

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Angka kelahiran bayi kurang bulan di seluruh dunia diperkirakan 14,9 juta, atau lebih dari satu dari sepuluh bayi di 184 negara (Blencowe *et al.*, 2012). Lebih dari satu juta bayi tersebut meninggal karena komplikasi parah terkait dengan kelahiran kurang bulan. Kejadian infeksi neonatal pada bayi kurang bulan meningkatkan risiko kematian (Darmstadt *et al.*, 2014; Hidayah dan Hafidh, 2014). Kelahiran kurang bulan merupakan penyebab utama kematian pada bulan pertama kehidupan dan merupakan faktor penyebab pada lebih dari 75% kematian dini periode neonatal (Blencowe *et al.*, 2012). Kematian bayi baru lahir (0 – 28 hari) merupakan 2/3 dari kematian bayi. Penyebab utama kematian neonatal pada minggu pertama (usia 0 – 6 hari) adalah asfiksia (36%), berat bayi lahir rendah (BBLR) atau kurang bulan (32%) dan sepsis (12%). Sedangkan penyebab kematian neonatal (usia 7–28 hari) adalah sepsis (22%) (Riskesdas, 2013). Neonatal sepsis meningkatkan risiko gangguan perkembangan neurologis yang permanen (Haller *et al.*, 2016). Pernyataan tersebut telah dibuktikan dalam suatu penelitian meta-analisis dari penelitian-penelitian meta-analisis sebelumnya, yang kemudian diberi istilah ‘*umbrella review*’. Dari perspektif klinis, penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki sejauh mana sepsis pada bayi VLBW menyebabkan gangguan neurologis. Didapatkan data bahwa nilai prediktif positif gangguan perkembangan khususnya gangguan kognitif di kemudian hari berkisar antara 67% (95% CI: 22-96) dan 83% (95% CI: 36-100) (Haller *et al.*, 2016). Selain

kontribusinya terhadap kematian, kelahiran kurang bulan berdampak terhadap fungsi perkembangan saraf seperti peningkatan terjadinya *cerebral palsy*, gangguan belajar dan gangguan penglihatan, serta peningkatan resiko terjadinya penyakit kronis di masa dewasa (Mwaniki *et al.*, 2012; Hay, 2018).

Diketahui inflamasi mendasari kelahiran kurang bulan yang menyebabkan *membrane rupture* dengan atau tanpa choriamnionitis (Humberg *et al.*, 2020). Selain itu, inflamasi sistemik juga merupakan penyebab patofisiologis kelainan neurologis pada bayi kurang bulan, dan melibatkan hubungan yang saling mempengaruhi antara pertahanan sistem imun bawaan dan kerusakan sistem imun adaptif yang kompleks. Hal ini akibat peredaman/lemahnya polarisasi produksi sitokin dari sel Th1 yang bersifat pro-inflamasi, namun polarisasi Th2 lebih kuat pada bayi kurang bulan, sehingga rentan terhadap infeksi, dan pada akhirnya memicu disregulasi respon inflamasi yang mengarah ke kondisi pro-inflamasi. Sitokin dan kemokin pro-inflamasi berada dalam ambang berlebih di sistem saraf pusat karena *blood bourne* atau produksi endogen dari sel imun, endothelium otak, mikroglia, astrosit dan neuron dan menimbulkan lesi di bagian otak seperti di *white matters* (Patra *et al.*, 2017). Hal ini diperparah dengan rapuhnya jaringan epitelium di permukaan tubuh bayi kurang bulan, serta paparan berbagai peralatan medis yang menunjang *survival*, obat-obatan, serta hipoksia sehingga menyebabkan peradangan/inflamasi berkepanjangan atau *sustained inflammation* (SI) (Humberg *et al.*, 2020).

Dalam mengatasi ketidak seimbangan homeostasis respon imun ini, diperlukan solusi inovatif untuk mencegah dan mengurangi dampak prematuritas ini sehingga bayi kurang bulan memiliki kualitas hidup yang baik, yang meliputi

tindakan komprehensif di bidang perawatan antenatal, kebidanan, dan bayi baru lahir yang lebih baik (Blencowe *et al.*, 2012). Tatalaksana bayi kurang bulan meliputi pemberian nutrisi yang adekuat dengan komposisi yang sesuai dengan kebutuhan dan kematangan fungsi gastrointestinal (Kleinman *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2017), selain pemberian antibiotika untuk mencegah terjadinya sepsis (Tzialla *et al.*, 2015; Mukhopadhyay *et al.*, 2019). Tatalaksana secara konseptual yang sudah ada sudah adekuat, akan tetapi hasil akhir pada morbiditas dan mortalitas bayi kurang bulan masih belum memuaskan, karena angka kejadian komplikasi dan gejala sisa masih tinggi, yang menunjukkan konsep yang dipakai belum optimal. Diperlukan terobosan baru dengan menggunakan konsep yang berbeda, yaitu melakukan intervensi penunjang sedini mungkin disamping intervensi medis yang sudah ada. Intervensi penunjang di bidang tumbuh kembang anak pada usia dini yang bisa dilaksanakan, sudah diteliti dan sering diterapkan dalam praktek klinis sehari-hari adalah intervensi taktil kinestetik, yang dikenal sebelumnya sebagai *touch therapy* atau *touch stimulation* atau stimulasi pijat bayi kurang bulan. Stimulasi pijat kurang bulan telah dilakukan penelitian dan terbukti memberikan banyak manfaat untuk pertumbuhan dan perkembangan bayi (Underdown *et al.*, 2009; Field *et al.*, 2010; Pepino dan Mezzacappa, 2015; Field, 2018; Nadar *et al.*, 2018). Stimulasi pijat bayi kurang bulan telah dibuktikan mempercepat peningkatan berat badan pada bayi kurang bulan (Masaro, 2009; Dieter *et al.*, 2016), sehingga diharapkan secara tidak langsung memperbaiki pertumbuhan organ dan sistem organ dalam tubuh, termasuk perbaikan sistem imunitas (Ang, 2012). Penelitian-penelitian stimulasi pijat bayi kurang bulan yang dihubungkan dengan hormonal, untuk mencari

mekanisme perbaikan pertumbuhan dan parameter perkembangan lainnya telah dilakukan. Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara hormon-hormon dengan perbaikan sistem imunitas, antara lain oksitosin (Uvnas-Moberg *et al.*, 2014), melatonin (Markus, 2011; Calvo, 2013; Pohanka, 2013; Vinther, 2015), dan IGF-1 (Maggio *et al.*, 2013; Labandeira-Gracia, 2017). Namun penelitian yang ada saat ini bersifat kualitatif, dan sebagian mengukur hubungannya dengan peran hormonal tubuh, tetapi belum komprehensif.

Stimulasi pijat pada bayi kurang bulan, terdiri dari rangsangan taktil dan kinestetik, diperantarai oleh mekanoreseptor dari permukaan kulit yang ada diseluruh tubuh (Roudaut *et al.*, 2012). Mekanoreseptor melalui proses *mechanotransduction* meneruskan *signal* ke tingkat otak yang lebih tinggi melalui serabut saraf tertentu menuju nukleus di hipotalamus atau di bagian otak yang lain (Roudaut *et al.*, 2012; Liljencrantz *et al.*, 2014). Secara umum, prinsipnya stimulasi sentuh dan gerak akan merangsang semua jenis mekanoreseptor yang ada di kulit melalui serabut A β , serabut A δ , dan serabut C. Selain 3 jenis serabut tersebut, stimulasi sentuh dan gerak ini juga akan merangsang serabut somatosensori afferent melalui *vagal afferent*. Serabut A β melalui jaras spinoretikuler akan merangsang *paraventricular nucleus* (PVN) di hipotalamus selanjutnya memicu produksi hormon oksitosin (Lund *et al.*, 2002; Roudaut, 2012; Uvnas-Moberg *et al.*, 2015). Hormon oksitosin melalui β -adrenergic akan memacu produksi *growth hormone releasing hormone* (GHRH). GHRH merangsang produksi hormon *insulin growth factor-1* (IGF-1) (Ahmed, 2010). Serabut A δ , melalui jaras spinothalamik akan mempengaruhi *corticotrophin releasing factor* (CRF), sehingga *proopiomelanocortin* (POMC) yang merupakan

prekursor sintesis β -endorfin di neuron otak dan pituitary oleh retikulum endoplasma kasar terstimulasi untuk mensintesis β -endorfin. Begitu terbentuk, β -endorfin selanjutnya ditempatkan di dalam apparatus Golgi dan masuk ke dalam vesikel sekretori. Pembentukannya melalui sejumlah proses kaskade enzimatik.

Melalui β -endorfin memicu produksi GHRH. GHRH selanjutnya sama dengan jalur serabut $A\beta$ akan merangsang produksi hormon IGF-1. Sedangkan serabut C, sama dengan jalur serabut $A\delta$, akan melalui jaras spinothalamik menuju PVN dan *supraoptical nucleus* (SON) di hipotalamus selanjutnya akan merangsang pelepasan hormon oksitosin, selanjutnya hormon ini melalui suatu β -adrenergik akan merangsang sekresi GHRH untuk melepaskan hormon IGF-1. Pada jalur yang lain, pemberian stimulasi pijat bayi kurang bulan telah terbukti menimbulkan rangsangan terhadap serabut somatosensori *afferent* melalui vagal refleks. Vagal refleks melalui jaras *nucleus tractus solitarius* (NTS) di bagian *dorsal motor nucleus* (DMN) selanjutnya akan melalui jalur yang sama dengan serabut $A\delta$ dan serabut C, merangsang PVN dan SON memicu pelepasan hormon oksitosin (Holst *et al.*, 2005). Disamping hal tersebut diatas, vagal *afferent* melalui jaras *dorsal vagal complex* (DVC), akan merangsang *Enteric Nervous System* (ENS) menyebabkan *enteroendocrine cells* (EE) atau *enterochromaffin* (EC) memproduksi hormon melatonin.

Pada sejumlah penelitian terdahulu yang terpisah terhadap berbagai kondisi infeksi maupun sepsis, telah dibuktikan bahwa hormon IGF-1 (Maggio *et al.*, 2013), oksitosin (Cavusoglu *et al.*, 2017), dan melatonin (Calvo *et al.*, 2013) akan mempengaruhi mediator pro-inflamasi dan anti-inflamasi seperti *transforming growth factor- β* (TGF β), Interleukin (IL)-10 dan *tumor necrosis*

factor- α (TNF α). Terjadinya perubahan mediator pro-inflamasi dan anti-inflamasi ini, terbukti memperbaiki keseimbangan sistem imun tubuh, sehingga dapat memperbaiki kondisi klinis bayi kurang bulan dan menurunkan komorbiditas dan mortalitasnya. Sampai saat ini, belum diketahui pengaruh stimulasi pijat bayi terhadap kadar hormonal bayi kurang bulan yang meliputi β -endorfin, melatonin dan IGF-1, serta pengaruh langsung hormon-hormon tersebut dalam memodulasi respon imun, dalam hal ini TGF β dan IL-10 sebagai mediator/respon yang bersifat anti-inflamasi dan TNF α yang bersifat pro-inflamasi. Penelitian ini diharapkan memberikan informasi baru pengaruh stimulasi pijat bayi terhadap keseimbangan sistem imun (TGF β , TNF α , IL-10) melalui jalur hormonal (melatonin, IGF-1, dan β -endorfin) pada bayi kurang bulan sehingga meningkatkan sistem kekebalan tubuh, menurunkan terjadinya infeksi dan meningkatkan harapan hidup bayi kurang bulan.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana mekanisme keseimbangan respon sistem imun TGF β , IL-10 dan TNF α melalui jalur hormonal melatonin, β -endorfin dan IGF-1 pada bayi kurang bulan yang mendapatkan stimulasi pijat?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengungkap mekanisme keseimbangan respon sistem imun yang meliputi TGF β , IL-10 dan TNF α melalui analisis jalur hormonal melatonin, β -endorfin dan IGF-1 pada bayi kurang bulan yang mendapatkan stimulasi pijat.

1.3.2 Tujuan khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Membuktikan perbedaan melatonin pada bayi kurang bulan yang mendapatkan dan tidak mendapatkan stimulasi pijat;
2. Membuktikan perbedaan β -endorfin pada bayi kurang bulan yang mendapatkan dan tidak mendapatkan stimulasi pijat;
3. Membuktikan perbedaan IGF-1 pada bayi kurang bulan yang mendapatkan dan tidak mendapatkan stimulasi pijat;
4. Membuktikan perbedaan $TGF\beta$ pada bayi kurang bulan yang mendapatkan dan tidak mendapatkan stimulasi pijat;
5. Membuktikan perbedaan IL-10 pada bayi kurang bulan yang mendapatkan dan tidak mendapatkan stimulasi pijat;
6. Membuktikan perbedaan $TNF\alpha$ pada bayi kurang bulan yang mendapatkan dan tidak mendapatkan stimulasi pijat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Temuan ini diharapkan dapat memberikan kontribusi keilmuan dalam mengungkap mekanisme pengaruh stimulasi pijat bayi terhadap keseimbangan respon sistem imun yang diwakili oleh $TGF\beta$ dan IL-10 sebagai sitokin anti-inflamasi dan $TNF\alpha$ sebagai sitokin pro-inflamasi melalui jalur hormonal melatonin, β -endorfin dan IGF-1.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Temuan ini diharapkan dapat digunakan sebagai tambahan ilmu pengetahuan dalam menjelaskan manfaat stimulasi pijat bayi dalam tata laksana bayi kurang bulan bagi orangtua dan tenaga kesehatan terhadap keseimbangan sistem imun.
2. Keluarga memperoleh informasi mengenai manfaat stimulasi pijat terhadap sistem kekebalan tubuh pada bayi kurang bulan, terutama bayi-bayi dengan resiko tinggi mengalami gangguan neurodevelopmental akibat ketidakseimbangan sistem imun, sehingga dapat merencanakan untuk melakukan pencegahan, sehingga bayi-bayi kurang bulan dapat tumbuh dan berkembang dengan optimal, dan memperbaiki kualitas hidupnya di masa akan datang.