

# Hiperbilirubinemia pada neonatus: pendekatan kadar bilirubin bebas

Achmad Surjono

Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak/Unit Pelayanan Fungsional, Fakultas Kedokteran  
Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

## ABSTRACT

Achmad Surjono – *Hyperbilirubinemia in the newborn infants; unbound bilirubin approach*

A guideline for management of hyperbilirubinemia in the newborns based solely on total/indirect serum bilirubin levels is considered outmoded. An approach to the identification of newborns at risk of bilirubin toxicity due to the increase of unbound bilirubin is proposed. Unbound bilirubin can easily enter the brain and bind to the nerve cells.

A peroxidase oxidation method using unbound bilirubin - analyzer (UB-analyzer) offers a rapid, accurate and reproducible measurement of unbound bilirubin. Phototherapy, either continuous or intermittent can be applied to term and preterm infants on the monitoring of unbound bilirubin levels.

Temporary cessation of breast-feeding is not advised in healthy term newborns with hyperbilirubinemia. On the contrary, more frequent feeding is advocated. Caution and substitution should be taken in giving any drugs having a potent displacer on bilirubin-albumin binding, especially in premature infants.

**Key words :** newborn infants – hyperbilirubinemia – unbound bilirubin – phototherapy – displacing drugs

(Berkala Ilmu Kedokteran Vol. 27, No. 1, Maret 1995)

## PENGANTAR

Bilirubin merupakan suatu masalah dalam perawatan neonatus karena bersifat toksis terhadap sel saraf pusat (*kernicterus*). *Kernicterus* merupakan diagnosis patologi anatomi, berupa deposisi bilirubin di daerah ganglia basalis, pons dan serebelum dengan degenerasi dan kerusakan sel otak.

Gejala klinis awal berupa aktivitas bayi menurun, letargi, iritabilitas dan sukar minum, keadaan membaik bila kadar bilirubin serum menurun dengan transfusi tukar. Tanda selanjutnya meliputi kekakuan ekstremitas/ekstensor, opistotonus, kaku kuduk, tangis melengking, dan kejang. *Kernicterus* mempunyai mortalitas tinggi atau akan meninggalkan gejala sisa neurologis.

Keadaan ini sudah sangat jarang ditemukan pada bayi cukup bulan, berkat penanganan transfusi tukar dan terapi sinar. Namun demikian *kernicterus* masih merupakan masalah pada bayi dengan penyulit asidosis, anoksia, sepsis dan pada bayi prematur atau bayi berat lahir sangat rendah. Pada bayi prematur *kernicterus* dapat terjadi dengan kadar bilirubin serum yang rendah, dibawah 10 mg%.<sup>1</sup> Dengan demikian kadar bilirubin total/indirek serum tidak dapat dipergunakan lagi sebagai satu-satunya patokan dalam menentukan risiko terjadinya *kernicterus* atau *bilirubin encephalopathy*.

Bilirubin di dalam plasma terikat pada albumin dalam bentuk anion. Satu molekul albumin mempunyai satu rantai ikatan yang kuat dan satu atau dua ikatan lemah dengan bilirubin. Sebagian kecil bilirubin indirek terdapat bebas, dalam keseimbangan dengan bentuk yang terikat pada albumin. Neurotoksisitas bilirubin bergantung

Achmad Surjono, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine,  
Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

kepada konversi dalam bentuk asam, yang akan melekat pada membran sel otak dengan adanya fosfolipid membentuk presipitat. Mekanisme serupa terjadi pada deposisi dalam mitokhondria.<sup>2</sup> Teori klasik bahwa bilirubin masuk sel otak atau mitokhondria karena larut dalam lemak (bersifat lipolitik) tidak dapat diterima lagi.

Telah dibuktikan dalam penelitian *in vitro* maupun *in vivo* bahwa bilirubin bebas secara difusi dapat melewati sawar otak yang intak. Hal ini dapat menerangkan terjadinya *kernicterus* pada kadar bilirubin serum yang rendah.<sup>3</sup> Di dalam keadaan tertentu misalnya hiperkarbia/anoksia, kerusakan vaskular/perdarahan, atau gangguan metabolisme/hiperosmolaritas sawar otak dapat terbuka secara reversibel. Dengan demikian bilirubin yang terikat albumin akan dideposisi pada jaringan otak.

Tulisan ini mengemukakan pendekatan baru berdasar kenaikan kadar bilirubin bebas dalam pengelolaan hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir.

## PEMBAHASAN

### Bilirubin bebas (*Unbound bilirubin*)

Beberapa metode dipergunakan untuk mencoba mengukur kadar bilirubin bebas. Salah satu cara yang dianggap mempunyai reliabilitas dan validitas tinggi adalah metode oksidasi-peroksidase. Prinsip cara ini berdasarkan sifat bilirubin bebas yang cepat teroksidasi dan proses oksidasi tersebut dipengaruhi/dihambat oleh albumin yang berlebih.<sup>4</sup> Dengan menggunakan alat *UB-analyzer* (Arrow Co.) pemeriksaan bilirubin total (TB) dan bilirubin bebas (UB) hanya memerlukan serum sedikit (25  $\mu$ l) yang diambil dari darah kapiler, cepat dan mudah dikerjakan. TB diperiksa secara spektrofotometri.

Telah dilakukan pengukuran kadar UB dan TB pada bayi cukup bulan dan bayi berat lahir rendah (BBLR) secara serial tiap hari dalam minggu pertama.<sup>5</sup> Rerata kadar TB serum pada bayi cukup bulan dibawah 15 mg% dan UB dibawah 0,5  $\mu$ g% dalam minggu pertama. Puncak kenaikan kadar bilirubin dicapai pada hari ke 3-4. Terdapat korelasi cukup tinggi antara puncak kadar TB dan UB ( $r = 0,75$ ) dengan persamaan regresi:  $y$  (UB/ $\mu$ g%) =  $0,028 \times x$  (TB/mg%) - 0,0183.

Pada bayi prematur/BBLR terdapat nilai rerata kadar bilirubin lebih tinggi dan dengan variasi nilai lebih luas; ketidaksepakatan nilai TB dan UB terutama pada bayi dibawah 1,5 kg (TB rendah, UB tinggi). Dengan demikian ditemukan 4 kelompok bayi yaitu kadar TB dan UB tinggi, kadar TB dan UB rendah, kadar TB tinggi sedangkan UB rendah dan kadar TB rendah sedangkan UB tinggi. Kelompok yang perlu dilakukannya pengawasan adalah kelompok UB tinggi.

Daya ikat albumin terhadap bilirubin dalam serum memegang peran yang penting pada patogenesis *kernicterus* dengan kadar TB yang rendah. Keseimbangan ikatan albumin-bilirubin dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain konstante daya ikat, kadar albumin dan bilirubin serum, pH dan adanya senyawa lain yang lebih kuat terikat albumin. Kapasitas ikat atau masih seberapa besar kemampuan albumin mengikat bilirubin (*reserve binding capacity*) merupakan hal yang harus diperhitungkan dalam penanganan hiperbilirubinemia. Kapasitas ikat ditentukan dengan kurva titrasi kadar TB dan UB serum bayi. Kapasitas ikat bilirubin-albumin sera tali pusat bayi cukup bulan ( $18,9 \pm 2,1$  mg%) berbeda bermakna dibandingkan dengan bayi kurang bulan/BB dibawah 1500 gram ( $10,2 \pm 3,6$  mg%). Kapasitas ikat ini setara dengan kadar UB 1  $\mu$ g% pada bayi cukup bulan dan 0,5  $\mu$ g% pada bayi kurang bulan.<sup>6</sup>

### Air susu ibu dan hiperbilirubinemia

Dalam kurun 5-10 tahun terakhir ini dalam kepustakaan Barat ditemukan kenaikan frekuensi terjadinya hiperbilirubinemia (TB  $\geq 12,9$  mg%) pada bayi cukup bulan yang mendapat ASI. Frekuensi tersebut bervariasi antara 6-26%. Diajukan dugaan beberapa faktor sebagai penyebab, antara lain aktivitas senyawa pregnane-3a 20b-diol dalam ASI, kadar lipoprotein lipase yang tinggi, kandungan asam lemak rantai panjang, kandungan enzim b-glukuronidase, dan kekurangan cairan dan kalori pada hari-hari pertama. Ternyata bermacam-macam faktor ini belum dapat menerangkan secara jelas. Tindakan yang dianjurkan adalah penghentian sementara pemberian ASI dan atau pemberian terapi sinar.

Penelitian hari ke-3 pada bayi cukup bulan yang mendapat ASI (rawat gabung) dibandingkan

dengan kontrol (kelompok susu formula) menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna dalam hal kadar TB, UB, persentase penurunan berat badan dan insidensi hiperbilirubinemia.<sup>7</sup> Pemeriksaan bilirubin pada hari ke-3 dan 5 pada 210 bayi cukup bulan yang mendapat ASI 11,9% ditemukan hiperbilirubinemia dan sejumlah 5,2% dengan UB 0,5 µg% (sebagian bayi mendapat terapi sinar). Dengan pendekatan keadaan umum bayi dan kadar UB, tatalaksana dapat lebih terarah. Terapi sinar hanya diberikan kepada bayi dengan UB 0,7 µg%. Pada bayi hiperbilirubinemia dengan UB rendah ASI tidak perlu dihentikan dan tidak perlu diganti susu botol. Ibu dianjurkan untuk lebih sering menyusui tanpa memikirkan suplementasi, meskipun bayi mendapat terapi sinar.<sup>8</sup>

### Terapi sinar

Terapi sinar selama 72 jam diberikan pada:

- bayi cukup bulan : TB 20 mg%,  
UB 0,7 µg%
- bayi prematur/BB 1,5-2,5 kg : TB 15 mg%,  
UB 0,5 µg%
- bayi prematur/BB 1,5 kg : TB 10 mg%,  
UB 0,3 µg%

Pedoman kadar TB tidak perlu dilaksanakan secara kaku, perlu diperhitungkan kondisi klinis bayi (kekuatan minum, asfiksia, sepsis). Tindakan terhadap hiperbilirubinemia lebih didasarkan pada kadar bilirubin bebas serum. Penelitian secara acak dengan terapi sinar secara terus-menerus atau selang-seling pada bayi prematur memberi hasil efikasi yang tidak berbeda.<sup>9</sup> Terapi sinar menaikkan kapasitas ikat albumin dan tidak mempengaruhi afinitas/daya ikat albumin. Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada menggunakan terapi sinar secara selang-seling 3-6 jam karena pengaruh samping minor lebih sedikit dan diharapkan kemungkinan pengaruh samping jangka panjang lebih kecil.

### Obat yang berpengaruh terhadap kapasitas ikat albumin bilirubin

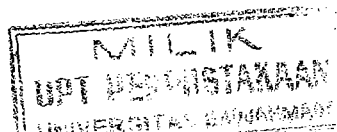
Sejak diketahui penggunaan sulfisoksazol (Gantrisin) menyebabkan peningkatan frekuensi

*kernicterus* dalam perawatan bayi prematur banyak obat diduga mempunyai potensi mengganti ikatan bilirubin dari albumin. Dianjurkan untuk memeriksa potensi daya ganti bagi setiap obat yang diberikan kepada bayi baru lahir, kepada ibu hamil dan menyusui. Metode oksidasi-peroksidase dapat dipergunakan untuk penyaringan obat-obat *displacer* bilirubin secara kuantitatif. Daya ganti bermakna apabila menurunkan kapasitas ikat albumin lebih dari 17%.<sup>10</sup>

Telah dilakukan penelitian berbagai obat yang dipergunakan pada bayi baru lahir. Golongan antibiotika (ampisilin, gentamisin, kanamisin, amikasin, latamoksef, sefalotin, sefotaksim) dan lain-lain (diazepam, furosemid, asetil salisilat, fenobarbital, digoksin, aminofilin, doksapram) menunjukkan risiko daya ganti kuat pada latamoksef; sedangkan sefalotin, sefotaksim, salisilat dan aminofilin mempunyai daya ganti lemah.<sup>11</sup> Terhadap kelompok obat anti-inflamasi non-steroid (mefenamat, indometasin, diflunisal, sulindak) yang digunakan pada ductus arteriosus patent, mefenamat mempunyai potensi daya ganti kuat.<sup>12</sup> Kloksasilin ternyata merupakan senyawa *displacer* bilirubin yang kuat.<sup>13</sup> Perlu tindakan yang hati-hati atau mencari obat pengganti dalam penggunaan mefenamat, latamoksef, dan kloksasilin terhadap bayi ikterik karena potensi *kernicterus* akan lebih besar.

### RINGKASAN

Pendekatan penanganan hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir tidak dapat hanya berdasar pada kadar bilirubin indirek/total, dengan menggunakan suatu kadar tertentu untuk melaksanakan tindakan. Bilirubin bebas secara difusi dapat melewati sawar otak dan masuk sel otak/mitokhondria. Kapasitas ikat albumin-bilirubin dapat digunakan untuk menilai risiko *kernicterus*. Pendekatan ini menerangkan tidak perlunya tindakan pada bayi cukup bulan dengan hiperbilirubinemia yang mendapat ASI. Terapi sinar secara terus-menerus atau selang-seling memberi efikasi yang tidak berbeda. Beberapa obat mempunyai potensi kuat untuk mengganti ikatan bilirubin dari albumin. Dianjurkan untuk mengganti *displacer* dengan obat lain guna menghindari risiko *kernicterus* terutama pada bayi kurang bulan.



## KEPUSTAKAAN

1. Gartner LM, Snyder RN, Chabon RS, Bernstein J. Kernicterus, high incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. *Pediatrics* 1970; 405:906-17.
2. Brodersen R, Stern L. Deposition of bilirubin acid in the central nervous system. *Acta Paediat Scand* 1990; 79:12-9.
3. Brodersen R. Bilirubin transport in the newborn infant, reviewed with relation to kernicterus. *J. Pediatr* 1980; 96:349-56.
4. Shimabuku R, Nakamura H. Total and unbound bilirubin determination using an automated peroxidase method. *Kobe J Med Sci* 1982; 28:91-104.
5. Surjono A. Total and unbound bilirubin concentrations in Indonesian newborn infants. *ICMR Annals* 1986; 6:53-9.
6. \_\_\_\_ Kapasitas ikat albumin-bilirubin pada bayi cukup bulan dan kurang bulan. Penelitian UGM; 1993.
7. Surjono A. Breastfeeding and jaundice in the fullterm infants. 5th Asia-Oceania Congress of Perinatology; 1988; July 7-9; Denpasar.
8. \_\_\_\_ ASI, penurunan berat badan dan hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir dalam minggu pertama. *B I Ked* 1993; 25:41-7.
9. \_\_\_\_, Ismangoen, Nakamura H, Matsuo T. Effect of phototherapy on serum bilirubin in preterm infants. *ICMR Annals* 1986; 6:35-43.
10. Brodersen R, Fris-Hansen B, Stern L. Drug-induced displacement of bilirubin from albumin in the newborn. *Dev Pharmacol Ther* 1983; 6:217-29.
11. Surjono A, Nakamura H, Matsuo T. The effect of drugs on bilirubin-albumin binding capacity. *Kobe J Med Sci* 1986; 32:163-9.
12. \_\_\_\_, Yonetani M, Nakamura H, Matsuo T. Bilirubin displacing effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. 5th Asia-Oceania Congress of Perinatology; 1988; July 7-9; Denpasar
13. \_\_\_\_ Effect of cloxacillin on bilirubin-albumin binding. *Paediatr Indones* 1993; 33:20-3.