

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

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

Bayi baru lahir, atau yang sering disebut neonatus, adalah bayi yang baru saja dilahirkan, biasanya dalam waktu 0 hingga 28 hari pertama kehidupan. Pada masa ini, bayi mengalami sejumlah perubahan fisik dan fisiologis yang signifikan seiring transisi dari kehidupan di dalam rahim ke kehidupan di luar rahim. Berat badan lahir merupakan salah satu faktor yang dapat memengaruhi timbulnya hiperbilirubinemia. Bayi baru lahir dengan berat kurang dari 2500 gram berisiko mengalami peningkatan kadar bilirubin karena fungsi hati yang belum matang dan aktivitas enzim metabolisme yang belum optimal. Hal ini dapat menghambat proses konjugasi bilirubin tidak langsung menjadi bilirubin langsung, sehingga kadar albumin dalam darah menjadi tidak mencukupi. Albumin memiliki peran penting dalam mengangkut bilirubin dari jaringan tubuh menuju hati (Dewi & Isfaizah, 2023).

Bayi laki-laki memiliki risiko lebih tinggi mengalami hiperbilirubinemia dibandingkan bayi perempuan. Hal ini disebabkan oleh tingginya kadar bilirubin pada bayi laki-laki serta kecenderungan yang lebih besar untuk mengalami gangguan metabolisme bilirubin. Bayi laki-laki hanya memiliki satu kromosom X, yang membuat mereka lebih rentan mengalami defisiensi enzim G6PD (Glukosa-6-Fosfat Dehidrogenase), sehingga menghambat proses perubahan bilirubin tidak langsung (indirect) menjadi bentuk langsung (direct). Sebaliknya, bayi perempuan memiliki dua kromosom X yang memungkinkan mereka menjaga kestabilan dan aktivitas enzim G6PD dalam sel darah merah (Dewi & Isfaizah, 2023).

Selain itu, keberadaan kromosom Y pada bayi laki-laki turut berperan dalam meningkatkan laju metabolisme bilirubin, namun justru memperlambat pematangan enzim yang dibutuhkan dalam proses ini. Akibatnya, terjadi akumulasi bilirubin tidak langsung dalam aliran darah yang memicu terjadinya hiperbilirubinemia. Rendahnya kadar hormon progesteron pada bayi laki-laki juga berdampak pada rendahnya aktivitas enzim UDPG-T (Uridin Difosfat Glukuronil Transferase), yang memperlambat metabolisme bilirubin dan berkontribusi

terhadap peningkatan kadar bilirubin tidak langsung dalam darah (Dewi & Isfaizah, 2023).

Bilirubin adalah produk samping dari penguraian heme melewati proses oksidasi-reduksi merupakan pigmen berbentuk kristal jingga. Sekitar 75% bilirubin dihasilkan oleh pemecahan sel dasar merah , sedangkan 25% disebabkan oleh pemecahan sel darah merah yang belum matang dan jenis protein heme lain yaitu peroksidase , katalase, sitokrom, dan mioglobin. Bilirubin mencakup beberapa tahapan metabolisme, antara lain metabolisme bilirubin, transpor bilirubin, ekskresi bilirubin, asupan bilirubin , dan konjugasi bilirubin (Lubis, dkk. 2016).

Meningkatnya kadar bilirubin terjadi karena sel darah merah (baik yang terinfeksi parasit maupun tidak) mengalami hemolisis dengan cepat, dan sel hepar tidak bisa mengekresikan bilirubin secepat proses penyusunannya. Obstruksi intrahepatik dapat terjadi akibat perlekatan antara eritrosit yang memiliki parasit (EP) bersama sel endotel (adhesi), yang menyebabkan terjadinya penumpukan di jaringan retikuloendotelial, serta gangguan pada mikrovili hati. Kondisi ini menyebabkan bilirubin tidak bisa dikeluarkan dengan normal, dan perubahan struktur jaringan pada hati bisa menyebabkan gangguan hati serta peningkatan kadar bilirubin. Akibatnya, tingkat bilirubin dalam serum naik di luar rentang normal (Husada, dkk. 2020).

Bilirubin diproduksi dari hemoglobin oleh sistem retikuloendotelial dan kemudian dikirim ke aliran darah untuk memulai proses konjugasi, yang menghasilkan bilirubin menjadi glukuronidasi dan diangkut ke hati. Bilirubin terbagi dalam tubuh menjadi dua jenis: bilirubin terkonjugasi yang larut dalam air (bilirubin direk) dan bilirubin tidak terkonjugasi yang terikat pada protein (bilirubin indirek). Jika kadar bilirubin total dalam batas normal, maka tidak diperlukan analisis lebih lanjut untuk mengetahui apakah bilirubin meningkat atau tidak. Salah satu kadar bilirubin yang diukur telah melebihi kadar total (Onainor, 2019).

a) Bilirubin Direk

Bilirubin terkonjugasi atau langsung merupakan bilirubin yang bebas dan tersuspensi dalam air, memungkinkan gampang bereaksi saat di uji. Saat memasuki saluran biliar, bilirubin terkonjugasi (bilirubin glukuronida atau hepatobilirubin) dikeluarkan di usus, dimana ia diubah menjadi urobilinogen oleh flora usus.

Bilirubin terkonjugasi dan asam sulfanilat diazotisasi dengan cepat bergabung membentuk azobilirubin. Dalam usus, bilirubin direk akan pecah lebih lanjut dan akhirnya dikeluarkan dari tubuh melalui feses (Kinberg & Lusman, 2018).

b) Bilirubin Indirect

Bilirubin tidak terkonjugasi (bilirubin indirect) adalah bilirubin indirect yang berikatan pada albumin. Peningkatan kadar bilirubin indirek memiliki implikasi penting dalam diagnosa penyakit hiperbilirubinemia karena dapat menunjukkan lemahnya jantung disebabkan adanya masalah pada pengangkutan bilirubin ke dalam peredaran darah. Hal ini termasuk gejala kelelahan jantung, tetapi kadar bilirubin biasanya akan normal kembali jika gangguannya diatasi. Oleh karena itu, kondisi ini perlu dibedakan dari sirosis hati akibat jantung yang tidak selalu disertai oleh bilirubinemia. Selain itu, meningkatnya kadar bilirubin indirek dapat disebabkan oleh faktor-faktor seperti hemolisis sel darah merah secara cepat, obstruksi intrahepatik, serta gangguan metabolisme. Fungsional abnormalitas hati ini dapat dikarenakan oleh penyakit kronis jantung, infark miokard, dan hipoksia organ internal (Lestari, 2019).

c) Metabolisme Bilirubin

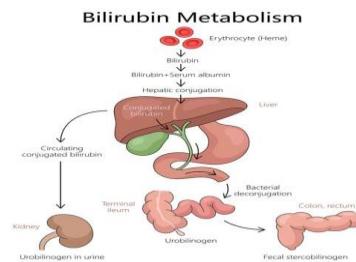
Fungsi hati pada bayi baru lahir sangat penting dalam metabolisme bilirubin, meskipun organ ini belum sepenuhnya matang. Bilirubin adalah produk sampingan dari pemecahan sel darah merah yang harus diproses dan dikeluarkan oleh hati. Pada bayi baru lahir, hati belum sepenuhnya berkembang untuk mengkonjugasi bilirubin tak terkonjugasi (bilirubin indirek) menjadi bentuk yang larut dalam air dan lebih mudah dibuang (bilirubin terkonjugasi). Akibatnya, proses konjugasi bilirubin terganggu, menyebabkan penumpukan bilirubin dalam darah yang dikenal sebagai hiperbilirubinemia.

Kondisi ini sering terlihat sebagai ikterus (penyakit kuning) pada kulit dan mata bayi. Beberapa faktor yang memengaruhi metabolisme bilirubin pada bayi baru lahir meliputi prematuritas, berat badan lahir rendah, dan asfiksia. Bayi prematur memiliki enzim hati yang belum matang, sehingga konjugasi bilirubin tidak efisien. Selain itu, kadar albumin dalam darah yang rendah pada bayi prematur mengurangi kemampuan transportasi bilirubin ke hati, meningkatkan risiko hiperbilirubinemia.

Metabolisme bilirubin diawali dengan eritrosit setelah 120 jam, yang diproduksi oleh sistem retikuloendotelial dan menghasilkan globin dan heme. Globin mengalami pemecahan menjadi asam amino, yang berperan dalam pembentukan protein. Sebaliknya, heme mengalami oksidasi, berubah menjadi biliverdin, dan melepaskan karbon monoksida dan besi. Selanjutnya, biliverdin reduktase mengubah biliverdin bertransformasi menghasilkan bilirubin yang tidak terkonjugasi (bilirubin indirek).

Setelah dikeluarkan ke dalam plasma, bilirubin non-konjugasi akan mengikat albumin dan memasuki sirkulasi darah. Asam glukuronat akan menyebabkan bilirubin yang tidak terkonjugasi menjadi terkonjugasi (bilirubin langsung) di sisi tubuh, yang kemudian akan diteruskan ke empedu dan sistem pencernaan. Dalam sistem pencernaan, bilirubin terkonjugasi akan dipecah oleh bakteri usus yang mengandung glukuronidase, beberapa diubah menjadi urobilinogen yang dikeluarkan pada tinja yang mengandung sterkobilin, atau diserap kembali ke dalam sirkulasi darah dan dipindahkan lagi ke hati (siklus enterohepatik). Urobilinogen memiliki kemampuan larut dalam air oleh karena itu, beberapa bagian dari urobilinogen ini disekresikan melalui ginjal. Kenaikan kadar total bilirubin menunjukkan adanya masalah pada saluran empedu atau hepar, seperti ikterus, hepatitis, penyakit wilson, serta dapat dipengaruhi oleh obat-obatan. Di sisi lain, kadar bilirubin total bisa mengalami penurunan akibat mengonsumsi obat-obatan seperti barbiturat, dosis tinggi salisilat, penisilin, dan kafein, serta faktor lain yang dapat memengaruhi kadar bilirubin (Onainor, 2019).

Proses metabolisme bilirubin secara ringkas dapat dilihat pada gambar berikut.



Sumber: <https://images.app.goo.gl/MiV73Xton5DWGBuK8>

Gambar2.1 : Metabolisme Bilirubin

#### d) Transportasi Bilirubin

Transportasi bilirubin dimulai dengan pembentukannya di sistem retikuloendotelial, setelah itu bilirubin diangkut ke sirkulasi dan disusul albumin.

BBL memiliki ikatan plasma yang lemah dibandingkan dengan bilirubin, konsentrasi albumin, dan kapasitas ikatan molar yang rendah. Bilirubin yang terikat pada protein albumin dalam serum adalah senyawa yang tidak larut dalam air karena sifat non-polarinya, dan selanjutnya akan dibawa menuju sel hati. Bilirubin yang terhubung pada albumin tidak mampu menembus sistem saraf sentral dan tidak bersifat racun. Obat-obatan asam seperti sulfonamid dan penisilin memiliki kecendrungan kuat terhadap albumin. Zat obat ini kelak mengisi situs ikatan yang paling penting pada albumin yang seharusnya bagi bilirubin, akibatnya bertindak sebagai pesaing dan bisa mengeluarkan bilirubin dari ikatannya bersama albumin. Beberapa obat seperti gantamisin, furosemid dan digoksin bisa membebaskan bilirubin dari ikatan albumin dengan cara menurunkan apinitas albumin. Bayi prematur memiliki hubungan bilirubin yang kurang kuat, yang biasanya terkait dengan kondisi seperti hipoalbuminemia, hipoksia, hipoglikemia, asidosis, hipotermia, hemolisis, dan septikemia. Kondisi ini dapat menyebabkan jumlah bilirubin bebas yang meningkat dapat meningkatkan risiko terjadinya gangguan saraf akibat bilirubin (KMK, 2019).

## 2. Hiperbilirubinemia

Hiperbilirubinemia adalah kondisi dengan jumlah total bilirubin dalam serum lebih dari 25 mg/dL (86  $\mu$ mol/L), yang menyebabkan kulit, konjungtiva, dan mukosa menguning. Kondisi ini terjadi ketika terdapat jumlah bilirubin yang meningkat secara berlebihan dapat menjadikannya toksik dan berpotensi memicu kematian. Jika bayi berhasil bertahan hidup, mereka mungkin mengalami komplikasi neurologis dalam jangka panjang. Secara umum, kadar normal bilirubin indirek pada tali pusat berkisar antara 1-3 mg/dL dan naik  $<5$  mg/dL dalam waktu 24 jam. Oleh karena itu, biasanya ikterus baru mulai terlihat pada hari kedua atau ketiga, dengan puncaknya terjadi antara hari kedua hingga keempat, mencapai kadar 5-6 mg/dL. Kadar bilirubin akan mulai menurun pada hari ketiga sampai kelima, dan biasanya berkurang menjadi  $<2$  mg/dL pada hari ke 5 hingga ke 7 ikterus ini dikenal sebagai ikterus fisiologi (Wijaya & Suryawan, 2019).

Hiperbilirubinemia merupakan kondisi yang disebabkan oleh akumulasi bilirubin berlebih dalam sirkulasi darah, yang memicu gejala jaundice, yakni perubahan warna kuning pada kulit, sklera mata, dan kuku. Menurut Hegar dan

rekan-rekan (2008), hiperbilirubinemia ditandai dengan munculnya warna kuning pada sklera dan wajah akibat penumpukan bilirubin, yang kemudian menyebar ke bagian tubuh lain seperti dada, perut, hingga ekstremitas. Pada neonatus, kondisi ini sering kali sulit dikenali pada bagian sklera karena bayi cenderung belum mampu membuka matanya secara optimal (Lestari,2018).

Hiperbilirubinemia menyebabkan kulit bayi baru lahir tampak kekuningan akibat penumpukan pigmen bilirubin (4Z, 15Z bilirubin IX alpha), yang memberikan warna kuning pada sklera dan kulit. Kondisi ikterus dikategorikan sebagai non-fisiologis apabila kadar bilirubin meningkat lebih dari 0,5 mg/dL per jam dalam 24 jam pertama kehidupan, atau bila ikterus berlangsung lebih dari 8 hari pada bayi cukup bulan dan lebih dari 14 hari pada bayi premature (Putri et al., 2014).

#### a. Penyebab Hiperbilirubinemia

Pada neonatus hiperbilirubin dapat disebabkan oleh :

- 1). Produksi bilirubin yang berlebihan terjadi ketika jumlah bilirubin melebihi kemampuan neonatus untuk mengeluarkannya. Kondisi ini bisa terjadi, misalnya, akibat peningkatan hemolisis inkompatibilitas darah Rh, golongan darah AB0, dan golongan darah lainnya, serta kondisi seperti defisiensi enzim G6-PD, piruvat kinase, perdarahan dalam tubuh, dan sepsis, juga dapat mempengaruhi. Selain itu, gangguan dalam pengambilan dan konjugasi bilirubin di hati dapat turut berperan.
- 2). Gangguan ini mungkin dipicu oleh kondisi seperti asidosis, hipoksia, dan infeksi, atau akibat ketidakhadiran enzim glukuronil transferase, seperti yang terjadi pada sindrom Crigler-Najjar. Selain itu, kekurangan protein juga bisa menjadi penyebabnya. Pada hati, protein Y berkontribusi besar dalam proses penyerapan bilirubin ke dalam sel hati.
- 3). Gangguan dalam proses transportasi bilirubin terjadi saat bilirubin yang terikat pada albumin dalam darah dibawa ke hati. Obat-obatan seperti salisilat dan sulfafurazole dapat memengaruhi hubungan antara bilirubin dan albumin. Jika terjadi penurunan kadar albumin, jumlah bilirubin tidak langsung yang bebas dalam darah akan meningkat, sehingga memudahkan bilirubin untuk menempel pada sel-sel neuron.

4). Kesulitan dalam ekskresi dapat disebabkan oleh adanya penyumbatan, kelainan yang muncul di dalam maupun di luar hati, yang terjadi di luar hati sering disebabkan oleh kelainan bawaan, sementara obstruksi dalam hati lebih sering disebabkan oleh infeksi atau kerusakan hati akibat faktor lain (Pipit Mulyiah, dkk. 2020).

b. Patofisiologi Hiperbilirubinemia

Bilirubin (70-80%) sebagian besar dihasilkan dari eritrosit yang telah hancur. Bilirubin tidak terkonjugasi (indirek) lalu dibawa ke hati dengan berikatan pada albumin. Setelah itu, bilirubin terkonjugasi (direk) diekskresikan melalui saluran pencernaan. Pada bayi, usus mereka belum sepenuhnya berkembang dan tidak memiliki bakteri pengurai, sehingga pemecahan bilirubin tidak efektif, yang mengakibatkan peningkatan bilirubin indirek dalam sirkulasi vaskular dan menyebabkan bilirubin terus beredar. Bilirubin dihasilkan oleh sistem retikuloendotelial, lalu memasuki sirkulasi darah dan berikatan dengan albumin. Pada neonatus, plasma memiliki kemampuan yang lebih terbatas dalam mengikat bilirubin, disebabkan oleh kadar albumin yang rendah serta kapasitas ikatan molar yang terbatas. Bilirubin yang terikat pada albumin tidak dapat menembus sistem saraf pusat dan tidak menimbulkan efek toksik.

Hiperbilirubinemia terjadi ketika pembentukan bilirubin melebihi kapasitas hati untuk mengeluarkannya dalam jumlah yang normal. Kondisi ini juga bisa disebabkan oleh adanya hambatan pada saluran ekskresi hati. Ketika kadar bilirubin mencapai 2 hingga 2,5 mg/dL, dalam darah bilirubin mulai menumpuk. Setelah itu bilirubin dapat menyebar ke jaringan tubuh akan mengakibatkan munculnya gejala kuning atau ikterus (Mathindas, dkk. 2013).

c. Klasifikasi Hiperbilirubinemia

1) Hiperbilirubinemia indirek Tak Terkonjugasi

Hiperbilirubinemia indirek terdiri atas hiperbilirubinemia fisiologis dan yang bersifat non-fisiologis :

a) Hiperbilirubinemia Fisiologis

Hiperbilirubinemia fisiologis pada bayi baru lahir biasanya tidak muncul dalam 24 jam pertama pasca kelahiran, dan kenaikan kadar bilirubin total umumnya tidak melebihi 5 mg/dL per hari. Pada bayi aterm, kondisi ini biasanya mencapai titik

tertinggi dalam 72 jam pertama pasca kelahiran, dengan jumlah bilirubin serum antara 6 hingga 8 mg/dL. Kadar bilirubin meningkat sekitar 2 hingga 3 mg/dL dalam 72 jam pertama, dan pada hari kelima, jumlah bilirubin serum mulai berkurang hingga sekitar 3 mg/dL (Hackel, 2004). Pasca hari kelima, jumlah serum bilirubin pasti menurun dengan lambat hingga mencapai level normal pada hari ke-11 atau ke-12. Kadar bilirubin mencapai puncaknya dalam 120 jam pertama, dengan kenaikan bilirubin serum antara 10 hingga 15 mg/dL, dan selanjutnya akan berkurang setelah dua minggu pada bayi prematur atau dengan berat lahir rendah (BBLR).

b) Hiperbilirubinemia Patologis

Ikterus patologis pada bayi baru lahir, atau yang dikenal dengan hiperbilirubinemia, terjadi dalam 24 jam pertama pasca kelahiran. Dalam kondisi ini, terjadi kenaikan jumlah bilirubin total pada serum yang melebihi 5 mg/dL per hari. Pada bayi dengan usia gestasi matang, jumlah bilirubin bisa mencapai 12 mg/dL, sementara pada bayi prematur, kadar bilirubin bias lebih tinggi mencapai 15 mg/dL. Ikterus ini sering terjadi dalam waktu sekitar 7 hari pada bayi cukup bulan dan lebih dari 14 hari pada bayi prematur (Putri, dkk., 2014).

2) Hiperbilirubinemia Direk Terkonjugasi

Disfungsi hepatobilier dapat diidentifikasi melalui naiknya kadar bilirubin direk atau konsentrasi bilirubin langsung melebihi 20% atau turun di bawah 2% dari bilirubin serum total. Hiperbilirubinemia direk yang meningkat secara langsung disertai dengan tinja yang berwarna akolik. mengenai pengecekan fisik, didapati pembesaran hati, di dalam beberapa kasus juga dapat terlihat splenomegali. Biopsi hati menunjukkan adanya proliferasi duktus biliaris, kolestasis, fibrosis, serta inflamasi periportal. Jika aliran empedu tidak membaik, kondisi ini dapat berkembang menjadi sirosis bilier yang progresif, hipertensi portal, asites, dan akhirnya berujung pada kematian (Widodo & Kusbin, 2023).

d. Gejala klinis hiperbilirubinemia

Gejala yang disebabkan oleh hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir biasanya terjadi seperti kelumpuhan serebral, tuli, menguningnya kulit, selaput lendir, sklera dan urin, koma (kelemahan), feses berwarna dempul, urine berwarna gelap,

menangis dengan nada tinggi, kejang-kejang, perut kembung dan liver membesar, gangguan pendengaran dan keterbelakangan mental, matanya terputar-putar keatas.

e. Diagnosis Hiperbilirubinemia

Diagnosis hiperbilirubinemia ditentukan berdasarkan adanya ikterus klinis dengan kadar bilirubin serum yang melebihi 3 mg/dL. Selain itu, diagnosis juga harus mencakup identifikasi penyebabnya, termasuk pada kadar bilirubin, timbulnya bilirubin dalam darah, usia anak, hubungan darah, pengaruh rh ibu, laju hemolisis, metode pemberian ASI, keadaan fisiologis bayi, dan meningkatkan progresif kadar bilirubin.

1) Anamnesis

Pasien bisa datang tanpa gejala atau mengalami gejala seperti ikterus, gatal-gatal, nyeri perut, nyeri sendi, serta perubahan warna urin dan tinja. Dalam anamnesis, sangat penting untuk menanyakan waktu mulai timbulnya ikterus. Jika ikterus muncul secara mendadak, perlu dicurigai penyebab akut seperti hepatitis atau obstruksi saluran empedu. Untuk ikterus yang berlangsung lebih lama, kemungkinan penyebabnya adalah sirosis hati atau obstruksi kronis saluran empedu. Pasien sering kali mengeluhkan nyeri pada daerah hati atau saluran empedu (Yuliana Sherly M, dkk, 2014)

2) Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik dalam kasus hiperbilirubinemia mencakup penilaian terhadap keadaan umum, pengukuran tanda vital, pemeriksaan perut, dan pemeriksaan neurologis untuk mendeteksi kemungkinan ensefalopati. meningkatnya jumlah bilirubin pertama kali bisa terlihat pada sklera, yang akan terlihat kuning ketika jumlah bilirubin serum mencapai 3 mg/dL. Seiring serta kenaikan kadar bilirubin, pemeriksaan dapat dilanjutkan pada bagian bawah lidah dan akhirnya pada epidermis.

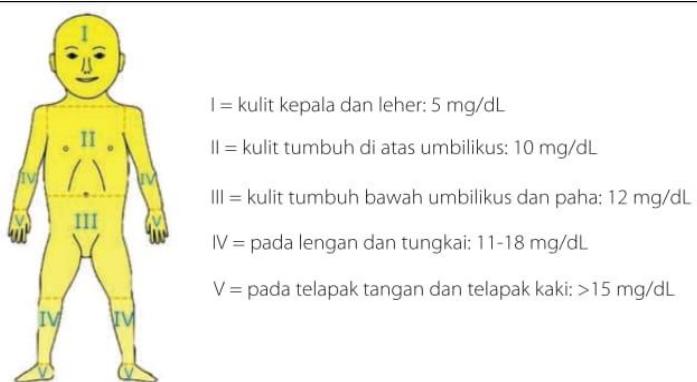
3) Pemeriksaan Laboratorium

Bayi yang didiagnosis dengan hiperbilirubinemia tidak terkontaminasi (tidak langsung) harus menjalani pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium untuk menilai hiperbilirubinemia pemeriksaan lengkap yang mencakup pengukuran bilirubin (total, langsung, tidak langsung), ALT, AST, ALP, GGT, serta evaluasi waktu protrombin (PT), INR, hemostasis, albumin, dan kadar protein perlu

dilakukan. Pemeriksaan serologi untuk hepatitis, antibodi antimitochondrial (AMA), IgG4, dan biopsi hati juga harus dipertimbangkan untuk mendapatkan penilaian yang lebih tepat mengenai kondisi pasien (Kinberg & Lusman, 2018)

#### f. Komplikasi

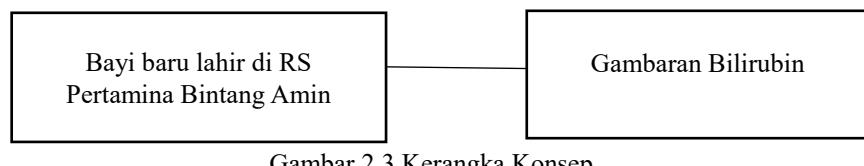
Gangguan yang umum terjadi akibat hiperbilirubinemia terhadap bayi baru lahir antara lain ensefalopati bilirubin akut, cerebral palsy atetoid, kehilangan pendengaran, serta kernikterus atau ensefalopati kronis. Ensefalopati sendiri merujuk pada kerusakan otak yang timbul akibat tingginya kadar bilirubin dalam aliran darah. Komplikasi-komplikasi ini bisa memengaruhi kualitas pertumbuhan dan perkembangan bayi pada tahap-tahap berikutnya. Oleh karena itu, kondisi patologis ini memerlukan penanganan hiperbilirubinemia yang tepat. Terapi yang umumnya dianjurkan untuk mengatasi hiperbilirubinemia adalah fototerapi dan manajemen cairan, yang termasuk pemberian ASI (Setiawati et al., 2023).



Sumber : (Widodo & Kusbin, 2023)

Gambar 2.2 Keterangan penilaian hiperbilirubinemia menurut Kramer

## B. Kerangka konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep