
Rasio Bilirubin Albumin pada Neonatus dengan Hiperbilirubinemia

Bugis Mardina Lubis, Rasyidah, Beby Syofiani, Pertin Sianturi, Emil Azlin, Guslihan Dasa Tjipta

Departemen Ilmu kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara/RSUP H Adam Malik, Medan

Latar belakang. Bilirubin tidak terikat potensial membahayakan sistem susunan saraf pusat, dan dapat menyebabkan kerusakan neurologis yang berat dan permanen. Rasio total bilirubin dan albumin dianggap parameter mewakili bilirubin yang tidak terikat, dalam menentukan modalitas terapi untuk hiperbilirubinemia.

Tujuan. Mengetahui rasio bilirubin albumin pada pasien hiperbilirubinemia.

Metode. Penelitian menggunakan studi sekat lintang yang dilakukan di Divisi Neonatologi RS. H. Adam Malik Medan dan RS. Pirngadi Medan mulai Agustus 2009 – Maret 2010.

Hasil. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar albumin dan total serum bilirubin dengan $p < 0,05$.

Kesimpulan. Rasio bilirubin-albumin merupakan parameter jumlah bilirubin bebas, dan dapat digunakan sebagai indikator yang lebih baik dalam penentuan terapi, untuk menurunkan kejadian *bilirubin-induced neurologic damage*. **Sari Pediatri** 2013;14(5):292-7.

Kata kunci: neonatus, rasio bilirubin albumin

Nilai rata-rata rasio Bilirubin dengan Albumin (B/A) pada penelitian kami adalah 6,3 dengan SD 0,64. Hiperbilirubinemia merupakan salah satu fenomena klinis yang paling sering ditemukan pada

bayi baru lahir.¹ Hiperbilirubinemia dapat disebabkan oleh proses fisiologis atau patologis atau kombinasi keduanya.^{1,2} Hiperbilirubinemia yang signifikan dalam 36 jam pertama, biasanya disebabkan peningkatan produksi bilirubin (terutama karena hemolisis) karena pada periode ini *hepatic clearance* jarang memproduksi bilirubin lebih dari 10 mg/dL. Peningkatan penghancuran hemoglobin 1% akan meningkatkan kadar bilirubin empat kali lipat.¹

Pada hiperbilirubinemia fisiologis, terjadi peningkatan bilirubin tidak terkonjugasi > 2 mg/dL pada minggu pertama kehidupan. Kadar bilirubin tidak terkonjugasi

Alamat korespondensi:

Dr. Bugis Mardina Lubis, Sp.A, Staf Divisi Perinatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK-USU/RSUP. H. Adam Malik Medan. Jl. Bunga Lau No.17, Medan 20136 Telp.: (061) 8365663. Fax. (061) 8361721, E-mail: bugismardina@yahoo.com

itu biasanya meningkat menjadi 6 sampai 8 mg/dL pada umur 3 hari, dan akan mengalami penurunan. Pada bayi kurang bulan, kadar bilirubin tidak terkonjugasi akan meningkat menjadi 10 sampai 12 mg/dL pada umur 5 hari.^{3,4}

Terdapat hubungan bermakna secara statistik antara hiperbilirubinemia dengan berat badan lahir rendah, ras oriental, ketuban pecah dini, bayi yang mendapat ASI, infeksi neonatal, konsumsi obat-obatan saat konsepsi, penggunaan alat-alat bantu persalinan, dan riwayat perdarahan pada trimester pertama kelahiran.⁵ Penelitian Sarici⁶ mendapatkan 10,5% neonatus cukup bulan dan 25,5% neonatus kurang bulan menderita hiperbilirubinemia yang signifikan dan membutuhkan fototerapi.

Pada beberapa bayi, peningkatan kadar bilirubin menyebabkan neurotoksik. Kadar total bilirubin merupakan prediktor terbaik untuk menilai risiko terjadinya *bilirubin-induced neurologic damage*. Pada kondisi tersebut, lebih dari 99,9% kadar bilirubin total serum terikat dengan albumin atau apolipoprotein D, dan hanya sedikit bilirubin tidak terikat (kurang dari 0,1%) yang dapat menembus *blood-brain barrier*.^{4,7} Bilirubin tidak terikat potensial membahayakan sistem susunan saraf pusat, dan dapat menyebabkan kerusakan neurologis yang berat dan permanen, atau yang disebut dengan *bilirubin-induced neurologic damage*.⁴

Rasio total bilirubin dan albumin dianggap parameter yang mewakili bilirubin tidak terikat,^{4,8} dan telah didukung oleh *American academy of pediatrics* (AAP) dapat digunakan dalam menentukan modalitas terapi, untuk hiperbilirubinemia pada bayi gestasi ≥ 35 minggu.⁸ Kadar albumin < 3 g/dL merupakan salah satu faktor yang menurunkan ambang batas tindakan fototerapi.⁹

Metode

Penelitian sekat lintang yang dilakukan di Divisi Neonatologi RS. H. Adam Malik dan RS. Pirngadi, Medan. Waktu penelitian dilaksanakan selama 8 bulan, mulai Agustus 2009 – Maret 2010. Populasi target adalah bayi kurang bulan dan cukup bulan yang mengalami hiperbilirubinemia, dan membutuhkan terapi sinar. Besar sampel dihitung berdasarkan rumus data numerik untuk 2 proporsi yang berbeda. Maka, diperoleh jumlah sampel 60 bayi dengan cara *consecutive sampling*.

Kriteria inklusi adalah bayi baru lahir usia 24 jam sampai 28 hari, dan mendapat izin orang tua secara tertulis. Kriteria eksklusi adalah bayi dengan anomali kongenital multipel, menderita penyakit hemolitik, bayi berat badan lahir < 1000 gram. Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Cara Kerja adalah apabila sampel secara klinis terlihat ikterik, dan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, dilakukan pemeriksaan darah rutin, bilirubin total, direk, indirek yang diambil dari darah kapiler, dan pemeriksaan albumin darah. Data yang terkumpul diolah, dianalisis, dan disajikan dengan menggunakan program komputer *SPSS for Windows 14.0*. Karakteristik sampel, laboratorium, dan perbandingan bilirubin albumin diuji dengan *Pearson Chi square*. Hubungan antara kadar albumin dan total serum bilirubin digunakan uji *t-independent*.

Hasil

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik	Rerata (SD)
Jenis kelamin (Rasio laki-laki/perempuan)	30/30
Usia gestasi (minggu)	
36-38	28/60
38-40	32/60
Usia kronologis (hari)	4,9 (1,245)
Berat badan (gram)	2780,8 (194,2)
Temperatur (°C)	36,9 (0,2954)

Jumlah bayi laki-laki 30 dan perempuan 30 orang dengan usia gestasi antara 28-32 minggu, usia kronologis 4,9 hari dan berat badan 2780,8 (Tabel 1)

Tabel 2. Karakteristik laboratorium darah

Karakteristik	Rerata (SD)
Hemoglobin (g/dL)	14,1 (0,97)
Hematokrit (%)	35,8 (3,134)
Leukosit (per mm ³)	8590 (4239,032)
Trombosit (per mm ³)	271.033,3 (81804,431)

Kadar rerata hemoglobin adalah 14,1 g/dL, hematokrit 35,8%, leukosit 8590/mm³, dan trombosit 271.033/mm³

Tabel 3. Hubungan kadar albumin dengan kadar total serum bilirubin

	Rerata (SD)	p
Kadar albumin (g/dL)	2,87 (0,23)	0,032
Total serum bilirubin (mg/dL)	18,23 (1,68)	

Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar albumin dan total serum bilirubin dengan $p < 0,05$.

Tabel 4. Hubungan rasio bilirubin albumin dengan total serum bilirubin

	Rerata (SD)	p
Rasio B/A	6,37 (0,66)	0,000
Total serum bilirubin (mg/dL)	18,23 (1,68)	

Terdapat hubungan yang bermakna antara rasio bilirubin albumin dan total serum bilirubin dengan $p < 0,05$.

Pembahasan

Pada penelitian kami, variabel jenis kelamin bayi laki-laki dan perempuan sama. Sedangkan menurut Tioseco dkk,¹⁰ yang paling banyak menderita hiperbilirubinemia adalah bayi laki-laki. Mekanisme pengaruh jenis kelamin terhadap peningkatan kadar bilirubin belum jelas, faktor yang diduga mempengaruhi metabolisme bilirubin pada bayi laki-laki adalah kromosom Y yang menyebabkan peningkatan metabolisme dan terjadinya defisiensi maturasi sistem enzim pada pembentukan, metabolisme, dan eliminasi serum bilirubin. Terutama pada bayi berat lahir rendah, akan tetapi hal tersebut masih menjadi perdebatan para ahli.

Pada penelitian kami, data karakteristik sampel di kedua kelompok tidak jauh berbeda. Rerata usia bayi yang mengalami hiperbilirubinemia adalah minggu pertama kelahiran.^{1,11} Hal tersebut berkaitan dengan ikterus fisiologis yang merupakan masalah tersering pada neonatus, terjadi 60% pada neonatus cukup bulan dan 80% pada neonatus kurang bulan.^{1,12-15} Usia bayi pada saat dilakukan pemeriksaan bilirubin dan albumin, yaitu pada minggu pertama kelahiran.

Beberapa penelitian melaporkan bahwa serum bilirubin pada tali pusat merupakan suatu prediktor terjadinya hiperbilirubinemia. Sahu dkk¹⁶ melaporkan,

bahwa 82 persen neonatus yang memiliki kadar albumin kurang dari 2,8 g/dL berlanjut menjadi hiperbilirubinemia yang membutuhkan terapi sinar, dan 12% membutuhkan transfusi tukar. Kadar tertinggi albumin pada 2,8-3,3 g/dL, 40% membutuhkan terapi sinar dan kadar albumin $> 3,3$ gram/dL tidak membutuhkan intervensi untuk hiperbilirubinemianya. Sehingga, disimpulkan bahwa kadar albumin tali pusat lebih dari 3,3 g/dL kemungkinan aman untuk pulang lebih awal dari rumah sakit karena kadar albumin tali pusat berguna untuk prediktor berkembangnya jaundis pada bayi cukup bulan. Rerata kadar albumin pada penelitian kami 2,87 g/dL dengan rerata kadar total serum bilirubin 18,23 sehingga terdapat hubungan yang bermakna antara keduanya.

Penelitian Ardakani dkk⁴ menyebutkan bahwa rasio bilirubin dan albumin dihubungkan dengan total serum bilirubin, dapat meningkatkan spesifitas dan mencegah terapi invasif, seperti transfusi tukar pada pasien ikterus neonatorum. Rasio bilirubin dan albumin lebih tinggi pada bayi yang menderita *bilirubin-induced neurologic damage* dibanding bayi tanpa *bilirubin-induced neurologic damage*.

Bilirubin tak terkonjugasi dapat timbul pada hampir semua bayi prematur dan sangat potensial neurotoksik. Terapi dilakukan berdasarkan nilai total serum bilirubin (TSB), tetapi batas ambang terapi masih belum *evidence based*. Bilirubin bebas yang tidak berikatan dengan albumin merupakan parameter untuk toksisitas bilirubin, tetapi pemeriksaan bilirubin bebas tersebut masih belum dapat dilakukan pada praktek klinis. Rasio bilirubin dan albumin (B/A) merupakan parameter yang menunjukkan kadar bilirubin bebas, dan merupakan parameter yang menarik untuk manajemen hiperbilirubinemia. Hulzebos dkk,¹⁷ melakukan *review* terhadap enam publikasi yang meneliti tentang penggunaan rasio B/A pada manajemen dan *outcome* jaundis pada bayi prematur. Kebanyakan peneliti merekomendasikan, bahwa tambahan pemeriksaan rasio B/A bermanfaat untuk evaluasi jaundis pada bayi prematur.

Aviditas ikatan bilirubin plasma berperan terhadap konsentrasi bilirubin plasma. Konsentrasi bilirubin plasma tidak meningkat secara bermakna pada konsentrasi albumin 2,9 sampai 4,6 mg/dL. Komponen tersebut berhubungan dengan penurunan risiko toksik bilirubin.¹⁸

Hasil pemeriksaan albumin penelitian kami memperlihatkan bahwa rerata albumin < 3 mg/dL.

Hal tersebut sesuai dengan salah satu fungsi albumin sebagai pengangkut bilirubin tidak langsung menuju ke hati untuk dikonjugasi.^{1,19,20} Bayi baru lahir mempunyai kapasitas ikatan plasma yang rendah terhadap bilirubin karena konsentrasi albumin yang rendah dan kapasitas ikatan yang kurang.¹

Bilirubin adalah pigmen kristal berbentuk jingga ikterus yang merupakan bentuk akhir dari pemecahan katabolisme heme melalui proses reaksi oksidasi-reduksi.¹ Tujuh puluh lima persen berasal dari penghancuran eritrosit, 25% dari penghancuran eritrosit yang imatur dan protein heme lainnya, seperti mioglobin, sitokrom, katalase, dan peroksidase.²¹⁻²⁶ Metabolisme bilirubin meliputi pembentukan bilirubin, transportasi bilirubin, asapan bilirubin, konjugasi bilirubin, dan ekskresi bilirubin.^{1,3}

Langkah oksidasi pertama adalah biliverdin yang dibentuk dari heme, dengan bantuan enzim heme oksigenase yaitu enzim yang sebagian besar terdapat dalam sel hati, dan organ lain.^{3,21,22} Biliverdin yang larut dalam air kemudian akan direduksi menjadi bilirubin oleh enzim biliverdin reduktase.^{3,21} Bilirubin bersifat lipofilik, dan terikat dengan hidrogen, serta pada pH normal bersifat tidak larut.³

Pembentukan bilirubin yang terjadi di sistem retikuloendotelial, selanjutnya dilepaskan ke sirkulasi yang akan berikatan dengan albumin.^{21,23,25} Bilirubin yang terikat dengan albumin serum tersebut tidak larut dalam air, kemudian akan ditransportasikan ke sel hepar. Bilirubin yang terikat pada albumin bersifat nontoksik. Pada bayi kurang bulan, ikatan bilirubin akan lebih lemah, umumnya merupakan komplikasi dari hipoalbumin, hipoksia, hipoglikemi, asidosis, hipotermi, dan septikemi. Hal tersebut akan mengakibatkan peningkatan jumlah bilirubin bebas dan berisiko untuk keadaan neurotoksisitas oleh bilirubin.¹

Pada saat kompleks bilirubin-albumin mencapai membran plasma hepatosit, albumin akan terikat ke reseptor permukaan sel.³ Kemudian bilirubin ditransfer melalui sel membran yang berikatan dengan ligandin (protein Y), mungkin juga dengan protein ikatan sitotoksik lainnya.^{3,22} Berkurangnya kapasitas pengambilan hepar bilirubin yang tak terkonjugasi, akan berpengaruh terhadap pembentukan ikterus fisiologis.³

Meskipun 99,9% bilirubin yang tidak terkonjugasi dalam sirkulasi terikat pada albumin, sejumlah kecil fraksi bilirubin (kurang dari 0,1%) tidak terikat

albumin (bilirubin bebas) yang bisa menembus *brain-blood barrier*. Studi eksperimental menunjukkan kadar bilirubin bebas tersebut mempunyai efek biologis pada jaundis bayi, dan efek neurotoksik.³ Studi metaanalisis menunjukkan sitotoksik berhubungan dengan bilirubin bebas.⁷

Satu molekul albumin mampu mengikat satu molekul bilirubin secara kuat pada *primary binding site*. Rasio molar bilirubin-albumin sebanyak satu menunjukkan 8 mg bilirubin per gram albumin. Bayi cukup bulan yang sehat, dengan kadar albumin 3 sampai 3,5 gr/dL mampu mengikat dengan kuat sekitar 24 sampai 28 mg/dL bilirubin (410 sampai 479) $\mu\text{mol/L}$. Bayi berat badan lahir rendah dan sakit mempunyai kapasitas ikatan yang kurang efektif.²¹ Rerata rasio bilirubin albumin pada penelitian kami 6,37 sehingga diperkirakan setiap 1 gram albumin hanya mampu mengikat 6,37 mg bilirubin, dan dijumpai hubungan yang bermakna antara nilai rasio bilirubin albumin dengan kadar total serum bilirubin.

Sampai saat ini, kadar bilirubin total serum merupakan kriteria penting untuk keputusan fototerapi dan transfusi tukar pada ikterik neonatus.^{3,7} Pengukuran kadar albumin dan rasio bilirubin-albumin dapat digunakan sebagai indikator yang lebih baik dalam penentuan terapi, untuk menurunkan kejadian *bilirubin-induced neurologic damage*. Rasio bilirubin-albumin dianggap sebagai parameter jumlah bilirubin bebas untuk nilai yang lebih tinggi peningkatan risiko toksik pada bayi.³ Tidak adanya pengukuran langsung bilirubin bebas, rasio bilirubin-albumin dapat digunakan sebagai penuntun untuk memutuskan dilakukan atau tidak dilakukan transfusi tukar.²¹

Kesimpulan

Hiperbilirubinemia merupakan salah satu fenomena klinis tersering ditemukan pada bayi baru lahir, dapat disebabkan oleh proses fisiologis, atau patologis, atau kombinasi keduanya. Rasio molar bilirubin-albumin sebanyak satu menunjukkan 8 mg bilirubin per gram albumin. Bayi cukup bulan yang sehat dengan kadar albumin 3 sampai 3,5 gr/dL mampu mengikat dengan kuat sekitar 24 sampai 28 mg/dL bilirubin (410 sampai 479 $\mu\text{mol/L}$). Rasio bilirubin-albumin merupakan parameter jumlah bilirubin bebas, dan dapat digunakan sebagai indikator yang lebih baik

dalam penentuan terapi untuk menurunkan kejadian *bilirubin-induced neurologic damage*, dan dapat digunakan sebagai penuntun untuk memutuskan dilakukan atau tidak transfusi tukar. Rasio bilirubin albumin pada penelitian kami rata-rata 6,3 sehingga diperkirakan setiap 1 gram albumin hanya mampu mengikat 6,3 mg bilirubin.

Daftar pustaka

1. Sukadi A. Hiperbilirubinemia. Dalam: Kosim MS, Yunanto A, Dewi R, Sarosa GI, Usman A, penyunting. Buku ajar neonatologi. Edisi 1. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2008. h.147-69.
2. Etika R, Harianto A, Indarso F, Damanik M.S. Hiperbilirubinemia pada neonatus. Diunduh dari : www.pediatrik.com/pkb/20060220-js9. Diakses tgl 20 November 2008.
3. Martin CR, Cloherty JP. Neonatal hipernilirubinemia. Dalam: Cloherty Jp, Eichenwald EC, Stark AR, penyunting. Manual of neonatal care. Edisi ke -5. Philadelphia: Lippincolt Williams & Wilkins; 2004.h.183-221.
4. Ardakani SB, Dana VG, Ziaee V, Ashtiani AH, Djavid GE, Alijani M. Bilirubin/albumin ratio for predicting acute bilirubin-induced neurologic dysfunction. Iran J Pediatr 2011;21:28-32.
5. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefiels PG, Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1985;75:770.
6. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran. Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in nera term and term newborn. Pediatrics 2004; 113:775-80.
7. Calligaris SD, Bellarosa C, Giraudi P, Wenneberg RP, Ostrow JD dkk. Cytotoxicity Is Predicted by Unbound and Not Total Bilirubin Concentration. Pediatr Res 2007; 62:576-80.
8. Sato Y, Morioka I, Miwa A, Yokota T, Matsuo K, Koda T. Is bilirubin/albumin ratio correlated with unbound bilirubin concentration?. Pediatrics International 2011; 54:81-5.
9. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004;114:297-315.
10. Tioseco JA, Aly H, Milner J, Patel K, El-Mohandes AA. Does gender affect neonatal hyperbilirubinemia in low-birth-weight infants?. Pediatr Crit Care Med 2005;6:171-4.
11. Martiza I. Ikterus. Dalam: Juffrie M, Soenarto S, Oswari H, Arief S, Rosalina I, Mulyani N, penyunting. Buku ajar gastroenterology-hepatologi. Edisi ke-1. Jakarta: Badan penerbit IDAI;2010.h.263-83.
12. Madan A, MacMahon JR, Stevenson DK, penyunting. Neonatal hiperbilirubinemia. Dalam: Avery's diseases of the newborn. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders;2005. h.1226-53.
13. Indrasanto E, Dharmasetiawani N, Rohsiswatmo R, Kaban RK, penyunting. Protokol asuhan neonatal; 2008. h.183-96.
14. Martin CR, Cloherty JP. Neonatal hipernilirubinemia. Dalam: Cloherty Jp, Eichenwald EC, Stark AR, penyunting. Manual of neonatal care. Edisi ke-5. Philadelphia: Lippincolt Williams & Wilkins; 2004.h.183-221.
15. Gomella TC, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE, penyunting. Neonatology: management, procedures, on call problems, diseases, and drugs. Edisi ke-5. New York: McGraw-Hill; 2004. h.247-50.
16. Sahu S, Abraham R, John J, Mathew AA, George AS. Int J Biol Med Res 2011;2:436-8.
17. Hulzebos CV, van Imhoff DE, Bos AF, Ahlfors CE, Verkade HJ, Dijk PH. Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;97:F384-F8.
18. Ahlfors CE, Parker AE. Bilirubin binding contributes to the increase in total bilirubin concentration in newborn with jaundice. Pediatrics 2010;126:e639-e43.
19. Etika R, Harianto A, Indarso F, Damanik M.S. Hiperbilirubinemia pada neonatus. Diunduh dari: www.pediatrik.com/pkb/20060220-js9. Diakses tgl 20 November 2008
20. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran. Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in nera term and term newborn. Pediatrics 2004; 113:775-80
21. Maisels M. Neonatal hiperbilirubinemia. Dalam: Polin A, Yodes MC, penyunting. Workbook in practical neonatology. Edisi ke-4. Philadelphia: Saunders;2007.h.53-70.
22. Martiza I. Ikterus. Dalam: Juffrie M, Soenarto S, Oswari H, Arief S, Rosalina I, Mulyani N, penyunting. Buku ajar gastroenterology-hepatologi. Edisi 1. Jakarta: Badan penerbit IDAI; 2010.h.263-83.
23. Dewanto N.E., Rohsiswatmo R. Management of hyperbilirubinemia in near-term newborns according to American Academy of Pediatrics Guidelines: Report

- three cases. Paediatr Indones 2009;49:125-30.
24. Frank GC, Cooper SC, Merenstein GB. Jaundice. Dalam: Merenstein GB, Gardner SL, penyunting. Handbook of neonatal intensive care. Edisi ke-5. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2002.h.443-59.
25. Brodsky D, Martin C. Neonatology review. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2003. h.301-4.
26. Monintja HE. Beberapa aspek ikterus pada bayi baru lahir. Dalam: Ikterus pada neonates. Jakarta: Penerbit FKUI; 1983. h.1-10.