

BAB 6

PEMBAHASAN

Dari 48 subyek pada penelitian ini, didapatkan subyek laki-laki lebih besar dibanding subyek perempuan, dengan proporsi 1,18 : 1. Dari berbagai penelitian proporsi kejadian hiperbilirubinemia neonatal berdasarkan jenis kelamin cukup bervariasi, namun tidak terdapat perbedaan yang mencolok. Dari kesimpulan penelitian Ip secara garis besar perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 2,3:1. Dari hasil *technical report American Academy of Pediatrics* (AAP, 2004) dilaporkan bahwa pada subyek neonatus aterm dan *near-term* (usia gestasi ≥ 34 minggu) dengan ensefalopati bilirubin, didapatkan subyek laki-laki lebih besar dibanding perempuan ($\text{♂}:\text{♀}=1,25:1$).⁴⁹ Sedangkan Arimbawa dari 112 subyek yang diteliti mendapatkan perbandingan $\text{♂}:\text{♀}=1,07:1$.⁵⁴ Namun sejauh ini penulis belum mendapatkan kepustakaan yang menjelaskan adanya pengaruh jenis kelamin terhadap kejadian hiperbilirubinemia maupun GPN bayi.

Rerata umur subyek saat terjadinya hiperbilirubinemia adalah 3,9 hari. Porter melaporkan bahwa 60% dari neonatus aterm akan mengalami ikterus neonatorum pada minggu pertama kehidupannya, namun hanya sedikit yang terdapat penyakit yang mendasari, yang signifikan berpotensi untuk terjadinya hiperbilirubinemia. Penyakit-penyakit yang mendasari ini dapat berupa : penyakit hemolitik, infeksi, gangguan metabolik, gangguan endokrin, kelainan hepar, dan sebagainya.⁹ Dilaporkan pula BTS ≥ 15 mg/dL rata-rata terjadi pada usia 25-48 jam, BTS ≥ 18

mg/dL pada usia 49-72 jam dan BTS ≥ 20 mg/dL pada usia >72 jam, terutama pada kasus-kasus hiperbilirubinemia yang disertai penyakit-penyakit yang mendasari seperti yang disebut diatas.⁹ Pada penelitian ini terjadinya kadar tertinggi hiperbilirubinemia tidak dapat ditentukan dengan pasti. Hal ini disebabkan asumsi penentuan kadar tertinggi ditentukan berdasarkan metode Kramer yang sifatnya subyektif sebelum dilakukan pemeriksaan bilirubin serum. Berdasarkan uji korelasi Spearman pada penelitian ini, didapatkan bahwa semakin tinggi kadar BTS/BIS, maka timbulnya risiko GPN bayi cenderung lebih awal.

Pada penelitian ini risiko GPN bayi diukur dengan skala BINS. Terdapat 39,6% subyek dengan risiko GPN dan 60,4% tanpa risiko GPN. Rerata BTS pada subyek dengan risiko GPN bayi adalah 21,1 mg/dL, sedangkan rerata BIS adalah 20,5 mg/dL. Rerata terjadinya risiko GPN bayi adalah pada usia 8 bulan. GPN terutama terjadi pada sektor neurologis dan ekspresif. Penilaian sektor neurologis meliputi evaluasi tonus otot, kontrol kepala/ leher, gerakan-gerakan asimetri, mengeluarkan air liur yang berlebihan dan gerakan-gerakan motorik yang berlebihan. Sedangkan penilaian sektor ekspresif meliputi gerakan-gerakan motorik halus, motorik oral dan motorik kasar.^{2,32} Toksisitas bilirubin menyebabkan terjadinya lesi terutama pada ganglia basalis yang berfungsi mengatur tonus motorik tubuh dan gerakan-gerakan motorik tubuh terutama gerakan kasar. Groenendaal memeriksa proses metabolisme ganglia basalis pada 5 neonatus dengan hiperbilirubinemia berat dengan menggunakan *Magnetic Resonance Spectroscopy* proton, dan didapatkan adanya penurunan *N-acetylaspartat* yang menandakan terjadinya kerusakan neuron.^{6,18,55,56}

Secara patologi anatomi ditemukan pada daerah ganglia basalis pewarnaan kuning yang khas akibat penempelan bilirubin indirek. Pada daerah tersebut terjadi proses hilangnya neuron, gliosis reaktif dan atrofi sistem serabut.^{6,22} Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini dimana GPN yang terjadi terutama pada sektor neurologis dan ekspresif, yang mengindikasikan terjadinya gangguan pada ganglia basalis.

Berbagai laporan penelitian menunjukkan hasil yang bervariasi mengenai hubungan GPN bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia. Chen dalam penelitiannya mendapatkan bayi dengan BTS neonatal tertinggi 10-20 mg/dL, memperlihatkan hasil DDST (*Denver Developmental Screening Test*) yang masih dalam batas normal. Sedangkan pada kadar BTS tertinggi >20 mg/dL, didapatkan 22% mengalami gangguan pada sektor motorik kasar dan motorik halus.⁵⁷ Yilmaz melaporkan pada subyek berusia 10-72 bulan dengan riwayat hiperbilirubinemia neonatal (BTS tertinggi <20 mg/dL) tidak menunjukkan adanya abnormalitas neurologis. Sedangkan dengan kadar BTS 20-23,9 mg/dL, 9,3% mengalami diskonjugasi penglihatan. Pada kadar BTS puncak rata-rata ≥ 24 mg/dL didapatkan risiko adanya manifestasi gangguan neurologis.⁵⁸ Newman dan Klebanoff mendapatkan adanya hubungan signifikan antara kadar BTS neonatal ≥ 20 mg/dL dengan hasil pemeriksaan neurologis yang abnormal, namun tidak menemukan hubungan yang signifikan dengan pemeriksaan neurologis yang abnormal pada usia 7 tahun.⁵⁹ Penelitian lain pada populasi *the Collaborative Perinatal Project* (CPP) menyimpulkan bahwa tidak ada kejadian yang konsisten mendukung adanya abnormalitas neurologis pada anak dengan riwayat hiperbilirubinemia neonatal >20 mg/dL saat *follow up* pada usia 7

tahun.⁴⁹ Shapiro menjumpai GPN berupa ensefalopati bilirubin dengan kadar BTS 20–25 mg/dL. Pada kadar puncak 16–17 mg/dL dijumpai kelainan *brainstem auditory evoked response* akut berupa pemanjangan interval antar gelombang I-III dan I-V dan penurunan amplitudo pada gelombang II dan III, disamping ditemukan pula ensefalopati bilirubin ringan (*bilirubin induced neurologic disorders/ BIND*). Shapiro berpendapat bahwa risiko GPN semakin meningkat bila disertai keadaan seperti : prematuritas, sepsis atau penyakit inkompatibilitas darah.¹⁸ Arimbawa melaporkan ada hubungan antara bayi aterm sehat dengan riwayat hiperbilirubinemia dengan peningkatan keterlambatan skala gerakan motorik kasar pada usia 6 bulan yang diukur dengan *Mullen Scale Tests*.⁵⁴

Pada beberapa penelitian mengenai hubungan hiperbilirubinemia dengan GPN, umur saat timbulnya GPN dapat berkisar dari 4 bulan sampai 14 tahun. Bahkan Vohr dan Paludetto menilai hubungan ini saat masa neonatal dengan menggunakan *Brazelton Neonatal Behavioral Assesment Scale* (BNBAS).^{49,60,61} Bervariasinya rentang waktu timbulnya GPN dipengaruhi oleh banyak faktor. Dampak dari toksisitas bilirubin baik jangka pendek maupun jangka panjang tergantung pada : lamanya paparan bilirubin pada neuron yang menentukan terjadinya nekrosis neuron, lokasi kerusakan, besarnya gangguan metabolisme yang terjadi, kecepatan penanganan, serta faktor-faktor lingkungan (lingkungan biologis, fisik, psikososial).^{5,37,62} Proses pertumbuhan otak juga ikut mempengaruhi waktu timbulnya GPN, walaupun masih terjadi kontroversi dikalangan para ahli sampai umur berapa otak dikatakan sedang bertumbuh. Terdapat beberapa ahli yang menyatakan

pertumbuhan otak berlangsung hingga usia 5-6 tahun, namun ada juga yang menyatakan pertumbuhan otak berlangsung hingga masa remaja awal (10-15 tahun), dimana walau tidak tampak perubahan morfologi otak yang nyata, namun secara elektroensefalografis terdapat adanya maturasi perkembangan saraf yang kontinyu.^{20,62,63} Dampak kerusakan neuron dapat berkurang dari konsep terjadinya plastisitas otak yang berhubungan erat dengan perkembangan otak bayi dan anak, yaitu kemampuan susunan saraf untuk menyesuaikan diri terhadap perubahan atau kerusakan yang terjadi termasuk akibat toksisitas bilirubin. Dimana sifat plastisitas otak yang khas ini sangat menguntungkan bila terjadi kerusakan neuron.^{5,62}

Pada penelitian ini diteliti juga beberapa faktor risiko yang mempengaruhi terbukanya sawar darah otak seperti : infeksi (56,3%), asidosis (27,1%), asfiksia (56,3%) dan hipoglikemia (10,4%). Salah satu fungsi sawar darah otak adalah mengatur masuknya bilirubin kedalam otak, sehingga terbukanya sawar darah otak menyebabkan peningkatan permeabilitas dan peningkatan kadar bilirubin didalam otak. Bilirubin indirek bebas (Bf) dapat melewati sawar darah otak yang utuh dan menembus membran sel otak. Pemeriksaan kadar Bf belum dapat dilakukan disebagian besar rumah sakit besar. Hal ini dapat membantu menjelaskan mengapa tidak semua neonatus dengan hiperbilirubinemia mengalami GPN, dan GPN dapat juga terjadi pada bayi dengan konsentrasi bilirubin yang 'rendah'.^{6,10,35,64} Dilaporkan pula terdapat 54,2% subyek yang mendapat fototerapi dengan/tanpa tranfusi tukar. Fototerapi dan tranfusi tukar merupakan tindakan penting untuk mencegah terjadinya GPN bayi. Fototerapi digunakan dengan tujuan agar kadar bilirubin tidak meningkat

sampai tingkat yang memerlukan tindakan tranfusi tukar. Selama ini fototerapi telah dikenal sebagai tindakan yang aman dan efektif dan dapat menurunkan perlunya tindakan tranfusi tukar.^{12,19,51} Tranfusi tukar merupakan suatu tindakan untuk pengambilan sejumlah darah yang dilanjutkan dengan pengembalian darah dari donor dalam jumlah yang sama, yang dilakukan berulang-ulang sampai sebagian besar darah penderita tertukar. Tindakan ini bertujuan mencegah terjadinya ensefalopati bilirubin dengan cara mengeluarkan BIS dari sirkulasi. Bila terjadi ensefalopati bilirubin akut, fototerapi dan tranfusi tukar tetap dilakukan, karena pada sebagian kasus dapat bersifat reversibel, dimana gangguan BAER dapat membaik dan MRI juga dapat menunjukkan resolusi.^{19,49,512}

Sampai saat ini belum terdapat kriteria yang jelas berapa kadar bilirubin yang dapat menyebabkan GPN. Hal ini tidak dapat dijawab semata-mata hanya dengan angka saja, karena kadar bilirubin serum hanya merupakan satu dari berbagai faktor risiko untuk terjadinya GPN, kecuali pada kasus-kasus yang kadarnya sangat tinggi. Toksisitas bilirubin yang terjadi dapat tidak sebanding dengan konsentrasi bilirubin serum. Hal ini disebabkan toksisitas bilirubin ditentukan oleh konsentrasi bilirubin di jaringan otak dan lama paparan bilirubin terhadap jaringan.^{18,38} Namun dari berbagai penelitian yang telah dilakukan secara garis besar bahwa rata-rata kadar BTS >20 mg/dL berpotensi untuk terjadinya GPN walaupun kadar <20 mg/dL dapat juga berpotensi terutama bila disertai adanya faktor-faktor risiko. Sehingga setiap bayi dengan hiperbilirubinemia harus dievaluasi secara individual sesuai dengan kadar bilirubin dan juga faktor-faktor risiko yang ada.¹⁸

Melihat bervariasinya hasil-hasil penelitian ini, banyak ahli yang mempunyai pandangan bahwa hiperbilirubinemia *moderate* dapat berhubungan dengan GPN pada neonatus aterm.⁴⁹ Berdasarkan penelusuran kepustakaan, sejauh ini belum terdapat laporan penelitian yang menggunakan kadar BIS sebagai parameter.

Pada penelitian ini dari ROC didapatkan kadar BIS neonatal dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya GPN bayi, dengan *cut-off point* BIS 14,68 mg/dL. Kadar BIS dipakai sebagai parameter pada penelitian ini disebabkan secara patofisiologi dapat melewati SDO, sehingga dinilai lebih berperan terhadap terjadinya GPN bayi.

SDO merupakan celah sempit antara sel-sel endotel kapiler darah yang membentuk suatu sekat antara darah dan parenkim otak. SDO membentuk suatu lapisan permukaan yang besar yang berperan dalam sistem tranport cepat nutrisi esensial yang diperlukan otak, membantu sel otak mempertahankan potensial bioelektris yang sesuai untuk konduksi impuls dan transmisi sinaptik. Termasuk juga mengatur masuknya bilirubin ke dalam otak dan mencegah difusi zat-zat tertentu dari pembuluh darah ke jaringan otak. Kerusakan SDO meningkatkan permeabilitas otak terhadap bilirubin.⁶⁴ Beberapa faktor yang menyebabkan kerusakan SDO, yang selanjutnya meningkatkan risiko terjadinya GPN bayi antara lain : asfiksia/hipoksia, asidosis, hipoperfusi, hipoosmolaritas, infeksi/sepsis, hipoglikemia, trauma kepala, prematuritas, dan sebagainya.^{6,9,10,35}

Pada penelitian ini diteliti faktor-faktor yang mempengaruhi SDO pada subyek yang aterm dan lahir spontan. Berdasarkan penelusuran kepustakaan, penulis belum mendapatkan laporan-laporan penelitian yang mengungkapkan seberapa besar

pengaruh faktor-faktor risiko tersebut terhadap kejadian GPN. Kadar BIS $\geq 14,68$ mg/dL setelah dilakukan *adjustment* terhadap faktor risiko lain mempunyai risiko 2,5 kali. Infeksi menyebabkan peningkatan risiko 4,0 kali. Subyek yang tidak mendapat terapi hiperbilirubinemia (fototerapi dengan/tanpa tranfusi tukar) mempunyai risiko 2,1 kali. Asidosis dan hipoglikemia neonatal dari hasil penelitian ini tampak bukan merupakan faktor risiko. Asfiksia pada penelitian ini tampak merupakan faktor protektif terhadap GPN bayi (rasio *Hazard* 0.6). Namun pada analisis selanjutnya, didapatkan hal ini kemungkinan disebabkan kadar BIS yang lebih rendah pada subyek dengan riwayat asfiksia. Kadar BIS $\geq 14,68$ mg/dL, infeksi dan tidak mendapat terapi hiperbilirubinemia (fototerapi dengan/tanpa tranfusi tukar) merupakan 3 faktor yang dinilai paling berperan terhadap risiko kejadian GPN pada bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia. Sehingga perlu perhatian intensif penanganan bayi hiperbilirubinemia dengan mempertimbangan ketiga faktor risiko tersebut.

Asfiksia neonatorum masih merupakan masalah baik di negara berkembang maupun negara maju, menyebabkan mortalitas sebesar 20% dari bayi baru lahir. Keadaan hipoksia, hiperkapnea dan asidosis yang terjadi akibat asfiksia dapat menimbulkan kerusakan neuron akibat cedera otak iskemik ; hal mana bila bayi dapat bertahan hidup akan menimbulkan GPN berupa ensefalopati hipoksik-iskemik (EHI). Kelainan neurologis yang dapat ditimbulkan akibat EHI antara lain : gangguan intelegensi, kejang, gangguan perkembangan psikomotor dan kelainan motorik yang termasuk didalam serebral palsi.⁶⁵

Ellis dalam penelitiannya melaporkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara neonatus dengan asfiksia berat (skor Apgar ≤ 3 pada 1 menit pertama) dan kejadian ensefalopati neonatal.⁶⁶ Miller mendapatkan 32% dari neonatus aterm yang mengalami asfiksia berat (skor Apgar ≤ 5 pada 5 menit pertama) yang dapat bertahan hidup, mempunyai risiko GPN setelah *follow-up* selama 30 bulan.⁶⁷ Moster melaporkan anak-anak dengan riwayat berat lahir normal dengan skor Apgar rendah saat neonatus (skor Apgar ≤ 3 pada 5 menit pertama) yang tidak mengalami serebral palsi, masih memiliki risiko terjadi berbagai GPN minor dan kesulitan belajar pada usia sekolah (8-13 tahun).⁶⁸ Dari penelitian-penelitian mengenai hubungan asfiksia dengan risiko GPN, tampak bahwa kecenderungan terjadinya risiko GPN akibat asfiksia terutama pada neonatus dengan asfiksia berat. Asfiksia berat berpengaruh terhadap sel neuron maupun dalam membuka sawar darah otak. Pada penelitian ini penderita asfiksia berat dieksklusi, sehingga yang menjadi subyek adalah penderita dengan riwayat asfiksia sedang, dengan kadar BIS rata-rata lebih rendah.

Asidosis neonatal umumnya disebabkan hipoksia akibat asfiksia ataupun penyebab lain seperti : pneumonia, sindroma distress respirasi, aspirasi mekoneum, penyakit jantung kongenital, sepsis dan sebagainya. Hipoksia menyebabkan defisit suplai oksigen, yang selanjutnya menyebabkan glikolisis anaerob, penurunan ATP dan peningkatan pembentukan laktat sehingga menyebabkan asidosis.⁶⁵ Berdasarkan penelusuran pustaka, penulis belum mendapatkan penelitian-penelitian mengenai hubungan langsung antara asidosis dengan risiko GPN. Asidosis neonatal yang terjadi merupakan akibat dari terjadinya hipoksia.

Glukosa merupakan sumber energi utama selama masa janin. Neonatus dikatakan mengalami hipoglikemia bila kadar glukosa darah <45 mg/dL (2,6 mmol/L). Umumnya hipoglikemia terjadi pada neonatus berumur 1-2 jam. Hal ini disebabkan bayi tidak lagi mendapat glukosa dari ibu, sedangkan insulin plasma masih tinggi dengan kadar glukosa darah yang menurun.^{69,70} Hipoglikemia berat dan berlangsung lama dapat menimbulkan kematian, atau bila dapat bertahan hidup menimbulkan risiko GPN.⁶⁹ Hipoglikemia berat pada neonatus menurunkan aktivitas elektrik otak, merusak membran neuron dan meningkatkan produksi glutamat, yang selanjutnya menyebabkan nekrosis neuron.⁷¹

Boluyt dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara hipoglikemia neonatal dengan risiko GPN, khususnya yang tidak disertai faktor risiko lain.⁷² Brand melaporkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara hipoglikemia neonatal (glukosa serum $<2,2$ mmol/L/ <38 mg/dL) pada bayi aterm besar masa kehamilan, dengan risiko GPN khususnya perkembangan psikomotor saat usia 4 tahun.⁷³ Lucas melaporkan bahwa hipoglikemia neonatal (glukosa serum $<2,6$ mmol/L/ <45 mg/dL) mempunyai risiko GPN bila terjadi ≥ 5 kali pada hari yang berbeda selama bulan pertama kehidupannya.⁷⁴ Risiko GPN menjadi meningkat bila hipoglikemia disertai faktor risiko lain terutama prematuritas dan hipoksia iskemik. Pada penelitian ini hipoglikemia yang terjadi bukan merupakan risiko GPN, hal ini kemungkinan disebabkan : hipoglikemia yang terjadi bukan kategori hipoglikemia berat (glukosa serum 25-45 mg/dL / 1,1-2,6 mmol/L), tidak berlangsung lama sebab

penderita segera mendapatkan penanganan dan pemantauan kadar glukosa darah secara intensif ; disamping jumlah subyek hipoglikemia yang kecil.

Asfiksia, asidosis dan hipoglikemia perlu dikaji lebih dalam mengenai perannya dalam mempengaruhi terjadinya GPN karena secara teoritis dan berdasarkan data klinis serta hasil penelitian pada tikus, faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas SDO.^{6,9,18}

Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini adalah :

1. Tidak seluruh faktor yang dapat berpengaruh terhadap risiko GPN diteliti, sehingga apabila memasukkan variabel-variabel lain yang secara teoritis turut berpengaruh terhadap kejadian GPN maka besaran risiko yang diperoleh pada penelitian ini dapat berubah.
2. Pemantauan perkembangan yang dilakukan hanya sampai umur 9 bulan. Akan lebih baik bila dapat diikuti dengan waktu yang lebih panjang, setidaknya sampai umur 3 tahun pertama, dimana pada 3 tahun pertama tumbuh-kembang berlangsung dengan pesat dan menentukan masa depan anak kelak.²⁴
3. Belum tersedianya metode pemeriksaan untuk bilirubin indirek bebas yang lebih bersifat neurotoksik, yang lebih bermakna pengaruhnya terhadap kejadian GPN, dimana bilirubin indirek bebas ini dapat melewati sawar darah otak yang utuh.