li><li>• Ras Asia Timur</li></ul> |
| Faktor risiko minor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Sebelum pulang, kadar bilirubin serum total atau bilirubin transkutaneus terletak pada daerah resiko sedang</li><li>• Umur kehamilan 37-38 minggu</li><li>• Sebelum pulang, bayi tampak kuning</li><li>• Riwayat anak sebelumnya kuning</li><li>• Bayi makrosomia dari ibu DM</li><li>• Umur ibu <math>\geq 25</math> tahun</li><li>• Laki-laki</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Faktor risiko kurang (faktor-faktor ini berhubungan dengan menurunnya resiko ikterus yang signifikan, besarnya resiko sesuai dengan urutan yang tertulis makin ke bawah resiko makin rendah)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Kadar bilirubin serum total atau bilirubin transkutaneus terletak pada daerah resiko rendah</li><li>• Umur kehamilan <math>\geq 41</math> minggu</li><li>• Bayi mendapat susu formula penuh</li><li>• Kulit hitam</li><li>• Bayi dipulangkan setelah 72 jam</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Sumber : American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia., 2004. Kosim, M.S., Yunanto, A., Dewi, R., Sarosa, G.I., & Usman, A., 2008.

1) Pengelolaan bayi dengan hiperbilirubinemia.

a) Pengelolaan bayi hiperbilirubinemia yang mendapat ASI.

Berikut ini adalah tabel elemen-elemen kunci yang perlu diperhatikan pada pengelolaan *early jaundice* pada bayi yang mendapat ASI.

Tabel 2.4  
Pengelolaan ikterus dini (*early jaundice*) pada bayi yang mendapat ASI

1. Observasi semua feses awal bayi. Pertimbangkan untuk merangsang pengeluaran jika feses tidak keluar dalam 24 jam.
2. Segera mulai menyusui dan beri sesering mungkin. Menyusui yang sering dengan waktu yang singkat lebih efektif dibandingkan dengan menyusui yang lama dengan frekuensi yang jarang walaupun total waktu yang diberikan adalah sama.
3. Tidak dianjurkan pemberian air, dektrosa atau formula pengganti.
4. Observasi berat badan, bak, dan bab yang berhubungan dengan pola menyusui.
5. Ketika kadar bilirubin mencapai 15mg/dl, tingkatkan pemberian minum, rangsang pengeluaran/produksi ASI dengan cara memompa, dan menggunakan protokol penggunaan fototerapi yang dikeluarkan AAP.
6. Tidak terdapat bahwa *early jaundice* berhubungan dengan abnormalitas ASI, sehingga penghentian menyusui sebagai suatu upaya hanya diindikasikan jika ikterus menetap lebih dari 6 hari atau meningkat diatas 20 mg/dl atau ibu memiliki riwayat bayi sebelumnya terkena kuning.

Sumber : American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. (2004).

b) Penggunaan farmakoterapi

Farmakoterapi telah digunakan untuk mengelola hiperbilirubinemia dengan merangsang induksi enzim-enzim hati dan protein pembawa, guna mempengaruhi penghancuran heme, atau untuk mengikat bilirubin dalam usus halus sehingga reabsorpsi enterohepatik menurun.

c) Fototerapi dan transfusi tukar

Fototerapi dapat digunakan tunggal atau dikombinasi dengan transfusi pengganti untuk menurunkan bilirubin. Bila neonatus dipapar dengan dengan cahaya berintensitas tinggi dapat menurunkan bilirubin dalam kulit. Neonatus yang sakit dengan berat badan <1000 gram harus difototerapi bila konsentrasi bilirubin 5 mg/dl. Beberapa

pendapat mengarahkan memberikan fototerapi profilaksis 24 jam pertama pada BBLR.

Transfusi tukar atau transfusi pengganti digunakan untuk mengatasi anemias akibat eritrosit yang rentan terhadap antibodi eritrosit maternal, menghilangkan eritrosit yang tersensitisasi, mengeluarkan bilirubin serum, serta meningkatkan albumin yang masih bebas bilirubin, dan meningkatkan keterikatannya dengan bilirubin (Mathindas, S., Wilar, R., & Wahani, A., 2013).

### 3. Neonatus

*Neonatus* adalah bayi baru lahir umur 0 sampai 28 hari. *Neonatus* sehat adalah neonatus dengan kondisi aktif, gerakan simetris, tangis serta minum kuat, napas spontan dan teratur, berat lahir 2500-4000 gram, skor Apgar pada menit pertama lebih dari tujuh, dan tidak terdapat kelainan bawaan berat/mayor (Sareharto, T.P., & Wijayahadi, N., 2016).

#### a. Ciri-ciri *neonatus* normal :

- 1) Lahir aterm antara 37-42 minggu.
- 2) Berat badan 2500-4000 gram.
- 3) Panjang badan 48-52 cm.
- 4) Lingkar dada 30-38 cm.
- 5) Lingkar kepala 33-35 cm.
- 6) Lingkar lengan 11-12 cm.
- 7) Frekuensi denyut jantung 120-160x/menit.
- 8) Pernapasan 40-60x/menit.
- 9) Kulit kemerah-merahan dan licin karena jaringan subkutan yang cukup.
- 10) Rambut lanugo tidak terlihat dan rambut kepala biasanya telah sempurna.

- 11) Kuku agak panjang dan lemas.
- 12) Nilai APGAR > 7.
- 13) Gerak aktif.
- 14) Bayi lahir langsung menangis kuat.
- 15) Refleks *rooting* (mencari puting susu dengan rangsangan taktil pada pipi dan daerah mulut) sudah terbentuk dengan baik.
- 16) Refleks *sucking* (isap dan menelan) sudah terbentuk dengan baik.
- 17) Refleks *morro* (gerakan memeluk bila dikagetkan) sudah terbentuk dengan baik.
- 18) Refleks *grasping* (menggenggam) sudah baik.
- 19) Genitalia :
  - a) Pada laki-laki kematangan ditandai dengan testis yang berada pada skrotum dan penis yang berlubang.
  - b) Pada perempuan kematangan ditandai dengan vagina dan uretra yang berlubang, serta adanya labia minora dan mayor.
- 20) Eliminasi baik yang ditandai dengan keluarnya mekonium dalam 24 jam pertama dan berwarna hitam kecoklatan.

Tabel 2.5  
Tanda APGAR

| Tanda                              | Nilai : 0                  | Nilai : 1                     | Nilai : 2               |
|------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| <i>Appearance</i><br>(warna kulit) | Pucat / biru seluruh tubuh | Tubuh merah, ekstremitas biru | Seluruh tubuh kemerahan |
| <i>Pulse</i> (denyut jantung)      | Tidak ada                  | <100                          | >100                    |
| <i>Grimace</i> (tonus otot)        | Tidak ada                  | Ekstremitas sedikit fleksi    | Gerakan aktif           |
| <i>Activity</i> (aktivitas)        | Tidak ada                  | Sedikit gerak                 | Langsung menangis       |
| <i>Respiration</i> (pernapasan)    | Tidak ada                  | Lemah/tidak teratur           | Menangis                |

Sumber : (Dewi, V.N.L., 2014).

b. Tahapan bayi baru lahir :

- 1) Tahap I terjadi segera setelah lahir, selama menit-menit pertama kelahiran. Pada tahap ini digunakan sistem *scoring apgar* untuk fisik dan *scoring gray* untuk interaksi bayi dan ibu.
- 2) Tahap II disebut tahap transisional reaktifitas. Pada tahap II dilakukan pengkajian selama 24 jam pertama terhadap adanya perubahan perilaku.
- 3) Tahap III disebut tahap periodik, pengkajian dilakukan setelah 24 jam pertama yang meliputi pemeriksaan seluruh tubuh.

4. Inisiasi Menyusu Dini

Inisiasi Menyusu Dini (IMD) adalah bayi baru lahir normal diletakkan di perut ibu segera setelah lahir dengan perut ibu melekat pada kulit bayi selama setidaknya 1 jam dalam 50 menit akan berhasil menyusu, sedangkan bayi baru lahir yang dipisahkan dari ibunya 50% tidak bisa menyusu sendiri. Berbagai studi juga telah melaporkan bahwa IMD



terbukti meningkatkan keberhasilan ASI eksklusif (Rusli, H.U., 2008) (Fikawati, S. & Syafiq, A., 2010).

IMD (*early initiation*) atau permulaan menyusui dini adalah bayi mulai menyusui sendiri segera setelah lahir. Karena pada dasarnya bayi manusia seperti juga bayi mamalia lain mempunyai kemampuan untuk menyusui sendiri. Asalkan dibiarkan terjadi kontak langsung antara kulit bayi dengan kulit ibunya, setidaknya selama satu jam segera setelah lahir. Cara bayi melakukan inisiasi menyusui dini ini dinamakan *the breast crawl* atau merangkak mencari payudara (Rusli, H.U., 2008).

Ada beberapa intervensi yang dapat mengganggu kemampuan alami bayi untuk mencari dan menemukan sendiri payudara ibunya. Diantaranya, obat kimiawi yang diberikan saat ibu melahirkan bisa sampai ke janin melalui ari-ari dan mungkin menyebabkan bayi sulit menyusui pada payudara ibu. Kelahiran dengan obat-obatan atau tindakan, seperti operasi caesar, vakum, *forcep*, bahkan perasaan sakit di daerah kulit yang digunting saat *episiotomi* dapat pula mengganggu kemampuan alamiah ini. Penting untuk menyampaikan informasi tentang IMD pada tenaga kesehatan yang belum menerima informasi ini, pada orang tua dan keluarga sebelum melakukan IMD (Rusli, H.U., 2008).

a. Pentingnya Kontak Kulit dan Menyusui Sendiri

Mengapa kontak kulit dengan kulit segera setelah lahir dan bayi menyusui sendiri dalam satu jam pertama kehidupan penting? Karena :

- 1) Dada ibu menghangatkan bayi dengan tepat. Kulit ibu akan menyesuaikan suhunya dengan kebutuhan bayi. Kehangatan saat menyusui menurunkan risiko kematian karena *hypothermia* (kedinginan).

- 2) Ibu dan bayi merasa lebih tenang, sehingga membantu pernafasan dan detak jantung bayi lebih stabil. Dengan demikian, bayi akan lebih jarang menangis sehingga mengurangi pemakaian energi.
- 3) Saat merangkak mencari payudara, bayi memindahkan bakteri dari kulit ibunya dan ia akan menjilat-jilat kulit ibu, menelan bakteri baik di kulit ibu. Bakteri baik ini akan berkembang biak membentuk koloni di kulit dan usus bayi, menyaingi bakteri jahat dari lingkungan.
- 4) *Bonding* (ikatan kasih sayang) antar ibu-bayi akan lebih baik karena pada 1-2 jam pertama, bayi dalam keadaan siaga. Setelah itu, biasanya bayi tidur dalam waktu yang lama.
- 5) Bayi mendapatkan kolostrum (ASI pertama), cairan berharga yang kaya akan antibodi (zat kekebalan tubuh) dan zat penting lainnya yang penting untuk pertumbuhan usus. Usus bayi ketika dilahirkan masih sangat muda, tidak siap untuk mengolah asupan makanan.
- 6) Antibodi dalam ASI penting demi ketahanan terhadap infeksi, sehingga menjamin kelangsungan hidup bayi.
- 7) Bayi yang diberi kesempatan IMD lebih berhasil menyusu eksklusif dan akan lebih lama disusui.
- 8) Hentakan kepala bayi ke dada ibu, sentuhan tangan bayi di puting susu dan sekitarnya, kuluman/emutan, dan jilatan bayi pada puting ibu akan merangsang pengeluaran hormon oksitosin. Pentingnya hormon oksitosin yaitu ;
  - a) Menyebabkan rahim berkontraksi membantu mengeluarkan *plasenta* dan mengurangi perdarahan ibu.
  - b) Merangsang hormon lain yang membuat ibu menjadi tenang, rileks, dan mencintai bayi, lebih kuat menahan sakit/nyeri

(karena hormon meningkatkan ambang nyeri), dan timbul rasa suka cita/bahagia.

- c) Merangsang pengaliran ASI dari payudara, sehingga ASI matang (yang berwarna putih) dapat lebih cepat keluar (Rusli, H.U., 2008) (Direktorat Jenderal Bina Pelayanan Medik. (2010).

b. Proses Inisiasi Menyusui Dini.

- 1) Sesaat setelah bayi dilahirkan setelah ari-ari dipotong, bayi langsung diletakan di dada ibu tanpa membersihkan bayi kecuali tangannya, kulit bertemu kulit. Ternyata suhu badan ibu yang habis melahirkan satu derajat lebih tinggi. Namun jika bayi tersebut kedinginan, otomatis suhu badan ibu jadi naik dua derajat, dan jika bayi kepanasan, suhu badan ibu akan turun satu derajat. Setelah diletakkan di dada ibu, biasanya bayi hanya akan diam selama 20-30 menit, dan ternyata hal ini terjadi karena bayi sedang menetralsisir keadaannya setelah trauma melahirkan.
- 2) Setelah bayi merasa lebih tenang, maka secara otomatis kaki bayi akan mulai bergerak-gerak seperti hendak merangkak. Akibatnya kaki bayi pasti hanya akan menginjak-injak perut ibunya di atas rahim. Gerakan ini bertujuan untuk menghentikan pendarahan ibu.
- 3) Setelah melakukan gerakan kaki tersebut, bayi akan melanjutkan dengan mencium tangannya, ternyata bau tangan bayi sama dengan bau air ketuban. Dan juga wilayah sekitar puting ibu itu juga memiliki bau yang sama, jadi dengan mencium bau tangannya, bayi membantu untuk mengarahkan kemana dia akan bergerak. Dia akan mulai bergerak mendekati puting ibu. Ketika sudah mendekati puting ibu, bayi akan menjilat-jilat dada ibu. Setelah itu, bayi akan mulai meremas-remas puting susu ibu, yang bertujuan untuk

merangsang supaya Air Susu Ibu (ASI) segera berproduksi dan bisa keluar.

- 4) Terakhir baru mulailah bayi menyusu pada ibu (Direktorat Jenderal Bina Pelayanan Medik., 2010).



Gambar 2.2  
Inisiasi Menyusu Dini



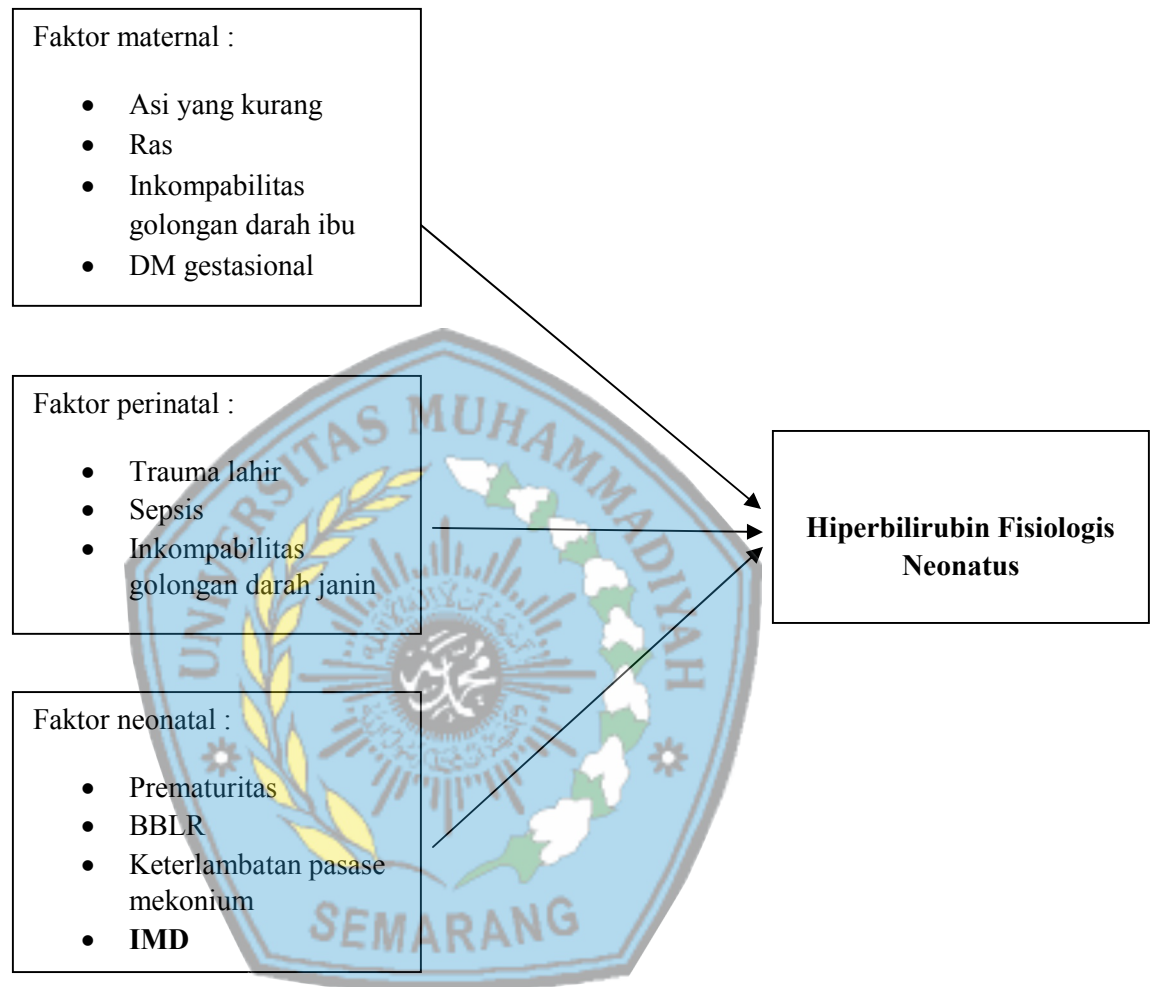
Sumber : ( Direktorat Jenderal Bina Pelayanan Medik., 2010)



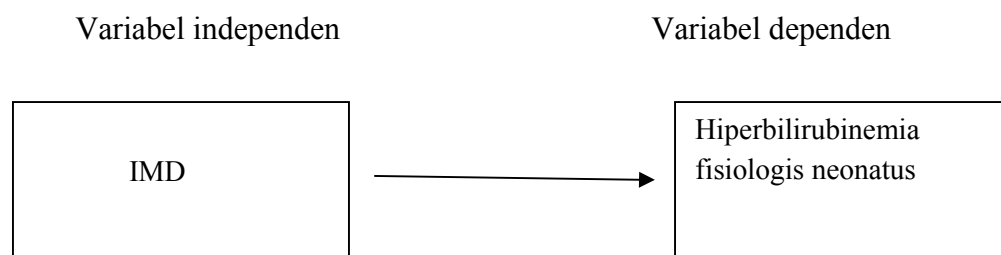
c. Manfaat Inisiasi Menyusu Dini

- 1) Bayi yang berhasil IMD dapat mudah menyusu kemudian, sehingga kegagalan menyusu akan jauh sekali berkurang. Selain mendapatkan kolostrum yang bermanfaat untuk bayi, pemberian ASI eksklusif akan menurunkan angka kematian.
- 2) ASI adalah cairan kehidupan, selain mengandung makanan juga mengandung penyerap. Susu formula tidak diberi enzim sehingga penyerapannya tergantung enzim di usus anak. Sehingga ASI tidak merebut enzim anak.
- 3) Yang sering dikeluhkan ibu-ibu adalah suplai ASI yang kurang, padahal ASI diproduksi berdasarkan demand (permintaan bayi tersebut). Jika diambil banyak, akan diberikan banyak.
- 4) Pengisapan bayi pada payudara merangsang pelepasan hormon oksitosin sehingga membantu involusi uterus dan membantu mengendalikan perdarahan.
- 5) Inti dari semua itu adalah ASI eksklusif merupakan makanan terbaik bagi bayi. Namun karena informasi ASI yang kurang, tanpa kita sadari sudah mengganggu proses kehidupan manusia sebagai makhluk mamalia. IMD memang hanya 1 jam, tapi mempengaruhi seumur hidup si bayi (Simkin, P., 2007).

## B. Kerangka Teori



## C. Kerangka Konsep



#### **D. Variabel Penelitian**

Dari bagan kerangka konsep dapat kita lihat bahwa variabel dependent / tergantung dalam penelitian yang kami lakukan adalah kejadian hiperbilirubinemia fisiologis, untuk variabel independen / variabel bebasnya adalah pemberian IMD.

#### **E. Hipotesis**

Hipotesis dalam penelitian ini adalah terdapat perbedaan antara inisiasi menyusui dini (IMD) terhadap kejadian hiperbilirubinemia fisiologis pada neonatus di RSI Kendal.

