

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Pendengaran dan Telinga

1. Definisi Mendengar

Mendengar adalah salah satu dari empat sensori yang penting bagi manusia. Telinga manusia dibagi menjadi 3 bagian besar, yaitu telinga luar, telinga tengah, telinga dalam. Telinga luar terdapat pinna dan *ear canal*. Telinga tengah terdapat membrane timpani dan *small air-space cavity* yang mengandung tiga tulang kecil. Telinga dalam terdapat sel sensori yang menstimulasi impuls nervus auditorius menuju ke otak (Northern *et al*, 2002).

2. Anatomi Telinga

Telinga luar, yang terdiri atas pinna (telinga yang dapat dilihat), dan meatus auditori ekstenal yang panjangnya kira-kira 25 mm dan berujung pada gendang telinga atau membrane timpani. Telinga tengah yang merupakan rongga berisi udara, mengandung tiga tulang auditorius yaitu malleus, inkus, stapes. Telinga dalam yang mengandung koklea, organ indra untuk pendengaran, kanalis semisirkularis yang mendeteksi rotasi kepala dan vestibula yang berkenaan dengan posisi. Tuba auditorius menjalar dari telinga tengah ke nasofaring. Tuba ini terbuka seama menelan dan karenanya memastikan udara dalam telinga tengah tetap pada tekanan atmosfer (Cambridge, 1999).

3. Anatomi Telinga Dalam

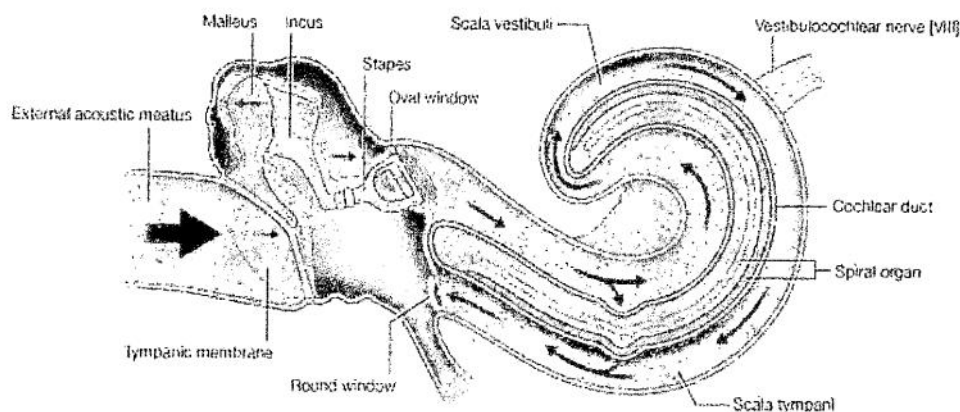
Organ pendengaran dan keseimbangan sangat berkaitan dengan telinga tengah. Organ ini berbagi saraf cranial. Telinga dalam terdiri atas tuba

yang halus, rumit, dan berisi cairan yang dikenal sebagai labirin membranosa. Bagian ini terletak didalam tulang labirin. Bagian ini merupakan ruang tersembunyi di dalam tulang petrous di dasar tengkorak. Setiap bagian labirin membranosa mengandung area yang berisi sel-sel rambut sensotis yang sangat halus, yang mengirim impuls ke otak disepanjang saraf cranial kedelapan. Setiap sel rambut mempunyai satu rambut besar yang menonjol dan sejumlah rambut-rambut kecil. Semua rambut tertanam pada lapisan massa gelatinosa di atasnya, dan pada saat istirahat menghasilkan impuls saraf pada kecepatan mantap disepanjang rambut sarafnya. Bila gerakan menyebabkan rambut kecil menekuk ke arah rambut besar maka kecepatan pelepasan impuls saraf meningkat. Bila gerakan menyebabkan rambut kecil menekuk menjauhi rambut besar maka kecepatan impuls saraf menurun. Karena sel-sel rambut mengarah pada arah yang berbeda pada bagian-bagian yang berbeda dari epithelium sensori, maka impuls saraf member otak informasi yang akurat tentang arah dan jumlah perubahan tempat korpus gelatinosa. Perubahan dari bentuk dasar ini terjadi pada koklea (yang mendeteksi vibrasi bunyi), di dalam utrikulus dan sakulus (yang mendeteksi posisi), dan di dalam kanalis semisirkularis (yang mendeteksi rotasi).

Kanalis semisirkularis berkenaan dengan rotasi dan berisi duktus semisirkularis yang pada masing-masing bagian ini berujung pada ampula. Vestibula berkenaan dengan posisi dan berisi utrikulus dan sakulus. Koklea berkenaan dengan pendengaran dan berisi duktus koklear (Cambridge, 1999).

4. Mekanisme Mendengar

Kita mendengarkan suara melalui dua dasar jalur psikologi. Jalur tradisional dimana suara melalui hantaran udara, gelombang suara masuk melalui external ear dan ear canal yang kemudian menyebabkan getaran pada membrane timpani. Getaran yang terjadi pada membrane timpani di hantarkan menuju ke bagian telinga dalam melalui tiga tiang kecil yang terdapat pada telinga tengah. Getaran tersebut menggerakkan cairan yang ada pada telinga bagian dalam. Pergerakan cairan pada telinga dalam menghasilkan perubahan-perubahan di sel sensori, yang kemudian akan menstimulasi impuls neural yang akan menghantarkan ke otak dan menghasilkan sebuah sensasi yang biasa kita sebut dengan mendengar.



Gambar 1. Mekanisme Mendengar

Dikutip dari Buku Gray's Anatomy

Jalur yang ke dua adalah jalur konduksi tulang. Jalur ini terjadi salah satunya ketika kita berbicara. Telinga bagian dalam is encased within the bines of skull, getaran terhantarkan melalui mandible dan rahang yang menyebabkan cairan di dalam telinga dalam kita bergerak. Getaran yang

dihantarkan oleh tulang yang ada di kepala bersifat langsung ke telinga dalam sehingga lebih efektif daripada suara yang kita dapatkan melalui jalur tradisional (telinga luar-telinga tengah-telinga dalam) (Northern *et al*, 2002).

B. Gangguan Pendengaran pada Bayi dan Anak

1. Definisi Gangguan Pendengaran

Gangguan pendengaran adalah gangguan sensoris yang terjadi pada telinga yang ditandai dengan penurunan kualitas dan kuantitas suara yang diterima oleh pemilik telinga (Ali, 2006). Gangguan pendengaran dapat terjadi akibat lesi di dalam kanalis auditorius eksterna, telinga tengah, telinga dalam atau lintasan saraf auditorius yang sentral. Lesi di dalam kanalis auditorius eksterna atau telinga tengah akan menyebabkan gangguan pendengaran konduktif, sedangkan lesi pada telinga dalam atau nervus kranialis kedelapan akan menimbulkan gangguan pendengaran sensorineural (Isselbacher *et al*, 1999).

Gangguan pendengaran konduktif dapat terjadi akibat obstruksi kanalis auditorius eksterna oleh serumen, debris serta benda asing, pembengkakan pada dinding kanalis tersebut dan stenosis serta neoplasma pada kanalis auditorius eksterna. Perforasi membrane timpani seperti yang terjadi pada otitis media kronik, disrupsi rangkaian osikuler seperti yang terjadi ada nekrosis prosesus longus inkus akibat trauma atau infeksi, fiksasi osikulus seperti yang terjadi pada otosklerosis, dan adanya cairan, jaringan parut atau neoplasma dalam telinga tengah, jua mengakibatkan gangguan pendengaran konduktif. Gangguan pendengaran sensorik terutama disebabkan

oleh kerusakan sel rambut pada organ corti yang terjadi akibat suara yang sangat keras, infeksi virus, obat ototoksik, fraktur os temporalis, meningitis, otosklerosis kokhlea, penyakit meniere, dan penuaan. Gangguan pendengaran yang terletak pada neuron terutama disebabkan oleh tumor angulus serebeli seperti neuroma akustikus tetapi keadaan ini juga dapat terjadi akibat kelainan neoplastik, vaskuler, demielinisasi, infeksi atau degenaratif atau akibat trauma pada lintasan saraf auditorius yang sentral (Isselbacher *et al*, 1999).

2. Gejala Gangguan Pendengaran pada Bayi dan Anak

Gejala gangguan pendengaran pada bayi sulit diketahui mengingat ketulian tidak terlihat. Biasanya keluhan orangtua adalah bayi tidak memberi respons terhadap bunyi. Umumnya orangtua melaporkan sebagai terlambat bicara (*delayed speech*), tidak memberi respons saat dipanggil atau ada suara/bunyi. Dapat pula sebagai keluhan perkembangan kosakata yang tidak sesuai dengan usia anak, berbicara tidak jelas, atau meminta sesuatu dengan isyarat. Gangguan pendengaran dibedakan menjadi dua, yaitu tuli sebagian (*hearing impaired*) dan tuli total (*deaf*). Tuli sebagian (*hearing impaired*) yaitu penurunan fungsi pendengaran tetapi masih bisa berkomunikasi dengan atau tanpa alat bantu dengar. Tuli total (*deaf*) adalah gangguan fungsi pendengaran yang sedemikian terganggu sehingga tidak dapat berkomunikasi sekalipun mendapat pengerasan bunyi (HTA, 2010).

3. Perkembangan Sistem Pendengaran pada Bayi dan Anak

Pada usia gestasi 9 minggu, mulai terbentuk ketiga lapisan pada gendang telinga, dan pada minggu ke-20 sudah terjadi pematangan koklea

dengan fungsi menyamai dewasa dan dapat memberi respons terhadap suara. Pada saat yang sama, bentuk daun telinga sudah menyerupai daun telinga orang dewasa walaupun masih terus berkembang sampai usia 9 tahun. Pada usia gestasi 30 minggu terjadi pneumatisasi dari timpanum, demikian juga dengan liang telinga luar yang terus berkembang sampai usia 7 tahun. Perkembangan auditorik berhubungan erat dengan perkembangan otak. Neuron dibagian korteks mengalami pematangan dalam waktu 3 tahun pertama kehidupan dan masa 12 bulan pertama kehidupan terjadi perkembangan otak yang sangat cepat. Berdasarkan hal tersebut, maka upaya melakukan deteksi dini gangguan pendengaran sampai habilitasi dapat dimulai pada saat perkembangan otak masih berlangsung (HTA, 2010).

4. Perkembangan Sistem Pendengaran Berdasarkan Umur Bayi

Tabel 1. Perkembangan Sistem Pendengaran Berdasarkan Umur Bayi

(Wong, 2003)

Umur (bulan)	Perkembangan
Lahir	Berespon terhadap bunyi keras dengan refleks jejak
	Berespon terhadap suara manusia yang lebih siap dari pada bunyi lain
	Menjadi tenang dengan bunyi bernada rendah, seperti ninabobok, metronom, atau denyut jantung
2-3	Memalingkan kepala ke samping bila bunyi dibuat setinggi telinga
3-4	Melokalisasi bunyi dengan memalingkan kepala ke

	samping dan melihat kearah yang sama
4-6	Dapat melokalisasi bunyi yang dibuat dibawah telinga, yang diikuti dengan melokalisasi bunyi yang dibuat di atas telinga, akan memalingkan kepala ke samping dan kemudian melihat ke atas atau kebawah Mulai membuat bunyi tiruan
6-8	Melokalisasi bunyi dengan memalingkan kepala dalam arah melengkung Berespon pada nama sendiri
8-10	Melokalisasi bunyi dengan memalingkan kepala secara diagonal dan langsung kearah bunyi
10-12	Mengetahui beberapa kata dan artinya, seperti tidak dan nama anggota keluarga
	Belajar untuk mengendalikan dan menyesuaikan respon sendiri pada bunyi, seperti mendengar bunyi untuk terjadi lagi
18	Mulai mendiskriminasikan antara bunyi yang sangat berbeda, seperti mendengarkan bunyi bel pintu dan kereta
24	Menyaring keterampilan diskriminasif kasar
36	Mulai membedakan perbedaan yang lebih halus dalam bunyi bicara, seperti antara e dan er
48	Mulai membedakan bunyi serupa seperti f dan th atau antara f dan s

	Mendengarkan menjadi lebih halus
	Mampu untuk diuji dengan audiometer

5. Etiologi Gangguan Pendengaran pada Bayi

Gangguan pendengaran pada bayi dan anak dapat dibedakan berdasarkan saat terjadinya yaitu masa prenatal, masa perinatal, dan masa postnatal (HTA, 2010).

Pada masa prenatal dibagi menjadi genetik dan nongenetik seperti gangguan/kelainan masa kehamilan, kelainan struktur anatomi (atresia liang telinga, aplasia koklea), dan kekurangan zat gizi (misal : defisiensi Iodium). Pada masa perinatal bisa disebabkan karena prematur , berat badan lahir rendah (< 2500 gram), hiperbilirubinemia, dan asfiksia. Pada masa postnatal bisa disebabkan karena adanya infeksi bakteri atau virus (rubela, campak, parotitis, infeksi otak), perdarahan telinga tengah, trauma tulang temporal yang mengakibatkan tuli saraf atau tuli konduktif. Yang paling penting adalah trimester I kehamilan, misalnya akibat infeksi bakteri atau virus (TORCHS). Disamping itu, beberapa jenis obat ototoksik dan teratogenik berpotensi menyebabkan gangguan pendengaran (HTA, 2010).

6. Faktor Penyebab Kehilangan Pendengaran

Ada beberapa faktor yang dapat memicu kehilangan pendengaran pada bayi. Faktor-faktor risiko yang perlu dipertimbangkan telah ditetapkan oleh *American Joint Committée on Infant Hearing* pada tahun 2000.

Pada usia 0 – 28 hari : 1) Menjalani perawatan di NICU selama \geq 48 jam; 2) Keadaan yang berhubungan dengan sindroma tertentu yang mempunyai hubungan dengan tuli sensorineural atau tuli konduktif, misalnya sindroma Rubela; 3) Riwayat keluarga dengan gangguan pendengaran sensorineural yang menetap sejak masa anak-anak; 4) Kelainan kraniofasial termasuk kelainan morfologi *pinna* (daun telinga) atau liang telinga; 5) Infeksi intra uterin, seperti TORCHS (toksoplasma, rubella, sitomegalovirus, herpes dan sifilis).

Pada usia 29 hari – 2 tahun : 1) Kecurigaan orangtua/pengasuh terhadap gangguan pendengaran, keterlambatan bicara, afasia atau keterlambatan perkembangan lain; 2) Riwayat keluarga dengan gangguan pendengaran yang menetap masa anak-anak; 3) Keadaan yang berhubungan dengan sindroma tertentu yang diketahui mempunyai hubungan dengan tuli sensorineural, tuli konduktif atau gangguan fungsi tuba Eustachius; 4) Infeksi postnatal yang menyebabkan gangguan pendengaran sensorineural, termasuk meningitis bakterialis; 5) Infeksi intra uterin seperti TORCHS (toksoplasma, rubella, sitomegalovirus, herpes, sifilis); 6) Sindroma tertentu yang berhubungan dengan gangguan pendengaran yang progresif seperti sindroma Usher, neurofibromatosis dan lain-lain; 7) Adanya kelainan neurodegeneratif seperti sindroma Hunter dan kelainan neuropati sensomotorik (*Friederich's ataxia, sindroma Charcot - Marie Tooth*); 8) Trauma kapitis; 9) Otitis media yang berulang atau menetap disertai efusi telinga tengah minimal 3 bulan; 10) Adanya faktor risiko tertentu pada masa neonatus, terutama

hiperbilirubinemia yang memerlukan transfusi tukar, hipertensi pulmonal yang membutuhkan ventilator serta kondisi lainnya yang membutuhkan ECMO (*extra corporeal membrana oxygenation*) (HTA, 2010).

7. Skrining Gangguan Pendengaran pada Bayi Baru Lahir

Skrining pendengaran dilakukan dengan maksud membedakan populasi bayi menjadi kelompok yang *tidak mempunyai masalah gangguan pendengaran (Pass/lulus)* dengan kelompok bayi yang *mungkin mengalami gangguan pendengaran (Refer/tidak lulus)*. Skrining pendengaran bukan diagnosis pasti karena selain kelompok *Pass/lulus* dan kelompok *Refer/tidak lulus* masih ada 2 kelompok lain, yaitu kelompok positif palsu (hasil *refer* namun sebenarnya pendengaran normal) dan negatif palsu (hasil *pass* tetapi sebenarnya ada gangguan pendengaran). Hasil skrining pendengaran harus diterangkan dengan jelas kepada pihak orangtua untuk mencegah kecemasan yang tidak perlu. Hasil skrining pendengaran yang telah dilakukan oleh suatu unit/kelompok masyarakat atau fasilitas kesehatan (RS, puskesmas, praktik dokter, klinik, balai kesehatan ibu dan anak/BKIA) harus dirujuk ke fasilitas kesehatan yang memiliki sarana pemeriksaan pendengaran yang lengkap dan mampu melaksanakan rehabilitasi pendengaran dan wicara.

Skrining pendengaran bertujuan untuk menemukan gangguan pendengaran sedini mungkin pada bayi baru lahir agar dapat segera dilakukan rehabilitasi pendengaran yang optimal sehingga dampak negatif cacat pendengaran dapat dibatasi.

Berdasarkan fasilitas yang tersedia, skrining gangguan pendengaran dapat dikelompokkan menjadi skrining gangguan pendengaran di rumah sakit (*hospital based hearing screening*), skrining gangguan pendengaran pada komunitas (*community based hearing screening*). Skrining gangguan pendengaran di rumah sakit (*hospital based hearing screening*) dikelompokkan menjadi *Universal Newborn Hearing Screening (UNHS)*, *Targeted Newborn Hearing Screening*.

Universal Newborn Hearing Screening (UNHS) Dilakukan pada semua bayi baru lahir (dengan atau tanpa faktor risiko terhadap gangguan pendengaran). Skrining awal dilakukan dengan pemeriksaan *Otoacoustic Emission (OAE)* sebelum bayi keluar dari rumah sakit (usia 2 hari). Bila bayi lahir pada fasilitas kesehatan yang tidak memiliki sarana OAE, paling lambat pada usia 1 bulan telah melakukan pemeriksaan OAE di tempat lain. Bayi dengan hasil skrining *Pass* (lulus) maupun *Refer* (tidak lulus) harus menjalani pemeriksaan BERA (atau BERA otomatis) pada usia 1 – 3 bulan. Pada usia 3 bulan, diagnosis harus sudah dipastikan berdasarkan hasil pemeriksaan: OAE, BERA, timpanometri (menilai kondisi telinga tengah). Untuk bayi yang telah dipastikan mengalami gangguan pendengaran sensorineural, perlu dilakukan pemeriksaan ASSR (*Auditory Steady State Response*) atau BERA dengan stimulus *tone burst*, agar diperoleh informasi ambang dengar pada masing-masing frekuensi; hal ini akan membantu proses pengukuran alat bantu dengar yang optimal. Khusus untuk bayi yang tidak memiliki liang telinga (atresia) diperlukan pemeriksaan tambahan berupa BERA hantaran tulang

(*bone conduction*). Berdasarkan tahapan waktu tersebut di atas, habilitasi pendengaran sudah harus dimulai pada usia 6 bulan.

Kriteria UNHS yaitu, 1) Mudah dikerjakan serta memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi sehingga kejadian *refer* minimal; 2) Tersedia intervensi untuk habilitasi gangguan pendengaran; 3) Skrining, deteksi dan intervensi yang dilakukan secara dini akan menghasilkan *outcome* yang baik; 4) *Cost-effective*; 5) Kriteria keberhasilan cakupan (*coverage*) 95 %, nilai *refferal* : < 4 %.

Targeted Newborn Hearing Screening merupakan skrining pendengaran yang dilakukan hanya pada bayi yang mempunyai faktor risiko terhadap gangguan pendengaran (Gambar 10). Kelemahan metode ini adalah sekitar 50 % bayi yang lahir tuli tidak mempunyai faktor risiko. Model ini biasanya dilakukan di NICU (*Neonatal ICU*) atau ruangan Perinatologi. (HTA, 2010).

C. Hiperbilirubinemia

1. Definisi Hiperbilirubinemia

Hiperbilirubinemia adalah ikterus dengan konsentrasi bilirubin serum yang menjurus ke arah terjadinya kern ikterus atau ensefalopati bilirubin bila kadar bilirubin tidak dikendalikan (Mansjoer, 2009). Hiperbilirubinemia juga merupakan akumulasi berlebihan dari bilirubin didalam darah dan ditandai dengan jaundis atau ikterus, suatu pewarnaan kuning pada kulit, sklera, dan kuku (Wong, 2008).

Pada keadaan normal orang dewasa level bilirubin serum berada pada angka <1 mg/dl. Pada orang dewasa jaundis akan muncul ketika level bilirubin serum pada angka >2 mg/dl, dan pada bayi baru lahir jaundis akan terlihat ketika level bilirubin serum pada angka >7 mg/dl (Cloherty *et al*, 2012).

2. Patofisiologi Hiperbilirubinemia

Bilirubin merupakan salah satu hasil pemecahan hemoglobin yang disebabkan oleh kerusakan sel darah merah. Ketika sel darah merah dihancurkan, hasil pemecahannya terlepas ke sirkulasi, tempat hemoglobin terpecah menjadi dua fraksi; heme dan globin. Bagian globin (protein) digunakan lagi oleh tubuh dan bagian heme diubah menjadi bilirubin tidak terkonjugasi, suatu zat tidak larut yang terikat pada albumin.

Di hati bilirubin dilepas dari molekul albumin dan dengan adanya enzim glukuronil transferase, dikonjugasikan dengan asam glukoronat menghasilkan larutan dengan kelarutan tinggi, bilirubin glukoronat terkonjugasi, yang kemudian diekskresi dalam empedu. Di usus, kerja bakteri mereduksi bilirubin terkonjugasi menjadi urobilinogen, pigmen yang member warna khas pada tinja. Sebagian besar bilirubin tereduksi diekskresikan ke feses; sebagian kecil dieliminasi ke urine.

Normalnya tubuh mampu mempertahankan keseimbangan antara destruksi sel darah merah dan penggunaan atau ekspresi produk sisa. Tetapi, bila keterbatasan perkembangan atau proses patologis memengaruhi

keseimbangan ini, bilirubin akan terakumulasi dalam jaringan yang akan mengakibatkan jaundis (Wong, 2008).

3. Faktor Penyebab Hiperbilirubinemia pada Bayi Baru Lahir

Ada beberapa faktor penyebab bayi terkena hiperbilirubinemia, antara lain : 1) faktor fisiologis(perkembangan-prematuritas); 2) berhubungan dengan pemberian ASI; 3) produksi bilirubin berlebihan(misal penyakit hemolitik, defek biokimia, memar); 4) gangguan kapasitas hati untuk menyekresi bilirubin terkonjugasi(misal defisiensi enzim, obstriksi duktus empedu); 5) kombinasi kelebihan produksi dan kurang sekresi(misal sepsis); 6) beberapa keadaan penyakit(misal hipotiroidisme, galaktosemia, bayi dari ibu diabetes); 7) predisposisi genetik terhadap peningkatan produksi(penduduk amerika asli, asia) (Wong, 2008).

4. Pemeriksaan Fisik Hiperbilirubinemia

Hiperbilirubin pada bayi dan anak-anak sebaiknya diperiksa dengan pemeriksaan berikut ini : 1) prematuritas(usia kehamilan penting untuk memprediksi faktor risiko terjadinya hiperbilirubinemia); 2) *small-for-gestational-age(SGA)*(berhubungan dengan *polycythemia* dan infeksi *in utero*); 3) mikrocephali(berhubungan dengan infeksi *in utero*); 4) darah ekstrasvaskuler(berhubungan dengan cefalohematom); 5) *pallor*(berhubungan dengan anemia hemolitik); 6) *petechiae*(berhubungan dengan infeksi kongenital, sepsis, eritroblastosis); 7) hepatosplenomegali(berhubungan dengan anemia hemolitik, infeksi kongenital, penyakit hati); 8) omphalitis; 9) khorioretinitis(berhubungan dengan infeksi kongenital) (Cloherty *et al*, 2012).

5. Evaluasi Diagnostik Hiperbilirubinemia

Derajat jaundis ditentukan oleh pengukuran bilirubin serum. Harga normal bilirubin tak terkonjugasi berada di kisaran 0,2-1,4 mg/dl. Pada bayi yang baru lahir, nilai kadarnya harus >5 mg/dl sebelum jaundis(ikterus) terlihat. Akan tetapi, perlu dicatat bahwa evaluasi jaundis tidak berdasarkan hanya pada kadar bilirubin serum, namun juga saat munculnya jaundis klinis, usia gestasi saat lahir, usia dalam hari sejak lahir, riwayat keluarga termasuk faktor Rh maternal, bukti hemolisis, metode pemberian makan, status fisiologis bayi, dan progresi kadar bilirubin serum serial.

Selain hal tersebut, ada faktor lain yang juga sebaiknya dievaluasi yaitu : 1) kemunculan jaundis dalam 24 jam setelah kelahiran; 2) menetapnya jaundis setelah 1 atau 2 minggu; 3) kadar bilirubin serum total >12 sampai 13 mg/dl; 4) peningkatan bilirubin serum >5 mg/dl/hari; 5) bilirubin direk $>1,5$ sampai 2 mg/dl (Wong, 2008).

6. Komplikasi

Bilirubin tidak terkonjugasi sangat toksik bagi neuron; maka bayi dengan jaundis berat berisiko mengalami ensefalopati bilirubin (kernikterus), suatu sindrom kerusakan otak berat akibat disposisi bilirubin tidak terkonjugasi di sel otak. Kerusakan terjadi bila konsentrasi serum mencapai kadar toksik, tanpa memperhitungkan penyebabnya. Terdapat bukti bahwa ada sebuah fraksi bilirubin tak terkonjugasi melintasi sawar darah otak pada bilirubinemia fisiologis. Bila terjadi kondisi patologis tersebut akibat tingginya kadar bilirubin, akan terdapat peningkatan permeabilitas sawar

darah otak terhadap bilirubin tidak terkonjugasi yang mengakibatkan kerusakan ireversibel. Kadar bilirubin serum yang tepat yang dapat menyebabkan kerusakan belum diketahui (Wong, 2008)

7. Hubungan Hiperbilirubinemia dengan Gangguan Fungsi Pendengaran

Kekhawatiran utama akibat hiperbilirubinemia yang berlebihan adalah potensi efek neurotoksiknya, walaupun dapat juga terjadi jejas pada sel-sel lainnya. Hal ini masih merupakan masalah yang signifikan meskipun telah ada kemajuan-kemajuan dalam perawatan neonatus ikterik (hiperbilirubinemia).

Kepustakaan lain menjelaskan bahwa hiperbilirubinemia berat dan tidak ditangani pada masa neonatal akan menyebabkan kadar bilirubin yang tinggi dan bersifat toksik pada perkembangan bayi. Pada bayi aterm, gejala hiperbilirubinemia adalah anak lemah dan malas minum yang akan berlanjut menjadi *choreoathetoid cerebral palsy*, retardasi mental, tuli sensorineural dan *gaze paresis*.

Terdapat bukti-bukti bahwa peningkatan kadar bilirubin yang moderat sekalipun tetap akan membuat bayi lebih memiliki risiko memiliki kelainan-kelainan kognitif, persepsi, motorik dan auditorik. Penelitian-penelitian prospektif terkontrol telah mengungkapkan adanya gangguan neurologis dan kognitif pada anak-anak yang mengalami peningkatan kadar bilirubin tidak langsung pada masa bayinya. Penelitian-penelitian statistik yang luas pada bayi-bayi aterm sehat, seperti yang dilaporkan *the National Collaborative Perinatal Project*, telah mendeteksi adanya hubungan antara hiperbilirubinemia dalam

kadar 'rendah' yang biasanya tidak diterapi dengan *sequele* neurologis dan motorik ringan. Penelitian-penelitian klinis dan patologis yang lebih baru lagi telah membuktikan bahwa kadar bilirubin yang dahulu dianggap aman ternyata membahayakan. Hiperbilirubinemia derajat sedang pada neonatus aterm yang sehat mungkin tidak aman untuk otaknya.

Bilirubin masuk ke otak bila ia tidak terikat dengan albumin atau tidak terkonjugasi atau 'bebas' (Bf) atau bila ada kerusakan pada sawar darah otak. Bilirubin dibentuk dari hemoglobin, sekitar 75%-nya dari hemolisis dan 25% dari eritropoiesis yang tidak efektif. Hemoglobin pertama-tama diubah menjadi biliverdin melalui sebuah reaksi yang tergantung pada adenosin trifosfatase yang dikatalisis oleh heme oksigenase, menghasilkan sebuah molekul karbon dioksida untuk setiap molekul biliverdin dan pada akhirnya akan terbentuk bilirubin.

Bilirubin non-toksik dikatalisis oleh biliverdin reduktase menjadi bilirubin tidak terkonjugasi, sebuah antioksidan alami pada kadar rendah, namun menjadi neurotoksik pada kadar tinggi. Bilirubin tidak terkonjugasi bersifat nonpolar, tidak larut dalam air dan terikat pada albumin serum, maka hanya ada sedikit bilirubin tidak terkonjugasi dalam bentuk tidak terikat atau bilirubin tidak terkonjugasi 'bebas' (Bf), namun justru Bf inilah yang bebas masuk dalam otak, cairan serebrospinal, dan bertanggungjawab pada neurotoksisitasnya. Bf mudah melewati sawar darah otak, namun bilirubin yang terikat pada albumin tidak dapat memasuki otak kecuali bila ada gangguan sawar darah otak, kemudian akan dihasilkan pewarnaan kuning

yang luas. Pada kondisi toksik, bilirubin tidak terkonjugasi yang tidak terikat atau *Bf-lah* (bilirubin indirek) yang ada dalam otak, bukan bilirubin yang terikat pada albumin.

Bilirubin tak terkonjugasi diambil oleh sel-sel hepar, dikonjugasi dengan glukoronida oleh UDPGT (*UDP-glucoronosyltransferase*) menjadi bilirubin terkonjugasi yang nontoksik, larut dalam air dan diekskresikan dalam empedu. Meskipun bilirubin terkonjugasi tidak neurotoksik, tetapi terikat pada albumin dan berkompetisi dengan bilirubin tak terkonjugasi untuk lokasi ikatan dengan albumin. Bilirubin terkonjugasi dieliminasi dalam feses namun juga dipecah dalam usus oleh bakteri menjadi bilirubin tak terkonjugasi, yang kemudian diserap kembali dalam aliran darah, inilah yang kita sebut sebagai sirkulasi enterohepatik. Bilirubin mempengaruhi fungsi mitokondria dengan menghambat kerja enzim-enzim mitokondrial, mengganggu sintesis DNA, menginduksi pemecahan DNA, menghambat sintesis protein, memecah fosforilasi oksidatif dan menghambat *uptake tyrosine* (suatu '*marker*' untuk transmisi sinaptik). Bilirubin memiliki afinitas terhadap fosfolipid membentuk presipitat yang melekat pada membran sel otak. Mekanisme toksisitas bilirubin telah disimpulkan dari penelitian-penelitian dengan menggunakan konsentrasi bilirubin yang relevan secara patofisiologis, yaitu kadar bilirubin tidak terkonjugasi yang diperkirakan akan dijumpai pada sistem saraf pusat bayi-bayi dengan hiperbilirubinemia.

Beberapa penelitian yang telah dilaporkan membuktikan bahwa model toksisitas neuronal selektif terjadi menyerupai kejadian iskemia otak.

Homeostasis ion calcium (Ca^+) adalah mekanisme dasar utama yang menyebabkan kematian sel neuron dan peningkatan eksitabilitas neuron. Banyak neuron menggunakan protein-protein sebagai *buffer* ion kalsium untuk mempertahankan kadar kalsium intrasel yang rendah. Percobaan-percobaan terhadap tikus-tikus *Gunn* ikterik, menunjukkan keterlambatan aktivitas ion kalsium dan '*Calmodulin dependent protein kinase II*' (*CaM kinase II*), suatu bahan yang dibutuhkan oleh protein kinase sel dalam proses fosforilasi. Secara *invitro* didapatkan bahwa bilirubin menghambat aktivitas *CaM kinase II*, yang dianggap berhubungan dengan berbagai fungsineuron penting, seperti: pelepasan neurotransmitter, perubahan konduktansi ion yang diatur oleh kalsium serta dinamika neuroskeletal.

Dalam otak kerentanan terhadap efek neurotoksik bilirubin bervariasi menurut tipe sel, kematangan otak dan metabolisme otak. Kondisi-kondisi yang mempengaruhi sawar darah otak seperti: infeksi/sepsis, asidosis, hipoksia, hipoglikemia, trauma kepala dan prematuritas dapat mempengaruhi masuknya bilirubin kedalam otak.

Bilirubin tak terkonjugasi yang masuk dalam otak terutama dalam bentuk bebas atau bilirubin anion, berikatan dengan fosfolipid dan gangliosida pada permukaan membran plasma neuron. Ikatan antara bilirubin anion-fosfolipid kompleks merupakan ikatan yang tidak stabil. Bilirubin anion mengambil ion hidrogen dan membentuk asam bilirubin yang menempel kuat pada membran. Asam bilirubin tersebut akan menyebabkan kerusakan pada membran plasma sehingga dapat menyebabkan bilirubin

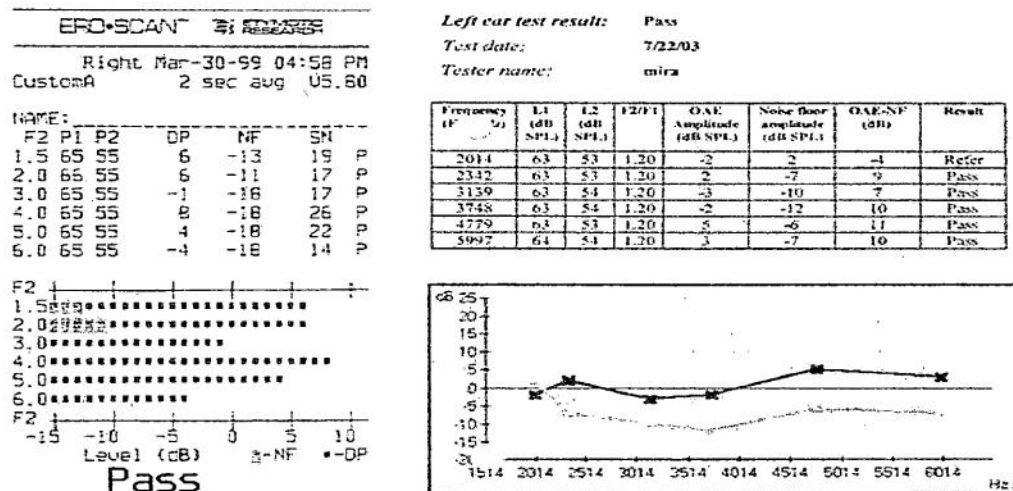
anion masuk kedalam sel neuron. Bilirubin anion yang masuk kedalam sel akan berikatan dengan fosfolipid pada membran organel subseluler seperti mitokondria, retikulum endoplasma dan nukleus. Ikatan ini akan menyebabkan terbentuknya asam bilirubin dan kerusakan membran tingkat subseluler. Kerusakan tersebut memberikan dampak terhadap multisistem enzim dan menyebabkan kerusakan sel neuron di seluruh tubuh (Saricci *et al*, 2004).

D. OAE (Otoacoustic Emission)

Tes OAE merupakan tes skrinning pendengaran yang mudah dilakukan, merupakan tindakan *non invasive* tinggal memasukkan "*probe*" di liang telinga.

Alat OAE akan memberikan stimulus suara masuk ke liang telinga dan yang dinilai adalah ECHO yang muncul dari koklea. Tes OAE hanya memberikan informasi bahwa kondisi sebagian rumah siput normal, tapi tidak bisa memberikan informasi mengenai ambang dengar (*Joint Committee on Infant Hearing*, 2007).

Hasil pemeriksaan mudah dibaca karena dinyatakan dengan kriteria *Pass* (lulus) atau *Refer* (tidak lulus). Hasil *Pass* menunjukkan keadaan koklea baik; sedangkan hasil *Refer* artinya adanya gangguan koklea sehingga dibutuhkan pemeriksaan lanjutan berupa AABR atau BERA pada usia 3 bulan.



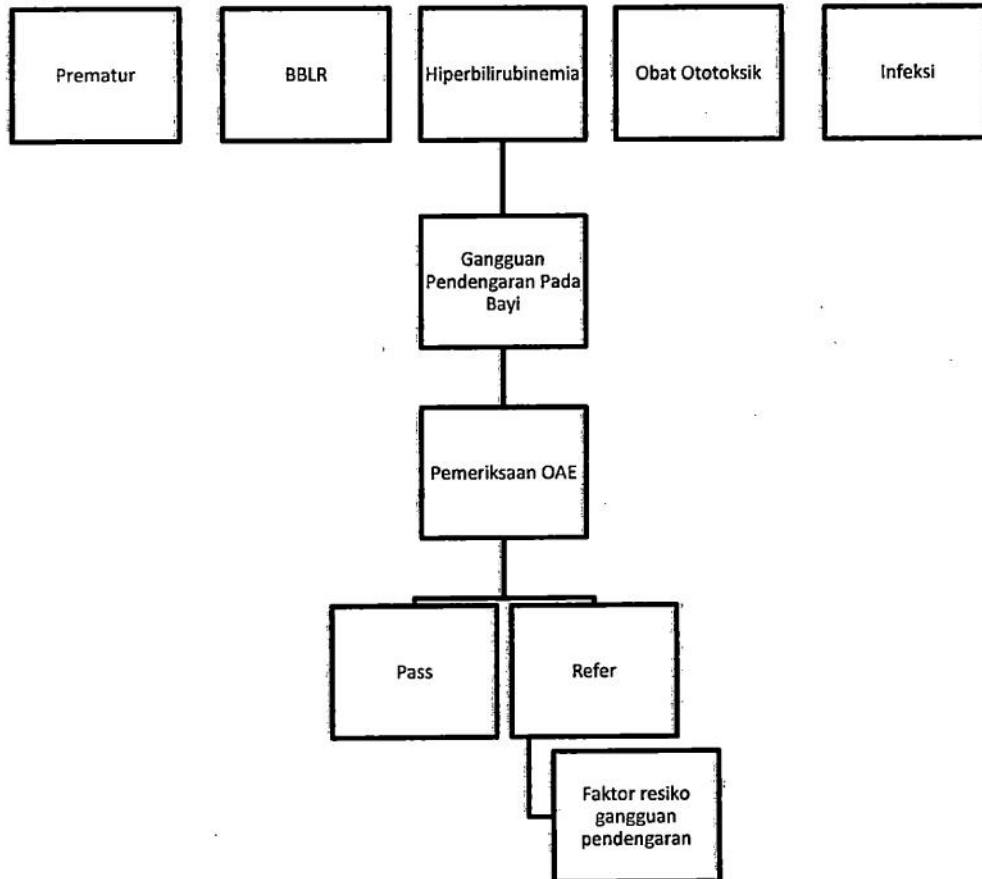
Gambar 2. OAE Skrining 6 Frekuensi (kiri), OAE Diagnostik (kanan)

Dikutip dari Buku Health Technology Assessment

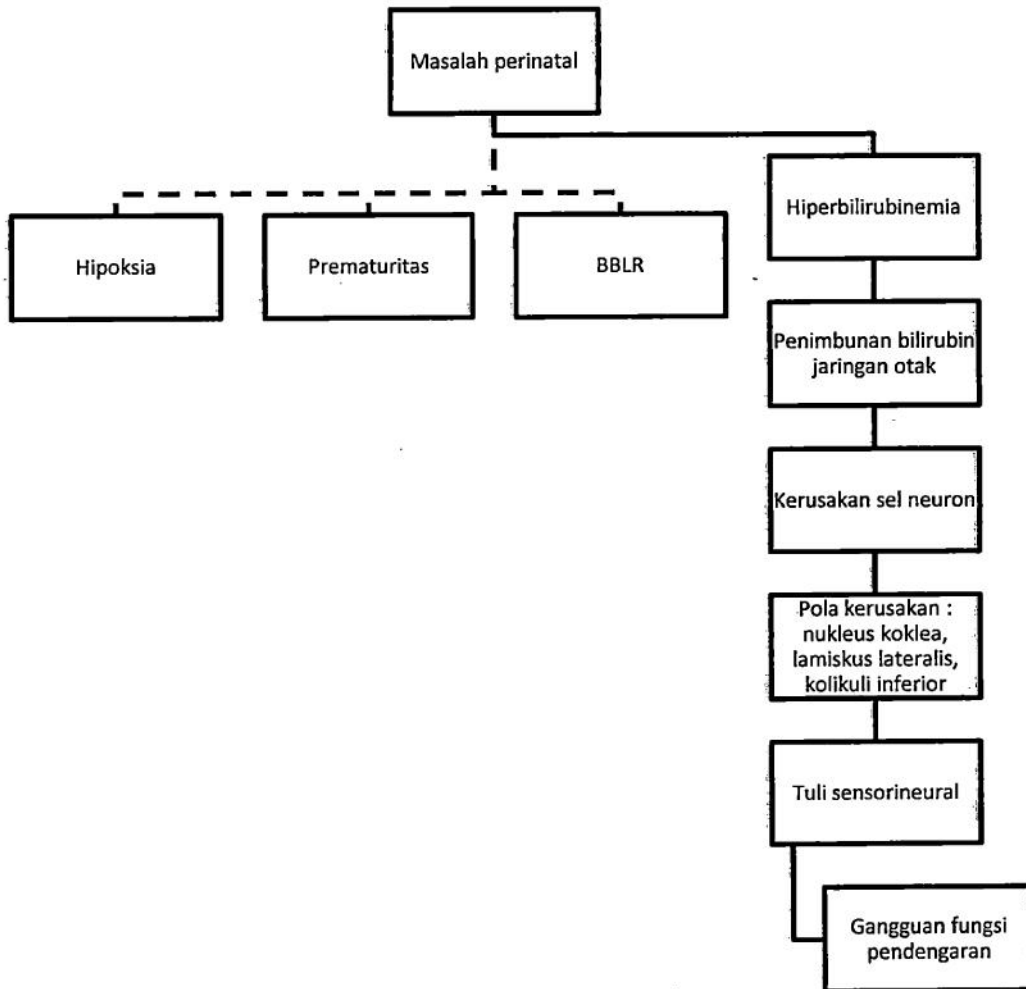
Cara pembacaan OAE sendiri adalah dengan membaca pada kolom DP. Jika terdapat minimal 2 atau 3 dari 4 frekuensi mencapai nilai DP +6dB maka tes pada pasien tersebut bisa dikatakan normal dan hasil akan keluar "PASS" (Otodynamics, 2014).

Fungsi dari OAE adalah menilai integritas telinga luar dan tengah serta sel rambut luar (*outer hair cells*) koklea. OAE bukan pemeriksaan pendengaran karena hanya memberi informasi tentang sehat tidaknya koklea. Pemeriksaan ini mudah, praktis, otomatis, noninvasif, tidak membutuhkan ruangan kedap suara maupun obat sedatif.

Hasil OAE dipengaruhi oleh gangguan (sumbatan) liang telinga dan kelainan pada telinga tengah (misalnya cairan). Untuk skrining pendengaran, digunakan OAE skrining (*OAE screener*) yang memberikan informasi kondisi rumah siput koklea pada 4 - 6 frekuensi. Sedangkan untuk diagnostik digunakan OAE yang mampu memeriksa lebih banyak lagi frekuensi tinggi (HTA, 2010).

E. Kerangka Konsep

F. Kerangka Teori



G. Hipotesis

Hiperbilirubinemia merupakan faktor risiko gangguan fungsi pendengaran pada bayi baru lahir.