

**HUBUNGAN KADAR SUBUNIT BETA EPITEL SALURAN  
NATRIUM DAN AQUAPORIN-5 DENGAN GAMBARAN  
ULTRASONOGRAFI PARU  
NEONATUS LAHIR SEKSIO ELEKTIF**

*The correlation between Epithelial Sodium Channel Beta subunits and  
Aquaporine-5 level with Lung Ultrasonography Images of Neonates born  
through elective Caesarean Section*

**Herlina Uinarni**

**C013182014**



**PROGRAM PASCA SARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**DISERTASI**

**HUBUNGAN KADAR SUBUNIT BETA EPITEL SALURAN NATRIUM DAN AQUAPORIN-5  
DENGAN GAMBARAN ULTRASONOGRAFI PARU  
NEONATUS LAHIR SEKSIO ELEKTIF**

Disusun dan diajukan oleh

**HERLINA UINARNI**  
C013182014

*Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal, 2 Agustus 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui  
Promotor,

Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K)  
Nip. 196107031989031003

Co. Promotor



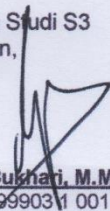
Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D. Sp.MK  
Nip. 196709101996031001

Co. Promotor



dr. Andi Dwi Bahagia Febriani, Ph.D. Sp.A(K)  
Nip. 196602271992022001

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran,



dr. Agussalim Bukhari, M.Med. Ph.D. Sp.GK(K)  
Nip. 19700821 1999031 001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,



Prof. dr. Budu, Ph.D. Sp.M(K), M.Med.Ed  
Nip. 19661213 199503 1 009

## ABSTRACT

**HERLINA UINARNI.** *Relationship of Natrium and Aquaporin-5 Subunits with The Ultrasonography Description of Neonatus Lungs Born with Electrical Section (Supervised by : Bachtiar Murtala, Muh. Nasrum Massi, and Andi Dwi Bahagia Febriani)*

The aim of this study is to determine the relationship between umbilical artery AQP5 and  $\beta$ -ENaC levels with lung fluid retention assessed using ultrasound in elective SC neonates born.

This study used prospective cohort study. Healthy neonates with gestational age 37<sup>0/7</sup> to 38<sup>6/7</sup> were born consecutively elective SC in May 2020-December 2020, by taking umbilical artery blood samples just before cutting the umbilical cord, which fulfilled the inclusion and exclusion criteria, an ultrasound would be performed to assess lung fluid retention. Lung in neonates aged 30-45 minutes, 60-90 minutes and 120-150 minutes.

There are 60 neonates consisting of 32 males (53.3%) with a mean body weight of  $3.15 \pm 0.17$  kg. B-ENaC and AQP5 levels can be assessed from the neonatal umbilical artery with  $\beta$ -ENaC levels =  $6.68 \pm 2.95$  ng/ml and AQP5 =  $6.37 \pm 2.17$  ng/ml. B-ENaC and AQP5 levels are significantly correlated with AFC (P value = 0.000 (<0.05) with ultrasound-type images at three points of examination age. Complete AFC is not seen at 30-45 minutes, with increasing time, 94% AFC partial and complete. Complete AFC is discovered in 87.5% of neonates at the age of 120-150 minutes. The pattern of AFC ultrasound images of the right and left lungs is the same and this process is in accordance with the physiological pattern, in such a way ultrasound can be used as an assessment of lung conditions, especially in transitional neonates. The cut-off level of AQP5 is 6.024 ng/ml, sensitivity and specificity are 50% on ultrasound at 30-45 minutes, while  $\beta$ -ENaC is 4.438 ng/ml, sensitivity and specificity are 100% on ultrasound at 120-150 minutes  $\beta$ -EnaC is positively correlated with AFC whereas AQP5 is negatively correlated with AFC. 87.5% of neonates born with elective SC have complete AFC at 120-150 min. B-EnaC and AQP5 can be assessed from the umbilical artery.

Keywords: Alveolar fluid clearance, neonatal lung ultrasound,  $\beta$ -EnaC, AQP-5





## ABSTRAK

**HERLINA UINARNI.** *Hubungan Kadar Subunit Beta Epitel Saluran Natrium dan Aquaporin-5 dengan Gambaran Ultrasonography Paru-paru Neonatus Lahir Seksio Elektif* (dibimbing oleh Bachtiar Murtala, Muh. Nasrum Massi, dan Andi Dwi Bahagia Febriani).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar AQP5 dan  $\beta$ -ENaC arteri umbilikalis dengan retensi cairan paru-paru yang dinilai dengan menggunakan USG pada neonatus lahir SC elektif.

Penelitian ini menggunakan metode kohort prospektif. Neonatus sehat usia kandungan 37<sup>0/7</sup> - 38<sup>0/7</sup> lahir SC elektif berurutan bulan Mei 2020 - Desember 2020. Dilakukan pengambilan sampel darah arteri umbilikalis sesaat sebelum tali pusat dipotong, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dilakukan USG menilai retensi cairan paru-paru pada neonatus usia 30 - 45 menit, 60 - 90 menit, dan 120 - 150 menit.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 60 neonatus yang terdiri atas 32 laki-laki (53.3%) dengan berat badan rata-rata  $3.15 \pm 0.17$  kg. Kadar  $\beta$ -ENaC dan AQP5 dapat dinilai dari arteri umbilikalis neonatus dengan kadar  $\beta$ -ENaC =  $6.68 \pm 2.95$  ng/ml dan AQP5 =  $6.37 \pm 2.17$  ng/ml. Kadar  $\beta$ -ENaC dan AQP5 berkorelasi secara signifikan dengan AFC (nilai  $P = 0,000$  ( $< 0,05$ )) dengan gambaran tipe USG pada tiga titik usia pemeriksaan. AFC sempurna belum terlihat pada usia 30 - 45 menit dengan bertambahnya waktu, 94% AFC parsial dan sempurna. AFC sempurna terdapat pada 87.5% neonatus di usia 120 - 150 menit. Pola gambaran USG AFC paru-paru kanan dan kiri sama dan proses ini sesuai dengan pola fisiologi sehingga USG dapat digunakan sebagai pemeriksaan penilain kondisi paru-paru. Khususnya pada neonatus masa transisi. *Cut off level* AQP5 6,024 ng/ml, sensitivitas dan spesifisitas masing 50% pada USG di usia 30 - 45 menit sedangkan  $\beta$ -ENaC 4,438 ng/ml, sensitivitas dan spesifisitas masing 100 % pada USG di usia 120 - 150 menit.  $\beta$ -EnaC berkorelasi positif dengan AFC, sedangkan AQP5 berkorelasi negatif dengan AFC. 87.5% neonatus lahir SC elektif memiliki AFC sempurna di usia 120 -150 menit.  $\beta$ -EnaC dan AQP5 dapat dinilai dari arteri umbilikalis.

Kata kunci: *alveolar fluid clearance*, USG paru neonatus,  $\beta$ -EnaC, AQP-5





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp. (0411)586010, (0411)586297

EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

**SURAT PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Herlina Uinarni  
NIM : C013182014  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

**Analisis Ekspresi NRAMP-1 Setelah Pemberian Ekstrak Daun Miana pada Mencit yang terinfeksi *Klebsiella Pneumoniae*.**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 19 Agustus 2021

Yang menyatakan,



Herlina Uinarni

**HUBUNGAN KADAR SUBUNIT BETA EPITEL SALURAN  
NATRIUM DAN AQUAPORIN-5 DENGAN GAMBARAN  
ULTRASONOGRAFI PARU**

**NEONATUS LAHIR SEKSIO ELEKTIF**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor  
Program Studi Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh :

Herlina Uinarni

Nomor Pokok : C013182014

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2021**

## **TIM PENGUJI**

**Prof.Dr.dr.Ristianiah Rose Effendy,Sp.Rad(K)**

Guru Besar Ilmu Radiologi Fakultas Kedokteran  
Universitas Padjadjaran Bandung.

**Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D. Sp. MK(K)**

Guru Besar Ilmu Mikrobiologi Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin.

**Dr. dr. St. Maisuri T. Challid, Sp. OG(K)**

Doktor Ilmu Kebidanan dan Kandungan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin.

**Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad(K)**

Doktor Ilmu Radiologi Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin.

**Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K)**

Doktor Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin.

**Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS**

Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin.

## PRAKATA DAN UCAPAN TERIMA KASIH

Tiada kata yang mampu mengungkapkan rasa syukur dan terima kasih saya kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala karunia, kemudahan disetiap kesulitan dan jawaban untuk semua doa, sehingga akhirnya saya dapat menyelesaikan disertasi saya yang berjudul **“HUBUNGAN KADAR SUBUNIT BETA EPITEL SALURAN NATRIUM DAN AQUAPORIN-5 DENGAN GAMBARAN ULTRASONOGRAFI PARU NEONATUS LAHIR SEKSIO ELEKTIF”** sebagai prasyarat pendidikan jenjang Doktoral Ilmu Kedokteran di Universitas Hasanuddin (UNHAS), Makassar.

Gagasan yang melatari tajuk permasalahan ini timbul dari hasil pengamatan penulis terhadap pemeriksaan diagnostik radiologi neonatus dengan klinis gangguan respirasi yang selama ini menggunakan foto toraks sinar-X. Foto toraks sinar-X mempunyai efek ionisasi sehingga dapat merusak jaringan, bahkan dalam dosis tertentu dapat menyebabkan kanker. Gangguan pernapasan neonatus lebih banyak ditemukan pada bayi lahir secara sectio caesarea (SC). Beberapa tahun terakhir kecenderungan ibu melahirkan secara SC meningkat. Beberapa peneliti melaporkan manfaat USG sebagai alat diagnostik untuk evaluasi neonatus dengan gangguan pernapasan. Salah satu mekanisme dasar terjadinya gangguan pernapasan neonatus masa transisi adalah akibat *Alveolar Fluid Clearance* (AFC) yang tidak sempurna. Biomarker penting dalam AFC antara lain  $\beta$ -EnaC dan AQP5, sedangkan AFC dapat dinilai menggunakan USG. Berdasarkan hasil penelitian ini, ditemukan perbedaan bermakna kadar  $\beta$ -EnaC dan AQP5 dengan AFC yang dinilai dengan USG paru, maka USG dapat digunakan untuk menilai morfologi paru neonatus. Penulis bermaksud menyumbangkan salah satu bukti ilmiah untuk menjadikan USG sebagai alat diagnostik morfologi paru neonatus dan diharapkan USG paru dapat dijadikan pemeriksaan rutin dan utama dalam penilaian sistem respirasi neonatus.

Banyak kendala yang dihadapi oleh penulis dalam rangka menyusun disertasi ini, dan berkat bantuan berbagai pihak, maka disertasi ini selesai. Penulis telah banyak



menerima bantuan, bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak selama masa studi hingga penyusunan disertasi ini. Pada kesempatan ini, dengan kerendahan hati izinkan saya untuk menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah banyak membantu dan mendukung saya menyelesaikan disertasi ini.

Kepada Rektor Universitas Hasanuddin, **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA**, saya ucapkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk dapat menimba dan mengembangkan ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kepada Dekan Universitas Hasanuddin **Prof. dr. Budu, Ph.D.,Sp.M., MmedEd**, saya ucapkan terima kasih atas kesempatan menjalani pendidikan Program Pasca Sarjana ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kepada Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin **dr. Agussalim Bukhari. M.Med, Ph.D, Sp.GK (K)**, serta ketua terdahulu, **Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D. Sp. MK(K)** saya ucapkan banyak terima kasih atas kesempatan menjalani pendidikan Program Pasca Sarjana ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin. Hormat saya dan terima kasih tidak terhingga kepada **Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D. Sp. MK(K)** yang banyak membantu saya mulai dari ide penelitian sampai penyusunan disertasi, selalu memberi semangat, memotivasi, membimbing dan memberi arahan dalam pemeriksaan laboratorium sampel serta bersedia menjadi penguji.

Kepada seluruh Staf Pengelola program S3 KF UNHAS, **Pak Akmal. S.Sos, MAP, Pak Abd. Muin Amd.FT** dan **Pak M. Rahmat S.E**, saya ucapkan banyak terima kasih atas bantuannya yang mendukung secara administratif selama penulis mengikuti pendidikan S3.

Kepada Pengelola program *Pascasarjana* Universitas Pelita Harapan (UPH) beserta staf yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama menulis mengikuti pendidikan. Kepada **Prof.Dr.dr. F.X.Budhianto Suhadi, Sp.PK(K),M.M**, Asisten Dekan Fakultas Kedokteran Program Pascasarjana UPH dan staf, **Apt. Dela Rosa, M.M., M.Sc.** yang memberi dukungan dan semangat kepada penulis dalam mengikuti pendidikan S3.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Ilmu Kesehatan Unika Atma Jaya, **DR.dr. Felicia Kurniawan**, serta pendahulunya **DR. dr. Juda Turana, Sp.S** yang telah memberi kesempatan dan mendukung penulis untuk mengikuti pendidikan S3 ini.

Hormat saya dan terima kasih tidak terhingga kepada **Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala,Sp.Rad(K)** selaku promotor yang telah memberikan bimbingan, arahan dan nasehat kepada penulis selama perkuliahan, penelitian dan penulisan disertasi ini.

Hormat saya dan terima kasih tidak terhingga kepada **Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D,Sp.MK** selaku ko-promotor yang sejak awal dengan penuh ketulusan dan kesabaran, memberi motivasi, meluangkan waktu, pikiran dan tenaga di tengah kesibukan beliau sebagian pembantu rektor IV. Terima kasih telah membimbing penelitian serta penulisan disertasi ini dan memberikan ketenangan kepada saya dalam menghadapi ujian-ujian selama pendidikan S3 ini.

Terima kasih kepada **Dr.dr.Andi Dwi Bahagia Febriani,Ph.D.Sp.A(K)** selaku ko-promotor yang telah meluangkan waktu dan dengan sabar memberikan bimbingan dan berdiskusi, serta saran-saran yang banyak membantu saya dalam interpretasi dan analisis data, mengkoreksi dan membantu penyempurnaan penulisan disertasi ini. Terima kasih telah menjadi mentor dan sahabat, yang mengajarkan saya menjadi lebih teliti dalam menulis.

Hormat saya dan terima kasih tidak terhingga kepada **Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS** yang telah meluangkan waktu dan dengan sabar memberi arahan, bimbingan dalam metode penelitian, analisa statistik dan bersedia sebagai penguji.

Hormat saya dan terima kasih tidak terhingga kepada **Prof.Dr.dr.Ristianah Rose Effendy,Sp.Rad(K)** dari Departemen Radiologi Universitas Padjajaran Bandung, yang bersedia sebagai penguji dan memberikan masukan.

Terima kasih kepada **Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K)** yang bersedia sebagai penguji dan memberikan masukan, arahan dan bimbingan.

Terima kasih kepada **Dr. dr. St. Maisuri T. Challid, Sp.OG(K)** yang bersedia sebagai penguji dan memberikan masukan.

Terima kasih kepada **Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad(K)** yang bersedia sebagai penguji dan memberikan masukan.

Kepada staf pendidik Departemen Anatomi FKIK Unika Atma Jaya, Jakarta. Hormat saya dan terima kasih tidak terhingga kepada **dr.Liliana Sugiharto, MS, PA(K)**, yang telah bersedia membimbing dan mengoreksi penulisan disertasi dalam bahasa Indonesia yang baik dan benar. Kepada teman sejawat lainnya: **Dr. dr. Poppy Kristina Sasmita, Sp.S., M.Kes, Dr. dr. Tena Djuartina, M.Biomed,** dan **dr. Robi Irawan, M.Si**, yang memberi dukungan dan semangat kepada penulis dalam mengikuti pendidikan S3.

Kepada Direktur dan Manager Medis RSIA Grand Family yang Direktur dan Manager Medis RSIA Grand Family yang memberikan ijin untuk melaksanakan penelitian. Ucapan terima kasih penulis juga sampaikan kepada:

1. Kepala dan Staf: Departemen Kandungan dan Kebidanan, Departemen Anak, Departemen Radiologi dan Departemen Laboratorium RSIA Grand Family yang membantu dalam melaksanakan pengambilan sampel penelitian.
2. Rekan-rekan seangkatan dan rekan seperjuangan pendidikan program S3 Ilmu Kedokteran (kelas “B”) UNHAS Makassar: dr. H. Huldani, MM, M.Imun, dr. Evi Mustikawati Arifin, Sp.KK, M.Kes, dr.Arie A Polim, MSc.DMAS,Sp.OG K-FER, dr. Ferra Olivia Mawu, M.Med, Sp.KK, dr. RyantoKarobuana Sitepu, Sp.B-KBD, drg. Bayu Indra Sukmana, M.Kes, dr. Thomas Tommy,Sp.BS, dr. Charles Martamba Hutasoit, Sp.U, dr. Iwan Kurnia Effendi, Sp.OG (K) Onk, dr. Yustinus Charles, Sp.OG, dr. Yustinus Charles Ariestiyanto, Sp.OG, dr. Amiruddin Eso, M.Kes, dr. Edyson M.Kes, dan dr. Muhammad Fadli Said, Sp.BS, yang saling mendukung dan memberi semangat dalam menyelesaikan pendidikan.
3. Teman sejawat departemen kebidanan dan kandungan RSIA Grand Family: dr.Tjien Ronny, Sp.OG, dr.Robby Indratto, Sp.OG, dr. Hendrik Sutopo, M.Biomed, Sp.OG, dr. Gahrani Chen, Sp.OG, dr.Med.Ferdhy S Suwandinata,Sp.OG(K), dr. Edward Tony N,Sp.OG, dr.Arie A Polim, MSc.DMAS,Sp.OG K-FER dan dr.Andri Hondir,Sp.OG, yang membantu pengambilan sampel penelitian di RSIA Grand Family.
4. Teman sejawat departemen Anak RSIA Grand Family: dr.Andry Tangkilisan, Sp.A, dr.Boris Januar, Sp.A, dr.Andy Setiawan, Sp.A, dr. Andy Japura, Sp.A, dr. Steven

Tjia, Sp.A, dr.Irene Melinda L. Sp.A, dr.Susiana Tendean, Sp.A, dr.Rahmadi W.Lam, Sp.A, dr.Junita Elvira, Sp.A dan dr.Harris Alfian, Sp.A, yang membantu pengambilan sampel penelitian di RSIA Grand Family.

5. Teman sejawat departemen Radiologi RSIA Grand Family: dr. Jasinta sp.Rad, Reni Setyaningrum, Amd.Rad, Meliana Purba, Amd.Rad, Nurmha Daili,Amd.Rad, Herlyn Septyana, Amd.Rad, Febri Sepiawan, Amd.Kes yang membantu mengarsipkan data sampel penelitian di RSIA Grand Family.
6. Seluruh staf Departemen Radiologi RS. Pantai Indah Kapuk, yang mendukung dan memberi semangat dalam menyelesaikan pendidikan.
7. Seluruh teman sejawat Perkumpulan Dokter Spesialis Konsultan Radiologi Anak Indonesia, yang selalu mendukung, mendoakan dan memberi semangat dalam menyelesaikan pendidikan.
8. Dr. Jeanne Leman, Sp.Rad (K) RA, yang pertama memberi dukungan dan semangat agar ikut program S3 ini.
9. Drg. Herawati Arif, SKM yang mendukung, memberi arahan perhitungan statistik dan memberi semangat dalam menyelesaikan pendidikan.
10. Dr. Peter Budisusetija, MARS, direktur RS. Pantai Indah Kapuk, yang mendukung dan memberi semangat dalam menyelesaikan pendidikan.
11. Seluruh orang tua neonatus dan keluarganya yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini.
12. Saudara-saudara, teman-teman dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas dukungan baik moril maupun material.

Terima kasih yang sebesar besarnya kepada kedua orangtua tercinta. Kepada papa Rahmat Saleh (almarhum) dan mama Janna yang memberi dukungan doa yang tidak dapat terbalaskan dengan apapun. Terima kasih buat kakakku: Sui Loang dan keluarga, Sui Cu, Ir. Nur Ali Winarso dan keluarga, adikku: Ir. Agus Widarso dan keluarga, Ir. Ernawati dan keluarga, untuk dukungannya.

Terima kasih kepada suami tersayang **Ir. Surjono Senti Matondang** dan anak-anakku tercinta **Kevin Senti, SE. M.Ak** dan **Kelly Senti, SE, Msc** yang selalu mendukung dan menjadi motivator untuk menyelesaikan pendidikan ini.



Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penelitian dan penulisan disertasi ini masih jauh dari sempurna. Maka penulis sangat mengharapkan saran demi perbaikan dan kelancaran pelaksanaan penelitian selanjutnya. Akhirnya penulis berharap semoga hasil penelitian ini bermamfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan menggunakan praktek klinis khususnya radiologi anak di Indonesia.

Makassar, Juli 2021

Penulis

## **PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Herlina Uinarni

Nomor Pokok : C013182014

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebut dalam daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juli 2021

Yang menyatakan,

Herlina Uinarni

## DAFTAR ISI

PRAKATA DAN UCAPAN TERIMA KASIH.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI.....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
ABSTRAK .....	xix
ABSTRACT .....	xx
BAB 1    PENDAHULUAN.....	1
1.1    Latar Belakang .....	1
1.2    Rumusan Masalah .....	4
1.3    Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1    Tujuan Umum.....	5
1.3.2    Tujuan Khusus:.....	5
1.4    Manfaat Penelitian .....	5
1.4.1    Manfaat Akademis .....	5
1.5    Manfaat praktis .....	5
1.6    Keaslian dan Kedalaman .....	6
1.7    Kebaruan Penelitian ini.....	12
BAB 2    TINJAUAN PUSTAKA.....	13

2.1	Definisi usia kehamilan dan usia anak baru lahir. ....	13
2.2	Embriologi Paru .....	13
2.2.1	Tahap Embrionik (3-6 minggu).....	13
2.2.2	Tahap Pseudoglandular (5-17 minggu) .....	14
2.2.3	Tahap Kanalikular (16-25 minggu) .....	15
2.2.4	Tahap Sakular (24-36 minggu).....	17
2.2.5	Tahap Alveolar (36 minggu-8 tahun) .....	19
2.3	Sekresi Cairan Paru Fetus. ....	26
2.4	Sekresi Surfaktan Paru.....	30
2.5	Cairan Paru.....	32
2.5.1	Keseimbangan Cairan Paru Fetus.....	32
2.5.2	Alveolar Fluid Clearance.....	34
2.6	Adaptasi kardiovaskular.....	35
2.7	Masa Transisi Neonatus .....	38
2.8	Saluran epitel Natrium (ENaC).....	40
2.9	Aquaporine (AQP) .....	42
2.10	Aquaporine 5 (AQP5) .....	47
2.11	Perubahan fisiologi cairan tubuh postnatal.....	50
2.12	AQP5 dan $\beta$ -ENaC sehubungan dengan TTN dan RDS.....	51
2.13	Kelahiran SCE. ....	52
2.14	Penggunaan USG dalam penilaian Paru .....	54
2.14.1	USG paru fetus .....	54
2.14.2	USG Paru Neonatus.....	56
2.15	Kerangka Teori .....	60



2.16	Kerangka Konsep Penelitian.....	63
2.17	Hipotesis Penelitian .....	63
BAB 3	METODE PENELITIAN.....	64
3.1	Desain Penelitian .....	64
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	64
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	65
3.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	65
3.5	Variabel Penelitian.....	65
3.6	Besar Sampel .....	66
3.7	Cara Pengambilan Sampel .....	66
3.8	Batasan Operasional.....	67
3.9	Protokol Penelitian.....	68
3.9.1	Instrumen Penelitian .....	68
3.9.2	Cara Kerja Penelitian.....	69
3.10	Alur Kerja Penelitian .....	76
BAB 4	HASIL PENELITIAN.....	77
4.1	Deskripsi Umum .....	77
4.2	Hasil pemeriksaan ELISA kadar $\beta$ -EnaC dan AQP5.....	78
4.3	Gambaran tipe USG Paru .....	79
4.4	Analisis uji perbandingan kadar $\beta$ -ENaC dengan AFC yang dinilai dengan USG. 80	
4.5	Analisis uji perbandingan kadar AQP5 & AFC yang dinilai dengan USG. ....	81
4.6	Penentuan Nilai <i>Cut Off level</i> $\beta$ -ENaC dengan AFC.....	83
4.7	Laporan tambahan (sampel distres napas setelah usia lenih dari 6 jam). .....	87
BAB 5	DISKUSI.....	90

1.1	Perbandingan menggunakan sampel pemeriksaan AQP5 & $\beta$ -ENaC .....	93
1.2	Perbandingan karakteristik sampel. ....	95
1.2.1	Perbandingan sampel dan penilaian AQP5/ $\beta$ -ENaC .....	96
1.2.2	Perbandingan karakteristik sampel dan penggunaan alat USG. ....	97
1.3	$\beta$ -EnaC .....	99
1.4	AQP5 .....	101
1.5	<i>Cut off level</i> AQP5 dan $\beta$ -ENaC .....	105
5.1	Perbandingan penilaian AFC Neonatus menggunakan USG.....	107
5.2	Hasil pemerikaan USG paru neonatus sehat lahir SC elektif. ....	111
5.3	Laporan tambahan kasus.....	112
5.3.1	Kasus sampel no 55. ....	112
5.3.2	Kasus sampel no 60. ....	113
5.4	Keterbatasan penelitain.....	114
<b>BAB 6</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>117</b>
6.1	Kesimpulan: .....	117
6.2	Saran: .....	117
	<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>118</b>
	<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>123</b>
	Lampiran 1. Lembar penjelasan kepada orang tua calon subjek penelitian. ....	123
	Lampira 2. FORMULIR INFORMASI DAN PERSETUJUAN PARTISIPAN.....	126
	Lampiran 3: Ethical clearance .....	133

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Empat pola aerasi USG paru neonatus. ....	12
Gambar 1.2 Gambaran USG paru dibagi tiga tipe.....	12
Gambar 2.1 Tahapan Perkembangan Paru.....	14
Gambar 2.2 Transisi seluler saluran napas. ....	15
Gambar 2.3 Perkembangan histologis. ....	16
Gambar 2.4 <i>Alveolar/capillary barrier</i> .....	16
Gambar 2.5 Badan lamellar dan AT2 .....	17
Gambar 2.6 Perkembangan histologis paru tahap sakuler.....	18
Gambar 2.7 Pembentukan dan metabolisme surfaktan pada sel AT2. ....	18
Gambar 2.8 Skema septum sekunder selama alveologensis.....	19
Gambar 2.9 Model Alveolarisasi.....	20
Gambar 2.10 Jaringan paru pada bayi baru lahir.....	20
Gambar 2.11 Sel epitel bronkiolus & alveolus.....	21
Gambar 2.12 Skema sistem respirasi.....	22
Gambar 2.13 Alveolus dengan kapiler .....	22
Gambar 2.14 Bagian utama sel pada alveolus matur.....	23
Gambar 2.15 Anatomi membran respirasi bagian distal. ....	24
Gambar 2.16 <i>The blood-gas barrier</i> .....	24
Gambar 2.17 Skema jalur ventilasi kolateral.....	25
Gambar 2.18 Jalur ventilasi kolateral. ....	25
Gambar 2.19 Skema diagram kompartemen cairan paru fetus.....	27
Gambar 2.20 Tekanan intrapleura fetus.....	28
Gambar 2.21 Mekanisme seluler sekresi cairan paru fetus (1).....	28
Gambar 2.22 Mekanisme seluler sekresi cairan paru fetus (2).....	28
Gambar 2.23: Mekanisme seluler sekresi cairan paru fetus (3).....	29
Gambar 2.24: Mekanisme seluler sekresi cairan paru fetus (4).....	29
Gambar 2.25: Mekanisme seluler sekresi cairan paru fetus (5).....	29
Gambar 2.26 Sekresi cairan paru fetus. ....	30
Gambar 2.27 Skema sel AT2 dan produksi surfaktan. ....	31

Gambar 2.28 siklus hidup biologis surfaktan paru dalam sel AT2. ....	31
Gambar 2.29 Surfaktan melapisi alveolus. ....	32
Gambar 2.30 Sekresi dan reabsorpsi cairan paru. ....	33
Gambar 2.31 Bagian atas saluran nafas. ....	33
Gambar 2.32 Proses reabsorpsi cairan paru. ....	34
Gambar 2.33 Alveolus dan membran respiratorius ....	35
Gambar 2.34 Perubahan PVR & SVR sebelum-setelah lahir. ....	36
Gambar 2.35 Tiga fase respirasi neonatus. ....	39
Gambar 2.36 Diagram ENaC dengan subunit (alpha, beta dan gamma). ....	40
Gambar 2.37 Gambar 3D ENaC. ....	41
Gambar 2.38 Diagram sel alveolus. ....	41
Gambar 2.39 Jalur AFC normal (A) dan AFC tidak normal (B). ....	43
Gambar 2.40 AQP mamalia dibagi dalam tiga subfamili. ....	44
Gambar 2.41 Distribusi AQP dalam sistem pernapasan. ....	45
Gambar 2.42 Distribusi AQP5 dalam sel AT1. ....	46
Gambar 2.43 Skema AQP. ....	46
Gambar 2.44 Difusi air melalui lapisan ganda lipid dan melalui AQP. ....	47
Gambar 2.45 Distribusi AQP5. ....	48
Gambar 2.46 Gambar struktur sinar-X resolusi tinggi AQP5. ....	49
Gambar 2.47 Alveolus dan kapiler. ....	49
Gambar 2.48 Perubahan perkembangan kadar air tubuh. ....	51
Gambar 2.49 USG paru fetus usia 28 minggu. ....	55
Gambar 2.50 Pada fetus yang sama (gambar 1). ....	56
Gambar 2.51 Pengukuran volume paru fetus usia 29 minggu. ....	56
Gambar 2.52 USG normal dan abnormal pada paru neonatus. ....	59
Gambar 2.53 USG neonatus usia 4 jam. ....	59
Gambar 2.54 Kerangka Teori. ....	60
Gambar 2.55 Saluran ion terlibat dalam AFC saat lahir. ....	61
Gambar 2.56 Kerangka konsep. ....	63
Gambar 3.1. Rancangan penelitian. ....	64
Gambar 3.2. kurva distribusi normal simetris. ....	66
Gambar 3.3. Tampilan layar monitor pada USG paru. ....	71



Gambar 3.4. Posisi neonatus pada pemeriksaan USG paru.....	72
Gambar 3.5. Tampilan USG paru area anterior kiri .....	72
Gambar 3.6. Tipe 1, 'white-out' lung, retensi cairan bermakna.....	73
Gambar 3.7. Tipe 2: retensi sebagian cairan paru (AFC parsial) .....	74
Gambar 3.8. Tipe 3, paru dengan aerasi normal (AFC komplit).....	74
Gambar 3.9. Gambar dan tabel isian penilaian.....	75
Gambar 4.1. $\beta$ -ENaC dan AFC pada usia 60-90 menit .....	83
Gambar 4.2. $\beta$ -ENaC dan AFC pada usia 60-90 menit .....	83
Gambar 4.3. $\beta$ -ENaC dan AFC pada usia 120-150 menit .....	84
Gambar 4.4. $\beta$ -ENaC dan AFC pada usia 120-150 menit .....	84
Gambar 4.5. AQP5 dengan AFC pada usia 60-90 menit.....	85
Gambar 4.6. AQP5 dengan AFC pada usia 60-90 menit.....	85
Gambar 4.7. AQP5 dengan AFC pada usia 120-150 menit.....	85
Gambar 4.8. AQP5 dengan AFC pada usia 120-150 menit.....	86
Gambar 4.9. Distribusi kadar $\beta$ -ENaC, APQ5 dan USG paru.....	86
Gambar 4.10. Foto toraks AP sampel no 60 pada usia $\pm$ 8 jam.....	88
Gambar 4.11 Foto toraks AP dan lateral sampel no 60, usia $\pm$ 20 jam. ....	88
Gambar 5.1. Struktur anatomi yang terlibat dalam proses menelan.....	94
Gambar 5.2. Empat pola aerasi paru dengan pemeriksaan USG.....	109

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Perbandingan pengukuran AQP5 dan $\beta$ -ENaC dengan penelitian sebelumnya. ....	7
Tabel 1.2 Perbandingan penelitian AFC menggunakan USG dengan penelitian sebelumnya.....	9
Tabel 2.1 Distribusi AQP5 pada sistem respirasi. ....	50
Tabel 2.2 Temuan gambaran USG paru normal dan abnormal. ....	57
Tabel 2.3 <i>Alveolar Fluid Clearance</i> (AFC).....	62
Tabel 4.1. Karakteristik sampel penelitian. ....	77
Tabel 4.2. Uji Normalitas .....	78
Tabel 4.3. Kadar $\beta$ -EnaC dan AQP-5 arteri umbilikalis neonatus lahir SC elektif.....	78
Tabel 4.4 Hasil pemeriksaan USG paru pada 60 sampel. ....	79
Tabel 4.5. Hubungan kadar $\beta$ -ENaC dengan AFC usia 30-45 Menit.....	80
Tabel 4.6. Hubungan kadar $\beta$ -ENaC dengan AFC usia 60-90 Menit.....	80
Tabel 4.7 Hubungan kadar $\beta$ -ENaC dengan AFC usia 120-150 Menit.....	81
Tabel 4.8 Hubungan Kadar AQP5 dengan AFC usia 30-45 Menit. ....	81
Tabel 4.9 Hubungan Kadar AQP5 dengan AFC usia 60-90 Menit. ....	82
Tabel 4.10 Hubungan Kadar AQP5 dengan AFC usia 120-150 Menit. ....	82
Tabel 4.11. Karakteristik sampel dengan diagnosa klinis TTN. ....	87
Tabel 4.12. Data pemeriksaan laboratorium dengan hasil TIDAK normal. ....	89
Tabel 5.1 Perbedaan sampel pemeriksaan AQP5/ $\beta$ -ENaC dengan penelitian lainnya....	96
Tabel 5.2. Perbandingan karakteristik sampel dan penggunaan alat USG.....	97
Tabel 5.3 Perbandingan penilain $\beta$ -ENaC dengan penelitian lainnya.....	100
Tabel 5.4 Perbandingan penilaian AQP5 dengan penelitian lainnya .....	103
Tabel 5.5 Perbandingan penilaian kadar AQP5 dengan penelitian Wu dkk.....	104
Tabel 5.6. <i>Cut off</i> kadar $\beta$ -ENaC dan AQP5 dengan AFC .....	106
Tabel 5.7. Perbandingan penilain AFC menggunakan USG. ....	110

## DAFTAR SINGKATAN

AFC	: <i>Alveolar Fluid Clearance.</i>
AKN	: Angka Kematian Neonatus
AT1	: sel pneumosit/Alveolar Tipe 1
AT2	: sel pneumosit/Alveolar Tipe 2
ATP	: Adenosine Triphosphate
AQP	: Aquaporine
AQP-5	: Aquaporine-5
AWL	: <i>Alveolar Wall Liquid</i>
BAL	: <i>BronchoAlveolar Lavage</i>
CT-scan	: <i>Computed Tomography Scan</i>
DLP	: <i>Double Lung Point</i>
ETT	: <i>Endotracheal Tube</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ENaC	: <i>Natrium/Amiloride-Sensitive Epithelial Sodium Channel</i>
FBM	: <i>Fetal Breathing Movements</i>
FLLIR	: <i>Fetal Lung-to-Liver Intensity Ratio</i>
FLV	: <i>Fetal Lung Volume.</i>
HMD	: <i>Hyalin Membran Disease</i>
LB	: <i>Lamellar Body</i>
MAS	: Meconium Aspiration Syndrome
mEq	: Milliequivalents
Na-K-ATPase	: Natrium-kalium ATPase
NICU	: <i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
NPA	: Asparagine-Prolin-Alanin.
nm	: Nanometer
PDGF-A	: <i>Platelet-Derived Growth Factor A</i>

PVR	: <i>Pulmonal Vascular Resistance</i>
SVR	: <i>Systemic Vascular Resistance</i>
RER	: <i>Rough Endoplasmic Reticulum</i>
RDS	: <i>Respiratory Distress Syndrome</i>
Rt-PCR	: <i>Reverse transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SDGs	: <i>Sustainable Development Goals</i>
SC	: <i>Sectio Caesarea</i>
SCE	: <i>Sectio Caesarea Elective</i>
SGK1	: <i>Serum/Glucocorticoid Regulated Kinase 1</i>
sRAGE	: <i>soluble Receptor for Advanced Glycation End-products</i>
TMB	: <i>Tetramethylbenzidine</i>
TM	: <i>Tubular Myelin</i>
TTN	: <i>Transient Tachypnea of the Newborn</i>
UGD	: <i>Unit Gawat Darurat</i>
UNICEF	: <i>United Nations Children's Fund.</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
$\mu$ L	: <i>mikroliter</i>
VOCAL	: <i>Virtual Organ Computer-Aided Analysis.</i>

## ABSTRAK

Pendahuluan: *Alveolar Fluid Clearance* (AFC) merupakan bagian penting dari proses transisi kehidupan intra ke ekstra uterus, terutama untuk fungsi pernapasan normal. Saluran subunit beta ( $\beta$ -ENaC), dan aquaporin-5 (AQP5), memainkan peran penting dalam penyerapan cairan paru fetus dan mempertahankan homeostasis cairan paru. Kelahiran secara Sectio Caesar (CS) dikaitkan dengan peningkatan insiden *Transient tachypnea of the newborn* pada bayi baru lahir akibat retensi cairan alveolar dan berdampak signifikan terhadap morbiditas neonatal. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan kelayakan penilaian kadar  $\beta$ -ENaC dan AQP5 di arteri umbilikal, dan hubungannya dengan AFC yang dinilai menggunakan ultrasonografi paru (UP) pada neonatus lahir dengan CS elektif (SCE).

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian kohort pada neonatus usia gestasi 37<sup>0/7</sup> s/d 38<sup>6/7</sup> yang lahir secara SCE. Sampel darah arteri umbilikal dari 60 subjek diambil segera setelah lahir, dan diukur kadar  $\beta$ -ENaC dan AQP5. AFC dievaluasi dengan UP pada usia neonatus 30-45 menit, 60-90 menit, dan 120-150 menit. Gambaran UP dibagi menjadi tiga tipe: Tipe 1 tidak terlihat AFC, tipe 2 (AFC parsial) dan tipe 3 (AFC komplit/paru normal). Hasil, ditemukan rerata kadar  $\beta$ -EnaC dan AQP5 masing-masing adalah  $6,68 \pm 2,95$  ng / ml dan  $6,37 \pm 2,17$  ng / ml. Terdapat perbedaan yang signifikan (P-value = 0,000, <0,05) antara kadar  $\beta$ -ENaC dan AQP5 dengan tipe UP AFC. Pada usia 120-150 menit, 77% neonatus telah mempunyai gambaran UP normal.

Kesimpulan: ditemukan perbedaan bermakna antara kadar  $\beta$ -ENaC dan AQP5 dengan AFC dinilai dengan LUS. Kadar  $\beta$ -ENaC dan AQP5 yang diukur dari arteri umbilikal layak dan dapat membantu dalam memprediksi dan mendiagnosis fisiologi paru neonatal.

Kata kunci:  $\beta$ -ENaC dan AQP5, *Alveolar Fluid Clearance*, seksio sesarea, USG paru neonatus.

## ABSTRACT

**Introduction:** Alveolar fluid clearance (AFC) is an essential part of the transition process from intra to extra-uterine life, especially for normal respiratory function. Beta subunit channels ( $\beta$ -ENaC), and aquaporin-5 (AQP5), plays an essential role in fetal lung fluid absorption and maintaining pulmonary fluid homeostasis. Cesarean Section (CS) delivery is associated with an increased incidence of transient tachypnea of the newborn due to alveolar fluid retention and significantly impacts neonatal morbidity. This study aims to determine the feasibility of assessing  $\beta$ -ENaC and AQP5 levels in the umbilical artery, and its association with AFC presented on lung ultrasonography (LUS) in early-term neonates born with elective CS.

The study had a prospective cohort design. The blood samples from the umbilical artery of 60 subjects were obtained immediately after birth, and  $\beta$ -ENaC and AQP5 levels were determined. AFC evaluated by LUS at 30-45 minutes, 60-90 minutes, and 120-150 minutes of neonatal's age. AFC on LUS divided into three types. Type 1 as no AFC was seen, type 2 as partial AFC and type 3 as signs of no fluid retention (normal lung). The mean  $\beta$ -EnaC and AQP5 level were  $6.68 \pm 2.95$  ng/ml and  $6.37 \pm 2.17$  ng/ml, respectively. There was a significant difference ( $P$ -value = 0.000,  $<0.05$ ) between  $\beta$ -ENaC and AQP5 levels with AFC type on LUS. At 120-150 minute old, 77% of the neonates had type 3 on their LUS.

A significant association found between  $\beta$ -ENaC and AQP5 levels with the time of AFC assessed by LUS.  $\beta$ -ENaC and AQP5 level measured from umbilical artery feasible and can assist in predicting and diagnosing neonatal lung physiology.

**Keywords:**  $\beta$ -ENaC and AQP5, *Alveolar Fluid Clearance*, Cesarean section, Early-term infant, neonate lung ultrasound.

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Fondasi ketahanan suatu negara dinilai berdasarkan derajat kesehatan dan kualitas masyarakatnya. Hal ini sesuai dengan program prioritas pemerintah dibidang kesehatan untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat dalam rangka peningkatan kualitas hidup, kecerdasan dan kesejahteraan masyarakat. Generasi penerus diperkuat melalui upaya pemeliharaan kesehatan anak yang optimal, menurunkan angka kesakitan dan kematian anak dan hal ini tertuang dalam rumusan *Sustainable Development Goals* atau Tujuan Pembangunan Berkelanjutan, yang salah satu tujuannya yaitu menurunkan Angka Kematian Neonatus (AKN) menjadi 12 per 1.000 kelahiran di tahun 2030. Berdasarkan Badan Pusat Statistik dan Kementerian Kesehatan, AKN di Indonesia tahun 2012 sebesar 19 kematian per 1000 kelahiran hidup (Ermalena, 2017). Laporan UNICEF (20 Februari 2018) dirilis bersamaan peluncuran kampanye global dengan motto *Every Child Alive*. Setiap tahun,  $\pm$  2,6 juta bayi tidak bertahan hidup sampai usia satu bulan pertama. “Seperempat abad terakhir belum ada kemajuan pada neonatus”(UNICEF 2018).

Kelahiran secara *sectio caesarea* (SC) dikaitkan dengan tingginya insiden gangguan pernapasan akibat retensi cairan alveolus dan berdampak signifikan pada morbiditas gangguan pernapasan neonatus (Graves & Haley, 2013),(Hillman et al., 2012) serta peningkatan biaya perawatan bayi (Alhassen et al., 2020). Insiden morbiditas pernapasan  $\pm$ 3,55% pada bayi lahir secara SCE (SCE),  $\pm$ 1,22% pada bayi lahir secara SC non-elektif dan  $\pm$ 0,53% pada bayi yang lahir melalui/pervagina (PV). Terdapat peningkatan biaya rata-rata perawatan lima kali lipat pada bayi lahir secara SC usia kehamilan 37–39 minggu dibandingkan lahir PV, akibat peningkatan terjadinya *Transient Tachypnea of the Newborn* (TTN) pada bayi lahir secara SC(Alhassen et al., 2020). TTN merupakan penyebab paling umum dari gangguan pernapasan neonatus cukup bulan dan prematur dengan perkiraan insiden 4,0–5,7 per 1000 kelahiran aterm. TTN diperkirakan terjadi pada  $\pm$  10% pada bayi lahir usia 33-34 minggu kehamilan dan 5% pada usia 35–36 minggu kehamilan. Pemberian steroid (betametason) injeksi antenatal pada usia kehamilan 34-36 minggu terbukti mengurangi morbiditas paru dan dukungan pernapasan atau kematian neonatal dalam 72 jam pertama setelah lahir.

Terdapat penurunan kejadian TTN 4% pada kelompok kontrol dan 2,1% pada lahir secara SCE setelah sebelumnya diberikan betametason. Walaupun jelas terbukti pemberian kortikosteroid antenatal menurunkan kejadian TTN, adanya potensi efek samping jangka panjang dari intervensi ini masih harus dipertimbangkan (Alhassen et al., 2020).

*Alveolar Fluid Clearance* (AFC) cepat cairan paru fetus menjadi salah satu bagian penting dari proses ini. Reabsorpsi cairan melalui subunit beta epitel saluran natrium ( $\beta$ -ENaC) dan aquaporin-5 (AQP5) menjadi pemeran utama dalam peralihan fungsi epitel alveolus dari sekresi cairan paru fetus ke absorpsi, serta menjaga homeostasis cairan paru pascakelahiran (van Vonderen et al., n.d.), (Graves & Haley, 2013), (Hillman et al., 2012). Stres lahir, termasuk lonjakan katekolamin, membuat adaptasi paru lebih cepat (Süvari et al., 2019). Bayi lahir secara SCE dilakukan sebelum dimulainya proses persalinan sehingga mekanisme fisiologi yang mendasari penyerapan cairan paru fetus akan terlambat dan morbiditas gangguan pernapasan neonatus akan meningkat (Ramachandrappa & Jain, 2008). Kegagalan proses transisi dapat mengancam jiwa dan seringkali membutuhkan perawatan suportif. Sebagian besar data penelitian transisi neonatus diperoleh dari penelitian hewan, karena itu data untuk mempelajari periode perinatal manusia khususnya masa transisi sangat kurang.

Orwol dkk melaporkan beberapa biomarker yang dapat digunakan dalam menilai gangguan respirasi pada anak. Biomarker tersebut dapat menggunakan sampel darah atau dari cairan bilasan alveolar (*bronchoalveolar lavage*/BAL). Biomarker ini berpotensi sebagai penanda biologis dan dikelompokkan berdasarkan patogenesisnya, seperti inflamasi, koagulasi, epitel, endotel, surfaktan, dan penanda non-protein. Salah satu biomarker protein yaitu AQP5. Protein dan biomarker lainnya yang diukur dalam darah (serum atau serum) lebih disukai dalam banyak kasus dibandingkan biomarker dari BAL karena ketersediaan sampel darah yang relatif mudah (Orwoll & Sapru, 2016).

Seperti telah disebutkan sebelumnya, gangguan pernapasan neonatus lebih banyak ditemukan pada bayi lahir secara SC. Beberapa tahun terakhir kecenderungan ibu melahirkan secara SC meningkat (Ahmed & Mohammad, 2019), (Diema Konlan et al., 2019), (Kristensen & Henriksen, 2016). Sampai saat ini modalitas alat diagnosis radiologi yang digunakan pada neonatus dengan gangguan pernapasan di Indonesia



menggunakan foto toraks. Foto toraks menggunakan sinar-X yang mempunyai efek ionisasi sehingga dapat merusak jaringan, bahkan dalam dosis tertentu dapat menyebabkan kanker. Menurut sebuah penelitian, risiko neonatus terinduksi kanker akibat paparan radiasi dosis rendah adalah 2-3 kali lipat lebih tinggi dibandingkan pada populasi umum.(Hall, 2002) Sel dan jaringan neonatus lebih rentan terhadap efek radiasi, hal ini disebabkan karena pada neonatus sel-sel berproliferasi dengan cepat dan belum dapat memperbaiki DNA yang termutasi(Liang et al., 2018).

Ultrasonografi (USG) merupakan alat diagnostik yang semakin diminati dan banyak digunakan dalam beberapa tahun terakhir karena keunggulannya yang *real-time* dan tanpa radiasi(Liang et al., 2018). Ketersediaan USG yang *real-time* memungkinkan diagnosis paru neonatus dapat dilakukan tanpa memakan waktu seperti penggunaan X-Ray (Taylor et al., 2020). USG tanpa adanya paparan radiasi sehingga meniadakan efek karsinogenik yang dapat ditimbulkan terhadap neonatus(Vachharajani et al., 2013) (Kurepa et al., 2018). Beberapa peneliti melaporkan manfaat USG sebagai alat diagnostik untuk evaluasi neonatus dengan gangguan pernapasan (Blank et al., 2018), (Corsini et al., 2019), (Liang et al., 2018), (Hall, 2002).

Beberapa tahun terakhir modalitas USG telah menarik banyak perhatian. Salah satu rumah sakit (San Antonio) di Italia telah mengganti X-Ray dengan USG sebagai alat diagnostik paru neonatus(Cattarossi et al., 2011). Penggunaan USG dalam manajemen kondisi gawat darurat atau mengancam jiwa pada neonatus merupakan salah satu perubahan utama pada dekade terakhir ini yang membuat penggunaan USG sebagai alat diagnostik tidak hanya populer pada neonatus, tetapi juga pada pasien secara umum. Banyak penyakit paru neonatus, seperti RDS (*Respiratory distress syndrome*), TTN, pneumonia, MAS (*Meconium Aspirasi Syndrome*), atelektasis, dan pneumotoraks dapat terdiagnosis secara akurat dengan menggunakan USG (Liang et al., 2018). Bahkan, dengan USG juga dikatakan dapat mendeteksi beberapa kondisi patologi yang mungkin tidak terlihat pada foto X-ray (Taylor et al., 2020). Penggunaan USG ini juga terbilang mudah, sesuai penelitian oleh Cedric dan Matthieu, dkk USG diasumsikan sebagai “stetoskop” dan menunjukkan bahwa kurva pembelajaran USG hanya memerlukan waktu dua hari atau cukup singkat(Carrié et al., 2015). Brusa dkk, melaporkan beberapa operator pemula memiliki keandalan lebih tinggi dibandingkan dengan yang sudah

berpengalaman dalam mendiagnosis penyakit paru neonatus dengan USG (Brusa et al., 2015). Beberapa tahun kedepan kemungkinan lebih banyak lagi institusi menerapkan penggunaan USG sebagai modalitas pilihan dalam menilai kondisi paru pasien, hal ini sesuai laporan beberapa jurnal seperti yang dikutip berikut ini. 1. “Bilamana USG dilakukan oleh seorang operator yang sangat terlatih, terdapat kesesuaian diagnosis yang tinggi antara USG dan foto X-ray. Mengingat waktu singkat yang dibutuhkan untuk mendapatkan laporan diagnosis maka USG menjadi modalitas pencitraan rutin di unit gawat darurat (UGD) pada pasien dengan dispnea (Zanobetti et al., 2011). 2. USG paru adalah alat yang andal untuk mengevaluasi pasien dengan ventilasi mekanis (Khalil et al., 2015) .3 USG paru sebagai pemeriksaan lini pertama dan pada kasus kompleks diusulkan menggunakan *computed tomography scan* (CT scan) (Bourcier et al., 2016). 4. USG paru adalah metode non-invasif dan sederhana yang sangat baik digunakan untuk diagnosis dugaan pneumonia pada anak-anak (Yan et al., 2020).

Pemeriksaan USG paru neonatus di Indonesia belum dijadikan pemeriksaan rutin dan juga belum ditemukan penelitian USG paru neonatus lahir secara SC di Indonesia. Belum ditemukan penelitian hubungan kadar  $\beta$ -ENaC, AQP5 dengan AFC yang dinilai menggunakan USG paru neonatus lahir secara SC. Belum ditemukan penelitian mengukur kadar  $\beta$ -ENaC dan AQP5 dari arteri umbilikal. Peneliti tertarik melakukan penelitian kadar AQP5 dan  $\beta$ -ENaC dan perannya terhadap AFC paru neonatus lahir secara SCE yang dinilai dengan menggunakan USG paru. Diharapkan USG paru dapat digunakan secara luas sebagai alat diagnostik paru neonatus.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Salah satu penyebab terjadinya gangguan pernapasan neonatus adalah adanya retensi cairan paru fetus akibat mekanisme AFC tidak sempurna selama masa transisi. AFC dapat dinilai menggunakan USG dan dua biomarker telah diketahui terlibat dalam AFC yaitu AQP5 dan  $\beta$ -EnaC. Belum diketahuinya hubungan kadar  $\beta$ -ENaC, AQP5 dengan AFC yang dinilai menggunakan USG paru neonatus lahir secara SCE. Berdasarkan uraian dan latar belakang yang telah disebutkan sebelumnya, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat hubungan kadar AQP5 arteri umbilikal dengan AFC yang dinilai menggunakan USG paru neonatus lahir secara SCE?

2. Apakah terdapat hubungan kadar  $\beta$ -ENaC arteri umbilikalis dengan AFC yang dinilai menggunakan USG paru neonatus lahir secara SCE?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kadar  $\beta$ -ENaC dan AQP5 arteri umbilikalis dengan AFC yang dinilai menggunakan USG paru neonatus lahir secara SCE.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus:**

- a. Mengetahui kadar  $\beta$ -ENaC neonatus normal lahir secara SCE.
- b. Mengetahui kadar AQP5 neonatus normal lahir secara SCE.
- c. Mengetahui hubungan kadar  $\beta$ -ENaC dengan AFC yang dinilai menggunakan USG paru neonatus lahir secara SCE, pada usia: 30-45 menit, usia 60-90 menit dan usia 120-15 menit, serta *cut off level* kadar  $\beta$ -ENaC.
- d. Mengetahui hubungan kadar AQP-5 dengan AFC yang dinilai menggunakan USG paru neonatus lahir secara SCE, pada usia: 30-45 menit, usia 60-90 menit dan usia 120-15 menit, serta *cut off level* kadar AQP5.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Akademis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah di bidang radiologi, khususnya radiologi anak, mengenai peran kadar  $\beta$ -ENaC dan AQP5 dalam masa transisi neonatus.

#### **1.5 Manfaat praktis**

Dengan diketahuinya kaitan kadar  $\beta$ -ENaC dan AQP5 yang merupakan biomarker fungsi respirasi dengan gambaran USG paru dapat menjadi faktor penguat penggunaan pemeriksaan USG paru sebagai alat diagnosis.

## 1.6 Keaslian dan Kedalaman

Penelitian tentang biomarker pada neonatus dengan ARDS telah dilakukan oleh beberapa peneliti (Orwoll & Sapru, 2016), termasuk penelitian protein khususnya  $\beta$ -ENaC dan AQP5. Namun belum ada penelitian yang menggunakan sampel dari arteri umbilikalis. Juga belum pernah ditemukan laporan penelitian hubungan kadar protein  $\beta$ -ENaC dan AQP5 dengan gambaran USG paru pada neonatus normal lahir secara SCE.

Pada sistem respirasi neonatus manusia, beberapa penelitian yang pernah dilakukan antara lain menurut penelitian Li dkk, kadar  $\beta$ -ENaC secara signifikan lebih rendah pada kelompok ARDS dibandingkan dengan TTN dan kelompok kontrol. Ekspresi AQP5 secara signifikan lebih tinggi pada TTN dibandingkan dengan RDS dan semua neonatus dengan foto toraks yang abnormal. Gangguan pernapasan neonatal dikaitkan dengan perubahan ekspresi  $\beta$ -ENaC dan AQP5. Ekspresi  $\beta$ -ENaC yang lebih tinggi diyakini menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi perkembangan RDS. Ekspresi AQP5 yang lebih tinggi dapat memberikan kemungkinan untuk reabsorpsi cairan paru postnatal, yang berkontribusi pada pemulihan cepat neonatus dengan TTN. (Li et al., 2009) Penelitian Wu dkk, menilai kadar serum *soluble receptor for advanced glycation end-products* (sRAGE) dan AQP5 pada neonatus prematur dengan *Acute Respiratory distress syndrome* (ARDS). Tingkat keparahan ARDS pada neonatus prematur terkait dengan tingkat serum sRAGE dan AQP5: semakin parah penyakitnya, semakin tinggi tingkat serum sRAGE dan AQP5 (Wu 2015.Pdf, n.d.).

Torres, dkk, melaporkan pada neonatus cukup bulan, ekspresi gen AQP5 lebih tinggi di cairan lambung dari pada sampel epitel hidung, dan ekspresi gen  $\beta$ -ENaC sama besar di cairan lambung dan sampel epitel hidung. Ekspresi gen AQP5 lebih besar pada neonatus lahir secara SC. Ekspresi gen  $\beta$ -ENaC lebih besar pada neonatus lahir PV, tetapi hanya pada sampel hidung (Castorena-Torres et al., 2018). Penelitian Süvari dkk, melaporkan adanya hubungan ekspresi ENaC, Na-K-ATPase, dan Serum/Glucocorticoid Regulated Kinase-1 (SGK1) dengan konsentrasi norepinefrin darah tali pusat dan menunjukkan pentingnya stres lahir dalam proses AFC adaptasi awal postnatal (Süvari et al., 2019). Berikut adalah penjabaran keaslian penelitian ini sehubungan dengan pengukuran  $\beta$ -ENaC dan AQP5 dibandingkan penelitian sebelumnya (Tabel 1.1).

Tabel 1.1 Perbandingan pengukuran AQP5 dan  $\beta$ -ENaC dengan penelitian sebelumnya.

Peneliti dan judul	Inti penelitian	Perbedaan
<b>(Li et al., 2009)</b> <i>Expression of water and ion transporters in tracheal aspirates from neonates with respiratory distress.</i>	Tujuan penelitian Lie dkk, untuk mengetahui apakah gangguan respirasi neonatus berhubungan dengan perubahan ekspresi <i>water channel</i> (AQP5) dan <i>ion channel</i> (ENaC) di epitel paru. Sampel: Neonatus usia 28 <sup>0/7</sup> s/d 37 <sup>0/7</sup> dengan TTN dan RDS. Sampel cairan trakea dan foto toraks.	Pada penelitian ini menilai kadar $\beta$ -ENaC dan AQP5. Neonatus usia kehamilan 37 <sup>0/7</sup> s/d 38 <sup>6/7</sup> minggu, lahir SCE, normal/sehat. Menggunakan sampel a.umbilikalis dan USG paru.
<b>(Wu et al., 2015)</b> <i>Serum level of soluble receptor for advanced glycation (sRAGE) end products and aquaporin-5 (AQP5) in preterm infants with respiratory distress syndrome of Newborn.</i>	Menentukan kadar serum sRAGE dan AQP5 pada bayi prematur dengan RDS. Sampel darah dari arteri radialis.	Pada penelitian ini menilai kadar AQP5 & $\beta$ -ENaC menggunakan arteri umbilikalis bayi lahir SCE.
<b>(Castorena-Torres et al., 2018).</b> <i>Aquaporine-5 and epithelial sodium channel b-subunit gene expression in gastric aspirates in human term newborns.</i>	Menentukan kelayakan mengukur ekspresi gen AQP5 & $\beta$ -ENaC dari eksfoliasi sel epitel pernafasan dalam cairan lambung, sesaat setelah bayi cukup bulan lahir.	Pada penelitian ini menilai kadar AQP5 & $\beta$ -ENaC menggunakan arteri umbilikalis bayi lahir SCE.
<b>(Süvari et al., 2019)</b> <i>Postnatal gene expression of airway epithelial sodium transporters associated with birth stress in humans.</i>	Mengukur konsentrasi norepinefrin dalam darah umbilikus menggunakan spektrometri dan sampel sel epitel hidung pada usia 2 menit, 1 jam, dan 24 jam postnatal untuk mengukur ENaC, Na-K-ATPase, AQP5, dan SGK1 mRNA menggunakan RT-PCR. Bayi baru lahir cukup bulan: lahir PV dan SCE.	Pada penelitian ini menilai kadar AQP5 & $\beta$ -ENaC menggunakan arteri umbilikalis neonatus lahir SCE.

Beberapa tahun terakhir banyak penelitian melaporkan manfaat USG sebagai alat diagnostik untuk evaluasi neonatus dengan gangguan pernapasan (Blank et al., 2018), (Corsini et al., 2019), (Liang et al., 2018), (Hall, 2002). Beberapa penelitian

menggunakan USG dalam menilai cairan yang ada dalam alveolus dalam masa transisi neonatus, antara lain menurut Lichtenstein dkk: dalam perawatan anak, protokol standar USG paru pada pasien dewasa dan neonatus pada dasarnya sama, hanya harus sedikit disesuaikan, dengan menggunakan pertimbangan epidemiologi. Baku emas diagnosis radiologi morfologi paru dengan menggunakan CT-scan. Diagnosis menggunakan USG dibandingkan dengan CT-scan pada kondisi paru dengan cairan dalam interstitial (*interstitial syndrome*) didapatkan sensitifitas 93% dan spesifisitas 93% (A. Lichtenstein & Mauriat, 2012). Penelitian Raimondi dkk, pada neonatus prematur dan cukup bulan, pemeriksaan USG paru mempunyai gambaran yang dapat disamakan dengan status pernapasan dan dapat digunakan sebagai prediktor dukungan pernapasan(Raimondi et al., 2012). Penelitian Brusa dkk, melaporkan USG paru pada neonatus dengan gangguan pernapasan sangat berguna, bahkan penilai pemula mampu membedakan RDS, TTN, paru normal, dan kondisi paru lainnya dengan kesepakatan antar observer yang baik hingga tinggi (Brusa et al., 2015). Penelitian Caltabeloti dkk, melaporkan penurunan sebesar 30% insidensi terjadinya kegagalan ekstubasi pasien di ICU dan NICU dengan menggunakan USG paru (Caltabeloti & Rouby, 2016). Penelitian Blank,dkk melaporkan pada neonatus sehat, transisi aerasi paru dan AFC parsial tercapai pada menit pertama setelah lahir dengan AFC lengkap umumnya tercapai dalam 4 jam pertama (Blank et al., 2018).

Penelitian Corsini dkk, diagnosis USG paru yang dinilai oleh penilai pemula dan yang berpengalaman pada pemeriksaan neonatus RDS usia 24 jam. Dilaporkan terdapat kesesuaian diagnosis USG dan foto toraks sebanyak 91% dan waktu rata-rata untuk diagnosis USG lebih cepat (9,5 menit) dibandingkan pada foto toraks (50 menit). USG paru dan foto toraks mempunyai keakuratan yang tinggi dalam mendiagnosis RDS neonatus(Corsini et al., 2019). Alhassen dkk, melakukan review penggunaan USG dalam diagnosis dan evaluasi terapi *continuous positive airway pressure* (CPAP) pada neonatus TTN. Dilaporkan, sebagai modalitas pencitraan teknik baru, USG paru dapat digunakan sebagai alat diagnosis TTN dan penatalaksanaan dini pantaun penggunaan CPAP serta dapat mencegah eksaserbasi gangguan pernapasan(Alhassen et al., 2020). Penelitian Guo dkk, melaporkan penilain secara kuantitatif AFC neonatus dalam 24 jam pertama setelah lahir menggunakan USG. USG paru dapat digunakan memprediksi penyakit paru neonatus seperti TTN dan RDS (Guo et al., 2020).

Berikut ini adalah penjabaran keaslian penelitian ini sehubungan dengan pemeriksaan USG paru neonatus dalam penilaian AFC dibandingkan penelitian sebelumnya (Tabel 1.2).

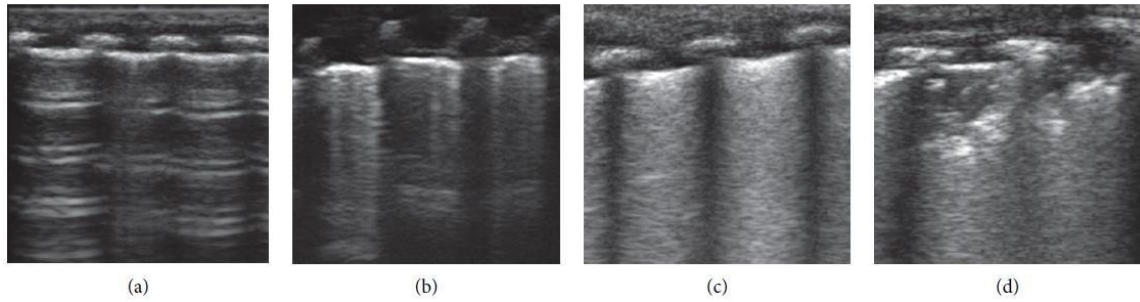
Tabel 1.2 Perbandingan penelitian AFC menggunakan USG dengan penelitian sebelumnya.

<b>Peneliti dan judul penelitiannya</b>	<b>Inti penelitian</b>	<b>Penelitian ini</b>
(A. Lichtenstein & Mauriat, 2012) <i>Lung Ultrasound in the Critically Ill Neonate.</i>	Mendefinisikan kembali prioritas gambaran dasar pada USG paru menggunakan <i>probe</i> microconvex pada semua pasien dirawat di ICU dan NICU.	Pada penelitian ini menilai kandungan cairan paru. Sampel neonatus sehat lahir SCE. Menggunakan <i>probe</i> linear 3-16 MHz <i>Samsung/Medison H60 Ultrasound System.</i>
(Raimondi et al., 2012) <i>Can neonatal lung ultrasound monitor fluid clearance and predict the need of respiratory support?</i>	Menilai kandungan cairan paru neonatus pada usia 60-120 menit setelah lahir dan pada usia 12, 24 dan 36 jam. Mengklasifikasi 3 tipe gambaran USG paru. Sampel neonatus sakit dalam perawatan NICU. Menggunakan <i>probe linier broadband (12-15 MHz), Philips, Eindhoven, Belanda)</i>	Pada penelitian ini, menilai kandungan cairan paru pada usia 30-45 menit, 60-90 menit dan 120-150 menit. Penilaian 3 tipe gambaran USG merujuk penelitian, Raimondi dkk dan Blank dkk. Sampel neonatus sehat lahir SCE. Menggunakan <i>probe</i> linear 3-16 MHz <i>Samsung/Medison H60 Ultrasound System.</i>
(Brusa et al., 2015) <i>Neonatal Lung Sonography Interobserver Agreement Between Physician Interpreters With Varying Levels of Experience</i>	Penelitian retrospektif meninjau gambar USG neonatus yang dirawat di NICU dengan gangguan pernapasan dalam usia 24 jam pertama kehidupan. Menggunakan alat USG <i>Vivid (GE Healthcare, Milan, Italia)</i> dan sistem <i>Prosound α7 (Hitachi Aloka Medical, Stuttgart, Germany)</i> , <i>Probe</i> linier 10–16-MHz dengan preset khusus. Pemeriksaan dilakukan dengan pendekatan	Pada penelitian ini, metode yang digunakan kohort prospektif, neonatus sehat. Menggunakan <i>probe</i> linear 3-16 MHz <i>Samsung/Medison H60 Ultrasound System.</i> Gambar USG diambil melalui 3 area pada masing-masing paru, yaitu: Anterior (1): antara sternum dan garis aksila anterior, Lateral (2): antara anterior dan posterior axillary line. Posterior (3): area antara garis aksila

	transthorakal pada bayi posisi terlentang.	posterior dan vertebra. Posisi neonatus terlentang, miring kiri dan kanan.
(Caltabeloti & Rouby, 2016) <i>Lung ultrasound: a useful tool in the weaning process?</i>	Menilai perubahan dinamis aerasi paru pada saat ekstubasi, pemeriksaan melalui 3 area (anterior, lateral dan posterior) kedua paru posisi terlentang. Penilai paru pada saat ekstubasi pasien di ICU dan NICU	Pada penelitian ini, menilai perubahan dinamis aerasi paru masa transisi neonatus sehat. Pemeriksaan melalui 3 area (anterior, lateral dan posterior) kedua paru posisi terlentang, miring kanan dan kiri.
(Blank et al., 2018) <i>Lung ultrasound immediately after birth to describe normal neonatal transition: an observational study.</i>	Menilai AFC neonatus menggunakan USG serial mulai dari menit pertama setelah lahir. 1–10 menit, 11–20 menit dan 1, 2, 4 dan 24 jam. Sampel neonatus sehat, usia kehamilan $\geq 35$ minggu, lahir PV, SC non-elektif dan SCE. Gambar direkam (video serial) 3 detik melalui area axilla kanan dan kiri. Penilaian 3 tipe gambaran USG merujuk penelitian, Raimondi dkk.  Menggunakan alat <i>USG GE Venue 50 (GE Healthcare, Chicago, Illinois, AS) dan 'hockey-stick'</i> , transduser linier 8-18 MHz, kedalaman 2,5 cm dan gain 60	Pada penelitian ini, menilai pengeluaran cairan paru pada usia 30-45 menit, 60-90 menit dan 120-150 menit. Sampel neonatus sehat, usia kehamilan 37-39 minggu, lahir SCE. Gambar USG diambil melalui 3 area pada masing-masing paru, yaitu: Anterior (1): antara sternum dan garis aksila anterior, Lateral (2): antara anterior dan posterior axillary line. Posterior (3): area antara garis aksila posterior dan vertebra. Penilaian 3 tipe gambaran USG merujuk penelitian, Raimondi dkk dan Blank dkk. Menggunakan <i>probe linear 3-16 MHz Samsung/Medison H60 Ultrasound System</i> , kedalam 3,5 cm dan gain 52.
(Corsini et al., 2019) <i>Lung Ultrasound for the Differential Diagnosis of Respiratory Distress in Neonates</i>	Menilai kesesuaian diagnosis antara USG paru dengan foto toraks pada neonatus RDS usia 24 jam pertama. Sampel neonatus usia kehamilan $\geq 23$ minggu dengan RDS. Pemeriksaan foto toraks usia 24 jam. Pemeriksaan oleh	Pada penelitian ini, menilai kandungan cairan paru pada usia 30-45 menit, 60-90 menit dan 120-150 menit. Sampel neonatus sehat lahir SCE. Pemeriksa oleh radiolog, pengalaman $\pm 10$ tahun USG paru.

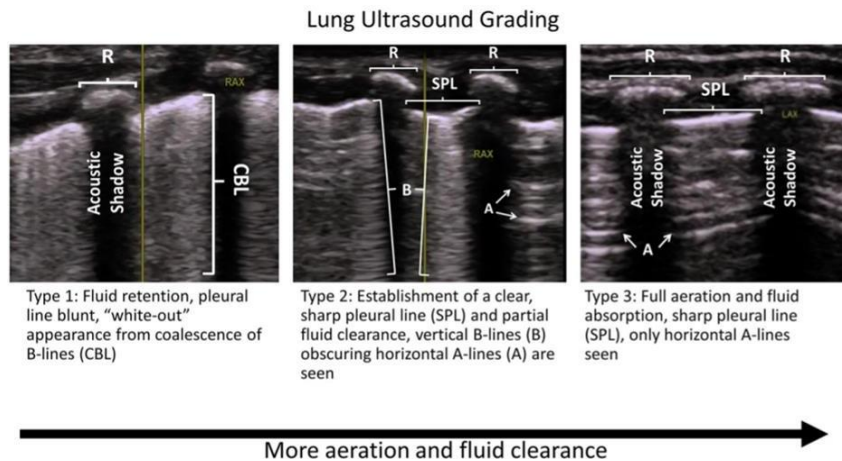


	sonografer pemula (ahli neonatologi yang tidak memiliki pengalaman sebelumnya dengan USG paru dan hanya menghadiri sesi pelatihan 2 jam dan pelatihan langsung selama 30 menit. Pemeriksaan menggunakan USG Philips CX50 ultrasound machine (Philips, Eindhoven, The Netherlands) dengan <i>probe</i> linear 10–12 MHz.	Menggunakan <i>probe</i> linear 3-16 MHz <i>Samsung/Medison H60 Ultrasound System</i> .
<b>(Alhassen et al., 2020)</b> <i>Recent Advances in Pathophysiology and Management of Transient Tachypnea of Newborn.</i>	Review artikel dengan penilain berfokus pada patofisiologi TTN, strategi manajemen untuk mencegah dan terapi TTN pada neonatus terdiagnosis TTN.	Pada penelitian ini menggunakan metode kohort prospektif, pemeriksaan USG paru neonatus sehat.
<b>(Guo et al., 2020)</b> <i>Comprehensive Quantitative Assessment of Lung Liquid Clearance by Lung Ultrasound Score in Neonates with No Lung Disease during the First 24 Hours</i>	Penilaian kuantitatif AFC menggunakan skor USG. Sampel neonatus, usia kehamilan 36-39 minggu, lahir PV dan SC. USG pada usia 3 jam, 6 jam dan 24 jam. Area (anterior, lateral dan posterior) masing-masing dibagi 2 sehingga ada 12 area pada kedua paru. Menggunakan alat USG MyLab30, Genova, Italia, <i>probe</i> linier 3-11 MHz.  Gambar USG pole areasi paru dibagi menjadi 4 tipe (Gambar 1.1)	Pada penelitian ini menilai AFC, Sampel neonatus sehat, usia kehamilan 37-39 minggu, semuanya lahir SCE. USG paru dilakukan pada usia 30-45 menit, 60-90 menit dan 120-150 menit. Gambar USG diambil melalui 3 area pada masing-masing paru, yaitu: Anterior (1): antara sternum dan garis aksila anterior, Lateral (2): antara anterior dan posterior axillary line. Posterior (3): area antara garis aksila posterior dan vertebra. Menggunakan <i>probe</i> linear 3-16 MHz <i>Samsung/Medison H60 Ultrasound System</i> Penilaian 3 tipe gambaran USG merujuk penelitian, Raimondi,dkk (Gambar 1.2)



Gambar 1.1 Empat pola aerasi USG paru neonatus.

Pada Gambar 1.1: Aerasi paru normal / AFC komplisit (a) hanya terlihat A-line dan sliding/*B-line* <3 terisolasi. Aerasi paru sebagian/sindrome interstitial, (b) *B-line* manyatu pada <50% interkosta, beberapa *B-line* atau konsolidasi subpleura. (c) kehilangan aerasi yang parah, edema alveolar (d) *B-line* bergabung seluruh ruang interkosta, (d) tidak ada sama sekali aerasi (Guo et al., 2020).



Gambar 1.2 Gambaran USG paru dibagi tiga tipe.

### 1.7 Kebaruan Penelitian ini:

1. Penilaian USG paru neonatus pada usia 30-45 menit, 60-90 menit dan 120-150 menit, lahir SCE usia kehamilan 37<sup>0/7</sup>s/d 38<sup>6/7</sup> minggu.
2. Penelitian pemeriksaan kadar  $\beta$ -ENaC dan AQP5 menggunakan sampel arteri umbilikalis.
3. Penelitian mengkorelasikan kadar  $\beta$ -ENaC dan AQP5 dengan gambaran USG paru neonatus usia 30-45 menit, 60-90 menit dan 120-150 menit.

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 21 Definisi usia kehamilan dan usia anak baru lahir.

Sebelum tahun 2012, dikenal istilah “term” menggunakan jangka waktu 5 minggu (3 minggu sebelum sampai dengan 2 minggu setelah perkiraan tanggal persalinan). Beberapa peneliti melaporkan banyak variasi morbiditas sistem pernapasan neonatus terutama mengacu pada rentang usia 5 minggu ini sehingga kurang praktis penggunaannya berdasarkan praktek dan upaya membatasi persalinan indikasi non-medis sebelum usia kehamilan 39 minggu. Sehingga pada akhir tahun 2012, sekelompok peneliti merekomendasikan istilah "term" direvisi menjadi: “*Early term*”: 37<sup>0/7</sup> minggu-38<sup>6/7</sup> minggu, “*Full term*”: 39<sup>0/7</sup> minggu-40<sup>6/7</sup> minggu, “*Late term*”: 41<sup>0/7</sup> minggu-41<sup>6/7</sup> minggu dan “*Post term*”: 42<sup>0/7</sup> minggu dan setelahnya (Spong, 2013).

Menurut WHO, periode anak baru lahir dapat menggunakan istilah: 1. periode perinatal, dimulai pada usia kehamilan 22 minggu (154 hari) dan berakhir tujuh hari setelah lahir. 2. Periode neonatal dimulai saat kelahiran dan berakhir 28 hari penuh setelah lahir (Zupan & Åhman, 2006).

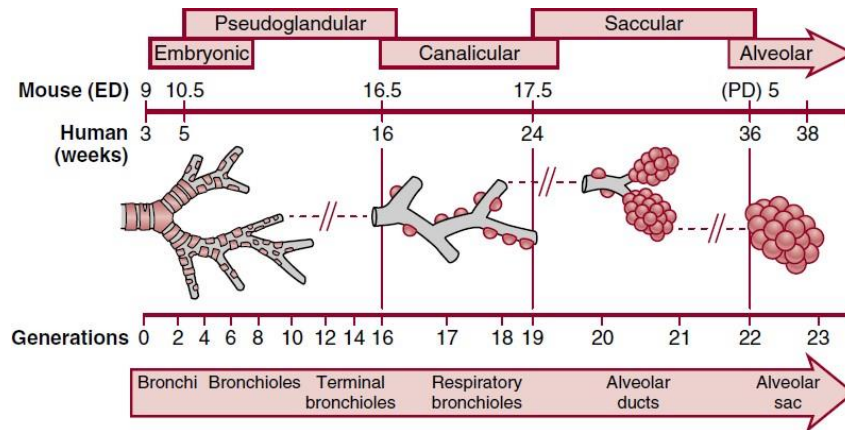
### 22 Embriologi Paru

#### 2.2.1 Tahap Embrionik (3-6 minggu)

Anatomi morfologi sistem pernapasan disesuaikan dengan fungsi utamanya, yaitu pengangkutan gas ke dalam dan ke luar tubuh. Selain itu, sistem pernapasan dilengkapi dengan sejumlah jaringan yang akan terus-menerus terpapar dengan lingkungan luar sehingga berpotensi menimbulkan infeksi dan cedera. Sistem pernapasan juga mempunyai sirkulasi unik yang harus menangani aliran darah sistemik. Struktur normal anatomi, histologi dan biokimia berkontribusi pada mekanisme dasar pernapasan (Chao et al., 2015)

Embriologi perkembangan saluran pernapasan bagian bawah dimulai pada hari ke-22 fetus yang berasal dari tunas usus depan kemudian bercabang-cabang membentuk struktur percabangan bronkus. Meskipun perkembangan ini berlangsung pada awal perkembangan fetus, maturasi masih akan terus berlangsung sampai anak berusia sekitar

8 tahun. Organogenesis paru dibagi menjadi lima fase: embrionik, pseudoglandular, kanalikular, sakular dan alveolar(Chao et al., 2015) (Rehman & Bacha, 2020). (Gambar 2.1) Keterlambatan perkembangan yang terjadi pada paru bayi prematur dapat berdampak fatal pada kelangsungan hidupnya (Rehman & Bacha, 2020).



Gambar 2.1 Tahapan Perkembangan Paru.

(S. Wu & Savani, 2019)

Pada fase embrional, paru pertama kali muncul sebagai sebuah bud (tunas) ventral yang terpisah dari esofagus dan kaudal dari sulkus laringotrakheal. Celah antara tunas paru dan esofagus akan semakin dalam, disertai dengan semakin memanjangnya tunas dan mesenkim serta semakin terpisah membentuk calon bronkus. Empat periode berikutnya merupakan periode pematangan, yaitu pseudoglandula, kanalikuler, saku terminalis dan alveolaris(Sherwood L, 2010).

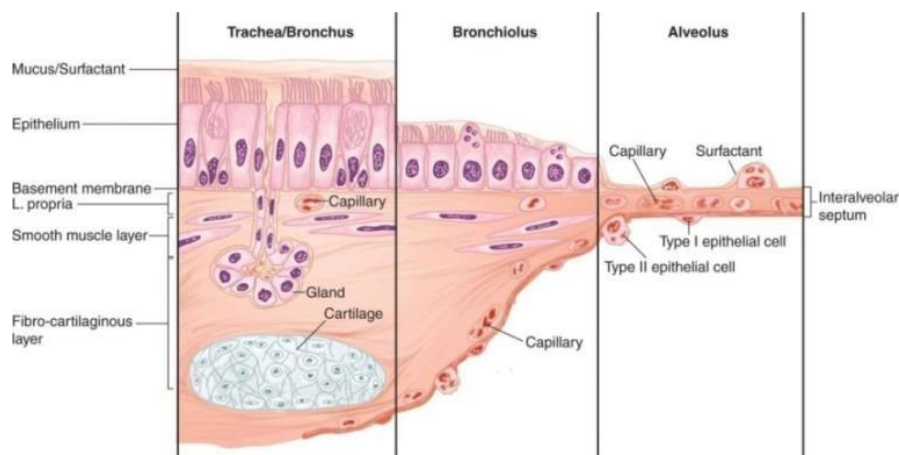
### 2.2.2 Tahap Pseudoglandular (5-17 minggu)

**Pada usia 4 minggu,** ujung kaudal dari trakea terbagi menjadi dua cabang yaitu tunas bronkial primer kanan dan kiri. Pada akhir minggu ke-5, tunas bronkial akan terbagi secara asimetris membentuk tunas bronkial sekunder yang berjumlah tiga pada kanan dan dua pada bagian kiri. Tahap perkembangan cabang ini akan berakhir pada akhir minggu ke-6 dengan adanya pembagian tunas bronkial sekunder menjadi tunas bronkial tersier yang akan membentuk segmen bronkopulmonal. Pembentukan pleura parietal dan viseral dari lapisan mesoderm *somatopleuric* dan *splanchnopleuric* mulai pada minggu ke-5 sampai ke-7. Selanjutnya, pleuroperitoneal akan meluas secara kaudal dan menyatu dengan tepi posterior septum transversum sehingga rongga toraks

tertutup dan terpisah dari rongga abdomen. Pada akhir tahap ini, laring, trakea, paru primer, lobus paru dan segmen bronkopulmonal akan terbentuk (Rehman & Bacha, 2020) Epitel kuboid melekat longgar pada mesenkim pleura yang luas pada fase ini membuat paru terlihat mirip dengan kelenjar eksokrin (Rehman & Bacha, 2020).

### 2.2.3 Tahap Kanalikular (16-25 minggu)

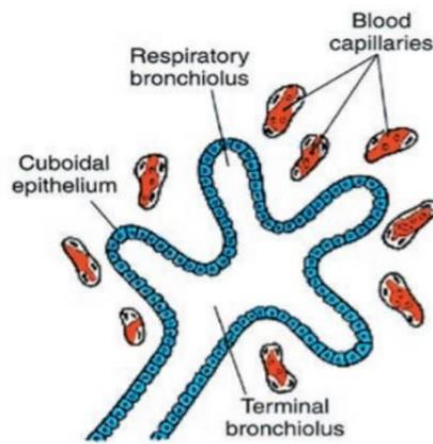
Cabang-cabang berlanjut membentuk bronkiolus terminalis, pembelahan cepat membentuk 15 hingga 20 saluran udara. Pada akhir minggu ke-16, tunas bronkial tersier akan bercabang luas membentuk 20 generasi pertama dari *respiratory tree*. Diferensiasi dari epitel respiratorius ini diawali pada bagian jalan napas proksimal yang akan membentuk silia pada permukaan sel epitel kolumnar. Kemudian lapisan mesoderm *splanchnopleuric* mulai berdiferensiasi sehingga muncul arteri intrapulmonalis yang akan bercabang ke bronkus, kartilago saluran napas, dan sekitarnya (Rehman & Bacha, 2020) (Gambar 2.2). Pada akhir fase pseudoglanduler saluran udara, arteri dan vena telah berkembang menyerupai pola yang ditemukan pada paru dewasa (Sherwood L, 2010). *Respiratory tree* termasuk bronkiolus terminalis, pembentukan sistem peredaran, kartilago dan otot polos telah berkembang. Pada tahap ini perkembangan bronkiolus respiratorius belum terbentuk sehingga bayi yang lahir pada tahap ini tidak dapat bertahan hidup (Rehman & Bacha, 2020). Pada fase ini diafragma terbentuk sempurna dan memisahkan rongga toraks dan abdomen, kegagalan penutupan akan menyebabkan hernia diafragma dan hipoplasia paru (Sherwood L, 2010).



Gambar 2.2 Transisi seluler saluran napas.

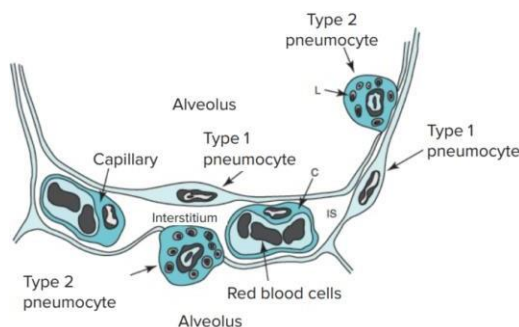
Gambar 2.2 menggambarkan transisi epitel dari lapisan *pseudostratified* dengan kelenjar submukosa ke kuboid dan epitel skuamosa. Jaringan mesokim yang mendasari dan struktur kapiler juga berubah mengikuti transisi jalan napas (Themes, 2016).

Pada tahap ini terjadi pembagian antara unit konduksi dan respirasi pada *respiratory tree*. Bronkiolus terminalis mengalami elongasi dan pertumbuhan membentuk asinus yang terdiri dari bronkiolus respiratorius yang mana masing-masing akan berkembang menjadi 3-6 duktus alveolar. Angiogenesis mesenkim splanknikus pada jaringan mesoderm yang mengelilingi asinus akan membentuk jaringan padat kapiler dan membentuk *barrier* darah-udara. (Gambar 2.3 dan 2.4)



Gambar 2.3 Perkembangan histologis.

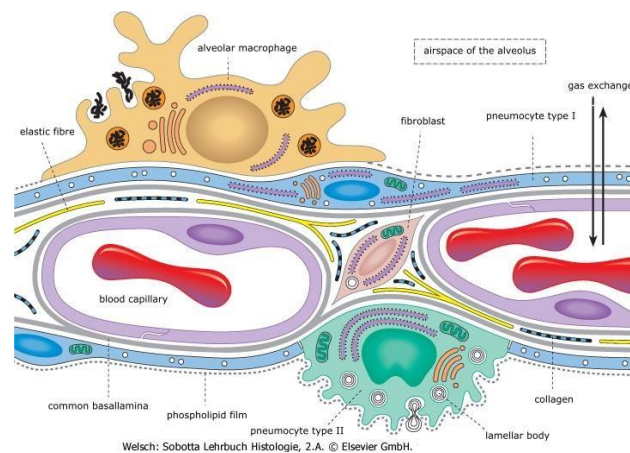
Tahap kanalikuli (16-25 minggu). Sel-sel kuboid yang melapisi bronkioli pernapasan (Rothstein and Jw - 12. LUNG DEVELOPMENT.Pdf, n.d.)



Gambar 2.4 Alveolar/capillary barrier.

Image by Lecturio <https://www.lecturio.com/magazine/lung/>(CH22 Alveoli, n.d.)

Pembentukan epitel alveoli terjadi melalui diferensiasi sel pneumosit/alveolar tipe 1 (AT1) menjadi sel pneumosit/alveolar tipe 2 (AT2). Pada minggu ke-20, mulai muncul badan lamellar pada sitosol AT2 yang melapisi epitel distal (Gambar 2.5). Badan lamellar ini menyimpan surfaktan paru, yang terdiri dari lipid dan protein surfaktan A-C. Proses respirasi sudah dapat terjadi pertukaran gas di paru, bayi yang lahir pada tahap ini memungkinkan dapat bertahan hidup bilamana diberikan perawatan intensif. Namun, masih kurangnya luas permukaan untuk pertukaran gas dan terbatasnya produksi surfaktan oleh AT2, menyebabkan masih banyak bayi yang lahir pada tahap ini tidak dapat bertahan hidup (Rehman & Bacha, 2020).



Gambar 2.5 Badan lamellar dan AT2

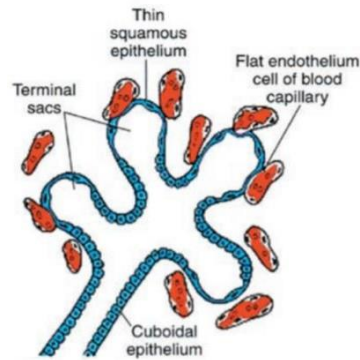
(*Cardiomyocyte-like Cells in a Mouse Lung - The World under the Microscope*, n.d.)

## 2.2.4 Tahap Sakular (24-36 minggu)

Pada tahap ini, area permukaan pertukaran gas sudah meluas secara bermakna. Pertumbuhan jalan napas terminalis mengurangi jumlah mesoderm sekitarnya dan akan membentuk kelompok ruang udara yang membesar dikenal sebagai kantung terminal atau 'sacules' (alveoli primitif) dan kapiler membentuk hubungan erat. (Gambar 2.6) Masing-masing alveoli primitif ini dipisahkan oleh septa yang memiliki jaringan kapiler dengan lapisan jaringan penyambung. Pembentukan lapisan dinding kantung terminal yang tipis terjadi melalui proses maturasi dan diferensiasi AT1 menjadi AT2. Terjadi invasi kapiler ke dinding tipis tersebut menjadi *barier* darah-udara yang terdiri dari AT1 membran basalis kapiler dan sel endotel. Pada minggu ke-24, produksi surfaktan paru

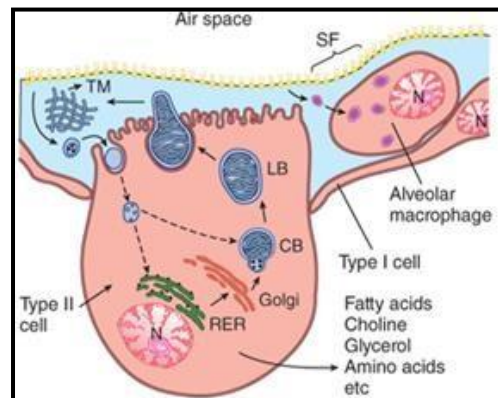


baru dimulai (Gambar 2.7), namun produksi surfaktan belum adekuat untuk mencegah terjadinya atelektasis. Usia minggu ke-32, produksi surfaktan mencapai jumlah yang adekuat, bayi yang lahir pada usia ini sudah mempunyai peluang bertahan hidup yang lebih tinggi (Rehman & Bacha, 2020).



Gambar 2.6 Perkembangan histologis paru tahap sakuler.

Tahap kantung terminal dimulai pada akhir bulan keenam dan awal bulan prenatal ketujuh. Sel kuboid menjadi sangat tipis dan berhubungan erat (Rothstein and Jw - 12. LUNG DEVELOPMENT.Pdf, n.d.).



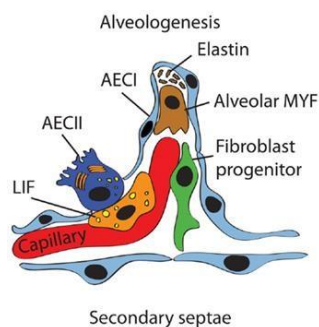
Gambar 2.7 Pembentukan dan metabolisme surfaktan pada sel AT2.

*Lamellar body* (LB) dibentuk dalam sel AT2, cairan disekresikan melalui eksostosis dan melapisi alveoli. LB yang dilepaskan diubah menjadi tubular myelin (TM), dan TM sebagai sumber fosfolipid *surface fluid* (SF). Surfaktan diambil melalui endositosis masuk kedalam makrofag alveolar. Catatan: (sel epitel tipe II/AT2. N, nucleus; RER, rough endoplasmic reticulum; Golgi, Golgi apparatus; CB, composite body (Themes, 2016).



## 2.2.5 Tahap Alveolar (36 minggu-8 tahun)

Tahap ini akan berlangsung hingga sesudah lahir. Pada saat sebelum kelahiran, alveoli yang belum matang muncul sebagai tonjolan dari *saccule* yang menginvasi septum primer. Ketika *saccule* ini bertambah besar, septum primer menjadi lebih besar dan tipis yang dikenal sebagai septum sekunder. (Gambar 2.8) Selama tahap sakular selanjutnya, terjadi peningkatan diferensiasi miofibroblas dan sintesis elastin, aktifitas bertambah dengan adanya *PDGF-A* (*platelet-derived growth factor A*), yang diproduksi oleh sel epitelial AT2. Selama perkembangan alveolar, miofibroblas menghasilkan serat elastis dan bermigrasi menuju ruang udara alveolar. Sel epitel AT1, sel AT2, dan kapiler bergerak bersama dengan miofibroblas ke dalam ruang udara alveolar yang menjadi septa sekunder (Gambar 2.9) (S. Wu & Savani, 2019).

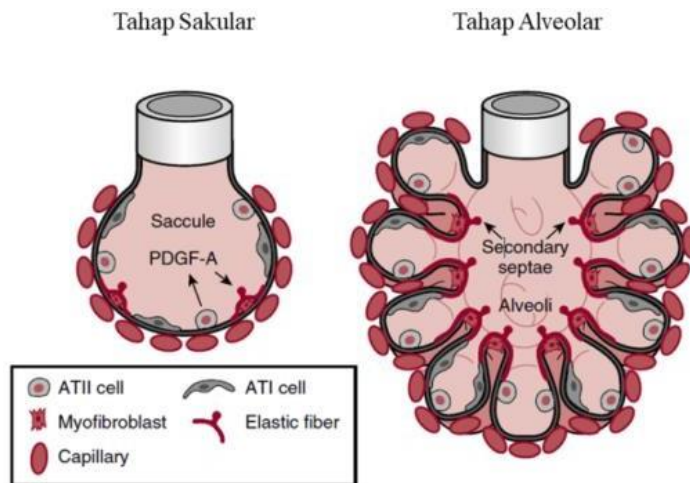


Gambar 2.8 Skema septum sekunder selama alveologenesis.

Cat: AEC1 (sel AT1), AEC2 (sel AT2), LIF (*interstitial fibroblasts containing cytoplasmic lipid droplets/lipofibroblast*), dan MYF (*myofibroblast alveolar*) (Chao et al., 2015).

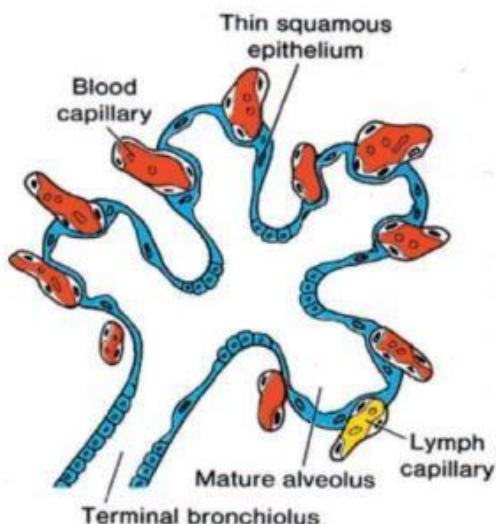
Septum sekunder ini berperan dalam pembagian akhir sakulus menjadi alveoli. Pemisahan oleh septa ini terjadi dengan peningkatan aktivitas fibroblast dan sekresi serat kolagen dan elastin (Rehman & Bacha, 2020). Sakulus merupakan struktur terminal dari paru fetus, yang terdiri dari tiga tahapan pembentukan, yaitu bronkiolus respiratorik, duktus alveolaris, kemudian terjadi septasi sekunder dari sakulus yang akan membentuk alveoli. (Sherwood L, 2010) Proses pembentukan septa sekunder ber dinding kapiler ganda dan perbanyak alveoli berlanjut dengan cepat hingga usia  $\leq 2$  tahun (Joshi & Kotecha, 2007) bahkan berlanjut sampai usia 3 tahun setelah lahir, dengan puncak pembagian terjadi saat usia 6 bulan. Saat proses maturasi ini, terjadi penyatuan dua lapisan jaringan kapiler menjadi satu jaringan yang berhubungan dengan dua

alveoli. Terjadi pembesaran ukuran paru yang disebabkan oleh peningkatan jumlah dan ukuran alveoli hingga menjadi paru yang matur pada usia sekitar 8 tahun (Rehman & Bacha, 2020).



Gambar 2.9 Model Alveolarisasi.

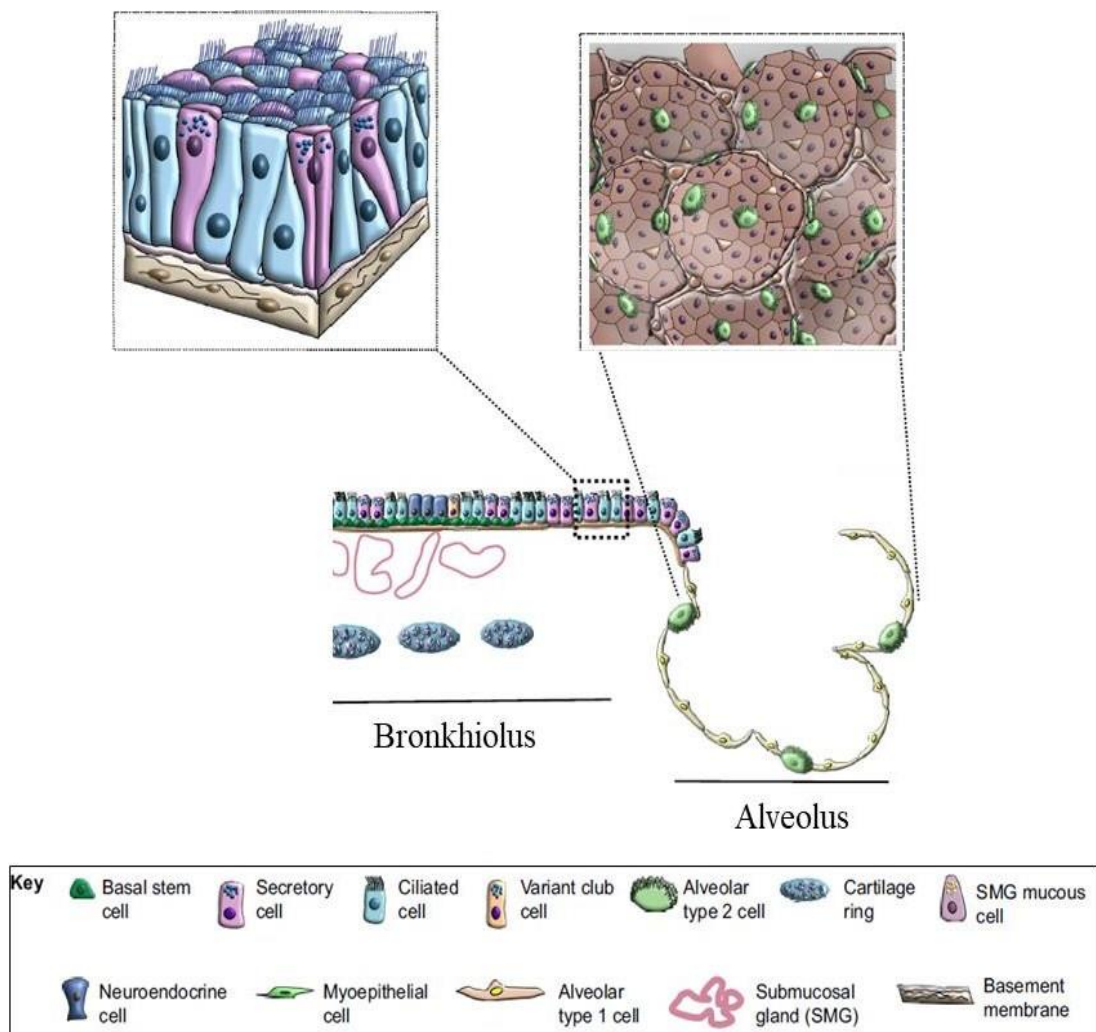
Sebagian besar permukaan alveolus ditempati oleh sel AT1 (pertukaran gas) sedangkan permukaan sebagian kecil ditempati oleh sel AT2 (produksi surfaktan). Dinding alveolar terdiri dari kapiler darah, fibroblast interstitial, elastin dan *myofibroblast alveolar* (Chao et al., 2015). Alveoli matur berhubungan dengan epitel endotel (kapiler) sudah berkembang dengan baik. (Gambar 2.10)



Gambar 2.10 Jaringan paru pada bayi baru lahir.

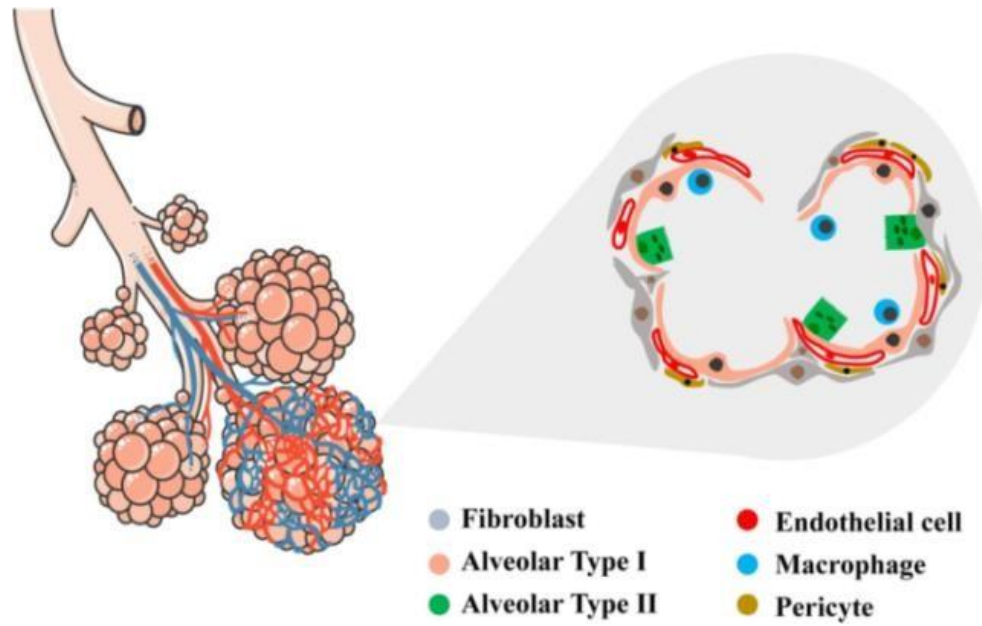
Sel AT1 (sel epitel skuamosa, tipis), kapiler sekitarnya menonjol ke dalam alveoli.

Epitel saluran pernapasan berasal dari endoderm sama seperti epitel pada organ lain seperti esofagus, tiroid, pankreas, hepar dan usus, sedangkan mesenkim berasal dari mesoderm. Epitel berkembang berurutan (Gambar 2.11 dan 2.12) membentuk epitel saluran udara bronkus primer, bronkus sekunder, dan seterusnya sampai bronkus terminal. Sel epitel ujung distal membentuk struktur alveolus. Epitel paru paru matur dari endoderm akhirnya menghasilkan variasi sel epitel di lokasi yang berbeda sepanjang saluran pernapasan (Schittny, 2017).



Gambar 2.11 Sel epitel bronkiolus & alveolus

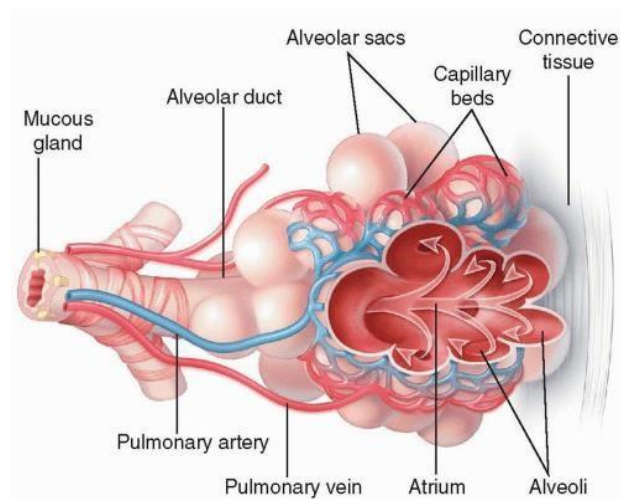
(Tata & Rajagopal, 2017).



Gambar 2.12 Skema sistem respirasi.

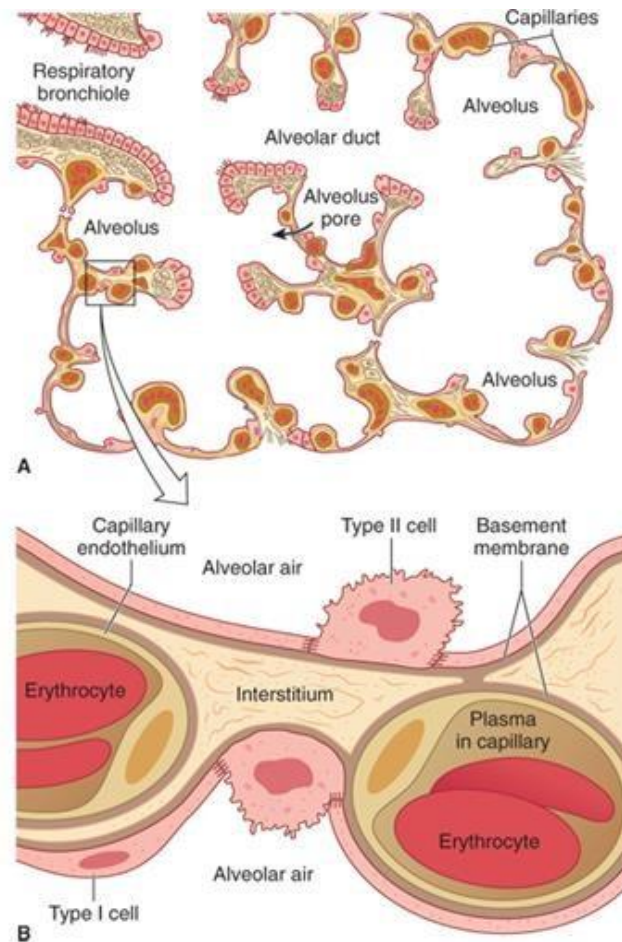
(Dorrello & Vunjak-Novakovic, 2020)

Alveolus berupa kantung udara kecil, berdinding tipis dan dikelilingi oleh kapiler (Gambar 2.13) paru dan mempunyai dua jenis sel AT1 (bentuk gepeng) dan AT2 kuboid), (Gambar 2.14) masing-masing membentuk 90% (AT1) dan 10% (AT2) dari luas permukaan alveolus (Heidemann et al., 2017). Jaringan kapiler paru memiliki satu lapisan sel. (Tata & Rajagopal, 2017),(Bhalla and Hallows, 2008),



Gambar 2.13 Alveolus dengan kapiler

(Themes, 2019)

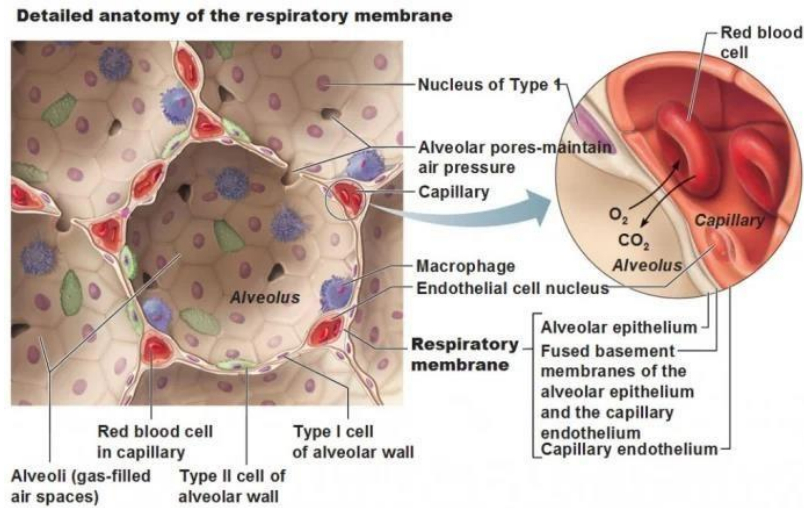


Gambar 2.14 Bagian utama sel pada alveolus matur.

- A) Penampang zona respiratorius dan hubungan dengan epitel dan kapiler.
- B) hubungan erat kapiler, interstitium, dan epitel (Themes, 2019).

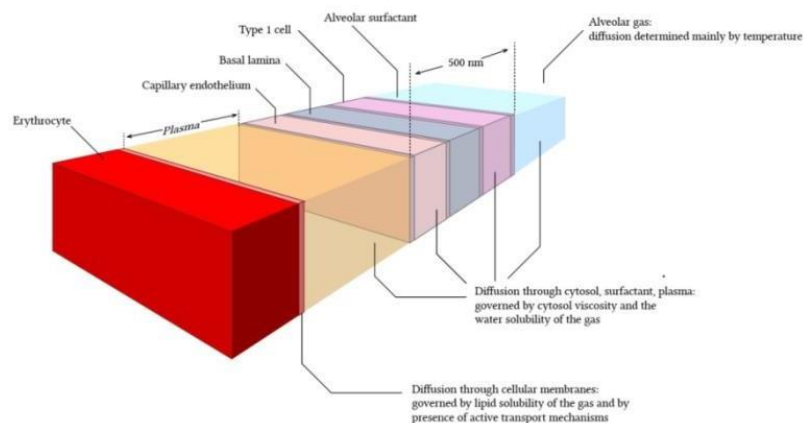
Fisiologi aliran darah jaringan kapiler (*blood-gas barrier/BGB*) yang tertanam di septa inter-alveolar melalui penghalang antara udara dan darah terdiri dari epitel alveolar (sel AT1 dan AT2), endotel kapiler kontinu dan lapisan jaringan ikat di antaranya. (Gambar 2.15). Pertukaran gas melalui BGB melintasi enam lapisan: surfaktan, sel epitel AT1, lamina basalis, endotel kapiler, serum dan eritrosit (Gambar 2.16). Berdasarkan gerakan fungsi fisiologi pernapasan, paru harus mampu menahan tantangan mekanis sepanjang kehidupan. Alveoli terlindungi dari distensi berlebih serta dari kolaps oleh faktor penstabil. Stabilitas mekanis parenkim terjaga oleh dua komponen yaitu: serat jaringan ikat dan sistem surfaktan (Knudsen & Ochs, 2018).





Gambar 2.15 Anatomi membran respirasi bagian distal.

(Lung – Anatomy of the Respiratory Organ | Online Medical Library, 2015)



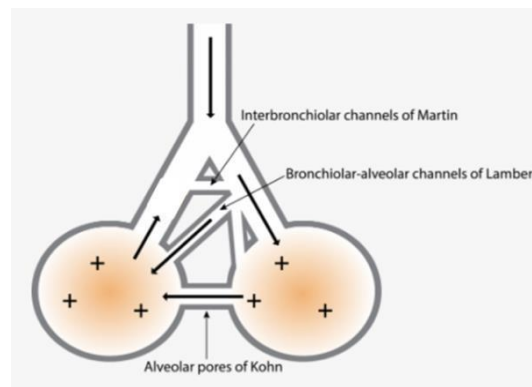
Gambar 2.16 *The blood-gas barrier*

(Zavorsky et al., 2003).

Ketebalan penghalang alveolar-kapiler bervariasi dari 0,2 hingga 2,5  $\mu\text{m}$ . Dinding sel endotel kapiler menyatu dengan dinding sel alveolar pada membran basal yang sangat tipis sehingga terbentuk celah yang sangat sempit dimana oksigen dan karbon dioksida berdifusi. (Tata & Rajagopal, 2017).

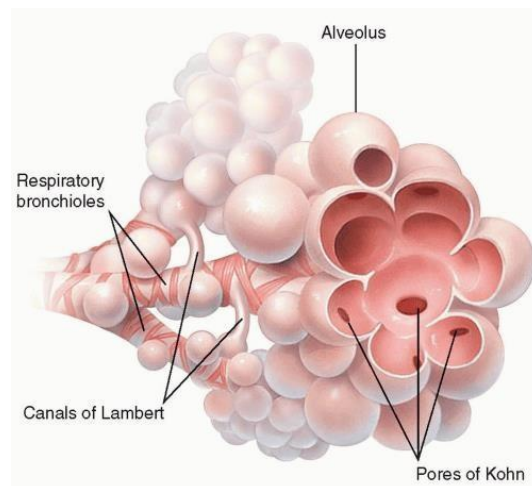
Terdapat jalur ventilasi kolateral, berupa struktur yang memungkinkan udara, cairan, atau zat lain lewat di antara alveoli. Ada tiga jenis jalur kolateral: (1) pori-pori Kohn, (2) kanal Lambert, dan (3) anastomosis saluran interbronkiolus (Martin). Pori-pori Kohn adalah lubang di septa alveolar, yang memungkinkan komunikasi langsung

antara alveoli. Kanal Lambert adalah saluran berlapis epitel yang menghubungkan bronkiolus distal dan alveoli yang berdekatan. (Gambar 2.17 dan 2.18). Pada kondisi paru normal, terdapat resistansi tinggi aliran udara melalui sistem ventilasi kolateral dan hanya sedikit pergerakan gas melalui sistem ini. Bertambahnya perkembangan volume paru dan pada keadaan patologi menyebabkan resistensi menurun sehingga memungkinkan udara dan cairan mengalir melalui saluran kolateral. Saluran kolateral ini belum terbentuk pada bayi dan anak-anak serta belum diketahui kapan perkembangannya dan menjadi paten (Themes, 2019).



Gambar 2.17 Skema jalur ventilasi kolateral

(Themes, 2016)



Gambar 2.18 Jalur ventilasi kolateral.

(Themes, 2019)

### **23 Sekresi Cairan Paru Fetus.**

Seperti telah diketahui, paru selama perkembangannya merupakan organ sekretori. Cairan keluar dari paru melalui trakea dan ditelan atau bercampur dengan cairan amnion. Dapat terlihat gerakan seperti pernapasan, tetapi tanpa kontribusi apapun terhadap pertukaran gas pernapasan. Sebagian kecil paru mendapat aliran darah dari ventrikel jantung yang bersirkulasi melalui sirkulasi paru pengiriman substrat yang dibutuhkan oleh epitel paru seperti membuat surfaktan dan sekresi cairan (Bland, 2005).

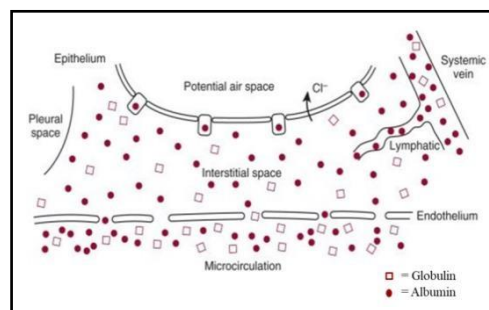
Volume paru fetus dipertahankan melalui mekanisme gabungan sekresi cairan paru dan gerakan pernapasan fetus yang menjadi faktor terpenting dari perkembangan paru fetus. Cairan paru fetus terutama dibentuk oleh sel epitel distal dengan sekresi 2 ml/kg/jam pada usia pertengahan kehamilan dan secara bertahap meningkat menjadi 5 ml/kg/jam mendekati waktu kelahiran. Namun laju dan volume produksi akan menurun saat mendekati waktu persalinan untuk adaptasi pascakelahiran. Vasopresin arginin, katekolamin, kortisol, prostaglandin E<sub>2</sub> dan hormon natriuretik semuanya terkait dengan penurunan produksi cairan paru fetus. Volume cairan ketuban juga berkontribusi pada distensi paru fetus. Pada penelitian fetus tikus, oligohidramnion telah terbukti memperlambat pertumbuhan paru dan perkembangan sel AT1. Namun, tidak ada bukti efeknya pada sel AT2 dan produksi surfaktan. Faktor penting lainnya yang berkontribusi pada pemeliharaan volume paru yang adekuat yaitu gerakan pernapasan fetus. Gerakan bernafas dilaporkan mulai terlihat pada usia 11 minggu kehamilan (Joshi & Kotecha, 2007).

Sebelumnya diyakini cairan paru fetus akibat aspirasi cairan amnion. Pada tahun 1940-an, Jost dan Policard melaporkan bahwa cairan di dalam paru fetus keluar dari paru dan tidak seperti yang diyakini sebelumnya (aspirasi cairan ketuban). Pada tahun 1960-an, Adams dkk, melaporkan bahwa paru fetus memiliki konsentrasi ion Cl tinggi dan sekresi cairan ke dalam lumen paru fetus yang sedang berkembang terjadi sebagai akibat dari transpor aktif ion oleh epitel. Sekresi cairan inilah yang membuat paru fetus mengembang dan mengalir keluar ke rongga amnion. Cairan paru yang kurang pada kondisi oligohidramnion ditemukan pada kasus hipoplasia paru dan oklusi arteri pulmonalis. Sebaliknya, kelebihan cairan paru fetus menyebabkan hiperplasia paru. Sekresi Cl aktif oleh epitel paru melalui kontrol transportasi dan regulasi sekresi



cairan paru oleh prostaglandin, faktor pertumbuhan dan penurunan ukuran ruang alveolar (Katz et al., 2011). Pembentukan cairan ini melalui transfer zat terlarut dan air melalui endotel kapiler paru dan epitel ruang udara. Terdapat dua tahap mekanisme pembentukan cairan paru fetus. Pertama adanya permeabilitas pasif terhadap makromolekul, non-elektrolit, dan ion yang melewati epitel sehingga terjadi potensial elektrokimia. Kedua, sekresi secara aktif oleh sel epitel melalui transpor aktif  $\text{Cl}^-$  diikuti dengan transport pasif  $\text{Na}^+$  sehingga terjadi perbedaan gradien konsentrasi.

Diagram skema (Gambar 2.19) menunjukkan kompartemen cairan di paru fetus. Ruang udara potensial diisi dengan cairan yang kaya klorida ( $\approx 150 \text{ mEq/L}$ ) dan hampir bebas protein ( $< 0,03 \text{ mg/mL}$ ). Sementara epitel paru memiliki persimpangan antar sel yang rapat sehingga menjadi penghalang yang efektif untuk makromolekul, termasuk albumin. Endotel vaskular memiliki celah yang lebih lebar yang memungkinkan lewatnya protein serum besar, termasuk globulin dan fibrinogen. Perbedaan transepitelial yang besar dengan adanya tekanan osmotik protein cenderung menghambat aliran cairan keluar dari interstitium. Transpor aktif ion klorida ( $\text{Cl}^-$ ) melintasi epitel paru fetus menghasilkan perbedaan potensial listrik yang rata-rata sekitar  $-5 \text{ mV}$ , sisi luminal negatif (Bland, 2005).

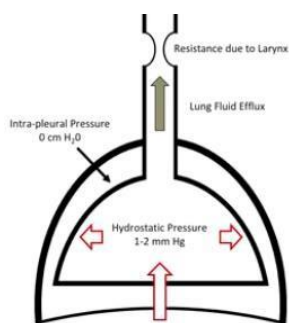


Gambar 2.19 Skema diagram kompartemen cairan paru fetus.

Penghalang epitel yang ketat terhadap protein dan endotel vaskular yang lebih permeabel. Sekresi klorida di epitel pernapasan bertanggung jawab atas produksi cairan di dalam ruang udara potensial (Bland, 2005).

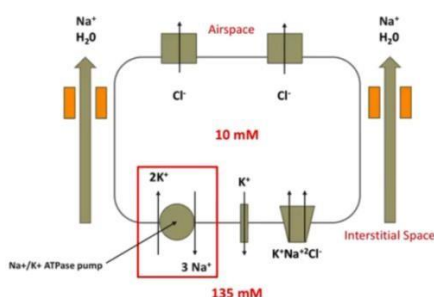
Cairan paru fetus memiliki peranan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan paru. Retensi cairan ini menjaga tingkat ekspansi yang tepat untuk merangsang pertumbuhan jalan napas. Tekanan intratoraks lebih tinggi dari pada tekanan elastis dinding dada. Tekanan ini diperlukan untuk menjaga struktur paru yang

sedang berkembang agar tetap terbuka (Gambar 2.20) (Hooper & Wallace, 2006).



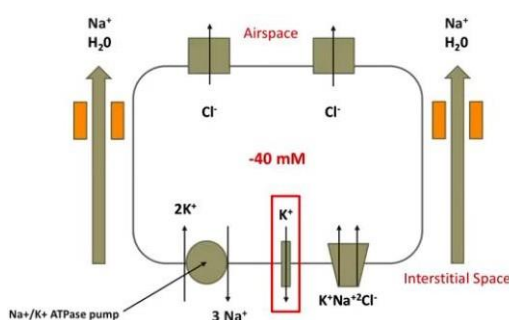
Gambar 2.20 Tekanan intrapleura fetus.

Pemahaman mekanisme seluler sekresi cairan paru fetus menggunakan model sebagai berikut: (Gambar 2.21 s/d 2.25)(Katz et al., 2011).



Gambar 2.21 Mekanisme seluler sekresi cairan paru fetus (1).

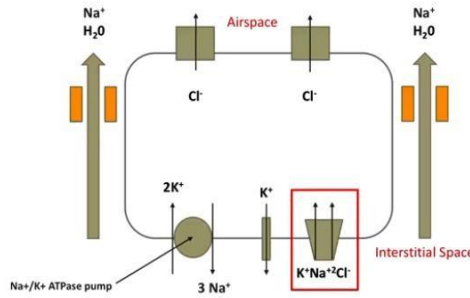
ATPase (terletak di basolateral) mengeluarkan Na<sup>+</sup> dan menggantikan K<sup>+</sup> (tiga ion Na<sup>+</sup> untuk dua ion K<sup>+</sup>), menghasilkan gradien kimia 10 kali lipat antara cairan intraseluler dan ekstraseluler (10 *versus* 135 mM).



Gambar 2.22 Mekanisme seluler sekresi cairan paru fetus (2).

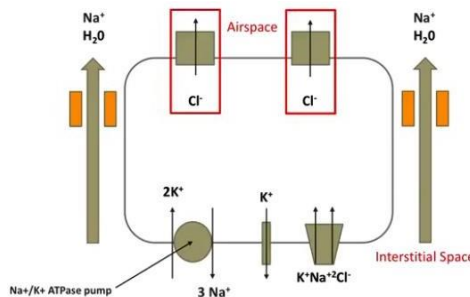
Proses (gambar 2.21) dikombinasikan dengan saluran K<sup>+</sup> basolateral, yang mengeluarkan ion K<sup>+</sup> dan menciptakan potensial listrik intraseluler sekitar -40 mV.

Gradien elektrokimia yang terjadi menyebabkan  $\text{Na}^+$  memasuki sel.



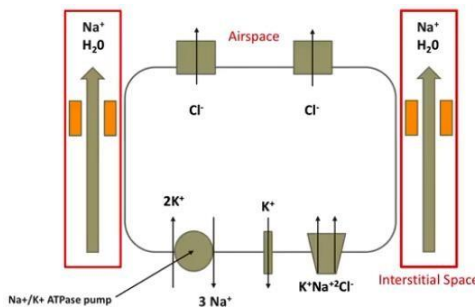
Gambar 2.23: Mekanisme seluler sekresi cairan paru fetus (3).

Gradien elektrokimia yang timbul 'menarik'  $\text{Na}^+$  bersama dengan  $\text{Cl}^-$  dan  $\text{K}^+$  ke dalam sel melintasi membran basolateral melalui transporter  $\text{K}^+\text{Na}^+2\text{Cl}^-$ .



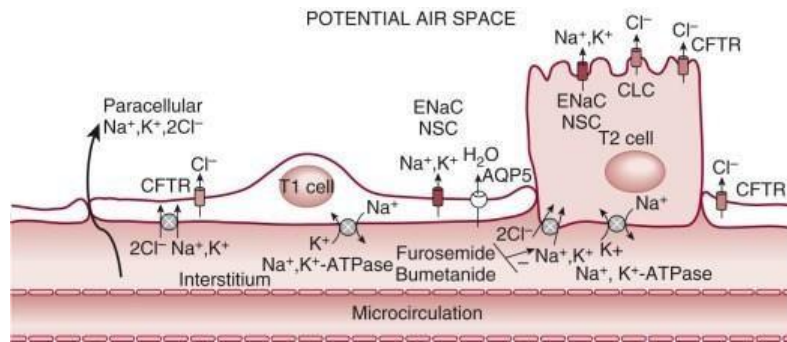
Gambar 2.24: Mekanisme seluler sekresi cairan paru fetus (4).

$\text{Cl}^-$  yang bermuatan negatif di dalam sel yang memiliki potensial intraseluler negatif, dan gaya listrik memungkinkan  $\text{Cl}^-$  'didorong ke atas' melawan gradien konsentrasinya keluar dari saluran anionelektif apikal.



Gambar 2.25: Mekanisme seluler sekresi cairan paru fetus (5).

$\text{Na}^+$  mengikuti  $\text{Cl}^-$  melalui jalur paracellular dan bersama dengan  $\text{H}_2\text{O}$  (air) mengalir melalui saluran AQP5. (Gambar 2.26)



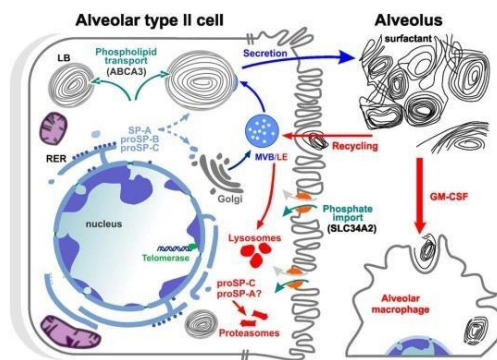
Gambar 2.26 Sekresi cairan paru fetus.

## 24 Sekresi Surfaktan Paru

Surfaktan paru merupakan campuran antara fosfolipid dan protein (SP) yang mempunyai fungsi menurunkan tegangan permukaan dan menjaga stabilitas alveolus. Timbulnya tegangan permukaan alveoli ini disebabkan oleh gaya tarik menarik antar molekul air yang lebih kuat dibandingkan tarik menarik antara air-gas. Kandungan fosfolipid pada surfaktan terdapat sekitar 70%-80%, terutama *dipalmitoyl phosphatidylcholine* (DPPC), 10% SP-A,B,C,D dan 10% lipid, terutama kolesterol. Surfaktan disintesis dan didaur ulang di sel AT2 pada usia 24-34 minggu kehamilan. Rendahnya tegangan permukaan alveoli akan menjaga kestabilan paru dengan mengurangi gradient tekanan yang melintasi lapisan alveoli. Selain tegangan permukaan alveoli, bentuk *sphere* kecil alveoli juga yang dapat membuat alveoli mempunyai kecenderungan untuk kolaps. Mekanisme sekresi surfaktan; sel AT2 memiliki reseptor beta-adrenergik yang dapat dirangsang oleh beta-agonis sehingga terjadi peningkatan sekresi surfaktan. Stimulator kuat terhadap sekresi surfaktan adalah purin seperti adenosine trifosfat yang berperan penting dalam sekresi surfaktan saat kelahiran. Hormon glukokortikoid dipercayai mempunyai peran dalam maturasi paru dengan menstimulasi diferensiasi sel AT2(Nkadi et al., 2009).

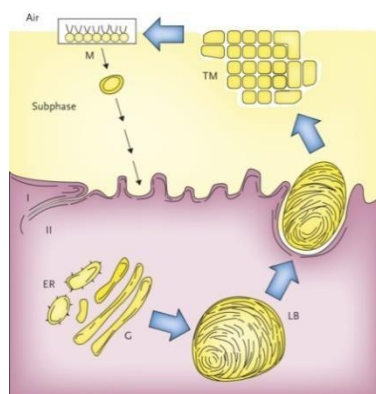
Biosintesis fosfolipid surfaktan dan protein berlangsung di retikulum endosom dan badan Golgi dari sel AT2. (Gambar 2.27 dan 2.28) Molekul-molekul ini kemudian diangkut dan disimpan (kecuali SP-A) dalam badan lamelar. Badan lamelar adalah organel mirip lisosom yang terdiri dari membran bilayer pembatas dengan lembaran bilayer fosfolipid, tepi tipis dan inti pusat dari bahan granular. Selama eksositosis,

membran pembatas tubuh lamelar menyatu dengan membran serum sel epitel, kemudian hasilnya dituang ke ruang alveolar. Kandungan kaya fosfolipid berasosiasi dengan protein surfaktan, terutama SP-A, dan berkumpul menjadi struktur khusus membentuk tubular mielin, yang berfungsi sebagai reservoir surfaktan selama respirasi alveoli dan meningkatkan penyisipan lipid ke dalam permukaan udara-cairan. Selama inspirasi, lapisan tipis surfaktan terkena tekanan tinggi yang mendorong lipid surfaktan. Bagian dari lipid ini didaur ulang oleh sel AT2, diendositosis melalui badan multivesikuler, akhirnya disimpan dalam badan lamelar untuk disekresi. Bagian lain didaur ulang ekstraseluler menjadi mielin tubular, sedangkan sisanya diambil oleh makrofag untuk didegradasi(Chakraborty & Kotecha, 2013). (Gambar 2.27 dan 2.28)



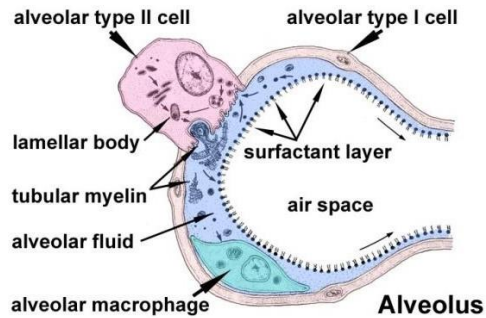
Gambar 2.27 Skema sel AT2 dan produksi surfaktan.

Keterangan gambar 2.27: Serumlemma apikal (memiliki mikrovili), membran lateral (#), dan serumlemma basal (abu-abu). Nukleus (warna biru) dengan area kromatin terkondensasi dan terbuka. Lambang heliks pada telomerase / telomer, berperan dalam memproduksi surfaktan (Miller, 2017).



ER: retikulum endoserum; G: Badan Golgi; LB: badan lamelar; TM: mielin tubular; M: monolayer; I: sel epitel alveolar tipe I; II: sel epitel alveolar tipe II.(Chakraborty and Kotecha, 2013).

Gambar 2.28 siklus hidup biologis surfaktan paru dalam sel AT2.



Gambar 2.29 Surfaktan melapisi alveolus.

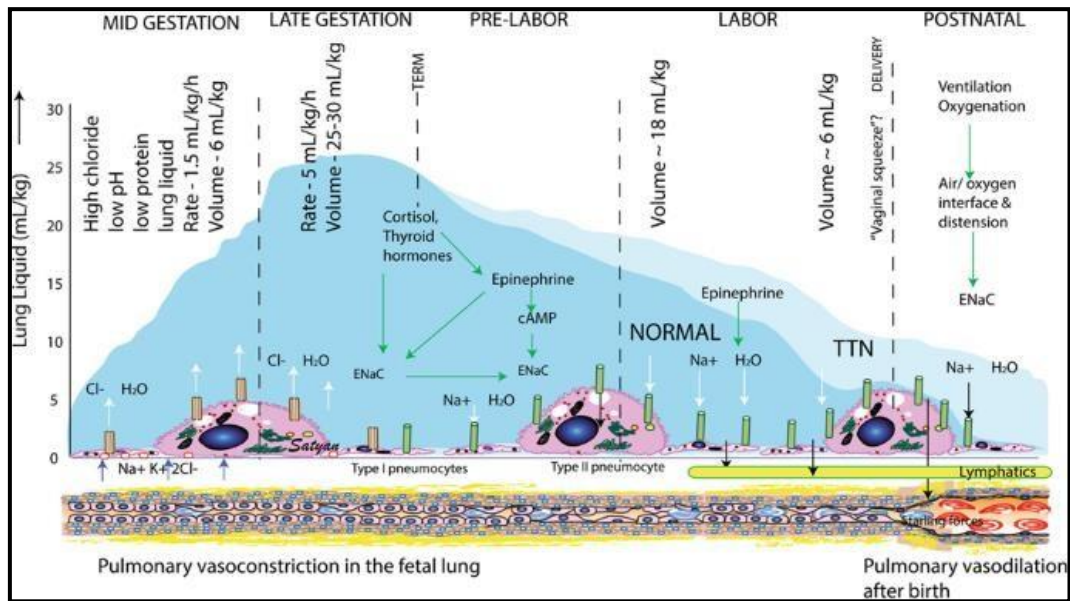
[https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Respiratory\\_System\\_Development](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Respiratory_System_Development)

## 25 Cairan Paru

### 2.5.1 Keseimbangan Cairan Paru Fetus

Guglani dkk melaporkan penelitian proses sekresi dan reabsorpsi cairan paru domba yang dibagi menjadi 4 fase (Gambar 2.30): (A) **Masa awal pertengahan kehamilan:** paru fetus aktif mengeluarkan cairan yang kaya akan klorida (~150 mEq/l) dan hampir bebas protein (<0,03 mg/ml) dengan pH rendah (~6,3). Klorida dipompa secara aktif ke dalam sel epitel alveolus oleh saluran transpor  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  dan kemudian secara pasif disekresikan ke dalam lumen paru melalui saluran klorida. Air ( $\text{H}_2\text{O}$ ) bergerak mengikuti gradien osmotik ke dalam lumen alveolus. Kecepatan sekresi cairan paru meningkat dari 2 ml/kg/jam pada pertengahan kehamilan menjadi 5 ml/kg/jam pada waktu akhir kehamilan. Total volume cairan paru meningkat dari 4-6 ml/kg selama pertengahan kehamilan menjadi 25-30 ml/kg saat aterm. (B) **Mendekati masa persalinan:** terjadi peningkatan ENaC pada sel AT2. Peningkatan kortisol dan tiroksin perinatal, bersama dengan lonjakan katekolamin, mengubah epitel pernapasan dari membran yang mensekresi klorida menjadi membran yang menyerap natrium. Tahap ini dicurigai juga melibatkan transisi dari saluran kation nonselektif ke saluran natrium sangat selektif. Natrium dipompa keluar sel epitel oleh natrium-kalium ATPase. (C) **Saat persalinan:** cairan paru lebih cepat diserap, volume cairan paru berkurang sekitar 6 ml/kg. Kompresi toraks oleh 'kompresi vagina' dapat berkontribusi pada proses AFC. (D) **Setelah lahir:** adanya ventilasi dan oksigenasi setelah lahir AFC semakin meningkatkan melalui saluran ENaC. Cairan intraalveolus akan keluar ke ruang

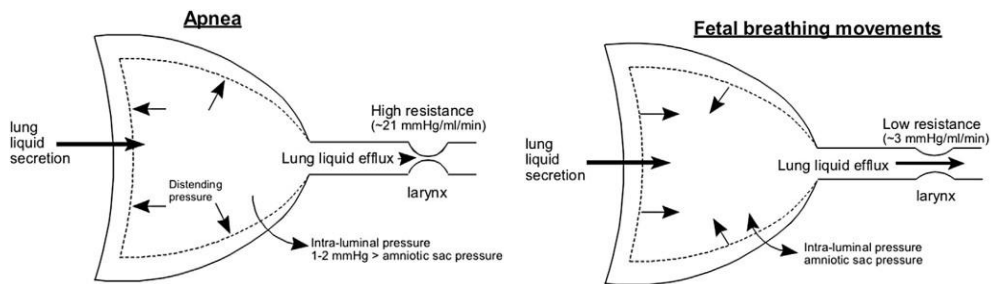
interstitial dan dibersihkan oleh saluran limfatik dan kapiler paru (Guglani et al. - 2009 - *Risk Factors and Management of Transient Tachypnea.Pdf*, n.d.).



Gambar 2.30 Sekresi dan reabsorpsi cairan paru.

Selama fetus sampai pasca kelahiran (Guglani-2009).

Volume paru fetus dipertahankan oleh laring, yang bertindak sebagai katup satu arah dan hanya memungkinkan keluarnya cairan (Jha et al., 2020). (Gambar 2.31)



Gambar 2.31 Bagian atas saluran nafas.

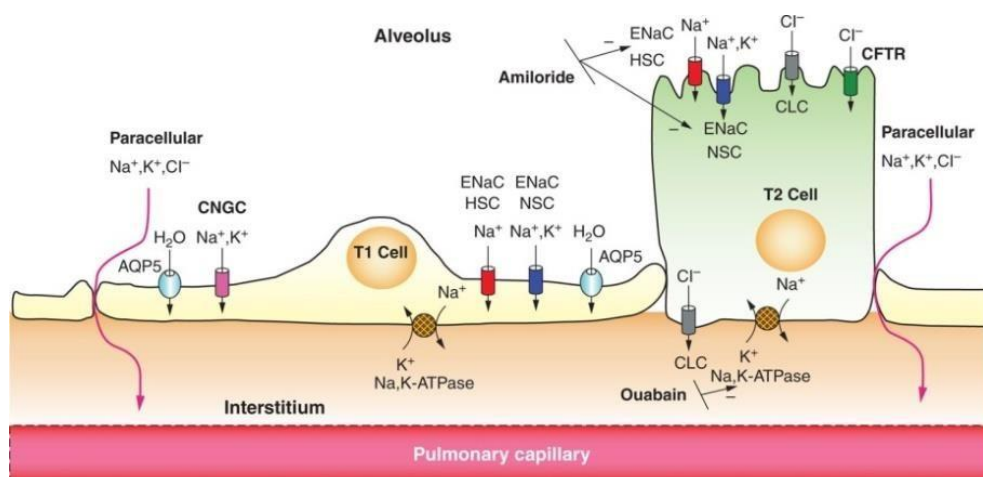
Skema diagram (Gambar 2.31) menunjukkan fungsi saluran napas bagian atas dalam mengatur pengeluaran cairan paru selama "apnea" fetus dan periode *fetal breathing movements* (FBM). Selama apnea, glotis menyempit memberikan tahanan yang tinggi menahan keluarnya cairan paru. Oleh karena itu, cairan paru terus diproduksi, volume bertambah dan paru distensi, meningkatkan tekanan intra-luminal 1–2 mmHg di atas tekanan kantung amnion. Gradien tekanan ini disebut sebagai gradien tekanan trans-pulmonal. Selama FBM; glotis melebar, memungkinkan cairan



paru mengalir di sepanjang trakea, mengikuti gradien tekanannya, dari lumen paru ke mulut kemudian ditelan atau memasuki kantung amnion (Wallace et al., 2014).

### 2.5.2 Alveolar Fluid Clearance

Pada masa fetus, ruang udara paru fetus terisi oleh cairan paru dari sekresi epitel jalan napas saat transport aktif filtrat cairan interstisial oleh ion klorida. Akibatnya, kandungan klorida pada cairan paru fetus tinggi dan protein sangat rendah. Adaptasi endokrin yang berlangsung sebelum kelahiran sangat berperan penting dalam proses AFC fetus. Hormon kortisol, tiroid dan katekolamin akan meningkat sehingga menghentikan aktivitas ion klorida dalam mensekresi cairan paru fetus dan mengaktifasi  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,ATPase pada sel AT2. Sodium ( $\text{Na}^+$ ) pada cairan paru fetus menarik cairan menuju interstitium secara pasif sehingga AFC maksimal. Setelah beberapa jam, cairan ini segera dibersihkan melalui sistem vaskuler dan limfatik(Hillman et al., 2012). (Gambar 2.34)



Gambar 2.32 Proses reabsorpsi cairan paru.

$\text{Na}^+$  dalam lumen alveolus memasuki epitel alveolus melalui saluran ENaC.  $\text{Cl}^-$  diangkut melalui saluran klorida. Transpor air melintasi epitel melalui AQP5.  $\text{Na}^+$  aktif dipompa keluar dari sel epitel alveolus oleh Na,K-ATP-ase pada membran basolateral (Heidemann-2017),(Themes, 2016).

Alveolus dengan epitel alveolus dan endotel kapiler normal mempunyai penghalang endotel epitel yang memungkinkan pembentukan cairan dinding alveolus (*alveolar wall liquid /AWL*) yang selalu mempertahankan status alveolus yang bebas



cairan. (Gambar 2.35) AWL memfasilitasi pertukaran gas dan merupakan media penyebaran makrofag dan surfaktan yang sangat penting untuk menjaga stabilitas dan pertahanan alveolus agar tetap terbuka (Heidemann-2017).

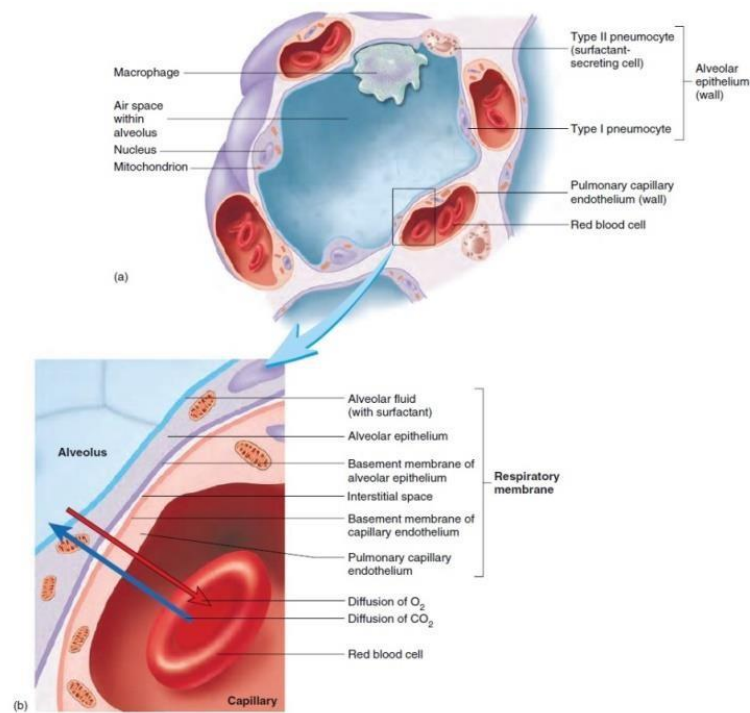


Figure 15.8 **AP R** Alveolus and the Respiratory Membrane  
 (a) Section of an alveolus, showing the air-filled interior and thin walls composed of simple squamous epithelium. The alveolus is surrounded by elastic connective tissue and blood capillaries. (b) O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> diffuse across the six thin layers of the respiratory membrane.

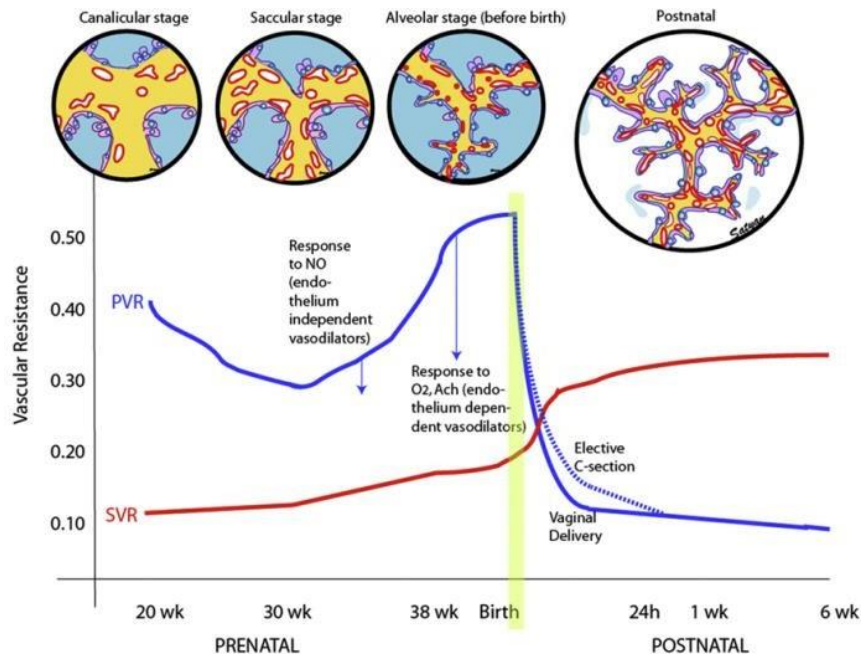
Gambar 2.33 Alveolus dan membran respiratorius

(*Gas Exchange - Respiratory System, n.d.*)

## 26 Adaptasi kardiovaskular

Adaptasi kardiovaskular, terjadi perubahan *pulmonal vascular resistance* (PVR) dan *systemic vascular resistance* (SVR) selama kehamilan dan postnatal. Selama fase kanalikuli paru, PVR tinggi disebabkan karena masih kurangnya kepadatan pembuluh darah. Pada fase sakular, PVR menurun, hal ini akibat luasnya septa intersakular dengan jaringan kapiler ganda dan meningkatnya kepadatan vaskular. Pada fase alveolar, PVR dipertahankan tinggi dengan vasokonstriksi aktif meskipun jumlah kapiler meningkat pesat. Maturasi respons vasodilator paru fetus seperti nitrik oksigen (NO) terhadap endotel mendahului respons vasodilator terhadap oksigen (O<sub>2</sub>) dan

asetilkolin (Ach). Setelah lahir, cairan paru diserap, terdapat permukaan udara-cair dengan kapiler dan epitel alveolar dapat meningkatkan pertukaran gas yang efektif. Pada bayi lahir SCE terdapat keterlambatan penurunan PVR. SVR meningkat tajam setelah pemotongan tali pusat dan terlepasnya sirkulasi plasenta yang merupakan sirkulasi sistemik dengan resistansi rendah(Hillman et al., 2012).



Gambar 2.34 Perubahan PVR & SVR sebelum-setelah lahir

(Hillman et al., 2012)

Adaptasi penting lainnya adalah perubahan sistem endokrin (kortisol, katekolamin dan hormon thyroid), metabolisme energi dan termoregulasi. Kortisol merupakan hormon pengatur utama proses pematangan akhir organ fetus dan adaptasi neonatal saat lahir. "Lonjakan kortisol" dimulai dengan peralihan dari kortikosteroid (dari ibu, transplasenta) ke adrenal fetus untuk mensintesis dan melepaskan kortisol di bawah kendali hipotalamus fetus. Kadar kortisol fetus (5–10 ug/ml) sampai sekitar usia kehamilan 30 minggu. Tingkat kortisol secara progresif meningkat menjadi 20 ug/ml pada usia 36 minggu kehamilan dan meningkat lebih lanjut menjadi sekitar 45 ug/ml sebelum persalinan aterm. Kortisol meningkat lebih lanjut selama persalinan hingga mencapai puncaknya pada sekitar 200 ug/ml beberapa jam setelah persalinan cukup bulan. Peningkatan kortisol fetus selama masa gestasi lanjut mendukung berbagai

perubahan fisiologis yang memfasilitasi adaptasi neonatal normal. Misalnya selama minggu-minggu terakhir kehamilan, terjadi peningkatan konversi T4 menjadi T3, pelepasan katekolamin oleh adrenal. Kortisol sehubungan dengan peningkatan hormon tiroid mengaktifkan pompa natrium yang berperan dalam AFC fetus saat lahir. Perubahan modulasi kortisol merupakan proses persiapan kelahiran yang progresif, kadar kortisol meningkat sebelum kelahiran kemudian memuncak segera setelahnya. Pada bayi lahir SCE peningkatan kortisol kurang akibat penurunan respons stres demikian juga pada bayi prematur respon kurang akibat belum maturnya kelenjar adrenal (Hillman et al., 2012).

Selama proses lahir PV, ibu melepaskan hormon-hormon untuk membantu mengatasi rasa sakit. Hal ini menstimulasi medula adrenal dan jaringan simpatis fetus mulai memproduksi katekolamin (norepinefrin, epinefrin, dan dopamin), hormon yang membantu tubuh ketika dalam kondisi stres. Pentingnya pelepasan katekolamin dalam jumlah besar sebagai respons normal terhadap proses kelahiran untuk adaptasi fetus. Lonjakan katekolamin terutama berfungsi meningkatkan tekanan darah setelah lahir, adaptasi metabolisme energi dengan dukungan substrat utama untuk metabolisme glukosa dan asam lemak, dan memulai termogenesis dari lemak coklat. Neonatus lahir SCE mempunyai tingkat katekolamin tali pusat yang rendah dibandingkan bayi prematur maupun lahir cukup bulan PV. Penelitian menunjukkan pentingnya kortisol dan katekolamin untuk adaptasi saat lahir. Pelepasan katekolamin saat lahir dapat diumpamakan sebagai "gas" yang mendorong respons adaptif. Namun, paparan fetus terhadap kortisol adalah "karburator" yang merupakan pengatur respons bayi baru lahir terhadap katekolamin (Hillman et al., 2012).

Maturasi aksis **hormon tiroid** terjadi pada akhir kehamilan sejalan dengan peningkatan kortisol dengan peningkatan *thyroid stimulating hormone* (TSH), tingkat T3 dan T4. Setelah cukup bulan, TSH dengan cepat mencapai puncak dan menurun, T3 dan T4 meningkat sebagai respons terutama terhadap peningkatan kortisol, penjepitan tali pusat, dan stimulus dingin saat lahir. Hormon thyroid berperan sebagai suportif dan preparatif untuk kelahiran. Penelitian dengan infus T3 dan kortisol fetus dapat mengaktifkan  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPase yang membantu membersihkan cairan paru fetus setelah lahir. Pada SCE dapat meningkatkan kesulitan transisi pada banyak fetus sehingga mengganggu adaptasi fetus. Sama seperti pada kelahiran prematur yang mana terdapat

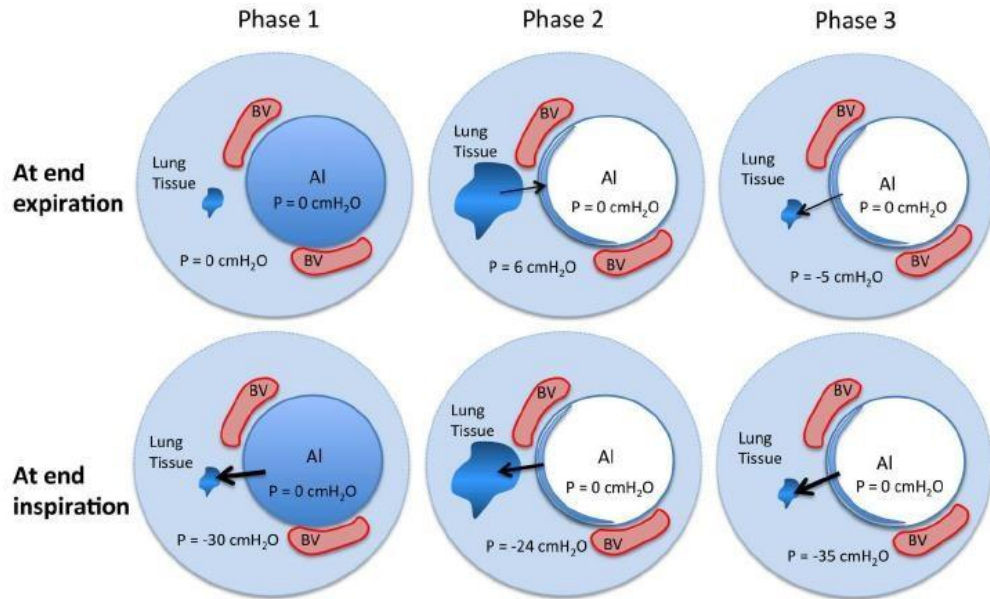
kesulitan transisi yang dapat menyebabkan cedera paru akibat ventilasi mekanis(Hillman et al., 2012).

AFC cepat dari ruang udara alveolar potensial selama dan segera setelah lahir sangat penting dalam menentukan peralihan pertukaran gas paru. Proses fisiologis yang dimulai beberapa hari sebelum persalinan spontan disertai dengan perubahan lingkungan hormonal fetus sebagian persiapan transisi neonatal, termasuk AFC dalam jumlah besar. Morbiditas pernafasan akibat kegagalan AFC sering terjadi dan dapat menjadi masalah pada beberapa bayi yang lahir prematur atau lahir SCE. Mekanisme yang sama juga terlibat dalam terjadinya edema paru pada sindrom ARDS yang berkembang sebagai respons terhadap infeksi seperti virus pernapasan syncytial (Bland, 2005).

## **27 Masa Transisi Neonatus**

Masa transisi dari fetus intra ke ekstra uterina merupakan adaptasi fisiologis yang sangat kompleks(Bland, 2005), (Hillman et al., 2012). Umumnya, masa transisi berlangsung selama 4-6 jam pertama setelah persalinan, sementara adaptasi sistem kardiovaskular dapat berlangsung sampai 6 minggu(Askin, 2009) Adaptasi terjadi pada semua sistem organ, tetapi adaptasi proses pernapasan udara dengan adanya perubahan tekanan dan aliran darah pada sistem kardiovaskular dan vasodilatasi pulmonal merupakan adaptasi yang utama. Adaptasi pada paru antara lain AFC, sekresi surfaktan, timbulnya penapasan yang konsisten, dan penurunan resistensi vaskular paru disertai dengan peningkatan aliran darah pulmonal (Hillman et al., 2012).

Transisi respirasi fetus melalui tiga fase berbeda yang tumpang tindih dan menggambarkan keadaan fisiologis paru. (Gambar 2.32) **Fase pertama (0-30 menit)** ditandai dengan adanya pernapasan tidak teratur dan terdengar ronki halus yang menunjukkan saluran udara yang masih terisi cairan paru fetus. **Fase kedua (30 menit-3 jam)** terjadi pembersihan cairan paru fetus pada sebagian besar area pertukaran gas sehingga memungkinkan pertukaran gas terjadi yang ditandai dengan adanya pernapasan dangkal. **Fase ketiga (2-8 jam)** merupakan fase terakhir ketika AFC sempurna (Askin, 2009),(Hooper et al., 2016).

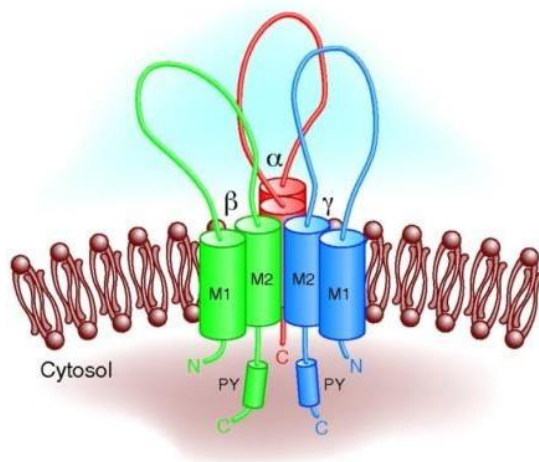


Gambar 2.35 Tiga fase respirasi neonatus.

Pada Gambar 2.32, paru melewati tiga fase berbeda saat transisi dari organ berisi cairan dengan aliran darah rendah ke organ pertukaran gas setelah lahir. Fase pertama, saluran udara yang berisi cairan harus dibersihkan dari cairan agar pertukaran gas dapat dimulai. AFC terutama dihasilkan dari gradien tekanan transepitel selama inspirasi, yang memberikan gradien tekanan untuk cairan bergerak dari proksimal ke saluran udara bagian bawah dan kemudian melintasi epitel ke jaringan paru di sekitarnya. Pada kebanyakan neonatus fase ini mungkin durasinya sangat singkat (detik), tetapi dapat diperpanjang selama beberapa menit, yang akan terlihat dengan rendahnya oksigenasi dan detak jantung segera setelah lahir. Fase kedua, cairan yang dikeluarkan dari saluran udara berada di dalam jaringan interstisial, meningkatkan tekanan interstisial, kemungkinan cairan masuk kembali ke saluran udara pada akhir ekspirasi (kapasitas sisa fungsional). AFC jaringan paru jauh lebih lambat dan fase ini dapat berlangsung selama berjam-jam ( $\pm 4$  jam); namun, adanya tekanan ekspirasi-akhir yang positif akan mengurangi gradien tekanan untuk cairan masuk kembali ke saluran napas. Fase ketiga, semua cairan saluran napas sudah bersih, menghasilkan tekanan jaringan interstisial subatmosfir dan timbulnya gradien tekanan ekspirasi akhir, yang membantu menjaga saluran udara bersih dari cairan. Keterangan: Al, alveolus; BV, pembuluh darah; P dengan aksen tekanan (Hooper et al., 2016).

## 28 Saluran epitel Natrium (ENaC)

ENaC diekspresikan di membran serum apikal jaringan epitel tubuh, seperti nefron distal ginjal dan epitel sel kandung kemih, saluran napas, kolon distal, saluran saliva dan kelenjar keringat. Bekerja sama dengan  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase yang terletak di basolateral, mengatur reabsorpsi garam dan berperan utama dalam pengendalian homeostasis garam dan air seluruh tubuh. Dalam sel epitel jalan napas, aktivitas ENaC merupakan modulator penting pada proses AFC. Secara struktural ENaC (Gambar 2.36) terdiri dari tiga subunit;  $\alpha$ ,  $\beta$  dan  $\gamma$  yang masing-masing berukuran 85-95 kD. ENaC sebagai heterotrimer dengan subunit  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$  tunggal. Setiap subunit memiliki dua domain *membran-spanning* (M1 dan M2) Subunit  $\beta$  dan  $\gamma$  masing-masing berisi motif kanonik "PY" dalam COOH-termini mereka (Bhalla & Hallows, 2008).



Gambar 2.36 Diagram ENaC dengan subunit (alpha, beta dan gamma).

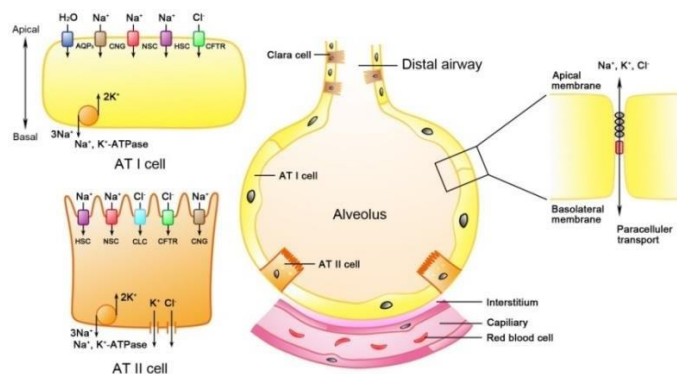
ENaC dalam paru memainkan peran penting dalam keseimbangan cairan paru, khususnya di alveolus, transpor natrium diatur secara ketat untuk mempertahankan lapisan cairan yang sesuai pada permukaan alveolus. Ada berbagai subunit ENaC, yang berperan dalam fisiologi paru normal dan dalam keadaan patologis. Dalam banyak jaringan epitel, ENaC terbentuk dari tiga protein subunit (gambar 2.37) yaitu:  $\alpha$ -ENaC,  $\beta$ -ENaC, dan  $\gamma$ -ENaC (Eaton, 2004), (Wynne *et al.* - 2017 - *Regulation of Lung Epithelial Sodium Channels by C.Pdf*, n.d.)



Gambar 2.37 Gambar 3D ENaC.

[https://en.wikipedia.org/wiki/Epithelial\\_sodium\\_channel](https://en.wikipedia.org/wiki/Epithelial_sodium_channel)

Paradigma sebelumnya adalah  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$ ; terutama diangkut oleh sel AT2, karena sedikit yang diketahui tentang sel AT1. AT1 hanya dianggap membentuk penghalang pasif untuk pergerakan air. Namun, paradigma saat ini adalah sel AT1 juga memiliki saluran ion lengkap, termasuk saluran kation ENaC, *Cyclic Nucleotide-Gated* (CNG) dan *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), dan ikut serta dalam transpor ion aktif. (Gambar 2.38) Sel AT1 melapisi sebagian besar area permukaan alveoli, sehingga memiliki potensi yang signifikan dalam transpor  $\text{Na}^+$  alveolus dan keseimbangan cairan (College of Basic Medical Sciences & Li, 2014).



- References:
1. The Contribution of Epithelial Sodium Channels to Alveolar Function in Health and Disease.
  2. Functional ion channels in pulmonary alveolar type I cell support a role for type I cell in lung ion transport.
  3. Re-evaluating the  $\text{Na}^+$  conductance of adult rat alveolar type II pneumocytes : evidence for involvement of cGMP-activated cation channels.

Gambar 2.38 Diagram sel alveolus

Jumlah total subunit ENaC sebagai saluran fungsional tidak diketahui pasti dan bervariasi. Edith Hummler dkk, menyatakan gangguan lokus gen  $\beta$ -ENaC pada tikus dewasa menyebabkan tingkat ekspresi yang rendah dari mRNA  $\beta$ -ENaC dan peningkatan kompensasi ekspresi protein  $\alpha$ -ENaC dan  $\gamma$ -ENaC. Fenomena bahwa bagian dari resorpsi cairan paru tidak dapat dihambat oleh amiloride ditemukan di paru beberapa spesies termasuk domba, kelinci, marmut, tikus, dan manusia. Karena resorpsi cairan mengikuti gradien osmotik transepitel yang dihasilkan oleh transpor aktif  $\text{Na}^+$ , mungkin ada jalur tidak sensitif amilorida untuk transpor  $\text{Na}^+$  melintasi epitel alveolus. Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa saluran yang tidak sensitif terhadap amilorida mungkin merupakan anggota dari kelompok saluran kation CNG, kanal kation CNG dibatasi oleh cAMP atau cGMP. Fraksi tidak sensitif-amilorida dari AFC yang bergantung pada transportasi  $\text{Na}^+$  mungkin sebagian dimediasi oleh saluran kation CNG (College of Basic Medical Sciences & Li, 2014).

Ekspresi  $\beta$ -ENaC dan  $\gamma$ -ENaC terdeteksi setelah 17 minggu kehamilan pada apikal sel bersilia bronkus, dalam kelenjar, dan sel Clara. Setelah usia 30 minggu, distribusi subunit  $\beta$  dan  $\gamma$  serupa pada saluran napas fetus dan dewasa. Pada saluran udara ukuran besar, kedua subunit terdeteksi dalam sel bersilia, sel yang melapisi kelenjar, dan sel kelenjar serosa. Pada bronkiolus distal, subunit  $\beta$  dan  $\gamma$  diidentifikasi dalam sel bersilia dan Clara (Wynne et al. - 2017 - *Regulation of Lung Epithelial Sodium Channels by C.Pdf*, n.d.) Ekspresi ENaC telah dibuktikan lebih rendah pada bayi lahir SCE, karena kurangnya kontraksi uterus dan tenaga proses persalinan (Katz et al., 2011).

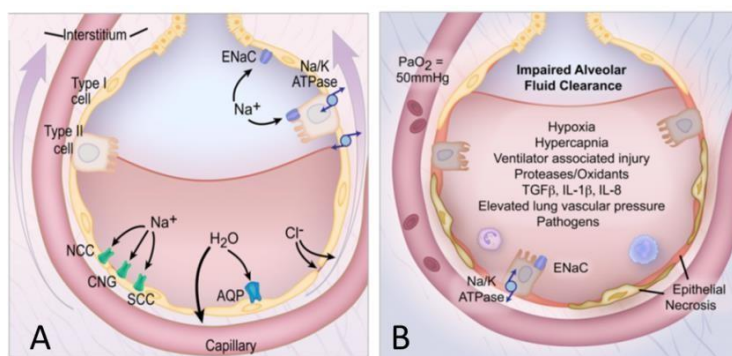
## **29 Aquaporine (AQP)**

Kelahiran adalah peralihan dari kehidupan lingkungan air di dalam rahim ke kehidupan lingkungan di mana persediaan air terbatas. Adaptasi cepat terhadap lingkungan baru sangat penting untuk kelangsungan hidup dan kesehatan bayi. Penemuan keluarga molekul AQP saluran air yang bertanggung jawab mengatur transportasi air melintasi membran sel telah memungkinkan untuk mengidentifikasi mekanisme molekuler dasar adaptasi homeostatis pascakelahiran dan untuk lebih memahami gangguan terkait ketidakseimbangan air pada neonatus. Kebanyakan AQP mamalia dapat diatur secara dinamis, yang menjadikannya target potensial untuk



pengembangan obat baru untuk penyakit yang terkait dengan gangguan homeostasis air (Zelenina et al., 2005).

AQP merupakan kelompok protein kecil hidrofobik (ukuran ~30 kDa monomer) membran integral yang berfungsi terutama sebagai pori-pori air yang selektif, memfasilitasi transportasi air melintasi membran sel sebagai respons terhadap gradien osmotik (Verkman, 2007). Sebagai saluran air membran yang secara osmotik memodulasi homeostasis cairan air di beberapa jaringan. Beberapa dekade terakhir, temuan baru menunjukkan bahwa AQP merupakan pengatur transportasi air melintasi membran; konsisten dengan ekspresinya di sebagian besar jaringan. (Gambar 2.39) AQP terkait dengan berbagai proses fisiologis dan patofisiologis sebagai respons terhadap rangsangan infeksi dan inflamasi(Sisto et al., 2019).



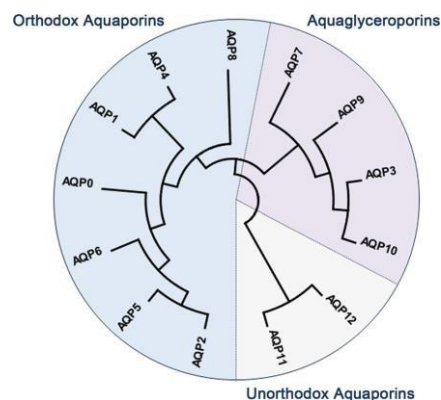
Gambar 2.39 Jalur AFC normal (A) dan AFC tidak normal (B).

Dari Gambar 2.39, kompartemen interstitial, kapiler. Saluran apikal pada AT1 dan AT2 mengabsorpsi  $\text{Na}^+$  melalui ENaC, serta saluran natrium lainnya: saluran kation nonselektif (NCC), saluran nukleotida siklik (CNG), dan saluran kation selektif (SCC).  $\text{Cl}^-$  melintasi epitel alveolar baik melalui transeluler atau jalur paraseluler. Air ( $\text{H}_2\text{O}$ ) melintasi saluran AQP dengan rute antar sel. Area basolateral terletak pompa Na/K-ATPase pada AT1 dan AT2. Panah ungu besar di interstitium menunjukkan setelahnya cairan edema alveolar diserap ke dalam interstitium, cairan bergerak ke limfatik, interstitium. **AFC tidak normal (B)**. Mekanisme menurunnya tingkat AFC pada pasien dengan ARDS. Sel AT1 dan AT2 nekrosis sehingga fungsi mekanisme penghalang dan kemampuan AFC terganggu(Matthay, 2014).

Pergerakan air melalui AQP memungkinkan pengaturan distribusi air yang lebih spesifik daripada pergerakan air melalui jalur lain. Transpor cairan melintasi

penghalang seluler dihasilkan dari transpor air yang didorong oleh gradien osmotik atau perbedaan tekanan hidrostatik (Verkman, 2007), (Flodby et al., 2017). Banyak AQP mamalia telah terbukti diekspresikan secara berbeda selama perkembangan dan diatur oleh hormon pada tingkat banyaknya protein. Kapasitas AQP untuk mengangkut air juga dapat diatur secara dinamis oleh hormon dan/atau faktor ekstraseluler seperti logam berat dan pH tertentu. Regulasi dinamis/jangka pendek terjadi dengan mengubah AQP yang berada di membran serum atau dengan memasukkan vesikel yang mengandung AQP ke dalam membran serum. Informasi tentang mekanisme bagaimana AQP dapat diatur akan menjadi prasyarat untuk pengembangan alat terapeutik baru di masa depan untuk penyakit yang terkait dengan gangguan homeostasis air (Zelenina et al., 2005). Membran mengandung AQP dapat meningkatkan permeabilitas air melintasi membran sel sebesar 5-50 kali lipat dibandingkan air bergerak melintasi membran lapisan lipid ganda (Verkman, 2007).

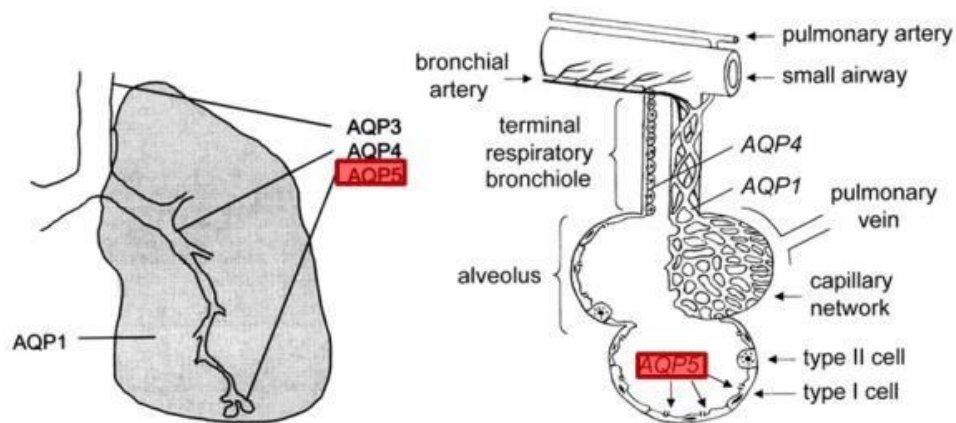
Menurut urutan pengkodean dan fitur permeabilitas, AQP mamalia dibagi menjadi tiga sub tipe utama: klasik atau ortodoks, aquaglyceroporins, dan non-ortodoks. (Gambar 2.40) Pengelompokan ini mencerminkan spesifikasi permeasi AQP: (1) **AQP ortodoks atau klasik** (AQP0, 1, 2, 4, 5, 6, 8) terutama permeabel terhadap air, (2) **Aquaglyceroporins** (AQP3, 7, 9, 10) permeabel terhadap air dan zat terlarut netral kecil seperti gliserol, dan (3) **AQP yang non-ortodoks** (AQP11, 12), juga dinamai "S-aquaporins", "Superaquaporins", "subcellular aquaporins" atau "siplike aquaporins" terletak di intraseluler yang fungsinya belum jelas teridentifikasi (Direito et al., 2016).



Gambar 2.40 AQP mamalia dibagi dalam tiga subfamili (Direito et al., 2016)

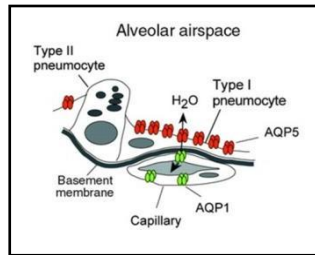
Setidaknya sudah ada 12 AQPs pada manusia (AQPo - AQPn) yang sudah teridentifikasi dan telah dibagi menjadi tiga kelompok berdasarkan permeabilitasnya. AQP klasik, aquaglyceroporins (yang permeabel terhadap air dan gliserol, dan zat terlarut kecil lainnya selain air), dan superaquaporin (S-aquaporins) atau aquaporin subseluler, yang hanya dapat dideteksi pada hewan dan memiliki permeabilitas yang tidak pasti. Pada tahun 1992, sifat struktur molekul AQP1 dalam membran serum eritrosit, pertama kali dijelaskan (Sisto et al., 2019).

Setidaknya ada **empat AQP** diekspresikan dalam sistem respirasi, yaitu **AQP1** diekspresikan dalam mikrovaskuler endotel kapiler yang berhubungan dengan saluran udara dan alveoli, sel mesothelial pleura visceral dan parietal. **AQP3** diekspresikan dalam membran basolateral sel epitel basal saluran udara besar dan nasofaring. **AQP4** diekspresikan dalam membran basolateral sel kolumnar bersilia dari epitel bronkial, trakea dan nasofaring. **AQP5** diekspresikan dalam membran apikal sel AT1 dan pada membran apikal sel epitel asinar di kelenjar submukosa (Zelenina et al., 2005), (Flodby et al., 2016), (Wittekindt and Dietl, 2019). (Gambar 2.41 dan 2.42)



Gambar 2.41 Distribusi AQP dalam sistem pernapasan.

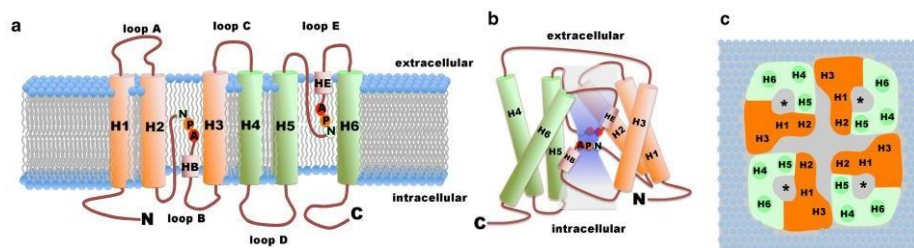
AQP-1, AQP-3, AQP-4 dan AQP-5 (Zelenina et al., 2005)



Gambar 2.42 Distribusi AQP5 dalam sel AT1.

(King et al., 2000)

Struktur AQP mempunyai domain terminal-N dan terminal-C sitosolik dan enam segmen pemancar transmembran (H1 sampai H6). Loop ekstraseluler (loop A, C, dan E) menghubungkan H1 dengan H2, H3 dengan H4, dan H5 dengan H6. Loop intraseluler (loop B dan D) menghubungkan H2 dengan H3 dan H5 dengan H6. Memiliki urutan asam amino khas yang dikomposisikan oleh asparagines-proline-alanine, yang disebut box NPA di sekitar pori pengangkut air (Gambar 2.43) (Wittekindt & Dietl, 2019).

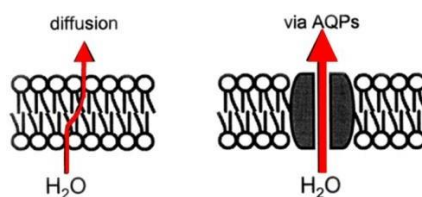


Gambar 2.43 Skema AQP

Dari gambar 2.43 (a, b,c), tampilan dari atas permukaan ekstraseluler (atas tetramer AQP). Susunan segmen pemancar transmembran H1 sampai H3 (warna oranye) dan H4 sampai H6 (berwarna hijau). Tanda bintang pori-pori air pada setiap monomer AQP (Wittekindt & Dietl, 2019).

Transpor air melalui AQPs jauh lebih cepat daripada difusi air melalui lapisan ganda lipid dari membran serum (Zelenina et al., 2005). (Gambar 2.44) Transportasi air melalui AQP juga lebih efisien daripada melalui co-transporter, seperti transportasi air melalui co-transporter dalam sel epitel usus. Hampir semua jaringan dalam tubuh manusia memiliki AQP unik yang dapat memodulasi keseimbangan air dan kontrol volume sel. Disfungsi atau kurangnya AQP telah dijelaskan dalam berbagai penyakit

seperti diabetes insipidus nefrogenik, katarak onset dini, sindrom Sjögren, sindrom paru basah, gagal jantung kongestif, dan edema otak (Zelenina et al., 2005).



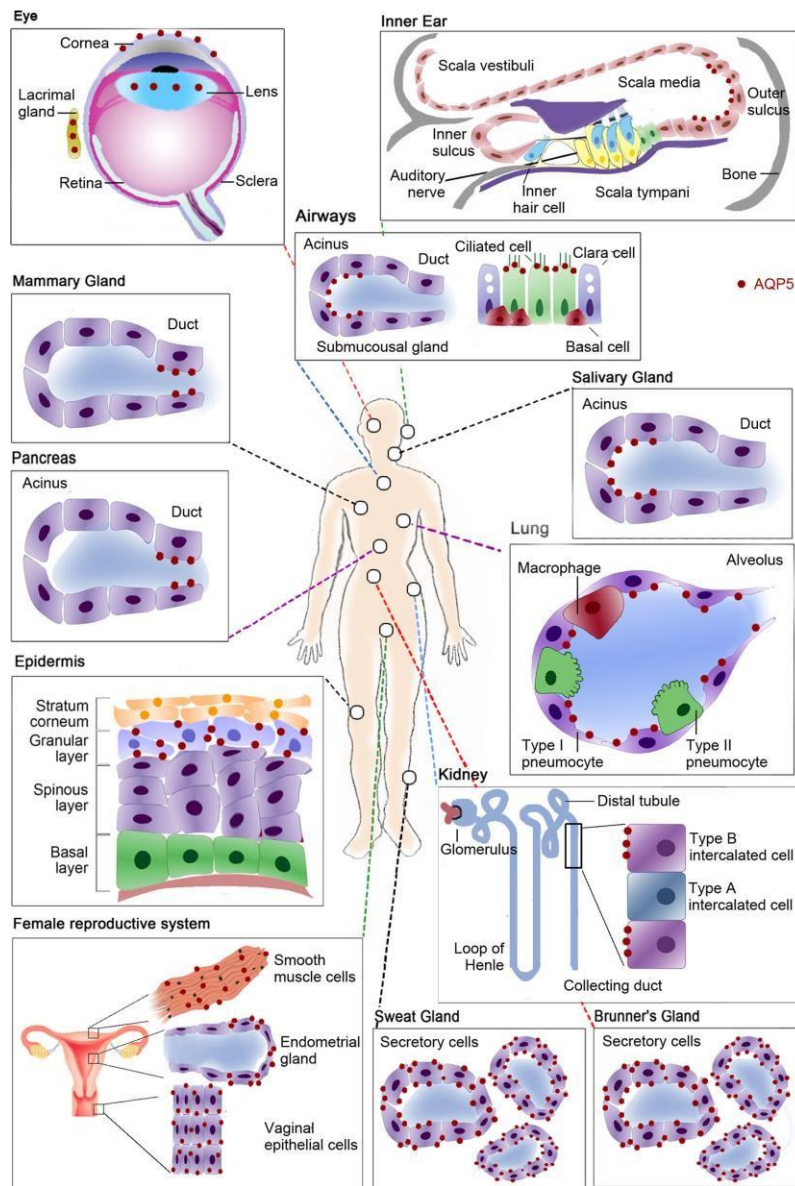
Gambar 2.44 Difusi air melalui lapisan ganda lipid dan melalui AQP.

Setiap protein AQP terletak di gen yang berbeda pada tubuh manusia. AQP1 berada di gen 7p14, AQP3 di gen 9p21 - 12, AQP4 di gen 18q11.2-12.1, dan AQP5 di gen 12q13. Apabila terjadi delesi pada AQP, akan menghasilkan penurunan kemampuan permeabilitas cairan dan berbagai efek lain yang berbeda-beda sesuai jenis proteinnya (Song et al., 2000). Terjadinya delesi suatu jenis protein AQP di AT1 akan digantikan oleh AQP lainnya.(King et al., n.d.) Delesi AQP5 tidak akan menimbulkan kerusakan pada gambaran mikroskopis paru dan tidak mempengaruhi AQP jenis lain(Sun et al., 2014). Namun, efek yang ditimbulkannya berupa penurunan permeabilitas tekanan osmotik cairan antara ruang udara dan kapiler sebesar 10 kali (Song et al., 2000).

## 2.10 Aquaporine 5 (AQP5)

AQP5 pertama kali ditemukan pada kelenjar submandibular tikus dan saat ini diketahui tersebar di beberapa organ (Gambar 2.45). AQP5 memainkan peran penting dalam pengaturan air sistem tubuh terutama di: saluran pencernaan, ginjal, saluran pernapasan, sistem integumen, sistem reproduktif, dan organ indera. AQP5 sistem pernapasan, di membran apikal sel epitel kolumnar dan membran apikal sel asinar kelenjar serosa dan sub-mukosa. AQP5 **paru**, diekspresikan pada membran apikal sel AT1. (Direito et al., 2016). Mengingat berbagai macam lokasi keganasan dimana AQP5 terdeteksi, saat ini meningkatkan minat beberapa peneliti mengenai dampak dan peran AQP5 dalam karsinogenesis. Publikasi terbaru menunjukkan bahwa peranan AQP5 mungkin meningkatkan proliferasi sel kanker, migrasi dan kelangsungan hidup berbagai penyakit, dengan bukti kuat yang mengarah ke AQP5 sebagai target obat yang

menjanjikan dan sebagai biomarker baru untuk agresivitas kanker dengan potensi translasi tinggi untuk terapi dan diagnostik (Direito et al., 2016).



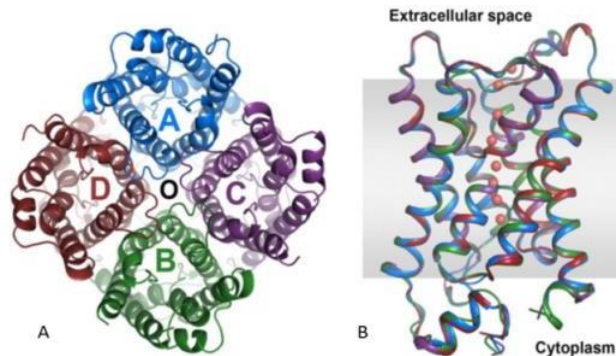
Gambar 2.45 Distribusi AQP5

(Direito et al., 2016).

Struktur sinar-X resolusi tinggi AQP5 manusia berbentuk tetramer (Gambar 2.46) yang dapat ditemukan terdistribusi dalam sistem respirasi, dari cavum nasi sampai alveoli (Gambar 2.47) AQP5 dan AQP1 menyediakan rute utama untuk transportasi air dari ruang udara ke kompartemen kapiler melintasi epitel alveolar, interstitium serta

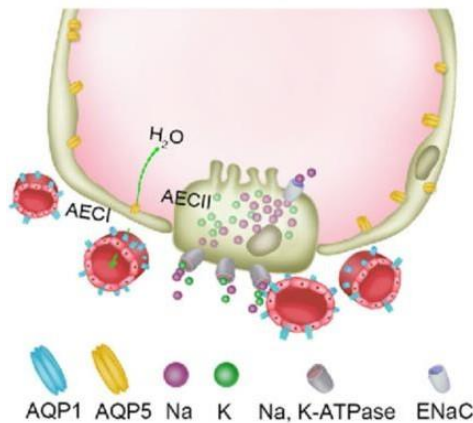


endotel kapiler. Proses ini diatur oleh gradien osmotik yang dihasilkan oleh pergerakan  $\text{Na}^+$  transeleuler melalui ENaC dan Na, K -ATPase (Direito et al., 2016).



Gambar 2.46 Gambar struktur sinar-X resolusi tinggi AQP5.

Gambar 2.46 (A) Tampak atas dari tetramer sitosol di sepanjang membran normal. Protomer, ditampilkan dengan warna biru, hijau, ungu, dan merah. Saluran air pada setiap protomer diberi label (A – D). (B) Tampak samping lapisan luar struktural keempat protomer sejajar dengan membran, dengan skema warna yang sama seperti pada A. Tampilan air (bola warna merah) dan membran protomer (bayangan abu-abu)(Horsefield et al., 2008).



Gambar 2.47 Alveolus dan kapiler.

Gambar 2.47 tampak AQP1 aquaporin1, AQP5 aquaporin5, sel AECI alveolar tipe I, sel AECII alveolar tipe II, saluran  $\text{Na}^+$  epitel ENaC, Na, K-ATPase Na, K-adenosine triphosphatase (Direito et al., 2016).

Rangkuman lokasi subseluler distribus AQP5 serta fungsinya pada sistem respirasi dapat dilihat pada Tabel 2.1 (Direito et al., 2016).

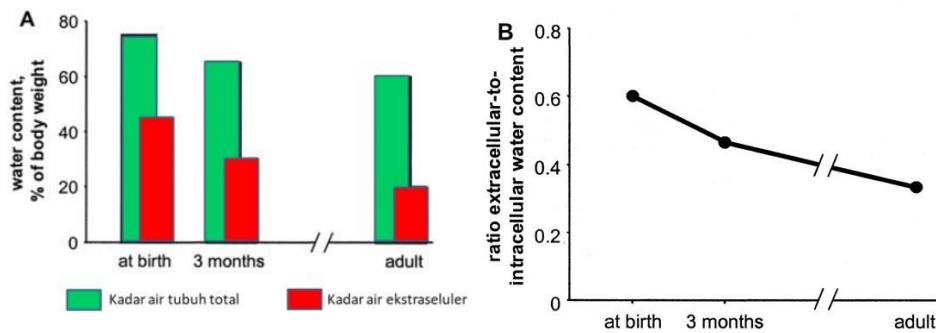
Tabel 2.1 Distribusi AQP5 pada sistem respirasi.

Lokasi AQP5	Lokasi Subseluler	Fungsi
Paru	Membrane apikal pneumosit tipe I (AT1)	Mediasi permeabilitas osmotik air dalam sel AT1.
Bronkus	Membrane apikal bronkus dari sel epitel kolumnar bersilia.	Melindungi epitel dari penguapan dehidrasi dan pemulihan homeostasis.
Trakea	Membrane apikal sel epitel kolumnar	Menjaga keseimbangan air akibat penguapan, pemulihan homeostasis cepat.
Glandula mukosa napas	sub-saluran Membrane apikal sel asinar serosa.	Aliran air untuk produksi cairan permukaan, kelenjar dan homeostasis
Cavum nasi	Membrane apikal sel epitel kolumnar menghadap permukaan lumenal	Menjaga keseimbangan air akibat penguapan, pemulihan homeostasis cepat.

## 2.11 Perubahan fisiologi cairan tubuh postnatal

Homeostasis air merupakan pusat fisiologi sel semua makhluk hidup dan menjadi prasyarat utama dalam proses kelangsungan hidup manusia. Saluran yang memfasilitasi difusi air melalui sel membran, sudah dikenal yaitu AQP (Direito et al., 2016). Molekul air bersifat polar, yang memungkinkannya dengan mudah membentuk ikatan hidrogen satu sama lain dan dengan molekul lainnya. Air berfungsi sebagai pelarut yang sangat baik untuk berbagai zat polar di dalam sel. Air menyediakan cangkang pelarut kelompok biopolimer yang bermuatan dan penting untuk aktivitas biologis protein. Transisi fetus dari kehidupan air di dalam rahim ke kehidupan sedikit air pascakelahiran membutuhkan beberapa menit untuk melakukan tugas pertama yang harus dihadapi bayi baru lahir adalah mengeluarkan air dari ruang udara paru dengan cepat. Neonatus cukup bulan mempunyai kadar air kira-kira 75% dan bayi prematur kira-kira 80–85% massa tubuhnya. Rasio antara kadar air ekstraseluler dan intraseluler berubah secara dramatis pada periode postnatal. (Gambar 2.48) Penurunan ini terutama disebabkan oleh pengurangan fraksi air ekstraseluler, dari 45% menjadi 30% dari total massa tubuh selama 3 bulan pertama kehidupan (Zelenina et al., 2005).





Gambar 2.48 Perubahan perkembangan kadar air tubuh,

A. Kadar air tubuh total dan kadar air ekstraseluler. B. Rasio kadar air dalam kompartemen ekstraseluler dan intraseluler(Zelenina et al., 2005).

Setelah digunakannya surfaktan pada awal 1990-an dan meningkatnya penggunaan steroid antenatal, menyebabkan jumlah bayi cukup bulan dan prematur yang mengalami RDS menurun bermakna. Namun, kenyataannya penatalaksanaan bayi yang menderita RDS masih menimbulkan banyak perdebatan dan kekhawatiran. RDS akut sering berkembang menjadi penyakit paru kronis seperti *broncho pulmonary dysplasia* (BPD). Salah satu ciri RDS dan BPD yang paling menonjol adalah edema paru yang diyakini disebabkan oleh AFC yang tidak memadai. Saat lahir, sebagian besar cairan paru dikeluarkan secara mekanis, tetapi sebagian akan tetap diserap dalam hari pertama setelah lahir. Pada bayi prematur, kemampuan paru untuk menyerap kembali air sering terganggu, sehingga berkontribusi pada tingginya insiden RDS dan BPD(Modi, 2003), (Zelenina et al., 2005).

## 2.12 AQP5 dan $\beta$ -ENaC sehubungan dengan TTN dan RDS.

Pada neonatus, AFC harus segera terjadi melalui absorpsi cairan rongga alveolus agar pertukaran gas oksigen dan karbondioksida dapat terjadi secara normal. Apabila hal tersebut tidak berjalan dengan baik, akan menimbulkan kondisi *distress* pernapasan, beberapa kondisi pada neonatus yang sering menjadi penyebabnya adalah *transient takipneu* pada TTN dan RDS.(Themes, 2016) Pada penelitian tikus ditemukan pada kondisi hipoksia akan menyebabkan penurunan yang bermakna (70%) ekspresi AQP-5 pada paru tikus(Kawedia et al., 2013).

Terganggunya AQP5 pada neonatus akan menurunkan efektifitas AFC, sehingga dapat berujung pada kondisi TTN. Selain AQP5,  $\beta$ -ENaC pada epitelium sodium juga

ikut berperan dalam kondisi *distress* pernapasan pada neonatus(Castorena-Torres et al., 2018). Keterlibatan AQPs dalam beberapa proses inflamasi, sel mengalami perubahan elektrolit dan transportasi air yang dimediasi oleh AQP menyebabkan peningkatan permeabilitas dan disregulasi dalam struktur sel menyebabkan kerusakan jaringan dan cedera organ(Sisto et al., 2019). Tidak sempurnanya AFC dapat menyebabkan dua kondisi klinis yang terkenal yaitu: TTN dan bilamana disertai defisiensi surfaktan maka akan menjadi *neonatal respiratory distress syndrome* (nRDS). (Elias & OBrodovich, 2006) Kedua gangguan pernapasan (TTN dan RDS), umumnya terjadi pada bayi prematur dan akibat defisiensi surfaktan.

Patofisiologi RDS tumpang tindih antara maturasi parenkim paru dan ketidakmampuan AFC, sedangkan pada TTN terjadi akibat penundaan AFC dan umumnya pada bayi lahir aterm. Keduanya telah terbukti berkaitan dengan perubahan ekspresi gen AQP-5 dan  $\beta$ -EnaC (Castorena-Torres et al., 2018).

### **2.13 Kelahiran SCE.**

Semua ibu hamil menginginkan persalinannya berjalan lancar, melahirkan bayi sehat dan sempurna. Fisiologi persalinan normal melalui vagina, akan tetapi beberapa kondisi dapat menjadi hambatan, terdapat penyulit dalam proses persalinan dan cenderung berbahaya bagi calon ibu dan bayinya. Adanya kondisi fetus dan ibu dalam keadaan gawat darurat maka indikasi pilihan persalinan dengan SC(Sihombing et al., 2017). Penelitian terbaru menunjukkan tingkat kelahiran lewat bedah SC meningkat cukup pesat. Prevalensi SC di negara Asia Selatan dan Tenggara, sebesar 13-19%. SC yang benar-benar diperlukan menurut WHO hanya sekitar 10-15 persen dari angka kelahiran di seluruh dunia. Data tahun 2012, SC di Indonesia 17,25% yang persentasenya bervariasi; perkotaan (11,63%) dan pedesaan (6,99%) (Verma et al., 2020). Ini berarti ada penggunaan yang berlebihan terutama di perkotaan. Jumlah wanita yang melahirkan SC di tahun 2015 meningkat dua kali lipat dibandingkan pada 2000. Pada tahun 2000 sekitar 16 juta bayi lahir melalui SC, selang 15 tahun kemudian diperkirakan ada 30 juta bayi lahir SC (21 persen dari total persalinan) seluruh dunia. Angka kejadian SC juga terus meningkat baik di rumah sakit pemerintah maupun di rumah sakit swasta. Hasil Riskesdas tahun 2013 menunjukkan kelahiran secara SC sebesar 9,8 persen dari total 49.603 kelahiran sepanjang tahun 2010 sampai dengan

2013, dengan proporsi tertinggi di DKI Jakarta (19,9%) dan terendah di Sulawesi Tenggara (3,3%). Secara umum pola persalinan SC menurut karakteristik menunjukkan proporsi tertinggi pada kuintil indeks kepemilihan (elektif) teratas (18,9%), tinggal di perkotaan (13,8%), pekerjaan sebagai pegawai (20,9%) dan pendidikan tinggi/lulus perguruan tinggi (25,1%)(Sihombing et al., 2017). Peningkatan angka SC membuat beban berat pada sistem kesehatan dan juga meningkatkan risiko masalah kesehatan lain pada ibu dan bayi, dan menambah beban keuangan yang cukup besar pada status ekonomi keluarga(Verma et al., 2020).

WHO melaporkan bahwa antara tahun 1990 dan 2014 tingkat SC rata-rata dunia meningkat dari 12,4 menjadi 18,6% dan meningkat rata-rata 4,4% per tahun. Saat ini sedang tren melahirkan secara SC walaupun kondisi ibu dan fetus sehat, ibu hamil memilih untuk melahirkan SC walaupun tanpa indikasi medis. Sebagian besar SC seluruh dunia merupakan **SCE**, yaitu ibu hamil berinisiatif memilih sendiri untuk menjalani operasi ini dibandingkan persalinan normal (PV)(Diema Konlan et al., 2019). Kelahiran SC dikaitkan dengan tingginya insiden gangguan pernapasan akibat retensi cairan alveolus dan berdampak signifikan pada morbiditas gangguan pernapasan neonatus (Hillman et al., 2012) dan peningkatan biaya perawatan bayi. Bayi lahir SC memiliki insiden morbiditas pernafasan 3,55% dibandingkan 1,22% bayi yang lahir SC yang awalnya sudah ada proses persalinan(Alhassen et al., 2020). Sebaliknya, bayi yang lahir melalui persalinan PV memiliki angka terendah insiden morbiditas pernapasan sebesar 0,53. Menunda SCE sampai usia kehamilan 39 minggu terbukti mengurangi morbiditas pernapasan. Sesuai rekomendasi *American College of Obstetri and Ginekologi* harus dihindari persalinan PV atau SC pada usia kehamilan kurang dari 39 minggu(Katz et al., 2011), (Alhassen et al., 2020). Penelitian pada bayi lahir SCE pada usia kehamilan 37–39 minggu terdapat peningkatan lima kali lipat dalam biaya rata-rata perawatan bayi akibat peningkatan risiko terjadinya TTN) melalui SCE dibandingkan dengan kelahiran PV (Alhassen et al., 2020).

Angka kematian neonatus dan bayi sekitar 2 kali lebih tinggi pada kelompok neonatus lahir usia kehamilan <39 minggu dibandingkan dengan usia kehamilan ≤39 minggu. Pada tahun 2016, Dewan Kedokteran Federal Brasil, sebuah badan independen yang bertanggung jawab atas regulasi profesional dokter, menyatakan bahwa operasi

SCE hanya boleh dilakukan setelah usia kehamilan 39 minggu (*The Preterm SAMBA Study Group et al. - 2020 - Perinatal Outcomes from Preterm and Early Term Bir.Pdf*, n.d.) Gangguan pernapasan diperkirakan terjadi pada 6,2% bayi SCE dan terkait insiden TTN dan RDS yang lebih besar karena prematuritas iatrogenik, hipertensi paru persisten berat, hipoksia, mekanis ventilasi, terapi oksigen, membran korporeal ekstra oksigenasi dan kematian. Morbiditas pernapasan berkorelasi terbalik dengan usia kehamilan; dengan demikian, menunda operasi SCE menjadi 38 sampai 40 minggu telah terbukti menurunkan morbiditas (Katz et al., 2011).

## **2.14 Penggunaan USG dalam penilaian Paru**

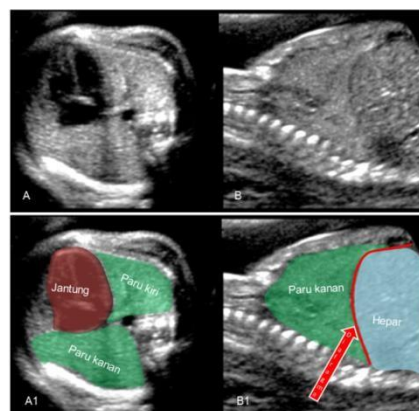
### **2.14.1 USG paru fetus**

Sebelum tahun 1990, diagnosis pematangan paru fetus hanya dimungkinkan dengan metode amniosentesis (Pallavi et al., 2017). Metode ini termasuk invasif dengan tusukan jarum untuk mendapatkan cairan amnion sebagai bahan analisis biokimia dan bofisik untuk mendiagnosis tingkat kematangan paru fetus, sebagai pengujian biokimia terhadap komponen aktif surfaktan, pengujian biofisika surfakan fungsional, dan pengujian fisik terhadap opasitas cairan amnion. Tes menentukan kematangan paru fetus digunakan sehingga kejadian RDS pada fetus dapat dicegah. Walaupun memiliki risiko yang rendah jika dilakukan pada trimester ke-3. Amniosentesis dapat menyebabkan beberapa komplikasi seperti persalinan prematur, abrupsio plasenta, ruptur intrauterin, sepsis maternal, kelainan denyut jantung fetal, dan perdarahan fetomaternal (Varner et al., 2013). Telah banyak penelitian mencari metode baru dan tidak invasif serta aman dilakukan sejak tahun 1980, pilihan tepat dengan UGS (Sohn et al., 1991).

Walaupun belum ada kriteria atau standar seragam USG yang digunakan menilai kematangan paru, beberapa gambaran USG dijadikan patokan, seperti: pergerakan respirasi fetus, *spectrum of breathing-related nasal fluid flow* (BRNFF), dan volume paru. Peneliti pada ibu hamil di China tahun 2008, dengan menggunakan indeks sonografi 3-D. Dilakukan pengukuran *fetal lung-to-liver intensity ratio* (FLLIR), *fetal lung volume* (FLV), dan BRNFF yang merupakan indikator kematangan pada paru fetus. Ditemukan bahwa terdapat peningkatan intensitas *echo* pada paru dan hepar fetus seiring dengan usia gestasi, dengan FLLIR >1.1 yang menandakan kematangan paru.

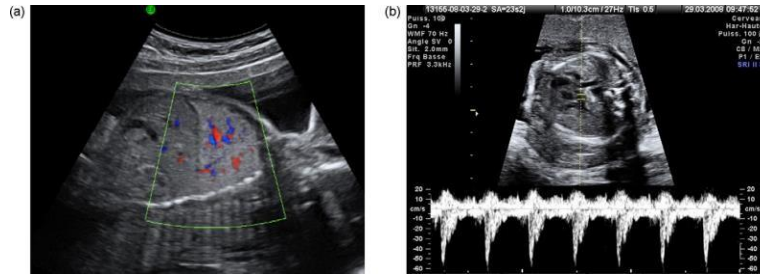
Pengukuran FLV pada posisi fetus diam dengan menggunakan mode *virtual organ computer-aided analysis* (VOCAL). Teknik VOCAL ini digunakan untuk mendapatkan urutan enam bagian pada masing-masing paru. Kalkulasi otomatis dengan perangkat lunak USG akan menunjukkan volume paru fetus. Berdasarkan perbandingan terhadap analisis cairan amnion, ditemukan bahwa  $FLV > 50\text{mL}$  mengindikasikan kematangan paru fetus dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. BRNFF diukur menggunakan USG Doppler yang mana dapat menunjukkan spektrum BRNFF sehingga volume maksimal, durasi inspirasi dan ekspirasi fetus dapat diukur. Spektrum Doppler dihasilkan dari pergerakan aliran cairan amnion pada hidung fetus yang dapat digunakan untuk menentukan frekuensi, durasi, dan resistensi pernapasannya. Spektrum BRNFF dapat dideteksi mulai usia 28 minggu walaupun  $V_{\text{max}}$ , inspirasi dan ekspirasi masih bervariasi. Setelah usia 35 minggu spektrum BRNFF ini menjadi lebih stabil (Wang et al., 2016).

Penilaian paru fetus dengan USG terlihat homogen dan hiperekogenik dibandingkan dengan hepar. (Gambar 2.49 dan 2.50) Ekogenitas akan meningkat (hiperekoik) sehubungan dengan bertambahnya usia kehamilan, hal ini mencerminkan meningkatnya kompleksitas arsitektur parenkim fetus paru, serta hiperhidrasi. Pada usia 16 minggu, ekogenitas paru fetus sama (isokeoik dengan hepar), usia 20 hingga 22 minggu paru - paru secara bermakna lebih ekogenik daripada hepar (Pasquali et al., 2008). Analisa USG 3D semakin mudah saat ini dan *post-processing* menjadi lebih mudah digunakan (Gambar 2.51) Menggunakan teknik komputer memungkinkan dapat mengukur volume masing-masing parenkim paru (Wang et al., 2016).



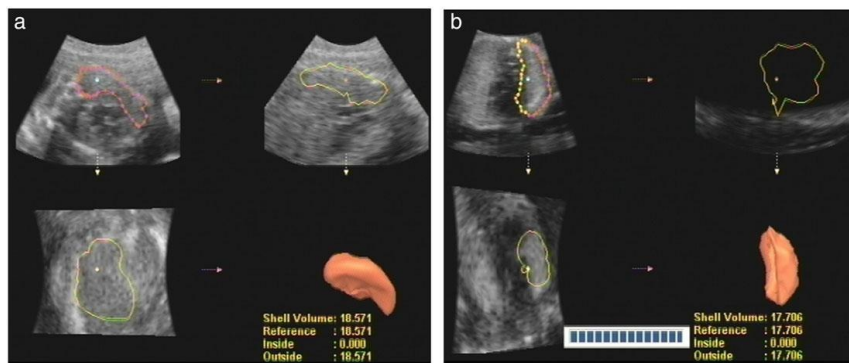
Penampang aksial (A) dan sagital (B) dengan penjelasannya (A1 dan B1) (Herlina Uinarni, 2017).

Gambar 2.49 USG paru fetus usia 28 minggu.



Gambar 2.50 Pada fetus yang sama (gambar 1).

Tampilan arteri dan vena pulmonalis normal dengan USG doppler; (B): spektrum normal arteri pulmonalis (Pasquali et al., 2008).



Gambar 2.51 Pengukuran volume paru fetus usia 29 minggu.

Menggunakan *Virtual Organ Computer-Aided Analysis (VOCAL) USG 3D*. a. Paru kanan dan b. Paru kiri (Wang et al., 2016).

### 2.14.2 USG Paru Neonatus

Sejak awal penggunaan USG sebagai alat diagnostik, untuk menilai paru masih kurang dimanfaatkan, meskipun penggunaan USG abdomen telah ada selama lebih dari 60 tahun. Penggunaan pada area toraks telah tertinggal selama beberapa dekade. Hal ini akibat ketidakmampuan gelombang suara ultra menembus jaringan dengan kandungan udara. Selama ini penggunaan USG dinilai hanya baik untuk memvisualisasikan dinding dada, pleura dan kondisi patologi pleura. Kelebihan USG toraks yaitu mobilitasnya, sifat dinamis, biaya relatif murah, tidak ada radiasi, dan waktu pemeriksaan cepat (Koegelenberg et al., 2009) sehingga pada kondisi pasien kritis di NICU pemeriksaan USG menjadi pilihan lini pertama (Hiles et al., 2017), (Herlina Uinarni, 2017). Beberapa tahun terakhir penggunaan USG dilaporkan mempunyai nilai

diagnostik akurat dalam mendiagnostik RDS maupun penyakit paru lainnya. Ditemukannya artefak tertentu yang merupakan tanda klinis diagnostik pada kondisi paru normal, dan artefak ini merupakan tanda adanya abnormalitas pada paru (Lichtenstein & Mezière, 2008), (Liu et al., 2014).

Sehubungan dengan penggunaan USG dalam diagnosis morfologi paru dikenal istilah “paru neonatus adalah paru dewasa mini” penerapan artefak gambaran USG paru sama untuk anak dan dewasa. Dalam penerapan diagnosis USG paru harus memahami prinsip gambaran USG paru normal dan abnormal (A. Lichtenstein & Mauriat, 2012), (Uinarni, 2018). Lichtenstein DA, dkk telah melaporkan beberapa gambaran standar yang terlihat pada area toraks (Lichtenstein & Mezière, 2008) (Gambar 2.54 dan 2.55). Berikut ini adalah penjabaran temuan gambaran normal maupun abnormal yang dapat terlihat pada USG pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Temuan gambaran USG paru normal dan abnormal.

<b>Temuan USG</b>	<b>Paru Normal</b>	<b>Paru tidak normal</b>
<b>Pleural line + (lung sliding)</b>		
Regular garis ekogenik.	Ttebal <0.5mm. Pleura visceral dan parietal ‘sliding’ mengikuti pernapasan.	Tidak ada garis ekogenik atau irregular, tebal >0.5 mm. Tidak ada ‘sliding’.
<b>A-lines</b>		
Garis ekogenik yang ukurannya sama dan sejajar dengan garis pleura. Merupakan artefak gema yang disebabkan oleh perubahan besar dalam impedansi akustik pada permukaan paru-pleura. (Gambar 2.52a)	Terlihat A-lines.	Tidak ada A-line.
<b>B-lines</b>		
Garis artefak hiperekoik memanjang secara vertikal dari garis pleura ke dalam bidang paru. Garis-garis ini menghapus garis-A dan bergerak dengan pernafasan. Menggambarkan	Biasanya tidak ada. Bilamana ada <3 B-lines pada paru neonatal, menghilang dalam 24 jam kehidupan.	Jumlah >3

peningkatan cairan dalam septa interlobular di antara alveoli.

---

*B3-lines*

---

B-lines yang bergabung (tebal 3mm) membentuk gambaran “paru putih” → peningkatan edema yang mengindikasikan sindrom interstitial alveolar. (Gambar 2.52b)

Tidak ada

Ada

Konsolidasi

---

Area paru yang tidak ada udara, menyerupai tampilan hepar (hepatisasi), dan/atau adanya bronkogram udara atau cairan yang terlihat hiperekoik. Indikasi atelektasis.

Tidak ada

Ada

“White-out”

---

Penggabungan “B-line” yang menempati seluruh ruang interkostalis. (Gambar 2.52c)

Tidak ada

Terdapat sindroma paru interstitial, edema paru.

Efusi pleura.

---

Cairan anekoik berupa gambarkan garis pleura, diafragma dan permukaan pleura visceral paru.

Tidak ada

Ada

*Double lung point.*

Gambaran area superior normal (*A-line*) dan sebagian area inferior gambaran sindroma paru interstitial. (Gambar 2.53)

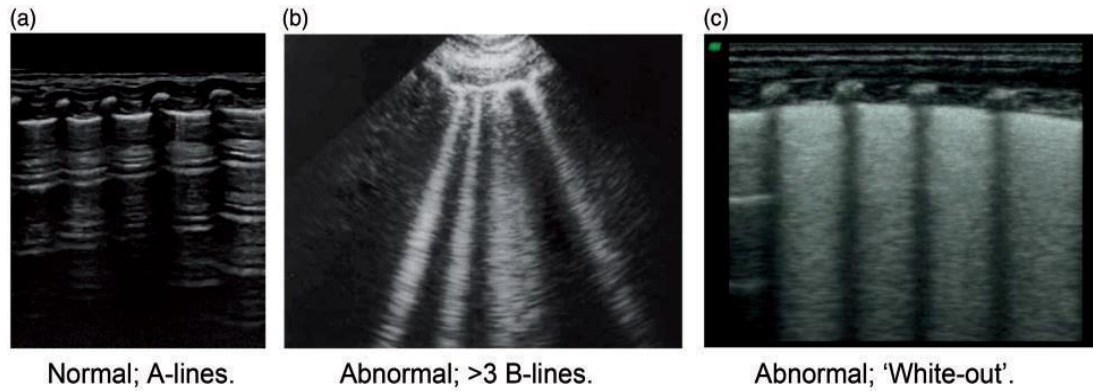
Tidak ada.

Ada

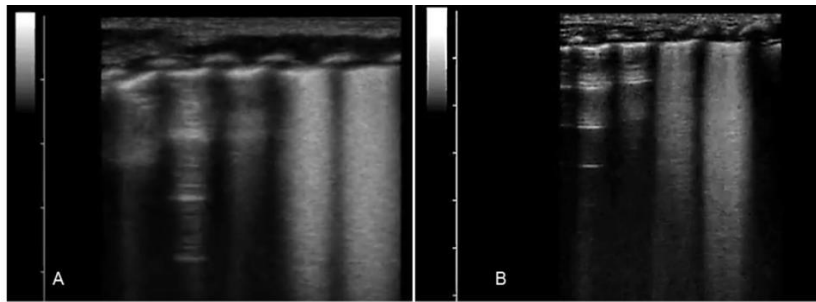
Tanda khas TTN. (Copetti & Cattarossi, 2007)

---





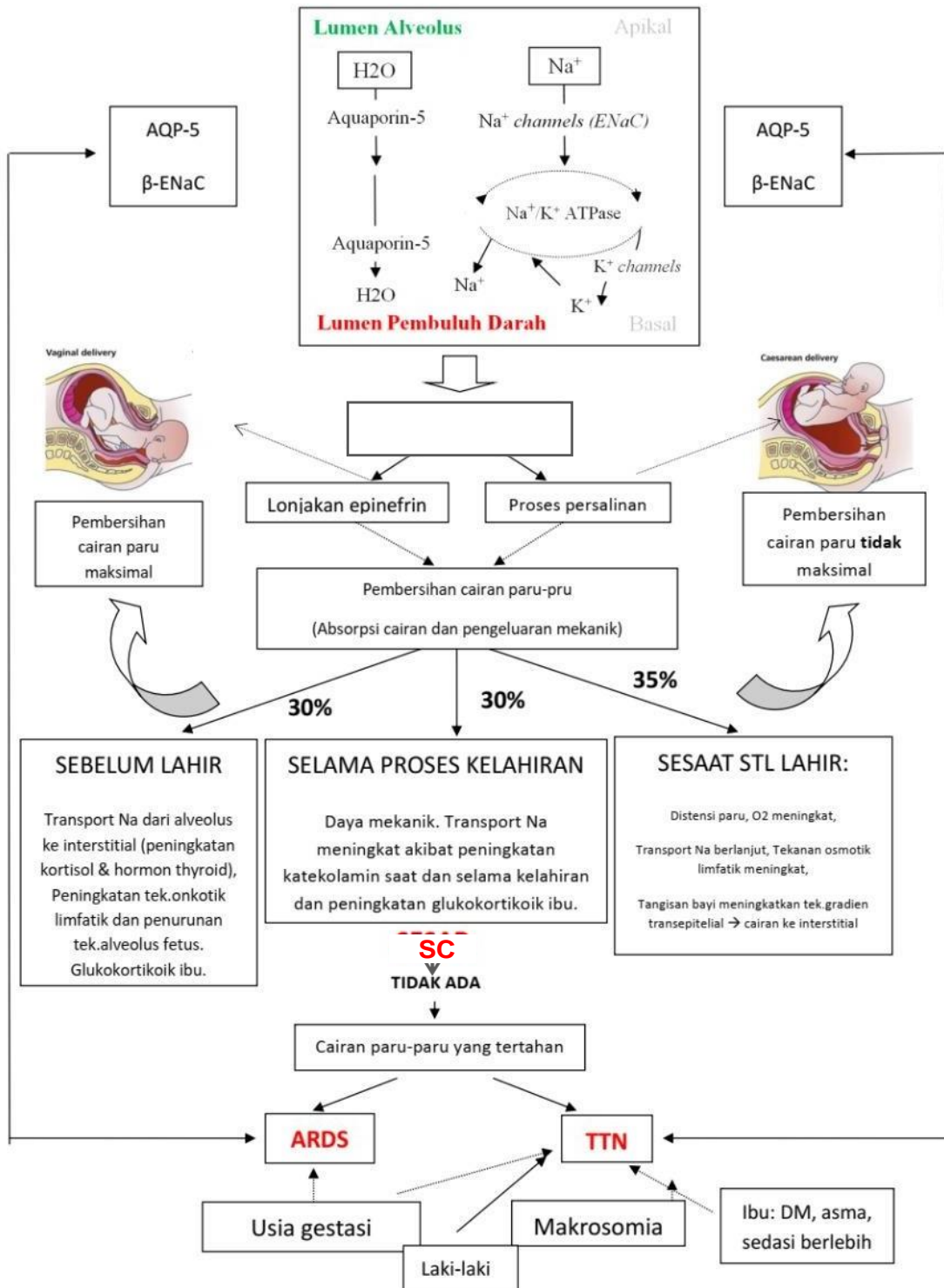
Gambar 2.52 USG normal dan abnormal pada paru neonatus.  
(Lichtenstein & Mezière, 2008)



Gambar 2.53 USG neonatus usia 4 jam.  
Neonatus usia kehamilan 31 minggu, lahir SC, klinis **TTN**. (A). Saat inspirasi dan (B). Saat eksprirasi (Herlina Uinarni, 2017).

Dari tinjauan pustaka dan landasan teori tersebut di atas dapat disusun kerangka teori sebagai berikut: (Gambar 2.54)

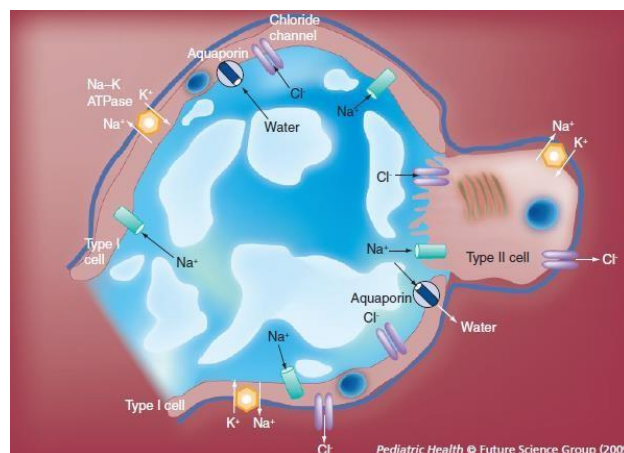
215 Kerangka Teori



ARDS = Acute respiratory distress syndrome. TTN : Transient tachypnea of the newborn

Gambar 2.54 Kerangka Teori

Komponen penting adaptasi fetus intra ke ekstra uterina antara lain: 1. Endokrin (kortisol, katekolamin dan hormon tiroid). 2. Metabolik (metabolisme energi dan termoregulasi), 3. Kardiovaskular, 4. Paru (sekresi dan absorpsi cairan paru, bernapas saat lahir dan surfaktan). Adaptasi paru membutuhkan pembersihan terkoordinasi dari cairan paru fetus, surfaktan sekresi, dan permulaan pernapasan yang konsisten. Dengan diangkatnya plasenta, dibutuhkan respon kardiovaskular pada aliran darah, tekanan dan vasodilatasi paru. Bayi baru lahir juga harus dengan cepat mengontrol metabolisme energi dan termoregulasi. Mediator utama yang mempersiapkan fetus untuk kelahiran dan mendukung transisi multi-organ adalah kortisol dan katekolamin(Hillman et al., 2012). Sebelum lahir: ruang udara paru fetus berisi cairan hasil sekresi sel AT1 dan AT2 melalui transport aktif filtrat cairan interstisial oleh  $\text{Cl}^-$ . Hormon kortisol, tiroid dan katekolamin meningkat sehingga menghentikan aktivitas  $\text{Cl}^-$  dalam mensekresi cairan paru fetus dan mengaktifasi  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPase pada sel AT2. Mendekati masa lahir terjadi peningkatan hormon ibu (epinefrin dan glukokortikoid) akan mengaktifkan ENaC.  $\text{Na}^+$  secara aktif di absorpsi di apical sel epitel melalui ENaC. (Gambar 2.55) Transpot pasif  $\text{Na}^+$  dari lumen alveolus masuk ke dalam sel melalui ENaC di apical sel epitel. Proses ini dilanjutkan dengan aktifitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase basolateral menimbulkan tekanan osmotik,  $\text{Cl}^-$  serta  $\text{H}_2\text{O}$  ikut mengalir ke interstitial melalui AQP5. Meningkatkan kortisol dan thyroid ibu mengaktifkan transport  $\text{Na}^+$  dari alveolus ke interstitial. Meningkatkan tekanan onkotik limfatik dan menurunkan tekanan alveolus. Pembersihan cairan paru sebelum lahir pada proses ini sekitar 30% (Katz et al., 2011).



Gambar 2.55 Saluran ion terlibat dalam AFC saat lahir.

(Guglani et al. - 2009 - Risk Factors and Management of Transient Tachypnea).

Selama proses persalinan: cairan paru segera dibersihkan melalui aliran vaskuler dan limfatik. Peningkatan katekolamin glukokortikoid ibu menyebabkan ENaC aktif menyerap cairan alveolar. Pada proses lahir PV, tenaga mekanis (tenaga kompresi jalan lahir) saat lahir cairan paru dikeluarkan. Pada lahir SC, proses fisiologi kelahiran tidak ada sehingga cairan (30%) tertinggal. Setelah lahir: adanya surfaktan, ekspansi paru dan tangisan bayi meningkatkan tekanan gradien transeptelial, mendorong penyerapan ke dalam sistem interstisium dan limfovaskular. Meningkatnya oksigen di permukaan alveolar akan meningkatkan ENaC dan melanjutkan pembersihan cairan (Hillman et al., 2012), (Katz et al., 2011). Total cairan paru dikeluarkan sebelum, selama dan setelah persalinan melalui vagina  $\pm$  95%. Sisa cairan (5%) melapisi epitel dan berfungsi mencegah epitel tidak kering.

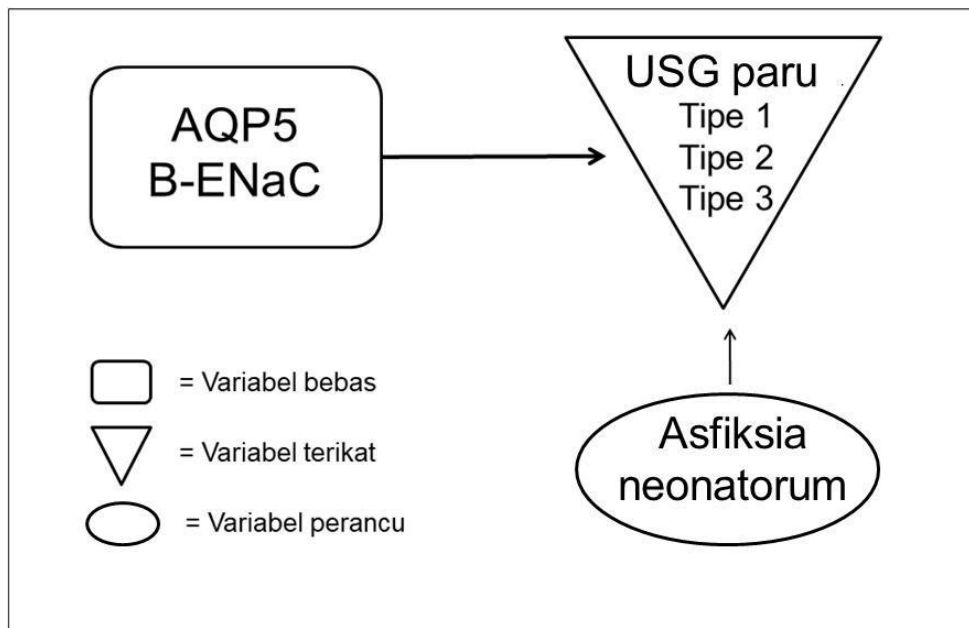
Rangkuman dan penjabaran AFC sebelum, saat lahir dan setelah lahir PV dapat dilihat pada (Tabel 2.3).

Tabel 2.3 *Alveolar Fluid Clearance (AFC)*

<b>Waktu</b>	<b>AFC (%)</b>	<b>Mekanisme AFC</b>
Sebelum lahir	30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Meningkatkan kortisol dan thyroid ibu mengaktifkan transport sodium (Na<sup>+</sup>) dari alveolus ke interstitial.</li> <li>○ Meningkatkan tekanan onkotik limfatik dan menurunkan tekanan alveolus.</li> </ul>
Selama persalinan aktif	30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Daya mekanik.</li> <li>○ Transport Na<sup>+</sup> meningkat akibat: Lonjakan katekolamin dan glukokortikoid ibu saat mulai dan selama persalinan.</li> </ul>
Setelah lahir	35%	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Distensi paru dengan peningkatan oksigenasi menyebabkan pengangkutan Na yang berkelanjutan.</li> <li>○ Meningkatnya tekanan onkotik limfatik dan menurunnya tekanan alveolus.</li> <li>○ Tangisan bayi dengan meningkatnya tekanan gradien transeptelial mendorong cairan interstitial masuk ke sistem limfatik dan vaskular.</li> </ul>

## 216 Kerangka Konsep Penelitian

Dari kajian pustaka yang telah diuraikan sebelumnya, kerangka konsep penelitian ini terdiri dari variabel bebas yaitu kadar  $\beta$ -EnaC dan AQP5, variabel terikat yaitu cairan dalam paru yang dinilai menggunakan USG dengan penilain 3 tipe, serta variabel perancu yaitu asfiksia neonatorum. (Gambar 2.56)



Gambar 2.56 Kerangka konsep

## 217 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan uraian dari tinjauan pustaka dan landasan teori dapat diajukan hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Terdapat hubungan antara kadar  $\beta$ -ENaC dengan AFC yang dinilai dengan USG paru neonatus *early-term* sehat, lahir secara SCE usia 30-45 menit, 60-90 menit dan 120-150 menit.
2. Terdapat hubungan antara kadar AQP5 dengan AFC yang dinilai dengan USG paru neonatus *early-term* sehat, lahir secara SCE usia 30-45 menit, 60-90 menit dan 120-150 menit.