

Pendekatan Klinis Neonatus dan Bayi Ikterus

Stephanie Taneysa Widodo,¹ Theddyon Bhenlie Apy Kusbin^{1,2}

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan, ²Bethsaida Hospital, Tangerang, Banten, Indonesia

ABSTRAK

Ikterus atau *jaundice* sering dijumpai pada neonatus dan bayi. Ikterus dapat bersifat fisiologis atau patologis. Pada dasarnya, ikterus merupakan manifestasi klinis peningkatan kadar bilirubin dalam darah atau hiperbilirubinemia. Peningkatan bilirubin yang berlebihan berpotensi toksik dan dapat menyebabkan kematian. Pendekatan klinis yang baik dan terarah sangat penting untuk menentukan secara cepat dan tepat perlunya evaluasi dan intervensi medis lanjutan.

Kata kunci: Hiperbilirubinemia, *jaundice*, neonatus

ABSTRACT

Icterus or jaundice is a clinical symptom often found in neonates and infants. The condition might arise from physiological or pathological causes. Jaundice is a clinical manifestation signifying an elevated blood level of bilirubin (hyperbilirubinemia). Excessive increase in bilirubin is potentially toxic and might even lead to death. A good and directed clinical approach is very important to evaluate the need for further medical intervention. **Stephanie Taneysa Widodo, Theddyon Bhenlie Apy Kusbin. Clinical Approach to Neonatal Jaundice**

Keywords: Hyperbilirubinemia, jaundice, neonatal



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Ikterus atau *jaundice*, yang berarti kuning, terjadi pada sekitar 60% bayi baru lahir sehat dengan usia gestasi 35 minggu.¹ Diskolorasi kuning selain pada kulit, juga dapat dijumpai pada sklera dan membran mukosa; keadaan tersebut disebabkan oleh akumulasi pigmen bilirubin. *Jaundice* dapat terlihat pada neonatus jika kadar bilirubin total darah melebihi 5 mg/dL. Pada beberapa neonatus dan bayi, dapat terjadi peningkatan bilirubin yang berlebihan, sehingga berpotensi menjadi toksik dan dapat menyebabkan kematian. Hiperbilirubinemia berat adalah jika kadar bilirubin darah total >20 mg/dL, yang terjadi pada <2% bayi. Hal ini dapat menyebabkan kernikterus dan keterlambatan perkembangan saraf secara permanen (*neurodevelopmental delay*).^{2,3} Ikterus pada neonatus merupakan penyebab terbanyak kembalinya pasien untuk perawatan di rumah sakit.¹ Diagnosis banding pasien dengan gejala ikterus sangat beragam, dapat dibagi berdasarkan usia, yaitu neonatus dan bayi.

Serum bilirubin total dinilai pada pemeriksaan di laboratorium dengan menjumlahkan

2 komponen bilirubin, yaitu bilirubin tak terkonjugasi (indirek) dan bilirubin terkonjugasi (direk). Bilirubin ini berasal dari degradasi *heme* yang merupakan komponen hemoglobin. Pada masa transisi setelah lahir, fungsi hepar belum optimal, sehingga proses glukoronidasi bilirubin tidak maksimal menyebabkan dominasi bilirubin tak terkonjugasi dalam darah, sehingga pada kebanyakan bayi baru lahir, hiperbilirubinemia indirek merupakan keadaan fisiologis.^{2,3}

Pustaka ini membahas pendekatan klinis gejala kuning pada neonatus dan bayi.

Definisi

Keluhan atau gejala terlihat kuning pada kulit atau mata disebut *jaundice* atau ikterus. Kata *jaundice* berasal dari bahasa Perancis, yaitu "*jaune*", yang berarti "kuning" atau ikterus yang berasal dari bahasa Yunani, yaitu "*icterus*"; yang berarti perwarnaan kuning pada kulit, sklera, atau mukosa; keadaan ini disebabkan oleh penumpukan bilirubin berlebihan pada jaringan.²

Ikterus perlu dibedakan dari pewarnaan

kuning atau hijau pada kulit akibat karotenemia atau karena minum obat *quinacrine*. Konsumsi sayuran berwarna kuning dan hijau, tomat, atau jagung dapat meningkatkan asupan karoten. Warna kuning karotenemia dapat dibedakan dari ikterus karena tidak ditemukan kuning pada mukosa dan sklera, warna urin normal, dan aksentuasi warna karotenoid kuning kecoklatan pada telapak tangan, telapak kaki, dan lipatan nasolabial. Kadar bilirubin serum tetap normal pada karotenemia.³ Obat *quinacrine* yang merupakan obat untuk giardiasis, dapat memberikan efek samping warna kuning pada kulit saat dikonsumsi karena pigmen *quinacrine* yang mengendap di bawah kulit, namun warna kulit akan kembali normal bila obat dihentikan.²

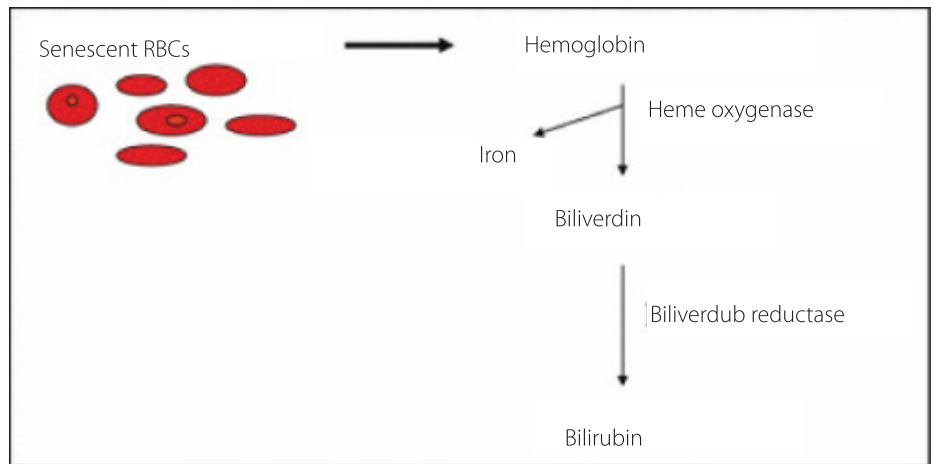
Penyebab ikterus bervariasi dan berbeda pada usia tertentu. Selain itu, tergantung apakah yang meningkat bilirubin direk (*conjugated*) atau indirek (*unconjugated*). Untuk memahami patogenesis berbagai penyebab hiperbilirubinemia, akan diuraikan metabolisme bilirubin secara singkat.³

Alamat Korespondensi email: theddyon@gmail.com



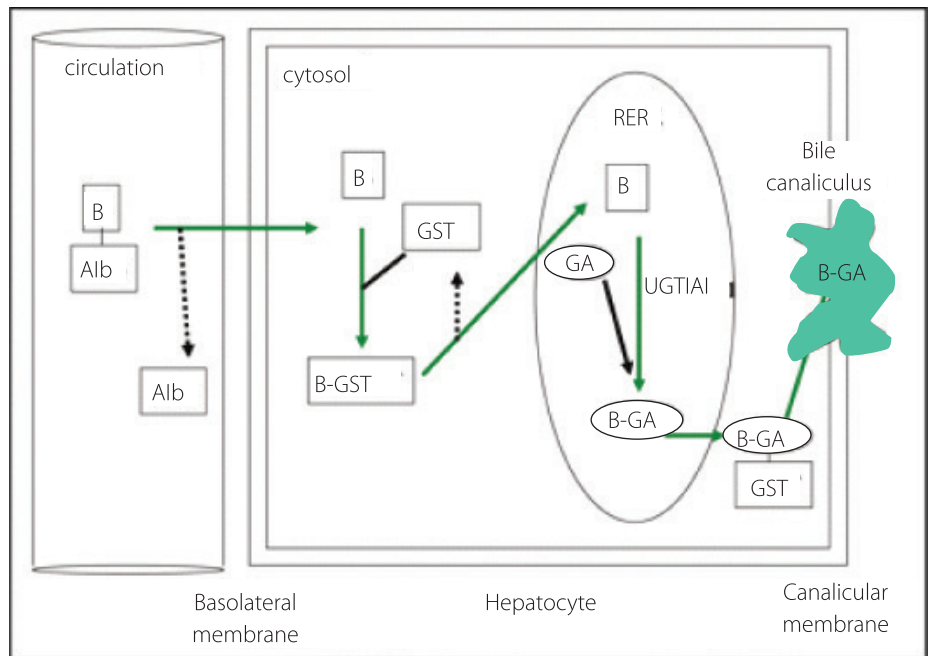
Metabolisme Bilirubin

Hati mempunyai berbagai fungsi, antara lain tergantung pada kemampuan hati mensekresi empedu. Melalui sekresi empedu, hati dapat mengekskresikan toksin, berperan dalam metabolisme kolesterol, dan membantu pencernaan, penyerapan lemak, dan vitamin yang larut dalam lemak. Empedu terdiri dari air, asam empedu (kolat dan kenodeoksikolat), fosfolipid, kolesterol, bilirubin, elektrolit, zenobiotik, dan metabolit obat. Terganggunya sekresi dan aliran empedu oleh hati akan mengakibatkan akumulasi empedu dalam kanalikulus hati dan sel hati (hepatosit), yang akhirnya akan menyebabkan kerusakan hati.³



Gambar 1. Produksi bilirubin dalam sistem retikuloendotel.⁴

Bilirubin merupakan hasil pemecahan *heme* dalam sel retikuloendotel limpa dan hati (Gambar 1). Produk akhir metabolisme tersebut adalah bilirubin indirek yang tidak larut dalam air, yang terikat pada albumin dalam sirkulasi. Bilirubin indirek diambil dan dimetabolisme oleh hati menjadi bilirubin direk (Gambar 2). Bilirubin direk kemudian akan disekresikan ke dalam sistem bilier oleh transporter spesifik. Setelah disekresi oleh hati, empedu disimpan dalam kandung empedu yang nantinya akan keluar sesuai rangsangan saat proses makan. Empedu akan terangsang keluar ke dalam duodenum. Bilirubin indirek tidak dapat direabsorpsi oleh epitel usus, namun dipecah oleh flora usus menjadi sterkobilin dan urobilinogen yang kemudian dikeluarkan melalui tinja. Sebagian kecil bilirubin direk akan didekonjugasi oleh β -glukoronidase yang terdapat pada epitel usus dan bilirubin indirek yang dihasilkan akan direabsorpsi ke dalam sirkulasi dan kembali ke hati, yang dikenal sebagai sirkulus enterohepatik.^{4,5}



Gambar 2. Konjugasi bilirubin (B) dari sirkulasi masuk ke dalam hepatosit melalui membran basolateral dengan bantuan protein pengangkut Albumin (Alb). Ikatan bilirubin dengan *glutathione-S-transferase* (GST) memfasilitasi aliran ke dalam *rough endoplasmic reticulum* (RER) kemudian, bilirubin (B) berkonjugasi dengan *glucuronic acid* (GA) dibantu oleh *disphosphate-glucoronyl transferase 1A1* (UGT1A1).⁴

Produksi bilirubin dalam 24 jam adalah 6-8 mg/kgBB pada neonatus cukup bulan sehat dan 3-4 mg/kgBB per 24 jam pada orang dewasa sehat. Pada sekitar 80% bilirubin yang dihasilkan tiap hari berasal dari hemoglobin. Bayi memproduksi bilirubin lebih besar per kilogram berat badan karena massa eritrositnya lebih besar dan umur eritrositnya lebih pendek.²

Patomekanisme Ikterus

Berdasarkan metabolisme normal bilirubin tersebut, mekanisme terjadinya ikterus berkaitan dengan: (1) Produksi bilirubin, (2) Ambilan bilirubin oleh hepatosit, (3) Ikatan bilirubin intrahepatosit, (4) Konjugasi bilirubin, (5) Sekresi bilirubin, dan (6) Ekskresi bilirubin. Pada sebagian

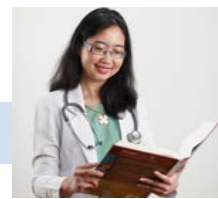
besar kasus, lebih dari satu mekanisme terlibat, misalnya kelebihan bilirubin akibat hemolisis dapat menyebabkan kerusakan sel hati atau kerusakan duktus biliaris, yang kemudian dapat mengganggu transpor, sekresi, dan ekskresi bilirubin. Selain itu, gangguan ekskresi bilirubin dapat mengganggu ambilan dan transpor bilirubin. Hepatoseluler yang rusak akan memperpendek umur eritrosit, sehingga menambah hiperbilirubinemia dan gangguan

proses ambilan bilirubin oleh hepatosit.⁵

Pendekatan Klinis

Secara klinis, pendekatan etiologi ikterus dilakukan berdasarkan jenis hiperbilirubinemia dan usia munculnya ikterus, karena keduanya terkait dengan penyebab yang spesifik.³

Hiperbilirubinemia dibagi menjadi 2 kategori, yaitu peningkatan kadar bilirubin direk dan



kadar bilirubin indirek. Istilah hiperbilirubinemia umumnya merujuk pada peningkatan bilirubin indirek, sedangkan peningkatan kadar bilirubin direk umumnya dikenal sebagai kolestasis. Peningkatan bilirubin indirek (lebih dominan dibandingkan dengan bilirubin direk) merupakan akibat produksi berlebihan bilirubin, terganggunya ambilan bilirubin oleh hati, atau kelainan konjugasi bilirubin. Sedangkan, peningkatan bilirubin direk merupakan akibat penyakit hepatoseluler, gangguan ekskresi kanalikular, dan obstruksi bilier.^{2,3}

Menurut usia penderita, secara praktis dapat dibagi menjadi kategori usia neonatus, bayi, dan anak.³ Tinjauan ini akan berfokus membicarakan ikterus pada neonatus dan bayi.

IKTERUS PADA NEONATUS DAN BAYI

Ikterus pada neonatus memerlukan perhatian khusus karena berbeda dari ikterus pada anak. Pertama, pada usia neonatus sedang terjadi proses maturasi yang mungkin memengaruhi perjalanan penyakit. Kedua, bilirubin indirek dapat mencapai kadar toksisitas (risiko kernikterus), sehingga diagnosis dini menjadi sangat penting. Ketiga, dapat merupakan manifestasi klinis penyakit herediter pada periode usia ini.^{6,7}

Secara klinis ikterus terlihat bila kadar bilirubin serum >5 mg/dL. Pada minggu pertama kehidupan, sebagian besar neonatus cukup bulan dan prematur akan terlihat kuning, Ikterus sedang (bilirubin indirek serum >12 mg/dL) terjadi pada 12% neonatus yang mendapat ASI dan 4% neonatus yang mendapat formula, sedangkan ikterus berat (bilirubin indirek serum >15 mg/dL) masing-masing terjadi pada 2% dan 0,3%.⁷

Tabel 1. Diagnosis banding hiperbilirubinemia indirek pada neonatus.²

Ikterus fisiologis
Hemolisis/perdarahan
Breast milk jaundice
Tertelan darah ibu
Disfungsi plasenta
Sepsis
Kelainan pembekuan darah
Bayi ibu diabetes melitus
Hipotiroid
Obstruksi usus
Sindrom Lucey-Driscoll
Sindrom Crigler-Najjar

Manifestasi klinis ikterus terlihat dari kulit wajah lalu berkembang ke arah ekstremitas bawah sesuai peningkatan kadar bilirubin. Hal ini berarti bahwa bayi dengan kuning pada kaki diperkirakan mempunyai kadar bilirubin lebih tinggi dibandingkan bayi dengan kuning hanya di kulit wajah.⁸ Kramer mendapatkan kadar bilirubin serum 4-8 mg/dL bila ikterus terlihat pada kulit kepala dan leher, 5-12 mg/dL pada kulit tubuh di atas umbilikus dan paha, 11-18 mg/dL pada lengan dan tungkai, >15 mg/dL pada telapak tangan dan telapak kaki (**Gambar 3**).⁹ Jenis dan derajat hiperbilirubinemia akan menentukan apakah ikterus tersebut fisiologis atau patologis. Langkah pertama evaluasi adalah menentukan jenis hiperbilirubinemia. Penyebab hiperbilirubinemia indirek dapat dilihat pada **Tabel 1**.³

Kemungkinan sepsis pada neonatus dengan ikterus perlu dipertimbangkan, karena keterlambatan diagnosis akan membahayakan; hiperbilirubinemia indirek pada neonatus yang letargik, sulit minum, muntah, mungkin mengindikasikan sepsis. Faktor risiko pada ibu, kehamilan, dan persalinan juga ikut berperan penting pada terjadinya sepsis.³

Sebagian besar kasus hiperbilirubinemia indirek terjadi pada bayi sehat, akibat gangguan beberapa mekanisme. Ikterus fisiologis yang muncul pada hari kedua atau ketiga kehidupan umumnya ringan dan hilang spontan (ikterus fisiologis). Ikterus pada neonatus memerlukan evaluasi lebih lanjut jika:²

Tabel 2. Pemeriksaan hiperbilirubinemia indirek pada neonatus.³

Frakasi bilirubin serum (total, direk, indirek)
Golongan darah (ABO dan Rhesus) ibu dan bayi
Hemoglobin/hematokrit/retikulosit
Uji <i>Coombs</i> (direk dan indirek)
Sediaan apus darah
PT dan PTT
Trombosit
Hemoglobin ibu vs bayi
Sepsis <i>work up</i>
Skринing tiroid (T3, T4, TSH)
Trial fenobarbital
Stop ASI sementara

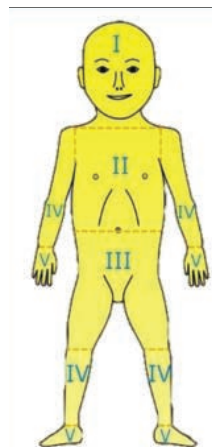
1. Ikterus timbul pada saat lahir atau pada hari pertama kehidupan.
2. Kenaikan kadar bilirubin berlangsung cepat (>5 mg/dL per hari)
3. Kadar bilirubin serum >12 mg/dL
4. Ikterus menetap pada usia 2 minggu atau lebih, dan
5. Peningkatan bilirubin direk >2 mg/dL

Apabila pola hiperbilirubinemia tidak sesuai dengan ikterus fisiologis, dipikirkan kemungkinan penyebab lain hiperbilirubinemia indirek (**Tabel 1**) dengan melakukan beberapa pemeriksaan (**Tabel 2**).

Jika tidak tergolong ikterus fisiologis, perlu diteliti apakah penyebabnya hemolitik, kernikterus, sepsis, atau manifestasi kelainan metabolik dan endokrin.

Ikterus pada Bayi

Prolonged jaundice pada bayi (2-3 minggu



- I = kulit kepala dan leher: 5 mg/dL
- II = kulit tumbuh di atas umbilikus: 10 mg/dL
- III = kulit tumbuh bawah umbilikus dan paha: 12 mg/dL
- IV = pada lengan dan tungkai: 11-18 mg/dL
- V = pada telapak tangan dan telapak kaki: >15 mg/dL

Gambar 3. Kadar bilirubin serum per bagian tubuh dengan skala Kramer.⁹



pasca-lahir) adalah abnormal dan perlu dievaluasi lebih lanjut. Sangat penting untuk membedakan hiperbilirubinemia direk (kolestasis) atau indirek, mendeteksi penyakit yang dapat diintervensi dini (misalnya galaktosemia, infeksi saluran kemih) atau pembedahan (misalnya atresia bilier atau kista koledokus). Diagnosis dini akan mempercepat pemberian dukungan nutrisi dan medis, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup dan tumbuh kembang bayi.³

Penyebab kolestasis pada bayi dibagi dalam 2 kategori, yaitu obstruksi dan hepatoseluler (Tabel 3) dan evaluasinya sesuai pada Tabel 4. Kolestasis merupakan kondisi

terganggunya ekskresi cairan empedu yang dapat disebabkan karena defek produksi empedu intrahepatik, transpor empedu transmembran, atau obstruksi aliran cairan empedu. Retensi komponen cairan empedu akan meningkatkan komponen-komponen cairan empedu dalam darah seperti bilirubin, *bile acids*, dan/atau kolesterol.¹⁰ Pola dan tingkat keparahan setiap ketidaknormalan tersebut beragam sesuai penyebab kelainan dasarnya. Peningkatan bilirubin terkonjugasi (direk) merupakan karakteristik dominan pada kebanyakan kolestasis pada bayi. Dengan demikian, kolestasis didefinisikan sebagai peningkatan kadar bilirubin direk lebih dari 1 mg/dL bila bilirubin total <5 mg/dL;

sedangkan bila kadar bilirubin total >5 mg/dL; kadar bilirubin direk adalah >20% dari bilirubin total.³ Kondisi ini dapat terjadi setelah lahir tetapi dapat juga lambat. Bayi yang ikterik menetap setelah 2 minggu pertama kehidupan perlu diperiksa kadar bilirubin total dan bilirubin direk darah.^{10,11}

Atresia bilier merupakan penyebab kolestasis tersering dan serius pada bayi dengan insiden antara 1:8.000-25.000 kelahiran hidup (25%-35%).¹¹ Bayi tampak normal saat lahir dan mengeluarkan mekonium. Pada usia 3-6 minggu, hiperbilirubinemia direk meningkat disertai tinja akolik. Pada pemeriksaan fisik, didapatkan adanya hepatomegali dan pada beberapa kasus dapat juga dijumpai splenomegali. Biopsi hati akan memperlihatkan proliferasi duktus biliaris, kolestasis, fibrosis, dan inflamasi periportal. Jika tidak ada perbaikan aliran empedu, terjadi sirosis bilier yang progresif, hipertensi porta, asites, dan akhirnya kematian. Tanpa operasi Kasai, rerata hidupnya 19 bulan. Hepatitis neonatal sering merupakan penyebab kolestasis pada neonatus.¹¹

Infeksi bakteri, virus, dan jamur juga dapat menyebabkan kolestasis. Infeksi menyebabkan kerusakan hati dengan invasi langsung ke hepatosit atau tidak langsung melalui produksi toksin. Dengan demikian, ikterus dapat merupakan manifestasi dini sepsis. Kolestasis terjadi pada 15% bayi yang terbukti sepsis.³ Infeksi kongenital seperti sifilis dan TORCH dapat terjadi pada bayi ikterus dengan hepatosplenomegali, ruam pada kulit, trombositopenia, dan kelainan mata. Kultur, titer, pemeriksaan radiologis, dan pemeriksaan oftalmologis dapat menegakkan diagnosis pada beberapa kasus.³

Ikterus Berhubungan dengan Pemberian ASI

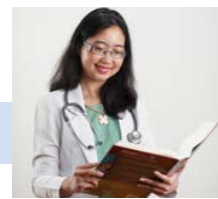
Ikterus yang terkait dengan pemberian ASI dapat berupa *breastfeeding jaundice* (BFJ) atau *breastmilk jaundice* (BMJ).

Breastfeeding Jaundice

Selain mengalami ikterus fisiologis, bayi yang mendapat ASI eksklusif akan mengalami BFJ. Etiologi BFJ adalah kekurangan asupan makanan biasanya muncul pada hari ke-2 atau ke-3 saat ASI belum banyak, sehingga sirkulasi enterohepatik meningkat. *Breastfeeding jaundice* pada neonatus cukup bulan sesuai

Tabel 3. Diagnosis banding kolestasis pada bayi.^{2,3}

Obstruksi
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atresia bilier ekstrahepatik ▪ Kista koledokus ▪ Perforasi spontan duktus bilier ▪ <i>Insipissated bile</i> ▪ Massa: batu, tumor
Hepatoseluler
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatitis neonatal idiopatik ▪ Kelainan duktus biliaris intrahepatik ▪ Sindrom Alagille ▪ Penyakit Caroli ▪ Penyakit metabolik ▪ Kelainan metabolik asam amino (tirosinemia) ▪ Kelainan metabolisme lemak (penyakit Gaucher, penyakit Niemann-Pick, sindrom Wolman) ▪ Kelainan metabolisme karbohidrat (galaktosemia, intoleransi fruktosa herediter, <i>glycogen storage disease</i>) ▪ Kelainan metabolisme asam empedu ▪ Kelainan metabolik bilirubin (sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor) ▪ Kelainan mitokondria ▪ Defisiensi alfa-1-antitripsin ▪ Kelainan endokrin ▪ Hipotiroid ▪ Hipopituitarisme ▪ Infeksi ▪ Hepatitis virus ▪ Sifilis ▪ Infeksi TORCH ▪ <i>Varicella</i> ▪ Leptospirosis ▪ Infeksi HIV ▪ Sepsis ▪ Tuberkulosis ▪ Obat dan nutrisi ▪ Nutrisi parenteral total ▪ Obat-obatan ▪ Sindrom fetal etabol ▪ Lain-lain



masa kehamilan (bukan bayi berat lahir rendah) tidak perlu dikhawatirkan.^{12,13}

Breastmilk Jaundice

Karakteristik BMJ adalah kadar bilirubin indirek yang masih meningkat setelah 4-7 hari pertama, merupakan ikterus fisiologis yang dapat berlangsung lebih lama sekitar 3-12 minggu, dan tidak ditemukan penyebab ikterus lain. BMJ berhubungan dengan pemberian ASI pada bayi oleh ibu yang menyebabkan timbulnya ikterus yang berhubungan dengan kemampuan bayi tertentu dalam mengkonjugasi bilirubin indirek. Penyebab BMJ masih belum jelas, beberapa faktor yang mungkin memegang peranan, yaitu:^{12,11}

- Adanya hasil metabolisme progesteron, yaitu *pregnane-3-alpha 20 beta diol* di dalam ASI yang menghambat *uridine diphosphate glucuronosyltransferase* (UDPGA) *glucoronosyl transferase*.
- Peningkatan asam lemak bebas, sehingga menghambat fungsi glukoronid transferase di hati
- Meningkatnya sirkulasi enterohepatik karena adanya: 1) Peningkatan aktivitas beta-glukorodinase di dalam ASI dan di dalam usus bayi yang mendapat ASI, dan 2) Keterlambatan pembentukan flora usus pada bayi dengan ASI.
- Defek pada aktivitas *uridine disphosphate-glucoronosyl transferase* (UGT1A1) pada bayi yang homozigot atau heterozigot untuk varian sindrom Gilbert.

EVALUASI

Semua neonatus harus diperhatikan dan dievaluasi setiap 8-12 jam untuk melihat ada atau tidaknya ikterus. Cara mengobservasi warna kulit dengan menekan kulit bayi menggunakan jari. Awitan ikterus sebelum usia 24 jam kehidupan meningkatkan risiko hiperbilirubinemia berat, umumnya disebabkan penyakit hemolitik isoimun, sehingga pada awitan ikterus <24 jam perlu diperiksa kadar total bilirubin atau bilirubin transkutan.⁸

Pada neonatus usia >24 jam kehidupan, kadar bilirubin total atau kadar bilirubin transkutan dapat dinilai jika ikterus terlihat berlebihan hingga setinggi umbilikus. Pada semua bayi sebelum dipulangkan dari rumah sakit perlu juga dinilai kadar bilirubin total untuk identifikasi risiko hiperbilirubinemia

berat. Interpretasi hasil kadar bilirubin total menggunakan prediksi nomogram Bhutani.¹⁴ Terdapat perbedaan nilai kadar bilirubin total dengan bilirubin transkutan hingga >12 mg/dL, sehingga jika skrining menggunakan bilirubin transkutan, penilaian risiko harus berdasarkan nomogram kadar bilirubin total.⁸

Penilaian risiko perlu dilakukan pada setiap neonatus yang akan dipulangkan dari rumah sakit. Neonatus dengan BT > persentil 95th memiliki risiko tinggi *bilirubin-induced neurologic dysfunction* (BIND), sehingga memerlukan evaluasi tambahan untuk

menentukan penyebab dan pemantauan kadar BT dengan terapi secepatnya untuk mencegah atau mengobati hiperbilirubinemia berat.⁸

Anamnesis

Usia penderita dan perjalanan penyakit memberikan informasi penting mengenai penyebab ikterus. Pada awal kehidupan, penyebab kolestasis yang sering antara lain atresia bilier, sindrom Alagille, dan penyakit metabolik bawaan. Pada usia anak, penyakit yang sering menimbulkan manifestasi klinik kolestasis antara lain

Tabel 4. Evaluasi hiperbilirubinemia direk.³

Fraksi bilirubin serum (total, direk, indirek)
SGOT, SGPT, alkali fosfatase, albumin
Waktu protrombin
Warna tinja
Kultur (darah, urin, dLI)
HbsAg, titer TORCH, VDRL
Kadar alfa-1-antitripsin serum
Skrining metabolik, asam amino serum, reduksi urin
Skrining tiroid
Pemeriksaan oftalmologis
Sweat test
Foto radiologis (tengkorak, tulang panjang, abdomen, toraks)
USG abdomen
Intubasi duodenum (bilirubin, asam empedu)
Skintigraf hepatobilier
Biopsi hati

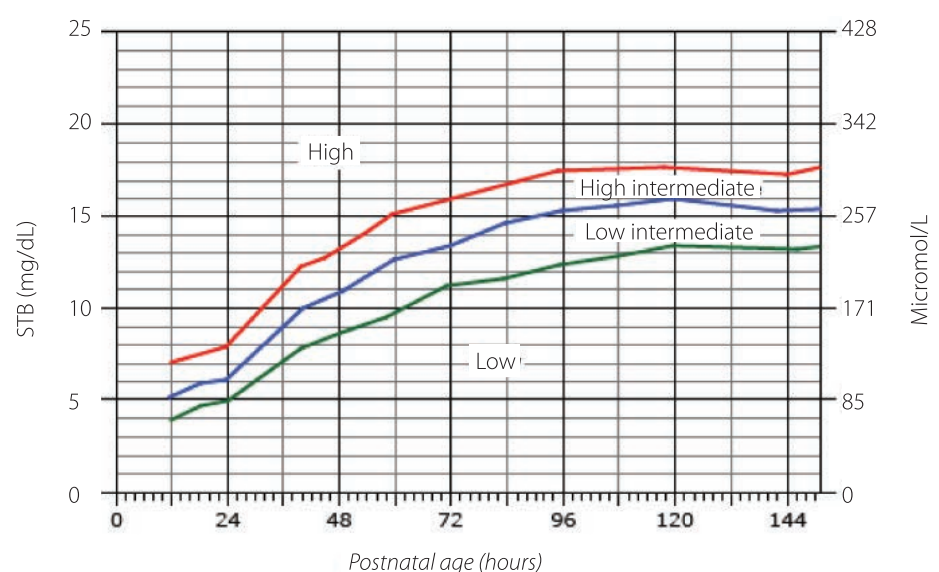


Diagram. Garis merah, biru, dan hijau menggambarkan bilirubin total (BT) persentil 95th, 75th, dan 40th. Prediksi kategori hiperbilirubinemia yaitu: *high* ($\geq 95^{\text{th}}$), *high intermediate* ($95^{\text{th}} > BT \geq 75^{\text{th}}$), *low intermediate* ($75^{\text{th}} > BT \geq 40^{\text{th}}$), dan *low* ($BT < 40^{\text{th}}$).¹⁴



hemolisis autoimun dan penyakit Wilson. Adapun penyakit seperti kistik fibrosis dan defisiensi alfa-1-antitripsin dapat muncul sebagai kolestasis neonatal atau di kemudian hari pada anak sebagai penyakit hati kronik.¹⁴⁻¹⁶ Gejala klinis kesulitan makan, iritabilitas, dan muntah dapat dikaitkan dengan kelainan metabolik, seperti galaktosemia atau ensefalopati. Tinja dempul mengarah pada proses obstruksi, seperti atresia bilier, kista koledokus, atau batu empedu.³

Anamnesis harus meliputi riwayat kelahiran dan perinatal, riwayat penyakit dahulu, riwayat keluarga, riwayat pengobatan dan diet, aktivitas sosial, dan prestasi di sekolah.³

Pemeriksaan Fisik

Klinisi harus memperhatikan apakah penderita tampak sehat atau sakit, tampak *irritabel* atau lemah. Hal ini akan memberi indikasi ensefalopati, infeksi, atau penyakit metabolik. Jika ditemukan mikrosefali, hal ini mengarahkan pada penyakit bawaan. Dismorfisme sangat penting juga untuk mencari penyebab kolestasis. Pemeriksaan oftalmologis untuk melihat adanya embriotokson posterior atau cincin Kayser-Fleischer. *Murmur* sistolik karena stenosis

pulmonal mencurigakan adanya sindrom Alagille. Hepatomegali biasanya ada; hati yang mengecil memberi indikasi sirosis atau penyakit hati terminal. Popok bayi diperiksa adanya tinja dempul dan urin berwarna gelap. Pemeriksaan neurologis dilakukan untuk mendeteksi ataksia dan asteriks.^{3,8,12}

Pemeriksaan Laboratorium

Hiperbilirubinemia indirek menunjukkan hemolisis berlebihan. Hiperbilirubinemia direk menunjukkan penyakit hepatobilier. Transaminase hati (SGOT, SGPT) meningkat pada kerusakan hepatoseluler. Kadar alkali fosfatase dan GGT sering meningkat pada kelainan obstruktif. Uji fungsi hati di antaranya waktu protrombin, albumin, dan kolesterol perlu diperiksa. Pemeriksaan laboratorium lain diperiksa kasus per kasus, misalnya uji fungsi tiroid, titer TORCH, kultur darah dan urin, alfa-1-antitripsin, profil besi, *sweat test*, reduksi urin (galaktosemia), dan skrining metabolik pada bayi. Pemeriksaan terhadap penyakit Wilson (*ceruloplasmin*) dan hemolisis autoimun lebih diarahkan pada anak besar.^{3,8}

Pencitraan

USG penting; tidak terlihatnya kandung empedu pada keadaan puasa perlu dicurigai atresia bilier. USG juga dapat mendeteksi batu empedu, kista koledokus, dan asites. USG Doppler dapat mendeteksi adanya hipertensi portal atau trombosis vena porta. Skintigrafi hepatobilier dapat membedakan ikterus obstruksi dari kelainan non-obstruksi.^{3,8}

Biopsi Hati

Banyak penderita memerlukan biopsi hati untuk menegakkan diagnosis pasti. Biopsi dapat dilakukan perkutan, dengan atau tanpa arahan ultrasonografi, atau melalui pembedahan. Selain untuk melihat gambaran spesifik histopatologis, spesimen dapat digunakan untuk pemeriksaan kuantitatif kandungan besi dan tembaga dan untuk pemeriksaan mikroskop elektron deteksi kelainan metabolik tertentu.¹⁷

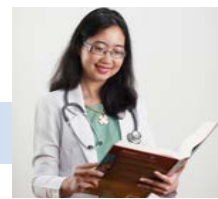
SIMPULAN

Ikterus adalah gejala klinis yang sering dijumpai pada neonatus, bayi, dan anak. Hiperbilirubinemia dibagi berdasarkan hiperbilirubinemia direk dan indirek. Pendekatan diagnosis pada anak ikterus berdasarkan usia dan jenis hiperbilirubinemia.

DAFTAR PUSTAKA

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Recognition and treatment of neonatal jaundice. [Internet]. 2016. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG98>
2. Watchko JF. Neonatal indirect hyperbilirubinemia and kernicterus. In: Gleason CA, Juul SE, editors. Avery's diseases of the newborn. Edisi ke-10. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018.p.1189-17.
3. Firmansyah A. Pendekatan klinis anak kuning. In: Hadinegoro SR, Prawitasari T, Endyarni B, Kadim M, Sjakti HA, editors. Diagnosis dan tata laksana penyakit anak dengan gejala kuning. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM; 2007.p.1-10.
4. Harb R, Thomas DW. Conjugated hyperbilirubinemia: Screening and treatment in older infants and children. *Pediatr Rev* 2007;29:83-91.
5. Pashankar D, Schreiber RA. Jaundiced in older children and adolescent. *Pediatr Rev* 2006;22:219-26.
6. Schwoebel A, Gennaro S. Neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinat Neonat Nurs* 2006;20:103-7.
7. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.
8. Wong RJ, Bhutani VK. Evaluation of unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants of unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants. In: Abrams SA. Waltham MA, editors. UpToDate [Internet]. [cited 2017 Oct 29]. Available from: <http://www.uptodate.com>
9. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundice newborn. *Am J Dis Child* 1969;118:454-8.
10. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):154-68.
11. Oswari H. Kolestasis: Atresia bilier dan sindrom hepatitis neonatal. In: Hadinegoro SR, Prawitasari T, Endyarni B, Kadim M, Sjakti HA, editors. Diagnosis dan tata laksana penyakit anak dengan gejala kuning. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM;2007.p.42-3.
12. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics* 2014;134(2):e340-e345.
13. Suraadi R. Ikterus hemolitik pada neonatus. In: Hadinegoro SR, Prawitasari T, Endyarni B, Kadim M, Sjakti HA, editors. Diagnosis dan tata laksana

TINJAUAN PUSTAKA



penyakit anak dengan gejala kuning. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM;2007.p.16-7.

14. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
15. Emerick KM, Whittington P. Neonatal liver disease. *Pediatr Annal* 2006;35:281-6.
16. Maisels J. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 2006;27:443-54.
17. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev* 2004;25:388-96.