



Hiperbilirubinemia

M. Fashanul Fathan Kamal^{1*}, Darmadi²

¹Mahasiswa Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh
Aceh Utara, 24351, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSU Cut Meutia, Aceh Utara, 24375, Indonesia

*Corresponding Author : fashanul.1806111001@mhs.unimal.ac.id

Abstrak

Hiperbilirubinemia adalah peningkatan kadar plasma bilirubin, standar deviasi atau lebih dari kadar yang diharapkan berdasarkan umur bayi atau lebih dari 90 persen. Dalam perhitungan bilirubin terdiri dari bilirubin direk dan bilirubin indirek. Kadar bilirubin serum orang normal umumnya kurang lebih 0,8 mg % (17mmol/l), akan tetapi kira-kira 5% orang normal memiliki kadar yang lebih tinggi (1 – 3 mg/ dl). Bila penyebabnya bukan karena hemolisis atau penyakit hati kronik maka kondisi ini biasanya disebabkan oleh kelainan familial metabolisme bilirubin, yang paling sering adalah sindrom gilbert. Data epidemiologi menunjukkan bahwa hiperbilirubinemia pada orang dewasa sering ditemukan pada sirosis hepatitis dan penyakit kantung empedu. Sebanyak 20% bayi mengalami ikterus pada minggu pertama kehidupan. Diagnosis yang akurat terutama pada penyakit hati kronik sangat penting untuk penatalaksanaan pasien. Adanya riwayat keluarga, lamanya penyakit serta tidak ditemukan adanya pertanda penyakit hati dan splenomegali, serum transaminase normal dan bila perlu dilakukan biopsi hati.

Kata Kunci : Bilirubin, hiperbilirubinemia, neonatus

Abstract

Hyperbilirubinemia is an increase in plasma bilirubin levels, a standard deviation or more than the expected level based on the baby's age or more than 90 percent. In the calculation, bilirubin consists of direk bilirubin and indirek bilirubin. Serum bilirubin levels in normal people are generally approximately 0.8 mg % (17 mmol/l), but about 5% of normal people have higher levels (1 – 3 mg/dl). If the cause is not hemolysis or chronic liver disease, then this condition is usually caused by familial abnormalities in bilirubin metabolism, most often Gilbert's syndrome. Epidemiological data show that hyperbilirubinemia in adults is often found in cirrhosis hepatitis and gallbladder disease. As many as 20% of babies experience jaundice in the first week of life. An accurate diagnosis, especially in chronic liver disease, is essential for patient management. There is a family history, the length of the disease and no signs of liver disease and splenomegaly, serum transaminase is normal and if necessary, a liver biopsy is performed.

Keywords : Bilirubin, hyperbilirubinemia, neonates

PENDAHULUAN

Kadar bilirubin serum orang normal umumnya kurang lebih 0,8 mg % (17mmol/l), akan tetapi kira-kira 5% orang normal memiliki kadar yang lebih tinggi (1 – 3 mg/ dl). Bila penyebabnya bukan karena hemolisis atau penyakit hati kronik maka kondisi ini biasanya disebabkan oleh kelainan familial metabolisme bilirubin, yang paling sering adalah sindrom gilbert. Sindrom lainnya juga sering ditemukan, prognosisnya baik. Diagnosis yang akurat terutama pada penyakit hati kronik sangat penting untuk penatalaksanaan pasien. Adanya



riwayat keluarga, lamanya penyakit serta tidak ditemukan adanya pertanda penyakit hati dan splenomegali, serum transaminase normal dan bila perlu dilakukan biopsi hati.

Hiperbilirubinemia merupakan salah satu fenomena klinis yang paling sering ditemukan pada bayi baru lahir. Sekitar 25 – 50% bayi baru lahir menderita ikterus pada minggu pertama. Hiperbilirubinemia adalah peningkatan kadar plasma bilirubin, standar deviasi atau lebih dari kadar yang diharapkan berdasarkan umur bayi atau lebih dari 90 persen. Dalam perhitungan bilirubin terdiri dari bilirubin direk dan bilirubin indirek. Peningkatan bilirubin indirek terjadi akibat produksi bilirubin yang berlebihan, gangguan pengambilan bilirubin oleh hati, atau kelainan konjugasi bilirubin. Setiap bayi dengan ikterus harus mendapat perhatian, terutama ikterus ditemukan dalam 24 jam pertama kehidupan bayi atau bila kadar bilirubin indirek meningkat 5 mg/dL dalam 24 jam dan bilirubin direk > 1 mg/dL merupakan keadaan yang menunjukkan kemungkinan adanya ikterus patologis.

Hiperbilirubinemia dianggap patologis apabila waktu muncul, lama, atau kadar bilirubin serum yang ditentukan berbeda secara bermakna dari ikterus fisiologis. Gejala paling mudah diidentifikasi adalah ikterus yang didefinisikan sebagai kulit dan selaput lendir menjadi kuning. Ikterus terjadi apabila terdapat akumulasi bilirubin dalam darah.

2. PEMBAHASAN

A. Definisi

Hiperbilirubinemia adalah istilah yang dipakai untuk ikterus neonatorum setelah ada hasil laboratorium yang menunjukkan peningkatan kadar serum bilirubin. Hiperbilirubinemia fisiologis yang memerlukan terapi sinar, tetap tergolong non patologis sehingga disebut '*Excessive Physiological Jaundice*'. Digolongkan sebagai hiperbilirubinemia patologis ('*Non Physiological Jaundice*') apabila kadar serum bilirubin terhadap usia neonates >95% menurut Normogram Bhutani (1).

Hiperbilirubinemia adalah salah satu masalah paling umum yang dihadapi dalam jangka bayi yang baru lahir. Secara historis, manajemen berasal dari studi tentang toksisitas bilirubin pada dengan penyakit hemolitik. Rekomendasi yang lebih baru mendukung penggunaan terapi yang kurang intensif dalam jangka bayi yang sehat dengan sakit kuning. Hiperbilirubinemia merupakan suatu kondisi bayi baru lahir dengan kadar bilirubin serum total lebih dari 10 mg% pada minggu pertama yang ditandai dengan ikterus, yang dikenal dengan ikterus neonatorum patologis. Hiperbilirubinemia yang merupakan suatu keadaan meningkatnya kadar bilirubin di dalam jaringan ekstrasvaskular, sehingga konjungtiva, kulit, dan mukosa akan berwarna kuning. Keadaan tersebut juga bisa berpotensi besar terjadi

ikterus, yaitu kerusakan otak akibat perleketaan bilirubin indirek pada otak. Bayi yang mengalami hiperbilirubinemia memiliki ciri sebagai berikut : adanya ikterus terjadi pada 24 jam pertama, peningkatan konsentrasi bilirubin serum 10 mg% atau lebih setiap 24 jam, konsentrasi bilirubin serum 10 mg% pada neonatus yang cukup bulan dan 12,5 mg% pada neonatus yang kurang bulan, ikterus disertai dengan proses hemolisis kemudian ikterus yang disertai dengan keadaan berat badan lahir kurang dari 2000 gram, masa gestasi kurang dari 36 minggu, asfiksia, hipoksia, sindrom gangguan pernafasan, dan lain-lain (2).

B. Epidemiologi

Data epidemiologi menunjukkan bahwa hiperbilirubinemia pada orang dewasa sering ditemukan pada sirosis hepatis dan penyakit kantung empedu. Sebanyak 20% bayi mengalami ikterus pada minggu pertama kehidupan. Pria memiliki prevalensi sirosis alkoholik, nonalkoholik, hepatitis B kronik, keganasan pankreas, *sclerosing cholangitis* yang lebih tinggi. Sementara itu, wanita memiliki prevalensi batu empedu, *primary biliary cirrhosis* dan kanker kantung empedu yang lebih tinggi (3).

Pada tahun 2017, sirosis hepatis menyebabkan 1,32 juta kematian di seluruh dunia. Angka ini mengalami peningkatan dibandingkan dengan 676.000 kematian pada 1980. Di Amerika Serikat, jumlah orang dewasa dengan penyakit hepar adalah 4,5 juta, dengan persentase 1,8%. Faktor-faktor risiko yang meningkatkan prevalensi antara lain adalah infeksi virus hepatitis dan alkohol, diseluruh dunia, 257 juta orang mengalami hepatitis B kronik pada 2015, dengan prevalensi tertinggi di Asia dan Afrika (8%). 71 Juta orang terinfeksi virus hepatitis C pada tahun 2015. Prevalensi sirosis hepatis akibat alkohol juga meningkat 16,1%. Data epidemiologi hiperbilirubinemia di Indonesia masih belum banyak ditemukan. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, lima provinsi dengan prevalensi hepatitis tertinggi adalah Nusa Tenggara Timur, Papua, Sulawesi Selatan, Sulawesi Tengah, dan Maluku Utara. Prevalensi hepatitis tertinggi terdapat pada usia 45–54 tahun dan 65–74 tahun (4).

C. Etiologi

Penyebab dari hiperbilirubinemia terdapat beberapa faktor. Secara garis besar, penyebab dari hiperbilirubinemia adalah (5) :

1) Produksi bilirubin yang berlebihan

Hal ini melebihi kemampuan bayi untuk mengeluarkannya, misalnya pada emolisis yang meningkat pada inkompatibilitas Rh, ABO, golongan darah lain, defisiensi G6PD, piruvat

kinase, perdarahan tertutup dan sepsis.

2) Gangguan dalam proses uptake dan konjugasi hepar

Gangguan ini dapat disebabkan oleh imaturitas hepar, kurangnya substrat untuk konjugasi bilirubin, gangguan fungsi hepar, akibat asidosis, hipoksia dan infeksi atau tidak terdapatnya enzim glukorinil transferase (Sindrom Crigler-Najjar). Penyebab lain adalah defisiensi protein Y dalam hepar yang berperan penting dalam uptake bilirubin ke sel hepar.

3) Gangguan transportasi

Bilirubin dalam darah terikat pada albumin kemudian diangkut ke hepar. Ikatan bilirubin dengan albumin ini dapat dipengaruhi oleh obat misalnya salisilat, sulfarazole. Defisiensi albumin menyebabkan lebih banyak terdapatnya bilirubin indirek yang bebas dalam darah yang mudah melekat ke sel otak.

4) Gangguan dalam ekskresi

Gangguan ini dapat terjadi akibat obstruksi dalam hepar atau di luar hepar. Kelainan di luar hepar biasanya diakibatkan oleh kelainan bawaan. Obstruksi dalam hepar biasanya akibat infeksi atau kerusakan hepar oleh penyebab lain.

D. Patofisiologi

- 1) Saat eritrosit hancur di akhir siklus neonatus, hemoglobin pecah menjadi fragmen globin (protein) dan heme (besi).
- 2) Fragmen heme membentuk bilirubin tidak terkonjugasi (indirek), yang berikatan dengan albumin untuk dibawa ke sel hati agar dapat berkonjugasi dengan glukuronid, membentuk bilirubin direk.
- 3) Karena bilirubin terkonjugasi dapat larut dalam lemak dan tidak dapat diekskresikan di dalam urine atau empedu, bilirubin ini dapat keluar menuju jaringan ekstrasvaskular, terutama jaringan lemak dan otak, mengakibatkan hiperbilirubinemia.
- 4) Hiperbilirubinemia dapat berkembang ketika : (a) Faktor tertentu-tertentu mengganggu konjugasi dan merebut sisi yang mengikat albumin, termasuk obat (seperti aspirin, penenang, dan sulfonamide) dan gangguan (seperti hipotermia, anoksia, hipoglikemia, dan hipoalbuminemia); (b) Penurunan fungsi hati yang menyebabkan penurunan konjugasi bilirubin; (c) Peningkatan produksi atau inkompatibilitas Rh atau ABO; (d) Obstruksi bilier atau hepatitis mengakibatkan sumbatan pada aliran empedu yang normal. (6)

Bilirubin adalah produk penguraian heme. Sebagian besar (85-90%) terjadi dari

penguraian hemoglobin dan sebagian kecil (10-15%) dari senyawa lain seperti mioglobin. Sel retikuloendotel menyerap kompleks haptoglobin dengan hemoglobin yang telah dibebaskan dari sel darah merah. Sel-sel ini kemudian mengeluarkan besi dari heme sebagai cadangan untuk sintesis berikutnya dan memutuskan cincin heme untuk menghasilkan tertapirol bilirubin, yang disekresikan dalam bentuk yang tidak larut dalam air (bilirubin tak terkonjugasi, indirek). Karena ketidaklarutan ini, bilirubin dalam plasma terikat ke albumin untuk diangkut dalam medium air. Sewaktu zat ini beredar dalam tubuh dan melewati lobulus hati, hepatosit melepas bilirubin dari albumin dan menyebabkan larutnya air dengan mengikat bilirubin ke asam glukoronat (bilirubin terkonjugasi, direk). (6)

Dalam bentuk glukoronida terkonjugasi, bilirubin yang larut tersebut masuk ke sistem empedu untuk diekskresikan. Saat masuk ke dalam usus, bilirubin diuraikan oleh bakteri kolon menjadi urobilinogen. Urobilinogen dapat diubah menjadi sterkobilin dan diekskresikan sebagai feses. Sebagian urobilinogen direabsorpsi dari usus melalui jalur enterohepatik, dan darah porta membawanya kembali ke hati. Urobilinogen daur ulang ini umumnya diekskresikan ke dalam empedu untuk kembali dialirkan ke usus, tetapi sebagian dibawa oleh sirkulasi sistemik ke ginjal, tempat zat ini diekskresikan sebagai senyawa larut air bersama urin.

Hiperbilirubinemia dapat disebabkan oleh pembentukan bilirubin yang melebihi kemampuan hati normal untuk ekskresikannya atau disebabkan oleh kegagalan hati (karena rusak) untuk mengekskresikan bilirubin yang dihasilkan dalam jumlah normal. Tanpa adanya kerusakan hati, obstruksi saluran ekskresi hati juga akan menyebabkan hiperbilirubinemia. Pada semua keadaan ini, bilirubin tertimbun di dalam darah dan jika konsentrasinya mencapai nilai tertentu (sekitar 2- 2,5mg/dl), senyawa ini akan berdifusi ke dalam jaringan yang kemudian menjadi kuning (7).

E. Manifestasi Klinis

Dikatakan Hiperbilirubinemia apabila ada tanda-tanda sebagai berikut (8) :

- 1) Warna kuning yang dapat terlihat pada sklera, selaput lender, kulit atau organ lain akibat penumpukan bilirubin
- 2) Ikterik terjadi pada 24 jam pertama
- 3) Peningkatan konsentrasi bilirubin 5 mg% atau lebih setiap 24 jam.
- 4) Konsentrasi bilirubin serum 10 mg% pada neonatus cukup bulan, dan 12,5 mg% pada neonatus kurang bulan.

- 5) Ikterik yang disertai proses hemolisis.
- 6) Ikterik yang disertai dengan berat badan lahir kurang 2000 gr, masa esfasi kurang 36 mg, defikasi, hipoksia, sindrom gangguan pernafasan, infeksi trauma lahir kepala, hipoglikemia, hiperkarbia.

F. Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala. Hiperbilirubinemia secara klinis terlihat sebagai gejala ikterus, yaitu pigmentasi kuning pada kulit dan sklera. Ikterus biasanya baru dapat dilihat kalau kadar bilirubin serum melebihi 34 hingga 43 $\mu\text{mol/L}$ (2,0 hingga 2,5 mg/dL) atau sekitar dua kali batas atas kisaran normal. Gejala ini dapat terdeteksi dengan kadar bilirubin yang lebih rendah pada pasien yang kulitnya putih dan yang menderita anemia berat. Gejala ikterus sering tidak terlihat jelas pada orang-orang yang kulitnya gelap atau yang menderita edema. Jaringan sklera kaya dengan elastin yang memiliki afinitas yang tinggi terhadap bilirubin, sehingga ikterus pada sklera biasanya merupakan tanda yang lebih sensitif untuk menunjukkan hiperbilirubinemia daripada ikterus yang menyeluruh. Tanda dini yang serupa untuk hiperbilirubinemia adalah warna urin yang gelap, yang terjadi akibat ekskresi bilirubin lewat ginjal dalam bentuk bilirubin glukuronid (9).

1) Anamnesis

Pasien dapat datang tanpa keluhan, atau dengan keluhan seperti perubahan warna kulit menjadi kekuningan, gatal, nyeri perut, nyeri sendi, dan perubahan pada urin dan feses. Pada anamnesis, perlu ditanyakan onset ikterus. Pada pasien ikterus onset akut, dapat dicurigai kemungkinan penyebab akut seperti hepatitis atau obstruksi traktus biliaris. Proses yang kronik dapat ditemukan pada pasien sirosis hepatis atau obstruksi kronik traktus biliaris. Pasien juga seringkali mengalami keluhan nyeri area anatomi hepar atau sistem bilier. Riwayat-riwayat penyakit yang dapat ditanyakan dalam mengevaluasi pasien dengan hiperbilirubinemia : (1) Onset; (2) Nyeri (karakteristik, lokasi, penjalaran); (3) Demam; (4) Penurunan berat badan; (5) Riwayat bepergian; (6) Riwayat penggunaan alkohol, konsumsi makanan dan obat-obatan; (7) Riwayat penggunaan jarum suntik; (8) Riwayat penyakit hepar, seperti hepatitis A, hepatitis B dan hepatitis C; serta riwayat penyakit herediter, termasuk anemia sel sabit, thalassemia, defisiensi enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (10).

2) Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pada hiperbilirubinemia meliputi pemeriksaan kondisi umum, tanda-tanda vital, pemeriksaan fisik abdomen, dan pemeriksaan neurologi yang berkaitan

dengan ensefalopati. Status nutrisi pasien penting karena *wasting* dapat terjadi pada pasien dengan kanker atau sirosis hepatitis. Peningkatan kadar bilirubin paling awal dapat dideteksi pada sklera, dimana sklera akan tampak ikterik pada kadar bilirubin serum 3 mg/dL. Dengan peningkatan bilirubin serum yang semakin tinggi, dapat dilakukan pemeriksaan pada bagian bawah lidah, dan akhirnya kulit. Pembesaran limfonodus supraklavikula kiri atau limfonodus periumbilikal dilakukan untuk mendeteksi kemungkinan keganasan abdominal. Pada pemeriksaan fisik abdomen, dilakukan evaluasi adanya hepatomegali, splenomegali, nyeri kuadran kanan atas, dan ascites. *Murphy's sign* dapat ditemukan pada kolesistitis. Pemeriksaan fisik lain dilakukan untuk mengevaluasi tanda-tanda penyakit hepar kronik, yaitu kontraktur *Dupuytren*, ginekomastia, hematoma, dan eritema palmar. Hiperbilirubinemia juga menyebabkan perubahan warna urin menjadi seperti teh (11).

3) Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang pada hiperbilirubinemia terdiri dari pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi. Hasil pemeriksaan laboratorium dapat mengarahkan penyebab hiperbilirubinemia pada pola kolestatik atau intrahepatik. Bila hasilnya mengarah pada kelainan kolestatik, langkah selanjutnya adalah menentukan apakah kolestasis terjadi secara intrahepatik atau ekstrahepatik (12).

Pemeriksaan ultrasonografi dapat dilakukan untuk menemukan dilatasi traktus biliaris, yang menandakan adanya proses ekstrahepatik. Pemeriksaan menggunakan *CT Scan*, *Magnetic Resonance Cholangiopancreatography* (MRCP), *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography* (ERCP) dan *Endoscopic Ultrasound* (EUS) lebih akurat dibandingkan ultrasonografi untuk menilai koledokolitiasis distal dan caput pankreas. Bila penyebab ekstrahepatik telah disingkirkan, penyebab intrahepatik perlu dipertimbangkan. Penyebab intrahepatik sulit didagnosis hanya dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pasien dengan obstruksi intrahepatik dapat mengalami keluhan gatal dan cepat lelah, selain ikterus. Evaluasi laboratorium terkait penyebab intrahepatik seperti pemeriksaan serologi hepatitis B dan C, ataupun *anti-mitochondrial antibody* (AMA) untuk mendiagnosis *primary biliary cirrhosis* (13).

• Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dalam mengevaluasi hiperbilirubinemia terdiri dari pemeriksaan darah lengkap, bilirubin total, bilirubin direk, bilirubin indirek, alanin transaminase (ALT), aspartat transaminase (AST), alkali fosfatase (ALP),

gamma glutamyl-transferase (GGT), waktu protrombin (PT), *international normalized ratio* (INR), hemostasis, albumin, dan protein. Selain itu, pertimbangkan pula pemeriksaan serologi hepatitis, *antimitochondrial antibody* (AMA), IgG4 dan biopsi hepar (13).

- **Fungsi Hepar**

Pemeriksaan fungsi hepar terdiri dari pemeriksaan ALT, AST, ALP, dan GGT. Pemeriksaan ini dapat membantu menentukan penyebab hiperbilirubinemia yaitu : (1) Bila penyebab hiperbilirubinemia adalah gangguan hepatoseluler, maka ALT dan AST akan meningkat secara tidak proporsional dengan ALP; (2) Bila perbandingan AST/ALT adalah 2:1, kemungkinan terjadi penyakit hati terkait alkohol; (3) Bila nilai AST dan ALT berkisar 1000, penyebab kerusakan hepatoseluler dapat terjadi akibat toksin, obat-obatan, iskemia, atau viral; (4) Peningkatan ALP yang tidak proporsional dengan ALT dan AST menandakan adanya proses kolestatik; (5) Peningkatan ALP juga mungkin terjadi pada kondisi penyakit pada parenkim hepar, proses patologis pada tulang, ginjal, usus, dan plasenta; (6) Peningkatan GGT terutama ditemukan pada obstruksi bilier, dan dapat juga ditemukan pada kondisi seperti kelainan pankreas, infark miokard, penyakit ginjal, dan Diabetes Melitus. Konfirmasi obstruksi bilier dapat dilakukan dengan pemeriksaan GGT, bila ALP sudah meningkat, untuk menyingkirkan penyakit lainnya yang menyebabkan peningkatan ALP. Kadar GGT serum yang rendah dibandingkan dengan keparahan kolestasis dapat ditemukan pada kondisi yang diturunkan seperti *progressive familial intrahepatic cholestasis* (PFIC) dan kelainan sintesis asam empedu (14).

Kadar ALT, AST, ALP yang normal pada pasien dengan hiperbilirubinemia menandakan adanya penyebab prehepatik, kelainan darah, proses konjugasi, atau defek ekskresi hepatik. Pada pasien dengan sirosis hepatis, jumlah parenkim hepar normal berkurang, sehingga mungkin tidak terdapat peningkatan enzim hepar

- **Bilirubin Serum**

Kadar referensi bilirubin serum total pada dewasa adalah 0,3–1,0 mg/dL. Kadar bilirubin indirek adalah 0,2–0,8 mg/dL dan bilirubin direk adalah 0,1–0,3 mg/dL. Pola peningkatan kadar bilirubin baik total, direk, ataupun indirek dapat membantu mendiagnosis penyebab hiperbilirubinemia.

- **Fungsi Sintetis Hepar**

Fungsi sintesis hepar dapat diukur dengan pemeriksaan albumin dan PT. Albumin

secara normal disintesis oleh hepar sebanyak 15 g/hari. Penurunan produksi albumin dapat terjadi pada gangguan fungsi hepar, toksin, atau stres. Hipoalbuminemia menggambarkan kondisi kronis, seperti kanker atau sirosis. Waktu protrombin (PT) mengukur konversi protrombin menjadi trombin menggunakan faktor koagulasi II, V, VII, dan X yang disintesis hepar. Pada gangguan hepar, produksi faktor koagulasi menurun, sehingga PT memanjang. Perpanjangan PT juga dapat menggambarkan defisiensi vitamin K karena ikterus yang lama, malabsorpsi vitamin K, dan koagulasi intravaskular diseminata. Bila waktu protrombin tidak mengalami perbaikan dengan pemberian vitamin K, maka kemungkinan penyebabnya adalah cedera hepatoseluler.

- **Pemeriksaan Radiologi**

Pemeriksaan radiologi pada hiperbilirubinemia terutama dilakukan untuk mengevaluasi pola kolestatik. Pola kolestatik dapat dibedakan menjadi intrahepatik dan ekstrahepatik. Pemeriksaan awal dapat dilakukan dengan ultrasonografi untuk mengevaluasi dilatasi bilier. Ultrasonografi memiliki keterbatasan seperti penurunan sensitivitas pada pasien obesitas dan adanya gas pada usus. *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP) merupakan baku emas untuk mendiagnosis sumber kolestasis ekstrahepatik, namun *magnetic resonance cholangiopancreatography* (MRCP) lebih aman dan noninvasif dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik.

G. Tatalaksana

Tatalaksana ikterus sangat tergantung pada penyakit dasar penyebabnya. Jika penyebabnya adalah penyakit hepatoseluler, biasa ikterus akan menghilang sejalan dengan perbaikan penyakitnya. Jika penyebabnya adalah sumbatan bilier ekstra-hepatik biasanya membutuhkan tindakan pembedahan. (15)

1) Tatalaksana Kolelitiasis

Pada pasien dengan kolelitiasis dapat dilakukan tindakan operatif kolesistektomi, yaitu dengan mengangkat batu dan kandung empedu. Kolesistektomi dapat berupa kolesistektomi elektif konvensional (laparatomi) atau dengan menggunakan laparaskopi. Indikasi kolesistektomi elektif konvensional maupun laparoskopik adalah adalah kolelitiasis asimtomatik pada penderita diabetes mellitus karena serangan kolesistitis akut dapat menimbulkan komplikasi berat. Indikasi lain adalah kandung empedu yang tidak terlihat pada kolesistografi oral, yang menandakan stadium lanjut, atau kandung empedu dengan batu besar, berdiameter lebih dari 2 cm karena batu yang besar lebih

sering menyebabkan kolesistitis akut dibandingkan dengan batu yang lebih kecil. Indikasi lain adalah kalsifikasi kandung empedu karena dihubungkan dengan kejadian karsinoma.

2) Tatalaksana Tumor Ganas Saluran Empedu

Tatalaksana terbaik adalah dengan pembedahan. Adenokarsinoma saluran empedu yang baik untuk direseksi adalah yang terdapat pada duktus koledokus bagian distal atau papilla Vater. Pembedahan dilakukan dengan cara Whipple, yaitu pankreatiko-duodenektomi.

3) Tatalaksana Atresia Bilier

Tatalaksana atresia bilier ekstrahepatik adalah dengan pembedahan. Atresia bilier intrahepatik pada umumnya tidak memerlukan pembedahan karena obstruksinya relatif bersifat ringan. Jenis pembedahan atresia bilier ekstrahepatik adalah portoenterostomi teknik Kasai dan bedah transplantasi hepar.

• Bedah Dekompresi Portoenterostomi

Langkah pertama bedah portoenterostomi adalah membuka ligamentum hepatoduodenale untuk mencari sisa saluran empedu ekstrahepatik yang berupa jaringan fibrotik. Jaringan fibrotik ini diikuti terus ke arah hilus hati untuk menemukan ujung saluran empedu yang terbuka di permukaan hati. Rekonstruksi hubungan saluran empedu di dalam hati dengan saluran cerna dilakukan dengan menjahitkan yeyunum ke permukaan hilus hati. Apabila atresia hanya terbatas pada duktus hepaticus komunis, sedangkan kandung empedu dan duktus sitikus serta duktus koledokus paten, maka cukup kandung empedu saja yang disambung dengan permukaan hati di daerah hilus. Pada bayi dengan atresia saluran empedu yang dapat dikoreksi langsung, harus dilakukan anastomosis mukosa dengan mukosa antara sisa saluran empedu dan duodenum atau yeyunum.

Komplikasi pascabedah adalah kolangitis berulang yang timbul pada 30-60% penderita yang dapat hidup lama. Kolangitis umumnya mulai timbul 6-9 bulan setelah dibuat anastomosis. Pengobatan kolangitis adalah dengan pemberian antibiotik selama dua minggu. Jika dilakukan transplantasi hati, keberhasilan transplantasi hati setelah satu tahun berkisar antara 65-80%. Indikasi transplantasi hati adalah atresia bilier intrahepatik yang disertai gagal hati.

4) Tatalaksana Tumor Kaput Pankreas

Sebelum terapi bedah dilakukan, keadaan umum pasien harus diperbaiki dengan memperbaiki nutrisi, anemia, dan dehidrasi. Pada ikterus obstruksi total, dilakukan

penyaliran empedu transhepatik sekitar 1 minggu prabedah. Tindakan ini bermanfaat untuk memperbaiki fungsi hati. Bedah kuratif yang mungkin berhasil adalah pankreatikoduodenektomi (operasi *Whipple*). Operasi *Whipple* ini dilakukan untuk tumor yang masih terlokalisasi, yaitu pada karsinoma sekitar ampulla Vateri, duodenum, dan duktus koledokus distal. Tumor dikeluarkan secara radikal *en bloc*, yaitu terdiri dari kaput pankreas, korpus pancreas, duodenum, pylorus, bagian distal lambung, bagian distal duktus koledokus yang merupakan tempat asal tumor, dan kelenjar limf regional.

H. Komplikasi

Komplikasi yang paling utama dalam Hiperbilirubin yaitu potensinya dalam menimbulkan kerusakan sel-sel saraf meskipun kerusakan sel-sel tubuh lainnya juga dapat terjadi bilirubin. Bilirubin dapat menghambat enzimenzim mitokondria serta mengganggu sintesis DNA. Bilirubin juga dapat menghambat sinyal neuroeksitatori dan konduksi saraf (terutama pada nervus auditorius) sehingga meninggalkan gejala sisa berupa tuli saraf. Kerusakan jaringan otak yang terjadi seringkali tidak sebanding dengan konsentrasi bilirubin serum. Hal ini disebabkan kerusakan jaringan otak yang terjadi ditentukan oleh konsentrasi dan lama paparan bilirubin terhadap jaringan (Nurafif & Kusuha, 2016). Kern ikterus (ensefalopati biliaris) merupakan suatu kerusakan otak akibat adanya bilirubin indirek pada otak. Kern ikterus ini ditandai dengan kadar bilirubin darah yang tinggi (>20 mg% pada bayi cukup bulan atau >18 mg% pada bayi berat lahir rendah) disertai dengan tanda-tanda kerusakan otak berupa mata berputar, letargi, kejang, tak mau mengisap, tonus otot meningkat, leher kaku, epistotonus, dan sianosis, serta dapat juga diikuti dengan ketulian, gangguan berbicara, dan retardasi mental dikemudian hari (16).

I. Prognosis

Prognosis pasien hiperbilirubin sangat dipengaruhi oleh etiologi penyebabnya. Hiperbilirubin dapat memiliki prognosis yang buruk jika didapatkan komplikasi. Angka kesembuhan kolestasis bervariasi tergantung penyebabnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hamzah Pratama. Tatalaksana Primary Biliary Cirrhosis. Ckd. 2017;44:24–7.
2. Perwira Aji S, Arania R, Maharyuni E. Relationships Of Age, Sex And Biiirubin Levels With Collitiasis Aji. Jurnal Wacana Kesehatan. 2020;5(2):583.
3. Sundaram V, Björnsson Es. Drug-Induced Cholestasis. Hepatol Commun. 2017;1(8):726–35.
4. Markovic Ap, Stojkovic Lalosevic M, Mijac Dd, Milovanovic T, Dragasevic S, Sokic

- Milutinovic A, Et Al. Jaundice As A Diagnostic And Therapeutic Problem: A General Practitioner's Approach. *Digestive Diseases*. 2022 May 1;40(3):362–9.
5. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). *Gastroenterologi-Hepatologi*. 2010.
 6. European Association For The Study Of The Liver. *Easl Clinical Practice Guidelines: Management Of Cholestatic Liver Diseases*. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237–67.
 7. Onofrio Fq, Hirschfield Gm. *The Pathophysiology Of Cholestasis And Its Relevance To Clinical Practice*. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020 Mar 1;15(3):110–4.
 8. Sadiku E, Taci S, Dibra A, Nela E, Babameto A. *The Differential Diagnosis Of Intra And Extra-Hepatic Cholestasis: Causes And Diagnosis Of Intrahepatic Cholestatic Disorders*. *Albanian Medical Journal* 4-2015 *Albanian Medical Journal Albanian Medical Journal Albanian Medical Journal*. 2015;4:72–82.
 9. Qian Jy, Bai Xy, Feng Yl, Zhu Wj, Yao F, Li Jn, Et Al. *Cholestasis, Ascites And Pancytopenia In An Immunocompetent Adult With Severe Cytomegalovirus Hepatitis*. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 21;21(43):12505–9.
 10. Assy N Jgsgey. *Diagnostic Approach To Patients With Cholestatic Jaundice*. *World J Gastroenterol*. 2009;5(3):252–62.
 11. Abidin A, Keliat E, Zubir Z, Divisi Pulmonologi Alergi Imunologi T, Ilmu Penyakit Dalam D, Adam Malik Medan Rh, Et Al. *Drug Induced Liver Injury Tipe Kolestasis Akibat Rifampisin*. 2016;
 12. Airlina If, Mira Lubis A. *Diagnostic And Treatment Problems Of Primary Sclerosingcholangitis Sclerosingcholangitis*. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia [Internet]*. 2016;3(3). Available From: <https://Scholarhub.Ui.Ac.Id/Jpdiavailableat:https://Scholarhub.Ui.Ac.Id/Jpdi/Vol3/Iss3/8>
 13. Yostha Kaban A, Wintoko R. *Tumor Ampulla Vater Pada Pasien Dewasa Muda Medula*. 2021;11(3):285.
 14. Trauner M, Wagner M. *Recent Advances In Understanding And Managing Cholestasis*. *F1000res*. 2016;5.
 15. Andardewi Mf, Budianti Wk, Legiawati L, Irawan Y. *Perkembangan Terapi Sistemik Pada Pruritus*. *Jurnal Kedokteran Meditek*. 2022 Jan 25;28(1):79–90.
 16. Danastri C. *Sirosis Hepatispada Pasien Dengan Riwayat Mengonsumsi Alkohol kronik*. *Kedokteran Unila*. 2013;1(2).