



**PERBANDINGAN KADAR BILIRUBIN NEONATUS
DENGAN DAN TANPA DEFISIENSI *GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE*,
INFEKSI DAN TIDAK INFEKSI**

TESIS

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat S-2
Program Pendidikan Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik
dan Gelar Dokter Spesialis Anak**

Satrio Wibowo

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -I
ILMU KESEHATAN ANAK
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2007



**PERBANDINGAN KADAR BILIRUBIN NEONATUS
DENGAN DAN TANPA DEFISIENSI *GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE*,
INFEKSI DAN TIDAK INFEKSI**

TESIS

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat S-2
Program Pendidikan Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik
dan Gelar Dokter Spesialis Anak**

Satrio Wibowo

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -I
ILMU KESEHATAN ANAK
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2007

LEMBAR PENGESAHAN

Tesis

**PERBANDINGAN KADAR BILIRUBIN NEONATUS
DENGAN DAN TANPA DEFISIENSI *GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE*,
INFEKSI DAN TIDAK INFEKSI**

Disusun oleh :

Satrio Wibowo

G4A002074

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

Dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K)

NIP. 130 354 868

Prof. DR. Dr. Ag. Soemantri, SpA(K), SSi(stat)

NIP.130 237 480

**Ketua Program Studi
Ilmu Kesehatan Anak**

**Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik**

Dr. Alifiani Hikmah P. SpA(K)

NIP. 140 214 483

Prof. dr. H. Soebowo, SpPA(K)

NIP. 130 352 549

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Februari 2007

Penulis

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Satrio Wibowo
Tempat / Tgl. Lahir : Malang, 6 Mei 1977
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki
NIP : -

B. Riwayat Pendidikan:

1. SDK Cor Jesu Malang : Lulus tahun 1989
2. SMP Negeri 3 Malang : Lulus tahun 1992
3. SMA Negeri 3 Malang : Lulus tahun 1995
4. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya : Lulus tahun 2001
5. PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak UNDIP : (2002 – sekarang)
6. Magister Ilmu Biomedik UNDIP : (2002 – sekarang)

C. Riwayat Pekerjaan

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua.
Ayah : dr. N. Budi Santoso, SpA(K)
Ibu : R.A. Sutjiati
2. Nama Istri : Rus Savitri Awalia, SE Ak.
3. Nama Anak : 1. Raditya Arviandana
2. Radinka Khaalisha Arviazura

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah s.w.t., karena hanya berkat rahmat dan hidayah-Nyalah penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **“Perbandingan Kadar Bilirubin Neonatus Dengan dan Tanpa Defisiensi *Glucose-6-Phosphate Dehidrogenase*, Infeksi Dan Tidak Infeksi”**. Tesis ini diajukan sebagai salah satu persyaratan untuk meraih derajat S-2 Pada Program Pendidikan Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik dan Gelar Spesialis Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Defisiensi enzim G6PD merupakan penyakit gangguan enzim paling sering pada manusia. Penyakit ini mengenai sekitar 400 juta manusia di seluruh dunia. Salah satu manifestasi G6PD pada neonatus adalah terjadinya hiperbilirubinemia. Di Indonesia data mengenai penyakit ini belum tercatat dengan baik, termasuk juga prevalensinya pada bayi. Penulis berharap agar tesis ini dapat memberikan sumbangsih pada upaya memperbanyak pustaka mengenai defisiensi G6PD.

Pada kesempatan ini penulis ucapkan terima kasih kepada Rektor Universitas Diponegoro; Prof. DR. Dr. Susilo Wibowo, MSc, SpAnd, mantan Rektor Universitas Diponegoro; Prof. Ir. Eko Budiharjo, MSc., Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; Dr. Suyoto, SpKK, mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; Dr. Anggoro D. B. Sachro, SpA(K), DTM&H dan Prof. Dr. Kabul Rachman, SpKK, Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro; Prof. DR. Dr. Suharyo Hadiseputro, SpPD dan Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik; Prof. Dr. H. Soebowo, SpPA(K) atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk

mengikuti Program Pendidikan Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kesehatan Anak di Universitas Diponegoro.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada Dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpAK selaku mantan Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak/SMF Kesehatan Anak RS. Dr. Kariadi Semarang sekaligus pembimbing penulisan tesis ini, juga kepada pembimbing kedua, Prof. DR. Dr. Ag. Soemantri, SSi, SpAK, atas segala dorongan, kesabaran dan segala masukan pada penulisan proposal ini, kepada ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak/SMF Kesehatan Anak RS. Dr. Kariadi Semarang, Dr. Budi Santoso, SpAK, dan kepada Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang Dr. Alifiani Hikmah P., SpA(K) dan mantan Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang Dr. Hendriani Selina, SpAK, MARS, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat menjalani Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian IKA Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang, serta senantiasa memberikan dorongan, bimbingan dan petunjuk dalam penulisan proposal ini.

Kepada segenap jajaran Direksi dan staff, RS. Dr. Kariadi Semarang penulis ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya atas segala dukungan dan berbagai bantuan fasilitas dari RS. Dr. Kariadi Semarang. Tak lupa pula penulis ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada laboratorium Patologi Klinik RS. Dr. Kariadi Semarang atas bantuannya dalam pemeriksaan laboratorium.

Kepada seluruh teman sejawat peserta PPDS-1, atas kerjasama, saling

membantu dan memotivasi, penulis sampaikan terima kasih. Khususnya kepada rekan-rekan satu angkatan PPDS-1 Juli 2002 dr. Esi, dr. Medy, dr. Fuadi, dr. Frans, dr.Lilia dan dr. Sandra atas segala bantuan dan kerjasama yang baik. Kepada rekan-rekan perawat / TU / karyawan / karyawan Bagian IKA penulis sampaikan terima kasih atas kerjasama dan bantuannya.

Untuk istriku tercinta Rus Savitri Awalia, dan anak-anakku tersayang, Adit dan Adin, terima kasih yang tidak terhingga untukmu semua atas segala keikhlasan, kesabaran, pengertian, dorongan semangat, curahan kasih sayang dan doa tulusnya untukku sehingga penelitian ini selesai. Kepada kedua orangtuaku, kakak dan adik tercinta, penulis ucapkan terima kasih tiada terhingga atas bantuan moril materil, perhatian, dukungan, nasehat dan doa tulusnya.

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah mendukung dan membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini. Semoga Allah swt membalas segala kebaikan dan dukungannya. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran guna perbaikan tesis ini. Demikian kata pengantar dari penulis. Mohon maaf sebesar-besarnya bila ada kesalahan atau kekurangan penulis. Semoga Allah swt. senantiasa meridhoi segala usaha kita. Amin.

Semarang, Februari 2007

DAFTAR ISI

	HALAMAN
Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Pernyataan	iii
Riwayat Hidup	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel	xii
Daftar Gambar	xiii
Abstrak	xiv
<i>Abstract</i>	xv

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.2.1 Masalah Umum	5
1.2.2 Masalah Khusus	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan Umum	6

1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	7

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bilirubin Pada Neonatus	9
2.1.1 Metabolisme Bilirubin	9
2.1.2 Penyebab Peningkatan Kadar Bilirubin	12
2.1.3 Dampak Hiperbilirubinemia	14
2.2 Defisiensi G6PD	15
2.2.1 Definisi	15
2.2.2 Epidemiologi	16
2.2.3 Biokimia Molekuler dan Metabolisme Fisiologis Enzim <i>G6PD</i>	16
2.2.4 Peranan Enzim G6PD Pada Sel Darah Merah	19
2.2.5 Manifestasi Klinis dan Laboratoris	22
2.2.5.1 Manifestasi Klinis	22
2.2.5.2 Gambaran Laboratoris	23
2.2.6 Bahan-bahan Kimia Eksogen Yang Dapat Berperan Sebagai Pencetus Terjadinya Hiperbilirubinemia	24
2.3 Infeksi Pada Neonatus	26
2.3.1 Patofisiologi	26
2.3.2 Transmisi	29

2.3.3	Diagnosis Infeksi Neonatus	30
2.3.3.1	Manifestasi Klinik	30
2.3.2.2	Laboratoris	31
2.4	Kerangka Teori	32
2.5	Kerangka Konsep	33
2.6	Hipotesis	33

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1	Desain Penelitian	34
3.2	Alur Penelitian	34
3.3	Variabel Penelitian	35
3.4	Definisi Operasional	35
3.5	Populasi dan Sampel	36
3.6	Subyek Penelitian	37
3.7	Pengumpulan Data (<i>Sampling</i>)	37
3.8	Analisis Data	39
3.9	Etika Penelitian	40
3.10	Tempat dan Waktu Penelitian	41

BAB 4. HASIL PENELITIAN

BAB 5. PEMBAHASAN

BAB 6. SIMPULAN DAN SARAN	60
DAFTAR PUSTAKA	62

DAFTAR LAMPIRAN

1. *Ethical Clearance*
2. Surat Persetujuan Penelitian
3. Lembar Kuesioner Data Neonatus
4. Teknik Pemeriksaan Enzim G6PD
5. Prosedur Pemeriksaan Bilirubin
6. Hasil Analisis Data

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Bahan-bahan yang dilaporkan pernah menginduksi terjadinya anemia hemolitik pada subyek dengan defisiensi G6PD	25
Tabel 2. Karakteristik Data Hasil Penelitian	42
Tabel 3. Distribusi Neonatus Berdasarkan Jenis Bakteri	46
Tabel 4. Karakteristik bayi berdasarkan ada atau tidaknya defisiensi	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Alur Metabolisme Pemecahan Heme dan Pembentukan Bilirubin.....	11
Gambar 2. Peranan Enzim G6PD Dalam Sel Darah merah	21
Gambar 3. Distribusi Neonatus Berdasarkan Jenis Kelamin	44
Gambar 4. Distribusi Neonatus Berdasarkan Berat Lahir	44
Gambar 5. Distribusi Neonatus Berdasarkan Umur Kehamilan	45
Gambar 6. Distribusi Neonatus Berdasarkan Penyakit Kehamilan	45
Gambar 7. Distribusi Neonatus Berdasarkan Macam Persalinan	45
Gambar 8. Distribusi Neonatus Berdasarkan Derajat Asfiksia	45
Gambar 9. Distribusi Neonatus Berdasarkan Hasil Tes G6PD	46
Gambar 10. Distribusi Neonatus Berdasarkan Hasil Kultur	46
Gambar 11. Prosentase Jenis Bakteri dari Hasil Kultur	47
Gambar 12. Grafik perbedaan rerata kadar bilirubin total neonatus dengan defisiensi enzim G6PD dibandingkan neonatus dengan enzim G6PD yang normal	49
Gambar 13. Grafik perbedaan rerata kadar bilirubin indirek neonatus dengan defisiensi enzim G6PD dibandingkan neonatus dengan enzim G6PD yang normal	50
Gambar 14. Grafik perbedaan rerata kadar bilirubin total pada keempat kelompok penelitian	51
Gambar 15. Grafik perbedaan rerata kadar bilirubin indirek pada keempat kelompok penelitian	52

**PERBANDINGAN KADAR BILIRUBIN NEONATUS
DENGAN DAN TANPA DEFISIENSI *GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE*
INFEKSI DAN TIDAK INFEKSI**

Satrio Wibowo*, Kamilah Budhi Rahardjani*, Ag. Soemantri*

***Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
RS Dr. Kariadi - Semarang**

ABSTRAK

Latar Belakang : Hiperbilirubinemia merupakan salah satu masalah tersering pada neonatus. Hiperbilirubinemia dapat menyebabkan kerusakan sel-sel otak. Defisiensi enzim G6PD merupakan salah satu faktor risiko terjadinya hiperbilirubinemia pada neonatus dan merupakan penyebab tersering ikterus dan anemia hemolitik akut di Asia Tenggara. Infeksi merupakan salah satu pencetus terjadinya hemolisis pada neonatus dengan defisiensi G6PD.

Tujuan Umum : Mengetahui perbedaan kadar bilirubin antara neonatus dengan dan tanpa defisiensi G6PD, infeksi dan tidak infeksi

Metode : Sebanyak 101 bayi di PBRT RS Dr. Kariadi Semarang diikutsertakan dalam penelitian belah lintang sejak Januari hingga Juni 2006. Subyek penelitian dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu : (1) neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi, (2) neonatus defisiensi G6PD tanpa infeksi, (3) neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi, dan (4) neonatus G6PD normal tanpa infeksi. Perbedaan rerata antar kelompok diuji dengan *mann-whitney u test* dan *kruskall-wallis*, dengan menggunakan SPSS versi 13.

Hasil Penelitian : Sebanyak 15,8% neonatus mengalami defisiensi G6PD dan 38,6% infeksi. Tidak terdapat perbedaan rerata kadar bilirubin total pada kelompok neonatus dengan defisiensi G6PD ($15,78 \pm 7,01$ mg/dl) dan G6PD normal ($12,94 \pm 6,71$ mg/dl), $p=0.11$. Kadar bilirubin pada kelompok 1 (21.21 mg/dl ± 6.84 mg/dl) lebih tinggi dibanding ketiga kelompok yang lain, yaitu: kelompok 2 (11.53 ± 3.53 mg/dl), $p=0.002$, kelompok 3 (14.56 ± 7.49 mg/dl), $p=0.002$, dan kelompok 4 (11.62 ± 5.9 mg/dl), $p= 0.000$.

Simpulan : Tidak terdapat perbedaan kadar bilirubin neonatus dengan defisiensi G6PD dan G6PD normal. Infeksi pada neonatus dengan defisiensi G6PD meningkatkan kadar bilirubin secara bermakna.

Kata kunci : *bilirubin, defisiensi G6PD, infeksi, neonatus*

The Comparison of Bilirubin Level of the Newborn, With and Without Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency, With and Without Infection

Satrio Wibowo*, Kamilah Budhi Rahardjani*, Ag. Soemantri*

*Department of Child Health Medical Faculty – Diponegoro University /
Dr. Kariadi Hospital Semarang

ABSTRACT

Background : Hyperbilirubinemia is one of the most common problem in newborn and can lead to neural defect. G6PD deficiency is one of the risk factor causing hyperbilirubinemia. It is the most common cause of jaundice and acute hemolytic anemia in South-East Asia. Infection could act as a trigger of hemolysis in G6PD deficient newborn.

Objective : To compare bilirubin level between G6PD deficient and normal neonate, exposed or not exposed by bacterial infection.

Methods : One hundred and one neonate at the High Risk Neonate Ward in Dr. Kariadi Hospital Semarang have been enrolled in this cross sectional study since January to June 2006. In this study, the subject were divided into 4 groups: (1) G6PD deficient neonate with infection, (2) G6PD deficient neonate without infection, (3) normal neonate with infection, and (4) normal neonate without infection. Variables were compared by using *mann-whitney u test* or *kruskal wallis* with SPSS 13.00.

Result : Sixteen (15,8%) neonate were G6PD deficient and 39 (38,6%) neonate were infected. There were no significant difference between bilirubin level of G6PD-deficient newborn and the normal one ($15,78 \pm 7,01$ mg/dl vs $12,94 \pm 6,71$ mg/dl, $p=0.11$). However, the level of bilirubin in G6PD deficient neonate with infection were significantly higher (21.21 ± 6.84 mg/dl) than three other groups. Group 2; 11.53 ± 3.53 mg/dl, $p = 0.002$, group 3; 14.56 ± 7.49 mg/dl, $p = 0.002$, and group 4; 11.62 ± 5.9 mg/dl, $p= 0.000$).

Conclusion : There were no difference in bilirubin level between G6PD deficient neonate and the normal one. Infection in G6PD deficient neonate will increase the bilirubin level.

Keyword : *bilirubin, G6PD deficiency, infection, neonate*

BAB 1

PENDAHULUAN

1. 1 Latar Belakang

Bilirubin merupakan produk utama pemecahan sel darah merah oleh sistem retikuloendotelial^{1,2}. Kadar bilirubin serum normal pada bayi baru lahir < 2 mg/dl. Pada konsentrasi > 5 mg/dl bilirubin akan tampak secara klinis berupa pewarnaan kuning pada kulit dan membran mukosa yang disebut ikterus^{1,3}.

Peningkatan kadar bilirubin merupakan salah satu masalah tersering pada bayi baru lahir dan pada umumnya merupakan suatu keadaan transisi normal atau fisiologis yang lazim terjadi pada 60-70% bayi aterm dan pada hampir semua bayi preterm^{1,4}. Pada kebanyakan kasus, kadar bilirubin yang menyebabkan ikterus tidak berbahaya dan tidak memerlukan pengobatan, namun demikian pada beberapa kasus hiperbilirubinemia tersebut dapat berhubungan dengan beberapa penyakit, seperti : penyakit hemolitik, kelainan metabolik dan endokrin, kelainan hati, infeksi^{4,5}.

Bilirubin hasil pemecahan heme disebut bilirubin indirek, yang pada keadaan fisiologis kadarnya < 10 mg/dl¹. Pada kadar > 20 mg/dl, bilirubin dapat menembus sawar darah otak (*blood brain barrier*) dan bersifat toksik terhadap sel-sel otak⁴. Hiperbilirubinemia berat dapat menekan konsumsi O₂ dan menekan oksidasi fosforilasi menyebabkan kerusakan sel-sel otak menetap, berakibat disfungsi neuronal, ensefalopati dan dikenal sebagai *kern icterus*^{4,6,7}.

Bayi-bayi dengan keadaan tersebut berisiko mengalami kematian atau kecacatan di kemudian hari ^{4,6}.

Beberapa faktor risiko terjadinya hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir antara lain : inkompatibilitas golongan darah, prematuritas, infeksi, trauma, sefal hematoma dan kelainan atau penyakit tertentu yang menyebabkan abnormalitas sel darah merah atau defek biokimia sel darah merah ⁴, antara lain yang tersering adalah defisiensi *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase* (G6PD) ⁸.

Defisiensi G6PD merupakan suatu kelainan enzim tersering pada manusia, yang terkait kromosom sex (*x-linked*). Kelainan dasar biokimia defisiensi G6PD disebabkan mutasi pada gen G6PD. Enzim G6PD merupakan enzim pertama jalur pentosa fosfat, yang mengubah *glucose-6-phosphate* menjadi *6-fosfo-gluconat* pada proses glikolisis. Perubahan ini menghasilkan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH), yang akan mereduksi glutathion teroksidasi (GSSG) menjadi glutathion tereduksi (GSH). GSH berfungsi sebagai pemecah peroksida dan oksidan radikal H₂O₂ ^{10,11,12}.

Peranan enzim G6PD dalam mempertahankan keutuhan sel darah merah serta menghindarkan kejadian hemolitik, terletak pada fungsinya dalam jalur pentosa fosfat ¹³. Sel darah merah membutuhkan suplai energi secara terus menerus untuk mempertahankan bentuk, volume, kelenturan dan menjaga keseimbangan potensial membran melalui regulasi pompa natrium-kalium. Fungsi enzim G6PD adalah menyediakan NADPH yang diperlukan untuk membentuk kembali GSH, yang berfungsi menjaga keutuhan sel darah merah

sekaligus mencegah hemolitik^{10,12-16}. Umumnya defisiensi G6PD tidak bergejala. Hemolisis terjadi bila penderita terpapar bahan eksogen yang potensial menimbulkan kerusakan oksidatif, yaitu : obat-obatan, bahan kimia, infeksi dan kacang fava¹⁰⁻¹³.

Defisiensi G6PD terkait kromosom x, dimana pada umumnya hanya manifes pada laki-laki¹³. Defisiensi G6PD sangat polimorfik dan memiliki banyak varian, dilaporkan lebih 300 varian telah diketemukan pada manusia¹⁰. Diperkirakan sekitar \pm 400 juta manusia di seluruh dunia menderita kelainan/defisiensi enzim ini^{12,14,16}. Frekuensi tertinggi didapatkan pada daerah tropis dan menjadi penyebab tersering kejadian ikterus dan anemia hemolitik akut di kawasan Asia Tenggara^{12,14,17}. Di Indonesia insidennya diperkirakan sebesar 1-14%^{17,18}. Penelitian Soemantri menyebutkan bahwa prevalensi defisiensi G6PD di Jawa Tengah sebesar 15%¹⁹. Penelitian Suhartati dkk di pulau-pulau kecil yang terisolir di Indonesia bagian Timur (pulau Babar, Tanimbar, Kur dan Romang di Propinsi Maluku), menyebutkan bahwa insiden defisiensi G6PD adalah 1,6 - 6,7%²⁰.

Saat ini angka kelahiran bayi di Indonesia diperkirakan mencapai 4,6 juta jiwa per tahun, dengan angka kematian bayi (*Infant Mortality Rate*) sebesar 48/1000 kelahiran hidup²¹. Kejadian infeksi pada bayi baru lahir di negara maju berkisar antara 1-10/1000 kelahiran hidup, dengan angka kematian akibat infeksi sebesar 13%^{21,22}. Di RS. Dr. Kariadi Semarang angka kejadian infeksi pada neonatus pada tahun 2004 adalah sebesar 33,1%²⁴. Berdasarkan laporan Survey

Kesehatan Rumah Tangga tahun 2002, infeksi menjadi penyebab kematian terbanyak (42%) pada bayi baru lahir di Indonesia²⁵. Secara teori, infeksi pada neonatus dapat menyebabkan terjadinya hemolisis yang pada akhirnya dapat meningkatkan kadar bilirubin. Namun demikian, hubungan antara infeksi bakteri dengan hiperbiliubinemia pada neonatus pada kepustakaan masih sulit dijumpai.

Mengingat besarnya angka kelahiran bayi, insiden defisiensi G6PD, serta tingginya angka kejadian infeksi di Indonesia yang berdampak terjadinya hiperbilirubinemia, maka individu dengan defisiensi G6PD perlu mendapat perhatian. Penelitian mengenai defisiensi enzim G6PD pada manusia telah banyak dikerjakan di berbagai pusat pendidikan dan pelayanan kesehatan di berbagai belahan dunia, namun, pembahasannya lebih banyak diarahkan pada mekanisme terjadinya hemolisis dan faktor-faktor pencetus terjadinya hemolisis sel darah merah.. Sebagian besar subjek penelitian individu dengan defisiensi G6PD adalah orang dewasa, penelitian yang dilakukan pada neonatus berdasar penelusuran pustaka sulit dijumpai. Neonatus merupakan individu yang berada dalam masa transisi dari kehidupan intra uterin ke kehidupan ekstra uterin, dimana imunitasnya masih rendah, sehingga rentan terhadap infeksi dan peningkatan kadar bilirubin, terlebih lagi bila disertai dengan defisiensi G6PD. Hal-hal tersebut di atas menjadi latar belakang penulis untuk memilih topik penelitian mengenai perbandingan kadar bilirubin antara neonatus dengan defisiensi enzim G6PD dengan neonatus normal, yang mengalami infeksi dan tidak mengalami infeksi.

1. 2 Rumusan Masalah

1.2.1 Masalah Umum

Adakah perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus dengan defisiensi G6PD dengan neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi maupun tidak mengalami infeksi

1.2.2 Masalah Khusus

1. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus defisiensi G6PD dengan neonatus G6PD normal ?
2. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi dengan neonatus defisiensi G6PD yang tidak mengalami infeksi ?
3. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi dengan neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi?
4. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi bakteri dengan neonatus G6PD normal yang tidak mengalami infeksi?

1. 3 Tujuan Penelitian

1. 3. 1 Tujuan Umum

Mengetahui dan membuktikan perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus dengan defisiensi G6PD yang mengalami infeksi dengan : (1) neonatus defisiensi G6PD yang tidak mengalami infeksi, (2) neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi, dan (3) neonatus G6PD normal yang tidak mengalami infeksi.

1. 3. 2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui dan menganalisis perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus defisiensi G6PD dengan neonatus G6PD normal
2. Mengetahui dan menganalisis perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi dengan neonatus defisiensi G6PD yang tidak mengalami infeksi
3. Mengetahui dan menganalisis perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi dengan neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi
4. Mengetahui dan menganalisis perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi bakteri dengan neonatus G6PD normal yang tidak mengalami infeksi

1. 4 Manfaat Penelitian

1. Pendidikan

Sebagai tambahan pustaka dan pengetahuan, khususnya mengenai defisiensi G6PD dalam kaitannya dengan hiperbilirubinemia pada neonatus

2. Penelitian

Diketuinya perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi dengan yang tidak mengalami infeksi dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya, utamanya mengenai pencegahan infeksi dan terjadinya kern ikterus, penelusuran faktor pencetus hemolisis lain dan penelitian-penelitian lain mengenai terapi, prognosis dan pencegahan komplikasi pada neonatus dengan defisiensi G6PD.

3. Pelayanan Kesehatan

Sebagai salah satu upaya meningkatkan mutu pelayanan kesehatan melalui pencegahan terhadap paparan faktor risiko, karena dengan adanya program KB yang membatasi jumlah kelahiran dalam satu keluarga, dua anak yang dilahirkan dalam keluarga tersebut harus memiliki kualitas yang optimal serta dapat tumbuh dan berkembang sesuai dengan potensi genetik.

Pencegahan terhadap paparan faktor risiko sejak dini, dalam hal ini melalui uji tapis defisiensi enzim G6PD dan pencegahan infeksi, akan dapat menurunkan peluang terjadinya hemolisis dan hiperbilirubinemia, yang pada akhirnya akan berperan terhadap upaya peningkatan kualitas hidup individu sejak masa awal perkembangan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bilirubin pada Neonatus

Bayi baru lahir memproduksi bilirubin sebanyak 6 - 8 mg/kgBB perhari, dua kali individu dewasa (per kilogram berat badan)⁴. Peningkatan serum bilirubin dapat bersifat fisiologis atau patologis. Disebut hiperbilirubinemia, dimana pada neonatus yang dominan adalah bilirubin indirek, bila kadarnya >

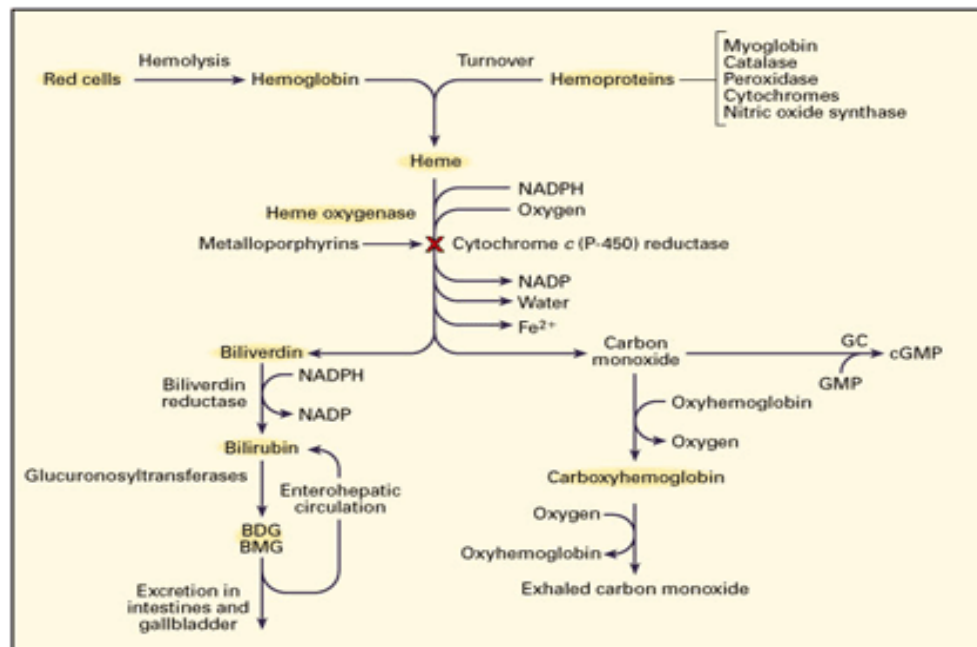
10 mg/dl, yang dapat menyebabkan terjadinya kern icterus dan berakibat kerusakan neurologis menetap atau bahkan kematian^{2,4,6}.

Ikterus adalah suatu gambaran klinis berupa pewarnaan kuning pada kulit, sklera atau jaringan lain yang terlihat, karena adanya deposisi produk akhir pemecahan atau katabolisme heme yaitu bilirubin^{4,7}. Ikterus lebih mengacu pada gambaran klinis berupa pewarnaan kuning pada kulit, sedangkan hiperbilirubinemia lebih mengacu pada gambaran kadar bilirubin serum total. Ikterus akan tampak pada kadar bilirubin serum total > 5 mg/dl^{1,4}

2.1.1 Metabolisme Bilirubin

Reaksi kimia dan enzimatis yang terjadi pada metabolisme pemecahan heme dan pembentukan bilirubin sangat kompleks. Mula-mula heme dilepaskan dari hemoglobin sel darah merah yang mengalami hemolisis di sel-sel retikuloendotelial dan dari hemoprotein lain, seperti mioglobin, katalase, peroksidase, sitokrom dan nitrit oksida sintase, yang terdapat pada berbagai organ dan jaringan. Selanjutnya, globin akan diuraikan menjadi unsur-unsur asam amino pembentuk semula untuk digunakan kembali, zat besi dari heme akan memasuki depot zat besi yang juga untuk pemakaian kembali, sedangkan heme akan dikatabolisme melalui serangkaian proses enzimatik. Bagian porfirin tanpa besi pada heme juga diuraikan, terutama di dalam sel-sel retikuloendotelial pada hati, limpa dan sumsum tulang^{2,16}.

Heme yang dilepaskan dari hemoglobin akan didegradasi oleh suatu proses enzimatik di dalam fraksi mikrosom sel retikuloendotelial. Proses ini dikatalisir oleh enzim heme oksigenase, yaitu enzim pertama dan enzim pembatas-kecepatan (a *rate-limiting enzyme*) yang bekerja dalam suatu reaksi dua tahap dengan melibatkan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) dan oksigen. Sebagaimana dilukiskan dalam gambar 1, heme akan direduksi oleh NADPH, dan oksigen ditambahkan pada jembatan α -metenil antara pirol I dan II porfirin. Dengan penambahan lebih banyak oksigen, ion feri (Fe^{+++}) dilepaskan, kemudian dihasilkan karbon monoksida dan biliverdin IX- α dengan jumlah ekuimolar dari pemecahan cincin tetrapirrol. Metalloporfirin, yaitu analog heme sintetis, dapat secara kompetitif menghambat aktivitas heme oksigenase (ditunjukkan oleh tanda X pada gambar) ^{2,6}.



Gambar 1. Alur Metabolisme Pemecahan Heme dan Pembentukan Bilirubin ⁶

Sumber : Denery PA, et al. Neonatal Hyperbilirubinemia, New Eng Med Journal ⁶

Karbon monoksida mengaktivasi GC (*guanylyl cyclase*) menghasilkan pembentukan cGMP (*cyclic guanosine monophosphate*). Selain itu dapat menggeser oksigen dari oksidasi hemoglobin atau diekshalasi. Proses ini melepaskan oksigen dan menghasilkan karboksihemoglobin. Selanjutnya karboksihemoglobin dapat bereaksi kembali dengan oksigen, menghasilkan oksidasi hemoglobin dan karbon monoksida yang diekshalasi. Jadi rangkaian reaksi ini sebenarnya merupakan reaksi dua arah ⁶.

Biliverdin dari hasil degradasi heme selanjutnya direduksi menjadi bilirubin oleh enzim biliverdin reduktase di dalam sitosol. Bilirubin disebut sebagai bilirubin indirek (*unconjugated bilirubin*), yang terbentuk dalam jaringan perifer akan diikat oleh albumin, diangkut oleh plasma ke dalam hati. Peristiwa metabolisme ini dapat dibagi menjadi tiga proses : (1) pengambilan bilirubin oleh sel parenkim hati, (2) konjugasi bilirubin dalam retikulum endoplasma halus, dan (3) sekresi bilirubin terkonjugasi ke dalam empedu ^{1-3,6}.

2.1.2 Penyebab Peningkatan Kadar Bilirubin

Secara umum penyebab peningkatan kadar bilirubin dapat dibagi menjadi dua, tergantung pada tipe bilirubin yang dominan dalam plasma, yaitu : karena peningkatan kadar bilirubin indirek atau bilirubin direk. Pada bayi,

hiperbilirubinemia didominasi oleh peningkatan kadar bilirubin indirek.

Penyebab terjadinya hiperbilirubinemia pada kelompok ini antara lain ¹⁻³ :

1. Proses Fisiologis

Pada bayi baru lahir, terutama bayi prematur, terjadi peningkatan kadar bilirubin indirek serum selama minggu pertama kehidupan, biasanya pada hari ketiga, dan akan menurun secara spontan. Keadaan ini disebabkan karena :

- i. Pada bayi baru lahir didapatkan : (1) volume sel darah merah tinggi sebagai kompensasi tekanan partial oksigen yang rendah, (2) umur sel darah merah pendek dan (3) peningkatan resirkulasi entero hepatal dari bilirubin
- ii. Kurangnya ambilan (*uptake*) hati sebagai dampak penurunan konsentrasi protein pengikat bilirubin (seperti ligandin)
- iii. Kurangnya konjugasi karena masih rendahnya aktivitas glukoronil transferase

2. Peningkatan Produksi

Peningkatan pemecahan sel darah merah (hemolisis) yang berlebihan berdampak meningkatnya kadar bilirubin terutama bilirubin indirek.

Hemolisis, dapat disebabkan antara lain karena ¹⁻³ :

- i. Inkompatibilitas golongan darah : Rhesus, ABO, dll
- ii. Defek biokimia (enzim) sel darah merah, antara lain : defisiensi G6PD, defisiensi *Pyruvat Kinase*, defisiensi *Hexokinase*

- iii. Abnormalitas struktur (membran) sel darah merah, antara lain :
 - Sferositosis herediter, Elliptositosis herediter, Piknositosis infantil
- iv. Infeksi, antara lain : Bakterial, Viral, dan Protozoal
- 3. kelainan ambilan (*uptake*) oleh hati
- 4. defek/kegagalan konjugasi
 - i. defisiensi kongenital enzim glukoronil transferase (misalnya pada penyakit sindroma Crigler-Najjar dan sindroma Gilbert)
 - ii. Inhibisi enzim glukoronil transferase (misalnya karena pengaruh obat dan sindroma Lucey-Driscoll)
- 5. Sekuestrasi sel darah merah, seperti: sefal hematoma, perdarahan intrakranial, dan perdarahan saluran cerna, akan menyebabkan peningkatan hemolisis dan membebani jalur degradasi bilirubin

2.1.3 Dampak Hiperbilirubinemia

Pada tingkat seluler, bilirubin dapat menghambat enzim mitokondrial dan mengganggu sintesis *deoxyribonucleic acid* (DNA), menginduksi patahnya benang DNA, dan menghambat sintesis dan fosforilasi protein²⁶. Bilirubin mempunyai afinitas terhadap fosfolipid membran, disamping itu menghambat pengambilan tirosin, yaitu suatu penanda transmisi sinaptik²⁷ juga menghambat fungsi kanal ion reseptor N-methyl-d-aspartate²⁸. Hal ini menunjukkan bahwa bilirubin dapat mengganggu sinyal neuroeksitasi sehingga memperlambat

konduksi saraf (khususnya pada saraf auditorik)²⁹. Bilirubin juga dapat menghambat pertukaran elektrolit dan transport air di ginjal³⁰. Karena sifat hidrofobitasnya, hanya bilirubin indirek (bilirubin retensi) yang bisa melewati sawar darah otak untuk masuk ke dalam sistem saraf pusat^{2,4,6}.

Bilirubin indirek merupakan substrat bagi protein membran-plasma yang tergantung ATP (*ATP-dependent plasma membrane rotein*), yaitu P-glikoprotein, pada sawar darah-otak⁶. Kondisi yang merubah permeabilitas sawar darah otak misalnya infeksi, asidosis, hiperoksia, sepsis, prematuritas, dan hiperosmolaritas, dapat mempengaruhi masuknya bilirubin kedalam otak menyebabkan ensefalopati bilirubin yang tak terikat albumin (bilirubin bebas) dalam jumlah kecil juga dapat menembus sawar darah otak^{1,6,7}. Pada keadaan ini dapat timbul disfungsi neuronal, ensefalopati, dimana bayi berisiko mengalami kematian atau sekuele berupa kecacatan perkembangan di kemudian hari^{4,6,7}.

Kern Icterus adalah suatu diagnosis Patologi Anatomi terhadap keadaan ensefalopati bilirubin akibat deposisi bilirubin pada jaringan otak, terjadi kerusakan di ganglia dan nukleus batang otak. *Kernicterus* terjadi pada sejumlah kecil bayi tetapi memiliki mortalitas yang tinggi dan dapat menyebabkan gejala sisa seperti palsy serebral, tuli nada tinggi, paralisis dan displasia dental berdampak pada kualitas hidup^{4,6}. Gambaran klinis kernikterus bervariasi, 15% bayi tidak mempunyai gejala neurologis yang jelas. Penyakit tersebut dapat dibagi menjadi bentuk akut dan bentuk kronis.

2. 2 Defisiensi G6PD

2.2.1 Definisi

Defisiensi G6PD adalah suatu kelainan enzim yang terkait kromosom sex (x-linked), yang diwariskan, dimana aktifitas atau stabilitas enzim G6PD menurun, sehingga menyebabkan pemecahan sel darah merah pada saat seorang individu terpapar oleh bahan eksogen yang potensial menyebabkan kerusakan oksidatif^{12,13,15,21}.

2.2.2 Epidemiologi

Defisiensi G6PD merupakan penyakit defisiensi enzim tersering pada manusia, sekitar 2-3% dari seluruh populasi di dunia diperkirakan sekitar \pm 400 juta manusia di seluruh dunia. Frekuensi tertinggi didapatkan daerah tropis, ditemukan dengan frekuensi yang bervariasi pada berbagai ras Timur tengah, India, Cina, Melayu, Thailand, Filipina dan Melanesia^{14,15,17}.

Defisiensi G6PD menjadi penyebab tersering kejadian ikterus dan anemia hemolitik akut di kawasan Asia Tenggara¹⁴. Di Indonesia insidennya diperkirakan 1-14%^{17,18}, prevalensi defisiensi G6PD di Jawa Tengah sebesar 15%¹⁹, di pulau-pulau kecil yang terisolir di Indonesia bagian Timur (pulau Babar, Tanimbar, Kur dan Romang di Propinsi Maluku), disebutkan bahwa insiden defisiensi G6PD adalah 1,6 - 6,7%²⁰.

2.2.3 Biokimia Molekuler dan Metabolisme Fisiologis Enzim G6PD

Enzim G6PD merupakan polipeptida yang terdiri atas 515 asam amino dengan berat molekul 59,265 kilodalton¹⁵. Enzim G6PD merupakan enzim pertama jalur pentosa phoshat, yang mengubah *glukosa-6-phoshat* menjadi *6-fosfogluconat* pada proses glikosis. Perubahan ini menghasilkan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH), yang akan mereduksi glutation teroksidasi (GSSG) menjadi glutation tereduksi (GSH). GSH berfungsi sebagai pemecah peroksida dan oksidan radikal H₂O₂ (Gambar 1)¹⁰⁻¹⁶.

Dalam keadaan normal peroksida dan radikal bebas dibuang oleh katalase dan *gluthatione peroxidase*, selanjutnya meningkatkan produksi GSSG. GSH dibentuk dari GSSG dengan bantuan enzim *gluthatione reductase* yang keberadaannya tergantung pada NADPH. Pada defisiensi G6PD, pembentukan NADPH berkurang sehingga berpengaruh pada regenerasi GSH dari GSSG, akibatnya mempengaruhi kemampuan untuk menghilangkan peroksida dan radikal bebas^{10,12,14-16}.

Gen G6PD terdiri 13 ekson dan 12 intron yang tersebar pada daerah seluas lebih 100 kb pada ujung terminal lengan panjang kromosom X^{10,12,13}. Defisiensi G6PD terjadi akibat mutasi gen G6PD, suatu penyakit *sex-linked*. Laki-laki hanya mempunyai 1 kromosom X, sehingga jika terjadi mutasi maka defisiensi G6PD akan muncul atau bermanifes. Wanita mempunyai 2 kromosom X, sehingga jika terdapat 1 gen yang abnormal karena mutasi, pasangan atau allele-nya dapat “menutupi” kekurangannya tersebut, sehingga defisiensi G6PD bisa bermanifes namun dapat pula tidak. Defisiensi G6PD meliputi berbagai

mutasi gen G6PD yang berbeda-beda dan tidak bereaksi sama, hal ini menjelaskan mengapa individu defisiensi G6PD menunjukkan reaksi berbeda dengan faktor pencetus yang sama^{10, 12-15}. Gen G6PD yang berlokasi pada kromosom Xq28 dengan panjang 18 Kb, terdiri atas 13 exon merupakan DNA dan 12 intron merupakan sekuen pengganggu, merupakan *sampah* DNA yang tidak berperan dalam fungsi enzim. Fungsi enzim ditentukan oleh sekuens dan ukuran gen G6PD dan mRNA yang menjadi ciri gen. Pemeriksaan PCR (*polymerase chain reaction*) dapat membantu mengidentifikasi adanya mutasi. Saat ini telah diketahui lebih 40 mutasi yang tersebar sepanjang pada seluruh pengkode gen, masing-masing berbeda-beda dan mempunyai ciri khas tersendiri^{10,13,25}. Telah dilaporkan lebih 400 varian G6PD, dengan disertai penampilan klinis dan atau fenotif yang beragam. Varian tersebut dibedakan berdasar aktifitas enzim residual, mobilisasi elektroforetik, afinitas dan analog substrat, stabilisasi terhadap panas dan pH optimum^{10,13}.

WHO membuat klasifikasi berdasarkan varian yang ditemukan di setiap negara, substitusi nukleotid dan substitusi asam amino yaitu^{12, 16} :

Kelas I : Anemia hemolitik non sferositosis (aktifitas residual G6PD, <20).

Merupakan jenis defisiensi enzim G6PD yang jarang ditemukan.

Kelompok ini mempunyai kelainan fungsional yang berat (varian Harilaou). Sel darah merah tidak mampu mempertahankan diri dari oksidan endogen, sehingga terjadi hemolisis kronik. Adanya

pemaparan dengan faktor pencetus akan menyebabkan terjadinya eksaserbasi anemia hemolitik akut.

Kelas II : defisiensi berat (aktifitas residual G6PD, <10).

Kelompok defisiensi enzim G6PD berat (varian G6PD Mediteranian).

Pemaparan dengan faktor pencetus (eksogen) akan menimbulkan hemolisis akut dan proses tersebut akan terus berlanjut selama masih terdapat pemaparan dengan faktor pencetus. Hal ini disebabkan rendahnya aktivitas enzim G6PD baik pada sel darah merah yang tua maupun muda.

Kelas III : defisiensi sedang (aktifitas residual G6PD, 10-60).

Kelompok defisiensi enzim G6PD ringan (varian G6PD A). Pada kelompok ini, hemolisis yang timbul akibat pemaparan dengan faktor pencetus akan berhenti dengan sendirinya walaupun pemaparan masih terus berlanjut. Hal ini disebabkan aktivitas enzim G6PD pada sel darah merah yang muda masih cukup tinggi untuk menahan oksidan, dan hanya sel darah merah yang tua saja yang mengalami hemolisis.

Kelas IV : non defisiensi (aktifitas residual G6PD, 100).

Kelompok yang tidak mengalami gejala-gejala defisiensi G6PD

Kelas V : non defisiensi (aktifitas residual G6PD, >100)

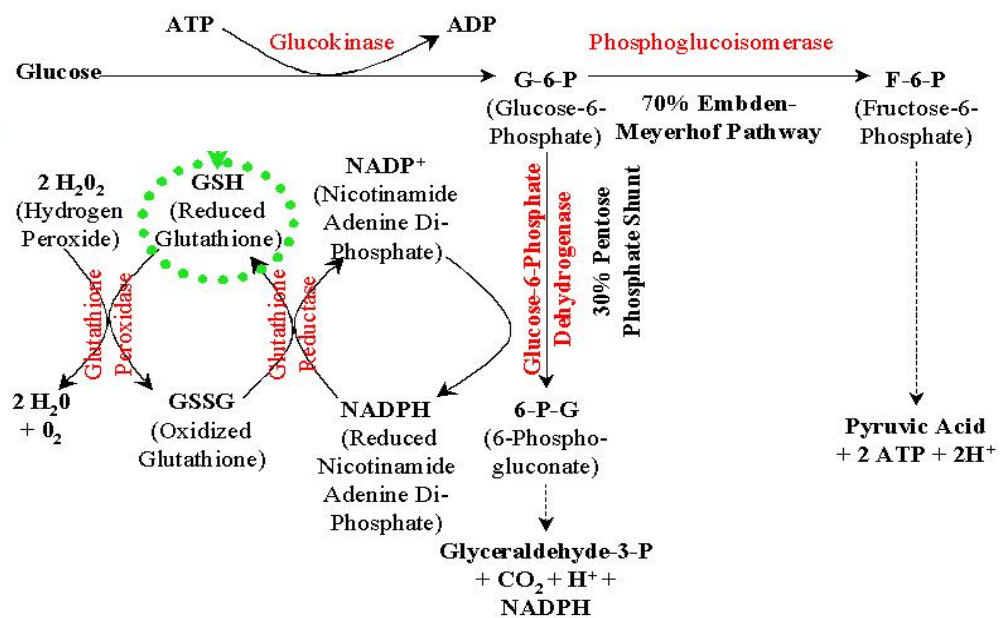
2.2.4 Peranan Enzim G6PD Pada Sel Darah Merah

Sel darah merah membutuhkan suplai energi secara terus menerus untuk mempertahankan bentuk, volume, kelenturan (fleksibilitas), dan regulasi pompa natrium-kaliumnya. Energi ini diperoleh dari glukosa melalui dua jalur metabolisme yaitu, 80% dari proses glikolisis anaerobik (jalur Emden-Meyerhof) dan 20% proses glikolisis aerobik (jalur Pentosa Fosfat) ^{11,16}.

Peran enzim G6PD dalam mempertahankan keutuhan sel darah merah serta menghindarkan kejadian hemolitik, terletak pada fungsinya dalam jalur pentosa fosfat. Di dalam sel darah merah terdapat suatu senyawa glutathion tereduksi (GSH) yang mampu menjaga keutuhan gugus sulfidril (SH) pada hemoglobin dan sel darah merah. Fungsi GSH adalah mempertahankan residu sistein pada hemoglobin dan protein-protein lain pada membran eritrosit agar tetap dalam bentuk tereduksi dan aktif, mempertahankan hemoglobin dalam bentuk fero, mempertahankan struktur normal sel darah merah, serta berperan dalam proses detoksifikasi, dimana GSH merupakan substrat kedua bagi enzim glutathion peroksidase dalam menetralkan hidrogen peroksida yang merupakan suatu oksidan yang berpotensi untuk menimbulkan kerusakan oksidatif pada sel darah merah ¹⁰⁻¹⁶.

Senyawa GSH pada awalnya adalah suatu glutathion bentuk disulfida (glutathion teroksidasi, GSSG) yang direduksi menjadi glutathion bentuk sulfhidril (glutathion tereduksi, GSH). Reduksi GSSG menjadi GSH dilakukan oleh NADPH, pada jalur pentosa fosfat, dimana pada jalur metabolisme ini NADPH

dibentuk bila *glucose-6-phosphate* dioksidasi menjadi *6-fosfogluconat* dengan bantuan enzim G6PD (Gambar 2) ^{10-16,25}. Dari uraian di atas dapat diketahui bahwa fungsi enzim G6PD adalah menyediakan NADPH yang diperlukan untuk membentuk kembali GSH.



Gambar 2. Peranan Enzim G6PD Dalam Sel Darah merah

Pada defisiensi G6PD kadar NADPH berkurang, sehingga adanya paparan terhadap stress oksidan akan mempengaruhi pembentukan ikatan disulfide, mengakibatkan hemoglobin mengalami denaturasi dan membentuk partikel kental (Heinz bodies). Heinz bodies akan berikatan dengan membran sel, menyebabkan perubahan isi, elastisitas, dan permeabilitas sel. Sel darah merah pada kondisi tersebut dikenali sebagai sel darah merah yang rusak dan akan

dihancurkan oleh sistem retikulo-endotelial (lien, hepar dan sumsum tulang) proses hemolitik^{10,12,14,25}. Meskipun gen G6PD terdapat pada semua jaringan tubuh, tetapi efek defisiensi dalam eritrosit pengaruhnya sangat besar karena enzim G6PD diperlukan dalam menghasilkan energi untuk mempertahankan umur eritrosit, membawa oksigen, regulasi transport ion dan air ke dalam dan keluar sel, membantu pembuangan karbondioksida dan proton yang terbentuk pada metabolisme jaringan. Karena tidak ada mitokondria di dalam eritrosit maka oksidasi G6PD hanya bersumber dari NADPH, bila kadar enzim G6PD menurun, eritrosit mengalami kekurangan energi dan perubahan bentuk yang memudahkan mengalami lisis bila ada stres oksidan^{10-16,25}.

2.2.5 Manifestasi Klinis dan Laboratoris

2.2.5.1 Manifestasi Klinis

Pada umumnya, individu dengan defisiensi enzim G6PD yang diturunkan, tidak mengalami hemolisis dan sering tanpa anemia (serta tanpa gejala), namun hal tersebut dapat timbul bila penderita terpapar bahan eksogen yang potensial menimbulkan kerusakan oksidatif. Beberapa penyakit yang diketahui berhubungan dengan defisiensi G6PD adalah : hiperbilirubinemia (*Kern Ikterik*), hemolisis intravaskuler, *favism*, sindroma hepatitis hemolisis, anemia hemolisis kronik^{10,12,14}.

Gejala klinik timbul 1-3 hari setelah terpapar faktor pencetus, berupa anemia hemolitik akut dengan gambaran khas berupa rewel, iritabel/tampak

rewel, letargi, suhu meningkat $> 38^{\circ} \text{C}$, mual, nyeri abdominal, diare, anemia, ikterik dan kelainan pada urine (hemoglobinuria). Pada pemeriksaan fisik didapat keputihan yang bervariasi dan takikardi, lien dan hepar biasanya membesar. Pada kasus berat terjadi syok hipovolemik dan gagal jantung^{12,14,15}.

2.2.5.2 Gambaran Laboratoris

Gambaran laboratorium didapatkan anemia normositik normokromik bervariasi dari ringan sampai berat, gambaran menyolok anisositosis, poikilositosis dan jumlah retikulosit meningkat $> 30\%$. Dengan pewarnaan metil violet tampak *Heinz bodies*. Jumlah lekosit biasanya meningkat dengan dominan granulosit, bilirubin indirek meningkat tetapi enzim hepar dalam batas normal^{12,14,15}.

Anemia hemolitik umumnya dicetuskan oleh paparan berupa obat-obatan (seperti sulfonamide, primakuin, kloramfenikol, kloroquin, asam nalidixat, quinakrin, nitrofurantoin, salisilat, dapson, fenasetin, asitanisid, dan antipirin), diet kacang coklat (*vicia faba*), bahan kimia (Naphthalene), infeksi pneumokokus, hepatitis dan penyakit ketoasidosis, yang pada prinsipnya menyebabkan penurunan kadar glutathione, dimana kadar tersebut sudah rendah akibat defisiensi G6PD itu sendiri. Di daerah endemis malaria di Afrika dan Asia Tenggara hemolisis sering diinduksi pemberian primakuin.^{12,14,15}

Saat ini penunjang diagnostik yang banyak digunakan dalam membantu menegakkan diagnosis defisiensi G6PD adalah tes *Heinz Body* dan tes

stabilitas GSH¹⁰. Uji tapis dapat dilakukan dengan test *methylene-blue* dengan perubahan warna saat reduksi methemoglobin atau dengan fluoresensi NADPH. Tes diagnostik defisiensi G6PD berdasarkan aktifitas enzim dapat dideteksi dengan pemeriksaan laboratorium sederhana. Shirakawa dkk melakukan skrining dengan metode *the formazan-ring/Hirono's methode*¹⁰

2.2.6 Bahan-bahan Kimia Eksogen Yang Dapat Berperan Sebagai Pencetus

Bahan-bahan yang dilaporkan pernah menginduksi terjadinya Anemia Hemolitik pada subyek dengan defisiensi G6PD antara lain (tabel 1):

Tabel 1. Bahan-bahan yang dilaporkan pernah menginduksi terjadinya Anemia Hemolitik pada subyek dengan Defisiensi G6PD¹⁰ :

Agents	Control Studies	Case Repor	Agents	Control Studies	Case Reports
--------	-----------------	------------	--------	-----------------	--------------

		ts			
Antimalarials				Others	
Primaquine (30 mg)	++	++		Chloramphenicol	0 +
Pamaquine (30 mg)	++			Streptomycin IM	0 +
Pentaquine (30 mg)	+			Isoniazid	0 +
Quinacrine (100 mg)	0			p-aminosalicylic acid	0 +
Quinine (2 g)	0	++		Neoarsphenamine	+ +
Chloroquine (300 mg)	0			Nalidixie acid	+ +
Pyrimethamine	0			Vitamin K	0 +
Sulfonamides				(water soluble analogues)	(10 mg) in newborn
Sulfanilamide (3,6 g)	+			Probenecid	0 +
Sulfacetamide	+			Quinidine	+ +
Sulfapyridine (4,0 g)	+			Dimercaprol (BAL)	0 +
Sulfamethoxyipyridaxine	+			Methotrexate	+ +
Sulfeylazosulfapyridine	+			Phenytoin	0 +
Sulfadiazine	0	+		Methylene blue	0 +
Sulfisoxazole (6,0 g)	0	+		Ascorbic acid	0 +
(8,0 g)	+			Naphthalene (moth ball)	+ +
Sulphamethoxazole (40 mg/kg)	0			Trinitrotoluene	+ +
(90 mg/kg)	+++			Fungicide	+++
Sulfones				Fava beans	0+++
Sulfoxone	0			L-depa	0 +
Thiazolsulfone	+			Copils chinensis & Japonicom	+ +
Diaminodip enylsulfone	+			Infections	
Xitrofurans				Viral respiratory Infections	+ +
Nitrofurantoin	+	++		Viral hepatitis	+ +++
Forazolidone	+			Bacterial Pneumonias	+ +
Furaltodone	+			Typhoid	+ +++
Nitrofurazone IM		+		Diabetic Ketosis	
Antipyretics& Analgesies					+ +
Acetysalicylic Acid (4-12 g)	0	+			
Acetanilide	+	+			
Acetophenelidin	0	+			
Aminopyrine	0	+			
Antipyrine	0	+			
Phenylsemicarbazide		+			

2.3 Infeksi Pada Neonatus

Infeksi pada masa neonatus masih menjadi permasalahan di berbagai belahan dunia. Angka kejadian infeksi pada neonatus di negara maju berkisar

antara 1-10/1000 kelahiran hidup, dengan angka kematian akibat infeksi sebesar 13%^{21,22}. Di RS. Dr. Kariadi, angka kejadian infeksi pada neonatus pada tahun 2004 adalah sebesar 33,1%²⁴. Berdasarkan laporan Survey Kesehatan Rumah Tangga tahun 2002, infeksi menjadi penyebab kematian terbanyak (42%) pada bayi baru lahir di Indonesia²⁵.

2.3.1 Patofisiologi

Infeksi adalah fenomena mikrobiologi yang ditandai dengan respon inflamasi terhadap mikroorganisme atau invasi mikroorganisme ke jaringan yang seharusnya steril³¹. Infeksi menyebabkan aktivasi sistem pertahanan tubuh seorang individu, baik seluler maupun humoral. Pada fase tersebut makrofag dan sel-sel netrofil lainnya akan melakukan proses fagositosis dan melepaskan sejumlah mediator kimia, termasuk sejumlah radikal bebas berupa spesies oksigen aktif. Oksidan mempunyai potensi untuk menimbulkan kerusakan oksidatif pada sel darah merah, yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya lisis.

Mekanisme terjadinya hemolisis akibat infeksi bakteri dapat terjadi melalui 2 cara, yaitu secara langsung dan secara tak langsung. Mekanisme secara langsung dilakukan dengan cara menghasilkan substansi sitolisin yang dapat melarutkan sel darah merah (hemolisin) atau membunuh sel jaringan atau leukosit (*leukocidins*). Beberapa contoh diantaranya, yaitu : Streptokokus grup A yang menghasilkan streptolisin O yang bersifat hemolitik terhadap sel

darah merah, Clostridia yang dapat menghasilkan berbagai macam hemolisin termasuk lechitinase, Stafilokokus yang juga dapat menghasilkan berbagai macam hemolisin termasuk leukosidin. Sebagian besar bakteri batang gram negative juga menghasilkan hemolisin, contohnya : *Escherichia coli* ^{31,35} .

Secara tidak langsung, hemolisis dapat terjadi melalui serangkaian proses imunologis. Produk-produk bakteri seperti: endotoksin, yakni suatu lipopolisakarida, yang merupakan komponen dinding sel kuman gram negatif, dan/atau asam lipoteikoid, peptidoglikan serta berbagai jenis protein kuman gram positif , bertindak sebagai antigen yang akan memicu respon innate antara lain monosit, makrofag dan sel polimorfonuklear. Pada saat endotoksin atau komponen dinding sel atau disebut juga lipopolisakarida (LPS) atau antigen asing lain dilepas ke peredaran darah, LPS akan diikat oleh lipopolisakarida binding protein. Kompleks ini dapat terikat ke CD14, yakni suatu reseptor yang terdapat pada permukaan makrofag dan monosit lain yang bersirkulasi, yang akan mempresentasikan antigen kepada limfosit T yang selanjutnya akan memicu respon inflamasi. Makrofag dan sel mononuklear kemudian akan teraktivasi dan melepas sitokin proinflamasi, terutama TNF- α dan IL-1. Selanjutnya terjadi stimulasi produksi IL-6, IL-8, IL-10 yang menyebabkan peradangan lokal ³⁶⁻⁴⁰ .

Pelepasan sitokin proinflamasi oleh makrofag menyebabkan lepasnya berbagai mediator sekunder seperti mediator vasoaktif dan spesies oksigen reaktif oleh sel-sel monosit, neutrofil dan sel endotel vaskular yang mengawali

terjadinya serangkaian proses imunoinflamasi³⁶⁻⁴⁰. Munculnya spesies oksigen reaktif dan radikal oksigen pada infeksi bakteri mempunyai potensi untuk menimbulkan kerusakan oksidatif pada sel darah merah, mengingat keduanya merupakan kelompok oksidan dan radikal bebas yang berikatan dengan GSH dan NADH⁴¹.

Selain menghasilkan mediator proinflamasi makrofag juga menghasilkan protein komplemen. Protein komplemen pada umumnya berada dalam keadaan inaktif dan akan diaktifkan oleh suatu kaskade inflamasi oleh kompleks imun, yang disebut jalur klasik dan oleh bakteri yang disebut jalur alternatif menjadi komplemen aktif. Aktifasi komplemen C5 sampai C9 akan menyebabkan terjadinya cedera membrane, lisis sel darah merah, kebocoran membran plasma dari sel berinti dan lisis bakteri gram negatif yang disebut dengan kompleks membran litik³¹.

2.3.2 Transmisi

Infeksi pada neonatus dapat terjadi pada masa antenatal, intranatal atau pascanatal. Infeksi antenatal terjadi semasa kehamilan. Mikroorganisme dapat masuk ke kavum amnion dan janin melalui beberapa jalur ini: 1) infeksi asenderen dari vagina dan serviks; 2) penyebaran hematogen melalui plasenta (infeksi transplasenta); 3) penjaran retrograd dari kavum peritoneal melalui tuba

falopi; 4) melalui tindakan invasif seperti amniosintesis, pengambilan darah janin perkutan, *chorionic villous sampling*, atau *shunting*. Jalur yang paling banyak menyebabkan infeksi intrauterin adalah infeksi asenden^{32,33}. Kuman penyebab umumnya virus seperti rubela, sitomegalovirus, herpes simpleks, coxsaki yang bersifat teratogenik. Infeksi bakteri antenatal antara lain karena grup B streptokokus. Penyakit lain yang dapat melalui lintas ini adalah toksoplasmosis, malaria dan sifilis³²

Infeksi intranatal terjadi pada periode persalinan, dimana pada umumnya kuman berasal dari vagina dan serviks. Mikroorganisme dapat masuk ke bayi melalui kulit ketuban yang masih utuh atau sudah pecah. Penggunaan alat-alat monitor intrauterin yang invasif, dan penggunaan forsep absetri merupakan *port d'entre* mikroorganisme flora genital ibu^{32,33}. Pada ketuban pecah dini maka mikroorganisme dalam vagina atau bakteri patogen lainnya menjalar ke atas, menyebabkan korionitis dan amnionitis. Akibat korionitis, maka infeksi menjalar terus melalui umbilikus dan akhirnya ke bayi. Cairan amnion yang telah terinfeksi teraspirasi oleh janin atau neonatus yang kemudian berperan sebagai penyebab kelainan pada sistem pernapasan^{32,33}.

Infeksi pascanatal pada umumnya terjadi akibat infeksi nosokomial yang diperoleh bayi dari lingkungan diluar rahim ibu seperti kontaminasi alat-alat, sarana perawatan dan penyedia jasa layanan kesehatan, seperti : dokter dan perawat^{32,33}.

2.3.3 Diagnosis Infeksi Neonatus

2.3.3.1 Manifestasi Klinik

Indikasi kuat ke arah infeksi atau sepsis pada neonatus antara lain didasarkan atas adanya riwayat ibu dengan infeksi intrauterin, riwayat persalinan yang kurang higienis, riwayat ibu demam yang dicurigai sebagai infeksi berat, air ketuban bercampur mekoneum atau ketuban pecah dini (KPD) disertai gejala klinis yang terjadi pada tiga hari pertama^{33,34}. Gejala klinis yang dapat dijumpai pada bayi dengan kecurigaan infeksi atau sepsis antara lain : bayi tidak bugar (*not doing well*), kurang aktif, letargi atau lunglai, mengantuk, malas minum, dan muntah Pada keadaan yang lebih berat, dapat dijumpai adanya suhu tubuh tidak normal dan tidak memberi respon terhadap terapi atau tidak stabil, ikterik, distensi abdomen dan penurunan kesadaran³²⁻³⁴.

2.3.3.2 Laboratoris

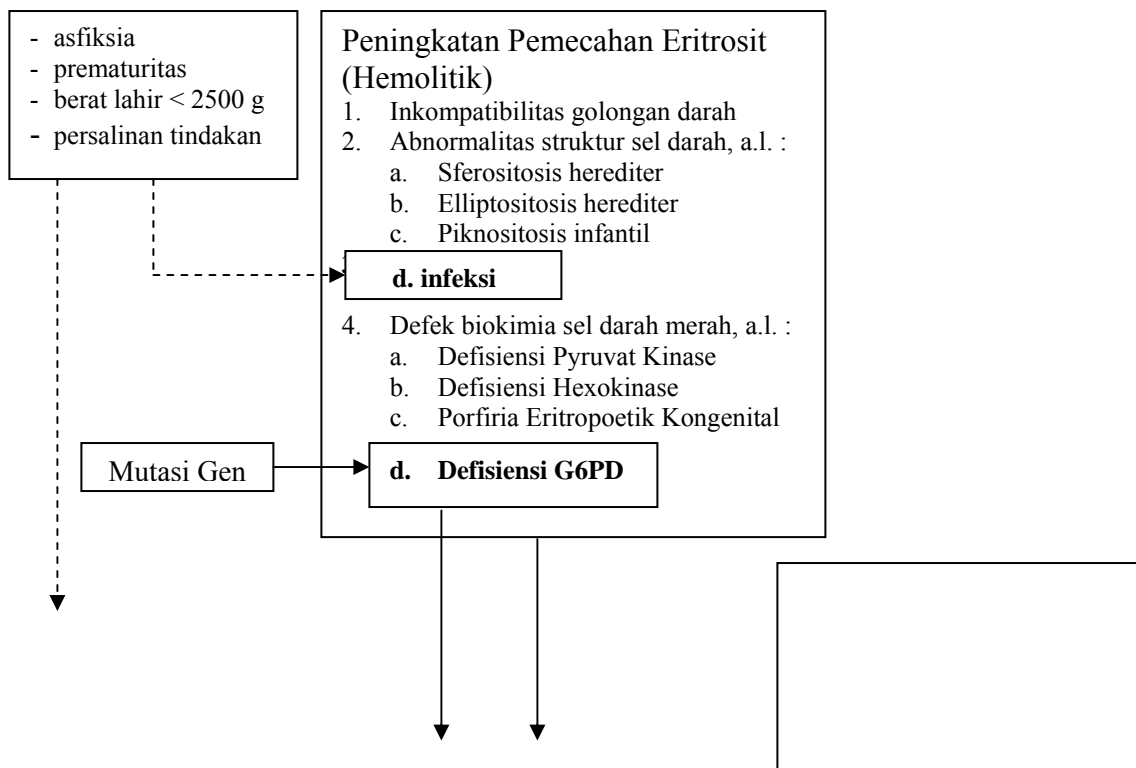
Pada infeksi neonatus jumlah leukosit dapat meningkat $> 20.000/mm^3$ atau turun $< 5.000/mm^3$ ³³. Leukosit lebih sensitif untuk menentukan sepsis dibanding jumlah trombosit, namun jumlah leukosit dapat normal pada 50% kasus dengan kultur yang positif. Bayi yang tidak terinfeksi dapat menunjukkan jumlah leukosit yang abnormal karena stres kelahiran³³.

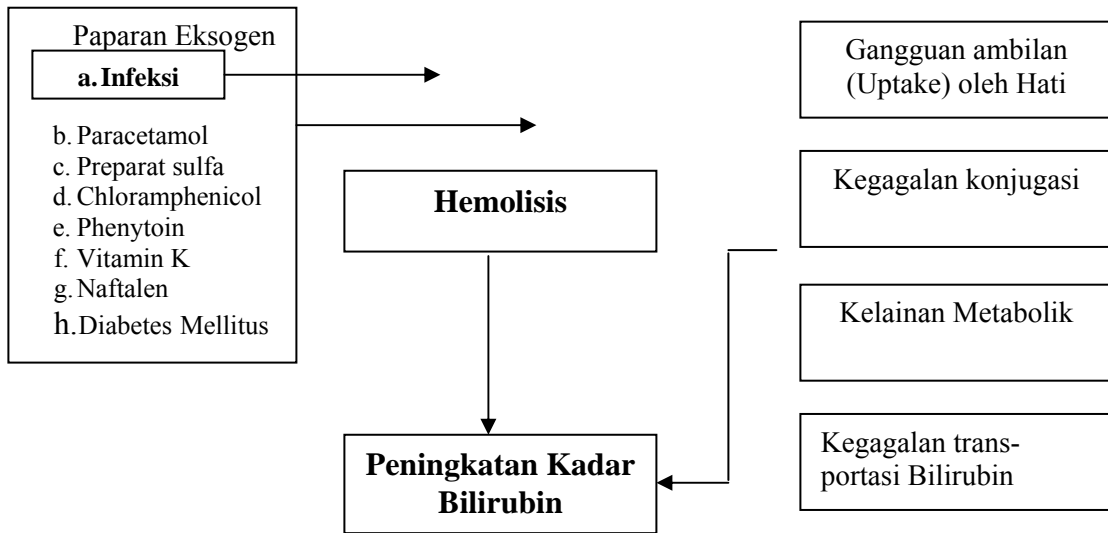
Netrofil total (batang dan segmen) lebih sensitif untuk menentukan sepsis dibanding leukosit total, namun netrofil dapat dipengaruhi beberapa

faktor. Netropenia ($< 1.500/\text{mm}^3$) dapat terjadi pada ibu hipertensi, asfiksia berat, dan perdarahan intraventrikular atau periventrikular. Rasio batang : total netrofil (rasio I/T) sensitif untuk menentukan sepsis. Nilai normal maksimum rasio I/T dalam 24 jam pertama adalah 0,16. Sensitifitas rasio I/T 60-90%³³. Rasio batang dan total netrofil lebih dari 0,2 serta jumlah lekosit $< 5.000/\text{mm}^3$ dapat membantu diagnosis¹³. Penurunan jumlah trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$ biasanya muncul pada akhir minggu pertama setelah sepsis³⁴ dan tidak spesifik (dipengaruhi oleh faktor ibu)³³. Pada gambaran darah hapus dapat dijumpai adanya gambaran hemolisis, anisositosis dan poikilositosis^{32,33}.

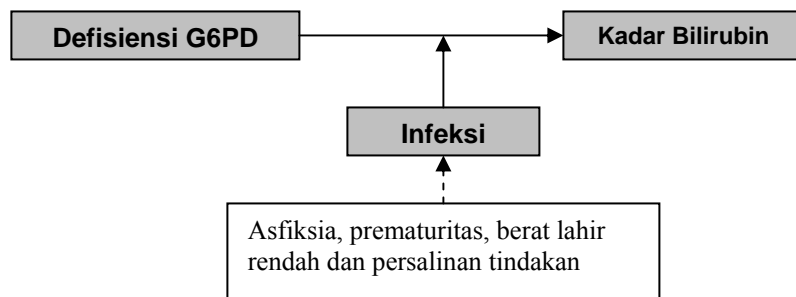
Hasil kultur darah merupakan baku emas untuk menegakkan diagnosis infeksi pada neonatorum (*proven infection*), namun dapat terjadi kultur darah negatif tetapi gejala klinis jelas (*suspect infection*)³³. Sensitifitas kultur darah untuk mengetahui adanya sepsis 50%-80%³.

2.4 Kerangka Teori





2.5 Kerangka Konsep



2.6 Hipotesis

Hipotesis Mayor :

Terdapat perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus dengan defisiensi G6PD yang mengalami infeksi dengan (1) neonatus defisiensi G6PD yang tidak

mengalami infeksi, (2) neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi, dan (3) neonatus G6PD normal yang tidak mengalami infeksi.

Hipotesis Minor :

1. Rerata kadar bilirubin pada neonatus defisiensi G6PD lebih tinggi dibanding neonatus G6PD normal
2. Rerata kadar bilirubin pada neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi lebih tinggi dibanding neonatus defisiensi G6PD yang tidak mengalami infeksi
3. Rerata kadar bilirubin pada neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi lebih tinggi dibanding neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi
4. Kadar bilirubin pada neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi lebih tinggi dibanding neonatus G6PD normal yang tidak mengalami infeksi

BAB 3

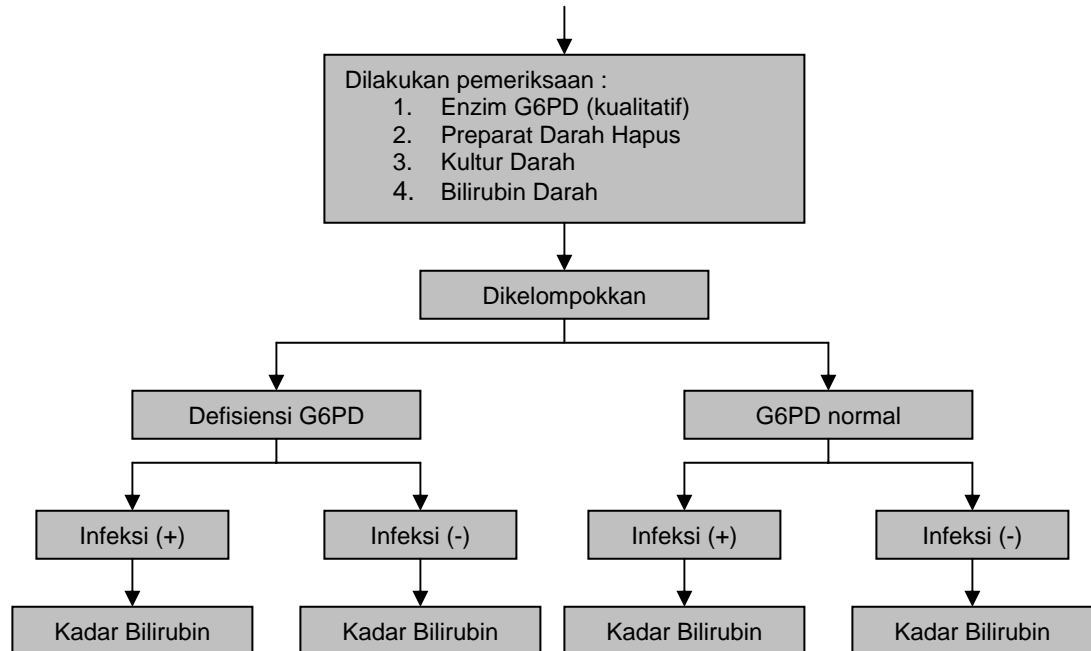
METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian observasional dengan studi belah lintang (*cross sectional*) untuk menilai perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus defisiensi G6PD dengan neonatus G6PD normal, baik yang mengalami infeksi maupun yang tidak mengalami infeksi

3.2 Alur Penelitian

Neonatus usia 3-7 hari yang dirawat di PBRT dgn diagnosis Obs. Neonatus Infeksi



3.3 Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : status defisiensi G6PD dan infeksi bakteri
2. Variabel terikat : kadar bilirubin
3. Faktor perancu : jenis kelamin dan inkompatibilitas golongan darah

3.4 Definisi Operasional

No.	Definisi Operasional	Skala
1.	Kadar Bilirubin adalah konsentrasi bilirubin serum dalam satuan mg/dl.	Rasio
2.	Status defisiensi G6PD adalah berkurang atau tidaknya kadar enzim G6PD dalam serum	Nominal (defisien atau normal)
3.	Infeksi adalah sindrom klinik berupa respon inflamasi yang terjadi karena invasi mikro-	Nominal (infeksi atau tidak)

	organisme (bakteri) ke jaringan yang steril.	infeksi)
	Infeksi ditandai secara klinis, labotaroris dan dibuktikan dengan adanya pertumbuhan bakteri pada kultur darah.	
4.	Jenis kelamin adalah ciri-ciri sex primer dan sekunder yang secara klinis dapat membedakan individu laki-laki dan perempuan	Nominal (laki-laki atau perempuan)
5.	Inkompatibilitas golongan darah adalah ketidaksesuaian jenis golongan darah darah ibu dan bayi yang diperiksa dengan <i>Comb test</i>	Nominal (<i>Comb test</i> positif atau negatif)

3.5 Populasi dan Sampel

1. Populasi Target : Neonatus dengan diagnosis Observasi Neonatus Infeksi
2. Populasi Terjangkau Neonatus dengan diagnosis kerja Observasi Neonatus Infeksi yang dirawat di Ruang Perawatan Bayi Resiko Tinggi (PBRT)
3. Sampel Penelitian diambil dengan cara *convenient* sampling
4. Besar sampel ditentukan dengan rumus :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)S}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

Keterangan :

α adalah tingkat kemaknaan, Z_β adalah power (0,80). S adalah simpang baku pada 2 kelompok yang diteliti, sebesar 3,1. $X_1 - X_2$ adalah perbedaan klinis

yang diinginkan, sebesar 3,0. Penentuan angka perbedaan klinis yang diinginkan, ditetapkan berdasarkan penelitian terdahulu oleh Kaplan (2001) mengenai onset jaundice pada neonatus dengan defisiensi G6PD⁹. Pada penelitian tersebut didapatkan selisih perbedaan rerata kadar bilirubin neonatus dengan defisiensi G6PD dibandingkan dengan neonatus normal sebesar 3 mg/dl.

Dari hasil penghitungan rumus tersebut diatas, jumlah sampel yang dibutuhkan untuk setiap kelompok yang diobservasi adalah 24, sehingga secara keseluruhan dibutuhkan minimal 96 sampel.

3.6 Subyek Penelitian

1. Kriteria Inklusi

- a. Neonatus
- b. Didiagnosis dengan Observasi Neonatus Infeksi
- c. Berusia 3-7 hari
- d. Dirawat di PBRT
- e. Mendapat persetujuan orang tua

2. Kriteria Eksklusi

Bayi yang dieksklusi adalah bayi dengan :

- a. Inkompatibilitas golongan darah
- b. Kelainan struktur eritrosit
- c. Ikterik, dengan peningkatan bilirubin direk

3.7 Pengumpulan Data (*Sampling*)

Jenis data, Instrumen dan Peralatan

Data yang dikumpulkan adalah data primer dari penderita yang dirawat dengan diagnosis kerja observasi neonatus infeksi di Ruang Perawatan Bayi Risiko Tinggi (PBRT) RS. Dr. Kariadi Semarang selama periode penelitian. Pemeriksaan laboratorium untuk kadar bilirubin dan status defisiensi G6PD dikerjakan di laboratorium Patologi Klinik sedangkan pemeriksaan kultur darah dikerjakan di laboratorium Mikrobiologi Klinik, RS. Dr. Kariadi Semarang.

Teknik dan instrumen serta peralatan yang digunakan untuk pengumpulan data adalah sebagai berikut:

1. Bilirubin

Bahan yang diukur diambil serum dari darah beku penderita sebanyak $\pm 0,5$ cc yang diambil kurang 3 jam sebelum diperiksa. Untuk kadar bilirubin total diukur dengan menggunakan alat Dimension® TBIL Calibrator (Cat. No. DC17), sedangkan untuk bilirubin direk dengan menggunakan Dimension® DBIL Calibrator (Cat. No. DC17). Keduanya buatan Dade Behring, Jerman yang dioperasikan di laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Kariadi Semarang. Prinsip dan prosedur pemeriksaan terlampir.

2. Status defisiensi G6PD

Penentuan status defisiensi G6PD dilakukan secara kuantitatif menggunakan metode pemeriksaan tes reduksi *Methylen Blue* (prosedur pemeriksaan dan

gambar pembacaan terlampir). Bahan yang digunakan adalah sample darah vena penderita sebanyak $\pm 0,1$ cc yang diteteskan di kertas saring. Dinyatakan positif (mengalami defisiensi G6PD) bila tidak terjadi *de-colorisasi* dari cairan supernatan.

3. Infeksi

Penentuan status infeksi atau tidaknya neonatus ditetapkan berdasarkan temuan klinis yang dibuktikan dengan adanya pertumbuhan bakteri pada kultur darah. Sampel untuk kultur darah diambil dengan cara menanamkan sebanyak 1 cc darah penderita ke dalam media transport yaitu : tabung BD Bactec 40 cc, buatan Becton, Dickinson and Company, yang diproduksi di Shanon Country Clare, Irlandia.

4. Jenis Kelamin

Jenis kelamin ditetapkan berdasarkan gambaran klinis ciri-ciri kelamin primer pada laki-laki dan perempuan.

5. Inkompatibilitas Golongan Darah

Ketidaksesuaian golongan darah ditentukan dari catatan medik.

Pengumpulan data dilakukan dengan beberapa cara, antara lain dengan :

1. Pengisian kuesioner sebagai data dasar

Neonatus yang memenuhi criteria inklusi dicatat antara lain identitasnya, jenis kelamin, berat lahir, macam persalinan, hasil pemeriksaan fisik yang penting, hasil pemeriksaan penunjang/laboratorium, dan indikasi perawatan

2. Pemeriksaan G6PD

3.8 Analisis Data

Data pada penelitian ini diolah dengan menggunakan SPSS versi 13.00. Seluruh data hasil penelitian sampel direkapitulasi dan ditampilkan dalam bentuk karakteristik umum (deskriptif) terlebih dahulu. Uji hipotesis untuk perbandingan dua kelompok tidak berpasangan (antara kelompok neonatus defisiensi G6PD dengan neonatus G6PD normal) dilakukan dengan menggunakan *Mann-Whitney U test*, sedangkan uji hipotesis untuk perbandingan lebih dari dua kelompok tidak berpasangan untuk menguji perbedaan rerata kadar bilirubin antara neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi dibandingkan (1) neonatus defisiensi G6PD yang tidak mengalami infeksi, (2) neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi, dan (3) neonatus G6PD normal yang tidak mengalami infeksi dilakukan dengan menggunakan uji statistik *Kruskall-Wallis*.

3.9 Etika Penelitian

1. Disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas kedokteran Universitas Diponegoro/RS. Dr. Kariadi Semarang
2. Penelitian telah mendapat persetujuan Penanggung Jawab/Supervisor Bangsal Bayi Resiko Tinggi dan Rawat Gabung, Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi, Ketua Bagian Obstetri & Ginekologi RS Dr. Kariadi, Direktur RS. Dr. Kariadi dan orang tua penderita.

3. Tidak dibebankan biaya pada penderita / keluarga penderita
4. Orang tua penderita telah diberikan *Informed Consent*
5. Untuk penderita dengan ikterus/hiperbilirubinemia atau infeksi diberikan terapi sesuai dengan prosedur standar yang berlaku di bangsal terkait

3.10 Tempat dan Waktu Penelitian

1. Tempat Penelitian : Ruang Perawatan Bayi Resiko Tinggi (PBRT)
2. Waktu Penelitian : Penelitian dilakukan sejak Januari 2006 sampai dengan 31 Juni 2006

BAB 4

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini, selama kurang lebih 6 bulan periode penelitian, telah diikutsertakan sebanyak 101 bayi, dengan karakteristik sebagai berikut (Tabel 1) :

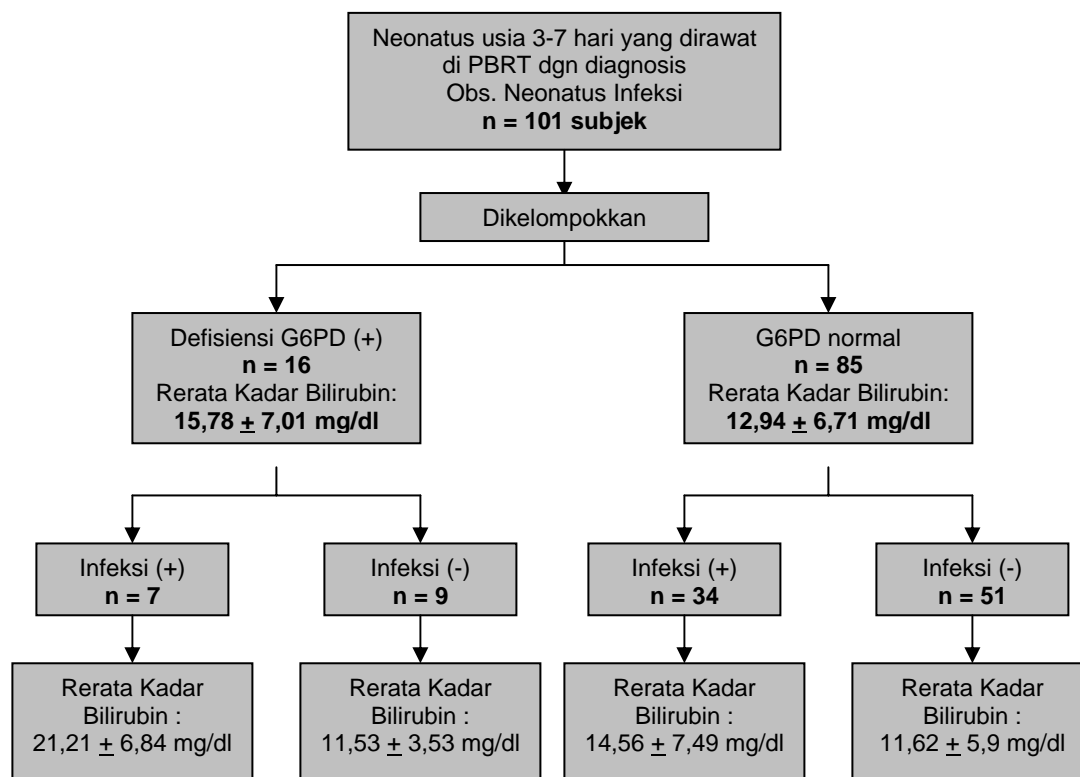
Tabel 2. Karakteristik Data Hasil Penelitian

No.	Karakteristik	Jumlah	Prosentase	
1.	Jenis Kelamin	Laki-laki	86	85.1 %
		Perempuan	15	14.9 %
2.	Kategori Berat lahir	BLSAR	10	9.9 %
		BBLR	34	33.7 %
		Normal	53	52.5 %
3.	Kategori Umur kehamilan	makrosomia	4	4.0 %
		Preterm	36	35.6 %
		aterm	63	62.4 %
4.	Penyakit Kehamilan	Post-term	2	2.0 %
		taa	87	86.1 %
		Pre Eklampsia	5	5.0 %
		PE Berat	8	7.9 %
5.	Macam Persalinan	HELLP Sindrom	1	1.0 %
		spontan	54	53.5 %
		ekstraksi vakum	14	13.9 %
		seksio sesaria	29	28.7 %
6.	Derajat Asfiksia	ekstraksi bokong	4	4.0 %
		vig. baby	35	34.7 %
		asf. ringan	19	18.8 %
		asf. sedang	43	42.6 %

		asf. berat	4	4.0 %
7.	Hasil Tes G6PD	positif	16	15.8 %
		negatif	85	84.2 %
8.	Hasil Kultur	infeksi bakteri (+)	39	38.6 %
		steril	62	61.4 %
9.	Hapusan Darah	hemolisis	70	69.3 %
		tdk lisis	31	30.7 %

Dari sejumlah 101 subjek penelitian dapat dikelompokkan sebagai berikut :

Consolidated Report of Trial

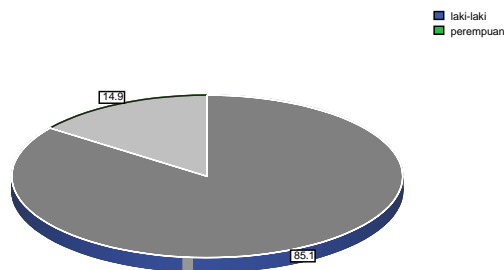


*Catatan :

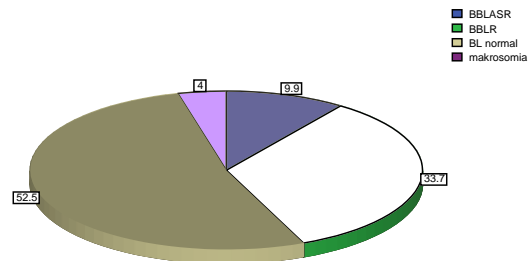
Pada penelitian ini, setelah dilakukan uji normalitas, dengan mencantumkan defisiensi G6PD dan infeksi sebagai *list factor*, didapatkan hasil bahwa data tidak terdistribusi/tersebar secara merata (sebaran tidak normal), sehingga dilakukan normalisasi data terlebih dahulu. Namun karena sebaran data tetap tidak dapat menjadi normal maka analisis dilakukan dengan tes non-parametrik.

Didapatkan sebanyak 86 (85,1%) bayi laki-laki dan 15 (14,9%) bayi perempuan (Diagram 1). Berdasarkan kategori berat lahir, sebanyak 10 (9,9%) bayi dikategorikan Bayi Berat Lahir Amat Sangat Rendah (BBLASR), 34 (33,7%) bayi dengan Berat Lahir Rendah (BBLR), 53 (52,5%) bayi dengan berat lahir normal, dan 4 (4%) bayi makrosomia (Diagram 2).

Gambar 3. Distribusi Neonatus Berdasarkan Jenis Kelamin



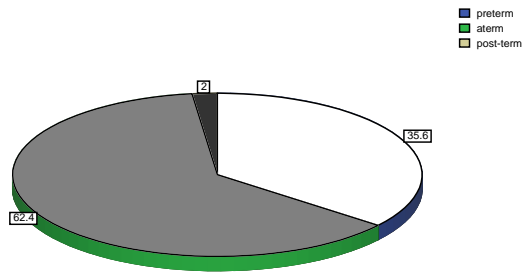
Gambar 4. Distribusi Neonatus Berdasarkan Berat Lahir



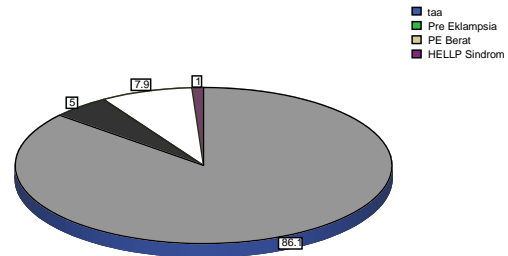
Sebanyak 63 (62,4%) bayi lahir cukup bulan, 36 bayi (35,6%) lahir preterm, dan 2 (2%) lahir post-term (Diagram 3). Sebagian besar bayi, yaitu sebanyak 87 (86,1%), lahir dari ibu tanpa penyakit kehamilan , 5 (5%) bayi lahir dari ibu dengan

penyakit Pre-eklampsia, 8 (7,9%) bayi lahir dari ibu dengan komplikasi kehamilan pre-eklampsia berat dan 1(1%) bayi lahir dari ibu dengan sindroma HELLP (Diagram 4).

Gambar 5. Distribusi Neonatus Berdasarkan Umur Kehamilan



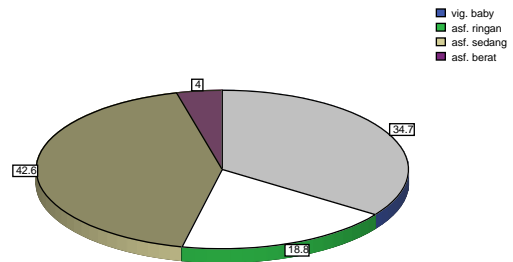
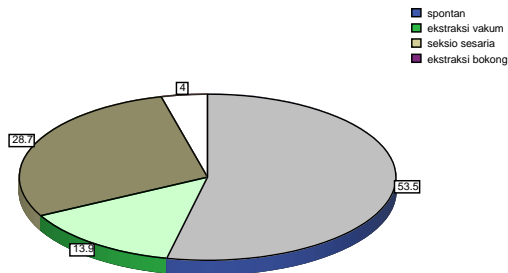
Gambar 6. Distribusi Neonatus Berdasarkan Penyakit Kehamilan



Jenis persalinan terbanyak adalah secara spontan yaitu sebanyak 54 (53,5%), kemudian berturut-turut seksio sesaria sebanyak 29 (28,7%), ekstraksi vakum 14 (13,9%) dan ekstraksi bokong 4 (4%) (Diagram 5). Berdasarkan derajat asfiksia, didapatkan sebanyak 43 (42,6%) bayi mengalami asfiksia sedang, 19 (18,8%) asfiksia ringan, dan 4 (4%) asfiksia berat (Diagram 6).

Gambar 7. Distribusi Neonatus Berdasarkan Macam Persalinan

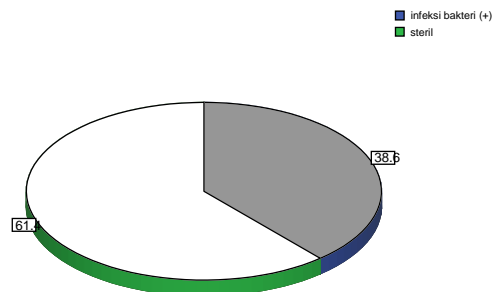
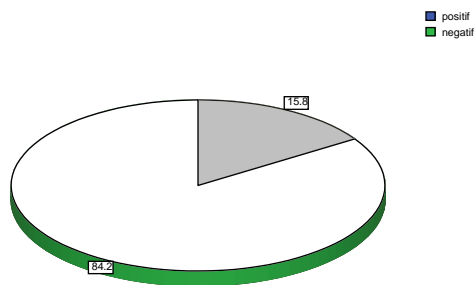
Gambar 8. Distribusi Neonatus Berdasarkan Derajat Asfiksia



Dari hasil pemeriksaan enzim G6PD didapatkan sebanyak 16 (15,8%) bayi mengalami defisiensi enzim G6PD sedangkan sebagian besar sisanya, yaitu sebanyak 85 (84,2%) bayi dengan kadar enzim G6PD normal. Dari hasil biakan kultur darah didapatkan sebanyak 39 (38,6%) sampel menunjukkan adanya pertumbuhan kuman dan 62 (61,4%) sampel tidak didapatkan pertumbuhan kuman (steril).

Gambar 9. Distribusi Neonatus Berdasarkan Hasil Tes G6PD

Gambar 10. Distribusi Neonatus Berdasarkan Hasil Kultur

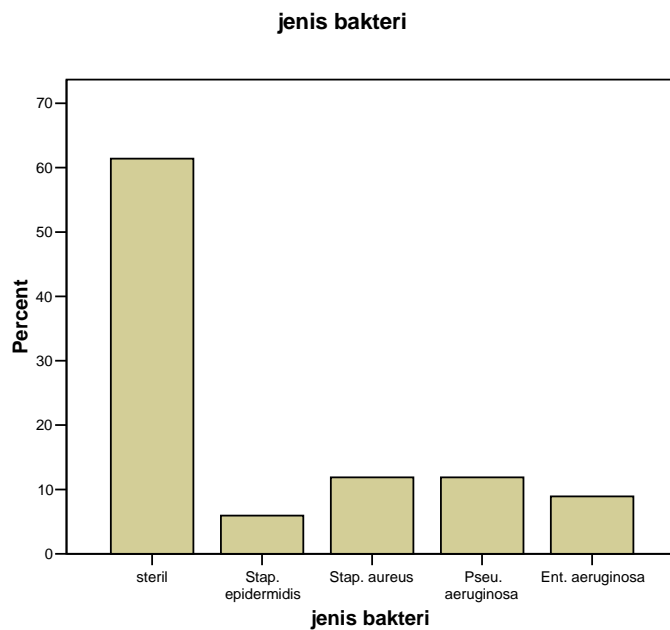


Tabel 3. Distribusi Neonatus Berdasarkan Jenis Bakteri

Hasil kultur	Jumlah	Prosentase (%)
steril	62	61.4
Stap. epidermidis	6	5.9
Stap. aureus	12	11.9
Pseu. aeruginosa	12	11.9
Ent. aeruginosa	9	8.9
Total	101	100.0

Dari hasil biakan kultur darah, didapatkan sebanyak 62 (61,4%) sampel darah steril, 6 (5,9%) sampel darah *Staphylococcus epidermidis*, 12 (11,9%) *Staphylococcus aureus*, 12 (11,9%) *Pseudomonas aeruginosa*, dan 9 (8,9%) *Enterobacter aeruginosa*.

Gambar 11. Prosentase Jenis Bakteri dari Hasil Kultur



Tabel 4. Karakteristik bayi berdasarkan ada atau tidaknya defisiensi

No.	Karakteristik	Defisiensi G6PD (+)	Kadar G6PD normal	Prosentase	
1.	Jenis Kelamin	Laki-laki	14 (13.9%)	72 (71.3%)	86 (85.1%)
		Perempuan	2 (2.0%)	13 (12.9%)	15 (14.9%)
2.	Kategori Berat lahir	BBSAR	4 (4.0%)	6 (5.9%)	10 (9.9%)
		BBLR	5 (5.0%)	29 (28.7%)	34 (33.7%)
		Normal	7 (6.9%)	46 (45.5%)	53 (52.5%)
		makrosomia	0	4 (4%)	4 (4%)
3.	Kategori Umur kehamilan	Preterm	9 (8.9%)	27 (26.7%)	36 (35.6%)
		aterm	7 (6.9%)	56 (55.4%)	63 (62.4%)
		Post-term	0	2 (2.0%)	2 (2.0%)
4.	Penyakit Kehamilan	taa	14 (13.9%)	73 (72.3%)	87 (86.1%)
		Pre Eklampsia	0	5 (5.0%)	5 (5.0%)
		PE Berat	2 (2.0%)	6 (5.9%)	8 (7.9%)
		HELLP Sindrom	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)
5.	Macam Persalinan	spontan	9 (8.9%)	45 (44.6%)	54 (53.5%)
		ekstraksi vakum	2 (2.0%)	12 (11.9%)	14 (13.9%)
		seksio sesaria	3.0%	26 (25.7%)	29 (28.7%)
		ekstraksi bokong	2 (2.0%)	2 (2.0%)	4 (4.0%)
6.	Derajat Asfiksia	vig. baby	5 (5.0%)	30 (29.7%)	35 (34.7%)
		asf. ringan	5 (5.0%)	14 (13.9%)	19 (18.8%)
		asf. sedang	4 (4.0%)	39 (38.6%)	43 (42.6%)
		asf. berat	2 (2.0%)	2 (2.0%)	4 (4.0%)

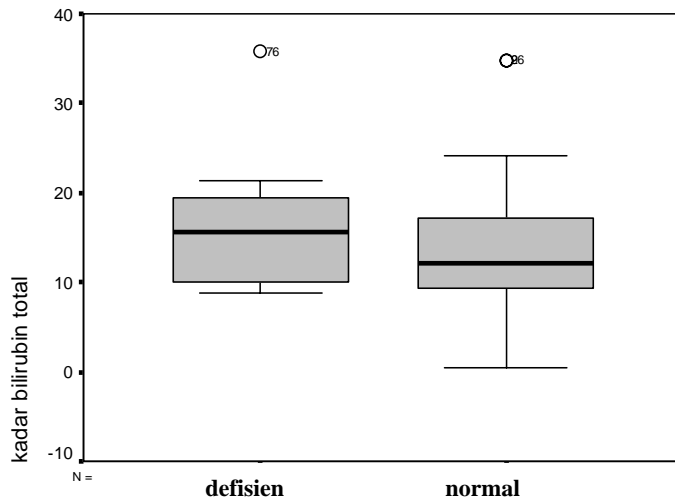
7.	Hasil Kultur	infeksi bakteri (+)	7 (6.9%)	32 (31.7%)	39 (38.6%)
		steril	9 (8.9%)	53 (52.5%)	62 (61.4%)
8.	Hapusan Darah	hemolisis	8 (7.9%)	62 (61.4%)	70 (69.3%)
		tdk lisis	8 (7.9%)	23 (22.8%)	31 (30.7%)

Dari 86 (85,1%) bayi laki-laki, didapatkan sebanyak 14 bayi (13.9%) mengalami defisiensi G6PD, sedangkan dari 15 (14.9%) bayi perempuan didapatkan 2 bayi (2.0%) mengalami defisiensi G6PD. Menurut kategori berat lahir, dari 10(9.9%) bayi BBLGAR, 4 bayi (4.0%) mengalami defisiensi G6PD, dari 34 (33.7%) bayi BBLR, 5 bayi (5.0%) mengalami defisiensi G6PD, dan dari 53 bayi (52.5%) kategori berat lahir normal, 7 bayi (6.9%) mengalami defisiensi G6PD, sedangkan 46 bayi (45.5%) mempunyai kadar G6PD normal. Untuk kategori berat lahir makrosomia semuanya memiliki kadar G6PD normal. Pada jenis persalinan spontan, dari 54 bayi, 45 bayi (44.6%) mengalami defisiensi G6PD dan 9 bayi (8.9%) mempunyai kadar G6PD normal.

Perbandingan Rerata Kadar Bilirubin

Pada penelitian ini rerata kadar bilirubin total pada neonatus defisiensi G6PD ($15,78 \pm 7,01$ mg/dl) lebih tinggi dibandingkan dengan neonatus G6PD normal ($12,94$ mg/dl $\pm 6,71$ mg/dl, $p=0.11$). Namun, secara statistik perbedaan ini tidak bermakna atau dengan kata lain, tidak ada perbedaan rerata kadar bilirubin total pada kelompok neonatus dengan defisiensi G6PD dan tanpa defisiensi.

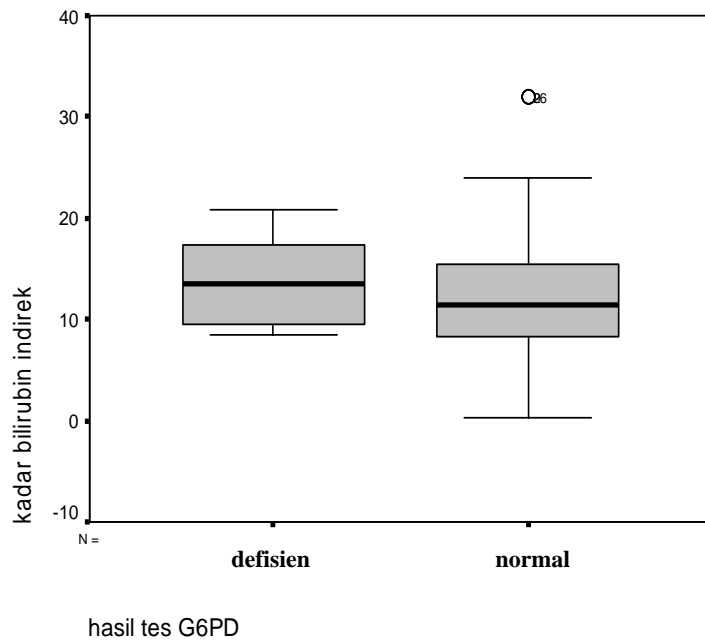
Gambar 12. Grafik perbedaan rerata kadar bilirubin total neonatus dengan defisiensi enzim G6PD dibandingkan neonatus dengan enzim G6PD yang normal



hasil tes G6PD

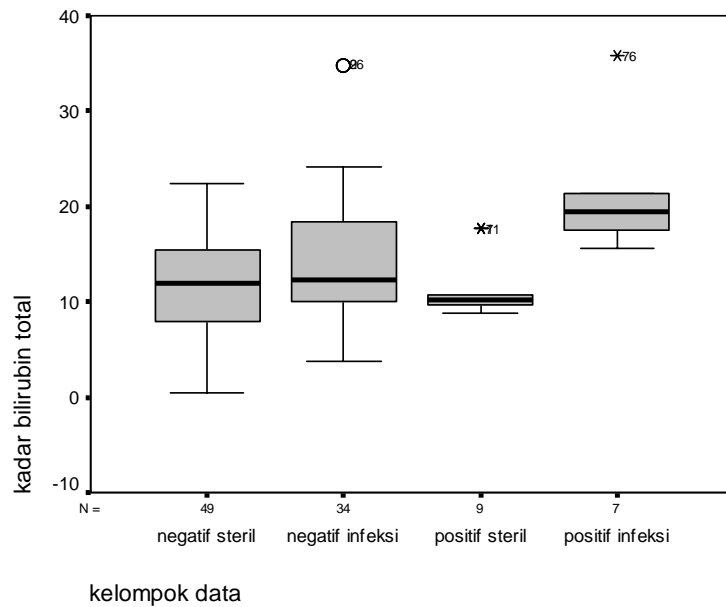
Demikian pula pada rerata kadar bilirubin indirek ($13,71 \pm 4,49$ mg/dl) lebih tinggi dibandingkan dengan rerata kadar bilirubin indirek pada kelompok neonatus dengan G6PD yang normal, ($12,15$ mg/dl $\pm 6,33$ mg/dl), $p=0,31$. Namun, secara statistik perbedaan ini tidak bermakna, atau dengan kata lain: tidak terdapat perbedaan rerata kadar bilirubin indirek antara neonatus dengan defisiensi G6PD dengan neonatus G6PD normal.

Gambar 13. Grafik perbedaan rerata kadar bilirubin indirek neonatus dengan defisiensi enzim G6PD dibandingkan neonatus dengan enzim G6PD yang normal



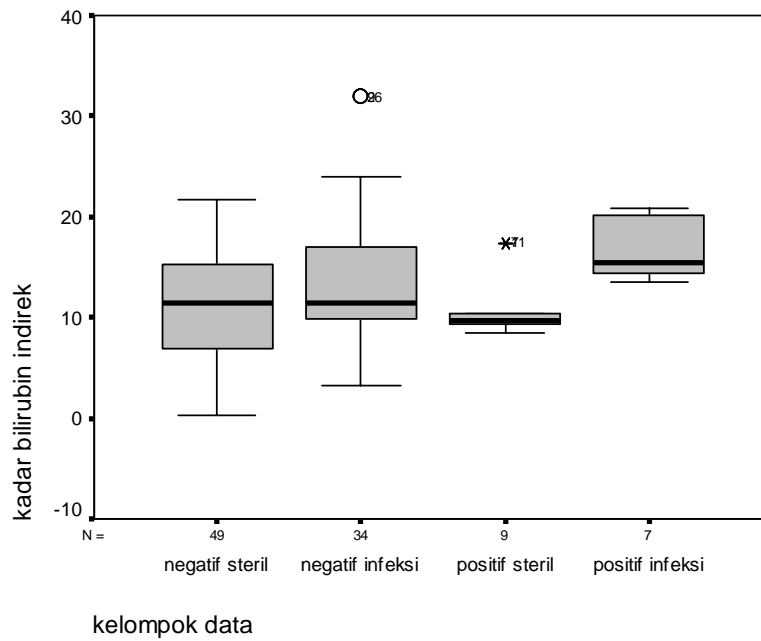
Namun secara keseluruhan, rerata kadar bilirubin total pada kelompok neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi ($21,22 \pm 6,84$ mg/dl) lebih tinggi dibanding (1) neonatus defisiensi G6PD yang tidak mengalami infeksi ($11,53 \pm 3,53$ mg/dl, $p=0,002$), (2) neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi ($14,56 \pm 7,49$ mg/dl, $p=0,002$), dan (3) neonatus G6PD normal yang tidak mengalami infeksi ($11,62 \pm 5,9$ mg/dl, $p=0,000$).

Gambar 14. Grafik perbedaan rerata kadar bilirubin total keempat kelompok penelitian



Rerata kadar bilirubin indirek pada kelompok neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi ($17,01 \text{ mg/dl} \pm 3,28 \text{ mg/dl}$) lebih tinggi dibanding (1) neonatus defisiensi G6PD yang tidak mengalami infeksi ($11,15 \pm 3,95 \text{ mg/dl}$, $p=0,012$), (2) neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi ($13,48 \pm 6,87 \text{ mg/dl}$, $p=0,041$), dan (3) neonatus G6PD normal yang tidak mengalami infeksi ($11,05 \pm 5,76 \text{ mg/dl}$ ($p=0,004$)).

Gambar 15. Grafik perbedaan rerata kadar bilirubin indirek pada keempat kelompok penelitian



BAB 5

PEMBAHASAN

Dari penelitian ini didapatkan bahwa rerata kadar bilirubin neonatus dengan defisiensi G6PD yang mengalami infeksi lebih tinggi dibandingkan dengan : (1)

neonatus defisiensi G6PD yang tidak mengalami infeksi, (2) neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi, dan (3) neonatus G6PD normal yang tidak mengalami infeksi. Didapatkan pula hasil bahwa : rerata kadar bilirubin total dan indirek pada neonatus dengan defisiensi G6PD secara statistik tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan neonatus yang tidak mengalami defisiensi.

Pada penelitian ini kami mengukur dua rerata kadar bilirubin yaitu bilirubin total dan indirek. Hal ini kami lakukan karena pemahaman istilah kenaikan kadar bilirubin dan pertimbangan-pertimbangan klinis untuk memulai terapi, pada umumnya mengacu pada peningkatan kadar bilirubin total, sedangkan terjadinya hemolisis karena penyakit defek membran karena defisiensi enzim G6PD pada hakekatnya secara teoritis hanya akan menyebabkan peningkatan kadar bilirubin indirek. Sedangkan perubahan kadar bilirubin direk, yang secara klinis menggambarkan adanya sumbatan ekstra hepatal, tidak kami teliti pada penelitian ini.

Pada penelitian ini rerata kadar bilirubin total pada neonatus defisiensi G6PD ($15,78 \pm 7,01$ mg/dl) lebih tinggi dibandingkan dengan neonatus G6PD normal ($12,94 \pm 6,71$ mg/dl, $p=0.11$), demikian pula pada rerata kadar bilirubin indirek pada neonatus defisiensi G6PD ($13,71$ mg/dl $\pm 4,49$ mg/dl) lebih tinggi dibandingkan dengan neonatus G6PD normal ($12,15 \pm 6,33$ mg/dl, $p=0.31$). Namun, secara statistik perbedaan ini tidak bermakna atau dengan kata lain, tidak terdapat perbedaan rerata kadar bilirubin total dan indirek pada kelompok neonatus defisiensi G6PD dan G6PD normal.

Rerata kadar bilirubin total dan indirek yang tidak berbeda pada neonatus defisiensi enzim G6PD ini tidak sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa kemungkinan terjadinya hemolisis lebih besar pada eritrosit neonatus yang mengalami defisiensi G6PD, sehingga peluang terjadinya peningkatan kadar bilirubin juga lebih besar. Hasil pada penelitian ini juga tidak relevan dengan penelitian dahulu dari Kaplan, dkk (2001)⁹ mengenai onset *jaundice* pada neonatus dengan defisiensi G6PD, yang menyebutkan bahwa rerata kadar serum bilirubin total yang diambil pada 3 menit setelah lahir dan pada hari ke-3 setelah lahir secara statistik lebih tinggi secara bermakna dibandingkan rerata kadar serum bilirubin total pada kelompok kontrol (n = 166; $2,9 \pm 0,7$ mg/dl dibandingkan dengan $2,6 \pm 0,6$ mg/dl untuk serum bilirubin yang diambil 3 menit setelah lahir dan $10,2 \pm 3,1$ mg/dl dibandingkan dengan $8,9 \pm 3,0$ mg/dl). Hasil ini mungkin disebabkan karena : (1) terdapat berbagai gradasi atau klasifikasi cacat molekul pada individu dengan defisiensi G6PD, seperti pada klasifikasi WHO, sehingga tidak semua individu dengan defisiensi G6PD mengalami hemolisis bila terpapar faktor risiko, (2) Masing-masing individu mungkin mengalami paparan factor-faktor pencetus atau faktor-faktor risiko hemolisis yang berbeda-beda.

Rerata kadar bilirubin total pada neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi ($21,21 \pm 6,84$ mg/dl) lebih tinggi dibandingkan rerata kadar bilirubin neonatus defisiensi G6PD yang tidak mengalami infeksi ($11,53 \pm 3,53$ mg/dl, $p=0.002$). Demikian juga pada rerata kadar bilirubin indirek neonatus defisiensi G6PD yang

mengalami infeksi ($17,01 \pm 3,28$ mg/dl) lebih tinggi dibandingkan rerata kadar bilirubin neonatus defisiensi G6PD yang tidak mengalami infeksi ($11,15 \pm 3,95$ mg/dl $p=0.012$). Hal ini menunjukkan bahwa infeksi berperan meningkatkan kadar bilirubin pada neonatus dengan defisiensi G6PD, melalui mekanisme hemolisis pada membran sel darah merah yang telah rapuh, sehingga pada neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi, akan terjadi peningkatan kadar bilirubin secara bermakna. Dalam hal ini infeksi tampaknya berperan sebagai pencetus dan penyebab terjadinya hemolisis. Adanya paparan 2 faktor risiko, yaitu defisiensi G6PD dan infeksi, akan meningkatkan kadar bilirubin bila dibandingkan dengan paparan 1 faktor risiko saja. Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu oleh May-Jen Huang (2004)⁴² mengenai beberapa faktor risiko terjadinya hiperbilirubinemia berat pada neonatus, yang menyatakan bahwa infeksi sebagai salah satu penyebab meningkatnya kadar bilirubin.

Rerata kadar bilirubin total pada neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi ($21,21$ mg/dl $\pm 6,84$ mg/dl) lebih tinggi dibandingkan kadar bilirubin total neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi ($14,56 \pm 7,49$ mg/dl, $p = 0,002$). Demikian juga pada rerata kadar bilirubin indirek neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi ($17,01 \pm 3,28$ mg/dl) lebih tinggi dibandingkan kadar bilirubin neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi ($13,48 \pm 6,87$ mg/dl, $p = 0,041$). Hal ini menunjukkan bahwa, paparan infeksi terhadap neonatus yang memiliki faktor risiko berupa defisiensi enzim G6PD, dibandingkan dengan paparan infeksi pada neonatus tanpa defisiensi, akan meningkatkan peluang terjadinya hemolisis pada sel

darah merah, yang pada akhirnya akan meningkatkan kadar bilirubin secara keseluruhan.

Rerata kadar bilirubin total pada neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi ($21,21 \pm 6,84$ mg/dl) lebih tinggi dibandingkan kadar bilirubin neonatus dengan G6PD normal yang tidak mengalami infeksi ($11,62 \pm 5,9$ mg/dl, $p= 0.000$). Demikian juga pada rerata kadar bilirubin indirek neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi ($17,01 \pm 3,28$ mg/dl) lebih tinggi dibandingkan kadar bilirubin neonatus G6PD normal yang tidak mengalami infeksi ($11,05 \pm 5,76$ mg/dl, $p= 0.004$). Hasil ini juga sesuai dengan hasil penelitian dahulu dari Kaplan, dkk (2006)⁴³ dan May-Jen Huang (2004)⁹ mengenai peranan defisiensi enzim G6PD dan infeksi dalam hal meningkatkan kadar bilirubin pada neonatus.

G6PD dalam bentuk enzim aktif terdiri atas dua atau empat subunit identik, yang masing-masing mempunyai massa molekul sekitar 59 kDa. Gen yang mengkodekan G6PD telah dipetakan pada band Xq28 pada lengan panjang kromosom X. Satu dari dua alell G6PD pada wanita mungkin mengalami inaktivasi. Sebagaimana ditentukan berdasar *klon phage genom yang over-lapping*, gen tersebut membentang 18 kb dan terdiri dari 13 exon (yang pertama tidak mengkodekan). Rentang panjangnya gen ini menyebabkan asam amino yang mengalami mutasi bisa terjadi dimana saja, sehingga alele pasangannya tidak dapat menutupi.

Pada penelitian ini terdapat 2 neonatus jenis kelamin perempuan, dimana pada umumnya kelainan yang terkait kromosom x (*x-linked*), manifes pada jenis kelamin laki-laki. Diduga hal ini terjadi karena defek yang terlalu berat/masif terhadap aktifitas

gen-gen pengkode enzim pada kedua utas rantai kromosom atau terjadi defek pula pada *allele* pasangannya yang diwariskan dari ibu sehingga tidak dapat “menutupi atau menggantikan” fungsi *allele* pasangannya yang telah “rusak”¹⁰. Disamping itu, terdapat beberapa varian (± 400) yang telah dilaporkan berdasar karakteristik biokimiawi^{10,13}. Keragaman ini menunjukkan bahwa varian muncul dari banyak mutasi alel pada gen G6PD. Beberapa *mutant* struktural yang tanpa defisiensi enzim telah dikarakterisasi. Analisis molekuler telah mengkonfirmasi bahwa basis untuk defisiensi G6PD adalah sangat heterogen. Sejauh ini sekitar 130 mutasi titik telah diidentifikasi, tetapi hanya terlihat lima delesi yang terdiri dari satu sampai delapan kodon dan tidak ada delesi yang lebih besar dari itu. *Mutant* yang berbeda, yang masing-masing mempunyai frekuensi polimorfik sendiri, mendasari defisiensi G6PD di berbagai bagian dunia. Heterogenitas genetik juga secara substansial menjadi penyebab keragaman manifestasi klinis¹⁰⁻¹⁵.

Persalinan dengan tindakan dan asfiksia akan meningkatkan risiko terjadinya infeksi. Hal ini sesuai dengan teori yang telah dijelaskan pada bab 2, bahwa infeksi akan meningkatkan risiko terjadinya lisis pada bayi dengan defisiensi G6PD yang akan menyebabkan peningkatan kadar bilirubin. Namun demikian, perlu diingat bahwa infeksi dalam hal ini dapat bertindak sebagai faktor risiko dan sekaligus juga sebagai faktor pencetus hemolisis. Hal ini tampak pada hasil dimana peningkatan kadar bilirubin pada neonatus tanpa defisiensi yang mengalami infeksi dan peningkatan tersebut menjadi jauh lebih tinggi bila terjadi pada kelompok bayi dengan

defisiensi G6PD. Lebih jauh, pada penelitian ini didapatkan beberapa faktor lain yang diduga dapat mempengaruhi kadar bilirubin secara tidak langsung, melalui peningkatan risiko terjadinya infeksi dan hemolisis, seperti : penyakit kehamilan, derajat asfiksia dan umur kehamilan.

Dalam penelitian ini didapatkan hasil bahwa infeksi pada neonatus akan meningkatkan kadar bilirubin pada neonatus dan bila infeksi tersebut terjadi pada neonatus defisiensi G6PD, maka terjadi peningkatan kadar bilirubin yang lebih tinggi secara bermakna.

Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan antara lain :

- kurang memperhatikan faktor-faktor risiko lain yang dapat berpengaruh terhadap kejadian hemolisis dan peningkatan kadar bilirubin (asfiksia, prematuritas, berat lahir rendah dan persalinan tindakan)
- tidak diperiksa aktivitas enzim G6PD dan tipe cacat molekul yang dapat mempengaruhi manifestasi klinis dan laboratoris neonatus dengan defisiensi G6PD

BAB 6

SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan

1. Rerata kadar bilirubin neonatus defisiensi G6PD yang mengalami infeksi ($21,22 \pm 6,84$ mg/dl) lebih tinggi dibandingkan dengan : (1) rerata kadar bilirubin neonatus defisiensi G6PD yang tidak mengalami infeksi ($11,53 \pm 3,53$ mg/dl, $p=0,002$), (2) rerata kadar bilirubin neonatus G6PD normal yang mengalami infeksi ($14,56 \pm 7,49$ mg/dl, $p = 0,002$), dan (3) rerata kadar

bilirubin neonatus dengan G6PD normal yang tidak mengalami infeksi ($11,62 \pm 5,9$ mg/dl, $p= 0.000$).

2. Tidak terdapat perbedaan rerata kadar bilirubin yang bermakna antara neonatus defisiensi G6PD dengan neonatus normal.

6.2 Saran

1. Perlunya penelitian kohort untuk mengetahui dampak defisiensi G6PD pada neonatus, yaitu hemolisis eritrosit yang antara lain dapat menyebabkan terjadinya anemia, peningkatan kadar bilirubin, dll.
2. Perlunya memperhatikan faktor-faktor risiko lain yang berpengaruh terhadap kejadian hemolisis dan peningkatan kadar bilirubin pada neonatus dengan defisiensi G6PD.
3. Perlunya penelitian tentang cacat molekul dan aktivitas enzim G6PD pada bayi-bayi dengan defisiensi G6PD.

4. Mengingat dampak akibat defisiensi G6PD yang dapat membahayakan kehidupan bayi atau bahkan dewasa, maka diperlukan pemeriksaan uji tapis defisiensi G6PD pada setiap bayi baru lahir.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Hiperbilirubinemia. Dalam: Neonatology; Management. Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs. New York. Lange Medical Book/McGraw-Hill Co. 2004; 247-50.
2. Halamek LP., Stevenson DK. Neonatal jaundice and Liver Disease. Dalam: Neonatal-Perinatal Medicine; Diseases of the Fetus and Infant, 6th Ed. New York Mosby-Year Book Inc. 1997:1345-62.
3. Oski FA. Physiologic Jaundice. Dalam: Schaffer and Avery's Disease of the Newborn. WB Saunders Company. Philadelphia, 1991:753-757

4. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the Term Newborn. *American Family Physician* 2002. 65:599-606.
5. HTA Indonesia. Tatalaksana Ikterus Neonatorum. Unit Pengkajian Teknologi Kesehatan, Direktorat Jenderal Pelayanan Medik, Departemen Kesehatan RI, 2004.
6. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. Dalam: *The New England Journal of Medicine*. 2001(8):344;581-590
7. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyerbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-306
8. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants With Bilirubin Level of 30 mg/dL or More in a Large Managed Care Organization. *Pediatrics*. 2003;6:1303-11
9. Kaplan M, Algur N, Hammerman C. Onset of Jaundice in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Neonate. *Pediatrics*. 2001;108:956-959
10. Beutler E. G6PD Deficiency. *Blood* 1994; 84(11):3613-36.
11. Kirkman HN, Gaetani GF. Regulation of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in Human Erythrocytes. *The Journal of Biological Chemistry*. 1986;261:4033-38
12. Carter SM. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *eMedical World Library*. Oktober 2002.
Available in : <http://www.eMed.edu.sg/15hapd/2002/056.pdf>

13. Beutler E. Lesson From The Molecular Biology of G6PD Deficiency. 1996.
Available in : <http://www.nus.edu.sg/15hapd/1996/1996/023.pdf>.
14. Retzinger GS. Editors. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency. In: Lab Lines. May/June. 2002. Vol 8. Issue 3. Available in : www.med.edu/departme/pathdept/web/lablines/vol813.
15. Chan TK. Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase (G6PD) Deficiency; A Review.
Available in : <http://www.cchi.can.hk/specialtopic/case1/case1.htm>.
16. Daud D. Peranan Enzym Glukosa 6 Fosfat Dehidrogenase Pada Sel Darah Merah. Dalam: Simposium Nasional Nefrologi Anak IX dan Hematologi-Onkologi Anak ; Tatalaksana Mutakhir Penyakit Ginjal dan Hematologi-Onkologi Anak. IDAI. Surabaya, Surabaya Intellectual Club 2003: 82-88.
17. Wong HB. Syndrome of Erythrocytic G6PD Deficiency In South Asia, Their Presentation and Management. Kumpulan Makalah/Abstrak Pembicara Tamu dalam Sidang Pleno dan Simposium Konggres Nasional ke V PHTDI. Semarang, 1986.
18. Soemantri Ag. Biomolecular of Red Cell Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency of Asia Population. Dalam: Wandita S, Herini ES, Surjono. Editor: Asian Symposium In Neonatology G6PD Deficiency and Related Condition. Yogyakarta, Agustus 8-9, 2000: 1-27.
19. Soemantri AG, Saha S, Tay JSH. Molecular Variants of Red Cell Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency In Central Java, Indonesia : Hum. Hered,2002;45:346-50.

20. Suhartati, Marini T, Shirakawa T Nishiyama K. Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency Variants In Isolated Small Island In Eastern Indonesia. Dalam: Wandita S, Herini ES, Surjono. Editor: Asian Symposium In Neonatology G6PD Deficiency and Related Condition. Yogyakarta, Agustus 8 – 9, 2000: 64-74.
21. Badan Litbangkes Depkes RI. Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT). Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta, 2002:8-10. Unpublished.
22. UKK Perinatologi.-IDAI. Standar Pelayanan Medis. Unpublished.
23. Anonymous. Protap Pelayanan Perinatologi RSDK. Unpublished
24. Staff Pengajar Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Infeksi Neonatus. Dalam : Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak Jilid 3. Balai Penerbit FK – UI. Jakarta, 1988
25. Sack GH. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Medical Genetics. New York, USA, McGraw-Hill,1999;153-54.
26. Chuniaud L, Dessante M, Chantoux F, Blondeau JP, Francon J, Trivin F. Cytotoxicity of bilirubin for human fibroblasts and rat astrocytes in culture: effect of the ratio of bilirubin to serum albumin. Clin Chim Acta 1996;256:103-114.
27. Amato MM, Kilguss NV, Gelardi NL, Cashore WJ. Dose-effect relationship of bilirubin on striatal synaptosomes in rats. Biol Neonate 1994;66:288-293.

28. Hoffman DJ, Zanelli SA, Kubin J, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. The in vivo effect of bilirubin on the N-methyl-D-aspartate receptor/ion channel complex in the brains of newborn piglets. *Pediatr Res* 1996;40:804-808.
29. Bratlid D. How bilirubin gets into the brain. *Clin Perinatol* 1990;17:449-465
30. Sellinger M, Haag K, Burckhardt G, Gerok W, Knauf H. Sulfated bile acids inhibit Na(+)-H⁺ antiport in human kidney brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol* 1990;258:F986-F991
31. Shulman ST. Pengenalan Penyakit Infeksi. Dalam: *Dasar Klinis dan Biologis Penyakit Infeksi Edisi IV (terjemahan)*. Gajah Mada University Press, 1994:1-5
32. Staff Pengajar Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Infeksi Pada Neonatus. Dalam : *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak Jilid 3*. Balai Penerbit FK – UI. Jakarta, 1988:1123-29
33. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Infeksi. Dalam: *Neonatology; Management. Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs*. New York. Lange Medical Book/McGraw-Hill Co. 2004; 381-95.
34. Kosim MS, Surjono A, Setyowireni D. *Buku Panduan manajemen Masalah Bayi Baru Lahir Untuk Dokter, Bidan dan Perawat Rumah Sakit*. UKK Perinatologi – DepKes RI. Jakarta, 2005:15-20
35. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Patogenesis Infeksi Bakteri. Dalam : *Jawetz, Menick, & Adelberg's Medical Microbiology 22nd Ed. (edisi terjemahan)*. McGraw-Hill Co. 2005: 205-22

36. Glauser MP. Pathophysiology Basis of Sepsis: Considerations for Future Strategies of Intervention. Dalam : Journal of Critical Care Medicine. 2000:28;S4-S7
37. Paterson, R. L., and Webster N. R., Sepsis and Inflammatory Respon Syndrome, Dalam: Journal of The Royal College of Surgeons of Edinburgh. 2002:45; 178-182
38. Chaerulfatah A. Sepsis dan Syok Septik, Dalam: Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak, Infeksi & Penyakit Tropis, Edisi Pertama, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 2002, hal: 391-398
39. Marshall, John C, Taneja R. Terminology and Conceptual Challenges, Dalam : Sepsis and Multiple Organ Dysfunction; A Multidisciplinary Approach, WB Saunders Company, Philadelphia, 2000, hal : 12-18
40. Setiati, Tatty E., Sindroma Respon Peradangan Sistemik, Sepsis dan Syok Septik Pada Anak; Diagnosa dan Pengelolaan, Dalam : Sepsis dan Syok Septik, Badan Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang, 1997, hal : 55-73
41. Suryohudoyo P. Oksidan, Antioksidan dan Radikal Bebas. Dalam: Ilmu Kedokteran Molekuler. Sagung Seto. Jakarta, 2000: 31-47
42. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk Factor for Severe Hyperbilirubinemia In Neonate. Pediatric Research, 2004. Vol:56; 682-689

43. Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Hoyer JD, Stevenson DK.
Hyperbilirubinemia Among African American, Glucose-6-Phosphate
Dehydrogenase Deficient Neonates. Pediatrics 2004; Vol:114;213-219