

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Proporsi kejadian neonatal hiperbilirubinemia berdasarkan jenis kelamin dari berbagai penelitian cukup bervariasi, namun tidak terdapat perbedaan yang mencolok. Penelitian Ip menyimpulkan secara garis besar perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 2,3:1. *Technical report American Academy of Pediatrics* (AAP, 2004) melaporkan bahwa pada subyek neonatus aterm dan *near-term* (usia gestasi  $\geq 34$  minggu) dengan ensefalopati bilirubin, didapatkan subyek laki-laki lebih besar dibanding perempuan ( $\text{♂}:\text{♀}=1,25:1$ ).<sup>42</sup> Subyek penelitian ini adalah 44 neonatus, subyek laki-laki lebih besar dibanding subyek perempuan, dengan proporsi 1,31:1. Tioseco menyatakan bahwa mekanisme pengaruh jenis kelamin terhadap peningkatan bilirubin belum jelas, faktor yang diduga mempengaruhi metabolisme bilirubin pada neonatus laki-laki adalah kromosom Y yang menyebabkan peningkatan metabolisme dan terjadinya defisiensi maturasi sistem enzim pada pembentukan, metabolisme, dan eliminasi serum bilirubin, terutama pada neonatus berat lahir rendah akan tetapi hal ini masih menjadi perdebatan para ahli.<sup>43</sup>

Penelitian Molkenboer JF dkk menyatakan bahwa *Ages and Stages Questionnaire* pada usia 2 tahun bayi yang lahir secara spontan berhubungan dengan meningkatnya risiko keterlambatan perkembangan neurologis pada bayi yang lahir dengan berat badan lebih dari 3500 g.<sup>44</sup> Penelitian Golfier F dkk menyatakan bahwa partus pervaginam pada bayi aterm meningkatkan risiko

kematian dan komplikasi pada neonatus.<sup>45</sup> Cara lahir bayi sebagian besar subyek penelitian ini adalah partus spontan yaitu pada kelompok GMs abnormal (11 subyek) dan GMs normal (9 subyek), sedangkan yang lahir secara bedah caesar lebih banyak dijumpai pada anak dengan GMs normal. Hasil uji statistik menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara cara lahir dengan kategori GMs ( $p=0,03$ ). Nilai RR adalah 0,3 (95% CI=0,1 s/d 0,8) hal ini menunjukkan partus tindakan (vakum ekstraksi dan bedah caesar) merupakan faktor protektif terhadap terjadinya GMs abnormal.

Penelitian Prechtl HFR dkk menyatakan bahwa asfiksia perinatal yang berat mempunyai pengaruh penting terhadap gerakan spontan bayi aterm. Hipokinesia pada umumnya terjadi pada hari-hari pertama kelahiran yang diikuti dengan perubahan sementara atau *prolonged* (15-22 minggu) abnormalitas GMs. GMs abnormal pada penelitian tersebut mempunyai kesamaan dengan penelitian perinatal asfiksia pada bayi preterm dengan *brain damage*. Penelitian Prechtl ini menyimpulkan bahwa *brain damage* yang disebabkan oleh perinatal asfiksia akan menyebabkan terjadinya disfungsi motorik.<sup>7</sup> Penelitian tentang asfiksia dan risiko terjadinya gangguan perkembangan, dilaporkan bahwa asfiksia perinatal terutama asfiksia berat berpengaruh terhadap sel neuron maupun dalam membukanya SDO<sup>46,47</sup> sehingga pada penelitian ini subyek dengan asfiksia berat dieksklusi. Kelompok GMs abnormal maupun normal pada penelitian ini sebagian besar tidak mengalami asfiksia. Perinatal asfiksia lebih banyak pada kelompok GMs normal, namun hasil uji statistik menunjukkan perbedaan distribusi asfiksia pada kelompok GMs abnormal dengan GMs normal adalah tidak bermakna ( $p=0,1$ ).

Porter melaporkan bahwa 60% dari neonatus aterm akan mengalami ikterus neonatorum pada minggu pertama kehidupannya, hanya sedikit yang terdapat penyakit yang mendasari dan yang signifikan berpotensi untuk terjadinya hiperbilirubinemia. Penyakit tersebut antara lain penyakit hemolitik, infeksi, gangguan metabolik, gangguan endokrin dan kelainan hepar. Dilaporkan pula BTS >15 mg/dL rata-rata terjadi pada usia 25-48 jam, BTS >18mg/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. Onset yang cepat terjadinya hiperbilirubinemia serta kadar bilirubin yang tinggi menunjukkan kondisi patologis.<sup>9</sup> Rerata umur saat terjadinya ikterus pada penelitian ini pada kelompok GMs abnormal adalah lebih cepat yaitu  $4,0 \pm 2,10$  hari, sedangkan kelompok GMs normal adalah  $7,7 \pm 1,32$  hari. Hasil uji statistik pada penelitian ini menunjukkan semakin cepat timbulnya ikterus maka semakin besar kemungkinan terjadi GMs abnormal.

Pemeriksaan kualitas GMs dilakukan pada usia *fidgety* yaitu usia 3 bulan *postnatal*, karena kualitas GMs pada usia *fidgety* (2-4 bulan *postnatal*) ini memiliki nilai prediksi yang tinggi terhadap gangguan perkembangan. Pemeriksaan ini menggunakan rekaman video sehingga evaluasi dapat dilakukan secara *off-line*. Rekaman video membuat pengamat GMs menjadi lebih fokus dalam menilai kompleksitas dan variasi gerakan. Analisa GMs yang paling optimal adalah pada saat bayi aktif sadar penuh, sebagai contoh pada tingkat Prechtl 4 (mata terbuka, memproduksi gerakan spontan secara kontinyu).<sup>1,2,5,8,16,31,32</sup> Perubahan kualitas gerakan, bukan kuantitas gerakan,

menunjukkan gambaran patologis di otak. Perubahan kualitas gerakan ini dinilai berdasarkan persepsi Gestalt. Persepsi Gestalt secara global merupakan proses yang kompleks dari otak dalam mengevaluasi fenomena yang rumit, atau dalam hal ini penilaian kompleksitas dan variasi GMs.<sup>1,2,5,29,30,32</sup> Melalui rekaman video, analisis dapat dilakukan oleh *observer* berulang-ulang pada kesempatan yang berbeda (*test-retest reability*) dan dapat mencapai tingkat kesepakatan antar *observer* (*intraobserver agreement*) sesuai yang diharapkan, sehingga dapat dikatakan nilai validitas yang tinggi dari sebuah analisis GMs hanya dapat dicapai dengan rekaman video. Keterbatasan tenaga *observer* yang terlatih inilah yang menjadi salah satu alasan utama mengapa metode Prechtl ini belum banyak dikenal dan diaplikasikan di Indonesia. Berbagai penelitian tentang GMs yang telah dipublikasikan membuktikan tingkat kesesuaian *intra-* dan *interobserver agreement* dapat mencapai nilai Kappa 0,8-1,0 sehingga metode ini mempunyai reabilitas hampir sempurna atau *excellent*. *Observer* pada penelitian ini hanya 1 orang sehingga nilai Kappa tidak dihitung, untuk menghindari subyektivitas maka digunakan skor Likert untuk membantu penilaian kualitas GMs.

Penilaian kualitas GMs dilakukan secara semi-kuantitatif dengan skor Likert yang terdiri dari 10 poin. *General movements* abnormal jika jumlah skor Likert 1-5 dan normal jika skornya 6-10.<sup>17</sup> Karakteristik kualitas GMs yang dinilai adalah variasi, kompleksitas, dan *fluency*. Hasil skor Likert kelompok hiperbilirubinemia pada penelitian ini lebih rendah dibanding kelompok non-hiperbilirubinemia. Terdapat 15 subyek penelitian (34,09%) tergolong GMs abnormal dan 29 subyek penelitian (65,91%) GMs normal. Kejadian GMs

abnormal lebih tinggi pada subyek hiperbilirubinemia yaitu sebanyak 14 (31,8%) subyek hiperbilirubinemia dan 1 (2,3%) subyek non-hiperbilirubinemia. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Soorani-Lunsing yang menyatakan bahwa kejadian GMs abnormal lebih tinggi pada kelompok kasus dengan kadar bilirubin 233-444  $\mu\text{mol/L}$  (setara dengan 13,54-25,81 mg/dl).<sup>8</sup>

Kualitas GMs terdiri atas normal-optimal, normal-suboptimal, *mildly abnormal*, dan *definitely abnormal* GMs.<sup>17</sup> Berbagai penelitian Hadders-Algra terhadap bayi risiko tinggi menyatakan bahwa kejadian normal-optimal GMs relatif sangat jarang dijumpai. Normal-optimal GMs umumnya terjadi pada bayi yang mendapat ASI lebih dari 6 minggu. Prevalensi normal-suboptimal GMs bayi aterm pada umumnya tinggi. *Mildly abnormal* GMs terjadi pada 25% kasus bayi risiko tinggi, kondisi ini belum tentu menunjukkan *mildly abnormal* dari SSP, hanya menunjukkan fungsi SSP yang non-optimal. *Definitely abnormal* GMs terjadi pada 2,8% bayi usia *fidgety*.<sup>48</sup> Penelitian ini membagi kualitas GMs menjadi 2 kategori saja yaitu GMs normal dan GMs abnormal, hal ini karena jumlah sampel pada penelitian ini hanya 44 bayi. Pemeriksaan kualitas GMs pada bayi muda merupakan pemeriksaan yang sensitif untuk mengevaluasi integritas sistem saraf yang masih muda. Kompleksitas dan variasi GMs menunjukkan peranan sementara kortikal *subplate*. Timbulnya GMs yang kompleks dan bervariasi pada minggu ke-9 sampai dengan 10 PMA bersamaan dengan timbulnya neuron-neuron dengan vesikel sinaptik yang menunjukkan aktivitas sinaptik dalam kortikal *subplate*. *Subplate* adalah struktur peralihan yang terletak diantara zona *intermediate* yaitu substansia alba periventrikuler dan *plate*

kortikal yang sudah berkembang. *Subplate* merupakan struktur kortikal yang mengalami pematangan paling awal yang mempunyai tiga fungsi utama yaitu (1) mencetuskan jalur kortikothalamik *descendens* melalui kapsula interna dan jalur intrakortikal lainnya; (2) tempat peralihan dari serabut-serabut afferent yang berasal dari thalamus, hemisfer kontra dan ipsilateral, *forebrain* basal dan nukleus batang otak monoaminergik yang merupakan awal untuk menuju ke bagian kortikal. Koneksi sementara dalam *subplate* membentuk sirkuit yang aktif secara fungsional, yang diduga berperan penting dalam memediasi tingkah laku fetus misalnya aktivitas GMs; (3) memperhalus koneksi kortikal. *Subplate* menghilang secara bertahap pada minggu ke 36 PMA dan 3-6 bulan setelah lahir yaitu sesuai dengan fase akhir perkembangan GMs. Saat fase akhir perkembangan GMs sisa *subplate* neuron dapat ditemukan sebagai neuron interstitial dalam substansia alba periventrikuler. Vanhatalo dkk (2005) menyatakan perubahan perkembangan fase akhir mungkin berhubungan dengan perubahan fungsi dari *gamma aminogamabutyric acid* (GABA) dari eksitator menjadi inhibitor. Perubahan fungsi GABA bukan merupakan satu-satunya perubahan di dalam sistem neurotransmitter kortikal yang terjadi mendekati masa kelahiran; karena juga terjadi perubahan sistem glutamat yang menghambat perubahan perkembangan. Penelitian Chugani dkk dan Rubinstein dkk menyatakan usia 3 bulan aktivitas fungsional *postnatal* dalam serebelum, ganglia basalis dan korteks parietal, temporal dan oksipital meningkat secara pesat, keadaan ini menunjukkan bahwa *subplate* kortikal mempunyai peran penting dalam transformasi perkembangan

neuron utama pada sekitar 3 bulan post natal yaitu aktivitas GMs digantikan oleh aktivitas motorik yang bertujuan.<sup>1,29,49,50</sup>

GMs abnormal terjadi karena kerusakan atau disfungsi dan *cortical subplate* dan terdapatnya koneksi efferen pada periventrikuler substansia alba. Kerusakan *subplate* dan substansia alba periventrikuler saat ini dianggap sebagai ensefalopati dominan dari bayi prematur. Sebelumnya diduga bahwa lesi kistik, nekrotik fokal substansia alba periventrikuler (leukomalasia periventrikuler) merupakan masalah neuropatologi utama pada bayi prenatal. Leukomalasia periventrikuler kistik terjadi pada 3-5% bayi-bayi prenatal dan secara kuat dihubungkan dengan terjadinya CP (Volpe, 2005). Penelitian Guzzetta (2003) menyatakan *definitely abnormal* GMs pada 3 bulan yang berkembang menjadi CP hemiplegi berkaitan dengan lesi pada kapsula interna. Data penelitian Ferrari dan Guzzetta menyatakan bahwa GMs abnormal berkaitan dengan patologi substansia alba periventrikuler yaitu kerusakan koneksi eferen dari *subplate*. Apakah kerusakan dari neuron *subplate* sendiri berperan terhadap terjadinya GMs yang abnormal masih belum jelas.<sup>49,50</sup>

Rerata kadar BIS kelompok GMs abnormal lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok GMs normal. Terdapat hubungan antara kadar BIS dengan kejadian GMs abnormal. Hasil analisis uji *multivariate* regresi logistik pada penelitian ini menunjukkan bahwa kadar BIS  $\geq 12$  mg/dL merupakan faktor risiko terjadinya GMs abnormal 28,4 kali lebih besar dibanding subyek dengan kadar BIS  $< 12$  mg/dL. Kadar BIS dipakai sebagai parameter pada penelitian ini karena patofisiologinya dapat melewati SDO, sehingga dianggap mempunyai peranan

terhadap terjadinya GMs abnormal. Kerusakan SDO meningkatkan permeabilitas otak terhadap bilirubin. Asfiksia/hipoksia, asidosis, hipoperfusi, hipoosmolaritas, infeksi/sepsis, hipoglikemia, trauma kepala dan prematuritas merupakan beberapa faktor yang menyebabkan kerusakan SDO yang selanjutnya meningkatkan risiko terjadinya gangguan perkembangan neurologis bayi antara lain: <sup>15,21,26</sup> Fungsi SDO adalah mengatur masuknya bilirubin ke dalam otak, sehingga terbukanya sawar darah otak menyebabkan peningkatan permeabilitas dan peningkatan kadar bilirubin di dalam otak. Bilirubin indirek bebas (Bf) dapat melewati SDO yang utuh dan menembus membran sel otak. Pemeriksaan kadar Bf belum dapat dilakukan di sebagian besar rumah sakit besar.<sup>9,15,21</sup> Keterbatasan ini menjelaskan mengapa tidak semua neonatus dengan hiperbilirubinemia mengalami GMs abnormal dapat juga terjadi pada bayi dengan konsentrasi bilirubin yang ‘rendah’.

Ketika Precthl (1980) memperkenalkan suatu teknik pemeriksaan kualitas gerakan spontan yaitu GMs maka perlu dipertimbangkan secara hati-hati kemampuan pemeriksaan GMs tersebut sebagai alat diagnostik untuk mendeteksi suatu gangguan perkembangan neurologis dan kemampuan pemeriksaan GMs tersebut mengeksklusi yang GMs abnormal yaitu subyek yang dikemudian hari tidak mengalami gangguan perkembangan neurologi. Hasil analisis kurva ROC pada penelitian ini menunjukkan bahwa kadar BIS dapat digunakan untuk memprediksi adanya GMs abnormal dengan nilai *cut-off point* 12,67 mg/dL dengan sensitivitas 0,933 dan spesifisitas 0,207. Sensitivitas pemeriksaan kualitas GMs pada penelitian ini adalah 0,933 artinya pemeriksaan ini memiliki



kemampuan mendeteksi suatu kelainan perkembangan neurologis dikemudian hari pada bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia.

Penelitian Soorani-Lusing melaporkan *moderate hyperbilirubinemia* (223-444  $\mu\text{mol/L} \approx 13,62\text{-}25,96 \text{ mg/dL}$ ) berhubungan dengan meningkatnya kejadian *minor neurology disfunction* (MND) pada tahun pertama kehidupan.<sup>8</sup> Kelainan neurologis berhubungan dengan tingginya kadar BTS dengan meningkatnya umur dan meningkatnya difenrensiasi dari SSP. Toksisitas bilirubin menyebabkan terjadinya lesi ganglia basalis yang berfungsi mengatur tonus motorik tubuh dan gerakan-gerakan motorik tubuh terutama gerakan kasar. Groenendaal memeriksa proses metabolisme ganglia basalis pada neonatus hiperbilirubinemia berat menggunakan *Magnetic Resonance Spectroscopy* proton, dan didapatkan penurunan *N-acetylaspartat* yang menandakan terjadinya kerusakan neuron.<sup>21,22,51,52</sup> Toksisitas bilirubin secara patologi anatomi ditemukan pada ganglia basalis berupa pewarnaan kuning yang khas akibat penempelan bilirubin indirek, sehingga pada daerah tersebut terjadi proses hilangnya neuron, gliosis reaktif dan atrofi sistem serabut.<sup>21,53</sup>

Kadar BTS diatas 335  $\mu\text{mol/L}$  berkaitan dengan abnormalitas sedang pada regulasi tonus otot disertai dengan difungsi postur dan refleks pada usia 12 bulan. Abnormalitas ini merupakan bentuk minor dari ensefalopati bilirubin kronis.<sup>54</sup> Ensefalopati bilirubin disebabkan oleh *neuronal injury* pada area subkortikal seperti ganglia basalis, nukleus serebelum, dan berbagai nuklei pada batang otak.<sup>54,55</sup>

Inidens GMs abnormal pada usia 3 bulan (usia *fidgety*) pada kelompok

hiperbilirubinemia dan non-hiperbilirubinemia pada penelitian ini yaitu 34,09% didukung oleh teori yang menyatakan hiperbilirubinemia derajat sedang mempengaruhi fungsi fisiologis sistem monoaminergik.<sup>2,32</sup> Penelitian Hadders-Algra M menyatakan bahwa *midly abnormal* GMs pada usia 3 bulan secara signifikan berhubungan dengan MND, gangguan pemusatan perhatian dan perilaku agresif pada usia sekolah.<sup>32</sup> Penelitian ini belum dapat menyatakan apakah bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia maupun yang tidak hiperbilirubinemia akan mengalami gangguan perkembangan neurologi tanpa melakukan *follow-up* lebih lanjut. Newmann dan Klebanoff<sup>56</sup> dan Grimmer dkk<sup>57</sup> melakukan analisis terhadap populasi yang besar *American Collaborative Perinatal Project*, melaporkan bahwa BTS di atas 342  $\mu\text{mol/L}$  berhubungan dengan meningkatnya *minor motor problem* seperti hipotonia ringan, *nonspecific gait abnormalities* pada usia 7 tahun.<sup>56</sup> Grimmer dkk yang meneliti 16 anak dengan riwayat kadar BTS 340-510  $\mu\text{mol/L}$  pada masa neonatal dan 18 kasus kontrol usia 5-15 tahun menyatakan bahwa anak dengan *moderate hyperbilirubinemia* secara signifikan menunjukkan prevalensi yang tinggi terjadinya *choreiform dyskinesia*.<sup>57</sup> Penelitian Soorani-Lusing menyatakan terdapat hubungan yang erat antara derajat hiperbilirubinemia dengan derajat MND pada usia 12 bulan sehingga kadar BTS di atas 335  $\mu\text{mol/L}$  sebaiknya dihindari.<sup>8</sup> Keadaan tersebut dapat dihindari dengan pemantauan ketat terhadap BTS<sup>58</sup> dan mengoptimalkan masukan kalori<sup>59</sup> dan menurunkan kadar BTS yang berada pada *danger zone* yaitu dengan fototerapi.<sup>59,60</sup> Fototerapi akan menurunkan kadar bilirubin dan mengurangi tindakan transfusi tukar.<sup>61</sup> Analisis stratifikasi pada penelitian ini dijumpai dari 22

subyek terpapar sebanyak 21 subyek (95,5%) mendapatkan fototerapi, hanya 1 subyek yang tidak mendapatkan fototerapi, namun 1 subyek tersebut termasuk GMs normal, sedangkan pada subyek non-hiperbilirubinemia seluruhnya tidak ada yang mendapatkan fototerapi, sehingga tindakan fototerapi ini dilakukan pada subyek dengan kadar BIS saat lahir  $\geq 12$  mg/dL maka faktor fototerapi dianggap bukan sebagai faktor risiko yang berdiri sendiri. Terdapat 1 subyek yang mendapatkan transfusi tukar yaitu subyek yang etiologi ikterusnya adalah inkompatibilitas ABO, pada penelitian transfusi tukar tidak dianggap sebagai faktor risiko yang berdiri sendiri. Fototerapi dapat menginduksi perubahan hemodinamik sementara, namun keadaan ini tidak diikuti oleh perubahan pada sirkulasi serebral.<sup>62,63</sup> Tan KL dkk melakukan penelitian tentang fototerapi dan *brain-stem auditory evoked response* pada neonatal hiperbilirubinemia menyatakan bahwa fototerapi mempunyai pengaruh yang positif pada keadaan neurologis yang akut.<sup>64</sup> Belum ada penelitian tentang pengaruh positif fototerapi terhadap *outcome* neurologis jangka panjang. Seidman dkk melakukan evaluasi terhadap IQ pada usia 17 tahun pada bayi yang lahir sebelum dan setelah ditemukan fototerapi tahun 1971, menyimpulkan bahwa fototerapi tidak berpengaruh terhadap skor IQ.<sup>65</sup>

### **Keterbatasan Penelitian**

1. Nilai *confidence interval* rentangnya sangat lebar membuktikan *power*-nya lemah sehingga nilai RR kurang persisi, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan melibatkan variabel-variabel yang belum diteliti.
2. Belum tersedia pemeriksaan bilirubin indirek bebas yang neurotoksik, yang pengaruhnya lebih bermakna terhadap kejadian abnormal GMs, dimana bilirubin indirek bebas ini dapat melewati SDO yang utuh.