

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN SKALA NYERI NEONATUS DENGAN
KADAR KORTISOL SALIVA PADA BAYI PREMATUR
YANG MENGGUNAKAN VENTILATOR MEKANIK**

***ASSOCIATION BETWEEN NEONATAL PAIN SCALE AND
SALIVARY CORTISOL LEVELS IN PRETERM INFANTS
USING A MECHANICAL VENTILATOR***

SYAHRURRAHMAN

C105182003



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS

HASANUDDIN MAKASSAR

2023



**HUBUNGAN SKALA NYERI NEONATUS DENGAN KADAR
KORTISOL SALIVA PADA BAYI PREMATUR YANG
MENGUNAKAN VENTILATOR MEKANIK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

SYAHRURRAHMAN

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023





Optimized using
trial version
www.balesio.com



Optimized using
trial version
www.balesio.com

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 inididak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **dr. Andi Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, 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. dr. Ema Alasiry, Sp.A (K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan 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. Aidah Juliaty A. Baso, Sp. A (K), Sp. GK, dr. Amiruddin L, Sp. A (K), Dr.dr. Nadirah Rasyid Ridha, M. Kes, Sp. A (K).**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :



dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas annya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada rasi 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 Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuandan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya ibunda **Hj. Rukiah** serta ayahanda **H. Nuriahman** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Istri tercinta saya **dr. Anita HS Parewasi** dan anak kesayangan saya **Muhammad Aydan Hafiz Syaran** dan **Muhammad Al-Ghaisan Azwar Syaran** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
8. Saudara kandung saya **Nur Annisa fitri, S. Kep, Ners** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya selama menjalani proses Pendidikan.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama *Angkatan Januari 2019 (GOLDEN ATION)* : **dr. Muhammad Alief Akbar yusuf, Sp. A, dr. Gustian fiballa, Sp.A, dr. Viqa Faiqah, dr. Liesa Ferawaty dr. Cut ss'adah**, atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan,



berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.

10. 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, Juli 2023

Syahrurrahman



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

SYAHRURRAHMAN. Hubungan Skala Nyeri Neonatus dengan Kadar Kortisol Saliva pada Bayi Prematur yang Menggunakan Ventilator Mekanik (dibimbing oleh A. Dwi Bahagia Febriani dan Ema Alasiry)

Bayi prematur berisiko mengalami *respiratory distress syndrome* yang sering kali memerlukan ventilator mekanik. Prosedur medis ini mengakibatkan nyeri yang meningkatkan risiko stress dan gangguan perkembangan otak. Beberapa penelitian melaporkan serum kortisol meningkat sebagai respon terhadap nyeri pada neonatus. Metode untuk menilai nyeri dapat menggunakan *tools* seperti NIPS dan PIPP. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan skala nyeri neonatus dengan kadar kortisol saliva bayi prematur yang menggunakan ventilator mekanik. Desain penelitian menggunakan *one-group pretest-posttest*. NIPS, PIPP, dan Kortisol saliva dinilai sebelum dilakukan intubasi dan 60 menit setelah pemasangan ventilator mekanik. Penelitian ini dilakukan sejak Juni 2022 sampai Mei 2023 di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Indonesia. Pada penelitian ini didapatkan 30 sampel dengan 2 sampel *outlier* sehingga sampel yang diuji 28 sampel. Sebelum pemasangan ventilator, didapatkan nilai kortisol pada penilaian NIPS kelompok tidak nyeri 4,322 (0,341-9,872) ng/dL dan nyeri sedang 2,373 (0,051-9,160) ng/dL dengan nilai $p > 0,05$ serta nilai kortisol pada PIPP kelompok tidak nyeri 3,840 (0,341-9,872) ng/dL dan nyeri sedang 2,151 (0,051-9,160) ng/dL dengan nilai $p > 0,05$. Setelah 60 menit pemasangan ventilator, didapatkan nilai kortisol pada penilaian NIPS kelompok tidak nyeri 1,349 (0,028-9,641) ng/dL dan nyeri sedang 3,742 ng/dL dengan nilai $p > 0,05$ serta nilai kortisol PIPP kelompok tidak nyeri 1,349 (0,028-9,641) ng/dL dan nyeri sedang 1,651 (1,324-3,742) ng/dL dengan nilai $p > 0,05$. Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan penilaian NIPS dan PIPP dengan kadar kortisol saliva baik sebelum maupun sesudah pemasangan ventilator mekanik. Walaupun demikian skala nyeri nyeri tetap harus dinilai agar dapat diberikan tatalaksana sehingga morbiditas dapat diturunkan.

Kata kunci: kortisol saliva, ventilator mekanik, bayi prematur.



ABSTRACT

SYAHRURRAHMAN. Relationship between Neonate Pain Scale and Salivary Cortisol Levels in Preterm Infants Using Mechanical Ventilator (supervised by A. Dwi Bahagia Febriani and Ema Alasiry)

Premature infants have an increased risk of respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation. This medical procedure causes pain which increases the risk of stress and impaired brain development. Several studies have reported that serum cortisol increases in response to pain in neonates. Methods to assess pain can use tools such as NIPS and PIPP. This study aims to determine the relationship of neonate pain scale with salivary cortisol levels of premature infants who use mechanical ventilators. The study design used one-group pretest-posttest. NIPS, PIPP, and salivary cortisol were assessed before intubation and 60 minutes after mechanical ventilator insertion. This study was conducted from June 2022 to May 2023 at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Indonesia. In this study, 30 samples were obtained with 2 outlier samples so that 28 samples were analyzed. Before ventilator installation, the cortisol value in the NIPS assessment of the non-pain group was 4.322 (0.341-9.872) ng/dL and moderate pain was 2.373 (0.051-9.160) ng/dL with $p>0.05$ and the cortisol value in the PIPP group was 3.840 (0.341-9.872) ng/dL and moderate pain was 2.151 (0.051-9.160) ng/dL with $p>0.05$. After 60 minutes of ventilator installation, the cortisol value in the NIPS assessment of the non-pain group was 1.349 (0.028-9.641) ng/dL and moderate pain was 3.742 ng/dL with $p>0.05$ and the PIPP cortisol value of the non-pain group was 1.349 (0.028-9.641) ng/dL and moderate pain was 1.651 (1.324-3.742) ng/dL with $p>0.05$. In this study there was no relationship between NIPS and PIPP assessment with salivary cortisol levels either before or after mechanical ventilator installation. However, the pain scale must still be assessed so that management can be given and morbidity can be reduced.

Key words: salivary cortisol, mechanical ventilator, premature infants.



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	viii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	6
I.3. Tujuan Penelitian	6
I.3.1. Tujuan Umum	6
I.3.2. Tujuan Khusus	6
I.4. Hipotesis Penelitian	7
I.5. Manfaat Penelitian.....	8
I.5.1 Manfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan.....	8



I.5.2 Manfaat untuk aplikasi klinis.....	8
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	9
II.1. Stres dan Nyeri pada Bayi Baru Lahir.....	9
II.1.1. Fisiologi Nyeri	13
II.1.2. Spesifikasi dan Klasifikasi Nyeri	22
II.1.3. Penilaian nyeri pada bayi baru lahir.....	24
II.1.4 Manajemen nyeri pada bayi baru lahir.....	29
II.1.5 Respon bayi baru lahir terhadap paparan stres	30
II.2 Kortisol.....	34
II.2.1 Kelenjar Adrenal Fetus	39
II.2.2 Sintesis Kortisol	42
II.3 Prematuritas	47
II.3.1 Definisi Prematuritas	47
II.3.2 Klasifikasi.....	48
II.3.3 Prematuritas dan <i>Respiratory Distress Syndrom</i>	50
II.4 Kerangka Teori	52
BAB III. KERANGKA KONSEP	53
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	54
IV.1. Desain Penelitian	54
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	54
IV.3. Populasi Sampel	54
IV.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel.....	54
IV.5. Perkiraan Besar Sampel	55



IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	56
IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	57
IV.8. Cara Kerja	57
IV.8.1. Alokasi Subyek	57
IV.8.2. Prosedur Penelitian	57
IV.8.3. Alur Penelitian	59
IV.9. Evaluasi Klinik dan Variabel.....	60
IV.10. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	60
IV.11. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	60
IV.11.1. Definisi Operasional	60
IV.11.2. Kriteria Obyektif	63
IV.12. Pengolahan dan Analisis Data	66
IV.12.1. Analisis data Deskriptif	68
IV.12.2. Analisis Univariat.....	69
IV.13. Penilaian Hasil Uji Hipotesis	70
BAB V. HASIL PENELITIAN	69
BAB VI. PEMBAHASAN	85
BAB VII. KESIMPULAN.....	96
DAFTAR PUSTAKA	98
LAMPIRAN.....	103



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Daftar tindakan yang mengakibatkan nyeri pada perawatan NICU	10
Tabel 2.2	Respon nyeri pada bayi baru lahir	23
Tabel 2.3	<i>Neonatal Infant Pain Scale</i>	28
Tabel 2.4	<i>Premature infant pain profile</i>	29
Tabel 2.5	Rerata kadar normal kortisol BKB dan BCB usia 2 jam hingga 7 hari	44
Tabel 5.1	Uji reliabelitas interclass correlation coefficient NIPS dan PIPP.....	70
Tabel 5.2	Karakteristik sampel penelitian.....	71
Tabel 5.3	Hubungan karakteristik sampel penelitian dengan NIPS sebelum dan 60 menit setelah ventilator mekanik.....	73
Tabel 5.4	Hubungan karakteristik sampel penelitian dengan PIPP sebelum dan 60 menit setelah ventilator mekanik.....	74
Tabel 5.5	Perbandingan antara NIPS dan PIPP sebelum pemasangan ventilator mekanik	75
Tabel 5.6	Perbandingan antara NIPS dan PIPP 60 menit setelah pemasangan ventilator mekanik.....	76



Tabel 5.7	Perbedaan indikator penilaian NIPS dan PIPP setelah 60 menit pemasangan ventilator mekanik...	77
Tabel 5.8	Perbandingan antara NIPS sebelum dan 60 menit setelah pemasangan ventilator mekanik	78
Tabel 5.9	Perbandingan antara PIPP sebelum dan 60 menit setelah pemasangan ventilator mekanik.....	79
Tabel 5.10	Hubungan Kadar kortisol saliva sebelum dan setelah pemasangan ventilator mekanik.....	79
Tabel 5.11	Hubungan antara NIPS dengan kadar kortisol saliva sebelum pemasangan ventilator mekanik.....	83
Tabel 5.12	Hubungan antara PIPP dengan kadar kortisol saliva sebelum pemasangan ventilator mekanik	82
Tabel 5.13	Hubungan antara NIPS dengan kadar kortisol saliva setelah pemasangan ventilator mekanik.....	84
Tabel 5.14	Hubungan antara PIPP dengan kadar kortisol saliva setelah pemasangan ventilator mekanik	84



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Diagram skematis perkembangan persepsi sensorik kulit, mielinisasi jalur nyeri, pematangan korteks janin, dan pola Elektroensefalografi pada janin dan bayi baru lahir	16
Gambar 2.2.	Jalur sensasi nyeri pada sistem saraf pusat	20
Gambar 2.3.	Ekspresi wajah nyeri	26
Gambar 2.4.	Mekanisme Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) pada kondisi stres	33
Gambar 2.5.	Regulasi sekresi kortisol	36
Gambar 2.6.	Patogenesis enzim steroidogenik pada kelenjar adrenal janin manusia	41
Gambar 2.7.	Proses Steroidogenesis Adrenal	43
Gambar 5.1	Alur pengambilan sampel	69
Gambar 5.2.	Box-Plot kadar kortisol sebelum dan setelah pemasangan ventilator mekanik	80
Gambar 5.3.	Grafik kadar kortisol saliva pada kriteria NIPS tidak nyeri sebelum pemasangan ventilator mekanik.....	81
Gambar 5.4.	Grafik kadar kortisol saliva pada kriteria NIPS nyeri sedang sebelum pemasangan ventilator mekanik.....	82



Gambar 5.5.	Grafik kadar kortisol saliva pada kriteria PIPP tidak nyeri sebelum pemasangan ventilator mekanik	83
Gambar 5.6.	Grafik kadar kortisol saliva pada kriteria PIPP tidak nyeri sebelum pemasangan ventilator mekanik... ..	83
Gambar 6.1	Mekanisme stres oksidatif pada bayi prematur	93



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
ACTH	: Adrenocorticotropic Releasing Hormone
AKB	: Angka kematian bayi
APC	: Antigen Presenting Cell
ASI	: Air Susu Ibu
BBLR	: Berat Badan Lahir Rendah
BBLSR	: Berat Badan Lahir Sangat Rendah
BCB	: Bayi Cukup Bulan
BKB	: Bayi Kurang Bulan
CPAP	: <i>Countinous Positive Airway Pressure</i>
CRH	: <i>Corticotrophin Releasing Hormone</i>
dB	: <i>desibel</i>
DHEA-S	: Dehydroepiandrosterone-Sulphate
FiO ₂	: Faraksi oksigen
HCG	: <i>Hormon Chorionic Gonadotropin</i>
HPA	: <i>Hypothalamic Pituitary Adrenal</i>
HELLP	: <i>Hemolysis, elevated liver enzyme, low platelete</i>
HPHT	: Hari Pertama Haid Terakhir
IKA RSCM	: Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
IUGR	: <i>Intrauterine Growth Retardation</i>
MMP	: <i>Matrix Metaloproteinase</i>
NFCS	: <i>Neonatal Facial Coding System</i>



Singkatan	Arti dan Keterangan
NICU	: Neonatal Intensive Care Unit
NIPS	: <i>Neonatal Infant Pain Scale</i>
NK cel	: <i>Natural Killer Cell</i>
NMDA	: N-methyl D-aspartate
NNS	: <i>Nonnutritive Sucking</i>
PEEP	: <i>Positive end expiratory pressure</i>
PIPP	: <i>Premature Infant Pain Profile</i>
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
RDS	: <i>Respiratory distress syndrome</i>
RS	: Rumah Sakit
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pendidikan
SAM	: <i>Sympathetic Adrenal Medullary</i>
SDKI	: Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia
TSH	: <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Penelitian.....	103
Lampiran 2. Data Uji Pendahuluan.....	105
Lampiran 3. Etik Penelitian	106
Lampiran 4. Tim Penelitian	107
Lampiran 5. Izin penelitian.....	108
Lampiran 6. Naskah penjelasan penelitian.....	109
Lampiran 7. Formulir persetujuan penelitian.....	111
Lampiran 8. Analisa Statistik.....	113



BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Prematuritas adalah kelahiran yang berlangsung pada umur kehamilan 20 minggu hingga 36 minggu 6 hari dihitung dari hari pertama haid terakhir (HPHT). Prematuritas merupakan penyebab utama kematian bayi baru lahir dan saat ini merupakan penyebab utama kematian pada anak dibawah usia lima tahun. Sebuah studi tahun 2010 terhadap 184 negara melaporkan bahwa tingkat kelahiran prematur berkisar antara 5%-18%. Negara-negara Eropa Utara sebesar 5% sedangkan Amerika Serikat sebesar 13%. (Williams & Lascelles, 2020)

Lebih dari satu juta bayi prematur meninggal sesaat setelah lahir. Indonesia menduduki peringkat ke-5 jumlah kasus bayi prematur terbanyak di dunia dengan jumlah 675.700 kasus. Angka kematian bayi baru lahir di Indonesia pada tahun 2002 dilaporkan 20 per 1000 kelahiran hidup, yang menurut WHO mirip dengan rata-rata untuk negara-negara Asia Tenggara lainnya (19 per 1.000 kelahiran hidup). Sementara menurut Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) 2012, angka kematian bayi (AKB) 32/1000 kelahiran hidup.(Djajakusli et al., 2017)

Penyebab utama kematian bayi baru lahir pada minggu pertama (hari) adalah asfiksia (36%), bayi berat lahir rendah (BBLR) (28%), prematuritas (32%), serta sepsis (12%). Sementara penyebab



kematian bayi baru lahir (7-28 hari) adalah sepsis (22%), kelainan kongenital (18%), dan pneumonia (17%). Distres pernapasan pada bayi baru lahir merupakan masalah penting karena menyebabkan morbiditas dan mortalitas 4-6% di dunia. Berdasarkan data rekam medik Unit Perinatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (IKA RSCM), terdapat 750 kasus kelahiran bayi prematur per tahun, 290 (38%) di antaranya bayi dengan distres pernapasan. (Laila et al., 2013; Djajakusli et al., 2017) Berdasar data perawatan Rumah Sakit Umum Pendidikan dr. Wahidin sudirohusodo didapatkan jumlah bayi prematur yang dirawat di ruang *neonatal intensive care unit* (NICU) dalam 1 tahun terakhir sebesar 127 kasus yang terdiri dari 4% *extremely preterm baby*, 23% *very preterm baby*, 31% *moderate preterm baby* dan 41% *late preterm baby* .

Bayi prematur mempunyai risiko lebih besar untuk mengalami kejadian atau prosedur medis yang dapat mengakibatkan nyeri dan stres selama minggu pertama kehidupan di NICU dan hal ini sangat mempengaruhi perkembangan dan fungsi otak selanjutnya. Perawatan neonatal rutin, seperti suntikan vitamin K dan penusukan tumit untuk mendapatkan darah untuk tes skrining, termasuk prosedur penggunaan ventilator mekanik adalah beberapa contoh diantaranya. Masalah profilaksis dan terapi nyeri pada bayi baru lahir masih belum jelas dan



perlu diteliti lebih lanjut tentang penggunaan analgetik pada bayi baru lahir terutama pada bayi dengan ventilator mekanis. (Williams &

Lascelles, 2020; Filippa et al., 2019)

Bayi prematur memiliki peningkatan risiko cedera otak dan gangguan pematangan otak akibat stres dan nyeri. Bayi baru lahir yang mengalami stres akan menunjukkan perubahan perilaku dan perubahan fisiologis yang bisa dinilai dengan skala nyeri. Gangguan ini dapat bermanifestasi sebagai peningkatan risiko *cerebral palsy*, defisit kognitif, dan gangguan kejiwaan, seperti *attention deficit hyperactivity disorder* atau *autism spectrum disorder*. Oleh karena itu, penting menilai skala nyeri pada bayi agar dapat memberikan tatalaksana yang optimal dan risiko gangguan perkembangan otak yang dapat ditimbulkan dapat dihindari. (Hall & Anand, 2005)

Masalah pernapasan sering terjadi pada bayi prematur, terutama bayi yang sangat prematur (usia kehamilan < 28 minggu), dan sebagian besar bayi ini memerlukan bantuan ventilasi sampai mereka cukup dewasa dan kuat untuk bernapas tanpa bantuan. Bayi prematur mempunyai risiko tinggi mengalami *respiratory distress syndrome* (RDS). Ada variasi dalam respons bayi prematur terhadap RDS, beberapa mungkin hanya memerlukan oksigen, yang lain mungkin memerlukan intubasi untuk pemberian surfaktan dilanjutkan ekstubasi, *continuous positive airway pressure* (CPAP) atau ventilator mekanis. (Yue et al., 2021)



Beberapa penelitian saat ini dengan jelas menunjukkan bahwa rasa nyeri sudah bisa diterima otak pada minggu ke-22 kehamilan,

sedangkan saluran kortikotalamik, yang bertanggung jawab atas persepsi sadar rasa nyeri, berkembang pada minggu ke-29 kehamilan. Telah diketahui bahwa semakin rendah usia kehamilan, semakin rendah ambang batas nyeri dan semakin tinggi kepekaan terhadap rasa nyeri. Adanya stresor baik fisik maupun psikologis akan merangsang perubahan hormonal melalui hipotalamus untuk mengeluarkan *cortisol releasing hormone* (CRH), kemudian CRH akan memicu hipofisis anterior untuk merangsang pengeluaran *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) yang memicu pelepasan kortisol. (Sherwood, 2010; Popowicz et al., 2020)

Skala nyeri yang sering direkomendasikan untuk penilaian nyeri akut adalah *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS) dan *Premature Infant Pain Profile* (PIPP). Walaupun skala nyeri pada bayi baru lahir sudah banyak diteliti, data yang menghubungkan skala nyeri dengan hormon stress seperti kortisol dan prosedur invasif seperti ventilator mekanik masih kurang. Penggunaan skala nyeri NIPS sudah rutin dilakukan di Rumah Sakit Umum Pendidikan (RSUP) dr. Wahidin Sudirohusodo untuk menilai stress semua bayi baru lahir tanpa memandang usia gestasi sedangkan PIPP yang spesifik untuk bayi prematur masih belum digunakan. Oleh karena itu, perlu untuk diteliti sejauh mana NIPS dan PIPP dalam mempresentasikan stress pada bayi prematur dalam hubungannya dengan hormon stress.



ilaporkan dalam beberapa penelitian bahwa serum kortisol dapat digunakan sebagai metode untuk menilai stress pada bayi baru lahir.

Penelitian mengenai kortisol masih menunjukkan hasil yang beragam pada bayi baru lahir. Koripadu dkk melaporkan bahwa kadar kortisol pada bayi prematur lebih tinggi daripada bayi aterm pada usia tiga dan tujuh hari. (Seshagiri & Harischandra, 2017)

Sekitar 95% kortisol yang dikeluarkan korteks adrenal akan terikat dengan protein besar yang disebut *corticosteroid binding globulin* (CBG) dan albumin untuk dibawa keseluruh tubuh dalam darah. Hanya sebagian kecil kortisol yang tidak terikat atau kortisol bebas yang dianggap aktif secara biologis. Dengan berat molekul yang rendah dan sifat lipofiliknya, kortisol bebas akan masuk kedalam sel secara difusi pasif sehingga dimungkinkan untuk mengukur jumlah kortisol bebas dari semua cairan tubuh termasuk saliva. Keuntungan lain pemeriksaan kortisol saliva adalah bersifat noninvasif, bebas stres, dan mudah dilakukan dimana saja. (Adisty et al., 2015)

Berdasarkan uraian diatas, maka diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah penggunaan ventilator mekanik pada bayi prematur akan menyebabkan stress akut yang ditandai oleh peningkatan kadar kortisol saliva dan peningkatan skala nyeri NIPS maupun PIPP. Dengan demikian skala nyeri dapat dipakai untuk merepresentasikan peningkatan kadar kortisol sebagai respon terhadap stres yang disebabkan oleh nyeri. Saat ini penelitian hubungan penilaian skala nyeri (NIPS dan

hubungan kadar kortisol pada bayi prematur yang terpasang ventilator



mekanik belum pernah dilakukan di Sulawesi Selatan sehingga merupakan nilai novel penelitian ini.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, rumusan pertanyaan penelitian adalah apakah ada hubungan antara skala nyeri baik NIPS maupun PIPP dengan kadar kortisol pada bayi prematur yang menggunakan ventilator mekanik.

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Menilai hubungan NIPS dan PIPP dengan kadar kortisol pada bayi prematur yang menggunakan ventilator mekanik.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai NIPS bayi prematur sebelum dan setelah 60 menit menggunakan ventilator mekanik.
2. Menilai PIPP bayi prematur sebelum dan setelah 60 menit menggunakan ventilator mekanik.
3. Membandingkan NIPS dan PIPP pada bayi prematur sebelum menggunakan ventilator mekanik.
4. Membandingkan NIPS dan PIPP setelah 60 menit menggunakan ventilator mekanik.
5. Membandingkan NIPS pada bayi prematur sebelum dan setelah 60 menit menggunakan ventilator mekanik.



6. Membandingkan PIPP pada bayi prematur sebelum dan setelah 60 menit menggunakan ventilator mekanik.
7. Menilai kadar kortisol saliva bayi prematur sebelum dan setelah 60 menit menggunakan ventilator mekanik.
8. Menilai hubungan NIPS dengan kadar kortisol saliva pada bayi prematur sebelum menggunakan ventilator mekanik.
9. Menilai hubungan PIPP dengan kadar kortisol saliva pada bayi prematur sebelum menggunakan ventilator mekanik.
10. Menilai hubungan NIPS dengan kadar kortisol saliva pada bayi prematur setelah 60 menit menggunakan ventilator mekanik.
11. Menilai hubungan PIPP dengan kadar kortisol saliva pada bayi prematur setelah 60 menit menggunakan ventilator mekanik.

I.4 Hipotesis Penelitian

Adapun hipotesis pada penelitian ini:

1. Terdapat hubungan/korelasi positif NIPS dengan kadar kortisol saliva pada bayi prematur yang menggunakan ventilator mekanik dengan semakin besar nilai NIPS, semakin besar kadar kortisol.
2. Terdapat hubungan/korelasi positif PIPP dengan kadar kortisol saliva pada bayi prematur yang menggunakan ventilator mekanik dengan semakin besar nilai PIPP, semakin besar kadar kortisol.



I.5 Manfaat Penelitian

I.5.1 Manfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai manfaat NIPS dan PIPP dalam menilai respon stres pada bayi prematur.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya tentang peran skala nyeri untuk menilai stress pada neonatus yang *reliable* (dapat diandalkan)

I.5.2 Manfaat untuk aplikasi klinis

Apabila terbukti ada hubungan skala nyeri dengan kadar kortisol yang signifikan pada bayi prematur yang menggunakan ventilator mekanik, maka bisa digunakan sebagai pertimbangan pemberian analgetik pada bayi prematur yang menggunakan ventilator. Dengan demikian diharapkan akan menurunkan stress pada bayi sehingga mengurangi morbiditas dan mortalitas.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Stres dan nyeri pada bayi baru lahir

Nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial. Nyeri pada bayi baru lahir dapat dikategorikan menjadi tiga jenis. Pertama adalah nyeri prosedural akut, di mana rasa sakit dihasilkan dari peristiwa *self-limiting* tertentu, yang kedua adalah nyeri berkepanjangan akut, dengan awal yang jelas dan titik akhir yang diharapkan, dan yang ketiga adalah nyeri kronis, keadaan nyeri patologis yang bertahan di luar waktu penyembuhan jaringan normal, biasanya 3 bulan. Bayi baru lahir yang dirawat di rumah sakit mengalami rata-rata 14 prosedur menyakitkan per hari selama 2 minggu pertama kehidupan. (Desai et al., 2017)

Bayi baru lahir secara rutin mengalami prosedur invasif dan menyakitkan, seperti pengumpulan darah, imunisasi, suntikan vitamin K, dan/atau sirkumsisi. Bayi prematur atau bayi cukup bulan yang sakit di NICU mengalami frekuensi prosedur invasif yang jauh lebih tinggi. Rata-rata, bayi prematur yang mengalami sekitar 14 prosedur yang menyakitkan setiap hari di rumah sakit. Prosedur invasif ini mulai dari prosedur invasif

seperti penusukan tumit (*heel lance/needle prick*) hingga operasi (Tabel 1). (Williams & Lascelles, 2020)



Tabel 2.1. Daftar tindakan yang mengakibatkan nyeri pada perawatan NICU (Hall & Anand, 2005)

<i>Diagnostic</i>	<i>Therapeutic</i>	<i>Surgical</i>
Heel stick	Bladder catheterization	Circumcision
Venipuncture	Central line insertion/removal	Cardiac surgery
Arterial puncture	Chest physiotherapy	Congenital
Bronchoscopy	Umbilical vessel catheterization	anomaly repairs
Endoscopy	Dressing change	Minimally invasive
Lumbar puncture	Gavage tube insertion	surgeries
Retinopathy of prematurity exam	Intramuscular injection	(laparoscopy, thoracoscopy)
	Peripheral venous catheterization	
	Mechanical ventilation	
	Postural drainage	
	Removal of adhesive tape	
	Suture removal	
	Tracheal intubation/extubation	
	Tracheal suctioning	
	Ventricular tap	

Respiratory distress syndrome (RDS) sering terjadi pada bayi prematur. RDS akan menyebabkan stres karena gangguan sintesis dan sekresi surfaktan dan mempengaruhi sebagian besar bayi prematur. Surfaktan mencegah alveoli dari kolapsnya paru selama ekspirasi dan membantu pertukaran gas. Penyakit akut seperti RDS dan infeksi mempengaruhi jalur hipotalamus-hipofisis-adrenal (HHA). Kortisol diproduksi oleh korteks adrenal berubah secara struktural dan fungsional seiring dengan usia kehamilan dan pematangan fungsi kelenjar adrenokortikal. Kortisol meningkat setelah akhir kehamilan (32-36 minggu).



pada bayi prematur, kelenjar adrenokortikal mensekresi kortisol respons terhadap stres. (Arafa et al., 2020)

Intubasi endotrakeal adalah prosedur yang dilakukan pada orang dewasa dan bayi yang memungkinkan akses ke jalan napas untuk memberikan dukungan pernapasan melalui ventilasi mekanis. Pasien dewasa melaporkan ventilasi mekanis menjadi sumber rasa sakit, ketidaknyamanan, dan depresi. Karena prosedur ini diketahui terkait dengan rasa sakit, *International Evidence-Based Group for Neonatal Pain* merekomendasikan prosedur ini dilakukan 'tanpa menggunakan analgesia atau sedasi hanya untuk resusitasi di ruang bersalin atau untuk situasi yang mengancam jiwa terkait dengan tidak tersedianya akses intravena. Namun, penggunaan secara klinis analgetik nyeri masih kurang optimal meskipun ada bukti bahwa opioid mengurangi tanda-tanda nyeri selama ventilasi mekanis pada bayi baru lahir. Selain itu, ada kekhawatiran seputar efek negatif jangka panjang opioid, seperti kecacatan neuromotor. (Williams & Lascelles, 2020)

Meskipun tingginya insiden prosedur yang menyebabkan nyeri di NICU, sebagian besar bayi baru lahir tidak menerima analgetik farmakologis atau menerima tingkat analgesik namun belum adekuat. Kombinasi faktor, seperti mngesampingkan rasa sakit atau kekhawatiran untuk efek samping potensialnya, menyebabkan praktisi menahan untuk memberikan dosis yang tidak adekuat obat-obatan ini. Namun, penelitian terbaru yang meneliti konsekuensi jangka panjang dari rasa nyeri di awal



an yang tidak ditatalaksana dengan tepat, telah menunjukkan rasa nyeri dapat memiliki dampak negatif yang dapat mempengaruhi

sensorimotor dan perkembangan kognitif, perilaku/suasana hati, respons nyeri, kebutuhan farmakologis, dan status kesehatan yang terlihat saat remaja. Gangguan sensorimotor pada anak-anak, seperti gangguan penglihatan/kebutaan, gangguan pendengaran/tuli, cerebral palsy, keterlambatan perkembangan, dan gangguan kecerdasan hingga masa kanak-kanak dan dewasa telah dikaitkan dengan prosedur medis yang menimbulkan nyeri di awal kehidupan. Sebagai contoh, operasi neonatal dilaporkan telah menyebabkan kecacatan neurosensori utama dengan efek yang persisten hingga masa kanak-kanak, dengan laki-laki memiliki risiko kecacatan yang lebih tinggi. (Williams & Lascelles, 2020)

Paparan dini terhadap prosedur yang menyakitkan dapat berdampak negatif pada perkembangan saraf, seperti pertumbuhan otak, yang berhubungan langsung dengan kognitif. Sebagai contoh, korelasi terbalik antara frekuensi prosedur invasif dan volume amigdala dan thalamus terlihat pada anak-anak berusia 8 tahun yang lahir sangat prematur. Selanjutnya, penurunan volume otak pada anak-anak yang selamat dari kelahiran prematur dan mengalami nyeri awal kehidupan dikaitkan dengan hasil kognitif yang buruk, seperti kecerdasan yang lebih rendah (IQ), defisit bahasa dan perhatian, fungsi visual-motorik yang buruk, dan hasil perilaku yang buruk. (Williams & Lascelles, 2020)



II.1.1 Fisiologi Nyeri

Perubahan pandangan tentang nyeri pada bayi baru lahir terus berkembang selama lebih dari 20 tahun, penelitian yang dilakukan pada bayi baru lahir termasuk bayi prematur memperlihatkan bahwa sistem saraf pusat lebih matur dari pemikiran sebelumnya. Serabut saraf nyeri pada fetus telah mengalami pembentukan myelin sejak trimester kedua dan ketiga dan lengkap pada usia gestasi 30 sampai 37 minggu. Bahkan serabut saraf yang bermyelin tipis atau yang tidak bermyelin dapat menghantarkan stimulus nyeri. Pembentukan myelin yang tidak lengkap hanya berakibat pada transmisi impuls yang lebih lambat, dimana ini tidak bermakna pada bayi baru lahir yang memiliki jarak hantaran impuls yang lebih dekat. (Gardner et al., 2011)

Sistem saraf bayi baru lahir yang masih dalam perkembangan telah sepenuhnya mampu mentransmisi, merasakan, dan berespon bahkan mungkin memori stimulus nyeri. Kerusakan dan iskemia jaringan akan menyebabkan pelepasan lokal dari prostaglandin, serotonin, bradikinin, norepineprin, dan substansi nyeri. Substansi ini menstimulasi respon dari nociceptor perifer terhadap stimulus nyeri. Hasil akhir dari sensasi nyeri ini adalah respon sistemik berupa *fight and flight*. Hormon terhadap stress akan dilepaskan termasuk epinefrin, norepinefrin, glukagon, kortisol, aldosteron, *thyroid stimulating hormone* (TSH), dan hormon pertumbuhan.



·hormon ini akan mempengaruhi berbagai sistem di tubuh yang festasi pada peningkatan denyut jantung, tekanan darah, curah

jantung, gangguan motilitas saluran cerna serta gangguan sistem imun. Semua faktor ini akan menyebabkan gangguan penyembuhan luka dan meningkatkan risiko infeksi, akhirnya morbiditas dan lama rawat di rumah sakit akan bertambah. (Hall & Anand, 2005)

Sistem saraf perifer matang dan fungsional pada 24 minggu kehamilan, ada pergeseran neuroanatomis substansial dalam distribusi serat ascending yang tidak bermielin (C) dan bermielin (A) yang terjadi pada periode pasca-kelahiran. Di awal kehidupan ada banyak serat sensorik bermielin, yang bertanggung jawab atas persepsi awal nyeri, dan lebih sedikit serat C, yang bertanggung jawab atas intensitas nyeri. Bayi lebih mungkin mengalami hipersensitivitas karena ketidakseimbangan antara jumlah serat aferen dan pengaruh sistem *descending*. Jalur *descending* bertanggung jawab untuk menghambat sinyal berbahaya di tingkat medula spinalis. (Williams & Lascelles, 2020)

Sistem Saraf Perifer

Jalur anatomi sistem saraf perifer berfungsi pada 20 minggu pasca-konsepsi, meskipun medula spinalis dan batang otak dapat bervariasi dalam hal mielinisasi, dan area pemrosesan nyeri berbeda dari yang ada di sistem saraf pusat dewasa. Jumlah dan jenis nosiseptor perifer mirip dengan angka dewasa pada usia kehamilan 20 hingga 24 minggu gestasi,



menjelaskan kepadatan reseptor yang lebih besar pada setiap area terhubung melalui serabut saraf perifer, yang terdiri dari serat A

delta dan C, dengan cornu dorsal medula spinalis yang berkembang pada waktu ini. Selama perkembangan, serat beta A yang bermielin tebal, yang mengirimkan sentuhan ringan dan proprioepsi pada orang dewasa, juga mengirimkan informasi dari stimulus berbahaya ke area pemrosesan nyeri pada medula spinalis. (Hall & Anand, 2005)

Cedera jaringan seperti luka bakar intravena atau *venipuncture* akan memulai serangkaian peristiwa yang disebabkan oleh kerusakan sel dan pembuluh darah akibat cedera. Mediator biokimia seperti bradikinin, kalsium, kalium, zat P, dan prostaglandin mengaktifkan nosiseptor serat aferen A delta dan C. Aktivasi ini mengarah pada impuls nyeri dan kemudian merangsang *flare* inflamasi lokal yang terjadi setelah transmisi saraf. Hal ini menyebabkan hiperalgesia primer melalui perekrutan nosiseptor dan memediasi peningkatan sensitivitas terhadap rangsangan nyeri. (Hall & Anand, 2005)

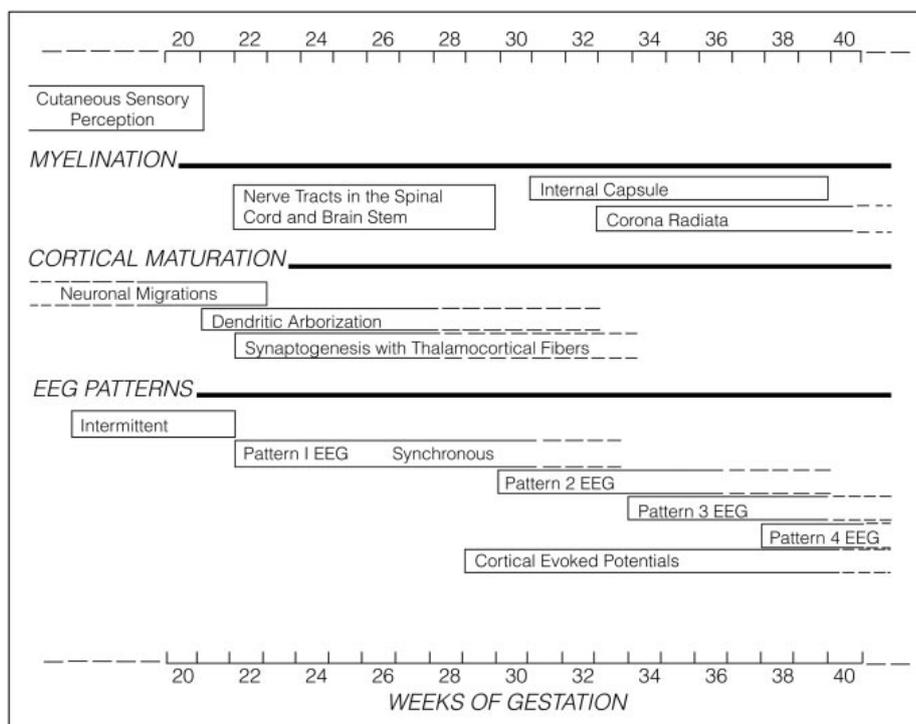
Medulla spinalis

Medulla spinalis penting dalam interpretasi nyeri pada bayi cukup bulan, terutama prematur. Pada usia kehamilan 22 hingga 24 minggu, jalur ascendens tampaknya terhubung dengan pusat supraspinal di talamus, zona *subplate*, dan korteks sensorik (Gambar 2.1). Bahkan respons wajah dapat ditimbulkan pada usia kehamilan 24 minggu setelah stimulus yang

tkan memastikan jalur utuh ke otak pada usia tersebut. Respons seperti refleks penarikan tungkai kulit dorsal, yang dimediasi



melalui medulla spinalis, dapat ditimbulkan pada bayi usia kehamilan 25 minggu. Karena ada hubungan yang lemah antara serat aferen dan sel tanduk dorsal, stimulus yang menyakitkan dapat berlangsung beberapa menit pada bayi prematur. Medulla spinalis juga penting dalam transmisi nyeri yang menaik ke pusat supraspinal dan dalam memodulasi impuls desenden (Gambar 2.2). (Hall & Anand, 2005)



Gambar 2.1. Diagram skematis perkembangan persepsi sensorik kulit, mielinisasi jalur nyeri, pematangan korteks janin, dan pola Elektroensefalografi pada janin dan bayi baru lahir. Diadaptasi dengan izin dari Anand KJS, Hickey RR. *Pain and its effects in the human neonate and fetus*. N Engl J Med. 1987;317:1322. (Hall & Anand, 2005)



Setelah menerima stimulus nyeri, transmisi terjadi melalui medulla
 Reseptor mekanosensitif dari serat A delta bersinaps dengan
 di cornu dorsal medulla spinalis yang dikenal sebagai Lamina

Rexed, terutama lamina I, II, dan V. Reseptor serat C yang sensitif terhadap rangsangan mekanis, kimia, dan termal bersinaps dengan neuron di lamina II dan III. Sinyal menyebar ke sel cornu anterior untuk menghasilkan spasme otot, menghasilkan *withdrawal reflex*, dan ke neuron simpatis preganglionik dari sistem saraf otonom untuk menghasilkan vasokonstriksi pada kulit dan area splanknik. Badan sel neuron aferen primer terletak di dalam ganglion akar dorsal dan berakhir di lamina tanduk dorsal I, II, dan V. Serat A delta dan C membelah saat memasuki saluran *Lissauer* dan membuat koneksi pada dermatom ini serta dermatom di atas dan di bawah titik masuk di columna spinalis. Stimulasi reseptor N-metil D-aspartat (NMDA) oleh glutamat dan reseptor *tachykinin* oleh *tachykinin* meningkatkan rangsangan neuron di sekitarnya. Pelepasan zat P dan neurotransmitter lainnya mengaktifkan interneuron cornu dorsal. Mediator menyebar di atas dan di bawah tingkat medulla spinalis, menginervasi area yang dirangsang, yang menghasilkan peningkatan rangsangan pada area yang tidak terlibat. Peningkatan rangsangan ini disebut *wind-up phenomenon*. Karena fenomena ini, bayi prematur mengalami ambang nyeri yang lebih rendah, dengan respons nyeri yang lebih kuat dan lebih lama, dan respons nyeri yang meningkat di jaringan sekitarnya. (Hall & Anand, 2005)

Ada tiga modulasi jalur descenden melalui medulla spinalis: Saluran kortikospinalis berasal dari korteks dan turun melalui medula ke tingkat lebih rendah dari medulla spinalis. Serat ini menghambat pelepasan nyeri pada medulla spinalis melalui pelepasan



neurotransmitter penghambat (serotonin, dopamin, dan norepinefrin) yang menghambat zat P, peptida terkait gen kalsitonin, neuropeptida Y, glutamat, dan neurotransmitter rangsangan lainnya yang mengaktifkan jalur ascenden. Dengan demikian, analgesia endogen dimediasi dengan menghambat jalur ini. Saluran retikulospinal terutama berasal dari medula, dengan koneksi proksimal yang terkait dengan area abu-abu (*grey matter*) periaqueductal dan koneksi distal dengan laminae I, II, dan V hingga VIII. Saluran *raphe spinal* melewati medula dan juga menghambat impuls nyeri ascenden di medulla spinalis. Saluran ini juga menghambat respons motorik dan menggunakan serotonin sebagai neurotransmitter. (Hall & Anand, 2005)

Bayi usia kehamilan 36 hingga 40 minggu dan lebih tua hingga dewasa dapat memodulasi rasa sakit. Bayi prematur tidak memiliki kemampuan itu karena beberapa alasan. Pertama, tingkat ekspresi dopamin, serotonin, dan norepinefrin, mediator penting yang memodulasi nyeri, menurun secara signifikan pada medulla spinalis prematur. Selanjutnya, serat penghambat dari daerah abu-abu periaqueductal tidak melepaskan neurotransmitter sampai 46 sampai 48 minggu pasca konsepsi. Dengan demikian, bayi prematur mengalami rasa sakit yang lebih besar karena ketidakmampuan mereka untuk memodulasi rasa sakit sampai di kemudian hari. (Hall & Anand, 2005)



Area Supraspinal

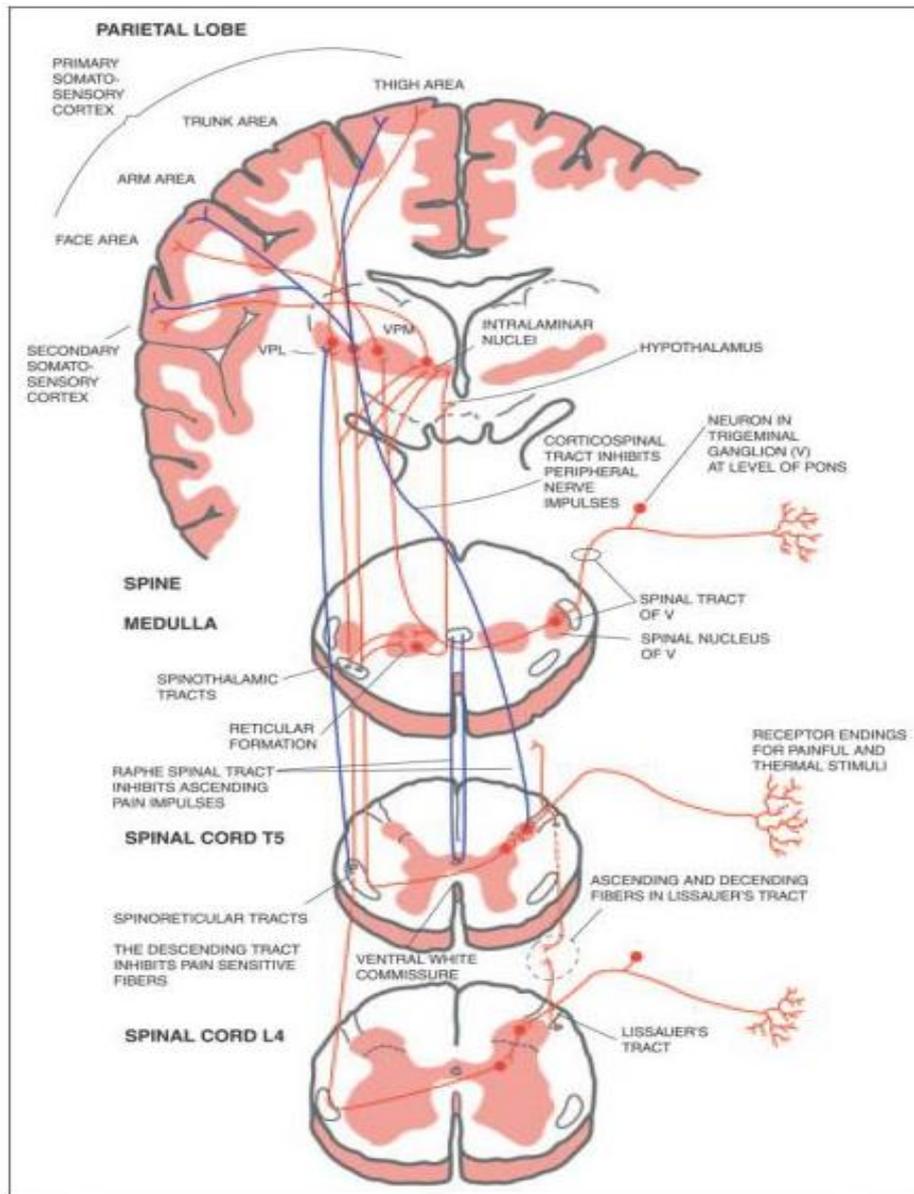
Korteks janin mulai berkembang pada usia kehamilan 8 minggu, dengan komplemen lengkap neuron dicapai pada 20 minggu. Proses dendritik mengalami arborisasi difus dengan target sinaptik untuk serat thalamocortical. Karena sebagian besar jalur sensorik memiliki koneksi sinaptik di talamus, hubungan dengan talamus sangat penting untuk interpretasi nyeri supraspinal. Koneksi sinaptik talamik dengan korteks terbentuk antara usia kehamilan 20 dan 24 minggu. (Hall & Anand, 2005)

Hampir semua impuls nyeri berakhir di talamus, tempat di mana impuls terintegrasi dan dimodifikasi sebelum dibawa ke area spesifik korteks neonatal. Saluran ini berakhir di daerah somatosensori lobus parietal dan insula anterior, hipokampus dan lobus temporal tempat memori dan pembelajaran, dan lobus frontal tempat fungsi asosiatif. Talamus penting dalam pengaturan kewaspadaan dan aspek emosional dari pengalaman yang menyakitkan. Talamus juga terhubung dengan sistem limbik dan sumber input sensorik lainnya. Sinyal-sinyal ini terintegrasi melalui talamus dan diekspresikan secara perilaku pada bayi prematur dan aterm. (Hall & Anand, 2005)

Area abu-abu periaqueductal sangat penting dalam modulasi, interpretasi, dan respons terhadap nyeri. Area ini menerima input serat A beta, A delta, dan C. Stimulasi area ini menyebabkan perubahan ekspresi yang mencerminkan rasa sakit, kecemasan, atau ketakutan. Ini juga dalam respons otonom terhadap rasa sakit yang menghasilkan



banyak perubahan kardiovaskular yang merugikan, seperti hipoksemia, bradikardia, atau depresi pernapasan. (Hall & Anand, 2005)



Gambar 2.2 Jalur sensasi nyeri pada sistem saraf pusat (Hall & Anand, 2005)



Setelah suatu stimulus nyeri, impuls dari serabut saraf aferen akan diteruskan ke korda spinalis yang dapat menyebabkan spasme otot sehingga timbul *withdrawal reflex*. Sensitisasi sentral dapat terjadi pada korda spinalis imatur. Stimulasi reseptor N-methyl D-aspartate (NMDA) akan meningkatkan eksitabilitas neuron di sekitarnya (*wind-up phenomenon*). Hal ini akan menyebabkan bayi mengalami penurunan ambang nyeri (hiperalgesia) dan peningkatan respons nyeri jaringan sekitar (alodynia). Pada daerah yang mengalami nyeri terjadi pertumbuhan jumlah saraf sensoris baru (hiperinervasi). Hiperinervasi akan lebih nyata dan lebih lama bila terjadi pada periode perkembangan awal dibandingkan apabila terjadi pada usia yang lebih dewasa. (Hall & Anand, 2005)

Hampir semua impuls nyeri berakhir di thalamus, di mana semua impuls terintegrasi dan dimodifikasi sebelum dibawa ke area spesifik pada korteks neonatal. Traktus ini berakhir di daerah somatosensori lobus parietal dan insula anterior, hippocampus dan lobus temporal di mana memori dan pembelajaran terjadi, dan lobus frontal tempat fungsi asosiatif terjadi. Thalamus penting dalam pengaturan kewaspadaan dan aspek emosional dari pengalaman nyeri. Thalamus juga terhubung dengan sistem limbik dan sumber input sensorik lainnya. Sinyal-sinyal ini terintegrasi melalui thalamus dan terungkap sebagai perilaku pada bayi prematur dan cukup bulan. (Hall & Anand, 2005)



Area *grey periaqueductal* sangat penting dalam modulasi, asosiasi, dan respons terhadap nyeri. Area ini menerima input A beta, A

delta, dan serabut C. Stimulasi area ini menyebabkan perubahan ekspresi wajah yang mencerminkan rasa sakit, kecemasan, atau ketakutan. Ini juga penting dalam respon otonom terhadap nyeri yang menghasilkan banyak perubahan kardiovaskular yang merugikan, seperti hipoksemia, bradikardia, atau depresi pernapasan. Interkoneksi dengan sistem pengaktifan retikular juga dapat berperan dalam menimbulkan efek nyeri. (Hall & Anand, 2005)

Bayi baru lahir telah mampu mensekresi katekolamin dan kortisol pada keadaan stres. Peningkatan kadar kortisol setelah suatu stimulus nyeri juga terlihat di saliva. Bahkan janin dalam kandungan yang mengalami prosedur invasif menunjukkan peningkatan kadar kortisol dan beta-endorfin. Perubahan fisiologi dan biokimia yang terjadi memungkinkan respon nyeri diukur secara objektif. (Hall & Anand, 2005)

II.1.2. Spesifikasi dan klasifikasi nyeri

Reaksi bayi baru lahir terhadap rangsangan nyeri dapat dibagi menjadi fisiologis, perilaku, hormonal, metabolik dan mental. Daftar rincian indikator nyeri disajikan pada Tabel 2.2. Elemen penting dalam memantau pengalaman nyeri adalah identifikasi dan pengetahuan tentang sumbernya. Berdasarkan literatur yang relevan, jenis nyeri berikut telah dibedakan di unit perawatan intensif neonatal: (Popowicz et al., 2020)



- nyeri karena prosedur, yang disebut nyeri prosedural;
- nyeri yang berhubungan dengan penyakit;

a) nyeri akut yang terus berlanjut

b) nyeri kronis

Dalam kasus nyeri prosedural yang telah dijelaskan, sumbernya harus dicari dalam prosedur diagnostik-terapeutik yang dilakukan setiap hari pada bayi baru lahir. Ketika menilai nyeri karena berdasar tingkat rasa sakit yang dialami, prosedur dibedakan menjadi: (Popowicz et al., 2020)

1. Intensitas nyeri ringan, misalnya, venepuncture atau arteri puncture, injeksi subkutan dan intramuskular, dan kateterisasi kandung kemih;
2. Intensitas nyeri sedang, misalnya, toilet bronkial, pungsi lumbal, intubasi, tusukan tumit, dan api fisioterapis sistem pernapasan; dan
3. Intensitas nyeri akut, misalnya, menerapkan saluran ke dalam rongga pleura, dan intervensi bedah.

Tabel 2.2 Respon nyeri pada bayi baru lahir

Perubahan fisiologis	Perubahan perilaku	Perubahan Biokimia
Peningkatan:	Perubahan ekspresi wajah	Peningkatan sekresi
Denyut jantung	Meringis	Kortisol
Tekanan darah	<i>Screwing up of eyes</i>	Katekolamin
Pernafasan	<i>Nasal flaring</i>	Glukagon
Konsumsi oksigen	Lekuk nasolabial yang	Hormon pertumbuhan
<i>Mean airway pressure</i>	dalam	Renin
Kekuatan otot	Lidah membelok	Aldosteron
Tekanan intrakranial	Pipi bergetar	Hormon antidiuretik
Perubahan autonom	Pergerakan tubuh	Penurunan sekresi:
Midriasis	Jari mengepal	Insulin
Berkeringat	<i>Trashing of limbs</i>	
Merona	<i>Arching of back</i>	
Pucat	Mengangkat kepala	

mber : (Derebent, 2016)



II.1.3. Penilaian nyeri pada bayi baru lahir

Ketidakmampuan untuk mengkomunikasikan rasa sakit secara verbal tidak mengesampingkan adanya gangguan dan stress yang diderita bayi baru lahir. Bayi baru lahir memberikan isyarat perilaku dan fisiologis untuk menunjukkan adanya rasa sakit yang perlu dikenali oleh tenaga medis. Saat ini, telah jelas bahwa semua bayi baru lahir memiliki jalur neuroanatomik dari perifer ke korteks yang diperlukan untuk persepsi nyeri. Selanjutnya, bayi prematur telah meningkatkan respons stres terhadap rasa sakit karena jalur descendens yang belum matang yang menghambat sensasi rasa nyeri. Nyeri kronis dapat menyebabkan perubahan permanen gangguan perkembangan otak, perubahan sensitivitas nyeri dan gangguan perilaku di masa depan. Beberapa alat penilaian nyeri bayi telah dikembangkan untuk nyeri prosedural akut. *American Academy of Pediatrics* dan *Canadian Pediatric Society* merekomendasikan pencegahan dan pengelolaan nyeri pada bayi baru lahir dengan penilaian nyeri rutin pada bayi baru lahir. (Desai et al., 2017)

Setelah rangsangan nyeri akut, bayi baru lahir menunjukkan perubahan dalam berbagai parameter fisiologis, kadar hormon stres, keadaan perilaku, ekspresi wajah, kondisi tidur dan perilaku. Respons otonom menyebabkan peningkatan tekanan darah, detak jantung, laju pernapasan, dan keringat pada telapak tangan, episode desaturasi, dan

an tekanan intrakranial. Perubahan tekanan darah, detak jantung, pernapasan telah dilaporkan selama prosedur minor seperti *heel*



prick, pungsi vena, dan sirkumsisi serta selama dan setelah operasi besar. (Hall & Anand, 2005)

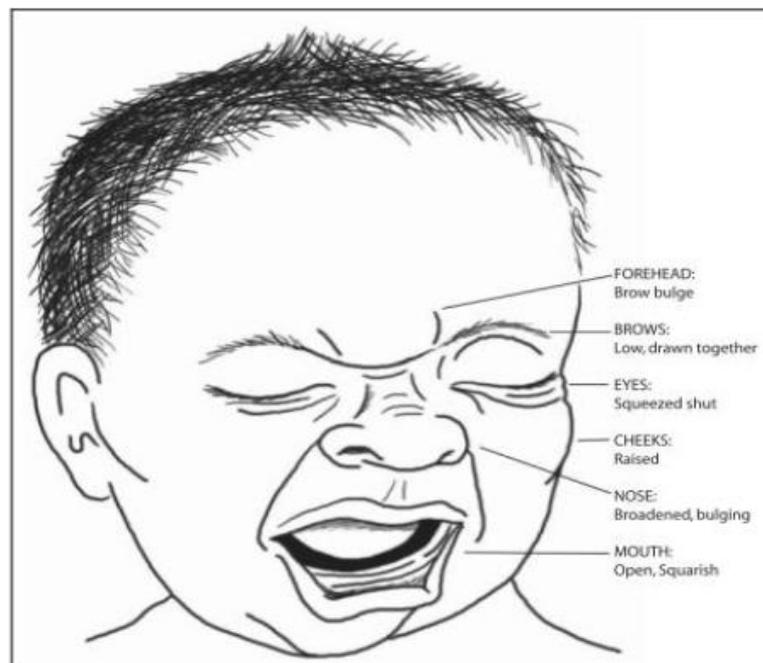
Bayi baru lahir dengan alat bantuan napas akan mengalami nyeri akut yang berkepanjangan. Meskipun terutama merupakan alat penilaian prosedural akut, profil nyeri bayi prematur (PIPP) banyak digunakan secara klinis untuk penilaian nyeri yang berkepanjangan. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa rasa sakit yang diderita oleh bayi baru lahir yang mendapat ventilasi mekanis pada prinsipnya dinilai setelah mereka menerima analgesik atau obat penenang. Skala berikut sebagian besar direkomendasikan untuk penilaian nyeri akut adalah NIPS dan PIPP. Di sisi lain, CRIES (*crying, oxygenation, vital signs, facial expression, and sleepless-ness*) dianjurkan untuk menilai nyeri pasca operasi, sedangkan COMFORT Scale dan N-PASS (*Neonatal-pain, agitatiion dan sedation scale*) skala disarankan untuk penilaian nyeri kronis pada bayi terintubasi.(Popowicz et al., 2020)

Penilaian nyeri pada bayi baru lahir merupakan kunci yang penting bagi klinisi untuk mengevaluasi nyeri pada subjek yang non verbal. Perubahan fisiologi dan biokimia yang terjadi memungkinkan respon nyeri diukur secara objektif. Perangkat penilaian nyeri yang digunakan harus bersifat multidimensi termasuk pengukuran fisiologi dan perilaku sebagai indikator nyeri pada bayi baru lahir secara non verbal (Tabel 2). (Hall &



2005)

Ekspresi wajah merupakan suatu parameter yang paling sensitif untuk menyatakan nyeri. Ekspresi wajah yang diperlihatkan bayi baru lahir yang mengalami nyeri yaitu kerutan di dahi dan diantara alis, mata terpejam rapat, lipatan naso-labial menjadi lebih dalam, bibir terbuka, mulut terbuka, mulut tertarik secara horizontal dan vertikal, lidah terjulur kaku (*taut tounge*), dan dagu bergetar (*chin quiver*) seperti terlihat pada gambar dibawah ini. (Hall & Anand, 2005)



Gambar 2.3 Ekspresi wajah nyeri (Hall & Anand, 2005)

Ekspresi ini dipengaruhi oleh usia gestasi dan keadaan bayi baru lahir saat stimulus nyeri diberikan. Perubahan ekspresi wajah segera terlihat apabila sebelumnya bayi baru lahir berada dalam keadaan tenang pada, dan menjadi kurang jelas apabila bayi baru lahir sedang tidur. (V, 2005) Ada banyak faktor yang mempengaruhi persepsi dan



respon nyeri pada bayi baru lahir antara lain : usia gestasi, jenis kelamin, kesadaran, status kesehatan, jenis kelahiran, berat penyakit, dan sebagainya. (Derebent, 2016)

Premature infant pain profile (PIPP) adalah instrumen multidimensi yang dirancang untuk menilai nyeri akut pada bayi baru lahir. PIPP terdiri dari tiga variabel perilaku (tonjolan alis, kernyitan mata, dan kerutan nasolabial), dua variabel fisiologis (perubahan denyut jantung dan saturasi oksigen (SaO_2)), dan dua variabel kontekstual (usia kehamilan dan status perilaku). Setiap variabel diberi skor pada skala 0 hingga 3. Skor PIPP minimum adalah 0 (tidak ada rasa sakit) dan Skor maksimum 21 untuk bayi dibawah 36 minggu. Skor total > 6 dianggap nyeri sedang, sedangkan > 12 adalah nyeri berat. PIPP telah dilaporkan keandalan dan validitas untuk bayi prematur (Mörelus, 2006).

Neonatal infant pain scale (NIPS) adalah instrumen multidimensi yang dirancang untuk menilai nyeri akut pada bayi baru lahir. NIPS terdiri dari 5 variabel perilaku (ekspresi wajah, menangis, gerakan lengan, gerakan kaki, kesadaran) dan satu variabel fisiologis (pola pernapasan). Setiap variabel dinilai pada skala dari 0 hingga 1 atau 2 (untuk menangis). Skor NIPS minimum adalah 0 (tidak ada rasa sakit) dan maksimum 7. NIPS telah mendokumentasikan keandalan dan validitas untuk bayi cukup bulan dan prematur (Lawrence et al. 1993; Mörelus, 2006)



beberapa hasil pengamatan mengungkapkan bahwa rasa sakit erita oleh pasien yang menerima ventilasi mekanis pada prinsipnya

dinilai setelah mereka menerima analgesik atau obat penenang. Skala berikut sebagian besar direkomendasikan untuk penilaian nyeri akut: skala nyeri NIPS dan PIPP. (Popowicz et al., 2020)

Tabel 2.3. *Neonatal Infant Pain Scale* (Lawrence et al., 1993)

Parameter	Kategori	Skor
Ekspresi wajah	Ekspresi netral, wajah tenang	0
	Otot wajah tegang, alis berkerut, rahang, dan dagu mengunci	1
Tangisan	Tenang, Tidak menangis	0
	Mengerang, merintih, sebentar menangis	1
	Terus menerus menangis, menangis kencang atau melengking	2
Pola nafas	Rileks, nafas reguler	0
	Pola nafas berubah: lebih cepat, tersedak, menahan napas, tidak teratur	1
Tangan	Rileks	0
	Flexi/ekstensi, meluruskan tangan ke tepi dengan cepat	1
Kaki	Rileks	0
	Fleksi/ ekstensi, meluruskan tangan ke tepi dengan cepat	1
Kesadaran	Tidur pulas, tenang, cepat bangun	0
	Rewel, gwlisah, meronta-ronta	1

PIPP adalah ukuran perilaku nyeri untuk bayi baru lahir. PIPP mencakup tujuh komponen, yaitu, usia kehamilan, keadaan perilaku, perubahan denyut jantung, perubahan saturasi oksigen, tonjolan alis, mata, dan alur nasolabial ketika mengalami stimulus yang tekan. Skor minimum PIPP adalah 0 dan Skor maksimum adalah 21.



Dalam PIPP, nyeri sedang diindikasikan ketika skor adalah 6 dan sakit parah diindikasikan ketika skor >12.(Desai et al., 2017)

Tabel 2.4 *Premature infant pain profile* (Kaur et al., 2018, Yuyun et al., 2019)

Indikator Bayi	Skor indikator				Skor Indikator Bayi
	0	+1	+2	+3	
Perubahan denyut Jantung (kali per menit) Data awal: _____	0-4	5-14	15-24	>24	
Penurunan Saturasi Oksigen (%) Data awal: _____	0-2	3-5	6-8	>8 atau Peningkatan O ₂	
Tonjolan Alis (detik)	Tidak Ada (<3)	Minimal (3-10)	Sedang (11-20)	Maksimal (>20)	
Kernyitan Mata (detik)	Tidak Ada (<3)	Minimal (3-10)	Sedang (11-20)	Maksimal (>20)	
Kerutan Naso-Labial (detik)	Tidak Ada (<3)	Minimal (3-10)	Sedang (11-20)	Maksimal (>20)	
Skor Sub-Total					
Usia Kehamilan (UK) (Minggu+Hari)	>36 mgg	32 mgg-35 mgg, 6hr	28 mgg-31 mgg, 6 hr	< 28 mgg	
Data awal Status Perilaku (SP)	Aktif dan Terjaga	Tenang dan Terjaga	Aktif dan Tidur	Tenang dan Tidur	
Skor Total					

II.1.4. Manajemen nyeri pada bayi baru lahir



Tujuan tatalaksana nyeri pada bayi baru lahir yaitu untuk mengurangi intensitas, durasi nyeri, dan membantu bayi baru lahir beradaptasi dengan rasa nyeri. Berbagai intervensi farmakologi dan non-

farmakologi yang dapat digunakan untuk mengurangi rasa nyeri. Intervensi farmakologi meliputi pemberian opioid, sedatif, anastesi regional, anastesi topikal, dan analgetik non-steroid, sedangkan Intervensi non-farmakologi yang diteliti dan efektif mengurangi rasa nyeri antara lain: posisi, metode kangguru, larutan sukrosa, air susu ibu (ASI), dan *non-nutritive sucking* (NNS). (Derebent, 2016)

Bayi baru lahir yang terpapar pada banyak rangsangan nyeri dan berbahaya antara minggu 28 dan 32 pascakonsepsi menunjukkan respons perilaku dan fisiologis yang berbeda terhadap rasa nyeri dibandingkan dengan bayi baru lahir pada usia pascakonseptual yang sama yang belum pernah mengalami pengalaman seperti itu. Penelitian yang membandingkan dua kelompok anak-anak yang mengalami paparan berbeda pada prosedur nosiseptif pada periode neonatal. Tidak seperti bayi dengan berat lahir lebih dari 2500 g, untuk bayi berat lahir sangat rendah (kurang dari 1000 g), intensitas nyeri medis dinilai secara signifikan lebih tinggi daripada nyeri psikososial pada usia 8 hingga 10 tahun. Data klinis ini mendukung pengamatan eksperimental pada efek jangka panjang dari nyeri dan stres neonatal. (Harrison et al., 2015)

II.1.5 Respon bayi baru lahir terhadap paparan stress

Bayi baru lahir dengan sakit kritis secara fisiologis mengalami stres akibat sakit yang diderita, prosedur terapi yang dilakukan atau paparan



an. Stres dapat diartikan sebagai segala situasi yang dapat mengganggu keseimbangan tubuh organisme dan lingkungannya. Stres

pada bayi baru lahir dapat didefinisikan sebagai faktor yang dapat menyebabkan tekanan pada tubuh atau mental dan dapat bertindak sebagai faktor penyebab morbiditas dan mortalitas. Apabila ditinjau dari penyebabnya, stresor yang dialami oleh bayi baru lahir sakit kritis di NICU dapat berupa stres fisis (seperti paparan suhu, kebisingan, sinar yang terlalu terang, rasa sakit akibat tindakan/prosedur terapi), stres paparan bahan kimiawi (seperti terapi obat yang diberikan, terapi oksigen), stres mikrobiologik (seperti infeksi virus, bakteri, atau parasit yang menimbulkan penyakit), stres fisiologik (seperti gangguan struktur, fungsi jaringan, organ, atau sistemik sehingga menimbulkan fungsi tubuh tidak normal, kejar tumbuh), stres psikologi (seperti terpisahnya bayi dan ibu selama perawatan). (Jalaluddin et al., 2018), Ranabir & Reetu, 2011)

Tubuh manusia secara umum berusaha mempertahankan homeostasis terhadap stress yang dialami. Respon yang terjadi dalam tubuh dapat bersifat spesifik ataupun non spesifik terhadap stresor yang datang. Bayi baru lahir yang mengalami stres akan menunjukkan perubahan perilaku (ekspresi wajah, gerakan tubuh, menangis) dan perubahan fisiologis (perubahan denyut jantung, laju napas, tekanan darah, saturasi oksigen, tonus vagal, keringat pada tangan), serta perubahan hormonal. (Harrison et al., 2015)

Stres akan menginduksi perubahan regulasi sistem imun melalui an produksi sitokin proinflamasi. Respon imun pada saat paparan an menyebabkan sintesis dan pengeluaran sitokin dari sel-sel imun



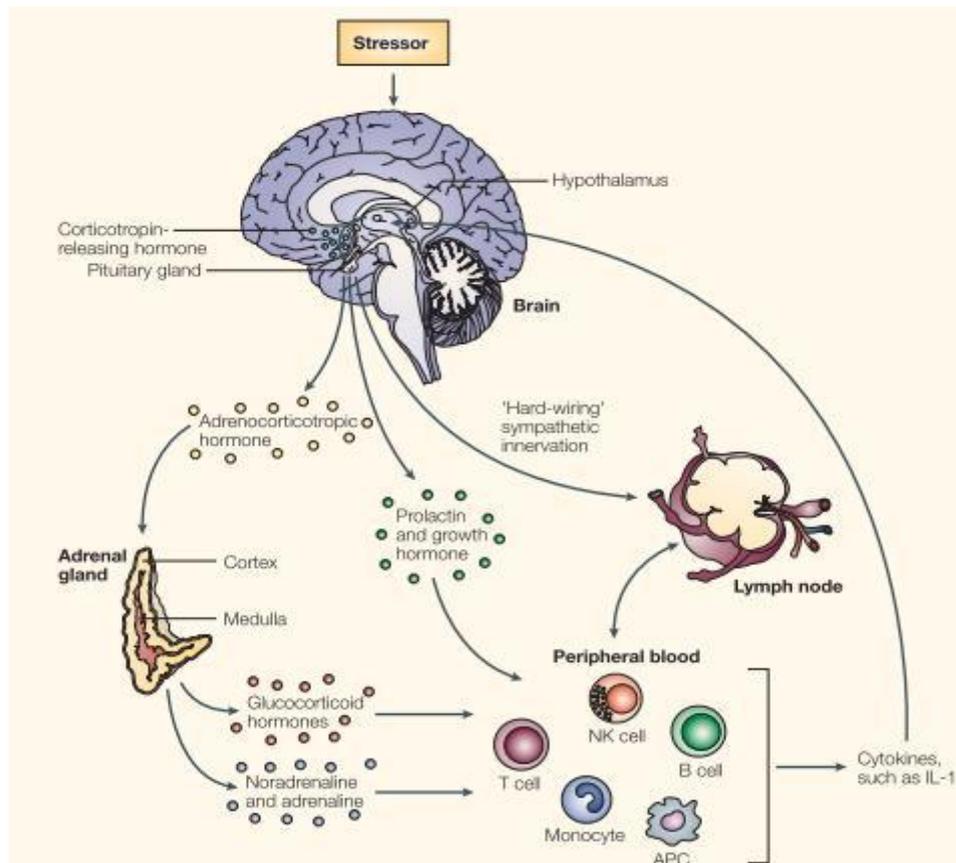
yang aktif tersebut ke dalam sirkulasi melalui beberapa mekanisme. Peningkatan kadar sitokin akan memengaruhi neuron-neuron di hipotalamus yang ditandai dengan pengeluaran *corticotropin releasing hormone* (CRH). Peningkatan produksi CRH menyebabkan terjadinya peningkatan produksi hormon stres seperti epinefrin, norepinefrin dan kortisol. Mekanisme lain adalah melalui jalur jaringan limfoid. Limfosit mengekspresikan berbagai reseptor untuk hormon, neurotransmitter, dan neuropeptida yang memberikan respon terhadap CRH membentuk ACTH yang dapat menginduksi pengeluaran kortikosteroid. (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005)

Pada kasus infeksi, sitokin khususnya IL-1 dan IL-6 yang diproduksi oleh sel T, neuron-neuron, sel-sel glia dan sel-sel di dalam pituitari dan kelenjar adrenal merupakan modulator komunikasi neuro-endokrin-imun yang bekerja secara dua arah (*bidirectional*) dan merupakan stimulator poten dari produksi kortikosteroid adrenal, melalui pengaruhnya pada CRH. Mekanisme HPA yang dihasilkan dari stres pada saat awal kehidupan dapat dilihat pada Gambar 2.3. (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005)

Hipotalamus menerima dan memantau informasi dari luar dan mengatur respon melalui sistem saraf dan hormon. Otak akan mengatur sekresi hormon dari kelenjar hipofisis dan jaringan lain seperti kelenjar adrenal. Stres yang diterima oleh bayi baru lahir akan menstimulasi an CRH oleh nukleus paraventricularis hipotalamus menuju



hipofisis anterior, kemudian akan mensekresi ACTH. (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005)



Gambar 2.4. Mekanisme Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) pada kondisi stres

Aksis HPA akan merespon kondisi stres dengan memproduksi hormon adrenokortikotropik yang selanjutnya menghasilkan hormon glukokortikoid. Aksis *sympathetic adrenal medullary* (SAM) diaktivasi oleh adrenal untuk memproduksi katekolamin, adrenalin dan norepinephalin melalui invasi sistem saraf simpatis organ limfoid. Leukosit



mempunyai reseptor hormon stres yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis dan adrenal melalui ikatan antara hormon ini dengan reseptornya. Pada ujung persarafan dihasilkan noradrenalin yang kemudian dapat menstimulasi fungsi sel imun dengan adanya ikatan antara reseptor di permukaan sel di dalam organ limfoid. Interaksi bidirectional ini akan mengaktivasi peran hipotalamus, *antigen presenting cell* (APC), IL-1 dan *natural killer cell* (NK cell). (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005)

II.2. Kortisol

Kortisol merupakan glukokortikoid utama yang disekresi oleh korteks adrenal. Kortisol dikenal sebagai titik efektor akhir hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Regulasi sekresi kortisol sama seperti hormon lainnya yang mekanisme kerjanya dipengaruhi oleh hormon *corticotrophin releasing hormone* (CRH) yang berasal dari hipotalamus yang akan merangsang pengeluaran 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 dan stress sehingga pada pagi hari ACTH dan kortisol dapat ditemukan dalam jumlah yang lebih besar dan lebih kecil pada malam hari (Sherwood, 2014). Namun dalam keadaan stres baik fisik maupun psikologis seperti rasa nyeri, ketakutan, infeksi, beban fisik yang berat, trauma,



emia atau tumor otak dan obat-obatan kortikosteroid, irama

sirkadian dari ACTH dan kortisol ini dapat berubah. (Quintos & Boney, 2010)

Kadar kortisol pada bayi baru lahir cukup bulan dan prematur dipengaruhi oleh berbagai faktor yaitu usia kehamilan, usia pascakelahiran, penyakit dan steroid antenatal. Tidak ada data normatif tentang nilai penampang kadar kortisol serum pada bayi prematur pada berbagai usia kehamilan. Sebelum ritme sirkadian dewasa, bayi tampaknya memiliki dua puncak harian dengan jarak 12 jam. Kedua puncak ini acak sehubungan dengan waktu dalam sehari. Variasi kortisol diurnal yang mirip dengan pada orang dewasa dijelaskan sekitar usia 2 hingga 9 bulan (Seshagiri & Harischandra, 2017)

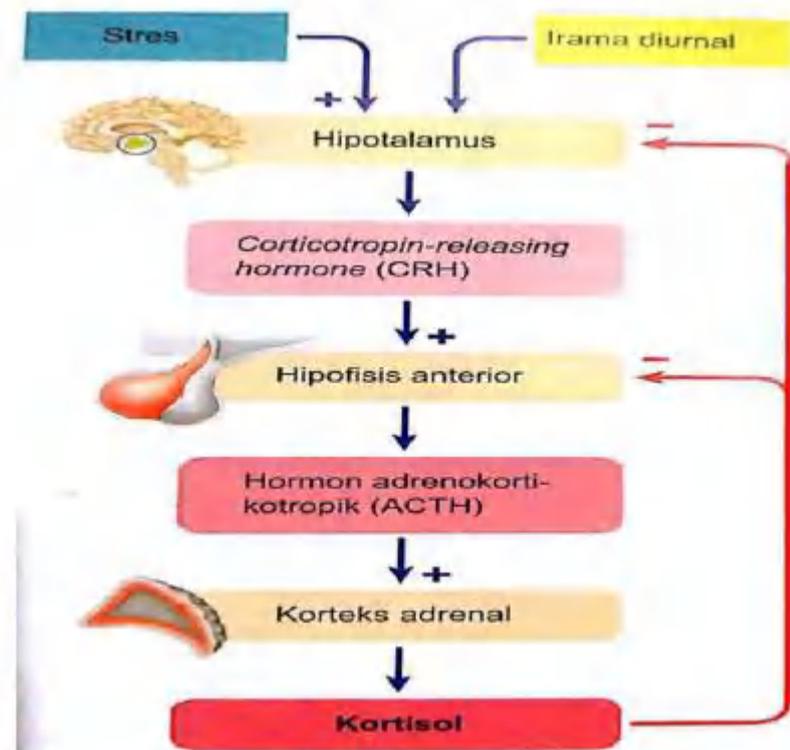
Kortisol dapat dianalisis dengan air liur. Kortisol saliva menggambarkan fraksi bebas non-protein dan berkorelasi kuat dengan kortisol dalam darah. Transfer dari serum ke air liur terjadi dengan difusi bebas kortisol yang tidak terikat melalui kelenjar ludah. Konsentrasi kortisol saliva tidak tergantung pada laju aliran saliva. Kadar kortisol dalam air liur mencapai puncaknya 20 hingga 30 menit setelah terpapar stres. (Mörelius, 2006)

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



mengerut dan sekresi kortisol akan menurun drastis. Sekresi 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 relative konstan pada titik normalnya. (Sherwood, 2010)



Gambar 2.5 Regulasi sekresi kortisol (Sherwood, 2014)

Respon hormonal yang dominan dari adaptasi terhadap stres dimulai dengan mengaktifkan aksis HPA. Kortisol merupakan glukokortikoid yang disintesis oleh regulasi hipotalamus. Stres yang diterima oleh bayi akan menstimulasi sekresi CRH di hipotalamus. Sekresi CRH akan memicu sel-sel anterior untuk menghasilkan ACTH ke dalam sistem vaskular, dan menuju korteks adrenal, dan pada akhirnya menghasilkan



kortisol. Kadar serum kortisol pada neonatus bervariasi karena banyak faktor, yang memengaruhi. Faktor intrinsik seperti ketidakmatangan aksis HPA pada kelahiran prematur, penurunan fisiologis kortisol serum pada periode postpartum, efek steroid antenatal pada aksis HPA serta faktor ekstrinsik seperti persalinan, skor Apgar yang rendah, sindrom gangguan pernapasan, ventilasi mekanis, hipoglikemia, infeksi, memengaruhi konsentrasi kortisol serum selama beberapa minggu pertama kehidupan. (Quintos & Boney, 2010)

Kortisol memiliki beberapa peran dalam tubuh, peran utama dari kortisol sebagai glukokortikoid adalah berperan besar dalam proses metabolisme glukosa serta metabolisme protein dan lemak melalui peningkatan proses glukoneogenesis di hati dan berperan dalam proses adaptasi terhadap stress. (Sherwood, 2010)

Kortisol berperan kunci dalam adaptasi terhadap stress. Segala jenis stress merupakan salah satu rangsangan utama bagi peningkatan sekresi kortisol, yang diperantarai oleh susunan saraf pusat melalui peningkatan aktivitas sistem CRH-ACTH-Kortisol. Besar peningkatan kadar hormon kortisol umumnya setara dengan intensitas stimulasi stress, yaitu peningkatan yang lebih besar terjadi sebagai respon terhadap stress berat daripada stress ringan. (Sherwood, 2010)

Kortisol banyak memiliki efek positif bagi tubuh terutama saat trauma stress. Peran kortisol dalam membantu tubuh mengatasi kecemasan stress, diperkirakan berkaitan dengan efek metaboliknya. Kortisol



mempunyai efek metabolik yaitu meningkatkan konsentrasi glukosa darah dengan menggunakan simpanan protein dan lemak. Suatu anggapan yang logis adalah bahwa peningkatan simpanan glukosa, asam amino, dan asam lemak tersedia untuk digunakan bila diperlukan. Efek-efek yang ditimbulkan oleh kortisol memungkinkan seseorang bertahan hidup dalam masa-masa kritis seperti stress fisik maupun psikologis. Namun, stress jangka panjang justru akan menyebabkan kerusakan pada tubuh karena dampak negatif dari kortisol. (Sherwood, 2010)

Stress adalah keadaan yang ditimbulkan oleh stressor. stress dapat juga diartikan sebagai gangguan homeostasis yang menyebabkan perubahan pada keseimbangan fisiologis yang dihasilkan dari adanya rangsangan terhadap fisik maupun psikologis. Jenis-jenis stressor atau yang dapat menginduksi respon stress, adalah : fisik (trauma, pembedahan, panas atau dingin yang hebat), kimia (penurunan pasokan O₂, ketidakseimbangan asam-basa), fisiologik (olahraga berat, syok hemoragik, nyeri), infeksi (invasi bakteri), psikologis atau emosional (rasa cemas, ketakutan, kesedihan) dan sosial (konflik perorangan, perubahan gaya hidup). Sebagai respons adaptif terhadap stress, terjadi perubahan kadar serum berbagai hormon termasuk CRH, kortisol dan epinefrin. Perubahan ini mungkin diperlukan untuk respons fight atau flight individu terhadap stress. (Ranabir & Reetu, 2011)



adar hormon kortisol dapat diukur melalui darah (serum), saliva dan sekitar 95% kortisol yang dikeluarkan korteks adrenal akan terikat

dengan protein besar yang disebut *corticosteroid binding globulin* (CBG) dan albumin untuk dibawa keseluruh tubuh dalam darah. Hanya sebagian kecil kortisol yang tidak terikat atau kortisol bebas yang dianggap aktif secara biologis. Dengan berat molekul yang rendah dan sifat lipofiliknya, kortisol bebas akan masuk ke dalam sel secara difusi pasif sehingga dimungkinkan untuk mengukur jumlah kortisol bebas dari semua cairan tubuh termasuk saliva. (Adisty et al., 2015)

Pengukuran kadar kortisol saliva adalah cara yang sangat direkomendasikan untuk menilai kadar kortisol dalam tubuh. Penelitian yang dilakukan oleh Adisty et al (2015) di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya menyimpulkan bahwa kenaikan kadar kortisol serum mengakibatkan kenaikan kadar kortisol saliva, sehingga kadar kortisol saliva dapat menggambarkan kadar kortisol serum. Keuntungan lain pemeriksaan kortisol saliva adalah bersifat noninvasif, bebas stres, dan mudah dilakukan dimana saja. Nilai normal kadar kortisol serum adalah 3,95-27,23 g/dL, sedangkan kadar normal kortisol saliva adalah 0,5-2,16 g/dL. (Adisty et al., 2015)

II.2.1. Kelenjar adrenal fetus

Kelenjar adrenal fetus menunjukkan perubahan yang luar biasa dalam ukuran, morfologi, dan fungsi selama periode fetus dan perinatal.

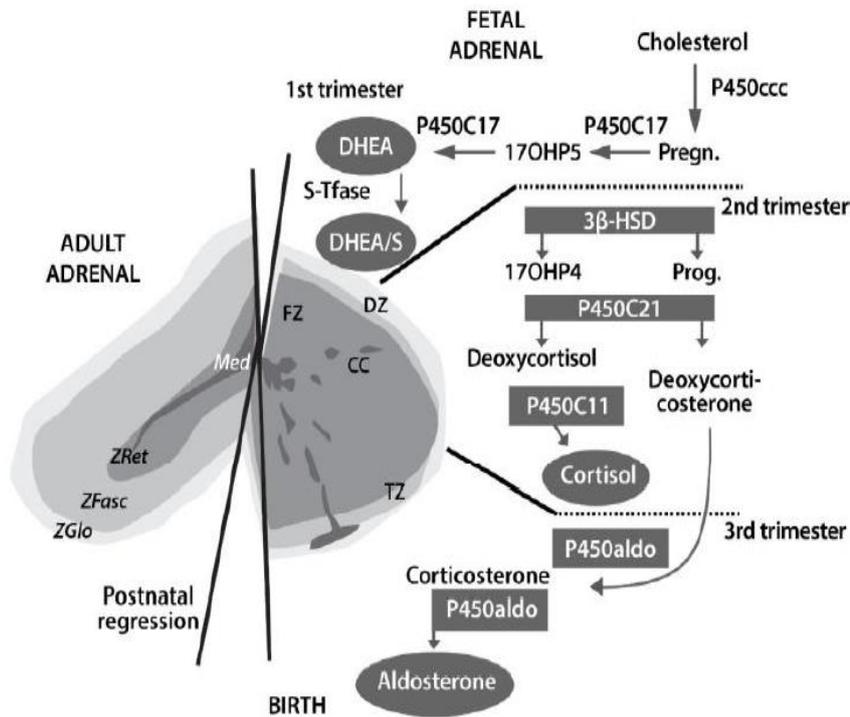
Medula adrenal berasal dari neuroektoderm dan korteks adrenal berasal



oderm. Kelenjar adrenal fetus terdiri dari tiga zona yang fungsional pada fetus, zona transisi dan zona definitif. (Weiss et al., 2015)

Selama trimester pertama, kelenjar adrenal fetus terdiri dari zona definitif dan zona fetus. Zona fetus, menghasilkan sitokrom P450C17 dan bertanggung jawab mengsekresikan DHEA dan DHEA/S, yang nantinya digunakan oleh plasenta sebagai prekursor estrogen. Pada akhir trimester kedua, zona transisi yang baru terbentuk memperoleh enzim 3β -HSD sehingga memungkinkan memproduksi kortisol janin. Menjelang kelahiran, sel-sel dari zona definitif yang menghasilkan 3β -HSD dan mulai mengeluarkan mineralokortikoid seperti aldosteron. Kelenjar adrenal fetus tumbuh dengan cepat dengan berat yang dapat mencapai sekitar 8 g saat usia aterm, dengan zona fetus sekitar 80% dari massa kelenjar. Segera setelah lahir, kelenjar adrenal fetus mengalami involusi cepat karena hilangnya zona fetus. Zona transisi dan zona definitif kemudian berkembang menjadi zona glomerulosa, zona fasciculata dan zona reticularis. Ketiga zona ini selanjutnya bertanggung jawab dalam produksi mineralokortikosteroid (aldosteron), glukokortikoid (kortisol) dan androgen (DHEA/DHEA/S), terlihat seperti pada Gambar 2.6. (Weiss et al., 2015)





Gambar 2.6. Ontogenesis enzim steroidogenik pada kelenjar adrenal janin manusia. (Weiss dkk., 2015).

Aktivitas hipotalamus fetus mulai tampak saat 7 minggu usia gestasi dan mulai melepaskan hormon saat 8-10 minggu usia gestasi. Sekresi ACTH pada sel hipofisis terjadi pada usia gestasi 5-8 minggu. Koneksi vaskular ke hipofisis mulai tampak pada usia gestasi 12 minggu tetapi sistem portal berkembang jelas pada trimester ketiga. ACTH dapat diukur dalam plasma fetus saat usia gestasi 16 minggu. Penekanan ACTH oleh deksametason transplasenta mulai usia gestasi 7-8 minggu, dan umpan balik ACTH-adrenal mulai berfungsi pada usia gestasi 9 minggu. Pelepasan



ri hipotalamus menstimulasi pelepasan ACTH dari hipofisis pada tasi 14-20 minggu. Oleh karena itu, jalur HPA tampak dimulai pada

usia gestasi 20 minggu kehamilan (Quintos JB et al, 2010). Tubuh bayi sudah menghasilkan kortisol yang cukup tinggi sebagai respon terhadap stres sejak usia kehamilan 20 minggu. (Gitau et al., 2001)

Sekitar 2/3 kortisol pada fetus dihasilkan oleh kelenjar fetus adrenal dan 1/3 diperoleh dari ibu melalui transfer plasenta (Weiss dkk, 2015). Saat lahir, konsentrasi CRH plasenta yang sangat tinggi tiba-tiba menurun. Kadar kortisol fetus terendah sekitar 5-10 ug/mL sampai sekitar 30 minggu usia gestasi. Mendekati usia matur fetus, tingkat produksi kortisol dalam darah per unit berat badan mirip dengan dewasa. Kadar kortisol meningkat secara progresif mencapai 20 ug/mL pada usia gestasi 36 minggu, dan 45 ug/mL pada usia cukup bulan. Kenaikan kortisol terjadi selama proses persalinan, dapat mencapai 200 mg/mL pada beberapa jam setelah melahirkan. (Chung, 2014)

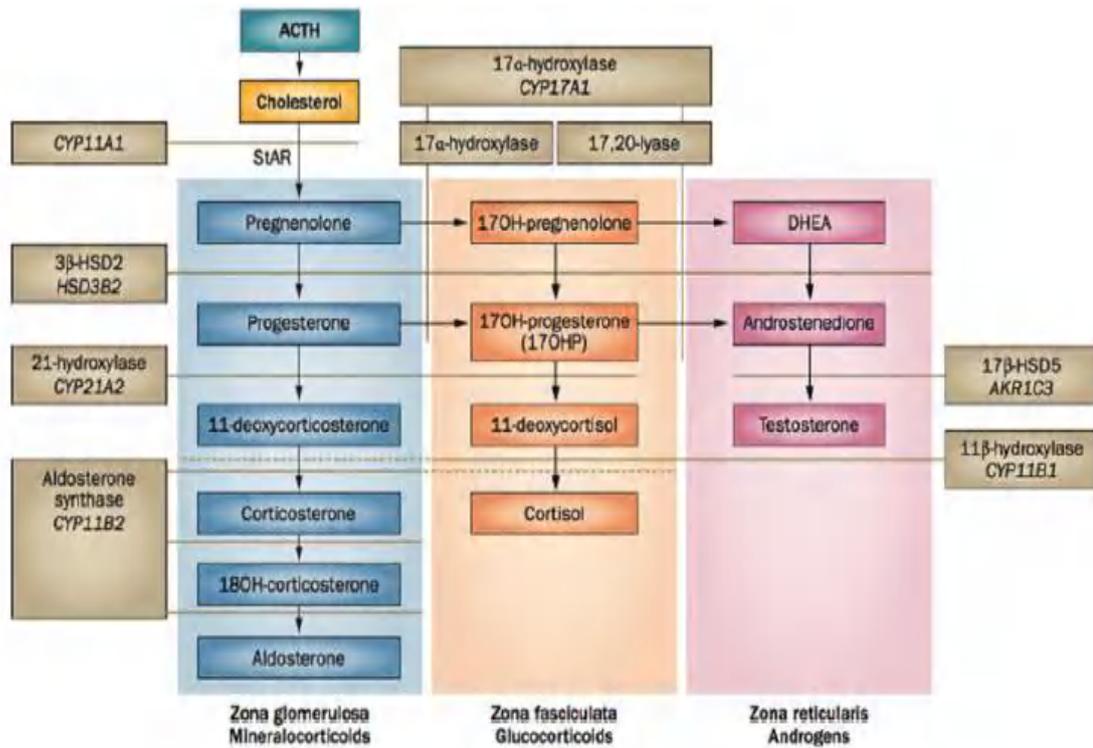
II.2.2. Sintesis Kortisol

Sintesis kortisol berlangsung melalui hidrosilasi-17 α pregnenolon oleh gen CYP17 dalam retikulum endoplasmik membentuk 17 α -hidroksipregnonon. Steroid ini kemudian diubah menjadi 17 α -hidroksiprogesteron setelah ikatan ganda 5,6 diubah menjadi ikatan ganda 4,5 oleh 25 3 β -hidroksisteroid dehidrogenase: Δ 5,4-oxosteroid isomerase enzyme complex, yang juga terletak dalam retikulum polos endoplasmik.



berikutnya yang juga berlangsung di mikrosom melibatkan 21-si oleh CYP21A2 dari 17 α -hidroksiprogesteron membentuk 11-

deoksikortisol. Senyawa ini selanjutnya dihidroksilasi dalam mitokondria oleh 11β -hidroksilase (CYP11B1) membentuk kortisol. (Sherwood, 2010)



Gambar 2.7 Proses Steroidogenesis Adrenal (Han TS, 2014)

Pada kondisi basal, kortisol di plasma berikatan dengan kortisol binding globulin atau albumin. Hanya 5% yang bebas dan berada dalam bentuk aktif. Kortisol akan aktif setelah berikatan dengan reseptor glukokortikoid pada permukaan sel dan mengalami translokasi ke dalam inti sel yang menghasilkan inhibisi atau aktivasi terhadap transkripsi gen



(efek genomik) atau interaksi langsung dengan permukaan sel (efek non genomik). (Weiss et al., 2015)

Penelitian pada binatang dan manusia memperlihatkan bahwa kadar kortisol meningkat dan mencapai puncaknya dalam 48 jam setelah terjadinya paparan stress, infeksi, atau tindakan pada bayi prematur (Tantivit dkk,1999). Sebaliknya kortisol akan menurun secara bermakna dalam 2 hingga 6 hari setelah stres ditiadakan (Scott dan Watterberg, 1995). Informasi mengenai siklus diurnal pada bayi baru lahir sangat terbatas dan bervariasi. Kadar kortisol saliva secara signifikan lebih tinggi selama 0 sampai <12 jam, dan 12 sampai <18 jam setelah melahirkan daripada selama 18 sampai <24 jam setelah waktu melahirkan (masing-masing $P < 0,005$, $0,05$, dan $0,05$). (Iwata et al., 2012) Hingga saat ini belum terdapat rentang pasti kadar kortisol pada bayi baru lahir. Sebuah pustaka melaporkan rerata kadar normal kortisol pada bayi cukup bulan (BCB) dan bayi prematur (BKB) sehat usia 2 jam hingga 7 hari (Tabel 2.5). (Auron & Raissouni, 2015)

Tabel.2.5 Rerata kadar normal kortisol BKB dan BCB usia 2 jam hingga 7 hari

Hormon	2 jam		24 jam		4 hari		7 hari	
	BKB	BCB	BKB	BCB	BKB	BCB	BKB	BCB
Progesterone, ng/mL	39	57,3	6,79	12,50	0,56	0,88	0,53	0,50
17-hidroksiprogesteron, ng/mL	7,13	8,86	2,86	0,94	2,14	0,79	2,37	124
µg/dL	8,2	10,4	3,7	2,7	4,5	5,7	3,2	3,5
Kortison, ng/dL	114	360	38	116	9	13	6	11

Auron M, 2015



Kortisol memiliki beberapa fungsi biologis pada bayi baru lahir antara lain meningkatkan sintesis surfaktan pada jaringan paru, meningkatkan penyerapan cairan pada alveolus paru, meningkatkan metilasi norepinefrin menjadi epinefrin, meningkatkan konversi T4 menjadi T3, memfasilitasi penutupan duktus, menginduksi maturasi beberapa enzim di usus halus, merangsang maturasi enzim pada hepar, menjaga kadar gula darah, keseimbangan elektrolit, integritas endotelial, dan memfasilitasi ekskresi air oleh renal (Chung, 2014; Weiss et al., 2015)). Kortisol juga berfungsi dalam supresi sistem imun dan meningkatkan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Kortisol dapat melemahkan aktivitas sistem imun dengan mencegah proliferasi sel-T sehingga tidak mampu untuk menghasilkan T-cell growth factor. Kortisol juga memiliki efek umpan balik negatif pada IL-1 sehingga peran IL-1 sebagai pertahanan tubuh terhadap beberapa penyakit tidak dapat berfungsi baik.(Mörelus, 2006) Pentingnya peran kortisol dicontohkan dalam kondisi syok septik, di mana terdapat respon inflamasi sistemik dengan pelepasan mediator inflamasi yang dapat memengaruhi kontraktilitas jantung dan integritas endotel, yang menyebabkan sindrom kebocoran kapiler. (Fernandez et al., 2008)

Pada kelahiran bayi prematur, kemampuan untuk menjaga homeostasis selama post partum berkurang. Imaturitas dan penyakit infeksi seringkali berkontribusi terhadap tidak adekuatnya fungsi dari



kelenjar adrenal (Chung, 2014). Bayi prematur perlu diantisipasi akan risiko insufisiensi kortisol dalam menghadapi stres akut, karena kelenjar adrenal yang belum matang. Pertama, karena terbatasnya 3β -HSD dan enzim lain yang diperlukan untuk sintesis kortisol. Kedua, pada awal kehamilan sumbu HPA fetus ditekan oleh transmisi pasif kortisol ibu melalui plasenta. Pada kelahiran bayi prematur penekanan jalur HPA oleh kortisol ibu serta 28 belum maturnya jalur tersebut diduga berkontribusi dalam meningkatkan risiko insufisiensi adrenal relatif BKB dalam menghadapi stres. (Fernandez et al., 2008)

Arafa et al pada penelitiannya melaporkan kadar kortisol serum diamati memiliki korelasi negatif dengan usia kehamilan dan berat lahir. Tidak ada perbedaan signifikan yang diamati dalam hal jenis kelamin atau jenis persalinan. Kesimpulan: kadar kortisol memiliki korelasi positif dengan tingkat keparahan RDS yang membutuhkan berbagai strategi dukungan pernapasan. (Arafa et al., 2020)

Kortisol yang diukur dalam serum atau plasma mewakili kortisol total (yang terikat protein dan tidak terikat) sedangkan kortisol dalam urin hanya menggambarkan yang tidak terikat protein. Kortisol saliva mencerminkan fraksi bebas yang tidak terikat protein dan berkorelasi kuat dengan kortisol dalam darah. (Calixto et al., 2002). Transfer dari serum ke air liur terjadi dengan difusi bebas kortisol yang tidak terikat melalui kelenjar ludah.

rasi kortisol saliva tidak tergantung pada laju aliran saliva. Kadar



kortisol dalam air liur mencapai puncaknya 20 hingga 30 menit setelah terpapar stresor.(Gunnar et al., 1991; Mörelius, 2006)

II.3. Prematuritas

II.3.1 Definisi Prematuritas

Prematuritas adalah kelahiran yang berlangsung pada umur kehamilan 20 minggu hingga 36 minggu 6 hari dihitung dari hari pertama haid terakhir (HPHT). Prematuritas adalah penyebab utama kematian bayi baru lahir dan saat ini merupakan penyebab utama kematian pada anak dibawah usia lima tahun. Sebuah studi tahun 2010 terhadap 184 negara menemukan bahwa tingkat kelahiran prematur, yang dinyatakan sebagai persentase kelahiran hidup, berkisar antara 5 dan 18%. Negara-negara Eropa Utara memiliki tingkat 5% sedangkan Amerika Serikat berada pada 13% (3, 4). (Williams & Lascelles, 2020)

Lebih dari satu juta bayi prematur meninggal sesaat setelah lahir. Indonesia menduduki peringkat ke-5 jumlah bayi prematur terbanyak di dunia dengan jumlah 675.700 kasus. Angka kematian bayi baru lahir di Indonesia pada tahun 2002 dilaporkan 20 per 1000 kelahiran hidup, yang menurut WHO mirip dengan rata-rata untuk negara-negara Asia Tenggara lainnya (19 per 1.000 kelahiran hidup). Sementara menurut Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) 2012, angka kematian

32/1000 kelahiran hidup.(Djajakusli et al., 2017)



Berdasarkan data perawatan bayi di ruang NICU RSUP. Wahidin Sudirohusodod pada April 2021 hingga 31 Maret 2022 didapatkan jumlah bayi *extremely preterm* 5 (4%), *very preterm* 30 (24%), *moderate preterm* 40 (31%), dan *late preterm* 52 (41%).

II.3.2 Klasifikasi

Terdapat 4 kategori usia kelahiran prematur, yaitu: (Gomella, 2013)

- 1) *Extremely preterm* (< 28 minggu)
- 2) *Very preterm* (28 minggu hingga 31 minggu 6 hari)
- 3) *Moderate preterm* (32 minggu hingga 33 minggu 6 hari)
- 4) *Late preterm* (34 minggu hingga 36 minggu 6 hari)

Klasifikasi bayi prematur berdasarkan berat lahirnya dibagi atas :

(Gomella, 2013)

1. Micropremie, yaitu berat badan lahir kurang dari 800 gram
2. *Extremely low birthweight*, yaitu berat badan lahir 800-999 gram
3. *Very low birthweight*, yaitu berat badan lahir 1000-1.499 gram
4. *Low birthweight*, yaitu berat badan lahir 1.500-2.499 gram

Mekanisme teradinya prematur dibagi atas:(Muscatell &

Eisenberger, 2012)

1. Stres dan *anxietas* yang biasa terjadi pada primipara muda yang mempunyai predisposisi genetik. Adanya stres fisik maupun psikologi menyebabkan aktivasi prematur dari aksis *Hypothalamus-Pituitary-Adrenal* (HPA) ibu dan menyebabkan terjadinya persalinan prematur. Aksis HPA ini menyebabkan



timbulnya insufisiensi uteroplasenta dan mengakibatkan kondisi stres pada janin. Stres pada ibu maupun janin akan mengakibatkan peningkatan pelepasan hormon *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH), perubahan pada *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH), prostaglandin, reseptor oksitosin, *matrix metalloproteinase* (MMP), *interleukin-8*, *cyclooxygenase-2*.

2. *Decidua-chorio-amnionitis*, yaitu infeksi bakteri yang menyebar ke uterus dan cairan amnion. Keadaan ini merupakan penyebab potensial terjadinya persalinan prematur.¹³ Infeksi intraamnion akan terjadi pelepasan mediator inflamasi seperti *pro-inflammatory* sitokin (IL-1 β , IL-6, IL-8, dan TNF- α). Sitokin akan merangsang pelepasan CRH, yang akan merangsang aksis HPA janin dan menghasilkan kortisol dan DHEAS. Hormon-hormon ini bertanggung jawab untuk sintesis uterotonin (prostaglandin dan endotelin) yang akan menimbulkan kontraksi. Sitokin juga berperan dalam meningkatkan pelepasan protease (MMP) yang mengakibatkan perubahan pada serviks dan pecahnya kulit ketuban.
3. Mekanisme yang berhubungan dengan perdarahan plasenta dengan ditemukannya peningkatan homosistein yang akan mengakibatkan kontraksi miometrium.¹⁵ Perdarahan pada plasenta dan desidua menyebabkan aktivasi dari faktor pembekuan Xa (protombinase). Protombinase akan mengubah



protrombin menjadi trombin dan pada beberapa penelitian trombin mampu menstimulasi kontraksi miometrium.

4. Peregangan berlebihan dari uterus yang bisa disebabkan oleh kehamilan kembar, *polyhydramnion* atau distensi berlebih yang disebabkan oleh kelainan uterus atau proses operasi pada serviks. Mekanisme ini dipengaruhi oleh IL-8, prostaglandin, dan COX-2.

II.3.3 Prematuritas dan *respiratory distress syndrome* (RDS)

Prematuritas bertanggung jawab untuk berbagai masalah kesehatan termasuk RDS. Bayi prematur mempunyai risiko tinggi mengalami RDS. Ada variasi dalam respons bayi prematur terhadap RDS, beberapa mungkin hanya memerlukan oksigen nasal canul saja, yang lain mungkin memerlukan intubasi untuk pemberian surfaktan dilanjutkan ekstubasi, *continous positive airway pressure* (CPAP) atau ventilator mekanis. Indikasi absolut penggunaan ventilasi mekanis antara lain:

1. *Prolonged apnea*
2. PaO₂ kurang dari 50 mmHg yang bukan disebabkan oleh penyakit jantung bawaan tipe sianotik,
3. PaCO₂ lebih dari 60 mmHg dengan asidemia persisten, dan
4. Bayi yang menggunakan anestesi umum.

Sedangkan indikasi relatif untuk penggunaan ventilasi mekanis

in:

1. *Frequent intermittent apnea*



2. Bayi yang menunjukkan tanda-tanda kesulitan napas
3. Pemberian surfaktan.

Paparan terhadap nyeri yang tidak terkontrol dan berulang pada bayi prematur dapat mempengaruhi persepsi nyeri bayi di kemudian hari dan berdampak pada hasil perkembangan saraf dalam hal kognitif, fungsi motorik dan perkembangan otak. Efek obat analgesia selama ventilasi mekanik dapat mengurangi skor nyeri dan tidak menunjukkan dampak perkembangan saraf atau kelangsungan hidup. Fentanyl adalah salah satu obat analgesia yang digunakan pada pasien sebelum dilakukan intubasi dan pemasangan ventilator mekanik, diberikan sebelum tindakan intubasi. Waktu kerja fentanyl bersifat cepat dan efeknya bertahan 30-60 menit setelah pemberian. (Gomella, 2013)

Potensi toksisitas analgesik pada periode neonatal tetap menjadi pertimbangan karena terapi analgesik mungkin berkontribusi untuk gejala sisa lainnya, termasuk gangguan pertumbuhan otak, gangguan koordinasi mata dan tangan serta memori jangka pendek yang lemah sehingga penggunaan obat analgesia dan sedasi masih mejadi kontroversi sampai saat ini. (Canadian Paediatric Society, 2000).



II.4 Kerangka Teori

