

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Uraian Teori

1. Bayi Baru Lahir (Neonatus)

a. Pengertian

Neonatus adalah bayi yang berada pada periode sejak lahir hingga usia 28 hari pertama kehidupan. Periode neonatus merupakan fase perkembangan yang sangat krusial karena menandai peralihan dari kehidupan intrauterin menuju kehidupan ekstrauterin. Pada masa ini, bayi harus menyesuaikan diri dengan lingkungan baru secara cepat, termasuk perubahan cara bernapas, sirkulasi darah, pengaturan suhu tubuh, serta keseimbangan cairan dan elektrolit. Keberhasilan proses adaptasi ini sangat menentukan kelangsungan hidup dan kondisi kesehatan bayi pada masa selanjutnya (Kliegman *et al.*, 2020).

Karakteristik penting pada neonatus adalah belum matangnya fungsi hati. Hati neonatus memiliki kemampuan terbatas dalam menjalankan proses metabolisme, termasuk metabolisme bilirubin. Aktivitas enzim glukuronil transferase yang masih rendah menyebabkan proses konjugasi bilirubin belum berlangsung secara optimal. Selain itu, masa hidup eritrosit neonatus yang lebih pendek dibandingkan orang dewasa juga berkontribusi terhadap peningkatan produksi bilirubin. Kombinasi faktor-faktor tersebut

menjadikan neonatus memiliki risiko tinggi mengalami hiperbilirubinemia (Kliegman *et al.*, 2020).

b. Klasifikasi Neonatus

Bayi baru lahir atau neonatus di bagi dalam beberapa klasifikasi menurut Marmi (2015) yaitu :

1) Neonatus menurut masa gestasinya :

- Kurang bulan (preterm infan) : <259 hari (37 minggu)
- Cukup bulan (term infant) : 259- 294 hari (37-42 minggu)
- Lebih bulan(postterm infant) : >294hari (42 minggu)

2) Neonatus menurut berat lahir :

- Berat lahir rendah : <2500 gram.
- Berat lahir cukup : 2500 - 4000 gram.
- Berat lahir lebih : >4000 gram.

3) Neonatus menurut berat lahir terhadap masa gestasi (masa gestasi dan ukuran berat lahir yang sesuai untuk masa kehamilan:

- Neonatus cukup/kurang/lebih bulan.
- Sesuai/kecil/besar ukuran masa kehamilan

c. Karakteristik Fisiologis Neonatus

Bayi baru lahir atau neonatus memiliki karakteristik fisiologis yang berbeda dengan orang dewasa karena organ tubuh mereka masih dalam tahap adaptasi terhadap kehidupan ekstrauterin. Sistem pernapasan neonatus baru mulai berfungsi secara mandiri segera

setelah lahir, dengan frekuensi sekitar 40–60 kali per menit. Pada menit-menit pertama, bayi sering menunjukkan pernapasan tidak teratur. Refleks bersin dan batuk berperan penting dalam membersihkan saluran napas dari lendir dan mekonium yang tersisa selama persalinan (Cunningham *et al.*, 2021).

Sistem kardiovaskular neonatus juga mengalami adaptasi signifikan. Denyut jantung normal berkisar antara 120–160 kali per menit, sedangkan tekanan darah lebih rendah dibanding orang dewasa. Sirkulasi darah neonatus bertransisi dari sirkulasi intrauterin, yang menggunakan duktus arteriosus dan foramen ovale, menjadi sirkulasi paru normal. Adaptasi ini penting untuk memastikan oksigenasi dan perfusi jaringan yang adekuat (Hockenberry dan Wilson, 2020)

Termoregulasi pada bayi baru lahir belum sempurna, sehingga mereka menggunakan lemak coklat (*brown fat*) untuk menghasilkan panas dan menjaga suhu tubuh antara 36,5–37,5°C. Bayi sangat rentan terhadap hipotermia apabila lingkungan di sekitarnya terlalu dingin (WHO, 2023). Sistem pencernaan dan ekskresi juga masih dalam tahap adaptasi. Bayi memiliki refleks menelan dan isap sejak lahir, produksi urin berkisar 1–3 mL/kg/jam, dan fungsi ginjal yang belum matang membuat mereka lebih rentan terhadap dehidrasi dan gangguan elektrolit (Widodo, 2022).

d. Perbedaan Metabolisme Neonatus dan Orang Dewasa

Metabolisme bayi baru lahir berbeda secara signifikan dibanding orang dewasa karena organ-organ tubuh neonatus masih dalam tahap adaptasi dan perkembangan. Kebutuhan energi per kilogram tubuh bayi jauh lebih tinggi, sekitar 100–120 kkal/kg/hari, dibanding orang dewasa yang hanya 25–35 kkal/kg/hari, hal ini disebabkan oleh pertumbuhan jaringan yang cepat dan adaptasi organ neonatus (Widodo, 2022).

Hati neonatus juga belum matang sepenuhnya sehingga kapasitas metabolisme bilirubin masih terbatas. Enzim *uridin difosfat-glukuronil transferase* (UGT1A1) yang mengubah bilirubin tidak terkonjugasi menjadi bilirubin terkonjugasi belum optimal, sehingga bayi lebih rentan mengalami penumpukan bilirubin dan ikterus fisiologis, sedangkan orang dewasa memiliki metabolisme hati yang matang dan bilirubin tidak menumpuk secara fisiologis (Hidayat, 2023).

Selain itu, metabolisme protein dan lemak pada neonatus juga berbeda. Bayi membutuhkan protein relatif tinggi, sekitar 2–3 g/kg/hari, untuk mendukung pertumbuhan, namun ekskresi produk nitrogen melalui ginjal masih terbatas. Kemampuan bayi menyerap lemak juga belum optimal karena jumlah enzim lipase dan garam empedu masih rendah, sehingga metabolisme nutrisi berbeda

dibanding orang dewasa yang organ pencernaannya matang dan efisien (Cunningham *et al.*, 2021).

2. Ikterus Neonatus

a. Pengertian

Ikterus neonatus adalah kondisi klinis pada bayi baru lahir yang ditandai dengan perubahan warna kuning pada kulit, sklera, dan membran mukosa akibat peningkatan kadar bilirubin dalam darah (hiperbilirubinemia). Bilirubin merupakan produk metabolisme hemoglobin yang dihasilkan dari pemecahan sel darah merah. Pada neonatus, ikterus dapat terjadi karena kombinasi produksi bilirubin yang lebih tinggi dan kemampuan hati yang belum matang untuk memetabolisme serta mengeluarkan bilirubin melalui empedu. Kondisi ini umumnya muncul dalam beberapa hari pertama kehidupan dan dapat bersifat fisiologis atau patologis tergantung pada waktu timbul dan tingkat bilirubin (Hidayat, 2023).

Ikterus fisiologis pada neonatus biasanya muncul pada hari kedua hingga ketiga setelah lahir, mencapai puncak pada hari ke-3 sampai ke-5, dan menghilang dalam 1–2 minggu tanpa intervensi khusus. Sedangkan ikterus patologis muncul lebih dini atau disertai kadar bilirubin yang sangat tinggi, berisiko menimbulkan komplikasi serius seperti kernikterus jika tidak ditangani dengan tepat (Widodo & Kusbin, 2023).

b. Epidemiologi Ikterus Neonatus

Ikterus neonatus merupakan kondisi yang sering dijumpai pada bayi baru lahir dan menjadi salah satu masalah kesehatan neonatal yang paling umum. Secara global, diperkirakan sekitar 60% bayi cukup bulan dan hingga 80% bayi prematur mengalami ikterus pada minggu pertama kehidupan. Kondisi ini terutama berkaitan dengan peningkatan produksi bilirubin dan keterbatasan fungsi hati neonatus dalam memetabolisme serta mengekskresikan bilirubin. Walaupun sebagian besar kasus bersifat fisiologis dan dapat menghilang secara spontan, ikterus neonatus tetap memerlukan pemantauan karena peningkatan kadar bilirubin yang berlebihan dapat menimbulkan komplikasi serius apabila tidak ditangani dengan tepat (WHO, 2023).

Ikterus neonatus di Indonesia masih menjadi salah satu penyebab utama kunjungan ulang dan perawatan bayi baru lahir di fasilitas kesehatan. Angka kejadian ikterus cenderung lebih tinggi pada bayi dengan faktor risiko seperti prematuritas, berat badan lahir rendah, asfiksia, infeksi neonatal, serta kurangnya asupan ASI pada awal kehidupan. Oleh karena itu, deteksi dini dan pemantauan kadar bilirubin secara akurat sangat penting dalam pelayanan kesehatan neonatal guna mencegah terjadinya komplikasi jangka panjang seperti kernikterus dan gangguan perkembangan neurologis (IDAI, 2022).

c. Mekanisme terjadinya ikterus pada bayi

Ikterus pada bayi baru lahir terjadi akibat peningkatan kadar bilirubin dalam darah (hiperbilirubinemia) yang melebihi kemampuan tubuh untuk memetabolisme dan mengekskresikannya. Bilirubin dihasilkan dari pemecahan hemoglobin sel darah merah yang jumlahnya relatif lebih banyak pada neonatus, dengan usia eritrosit yang lebih pendek dibanding orang dewasa. Akibatnya, produksi bilirubin pada bayi baru lahir menjadi lebih tinggi. Bilirubin yang terbentuk bersifat tidak terkonjugasi dan tidak larut air, sehingga harus diproses di hati sebelum dapat dikeluarkan dari tubuh (Widodo, 2022).

Pada neonatus, fungsi hati belum matang sepenuhnya, khususnya aktivitas enzim *uridin difosfat-glukuronil transferase* (UGT1A1) yang berperan dalam mengubah bilirubin tidak terkonjugasi menjadi bilirubin terkonjugasi yang larut air. Selain itu, sistem ekskresi melalui empedu dan usus juga masih belum optimal, serta sirkulasi enterohepatik bilirubin masih meningkat. Kondisi tersebut menyebabkan bilirubin lebih mudah kembali diserap ke dalam aliran darah. Kombinasi antara peningkatan produksi bilirubin dan keterbatasan metabolisme serta ekskresi inilah yang menjadi mekanisme utama terjadinya ikterus pada bayi baru lahir, terutama pada hari-hari awal kehidupan (IDAI, 2022).

d. Klasifikasi Ikterus

Ikterus neonatus dapat diklasifikasikan berdasarkan waktu onset, kadar bilirubin, serta kondisi klinis bayi. Klasifikasi ini penting untuk membedakan ikterus yang masih bersifat normal sebagai bagian dari adaptasi fisiologis bayi baru lahir dengan ikterus yang bersifat patologis dan memerlukan penanganan medis segera (IDAI, 2022). Perbedaan ikterus neonatus dan ikterus fisiologis dapat dilihat pada tabel 1 (Tabel 1).

Tabel 1. Perbedaan Ikterus Fisologis dan Ikterus Patologis

Aspek	Ikterus Fisiologis	Ikterus Patologis
Waktu muncul	Setelah 24 jam pertama kehidupan, biasanya hari ke-2 hingga ke-3	Dalam 24 jam pertama setelah lahir
Puncak bilirubin	Hari ke-3 sampai ke-5 pada bayi cukup bulan	Cepat meningkat dan dapat mencapai kadar tinggi dalam waktu singkat
Durasi	Menghilang spontan dalam 1–2 minggu	Bertahan lebih lama dan tidak hilang spontan tanpa intervensi
Penyebab utama	Peningkatan produksi bilirubin dan fungsi hati yang belum matang	Hemolisis, infeksi, kelainan metabolik, atau gangguan fungsi hati
Tanda klinis tambahan	Tidak ada gejala serius selain kulit dan sklera kuning	Dapat disertai anemia, hepatosplenomegali, tanda infeksi, atau gangguan neurologis
Penanganan	Biasanya tidak memerlukan terapi khusus	Memerlukan evaluasi medis, fototerapi, atau terapi lainnya untuk mencegah komplikasi seperti kernikterus

Sumber : IDAI, 2022.

e. Faktor Risiko Ikterus Neonatus

Faktor risiko ikterus neonatus mencakup berbagai kondisi yang dapat mempengaruhi kadar bilirubin pada bayi baru lahir. Faktor-faktor ini meliputi kondisi bayi, kondisi ibu, serta faktor perinatal atau kejadian saat persalinan. Mengetahui faktor risiko tersebut penting untuk melakukan deteksi dini, pencegahan, dan penanganan ikterus patologis secara tepat (IDAI, 2022). Ringkasan faktor risiko ikterus neonatus secara sistematis dapat dilihat pada tabel 2 (Tabel 2).

Tabel 2. Faktor Risiko

Kategori Faktor Risiko	Faktor Risiko	Keterangan
Faktor Neonatal	Prematuritas (bayi lahir <37 minggu)	Fungsi hati belum matang, kemampuan konjugasi bilirubin terbatas
	Berat lahir rendah (BBLR)	Penurunan kapasitas metabolisme bilirubin
	Infeksi neonatal	Dapat memperlambat ekskresi bilirubin
	Kurangnya asupan ASI awal	Mengurangi eliminasi bilirubin melalui feses
Faktor Maternal	Inkompatibilitas golongan darah (ABO/Rh)	Hemolisis pada bayi akibat antibodi maternal
	Riwayat ikterus pada bayi sebelumnya	Predisposisi genetik terhadap hiperbilirubinemia
	Penggunaan obat tertentu selama kehamilan	Dapat mempengaruhi metabolisme bilirubin pada bayi
Faktor Perinatal/Lainnya	Cedera saat persalinan (trauma)	Hemolisis atau perdarahan internal meningkatkan bilirubin
	Asfiksia atau hipoksia neonatal	Mengganggu metabolisme bilirubin di hati

Sumber : IDAI, 2022.

3. Bilirubin

a. Pengertian

Bilirubin adalah suatu produk penguraian sel darah merah. Setelah sel darah merah menghabiskan rentang umurnya 120 hari, membran sel tersebut menjadi sangat rapuh dan pecah. Hemoglobin dilepaskan dan diubah menjadi bilirubin bebas oleh sel – sel fagositik. Bilirubin bebas berikatan dengan albumin plasma dan mengalir dalam darah menuju hati. Bilirubin merupakan produk pemecahan sel darah merah. Pemecahan pertama dari sistem RES (*Retikuloendotelial system*) yang diawali dengan pelepasan besi dan rantai peptida globulin (Mentari *et al.*, 2022).

Bilirubin membentuk pigmen kuning yang berasal dari perombakan heme dari hemoglobin dalam proses pemecahan eritrosit oleh sel retikuloendotel. Bilirubin juga berasal dari perombakan zat-zat lain, bagian ini adalah 20%. Sel retikuloendotel membuat bilirubin tidak larut dalam air, bilirubin yang disekresikan dalam darah harus diikatkan albumin untuk diangkut menuju hati (Saputra, 2020).

b. Jenis- Jenis Bilirubin

Hati dapat memproduksi bilirubin yang berbeda-beda yang memiliki fungsi dan sifat yang berbeda. Berikut merupakan jenis-jenis bilirubin dan sifatnya:

1) Bilirubin Indirek

Bilirubin indirek adalah bilirubin yang belum mengalami proses konjugasi di hati. Bentuk ini bersifat nonpolar, lipofilik, dan tidak larut dalam air, sehingga untuk dapat beredar dalam plasma harus berikatan kuat dengan albumin. Karena sifatnya yang tidak larut air, bilirubin indirek tidak dapat diekskresikan melalui urin dan hanya dapat dipindahkan ke hepatosit melalui transport aktif (Murray *et al.*, 2018).

Dalam kondisi normal, kadar bilirubin indirek meningkat apabila terdapat peningkatan hemolisis, gangguan transport bilirubin ke hati, atau kelainan enzim konjugasi seperti pada sindrom *Crigler–Najjar* dan *Gilbert*. Bilirubin indirek dapat menembus sawar darah otak jika albumin jenuh, sehingga kadar bilirubin indirek yang sangat tinggi dapat menyebabkan neurotoksisitas seperti kernikterus pada neonatus (Kliegman *et al.*, 2020).

2) Bilirubin direk

Bilirubin Direk adalah bilirubin yang telah menjalani proses konjugasi dengan asam glukuronat di dalam hati, sehingga menjadi larut dalam air dan lebih mudah diekskresikan. Bilirubin direk tidak berikatan kuat dengan albumin sehingga dapat terdeteksi langsung oleh reaksi diazo dalam pemeriksaan laboratorium (Burtis *et al.*, 2017).

Bilirubin direk disekresikan melalui kanalikulus empedu menuju usus, kemudian diubah oleh flora usus menjadi urobilinogen dan sterkobilinogen. Sisa urobilinogen dapat direabsorpsi dan sebagian dibuang melalui urin. Peningkatan bilirubin direk biasanya terjadi pada gangguan obstruksi aliran empedu, kolestasis intrahepatik, kerusakan hepatoseluler, atau kelainan transport bilirubin seperti sindrom *Dubin–Johnson* dan *Rotor* (Murray *et al.*, 2018).

- 3) Bilirubin total adalah jumlah keseluruhan bilirubin yang terdapat dalam sirkulasi darah, yang terdiri atas bilirubin tidak terkonjugasi (*indirect bilirubin*) dan bilirubin terkonjugasi (*direct bilirubin*) yang dihasilkan dari proses metabolisme heme akibat pemecahan sel darah merah. Bilirubin yang terbentuk akan diangkut ke hati untuk mengalami proses konjugasi sebelum akhirnya diekskresikan melalui empedu, sehingga kadar bilirubin total mencerminkan keseimbangan antara produksi bilirubin, kemampuan hati dalam melakukan konjugasi, serta proses eliminasi bilirubin dari tubuh (Kalakonda, 2022).

Peningkatan kadar bilirubin total menunjukkan adanya akumulasi bilirubin dalam darah yang dapat terjadi akibat peningkatan hemolisis, gangguan fungsi hati, atau hambatan aliran empedu, dan kondisi ini memiliki implikasi klinis penting terutama pada neonatus (Ramírez-Mejía *et al.*, 2024).

c. Sifat Bilirubin

Bilirubin adalah pigmen kuning yang terbentuk dari pemecahan hemoglobin dan dimetabolisme di hati sebelum dikeluarkan dari tubuh. Terdapat dua bentuk utama bilirubin dalam darah, yaitu bilirubin direk (terkonjugasi) dan bilirubin indirek (belum terkonjugasi), yang memiliki perbedaan sifat fisik dan kimia, seperti kelarutan, reaktivitas terhadap reagen laboratorium, ikatan protein, dan ekskresi melalui urin (Rifai *et al.*, 2018). Perbedaan ini penting untuk memahami interpretasi hasil pemeriksaan laboratorium pada bayi dengan ikterus neonatus. Perbedaan Bilirubin Direk dan Indirek dapat dilihat pada tabel 3 (Tabel 3).

Tabel 3. Perbedaan Bilirubin Direk dan Indirek

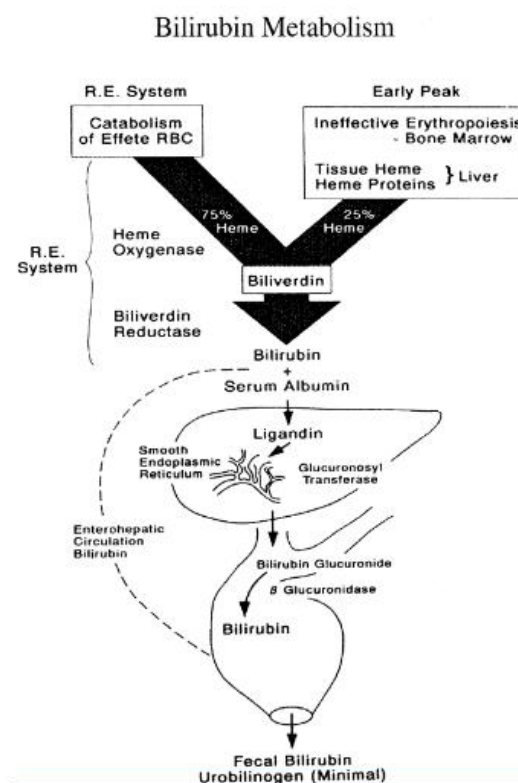
Bilirubin Direk	Bilirubin Indirek
Bilirubin yang terkonjugasi	Bilirubin yang belum terkonjugasi
Tidak larut dalam alkohol	Larut dalam alkohol
Tidak terikat oleh protein	Terikat oleh protein albumin
Bereaksi langsung dengan reagen Azo	Tidak bereaksi dengan reagen Azo tanpa akselerator
Larut dalam air	Tidak larut air
Dapat ditemukan dalam urin	Tidak terdapat dalam urin

Sumber: Rifai *et al.*, 2018

d. Metabolisme Bilirubin

Metabolisme bilirubin melibatkan rangkaian proses yang terkoordinasi antara sistem retikuloendotelial, hati, usus, dan ginjal, mulai dari pembentukan bilirubin tidak terkonjugasi hingga ekskresi

bilirubin dalam bentuk terkonjugasi melalui empedu. Setiap tahapan metabolisme bilirubin memiliki peranan penting dalam menjaga keseimbangan kadar bilirubin dalam darah, sehingga gangguan pada salah satu tahap dapat menyebabkan peningkatan kadar bilirubin dan menimbulkan manifestasi klinis berupa ikterus (Rifai, 2023). Metabolisme bilirubin dapat dilihat sebagaimana pada gambar 1 (Gambar 1).



Gambar 1 : Metabolisme bilirubin
(Sumber : Rifai, 2023)

Berdasarkan Gambar 1 diatas metabolisme digambarkan dalam beberapa tahap. Langkah oksidasi yang pertama adalah biliverdin yang dibentuk dari heme dengan bantuan enzim heme oksigenase

yaitu suatu enzim yang sebagian besar terdapat dalam sel hati, dan organlain. Pada reaksi tersebut juga terbentuk besi yang digunakan kembali untuk membentuk hemoglobin dan karbon monoksida (CO) yang diekskresi kedalam paru (Guyton dan Hall, 2021).

Biliverdin kemudian akan direduksi menjadi bilirubin atau enzim biliverdin reduktase. Biliverdin bersifat larut dalam air dan secara cepat akan diubah menjadi bilirubin melalui reaksi bilirubin reduktase. Berbeda dengan biliverdin, bilirubin bersifat lipofilik dan terikat dengan hydrogen serta pada pH normal bersifat tidak larut. Jika tubuh akan mengekskresikan, diperlukan mekanisme transpot dan eliminasi bilirubin. Pada masa transisi setelah lahir, hepar belum berfungsi secara optimal, sehingga proses glukuronidasi tidak terjadi secara optimal. Keadaan ini menyebabkan dominasi bilirubin tak terkonjugasi dalam darah (Ganong, 2018).

Pembentukan bilirubin yang terjadi di sitem retikuloendotelial, selanjutnya dilepaskan ke sirkulasi yang akan berikatan dengan albumin. Neonatus mempunyai kapasitas ikatan plasma yang rendah terhadap bilirubin karena konsentrasi albumin yang rendah dan kapasitas ikatan molar yang kurang. Bilirubin yang terikat dengan albumin tidak dapat memasuki susunan syaraf pusat dan bersifat toksik (Kliegman *et al.*, 2020).

Ikatan bilirubin-albumin menuju membran plasma hepatosit, albumin terikat dengan reseptor permukaan sel. Kemudian bilirubin

di transfer melalui sel membran yang berikatan dengan ligandin. Bilirubin tak terkonjugasi dikonversi menjadi bilirubin yang terkonjugasi yang larut dalam air di retikulum endoplasma dengan bantuan enzim *uridine diphosphate glucuronosyl transferase* (UDPG-T) menjadi bilirubin monoglukoronidase yang selanjutnya akan dikonjugasi menjadi bilirubin diglukoronida. Bilirubin ini selanjutnya akan diekskresikan kedalam kanalikulus empedu. Sedangkan satu molekul bilirubin tak terkonjugasi akan kembali ke retikulum endoplasmik untuk rekonjugasi berikutnya (Kliegman *et al.*, 2020).

Bilirubin didalam kanalikulus empedu akan diekskresikan kedalam kantung empedu yang kemudian memasuki saluran cerna dan diekskresikan melalui feses. Setelah berada dalam usus halus, bilirubin yang tak terkojugasi tidak langsung dapat diresorbsi, kecuali jika dikonversi kembali menjadi bentuk tidak terkonjugasi oleh enzim β -gukoronidase yang berada dalam usus. Pada neonatus mukosa usus halus dan feses neonatus mengandung enzim β -glukoronidase yang dapat menghidrolisa monoglukoronida dan diglukoronida kembali menjadi bilirubin yang tak terkonjugasi yang selanjutnya dapat diabsorbsi kembali dan lumen usus halus neonatus yang steril menyebabkan bilirubin konjugasi tidak dapat diubah menjadi sterkobilin (suatu produk yang tidak dapat di absorbsi). Resorbsi kembali bilirubin dari saluran cerna akan kembali ke hati

untuk dikonjugasi kembali (sirkulasi enterohepatik) (Ambalavanan dan Carlo, 2020).

e. Nilai normal bilirubin pada neonatus

Kadar bilirubin total pada neonatus menunjukkan variasi yang khas sesuai dengan usia hari kehidupan. Kondisi ini disebabkan oleh meningkatnya pemecahan eritrosit setelah lahir, imaturitas fungsi hati dalam proses konjugasi bilirubin, serta peningkatan sirkulasi enterohepatik pada masa neonatal. Oleh karena itu, kadar bilirubin pada bayi baru lahir secara fisiologis lebih tinggi dibandingkan anak yang lebih besar maupun orang dewasa. Interpretasi kadar bilirubin total pada neonatus harus mempertimbangkan usia postnatal untuk membedakan antara ikterus fisiologis dan patologis. Nilai normal kadar bilirubin total pada neonatus berdasarkan usia hari kehidupan dapat dilihat pada tabel berikut (Kliegman *et al.*, 2023). Nilai Normal Bilirubin total dapat dilihat dari tabel 4 (Tabel 4).

Tabel 4. Nilai Normal Bilirubin Total

Usia Neonatus	Kadar Bilirubin Total Normal	Keterangan Klinis
0–24 jam	< 5 mg/dL	Ikterus dalam 24 jam pertama tidak normal
1–2 hari	1,4 – 8,7 mg/dL	Ikterus fisiologis mulai muncul
3–5 hari	1,5 – 12,0 mg/dL	Puncak ikterus fisiologis
≥ 7 hari	< 5 mg/dL	Bilirubin mulai menurun
Neonatus (umum)	1,0 – 12,0 mg/dL	Rentang normal neonatus
> 15 mg/dL	Tidak normal	Risiko hiperbilirubinemia, perlu evaluasi

Sumber : Kliegman *et al.*, 2023

4. Pemeriksaan bilirubin total

Pemeriksaan kadar bilirubin total merupakan salah satu pemeriksaan laboratorium klinik yang penting untuk menilai fungsi hati serta status metabolisme bilirubin dalam tubuh, karena bilirubin total mengukur jumlah bilirubin yang bersirkulasi dalam serum. Dalam konteks praktik laboratorium, pemeriksaan ini sering digunakan untuk mengidentifikasi gangguan fungsi hati, saluran empedu, atau hemolisis, yang ditandai dengan perubahan kadar bilirubin total dalam darah (Rifai *et al.*, 2019).

a. Prinsip Pemeriksaan Bilirubin Total

Darah yang sudah tua akan dihancurkan dalam sistem retikuloendotelial (terutama di limpa) dan melepaskan hemoglobin, yang kemudian diubah menjadi bilirubin. Setiap hari sekitar 80% bilirubin berasal dari pemecahan sel darah merah, dan sisanya dari pemecahan mioglobin serta sitokrom. Bilirubin yang terbentuk bersifat tidak larut air dan diangkut dalam plasma dengan terikat pada albumin. Bentuk ini disebut bilirubin indirek (tidak terkonjugasi). Bilirubin akan dikonjugasikan di hati dengan asam glukuronat menjadi bilirubin direk (terkonjugasi) yang larut air dan kemudian diekskresikan ke empedu dan masuk ke usus. Bilirubin total adalah jumlah dari bilirubin direk dan indirek. Peningkatan kadar bilirubin dapat terjadi pada penyakit hati, obstruksi empedu, gangguan enzim hereditas, atau gangguan transport dan konjugasi bilirubin (Kalakonda *et al.*, 2022)

b. Faktor yang Mempengaruhi Stabilitas Kadar Bilirubin Total

Kestabilan spesimen yang akan diperiksa pada pemeriksaan bilirubin dipengaruhi oleh faktor dalam dan faktor luar, yaitu:

1) Faktor Luar

a) Cahaya

Stabilitas bilirubin dalam serum tidak stabil dan mudah terjadi kerusakan terutama oleh cahaya, baik cahaya lampu ataupun cahaya matahari. Serum atau plasma heparin boleh digunakan, hindari sampel yang hemolisis dan cahaya matahari langsung. cahaya matahari langsung dapat menyebabkan penurunan kadar bilirubin serum sampai 50% dalam satu jam, dan pengukuran bilirubin total hendaknya dikerjakan dalam waktu dua hingga tiga jam setelah pengumpulan darah. Bila dilakukan penyimpanan serum hendaknya disimpan di tempat yang gelap, dan tabung atau botol yang berisi serum di bungkus dengan kertas hitam atau aluminium foil untuk menjaga stabilitas serum dan disimpan pada suhu yang rendah atau lemari pendingin (Fadhilah, 2019).

b) Suhu Penyimpanan

Suhu merupakan faktor luar yang selalu berhubungan langsung terhadap sampel, baik saat penyimpanan maupun saat pemeriksaan. Pemeriksaan kadar bilirubin total

sebaiknya diperiksa segera, tapi dalam keadaan tertentu pemeriksaan kadar bilirubin total bisa dilakukan penyimpanan. Dengan penyimpanan yang benar stabilitas serum masih stabil dalam waktu satu hari bila disimpan pada suhu 20°C-25°C, 7 hari pada suhu 2°C-8°C, dan tiga bulan pada penyimpanan -20°C (Prawirohardjo, 2016)

c) Waktu Penyimpanan

Waktu merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kadar bilirubin total dalam serum, bila serum terlalu lama dibiarkan maka mempengaruhi kualitas kadar bilirubin dalam serum (Adeli, 2021). Berdasarkan reagen Dirui waktu penyimpanan serum masih stabil selama 2 hari pada suhu 15 - 25°C, selama 7 hari pada suhu 2 - 8°C, selama 6 bulan pada suhu- 15 sampai -20°C.

d) Tabung Penyimpanan

Tabung merupakan wadah atau tempat penampungan sampel, agar mudah untuk melakukan pemeriksaan, di rumah sakit biasanya menggunakan tabung vakum dengan tutup warna kuning untuk menampung bahan sampel serum. Tabung vacuum tutup kuning digunakan untuk darah bekuan dan serum dengan cara sentrifuge. Tabung vacuum terbuat dari bahan plastik atau kaca yang mudah ditembus oleh

cahaya, sehingga mudah mempengaruhi konsentrasi di dalam serum (Sugiarti, 2019).

2) Faktor Dalam

a) Hemolisis

Hemolisis akibat inkompaktibilitas ABO atau isoimunisasi Rhesus, defisiensi G6PB, sferositosis herediter dan pengaruh obat, infeksi, septicem, sepsis, meningitis, infeksi saluran kemih, infeksi intrauterine, Polisitemia, Ekstravasasi sel darah merah, sefalhematon, kontusio, trauma lahir, ibu diabetes, asidosis, hipoksia, sumbatan traktus digestif yang mengakibatkan peningkatan sirkulasi enterohepatik (Yasmin, 2023).

b) Ikterik

Peningkatan kadar dari bilirubin dapat terjadi akibat ikterik obstruktif karena batu atau neoplasma empedu, hepatitis, sirosis hati, mononucleosis infeksiosa, metastasis hati, penyakit wilson. Selain terjadi akibat penyakit dapat pula terjadi akibat penggunaan obat misalnya yaitu : antibiotik, sulfanamide, obat anti tuberkulosis (Yasmin, 2023).

5. Serum dan Plasma

a. Serum

Serum adalah bagian cairan tubuh yang bercampur dengan darah. Susunannya hampir sama dengan plasma, tetapi tidak mengandung fibrinogen yang merupakan faktor pembekuan darah. Terdiri dari 3 jenis berdasarkan komponen yang terkandung yaitu serum albumin, globulin dan fibrinogen. Cara untuk memperoleh serum adalah dengan didiamkan selama minimal 15 menit agar mengendap sehingga fibrinogen tidak terdapat dalam cairan (Natsir, 2023).

b. Plasma

Perbedaan yang jelas antara serum dan plasma yaitu plasma mencegah proses penggumpalan darah sedangkan serum membiarkan terjadinya proses penggumpalan darah. Plasma mengandung senyawa fibrinogen yaitu suatu protein darah yang berubah menjadi jaring dari serat-serat fibrin pada peristiwa penggumpalan, di mana senyawa tersebut sudah tidak ada lagi dalam serum. Di dalam plasma fibrinogen tidak dapat berubah menjadi fibrin karena adanya antikoagulan yang ditambahkan (Sadikin, 2017).

6. Antikoagulan

Antikoagulan adalah zat yang berfungsi untuk mencegah terjadinya penggumpalan darah dengan cara mengikat ion kalsium (Ca^{2+}) atau

menghambat pembentukan thrombin, enzim yang diperlukan untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin dalam proses koagulasi darah. Mekanisme ini mengintervensi jalur pembekuan sehingga darah tetap dalam bentuk cair dan tidak membentuk bekuan saat diambil untuk pemeriksaan laboratorium. Spesimen darah yang akan dianalisis harus segera dicampur dengan antikoagulan yang sesuai setelah pengambilan untuk mencegah pembentukan bekuan kecil (*microclot*) yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaan. Antikoagulan yang umum digunakan dalam pemeriksaan laboratorium meliputi EDTA dan heparin yang masing-masing bekerja dengan cara mengikat kalsium atau menghambat jalur pembekuan tertentu (McPherson & Pincus, 2021).

a. EDTA (*Ethylene Diamine Tetra Acetate*)

Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) merupakan antikoagulan yang terdiri dari garam natrium atau kalium yang bekerja dengan cara mengikat ion kalsium (Ca^{2+}) dalam darah sehingga kalsium berubah menjadi bentuk yang tidak aktif dan tidak dapat berperan dalam proses koagulasi. Ion kalsium merupakan kofaktor penting dalam pembentukan trombin dan konversi fibrinogen menjadi fibrin, sehingga pengikatan ion kalsium oleh EDTA secara efektif mencegah terjadinya pembekuan darah. EDTA tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap ukuran dan bentuk eritrosit maupun morfologi leukosit, sehingga sangat sesuai digunakan pada pemeriksaan hematologi. Setiap 1 mg EDTA

mampu mencegah pembekuan sekitar 1 mL darah (Burtis *et al.*, 2023). Media penampung spesimen darah berupa mikrotube EDTA ditampilkan pada gambar 2 (Gambar 2).



Gambar 2. Tabung mikrotube dengan antikoagulan EDTA
Sumber : Henso Medical (Hangzhou) Co., Ltd. (2023)

b. Heparin

Heparin merupakan antikoagulan yang bekerja dengan cara mengaktifkan antitrombin III, yaitu suatu protein inhibitor alami dalam plasma darah yang berfungsi menghambat enzim-enzim utama pada koagulasi, terutama trombin (faktor IIa) dan faktor Xa. Aktivasi antitrombin III oleh heparin menyebabkan terhambatnya pembentukan fibrin, sehingga darah tetap dalam keadaan cair dan tidak membeku setelah pengambilan sampel (Burtis *et al.*, 2018).

Heparin dalam bidang kimia klinik banyak digunakan karena memiliki keunggulan dibandingkan antikoagulan lain. Salah satu keunggulan utama heparin adalah tidak bekerja dengan cara mengikat ion kalsium, sehingga tidak secara langsung mengganggu keseimbangan elektrolit maupun reaksi kimia yang memerlukan ion

tertentu sebagai kofaktor. Plasma heparin terutama lithium heparin sering digunakan untuk pemeriksaan elektrolit, enzim, dan analit kimia lainnya, karena ion litium tidak menginterferensi pemeriksaan natrium maupun kalium (CLSI, 2022).

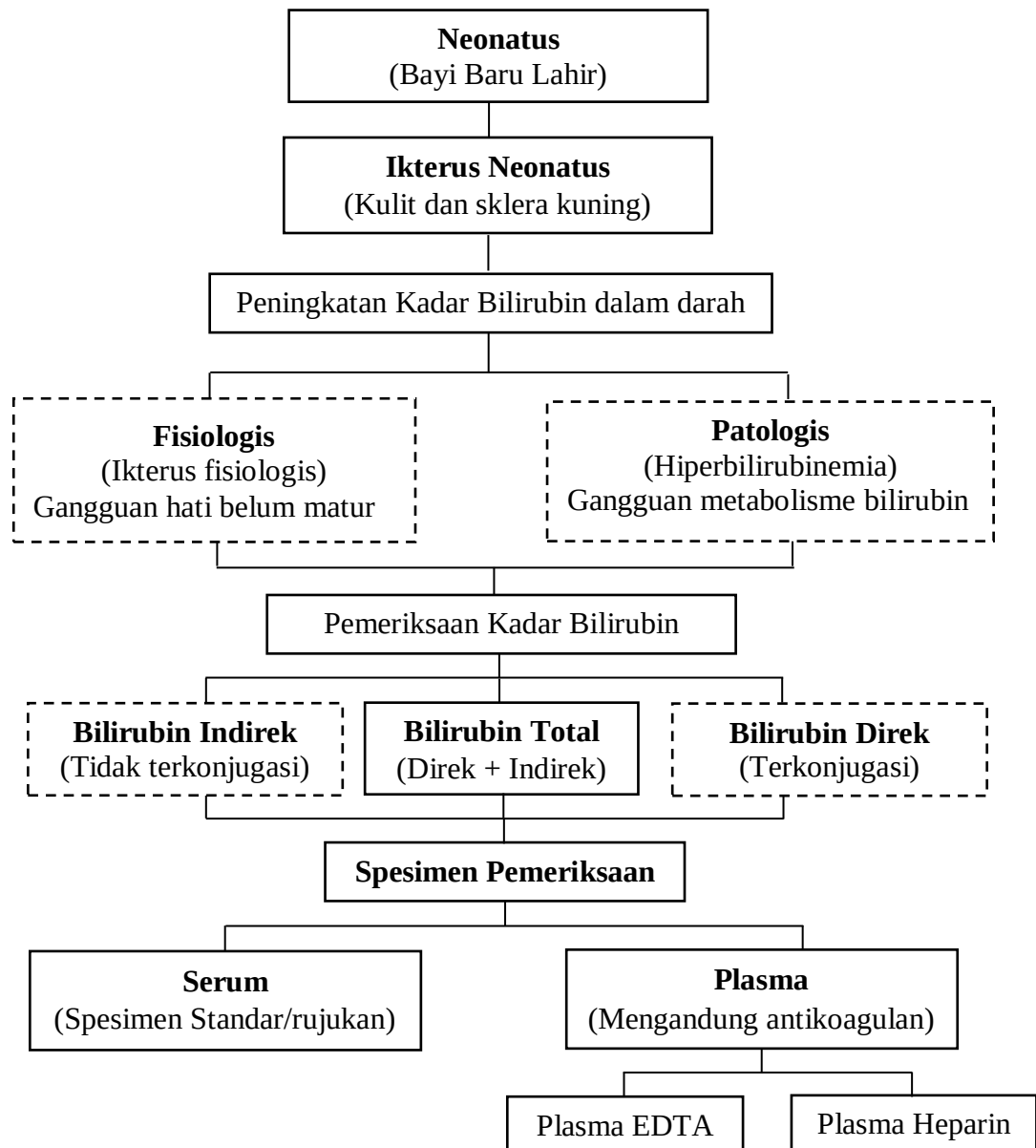
Heparin juga memiliki beberapa kelemahan dan keterbatasan penggunaan. Heparin tidak direkomendasikan untuk pemeriksaan hematologi karena dapat menyebabkan perubahan morfologi sel darah, terutama leukosit dan trombosit, yang berpotensi menimbulkan artefak pada pemeriksaan apusan darah dan hitung sel. Selain itu, heparin dapat mengganggu beberapa pemeriksaan khusus, seperti pemeriksaan koagulasi dan parameter tertentu pada analisis imunologi, jika digunakan tidak sesuai dengan jenis pemeriksaan yang dianjurkan (Burtis *et al.*, 2018). Media penampung spesimen darah berupa mikrotube heparin ditampilkan pada gambar 3 (Gambar 3).



Gambar 3. Tabung mikrotube dengan antikoagulan heparin
Sumber : BD (Becton Dickinson) (2025)

B. Kerangka Teori

Kerangka teori yang digunakan dalam penelitian ini dapat dilihat dari gambar 4 (Gambar 4).



Keterangan :

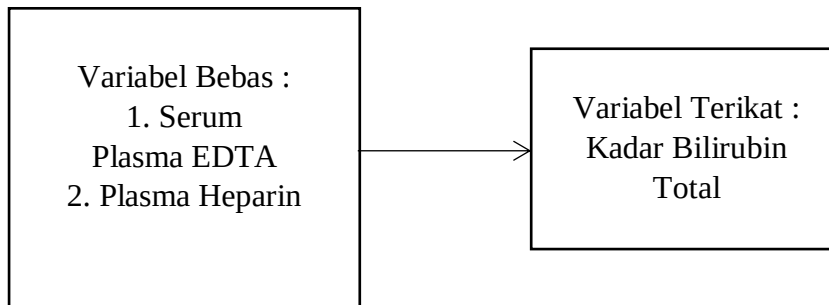
: Yang diteliti

: Yang tidak diteliti

Gambar 4. Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel

Hubungan antar variabel dapat dilihat dari gambar 5 (Gambar 5)



Gambar 5. Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar bilirubin total antara serum, plasma EDTA, dan plasma heparin pada bayi dengan ikterus neonatus.