

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Metabolisme bilirubin

Proses metabolisme pemecahan heme sangatlah kompleks. Setelah kurang lebih 120 hari, eritrosit diambil dan didegradasi oleh sistem RES terutama di hati dan limpa. Sekitar 85% heme yang didegradasi berasal dari eritrosit dan 15% berasal dari jaringan ekstraeritroid. Bilirubin terbentuk akibat terbukannya cincin karbon- α dari heme yang berasal dari eritrosit maupun ekstraeritroid.^{13,14}

Tahap awal proses degradasi heme dikatalisis oleh enzim *heme oksigenase* mikrosom di dalam sel RE. Dengan adanya NADPH dan O_2 , enzim ini akan menambahkan gugus hidroksil ke jembatan metenil diantara dua cincin pirol, bersamaan dengan oksidasi ion ferro (Fe^{+2}) menjadi Fe^{+3} (ferri). Oksidasi selanjutnya oleh enzim yang menyebabkan pemecahan cincin porfirin. Ion ferri dan CO di lepaskan, sehingga menyebabkan pembentukan biliverdin yang berpigmen hijau. Biliverdin kemudian direduksi sehingga membentuk bilirubin yang berwarna merah jingga. Bilirubin dan turunannya bersama-sama disebut pigmen empedu.¹³

Bilirubin hanya sedikit larut dalam plasma, sehingga diangkut ke hati dengan berikatan dengan protein albumin secara nonkovalen. Bilirubin teruarai dari molekul pembawa albumin dan masuk ke dalam hepatosit, tempat bilirubin akan berikatan dengan protein intrasel, terutama

protein liganin. Di dalam hepatosit, kelarutan bilirubin meningkat karena penambahan dua molekul asam glukoronat. Reaksi ini dikatalisis oleh *bilirubin glukoniltransferase* dengan menggunakan asam glukoronat UDP sebagai donor glukoronat. Bilirubin diglukoronid ditransport secara aktif dengan melawan gradien konsentrasi ke dalam kanalikuli biliaris dan kemudian ke dalam empedu. Proses ini memerlukan energi, merupakan tahapan yang membatasi laju dan rentan mengalami gangguan pada penyakit hepar. Bilirubin yang tidak terkonjugasi normalnya diekskresikan.¹³

Bilirubin diglukoronid dihidrolisis dan direduksi oleh bakteri di usus untuk menghasilkan urobilinogen, senyawa yang tidak bernyawa. Sebagian besar urobilinogen dioksidasi oleh bakteri usus menjadi sterkobilin, memberi warna coklat pada feses. Namun, beberapa urobilinogen direabsorpsi oleh usus dan masuk ke dalam sirkulasi portal. Sebagian urobilinogen ini berperan dalam siklus urobilinogen intrahepatik yang akan di *uptake* oleh hepar kemudian diekskresikan kembali ke dalam empedu. Sisa urobilinogen diangkut oleh darah ke dalam ginjal, tempat urobilinogen diubah menjadi urobilin yang berwarna kuning dan diekskresikan sehingga memberikan warna yang khas pada urin.¹³

2.2 Bilirubin pada neonatus

Neonatus akan memproduksi bilirubin 8-10 mg/kgBB per hari, sedangkan orang dewasa sekitar 3-4 mg/kgBB per hari. Produksi bilirubin

yang meningkat pada neonatus disebabkan masa hidup eritrosit neonatus lebih pendek (70-90 hari) dibandingkan dengan orang dewasa (120 hari), peningkatan degradasi heme, *turn over* sitokrom yang meningkat dan juga reabsorpsi bilirubin dari usus yang meningkat (siklus enterohepatik).¹⁵ Peningkatan kadar bilirubin serum ini dapat bersifat fisiologis dan patologis. Dikatakan hiperbilirubinemia apabila terjadi peningkatan plasma bilirubin 2 standar deviasi atau lebih dari kadar yang diharapkan berdasarkan umur bayi atau lebih dari persentil 90.¹⁶ Keadaan ini dapat menyebabkan ikterus baik fisiologis maupun patologis. Apabila kadar bilirubin tidak terkontrol dapat menyebabkan terjadinya kernikterus, defek neurologis yang menetap bahkan kematian pada neonatus.^{2,17}

Ikterus neonatorum adalah keadaan klinis pada neonatus yang ditandai dengan pewarnaan ikterus pada kulit dan sklera akibat akumulasi bilirubin tak terkonjugasi yang berlebih.¹⁸ Secara klinis akan tampak pada neonatus bila kadar bilirubin 5-7 mg/dL.¹⁶ Kadar bilirubin neonatus akan menurun setelah 10-14 hari kelahiran. Neonatus yang sehat dan yang diidentifikasi tanpa faktor risiko ikterus patologis memiliki kadar bilirubin serum 12 mg/dL.^{2,19}

2.2.1 Faktor risiko hiperbilirubinemia pada neonatus

Hiperbilirubinemia adalah suatu keadaan dimana terjadi peningkatan kadar bilirubin dalam darah.^{2,3} Keadaan ini sering terjadi pada

neonatus pada minggu-minggu pertama setelah kelahiran.²⁰ Faktor-faktor risiko yang dapat menimbulkan hiperbilirubinemia pada neonatus adalah:⁵

a. Ras

Orang-orang Asia Timur pada dasarnya memiliki kadar bilirubin lebih tinggi pada kelahiran dibandingkan dengan ras kulit putih. Variasi etnik ini telah diketahui dan mutasi genetik berhubungan dengan hiperbilirubinemia pada beberapa kelompok etnik Asia. Pada penelitian yang dilakukan di Washington terhadap bayi dari orang tua murni Asia Timur, dan bayi dari orang tua campuran Asia Timur dan kulit putih didapatkan presentase ikterus pada bayi dari orang tua murni Asia Timur lebih tinggi dibanding dengan ras kulit putih (risiko relatif [RR] 1,37; 95% *confidence interval* [CI], 1,16-1,62). Pada bayi yang berasal dari ibu (Asia) dan ayah (kulit putih), risiko relatif nya adalah 1,09 (95% CI, 0,91-1,30). Bayi dari ayah (Asia) dan ibu (kulit putih) memiliki risiko relatif 1,26 (95% CI, 1,05-1,52). Faktor risiko ikterus yang berat secara signifikan meningkat pada bayi yang dilahirkan dari kedua orang tuanya berasal dari ras Asia (RR, 1,7 ; 95% CI, 1,12-2,58).²¹

b. Diabetes Melitus

Bayi yang dilahirkan dari ibu yang memiliki riwayat diabetes melitus (*Infant of diabetic mothers / IDMs*) memiliki faktor risiko yang meningkat untuk terjadinya hiperbilirubinemia. Hal ini dikarenakan

terjadinya pembesaran massa eritrosit, eritropoesis yang tidak efektif dan immaturitas relatif bilirubin terkonjugasi serta ekskresi. Massa eritrosit yang lebih besar ditemukan pada IDMs karena memiliki sumber bilirubin 30% lebih besar dimana bilirubin tersebut harus dikonjugasikan dan ekskresikan oleh hati. Konjugasi yang tidak efektif oleh enzim glucoroniltransferase menyebabkan meningkatnya konsentrasi bilirubin tak terkonjugasi. IDMs memiliki sumber lain bilirubin karena eritropoesis yang tidak efisien. Prekursor eritrosit mengalami sirkulasi tetapi terperangkap dalam lien dan dikeluarkan. Pemecahan eritrosit ini menyumbangkan bilirubin tambahan dalam hati.²²

c. Inkompatibilitas ABO

Inkompatibilitaitas ABO adalah suatu keadaan dimana umur sel darah merah neonatus yang memendek akibat antibodi ibunya. inkompatibilitas ABO lebih sering ditemukan pada bayi golongan darah A atau B dan ibu golongan darah O (kelompok golongan darah ABO heterospesifik).^{23,24} Kelompok ini memiliki risiko hiperbilirubinemia dikarenakan adanya reaksi imun berdasarkan terjadinya hemolisis.²⁴

Berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan Michael Kaplan dkk, dari 164 neonatus, 111 bergolongan darah A dan 53 bergolongan darah B yang keduanya memiliki golongan darah ibu O sebanyak 85 (51,8%) berkembang menjadi hiperbilirubinemia, yang cenderung lebih

umum terjadi pada golongan darah O-B (ibu-neonatus) daripada golongan darah O-A (ibu-neonatus) ($p=0,053$).²⁵

d. Pemberian ASI

Ikterus sebagai manifestasi hiperbilirubinemia yang berhubungan dengan pemberian ASI disebabkan oleh peningkatan bilirubin indirek. Ada 2 jenis ikterus yang berhubungan dengan pemberian ASI, yaitu (1) Jenis pertama: ikterus yang timbul dini (hari kedua atau ketiga) dan disebabkan oleh asupan makanan yang kurang karena produksi ASI masih kurang pada hari pertama dan (2) Jenis kedua: ikterus yang timbul pada akhir minggu pertama, bersifat familial disebabkan oleh zat yang ada di dalam ASI.²⁶

e. Trauma lahir

Darah ekstrasvaskuler dapat meningkatkan bilirubin tak terkonjugasi melalui mekanisme produksi bilirubin yang berlebihan akibat pemecahan eritrosit. Bentuk umum dari perdarahan ekstrasvaskuler pada neonatus adalah *bruising* dan sefalhematom.^{27,28}

f. Infeksi

Hiperbilirubinemia adalah salah satu tanda yang muncul pada infeksi bakteri pada neonatus dan salah satunya berhubungan dengan infeksi traktus urinarius.²⁹

Penyebab hiperbilirubinemia dan infeksi traktus urinarius ini masih belum dipahami sepenuhnya. Patogenesis yang potensial telah banyak didiskusikan dalam beberapa penelitian yaitu terbentuknya hepatotoksin yang dihasilkan oleh kuman penyebab infeksi (basilus gram negatif), terutama bakteri *E coli*, yang dapat meningkatkan fragilitas sel darah merah dan produksi hemolisin. Selain itu, demam yang timbul dapat merusak hati dan menghasilkan ikterus.³⁰

g. Prematuritas

Hiperbilirubinemia indirek sering dialami oleh neonatus yang dilahirkan prematur, khususnya yang memiliki berat badan lahir rendah (BBLR). Beberapa penelitian menunjukkan sebagian besar sel darah merah memiliki usia yang singkat dan terjadi peningkatan sirkulasi enterohepatik dan defisiensi *hepatic conjugation of bilirubin* merupakan kondisi yang fisiologis yang dapat menyebabkan hiperbilirubinemia pada neonatus. Selain itu, immaturitas hepar dan saluran gastrointestinal menyebabkan hiperbilirubinemia pada neonatus.³¹

h. Polisitemia

Polisitemia adalah meningkatnya hematokrit vena sampai diatas 65%. Hiperbilirubinemia terjadi karena terjadi peningkatan pemecahan eritrosit. Meningkatnya massa eritrosit berpotensi terjadinya overload kapasitas metabolisme hemoglobin pada neonatus.^{28,32}

2.3 ASI Eksklusif

2.3.1 Definisi ASI eksklusif

Menurut WHO, pemberian ASI eksklusif direkomendasikan selama enam bulan pertama kelahiran bayi. Pemberian ASI eksklusif terbukti memberikan risiko yang lebih kecil terhadap penyakit infeksi dan penyakit lainnya dikemudian hari. Pemberian ASI dilanjutkan dengan didampingi dengan makanan pendamping ASI (MP-ASI), idealnya selama dua tahun pertama kehidupan. Pemberian ASI dalam jumlah yang tepat bermanfaat dalam perkembangan pencernaan, perkembangan otak dan pertumbuhan bayi.^{33,34}

2.3.2 Komposisi ASI

Komposisi ASI tidak selalu sama tetapi disesuaikan dengan kebutuhan bayi setiap saat dan tergantung dengan usia bayi. Sehingga ada yang disebut kolostrum, ASI peralihan dan ASI matur. Komposisi ASI juga bervariasi dari awal sampai akhir menyusui.⁴ Kolostrum adalah cairan kekuningan yang dikeluarkan dari payudara ibu selama masa kehamilan dan selama 2 sampai 4 hari setelah melahirkan. Kolostrum mengandung banyak protein dan sedikit lemak dan laktosa dibandingkan dengan ASI matur dan sangat kaya dengan beta-karoten, prekursor vitamin A yang menyebabkan kolostrum berwarna kuning. Mendekati hari ke 7 sampai

10 setelah kelahiran, ASI yang diproduksi disebut ASI peralihan dan setelah 14 hari disebut ASI matur.³⁵

Air merupakan unsur utama dalam ASI. Bahkan dalam suhu panas, ASI yang mengandung 87% air ini menyediakan cukup air untuk neonatus yang diberi ASI eksklusif sehingga mendapat hidrasi yang adekuat.³⁵

Kurang lebih 50% energi yang terkandung dalam ASI berasal dari lemak (± 40 g/L).^{35,36} Asam lemak yang terkandung dalam ASI kaya akan asam palmitat, asam oleat, asam linoleat dan asam alfa linolenat dan derivatnya yaitu asam arakidonat dan asam dokosaheksanoat (DHA). Asam trigliserida merupakan asam lemak utama pada ASI (97%-98%).

Foremilk (ASI awal) adalah ASI yang bening yang diproduksi pada awal penyusuan dan banyak mengandung lemak (1,7%) daripada protein(0,9%). *Hindmilk* (ASI akhir) adalah ASI yang lebih putih pekat, diproduksi pada akhir penyusuan yang mengandung lemak sebanyak 5,5% dan protein sebanyak 0,7%.^{4,35}

Karbohidrat utama dalam ASI adalah laktosa. Di dalam usus laktosa akan dipecah menjadi glukosa dan galaktosa oleh enzim laktase. Produksi enzim laktase pada usus halus bayi kadang-kadang belum mencukupi, untungnya laktase juga terdapat dalam ASI.^{4,35}

Kandungan protein dalam ASI dalam bentuk *whey* 70% dan kasein 30%. Selain protein *whey* mempunyai fraksi asam amino fenilalanin, tirosin dan metionin dalam jumlah lebih rendah dibanding kasein, tetapi lebih tinggi daripada taurin. Komponen utama protein *whey* ASI adalah

alfa-laktalbumin. Laktoferrin, lisozim dan sekretori immunoglobulin A merupakan protein *whey* yang spesifik yang terlibat dalam pertahanan tubuh.³⁶ Mineral yang terkandung dalam ASI matur adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Mineral dalam ASI matur³⁶

Mineral (per dl)
Sodium (mg) 15
Potassium (mg) 57
Calcium (mg) 35
Phosphorus (mg) 15
Iron (microgram) 100
Zinc (microgram) 120

2.3.3 Pengaruh pemberian ASI terhadap kadar bilirubin

Neonatus yang mendapat ASI secara fisiologis mengalami peningkatan kadar bilirubin tak terkonjugasi yang memanjang sampai minggu ketiga setelah kelahiran. Hal ini dikenal dengan *breastmilk jaundice*. Terdapat faktor dalam kandungan ASI yang menyebabkan meningkatnya sirkulasi enterohepatik sehingga kadar bilirubin meningkat. Selain itu, *intake* ASI yang tidak mencukupi kebutuhan neonatus dapat pula meningkatkan kadar bilirubin tak terkonjugasi, hal ini dikenal dengan *breastfeeding jaundice*.¹

Mekanisme terjadinya *breastmilk jaundice* menghasilkan banyak hipotesis, diantaranya bahwa ASI mengandung inhibitor *hepatic glucoronyl transferase*, enzim yang menyebabkan terjadinya konjugasi

antara bilirubin dengan asam glukoronat. Konsep ini didukung oleh terdapatnya metabolit berupa progesteron, pregnane-3 (alfa), 20 (beta)-diol yang berperan sebagai inhibitor *hepatic glucoronyl transferase* secara *in-vitro*.³⁷ Adanya metabolit tersebut di dalam ASI dan urin ibu telah dikonfirmasi oleh beberapa penelitian. Namun, sekarang ini diketahui bahwa pregnadiol hanya sedikit mempengaruhi terjadinya *breastmilk jaundice*.¹

Berbagai hipotesis kemudian berkembang seperti adanya taurin dan aktivitas beta-glukoronidase yang berlebihan pada ASI dapat menyebabkan meningkatnya hidrolisis bilirubin glukoronat dan meningkatkan sirkulasi enterohepatik bilirubin.³⁸ Selain itu, ada beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa 2/3 dari sample ASI transisional dan ASI matur meningkatkan absorpsi bilirubin tak terkonjugasi pada usus tikus percobaan.³⁹