

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperbilirubinemia merupakan kondisi yang sering ditemukan pada neonatus dengan ikterus dalam minggu pertama kehidupannya, yaitu ikterus neonatorum. Hiperbilirubinemia dijumpai pada sekitar 60-70% neonatus cukup bulan dan 80% neonatus kurang bulan. Bilirubin adalah produk akhir katabolisme heme yang berasal dari hemoglobin eritrosit yang telah dihemolisis oleh sistem retikuloendotelial.^{1,2,3,4} Hiperbilirubinemia pada semua neonatus harus dipantau karena berpotensi terjadi hiperbilirubinemia berat > 20 mg/dL dapat menembus sawar otak dan menyebabkan intoksikasi sel-sel neuron di otak, hingga mengakibatkan kernikterus. Kernikterus adalah penyakit kerusakan sel-sel neuron otak akibat intoksikasi bilirubin yang dapat menyebabkan kematian bayi.^{2,4,5,6}

Ikterus neonatorum adalah kondisi hiperbilirubinemia dengan kadar bilirubin total serum > 5mg/dL, yang ditandai perubahan warna mukosa dan/atau kulit menjadi kuning akibat akumulasi bilirubin, pada neonatus yaitu bayi baru lahir hingga usia 28 hari.^{3,5,6} Ikterus neonatorum sebagian besar adalah fisiologis dan tidak perlu penanganan khusus, tetapi 3-5% adalah patologis yang berisiko tinggi menjadi kernikterus. Ikterus neonatorum fisiologis memiliki karakteristik yaitu mulai timbul pada hari ke-2 sampai ke-3 setelah bayi lahir, gejala akan menghilang dalam 10 hari kehidupan, dan terbukti tidak memiliki dasar patologis, maka tidak menyebabkan morbiditas pada bayi. Ikterus neonatorum patologis adalah ikterus yang timbul dalam 24 jam setelah lahir dan gejala menetap lebih dari 14 hari.^{1,2,3,5,6}

Prevalensi ikterus neonatorum dalam minggu pertama kehidupan bayi di Amerika Serikat mencapai 65% dari 4 juta kelahiran per tahun,^{6,7} di Malaysia pada tahun 1998 meliputi 75% neonatus, sedangkan di Indonesia di RS Cipto Mangunkusumo pada tahun 2003 neonatus dengan kadar bilirubin total \geq 5mg/dL ada 58% dan \geq 12 mg/dL sebanyak 29,3%.⁷ Angka kelahiran bayi di Indonesia pada

tahun 2015 diperkirakan mencapai sekitar 4,6 juta jiwa per tahun dengan angka kematian bayi (AKB) sebesar 48/1000 kelahiran hidup dan 6,6% diantaranya akibat ikterus neonatorum.⁸ Ikterus neonatorum patologis merupakan penanda penting ada suatu kelainan pada bayi dan harus ditindak lanjuti,⁴ maka *American Academy of Pediatrics* (AAP) merekomendasikan untuk pemeriksaan kadar bilirubin total serum setiap bayi baru lahir sebelum dibawa pulang dari rumah sakit.^{7,9}

The American Academy of Pediatrics (AAP) menyatakan bahwa terdapat banyak faktor risiko penyebab hiperbilirubinemia, bisa akibat faktor risiko ibu atau neonatus. Faktor-faktor risiko ibu, yaitu usia ≥ 25 tahun, ras Asia Timur, menderita diabetes gestasional. Faktor-faktor risiko neonatus, yaitu usia gestasi, prematuritas, berat bayi lahir rendah (BBLR), saudara kandung dengan riwayat ikterus atau menerima fototerapi, jenis kelamin laki-laki, *cephalohematoma*, memar yang luas, inkompabilitas golongan Rhesus atau ABO darah, trauma, infeksi, mendapat air susu ibu (ASI) eksklusif, penyakit hemolitik tertentu yang menyebabkan abnormalitas eritrosit atau defek biokimia eritrosit antara lain akibat defisiensi *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD).^{4,8,9,10}

Enzim G6PD adalah enzim yang pertama bekerja di jalur pentosa fosfat pada metabolisme karbohidrat untuk mengubah glukosa 6 fosfat dalam proses glikolisis dan memproduksi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH).^{11,12} Enzim G6PD berfungsi untuk mempertahankan dan melindungi eritrosit dari oksidan radikal yang dapat menyebabkan eritrosit lisis sebelum waktunya.¹³ Defisiensi enzim *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase* (G6PD) merupakan kelainan enzim eritrosit herediter akibat mutasi gen G6PD yang paling sering terjadi pada manusia.^{11,14,15} Mutasi gen G6PD merupakan suatu kelainan pada bayi yang dapat mengakibatkan ikterus neonatorum patologis. Gen G6PD diwariskan melalui *X-linked*, dimana laki-laki hanya memiliki satu kromosom X sedangkan perempuan memiliki dua kromosom X, maka kelainan ini lebih sering ditemukan pada kelompok laki-laki daripada perempuan.¹⁴

Penderita defisiensi G6PD sebagian besar tidak menunjukkan gejala sepanjang hidup mereka dan penderita tidak menyadari adanya kelainan tersebut. Manifestasi klinik defisiensi G6PD umumnya sebagai anemia hemolitik akut, favism, *neonatal*

jaundice, atau anemia kronis non-hemolitik sferositik.¹⁴ Gejala klinik defisiensi enzim G6PD biasanya baru muncul bila eritrosit terpapar oleh faktor eksogen berpotensi menimbulkan stres oksidatif, antara lain obat primakuin untuk malaria, infeksi, atau mengkonsumsi kacang fava sehingga menyebabkan hemolisis.^{9,11,14}

Prevalensi penderita defisiensi G6PD secara global diperkirakan sebanyak \pm 400 juta orang¹¹ dan tertinggi ada di negara-negara SubSahara, terutama di daerah dengan endemisitas malaria tinggi seperti Afrika, Asia Tenggara, Mediterania, dan Amerika.¹² Insidensi defisiensi G6PD tertinggi di daerah tropis, dan merupakan penyebab tersering ikterus dan anemia hemolitik akut di Asia tenggara. Insidensi defisiensi G6PD di Indonesia bervariasi 1-15%, di Jawa Tengah \pm 15%, di pulau-pulau kecil Indonesia Timur 1,6-6,7%.¹¹ Insidensi hiperbilirubinemia pada neonatus dengan defisiensi enzim G6PD 32% dan neonatus normal 12,3%.¹² Hal tersebut merupakan alasan betapa pentingnya untuk dilakukan pemeriksaan skrining G6PD untuk neonatus. Pemeriksaan skrining G6PD sudah dilakukan secara rutin di beberapa negara dan telah terbukti dapat menurunkan insidensi kernikterus secara sangat bermakna. Singapura telah melaksanakan program pemeriksaan skrining G6PD pada neonatus sejak tahun 1965 dengan menggunakan sampel darah tali pusat, dan telah berhasil menurunkan insidensi kernikterus hingga hanya 1 kasus dalam 20 tahun terakhir.¹²

Latar belakang, bahwa insidensi defisiensi G6PD di Indonesia cukup tinggi, umumnya tidak menunjukkan gejala, salah satu penyebab ikterus neonatorum patologis yang berisiko menyebabkan kernikterus hingga dapat mengakibatkan kematian neonatus, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara aktivitas enzim G6PD dengan kadar bilirubin total serum neonatus.

1.2 Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah yang dirumuskan berdasarkan latar belakang penelitian untuk mengetahui hubungan aktivitas enzim *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD) dengan kadar bilirubin total serum penderita ikterus neonatorum, yaitu :

Apakah terdapat hubungan antara aktivitas enzim G6PD dengan kadar bilirubin total serum penderita ikterus neonatus.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini yaitu ingin mengetahui hubungan antara rendahnya aktivitas enzim G6PD dengan kadar bilirubin total penderita ikterus neonatorum di Rumah Sakit X pada periode Januari-Desember 2019.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Karya tulis ilmiah ini diharapkan dapat memberikan manfaat akademik dan manfaat praktis, sebagai berikut:

1.4.1 Manfaat Akademik

Manfaat akademik yang diharapkan dari hasil penelitian ini yaitu agar dapat digunakan sarana untuk:

- Menambah dan memperluas wawasan ilmu pengetahuan tentang hubungan rendahnya aktivitas enzim G6PD dengan peningkatan kadar bilirubin total serum penderita ikterus neonatorum.
- Pengembangan teori tentang hubungan semakin rendah aktivitas enzim G6PD dengan risiko peningkatan kadar bilirubin serum penderita ikterus neonatorum sebagai faktor risiko kernikterus dan penyebab kematian bayi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis yang diharapkan dari penelitian ini yaitu dapat diinformasikan kepada para praktisi kesehatan khususnya dokter dan bidan, serta masyarakat umum khususnya ibu-ibu hamil untuk meningkatkan :

- Pengetahuan tentang hubungan semakin rendah aktivitas enzim G6PD dengan kadar bilirubin total serum penderita ikterus neonatorum yang berisiko menyebabkan kernikterus yang dapat mengakibatkan kematian bayi.
- Kesadaran akan pentingnya pemeriksaan skrining enzim G6PD dan kadar bilirubin total, bilirubin direk, dan bilirubin indirek serum bagi semua neonatus, sebagai upaya deteksi dini ikterus neonatorum patologis agar neonatus segera mendapatkan penanganan yang adekuat.
- Kesejahteraan neonatus dan menurunkan angka kematian bayi.

1.5 Kerangka Pemikiran

Enzim G6PD adalah enzim pertama yang bekerja di jalur pentose fosfat metabolisme karbohidrat, dalam proses glikolisis akan mengubah glukosa 6 fosfat dan menghasilkan produk *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH).^{4,9,14} *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* diperlukan oleh berbagai reaksi enzimatik pada jalur biosintesis. Salah satu fungsi penting NADPH adalah sebagai pelindung eritrosit dari stres oksidatif.¹¹ Eritrosit tidak memiliki mitokondria, maka NADPH hasil metabolisme jalur pentosa fosfat merupakan satu-satunya sumber NADPH bagi eritrosit. NADPH bertindak sebagai antioksidan dengan cara mempertahankan glutathion tereduksi (GSH) dengan cara mereduksi glutathion teroksidasi (GSSG).¹⁴ Eritrosit sangat membutuhkan GSH sebagai pertahanan terhadap penghancuran oleh radikal bebas, karena GSH mampu mengubah oksidan radikal H₂O₂ menjadi H₂O yang tidak berbahaya bagi eritrosit, maka proses hemolitik dicegah, dan keutuhan sel-sel eritrosit terjaga.¹⁷

Defisiensi enzim G6PD adalah kelainan enzimopati herediter yang diturunkan melalui kromosom X dan paling sering dijumpai pada manusia,¹² dimana gen pengkode enzim ini terletak di lengan panjang kromosom X (Xq28).^{12,14} Produksi NADPH pada penderita defisiensi enzim G6PD akan menurun seiring dengan semakin rendahnya aktivitas enzim G6PD yang akan berdampak juga terhadap penurunan aktivitas enzim GSH, maka akan meningkatkan kerentanan membran

sel-sel eritrosit terhadap paparan oksidan kuat, sehingga mudah hemolisis.² Derajat berat hemolisis sel-sel eritrosit akibat paparan stres oksidan akan meningkat seiring berat defisiensi enzim G6PD. Derajat defisiensi enzim G6PD diklasifikasikan menjadi 4 kelompok berdasarkan aktivitas enzim G6PD, yaitu Kelas I: Defisiensi enzim G6PD sangat berat, dengan aktivitas enzim G6PD normal < 10% disertai *chronic non-spherocytic hemolytic anemia* (CNSHA); Kelas II: Defisiensi enzim G6PD berat dengan aktivitas enzim G6PD normal < 10%, disertai anemia hemolitik akut *intermittent*; Kelas III: Defisiensi enzim G6PD sedang dengan aktivitas enzim G6PD normal 10-60% disertai anemia hemolitik akut *intermittent*; Kelas IV: Tidak defisiensi enzim G6PD dan aktivitas enzim G6PD normal 60-150% dan tidak anemia hemolitik; Kelas V: Peningkatan aktivitas enzim G6PD normal >150%.^{14,18}

Proses hemolitik pada penderita defisiensi enzim G6PD dapat mengakibatkan anemia hemolitik akut akibat paparan obat/bahan kimia, infeksi, ketoasidosis pada penderita diabetes mellitus, atau favism karena mengonsumsi *fava bean* atau *vicia fava*.⁴ Manifestasi klinik anemia hemolitik dapat berupa gejala anemia disertai ikterus, maka pada pemeriksaan laboratorium hematologi dapat dijumpai penurunan kadar Hemoglobin, hematokrit, dan/atau jumlah eritrosit disertai peningkatan hitung retikulosit hingga 15% sebagai kompensasi anemia hemolitik, dan populasi eritrosit sediaan apus darah tepi menunjukkan gambaran hemolitik disertai *Heinz's body*, dan polikromasi karena peningkatan jumlah retikulosit. Pemeriksaan laboratorium kimia klinik penderita ikterus neonatorum akan menunjukkan peningkatan kadar bilirubin serum, terutama kadar bilirubin total dan bilirubin indirek serum, serta penurunan haptoglobin serum.

Peningkatan proses hemolitik akan meningkatkan kadar bilirubin indirek serum. Bilirubin indirek adalah bilirubin yang tidak larut dalam air dan dapat terakumulasi pada mukosa dan kulit penderita hiperbilirubinemia. Bilirubin total serum adalah hasil penjumlahan bilirubin indirek dan bilirubin direk. Bilirubin total merupakan marker pemeriksaan laboratorium untuk evaluasi kondisi ikterus. Ikterus atau warna kuning pada mukosa dan kulit akan tampak bila kadar bilirubin total serum neonatus atau bayi ≥ 5 mg/dL atau dewasa ≥ 2 mg/dL. Bila kadar bilirubin total

serum neonatus > 20 mg/dL maka dapat menembus sawar otak, mengakibatkan intoksikasi sel-sel neuron otak dan kernikterus hingga kematian bayi.^{2,4,5}

Pemeriksaan skrining enzim G6PD dapat digunakan sebagai upaya deteksi dini hiperbilirubinemia berat pada ikterus neonatorum patologis. Upaya deteksi dini ikterus neonatorum patologis akibat defisiensi enzim G6PD dapat meningkatkan kewaspadaan terhadap risiko kernikterus dan untuk penatalaksanaan adekuat secara dini. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk memprediksi derajat defisiensi enzim G6PD berdasarkan peningkatan kadar bilirubin total serum.

1.6 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian yang dapat dirumuskan berdasarkan latar belakang dan kerangka pemikiran penelitian tentang hubungan aktivitas enzim G6PD dengan kadar bilirubin total serum penderita ikterus neonatorum, yaitu:

Terdapat hubungan antara aktivitas enzim G6PD dengan kadar bilirubin total serum penderita ikterus neonatorum.