

## BAB 6

### PEMBAHASAN

Penelitian kohort prospektif dari 40 subyek (metode *consecutive sampling*), didapatkan subyek laki-laki lebih besar dibanding perempuan, dengan proporsi 1,22:1. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada distribusi jenis kelamin ( $p=0,5$ ).

Dari beberapa literatur dikatakan bahwa proporsi kejadian Asfiksia Neonatorum berdasarkan jenis kelamin cukup bervariasi, namun tidak terdapat perbedaan yang mencolok.<sup>7,29,35</sup> Dari kesimpulan penelitian Miller SP. (2004) perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah ♂:♀ = 1,26:1 ( $p=0,2$ ).<sup>11</sup> Penelitian Robertson dan Finner (1993) mengenai Follow up jangka panjang bayi aterm dengan asfiksia perinatal mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan dalam jumlah antara laki-laki dan perempuan.<sup>43</sup> Namun penelitian *retrospective study* dengan *consecutive sampling* oleh Futrakul S. (2006) mengenai faktor resiko *Hypoxic-Ischemic Encephalopathy* pada bayi asfiksia dengan subyek sebanyak 84 dengan HIE (-) 62 subyek dan HIE (+) 22 subyek. Dari 22 subyek dengan HIE (+) didapatkan perbandingan laki-laki : perempuan adalah 18:4, dimana jenis kelamin laki-laki berpengaruh secara statistik terhadap timbulnya *Hypoxic-Ischemic Encephalopathy* (OR 4.8; 95%CI: 1.3-19.1).<sup>44</sup> Penelitian Futrakul S. ini memberikan argumen bahwa jenis kelamin laki-laki sangat rentan terhadap resiko yang mengancam untuk terjadinya sepsis, hiperresponsivitas bronchial, atopi, dan kematian oleh karena *respiratory distress syndrome* (RDS).<sup>44</sup> Menurut

Norman Geschwind yang dikutip dari Hartono B menyatakan bahwa perkembangan belahan otak dipengaruhi oleh seksual (testosteron), tetapi belum ada bukti nyata mengenai hal ini.<sup>2</sup> Sedangkan peneliti sampai saat ini belum menemukan kepustakaan yang menjelaskan hubungan antara kejadian *Hypoxic-Ischemic Encephalopathy* dengan jenis kelamin dimana insiden pada laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan.

Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada distribusi cara persalinan antara bayi pada kelompok Asfiksia Neonatorum dengan Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum ( $p=0,01$ ) pada tabel 2. Pada penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya dimana persalinan dengan tindakan (ekstraksi vakum) akan mempengaruhi *outcome* bayi berupa Ensefalopati Neonatal (OR 5.4; 95%CI: 1.1-26.8)<sup>44</sup>, penelitian Matthew E (2000) di Kathmandu, Nepal persalinan dengan tindakan (ekstraksi vakum) merupakan faktor resiko timbulnya Ensefalopati Neonatal (OR 7.93; 95%CI: 3.02-20.78).<sup>45</sup> Penelitian - penelitian tersebut diatas tidak menyebutkan/menjelaskan indikasi dilakukannya persalinan tindakan, namun hanya menyebutkan jenis persalinan tindakan (bedah sesar, ekstraksi cunam, dan ekstraksi vakum).

Sedangkan pada penelitian ini persalinan tindakan (ekstraksi vakum) tidak berpengaruh terhadap terjadinya Ensefalopati Neonatal maupun timbulnya gangguan perkembangan neurologis dalam pemantauan sampai umur 6 bulan ( $p=0,2$ ) tabel 6. Hal ini disebabkan karena persalinan tindakan (ekstraksi vakum) pada penelitian ini hanya berdasarkan indikasi faktor ibu yaitu untuk memperpendek kala II oleh karena penyakit ibu atau persalinan lama dengan kala

II yang memanjang. Selain itu peneliti juga sudah melakukan kriteria eksklusi dimana jika didapatkan perdarahan intra kranial akibat dari trauma persalinan maka subyek tidak diikutkan dalam penelitian.

Gilstrap L.C (1995) dalam *Operative delivery by vacuum* mengindikasikan bahwa ekstraksi vakum hanya indikasi faktor ibu yaitu untuk memperpendek kala II ( penyakit jantung kompensata , penyakit paru fibrotik), sedangkan indikasi untuk *faktor gawat janin masih kontroversi*. Komplikasi yang mungkin timbul akibat ekstraksi vakum adalah ekskoriasi kulit kepala, sefal hematoma, subgaleal hematoma, dan nekrosis kulit kepala.<sup>46</sup> Kepustakaan lain mengatakan bahwa persalinan tindakan dengan ekstraksi vakum jika dilakukan sesuai indikasi dan dengan tehnik yang benar akan mencegah timbulnya jejas pasca persalinan.<sup>47</sup>

Pada *follow-up* dengan pemeriksaan BINS umur 3,4,5,6 bulan dari 40 subyek penelitian dijumpai 7 bayi yang mendapat skor rendah dan sedang terdiri atas 1 bayi pada kelompok Asfiksia Neonatorum dengan BINS skor sedang saat umur 6 bulan dan 6 bayi pada kelompok Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum dimana 2 bayi dengan skor rendah saat umur 3 bulan dan 4 bayi dengan skor sedang masing-masing 1 bayi umur 4 bulan, dan 5 bulan dan 2 bayi umur 6 bulan. Hal ini sesuai dengan timbulnya gangguan perkembangan neurologis yang di tunjukkan pada gambar 4.

Dari 7 bayi yang menderita gangguan perkembangan neurologis terdiri atas 1 bayi pada kelompok Asfiksia Neonatorum dan 6 bayi pada kelompok Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum. Bayi dengan Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum mempunyai risiko untuk menderita

gangguan perkembangan neurologis 8,1 X lebih besar dibanding bayi yang menderita Asfiksia Neonatorum saja tanpa Ensefalopati Neonatal. Risiko relatif (RR) = 8,1 (95%CI=0,9 s/d 75,5). Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, dimana penelitian kohort berbasis populasi oleh Moster D (2002) dengan jumlah subyek 214 membuktikan bahwa anak dengan Skor Apgar rendah (Skor Apgar  $\leq$  3 menit ke 5) dan diikuti tanda ensefalopati neonatal (kejang neonatal, gangguan menetek dengan atau tanpa kebutuhan akan pemberian makan intravena atau melalui selang, dan kebutuhan akan terapi ventilator) memiliki peningkatan risiko menderita gangguan perkembangan neurologis dan kesulitan belajar (OR= 12.8, 95%CI=2.6 s/d 63.2). Sedangkan anak dengan skor Apgar rendah (Skor Apgar  $\leq$  3 menit ke 5), namun tanpa diikuti gejala-gejala Ensefalopati Neonatal (kejang neonatal, gangguan menetek dengan atau tanpa kebutuhan akan pemberian makan intravena atau melalui selang, dan kebutuhan akan terapi ventilator), hampir tidak mengalami peningkatan resiko untuk menderita gangguan perkembangan neurologis dan kesulitan belajar.<sup>6</sup> Penelitian Ellis M. tahun 1999 (102 subyek) bayi-bayi yang mengalami Ensefalopati Neonatal ( grade sedang dan berat) di Kathmandu, Nepal di *follow up* sampai 1 tahun memiliki peningkatan risiko menderita gangguan neurologis. Resiko relatif (RR)=32.1, 95%CI=7.9–131).<sup>10</sup> Pada penelitian Ellis M. ini subyek dengan HIE grade sedang dan berat (II&III) sehingga resiko untuk menderita gangguan perkembangan neurologis lebih tinggi dibanding dengan penelitian kami yang hanya mengambil subyek HIE grade sedang (II). Hal ini menunjukkan bahwa

semakin berat gradasi Ensefalopati Neonatal maka risiko untuk timbulnya gangguan perkembangan neurologis semakin besar.

Tidak ada satupun test yang spesifik untuk menyingkirkan atau menegakkan diagnosis ensefalopati hipoksik iskemik. Semua pemeriksaan dikerjakan untuk mengetahui beratnya cedera otak yang terjadi dan memonitor fungsi dari organ sistemik lainnya.<sup>39</sup> Oleh karena keterbatasan penelitian, peneliti hanya menggunakan diagnosis Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum dengan kriteria Sarnat dan Sarnat pada subyek penelitian dengan kriteria *HIE grade II* saja (Letargi/mengantuk, hipotoni ringan, reflek menghisap lemah/tidak ada, reflek moro lemah, pupil miosis, kejang fokal/multifokal).

Selama evaluasi 6 bulan dengan pemeriksaan BINS saat umur 3,4,5,6 bulan di dapatkan bayi dengan Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum yang mengalami gangguan perkembangan neurologis sebesar 30%. Pada penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya dimana didapatkan bayi dengan Ensefalopati Neonatal (gradasi sedang sampai berat) mengalami gangguan neurologis berkisar 20%<sup>10</sup>, 32%<sup>11</sup>, 39%<sup>12</sup>, 51%.<sup>13</sup>

*Outcome* bayi dengan *Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (HIE) grade II* dalam penelitian Robertson dan Finner (1993) didapatkan 80% normal, 15% mengalami gangguan perkembangan neurologis, dan 5% meninggal, sedangkan yang *HIE grade III* didapatkan 82% meninggal, dan 18% menderita gangguan perkembangan neurologis, sedangkan *HIE grade I* tidak mengalami gangguan perkembangan neurologis (normal).<sup>43</sup>

Penelitian Begum HA. (2006) dengan jumlah subyek penelitian 30 tentang *outcome* jangka panjang bayi lahir dengan Asfiksia berat dengan komplikasi distres respirasi (38%), neonatal konvulsi (35%), dan pemanjangan perawatan (24%) yang di *follow up* selama 2 tahun dengan hasil perkembangan normal 12 (40%) kasus, 7 (23.33%) gangguan neurologis ringan, 6 (20%) sedang & 5 (16.6%) gangguan perkembangan neurologis berat. Dari yang menderita gangguan perkembangan neurologis 61% subyek dengan variasi kejang selama pengamatan, dan menarik kesimpulan bahwa persalinan bayi asfiksia dengan komplikasi kejang merupakan prediktor buruknya *outcome*.<sup>48</sup>

Penelitian Carli G (2004) 42 subyek *HIE grade II (Sarnat stage II)* yang di *follow up* 12 bulan didapatkan 52% normal, 36% dengan gangguan perkembangan neurologis, 12% meninggal. Lama pemberian anti konvulsan dan lama perawatan Rumah Sakit berhubungan dengan *outcome* yang kurang baik.<sup>49</sup>

Dixon G, dkk (2002) dengan *case control study* 276 subyek penelitian bayi dengan ensefalopati neonatal (gradasi sedang dan berat) dalam *follow up* jangka panjang dengan metode Griffiths Mental Development Scales untuk menilai status perkembangan. Hasil yang didapatkan sebanyak 39 % mengalami gangguan perkembangan berat, dimana 62% adalah subyek dengan ensefalopati neonatal derajat berat. Hal lain yang perlu menjadi perhatian adalah subyek dengan riwayat kejang mempunyai resiko menderita *Cerebral palsy* lebih besar dibanding yang tanpa riwayat kejang.<sup>12</sup>

Beratnya derajat ensefalopati neonatal dapat digunakan sebagai prediktor *outcome* perkembangan neurologis. Sistem gradasi dari Sarnat sangat membantu

dalam penentuan beratnya ensefalopati neonatal dan prediktor prognosis selanjutnya. Anak dengan riwayat ensefalopati neonatal gradasi ringan bisa menderita gangguan perkembangan neurologis ringan pada usia prasekolah. Hal ini sangat kontras dengan ensefalopati neonatal gradasi berat di mana akan selalu meninggal atau menderita gangguan perkembangan neurologis berat berupa Cerebral Palsy, Retardasi mental, Epilepsi dan beberapa kasus terjadi gangguan pendengaran maupun gangguan penglihatan. Dari yang mengalami CP berat dengan MRI didapatkan abnormalitas pada *deep grey nuclei* dan *perirolandic cortex*, sedangkan CP ringan pada MRI didapatkan abnormalitas pada *watersheed areas*. Sedangkan anak dengan ensefalopati neonatal sedang akan menderita gangguan perkembangan neurologis yang bervariasi.<sup>50</sup>

Pada penelitian kami bayi dengan ensefalopati neonatal (*HIE stage II*) akibat asfiksia neonatorum (Bayi tidak bernapas atau napas *gaspings*, Denyut jantung < 100X/menit, Kulit sianosis, resusitasi (VTP), Apgar Skor menit pertama  $\leq 3$ ) didapatkan gangguan perkembangan neurologis sebesar 30% selama pengamatan 6 bulan. Penelitian kami memiliki prosentse kejadian gangguan perkembangan neurologis yang lebih rendah dibanding penelitian-penelitian sebelumnya, kemungkinan oleh karena kami (peneliti) memakai kriteria apgar Skor  $\leq 3$  menit pertama sedangkan penelitian lain memakai Apgar Skor menit kelima. Kemungkinan lain adalah peneliti hanya mengambil subyek *HIE grade II* sedang penelitian-penelitian lain dengan rata-rata dengan subyek *HIE grade II dan III*. Oleh karena itu diperlukan evaluasi jangka panjang sampai usia prasekolah untuk mengetahui adanya gangguan perkembangan neurologis yang lebih akurat.

Oleh karena selama periode kritis otak, plastisitas otak sangat berpengaruh secara positif untuk perkembangan otak baik dari pengalaman yang didapat maupun adanya stimulasi.

Hasil *survival analysis* menunjukkan *mean survival time* kejadian gangguan perkembangan neurologis pada kelompok Asfiksia Neonatorum adalah 6 bulan sedangkan pada kelompok Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum adalah 5,6 bulan (uji log-rank,  $p=0,04$ ).

Hal ini dapat dijelaskan berdasarkan beratnya hipoksia yang digambarkan dalam gradasi *HIE* dengan akibat lanjut terjadi cerebral edema yang berkembang dalam 24 jam dan menyebabkan depresi batang otak. Selama fase tersebut, sering timbul kejang yang dapat memberat dan bersifat refrakter. Mekanisme kerusakan tingkat seluler pada neonatus yang mengalami asfiksia sekarang masih dalam penelitian. Teori yang dianut kematian sel otak melalui proses apoptotik dan nekrosis, tergantung perjalanan prosesnya akut atau kronis, lokasi, dan stadium perkembangan perikambium otak yang cedera.<sup>38,39</sup> Dampak kerusakan sel otak 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 disebabkan faktor internal atau eksternal termasuk akibat Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum. Penyesuaian dapat berupa perubahan susunan anatomi (kemampuan sinaps untuk regenerasi akson atau memperluas permukaan dendrit), kemampuan neurokimia (peningkatan sintesa neurotransmitter atau peningkatan



kepekaan sinaps ), atau perubahan metabolik ( peningkatan glukosa, oksigen ) pada sel-sel neuron.<sup>21,22,51</sup>

Selain itu struktur dan fungsi otak anak tidak hanya dipengaruhi oleh faktor genetik saja tetapi juga oleh pengalaman yang dilaluinya. Pada saat faktor genetik membuat program tipe tertentu untuk menentukan hubungan-hubungan sel saraf, faktor pengalaman juga membuat program dan membuat program ulangan. Pemahaman yang terbaru mengenai perkembangan otak menunjukkan bahwa otak manusia bersifat lentur seperti plastik dan dapat dibentuk dalam perkembangannya dan dipelihara oleh sinaps yang pembentukannya berdasarkan kebutuhan dan tidak dibatasi oleh hal-hal sebelumnya. Perkembangan dan eliminasi sinaps di otak tergantung dari pengalaman seseorang. Pengalaman merupakan aktivitas stimulasi pada regio tertentu di otak yang akan memfasilitasi perkembangan sinaps di regio tersebut, jadi dapat dikatakan sinaps akan terbentuk berdasarkan kebutuhan. Pada saat sebelum lahir, terjadi pembentukan neuron yang terjadi secara berkelanjutan dan spontan pada otak yang masih imatur, aktivitas neuron dikatakan akan menstimulasi pembentukan sinaps. Hal tersebut menekankan bahwa aktivitas neuron secara spontan akan mendukung pembentukan sinaps yang proporsional dan dikontrol oleh faktor genetik, memastikan bahwa jumlah sinaps yang memadai sudah terbentuk selama kehamilan dan pada masa dini kehidupan dimana pada saat itu belum banyak terpapar oleh stimulus eksternal.<sup>21,22</sup>

Otak adalah organ yang adaptif, dimana organisasi fisiknya akan meningkat dengan stimulasi lingkungan. Pembelajaran merupakan proses dimana

otak manusia akan menunjukkan respon yang adaptif terhadap stimulus lingkungan. Isolasi terhadap lingkungan yang dikerjakan sejak usia dini mempunyai dampak yang sangat buruk dalam perkembangan otak anak. Dalam perkembangan sinaps, stimulasi eksternal akan menentukan macam sinaps yang akan menetap dan tidak akan tereliminasi pada usia 3 tahun.<sup>22</sup>

Pada binatang telah dibuktikan bahwa latihan meningkatkan jumlah neuron-neuron baru. Neurotrophins memperantarai efek ini. Latihan meningkatkan kadar BDNF hippocampus dan BDNF mempromosikan survival neuron yang baru berdiferensiasi. Latihan juga meningkatkan uptake otak terhadap sirkulasi IGF-1, faktor yang mempromosikan diferensiasi neuronal dari sel-sel progenitor dan meningkatkan ekspresi gen BDNF hippocampal. Selain itu, juga meningkatkan uptake *Fibroblast growth factor* (FGF-2) yang menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel hippocampal dan ada peningkatan astrosit hippocampal setelah latihan. Maka latihan akan mengaktifkan sejumlah faktor yang bermuara pada neurogenesis.<sup>21,22</sup>

Pada penelitian ini awitan kejang < 12 jam berpengaruh terhadap gangguan perkembangan neurologis dibanding dengan yang tidak kejang maupun yang awitan kejangnya > 12 jam ( $p=0,02$ ).

Kejang dapat terjadi karena kelainan Susunan Syaraf Pusat (SSP), hal ini dapat timbul primer karena proses intrakranial (meningitis, *cerebrovascular accident*, *ensefalitis*, *intrakranial hemorrhage*, tumor) atau sekunder karena masalah sistemik atau metabolik (misalnya iskemik-hipoksik-hipokalsemia, hipoglikemia, hiponatremia). Etiologi atau penyebab kejang dapat digolongkan

dalam : Hypoxic *Ischemic Encephalopathy* (HIE), perdarahan Intrakranial, metabolik, infeksi, gangguan perkembangan di otak, kejang yang berhubungan dengan obat. Untuk menyingkirkan kejang oleh karena gangguan elektrolit dan hypoglikemia peneliti sudah melakukan kriteria eksklusi sebagai faktor perancu. Sedangkan kejang oleh karena *Inborn errors of metabolism*, infeksi intra kranial dan *drug withdrawal* biasanya kejang muncul pada hari ke3.<sup>52</sup>

Dari kesimpulan penelitian sebelumnya oleh Miller SP. (2004) dalam pengamatan 30 bulan bayi pasca Ensefalopati Neonatal, kejang hari pertama berpengaruh terhadap gangguan perkembangan neurologis dengan sensitivitas 72% dan spesifitas 94%, prediksi positif 84% dan prediksi negatif 88%.<sup>11</sup> Ekert dalam penelitiannya melaporkan bahwa kejang yang timbul 4 jam setelah lahir mempunyai *outcome* yang buruk.<sup>53</sup> Hal ini menunjukkan bahwa semakin dini awitan kejang maka semakin berat derajat hipoksianya.<sup>39,49</sup>

Hasil analisis menunjukkan bahwa bayi dengan lama kejang > 30 menit lebih banyak yang menderita gangguan perkembangan neurologis dibanding dengan bayi yang tidak kejang maupun dengan bayi dengan kejang < 30 menit. Penelitian lain berupa suatu analisis multivariat faktor-faktor yang berhubungan dengan outcome dari kejang neonatus oleh Mellits ED (1981) dimana Kejang neonatus, Skor Apgar rendah, kejang >30 menit, awitan kejang < 12 jam merupakan prediktor terbaik untuk menentukan adanya gangguan perkembangan neurologis. Sedangkan kejang neonatus lebih baik daripada Skor Apgar rendah sebagai prediktor untuk *outcome* gangguan perkembangan neurologis lebih lanjut.<sup>54</sup>

Sekitar 50% bayi baru lahir yang mengalami kejang akibat hipoksik-iskemik dapat tumbuh dengan normal. Kejang awitan dini biasanya dihubungkan dengan angka kesakitan dan kematian yang tinggi. Semakin lama kejang berlangsung semakin tinggi risiko kelainan neurologik lanjut (misalnya palse serebral dan retardasi mental).<sup>52</sup>

Pada saat terjadi kejang mula-mula terjadi hipoksia ringan, timbul detak jantung yang meningkat, meningkatkan tekanan darah yang ringan untuk memelihara perfusi pada otak, meningkatkan tekanan vena sentral, dan curah jantung. Bila berlanjut terjadi hipoksia yang berat, dan asidosis, timbul detak jantung yang menurun, curah jantung yang menurun, dan menurunnya tekanan darah sebagai akibat gagalnya fosforilasi oksidasi dan menurunnya cadangan energi. Selama hipoksia timbul produksi metabolik anaerob, yaitu asam laktat. Selama perfusinya jelek, maka asam laktat tertimbun dalam jaringan lokal. Hipoksia akan mengganggu metabolisme oksidatif serebral sehingga asam laktat meningkat dan pH menurun, dan akibatnya menyebabkan proses glikolisis anaerobik tidak efektif dan produksi ATP berkurang. Jaringan otak yang mengalami hipoksia akan meningkatkan penggunaan glukosa. Adanya asidosis yang disertai dengan menurunnya glikolisis, hilangnya autoregulasi serebrovaskuler, dan menurunnya fungsi jantung, menyebabkan iskemia dan menurunnya distribusi glukosa pada setiap jaringan. Cadangan glukosa menjadi berkurang, cadangan energi berkurang, dan timbunan asam laktat meningkat. Selama hipoksia berkepanjangan, curah jantung menurun, aliran darah otak menurun, dan adanya kombinasi proses hipoksik-iskemik menyebabkan

kegagalan sekunder dari oksidasi fosforisasi dan produksi ATP menurun. Pada sistem kardiovaskuler akan terjadi cerebral blood flow (CBF) yang meningkat dan jika berlangsung lama ( $> 30$  menit) akan menyebabkan : hipotensi, autoregulasi rusak, CBF turun, cerebral perfusion pressure (CPP) turun. Akibat lebih lanjut akan terjadi peningkatan asam laktat, udem serebri, glutamat ekstrasel turun, sintesa makromolekul dan lipid turun yang pada akhirnya terjadi kematian sel-sel otak.<sup>29, 35,36,37</sup>

Hasil pemeriksaan lingkaran kepala selama pengamatan sampai dengan umur 6 bulan didapatkan seluruh bayi adalah mesosefal ( $-2SD - 2SD$ ) berdasar umur dan jenis kelamin (grafik lingkaran kepala menurut Nellhaus), tidak dijumpai bayi dengan mikrosefal ( $<-2SD$ ) maupun makrosefal ( $>2SD$ ). Makrosefal bisa terjadi oleh karena perdarahan maupun anoksia otak sebelum atau sesudah lahir dapat menyebabkan fibrosis leptomeningen terutama didaerah basal otak, selain penyumbatan yang terjadi akibat organisasi dari darah itu sendiri.<sup>17</sup>

Salah satu prediktor untuk mengetahui adanya gangguan perkembangan neurologis akibat asfiksia perinatal adalah adanya mikrosefali pada 3 bulan pertama setelah lahir.<sup>39</sup> Penelitian Cordes I (1994) tentang prediksi awal perkembangan mikrosefal setelah *Hypoxic-Ischemic Encephalopathy* pada 54 bayi aterm yang diukur lingkaran kepala (Nellhaus dan NCHS) umur 4,8 dan 18 bulan menyimpulkan bahwa menurunnya rasio lingkaran kepala yang didapatkan pada waktu lahir dibandingkan dengan usia 4 bulan dibagi rerata lingkaran kepala pada usianya kali 100%, jika  $> 3,1\%$  merupakan cara untuk memprediksi timbulnya mikrosefali sebelum usia 18 bulan (sensitivity 90%,

specificity 85%).<sup>55</sup> Mikrocefali adalah tidak tumbuhnya atau gangguan pertumbuhan jaringan otak dengan manifestasi retardasi dimana ukuran lingkaran kepala kurang dari 2 deviasi standar nilai baku yang sesuai dengan usia, jenis kelamin dan rasnya walaupun bentuknya masih normal. Etiologi mikrocefali adalah genetik dan didapat dimana salah satu etiologi didapat adalah adanya anoksia otak (*Hypoxic-Ischemic Encephalopathy*).<sup>56</sup> Pada penelitian ini tidak didapatkan mikrocefal kemungkinan karena pengamatan hanya sampai 6 bulan, dan peneliti tidak menilai rasio penurunan lingkaran kepala sehingga tidak diketahui penurunannya walaupun masih dalam rentang mesosefal. Salah satu literatur mengatakan bahwa timbulnya mikrocefal adalah 6 bulan setelah lahir.<sup>57</sup>

Pada penelitian ini perhitungan dengan metode *Z-Score* status gizi kurang (-2 SD sampai -3 SD) lebih banyak yang menderita gangguan perkembangan neurologis dibanding dengan bayi dengan status gizi baik ( $p=0,002$ ). Penelitian Mizuno K. (2005), 65 bayi dengan riwayat asfiksia diukur kemampuan menerima makanan dan di nilai outcome perkembangan neurologisnya saat umur 18 bulan dengan metode *Bayley Scales of Infant Development – II (BSID-II)*, didapatkan gangguan perkembangan neurologis berat 15, sedang 9, ringan 11, dan normal 30. Kesimpulan adalah semakin kecil kemampuan menerima makanan maka semakin buruk gangguan perkembangan neurologis dan semakin kecil kemampuan menerima makanan dapat digunakan sebagai prediktor beratnya gangguan perkembangan neurologis. ( $p \leq 0,001$ ).<sup>58</sup> Gizi sangat berperan pada periode kritis pertumbuhan otak yaitu pada triwulan terakhir kehamilan sampai dengan 3 tahun pertama kehidupan, merupakan masa yang sangat penting. Masa itu disebut juga

sebagai *windows of opportunity*, yang berdampak buruk kalau tidak diperhatikan, tetapi berdampak baik kalau pada masa tersebut dimanfaatkan dengan sebaik-baiknya.<sup>59</sup> Kepustakaan lain mengatakan bahwa kekurangan gizi dapat menyebabkan keterlambatan karena kelemahan otot dan kekurangan tenaga untuk melakukan aktivitas.<sup>17</sup>

Pada keadaan kurang gizi selama periode kritis perkembangan otak menyebabkan penurunan jumlah sel-sel otak yang akan mengganggu pertumbuhan otak sehingga berpengaruh terhadap ukuran lingkaran kepala. Pada keadaan ini selain terdapat gangguan pertumbuhan otak juga terjadi perubahan struktural dan biokimia otak.<sup>60</sup> Kurang gizi dapat menyebabkan penurunan sebanyak 20-30% sel-sel otak dan 15-25% jumlah plasmogen (zat lemak yang penting untuk myelin) pada substansia alba otak.<sup>61</sup>

Gizi yang terdiri dari berbagai komponen primer termasuk didalamnya protein dengan kandungan asam aminonya, baik yang esensial maupun non-esensial, sumber kalori berupa karbohidrat ataupun lemak, vitamin, dan mineral merupakan salah satu faktor utama yang berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan otak. Zat gizi yang dibutuhkan harus tersedia secara tepat baik kualitas maupun kuantitasnya. Kekurangan gizi pada masa tumbuh-kembang ini dapat menimbulkan kelainan yang bersifat ireversibel, artinya tidak dapat diperbaiki lagi setelah masa kritis tersebut teratasi. Lipida merupakan komponen utama penyusun otak yang terdiri dari kolesterol dan fosfolipid yang kaya asam lemak rantai panjang. Asam lemak rantai panjang yang paling banyak didapatkan dalam fosfolipid otak adalah *Arachidonic Acid (AA)* dan *Docosahexaenoic Acid (DHA)*.

Enampuluh persen struktur otak terdiri dari lipida. Pada periode tumbuh-kembang otak, kandungan AA dan DHA meningkat pada membran sel saraf. Dengan adanya fakta ini diduga AA dan DHA berperan penting dalam proses tumbuh-kembang otak, terutama pada saat otak tumbuh dengan cepat, yaitu pada trimester ketiga kehamilan hingga usia 2-3 tahun.<sup>62</sup>

Peneliti berpendapat bahwa adanya gangguan perkembangan neurologis pada bayi dengan ensefalopati neonatal akibat asfiksia neonatorum akan memperburuk status gizinya dan status gizi yang semakin jelek akan memperberat gangguan perkembangan neurologis.

#### **Keterbatasan Penelitian**

1. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan MRI maupun CT-Scan kepala, sehingga tidak mendapatkan gambaran kelainan anatomis pada otak
2. Monitor EEG selama perawatan tidak dilakukan sehingga tidak mengetahui sampai berapa lama kejang berlangsung. Hal ini sangat berpengaruh terhadap *Outcome*.
3. Pada penelitian ini hanya mencakup Ensefalopati Neonatal derajat sedang (*HIE Stage II*) saja, sehingga peneliti tidak mengetahui gambaran secara lengkap pengaruh ensefalopati neonatal akibat asfiksia neonatorum terhadap gangguan perkembangan neurologis di Rumah Sakit dr. Kariadi Semarang.