

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Gangguan Perkembangan Neurologis**

##### **2.1.1. Definisi**

Perkembangan merupakan suatu proses teratur dan berurutan yang dimulai dari beberapa hal sederhana, yang berkembang menjadi semakin kompleks.<sup>1,5</sup> Pertumbuhan dan perkembangan otak dimulai dengan pembentukan lempeng saraf (*neural plate*) pada masa embrio, yaitu sekitar hari ke-16 yang kemudian menggulung membentuk tabung saraf (*neural tube*) pada hari ke-22. Pada minggu ke-5 cikal bakal otak besar mulai terlihat di ujung tabung saraf. Selanjutnya terbentuk batang otak, serebelum dan bagian-bagian lainnya. Perkembangan otak yang kompleks memerlukan beberapa seri proses perkembangan yang terdiri atas : penambahan (proliferasi), perpindahan (migrasi sel), perubahan (diferensiasi sel), pembentukan jalinan saraf yang satu dengan yang lain (sinaps) dan pembentukan selubung saraf (mielinisasi). Mielinisasi dimulai pada pertengahan kehamilan dan berlanjut sampai usia 2 tahun pertama.<sup>1,5,20</sup>

GPN mempunyai basis biologik, yaitu basis serebral. Beberapa hal dapat mempengaruhi dan merusak otak pada masa awal pertumbuhannya, sehingga dapat terjadi defek otak yang menyebabkan terjadinya GPN.<sup>1,5</sup> GPN lebih sering terlihat sebelum berumur 2,5 tahun, karena terdapat keluhan bayi/anak terlambat dalam mencapai *milestonenya* (patokan perkembangan), misalnya bayi/anak belum bisa

duduk, berjalan atau bicara. Dalam kehidupan sehari-hari terdapat beberapa bidang dimana GPN menjadi tampak jelas yaitu : problem-problem dalam bahasa yang diucapkan, kepribadian/tingkah laku sosial, gerakan-gerakan motorik halus dan kasar, dan sebagainya. Problem-problem yang timbul pada bidang-bidang ini mempunyai dampak buruk dalam kehidupan pribadi dan pekerjaan diwaktu yang akan datang.<sup>1,5,6,20</sup>

### **2.1.2. Faktor-Faktor Penyebab**

Secara garis besar faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya GPN dapat dibagi menjadi 3 :

#### **1. *Faktor pranatal***

Termasuk dalam golongan ini adalah faktor-faktor genetik yaitu defek gen/kromosom, misalnya trisomi 21 pada sindrom *Down*.<sup>1,5</sup> Terdapat banyak defek kromosom yang dapat menyebabkan GPN. Penyimpangan-penyimpangan ini sudah ada sejak dini dan dalam bermacam-macam fase, yang dapat menyebabkan malformasi serebral tergantung gen/ kromosom yang bersangkutan.<sup>1,5,11</sup> Kesehatan ibu selama hamil, keadaan gizi dan emosi yang baik, ikut mempengaruhi keadaan bayi sebelum lahir. Faktor pranatal lain yang dapat mempengaruhi terjadinya GPN adalah penyakit menahun pada ibu hamil seperti : tuberkulosis, hipertensi, diabetes mellitus, anemia ; termasuk pula penggunaan narkotika, alkohol serta merokok yang berlebihan. Usaha menggugurkan kandungan sering berakibat bayi yang lahir cacat, yang selanjutnya dapat menyebabkan GPN. Infeksi virus pada ibu hamil seperti

rubella, sitomegalovirus (CMV) dan toksoplasmosis dapat mengakibatkan kerusakan otak yang potensial sehingga otak berkembang secara abnormal. Anoksia dalam kandungan, terkena radiasi sinar-X dalam kehamilan, *abruptio placenta*, plasenta previa juga dapat mempengaruhi timbulnya GPN.<sup>20,21,22</sup>

## **2. Faktor perinatal**

Keadaan-keadaan penting yang harus diperhatikan pada masa perinatal berkaitan dengan GPN adalah :

### **a. Asfiksia**

Asfiksia neonatorum adalah suatu keadaan dimana bayi tidak dapat bernafas secara spontan, teratur dan adekuat pada saat lahir atau beberapa saat setelah lahir.<sup>21</sup> Bila keadaan ini berat dapat menyebabkan kematian atau kerusakan permanen otak, sehingga bayi dapat mengalami GPN bahkan menderita cacat seumur hidup.<sup>20,21</sup>

### **b. Trauma lahir**

Beberapa faktor risiko terjadinya trauma lahir antara lain : primigravida, partus presipitatus, letak janin abnormal, penilaian fetopelvik yang meragukan dan oligohidramnion. Demikian pula dengan cara dan jenis persalinan akan turut menentukan berat ringannya trauma lahir. Trauma lahir merupakan salah satu faktor potensial terjadinya GPN karena terdapat risiko terjadinya kerusakan otak terutama akibat perdarahan.<sup>1,5,20</sup>

c. *Hipoglikemia*

Dikatakan hipoglikemia bila kadar glukosa darah <45 mg/dL (2,6 mmol/L) atau pendapat lain mengatakan bila kadar glukosa darah <20 mg% pada bayi preterm atau <30 mg% pada bayi aterm. Keadaan ini bila tidak ditanggulangi dengan segera dapat menyebabkan kerusakan otak berat bahkan kematian.<sup>1,20,21</sup>

d. *Bayi berat lahir rendah (BBLR/berat lahir <2500 gram)*

BBLR tergolong bayi risiko tinggi karena mempunyai angka morbiditas dan mortalitas tinggi. Prognosis tumbuh-kembang termasuk perkembangan neurologis pada bayi kecil untuk masa kehamilan (KMK) lebih jelek dibanding bayi sesuai masa kehamilan (SMK). Hal ini disebabkan pada KMK telah terjadi retardasi pertumbuhan sejak didalam kandungan, terlebih jika tidak mendapat nutrisi yang baik sejak lahir.<sup>5,20,21</sup>

e. *Infeksi*

Bayi baru lahir terutama BBLR sangat peka terhadap infeksi termasuk potensi untuk terjadinya infeksi intrakranial. Infeksi pada bayi umumnya merupakan infeksi berat dengan mortalitas tinggi, sehingga pencegahan menjadi hal yang sangat penting.<sup>1,5,21</sup> Pencegahan dititikberatkan pada cara kerja aseptik, memberi kesempatan ibu untuk menyusui seawal mungkin dan melaksanakan rawat gabung. Infeksi berat dapat memberi dampak gejala sisa neurologis yang jelas seperti : hidrosefalus, buta, tuli, cara bicara yang tidak jelas dan

retardasi mental. Gejala sisa yang ringan seperti gangguan penglihatan, kesukaran belajar dan kelainan tingkah laku dapat pula terjadi.<sup>20,21</sup>

f. *Hiperbilirubinemia*

Hiperbilirubinemia akan berpengaruh buruk apabila bilirubin indirek telah melalui sawar otak, sehingga terjadi ensefalopati biliaris (*Kernicterus*) yang dapat mengakibatkan kematian atau GPN dikemudian hari.<sup>1,11,22</sup>

**3. *Faktor Pasca natal***

Banyak faktor pasca natal yang dapat menimbulkan kerusakan otak dan selanjutnya mengakibatkan terjadinya GPN, diantaranya adalah infeksi (meningitis, ensefalitis, meningoensefalitis dan infeksi pada bagian tubuh lain yang menahun), trauma kapitis, tumor otak, gangguan pembuluh darah otak, epilepsi, kelainan tulang tengkorak (misalnya kraniosinostosis), kelainan endokrin dan metabolik, keracunan otak, sosial ekonomi rendah, tidak adanya rangsangan mental serta malnutrisi.<sup>1,5</sup>

Pada penelitian neuropatologis, didapatkan otak anak dengan malnutrisi lebih kecil daripada otak normal seumurnya, jumlah sel neuron berkurang dan jumlah lemak otak juga berkurang. Namun umur yang paling rentan terhadap terjadinya GPN belum diketahui pasti.<sup>1,5,20</sup>

### 2.1.3. Penilaian GPN

Tahap-tahap perkembangan yang harus dicapai seorang bayi/anak pada usia tertentu disebut milestone. Jika seorang bayi/anak belum mampu mencapai milestonenya, maka dapat merupakan petunjuk kemungkinan bayi/ anak tersebut mempunyai faktor risiko GPN.<sup>23</sup>

Perkembangan bayi/anak meliputi : perkembangan fisik, kognitif, emosi, bahasa, motorik, personal sosial dan adaptif.<sup>24</sup> Perkembangan motorik menarik untuk diperhatikan karena perubahannya terlihat dengan jelas. Proses ini dimulai sejak bayi baru lahir yang tidak dapat berbuat apa-apa sampai menjadi manusia dewasa yang sempurna, yang berlangsung secara berkesinambungan dari satu tahap ke tahap berikutnya.<sup>25,26</sup>

Pada periode perkembangan pasca natal, perkembangan motorik awal pada bayi adalah refleks primitif dan refleks postural. Refleks primitif timbul sejak masa 4 bulan terakhir masa pranatal sampai 4 bulan postnatal, mulai menghilang dalam umur  $\pm 3$  bulan, diganti oleh refleks postural yang terdiri dari refleks *righting* yang mulai muncul pada umur 3-9 bulan serta refleks proteksi dan keseimbangan pada umur 6-18 bulan, dan akhirnya berkembang menjadi gerak yang sempurna.<sup>26,27</sup> Refleks tersebut berasal dari daerah subkorteks yaitu, medula spinalis dan batang otak. Gerak bersifat cepat, difus, involunter, tidak bertujuan dan stereotipi. Fungsi refleks primitif terutama untuk *survival*. Refleks ini akan menghilang dan digantikan oleh refleks postural yang merupakan dasar untuk perkembangan gerak volunter yang dikontrol

korteks serebri.<sup>27</sup> Reflek ini melatar belakangi perkembangan motorik anak seperti berguling, duduk, merangkak, berdiri, dll.<sup>4</sup>

Refleks primitif dan refleks postural penting untuk menentukan tingkat kematangan susunan saraf pusat. Pada perkembangan normal, refleks primitif spinal dan batang otak akan berkurang secara bertahap seiring perkembangan kemampuan lokomosi dan reaksi keseimbangan yang terbentuk kemudian.<sup>25,27</sup> Bila kontrol inhibisi dari pusat yang lebih tinggi mengalami kerusakan atau keterlambatan maka pola primitif akan tetap mendominasi sensori motor.<sup>4</sup> Refleks-refleks yang menetap, tidak muncul, lemah atau asimetri menunjukkan adanya gangguan perkembangan susunan saraf pusat sehingga memerlukan pemeriksaan lebih lanjut.<sup>25,27</sup> Gambaran perkembangan dari refleks primitif dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Perkembangan refleks primitif<sup>28</sup>

REFLEKS	TIMBUL UMUR	MENGHILANG UMUR
<i>Adductor spread of knee jerk</i>	Lahir	7-8 bulan
Landau	10 bulan	24 bulan
Moro	Lahir	5-6 bulan
<i>Palmar grasp</i>	Lahir	6 bulan
<i>Parachute</i>	8-9 bulan	Menetap
<i>Plantar grasp</i>	Lahir	9-10 bulan
<i>Rooting</i>	Lahir	3 bulan
<i>Tonic neck</i>	Lahir	5-6 bulan

Pada tahun pertama, fungsi motorik sebagian dipusatkan pada kontak komunikasi afektif dengan ibu melalui gerakan wajah, bunyi dan tubuh. Dalam perkembangan lanjut akan terjadi konsep motorik atau perencanaan motorik yang dipergunakan dalam gerakan atau tindakan kompleks.<sup>25</sup> Perkembangan motorik bayi mengikuti

hukum sefalokaudal, artinya dimulai dari bagian atas tubuh yaitu kepala, leher, batang tubuh, sampai ke kaki. Selain itu perkembangan motorik juga mengikuti pola proksimodistal yang berhubungan dengan perkembangan ketrampilan motorik halus seperti meraih menggenggam dan menjimpit dengan jari (*princer grasp*). Awalnya kontrol tangan dimulai dari bahu yang menghasilkan gerak lengan yang kasar, secara bertahap menjadi gerak siku yang baik dan akhirnya gerak pergelangan tangan dan jari-jari sehingga gerakan motorik menjadi halus dan akurat. Perkembangan motorik juga mengalami diferensiasi dan integrasi. Diferensiasi berarti kemajuan dari gerakan motorik yang kasar dan kurang terkontrol menjadi gerakan yang halus, terkontrol dan akurat. Integrasi berarti seiring dengan maturitas susunan saraf, maka gerakan yang berjalan sendiri-sendiri akan menjadi simultan.<sup>27</sup>

Perkembangan motorik kasar pada bayi mengalami beberapa tahapan, yaitu : (1) peningkatan tonus otot dan kontrol kepala maksimal usia 3-4 bulan ; (2) hilangnya refleks primitif pada usia 4-6 bulan ; (3) duduk pada usia 6 bulan ; (4) pola lokomotor pada usia 10-12 bulan. Perkembangan motorik halus dan penglihatan mendasari kemampuan yang lebih kompleks, dimana tahapannya terdiri dari : (1) kemampuan fiksasi, mengikuti obyek dan respon terhadap cahaya pada usia 6 minggu sampai 2 bulan ; (2) mengamati tangan pada usia 3-4 bulan ; (3) memegang, meraih, mengambil benda dengan ibu jari dan telunjuk, serta menunjuk obyek dengan telunjuk pada usia 6-10 bulan ; (4) memegang obyek dengan kedua tangan, membenturkan obyek dan memindahkan obyek pada usia 6 bulan ; (5) memanipulasi obyek yang kecil, menulis, membangun balok, menggunting dan berpakaian.<sup>29</sup>



Milestone perkembangan normal bayi pada tahun pertama menurut Behrman dkk dapat dilihat pada tabel 2.<sup>30</sup>

**Tabel 2.** Perkembangan bayi normal usia 1 tahun pertama<sup>30</sup>

Saat-saat penting	Usia rata-rata (bulan)	Pertanda perkembangan
<u>Motorik Kasar</u>		
-Kemantapan kepala saat duduk	2,0	Memungkinkan interaksi lebih visual
-Menarik kepala untuk duduk, kepala tidak tertinggal	3,0	Tonus otot
-Tangan bersama dalam garis tengah	3,0	Menemukan diri
-Refleks tonus leher berjalan asimetri	4,0	Anak memperhatikan tangan di tengah
-Duduk tanpa bantuan	6,0	Penjelajahan semakin bertambah
-Menggulingkan punggung ke perut (tengkurap)	6,5	Fleksi trunkus, risiko jatuh
-Berjalan sendiri	12,0	Penjelajahan, pengendalian,dekat orang tua
<u>Motorik Halus</u>		
-Memegang mainan	3,5	Penggunaan obyek
-Mencapai obyek	4,0	Koordinasi visuomotor
-Berjalan menggenggam tangan	4,0	Pelepasan sukarela
-Pemindahan obyek dari tangan ke tangan	5,5	Perbandingan obyek
-Memegang ibu jari	8,0	Mampu menjelajahi benda2 kecil
-Membuka lembaran buku	12,0	Menambah autonomi selama waktu buku
<u>Komunikasi dan Bahasa</u>		
-Tersenyum dalam respon terhadap muka, suara	1,5	Anak lebih aktif berpartisipasi sosial
-Mengoceh satu suku kata	6,0	Eksperimentasi dgn suara, sensasi taktil
-Mencegah pada “tidak”	7,0	Berespon terhadap nada (non-verbal)
-Mengikuti perintah 1 tindakan dgn gerakan	7,0	Komunikasi non-verbal
-Mengikuti 1 tindakan tanpa gerakan (misalnya : “berikan itu padaku”)	10,0	Verbal, mudah memahami bahasa
-Berbicara kata yang sesungguhnya untuk pertama kali	12,0	Mulai menyebut
<u>Kognitif</u>		
-Menatap sebentar pada titik kemana obyek menghilang (misalnya: bola jatuh)	2,0	Tidak mengingat obyek (hilang dari pandangan hilang dari pikiran)
-Menatap tangannya sendiri	4,0	Penemuan diri, sebab dan akibat
-Membanting 2 kubus	8,0	Aktif membandingkan obyek
-Menemukan mainan (sesudah kelihatan tersembunyi)	8,0	Mengingat obyek
-Berpura-pura bermain egosentris (misalnya pura-pura minum dari cangkir)	12,0	Mulai berpikir simbolis

Kecepatan perkembangan seorang bayi/anak mempunyai variasi yang cukup luas, sehingga sulit untuk menarik batas yang tegas kapan dikatakan normal/abnormal. Yang dapat dikatakan disini adalah kapan waktu seorang bayi/anak harus duduk, berjalan, bicara dan melampaui tahap perkembangan lain.

Keterlambatan perkembangan motorik dalam tahun pertama harus dipikirkan bila seorang bayi<sup>.25,28,31</sup>

1. tidak mau memegang atau mengenal benda yang diletakkan ditangannya pada umur 4 bulan
2. tangan tetap terkepal erat sampai umur 4-5 bulan
3. tetap bermain dengan jari sampai umur 6-7 bulan
4. belum dapat mengontrol kepalanya dengan baik pada umur 6-7 bulan
5. belum dapat duduk tegak dilantai (5-10 menit) pada umur 10-12 bulan

Saat ini terdapat berbagai metode deteksi dini untuk mengetahui adanya gangguan perkembangan. Deteksi dini penting artinya agar diagnosis dan pemulihan dapat dilakukan lebih awal, sehingga tumbuh kembang anak dapat berlangsung seoptimal mungkin.<sup>5,20</sup> Salah satu alat skrining yang dapat digunakan untuk menilai GPN adalah BINS (*Bayley Infant Neurodevelopmental Screener*), yang dibuat untuk menilai bayi/anak umur 3–24 bulan yang dibagi sesuai kelompok umur tertentu, masing-masing antara 1-4 bulan, sehingga cukup memadai untuk deteksi dini adanya GPN. Akurasi tes pada tiap kelompok umur adalah 75-86%, dan mempunyai sensitifitas optimal (*true positives*) hingga 90%, terutama pada skor BINS risiko tinggi dan sedang. Dibutuhkan waktu 10-15 menit dalam melakukan pemeriksaan, dan mudah

dilakukan.<sup>2,4,32</sup> Tujuan program skrining GPN adalah untuk menetapkan tingkat perkembangan neurologis, menjanging adanya gangguan dari perkembangan neurologis yang normal dan mendeteksi faktor risiko GPN dikemudian hari.<sup>2,20</sup>

Sektor-sektor yang dinilai dalam BINS meliputi .<sup>2,32,33</sup>

- a. Neurologis : sektor ini menilai keutuhan fungsi-fungsi neurologis dari perkembangan otak. Termasuk dalam kategori ini adalah : evaluasi tonus otot (hipo/hipertonia), kontrol kepala/leher, gerakan-gerakan asimetri, mengeluarkan air liur yang berlebihan dan gerakan-gerakan motorik yang berlebihan.
- b. Reseptif : sektor ini meliputi masuknya informasi ke dalam otak yaitu sensasi dan persepsi, yang masuk lewat proses penglihatan, pendengaran dan taktil.
- c. Ekspresif : sektor ini ditunjukkan sebagai aktivitas-aktivitas yang meliputi motorik halus (kemampuan memegang, memanipulasi suatu obyek dengan jari-jari, koordinasi mata-tangan), motorik oral (vokalisasi, verbalisasi) termasuk fungsi verbal kognitif dan motorik kasar (duduk, merangkak, berjalan).
- d. Kognitif : sektor ini meliputi fungsi-fungsi memori, kemampuan belajar, berpikir dan menganalisa, termasuk perhatian, kemampuan memecahkan masalah dan integrasi fungsi-fungsi otak yang bervariasi.

Sektor-sektor ini tersusun dalam 11-13 tugas, yang kemudian dinilai apakah subyek mampu/tidak mengerjakan tugas yang diberikan. Setelah dinilai, kemudian

dikategorikan apakah subyek yang dinilai termasuk golongan risiko rendah, sedang atau tinggi.<sup>2,20,32</sup>

Berkaitan dengan manfaat penelitian ini yang diharapkan dapat untuk mendeteksi dini adanya GPN, maka penelitian ini dibatasi hingga 9 bulan. Pemeriksaan BINS dilakukan pada usia subyek 3, 6 dan 9 bulan disebabkan : adanya perubahan milestone yang dapat dievaluasi pada usia-usia tersebut, untuk lebih menyederhanakan dalam prosedur pemeriksaan, dan menyesuaikan dengan kelompok umur yang ada dalam skala BINS, yaitu :

1. kelompok umur I : umur 3-4 bulan
2. kelompok umur II : umur 5-6 bulan
3. kelompok umur III : umur 7-10 bulan
4. kelompok umur IV : umur 11-15 bulan
5. kelompok umur V : umur 21-24 bulan

Penting diingat bahwa dengan skrining dan mengetahui adanya masalah pada perkembangan neurologis tidak berarti diagnosis pasti dari kelainan tersebut telah ditetapkan. Skrining dipergunakan untuk memberi petunjuk apakah bayi/anak yang diperiksa perkembangan neurologisnya sesuai atau kurang dari normal.<sup>2,20,22</sup>

Bila jaringan otak mengalami kerusakan, akan terjadi plastisitas yaitu kemampuan susunan saraf untuk menyesuaikan diri terhadap perubahan atau kerusakan yang disebabkan faktor internal maupun eksternal. Sehubungan dengan plastisitas tersebut, stimulasi sedini mungkin akan merangsang pertumbuhan saraf menjadi lebih

fungsional dan kompleks. Adanya sifat kompetitif dari sel-sel dan platisitas otak menyebabkan pentingnya deteksi dan stimulasi dini.<sup>34</sup>

## **2.2. Hiperbilirubinemia**

### **2.2.1. Definisi**

Hiperbilirubinemia didefinisikan sebagai kadar BTS >5 mg/dL (86  $\mu$ mol/L).<sup>9</sup> Secara klinis hiperbilirubinemia tampak sebagai ikterus, yaitu warna kuning pada kulit dan mukosa yang disebabkan karena deposisi produk akhir katabolisme heme.<sup>7,8,10</sup> Dibeberapa institusi, bayi dinyatakan menderita hiperbilirubinemia apabila kadar BTS mencapai  $\geq 12$  mg/dL pada bayi aterm, sedangkan pada bayi preterm bila kadarnya  $\geq 10$  mg/dL. Pada kadar ini, pemeriksaan yang mengarah pada proses patologis harus dilakukan.<sup>11</sup> Hiperbilirubinemia merupakan kejadian yang sering dijumpai pada minggu-minggu pertama setelah lahir. Penyebab terbanyak hiperbilirubinemia adalah karena peningkatan kadar BIS. Secara umum dinyatakan bahwa seorang bayi dianggap 'bermasalah' bila kadar BIS >10 mg/dL, umumnya dapat ditemukan penyebab patologis pada bayi ini.<sup>10,12,35</sup>

BIS bersifat neurotoksik bagi bayi pada kadar dan keadaan tertentu. Bilirubin direk tidak bersifat neurotoksik namun kadar yang tinggi menunjukkan kemungkinan adanya gangguan yang serius.<sup>6,11,12,19</sup>

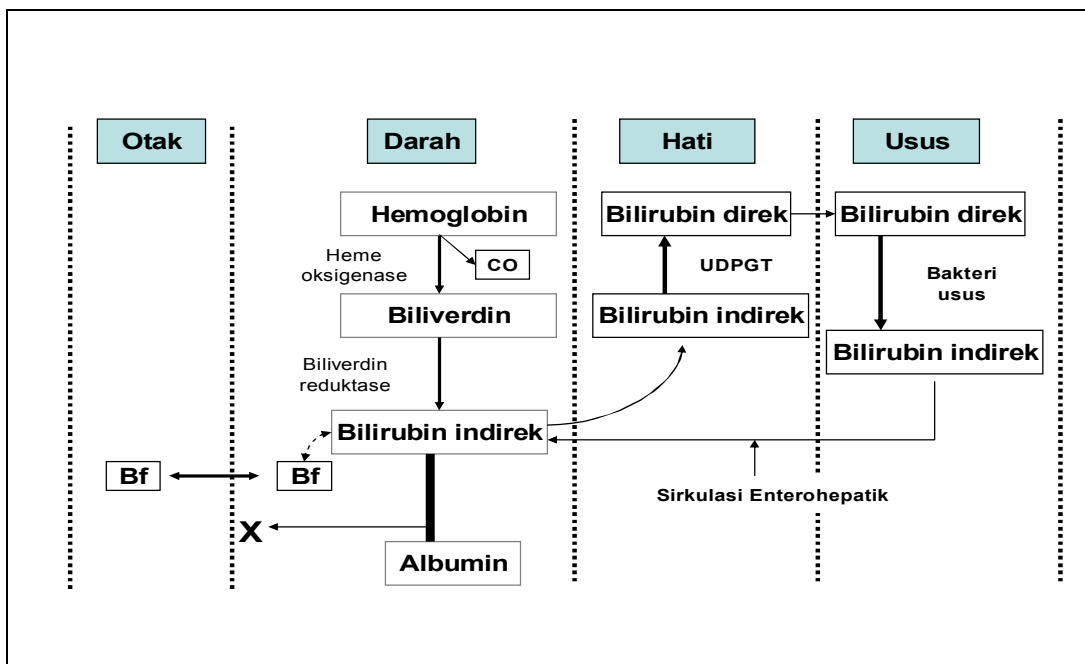
### 2.2.2. Metabolisme Bilirubin

Bilirubin merupakan produk cincin porfirin hemoglobin eritrosit, yang merupakan zat yang larut dalam lemak dan tidak larut dalam air. Merupakan suatu zat antioksidan pada kadar rendah, namun bersifat neurotoksik pada kadar tinggi.<sup>6,9,18</sup>

Bilirubin dibentuk dari hasil degradasi hemoglobin (gambar 1), sekitar 75% dari hemolisis dan 25% dari eritropoiesis yang inefektif. Pertama-tama hemoglobin diubah menjadi biliverdin melalui sebuah reaksi yang tergantung adenosin trifosfat yang dikatalisis oleh hemeoksigenase, yang menghasilkan sebuah molekul karbon dioksida untuk setiap molekul biliverdin.<sup>18,36,37</sup> Biliverdin dikatalisis oleh biliverdin reduktase menjadi bilirubin indirek. Bilirubin indirek bersifat nonpolar, tidak larut dalam air dan terikat albumin serum. Namun terdapat sebagian bilirubin indirek bebas ( $B_f$ ) yang dapat masuk ke dalam otak, cairan interstisial dan cairan serebrospinal. Bilirubin indirek bebas inilah yang bertanggungjawab pada proses toksisitas bilirubin otak. Bilirubin indirek bebas mudah melewati sawar darah otak/ SDO, namun bilirubin indirek yang terikat albumin tidak dapat memasuki otak, kecuali bila ada gangguan pada SDO. Metodologi untuk mengukur bilirubin indirek bebas sejauh ini belum tersedia di sebagian besar rumah sakit.<sup>18,36,37,38</sup>

Bilirubin indirek diambil oleh sel-sel hepar, dikonjugasi dengan glukoronida oleh UDPGT (*UDP-glucoronyl transferase*) menjadi bilirubin direk (*conjugated*) yang larut dalam air dan diekskresikan pada empedu. Meskipun bilirubin direk tidak bersifat neurotoksik, namun terikat pada albumin dan berkompetisi dengan bilirubin indirek untuk berikatan dengan albumin. Bilirubin direk kemudian dieliminasi dalam

feses, disamping sebagian dipecah dalam usus oleh bakteri menjadi bilirubin indirek, yang kemudian direabsorpsi kembali ke dalam aliran darah dan kembali ke hepar, hal ini disebut sebagai sirkulasi enterohepatik.<sup>9,18,37,39</sup>



Gambar 1. Sintesis & metabolisme bilirubin (masuknya BIS bebas ke otak)<sup>18</sup>

### 2.2.3. Etiologi

Etiologi hiperbilirubinemia indirek dibagi menjadi :<sup>12</sup>

1. *Etiologi yang sering :*

- a. Hiperbilirubinemia fisiologis
- b. Inkompatibilitas golongan darah ABO dan Rhesus
- c. *Breast milk jaundice*
- d. Infeksi
- e. Subdural hematoma/ sefal hematoma, ekimosis, hemangioma
- f. Bayi dari ibu diabetes mellitus
- g. Polisitemia/ hiperviskositas

2. *Etiologi yang jarang :*

- a. Defisiensi G6PD
- b. Defisiensi piruvat kinase
- c. Sferositosis kongenital
- d. *Lucey-Driscoll syndrome*
- e. *Crigler-Najjar disease*
- f. Hipotiroidisme
- g. Hemoglobinopati

Kadar BIS juga ditentukan oleh beberapa faktor seperti : kecepatan produksi bilirubin, kadar albumin, dan obat-obatan (sulfonamid, diuretikum, salisilat).<sup>9,10,12,19</sup>



#### **2.2.4. Pengaruh Hiperbilirubinemia Terhadap Perkembangan Neurologis**

Kekhawatiran utama akibat hiperbilirubinemia adalah potensi efek neurotoksiknya, walaupun dapat juga terjadi jejas pada sel-sel lainnya. Hal ini masih merupakan masalah yang signifikan meskipun telah ada kemajuan-kemajuan dalam perawatan bayi dengan hiperbilirubinemia. Sebuah penelitian terhadap kasus-kasus ensefalopati bilirubin klasik di Amerika Serikat dan beberapa negara lainnya, serta laporan-laporan terbaru tentang neuropati auditorik akibat hiperbilirubinemia tanpa tanda-tanda ensefalopati bilirubin klasik, menggarisbawahi perlunya pemahaman yang lebih baik tentang bagaimana ikterus terjadi pada 60% bayi baru lahir yang berisiko untuk terjadinya hiperbilirubinemia dan menyebabkan kerusakan otak permanen. Hal ini penting karena dengan pemahaman yang baik dapat dilakukan tindakan pencegahan kerusakan tersebut.<sup>18,37,38</sup>

Ensefalopati bilirubin terjadi pada 8%, 33% dan 73% dari bayi aterm yang memiliki kadar bilirubin total 19-24, 25-29 dan 30-40 mg/dL, secara berurutan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat risiko ensefalopati bilirubin yang meningkat dengan meningkatnya kadar bilirubin.<sup>18,35</sup> Akhir-akhir ini dilaporkan ensefalopati bilirubin klasik mulai muncul lagi, sebagian disebabkan pemulangan dari rumah sakit yang terlalu dini (sebelum tercapainya kadar bilirubin puncak alami pada bayi) dan sebagian karena makin longgarnya kriteria terapi yang diberikan. Hal ini mengakibatkan muncul kekhawatiran tentang berapa kadar bilirubin yang 'aman'.<sup>18,38</sup>

Peningkatan kadar BIS membuat bayi berisiko mengalami ensefalopati bilirubin, yang merupakan salah satu penyebab kerusakan otak pada masa bayi. Terdapat bukti-

bukti bahwa peningkatan kadar bilirubin yang moderat sekalipun tetap membuat bayi berisiko mengalami kelainan-kelainan kognitif, persepsi, motorik dan auditorik.<sup>18,35</sup> Penelitian-penelitian prospektif terkontrol telah mengungkapkan adanya gangguan neurologis dan kognitif pada anak-anak yang mengalami peningkatan kadar bilirubin pada masa bayinya. Penelitian pada bayi aterm, seperti yang dilaporkan the *National Collaborative Perinatal Project*, telah mendeteksi adanya hubungan antara hiperbilirubinemia dalam kadar yang 'rendah' yang umumnya tidak diterapi dengan gejala sisa neurologis dan motorik ringan.<sup>18</sup> Kadar bilirubin yang dahulu dianggap aman ternyata bisa membahayakan. Berdasarkan penelusuran pustaka, sebagian literatur menyatakan bahwa hiperbilirubinemia derajat sedang pada bayi aterm sehat mungkin tidak aman untuk otaknya.<sup>18,19,37</sup>

#### **2.2.5. Toksisitas bilirubin pada otak**

Hiperbilirubinemia dan sawar darah otak merupakan 2 faktor penting didalam patogenesis terjadinya toksisitas bilirubin pada otak. Sejauh ini dari hasil-hasil penelitian yang telah dilakukan, belum dapat ditetapkan dengan pasti berapa kadar bilirubin yang dapat menyebabkan efek neurotoksik. Hansen<sup>40</sup> dan Ostrow<sup>41</sup> dalam penelitiannya menjelaskan konsep toksisitas bilirubin pada neuron dengan menggunakan tikus Gunn ikterik. Toksisitas bilirubin pada otak berhubungan dengan bilirubin indirek bebas/ tidak terikat albumin (Bf). Bilirubin indirek bebas ini memiliki pH fisiologis, dapat berdifusi melewati sawar darah otak utuh dan secara pasif dapat menembus membran sel otak.<sup>41</sup>

Bilirubin indirek yang terikat albumin dapat masuk ke otak bila kadar bilirubin melewati kapasitas *buffer* darah-jaringan, atau terjadi peningkatan permeabilitas otak terhadap bilirubin karena terbukanya sawar darah otak.<sup>9,22,35</sup> Konsep ini membantu menjelaskan mengapa tidak semua neonatus dengan hiperbilirubinemia mengalami toksisitas otak, dan toksisitas otak dapat juga terjadi pada konsentrasi bilirubin yang 'rendah'. Terbukanya sawar darah otak dapat disebabkan antara lain oleh : asfiksia, asidosis, hipoksia, hipoperfusi, hipoosmolaritas, infeksi/sepsis, hipoglikemia, trauma kepala, prematuritas dan sebagainya.<sup>6,10,35</sup>

Walaupun faktor-faktor yang menyebabkan toksisitas bilirubin pada neuron belum sepenuhnya dimengerti, dapat dikemukakan beberapa faktor yang mempengaruhi antara lain :<sup>6,9,10,35</sup>

- Konsentrasi albumin serum
- Kapasitas albumin untuk mengikat bilirubin
- Sawar darah otak
- Kerentanan sel otak terhadap efek toksik bilirubin
- Tingkat maturasi neonatus
- Kadar bilirubin bebas dalam serum
- Pengaruh beberapa obat, seperti Sulfonamid yang dapat berkompetisi membuat ikatan dengan albumin

Bilirubin yang telah masuk ke dalam otak akan menyebabkan toksisitas neuronal melalui mekanisme :

1. *Menghambat enzim-enzim mitokondria dan fosforilasi oksidatif*

Mitokondria merupakan 'pusat tenaga', yaitu organel sel yang berfungsi mengubah energi dari makanan menjadi ATP (fosforilasi oksidatif) dengan bantuan enzim-enzim seperti : Suksinat dehidrogenase, Gliserol 3-fosfat dehidrogenase, dan lain-lain. Dengan dihambatnya aktivitas enzim-enzim ini oleh bilirubin, menyebabkan tidak diproduksinya ATP sel yang selanjutnya berakibat kematian sel.<sup>35,42</sup>

2. *Menghambat sintesis protein*

Bilirubin merusak sintesis protein sel otak.<sup>10,18</sup>

3. *Memiliki afinitas yang tinggi terhadap membran fosfolipid*

Bilirubin memiliki afinitas yang tinggi terhadap fosfolipid, yang merupakan unsur lipid utama membran sel, sehingga akan mempengaruhi keseimbangan air serta aliran ion sel yang selanjutnya mengganggu proses kehidupan sel.<sup>10,18</sup>

4. *Inhibisi metabolisme neurotransmitter*<sup>18</sup>

5. *Memperlambat aktivitas ion kalsium dan CaM kinase II (Calmodulin dependent protein kinase II)*

Ion kalsium merupakan unsur regulator penting dalam berbagai proses intrasel. Homeostasis ion kalsium merupakan mekanisme utama yang menyebabkan kematian sel otak dan peningkatan eksitabilitas sel otak. Sel-sel otak menggunakan protein-protein pembuffer ion kalsium untuk mempertahankan kadar kalsium intrasel yang rendah. *Calmodulin* merupakan protein pengikat ion kalsium. Interaksi ion kalsium-*calmodulin* terlibat dalam

pengaturan berbagai enzim kinase. Dari percobaan-percobaan terhadap tikus *Gunn* yang ikterik ditunjukkan bahwa bilirubin menghambat salah satu aktivitas enzim kinase tersebut yaitu *CaM kinase II*, yang merupakan salah satu bahan yang dibutuhkan dalam proses fosforilasi, yang berakibat terganggunya mekanisme homeostasis kalsium. *CaM kinase II* dianggap berhubungan dengan berbagai fungsi neuron penting seperti : pelepasan neurotransmitter, perubahan konduktansi ion yang diatur oleh kalsium dan juga dinamika neuroskeletal.<sup>18,37,43</sup>

Semua proses toksisitas bilirubin tersebut menyebabkan nekrosis dan apoptosis neuron.<sup>18,38</sup> Nekrosis neuron terjadi segera setelah adanya '*injury*' (*immediately cell death*), sedangkan apoptosis terjadi lebih lambat (*delayed cell death*). Rodrigues dalam penelitiannya mendapatkan bahwa toksisitas bilirubin dapat sebabkan apoptosis. Pada proses apoptosis terjadi interaksi bilirubin dengan membran neuron, yang menyebabkan terjadinya perubahan permeabilitas sehingga terjadi kerusakan membran akibat peningkatan polaritas lemak dan gangguan urutan protein dalam sintesis protein.<sup>44</sup> Didalam otak kerentanan terhadap efek toksisitas bilirubin bervariasi menurut tipe sel, kematangan otak dan metabolisme otak.<sup>6,11,22</sup>

Kemajuan-kemajuan dalam memahami afinitas bilirubin terhadap albumin, agregasi bilirubin, dan efek bilirubin terhadap neuron pada tingkat molekuler sejauh ini masih dalam tahap-tahap penelitian.<sup>41</sup> Bilirubin yang dimurnikan dengan kadar BIS serendah-rendahnya 160  $\mu\text{mol/L}$  (ikterus fisiologis yang memberat terjadi pada kadar bilirubin diatas ambang ini : 104–291  $\mu\text{mol/L}$  atau 7-17 mg/dL), dapat memicu

apoptosis pada neuron otak tikus yang dikultur, dan menghambat *uptake* glutamat oleh astrosit.<sup>45,46,47</sup> Maka didapatkan kerusakan pada neuron dan juga astrosit, yang terjadi pada kadar BIS yang mendekati kadar yang relevan dengan kadar BTS yang dijumpai pada neonatus dengan ensefalopati bilirubin dini. Penelitian-penelitian yang dilakukan pada neuron-neuron progenitor imatur juga masih dalam taraf penelitian, namun diharapkan dapat memberikan pandangan lebih jauh ke patogenesis kelainan-kelainan neurologis yang dipicu oleh bilirubin yang terjadi pada otak imatur.<sup>18</sup>

## 2.2.6. Manifestasi Klinis Hiperbilirubinemia

### I. Ensefalopati bilirubin akut

Bentuk akut ini terdiri atas 3 tahap :

- Tahap I (1–2 hari pertama) : refleks hisap lemah, letargi, hipotonia, kejang (terutama pada bayi yang sangat kuning).
- Tahap II (pertengahan minggu pertama) : hipertonia bergantian dengan hipotonia, opistotonus, spasme otot ekstensor, peningkatan tonus otot punggung, dan ekstensor leher (*retrocollis*), demam, menangis dengan nada tinggi (*high pitch cry*), mata tidak dapat bergerak ke atas (gangguan *upward gaze*) dan terlihat gejala *setting sun*.
- Tahap III (setelah minggu pertama) : hipertonia.

Pada fase akut, dapat disertai gangguan *Brainstem Auditory Evoked Response* (BAER) dan kelainan pada pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI).<sup>35,48,49,50</sup>

## *II. Ensefalopati bilirubin kronik*

Gejala–gejala klinis dari ensefalopati bilirubin kronik yang klasik (*Kernicterus*) berkorelasi dengan temuan–temuan patologis yang spesifik. Sekuele klasik dari hiperbilirubinemia neonatal yang berlebihan membentuk sebuah tetrad yang terdiri dari :<sup>18,48,51</sup>

1. gangguan ekstrapiramidal yang menyebabkan serebral palsy atetoid dan spastisitas
2. gangguan pendengaran, baik berupa tuli total atau parsial
3. gangguan gerakan mata kearah atas (*gangguan upward gaze*)
4. displasia enamel dentin pada gigi susu

Yang kesemuanya berhubungan dengan lesi–lesi patologis pada globus pallidus, nukleus subthalamikus, nukleus auditorik, dan okulomotor pada batang otak.

IQ dapat normal pada sebagian besar anak, namun sebagian kecil dapat mengalami retardasi mental ringan. Disamping gangguan gerak dapat pula menyebabkan gangguan bicara, ambulasi, komunikasi dan motorik. Masalah gangguan integrasi visual–motor, ketulian atau neuropati auditori menyebabkan bertambahnya frustrasi dan mengurangi kemampuan intelegensi yang sebenarnya. Beberapa penelitian melaporkan bahwa proses kronik ini dapat terjadi pada usia 4 bulan-14 tahun.<sup>18,48,51</sup>

## *III. Ensefalopati samar/ Neuropati auditorik*

Anak–anak ini mengalami gangguan kognitif yang lebih ringan, kelainan neurologis yang ringan, gangguan pendengaran dan neuropati auditori. Gejala dapat

pula terdeteksi beberapa tahun kemudian, sehingga sulit membuat korelasi antara hiperbilirubinemia dan gangguan yang terlihat. Neuropati auditori bukan hanya gangguan pendengaran sensori neural, namun disebabkan adanya disfungsi pada tingkat batang otak atau saraf tepi. Fungsi telinga tengah tetap normal. Keadaan ini dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan *Brainstem Auditory Evoked Response* (BAER). Gangguan BAER telah dapat terlihat pada anak dengan hiperbilirubinemia <20 mg/dL (16-20 mg/dL), dan umumnya membaik setelah di lakukan terapi sinar. Keadaan ini membuktikan bahwa bilirubin telah masuk ke dalam otak pada kadar yang lebih rendah dari kadar yang biasa menyebabkan ensefalopati bilirubin akut.<sup>48,49,52</sup>