

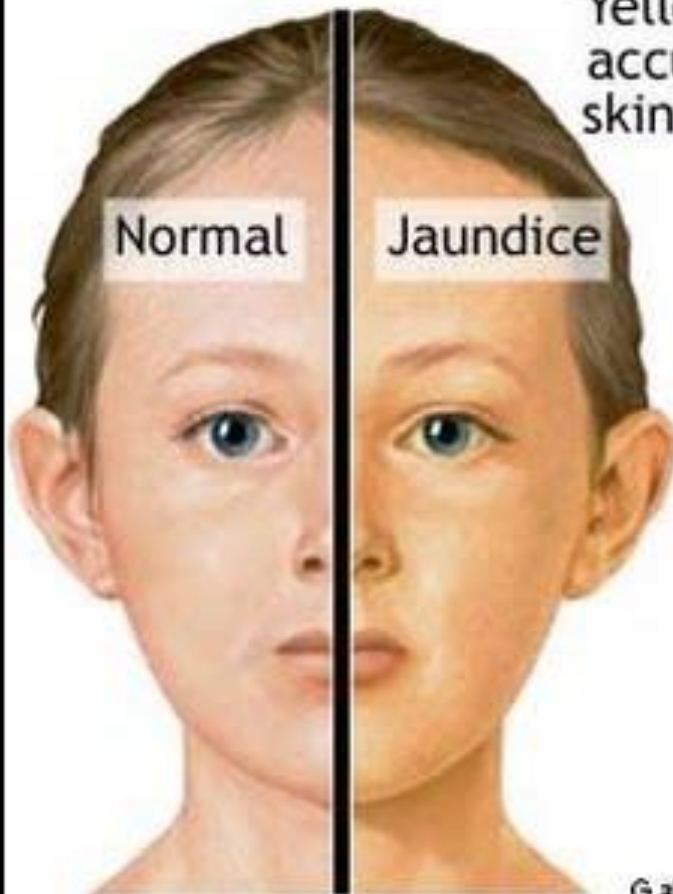


HYPERBILIRUBINEMIA

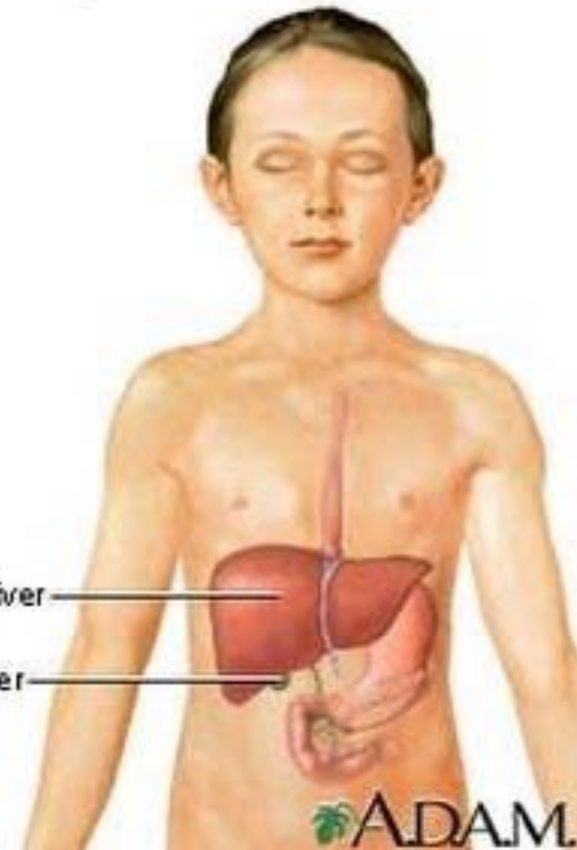
(UNCONJUGATED AND CONJUGATED)

Dr. Dicky faturrachman SpA MBiomed

Yellowing is associated with the accumulation of bilirubin in the skin, most often caused by liver and gallbladder disorders



Jaundice is a symptom where the skin and eyes become yellow

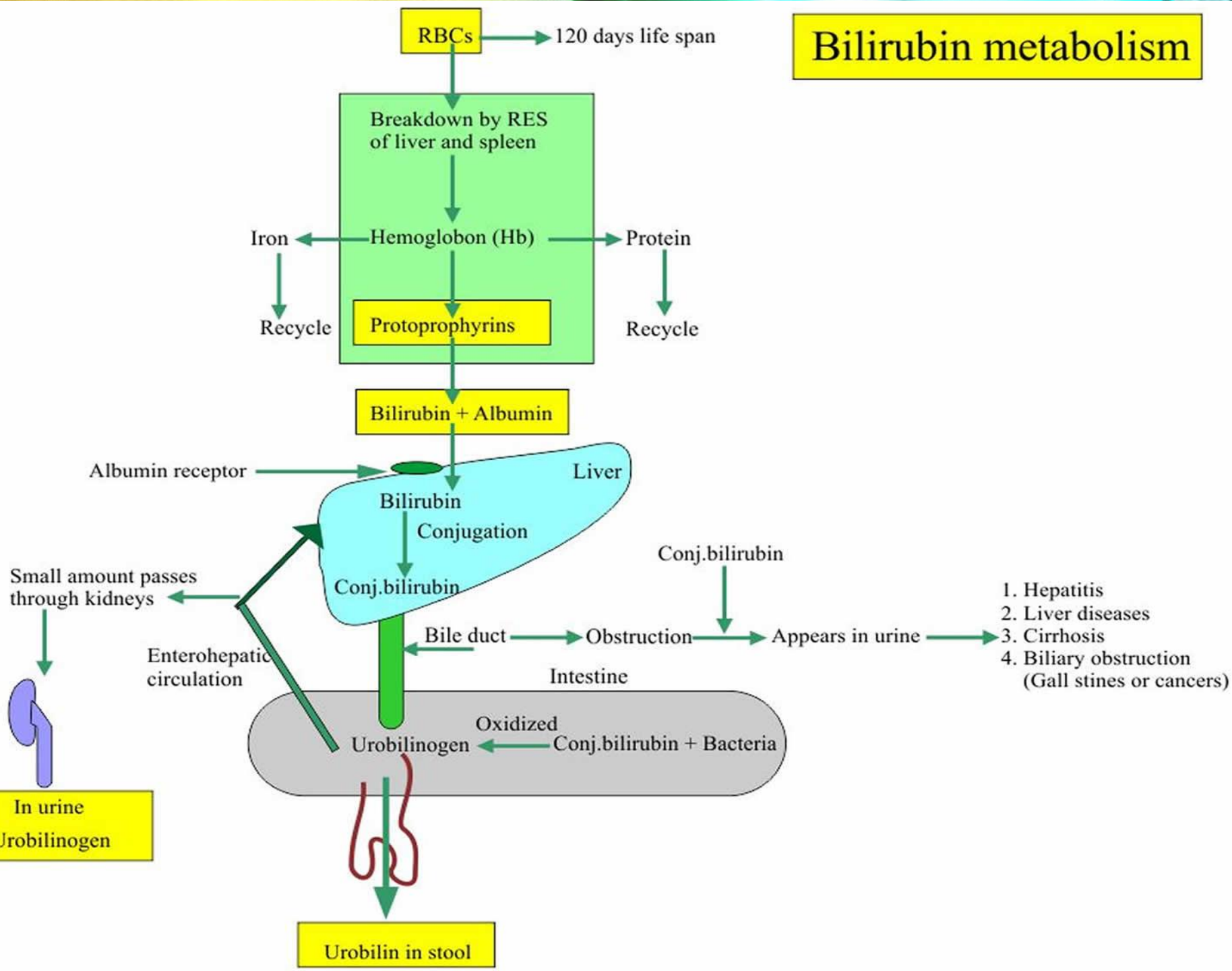


ADAM

Apakah kuning pada bayi berbahaya?

- Pertama harus diketahui apakah kuning tersebut **termasuk kuning fisiologis** (kuning yang alamiah) ataukah **kuning patologis** (kuning yang berbahaya).
- Warna kuning pada kulit dan mukosa akibat peningkatan kadar bilirubin dalam darah (**>5 mg/dL**).

Bilirubin metabolism



Unconjugated (indirect)

- unconjugated, nonpolar, lipid-soluble bilirubin
- .This unconjugated bilirubin(designated **indirect acting** by nature of the Van den Bergh reaction)
- is an end product of heme-protein catabolism from a series of enzymatic reactions in the reticuloendothelial cells.
- unconjugated bilirubin are potentially neurotoxic

Conjugated (direct)

- conjugated bilirubin,
- the end product from indirect, unconjugated bilirubin that has undergone conjugation in the liver cell microsome by the enzyme uridine diphosphoglucuronic acid)UDP(-glucuronyl transferase .
- the polar, water-soluble glucuronide of bilirubin (**direct reacting**)
- is not neurotoxic, direct hyperbilirubinemia indicates serious hepatic disorders or systemic illness

Classification of jaundice due to mainly unconjugated hyperbilirubinemia

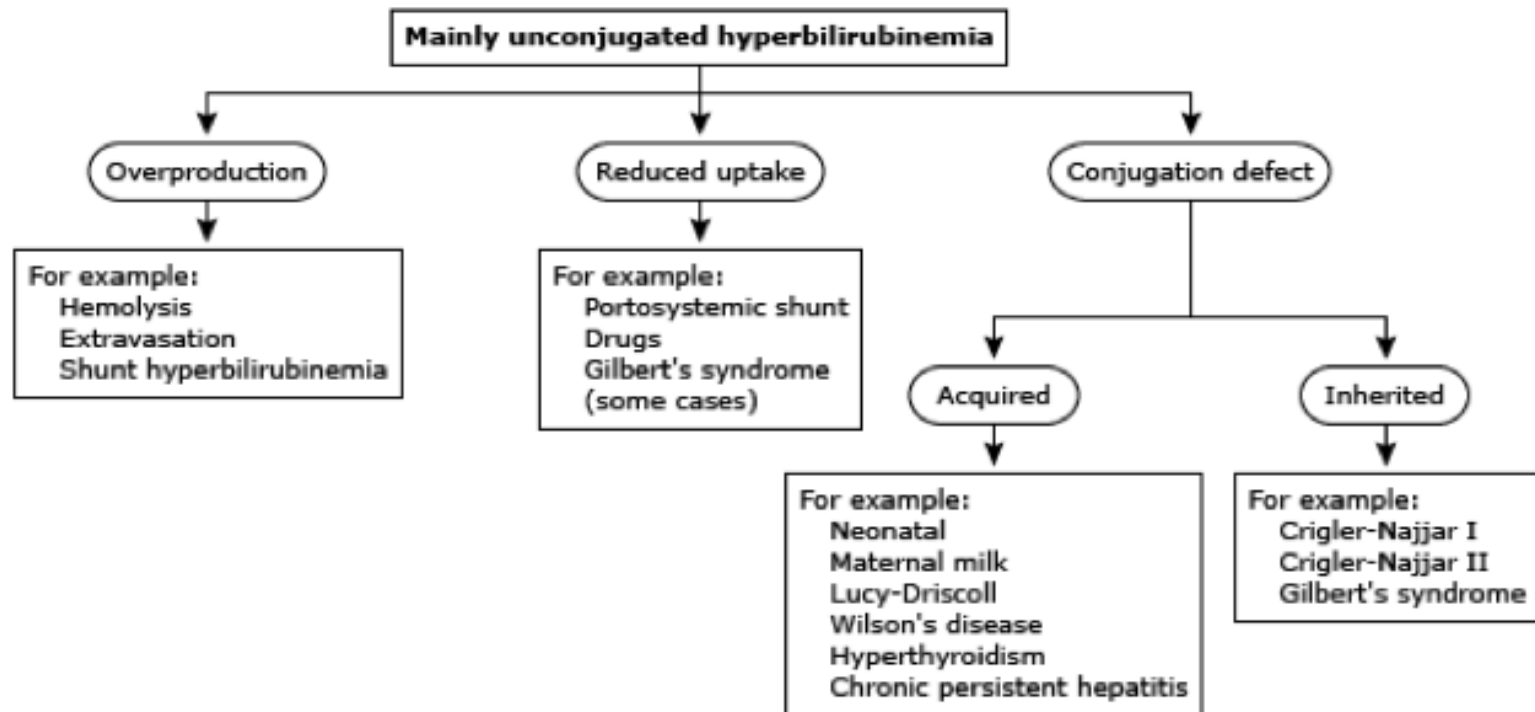


TABLE 1

Causes of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates⁴⁻⁶

Increased bilirubin production	Increased enterohepatic circulation	Decreased clearance of unconjugated bilirubin	Metabolic conditions	Inborn errors of metabolism
Hemolysis (immune-mediated, heritable) Extravasation (cephalohematoma) Polycythemia Sepsis Disseminated intravascular coagulation Macrosomic infants of diabetic mothers	Insufficient breast milk/feeding Pyloric stenosis Bowel obstruction Ileus	Prematurity G6PD deficiency	Hypothyroidism Hypopituitarism	Galactosemia Gilbert syndrome Crigler-Najjar syndrome (I and II) Breast milk jaundice due to other bilirubin UGT1A1 mutations Tyrosinemia Hypermethioninemia

G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; UGT1A1, uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, family 1, polypeptide A1.

TABLE 2

Causes of conjugated hyperbilirubinemia⁷

Intrahepatic	Extrahepatic
Alagille syndrome	Biliary atresia (surgical emergency)
Hepatitis B infection	Mucous plugging
Congenital infections	Choledochal cyst
<ul style="list-style-type: none">• Rubella• Cytomegalovirus• Herpes simplex infection• Toxoplasmosis	Caroli disease

Table 1. Causes of Unconjugated Hyperbilirubinemia

Autoimmune hemolytic anemia

Cold reactive

Drug induced (associated with approximately 150 drugs)

Mixed type

Warm reactive

Hemoglobin disorders

Sickle cell anemia

Thalassemia

Hereditary disorders of conjugation

Crigler-Najjar syndrome

Gilbert syndrome

Red blood cell enzyme disorders

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

Red blood cell enzyme disorders (*continued*)

Glucose-6-phosphate isomerase deficiency

Pyrimidine-5'-nucleotidase deficiency

Pyruvate kinase deficiency

Red blood cell membrane disorders

Elliptocytosis

Ovalocytosis

Spherocytosis

Miscellaneous

Myeloproliferative neoplasms (especially polycythemia vera)

Information from references 5, 7, and 9 through 12.

Hereditary Disorders of Bilirubin Metabolism

- Gilbert's syndrome
($\leq 7\%$ of population)
 - Autosomal dominant
 - **Unconjugated** hyperbilirubinemia
 - Deficiency of glucuronyl transferase and inadequate uptake of bilirubin
 - Result - - - -> mild, no morbidity

-
- Dubin-Johnson syndrome
 - Autosomal recessive
 - **Conjugated** hyperbilirubinemia
 - Lack transport protein
 - Result - - - -> enlarged and pigmented liver

- Crigler-Najjar syndrome
 - Autosomal recessive
 - Neonates
 - Complete absence of glucuronyl transferase
 - Result - - - -> ranges from yellow discoloration to death

Bagaimana ciri-ciri bayi yang menjadi kuning secara fisiologis?

- Bayi umumnya menjadi kuning pada **hari ke 2 atau ke 3**. Dan dapat berlangsung hingga 14 hari
- **Bagian wajah**, hingga **dada**, menjadi kuning. Pada bagian putih mata akan menjadi **kuning**
- Bayi tidak terlihat sakit, gerak aktif, menyusu kuat
- Warna **tinja kuning**



Ikterus Fisiologis



- Ikterus timbul pada hari ke 2 – 4.
- Bilirubin serum meningkat dengan kecepatan kurang dari 5 mg/dl per 24 jam.
- Kadar bilirubin serum kurang dari 12 mg/dl pada bayi aterm dan kurang dari 14 mg/dl pada bayi preterm.
- Dapat menghilang dengan sendirinya.
- Tidak perlu penanganan khusus.

Tanda-Tanda Bayi Kuning Patologis yang Harus Diwaspadai

- Kuning timbul dalam **24 jam pertama setelah kelahiran**
- Bayi kuning lebih dari **14 hari**
- Kuning sampai telapak kaki dan tangan
- Tinja terlihat **pucat**
- Bayi terlihat tidak aktif, tidak mau menyusu, cenderung lebih banyak tidur, suhu tubuh yang meningkat atau menurun

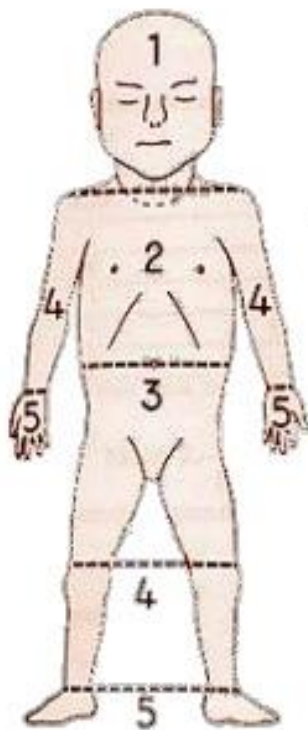


Ikterus Patologis



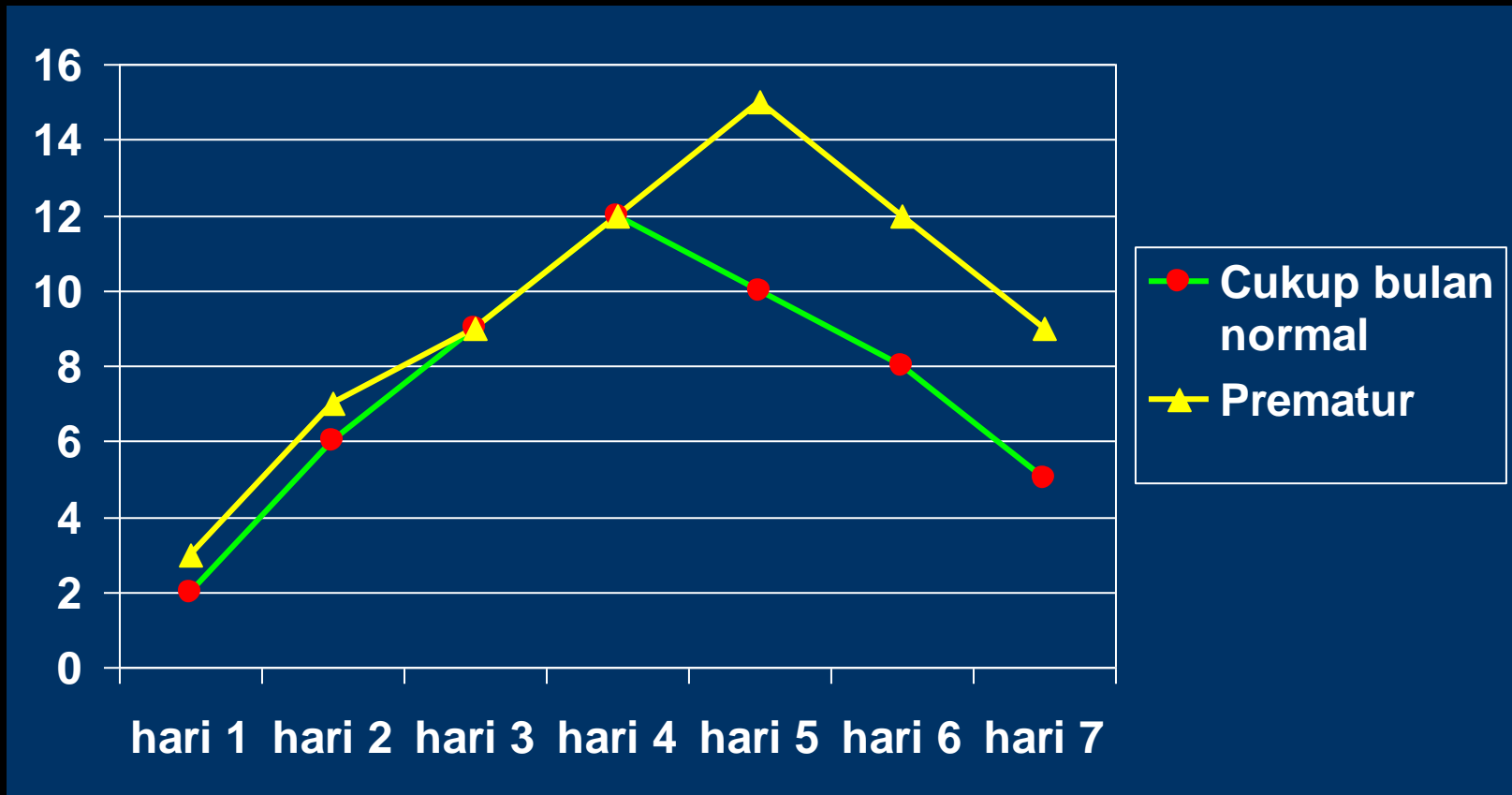
- Ikterus timbul dalam 24 jam pertama kehidupan.
- Bilirubin serum meningkat dengan kecepatan lebih besar dari 5 mg/dl per 24 jam.
- Kadar bilirubin serum lebih besar dari 12 mg/dl pada bayi aterm dan lebih besar dari 14 mg/dl pada bayi preterm.
- Ikterus persisten sampai melewati minggu pertama kehidupan (*prolonged jaundice*), atau
- Bilirubin direk lebih besar dari 1 mg/dl.

Pembagian ikterus menurut metode Kremer

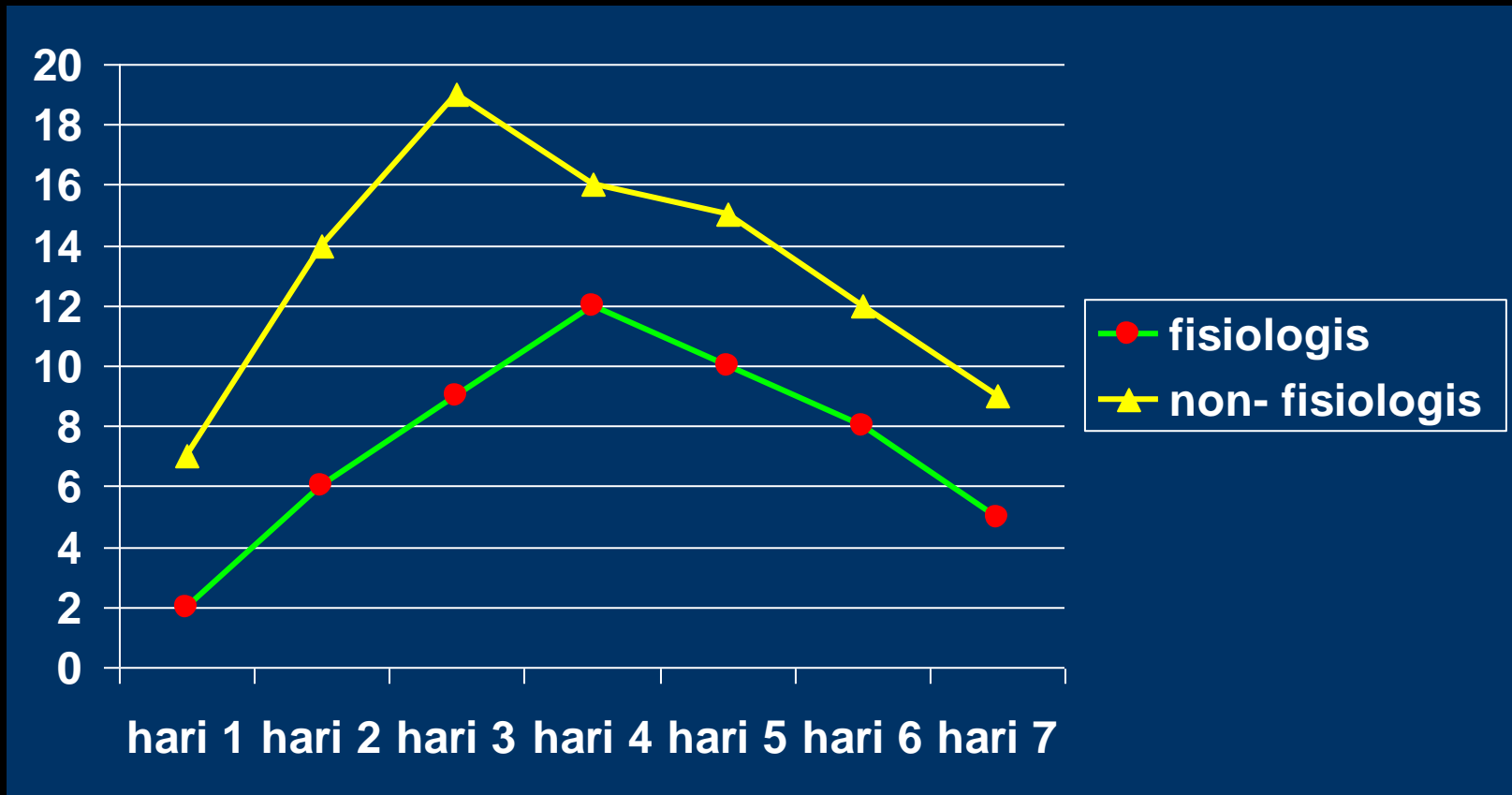


Derajat Ikterus	Daerah Ikterus	Perkiraan kadar bilirubin
I	Daerah Kepala dan leher	5,0 mg %
II	Badan atas	9,0 mg%
III	Badan bawah hingga lutut	11,4 mg%
IV	Lengan, kaki bawah	12,4 mg %
V	Telapak tangan dan kaki	16,0 mg%

KADAR BILIRUBIN SERUM PADA BAYI CUKUP BULAN DAN PREMATUR



HIPERBILIRUBINEMIA FISIOLOGIS VS NON-FISIOLOGIS



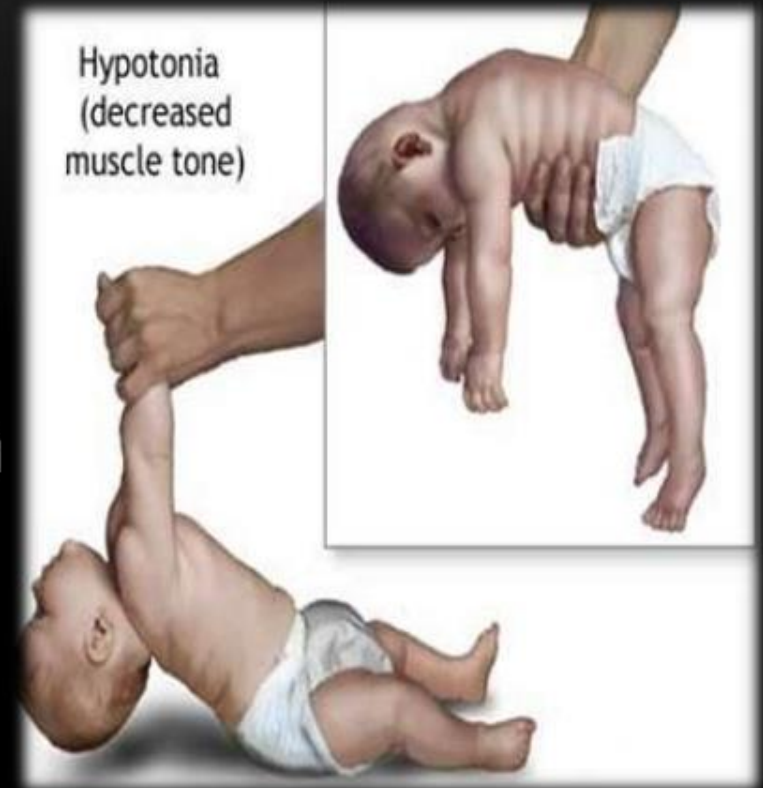
Saat Timbulnya Ikterus	Diagnosis Kemungkinan	Pemeriksaan Anjuran Laboratorium
Hari pertama	Inkompatibilitas golongan darah (ABO, Rh) Sferositosis Infeksi intra uterin (TORCH) ⇒ bil. dir ↑ Anemia hemolitik Lain-lain ⇒ bil. indirek ↑	Bilirubin, DPL Golongan darah, Coombs Test (direk ibu-bayi) Anamnesis Serologik (TORCH) Biakan darah G6PD, dll
Hari ke-2 dan ke-3	<ul style="list-style-type: none"> • Biasanya ikterus fisiologik • DD hari-1 (inkomp.darah) • Infeksi bakteri • Perdarahan "tertutup" 	DPL, bilirubin G6PD Lab Hari-1
Hari ke-4 ^{5/} _d 7	<ul style="list-style-type: none"> • Infeksi – sepsis • Def G6PD • ASI • SGN (Sindr Gawat Napas) • BIDPM (Bayi Ibu Penderita DM) • SDR Criggler Najjar (Enz Gluk trans (-)) <ul style="list-style-type: none"> - tipe I: enzim (-) - tipe II: def. sedang • SDR Gilbert (Def. Enz trans): def ringan 	DPL/ biakan darah Enzim G6PD

Breastfeeding Jaundice versus Breastmilk Jaundice

Parameters	Breastfeeding Jaundice	Breastmilk Jaundice
Onset	3 rd -4 th day of life	Late- start to rise on day 4; may reach 20-30mg/dL on day 14 then decrease slowly, Normal by 4-12 weeks
Pathophysiology	Decrease milk intake resulting to increase enterohepatic circulation	Unknown; probably due to B-glucuronidase in breastmilk which increase enterohepatic circulation; Normal Liver Function Test, (-) Hemolysis
Management	Fluid and caloric supplementation	If breastfeeding is stopped, rapid decrease in bilirubin level in 48 hours, if resumed may rise to 2-4mg/dL but not to previous level

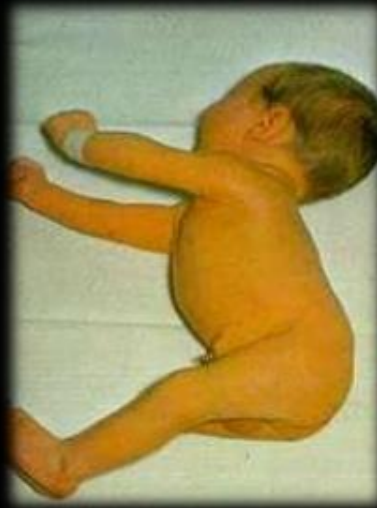
Bila tidak diobati, apa yang akan terjadi pada bayi?

- Akan terjadi Kernikterus. **Kernikterus** adalah suatu kerusakan otak akibat perlengketan bilirubin pada otak yang dapat menyebabkan kecacatan/kelainan seumur hidup yang disebut **Cerebral Palsy**



Apa saja tanda dan Gejala Kern Ikterus ?

- Mata yang berputar,
- Kesadaran menurun,
- Tidak mau minum atau menghisap,
- Ketegangan otot,
- Leher kaku,



- Kejang,
- Pada umur yang lebih lanjut, dapat terjadi spasme (kekakuan) otot
- Tuli,
- Gangguan bicara
- Keterbelakangan mental.

Tindakan Pencegahan Bayi Kuning di rumah

- Rutin melakukan pemeriksaan kehamilan saat hamil
- Berikan ASI yang cukup sejak dini (8-12 kali sehari)
- Hindari pemakaian pakaian bayi yang menggunakan kapur barus atau pengharum pakaian
- Menjemur bayi dibawah sinar matahari



Bagaimana cara menjemur bayi yang benar?



- Tempatkan bayi dekat dengan jendela terbuka untuk mendapat matahari pagi antara jam 7-9 pagi
- Atur posisi kepala agar wajah tidak menghadap matahari langsung.
- Lakukan penyinaran selama 30 menit, 15 menit terlentang dan 15 menit tengkurap.
- Usahakan kontak sinar dengan kulit seluas mungkin, oleh karena itu bayi tidak memakai pakaian (telanjang) tetapi hati-hati jangan sampai kedinginan.



Penanganan ikterus berdasarkan serum bilirubin

	Terapi sinar				Tranfusi tukar ^a			
	Bayi cukup bulan sehat		Bayi kurang bulan atau terdapat faktor risiko ^b		Bayi cukup bulan sehat		Bayi kurang bulan atau terdapat faktor risiko	
	mg/dL	μmol/L	mg/dL	μmol/L	mg/dL	μmol/L	mg/dL	μmol/L
Hari ke-1	ikterus yang dapat dilihat ^c				15	260	13	220
Hari ke-2	15	260	13	220	25	425	15	260
Hari ke-3	18	310	16	270	30	510	20	240
Hari ke-4 dst	20	340	17	290	30	510	20	340

^a Transfusi tukar tidak dijelaskan dalam buku saku ini. Tingkat bilirubin dicantumkan disini, seandainya transfusi tukar memungkinkan atau rujuk bayi dengan cepat dan aman ke rumah sakit yang mampu melakukan transfusi tukar.

^b Faktor risiko mencakup bayi kecil (< 2.5 kg pada saat lahir atau dilahirkan sebelum 37 minggu kehamilan), hemolisis dan sepsis.

^c Ikterus yang terlihat di bagian mana pun dari tubuh pada hari pertama.

TERAPI SINAR

INDIKASI :

- Kuning berat (kadar bilirubin > 10 mg/dl)
- kuning mulai sejak hari pertama kelahiran
- kuning pada Bayi Prematur
- Fungsi hepar meningkat
- Terapi dilakukan hingga kadar bilirubin berada dalam batas normal (< 5 mg/dL) atau hingga bayi tidak memberi penampakan ikterik lagi



BUKAN SINAR UV!

- **Panjang gelombang cahaya 450 sampai 460 nm**
- **Gelombang sinar biru: 425 sampai 475 nm**
- **Gelombang sinar putih: 380 sampai 700 nm**
- ***Spectral Irradiance: 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2 / \text{nm}$***

FOTOTERAPI INTENSIF

- **Sumber cahaya:** cahaya alami siang hari, cahaya putih, cahaya biru, neon fluoresen biru khusus, lampu halogen tungsten, selimut serabut optik, dioda yang memancarkan cahaya galium nitrida.
- **Jarak dari cahaya:** cahaya fluoresen harus berada sedekat mungkin (sampai 10 cm dari bayi), sinar halogen dapat menyebabkan panas berlebihan
- **Daerah permukaan:** maksimal, lepas semua pakaian kecuali popok, popok juga dapat dilepas. Mata ditutup.
- Berkala versus kontinyu
- Hidrasi

KOMPLIKASI FOTOTERAPI⁸

Komplikasi bermakna jarang sekali terjadi

- Pemisahan ibu dari bayi akan mengganggu keberhasilan menyusui dan memperlama ikterus
- Peningkatan *insensible water loss* dan dehidrasi pada bayi prematur
- *Bronze-baby syndrome* (bayi dengan ikterus kolestatik)

Transfusi Tukar



Continue



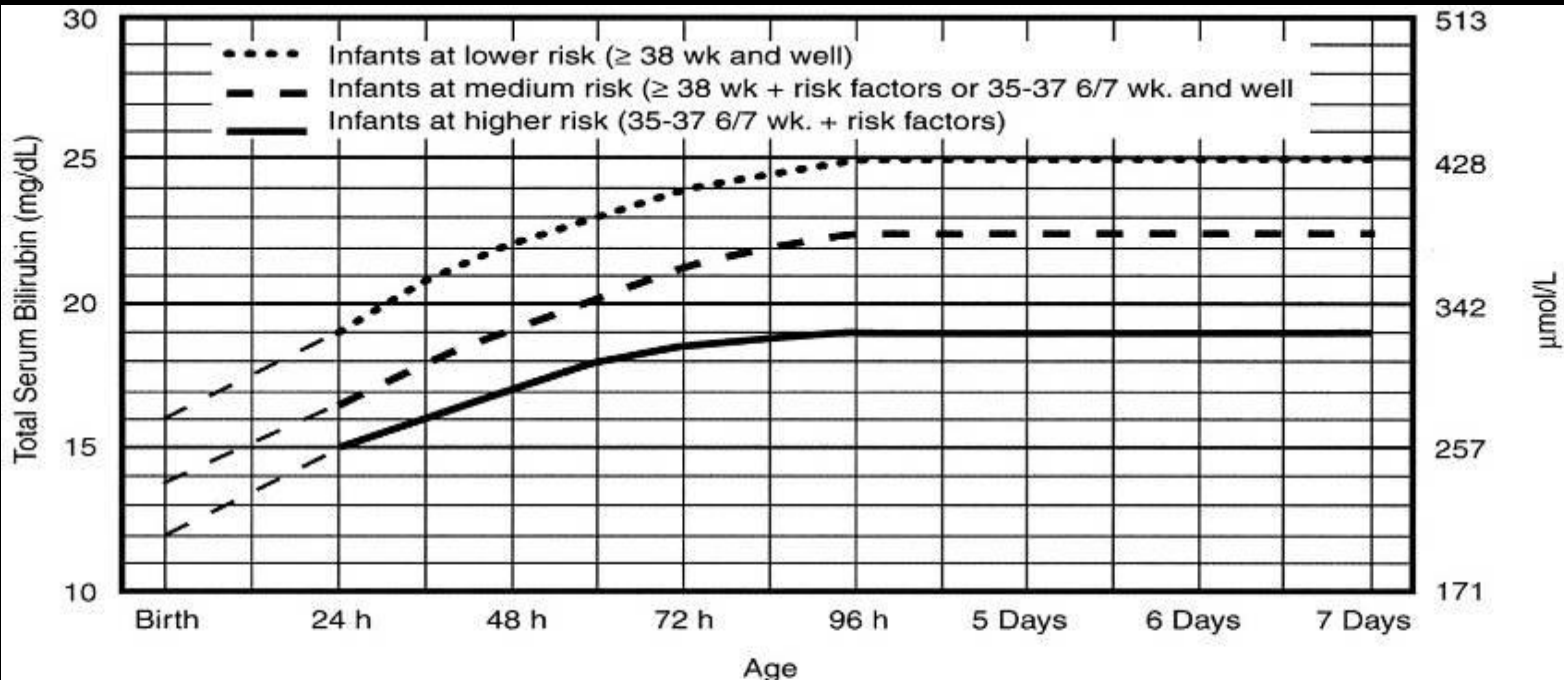
Memberikan transfusi darah. Catatan: Buret digunakan untuk mengukur volume darah dan lengan anak dibidai untuk mencegah siku fleksi

- Transfusi tukar

Jika gagal dengan terapi sinar maka dilakukan transfusi tukar yaitu penggantian darah bayi dengan darah donor. Ini adalah prosedur yang sangat khusus dan dilakukan pada fasilitas yang mendukung untuk merawat bayi dengan sakit kritis. Secara keseluruhan, hanya sedikit bayi yang akan membutuhkan transfusi tukar

PANDUAN UNTUK TRANSFUSI TUKAR PADA BAYI DENGAN USIA KEHAMILAN 35 MINGGU ATAU LEBIH

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, JULI 2004



- The dashed lines for the first 24 hours indicate uncertainty due to a wide range of clinical circumstances and a range of responses to phototherapy.
- Immediate exchange transfusion is recommended if infant shows signs of acute bilirubin encephalopathy (hypertonia, arching, retrocollis, opisthotonos, fever, high pitched cry) or if TSB is ≥ 5 mg/dL ($85 \mu\text{mol/L}$) above these lines.
- Risk factors - isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis.
- Measure serum albumin and calculate B/A ratio (See legend)
- Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin
- If infant is well and 35-37 6/7 wk (median risk) can individualize TSB levels for exchange based on actual gestational age.

TRANSFUSI TUKAR - KOMPLIKASI³²

- Gagal jantung
- Hipoglikemia metabolik, hiperkalemia, hipokalsemia, toksisitas sitrat
- Emboli udara
- Trombositopenia
- Sepsis bakteri
- Penyakit virus yang ditularkan melalui transfusi
- Enterokolitis nekrotikans
- Trombosis vena portal

Angka kematian/gejala sisa menetap 1-12%

Unconjugated Neonatal Hyperbilirubinemia: *Complications*

Authors:

Parthiv Amin

Reviewers:

Jaimie Bird

Christina Schweitzer

Harish Amin*

* MD at time of publication

Definitions:

Chorea: Involuntary, rapid, small, disordered contractions (usually distal limbs)

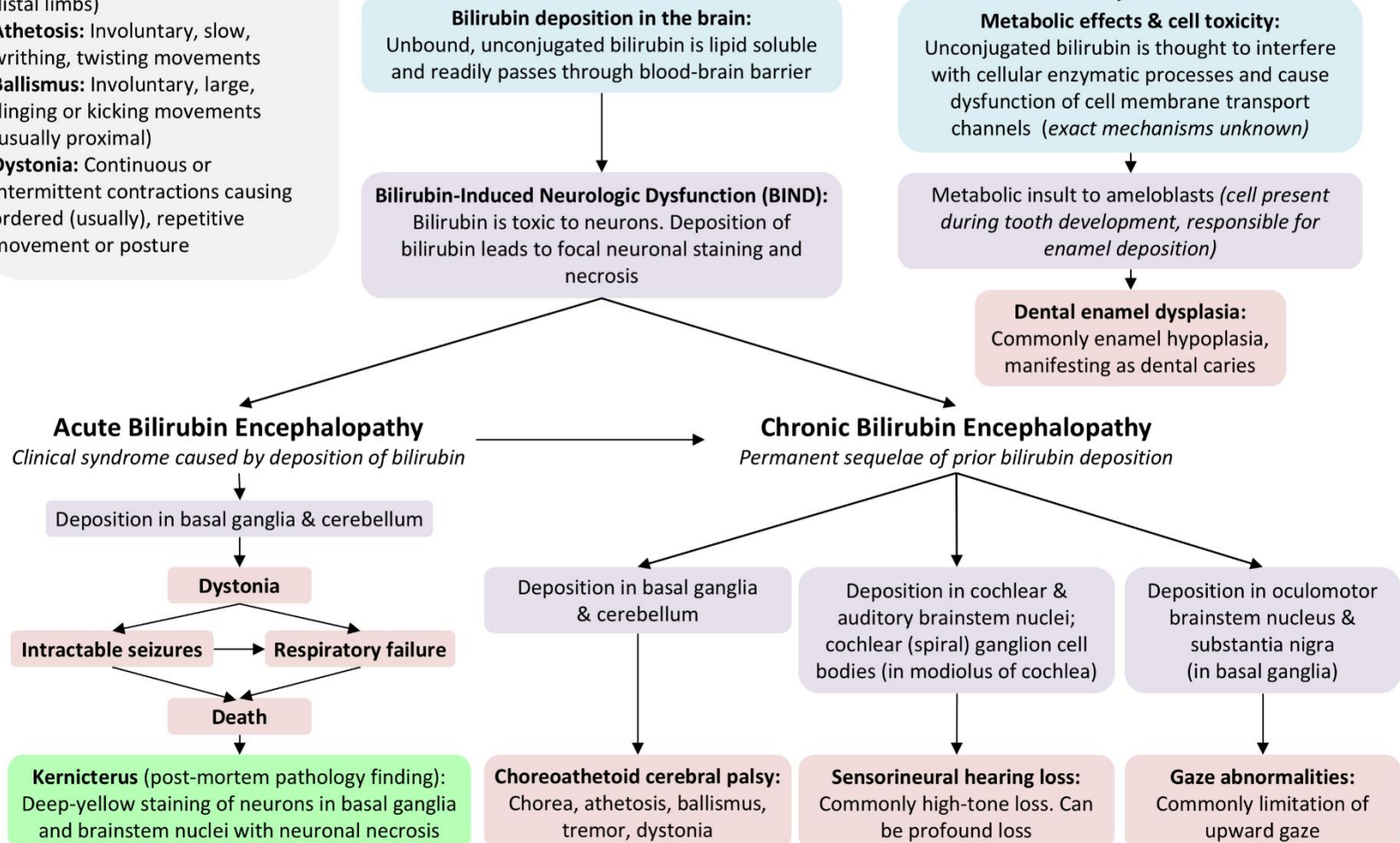
Athetosis: Involuntary, slow, writhing, twisting movements

Ballismus: Involuntary, large, flinging or kicking movements (usually proximal)

Dystonia: Continuous or intermittent contractions causing ordered (usually), repetitive movement or posture

Neonatal Hyperbilirubinemia

Age 0-28 days with total serum bilirubin > 340 $\mu\text{mol/L}$ (Severe); > 425 $\mu\text{mol/L}$ (Critical)



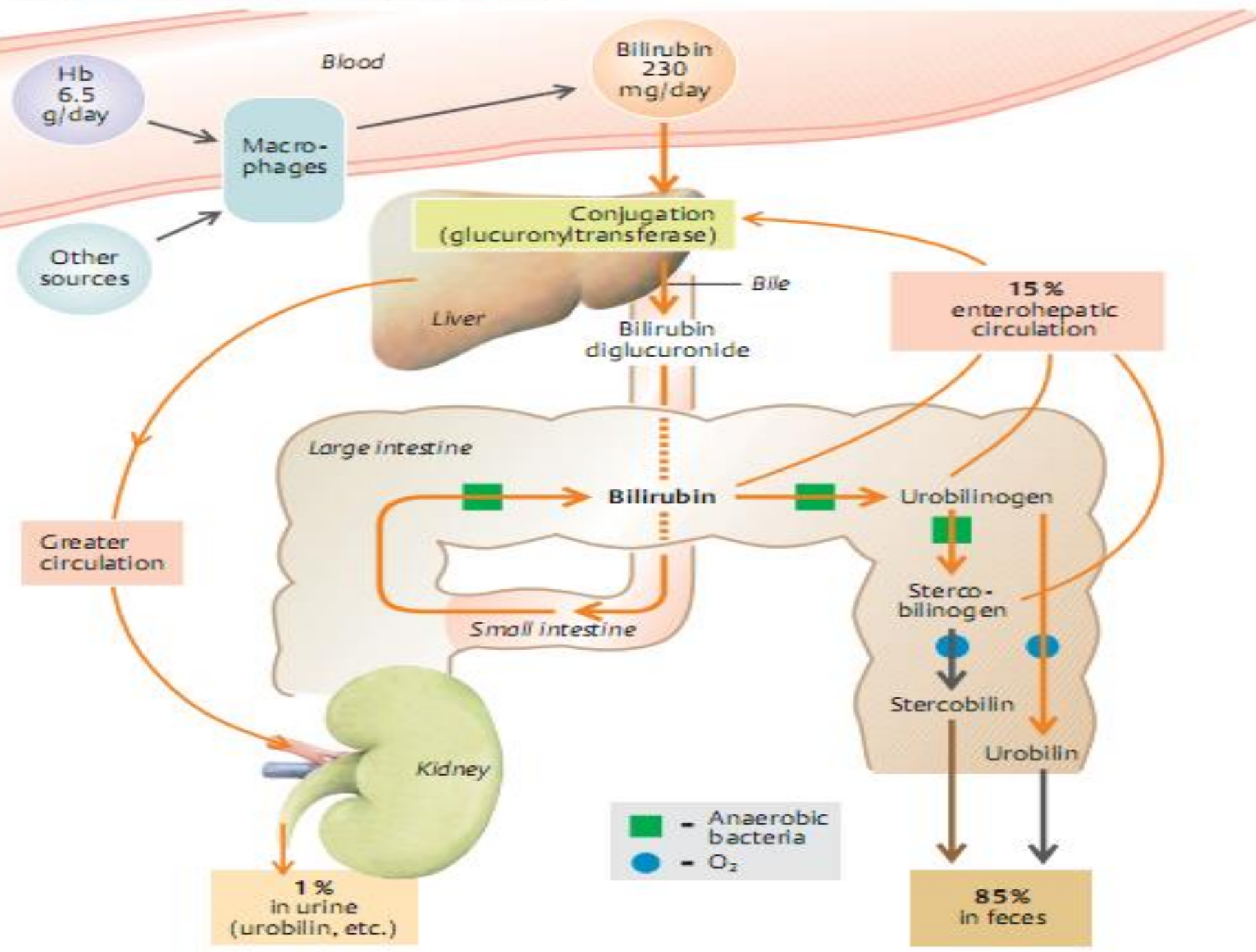
KOLESTASIS

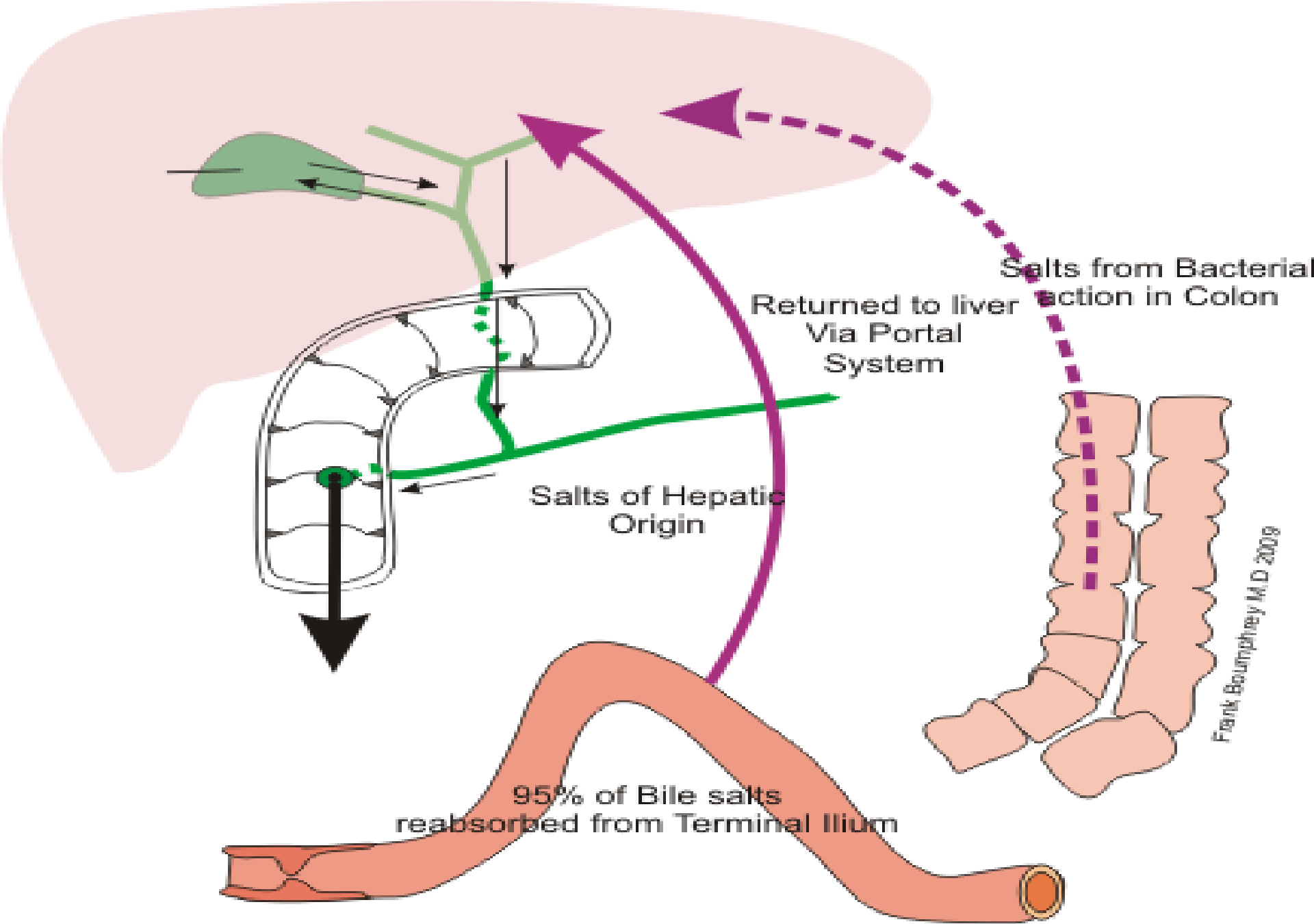
- Kolestasis = gejala
- Kolestasis pada **neonatus** biasanya ditandai dengan peningkatan jumlah bilirubin terkonjugasi dalam serum yang lebih dari 14 hari pertama kehidupan
- Bilirubin direk >1 mg/dl bila bilirubin total <5 mg/dl atau bilirubin direk $>20\%$ dari bilirubin total bila kadar bilirubin total >5 mg/dl.

EPIDEMIOLOGI

- Kolestasis pada bayi terjadi pada \pm 1:25000 kelahiran hidup.
- Rasio
 - Atresia bilier pada anak perempuan dan anak laki-laki adalah 2:1,
 - Pada hepatitis neonatal, rasionya terbalik.
- Sub divisi hepatologi anak RSCM dalam kurun waktu dua tahun 2002-2003 telah merawat sebanyak 119 (73,5%) kasus kolestasis intrahepatik dari 162 kasus kolestasis pada bayi

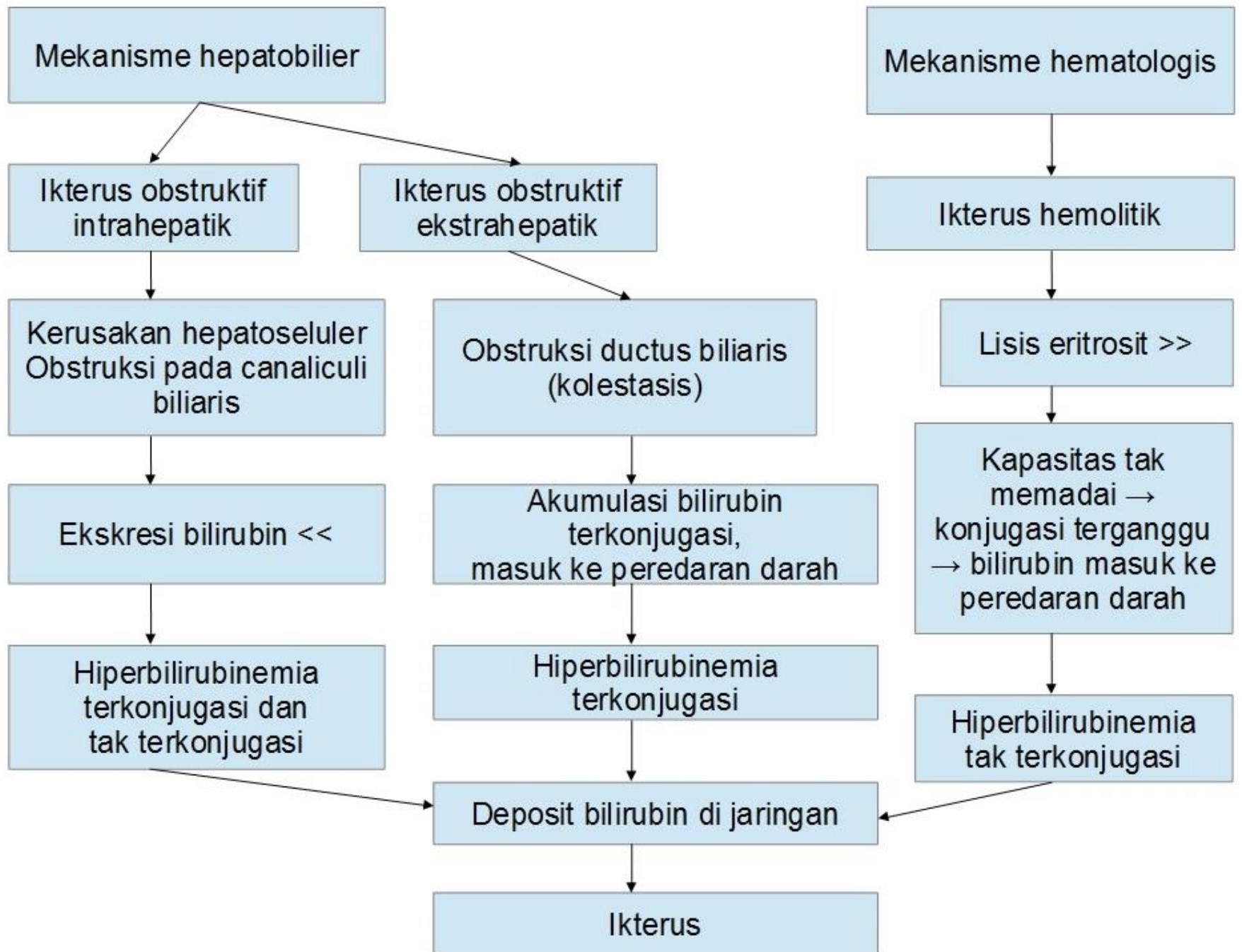
B. Bilirubin metabolism and excretion





Frank Bounphrey M.D. 2008

Enterohepatic circulation of Bile salts

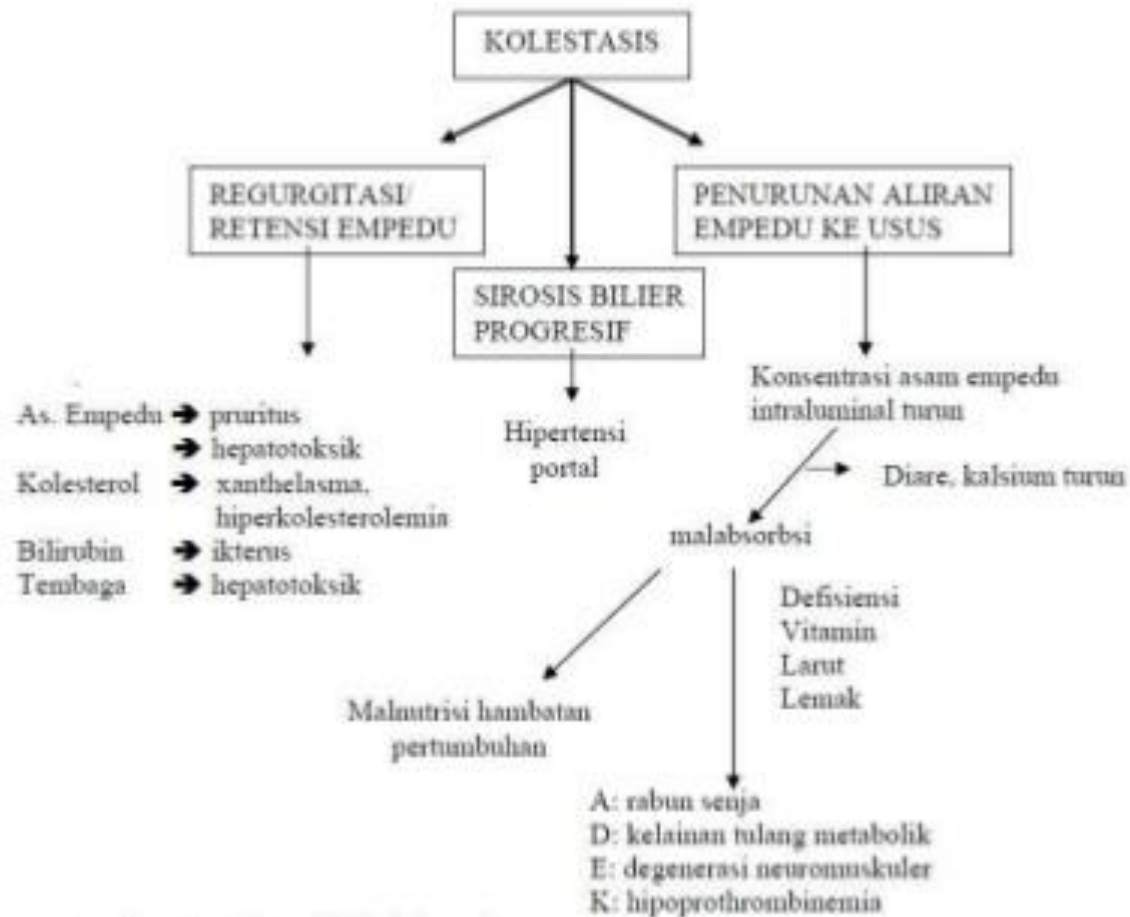


Diagnosis

- Anamnesis

- Adanya ikterus pada bayi usia lebih dari 14 hari, tinja akolis yang persisten
- Hepatitis neonatal → anak laki-laki, lahir prematur atau berat badan lahir rendah
- Atresia bilier → anak perempuan dengan berat badan lahir normal, dan memberi gejala ikterus dan tinja akolis lebih awal.
- Sepsis diduga sebagai penyebab kuning pada bayi bila ditemukan ibu yang demam atau disertai tanda-tanda infeksi.
- Adanya riwayat keluarga menderita kolestasis, maka kemungkinan besar merupakan suatu kelainan genetik/metabolik (fibro-kistik atau defisiensi α 1-antitripsin).

MANIFESTASI KLINIK



Manifestasi Klinis (2)

- Kolestasis
 - Urin berwarna gelap seperti teh → bilirubinuria
 - Feses akholik (warna pucat keabu-abuan)
 - Pruritus
 - Kronik → Hiperpigmentasi
- Kolestasis ekstrahepatik
 - Nyeri bilier atau kandung empedu yang teraba
 - Nyeri kolik
 - Obstruksi akibat tumor caput pankreas → *painless jaundice*
- Hiperbilirubinemia tinggi → ikterus pada sklera:
 - *Greenish jaundice* pada kolestasis ekstrahepatik
 - *Yellowish jaundice* pada kolestasis intrahepatik

Kolestasis Intra hepatic dan ekstra hepatic

- Obstruksi aliran empedu yang menimbulkan hiperbilirubinemia dapat terjadi
 - Intra hepatic atau
 - Ekstra hepatic
- Penanganan keduanya berbeda , pada kolestasis ekstra hepatic mungkin memerlukan pembedahan sedangkan pada penyakit hepato seluler / kolestasis intra hepatic pembedahan malah akan memperberat penyakit bahkan dapat menimbulkan kematian .
- Sindrom klinik ikterus pada ke 2 obstruksi ini sama yaitu : gatal, transaminase meningkat, fosfatase alkali meningkat, gangguan ekskresi warna kolesistograf,
- Obstruksi yang terjadi pada Intra hepatic biasanya jarang seberat obstruksi ekstra hepatic

Tatalaksana

- Portoenterostomi Kasai → atresia bilier
- Transplantasi → gagal hati
- Medikamentosa
 - Asam ursodeoksikolat 10-20 mg/kgBB/hari
 - Fenobarbital 3-10 mg/kgBB/hari
 - Rifampin 10 mg/kgBB/hari
 - Kolestiramin 0,25-0,5 gr/kgBB/hari
- Nutrisi
 - Vitamin A, D, E, K
 - Medium chain triglyceride → tidak memerlukan garam empedu

- Biopsi Hati

	Intrahepatik	Ekstrahepatik
Giant Cells	+++	+
Lobulus	Berantakan	Normal
Reaksi portal	Inflamasi / fibrosis minimal	Fibrosis
Proliferasi neoduktular	Jarang	Sangat jelas
Lain-lain	Steatosis, hematopoiesis ekstramoduler	Portal duct plugging, bile lakes

KESIMPULAN

Ddx Conjugated vs. Unconjugated Hyperbilirubinemia

