

KARYA AKHIR

**PENGARUH PEMAKAIAN BUBBLE NASAL CONTINUOUS
POSITIVE AIRWAY PRESSURE TERHADAP KADAR KORTISOL
SALIVA PADA BAYI CUKUP BULAN**

**THE EFFECT OF BUBBLE NASAL CONTINUOUS POSITIVE
AIRWAY PRESSURE APPLICATION ON SALIVA CORTISOL
LEVEL IN FULL-TERM NEONATES**



A. NOOR FADLI IDRUS

C 110216204

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**PENGARUH PEMAKAIAN BUBBLE NASAL CONTINUOUS
POSITIVE AIRWAY PRESSURE TERHADAP KADAR KORTISOL
SALIVA PADA BAYI CUKUP BULAN**

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

A. NOOR FADLI IDRUS

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

PENGARUH PEMAKAIAN *BUBBLE NASAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE* TERHADAP KADAR KORTISOL SALIVA PADA BAYI CUKUP BULAN

Disusun dan diajukan oleh:

A. NOOR FADLI IDRUS

NIM: C110216204

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Pada tanggal 21 Maret 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

dr. A. Dwi Bahagla Febriani, Ph.D, Sp.A(K)
NIP. 19660227 199202 2 001

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K)
NIP. 19700401 199903 2 001

Ketua Program Studi,

Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes. Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 19680530 199803 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : A. Noor Fadli Idrus

Nomor Mahasiswa : C 110216204

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 Maret 2022

Yang menyatakan



A. Noor Fadli Idrus

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **dr. A. Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, Sp.A(K)** dan **Dr. dr. Ema Alasiry, Sp. A(K)** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **dr. Firdaus, Ph.D, Sp.MK** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Serta **(Alm) Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** yang sebelumnya menjadi pembimbing materi dan metodologi di akhir hayat beliau selalu memotivasi kami untuk selalu belajar metodologi sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K) dan dr. Bahrul Fikri, Ph.D, Sp.A, M.Kes**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.

6. Orang tua saya **A. Rahmawati Palorongi dan A. Idrus Mappaluppe** serta yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Saudara kandung saya **A. Irvan, SE, MM, A. Irman, ST dan A. Israwati, S.Kep, Ners** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
8. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama Angkatan Januari 2017 : **dr. Eva, Sp.A, dr. Gabriela Angel Mustakim, Sp.A, dr.Nurul Sylvana, Sp.A, dr. Misjunaling Palayukan, Sp.A dan dr. Ahmad Ihsan, Sp.A** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
9. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 21 Maret 2022

A. Noor Fadli Idrus

ABSTRACT

Background:

Neonates with respiratory distress are usually treated with bubble nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) and undergo many procedures that cause stress and pain. Salivary cortisol is a biomarker of changes in the HPA axis caused by repeated and long-term exposure to pain.

Objective:

To analyze the effect of the bubble nCPAP application on salivary cortisol levels in term infants.

Method:

This study is a quasi-experimental with one group pretest posttest design, which is to assess salivary cortisol levels in term infants before the bubble nCPAP application is performed compared to 30 minutes of the bubble nCPAP application. This research was conducted from May 2021 to January 2022 at NICU Wahidin Sudirohusodo Hospital and several NICU of hospital in Makassar.

Results:

In this study, 38 samples were obtained. The median value of cortisol levels before the bubble NCPAP (1.65 ng/ml) was lower than after the bubble NCPAP application (6.8 ng/ml). There was a significant difference between cortisol levels before and after bubble NCPAP application with $p < 0.001$ ($p < 0.05$). There was no significant difference between cortisol levels based on gender, mode of birth and time of taking cortisol both before and after application of the bubble NCPAP, but there was a significant increase in cortisol levels after application of the bubble NCPAP based on gender, mode of birth and time of taking cortisol.

Conclusion:

There was a significant difference between cortisol levels before and after the bubble nCPAP application. Salivary cortisol levels can be one of the pain parameters in term neonates.

Keywords: salivary cortisol, nCPAP, term neonates.

ABSTRAK

Latar belakang:

Neonatus dengan gangguan pernapasan biasanya ditatalaksana dengan pemasangan *bubble nasal continuous positive airway pressure* (nCPAP) dan menjalani banyak prosedur yang menyebabkan stres dan nyeri. Kortisol saliva adalah biomarker perubahan aksis HPA yang disebabkan oleh paparan nyeri berulang dan jangka panjang.

Objektif:

Untuk menganalisis pengaruh pemasangan *bubble* nCPAP pada kadar kortisol saliva pada bayi cukup bulan.

Metode:

Penelitian ini merupakan quasi-experimental dengan *one group pretest posttest design*, yaitu menilai kadar kortisol saliva pada bayi cukup bulan sebelum dilakukan pemasangan *bubble* nCPAP dibandingkan dengan setelah pemasangan *bubble* nCPAP selama 30 menit. Penelitian ini dilakukan dari bulan Mei 2021 hingga Januari 2022 di NICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan beberapa NICU rumah sakit di Makassar.

Hasil:

Dalam penelitian ini diperoleh 38 sampel. Nilai median kadar kortisol sebelum pemasangan *bubble* NCPAP (1,65 ng/ml) lebih rendah dibanding dibandingkan setelah pemasangan *bubble* NCPAP (6,8 ng/ml). Terdapat perbedaan bermakna antara kadar kortisol sebelum dan setelah pemasangan *bubble* NCPAP dengan nilai $p < 0,001$ ($p < 0,05$). Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar kortisol berdasarkan jenis kelamin, cara lahir dan waktu pengambilan kortisol baik sebelum maupun setelah pemasangan *bubble* NCPAP, namun terdapat peningkatan yang signifikan kadar kortisol setelah pemasangan *bubble* NCPAP berdasarkan jenis kelamin, cara lahir dan waktu pengambilan kortisol.

Kesimpulan:

Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar kortisol sebelum dan setelah pemasangan *bubble* nCPAP. Kadar kortisol saliva dapat menjadi salah satu parameter nyeri pada neonatus cukup bulan.

Kata kunci: kortisol saliva, nCPAP, neonatus cukup bulan.

DAFTAR ISI

| | |
|--|----------|
| HALAMAN JUDUL | x |
| HALAMAN PENGAJUAN | ix |
| HALAMAN PENGESAHAN | iiix |
| PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR | xv |
| KATA PENGANTAR | v |
| ABSTRAK | viii |
| ABSTRACT | ix |
| DAFTAR ISI..... | x |
| DAFTAR TABEL | xiv |
| DAFTAR GAMBAR | xv |
| DAFTAR SINGKATAN | xvi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvii |
| BAB I. PENDAHULUAN | 1 |
| I.1 Latar Belakang Masalah..... | 1 |
| I.2. Rumusan Masalah | 6 |
| I.3. Tujuan Penelitian..... | 7 |
| I.3.1 Tujuan Umum | 7 |
| I.3.2 Tujuan Khusus | 7 |
| I.4 Hipotesis Penelitian | 7 |
| I.5 Manfaat Penelitian..... | 7 |
| BAB II. TINJUAN PUSTAKA | 9 |
| II.1. Distres Napas pada Neonatus Aterm | 9 |

| | | |
|---------|---|----|
| II.1.1 | Definisi | 9 |
| II.1.2 | Klasifikasi | 9 |
| II.1.3 | Etiopatofisiologi | 10 |
| II.1.4 | Tanda Klinis distress napas | 15 |
| II.1.5 | Stres Fisiologis akibat RDS dan dampaknya | 16 |
| II.2. | <i>Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)</i> | 19 |
| II.2.1. | Manfaat penggunaan nCPAP | 20 |
| II.2.2. | Indikasi penggunaan nCPAP | 20 |
| II.2.3. | Kontraindikasi penggunaan nCPAP | 20 |
| II.2.4. | Komplikasi penggunaan nCPAP | 21 |
| II.2.5. | Jenis-jenis nCPAP | 22 |
| II.3. | Kortisol | 25 |
| II.3.1. | Sintesis dan pelepasan | 30 |
| II.3.2. | Ritme sirkadian dari sekresi kortisol | 32 |
| II.3.3. | Kadar normal | 34 |
| II.3.4. | Pengaruh pada metabolisme | 36 |
| II.3.5. | Pengaruh pada imunitas | 39 |
| II.3.6. | Pengaruh pada stres..... | 40 |
| II.3.7. | Pengaruh pada anti-inflamasi dan anti-alergi..... | 43 |
| II.4. | Pengaruh nCPAP terhadap kortisol..... | 44 |
| II.4.1. | Pengaruh stres terhadap kortisol | 44 |
| II.4.2. | Stres Fisiologis pada bayi aterm Setelah Dilakukan pemasangan nCPAP | 45 |
| II.5. | Kerangka Teori..... | 48 |

| | |
|--|-----------|
| BAB III. KERANGKA KONSEP | 49 |
| BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN | 50 |
| IV.1. Desain Penelitian | 50 |
| IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian | 50 |
| IV.3. Populasi Penelitian..... | 50 |
| IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel | 51 |
| IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi..... | 51 |
| IV.6. Perkiraan Besar Sampel..... | 52 |
| IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> | 52 |
| IV.8. Cara Kerja | 52 |
| IV. 9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel | 55 |
| IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif | 55 |
| IV.11. Pengolahan dan Analisis Data | 59 |
| IV.12. Penilaian Hasil Uji Hipotesis..... | 61 |
| BAB V. HASIL PENELITIAN..... | 62 |
| V.1. Jumlah Sampel | 62 |
| V.2. Karakteristik Sampel | 63 |
| V.3. Perbandingan kadar kortisol sebelum dan setelah pemasangan <i>bubble</i> nCPAP | 64 |
| V.4. Perbandingan skala nyeri sebelum dan setelah pemasangan <i>bubble</i> NCPAP | 70 |
| V.5. Perbandingan kadar kortisol berdasarkan skala nyeri setelah pemasangan <i>bubble</i> NCPAP | 71 |
| BAB VI. PEMBAHASAN | 74 |

| | |
|--|-----------|
| BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN | 82 |
| VII.1. Kesimpulan..... | 82 |
| VII.2 Saran..... | 82 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 83 |
| LAMPIRAN | 91 |

DAFTAR TABEL

| NOMOR | HALAMAN |
|---|---------|
| Tabel 1. Faktor Risiko RDS pada bayi aterm | 10 |
| Tabel 2. Karakteristik tanda klinis gangguan pernapasan neonatus | 15 |
| Tabel 3. Analisis darah | 35 |
| Tabel 4. Analisis Saliva | 35 |
| Tabel 5. Skala NIPS pada penilaian nyeri neonates | 41 |
| Tabel 6. Karakteristik sampel penelitian | 63 |
| Tabel 7. Analisa kadar kortisol sebelum dan setelah pemasangan <i>bubble</i> nCPAP | 64 |
| Tabel 8. Analisa hubungan antara karakteristik sampel dengan kadar kortisol sebelum dan setelah pemasangan <i>bubble</i> nCPAP | 66 |
| Tabel 9. Perbandingan skala nyeri sebelum dan setelah pemasangan <i>bubble</i> nCPAP | 70 |
| Tabel 10. Analisa perbandingan kadar kortisol berdasarkan skala nyeri sebelum pemasangan <i>bubble</i> NCPAP | 71 |
| Tabel 11. Analisa perbandingan kadar kortisol berdasarkan skala nyeri setelah pemasangan <i>bubble</i> NCPAP | 72 |

DAFTAR GAMBAR

| NOMOR | HALAMAN |
|--|---------|
| Gambar 1. Skenario ventilasi-perfusi paru-paru neonates..... | 12 |
| Gambar 2. Alat penghantar CPAP | 25 |
| Gambar 3. HPA Axis kortisol | 27 |
| Gambar 4. Adrenal steroidogenesis | 30 |
| Gambar 5. Mekanisme kontrol umpan balik negatif kortisol | 34 |
| Gambar 6. Pengaruh stres terhadap kortisol | 43 |
| Gambar 7. Trauma nasal akibat penggunaan nCPAP | 46 |
| Gambar 8. Alur penelitian | 62 |
| Gambar 9. kadar kortisol sebelum dan setelah pemasangan bubble nCPAP | 65 |
| Gambar 10. Kadar kortisol sebelum dan setelah pemasangan <i>bubble</i> nCPAP berdasarkan jenis kelamin | 68 |
| Gambar 11. Kadar kortisol sebelum dan setelah pemasangan <i>bubble</i> nCPAP berdasarkan metode persalinan..... | 69 |
| Gambar 12. Kadar kortisol sebelum dan setelah pemasangan <i>bubble</i> nCPAP berdasarkan waktu pengambilan saliva | 69 |
| Gambar 13. Kadar kortisol setelah pemasangan <i>bubble</i> nCPAP berdasarkan skala nyeri..... | 73 |

DAFTAR SINGKATAN

| Singkatan | Arti dan Keterangan |
|-----------|---|
| RDS | = <i>Respiratory Distress Syndrome</i> |
| TTN | = <i>Transient Takipneu of the Newborn</i> |
| PPHN | = <i>Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn</i> |
| nCPAP | = <i>Nasal continuous positive airway pressure</i> |
| FRC | = <i>functional residual capacity</i> |
| CRH | = <i>Corticotropin-releasing hormone</i> |
| ACTH | = <i>Adrenocorticotropic hormone</i> |
| HPA | = <i>Hypothalamic-pituitary-adrenal</i> |
| cAMP | = <i>Cyclic Adenosinamonofosfat</i> |
| PKA | = <i>Protein Kinase A</i> |
| CREB | = <i>cAMP Response Element Binding</i> |
| StAR | = <i>Steroidogenic Acute Regulatory Protein</i> |

DAFTAR LAMPIRAN

| Nomor | | halaman |
|--------------|--|----------------|
| 1. | Naskah penjelasan untuk mendapat persetujuan dari keluarga/ subjek penderita | 91 |
| 2. | Formulir persetujuan mengikuti penelitian | 94 |
| 3. | Rekomendasi persetujuan etik | 95 |
| 4. | Data Dasar Penelitian | 96 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Gangguan pernapasan (*respiratory distress*) pada saat kelahiran merupakan komplikasi yang sering terjadi pada neonatus, baik yang aterm, pre-term, maupun post-term. Kondisi-kondisi yang terkait dengan gangguan pernapasan ini termasuk Sindrom Gangguan Pernapasan (*Respiratory Distress Syndrome/RDS*), Takipneu Transien pada Bayi Baru Lahir (*Transient Takipneu of the Newborn/TTN*), Displasia Bronkopulmonalis (*bronchopulmonal dysplasia/BPD*), Pneumotoraks, hipoplasia pulmonal, Sindrom Aspirasi Mekonium (*Meconium Aspiration Syndrome/MAS*), dan *Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn* (PPHN). Penyakit-penyakit ini merupakan penyebab 25% dari kasus kematian di NICU (Jacob *et al.*, 2015; Guay *et al.*, 2018).

Di Indonesia, gangguan pernapasan merupakan penyebab utama mortalitas bayi-bayi yang dirawat di NICU dengan insiden 36,5%, diikuti oleh prematuritas 32,4%, sepsis 12%, hipotermi 6,3%, kelainan darah atau ikterus 5,6%, post matur 2,8% dan kelainan kongenital 1,4% (Marfuah, Barlianto dan Susmarini, 2013).

Neonatus dengan gangguan pernapasan pada umumnya dirawat di unit perawatan intensif neonatal (NICU) dan mengalami banyak prosedur yang menyebabkan stres dan nyeri (Vitaliti *et al.*, 2012). *Nasal continuous positive airway pressure* (nCPAP) merupakan standar perawatan untuk

resusitasi dan dukungan pernafasan lanjutan untuk seluruh usia gestasi pada neonatus yang bernapas secara spontan, tetapi memiliki masalah pada pernapasan (Dunn *et al.*, 2011). Pemasangan nCPAP berpotensi menyebabkan stress pada neonatus. Stress fisiologis ini utamanya disebabkan oleh penggunaan nCPAP *pronges*. nCPAP *pronges* dirancang untuk difiksasi di dalam lubang hidung untuk mempertahankan tekanan jalan napas yang konstan dan hal ini kemudian akan menyebabkan trauma nasal (Fischer *et al.*, 2010).

Nyeri yang tidak diobati selama periode kritis perkembangan otak ini dapat menyebabkan konsekuensi langsung dan jangka panjang pada bayi (Osman, Elsharkawy dan Abdel-Hady, 2015). Oleh sebab itu, evaluasi terhadap nyeri yang menggunakan nCPAP sangat diperlukan. Penilaian nyeri pada neonatus dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa sistem skoring. Namun, penilaian ini masih bersifat subjektif. (Relland, Gehred dan Maitre, 2019). Pada bayi sulit untuk menentukan durasi, jenis, karakter, atau sumber nyeri. Secara umum, balita dan bayi baru lahir menunjukkan respon umum terhadap nyeri akut, terdiri dari perubahan ekspresi wajah, menangis, melebarkan jari tangan dan kaki, dan fleksi atau ekstensi anggota badan. Bayi yang sangat prematur tidak dapat menunjukkan respons motorik kasar, dan mungkin bereaksi terhadap nyeri akut hanya dengan peningkatan denyut jantung atau desaturasi oksigen. Gejala nonspesifik ini telah diperhitungkan dalam berbagai alat penilaian nyeri, namun sebagian besar dikembangkan untuk

nyeri akut. Nyeri akut terjadi secara rutin di unit perawatan intensif neonatal (NICU). Pada tahun 2001, skala nyeri untuk nyeri kronis, Echelle Douleur Inconfort Nouveau-Ne´ (EDIN), dikembangkan. Para penulis mendefinisikan nyeri berkepanjangan sebagai nyeri yang berlangsung beberapa jam atau hari. Mereka mengidentifikasi sumber nyeri yang berkepanjangan seperti ventilasi mekanis, NEC, dan periode setelah ligasi duktus arteriosus paten (van Ganzewinkel et al, 2014).

Kortisol merupakan hormon steroid yang disintesis dari kolesterol. Hormon ini disintesis di lapisan zona fasikulata dari korteks adrenal (Angelousi, Margioris dan Tsatsanis, 2020). Kadar normal kortisol pada neonatus yakni dari tidak terdeteksi sampai 3,417 ug/ml (Salimetrics, 2012). Regulasi sekresi kortisol sama seperti hormon lainnya yang mekanisme kerjanya dipengaruhi oleh tiga tingkatan, yaitu *corticotrophin releasing hormone* (CRH) yang berasal dari hipotalamus yang akan merangsang pengeluaran *adenocorticotropic releasing hormone* (ACTH) dari hipofisis anterior. ACTH kemudian akan merangsang pengeluaran kortisol dari bagian korteks adrenal tepatnya pada zona fasikulata dan retikularis (Sherwood dan Ward, 2018). Saat tubuh terpapar rangsangan stress atau nyeri sebagai ancaman, hipotalamus mengaktifkan sumbu Hipotalamus-Pituitari-Adrenal (HPA). Kortisol dilepaskan dari korteks adrenal dan memungkinkan tubuh untuk terus waspada. Mekanisme katabolik kortisol ini memberikan energi ke tubuh (Lee, Kim dan Choi, 2015). Sistem umpan balik negatif untuk kortisol mempertahankan kadar

sekresi hormon ini relatif konstan disekitar titik patokan. Pada kontrol umpan balik dasar ini terdapat dua faktor tambahan yang mempengaruhi konsentrasi plasma dengan mengubah titik patokan: irama diurnal dan stres, dimana keduanya bekerja pada hipotalamus untuk mengubah tingkat sekresi CRH (Sherwood dan Ward, 2018).

Kortisol saliva merupakan salah satu biomarker terjadinya perubahan aksis HPA yang disebabkan oleh paparan berulang dan jangka panjang dari nyeri (Provenzi *et al.*, 2016). Kortisol saliva dianggap lebih objektif dalam menilai nyeri pada neonatus dibandingkan dengan sistem skoring yang selama ini sering digunakan (Relland, Gehred dan Maitre, 2019). Selain itu, pengukuran kortisol saliva mudah dilakukan, tidak menimbulkan rasa nyeri, dan merupakan tindakan non-invasif. Kortisol saliva juga mampu mencerminkan kortisol bebas dibandingkan dengan kortisol total yang dapat dipengaruhi oleh konsentrasi protein pengikat plasma (Cabral *et al.*, 2013). Neonatus dianggap tidak memiliki ritme adrenal sampai 2-3 bulan setelah lahir. Hal ini dihubungkan dengan masih imaturitasnya korteks adrenal dan susunan saraf pusat (Ivars *et al.*, 2017).

Pemeriksaan kadar kortisol neonatus pada penelitian yang dilakukan D'Agata dkk, menunjukkan peningkatan kadar kortisol pada bayi prematur pada stimulasi stress berat dan ringan pada hari ketiga dan perbedaan tertinggi pada hari ke tujuh (D'Agata *et al.*, 2019). Oleh karena itu penting untuk dilakukan penelitian pengaruh pemakaian *bubble* nCPAP terhadap kadar kortisol saliva pada bayi cukup bulan.

Fokus penelitian juga pada kortisol yakni sebagai pengaruh potensial pada perkembangan kognitif. Eksperimen menunjukkan penurunan memori yang terkait dengan pelepasan glukokortikoid endogen (Finegood et al, 2017). Pada penelitian menunjukkan bahwa terdapat perubahan jangka panjang dalam struktur otak yang terlihat pada *neuroimaging* pada peningkatan kadar kortisol neonatus. Lebih lanjut hal ini akan menyebabkan luaran perkembangan saraf yang buruk, termasuk gangguan kejiwaan dan gangguan kognitif (McEwen dan Gianaros, 2011). Perdarahan intraventrikular juga dapat terjadi pada bayi-bayi dengan kadar kortisol yang tinggi. (Cabral et al., 2013). Glukokortikoid mengikat reseptor di hipokampus dan pada tingkat yang tinggi merusak neurogenesis, meningkatkan kerentanan terhadap serangan dan mengurangi percabangan dendritik. Glukokortikoid juga mengubah struktur dan fungsi hipokampus dengan menginduksi oligodendrogenesis. Reseptor glukokortikoid juga berkembang di korteks prefrontal, yang terlibat dalam kontrol perhatian dan pengembangan kemampuan fungsi eksekutif (Finegood et al, 2017).

Saat ini, penggunaan hasil pengukuran kortisol saliva mulai banyak digunakan, terutama pada bayi-bayi prematur dengan penggunaan nCPAP. Osman dkk menemukan bahwa kadar kortisol nCPAP pada bayi prematur lebih tinggi dibanding mereka yang dirawat dengan *high flow nasal cannule* (Osman, Elsharkawy dan Abdel-Hady, 2015). Kadar kortisol saliva nCPAP pada penelitian yang dilakukan oleh Rebelato menemukan

lebih rendah dibandingkan dengan bayi yang dirawat dengan ventilator invasif (Rebelato dan Stumm, 2019).

Namun, hingga saat ini belum ada penelitian yang menunjukkan bagaimana kadar kortisol saliva sebagai biomarker nyeri pada bayi aterm yang menggunakan *bubble* nCPAP. Jika diketahui terdapat peningkatan kadar kortisol saliva akibat pemasangan *bubble* nCPAP maka dapat dipertimbangkan pemberian tatalaksana nyeri baik non farmakologis maupun farmakologis. Berdasarkan uraian di atas, maka diperlukan penelitian mengenai pengukuran kadar kortisol saliva sebagai biomarker nyeri pada bayi aterm yang menggunakan *bubble* nCPAP. Penelitian tentang kadar kortisol saliva akibat pemasangan *bubble* nCPAP belum pernah dilakukan sebelumnya di Indonesia sehingga penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat pengaruh penggunaan *bubble* nCPAP terhadap kadar kortisol saliva pada bayi aterm sebelum dan setelah pnggunakan *bubble* nCPAP?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai pengaruh *bubble* nCPAP terhadap kadar kortisol saliva pada bayi aterm.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar kortisol saliva pada bayi aterm sebelum dilakukan pemasangan *bubble* nCPAP
2. Mengukur kadar kortisol saliva pada bayi aterm saat 30 menit pemasangan *bubble* nCPAP
3. Membandingkan kadar kortisol saliva pada bayi aterm sebelum dan saat 30 menit dilakukan pemasangan *bubble* nCPAP.

1.4 Hipotesis Penelitian

Kadar kortisol saliva pada bayi aterm setelah pemasangan *bubble* nCPAP lebih tinggi dibandingkan dengan sebelum pemasangan *bubble* nCPAP.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat untuk pengembangan ilmu

1. Memberikan pengetahuan ilmiah tentang pengaruh penggunaan *bubble* nCPAP terhadap kadar kortisol saliva bayi aterm.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian lebih lanjut tentang pengaruh penggunaan *bubble* nCPAP terhadap

kadar kortisol saliva bayi aterm khususnya perannya sebagai biormarker nyeri yang *reliable* (dapat diandalkan).

1.5.2. Manfaat untuk aplikasi klinis

1. Apabila terbukti ada hubungan antara kadar kortisol saliva pada bayi aterm yang menggunakan *bubble* nCPAP, maka hasil penelitian ini dapat digunakan oleh dokter ahli anak atau pun tenaga medis lain yang merawat neonatus dengan penggunaan *bubble* nCPAP sebagai dasar untuk menjadikan kadar kortisol saliva sebagai biormarker nyeri dan membantu mereka dalam pengambilan keputusan yang tepat terhadap kondisi bayi yang mengalami nyeri sehingga dapat dipertimbangkan pemberian anti nyeri untuk mencegah efek jangka pendek dan panjang.

BAB II

TINJUAN PUSTAKA

II.1. Distres Napas pada Neonatus Aterm

II.1.1 Definisi

Distres napas merupakan suatu kondisi dimana bayi mengalami tanda-tanda klinis dari gangguan pernapasan yang meliputi takipnea (frekuensi pernapasan > 60 napas per menit), nafas cuping hidung, retraksi interkostal atau substernal, penggunaan otot aksesori, *snoring*, dan sianosis (Guay *et al.*, 2018).

II.1.2 Klasifikasi

Distres napas pada neonatus aterm diklasifikasikan menjadi tiga tipe, yaitu(Liu, 2012):

- (i) *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*; yang didalamnya mencakup peristiwa katastrofik paru atau non-paru, seperti asfiksia, aspirasi mekonium, syok, sepsis dan koagulasi intravaskular diseminata.
- (ii) *Idiopathic Respiratory Distress Syndrome (IRDS)*; terlihat pada bayi operasi caesar selektif. Semakin awal seksio sesarea dilakukan, semakin tinggi kejadian IRDS pada neonatus cukup bulan.
- (iii) *Respiratory Distress Syndrome* terkait gangguan pembentukan surfaktan (genetik).

II.1.3 Etiopatofisiologi

Terdapat tiga etiologi distress napas yang paling banyak ditemukan pada bayi aterm seperti yang terangkum dibawah ini.

a. Sindrom Gangguan Pernapasan (*Respiratory Distress Syndrome/ RDS*)

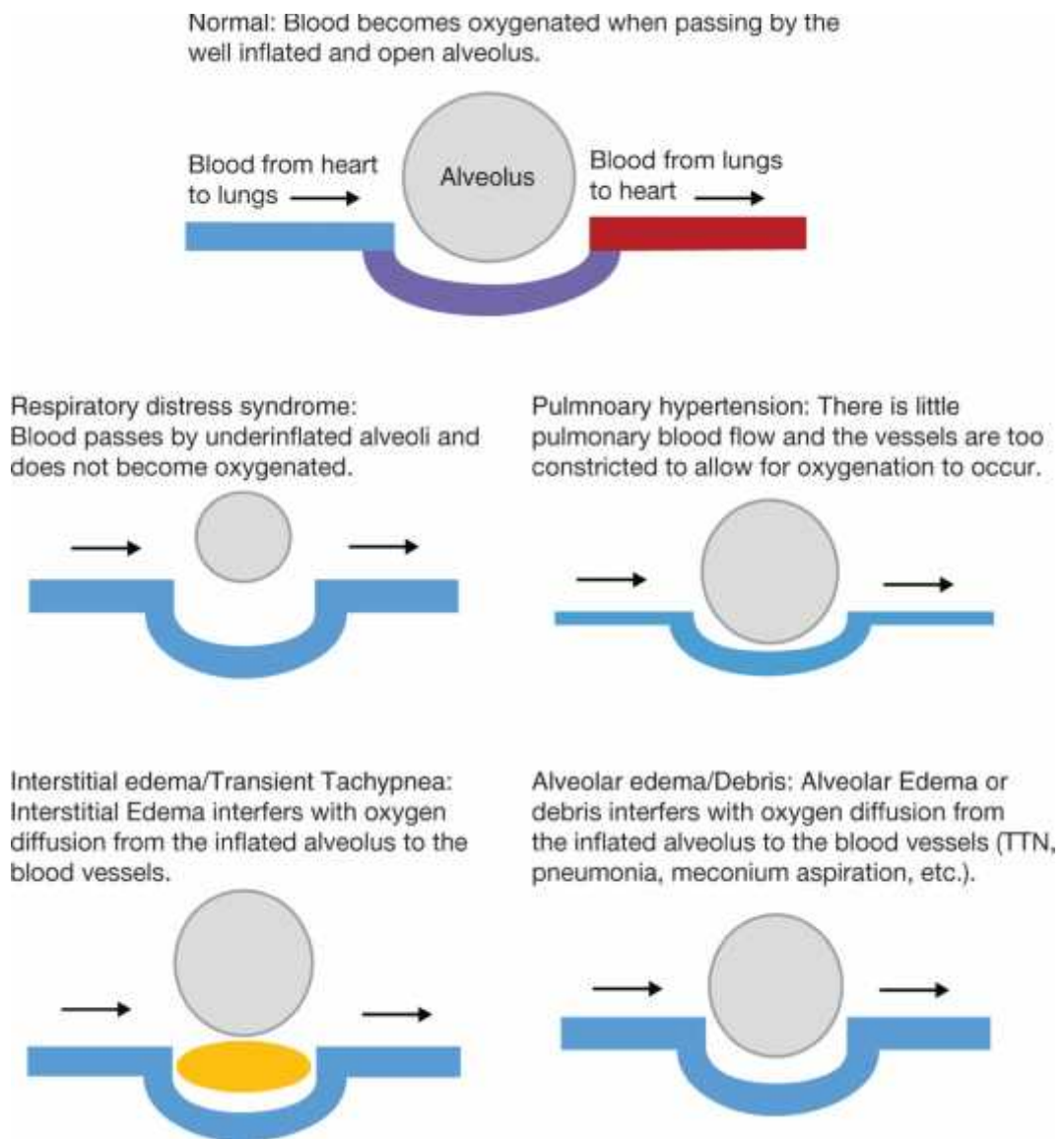
Sindrom gangguan pernapasan utamanya disebabkan oleh kekurangan surfaktan sehingga terjadi penurunan tegangan permukaan alveolar yang kemudian menurunkan tekanan yang dibutuhkan untuk mengembang dan menjaga alveoli tetap terbuka (Rojas-Reyes, Morley dan Soll, 2012; Kribs, 2016). Namun etiopatogenesis tersebut biasanya ditemukan pada bayi-bayi prematur. Pada bayi-bayi aterm, beberapa hal dibawah ini merupakan faktor risiko yang mungkin menjadi dasar penyebab RDS (Pickerd dan Kotecha, 2009; Parappil *et al.*, 2011; Guay *et al.*, 2018).

Tabel 1. Faktor Risiko RDS pada bayi aterm

| Faktor Risiko | Mekanisme |
|--|--|
| Maternal | |
| Operasi Caesar | Hal ini mungkin disebabkan oleh kombinasi pembersihan cairan paru yang terlambat dan gangguan respon kortisol yang terjadi pada persalinan normal. |
| Kolestasis intrahepatic selama kehamilan | Menurut kepustakaan asam empedu dapat menyebabkan deplesi surfaktan pada alveoli. |
| Kehamilan multipel | Pada kehamilan multiple (kembar), bayi kedua biasanya memiliki risiko terjadinya RDS. Mekanismenya masih belum diketahui. Namun, hal ini |

| | |
|----------------------------|--|
| | mungkin disebabkan oleh terjadinya hipoksia/asidosis pada bayi yang kedua sementara bayi pertama dilahirkan. |
| Janin | |
| Riwayat keluarga (genetik) | Menurut kepustakaan terdapat gen yang menyebabkan defisiensi total atau pasial SP-B. Anomali genetik yang dimaksud ialah mutasi ABCA3 |
| Jenis kelamin laki-laki | Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan aksi androgenik pada pneumosit tipe II yang menghambat produksi surfaktan yang matang. |
| Lainnya | Asfiksia intrapartum, infeksi pulmonal (pneumonia streptococcal grup B hemolitikus), perdarahan pulmonal, MAS, hernia diafragma kongenital, dan hipoplasia pulmonal. |

Semua faktor ini berkontribusi pada atelektasis difus yang mengakibatkan penurunan complians paru dan kapasitas sisa fungsional (FRC) yang rendah, kolapsnya persimpangan darah, dan alveoli tidak teroksigenasi, yang kemudian menyebabkan ketidaksesuaian ventilasi dan perfusi yang mengakibatkan hipoksemia (Gambar 1). Hipoksemia ini kemudian dapat berkontribusi pada peningkatan resistensi pembuluh darah paru, yang mengakibatkan peningkatan pirau darah kanan-ke-kiri terdeoksigenasi melalui foramen ovale dan duktus arteriosus, yang selanjutnya memperburuk hipoksemia arteri dan akhirnya mengakibatkan gagal napas (Guay *et al.*, 2018).



Gambar 1. Skenario ventilasi-perfusi paru-paru neonatus

Dikutip dari (Guay *et al.*, 2018)

b. Takipnea Transien pada Bayi Baru Lahir (*Transient Takipneu of the Newborn/TTN*)

Takipnea transien pada bayi baru lahir adalah akibat dari kegagalan pembersihan cairan paru yang adekuat pada saat lahir. Hal

ini merupakan peningkatan reabsorpsi natrium dan cairan paru-paru selama persalinan dibandingkan dengan pemerasan mekanis janin yang melewati jalan lahir yang membersihkan kelebihan cairan di paru-paru janin (Yurdakök, 2010). Tingkat sekresi cairan paru mulai menurun dua sampai tiga hari sebelum kelahiran, dengan hampir dua pertiga dari pembersihan total cairan terjadi selama persalinan (Yurdakök, 2010; Jain, 2016). Awal persalinan merangsang epitel paru untuk berubah dari membran yang mensekresi klorida menjadi membran penyerap natrium, sehingga terjadi absorpsi cairan paru janin. Namun pada bayi-bayi TTN, hal ini tidak terjadi. Cairan yang terkumpul menyebabkan kompresi saluran udara terkait, terperangkapnya gas, hipoksemia akibat ketidaksesuaian ventilasi-perfusi, dan hiperkarbia akibat gangguan ventilasi alveolar (Yurdakök, 2010; Guay *et al.*, 2018).

Takipnea transien pada bayi baru lahir biasanya muncul sebagai takipnea dalam dua jam setelah lahir dan menghilang dalam 72 jam setelah lahir, dengan perbaikan pernapasan bertepatan dengan diuresis alami yang cenderung terjadi sekitar periode waktu ini. Takipnea transien pada bayi baru lahir lebih sering terjadi pada bayi setelah kelahiran sesar elektif, karena bayi ini lahir tanpa bantuan persalinan. Takipnea transien pada bayi baru lahir juga lebih sering terjadi pada kehamilan kembar, kelahiran prematur, ibu diabetes, dan ibu asma. Jenis kelamin laki-laki dan makrosomia juga dikaitkan

dengan peningkatan kejadian TTN (Yurdakök, 2010; Edwards, Kotecha dan Kotecha, 2013; Guay *et al.*, 2018).

c. *Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn* (PPHN)

Hipertensi paru persisten pada bayi baru lahir merupakan akibat ketidakmampuan neonatus dalam menurunkan resistensi pembuluh darah paru setelah lahir. Selama kehidupan intrauterin, resistensi pembuluh darah paru tinggi karena hanya sedikit aliran darah yang perlu menuju ke paru-paru jika tidak ada udara untuk bernapas. Oleh karena itu, janin hidup dalam lingkungan yang relatif hipoksia. Dengan nafas pertama saat lahir, oksigen di udara dimasukkan melalui paru-paru ke pembuluh darah paru, mengakibatkan vasodilatasi dan penurunan tekanan arteri pulmonalis. Aliran darah ke paru-paru kemudian ditingkatkan (Edwards, Kotecha dan Kotecha, 2013).

Pada PPHN, tekanan paru gagal menurun pada bayi baru lahir, yang menyebabkan pirau kanan-ke-kiri darah terdeoksigenasi melintasi foramen ovale dan duktus arteriosus, mengakibatkan sianosis. Hipoksemia ini menyebabkan gangguan pernapasan saat bayi mencoba mengkompensasi penurunan kadar oksigen dan mencoba membuka alveoli untuk meningkatkan pengiriman oksigen ke pembuluh darah paru. Neonatus dengan PPHN biasanya datang dengan takipnea dan sianosis. Gas darah arteri menunjukkan hipoksemia berat dan desaturasi oksigen, seringkali dengan ketegangan karbon dioksida normal. Tekanan saluran napas positif


kontinyu dari hidung digunakan dalam pengobatan PPHN untuk memberikan inflasi paru-paru dan oksigenasi, yang menghasilkan penurunan resistensi vaskular paru (Guay *et al.*, 2018).


II.1.4 Tanda Klinis distress napas

Tanda klinis distress napas biasanya berupa takipneu, takikardia, sianosis, pernapasan cuping hidung, suara merintih (*grunting*), apnu/dispnu, retraksi otot-otot pernapasan (suprasternal, intercostal, dan subcostal).

Namun terdapat beberapa karakteristik khusus yang bergantung pada penyebabnya. Dibawah ini terdapat tabel yang memuat rangkuman mengenai temuan apa yang dapat ditemukan pada bayi RDS berdasarkan penyebabnya (Edwards, Kotecha dan Kotecha, 2013).

Tabel 2. Karakteristik tanda klinis gangguan pernapasan neonatus

| Etiologi | Karakteristik tanda klinis | Pemeriksaan Penunjang |
|----------|---|--|
| RDS | Bayi biasanya memiliki faktor risiko RDS dan gejalanya muncul dalam 4-6 jam pertama kehidupan. | <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="799 1406 1364 1554">• X-ray thoraks: terdapat <i>airbronchogram</i> dan <i>reticulonodular shadowing</i> pada lapang paru (<i>ground glass appearance</i>)  |

| | | |
|------|---|---|
| TTN | <p>Bayi biasanya lahir melalui operasi <i>Caesar</i> dengan gejala suara merintih dan gejala ringan distress napas yang terjadi hingga 48 jam kemudian. Biasanya TTN merupakan penyakit yang dapat sembuh sendiri.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • X-ray thoraks: “<i>wet silhouette</i>” disekitar jantung dengan cairan pada fisura horizontal.  |
| PPHN | <p>Bayi mungkin memiliki riwayat RDS, CDH, MAS, dan pneumonia. Gejalanya muncul pada beberapa jam pertama kehidupan (primer) atau setelah terjadinya penyakit yang mendasari (sekunder).</p> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Echocardiography</i>: persisten ductus arteriosus atau foramen ovale. • X-ray thoraks: cardiomegaly |

II.1.5 Stres Fisiologis akibat distress napas dan dampaknya

Bayi yang mengalami distress napas akan mengalami pembentukan cepat spesies reaktif oksigen, yang melampaui kapasitas detoksifikasi sistem pertahanan anti-oksidatif. Reaktivitas kimiawi yang tinggi dari radikal bebas menyebabkan kerusakan berbagai molekul makro seluler termasuk protein, lipid, dan asam nukleat. Hal ini menyebabkan

cedera sel dan dapat menyebabkan kematian sel pernapasan (Negi *et al.*, 2015).

Malondialdehyde (MDA) adalah salah satu produk akhir peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda. Menurut kepustakaan terdapat peningkatan konsentrasi MDA pada neonatus dengan gangguan pernapasan dibandingkan dengan kelompok kontrol (Negi *et al.*, 2015).

Karbonil protein merupakan penanda oksidasi protein awal. Kepustakaan juga menunjukkan peningkatan kadar protein karbonil pada neonatus dengan sindrom gangguan pernapasan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Jumlah protein yang dimodifikasi secara oksidatif dapat memberikan penilaian kuantitatif toksisitas oksigen dan pertahanan antioksidan paru. Protein paru-paru diserang oleh spesies reaktif oksigen. Ketika terjadi distress napas, edema paru terjadi karena peningkatan permeabilitas membran sel. Cairan edema kaya akan protein, yang mewakili target ideal untuk spesies reaktif oksigen. Untuk memulai serangan oksidatif, spesies reaktif oksigen menonaktifkan protease alfa-1, sehingga menyebabkan ketidakseimbangan dalam sistem protease-antiprotease paru. Spesies oksigen reaktif juga berinteraksi dengan surfaktan paru serta protein dan struktur lipid lainnya, sehingga menunda fungsi normal paru-paru. Oleh karena itu, pemberian surfaktan sebelum dimulainya ventilasi mekanis mengurangi keparahan lesi paru dengan memberikan ventilasi yang konsisten. Proses oksidasi protein ini diaktifkan

oleh spesies oksigen reaktif telah terbukti berkontribusi patogenesis pada bayi baru lahir dengan distress napas (Negi *et al.*, 2015).

Kerusakan oksidatif penting dalam patogenesis sindrom gangguan pernapasan. Dapat diasumsikan bahwa bayi baru lahir mungkin berisiko mengalami stres oksidatif, khususnya yang mengalami sindrom gangguan pernapasan. Oksigen reaktif dihasilkan oleh beberapa sel inflamasi dan struktural saluran udara. Spesies oksidan ini memiliki efek penting pada berbagai sel paru-paru sebagai pengatur transduksi sinyal, penggerak faktor transkripsi utama, dan modulator ekspresi gen dan apoptosis. Dengan demikian, peningkatan stres oksidatif disertai dengan penurunan pertahanan antioksidan mungkin berperan dalam patogenesis sejumlah penyakit paru inflamasi termasuk distress napas pada bayi baru lahir (Negi *et al.*, 2015).

Teori menunjukkan bahwa berbagai hormon endogen seperti prolaktin, kortisol, testosteron, estradiol, estron, tiroksin, dan triiodotironin berperan besar dalam pematangan paru janin. Pada pasien RDS, kadar kortisol bayi diketahui rendah. Dalam sebuah penelitian, Turhan *et al.* mengukur 113 kortisol tali pusat bayi baru lahir dalam 24-42 minggu kehamilan. Kemungkinan peran kortisol janin pada sintesis lipid surfaktan dalam jaringan paru janin dan risiko pengembangan sindrom gangguan pernapasan lebih tinggi pada bayi baru lahir dengan kadar kortisol serum rendah. Murphy *dkk.* menunjukkan bahwa kadar kortisol dalam darah tali pusat rendah pada bayi yang mengembangkan sindrom gangguan

pernapasan. Hercz dkk. Mengumpulkan sampel serum ibu dan darah tali pusat, mengamati kadar kortisol dan menemukan bahwa kadar kortisol dalam darah ibu dan tali pusat lebih rendah pada bayi baru lahir dengan sindrom gangguan pernapasan (Yilmaz, 2019).

II.2. Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)

Nasal continuous positive airway pressure merupakan metode non-invasif untuk mempertahankan inflasi paru dengan menerapkan tekanan konstan untuk menjaga alveoli tetap terbuka selama penghirupan dan pernafasan. Tekanan distensi yang terus menerus (nCPAP; *heated humidified high-flow nasal cannula* [HHHFNC]) meningkatkan fungsi diafragma, mengurangi resistensi saluran napas atas dan bawah, meningkatkan komplians paru, meningkatkan volume tidal, dan mengurangi edema alveolar (Guay *et al.*, 2018).

Tujuan klinis dari nCPAP adalah untuk mempertahankan *Fraction Residual Capacity* (FRC) paru-paru neonatus dan mendukung pertukaran gas, dengan demikian menurunkan kerja pernapasan, meningkatkan oksigenasi dan ventilasi, dan berpotensi menurunkan apnea obstruktif dan sentral. nCPAP bekerja dengan baik pada neonatus karena merupakan pernafasan hidung obligat dan tekanan dipertahankan di paru-paru karena segel anatomis yang terbentuk antara lidah neonatus dan palatum mole (Guay *et al.*, 2018).

II.2.1. Manfaat penggunaan nCPAP

Bila dibandingkan dengan alat bantu pernapasan lainnya, nCPAP memiliki beberapa keunggulan. Salah satu keunggulannya ialah penggunaan nCPAP dikaitkan dengan mortalitas yang lebih rendah dan insiden morbiditas pernapasan yang lebih rendah daripada intubasi dengan atau tanpa surfaktan (SUPPORT, 2010; Dunn *et al.*, 2011; Guay *et al.*, 2018). Insiden BPD, kebocoran udara paru seperti pneumotoraks, pneumonia terkait ventilator, dan gangguan neurokognitif lebih rendah dengan penggunaan nCPAP dibandingkan dengan ventilasi mekanis (Fischer dan Bühler, 2013; Schmolzer *et al.*, 2013; Isayama, Chai-Adisaksopha dan McDonald, 2015).

II.2.2. Indikasi penggunaan nCPAP

Dibawah ini tertera indikasi penggunaan nCPAP pada neonates, yaitu (Clinical Guidelines - Queensland Health, 2017):

- Mengoreksi gejala gagal napas pada pasien yang menunjukkan gejala distress napas.
- Mengobati obstruksi jalur napas.
- Mencegah kegagalan respirasi (contoh: *apnoe of prematurity*).

II.2.3. Kontraindikasi penggunaan nCPAP

Adapun kontraindikasi dilakukannya pemasangan nCPAP, termasuk (Clinical Guidelines - Queensland Health, 2017; Safer Care Victoria, 2019):

- Berat lahir <1500 gram dan usia gestasi < 32 minggu
- Usia lebih dari 24 jam saat akan dilakukan inisiasi nCPAP
- Bayi dengan beragam kelainan kongenital atau kondisi bedah tertentu, seperti:
 - Celah palatum
 - Atresia koana bilateral
 - Atresia trachea-oesophageal
 - CDH
 - *Necrotising enterocolitis*
 - Kehilangan integritas kulit atau septum hidung yang signifikan akibat penggunaan nCPAP
 - Lesi paru/jalur napas kongenital (contoh: kongenital emfisema lobaris, malformasi jalur napas pulmonal kongenital)
 - Setelah pembedahan abdomen

II.2.4. Komplikasi penggunaan nCPAP

Menurut kepustakaan, terdapat beberapa komplikasi yang mungkin ditimbulkan penggunaan nCPAP, seperti (Guay *et al.*, 2018; Pinto dan Sharma, 2020):

- Masa rawat inap yang lebih lama

- Risiko untuk mengalami beberapa penyakit terkait penggunaan alat bantu pernapasan seperti: pneumotoraks, BPD, dan retinopati prematuritas
- Risiko kematian tinggi

Oleh karena itu, meskipun nCPAP memiliki banyak manfaat jangka pendek dan jangka Panjang dari penggunaannya, beberapa penyedia layanan neonatal menolak untuk menggunakan terapi ini (Guay *et al.*, 2018).

II.2.5. Jenis-jenis nCPAP

Dibawah ini terdapat beberapa alat nCPAP yang sering digunakan dalam praktik klinis, termasuk:

a. *Constant Flow/Ventilator-Derived* nCPAP

Constant Flow/Ventilator-Derived nCPAP merupakan salah satu bentuk CPAP tertua dan menggunakan ventilator untuk mengatur aliran dan *positive end expiratory pressure* (PEEP). Namun, nCPAP bentuk ini dapat menyebabkan peningkatan kerja pernapasan jika dibandingkan dengan sistem *variable flow delivery*. Karena aliran pernafasan bayi tidak berbeda dengan sistem penghantaran (*delivery*) ini, maka bayi harus bekerja lebih keras untuk menghembuskan nafas melawan tekanan positif (Bahman-Bijari *et al.*, 2011; Guay *et al.*, 2018).

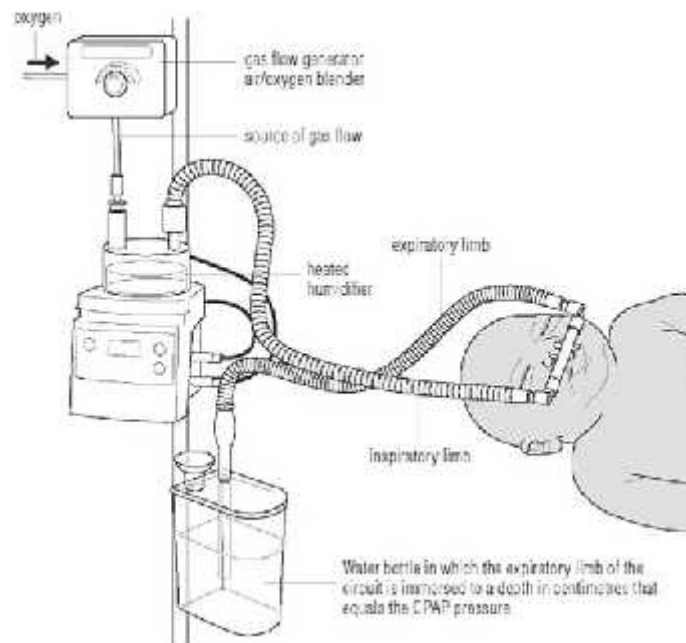
b. *Variable Flow/Infant Flow* nCPAP

Dengan aliran variabel atau *fluidic flip* nCPAP, perangkat (*driver*) menggabungkan blender oksigen, pengukur aliran, dan pemantau tekanan untuk mengirimkan jumlah nCPAP yang diperlukan. Sistem aliran variabel memungkinkan peningkatan dukungan tekanan selama penghirupan dan penurunan resistensi selama pernafasan. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan volume paru-paru, peningkatan komplians paru-paru, penurunan kerja pernafasan, dan peningkatan perekrutan paru-paru jika dibandingkan dengan sistem aliran konstan. Sistem ini memiliki banyak keuntungan termasuk tampilan tekanan, alarm, dan katup pelepas tekanan internal yang memungkinkan pengiriman tekanan yang lebih konstan sambil meminimalkan pengiriman tekanan yang berlebihan. Perangkat ini dapat ditoleransi dengan baik dan efektif (Mazmany et al., 2016).

c. *Bubble* nCPAP

Bubble nCPAP menggunakan tekanan positif dengan membenamkan pipa ekspirasi dalam kolom air untuk memberikan tekanan. Dengan *bubble* nCPAP, tidak ada mesin yang menghantarkan nCPAP; melainkan, kedalaman dalam sentimeter dari pipa ekspirasi memberikan PEEP yang diinginkan. *Flowmeter* yang dipasang pada blender dan silinder dengan air (asam asetat

dapat digunakan untuk mencegah pertumbuhan bakteri) adalah mekanisme untuk menghasilkan tekanan positif (Gambar 3). Tidak ada alarm untuk alat ini; oleh karena itu, pengawasan ketat *bedside* diperlukan untuk memastikan koneksi, posisi, penghantaran tekanan, dan dukungan pernapasan yang tepat. *Bubble* nCPAP memberikan getaran osilasi mekanis yang mensimulasikan ventilasi dengan cara yang mirip dengan ventilasi frekuensi tinggi. Dengan *bubble* nCPAP, area paru yang tidak direkrut dapat terbuka dan pertukaran udara dapat ditingkatkan karena frekuensi dan amplitudo osilasi tekanan yang bervariasi. Bayi yang menggunakan *bubble* nCPAP juga terbukti memiliki komplikasi yang lebih sedikit, kebutuhan intubasi yang menurun, kemungkinan gagal napas yang lebih kecil, dan masa tinggal di rumah sakit yang lebih singkat, biaya perawatan yang lebih rendah daripada *ventilator-derived*-nCPAP. Meskipun awalnya digunakan pada bayi prematur, *bubble* nCPAP sekarang digunakan untuk bayi dari semua usia gestasi (Martin, Duke dan Davis, 2014; Dewez dan van den Broek, 2017).



Gambar 2. Alat penghantar CPAP (Dikutip dari Hansmann *et al*, 2017)

II.3. Kortisol

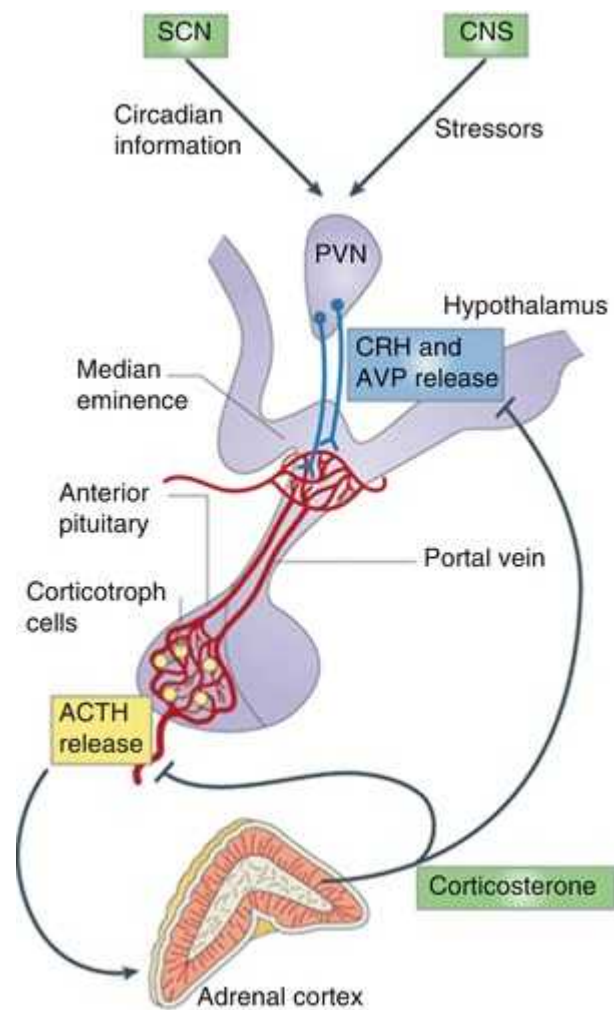
Kortisol merupakan hormon steroid yang disintesis dari kolesterol. Hormon ini disintesis di lapisan zona fasciculata dari korteks adrenal. Hormon ini dilepaskan sebagai respon terhadap stimulasi Hormon adrenokortikotropik (ACTH), yang dilepaskan dari hipofisis anterior, yang berfungsi untuk meningkatkan reseptor LDL dan meningkatkan aktivitas kolesterol desmolase (Angelousi, Margioris dan Tsatsanis, 2020). Sebagian besar hormon glukokortikoid bersirkulasi dalam bentuk tidak aktif dan terikat *pada corticosteroid binding globulin (CBG)* atau albumin. Bentuk tidak aktif diubah menjadi bentuk aktifnya oleh 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenase 1 (11-beta-HSD1) di sebagian besar jaringan, sedangkan 11-beta-HSD2 menonaktifkan kortisol kembali

menjadi kortison di ginjal dan pankreas (Ramamoorthy dan Cidlowski, 2016). Nama lain kortisol ialah hydrocortisone, 11beta, 17alpha, 21-trihydroxy-4-pregnene-3,20-dione (Oprea *et al.*, 2019). Reseptor glukokortikoid hampir ada pada semua jaringan tubuh. Oleh karena itu, kortisol dapat mempengaruhi hampir setiap sistem organ, termasuk saraf, imunitas, kardiovaskular, pernapasan, reproduksi, musculoskeletal dan integumen (Kadmiel dan Cidlowski, 2013).

Regulasi sekresi kortisol sama seperti hormon lainnya yang mekanisme kerjanya dipengaruhi oleh tiga tingkatan, yaitu hormon *corticotrophin releasing hormone* (CRH) yang berasal dari hipotalamus akan merangsang pengeluaran *adenocorticotropic releasing hormone* (ACTH) dari hipofisis anterior. ACTH kemudian akan merangsang pengeluaran kortisol dari bagian korteks adrenal tepatnya pada zona fasikulata dan retikularis. Regulasi ini dipengaruhi oleh sistem diurnal (kadar tertinggi saat pagi hari sekitar jam 08.00–09.00 atau saat mulai beraktivitas, stres dan terendah saat malam hari atau saat istirahat) (Sherwood dan Ward, 2018).

ACTH dari hipofisis anterior bersifat tropik bagi zona fasikulata dan retikularis, sehingga ACTH dapat merangsang pertumbuhan dan sekresi kedua lapisan dalam korteks ini. Jika kadar ACTH berkurang, maka lapisan ini akan mengerut dan sekresi kortisol akan menurun drastis. Sekresi kortisol oleh korteks adrenal diatur oleh sistem umpan balik negatif yang melibatkan hipotalamus dan hipofisis anterior. Sistem umpan

balik negatif dilakukan oleh kortisol dengan tujuan mempertahankan kadar sekresi hormon ini relatif konstan pada titik normalnya.



Gambar 3. HPA Axis kortisol (Dikutip dari Lightman *et al*, 2016)

Kortisol memiliki banyak fungsi dalam tubuh manusia, seperti memediasi respon stres, mengatur metabolisme, respon inflamasi, dan fungsi imunitas (Oakley dan Cidlowski, 2013).

Respon kekebalan: Glukokortikoid memiliki sejumlah aktivitas dalam sistem imunitas. Misalnya, menginduksi apoptosis sel T proinflamasi, menekan produksi antibodi sel B, dan mengurangi migrasi neutrofil selama inflamasi (Kadmiel dan Cidlowski, 2013).

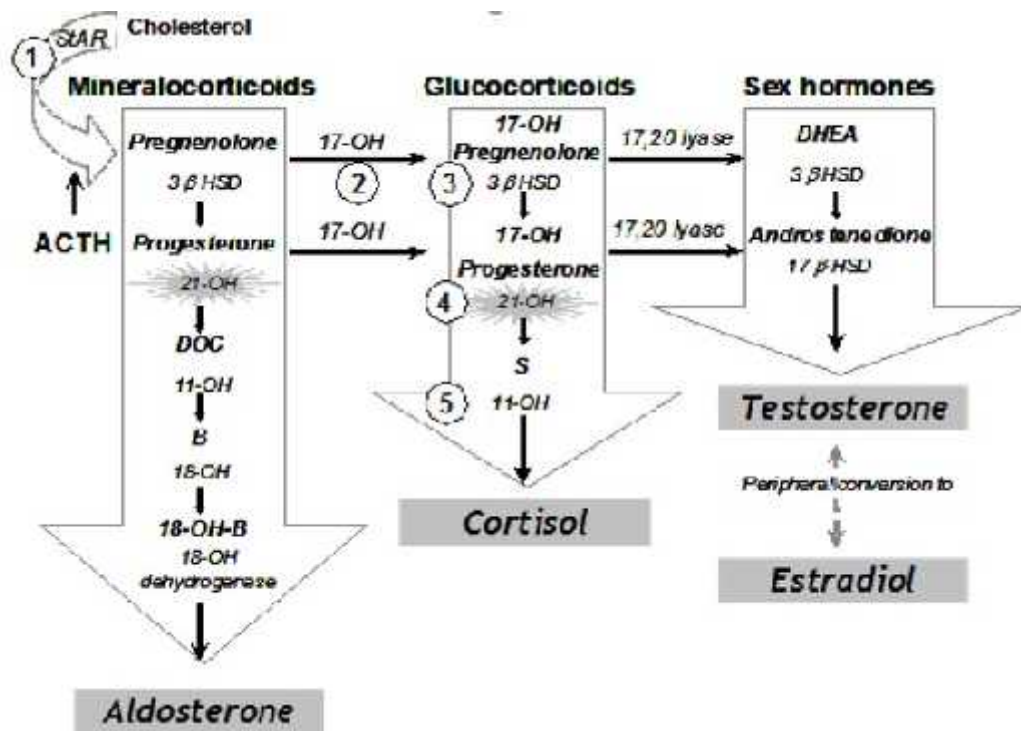
Respon stres: Tubuh manusia terus-menerus merespons stresor internal dan eksternal. Tubuh memproses informasi yang membuat stres dan memunculkan respons tergantung pada tingkat ancaman. Sistem saraf otonom tubuh dipecah menjadi sistem saraf simpatis (SNS) dan sistem saraf parasimpatis (PNS). Pada saat stres, SNS diaktifkan. SNS bertanggung jawab atas respons melawan atau lari, yang menyebabkan serangkaian respons hormonal dan fisiologis. Amigdala bertanggung jawab untuk memproses ketakutan, gairah, dan rangsangan emosional untuk menentukan respons yang tepat. Jika perlu, amigdala mengirimkan sinyal stres ke hipotalamus (Hakamata *et al.*, 2017). Hipotalamus kemudian mengaktifkan SNS, dan kelenjar adrenal melepaskan gelombang katekolamin, seperti epinefrin. Proses ini menghasilkan efek seperti peningkatan detak jantung dan laju pernapasan. Saat tubuh terus menganggap rangsangan sebagai ancaman, hipotalamus mengaktifkan sumbu HPA. Kortisol dilepaskan dari korteks adrenal dan memungkinkan tubuh untuk terus waspada. Secara akut, mekanisme katabolik kortisol memberikan energi ke tubuh (Lee, Kim dan Choi, 2015).

Homeostasis glukosa: Kadar glukosa darah mengarahkan jalur sistemik dan intraseluler utama. Kehadiran glukokortikoid, seperti kortisol, meningkatkan ketersediaan glukosa darah ke otak. Kortisol bekerja pada hati, otot, jaringan adiposa, dan pankreas. Di hati, kadar kortisol yang tinggi meningkatkan glukoneogenesis dan menurunkan sintesis glikogen (Kuo *et al.*, 2015). Glukoneogenesis adalah jalur metabolisme yang menghasilkan produksi glukosa dari asam amino glukogenik, laktat, atau gliserol 3-fosfat yang ditemukan dalam trigliserida. Glukoneogenesis membalikkan glikolisis, jalur sitoplasma yang digunakan untuk mengubah glukosa menjadi molekul piruvat. Jalur ini digunakan untuk melepaskan energi melalui fosforilasi tingkat substrat dan reaksi oksidasi. Tidak seperti glikolisis, glukoneogenesis menjadi aktif saat tubuh membutuhkan energi. Otot memiliki pasokan glikogen internal sendiri yang memungkinkan mereka merespons perubahan persyaratan ATP dengan cepat. Dengan adanya kortisol, sel otot menurunkan pengambilan dan konsumsi glukosa dan meningkatkan degradasi protein; ini memasok glukoneogenesis dengan asam amino glukogenik. Dalam jaringan adiposa, kortisol meningkatkan lipolisis. Lipolisis adalah proses katabolik yang menghasilkan pelepasan gliserol dan asam lemak bebas. Asam lemak bebas ini dapat digunakan dalam oksidasi B dan sebagai sumber energi untuk sel lain karena terus memproduksi glukosa. Terakhir, kortisol bekerja pada pankreas untuk menurunkan insulin dan meningkatkan glukagon. Glukagon adalah hormon peptida yang

disekresikan oleh sel alfa pankreas untuk meningkatkan glikogenolisis hati, glukoneogenesis hati, ketogenesis hati, lipolisis, serta menurunkan lipogenesis. Kortisol meningkatkan aktivitas glukagon, epinefrin, dan katekolamin lainnya (Thau, Gandhi dan Sharma, 2020).

Hidroksikortison adalah nama lain dari kortisol yang digunakan dalam pengobatan. Hidroksikortison digunakan untuk mengobati kekurangan produksi kortisol di dalam tubuh.

II.3.1. Sintesis dan pelepasan



Gambar 4. Adrenal steroidogenesis (Dikutip dari Yau *et al*, 2000)

Produksi kortisol terutama diatur oleh ACTH di zona fasikulata korteks adrenal. Selanjutnya mengaktivasi *cascade cAMP-PKA-CREB* dalam hal ini akan menginduksi ekspresi dari StAR yang merangsang perpindahan kolesterol ke dalam mitokondria dan disaat bersamaan membentuk enzim CYP11A1 yang berfungsi mengubah kolesterol menjadi pregnenolone dengan produk akhir yaitu kortisol. (Barbara, 2016)

Pelepasan kortisol berada di bawah kendali sumbu HPA. CRH dilepaskan oleh inti para-ventrikel (PVN) dari hipotalamus. Kortisol kemudian bekerja pada hipofisis anterior untuk melepaskan ACTH, yang kemudian bekerja pada korteks adrenal. Dalam loop umpan balik negatif, kortisol yang cukup menghambat pelepasan ACTH dan CRH. Sumbu HPA mengikuti ritme sirkadian. Dengan demikian, kadar kortisol akan tinggi di pagi hari dan rendah di malam hari (Ramamoorthy dan Cidlowski, 2016).

Hormon steroid, seperti halnya kortisol, merupakan pembawa pesan utama. Mereka dapat melintasi membran sitoplasma karena sifatnya yang larut dalam lemak. Membran sel terdiri dari lapisan ganda fosfolipid dan ini mencegah molekul yang tidak larut dalam lemak lewat. Begitu kortisol melewati membran sel dan masuk ke dalam sel, ia mengikat reseptor tertentu di sitoplasma. Dengan tidak adanya kortisol, reseptor glukokortikoid berikatan dengan protein pendamping Hsp90 di dalam sitosol. Pengikatan kortisol ke reseptor glukokortikoid memisahkan Hsp90. Kompleks reseptor kortisol kemudian memasuki inti sel dan mempengaruhi transkripsi gen (Thau, Gandhi dan Sharma, 2020).

Karena bersifat tropik bagi zona fasikulata dan zona retikularis, maka ACTH merangsang pertumbuhan dan sekresi kedua lapisan dalam korteks ini. Jika ACTH tidak terdapat dalam jumlah memadai maka lapisan-lapisan ini akan menciut dan sekresi kortisol merosot drastis. Sel penghasil ACTH selanjutnya, hanya mengeluarkan produknya atas perintah CRH dari hipotalamus. Lengkung kontrol umpan balik menjadi lengkap oleh efek inhibisi kortisol pada sekresi CRH dan ACTH masing-masing oleh hipotalamus dan hipofisis anterior (Sherwood dan Ward, 2018).

Sistem umpan balik negatif untuk kortisol mempertahankan kadar sekresi hormon ini relatif konstan disekitar titik patokan. Pada kontrol umpan balik dasar ini terdapat dua faktor tambahan yang mempengaruhi konsentrasi plasma dengan mengubah titik patokan: irama diurnal dan stres, dimana keduanya bekerja pada hipotalamus untuk mengubah tingkat sekresi CRH (Sherwood dan Ward, 2018).

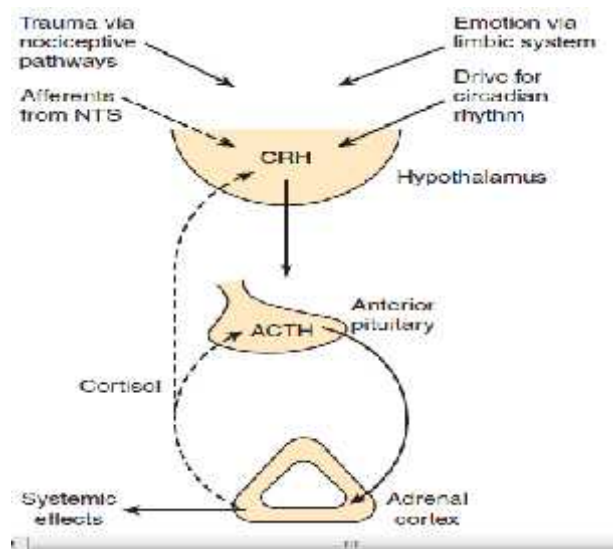
II.3.2. Ritme sirkadian dari sekresi kortisol

Kecepatan sekresi CRH, ACTH, kortisol semuanya tinggi pada awal pagi hari, tetapi rendah pada akhir sore hari, kadar kortisol plasma berkisar antara kadar paling tinggi kira-kira 20 $\mu\text{g/dL}$, satu jam sebelum matahari terbit dipagi hari dan paling rendah kira-kira 5 $\mu\text{g/dL}$, sekitar tengah malam. Efek ini dihasilkan dari perubahan siklus sinyal dari hipotalamus selama 24 jam yang menimbulkan sekresi kortisol. Bila seseorang mengubah kebiasaan tidur sehari-harinya, maka akan timbul

perubahan siklus ini juga (Hall dan Guyton, 2018). Namun berbeda pada bayi prematur dalam hal ini ditemukan bahwa kadar kortisol belum dipengaruhi oleh ritme sirkadian hingga usia koreksi 1 bulan. Ini dihubungkan dengan masih imaturitas nya korteks adrenal dan susunan saraf pusat (Ivars *et al.*, 2017).

Neonatus dianggap tidak memiliki ritme adrenal sampai 2-3 bulan setelah lahir. Untuk menguji hipotesis bahwa ritme adrenal tipe janin dipertahankan setelah lahir, dilakukan sebuah penelitian dengan menggunakan sampel air liur dikumpulkan dari 65 bayi prematur / cukup bulan selama tinggal di rumah sakit (usia koreksi 30-40 minggu) pada pukul 10:00 dan 19:00. Kadar kortisol dinilai untuk perbedaan diurnal dan ketergantungan pada variabel klinis antenatal / postnatal. Tingkat kortisol lebih rendah selama periode 15-28 hari dan > 28 hari dibandingkan dengan 5 hari kehidupan. Kortisol yang lebih rendah dikaitkan dengan hipertensi yang diinduksi kehamilan (PIH), usia kehamilan <28 minggu, dan ventilasi mekanis setelah lahir. Kortisol yang lebih tinggi dikaitkan dengan persalinan pervaginam dan dukungan ventilasi non-invasif pada pengambilan saliva. PIH dan ventilasi mekanis non-invasif pada pengumpulan saliva dikaitkan dengan kadar kortisol bahkan setelah penyesuaian untuk usia pasca kelahiran. Kadar kortisol lebih tinggi pada malam hari dibandingkan pada pagi hari, yang tidak terkait dengan usia kehamilan dan pasca melahirkan. Kadar kortisol yang lebih tinggi di malam hari menunjukkan dipertahankannya ritme diurnal tipe janin. Kadar

kortisol dikaitkan dengan variabel intrinsik dan ekstrinsik, seperti PIH, mode persalinan, usia kehamilan, dan kondisi pernapasan yang tidak terkait dengan usia kehamilan dan postnatal. Kadar kortisol yang lebih tinggi di malam hari menunjukkan dipertahankannya ritme diurnal tipe janin. Kadar kortisol dikaitkan dengan variabel intrinsik dan ekstrinsik, seperti PIH, mode persalinan, usia kehamilan, dan kondisi pernapasan (Kinoshita *et al.*, 2016).



Gambar 5. Mekanisme kontrol umpan balik negatif kortisol

(Dikutip dari Barret, 2012)

II.3.3. Kadar normal

Tabel di bawah ini adalah kadar normal untuk manusia. Kadar normal tersebut berbeda-beda pada tiap-tiap spesies. Kadar kortisol yang diuji dan rentang kadar kortisol normal yang seharusnya sangat dipengaruhi oleh faktor-faktor lain, seperti umur dan jenis kelamin. Maka

dari itu, hasil uji harus selalu dibandingkan dengan rentang kadar normal dari laboratorium yang mengeluarkan hasil tes tersebut.

Table 3. Analisis darah

| Rentang kadar normal kortisol bebas pada plasma darah | | | |
|--|----------------------|-----------------------|---------------|
| Waktu | Kadar minimal | Kadar maksimal | Satuan |
| Jam 9 pagi | 140 | 700 | nmol/L |
| | 5 | 25 | µg/dL |
| Tengah malam | 80 | 350 | nmol/L |
| | 2.9 | 13 | µg/dL |

Dengan berat molekul 362.460 g/mol, perbandingan µg/dl dengan nmol/L adalah sekitar 27:6, sehingga 10 µg/dl kurang lebih sama dengan 276 nmol/L.

Tabel 4. Analisis Saliva (Salimetrics, 2012)

| Usia | Nilai normal (µg/dl) |
|-------------|-----------------------------|
| Neonatus | Tidak terdeteksi - 3.417 |
| 6 bulan | Tidak terdeteksi - 2.734 |

Penelitian yang dilakukan oleh Hernandez dkk menemukan bahwa kadar kortisol saliva pada laki-laki dan perempuan dewasa berbeda sebagai respon terhadap stres dalam hal ini kadar kortisol saliva pada laki-laki lebih tinggi, ini diduga akibat respon laki-laki terhadap adanya stres

lebih kuat dibandingkan pada perempuan namun belum ada penelitian yang dilakukan terhadap neonates. (hernandez, 2002)

Kadar kortisol pada neonatus ditemukan cenderung meningkat pada usia 0 hari diduga karena faktor dari kadar kortisol ibu yang meningkat menjelang proses persalinan, namun setelah dipantau dalam 1 minggu pertama kehidupan kadar kortisol menurun dan menetap sejak usia 1 hari. Penelitian lain menemukan bahwa kadar kortisol menurun dan stabil saat usia 3 hari (Stevens, 1970; Shesagirl, 2017). Pemeriksaan kadar kortisol pada neonatus pada penelitian yang dilakukan D'Agata dkk. Menunjukkan peningkatan kadar kortisol pada bayi prematur pada stimulasi stress berat dan ringan pada hari ketiga dan perbedaan tertinggi pada hari ke tujuh. (D'Agata et al, 2019)

II.3.4. Pengaruh pada metabolisme

Hormon kortisol, seperti hormon T3, memiliki efek metabolik terhadap beragam organ dan jaringan tubuh, termasuk sistem kardiovaskular, sistem saraf pusat, sistem renal dan sistem fetus. Pada prinsipnya, kortisol akan memantik lintasan anabolisme pada hati dan lintasan katabolisme pada jaringan otot dan adiposa guna meningkatkan rasio serum gula darah. Oleh karena itu, seperti hormon pertumbuhan, adrenalin dan glukagon, kortisol dikatakan memiliki sifat diabetogenik, khususnya karena hormon ini meningkatkan produksi glukosa oleh hati melalui metabolisme glukoneogenesis setelah menstimulasi pelepasan

asam amino dari jaringan otot yang diperlukan bagi lintasan metabolisme tersebut, namun menghambat kinerja hormon insulin pada transporter GLUT4 yang disekresi sebagai respon meningkatnya rasio serum gula darah. Lebih lanjut, kortisol berperan sebagai stabilisator organel lisosom di dalam sel sehingga mencegah pelepasan enzim proteolitik. (Jyanthu Maniam et al. 2014)

Pada rongga tubuh dan peritoneum, kortisol menghambat proliferasi fibroblas dan sintesis senyawa interstitial seperti kolagen. Kelebihan glukokortikoid termasuk kortisol dapat mengakibatkan penipisan lapisan kulit dan jaringan ikat yang menopang pembuluh darah kapiler. Hal ini dapat membuat tubuh menjadi lebih rentan dan mudah cedera. (Jyanthu Maniam et al. 2014)

Pada jaringan tulang, kortisol meredam fungsi osteoblas hingga menurun pembentukan tulang yang baru. Oleh karena sifat umum glukokortikoid yang menurunkan penyerapan senyawa kalsium pada saluran pencernaan dan menurunkan reabsorpsi kalsium pada renal ke dalam sistem kardiovaskular dengan sifat diuretik, secara keseluruhan kelebihan kortisol akan mengakibatkan osteoporosis. (Jyanthu Maniam et al. 2014)

Pada sistem kardiovaskular, kortisol diperlukan guna mempertahankan homeostasis tekanan darah dengan pemeliharaan fungsi miokardial dan respon pembuluh darah yang menjadi penghubung

antara pembuluh nadi dan pembuluh darah kapiler terhadap pengaruh hormon jenis katekolamin dan angiotensin II.

Sedangkan pada sistem saraf pusat, kortisol dapat mengubah eksitasi neuron dan menginduksi apoptosis khususnya pada sel jaringan hipokampus. Hal ini dapat mempengaruhi perilaku dan aspek psikologis individunya, depresi merupakan hal yang sering dijumpai pada terapi hormon glukokortikoid. Dan penderita depresi tanpa terapi hormon glukokortikoid, juga sering menunjukkan peningkatan dan perubahan pola waktu sekresi kortisol yang diikuti dengan perubahan jam biologis. (Jayanthu Maniam et al. 2014)

Pada sistem renal, kortisol meningkatkan laju filtrasi glomerular dengan meningkatkan aliran darah glomerular, dan ekskresi asam fosfat dengan menurunkan reabsorpsinya pada tubula proksimal. Konsentrasi hormon kortisol biasanya sekitar 100 kali lebih tinggi daripada hormon aldosteron, namun kortisol jarang berinteraksi dengan aldosteron, oleh karena kortisol dengan cepat akan bereaksi dengan enzim 11-beta hidroksisteroid dehidrogenase tipe 2 menjadi bentuk non aktif yaitu hormon kortison di dalam tubula proksimal. Karena kortisol memiliki daya serap yang sama kuat dengan hormon aldosteron, saat rasio kortisol jauh melebihi kadar 11 -HSD, hormon ini menghalangi aldosteron yang akan bereaksi dengan penyerapnya hingga menimbulkan efek diuretik. Hal ini dapat menjadi faktor pemicu gejala tekanan darah tinggi yang dijumpai pada penderita sindrom Cushing. (Jayanthu Maniam et al. 2014)

Pada sistem fetus, kortisol berperan demi matangnya sistem saraf pusat, retina, kulit, saluran pencernaan dan paru, khususnya sangat penting dalam proses sintesis surfaktan alveolar yang berlangsung sepanjang minggu-minggu terakhir masa kandungan janin. Bayi dengan kelahiran prematur terkadang mendapatkan terapi glukokortikoid sebagai stimulasi agar terjadi sintesis surfaktan pada organ paru. (Jayanthu Maniam et al. 2014)

II.3.5. Pengaruh pada imunitas

Sebagai glukokortikoid, kortisol memiliki pengaruh yang sangat kuat terhadap respon peradangan dan sistem kekebalan. Kortisol menghambat konversi fosfatidil kolina menjadi asam arakidonat dengan menginduksi produksi lipokortin yang menghambat aktivitas fosfolipase A2. Tanpa asam arakidonat sebagai substrat, keberadaan enzim lipo-oksigenase tidak berarti dalam menghasilkan leukotriena. Kortisol juga menghambat produksi tromboksana dan prostaglandin saat terjadi radang dengan menghambat enzim sikloksigenase serta menghambat sekresi sitokina IL-1 hingga mengurangi jumlah kemotaksis leukosit yang dapat terjadi pada area infeksi, termasuk menurunkan tingkat proliferasi mastosit, neutrofil, eosinofil, sel T, sel B dan fibroblas. Secara umum sistem kekebalan humoral dan sistem kekebalan seluler akan menurun. (Jayanthu Maniam et al. 2014)

II.3.6. Pengaruh pada stres

Nyeri menurut IASP (International Association for the Study of Pain) adalah pengalaman sensorial dan emosional yang tidak menyenangkan akibat dari kerusakan jaringan yang aktual dan potensial. Pada umumnya orang mempersepsikan bahwa nyeri adalah fenomena yang murni tanpa mempertimbangkan bahwa nyeri juga mempengaruhi homeostatis tubuh yang akan menimbulkan stres untuk memulihkan homeostatis tersebut (Lumbantoruan et al. 2015).

Masalah terpenting yang dihadapi saat mengevaluasi nyeri pada bayi baru lahir adalah ketidakmampuan bayi untuk mengekspresikan nyeri secara verbal. Perhatian harus diberikan pada indikasi non-verbal selama komunikasi dilakukan dengan bayi. Parameter fisiologis, metode perilaku, dan hormon stres telah dievaluasi untuk menentukan nyeri yang dirasakan oleh bayi baru lahir. Nyeri yang dialami bayi baru lahir memengaruhi detak jantung, laju pernapasan, tekanan darah, dan oksigenasi jaringan, yang berpotensi menyebabkan parameter ini menurun atau meningkat (Kucukoglu et al. 2015).

Pada bayi sulit untuk menentukan durasi, jenis, karakter, atau sumber nyeri. Secara umum, balita dan bayi baru lahir menunjukkan respon umum terhadap nyeri akut, terdiri dari perubahan ekspresi wajah, menangis, melebarkan jari tangan dan kaki, dan fleksi atau ekstensi anggota badan. Bayi yang sangat prematur tidak dapat menunjukkan respons motorik kasar, dan mungkin bereaksi terhadap nyeri akut hanya

dengan peningkatan denyut jantung atau desaturasi oksigen. Gejala nonspesifik ini telah ditemukan dalam berbagai alat penilaian nyeri, sebagian besar dikembangkan untuk nyeri akut. Nyeri akut terjadi secara rutin di unit perawatan intensif neonatal (NICU). Pada tahun 2001, skala nyeri untuk nyeri kronis, Echelle Douleur Inconfort Nouveau-Ne´ (EDIN), dikembangkan. Para penulis mendefinisikan nyeri berkepanjangan sebagai nyeri yang berlangsung beberapa jam atau hari. Mereka mengidentifikasi sumber nyeri yang berkepanjangan seperti ventilasi mekanis, NEC, dan periode setelah ligasi duktus arteriosus paten (van Ganzewinkel et al, 2014).

Tabel 5. Skala NIPS pada penilaian nyeri neonates (Kucukoglu et al. 2015).

| Parameters | 0 point | 1 point | 2 point |
|-------------------|--------------------|---------------------|-----------------|
| Facial expression | Relaxed | Grinace | - |
| Cry | No cry | Whimper | Vigorous crying |
| Breathing pattern | Relaxed | Change in breathing | - |
| Arms | Relaxed | Flexed/extended | - |
| Legs | Relaxed | Flexed/extended | - |
| State of Arousal | Sleeping/ Awake | Fussy | - |

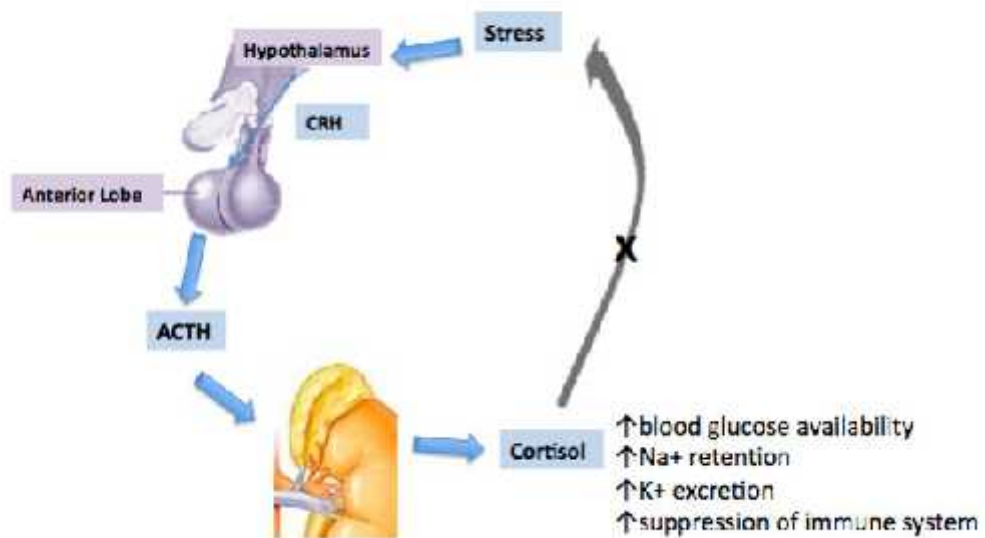
Pain level: 0-2 points = No pain, 3-4 points = Moderate pain, >4 points = Severe pain

Manajemen nyeri yang efektif adalah standar perawatan yang diinginkan untuk bayi baru lahir prematur dan cukup bulan dan berpotensi meningkatkan hasil klinis dan perkembangan saraf mereka. Nyeri neonatus harus dinilai secara rutin menggunakan metode nyeri yang spesifik konteks, tervalidasi, dan objektif, terlepas dari keterbatasan alat

yang tersedia saat ini. Mengurangi prosedur invasif, dan menggunakan tindakan farmakologis, perilaku atau lingkungan dapat digunakan untuk mengelola nyeri neonatus. Pendekatan non-farmakologis meliputi perawatan kanguru, menghisap sesuatu, sukrosa dan pemanis lainnya, terapi pijat dan akupunktur. Pendekatan non-farmakologis digunakan untuk prosedur yang menyebabkan nyeri akut, sementara, atau ringan, atau sebagai terapi tambahan untuk nyeri sedang atau berat. Anestesi lokal dan topikal dapat mengurangi nyeri akut yang disebabkan oleh prosedur perusakan kulit atau cedera mukosa. Opioid merupakan pilihan untuk pengobatan nyeri parah yakni morfin dan fentanil adalah obat yang paling umum digunakan, meskipun opioid lain juga tersedia. Obat non-opioid termasuk berbagai obat penenang dan agen anestesi, sebagian besar digunakan sebagai terapi tambahan pada neonatus dengan ventilator mekanik. Acetaminophen, ibuprofen dan obat lain digunakan untuk neonatus, meskipun efikasi dan keamanannya masih belum terbukti (Hall et al, 2014).

Kortisol berperan kunci dalam adaptasi terhadap stres. Segala jenis stres merupakan rangsangan utama bagi peningkatan sekresi kortisol. Meskipun peran persis kortisol dalam adaptasi stres belum diketahui namun penjelasan spekulatif dan masuk akal adalah sebagai berikut. Manusia primitif atau hewan yang terluka atau menghadapi situasi yang mengancam nyawa harus bertahan tanpa makan. Pergeseran dari penyimpanan protein dan lemak ke peningkatan simpanan karbohidrat

dan ketersediaan glukosa darah yang ditimbulkan oleh kortisol akan membantu melindungi otak dari malnutrisi selama periode puasa terpaksa tersebut. Asam-asam amino yang dibebaskan oleh peguraian protein akan menjadi pasokan yang siap digunakan untuk memperbaiki jaringan jika terjadi cedera fisik. Karena itu terjadi peningkatan cadangan glukosa, asam amino, dan asam lemak yang dapat digunakan sesuai kebutuhan(Sherwood dan Ward, 2018).



Gambar 6. Pengaruh stres terhadap kortisol (Dikutip dari Kairys *et al*, 2020)

II.3.7. Pengaruh pada anti-inflamasi dan anti-alergi

Glukokortikoid menghambat respon inflamasi pada jaringan yang rusak. Glukokortikoid juga menekan terjadinya manifestasi alergi karena pelepasan histamin dari sel mast dan basofil. Kedua efek tersebut memerlukan kadar glukokortikoid disirkulasi yang tinggi. Pengurangan inflamasi lokal terjadi akibat penurunan pelepasan enzim fosfolipase A

oleh hormon tersebut. Hal ini mengakibatkan pengurangan pelepasan asam arakidonat dari jaringan fosfolipid dan sebagai konsekuensinya adalah penurunan pembentukan leukosit, tromboksan, prostaglandin, dan prostasiklin (Barret, Barman, Boitano, dan Brooks, 2012).

II.4. Pengaruh nCPAP terhadap kortisol

II.4.1. Pengaruh stres terhadap kortisol

Peran kortisol dalam membantu tubuh mengatasi stress dan diperkirakan berkaitan dengan efek metabolik. Kortisol mempunyai efek metabolik yaitu meningkatkan konsentrasi glukosa darah dengan menggunakan simpanan protein dan lemak. Peningkatan simpanan glukosa, asam amino, dan asam lemak tersedia untuk digunakan bila diperlukan, misalnya dalam keadaan stres. (Guyton. 2000, Sherwood 1996).

ACTH mungkin berperan dalam mengatasi stres. ACTH adalah salah satu dari peptide yang mempermudah proses belajar dan perilaku serta masuk akal jika peningkatan ACTH selama stres psikososial membantu tubuh agar lebih siap menghadapi stresor serupa di masa mendatang dengan perilaku yang sesuai. (Sherwood. 1995)

Kortisol juga berperan dalam stres kronik dan di katakan bahwa stres akut berbeda dengan stres kronik, *fight to flight* merupakan respon dari stres akut sedangkan peningkatan adrenal kortisol merupakan respon dari stres kronik. Oleh karena itu adanya peningkatan kadar kortisol

merupakan indikator yang baik bagi seseorang yang mengalami stres kronik atau stres yang berulang-ulang. Akibat stres kronik menyebabkan penekanan sistem imun tubuh sebagai akibat efek dari kortisol. (Silverthorne. 2001).

II.4.2. Stres Fisiologis pada bayi aterm Setelah Dilakukan pemasangan nCPAP

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, pasien dengan yang dilakukan nCPAP berpotensi menyebabkan stress fisiologis pada neonatus. Stress fisiologis ini utamanya disebabkan oleh penggunaan nCPAP *pronges*. nCPAP *pronges* dirancang untuk difiksasi di dalam lubang hidung untuk mempertahankan tekanan jalan napas yang konstan. Hal ini kemudian akan menyebabkan trauma nasal yang kemudian dapat menyebabkan deformitas permanen pada neonatus (Fischer *et al.*, 2010). Insidens trauma nasal ini pun cukup tinggi yaitu dari 15-100% kasus. Trauma nasal biasanya terjadi pada pasien dengan usia gestasi <32 minggu, berat lahir <1500 gram dan durasi penggunaan nCPAP lebih dari 5 hari (Collins *et al.*, 2014).



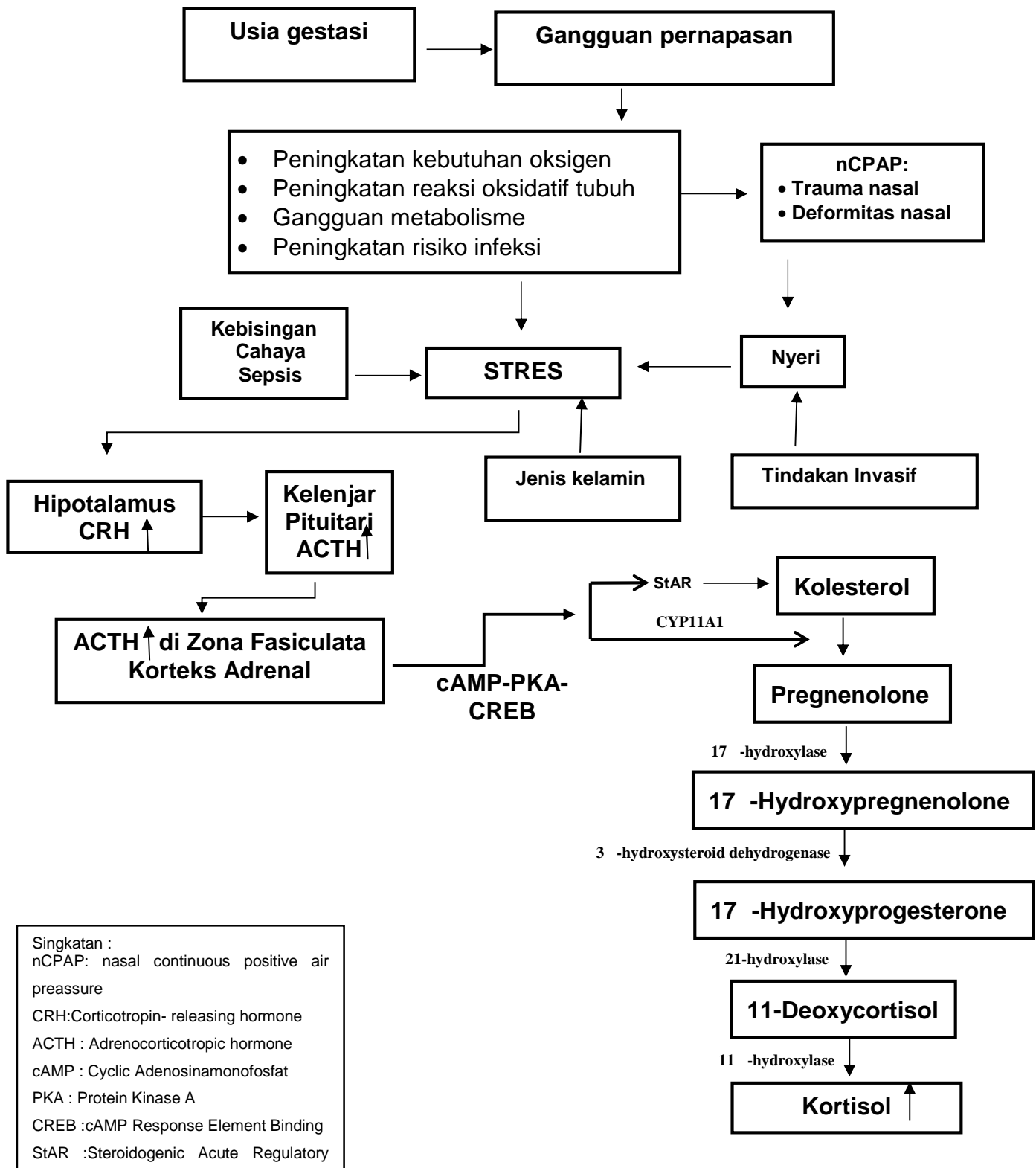
Gambar 7. Trauma nasal akibat penggunaan nCPAP. (A) *Stadium I (eritema non-blanching)* (B) *Stadium II (erosi superfisial)* (C) *Stadium III (nekrosis kulit ketebalan penuh)*. (Dikutip dari Fischer et al., 2010)

Stress fisiologis akibat trauma nasal ini akan berefek jangka Panjang terhadap respon HPA dan kemudian menghasilkan kadar kortisol. Kepustakaan menunjukkan bahwa terdapat perubahan jangka panjang dalam struktur otak yang terlihat pada pencitraan kepala pada pasien dengan stress fisiologis akibat trauma nasal ini. Lebih lanjut hal ini akan menyebabkan luaran perkembangan saraf yang buruk, termasuk gangguan kejiwaan dan gangguan kognitif (McEwen dan Gianaros, 2011). Perdarahan intraventrikular juga dapat terjadi pada bayi-bayi dengan kadar kortisol yang tinggi. Selain trauma nasal, terdapat beberapa kondisi yang dapat mempengaruhi kadar kortisol bayi, termasuk instabilitas suhu tubuh, gangguan metabolik dan infeksi (Cabral et al., 2013).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan nCPAP dapat meningkatkan stress fisiologis yang diukur melalui peningkatan kortisol saliva. Osman dkk melakukan penelitian yang membandingkan kortisol saliva setelah penggunaan nCPAP dan penggunaan HFNC. Mereka menemukan bahwa konsentrasi kortisol saliva secara signifikan lebih

tinggi pada kelompok nCPAP dibandingkan dengan kelompok HFNC (5,0 (3,6–5,9) vs 1,6 (1,0–2,3) nmol l⁻¹ , P <0,01) (Osman, Elsharkawy dan Abdel-Hady, 2015).

II.5. Kerangka Teori



BAB III

KERANGKA KONSEP

