

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Hiperbilirubinemia pada neonatus**

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

Neonatal hiperbilirubinemia adalah keadaan dimana kadar bilirubin total > 5 mg/dl (86 $\mu$ mol/L).<sup>1,12</sup> Hiperbilirubinemia tampak secara klinis sebagai ikterus. Ikterus neonatorum adalah keadaan klinis pada bayi yang ditandai oleh pewarnaan ikterus pada kulit dan sklera akibat akumulasi bilirubin tak terkonjugasi yang berlebih. Secara klinis ikterus mulai tampak pada bayi baru lahir bila kadar bilirubin darah 5-7 mg/dl, bila kurang dari itu maka tidak akan tampak secara klinis. Peningkatan serum bilirubin dapat bersifat fisiologis atau patologis. Patologis apabila kenaikannya terjadi pada 24 jam pertama setelah kelahiran, dengan kadar BTS lebih 12,9 mg/dl untuk bayi cukup bulan yang diberi susu botol dan 15 mg/dl untuk bayi yang diberi ASI atau peningkatannya lebih 5 mg/dl per hari.<sup>9,12</sup> Hiperbilirubinemia dikatakan patologis bila kadar BTS lebih 17 mg/dl pada bayi cukup bulan.<sup>9,20</sup> Ikterus disebut patologis bila menetap pada bayi cukup bulan lebih 1 minggu atau pada bayi kurang bulan lebih 2 minggu.<sup>9</sup>

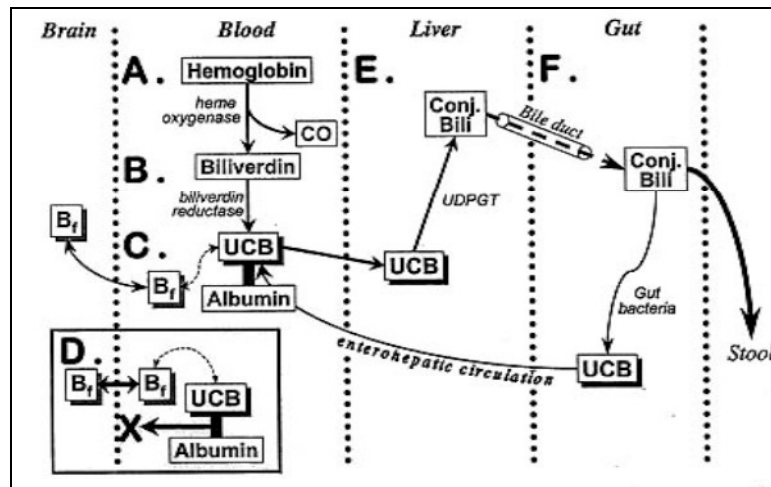
##### **2.1.2. Metabolisme bilirubin**

Bilirubin merupakan produk cincin porfirin hemoglobin eritrosit, yang merupakan zat yang larut dalam lemak dan tidak larut dalam air, suatu zat

antioksidan pada kadar rendah, namun bersifat toksik (neurotoksik) pada kadar tinggi.<sup>9,21,22</sup>

Bilirubin dibentuk dari hemoglobin (gambar 1), sekitar 75%-nya dari hemolisis dan 25% dari eritropoiesis yang inefektif. Hemoglobin pertama-tama diubah menjadi biliverdin (gambar 1A) melalui sebuah reaksi yang tergantung adenosin trifosfatase yang dikatalisis oleh heme-oksigenase, yang menghasilkan sebuah molekul karbon dioksida untuk setiap molekul biliverdin.<sup>22,23</sup>

Biliverdin dikatalisis oleh biliverdin reduktase menjadi bilirubin indirek (gambar 1B), sebuah antioksidan alami pada kadar rendah, namun menjadi toksik (neurotoksik) pada kadar tinggi. Bilirubin indirek (gambar 1C) bersifat nonpolar, tidak larut dalam air dan terikat albumin serum. 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 otak. Bilirubin indirek bebas mudah melewati SDO (gambar 1D), sedangkan bilirubin indirek yang terikat pada albumin tak dapat memasuki otak kecuali bila ada gangguan pada SDO. Pada kondisi toksik, bilirubin indirek bebaslah ( $B_f$ ) yang terdapat dalam otak, bukan bilirubin indirek yang terikat albumin. Metode untuk mengukur bilirubin indirek bebas sejauh ini belum tersedia di sebagian besar rumah sakit.<sup>22-24</sup>



Gambar 1. Sintesis dan metabolisme bilirubin<sup>22</sup>

Dikutip dari: Shapiro SM<sup>22</sup>

Bilirubin indirek diambil oleh sel-sel hepar (gambar 1E), dikonjugasi dengan glukoronida oleh UDPGT (*UDP-glucoronyltransferase*) menjadi bilirubin direk (*conjugated*) yang larut dalam air dan diekskresikan pada empedu. Bilirubin direk tidak bersifat toksik (neurotoksik), namun terikat pada albumin dan berkompetisi dengan bilirubin indirek untuk berikatan dengan albumin. Bilirubin direk kemudian dieliminasi dalam feses (gambar 1F), disamping sebagian dipecah dalam usus oleh bakteri menjadi bilirubin indirek, yang kemudian direabsorbsi kembali ke dalam aliran darah, hal ini disebut sebagai sirkulasi enterohepatik.<sup>9,22,25</sup>

### 2.1.3. Patofisiologi hiperbilirubinemia

Bayi khususnya bayi preterm, memiliki angka produksi bilirubin yang lebih tinggi daripada orang dewasa, karena umur hidup eritrosit yang lebih singkat dan *turnover*/pergantian yang lebih tinggi. Bilirubin indirek pada neonatus tidak

dapat langsung diekskresikan serta kemampuan untuk mengkonjugasi bilirubin masih terbatas. Keterbatasan inilah yang mengakibatkan terjadinya ikterus fisiologis. Konsentrasi bilirubin puncak pada neonatus aterm adalah 5–6 mg/ dL (86–103  $\mu\text{mol/ L}$ ). Ikterus fisiologis yang memberat terjadi pada kadar bilirubin diatas ambang ini (7–17 mg/ dL; 104–291  $\mu\text{mol/ L}$ ). Konsentrasi bilirubin serum yang >17 mg/ dL pada bayi aterm tidak lagi dianggap fisiologis, dan biasanya dapat ditemukan penyebab ikterus patologis pada bayi tersebut.<sup>10,15,21,26</sup>

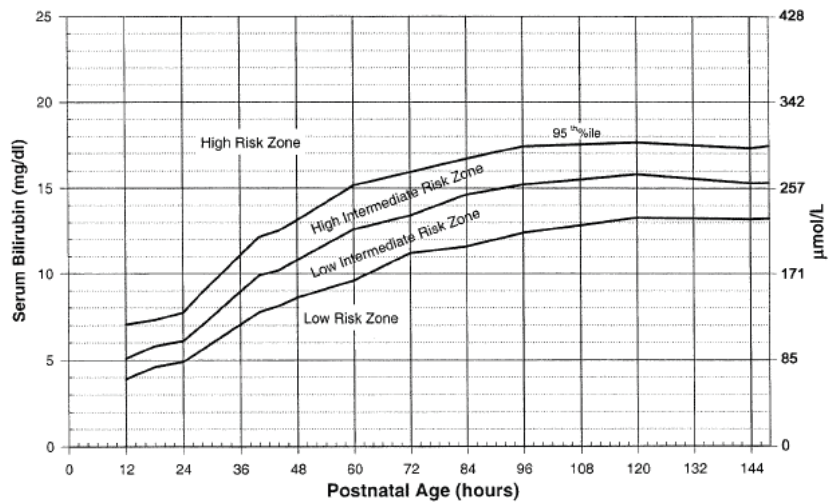
Peningkatan kadar bilirubin pada bayi baru lahir disebabkan oleh penambahan beban bilirubin pada sel hepar yang berlebihan, terbatasnya kemampuan untuk mengekskresikan, yang terjadi karena meningkatnya penghancuran eritrosit, polisitemia, memendeknya umur eritrosit janin/bayi, meningkatnya bilirubin dari sumber lain atau terdapatnya peningkatan sirkulasi enterohepatik.<sup>10,15,21</sup>

Faktor - faktor risiko terjadinya hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir tampak pada tabel berikut ini :

Tabel 2. Faktor risiko hiperbilirubinemia pada neonatus

<b>Faktor risiko hiperbilirubinemia pada neonatus</b>	
<b>Faktor maternal</b>	<b>Faktor neonatal</b>
Inkompatibilitas golongan darah	Trauma lahir
ASI ( breastfeeding )	Obat-obatan (eritromisin, kloramfenikol )
Obat-obatan ( diazepam,oxitocin )	Turunnya berat badan berlebihan
Etnis / suku : Asia	Infeksi TORCH
Penyakit ibu : diabetes gestasional	Pemberian makan yang jarang ( <i>infrequent feeding</i> )
	Prematuritas
	Polisitemia

Sumber : Porter ML, Dennis BL.<sup>9</sup>



Gambar 2: Normogram risiko pada bayi dengan usia kehamilan di atas 36 minggu atau lebih dengan berat lahir lebih dari 2000 gram atau usia kehamilan 35 minggu atau lebih dan berat lahir lebih dari 2500 gram berdasarkan nilai bilirubin serum.

Sumber: Subcommittee on Hyperbilirubinemia.<sup>27</sup>

Hiperbilirubinemia pada bayi didominasi oleh peningkatan kadar bilirubin indirek. Penyebab hiperbilirubinemia pada kelompok ini antara lain:<sup>9,12,26</sup>

1. Proses fisiologis<sup>9,12,26</sup>

Peningkatan kadar BIS selama minggu pertama kehidupan pada semua bayi baru lahir, terutama bayi prematur, biasanya pada hari ketiga, dan akan menurun secara spontan. Keadaan ini disebabkan karena :

- a. Beban bilirubin (*bilirubin load*) yang meningkat. Pada bayi baru lahir didapatkan: (1) volume sel darah merah tinggi sebagai kompensasi tekanan partial oksigen yang rendah, (2) umur sel darah merah pendek dan (3) peningkatan resirkulasi enterohepatal dari bilirubin

- b. Kurangnya *uptake* hati sebagai dampak penurunan konsentrasi protein pengikat bilirubin (seperti ligandin)
  - c. Kurangnya konjugasi karena masih rendahnya aktivitas glukoronil transferase pada bayi baru lahir
2. Peningkatan produksi <sup>9,12,26</sup>
- Peningkatan pemecahan sel darah merah (hemolisis) yang berlebihan menyebabkan meningkatnya jumlah heme yang dilepaskan, sehingga kadar bilirubin meningkat terutama bilirubin indirek. Hemolisis dapat disebabkan oleh:
- <sup>9,12,26,28</sup>
- a. Inkompatibilitas golongan darah : Rhesus, ABO, dll
  - b. Defek biokimia (enzim) sel darah merah, antara lain : defisiensi G6PD, defisiensi *Pyruvat Kinase*, defisiensi *Hexokinase*
  - c. Abnormalitas struktur (membran) sel darah merah, antara lain : Sferositosis herediter, eliptositosis herediter, piknositosis infantil
  - d. Infeksi, antara lain : bakteri, virus, dan protozoa
3. Kelainan ambilan (*uptake*) oleh hati <sup>9,12,26</sup>
4. Defek/kegagalan konjugasi <sup>9,12,26</sup>
- a. defisiensi kongenital enzim glukoronil transferase (misalnya pada penyakit sindroma Crigler-Najjar dan sindroma Gilbert)
  - b. Inhibisi enzim glukoronil transferase (misalnya karena pengaruh obat dan sindroma Lucey-Driscoll)

5. Sekuestrasi sel darah merah, seperti: sefalhematom, perdarahan intrakranial, dan perdarahan saluran cerna, akan menyebabkan peningkatan hemolisis dan membebani jalur degradasi bilirubin<sup>9,12,26</sup>

#### **2.1.4. Manifestasi klinis**

Gambaran klinis kernikterus bervariasi, 15% bayi tidak mempunyai gejala neurologis yang jelas. Penyakit tersebut dapat dibagi menjadi bentuk akut dan bentuk kronis.

Tabel 3. Gambaran klinis Kernikterus<sup>26</sup>

---

#### **Bentuk Akut**

Fase 1 (1-2 hari pertama): lemah dalam mengisap, stupor, hipotonia, kejang

Fase 2 (pertengahan minggu pertama): hipertonia otot ekstensor, opistotonus, retrocolis, demam

Fase 3 (setelah minggu pertama): hipertonia

#### **Bentuk kronis**

Tahun pertama : hipotonia, refleks tendon-dalam aktif, refleks leher tonik obligatorik, kelambatan perkembangan ketrampilan motorik

Setelah tahun pertama : Gangguan gerak, menatap ke atas, hilangnya pendengaran sensori neural

---

Sumber : Dennery PA, Seidman DS, Stevenson.<sup>26</sup>

## **2.2. General Movements**

Deteksi gangguan perkembangan pada bayi baru lahir sangat sulit, karena rumitnya karakteristik perkembangan sistem saraf. Perubahan perkembangan otak bayi yang berlangsung terus-menerus selama masa bayi dan anak-anak akan menyebabkan hilangnya tanda-tanda disfungsi yang telah muncul sebelumnya,

sementara maturasi sistem saraf dapat menginduksi ekspresi sehingga menutupi adanya disfungsi. Perubahan sistem saraf yang kontinu, baik dari segi struktur maupun fungsinya, membutuhkan kriteria abnormalitas yang spesifik terhadap umur.<sup>1</sup>

Perkembangan otak manusia merupakan proses yang berlangsung lama, memerlukan waktu kurang lebih 30 tahun bagi sistem saraf untuk mencapai kematangan sempurna. Perkembangan dimulai pada fase awal kehamilan namun perkembangan otak bukan hanya mencakup pembentukan komponen otak namun juga eliminasi dari elemen-elemen otak yang tidak terpakai. Sekitar separuh dari neuron yang diproduksi akan dihancurkan (apoptosis) terutama selama pertengahan masa kehamilan. Perkembangan otak manusia muncul jauh sebelum lahir dan berlangsung terus hingga masa kanak-kanak serta mengalami proses remodeling yang kontinu. Perubahan neurobiologis yang berkesinambungan selama masa kanak-kanak ini membawa dampak pada perubahan klinis mayor.<sup>2</sup>

Konsekuensi klinis perkembangan sistem saraf menyebabkan :<sup>2,29</sup>

1. Pemeriksaan neurologis harus spesifik sesuai umur

Fungsi neural memiliki perbedaan yang signifikan antara umur preterm dan aterm, oleh karena itu diperlukan pemeriksaan neurologis yang dirancang khusus bagi tiap kelompok umur. Intervensi terapeutik juga harus disesuaikan dengan umur sehingga menghasilkan efek yang optimal.

2. Disfungsi neurologis dalam perjalanannya dapat timbul dan menghilang.



Perubahan perkembangan sistem saraf berdampak pada hilangnya tanda-tanda disfungsi yang muncul. Tanda-tanda disfungsi tidak dijumpai pada umur-umur awal dapat muncul seiring dengan bertambahnya usia akibat kompleksitas fungsi sistem saraf yang meningkat sesuai dengan meningkatnya usia.

3. Karakteristik fungsi neurologis sesuai umur mengakibatkan perbedaan bentuk disfungsi saraf. Disfungsi neurologis pada dewasa terlihat pada daerah yang spesifik dan terlokalisir, sementara disfungsi neurologis pada bayi bersifat generalisata dan aspesifik.

Saat ini telah banyak metode pemeriksaan digunakan untuk memprediksi gangguan perkembangan, tetapi menurut Hadders-Algra, tidak satupun dari metode tersebut yang memuaskan, kesulitan tersebut tercermin dari banyak dan beragamnya teknik pemeriksaan untuk mengevaluasi otak secara dini. Teknik pemeriksaan bervariasi mulai dari metode tanpa alat, misalnya pemeriksaan neurologis, sampai dengan pemeriksaan seperti pencitraan otak (USG, MRI dan CT-scan), dan test neurofungsional seperti EEG dan bangkitan potensial secara visual atau somatosensori. Sensitivitas, spesifisitas serta akurasi dari berbagai teknik pemeriksaan tersebut dalam memprediksi gangguan perkembangan sangat bervariasi, sehingga diperlukan sebuah metode yang akurat untuk mengatasi heterogenitas yang dapat memprediksi gangguan perkembangan pada bayi yang beresiko tinggi.<sup>1</sup>

Heinz Prechtl (1980) memperkenalkan metode pemeriksaan neuromotorik untuk memeriksa fungsi integritas otak bayi didasarkan pada kualitas gerakan spontan bayi muda dengan metoda yang dikenal dengan *general movements (GMs)*. Metoda ini praktis, tidak invasif, relatif murah, memiliki nilai validasi prediktif tinggi untuk memprediksi terjadinya gangguan perkembangan pada bayi risiko tinggi.<sup>3</sup>

### **2.2.1. Definisi**

*General movements (GMs)* adalah bagian dari gerakan spontan yang melibatkan seluruh bagian tubuh yang terdiri dari rangkaian gerakan lengan, tungkai, leher dan trunkus, dapat berlangsung selama beberapa detik sampai beberapa menit. Gerakan ini muncul pada awal masa fetus dan menghilang sekitar usia 3-4 bulan *post natal*, yaitu usia dimana tingkah laku motorik bertujuan muncul.<sup>4,5</sup> Gerakan ini timbul dan menghilang dalam intensitas, kuat dan cepat. Awal dan akhir gerakan ini bersifat gradual. Rotasi sepanjang aksis anggota badan dan perubahan arah gerakan menjadi elegan dan luwes serta menciptakan kesan kompleksitas dan variabilitas.<sup>1,8,16,18,29</sup>

Perkembangannya *GMs* terdiri dari 3 fase yaitu :<sup>1,30</sup>

1. *Preterm GMs* : munculnya sebelum usia 36-38 *post menstrual age* (PMA), terlihat gerakan yang bervariasi, termasuk gerakan trunkus.
2. *Writhing GMs* : muncul usia 36-38 minggu sampai dengan 46-52 minggu PMA, terlihat gerakan yang disertai aspek kekuatan ('*writhing*'). Jika dibandingkan dengan *preterm GMs*, *writhing*

GMs tampak lebih lambat dan menunjukkan sedikitnya gerakan trunkus.

3. *Fidgety GMs* : muncul usia 46-52 minggu sampai 54-58 minggu, terlihat gerakan dasar yang terdiri dari gerakan yang kontinu dan elegan meliputi seluruh tubuh seperti kepala, trunkus, serta anggota gerak.

Ada empat kelas yang membedakan kualitas GMs yaitu normal-optimal *GMs*, normal-suboptimal *GMs*, *mildly abnormal GMs*, *definitely abnormal GMs*. Karakteristik kualitas *GMs* yang normal ditandai oleh adanya variasi, kompleksitas, dan keluwesan gerakan pada berbagai tingkatan umur.<sup>5,17,29</sup>

*Mildly abnormal GMs* yang terganggu adalah keluwesan gerakannya, namun tetap menunjukkan sedikit kompleksitas dan variasi. Gerakan yang tidak luwes dapat terlihat dalam dua cara: gerakan tersebut muncul tiba-tiba dan tidak terduga atau kaku dan kram, hal ini diduga akibat disfungsi sistem monoaminergik. Kedua bentuk ketidakluwesannya tersebut dapat terlihat pada rekaman tunggal. Pada *definitely abnormal GMs* terlihat gerakan yang tidak luwes, tidak kompleks dan tidak bervariasi karena variasi koordinasi otot yang tidak ada, pola gerakan yang muncul dapat berupa aktivasi otot-otot secara stereotipi dan sinkron, maupun pola gerakan stereotipi yang berulang-ulang. Keluwesan gerakan merupakan hal yang mudah terpengaruh, karena adanya disfungsi minor akan menyebabkan gerakan yang tidak luwes. Kompleksitas dan variasi gerakan merupakan parameter primer dari pemeriksaan GMs, keadaan ini

berhubungan dengan derajat disfungsi sistem saraf. Variasi merupakan gambaran dasar sistem saraf muda yang sehat dan berfungsi baik, sedangkan gerakan stereotipi merupakan tanda terjadinya disfungsi otak dini. Ekspresi GMs yang variatif menggambarkan variabilitas dalam fungsi neural yang juga adalah tanda sistem saraf yang sehat.<sup>1</sup>

Gerakan monoton ditandai dengan menurunnya kompleksitas, variabilitas dan *fluency* pada kelainan SSP. Tipe gerakan umum abnormal berupa :<sup>6,31</sup>

- a. *Poor repertoire*, gerakan menjadi monoton, gerakan kepala, batang tubuh, tangan dan kaki menjadi terbatas berbeda dari normal.
- b. *Cramped synchronised*, gerakan tampak kaku dan keras, kelenturan dan kelembutan jauh berbeda dengan neonatus normal, kontraksi otot-otot ekstremitas dan tubuh bergantian.
- c. *Chaotic*, gerakan umum pada seluruh ekstremitas amplitudo tinggi dan tak beraturan, tanpa disertai gerakan halus.

Gerakan *cramped synchronised* merupakan bentuk GMs yang dianggap sebagai gerakan patologis, yang menunjukkan tidak adanya kontrol supraspinal.<sup>31</sup>

Validitas prediksi pemeriksaan kualitas GMs bervariasi dan dipengaruhi oleh umur saat pemeriksaan dilakukan. Prediksi terbaik diperoleh dengan melakukan pemeriksaan GMs serial secara longitudinal, adanya *abnormal GMs* pada usia ini misalnya tanpa kompleksitas dan variasi gerakan merupakan risiko tinggi terjadinya CP pada anak, sementara *mildly abnormal GMs* dihubungkan dengan adanya MND, ADHD dan tingkah laku agresif.<sup>16,29,32</sup>

Deteksi secara *prenatal* pada janin, atau *postnatal* pada bayi preterm atau aterm saat ini dapat dilakukan dengan pemeriksaan kualitas GMs, dengan ditemukannya tanda-tanda neurologis khusus yang dapat memprediksi terjadinya CP maka dapat dilakukan intervensi fisioterapi dini. Tindakan fisioterapi dini belum dapat dibuktikan akan mencegah terjadinya CP, namun data pada percobaan binatang menunjukkan bahwa intervensi dini tersebut mungkin dapat memperbaiki kemampuan fungsional anak. Intervensi sensorimotor dini mungkin mempunyai pengaruh positif terhadap perkembangan motorik.<sup>1,29</sup>

Teknik pemeriksaan GMs pada dasarnya sama saat periode fetus, preterm, dan selama bulan pertama *post natal*. Penilaian kualitas gerakan spontan sangat penting bagi pemeriksaan ini. Perubahan kualitas gerakan, bukan kuantitas gerakan, menunjukkan gambaran patologis di otak.<sup>33</sup>

Pemeriksaan ini dilakukan dengan rekaman video. Evaluasi dapat dilakukan secara *off-line*, sehingga pengamat GMs menjadi lebih fokus dalam menilai kompleksitas dan variasi. Rekaman video dapat diulang dengan kecepatan normal maupun kecepatan tinggi. Kecepatan tinggi memudahkan evaluasi kompleksitas dan variasi gerakan, selain itu periode pengumpulan data dapat dilakukan lebih lama, bahkan dapat dilakukan tanpa kehadiran pemeriksa.<sup>1-8,16-</sup>

19,29-34

*General movements* dipengaruhi oleh tingkah laku bayi. Analisa GMs yang paling optimal adalah pada saat bayi aktif, sadar penuh, sebagai contoh pada tingkat Prechtl 4. Tabel 4 menunjukkan penggolongan stadium perilaku bayi menurut Prechtl.<sup>29,34</sup>

Tabel 4. Penggolongan stadium perilaku bayi menurut Prechtl<sup>34</sup>

Stadium	Deskripsi Prilaku
1.	Mata tertutup, respirasi reguler, sedikit sekali gerakan.
2.	Mata tertutup, respirasi ireguler, sejumlah gerakan kecil-kecil dan kadang-kadang memproduksi <i>general movements</i> .
3.	Mata terbuka, tidak nampak gerakan.
4.	Mata terbuka, memproduksi gerakan spontan secara kontinyu.
5.	Dominasi keadaan menangis

Dikutip dari : Cioni G, Ferrari F, Prechtl HFR.<sup>34</sup>

Langkah pertama untuk membedakan GMs normal dan GMs abnormal adalah dengan mengaplikasikan persepsi visual Gestalt. Selama analisis video gangguan lingkungan harus dihindarkan seperti perawat, saudara atau kembaran dan tempat tidur yang penuh dengan mainan atau selimut yang berwarna-warni pada video.<sup>1,4,29,30,33,34</sup>

Kelelahan pengamat dapat mengganggu penilaian persepsi visual Gestalt, sehingga pengamat tidak seharusnya melakukan penilaian lebih dari 45 menit tanpa istirahat. Jika pada banyak rekaman terlihat GMs yang abnormal berturut-turut, dianjurkan untuk membandingkan standar kriteria normal rekaman dari waktu ke waktu yaitu untuk melakukan kalibrasi kembali persepsi Gestalt.<sup>34</sup>

Tabel 5. Kondisi yang optimal untuk menilai *general movements*

Kebutuhan	Umur(dalam minggu HPHT)	Kondisi
1. Rekaman video	Sampai dengan usia aterm	Pemilihan 3 <i>GMs</i> terbaik dari rekaman 1 jam artinya gerakan spontan yang terbaik, posisi supinasi, derajat 4, berdurasi terlama
	Setelah usia aterm	Merekam 5-10 menit dalam derajat 4.
2. Keadaan tingah laku	Umur berapapun	Tidak menangis, tidak dalam keadaan menghisap non-nutrisi, tidak berinteraksi dengan orang dewasa atau mainan
	Sebelum 36-38 minggu	Analisis <i>GMs</i> paling baik pada derajat 4. Bila bayi tidur: catat konfigurasi yang menyerupai derajat dan hati-hati bahwa <i>GMs</i> normal pada kondisi mirip derajat 2 seringkali muncul mendadak atau sering memiliki onset tersinkronisasi
	setelah 36-38 minggu	Analisis terbatas pada <i>GMs</i> derajat 4
3.Posisi	Umur berapa pun	Permukaan rata dan cukup lembut. Mulai dengan posisi supinasi. Bila bayi berguling; kembalikan ke posisi supinasi; bila bayi tetap berguling kembali, biarkan dalam posisi lateral. Catatan: posisi lateral mempersulit penilaian kompleksitas dan variasi gerakan
4.Pakaian	Sampai usia aterm	Tidak memakai pakaian, dengan atau tanpa popok kecil.
	Setelah usia aterm	Menggunakan pakaian dalam
5.Lingkungan	Umur berapapun	Suhu normal; hindari kebisingan dan cahaya terlalu terang

**Dikutip dari:** Hadders-Algra M, Prechtl HFR, Cioni G, Ferrari F. <sup>1,7,29,30,33,34</sup>

Penilaian kualitas *GMs* dapat dilakukan secara semi-kuantitatif menggunakan skor Likert yang terdiri dari 10 poin, sehingga semakin baik kualitas digambarkan dengan nilai yang tinggi. Berikut ini diuraikan penilaian kualitas *GMs* dilakukan dengan menggunakan skor Likert.

**Tabel 6.** Klasifikasi kualitas *general movements* berdasarkan skor Likert <sup>16,17,29</sup>

<i>Classification GMs</i>	<i>Complexity</i>	<i>Variation</i>	<i>Fluency</i>
Normal-optimal	++++	++++	++
Normal-suboptimal	+++	+++	+
<i>Mildly abnormal</i>	+	+	-
<i>Definitely abnormal</i>	-	-	-

*Complexity and variation :*

+++ = *abundantly present* = 4

++ = *sufficiently present* = 3

+ = *present but insufficiently* = 2

- = *virtually absent or absent* = 1

*Fluency ( the important aspect of GM assessment) :*

+ = *present* = 2- = *absent* = 1

Jumlah skor : 8-10 : normal optimal *GMs*

6-7 : normal-suboptimal *GMs*

4-5 : *mildly abnormal GMs*

3-1 : *Definitely abnormal GMs*

**Sumber:** Groen SE, Blecourt ACE, Posterma K, Hadders-Algra M. <sup>17</sup>

Tiga gambaran *GMs* berikut juga ikut dinilai, yakni: (1) adanya gambaran *Cramped synchronised GMs*; (2) adanya perbedaan kualitas gerakan antara lengan dan tungkai; dan (3) tipe gerakan yang tidak luwes, misalnya apakah gerakan tersebut didominasi oleh gerakan terputus-putus, kaku atau keduanya. <sup>16,29,32</sup>



## **2.3. Pengaruh hiperbilirubinemia terhadap penilaian kualitas GMs**

### **2.3.1. Toksisitas bilirubin pada otak**

Hiperbilirubinemia dan SDO merupakan faktor penting dalam patogenesis terjadinya toksisitas bilirubin pada otak. Penelitian-penelitian yang terdahulu, belum dapat menetapkan secara pasti berapa kadar bilirubin yang menyebabkan terjadinya efek neurotoksik. Hansen<sup>35</sup> dan Ostrow<sup>36</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 SDO utuh dan secara pasif dapat menembus membran sel otak, pada mulanya toksisitas ini akan mempengaruhi astrosit dan neuron.<sup>36</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 SDO. Konsep ini membantu menjelaskan mengapa tidak semua neonatus dengan hiperbilirubinemia mengalami toksisitas otak, dan toksisitas otak dapat juga terjadi pada konsentrasi bilirubin yang 'rendah'. SDO yang terbuka dapat disebabkan oleh: asfiksia, asidosis, hipoksia, hipoperfusi, hipoosmolaritas, infeksi/sepsis, hipoglikemia, trauma kepala, prematuritas dan sebagainya.

Faktor-faktor penyebab toksisitas bilirubin pada neuron belum sepenuhnya dimengerti, ada beberapa faktor yang mempengaruhi antara lain :<sup>9,15,21,26</sup>

- a. Konsentrasi albumin serum

- b. Kapasitas albumin untuk mengikat bilirubin
- c. Sawa darah otak
- d. Kerentanan sel otak terhadap efek toksik bilirubin
- e. Tingkat maturasi neonatus
- f. Kadar bilirubin bebas dalam serum
- g. 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 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 berakibat kematian sel.<sup>26</sup>

2. *Menghambat sintesis protein*

Bilirubin merusak sintesis protein sel otak.<sup>15,22</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>15,22</sup>

4. *Inhibisi metabolisme neurotransmitter*
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 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>22,25</sup>

Proses toksisitas bilirubin tersebut menyebabkan nekrosis dan apoptosis neuron. 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 menyebabkan terjadinya apoptosis yaitu 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>37</sup> Efek toksisitas bilirubin bervariasi menurut tipe sel, kematangan otak dan metabolisme otak. Kadar bilirubin indirek serendah-rendahnya 160  $\mu\text{mol/L}$  (ikterus fisiologis yang memberat terjadi pada kadar bilirubin di atas 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>38,</sup>  
<sup>39</sup> Kerusakan neuron dan astrosit terjadi pada kadar BIS yang mendekati kadar yang relevan dengan kadar BTS yang dijumpai pada neonatus dengan ensefalopati bilirubin dini.<sup>38-40</sup>