

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperbilirubinemia merupakan keadaan bilirubin yang meningkat di dalam darah. Peningkatan tersebut dapat terjadi pada kadar bilirubin total, bilirubin indirek, dan/atau bilirubin direk. Hal ini dapat diketahui melalui pemeriksaan bilirubin serum secara kuantitatif (Ambalavanan & Carlo, 2011).

Salah satu masalah paling umum yang ditemukan pada neonatus adalah hiperbilirubinemia (Porter & Dennis, 2002). Lebih dari 80% neonatus mengalami ikterus akibat akumulasi bilirubin pada kulit, sklera, dan membran mukosa. Oleh karena itu, *American Academy of Pediatrics* (AAP) merekomendasi untuk melakukan pemeriksaan bilirubin pada seluruh neonatus sebelum dipulangkan dari rumah sakit (Tortora & Derrickson, 2012; Newman, 2009; Yaworski, Van Meer, & Wong, 2002).

Ikterus umumnya terjadi akibat peningkatan kadar bilirubin indirek karena denaturasi membran eritrosit sehingga ikterus dapat disertai dengan anemia hemolitik (WHO Working Group, 1989). Peningkatan bilirubin indirek melebihi 7 mg/dL pada saat neonatus berumur dua sampai lima hari menunjukkan hiperbilirubinemia patologis yang berhubungan dengan tingginya risiko kernikterus (kerusakan otak) yang dapat menimbulkan kecacatan hingga kematian (Ambalavanan & Carlo, 2011).

Hiperbilirubinemia patologis dapat diakibatkan oleh banyak hal, seperti defisiensi *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD), inkompabilitas ABO, inkompabilitas rhesus (Rh), serta infeksi atau sepsis (Porter & Dennis, 2002).

Defisiensi G6PD merupakan kelainan enzim tersering pada jalur pentosa fosfat. Kekurangan enzim ini menyebabkan degradasi heme yang lalu menimbulkan kerusakan pada membran eritrosit akibat kurangnya GSH (*glutathione* tereduksi) sebagai antioksidan.

Hiperbilirubinemia pada neonatus akibat defisiensi G6PD biasanya terjadi akibat tiga faktor pencetus. Pertama, ibu hamil dan menyusui yang mengonsumsi obat-obat tertentu, seperti antimalaria, obat kemoterapi, dan antibiotik yang melepaskan *reactive oxygen species* (ROS). Kedua, ibu hamil dan menyusui yang mengonsumsi kacang fava yang mengandung suatu oksidan yang potensial menimbulkan stres oksidatif. Radikal bebas atau substansi oksidatif ini ditransmisikan dari ibu ke neonatus melalui plasenta dan air susu ibu (ASI). Ketiga, neonatus itu sendiri yang mengalami infeksi atau sepsis sehingga memicu pembentukan ROS melalui pelepasan sitokin proinflamasi. Ketiga faktor pencetus tersebut menimbulkan denaturasi hemoglobin yang lalu membentuk bilirubin (Ambalavanan & Carlo, 2011; Klowak & Wong, 2008).

Dilaporkan ada 400 juta orang di seluruh dunia menderita defisiensi G6PD. Prevalensi tertinggi terjadi di Afrika, Asia, Mediterania, dan Timur Tengah (Frank, 2005). Daerah-daerah tersebut merupakan endemik malaria yang merujuk pada teori bahwa pembawa gen defisiensi G6PD dimaksudkan untuk memiliki proteksi awal terhadap infeksi malaria, terutama yang diakibatkan oleh *Plasmodium falciparum*, penyebab malaria terbanyak (Frank, 2005; Greene, 1993).

Di Indonesia, prevalensi defisiensi G6PD berkisar antara 2,7%–14,2% (Kurniawan, 2014). Sebanyak 5,2% dari 1802 neonatus ditemukan dengan defisiensi G6PD pada penelitian di Rumah Sakit Anak dan Bunda (RSAB) Harapan Kita tahun 2009–2011 (Elizabeth, 2012).

Defisiensi G6PD merupakan kelainan *X-linked recessive*, seperti pada penyakit hemofilia dan buta warna yang diturunkan. Terdapat 300 varian menurut lokasi alel yang akan mempengaruhi sintesis enzim G6PD (Beutler, 1994).

Sebanyak 0,7–1,6 per 1000 kelahiran dilaporkan meninggal akibat kernikterus pada neonatus dengan defisiensi G6PD. Oleh karena itu, WHO telah merekomendasikan untuk melakukan skrining defisiensi G6PD pada populasi di mana insidensi defisiensi G6PD pada laki-laki melebihi 3–5% (WHO Working Group, 1989).

Skrining defisiensi G6PD di Indonesia belum menjadi program skrining neonatus. Sampai saat ini, skrining neonatus yang umumnya tersedia di Indonesia hanya hipotiroid kongenital dengan pemeriksaan kadar *thyroid-stimulating hormone* (TSH) yang dimulai sejak tahun 2000 (Rustama, 2015; Elizabeth, 2012).

Salah satu rumah sakit yang melakukan pemeriksaan G6PD pada neonatus di Indonesia adalah RSAB Harapan Kita di Jakarta Barat, tempat penelitian ini dilakukan. Pengambilan data diperoleh melalui rekam medis RSAB Harapan Kita yang mencatat hasil skrining defisiensi G6PD dan pemeriksaan kadar bilirubin serum pada neonatus berusia dua hari selama tahun 2015. Pemeriksaan G6PD di rumah sakit tersebut dilakukan dengan uji *fluorescent spot* yang direkomendasikan oleh *Internal Committee for Standardization in Hematology* (ICSH) (Elizabeth, 2012).

Alasan dilakukannya pemeriksaan G6PD dan bilirubin serum pada neonatus berusia dua hari adalah untuk memonitor laju progresivitas kadar bilirubin serum yang memuncak pada hari ketiga sampai hari kelima. Jika didapatkan neonatus dengan hiperbilirubinemia disertai defisiensi G6PD, kemungkinan besar progresivitas peningkatan kadar bilirubin berjalan cepat untuk beberapa hari ke depan sehingga dapat diberikan penanganan *light therapy* yang tidak hanya bermanfaat untuk menangani hiperbilirubinemia pada neonatus, tetapi juga sebagai pencegahan terhadap kernikterus dengan gejala awal yang muncul pada saat neonatus berumur dua hari (Ambalavanan & Carlo, 2011).

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah defisiensi G6PD menjadi faktor risiko hiperbilirubinemia pada neonatus berumur dua hari di RSAB Harapan Kita, Jakarta Barat, tahun 2015.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud dari penelitian ini untuk mengetahui hubungan defisiensi G6PD dengan hiperbilirubinemia pada neonatus.

Sementara tujuan dari penelitian ini untuk memperlihatkan pentingnya program skrining defisiensi G6PD pada neonatus berumur dua hari di seluruh tempat penyedia layanan kesehatan.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat Akademisi

Mengetahui peran G6PD terhadap mekanisme terjadinya hiperbilirubinemia dan faktor-faktor yang dapat memicu timbulnya hiperbilirubinemia akibat defisiensi G6PD.

Manfaat Praktis

Memberi pengetahuan kepada masyarakat mengenai istilah ‘bayi kuning’ yang timbul akibat kekurangan enzim G6PD sehingga dapat menghindari hal-hal yang dapat memperberat keadaan ‘bayi kuning’ tersebut. Langkah ini dimaksudkan untuk mencegah timbulnya cacat permanen dan kematian pada bayi.

1.5 Landasan Teori dan Hipotesis

1.5.1 Landasan Teori

Mutasi di kromosom Xq28 menyebabkan terganggunya sintesis G6PD di dalam eritrosit sehingga energi yang mempertahankan kadar NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) menurun (Daniele, 2009).

Fungsi dari NADPH adalah menjaga GSH (*glutathione* tereduksi) tetap berada dalam bentuk teroksidasi. GSH secara aktif dihasilkan oleh eritrosit sebagai antioksidan ini akan berubah menjadi GSSG (*glutathione* teroksidasi) ketika bertemu radikal bebas, seperti H₂O₂ (hidrogen peroksida) yang menimbulkan stres oksidatif. Dalam perubahan GSH menjadi GSSG tersebut, terjadi pemecahan

H₂O₂ menjadi menjadi molekul yang stabil, yakni H₂O dan O₂ melalui *glutathione peroxidase*. NADPH kemudian mengubah kembali GSSG menjadi GSH agar dapat melaksanakan perannya sebagai antioksidan (Kumar *et al*, 2010; WHO Working Group, 1989).

Pada defisiensi G6PD, NADPH tidak cukup banyak dihasilkan sehingga GSSG tidak diubah menjadi GSH dan hemoglobin mengalami denaturasi akibat stres oksidatif (kerusakan yang terjadi akibat proses oksidasi yang ditimbulkan oleh radikal bebas). Hemoglobin yang paling banyak terpengaruhi adalah hemoglobin rantai beta (WHO Working Group, 1989). Stres oksidatif kemudian mempengaruhi membran eritrosit sehingga terjadi hemolisis (Keohane, Smith, & Walenga, 2016). Satu gram hemoglobin kira-kira dapat membentuk 35 miligram bilirubin (Riley, 2014).

G6PD diekspresikan di seluruh sel, namun peranannya sangat penting di eritrosit yang tidak memiliki mitokondria, sehingga G6PD merupakan sumber utama dari NADPH (WHO Working Group, 1989).

Ada tiga faktor pencetus yang umum menyebabkan hiperbilirubinemia akibat defisiensi G6PD pada neonatus, yakni ibu hamil (BUMIL) dan menyusui (BUTEKI) yang mengonsumsi obat-obat tertentu dan kacang fava, serta neonatus yang mengalami infeksi atau sepsis. Ketiga pencetus tersebut memicu stres oksidatif pada eritrosit (Ambalavan & Carlo, 2011).

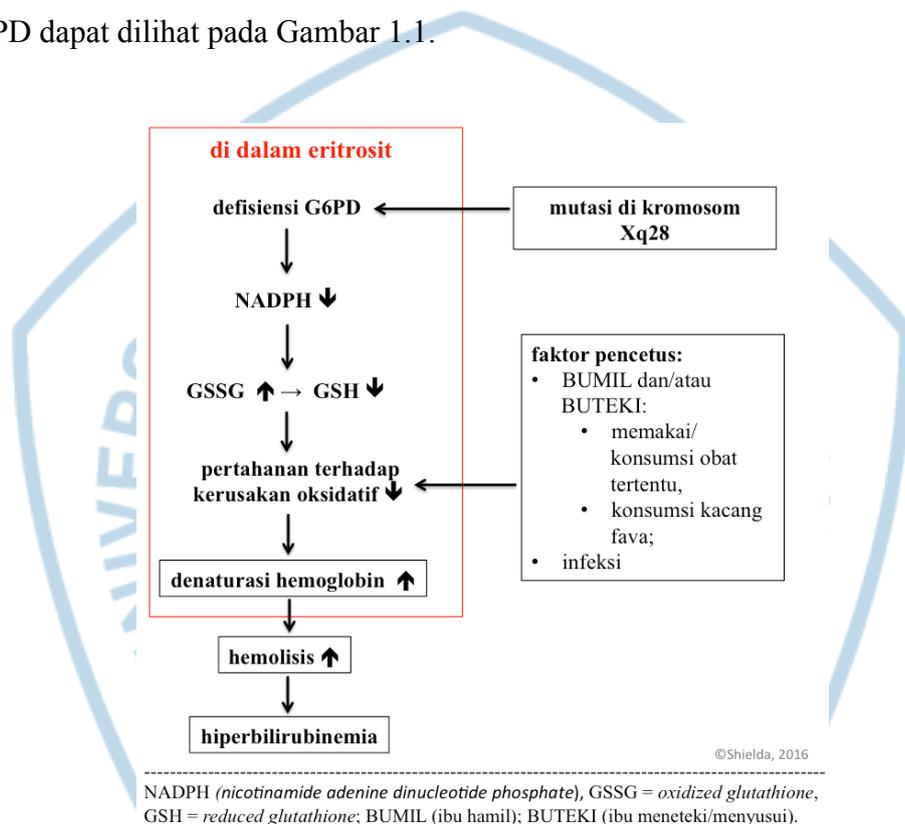
Beberapa obat antimalaria, kemoterapi, antibiotik, antipiretik, analgesik, dan antidiabetes melepaskan *reactive oxygen species* (ROS)—suatu radikal bebas—saat dimetabolisme di hepar. Kacang fava (*Vicia faba*) mengandung *divicine* sebagai suatu oksidan yang potensial menimbulkan stres oksidatif. Hemolisis yang terjadi akibat mengonsumsi kacang fava dinamakan *favism* (Klowak & Wong, 2008).

Substansi-substansi pencetus stres oksidatif itu dikonsumsi oleh ibu hamil menjelang waktu persalinan dan melalui darah maternal ditransmisikan ke janin melalui plasenta. Substansi tersebut dapat pula ditransmisikan melalui ASI pada ibu yang menyusui (Ambalavan & Carlo, 2011).

ROS juga dapat diperoleh bila neonatus mengalami infeksi—misalnya akibat Parvovirus, Salmonella, dan virus hepatitis—seiring dengan pelepasan sitokin proinflamasi oleh sistem imun (Klowak & Wong, 2008).

Tanpa faktor pencetus, hiperbilirubinemia dapat terjadi pada neonatus dengan defisiensi G6PD akibat begitu rendahnya aktivitas enzim tersebut di dalam eritrosit (<10%) (Frank, 2005).

Mekanisme terjadinya hiperbilirubinemia pada neonatus akibat defisiensi G6PD dapat dilihat pada Gambar 1.1.



Gambar 1.1 Mekanisme Terjadinya Hiperbilirubinemia pada Neonatus dengan Defisiensi G6PD

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Defisiensi G6PD sebagai faktor risiko terhadap hiperbilirubinemia pada neonatus berumur dua hari di RSAB Harapan Kita, Jakarta Barat, tahun 2015.