

Icterus Neonatorum

Akibat Gangguan Metabolisme Karbohidrat Dalam Eritrosit

Oleh: Abdul Salam M. Sofro

Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta¹⁾

ABSTRACT

Abdul Salam M. Sofro — *Icterus neonatorum due to erythrocytic carbohydrate metabolic disorders*

Neonatal jaundice is not uncommonly found in newborn infants during the first few days of life. Usually the jaundice is mild. However, in a relatively small number of cases, the jaundice would progressively increase. Hyperbilirubinemia is observed in this clinical situation.

In general it may be said that hyperbilirubinemia is due either to excessive erythrocyte breakdown which results in an increase of indirect reacting bilirubin in the blood, or to the failure of conversion of indirect reacting bilirubin to the direct reacting bilirubin.

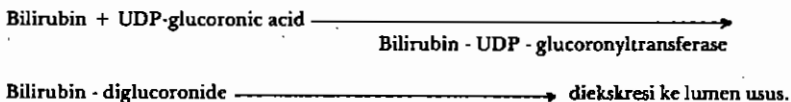
It has been known that carbohydrate metabolism is the constant source of metabolic power which is required by the human red cell in order to survive in the circulation and maintain its function. Metabolic defects in the red cells may result in premature ageing of the erythrocytes and consequently hemolysis and hyperbilirubinemia occur.

Key Words: neonatal jaundice — hyperbilirubinemia — erythrocyte breakdown — indirect reacting bilirubin — direct reacting bilirubin.

Icterus merupakan masalah klinis yang sering dijumpai pada bayi yang baru lahir. Biasanya keadaan icterus ini bersifat ringan, klinis tampak pada hari ke 2—3 dan menghilang pada hari ke 5—7 untuk bayi a term atau mungkin lebih lama untuk bayi prematur.

Pada beberapa kasus, icterus tampak sesaat sesudah lahir dan hari-hari selanjutnya semakin menghebat, akhirnya penderita bisa mati atau kalau tetap hidup, fisik dan mentalnya akan terganggu.

Gejala icterus sendiri timbul karena adanya kenaikan kadar bilirubin dalam darah, baik bilirubin direk (yang terkonjugasi) maupun bilirubin indirek (yang belum terkonjugasi). Pada keadaan normal, bilirubin sebagai hasil katabolisme hemoglobin, akan mengalami konjugasi dengan asam glukoronat membentuk bilirubin diglukoronid dengan pengaruh enzim mikrosom hepar, bilirubin — UDP glukoroniltransferase (GAMBAR 1).



GAMBAR 1. — Konjugasi bilirubin menjadi bilirubin diglukoronid.

1) Alamat sekarang: Department of Human Biology, John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra, A. C. T., Australia.

Di samping itu, dalam jumlah yang sedikit bilirubin juga dikonjugasi dengan sulfat sebagai sulfat aktif (3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfat atau PAPS) (Orten, 1970).

Hasil konjugasi bilirubin tadi bersifat larut dalam air dan mudah diekskresi melalui empedu ke lumen usus dan dikeluarkan bersama feces.

Secara klinis, icterus dibagi menjadi 3 jenis utama, yaitu:

1. *Hemolitik*. Pada keadaan ini bilirubin terbentuk sebagai akibat perusakan eritrosit yang hebat, sehingga melebihi kemampuan hepar untuk mengkonjugasi. Akibatnya terjadi kenaikan kadar bilirubin bebas (bilirubin indirek). Keadaan ini disebut juga "non-obstructive jaundice" atau "retention jaundice".
2. *Obstruktiva*. Disebut juga "hepatic jaundice" atau "regurgitative jaundice". Pada keadaan ini terdapat penutupan sebagian atau seluruh saluran empedu. Akibatnya bilirubin yang sudah dikonjugasi (bilirubin direk) tidak bisa diekskresi ke lumen usus, sehingga kadarnya dalam plasma meninggi.
3. *Hepatoseluler*. Pada keadaan ini terjadi kerusakan hepar akibat toksin, racun, kegagalan jantung maupun penyakit kronis dan akut yang mengganggu kapasitas hepar untuk mengkonjugasi bilirubin.

Pada icterus neonatorum kenaikan kadar bilirubin dalam serum dapat berbentuk bilirubin direk maupun bilirubin indirek.

Mengingat bahwa hiperbilirubinemia indirek dapat menyebabkan *kernicterus*, maka beberapa penyelidikan telah dilakukan untuk mengungkap kemungkinan-kemungkinan yang menyebabkan tingginya kadar bilirubin pada neonatus. Pada umumnya dikatakan bahwa hiperbilirubinemia disebabkan karena pemecahan eritrosit yang berlebihan dengan akibat naiknya bilirubin indirek dalam darah atau akibat kegagalan perubahan bilirubin indirek menjadi bilirubin direk. Pada beberapa kasus kedua mekanisme ini terjadi bersamaan.

Perlu ditekankan di sini bahwa penyebab hiperbilirubinemia yang paling sering pada neonatus adalah akibat ketidak-cocokan golongan darah yang menyebabkan perusakan eritrosit. Meskipun demikian, masih banyak pula penyebab hiperbilirubinemia yang belum dapat diterangkan. Dengan kenyataan demikian, pemikiran ke arah adanya gangguan metabolisme karbohidrat sebagai penyebabnya mulai mendapat perhatian banyak penyelidik.

METABOLISME KARBOHIDRAT DALAM ERITROSIT

Berbeda dengan sel-sel lain, eritrosit mempunyai struktur anatomi tertentu, dengan fungsi utama mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan dan dioksida karbon dari jaringan ke paru-paru. Fungsi ini dilakukan oleh hemoglobin yang dipertahankan dalam keadaan tereduksi di dalam eritrosit. Untuk mempertahankan hemoglobin dalam bentuk tereduksi yang secara reversibel dapat mengalami oksigenasi dan deoksigenasi, dibutuhkan tenaga yang diperoleh dari glikolisis dan regenerasi nukleotida piridin yang tereduksi (Harris, 1970).

Diketahui bahwa eritrosit orang dewasa normal mempunyai masa hidup 120 hari, sedang eritrosit bayi a term maupun prematur mempunyai masa hidup yang lebih pendek (Oski & Smith, 1968). Adapun proses metabolisme yang terjadi dalam eritrosit tergantung pada umur eritrosit sendiri.

Eritrosit muda ternyata menunjukkan proses metabolik yang lebih kompleks dibanding eritrosit dewasa (TABEL 1).

TABEL 1. -- Metabolic characteristic of red cell at various stages of the development¹⁾

	Nucleated Cell	Reticulocyte	Adult Cell
Replication	+	0	0
DNA synthesis	+	0	0
RNA synthesis	+	0	0
RNA present	+	+	0
Lipid synthesis	+	+	0
Heme synthesis	+	+	0
Protein synthesis	+	+	0
Cytochrome & electron transfer	+	+	0
Carbohydrate metabolism:			
Krebs-tricarboxylic acid cycle	+	+	0
Embden-Meyerhof pathway	+	+	+
Pentose Phosphate pathway	+	+	+
Maturation and/or senescence	+	+	+

1) Harris & Kellermeyer (1970)

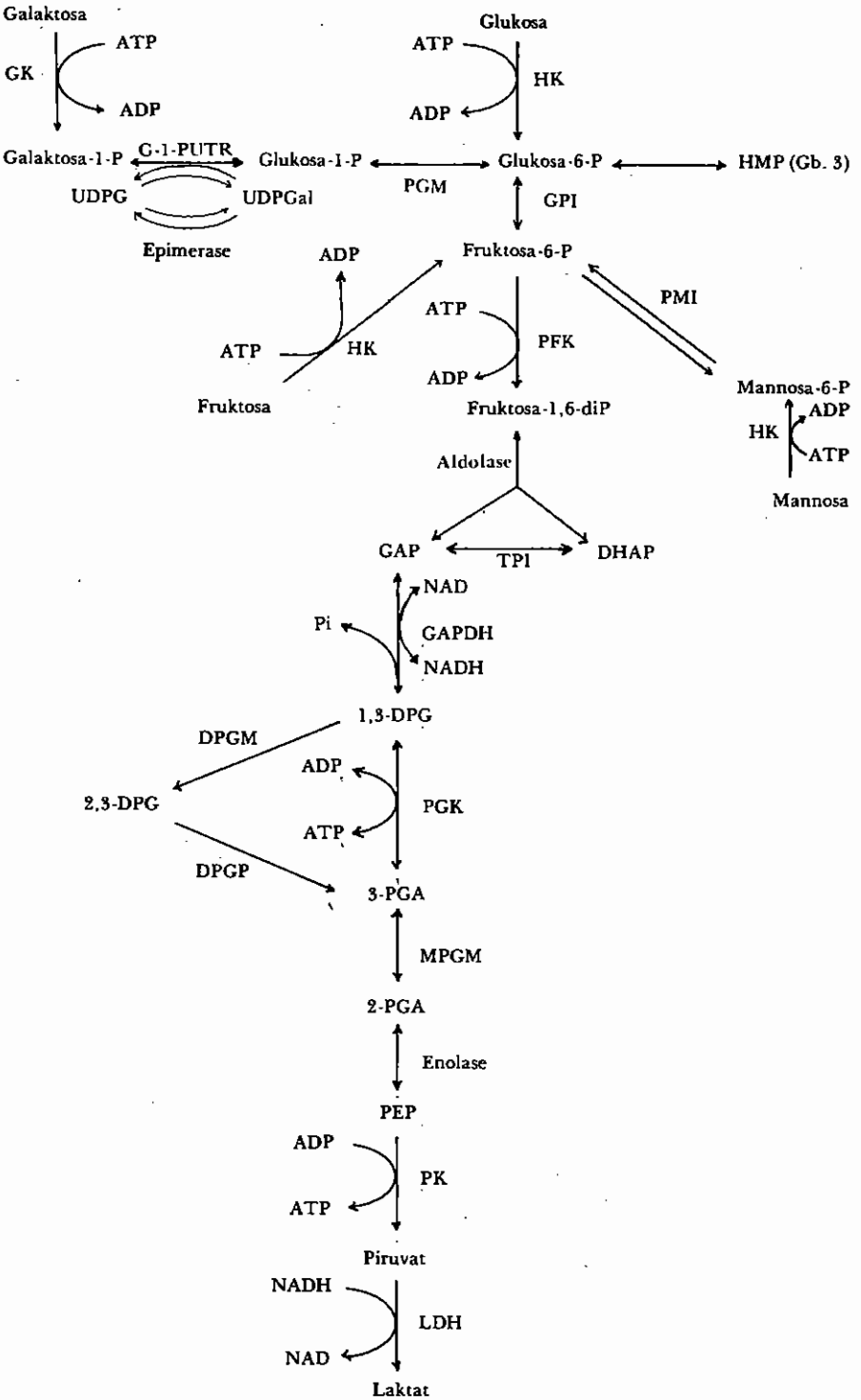
Terlihat bahwa *Embden-Meyerhof pathway* dan *Pentose phosphate pathway* merupakan reaksi metabolik yang terus berlangsung sampai eritrosit dewasa. Proses metabolik karbohidrat inilah yang menyediakan sumber tenaga bagi eritrosit agar tetap hidup dan dapat menunaikan tugasnya dalam sirkulasi. Adapun karbohidrat yang digunakan terutama adalah glukosa, meskipun monosakarida lain juga dapat digunakan, sedangkan pentosa dan disakarida tampaknya tidak digunakan sebagai sumber metabolisme (Bischof, 1964; Oski, 1967).

1. *Embden-Meyerhof pathway* (glikolisis)

Metabolisme karbohidrat melalui reaksi ini menghasilkan laktat dan 2 molekul ikatan fosfat bertenaga tinggi, ATP. Pada reaksi ini pertama-tama glukosa akan diubah menjadi glukosa-6-P dengan pengaruh hexokinase (GAMBAR 2) yang selanjutnya mengikuti rangkaian glikolisis anerob pada umumnya.

Dalam menggunakan glukosa untuk metabolisme ternyata eritrosit bayi prematur maupun a term membutuhkan lebih banyak dibanding dengan eritrosit orang dewasa (Oski, 1967; Oski & Smith, 1968), sedang eritrosit wanita membutuhkan lebih banyak dibanding dengan eritrosit pria (Brewer, 1970).

Yang menarik dalam reaksi *Embden-Meyerhof* dalam eritrosit ini ialah adanya suatu cabang reaksi, di mana 1,3-difosfoglisarat akan diubah menjadi 2,3-difosfoglisarat. Dengan demikian terjadi suatu persaingan reaksi yang dikatalisa oleh difosfoglisaromutase dan reaksi yang dikatalisa oleh fosfoglisarat



Keterangan

GK = galaktokinase; G-1-PUTR = galaktosa-1-P uridil transferase;
 UDPG = uridin difosfoglukosa; UDPGal = uridin difosfagalaktosa;
 PGM = fosfoglukomutase; HK = heksokinase; GPI = glukosa fosfat isomerase;
 PMI = fosfomannosa isomerase; PFK = fosfofruktokinase; TPI = trifosfat isomerase;
 GAP = gliseraldehid-3-P; DHAP = dihidroasetonfosfat;
 GAPDH = gliseraldehid fosfat dehidrogenase; 1,3-DPG = 1,3-difosfogliserat;
 DPGM = difosfogliseromutase; 2,3-DPG = 2,3-difosfogliserat; PGK = fosfogliserat kinase;
 DPGP = difosfogliserofosfatase; 3-PGA = 3-fosfogliserat;
 MPMG = monofosfogliseromutase; 2-PGA = 2-fosfogliserat; PEP = fosfoenol-piruvat;
 PK = piruvat kinase; LDH = laktat dehidrogenase.

kinase. Proporsi kedua reaksi, yaitu dari 1,3-DPG menjadi 2,3-DPG dan dari 1,3-DPG menjadi 3-PGA, sangat tergantung pada kadar "steady state" ADP dan sedikit pada ATP & 2,3-DPG (Rapoport, 1968).

Ternyata bahwa 2,3-DPG dan ATP memegang peranan penting dalam menginduksi pergeseran kurva disosiasi hemoglobin. Bila senyawa fosfat organik ini diikat hemoglobin, maka afinitas hemoglobin terhadap oksigen menurun, sedangkan ATP sebagai senyawa fosfat bertenaga tinggi yang dihasilkan dalam rangkaian reaksi di atas sangat penting dalam ekonomi eritrosit. Eritrosit dengan kadar ATP rendah atau eritrosit yang tak mampu mempertahankan ATPnya mempunyai masa hidup yang lebih pendek (Oski & Naiman, 1972). Selanjutnya diketahui bahwa ATP mempertahankan bentuk bikonkaf eritrosit, penting untuk sintesa nukleotida pirimidin, sintesa glutation, transpor kation aktif dan reaksi awal fosforilasi glukosa yang merupakan reaksi "rate limiting" utama dalam penggunaan glukosa.

2. *Pentose phosphate pathway (Hexose monophosphate shunt = H. M. S.)*

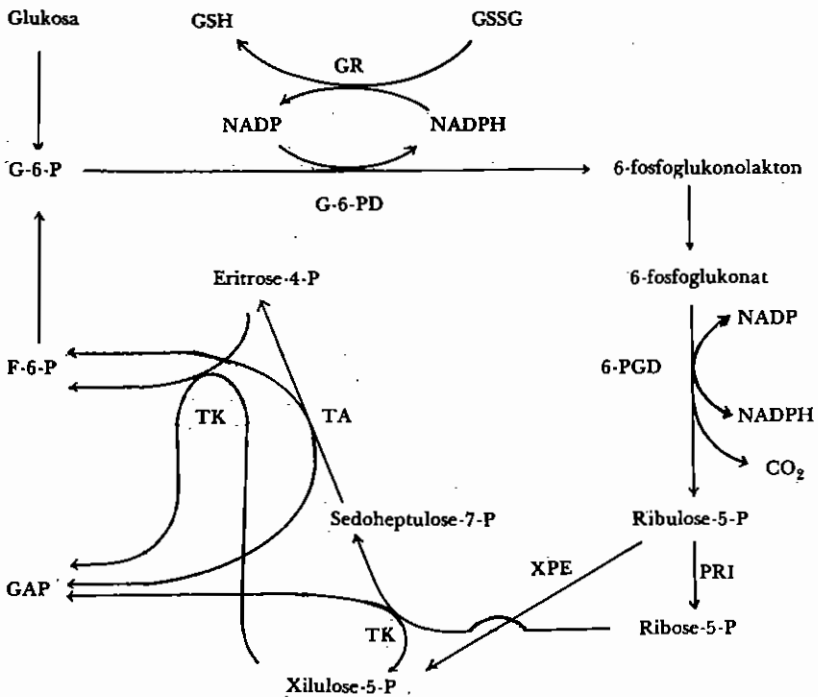
Berbeda dengan *Embden-Meyerhof pathway*, pada reaksi ini tidak terjadi senyawa fosfat bertenaga tinggi. Sebagai reaksi alternatif untuk glukosa-6-P, di sini dibutuhkan NADP sebagai kofaktor (GAMBAR 3).

Perubahan G-6-P menjadi 6-fosfoglukonolakton yang dikatalisa oleh glukosa-6-P dehidrogenase dianggap sebagai reaksi "rate limiting". Dari reaksi ini dan reaksi selanjutnya akan dihasilkan senyawa-senyawa yang penting untuk mempertahankan fungsi dan keutuhan eritrosit. Pentosa yang terbentuk penting untuk sintesa nukleotida dalam eritrosit dan NADPH merupakan donor hidrogen untuk reduksinya glutation yang teroksidasi dan methemoglobin. Juga terbukti bahwa NADPH bekerja sebagai aktivator untuk katalase (Eaton *et al.*, 1972) yang bertanggung jawab atas detoksifikasi H_2O_2 dalam eritrosit (GAMBAR 4).

GANGGUAN METABOLISME KARBOHIDRAT DALAM ERITROSIT

Agar eritrosit dapat tetap hidup dan dipertahankan fungsinya dalam sirkulasi dibutuhkan sumber tenaga metabolik yang konstan. Telah disebutkan di muka, bahwa sumber tenaga ini adalah metabolisme karbohidrat. Akibat adanya gangguan metabolisme karbohidrat ini dapat terlihat pada beberapa kelainan genetik, yang sudah dikemukakan oleh beberapa penyelidik.

Sebegitu jauh gangguan metabolik eritrosit menyebabkan suatu jenis kelainan hemolitik bawaan yang dapat dibedakan dari sferositosis herediter



GAMBAR 3. — *Hexose-monophosphate shunt* dalam eritrosit.

Keterangan:

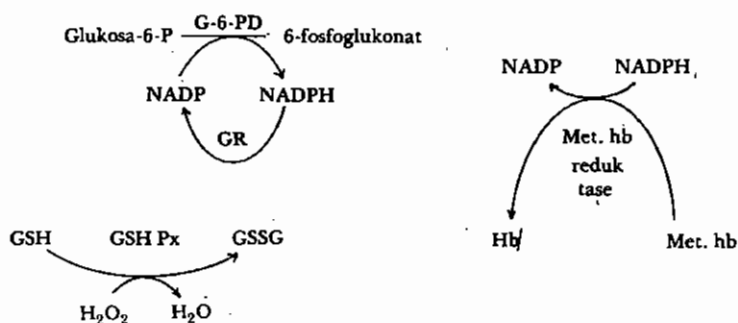
GSH = glutation tereduksi; GR = glutation reduktase; GSSG = glutation teroksidasi; G-6-P = glukosa 6-P; G-6-PD = glukosa 6-P dehidrogenase; F-6-P = fruktosa 6-P; TA = transaldolase; 6-PGD = 6-fosfoglukonat dehidrogenase; TK = transketolase; GAP = gliseraldehid-3-P; PRI = fosforibose isomerase; XPE = xilulose fosfat epimerase.

yang lebih umum. Gangguan metabolik tadi ternyata dapat dibagi dalam 3 golongan (Oski & Naiman, 1972), yaitu:

1. Gangguan pada *Embden-Meyerhof pathway*
2. Gangguan pada *pentose-phosphate pathway*
3. Golongan lain yang meliputi gangguan pada metabolisme ATP.

Pada keadaan yang disebut "hereditary non-spherocytic hemolytic anemia" ini terdapat perbedaan yang mendasar bila dibandingkan dengan yang disebut "hereditary spherocytic hemolytic anemia" baik dalam cara pewarisan maupun sifat patogeniknya.

Pada keadaan yang disebut pertama, kelainan yang terjadi adalah karena adanya defisiensi enzima yang mengkatalisa reaksi-reaksi dalam metabolisme karbohidrat (TABEL 2 & 3), sehingga terjadi perusakan eritrosit yang berlebihan, sedang pada keadaan yang disebut terakhir perusakan eritrosit yang berlebihan disebabkan karena faktor-faktor yang ada pada membran eritrosit.



GAMBAR 4. Reduksi glutation dan methemoglobin oleh NADPH dalam eritrosit.

Keterangan:

G-6-PD = glukosa-6-P dehidrogenase; GSH = glutation tereduksi; GR = glutation reduktase; GSSG = glutation teroksidasi; GSH Px = glutation perioksidase.

Di samping itu GSH yang terbentuk dari GSSG terutama penting untuk mempertahankan aktivitas enzim-enzima yang mengandung sulfhidril dan untuk detoksikasi sedikit H₂O₂.

Seperti diketahui, dari reaksi glikolisis akan dihasilkan tenaga sebagai ATP. Oleh karena itu defisiensi enzima dalam reaksi glikolisis terutama menyebabkan kurangnya produksi ATP, sedangkan defisiensi enzima yang terutama mengkatalisa reaksi yang menghasilkan NADPH pada H. M. S. akan menyebabkan turunnya produksi NADPH yang sangat penting untuk beberapa mekanisme detoksifikasi dalam eritrosit.

Menurut Dacie, kelainan yang timbul akibat gangguan metabolisme karbohidrat dalam eritrosit tadi dapat digolongkan dalam 2 jenis (Githens & Hathaway dalam Kempe, 1976). Jenis pertama ditandai dengan fragilitas sel yang normal dan tes autohemolisa normal sampai sedikit naik yang dapat dikoreksi sebagian dengan glukosa dan ATP. Jenis yang kedua ditandai dengan fragilitas sel yang normal atau sedikit naik dan tes autohemolisa sangat meningkat yang sedikit dikoreksi dengan glukosa, tapi dapat dikoreksi sempurna dengan ATP.

Sekalipun klinis masih sangat jarang dijumpai, dengan adanya suatu pengertian di atas bahwa gangguan metabolisme karbohidrat dapat menerangkan kemungkinan penyebab icterus, maka paling tidak hal ini merupakan suatu alternatif yang perlu diperhatikan. Tambahan pula karena sampai sekarang masih banyak masalah medik yang belum terpecahkan, maka pengertian tentang proses-proses metabolik khususnya dalam eritrosit akan banyak memberi bantuan.

KESIMPULAN

Di samping penyebab yang sudah jelas diketahui, masih banyak penyebab icterus neonatorum yang belum diketahui. Sekalipun jarang, gangguan metabolisme karbohidrat dalam eritrosit merupakan salah satu di antara

TABLE 2. — Enzyme deficiencies of the Embden-Meyerhof pathway¹⁾

Enzyme	Mode of Inheritance	Other Tissues Involved	Enzyme Kinetics	Unusual Features	References
Hexokinase	Autosomal recessive	None	Normal and abnormal	Enzyme activity must be compared to red cells of similar young age	Valentine <i>et al.</i> (1967) Keith (1969) Necheles (1970)
Glucose-phosphate isomerase	Autosomal recessive	Leukocytes	Normal	Spiculated microsphe- rocytes and increased osmotic fragility may be observed	Baughan <i>et al.</i> (1968) Paglia <i>et al.</i> (1969) Oski <i>et al.</i> (1971)
Phosphofructokinase	Autosomal recessive Sex-linked?	Muscle	Normal and abnormal	Hemolysis may be mild Glycogen accumulation in muscle may occur	Tarui <i>et al.</i> (1969) Waterbury <i>et al.</i> (1969)
Glyceraldehyde 3-phosphate-dehydrogenase	Autosomal recessive?	None	Normal	Hemolysis aggravated by ingestion of oxidant compounds	Oski & Whaun (1969)
Triose-phosphate isomerase	Autosomal recessive	Leukocytes, muscle, serum, spinal fluid	Normal	Progressive neuromus- cular disorder, sudden death in early life	Schneider <i>et al.</i> (1968)
2,6 diphosphogly- cerate mutase	Autosomal recessive Autosomal dominant?	None	Unknown	Severe hemolytic an- emia in infancy in one patient	Bowdler <i>et al.</i> (1964) Lohr <i>et al.</i> (1969) Schroter (1968)
Phosphoglycerate kinase	Sex-linked Uncertain	Leukocytes	Unknown	May be associated with mental retardation	Kraus <i>et al.</i> (1968) Valentine <i>et al.</i> (1969)
Pyruvate kinase	Autosomal recessive	Liver	Normal and abnormal	Marked clonical vari- ability splenectomy be- neficial	Tanaka & Valentine (1968)

1) Oski & Naiman (1972)

TABLE 3. — Abnormalities of the pentose phosphate pathway and disorders of glutathione metabolism¹⁾

Enzyme	Mode of Inheritance	Other Tissues Involved	Enzyme Kinetics	Unusual Features	References
Glucose-6-phosphate dehydrogenase	Sex linked	WBC's lens platelet, liver adrenal	Multiple variants	Defects responsible for both drug induced and congenital hemolytic anemias	Bentier (1969)
6-phosphogluconate dehydrogenase	Autosomal recessive and also Unknown	Unknown	Normal and abnormal	Some patients have no hematologic abnormality	Lausecker <i>et al.</i> (1963)
Glutathione reductase	Uncertain	White cells in some patients	Normal and abnormal	Not always associated with a hemolytic anemia	Carson <i>et al.</i> (1966)
Glutathione peroxidase	Autosomal recessive	Uncertain	Unknown	May be responsible for some drug induced hemolytic anemia	Necheles <i>et al.</i> (1968)
Glutathione synthetase	Autosomal recessive	Unknown	Normal	Not always associated with a hemolytic anemia	Boivin <i>et al.</i> (1966)
γ Glutamyl-cysteine synthetase	Autosomal recessive	Unknown	Unknown	Glutathione levels 5% of normal	Komrad <i>et al.</i> (1971)

1) Oski & Naiman (1972)

penyebab yang mungkin bertanggung jawab dalam timbulnya icterus neonatorum. Pada keadaan ini terjadi perusakan eritrosit yang berlebihan, sehingga menaikkan kadar bilirubin dalam darah. Keadaan ini berbeda dengan keadaan hemolitik lain, karena perusakan eritrosit di sini disebabkan karena defisiensi enzima dengan akibat kurangnya produksi bahan-bahan yang diperlukan untuk mempertahankan keutuhan eritrosit.

Pengertian mengenai proses-proses metabolik, khususnya dalam eritrosit, dapat membantu memecahkan kemungkinan penyebab icterus dan mungkin pula masalah medik lain yang masih belum jelas.

KEPUSTAKAAN

- Bischof, C. 1964 Overall red cell metabolism, dalam G. Bischof & D. M. Surgenor (eds): *The Red Blood Cell; A Comprehensive Treatise*, p. 161. Academic Press Inc., New York.
- Brower, C. J. et al. 1970 Studies of red cell glycolysis and interactions with carbon monoxide, smoking and altitude. *Proc. First Int. Conf. Red Cell Metabolism and Function*, pp. 95-114, Plenum Press, New York.
- Eston, J. W., et al. 1972 Catalase activity and red cell metabolism. *Proc. 2nd Int. Conf. Red Cell Metabolism and Function*, pp. 121-31, Plenum Press, New York.
- Harris, J. W., & Kellermeyer, R. W. 1970 *The Red Cell*, rev. ed. Harvard University Press, Cambridge, Mass.
- Kempe, G.H., et al. 1976 *Current Pediatric Diagnosis & Treatment*, 4th ed. Lange Medical Publications, Los Altos, California.
- Orten, J. M., & Neuhaus, O. W. 1970 *Biochemistry*, 8th ed. C.V. Mosby Co., St. Louis.
- Oski, F. A. 1967 Red Cell Metabolism in the premature infant. II. The pentose phosphate pathway. *Pediatrics*, 39(5):689-95.
- _____, & Naiman, J. L. 1972 *Hematologic Problems in the Newborn*, 2nd ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- _____, & Smith, C. 1968 Red Cell metabolism in the premature infant. III. Apparant inappropriate glucose consumption for cell age. *Pediatrics* 41(2):473-82.
- Rapoport, S. 1968 Regulation of metabolism in red cells. *Proc. 11th Congr. Int. Soc. Blood Transf., Bibl. Haemat.* 29, part 1, pp. 133-45, Karger, Basel.
-