

**GANGGUAN PERKEMBANGAN NEUROLOGIS PADA
BAYI DENGAN RIWAYAT HIPERBILIRUBINEMIA
*NEURODEVELOPMENTAL DISORDER AMONG BABIES WITH
HISTORY OF HIPERBILIRUBINEMIA***



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak**

Baginda P Hutahaeen

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU KESEHATAN ANAK
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2007

LEMBAR PENGESAHAN

Tesis

**GANGGUAN PERKEMBANGAN NEUROLOGIS PADA BAYI DENGAN
RIWAYAT HIPERBILIRUBINEMIA**

*(NEURODEVELOPMENTAL DISORDER AMONG BABIES WITH HISTORY OF
HYPERBILIRUBINEMIA)*

Disusun oleh :

Baginda P Hutahaean

G4A002088

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 22 November 2007
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpA(K)

dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K)

NIP. 140 214 483

NIP.130 354 868

**Ketua Program Studi
Ilmu Kesehatan Anak**

**Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik**

dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpA(K)

Prof. dr. H. Soebowo, SpPA(K)

NIP. 140 214 483

NIP. 130 352 549

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri, dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lain. Sumber pengetahuan yang diperoleh dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Juli 2007

Penulis

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Baginda P Hutahaeen
Tempat / Tgl. Lahir : Jayapura, 30 Maret 1975
Agama : Kristen
Jenis Kelamin : Laki-laki
NIP : 140 360 842

B. Riwayat Pendidikan:

1. SD YPK I Jayapura : Lulus tahun 1987
2. SMP Negeri 3 Jayapura : Lulus tahun 1990
3. SMA Negeri 1 Jayapura : Lulus tahun 1993
4. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro : Lulus tahun 1999
5. PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak UNDIP : (2003 – sekarang)
6. Magister Ilmu Biomedik UNDIP : (2003 – sekarang)

C. Riwayat Pekerjaan :

1. Dokter PTT RSUD Wamena, Kab. Jayawijaya Papua : 2000 – 2001
2. Dokter PNS Depkes RI : 2001 - sekarang

D. Riwayat Keluarga

Ayah : Manuara Hutahaeen
Ibu : Sorta Hutapea

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa, karena hanya berkat rahmat dan pertolonganNya penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **“Gangguan Perkembangan Neurologis pada Bayi dengan Riwayat Hiperbilirubinemia”**. Tesis ini diajukan sebagai salah satu persyaratan untuk meraih derajat S-2 Pada Program Pendidikan Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik dan Gelar Spesialis Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Jumlah kasus Gangguan Perkembangan Neurologis (GPN) saat ini meningkat, dengan makin majunya perawatan dalam bidang Neonatologi. Salah satu penyebab GPN pada masa perinatal yang sering dijumpai adalah hiperbilirubinemia. Bilirubin merupakan masalah pada bayi karena bersifat neurotoksik. Bayi dengan keadaan ini mempunyai risiko mengalami kematian, atau jika dapat bertahan hidup akan mengalami GPN dikemudian hari. Penulis berharap agar tesis ini dapat memberikan sumbangsih pada upaya menurunkan dampak gangguan neurologis akibat hiperbilirubinemia pada bayi/ anak.

Pada kesempatan ini penulis ucapkan terima kasih kepada Rektor Universitas Diponegoro Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MSc, SpAnd ; mantan Rektor Universitas Diponegoro Prof. Ir. Eko Budihardjo, MSc ; Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dr. Soejoto, SpKK(K) ; mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dr. Anggoro DB. Sachro, SpA(K), DTM&H dan Prof. dr. Kabulrachman, SpKK(K) ; Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD, Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang dr. Budi Riyanto, MSc, SpPD(K) dan Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Prof. Dr. H. Soebowo, SpPA(K) atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kesehatan Anak (IKA) di Universitas Diponegoro.

Terima kasih dan penghargaan penulis sampaikan kepada dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpA(K) selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang sekaligus sebagai pembimbing utama penulisan tesis ini ; dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K) selaku mantan Ketua Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP. Dr. Kariadi Semarang sekaligus sebagai pembimbing kedua, atas segala dorongan, kesabaran dan bimbingan pada penulisan tesis ini. Kepada ketua Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP. Dr. Kariadi Semarang, dr. Budi Santoso, SpA(K) dan mantan Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang Dr. Hendriani Selina, SpA(K), MARS, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Terima kasih dan penghargaan penulis sampaikan kepada Prof. dr. M.Sidhartani, MSc, SpA(K) ; dr. HM. Sholeh Kosim, SpA(K) dan dr. Gatot Irawan, SpA yang telah memberikan waktu, tenaga dan pikiran dalam membimbing, memberi dukungan, referensi, arahan dan dorongan dalam penyusunan dan penulisan tesis ini.

Kepada segenap jajaran Direksi dan staf RSUP. Dr. Kariadi Semarang penulis ucapkan terimakasih atas segala dukungan dan berbagai bantuan fasilitas dari RSUP. Dr. Kariadi Semarang. Tak lupa pula penulis ucapkan terimakasih kepada laboratorium Patologi Klinik RSUP. Dr. Kariadi Semarang atas bantuannya dalam pemeriksaan laboratorium.

Kepada seluruh teman sejawat peserta PPDS-I, atas kerjasama, saling membantu dan memotivasi, penulis sampaikan terima kasih. Khususnya kepada rekan-rekan satu angkatan PPDS-1 Januari 2003 dr. Gondo, dr. Christianus, dr. Qodri, dr. Ninung, dr. Titut, dr. Diapari, dr. Ipung dan dr. Robert atas segala bantuan dan kerjasama yang baik. Kepada rekan-rekan perawat/ TU/ karyawan/ karyawan/ Bagian IKA penulis sampaikan terima kasih atas kerjasama dan bantuannya.

Kepada dr. Hardian penulis ucapkan terima kasih atas segala waktu, kesabaran dan bimbingannya dalam penulisan tesis ini. Untuk Viva terima kasih untuk segala keikhlasan, kesabaran, pengertian, dorongan semangat, dan doa tulusnya sehingga penelitian dan tesis ini dapat selesai. Kepada kedua orangtuaku, kakak-kakakku Emil, Taga, Rita dan adik-adikku tercinta Ramses dan Theresia, penulis ucapkan terima kasih atas bantuan moril, perhatian, dukungan, nasehat dan doa tulusnya.

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah mendukung dan membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian dan tesis ini. Semoga Tuhan Pencipta Semesta membalas segala kebaikan dan dukungannya. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran guna perbaikan tesis ini. Demikian kata pengantar dari penulis, mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan atau kekurangan. Kiranya Yang Maha Kuasa senantiasa menyertai kita. Amin.

Semarang, Juli 2007

DAFTAR ISI

HALAMAN

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Pernyataan	iii
Riwayat Hidup	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi.....	viii
Daftar Lampiran.....	xi
Daftar Tabel	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Singkatan.....	xiv
Abstrak	xvi
<i>Abstract</i>	xviii

BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Masalah Penelitian.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.5. Originalitas Penelitian.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Gangguan Perkembangan Neurologis.....	8
2.1.1. Definisi.....	8
2.1.2. Faktor-Faktor Penyebab	9
2.1.3. Penilaian Gangguan Perkembangan Neurologis.....	13
2.2. Hiperbilirubinemia.....	20

2.2.1. Definisi	20
2.2.2. Metabolisme Bilirubin	21
2.2.3. Etiologi.....	23
2.2.4. Pengaruh Hiperbilirubinemia thd Perkembangan Neurologis....	24
2.2.5. Toksisitas bilirubin pada otak.....	25
2.2.6. Manifestasi Klinis Hiperbilirubinemia	29
BAB 3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP & HIPOTESIS	32
3.1. Kerangka Teori.....	32
3.2. Kerangka Konsep.....	33
3.3. Hipotesis.....	33
BAB 4. METODE PENELITIAN	34
4.1. Ruang Lingkup Penelitian.....	34
4.2. Waktu dan Tempat Penelitian	34
4.3. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	34
4.4. Populasi dan Sampel Penelitian.....	35
4.5. Definisi Operasional.....	38
4.6. Cara Pengumpulan Data.....	41
4.7. Alur Kerja.....	42
4.8. Analisis Data	43
4.9. Etika Penelitian	44
BAB 5. HASIL PENELITIAN	45
5.1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	45
5.2. Perkembangan Neurologis Bayi.....	46
5.3. Kadar Bilirubin Plasma dan risiko GPN	47
5.4. Kadar Bilirubin Neonatal sebagai Prediktor terjadinya GPN Bayi	50
BAB 6. PEMBAHASAN	57
Keterbatasan Penelitian.....	67

BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN.....	68
7.1. Simpulan.....	68
7.2. Saran.....	68
DAFTAR PUSTAKA	70

DAFTAR LAMPIRAN	
1. <i>Ethical Clearance</i>	
2. Surat Persetujuan Penelitian	
3. Lembar Kuesioner Data Subyek	
4. Prosedur Pemeriksaan Bilirubin	
5. Skala BINS	
6. Hasil Analisis Data	

1. *Ethical Clearance*
2. Surat Persetujuan Penelitian
3. Lembar Kuesioner Data Subyek
4. Prosedur Pemeriksaan Bilirubin
5. Skala BINS
6. Hasil Analisis Data

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perkembangan refleks primitif.....	12
Tabel 2. Perkembangan bayi normal usia 1 tahun pertama.....	14
Tabel 3. Karakteristik subyek penelitian.....	43
Tabel 4. Kadar bilirubin neonatal.....	44
Tabel 5. Perbandingan kadar BTS & BIS berdasarkan ada tidaknya risiko GPN	45
Tabel 6. Perbandingan Kadar BTS & BIS berdasarkan waktu timbulnya GPN	47
Tabel 7. Besar AUC untuk kadar BTS & BIS.....	49
Tabel 8. Tabel silang kategori BIS neonatal berdasarkan <i>cut off point</i> 14,68 mg/dL terhadap GPN bayi.....	51
Tabel 9. Faktor-faktor risiko neonatal yang dapat berpengaruh terhadap risiko GPN bayi.....	52
Tabel 10. Rerata kadar BIS neonatal sesuai dengan riwayat asfiksia.....	53
Tabel 11. Rasio <i>Hazard</i> faktor-faktor risiko neonatal yang berpengaruh terhadap risiko GPN bayi.....	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Sintesis dan metabolisme bilirubin	20
Gambar 2. Perbandingan kadar BTS & BIS berdasarkan ada tidaknya risiko GPN..	46
Gambar 3. Perbandingan kadar BTS & BIS berdasarkan waktu timbulnya GPN....	48
Gambar 4. ROC BTS & BIS neonatal terhadap risiko GPN bayi.....	49
Gambar 5. ROC kadar BIS neonatal untuk memprediksi adanya risiko GPN bayi.	50

DAFTAR SINGKATAN

AAP	: the American Academy of Pediatrics
ATP	: Adenosin Tri Phospat
AUC	: Area Under the Curve
BAER	: Brainstem Auditory Evoked Response
BBB	: Blood Brain Barrier
BBLR	: Bayi Berat Lahir Rendah
Bf	: Bilirubin Indirek Serum Bebas
BIS	: Bilirubin Indirek Serum
BIND	: Bilirubin Induced Neurologic Disorders
BINS	: Bayley Infant Neurodevelopmental Screener
BNBAS	: Brazelton Neonatal Behavioral Assesment Scale
BSID	: Bayley's Scales of Infant Development
BTS	: Bilirubin Total Serum
Cam Kinase II	: Calmodulin dependent protein kinase II
CI	: Confident Interval
CMV	: Cytomegalovirus
CPP	: Collaborative Perinatal Project
DDST	: Denver Developmental Screening Test
EHI	: Ensefalopati Hipoksik-Iskemik
G6PD	: Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
GPN	: Gangguan Perkembangan Neurologis
IBS	: Indirect bilirubin of the blood serum
IKA	: Ilmu Kesehatan Anak
IMS	: Infant Motor Screening
IQ	: Intelligence Quotient
KMK	: Kecil untuk Masa Kehamilan
MRI	: Magnetic Resonance Imaging

NDD : Neurodevelopmental Disorders
PBRT : Perawatan Bayi Risiko Tinggi
ROC : Receiver Operating Curve
RS : Rumah Sakit
RSDK : RSUP Dr. Kariadi
SD : Standart Deviasi
SDO : Sawar Darah Otak
SMK : Sesuai dengan Masa Kehamilan
UDPGT : UDP-glucoronyl transferase

GANGGUAN PERKEMBANGAN NEUROLOGIS PADA BAYI DENGAN RIWAYAT HIPERBILIRUBINEMIA

Baginda Hutahaean, Alifiani Hikmah Putranti, Kamilah Budhi Rahardjani, Magdalena Sidhartani
Bagian Ilmu Kesehatan Anak
FK UNDIP/RSUP. Dr. Kariadi Semarang

ABSTRAK

Latar belakang : Salah satu penyebab gangguan perkembangan neurologis (GPN) bayi adalah hiperbilirubinemia, yang dapat menimbulkan kerusakan neuron permanen. Peran bilirubin indirek serum (BIS) penting karena dapat melewati sawar darah otak (SDO). Terbukanya SDO meningkatkan permeabilitas otak terhadap bilirubin. Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan terbukanya SDO, yang selanjutnya meningkatkan risiko GPN bayi.

Tujuan penelitian : Mengetahui hubungan antara kadar BIS neonatal dengan GPN bayi.

Metode : Desain longitudinal prospektif, subyek 48 neonatus dengan kadar BIS >10 mg/dL, yang dirawat di Bagian IKA FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi, Oktober 2004–Agustus 2005, dan *follow-up* pada usia 3, 6 dan 9 bulan dengan *Bayley Infant Neurodevelopmental Screener* (BINS). Analisis statistik dilakukan dengan uji korelasi *Spearman*, *Receiver Operating Curve*, dan uji multivariat *Cox-regression*.

Hasil Penelitian : Rerata kadar BIS pada kelompok risiko GPN bayi adalah 20,5 mg/dL (SD=6,06;p<0,001). Ditemui 19 (39,6%) subyek dengan risiko GPN bayi. Ada hubungan bermakna antara tingginya kadar BIS neonatal dengan waktu timbulnya risiko GPN bayi (R=-0,63;p<0,001). *Receiver Operating Curve* (ROC) menunjukkan kadar BIS neonatal dapat digunakan sebagai prediktor GPN bayi dengan *cut-off point* BIS 14,68 mg/dL. Ada hubungan bermakna antara kadar BIS neonatal dengan GPN bayi (χ^2 :18,657;p<0,001). Dari uji Multivariat *Cox-regression* : infeksi (*Hazard ratio/HR* 4.0;CI=0.9;18,1), kadar BIS >14,68 mg/dL (*HR* 2.5;CI=0.5;12,1) dan tidak mendapat fototerapi dengan atau tanpa tranfusi tukar (*HR* 2.1;CI=0.8;5,6) mempunyai risiko GPN bayi. Asidosis dan hipoglikemia bukan faktor risiko.

Simpulan : Ada hubungan bermakna antara tingginya kadar BIS neonatal dengan risiko GPN bayi. Kadar BIS dapat digunakan sebagai prediktor GPN. Infeksi, kadar BIS >14,68 mg/dL dan tidak mendapat fototerapi dengan atau tanpa tranfusi tukar merupakan faktor yang dapat meningkatkan risiko GPN bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia.

Kata kunci : *hiperbilirubinemia, gangguan perkembangan neurologis, sawar darah otak*

NEURODEVELOPMENTAL DISORDER AMONG BABIES WITH HISTORY OF HYPERBILIRUBINEMIA

Baginda Hutahaean, Alifiani Hikmah Putranti, Kamilah Budhi Rahardjani, Magdalena Sidhartani

Department of Child Health, Medical Faculty Diponegoro University/

Dr. Kariadi Hospital Semarang

ABSTRACT

Background : Hyperbilirubinemia, as one of the major cause of neurodevelopmental disorders (NDD) leads to permanent damage of the brain cell. Indirect bilirubin of the blood serum (IBS) is important since its capabilities to infiltrate blood brain barrier (BBB). BBB damage can increase brain permeability of bilirubin. There are many factors involving the damage process of this BBB, which subsequently increasing risk factors of neurodevelopmental disorders.

Objective : To define the correlation between the value of neonatal IBS and the risk of NDD.

Methods : A prospective longitudinal study was done among 48 neonates admitted to Dr. Kariadi Hospital with IBS level >10 mg/dL since October 2004-August 2005. Follow-up was done at the age of 3, 6, and 9 months with Bayley Infant Neurodevelopmental Screener (BINS) scoring system. Statistical analyses was performed using Spearman analysis, Receiver Operating Curve and Cox-regression analysis.

Results: Mean IBS level of subject with NDD risk was 20.5 mg/dL (SD=6.06;p<0.001), 19 (39.6%) subjects had NDD risk. There was significant correlation between IBS level and the onset of NDD (R=-0.63; p< 0.001). Receiver Operating Curve (ROC) showed IBS level could be used as outcome predictor for NDD among babies, with BIS cut-off point 14.68 mg/dL. There was significant

correlation between IBS and NDD ($X^2:18,657$; $p<0.001$). Multivariate Cox-regression analysis showed that factors which might have impacts on NDD were infection (Hazard ratio 4.0;CI=0.9;18.1), BIS level >14.68 mg/dL (Hazard ratio 2.5;CI=0.5;12.1) and no phototherapy with or without exchange transfusion (Hazard ratio 2.1;CI=0.8;5.6). Acidosis and hypoglycaemia were not risk factors for NDD.

Conclusion: There was a significant correlation between neonatal BIS level and the risk of NDD in babies. IBS level could be used as outcome predictor for NDD. Infection, IBS level >14.68 mg/dL and no phototherapy with or without exchange transfusion were factors that increase the risk for NDD among babies with history of hyperbilirubinemia.

Keywords : neurodevelopmental disorder, hyperbilirubinemia, blood brain barrier

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dalam era globalisasi diperlukan manusia Indonesia yang berkualitas untuk dapat bersaing dengan negara-negara lain. Proses pembentukan manusia berkualitas ini sebaiknya dimulai sejak dini. Adanya gangguan perkembangan neurologis (GPN) akan mengganggu dalam mencapai tujuan ini. Jumlah kasus GPN saat ini banyak dijumpai, dengan semakin majunya perawatan dalam bidang Neonatologi dan makin canggihnya alat-alat diagnostik. Ditemukan $\pm 20-30\%$ kasus di bagian Ilmu Kesehatan Anak (IKA) disertai gangguan neurologis.¹

GPN adalah kegagalan untuk memiliki kemampuan fungsi neurologis yang seharusnya dimiliki, yang disebabkan adanya defek otak yang terjadi pada periode awal pertumbuhan otak. Saat ini terdapat berbagai metode deteksi dini untuk mengetahui adanya gangguan perkembangan. Salah satu alat skrining yang dapat digunakan untuk menilai GPN adalah BINS (*Bayley Infant Neurodevelopmental Screener*), dibuat untuk menilai bayi/anak umur 3–24 bulan. Akurasi tes pada tiap kelompok umur adalah 75-86%, dan mempunyai sensitifitas optimal (*true positive*) hingga 90%, terutama pada skor BINS risiko tinggi dan sedang. Dibutuhkan waktu 10-15 menit dalam melakukan pemeriksaan, dan mudah dilakukan.^{2,3,4} Penyebab GPN dapat terjadi pada masa pranatal, perinatal ataupun pasca natal.^{1,5,6}

Salah satu penyebab GPN pada masa perinatal yang sering dijumpai adalah hiperbilirubinemia. Di Amerika Serikat terdapat sekitar 60% dari 4 juta bayi yang lahir setiap tahunnya mengalami ikterus. Di Malaysia ditemukan sekitar 75% bayi mengalami ikterus pada minggu pertama kelahirannya. Di Indonesia insiden ikterus pada bayi aterm di beberapa rumah sakit (RS) pendidikan, antara lain : RS dr. Cipto Mangunkusumo, RS dr. Sardjito, RS dr. Soetomo dan RS dr. Kariadi, angka bervariasi dari 13,7-85%. Bayi dengan ikterus berpotensi menjadi hiperbilirubinemia, terlebih bila terdapat keadaan patologis yang mendasari.^{7,8,9}

Hiperbilirubinemia didefinisikan sebagai kadar bilirubin total serum (BTS) >5 mg/dL (86 mikromol/L).⁹ Secara klinis hiperbilirubinemia tampak sebagai ikterus, yaitu pewarnaan kuning pada kulit dan mukosa yang disebabkan karena deposisi produk akhir katabolisme heme.^{7,8,10} Di beberapa institusi, bayi dinyatakan menderita hiperbilirubinemia apabila kadar BTS \geq 12 mg/dL pada bayi aterm, sedangkan pada bayi preterm bila kadarnya \geq 10 mg/dL. Pada kadar ini, pemeriksaan-pemeriksaan yang mengarah pada proses patologis harus dilakukan.¹¹ Hiperbilirubinemia merupakan kejadian yang sering dijumpai pada minggu pertama setelah lahir. Penyebab terbanyak hiperbilirubinemia adalah karena peningkatan kadar bilirubin indirek serum (BIS). Secara umum seorang bayi dianggap 'bermasalah' bila kadar BIS \geq 10 mg/dL, umumnya dapat ditemukan penyebab ikterus patologis pada bayi-bayi ini.¹²

Bilirubin merupakan masalah pada bayi karena bersifat neurotoksik (toksisitas bilirubin), yang selanjutnya dapat berkembang menjadi ensefalopati bilirubin/

Kernicterus.^{9,13} Pada dasarnya ensefalopati bilirubin merupakan suatu diagnosis patologi anatomi, dimana ditemukan pengendapan bilirubin pada otak yang berakibat kerusakan neuron yang permanen.^{12,13} Bayi dengan keadaan ini mempunyai risiko mengalami kematian, atau jika dapat bertahan hidup akan mengalami GPN dikemudian hari.^{7,8,9} BIS telah dibuktikan secara *invitro* dan *invivo* dalam konsentrasi yang tinggi secara difusi dapat melewati sawar darah otak (SDO).^{9,10,13} Beberapa keadaan tertentu seperti : asfiksia/hipoksia, asidosis, infeksi/sepsis, hipoperfusi, trauma kepala dan prematuritas dapat menyebabkan terbukanya SDO, yang selanjutnya meningkatkan permeabilitas otak terhadap bilirubin.^{6,9,12}

Vohr dalam penelitiannya mendapatkan bahwa bayi dengan kadar BTS puncak rata-rata $14,3 \pm 2,8$ mg/dL mempunyai hubungan yang signifikan dengan skor BNBAS (*Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale*) yang rendah. Semakin tinggi kadar BTS, semakin rendah skor BNBAS.¹⁴ Wolf dalam penelitiannya melaporkan pada pemeriksaan *Infant Motor Screening* (IMS) bayi berusia 4 bulan dengan riwayat hiperbilirubinemia neonatal aterm, didapatkan hasil normal pada kadar BTS rata-rata $27,3 \pm 5,3$ mg/dL, suspek pada kadar BTS rata-rata 28 ± 4 mg/dL, dan abnormal pada kadar BTS rata-rata $33,7 \pm 10,3$ mg/dL. Sedangkan pada penelitian berikutnya didapatkan 23% anak usia 1 tahun dengan riwayat hiperbilirubinemia neonatal, dengan kadar BTS rata-rata 33,4 mg/dL didapatkan skor BSID (*Bayley's Scales of Infant Development*) abnormal. Sedangkan dengan kadar BTS rata-rata 26,5 mg/dL didapatkan skor BSID masih dalam batas normal.^{15,16} Dharmasetiawani

menyimpulkan bayi yang mengalami hiperbilirubinemia neonatal mempunyai risiko mengalami gangguan perkembangan.¹⁷

Akhir-akhir ini terdapat laporan-laporan adanya kemungkinan hiperbilirubinemia pada bayi aterm dapat menyebabkan GPN.^{18,19} Beberapa penelitian prospektif telah mengungkapkan adanya gangguan neurologis dan kognitif pada anak-anak yang mengalami peningkatan kadar BIS pada masa neonatalnya.^{9,18} Penelitian-penelitian tentang hubungan hiperbilirubinemia dan GPN selama ini masih dititikberatkan pada kadar BTS. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar hiperbilirubinemia indirek dengan GPN, dimana sejauh ini sulit ditemukan laporan-laporan mengenai hal ini.

1.2. Masalah Penelitian

1. Apakah ada hubungan antara kadar bilirubin indirek serum (BIS) dengan risiko gangguan perkembangan neurologis (GPN) bayi yang dinilai dengan skala BINS, pada bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia?
2. Faktor-faktor risiko apa saja yang berpengaruh terhadap risiko GPN pada bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan adanya hubungan antara kadar BIS dengan risiko GPN bayi yang dinilai dengan skala BINS.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisis perkembangan neurologis bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia indirek yang dinilai dengan skala BINS.
- b. Menganalisis faktor-faktor yang berpengaruh terhadap risiko GPN pada bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia.

1.4. Manfaat Penelitian

- a. Hasil penelitian ini menjadi masukan dalam pengelolaan bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia khususnya deteksi dini adanya GPN.
- b. Sebagai masukan untuk penelitian selanjutnya khususnya mengenai *outcome* jangka panjang tentang kualitas hidup bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia.

1.5. Originalitas Penelitian

- Masih sangat jarang ditemukan laporan tentang penilaian hubungan antara hiperbilirubinemia indirek dengan GPN.
- Belum ditemukan laporan tentang seberapa besar peran faktor-faktor yang menyebabkan kerusakan SDO terhadap terjadinya GPN.
- Belum ditemukan laporan peran BIS sebagai prediktor terjadinya GPN.

N O	Nama Peneliti	Judul Penelitian	Variabel Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1	Lunsing IS, Woltil HA, Algra MH	Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain? (2001)	-Variabel terikat : disfungsi neurologis minor (Clinical Risk Index of Babies/ CRIB) -Variabel bebas : kadar BTS tertinggi	Kasus Kontrol	Hiperbilirubinemia moderat mempunyai hubungan dengan peningkatan signifikan disfungsi neurologis minor pada tahun pertama kehidupan bayi
2	Paludetto R, Mansi G, Raimondi F, Romano A, Crivaro C, Bussi M, dkk	Moderate hyperbilirubinemia induces a transient alteration of neonatal behavior (2002)	-Variabel terikat : Brazelton Neonatal Behavioral Assesment Scale -Variabel bebas : BTS	Kasus Kontrol	Hiperbilirubinemia moderat dapat memicu suatu perubahan reversibel pada perilaku neonatus

N O	Nama Peneliti	Judul Penelitian	Variabel Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
3	Gurses D, Lknurk L, Ahiner T	Effects of hyperbilirubinemia on cerebrocortical electrical activity in newborns (2002)	-Variabel terikat : EEG -Variabel bebas : BIS	Kasus kontrol	Hiperbilirubinemia dapat menyebabkan peningkatan abnormal aktivitas serebrokortikal, namun dalam waktu tertentu
4	Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, Vohr BR, Perritt R, Stoll BJ, dkk	Association between peak serum bilirubin and neuro- developmental outcomes in extremely low birth weight infants (2003)	-Variabel terikat : gangguan perkembangan neurologis (Neurodevelop -mental Impairment/ NDI -Variabel bebas : BTS tertinggi	Kohort	Terdapat hubungan antara BTS tertinggi selama 2 minggu pertama awal kehidupan dengan kematian atau gangguan perkembangan neurologis pada neonatus dengan berat lahir sangat rendah

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Gangguan Perkembangan Neurologis

2.1.1. Definisi

Perkembangan merupakan suatu proses teratur dan berurutan yang dimulai dari beberapa hal sederhana, yang berkembang menjadi semakin kompleks.^{1,5} Pertumbuhan dan perkembangan otak dimulai dengan pembentukan lempeng saraf (*neural plate*) pada masa embrio, yaitu sekitar hari ke-16 yang kemudian menggulung membentuk tabung saraf (*neural tube*) pada hari ke-22. Pada minggu ke-5 cikal bakal otak besar mulai terlihat di ujung tabung saraf. Selanjutnya terbentuk batang otak, serebelum dan bagian-bagian lainnya. Perkembangan otak yang kompleks memerlukan beberapa seri proses perkembangan yang terdiri atas : penambahan (proliferasi), perpindahan (migrasi sel), perubahan (diferensiasi sel), pembentukan jalinan saraf yang satu dengan yang lain (sinaps) dan pembentukan selubung saraf (mielinisasi). Mielinisasi dimulai pada pertengahan kehamilan dan berlanjut sampai usia 2 tahun pertama.^{1,5,20}

GPN mempunyai basis biologik, yaitu basis serebral. Beberapa hal dapat mempengaruhi dan merusak otak pada masa awal pertumbuhannya, sehingga dapat terjadi defek otak yang menyebabkan terjadinya GPN.^{1,5} GPN lebih sering terlihat sebelum berumur 2,5 tahun, karena terdapat keluhan bayi/anak terlambat dalam mencapai *milestonenya* (patokan perkembangan), misalnya bayi/anak belum bisa

duduk, berjalan atau bicara. Dalam kehidupan sehari-hari terdapat beberapa bidang dimana GPN menjadi tampak jelas yaitu : problem-problem dalam bahasa yang diucapkan, kepribadian/tingkah laku sosial, gerakan-gerakan motorik halus dan kasar, dan sebagainya. Problem-problem yang timbul pada bidang-bidang ini mempunyai dampak buruk dalam kehidupan pribadi dan pekerjaan diwaktu yang akan datang.^{1,5,6,20}

2.1.2. Faktor-Faktor Penyebab

Secara garis besar faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya GPN dapat dibagi menjadi 3 :

1. *Faktor pranatal*

Termasuk dalam golongan ini adalah faktor-faktor genetik yaitu defek gen/kromosom, misalnya trisomi 21 pada sindrom *Down*.^{1,5} Terdapat banyak defek kromosom yang dapat menyebabkan GPN. Penyimpangan-penyimpangan ini sudah ada sejak dini dan dalam bermacam-macam fase, yang dapat menyebabkan malformasi serebral tergantung gen/ kromosom yang bersangkutan.^{1,5,11} Kesehatan ibu selama hamil, keadaan gizi dan emosi yang baik, ikut mempengaruhi keadaan bayi sebelum lahir. Faktor pranatal lain yang dapat mempengaruhi terjadinya GPN adalah penyakit menahun pada ibu hamil seperti : tuberkulosis, hipertensi, diabetes mellitus, anemia ; termasuk pula penggunaan narkotika, alkohol serta merokok yang berlebihan. Usaha menggugurkan kandungan sering berakibat bayi yang lahir cacat, yang selanjutnya dapat menyebabkan GPN. Infeksi virus pada ibu hamil seperti

rubella, sitomegalovirus (CMV) dan toksoplasmosis dapat mengakibatkan kerusakan otak yang potensial sehingga otak berkembang secara abnormal. Anoksia dalam kandungan, terkena radiasi sinar-X dalam kehamilan, *abruptio placenta*, plasenta previa juga dapat mempengaruhi timbulnya GPN.^{20,21,22}

2. Faktor perinatal

Keadaan-keadaan penting yang harus diperhatikan pada masa perinatal berkaitan dengan GPN adalah :

a. Asfiksia

Asfiksia neonatorum adalah suatu keadaan dimana bayi tidak dapat bernafas secara spontan, teratur dan adekuat pada saat lahir atau beberapa saat setelah lahir.²¹ Bila keadaan ini berat dapat menyebabkan kematian atau kerusakan permanen otak, sehingga bayi dapat mengalami GPN bahkan menderita cacat seumur hidup.^{20,21}

b. Trauma lahir

Beberapa faktor risiko terjadinya trauma lahir antara lain : primigravida, partus presipitatus, letak janin abnormal, penilaian fetopelvik yang meragukan dan oligohidramnion. Demikian pula dengan cara dan jenis persalinan akan turut menentukan berat ringannya trauma lahir. Trauma lahir merupakan salah satu faktor potensial terjadinya GPN karena terdapat risiko terjadinya kerusakan otak terutama akibat perdarahan.^{1,5,20}

c. *Hipoglikemia*

Dikatakan hipoglikemia bila kadar glukosa darah <45 mg/dL (2,6 mmol/L) atau pendapat lain mengatakan bila kadar glukosa darah <20 mg% pada bayi preterm atau <30 mg% pada bayi aterm. Keadaan ini bila tidak ditanggulangi dengan segera dapat menyebabkan kerusakan otak berat bahkan kematian.^{1,20,21}

d. *Bayi berat lahir rendah (BBLR/berat lahir <2500 gram)*

BBLR tergolong bayi risiko tinggi karena mempunyai angka morbiditas dan mortalitas tinggi. Prognosis tumbuh-kembang termasuk perkembangan neurologis pada bayi kecil untuk masa kehamilan (KMK) lebih jelek dibanding bayi sesuai masa kehamilan (SMK). Hal ini disebabkan pada KMK telah terjadi retardasi pertumbuhan sejak didalam kandungan, terlebih jika tidak mendapat nutrisi yang baik sejak lahir.^{5,20,21}

e. *Infeksi*

Bayi baru lahir terutama BBLR sangat peka terhadap infeksi termasuk potensi untuk terjadinya infeksi intrakranial. Infeksi pada bayi umumnya merupakan infeksi berat dengan mortalitas tinggi, sehingga pencegahan menjadi hal yang sangat penting.^{1,5,21} Pencegahan dititikberatkan pada cara kerja aseptik, memberi kesempatan ibu untuk menyusui seawal mungkin dan melaksanakan rawat gabung. Infeksi berat dapat memberi dampak gejala sisa neurologis yang jelas seperti : hidrosefalus, buta, tuli, cara bicara yang tidak jelas dan

retardasi mental. Gejala sisa yang ringan seperti gangguan penglihatan, kesukaran belajar dan kelainan tingkah laku dapat pula terjadi.^{20,21}

f. *Hiperbilirubinemia*

Hiperbilirubinemia akan berpengaruh buruk apabila bilirubin indirek telah melalui sawar otak, sehingga terjadi ensefalopati biliaris (*Kernicterus*) yang dapat mengakibatkan kematian atau GPN dikemudian hari.^{1,11,22}

3. *Faktor Pasca natal*

Banyak faktor pasca natal yang dapat menimbulkan kerusakan otak dan selanjutnya mengakibatkan terjadinya GPN, diantaranya adalah infeksi (meningitis, ensefalitis, meningoensefalitis dan infeksi pada bagian tubuh lain yang menahun), trauma kapitis, tumor otak, gangguan pembuluh darah otak, epilepsi, kelainan tulang tengkorak (misalnya kraniosinostosis), kelainan endokrin dan metabolik, keracunan otak, sosial ekonomi rendah, tidak adanya rangsangan mental serta malnutrisi.^{1,5}

Pada penelitian neuropatologis, didapatkan otak anak dengan malnutrisi lebih kecil daripada otak normal seumurnya, jumlah sel neuron berkurang dan jumlah lemak otak juga berkurang. Namun umur yang paling rentan terhadap terjadinya GPN belum diketahui pasti.^{1,5,20}

2.1.3. Penilaian GPN

Tahap-tahap perkembangan yang harus dicapai seorang bayi/anak pada usia tertentu disebut milestone. Jika seorang bayi/anak belum mampu mencapai milestonenya, maka dapat merupakan petunjuk kemungkinan bayi/ anak tersebut mempunyai faktor risiko GPN.²³

Perkembangan bayi/anak meliputi : perkembangan fisik, kognitif, emosi, bahasa, motorik, personal sosial dan adaptif.²⁴ Perkembangan motorik menarik untuk diperhatikan karena perubahannya terlihat dengan jelas. Proses ini dimulai sejak bayi baru lahir yang tidak dapat berbuat apa-apa sampai menjadi manusia dewasa yang sempurna, yang berlangsung secara berkesinambungan dari satu tahap ke tahap berikutnya.^{25,26}

Pada periode perkembangan pasca natal, perkembangan motorik awal pada bayi adalah refleks primitif dan refleks postural. Refleks primitif timbul sejak masa 4 bulan terakhir masa pranatal sampai 4 bulan postnatal, mulai menghilang dalam umur ± 3 bulan, diganti oleh refleks postural yang terdiri dari refleks *righting* yang mulai muncul pada umur 3-9 bulan serta refleks proteksi dan keseimbangan pada umur 6-18 bulan, dan akhirnya berkembang menjadi gerak yang sempurna.^{26,27} Refleks tersebut berasal dari daerah subkorteks yaitu, medula spinalis dan batang otak. Gerak bersifat cepat, difus, involunter, tidak bertujuan dan stereotipi. Fungsi refleks primitif terutama untuk *survival*. Refleks ini akan menghilang dan digantikan oleh refleks postural yang merupakan dasar untuk perkembangan gerak volunter yang dikontrol

korteks serebri.²⁷ Reflek ini melatar belakangi perkembangan motorik anak seperti berguling, duduk, merangkak, berdiri, dll.⁴

Refleks primitif dan refleks postural penting untuk menentukan tingkat kematangan susunan saraf pusat. Pada perkembangan normal, refleksi primitif spinal dan batang otak akan berkurang secara bertahap seiring perkembangan kemampuan lokomosi dan reaksi keseimbangan yang terbentuk kemudian.^{25,27} Bila kontrol inhibisi dari pusat yang lebih tinggi mengalami kerusakan atau keterlambatan maka pola primitif akan tetap mendominasi sensori motor.⁴ Refleksi-refleksi yang menetap, tidak muncul, lemah atau asimetri menunjukkan adanya gangguan perkembangan susunan saraf pusat sehingga memerlukan pemeriksaan lebih lanjut.^{25,27} Gambaran perkembangan dari refleks primitif dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Perkembangan refleks primitif²⁸

REFLEKS	TIMBUL UMUR	MENGHILANG UMUR
<i>Adductor spread of knee jerk</i>	Lahir	7-8 bulan
Landau	10 bulan	24 bulan
Moro	Lahir	5-6 bulan
<i>Palmar grasp</i>	Lahir	6 bulan
<i>Parachute</i>	8-9 bulan	Menetap
<i>Plantar grasp</i>	Lahir	9-10 bulan
<i>Rooting</i>	Lahir	3 bulan
<i>Tonic neck</i>	Lahir	5-6 bulan

Pada tahun pertama, fungsi motorik sebagian dipusatkan pada kontak komunikasi afektif dengan ibu melalui gerakan wajah, bunyi dan tubuh. Dalam perkembangan lanjut akan terjadi konsep motorik atau perencanaan motorik yang dipergunakan dalam gerakan atau tindakan kompleks.²⁵ Perkembangan motorik bayi mengikuti

hukum sefalokaudal, artinya dimulai dari bagian atas tubuh yaitu kepala, leher, batang tubuh, sampai ke kaki. Selain itu perkembangan motorik juga mengikuti pola proksimodistal yang berhubungan dengan perkembangan ketrampilan motorik halus seperti meraih menggenggam dan menjimpit dengan jari (*princer grasp*). Awalnya kontrol tangan dimulai dari bahu yang menghasilkan gerak lengan yang kasar, secara bertahap menjadi gerak siku yang baik dan akhirnya gerak pergelangan tangan dan jari-jari sehingga gerakan motorik menjadi halus dan akurat. Perkembangan motorik juga mengalami diferensiasi dan integrasi. Diferensiasi berarti kemajuan dari gerakan motorik yang kasar dan kurang terkontrol menjadi gerakan yang halus, terkontrol dan akurat. Integrasi berarti seiring dengan maturitas susunan saraf, maka gerakan yang berjalan sendiri-sendiri akan menjadi simultan.²⁷

Perkembangan motorik kasar pada bayi mengalami beberapa tahapan, yaitu : (1) peningkatan tonus otot dan kontrol kepala maksimal usia 3-4 bulan ; (2) hilangnya refleks primitif pada usia 4-6 bulan ; (3) duduk pada usia 6 bulan ; (4) pola lokomotor pada usia 10-12 bulan. Perkembangan motorik halus dan penglihatan mendasari kemampuan yang lebih kompleks, dimana tahapannya terdiri dari : (1) kemampuan fiksasi, mengikuti obyek dan respon terhadap cahaya pada usia 6 minggu sampai 2 bulan ; (2) mengamati tangan pada usia 3-4 bulan ; (3) memegang, meraih, mengambil benda dengan ibu jari dan telunjuk, serta menunjuk obyek dengan telunjuk pada usia 6-10 bulan ; (4) memegang obyek dengan kedua tangan, membenturkan obyek dan memindahkan obyek pada usia 6 bulan ; (5) memanipulasi obyek yang kecil, menulis, membangun balok, menggunting dan berpakaian.²⁹

Milestone perkembangan normal bayi pada tahun pertama menurut Behrman dkk dapat dilihat pada tabel 2.³⁰

Tabel 2. Perkembangan bayi normal usia 1 tahun pertama³⁰

Saat-saat penting	Usia rata-rata (bulan)	Pertanda perkembangan
<u>Motorik Kasar</u>		
-Kemantapan kepala saat duduk	2,0	Memungkinkan interaksi lebih visual
-Menarik kepala untuk duduk, kepala tidak tertinggal	3,0	Tonus otot
-Tangan bersama dalam garis tengah	3,0	Menemukan diri
-Refleks tonus leher berjalan asimetri	4,0	Anak memperhatikan tangan di tengah
-Duduk tanpa bantuan	6,0	Penjelajahan semakin bertambah
-Menggulingkan punggung ke perut (tengkurap)	6,5	Fleksi trunkus, risiko jatuh
-Berjalan sendiri	12,0	Penjelajahan, pengendalian,dekat orang tua
<u>Motorik Halus</u>		
-Memegang mainan	3,5	Penggunaan obyek
-Mencapai obyek	4,0	Koordinasi visuomotor
-Berjalan menggenggam tangan	4,0	Pelepasan sukarela
-Pemindahan obyek dari tangan ke tangan	5,5	Perbandingan obyek
-Memegang ibu jari	8,0	Mampu menjelajahi benda2 kecil
-Membuka lembaran buku	12,0	Menambah autonomi selama waktu buku
<u>Komunikasi dan Bahasa</u>		
-Tersenyum dalam respon terhadap muka, suara	1,5	Anak lebih aktif berpartisipasi sosial
-Mengoceh satu suku kata	6,0	Eksperimentasi dgn suara, sensasi taktil
-Mencegah pada “tidak”	7,0	Berespon terhadap nada (non-verbal)
-Mengikuti perintah 1 tindakan dgn gerakan	7,0	Komunikasi non-verbal
-Mengikuti 1 tindakan tanpa gerakan (misalnya : “berikan itu padaku”)	10,0	Verbal, mudah memahami bahasa
-Berbicara kata yang sesungguhnya untuk pertama kali	12,0	Mulai menyebut
<u>Kognitif</u>		
-Menatap sebentar pada titik kemana obyek menghilang (misalnya: bola jatuh)	2,0	Tidak mengingat obyek (hilang dari pandangan hilang dari pikiran)
-Menatap tangannya sendiri	4,0	Penemuan diri, sebab dan akibat
-Membanting 2 kubus	8,0	Aktif membandingkan obyek
-Menemukan mainan (sesudah kelihatan tersembunyi)	8,0	Mengingat obyek
-Berpura-pura bermain egosentris (misalnya pura-pura minum dari cangkir)	12,0	Mulai berpikir simbolis

Kecepatan perkembangan seorang bayi/anak mempunyai variasi yang cukup luas, sehingga sulit untuk menarik batas yang tegas kapan dikatakan normal/abnormal. Yang dapat dikatakan disini adalah kapan waktu seorang bayi/anak harus duduk, berjalan, bicara dan melampaui tahap perkembangan lain.

Keterlambatan perkembangan motorik dalam tahun pertama harus dipikirkan bila seorang bayi :^{25,28,31}

1. tidak mau memegang atau mengenal benda yang diletakkan ditangannya pada umur 4 bulan
2. tangan tetap terkepal erat sampai umur 4-5 bulan
3. tetap bermain dengan jari sampai umur 6-7 bulan
4. belum dapat mengontrol kepalanya dengan baik pada umur 6-7 bulan
5. belum dapat duduk tegak dilantai (5-10 menit) pada umur 10-12 bulan

Saat ini terdapat berbagai metode deteksi dini untuk mengetahui adanya gangguan perkembangan. Deteksi dini penting artinya agar diagnosis dan pemulihan dapat dilakukan lebih awal, sehingga tumbuh kembang anak dapat berlangsung seoptimal mungkin.^{5,20} Salah satu alat skrining yang dapat digunakan untuk menilai GPN adalah BINS (*Bayley Infant Neurodevelopmental Screener*), yang dibuat untuk menilai bayi/anak umur 3–24 bulan yang dibagi sesuai kelompok umur tertentu, masing-masing antara 1-4 bulan, sehingga cukup memadai untuk deteksi dini adanya GPN. Akurasi tes pada tiap kelompok umur adalah 75-86%, dan mempunyai sensitifitas optimal (*true positives*) hingga 90%, terutama pada skor BINS risiko tinggi dan sedang. Dibutuhkan waktu 10-15 menit dalam melakukan pemeriksaan, dan mudah

dilakukan.^{2,4,32} Tujuan program skrining GPN adalah untuk menetapkan tingkat perkembangan neurologis, menjarang adanya gangguan dari perkembangan neurologis yang normal dan mendeteksi faktor risiko GPN dikemudian hari.^{2,20} Sektor-sektor yang dinilai dalam BINS meliputi :^{2,32,33}

- a. Neurologis : sektor ini menilai keutuhan fungsi-fungsi neurologis dari perkembangan otak. Termasuk dalam kategori ini adalah : evaluasi tonus otot (hipo/hipertonia), kontrol kepala/leher, gerakan-gerakan asimetri, mengeluarkan air liur yang berlebihan dan gerakan-gerakan motorik yang berlebihan.
- b. Reseptif : sektor ini meliputi masuknya informasi ke dalam otak yaitu sensasi dan persepsi, yang masuk lewat proses penglihatan, pendengaran dan taktil.
- c. Ekspresif : sektor ini ditunjukkan sebagai aktivitas-aktivitas yang meliputi motorik halus (kemampuan memegang, memanipulasi suatu obyek dengan jari-jari, koordinasi mata-tangan), motorik oral (vokalisasi, verbalisasi) termasuk fungsi verbal kognitif dan motorik kasar (duduk, merangkak, berjalan).
- d. Kognitif : sektor ini meliputi fungsi-fungsi memori, kemampuan belajar, berpikir dan menganalisa, termasuk perhatian, kemampuan memecahkan masalah dan integrasi fungsi-fungsi otak yang bervariasi.

Sektor-sektor ini tersusun dalam 11-13 tugas, yang kemudian dinilai apakah subyek mampu/tidak mengerjakan tugas yang diberikan. Setelah dinilai, kemudian

dikategorikan apakah subyek yang dinilai termasuk golongan risiko rendah, sedang atau tinggi.^{2,20,32}

Berkaitan dengan manfaat penelitian ini yang diharapkan dapat untuk mendeteksi dini adanya GPN, maka penelitian ini dibatasi hingga 9 bulan. Pemeriksaan BINS dilakukan pada usia subyek 3, 6 dan 9 bulan disebabkan : adanya perubahan milestone yang dapat dievaluasi pada usia-usia tersebut, untuk lebih menyederhanakan dalam prosedur pemeriksaan, dan menyesuaikan dengan kelompok umur yang ada dalam skala BINS, yaitu :

1. kelompok umur I : umur 3-4 bulan
2. kelompok umur II : umur 5-6 bulan
3. kelompok umur III : umur 7-10 bulan
4. kelompok umur IV : umur 11-15 bulan
5. kelompok umur V : umur 21-24 bulan

Penting diingat bahwa dengan skrining dan mengetahui adanya masalah pada perkembangan neurologis tidak berarti diagnosis pasti dari kelainan tersebut telah ditetapkan. Skrining dipergunakan untuk memberi petunjuk apakah bayi/anak yang diperiksa perkembangan neurologisnya sesuai atau kurang dari normal.^{2,20,22}

Bila jaringan otak mengalami kerusakan, akan terjadi plastisitas yaitu kemampuan susunan saraf untuk menyesuaikan diri terhadap perubahan atau kerusakan yang disebabkan faktor internal maupun eksternal. Sehubungan dengan plastisitas tersebut, stimulasi sedini mungkin akan merangsang pertumbuhan saraf menjadi lebih

fungsional dan kompleks. Adanya sifat kompetitif dari sel-sel dan platisitas otak menyebabkan pentingnya deteksi dan stimulasi dini.³⁴

2.2. Hiperbilirubinemia

2.2.1. Definisi

Hiperbilirubinemia didefinisikan sebagai kadar BTS >5 mg/dL (86 μ mol/L).⁹ Secara klinis hiperbilirubinemia tampak sebagai ikterus, yaitu warna kuning pada kulit dan mukosa yang disebabkan karena deposisi produk akhir katabolisme heme.^{7,8,10} Dibeberapa institusi, bayi dinyatakan menderita hiperbilirubinemia apabila kadar BTS mencapai \geq 12 mg/dL pada bayi aterm, sedangkan pada bayi preterm bila kadarnya \geq 10 mg/dL. Pada kadar ini, pemeriksaan yang mengarah pada proses patologis harus dilakukan.¹¹ Hiperbilirubinemia merupakan kejadian yang sering dijumpai pada minggu-minggu pertama setelah lahir. Penyebab terbanyak hiperbilirubinemia adalah karena peningkatan kadar BIS. Secara umum dinyatakan bahwa seorang bayi dianggap 'bermasalah' bila kadar BIS >10 mg/dL, umumnya dapat ditemukan penyebab patologis pada bayi ini.^{10,12,35}

BIS bersifat neurotoksik bagi bayi pada kadar dan keadaan tertentu. Bilirubin direk tidak bersifat neurotoksik namun kadar yang tinggi menunjukkan kemungkinan adanya gangguan yang serius.^{6,11,12,19}

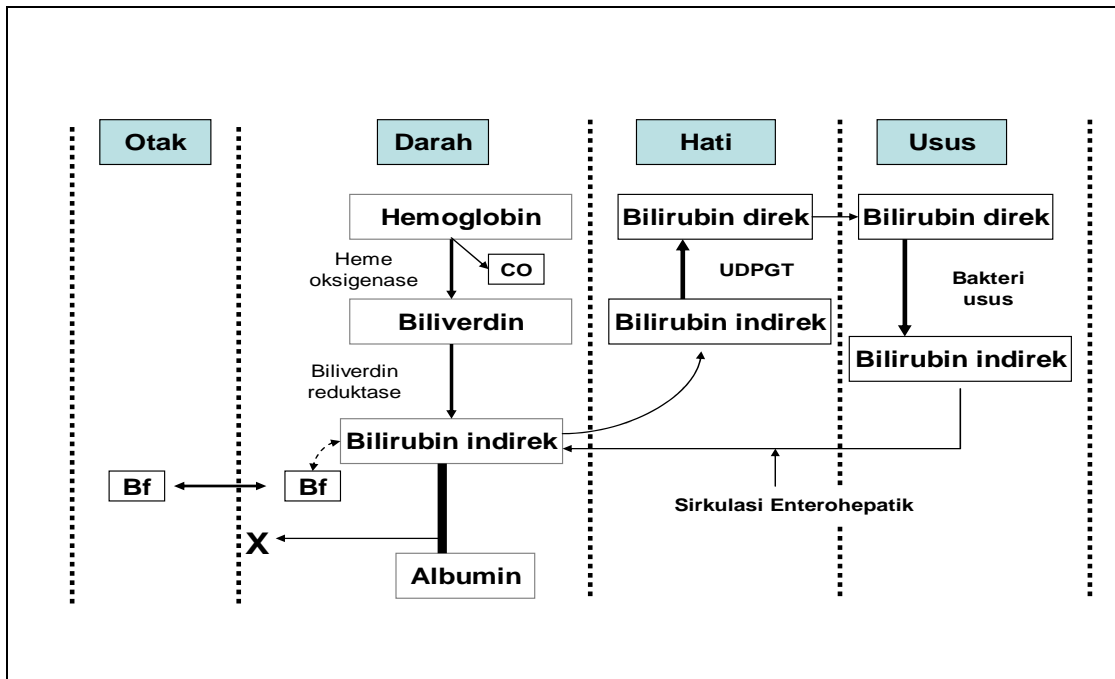
2.2.2. Metabolisme Bilirubin

Bilirubin merupakan produk cincin porfirin hemoglobin eritrosit, yang merupakan zat yang larut dalam lemak dan tidak larut dalam air. Merupakan suatu zat antioksidan pada kadar rendah, namun bersifat neurotoksik pada kadar tinggi.^{6,9,18}

Bilirubin dibentuk dari hasil degradasi hemoglobin (gambar 1), sekitar 75% dari hemolisis dan 25% dari eritropoiesis yang inefektif. Pertama-tama hemoglobin diubah menjadi biliverdin melalui sebuah reaksi yang tergantung adenosin trifosfat yang dikatalisis oleh hemeoxygenase, yang menghasilkan sebuah molekul karbon dioksida untuk setiap molekul biliverdin.^{18,36,37} Biliverdin dikatalisis oleh biliverdin reduktase menjadi bilirubin indirek. Bilirubin indirek bersifat nonpolar, tidak larut dalam air dan terikat albumin serum. Namun terdapat sebagian bilirubin indirek bebas (B_f) yang dapat masuk ke dalam otak, cairan interstisial dan cairan serebrospinal. Bilirubin indirek bebas inilah yang bertanggungjawab pada proses toksisitas bilirubin otak. Bilirubin indirek bebas mudah melewati sawar darah otak/ SDO, namun bilirubin indirek yang terikat albumin tidak dapat memasuki otak, kecuali bila ada gangguan pada SDO. Metodologi untuk mengukur bilirubin indirek bebas sejauh ini belum tersedia di sebagian besar rumah sakit.^{18,36,37,38}

Bilirubin indirek diambil oleh sel-sel hepar, dikonjugasi dengan glukoronida oleh UDPGT (*UDP-glucoronyl transferase*) menjadi bilirubin direk (*conjugated*) yang larut dalam air dan diekskresikan pada empedu. Meskipun bilirubin direk tidak bersifat neurotoksik, namun terikat pada albumin dan berkompetisi dengan bilirubin indirek untuk berikatan dengan albumin. Bilirubin direk kemudian dieliminasi dalam

feses, disamping sebagian dipecah dalam usus oleh bakteri menjadi bilirubin indirek, yang kemudian direabsorpsi kembali ke dalam aliran darah dan kembali ke hepar, hal ini disebut sebagai sirkulasi enterohepatik.^{9,18,37,39}



Gambar 1. Sintesis & metabolisme bilirubin (masuknya BIS bebas ke otak)¹⁸

2.2.3. Etiologi

Etiologi hiperbilirubinemia indirek dibagi menjadi :¹²

1. *Etiologi yang sering :*

- a. Hiperbilirubinemia fisiologis
- b. Inkompatibilitas golongan darah ABO dan Rhesus
- c. *Breast milk jaundice*
- d. Infeksi
- e. Subdural hematoma/ sefal hematoma, ekimosis, hemangioma
- f. Bayi dari ibu diabetes mellitus
- g. Polisitemia/ hiperviskositas

2. *Etiologi yang jarang :*

- a. Defisiensi G6PD
- b. Defisiensi piruvat kinase
- c. Sferositosis kongenital
- d. *Lucey-Driscoll syndrome*
- e. *Crigler-Najjar disease*
- f. Hipotiroidisme
- g. Hemoglobinopati

Kadar BIS juga ditentukan oleh beberapa faktor seperti : kecepatan produksi bilirubin, kadar albumin, dan obat-obatan (sulfonamid, diuretikum, salisilat).^{9,10,12,19}

2.2.4. Pengaruh Hiperbilirubinemia Terhadap Perkembangan Neurologis

Kekhawatiran utama akibat hiperbilirubinemia 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 bayi dengan hiperbilirubinemia. Sebuah penelitian terhadap kasus-kasus ensefalopati bilirubin klasik di Amerika Serikat dan beberapa negara lainnya, serta laporan-laporan terbaru tentang neuropati auditorik akibat hiperbilirubinemia tanpa tanda-tanda ensefalopati bilirubin klasik, menggarisbawahi perlunya pemahaman yang lebih baik tentang bagaimana ikterus terjadi pada 60% bayi baru lahir yang berisiko untuk terjadinya hiperbilirubinemia dan menyebabkan kerusakan otak permanen. Hal ini penting karena dengan pemahaman yang baik dapat dilakukan tindakan pencegahan kerusakan tersebut.^{18,37,38}

Ensefalopati bilirubin terjadi pada 8%, 33% dan 73% dari bayi aterm yang memiliki kadar bilirubin total 19-24, 25-29 dan 30-40 mg/dL, secara berurutan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat risiko ensefalopati bilirubin yang meningkat dengan meningkatnya kadar bilirubin.^{18,35} Akhir-akhir ini dilaporkan ensefalopati bilirubin klasik mulai muncul lagi, sebagian disebabkan pemulangan dari rumah sakit yang terlalu dini (sebelum tercapainya kadar bilirubin puncak alami pada bayi) dan sebagian karena makin longgarnya kriteria terapi yang diberikan. Hal ini mengakibatkan muncul kekhawatiran tentang berapa kadar bilirubin yang 'aman'.^{18,38}

Peningkatan kadar BIS membuat bayi berisiko mengalami ensefalopati bilirubin, yang merupakan salah satu penyebab kerusakan otak pada masa bayi. Terdapat bukti-

bukti bahwa peningkatan kadar bilirubin yang moderat sekalipun tetap membuat bayi berisiko mengalami kelainan-kelainan kognitif, persepsi, motorik dan auditorik.^{18,35} Penelitian-penelitian prospektif terkontrol telah mengungkapkan adanya gangguan neurologis dan kognitif pada anak-anak yang mengalami peningkatan kadar bilirubin pada masa bayinya. Penelitian pada bayi aterm, seperti yang dilaporkan the *National Collaborative Perinatal Project*, telah mendeteksi adanya hubungan antara hiperbilirubinemia dalam kadar yang 'rendah' yang umumnya tidak diterapi dengan gejala sisa neurologis dan motorik ringan.¹⁸ Kadar bilirubin yang dahulu dianggap aman ternyata bisa membahayakan. Berdasarkan penelusuran pustaka, sebagian literatur menyatakan bahwa hiperbilirubinemia derajat sedang pada bayi aterm sehat mungkin tidak aman untuk otaknya.^{18,19,37}

2.2.5. Toksisitas bilirubin pada otak

Hiperbilirubinemia dan sawar darah otak merupakan 2 faktor penting didalam patogenesis terjadinya toksisitas bilirubin pada otak. Sejauh ini dari hasil-hasil penelitian yang telah dilakukan, belum dapat ditetapkan dengan pasti berapa kadar bilirubin yang dapat menyebabkan efek neurotoksik. Hansen⁴⁰ dan Ostrow⁴¹ dalam penelitiannya menjelaskan konsep toksisitas bilirubin pada neuron dengan menggunakan tikus Gunn ikterik. Toksisitas bilirubin pada otak berhubungan dengan bilirubin indirek bebas/ tidak terikat albumin (Bf). Bilirubin indirek bebas ini memiliki pH fisiologis, dapat berdifusi melewati sawar darah otak utuh dan secara pasif dapat menembus membran sel otak.⁴¹

Bilirubin indirek yang terikat albumin dapat masuk ke otak bila kadar bilirubin melewati kapasitas *buffer* darah-jaringan, atau terjadi peningkatan permeabilitas otak terhadap bilirubin karena terbukanya sawar darah otak.^{9,22,35} Konsep ini membantu menjelaskan mengapa tidak semua neonatus dengan hiperbilirubinemia mengalami toksisitas otak, dan toksisitas otak dapat juga terjadi pada konsentrasi bilirubin yang 'rendah'. Terbukanya sawar darah otak dapat disebabkan antara lain oleh : asfiksia, asidosis, hipoksia, hipoperfusi, hipoosmolaritas, infeksi/sepsis, hipoglikemia, trauma kepala, prematuritas dan sebagainya.^{6,10,35}

Walaupun faktor-faktor yang menyebabkan toksisitas bilirubin pada neuron belum sepenuhnya dimengerti, dapat dikemukakan beberapa faktor yang mempengaruhi antara lain :^{6,9,10,35}

- Konsentrasi albumin serum
- Kapasitas albumin untuk mengikat bilirubin
- Sawar darah otak
- Kerentanan sel otak terhadap efek toksik bilirubin
- Tingkat maturasi neonatus
- Kadar bilirubin bebas dalam serum
- Pengaruh beberapa obat, seperti Sulfonamid yang dapat berkompetisi membuat ikatan dengan albumin

Bilirubin yang telah masuk ke dalam otak akan menyebabkan toksisitas neuronal melalui mekanisme :

1. *Menghambat enzim-enzim mitokondria dan fosforilasi oksidatif*

Mitokondria merupakan 'pusat tenaga', yaitu organel sel yang berfungsi mengubah energi dari makanan menjadi ATP (fosforilasi oksidatif) dengan bantuan enzim-enzim seperti : Suksinat dehidrogenase, Gliserol 3-fosfat dehidrogenase, dan lain-lain. Dengan dihambatnya aktivitas enzim-enzim ini oleh bilirubin, menyebabkan tidak diproduksinya ATP sel yang selanjutnya berakibat kematian sel.^{35,42}

2. *Menghambat sintesis protein*

Bilirubin merusak sintesis protein sel otak.^{10,18}

3. *Memiliki afinitas yang tinggi terhadap membran fosfolipid*

Bilirubin memiliki afinitas yang tinggi terhadap fosfolipid, yang merupakan unsur lipid utama membran sel, sehingga akan mempengaruhi keseimbangan air serta aliran ion sel yang selanjutnya mengganggu proses kehidupan sel.^{10,18}

4. *Inhibisi metabolisme neurotransmitter*¹⁸

5. *Memperlambat aktivitas ion kalsium dan CaM kinase II (Calmodulin dependent protein kinase II)*

Ion kalsium merupakan unsur regulator penting dalam berbagai proses intrasel. Homeostasis ion kalsium merupakan mekanisme utama yang menyebabkan kematian sel otak dan peningkatan eksitabilitas sel otak. Sel-sel otak menggunakan protein-protein *pembuffer* ion kalsium untuk mempertahankan kadar kalsium intrasel yang rendah. *Calmodulin* merupakan protein pengikat ion kalsium. Interaksi ion kalsium-*calmodulin* terlibat dalam

pengaturan berbagai enzim kinase. Dari percobaan-percobaan terhadap tikus *Gunn* yang ikterik ditunjukkan bahwa bilirubin menghambat salah satu aktivitas enzim kinase tersebut yaitu *CaM kinase II*, yang merupakan salah satu bahan yang dibutuhkan dalam proses fosforilasi, yang berakibat terganggunya mekanisme homeostasis kalsium. *CaM kinase II* dianggap berhubungan dengan berbagai fungsi neuron penting seperti : pelepasan neurotransmitter, perubahan konduktansi ion yang diatur oleh kalsium dan juga dinamika neuroskeletal.^{18,37,43}

Semua proses toksisitas bilirubin tersebut menyebabkan nekrosis dan apoptosis neuron.^{18,38} Nekrosis neuron terjadi segera setelah adanya 'injury' (*immediately cell death*), sedangkan apoptosis terjadi lebih lambat (*delayed cell death*). Rodriges dalam penelitiannya mendapatkan bahwa toksisitas bilirubin dapat sebabkan apoptosis. Pada proses apoptosis terjadi interaksi bilirubin dengan membran neuron, yang menyebabkan terjadinya perubahan permeabilitas sehingga terjadi kerusakan membran akibat peningkatan polaritas lemak dan gangguan urutan protein dalam sintesis protein.⁴⁴ Didalam otak kerentanan terhadap efek toksisitas bilirubin bervariasi menurut tipe sel, kematangan otak dan metabolisme otak.^{6,11,22}

Kemajuan-kemajuan dalam memahami afinitas bilirubin terhadap albumin, agregasi bilirubin, dan efek bilirubin terhadap neuron pada tingkat molekuler sejauh ini masih dalam tahap-tahap penelitian.⁴¹ Bilirubin yang dimurnikan dengan kadar BIS serendah-rendahnya 160 $\mu\text{mol/L}$ (ikterus fisiologis yang memberat terjadi pada kadar bilirubin diatas ambang ini : 104–291 $\mu\text{mol/L}$ atau 7-17 mg/dL), dapat memicu

apoptosis pada neuron otak tikus yang dikultur, dan menghambat *uptake* glutamat oleh astrosit.^{45,46,47} Maka didapatkan kerusakan pada neuron dan juga astrosit, yang terjadi pada kadar BIS yang mendekati kadar yang relevan dengan kadar BTS yang dijumpai pada neonatus dengan ensefalopati bilirubin dini. Penelitian-penelitian yang dilakukan pada neuron-neuron progenitor imatur juga masih dalam taraf penelitian, namun diharapkan dapat memberikan pandangan lebih jauh ke patogenesis kelainan-kelainan neurologis yang dipicu oleh bilirubin yang terjadi pada otak imatur.¹⁸

2.2.6. Manifestasi Klinis Hiperbilirubinemia

1. Ensefalopati bilirubin akut

Bentuk akut ini terdiri atas 3 tahap :

- Tahap I (1–2 hari pertama) : refleks hisap lemah, letargi, hipotonia, kejang (terutama pada bayi yang sangat kuning).
- Tahap II (pertengahan minggu pertama) : hipertonia bergantian dengan hipotonia, opistotonus, spasme otot ekstensor, peningkatan tonus otot punggung, dan ekstensor leher (*retrocollis*), demam, menangis dengan nada tinggi (*high pitch cry*), mata tidak dapat bergerak ke atas (gangguan *upward gaze*) dan terlihat gejala *setting sun*.
- Tahap III (setelah minggu pertama) : hipertonia.

Pada fase akut, dapat disertai gangguan *Brainstem Auditory Evoked Response* (BAER) dan kelainan pada pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI).^{35,48,49,50}

II. Ensefalopati bilirubin kronik

Gejala–gejala klinis dari ensefalopati bilirubin kronik yang klasik (*Kernicterus*) berkorelasi dengan temuan–temuan patologis yang spesifik. Sekuele klasik dari hiperbilirubinemia neonatal yang berlebihan membentuk sebuah tetrad yang terdiri dari :^{18,48,51}

1. gangguan ekstrapiramidal yang menyebabkan serebral palsy atetoid dan spastisitas
2. gangguan pendengaran, baik berupa tuli total atau parsial
3. gangguan gerakan mata kearah atas (gangguan *upward gaze*)
4. displasia enamel dentin pada gigi susu

Yang kesemuanya berhubungan dengan lesi–lesi patologis pada globus palidus, nukleus subtalamikus, nukleus auditorik, dan okulomotor pada batang otak.

IQ dapat normal pada sebagian besar anak, namun sebagian kecil dapat mengalami retardasi mental ringan. Disamping gangguan gerak dapat pula menyebabkan gangguan bicara, ambulasi, komunikasi dan motorik. Masalah gangguan integrasi visual–motor, ketulian atau neuropati auditori menyebabkan bertambahnya frustrasi dan mengurangi kemampuan intelegensi yang sebenarnya. Beberapa penelitian melaporkan bahwa proses kronik ini dapat terjadi pada usia 4 bulan-14 tahun.^{18,48,51}

III. Ensefalopati samar/ Neuropati auditorik

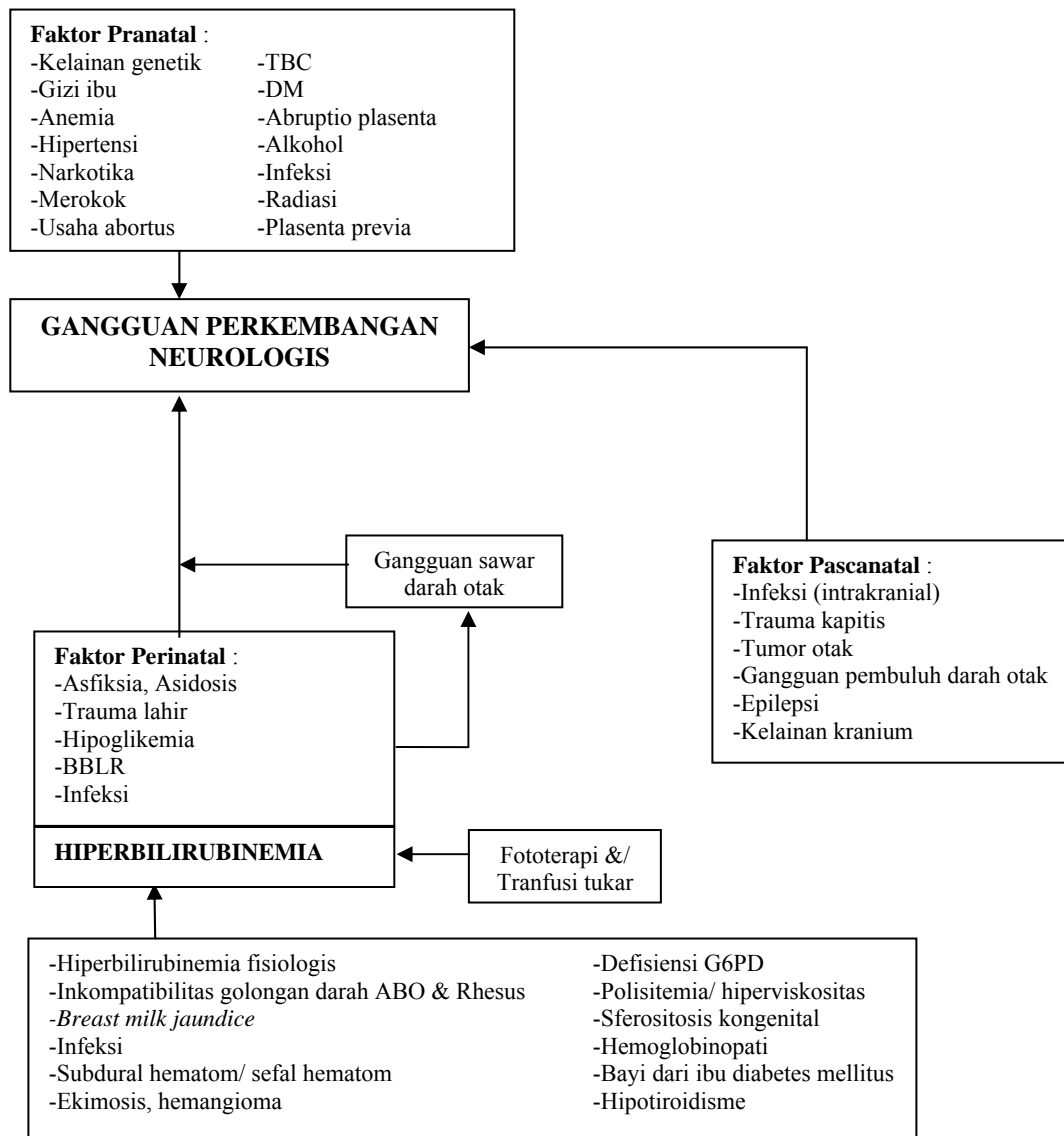
Anak–anak ini mengalami gangguan kognitif yang lebih ringan, kelainan neurologis yang ringan, gangguan pendengaran dan neuropati auditori. Gejala dapat

pula terdeteksi beberapa tahun kemudian, sehingga sulit membuat korelasi antara hiperbilirubinemia dan gangguan yang terlihat. Neuropati auditori bukan hanya gangguan pendengaran sensori neural, namun disebabkan adanya disfungsi pada tingkat batang otak atau saraf tepi. Fungsi telinga tengah tetap normal. Keadaan ini dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan *Brainstem Auditory Evoked Response* (BAER). Gangguan BAER telah dapat terlihat pada anak dengan hiperbilirubinemia <20 mg/dL (16-20 mg/dL), dan umumnya membaik setelah dilakukan terapi sinar. Keadaan ini membuktikan bahwa bilirubin telah masuk ke dalam otak pada kadar yang lebih rendah dari kadar yang biasa menyebabkan ensefalopati bilirubin akut.^{48,49,52}

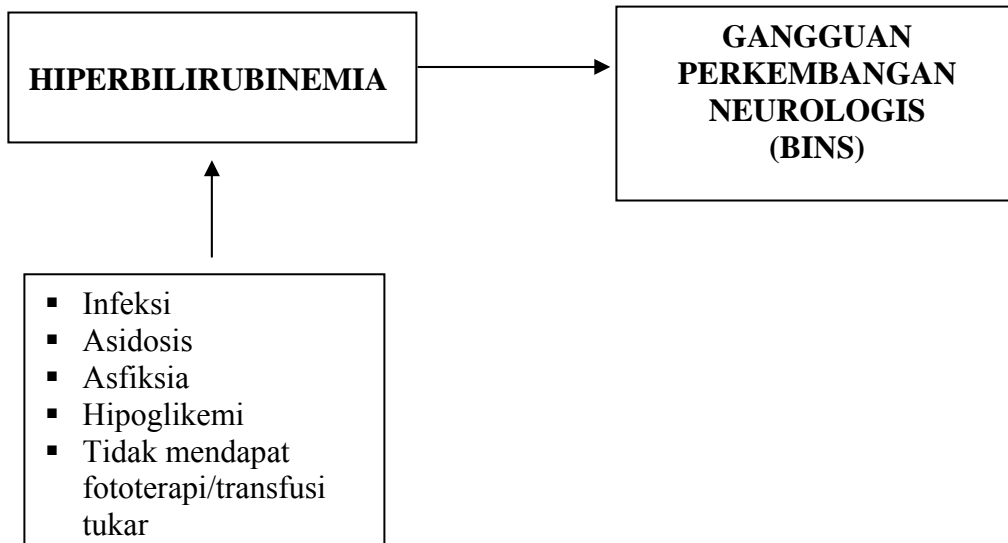
BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis

1. Ada hubungan antara risiko gangguan perkembangan neurologis (GPN) berdasarkan skala BINS dengan kadar bilirubin indirek serum (BIS) pada bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia.
2. Kejadian infeksi, asidosis, asfiksia, hipoglikemia dan faktor fototerapi/transfusi tukar saat neonatal merupakan faktor yang mempengaruhi terjadinya risiko GPN pada bayi dengan hiperbilirubinemia indirek.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Ruang lingkup penelitian

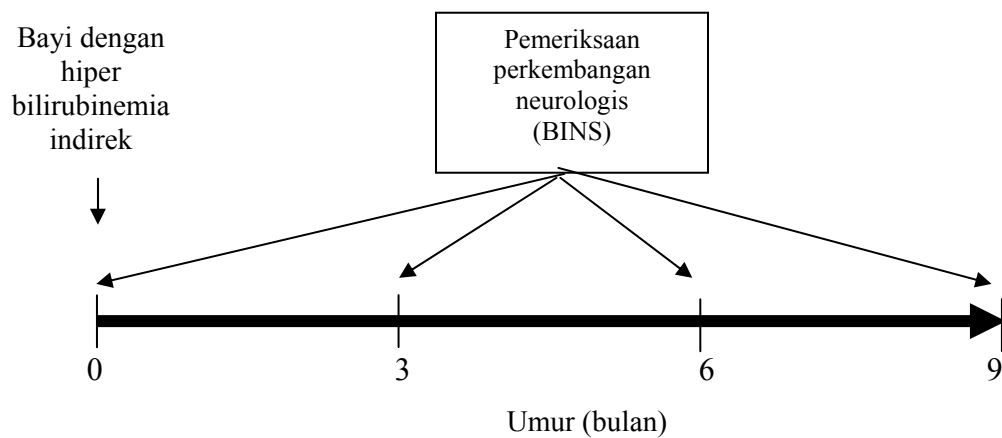
Ruang lingkup penelitian ini adalah Bagian Ilmu Kesehatan Anak, khususnya Perinatologi dan Neurologi.

4.2. Waktu dan tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak dan Laboratorium Patologi Klinik FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi (RSDK) Semarang pada periode bulan Oktober 2004 sampai dengan September 2005.

4.3. Jenis dan rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan longitudinal prospektif.



Catatan : bila dalam pemeriksaan subyek didapatkan GPN (+) pada pemeriksaan usia 3 bulan (pemeriksaan I) atau 6 bulan (pemeriksaan II), maka pemeriksaan BINS selanjutnya tidak dilakukan lagi.

4.4. Populasi dan sampel

4.4.1. Populasi target

Populasi target adalah bayi dengan hiperbilirubinemia indirek.

4.4.2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah bayi umur 0-1 bulan dengan hiperbilirubinemia indirek yang dirawat di RSDK Semarang pada periode Oktober 2004–September 2005.

4.4.3. Sampel penelitian

Sampel Penelitian adalah bayi umur 0-28 hari dengan hiperbilirubinemia indirek yang dirawat di Bangsal Perawatan Bayi Risiko Tinggi (PBRT) RS. Dr. Kariadi Semarang pada periode Oktober 2004–September 2005 dengan kriteria sebagai berikut:

4.4.3.1. Kriteria inklusi

- Lahir aterm
- Lahir spontan
- Berat lahir \geq 2500 gram
- Kadar BIS $>$ 10 mg/dL
- Keluar rumah sakit dalam keadaan hidup

4.4.3.2. Kriteria eksklusi

- Terdapat riwayat penyakit yang dapat mempengaruhi fungsi neurologis, misalnya meningitis, ensefalitis, meningoensefalitis, *cerebral palsy*.
- Menderita asfiksia berat saat lahir
- Menderita Sindroma Down/ kelainan kongenital lain
- Tidak bersedia diikutsertakan dalam penelitian

4.4.4. Besar sampel penelitian

- a. Besar sampel minimal dihitung dengan rumus besar sampel untuk uji hubungan antara 2 variabel.

$$N = \left[\frac{(z\alpha + z\beta)}{0.5 \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)} \right]^2 + 3 = \left[\frac{(1,96 + 0,842)}{0.5 \ln\left(\frac{1+0,6}{1-0,6}\right)} \right]^2 + 3 = 19 \approx 20$$

Apabila derajat hubungan diperkirakan adalah derajat sedang dengan koefisien korelasi=0,6⁵³; $\alpha=0,05$ ($p=0,05$); $z\alpha=1,96$; $\beta=0,2$ (power penelitian=80%); $z\beta=0,842$, maka besar sampel adalah :

Besar sampel minimal adalah 20 bayi.

Apabila diperkirakan terjadi *drop out* sebesar 10% maka besar sampel dengan koreksi *drop out* adalah :

$$n_{do} = \frac{n}{(1-do)^2} = \frac{20}{(1-0,1)^2} = 31,3 \approx 32$$

Besar sampel minimal 32 bayi

b. Besar sampel untuk estimasi kejadian risiko GPN pada bayi dengan hiperbilirubinemia indirek dihitung dengan estimasi proporsi suatu populasi tunggal oleh karena hanya ada 1 populasi penelitian. Apabila $Z_{\alpha} = 1,96$ ($\alpha = 0,05$). $P =$ proporsi bayi dengan risiko GPN, oleh karena belum diketahui besarnya maka ditetapkan $P=0,5$, $Q=1-P=1-0,5=0,5$; $d =$ tingkat ketepatan relatif, nilai d ditetapkan $=0,2$, maka besar sampel minimal adalah

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 PQ}{d^2} = \frac{1,96^2 \times 0,5 \times 0,5}{0,2^2} = 24$$

Apabila diperkirakan terjadi *drop out* sebesar 10% maka besar sampel dengan koreksi *drop out* adalah:

$$n_{do} = \frac{n}{(1 - do)^2} = \frac{24}{(1 - 0,1)^2} = 37,5 \approx 38$$

Besar sampel minimal 38 bayi

Berdasarkan perhitungan diatas besar sampel minimal untuk penelitian ini adalah 38 bayi dengan hiperbilirubinemia indirek

4.4.5. Metode sampling

Pemilihan subyek adalah berdasarkan *consecutive sampling* dimana bayi yang sesuai dengan kriteria penelitian akan diambil sebagai subyek penelitian.

4.5. Definisi operasional

Variabel	Definisi Operasional	Kategori	Skala Pengukuran
Gangguan perkembangan neurologis (GPN)	<p>Kegagalan untuk memiliki kemampuan fungsi neurologis yang seharusnya dimiliki. Dalam hal ini dinilai dengan skala BINS yang meliputi sektor neurologi, reseptif, ekspresif dan kognitif, kemudian dihitung skornya dan diklasifikasikan menjadi risiko ringan, sedang dan tinggi.</p> <p>Dikategorikan memiliki risiko GPN apabila masuk dalam kategori risiko sedang dan tinggi.</p> <p>Sektor neurologis</p> <p>Adalah sektor yang menilai ‘keutuhan’ fungsi-fungsi neurologis dari perkembangan otak. Termasuk dalam kategori ini adalah evaluasi dari tonus otot (hipo/ hipertonia), kontrol kepala/ leher, gerakan-gerakan asimetri, mengeluarkan air liur yang berlebihan dan gerakan-gerakan motorik yang berlebihan.</p> <p>Sektor reseptif</p> <p>Adalah sektor yang meliputi masuknya informasi ke dalam otak yaitu sensasi dan persepsi, yang masuk lewat proses</p>	<p>-Ada risiko GPN</p> <p>-Tidak ada risiko GPN</p>	Nominal

Variabel	Definisi Operasional	Kategori	Skala Pengukuran
	<p>penglihatan, pendengaran dan taktil.</p> <p>Sektor ekspresif</p> <p>Adalah sektor yang ditunjukkan sebagai aktivitas-aktivitas yang meliputi : motorik halus (kemampuan memegang, memanipulasi suatu obyek dengan jari-jari, koordinasi mata-tangan), motorik oral (vokalisasi, verbalisasi) termasuk fungsi verbal kognitif dan motorik kasar (duduk, merangkak, berjalan).</p> <p>Sektor kognitif</p> <p>Adalah sektor yang meliputi fungsi-fungsi memori, kemampuan belajar, berpikir dan menganalisa, termasuk perhatian, kemampuan memecahkan masalah dan integrasi dari fungsi-fungsi otak yang bervariasi.</p>		
Hiper-bilirubinemia indirek	<p>Peningkatan kadar BIS >10 mg/dL.</p> <p>Data diperoleh dari pengukuran bilirubin serum dengan metoda spektrofotometri.</p>	-	Rasio
Kadar Bilirubin Indirek Serum (BIS)	<p>Kadar BIS diperiksa dari sampel darah vena. Data yang diambil adalah data kadar BIS tertinggi saat dirawat di rumah sakit.</p> <p>Pengukuran kadar BIS dilakukan</p>	-	Rasio

Variabel	Definisi Operasional	Kategori	Skala Pengukuran
	dengan metoda spektrofotometri. Kadar dinyatakan dalam mg/dL.		
Kadar Bilirubin Total Serum (BTS)	Kadar BTS diperiksa dari sampel darah vena. Kadar bilirubin total 3 bulan sebelumnya diambil dari catatan medik. Data yang diambil adalah data kadar BTS tertinggi saat dirawat di rumah sakit. Pengukuran kadar BTS dilakukan dengan metoda spektrofotometri. Kadar dinyatakan dalam mg/dL.	-	Rasio
Infeksi	Invasi dan pembiakan mikroorganisme pada jaringan tubuh yang ditetapkan berdasarkan kultur spesimen tubuh.	- Ada - Tidak ada	Nominal
Asidosis	Asidosis dinilai dengan Analisa Gas Darah ; asidosis adalah pH < 7,35 (normal pH : 7,35-7,45)	- Ada - Tidak ada	Nominal
Hipoglikemia	Bayi dengan kadar glukosa darah <45 mg/dL	- Ada - Tidak ada	Nominal
Asfiksia	Keadaan bayi baru lahir gagal bernafas secara spontan, teratur dan adekuat segera setelah lahir, ditegakkan secara klinis dengan skor <i>Apgar</i> menit pertama <7	- Ada - Tidak ada	Nominal

Variabel	Definisi Operasional	Kategori	Skala Pengukuran
Dengan Terapi	Penderita/ subyek yang mendapat terapi terhadap hiperbilirubinemia ; baik hanya dengan fototerapi saja atau fototerapi dan tranfusi tukar	- Ada - Tidak ada	Nominal
Tanpa Terapi	Penderita/ subyek yang tidak mendapat terapi terhadap hiperbilirubinemia ; baik fototerapi maupun tranfusi tukar	- Ada - Tidak ada	Nominal

4.6. Cara pengumpulan data

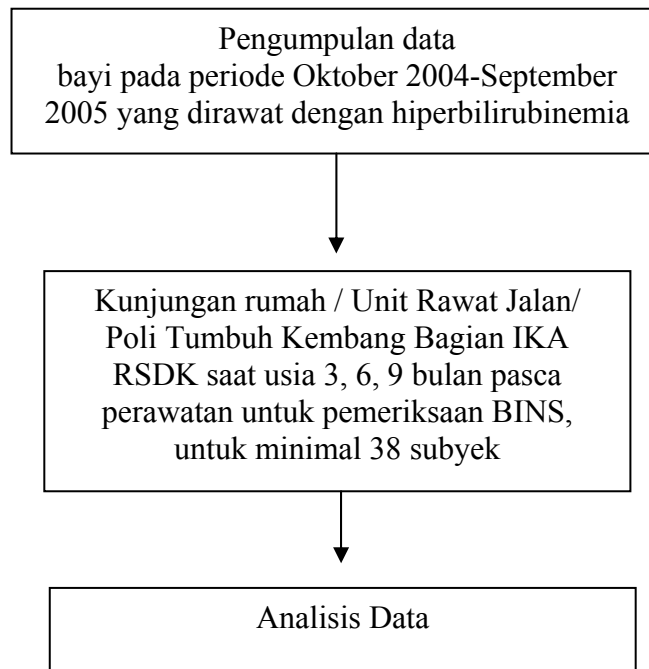
Pengumpulan data dimulai dengan memilih bayi yang memenuhi kriteria inklusi, kemudian dicatat data klinis dan laboratorium (khususnya kadar BIS dan BTS) selama perawatan dan lamanya mendapat perawatan. Orang tua subyek diberi informasi tentang penelitian ini dan selanjutnya diminta kesediaan menandatangani formulir *informed consent* bila setuju. Subyek yang orangtuanya menolak memberi persetujuan penelitian tidak dimasukkan dalam penelitian. Pada subyek dilakukan pemeriksaan skrining dengan skala BINS pada usia 3,6 dan 9 bulan untuk mendeteksi adanya risiko GPN pada subyek.

Dalam pemeriksaan BINS subyek diminta mengerjakan tugas-tugas sesuai dengan ketentuan-ketentuan dalam BINS yang sesuai dengan kelompok umurnya. Apabila subyek dapat mengerjakan tugas diberi nilai 1 dan bila tidak dapat mengerjakan tugasnya diberi nilai 0. Nilai tersebut kemudian diisikan di kotak yang berwarna putih

dalam tabel, sedangkan kotak hitam tidak. Nilai kemudian dijumlahkan dan disesuaikan dengan kategorinya (Ada risiko gangguan perkembangan neurologis, tidak ada risiko gangguan perkembangan neurologis).

Pemeriksaan BINS dilakukan oleh 2 orang petugas yang tidak terlibat dalam penyusunan penelitian. Sebelum penelitian dimulai dilakukan pelatihan. Hasil uji kesesuaian antara petugas I dan petugas II adalah baik ($Kappa=0,9$).

4.7. Alur kerja



Bila dalam pemeriksaan BINS didapatkan GPN (+), subyek selanjutnya diberikan pengelolaan sesuai dengan prosedur tetap di sub Bagian Neurologi Anak RSDK, dan tidak diikutsertakan pada pemeriksaan/evaluasi selanjutnya.

4.8. Analisis data

Sebelum analisis, dilakukan data *cleaning*, tabulasi data dan data *entry*. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Pada analisis deskriptif data dengan skala kategorial dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan prosentase, sedangkan data dengan skala kontinyu akan dinyatakan dalam rerata dan simpang baku. Uji hipotesis adalah menggunakan uji korelasi biserial, uji ini dipilih oleh karena variabel terikat berskala kategorial, sedangkan variabel bebas berskala rasio. Hubungan antara kadar bilirubin indirek serum (BIS) dengan waktu timbulnya kejadian gangguan perkembangan neurologis (GPN) diuji dengan uji korelasi Spearman. Untuk mengetahui apakah kadar BIS dapat digunakan sebagai prediktor kejadian GPN dilakukan analisis dengan ROC. Luas area dibawah ROC $\geq 0,7$ maka BIS dapat digunakan sebagai prediktor. Pada analisis ROC ditentukan nilai *cut-off-point* kadar BIS untuk prediksi risiko GPN. Analisis selanjutnya adalah menentukan nilai sensitifitas dan spesifisitas kategori kadar BIS berdasarkan nilai *cut-off-point* analisis ROC. Nilai sensitifitas dan spesifitas $\geq 0,8$ menunjukkan tingkat akurasi yang tinggi untuk memprediksi kejadian GPN. Pengaruh variabel pengganggu terhadap kejadian GPN bayi dilakukan *survival analysis* dengan *Cox regression analysis* untuk menunjukkan besarnya risiko. Besarnya pengaruh dinyatakan dengan besaran risiko yaitu risiko relatif (RR). Nilai RR ≥ 2 dianggap sebagai faktor risiko.

Batas kemaknaan adalah apabila $p \leq 0.05$ dengan 95% interval kepercayaan. Analisis data dilakukan dengan program SPSS for Windows ver. 11.5.

4.9. Etika penelitian

Protokol penelitian telah disetujui dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran FK UNDIP/ RSDK. Seluruh biaya yang berhubungan penelitian ditanggung oleh peneliti. Persetujuan keluarga telah diminta dalam bentuk *Informed Consent* tertulis. Identitas pasien dirahasiakan.

BAB 5
HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik subyek penelitian

Subyek penelitian adalah 48 neonatus dengan hiperbilirubinemia. Jenis kelamin subyek terdiri atas 26 bayi (54,2%) laki-laki dan 22 bayi (45,8%) perempuan, dengan rerata umur 3,9 (SD=1,12;2-6) hari. Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	n (%)
Jenis kelamin :	
- laki-laki	26 (54,2%)
- perempuan	22 (45,8%)
Infeksi	27 (56,3%)
Asfiksia	27 (56,3%)
Hipoglikemia	5 (10,4%)
Asidosis	13 (27,1%)
Terapi :	
- tanpa terapi	22 (45,8%)
- dengan terapi	26 (54,2%)

Data pada tabel 3 menunjukkan bahwa sebagian besar subyek menderita infeksi dan asfiksia (masing-masing 56,3%). Subyek yang mendapat terapi terhadap hiperbilirubinemia adalah 26 subyek, terdiri dari 18 (37,5%) yang mendapat

fototerapi saja dan 8 (16,7%) yang mendapat fototerapi dan transfusi tukar. Sebanyak 22 subyek (45,8%) tidak mendapat terapi. Untuk analisis data selanjutnya, subyek dikategorikan menjadi : yang mendapat terapi hiperbilirubinemia, yaitu fototerapi dengan atau tanpa transfusi tukar (dengan terapi) sebanyak 26 (54,2%) dan tanpa terapi hiperbilirubinemia baik fototerapi maupun transfusi tukar (tanpa terapi) sebanyak 22 subyek (45,8%).

Kadar bilirubin neonatal pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Kadar bilirubin neonatal

Variabel	Rerata (\pmSD)	Nilai Min / Max
BTS (mg/dL)	16,7 (5,87)	10,21 – 38,00
BIS (mg/dL)	16,1 (5,66)	10,11 – 35,50

5.2. Perkembangan neurologis bayi

Hasil pemeriksaan GPN subyek dengan skala BINS sampai usia 9 bulan (3,6,9 bulan), dijumpai bahwa 29 (60,4%) subyek tanpa risiko GPN (Skor BINS rendah), sedangkan 19 (39,6%) dengan risiko GPN (Skor BINS sedang). Dari 19 subyek tersebut, 3 subyek dengan risiko GPN dijumpai pada usia 3 bulan, 12 subyek dijumpai pada usia 6 bulan dan 4 subyek pada usia 9 bulan.

Hasil uji *Kaplan Meier* menunjukkan bahwa rerata timbulnya GPN pada subyek dengan riwayat hiperbilirubinemia adalah pada usia 8 bulan (95%;CI=7-8 bulan).

5.3. Kadar bilirubin plasma dan risiko GPN

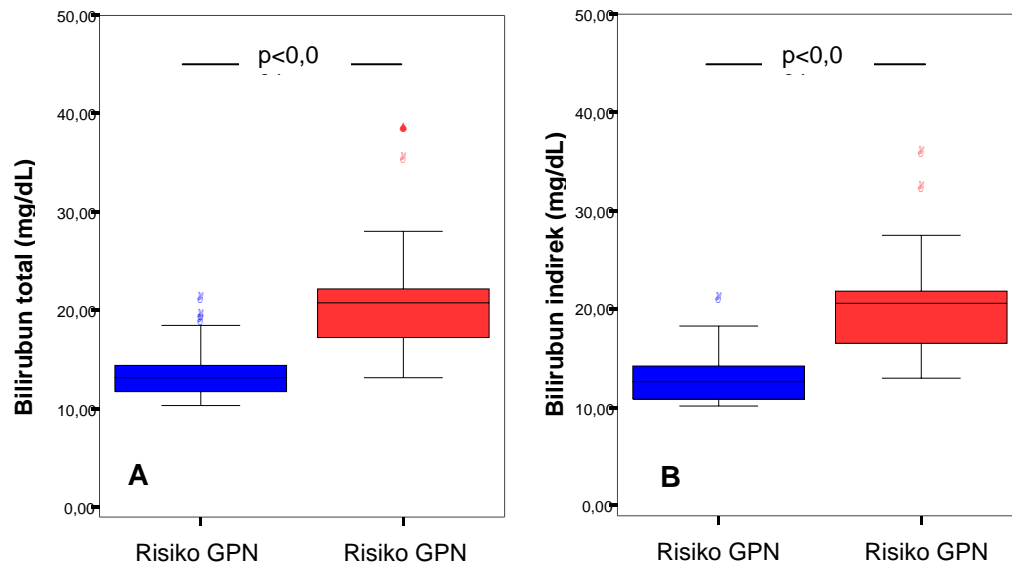
Kadar BTS dan BIS pada subyek dengan risiko GPN dan tanpa risiko GPN ditampilkan pada tabel 5.

Tabel 5. Perbandingan kadar BTS dan BIS berdasarkan ada tidaknya risiko GPN

Variabel	Gangguan perkembangan neurologis				p*
	Tidak ada		Ada		
	Rerata	SD	Rerata	SD	
Bilirubin total (BTS)	13,8	(2,76)	21,1	(6,64)	< 0,001
Bilirubin indirek (BIS)	13,2	(2,90)	20,5	(6,06)	< 0,001

*Uji *Mann-Whitney*

Data pada tabel 5 menunjukkan bahwa kadar BTS neonatal pada subyek dengan risiko GPN yaitu 21,1 mg/dL (SD=6,64), adalah lebih tinggi secara bermakna dibandingkan subyek tanpa GPN, yaitu 13,8 (SD=2,76) mg/dL. Hal yang sama juga dijumpai pada kadar BIS, dimana kadar BIS neonatal pada subyek dengan risiko GPN yaitu 20,5 (SD=6,06) mg/dL adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding pada subyek tanpa risiko GPN, yaitu 13,2 (SD=2,90)mg/dL. Perbandingan kadar BTS dan BIS neonatal berdasarkan ada atau tidaknya risiko GPN pada subyek ditampilkan pada gambar 2.



Gambar 2. Perbandingan kadar BTS (panel A) dan BIS (panel B) berdasarkan ada tidaknya risiko GPN. (Nilai p diperoleh dari uji *Mann-Whitney*)

Hasil uji korelasi biserial menunjukkan adanya hubungan bermakna antara kadar BTS neonatal dengan risiko GPN bayi (koefisien korelasi : +0,62 ; $p < 0,001$). Hal yang sama juga dijumpai pada kadar BIS neonatal dengan risiko GPN bayi (koefisien korelasi : + 0,64 ; $p < 0,001$). Hal ini menunjukkan semakin tinggi kadar BTS/BIS maka semakin besar risiko GPN bayi.

Perbandingan kadar BTS dan BIS berdasarkan waktu timbulnya GPN bayi ditampilkan pada tabel 6.

Tabel 6. Perbandingan kadar BTS & BIS berdasarkan waktu timbulnya GPN

Umur (bulan)	BTS (Rerata/SD)	BIS (Rerata /SD)
3 bulan (n=3)	33,6 (SD=5,10)	31,6 (SD=4,02)
6 bulan (n=12)	18,7 (SD=2,90)	18,4 (SD=2,92)
9 bulan (n=4)	18,8 (SD=5,43)	18,4 (SD=5,41)

Uji *Mann-Whitney*

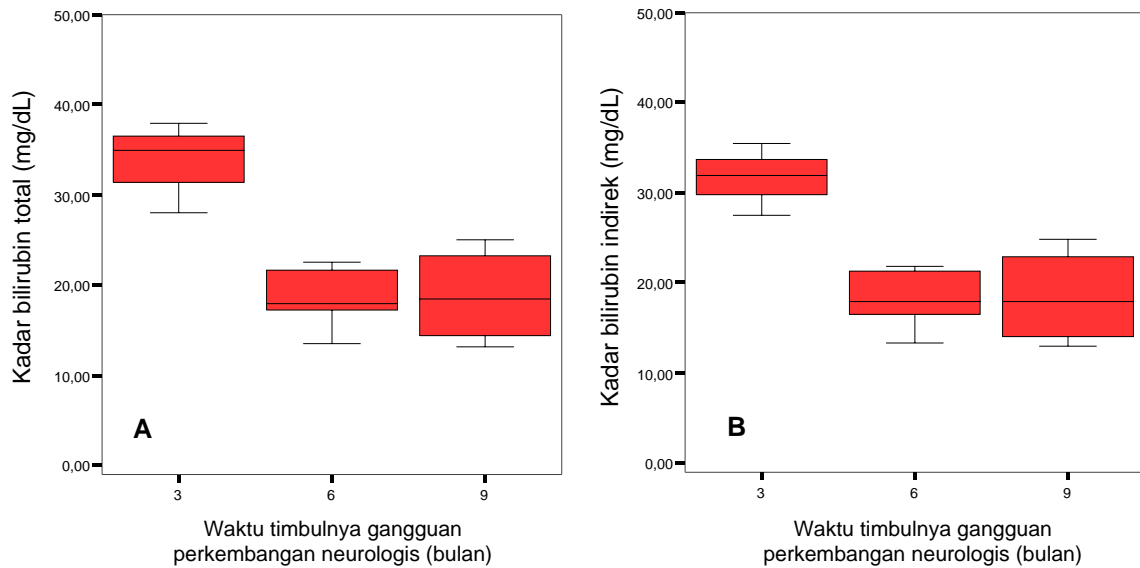
Kadar Bilirubin total (BTS)

- Usia 3 bulan vs 6 bulan : $p=0,004$
- Usia 3 bulan vs 9 bulan : $p=0,05$
- Usia 6 bulan vs 9 bulan : $p=0,9$

Kadar Bilirubin indirek (BIS)

- Usia 3 bulan vs 6 bulan : $p=0,004$
- Usia 3 bulan vs 9 bulan : $p=0,05$
- Usia 6 bulan vs 9 bulan : $p=0,9$

Tabel 6 menunjukkan bahwa pada subyek yang risiko GPNnya timbul lebih awal (usia 3 bulan), kadar BTS dan BIS adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding dengan yang risiko GPNnya timbul pada usia 6 bulan ($p=0,004$) atau 9 bulan ($p=0,05$). Secara statistik tidak ada perbedaan bermakna pada kadar BTS dan BIS neonatal pada subyek yang risiko GPNnya timbul pada usia 6 bulan dengan yang timbul pada usia 9 bulan ($p=0,9$). Perbandingan kadar BTS dan BIS neonatal berdasarkan waktu timbulnya risiko GPN ditampilkan pada gambar 3.

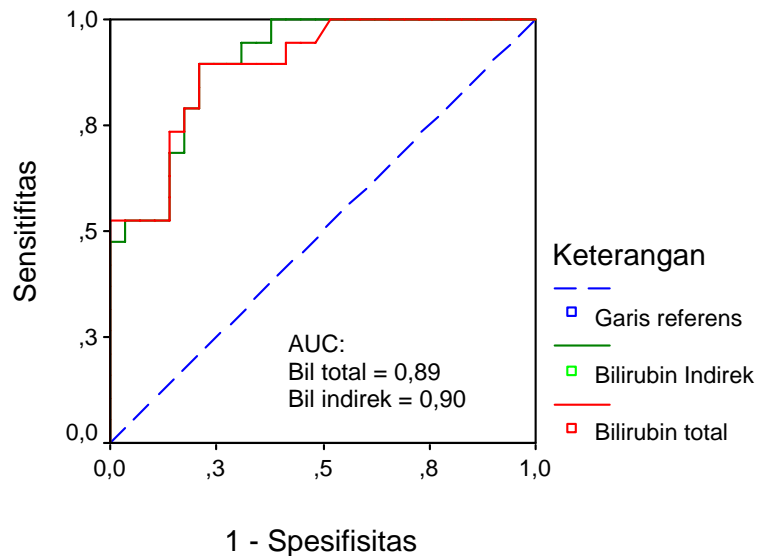


Gambar 3. Perbandingan kadar BTS dan BIS berdasarkan waktu timbulnya GPN (A = BTS ; B = BIS)

Hasil uji korelasi *Spearman* menunjukkan bahwa ada hubungan antara kadar BTS dan BIS dengan waktu timbulnya GPN (koefisien korelasi $-0,63$; $p < 0,001$). Hal tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar BTS/BIS maka timbulnya risiko GPN bayi cenderung lebih awal.

5.4. Kadar bilirubin neonatal sebagai prediktor terjadinya GPN bayi

ROC (*Receiver Operating Curve*) dipakai untuk menilai kadar BIS neonatal sebagai prediktor terjadinya GPN bayi. Kadar BTS disertakan sebagai pembanding. Hasil ditampilkan pada gambar 4.



Gambar 4. ROC BTS dan BIS neonatal terhadap risiko GPN bayi
 AUC = *Area Under The Curve* ; Bil = bilirubin

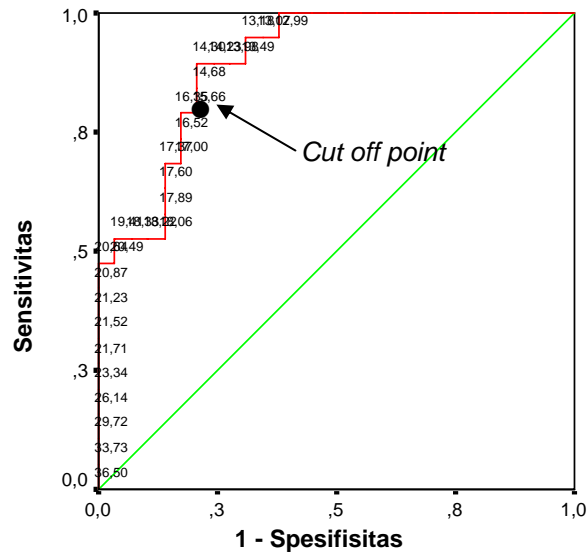
Besar luas area dibawah kurva (*Area Under The Curve* = AUC) untuk kadar BIS dan BTS neonatal terhadap risiko GPN bayi ditampilkan pada tabel 7.

Tabel 7. Besar AUC untuk kadar BTS dan BIS

Variabel	AUC	95% CI	p
Bilirubin total (BTS)	0,89	0,80 s/d 0,98	< 0,001
Bilirubin indirek (BIS)	0,90	0,82 s/d 0,98	< 0,001

Data pada gambar 4 dan tabel 7 menunjukkan bahwa kadar BIS maupun BTS mempunyai AUC >0,7 yaitu 0,90 untuk BIS dan 0,89 untuk BTS. Berdasarkan hal tersebut, baik BIS maupun BTS dapat digunakan sebagai prediktor GPN. Namun

menimbang luas AUC untuk kadar BIS lebih besar dan secara patofisiologi BIS dapat melewati SDO, maka BIS dinilai lebih berperan dalam terjadinya risiko GPN.



Gambar 5. ROC kadar BIS neonatal untuk memprediksi adanya risiko GPN bayi

Dari ROC ditentukan *cut-off point* kadar BIS neonatal untuk memprediksi terjadinya GPN adalah **14,68 mg/dL** (gambar 5). Hubungan antara kadar BIS neonatal berdasarkan kategori kejadian GPN bayi ditampilkan pada tabel 8.

Tabel 8. Tabel silang kategori kadar BIS neonatal berdasarkan *cut-off point* 14,68 mg/dL terhadap GPN bayi

Kategori BIS	GPN		Total n (%)
	Tidak ada n (%)	Ada n (%)	
≤14,68	23 (88,5)	3 (11,5)	26 (100,0)
>14,68	6 (27,3)	16 (72,7)	22 (100,0)
Total	29 (60,4)	19 (39,6)	48 (100,0)
$\chi^2=18,657$	df=1		p<0,001

Tabel 8 menunjukkan bahwa ada hubungan bermakna ($p < 0,001$) antara kadar BIS neonatal yang telah dikategorikan berdasarkan ROC dengan GPN bayi. Faktor-faktor saat neonatal yang dapat berpengaruh terhadap kejadian GPN ditampilkan pada tabel 9.

Tabel 9. Faktor-faktor risiko neonatal yang dapat berpengaruh terhadap risiko GPN bayi

Variabel	GPN		RR (95% CI)	p
	Tidak ada n (%)	Ada n (%)		
BIS :				
- ≤14,68	23 (88,5%)	3 (11,5%)	1	
- >14,68	6 (27,3%)	16 (72,7%)	6,3 (2,1 s/d 18,8)	< 0,001
Infeksi :				
- Tidak ada	19 (90,5%)	2 (9,5%)	1	
- Ada	10 (37,0%)	17 (63,0%)	6,6 (1,7 s/d 25,5)	< 0,001
Asidosis :				
- Tidak ada	23 (65,7%)	12 (34,3%)	1	
- Ada	6 (46,2%)	7 (53,8%)	1,5 (0,80 s/d 3,1)	0,2
Asfiksia :				
- Tidak ada	9 (42,9%)	12 (57,1%)	1	
- Ada	20 (74,1%)	7 (25,9%)	0,5 (0,2 s/d 0,9)	0,03
Hipoglikemia :				
- Tidak ada	26 (60,5%)	17 (39,5%)	1	
- Ada	3 (60,0%)	2 (40,0%)	1,0 (0,3 s/d 3,1)	0,98
Terapi :				
- Mendapat terapi	20 (90,9%)	2 (9,1%)	1	
- Tidak mendapat terapi	9 (34,6%)	17 (65,4%)	7,2 (1,9 s/d 27,80)	< 0,001

Dari tabel diatas diketahui bahwa kadar BIS >14,68 mg/dL, infeksi dan tidak mendapat terapi merupakan faktor risiko untuk terjadinya GPN bayi. Berbeda dengan hal diatas, adanya asfiksia justru merupakan faktor protektif. Namun dari hasil analisis selanjutnya, diketahui bahwa pada penelitian ini subyek dengan riwayat

asfiksia memiliki kadar BIS lebih rendah dibanding dengan yang tidak. Pada tabel 10 secara statistik tidak dijumpai perbedaan bermakna antara kadar BIS neonatal yang memiliki riwayat asfiksia dengan yang tidak ($p=0,08$).

Tabel 10. Rerata kadar BIS neonatal sesuai dengan riwayat asfiksia

Riwayat asfiksia	Kadar BIS (mg/dL)
	Rerata (SD)
Tidak ada	18,3 (7,2)
Ada	14,3 (3,2)

Uji *Mann-Whitney* : $p=0,08$

Untuk mengetahui pengaruh masing-masing variabel diatas secara bersama-sama terhadap GPN, dilakukan uji Multivariat *Cox-regression* ; besaran *adjusted risk* dinyatakan sebagai rasio *Hazard*. Walaupun analisis bivariat pada tabel 9 dijumpai adanya variabel yang hubungannya tidak bermakna dengan risiko GPN, namun karena secara patofisiologi variabel-variabel tersebut diketahui turut berpengaruh terhadap risiko GPN, maka seluruh variabel pada tabel 9 diikutsertakan dalam analisis. Besarnya rasio *Hazard* ditampilkan pada tabel 11.

Tabel 11. Rasio *Hazard* faktor-faktor risiko neonatal yang berpengaruh terhadap risiko GPN bayi

Variabel	Rasio <i>Hazard</i>	95% CI
Kadar BIS \geq 14,68 mg/dL	2,5	0,5 s/d 12,1
Infeksi	4,0	0,9 s/d 18,1
Asidosis	1,0	0,3 s/d 2,9
Asfiksia	0,6	0,2 s/d 1,5
Hipoglikemia	0,8	0,2 s/d 4,0
Tidak mendapat terapi	2,1	0,8 s/d 5,6

Data pada tabel 11 menunjukkan bahwa kadar bilirubin indirek \geq 14,68 mg/dL setelah melakukan *adjustment* terhadap faktor risiko lainnya mempunyai risiko sebesar 2,5 kali lebih besar dibanding yang lebih rendah dari 14,68 mg/dL. Selain itu adanya infeksi menyebabkan peningkatan risiko GPN bayi menjadi 4,0 kali lebih besar. Neonatus yang tidak mendapat terapi mempunyai risiko 2,1 kali lebih besar untuk risiko GPN bayi. Asidosis dan hipoglikemia neonatal dari hasil penelitian ini tampak bukan merupakan faktor risiko. Adanya asfiksia pada penelitian ini tampak merupakan faktor protektif terhadap risiko GPN dengan besarnya rasio Hazard 0,6 ; hal ini diperkirakan karena kadar bilirubin indirek yang lebih rendah dibanding dengan neonatus yang tidak memiliki riwayat asfiksia atau asfiksia ringan.

BAB 6

PEMBAHASAN

Dari 48 subyek pada penelitian ini, didapatkan subyek laki-laki lebih besar dibanding subyek perempuan, dengan proporsi 1,18 : 1. Dari berbagai penelitian proporsi kejadian hiperbilirubinemia neonatal berdasarkan jenis kelamin cukup bervariasi, namun tidak terdapat perbedaan yang mencolok. Dari kesimpulan penelitian Ip secara garis besar perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 2,3:1. Dari hasil *technical report American Academy of Pediatrics (AAP, 2004)* dilaporkan bahwa pada subyek neonatus aterm dan *near-term* (usia gestasi ≥ 34 minggu) dengan ensefalopati bilirubin, didapatkan subyek laki-laki lebih besar dibanding perempuan ($\text{♂}:\text{♀}=1,25:1$).⁴⁹ Sedangkan Arimbawa dari 112 subyek yang diteliti mendapatkan perbandingan $\text{♂}:\text{♀}=1,07:1$.⁵⁴ Namun sejauh ini penulis belum mendapatkan kepustakaan yang menjelaskan adanya pengaruh jenis kelamin terhadap kejadian hiperbilirubinemia maupun GPN bayi.

Rerata umur subyek saat terjadinya hiperbilirubinemia adalah 3,9 hari. Porter melaporkan bahwa 60% dari neonatus aterm akan mengalami ikterus neonatorum pada minggu pertama kehidupannya, namun hanya sedikit yang terdapat penyakit yang mendasari, yang signifikan berpotensi untuk terjadinya hiperbilirubinemia. Penyakit-penyakit yang mendasari ini dapat berupa : penyakit hemolitik, infeksi, gangguan metabolik, gangguan endokrin, kelainan hepar, dan sebagainya.⁹ Dilaporkan pula BTS ≥ 15 mg/dL rata-rata terjadi pada usia 25-48 jam, BTS ≥ 18

mg/dL pada usia 49-72 jam dan BTS ≥ 20 mg/dL pada usia >72 jam, terutama pada kasus-kasus hiperbilirubinemia yang disertai penyakit-penyakit yang mendasari seperti yang disebut diatas.⁹ Pada penelitian ini terjadinya kadar tertinggi hiperbilirubinemia tidak dapat ditentukan dengan pasti. Hal ini disebabkan asumsi penentuan kadar tertinggi ditentukan berdasarkan metode Kramer yang sifatnya subyektif sebelum dilakukan pemeriksaan bilirubin serum. Berdasarkan uji korelasi Spearman pada penelitian ini, didapatkan bahwa semakin tinggi kadar BTS/BIS, maka timbulnya risiko GPN bayi cenderung lebih awal.

Pada penelitian ini risiko GPN bayi diukur dengan skala BINS. Terdapat 39,6% subyek dengan risiko GPN dan 60,4% tanpa risiko GPN. Rerata BTS pada subyek dengan risiko GPN bayi adalah 21,1 mg/dL, sedangkan rerata BIS adalah 20,5 mg/dL. Rerata terjadinya risiko GPN bayi adalah pada usia 8 bulan. GPN terutama terjadi pada sektor neurologis dan ekspresif. Penilaian sektor neurologis meliputi evaluasi tonus otot, kontrol kepala/ leher, gerakan-gerakan asimetri, mengeluarkan air liur yang berlebihan dan gerakan-gerakan motorik yang berlebihan. Sedangkan penilaian sektor ekspresif meliputi gerakan-gerakan motorik halus, motorik oral dan motorik kasar.^{2,32} Toksisitas bilirubin menyebabkan terjadinya lesi terutama pada ganglia basalis yang berfungsi mengatur tonus motorik tubuh dan gerakan-gerakan motorik tubuh terutama gerakan kasar. Groenendaal memeriksa proses metabolisme ganglia basalis pada 5 neonatus dengan hiperbilirubinemia berat dengan menggunakan *Magnetic Resonance Spectroscopy* proton, dan didapatkan adanya penurunan *N-acetylaspartat* yang menandakan terjadinya kerusakan neuron.^{6,18,55,56}

Secara patologi anatomi ditemukan pada daerah ganglia basalis pewarnaan kuning yang khas akibat penempelan bilirubin indirek. Pada daerah tersebut terjadi proses hilangnya neuron, gliosis reaktif dan atrofi sistem serabut.^{6,22} Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini dimana GPN yang terjadi terutama pada sektor neurologis dan ekspresif, yang mengindikasikan terjadinya gangguan pada ganglia basalis.

Berbagai laporan penelitian menunjukkan hasil yang bervariasi mengenai hubungan GPN bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia. Chen dalam penelitiannya mendapatkan bayi dengan BTS neonatal tertinggi 10-20 mg/dL, memperlihatkan hasil DDST (*Denver Developmental Screening Test*) yang masih dalam batas normal. Sedangkan pada kadar BTS tertinggi >20 mg/dL, didapatkan 22% mengalami gangguan pada sektor motorik kasar dan motorik halus.⁵⁷ Yilmaz melaporkan pada subyek berusia 10-72 bulan dengan riwayat hiperbilirubinemia neonatal (BTS tertinggi <20 mg/dL) tidak menunjukkan adanya abnormalitas neurologis. Sedangkan dengan kadar BTS 20-23,9 mg/dL, 9,3% mengalami diskonjugasi penglihatan. Pada kadar BTS puncak rata-rata ≥ 24 mg/dL didapatkan risiko adanya manifestasi gangguan neurologis.⁵⁸ Newman dan Klebanoff mendapatkan adanya hubungan signifikan antara kadar BTS neonatal ≥ 20 mg/dL dengan hasil pemeriksaan neurologis yang abnormal, namun tidak menemukan hubungan yang signifikan dengan pemeriksaan neurologis yang abnormal pada usia 7 tahun.⁵⁹ Penelitian lain pada populasi *the Collaborative Perinatal Project* (CPP) menyimpulkan bahwa tidak ada kejadian yang konsisten mendukung adanya abnormalitas neurologis pada anak dengan riwayat hiperbilirubinemia neonatal >20 mg/dL saat *follow up* pada usia 7

tahun.⁴⁹ Shapiro menjumpai GPN berupa ensefalopati bilirubin dengan kadar BTS 20–25 mg/dL. Pada kadar puncak 16–17 mg/dL dijumpai kelainan *brainstem auditory evoked response* akut berupa pemanjangan interval antar gelombang I-III dan I-V dan penurunan amplitudo pada gelombang II dan III, disamping ditemukan pula ensefalopati bilirubin ringan (*bilirubin induced neurologic disorders/ BIND*). Shapiro berpendapat bahwa risiko GPN semakin meningkat bila disertai keadaan seperti : prematuritas, sepsis atau penyakit inkompatibilitas darah.¹⁸ Arimbawa melaporkan ada hubungan antara bayi aterm sehat dengan riwayat hiperbilirubinemia dengan peningkatan keterlambatan skala gerakan motorik kasar pada usia 6 bulan yang diukur dengan *Mullen Scale Tests*.⁵⁴

Pada beberapa penelitian mengenai hubungan hiperbilirubinemia dengan GPN, umur saat timbulnya GPN dapat berkisar dari 4 bulan sampai 14 tahun. Bahkan Vohr dan Paludetto menilai hubungan ini saat masa neonatal dengan menggunakan *Brazelton Neonatal Behavioral Assesment Scale (BNBAS)*.^{49,60,61} Bervariasinya rentang waktu timbulnya GPN dipengaruhi oleh banyak faktor. Dampak dari toksisitas bilirubin baik jangka pendek maupun jangka panjang tergantung pada : lamanya paparan bilirubin pada neuron yang menentukan terjadinya nekrosis neuron, lokasi kerusakan, besarnya gangguan metabolisme yang terjadi, kecepatan penanganan, serta faktor-faktor lingkungan (lingkungan biologis, fisik, psikososial).^{5,37,62} Proses pertumbuhan otak juga ikut mempengaruhi waktu timbulnya GPN, walaupun masih terjadi kontroversi dikalangan para ahli sampai umur berapa otak dikatakan sedang bertumbuh. Terdapat beberapa ahli yang menyatakan

pertumbuhan otak berlangsung hingga usia 5-6 tahun, namun ada juga yang menyatakan pertumbuhan otak berlangsung hingga masa remaja awal (10-15 tahun), dimana walau tidak tampak perubahan morfologi otak yang nyata, namun secara elektroensefalografis terdapat adanya maturasi perkembangan saraf yang kontinyu.^{20,62,63} Dampak kerusakan neuron dapat berkurang dari konsep terjadinya plastisitas otak yang berhubungan erat dengan perkembangan otak bayi dan anak, yaitu kemampuan susunan saraf untuk menyesuaikan diri terhadap perubahan atau kerusakan yang terjadi termasuk akibat toksisitas bilirubin. Dimana sifat plastisitas otak yang khas ini sangat menguntungkan bila terjadi kerusakan neuron.^{5,62}

Pada penelitian ini diteliti juga beberapa faktor risiko yang mempengaruhi terbukanya sawar darah otak seperti : infeksi (56,3%), asidosis (27,1%), asfiksia (56,3%) dan hipoglikemia (10,4%). Salah satu fungsi sawar darah otak adalah mengatur masuknya bilirubin kedalam otak, sehingga terbukanya sawar darah otak menyebabkan peningkatan permeabilitas dan peningkatan kadar bilirubin didalam otak. Bilirubin indirek bebas (Bf) dapat melewati sawar darah otak yang utuh dan menembus membran sel otak. Pemeriksaan kadar Bf belum dapat dilakukan disebagian besar rumah sakit besar. Hal ini dapat membantu menjelaskan mengapa tidak semua neonatus dengan hiperbilirubinemia mengalami GPN, dan GPN dapat juga terjadi pada bayi dengan konsentrasi bilirubin yang 'rendah'.^{6,10,35,64} Dilaporkan pula terdapat 54,2% subyek yang mendapat fototerapi dengan/tanpa tranfusi tukar. Fototerapi dan tranfusi tukar merupakan tindakan penting untuk mencegah terjadinya GPN bayi. Fototerapi digunakan dengan tujuan agar kadar bilirubin tidak meningkat

sampai tingkat yang memerlukan tindakan tranfusi tukar. Selama ini fototerapi telah dikenal sebagai tindakan yang aman dan efektif dan dapat menurunkan perlunya tindakan tranfusi tukar.^{12,19,51} Tranfusi tukar merupakan suatu tindakan untuk pengambilan sejumlah darah yang dilanjutkan dengan pengembalian darah dari donor dalam jumlah yang sama, yang dilakukan berulang-ulang sampai sebagian besar darah penderita tertukar. Tindakan ini bertujuan mencegah terjadinya ensefalopati bilirubin dengan cara mengeluarkan BIS dari sirkulasi. Bila terjadi ensefalopati bilirubin akut, fototerapi dan tranfusi tukar tetap dilakukan, karena pada sebagian kasus dapat bersifat reversibel, dimana gangguan BAER dapat membaik dan MRI juga dapat menunjukkan resolusi.^{19,49,512}

Sampai saat ini belum terdapat kriteria yang jelas berapa kadar bilirubin yang dapat menyebabkan GPN. Hal ini tidak dapat dijawab semata-mata hanya dengan angka saja, karena kadar bilirubin serum hanya merupakan satu dari berbagai faktor risiko untuk terjadinya GPN, kecuali pada kasus-kasus yang kadarnya sangat tinggi. Toksisitas bilirubin yang terjadi dapat tidak sebanding dengan konsentrasi bilirubin serum. Hal ini disebabkan toksisitas bilirubin ditentukan oleh konsentrasi bilirubin di jaringan otak dan lama paparan bilirubin terhadap jaringan.^{18,38} Namun dari berbagai penelitian yang telah dilakukan secara garis besar bahwa rata-rata kadar BTS >20 mg/dL berpotensi untuk terjadinya GPN walaupun kadar <20 mg/dL dapat juga berpotensi terutama bila disertai adanya faktor-faktor risiko. Sehingga setiap bayi dengan hiperbilirubinemia harus dievaluasi secara individual sesuai dengan kadar bilirubin dan juga faktor-faktor risiko yang ada.¹⁸

Melihat bervariasinya hasil-hasil penelitian ini, banyak ahli yang mempunyai pandangan bahwa hiperbilirubinemia *moderate* dapat berhubungan dengan GPN pada neonatus aterm.⁴⁹ Berdasarkan penelusuran kepustakaan, sejauh ini belum terdapat laporan penelitian yang menggunakan kadar BIS sebagai parameter.

Pada penelitian ini dari ROC didapatkan kadar BIS neonatal dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya GPN bayi, dengan *cut-off point* BIS 14,68 mg/dL. Kadar BIS dipakai sebagai parameter pada penelitian ini disebabkan secara patofisiologi dapat melewati SDO, sehingga dinilai lebih berperan terhadap terjadinya GPN bayi.

SDO merupakan celah sempit antara sel-sel endotel kapiler darah yang membentuk suatu sekat antara darah dan parenkim otak. SDO membentuk suatu lapisan permukaan yang besar yang berperan dalam sistem tranport cepat nutrisi esensial yang diperlukan otak, membantu sel otak mempertahankan potensial bioelektris yang sesuai untuk konduksi impuls dan transmisi sinaptik. Termasuk juga mengatur masuknya bilirubin ke dalam otak dan mencegah difusi zat-zat tertentu dari pembuluh darah ke jaringan otak. Kerusakan SDO meningkatkan permeabilitas otak terhadap bilirubin.⁶⁴ Beberapa faktor yang menyebabkan kerusakan SDO, yang selanjutnya meningkatkan risiko terjadinya GPN bayi antara lain : asfiksia/hipoksia, asidosis, hipoperfusi, hipoosmolaritas, infeksi/sepsis, hipoglikemia, trauma kepala, prematuritas, dan sebagainya.^{6,9,10,35}

Pada penelitian ini diteliti faktor-faktor yang mempengaruhi SDO pada subyek yang aterm dan lahir spontan. Berdasarkan penelusuran kepustakaan, penulis belum mendapatkan laporan-laporan penelitian yang mengungkapkan seberapa besar

pengaruh faktor-faktor risiko tersebut terhadap kejadian GPN. Kadar BIS $\geq 14,68$ mg/dL setelah dilakukan *adjustment* terhadap faktor risiko lain mempunyai risiko 2,5 kali. Infeksi menyebabkan peningkatan risiko 4,0 kali. Subyek yang tidak mendapat terapi hiperbilirubinemia (fototerapi dengan/tanpa tranfusi tukar) mempunyai risiko 2,1 kali. Asidosis dan hipoglikemia neonatal dari hasil penelitian ini tampak bukan merupakan faktor risiko. Asfiksia pada penelitian ini tampak merupakan faktor protektif terhadap GPN bayi (rasio *Hazard* 0.6). Namun pada analisis selanjutnya, didapatkan hal ini kemungkinan disebabkan kadar BIS yang lebih rendah pada subyek dengan riwayat asfiksia. Kadar BIS $\geq 14,68$ mg/dL, infeksi dan tidak mendapat terapi hiperbilirubinemia (fototerapi dengan/tanpa tranfusi tukar) merupakan 3 faktor yang dinilai paling berperan terhadap risiko kejadian GPN pada bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia. Sehingga perlu perhatian intensif penanganan bayi hiperbilirubinemia dengan mempertimbangan ketiga faktor risiko tersebut.

Asfiksia neonatorum masih merupakan masalah baik di negara berkembang maupun negara maju, menyebabkan mortalitas sebesar 20% dari bayi baru lahir. Keadaan hipoksia, hiperkapnea dan asidosis yang terjadi akibat asfiksia dapat menimbulkan kerusakan neuron akibat cedera otak iskemik ; hal mana bila bayi dapat bertahan hidup akan menimbulkan GPN berupa ensefalopati hipoksik-iskemik (EHI). Kelainan neurologis yang dapat ditimbulkan akibat EHI antara lain : gangguan intelegensi, kejang, gangguan perkembangan psikomotor dan kelainan motorik yang termasuk didalam serebral palsy.⁶⁵

Ellis dalam penelitiannya melaporkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara neonatus dengan asfiksia berat (skor Apgar ≤ 3 pada 1 menit pertama) dan kejadian ensefalopati neonatal.⁶⁶ Miller mendapatkan 32% dari neonatus aterm yang mengalami asfiksia berat (skor Apgar ≤ 5 pada 5 menit pertama) yang dapat bertahan hidup, mempunyai risiko GPN setelah *follow-up* selama 30 bulan.⁶⁷ Moster melaporkan anak-anak dengan riwayat berat lahir normal dengan skor Apgar rendah saat neonatus (skor Apgar ≤ 3 pada 5 menit pertama) yang tidak mengalami serebral palsy, masih memiliki risiko terjadi berbagai GPN minor dan kesulitan belajar pada usia sekolah (8-13 tahun).⁶⁸ Dari penelitian-penelitian mengenai hubungan asfiksia dengan risiko GPN, tampak bahwa kecenderungan terjadinya risiko GPN akibat asfiksia terutama pada neonatus dengan asfiksia berat. Asfiksia berat berpengaruh terhadap sel neuron maupun dalam membuka sawar darah otak. Pada penelitian ini penderita asfiksia berat dieksklusi, sehingga yang menjadi subyek adalah penderita dengan riwayat asfiksia sedang, dengan kadar BIS rata-rata lebih rendah.

Asidosis neonatal umumnya disebabkan hipoksia akibat asfiksia ataupun penyebab lain seperti : pneumonia, sindroma distress respirasi, aspirasi mekoneum, penyakit jantung kongenital, sepsis dan sebagainya. Hipoksia menyebabkan defisit suplai oksigen, yang selanjutnya menyebabkan glikolisis anaerob, penurunan ATP dan peningkatan pembentukan laktat sehingga menyebabkan asidosis.⁶⁵ Berdasarkan penelusuran pustaka, penulis belum mendapatkan penelitian-penelitian mengenai hubungan langsung antara asidosis dengan risiko GPN. Asidosis neonatal yang terjadi merupakan akibat dari terjadinya hipoksia.

Glukosa merupakan sumber energi utama selama masa janin. Neonatus dikatakan mengalami hipoglikemia bila kadar glukosa darah <45 mg/dL (2,6 mmol/L). Umumnya hipoglikemia terjadi pada neonatus berumur 1-2 jam. Hal ini disebabkan bayi tidak lagi mendapat glukosa dari ibu, sedangkan insulin plasma masih tinggi dengan kadar glukosa darah yang menurun.^{69,70} Hipoglikemia berat dan berlangsung lama dapat menimbulkan kematian, atau bila dapat bertahan hidup menimbulkan risiko GPN.⁶⁹ Hipoglikemia berat pada neonatus menurunkan aktivitas elektrik otak, merusak membran neuron dan meningkatkan produksi glutamat, yang selanjutnya menyebabkan nekrosis neuron.⁷¹

Boluyt dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara hipoglikemia neonatal dengan risiko GPN, khususnya yang tidak disertai faktor risiko lain.⁷² Brand melaporkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara hipoglikemia neonatal (glukosa serum $<2,2$ mmol/L/ <38 mg/dL) pada bayi aterm besar masa kehamilan, dengan risiko GPN khususnya perkembangan psikomotor saat usia 4 tahun.⁷³ Lucas melaporkan bahwa hipoglikemia neonatal (glukosa serum $<2,6$ mmol/L/ <45 mg/dL) mempunyai risiko GPN bila terjadi ≥ 5 kali pada hari yang berbeda selama bulan pertama kehidupannya.⁷⁴ Risiko GPN menjadi meningkat bila hipoglikemia disertai faktor risiko lain terutama prematuritas dan hipoksia iskemik. Pada penelitian ini hipoglikemia yang terjadi bukan merupakan risiko GPN, hal ini kemungkinan disebabkan : hipoglikemia yang terjadi bukan kategori hipoglikemia berat (glukosa serum 25-45 mg/dL / 1,1-2,6 mmol/L), tidak berlangsung lama sebab

penderita segera mendapatkan penanganan dan pemantauan kadar glukosa darah secara intensif ; disamping jumlah subyek hipoglikemia yang kecil.

Asfiksia, asidosis dan hipoglikemia perlu dikaji lebih dalam mengenai perannya dalam mempengaruhi terjadinya GPN karena secara teoritis dan berdasarkan data klinis serta hasil penelitian pada tikus, faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas SDO.^{6,9,18}

Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini adalah :

1. Tidak seluruh faktor yang dapat berpengaruh terhadap risiko GPN diteliti, sehingga apabila memasukkan variabel-variabel lain yang secara teoritis turut berpengaruh terhadap kejadian GPN maka besaran risiko yang diperoleh pada penelitian ini dapat berubah.
2. Pemantauan perkembangan yang dilakukan hanya sampai umur 9 bulan. Akan lebih baik bila dapat diikuti dengan waktu yang lebih panjang, setidaknya sampai umur 3 tahun pertama, dimana pada 3 tahun pertama tumbuh-kembang berlangsung dengan pesat dan menentukan masa depan anak kelak.²⁴
3. Belum tersedianya metode pemeriksaan untuk bilirubin indirek bebas yang lebih bersifat neurotoksik, yang lebih bermakna pengaruhnya terhadap kejadian GPN, dimana bilirubin indirek bebas ini dapat melewati sawar darah otak yang utuh.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. SIMPULAN

1. Rerata kadar BTS dan BIS pada subyek dengan risiko GPN bayi, lebih tinggi dibanding dengan subyek tanpa risiko GPN bayi.
2. Semakin tinggi kadar BTS dan BIS, semakin besar risiko GPN bayi.
3. Semakin tinggi kadar BTS dan BIS, maka risiko GPN bayi cenderung timbul lebih awal.
4. Kadar BIS dapat digunakan sebagai prediktor GPN. Infeksi neonatal (RR=4,5), kadar BIS >14,68 mg/dL (RR=2,5) dan tidak mendapat terapi (RR=2,1) merupakan faktor-faktor yang berperan meningkatkan risiko GPN bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia.

7.2. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam skala yang lebih besar untuk mendapatkan gambaran GPN bayi pada bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia, dengan faktor-faktor risikonya yang lebih mendalam, sehingga mendapatkan akurasi hasil yang lebih baik.
2. Perlu dilakukan penelitian untuk melihat hubungan antara kadar albumin serum sebagai zat pengikat bilirubin dalam kaitannya dengan kejadian GPN

bayi pada bayi dengan hiperbilirubinemia dan faktor-faktor yang mempengaruhi SDO.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saharso D. Gangguan perkembangan neurologis. Dalam : Firmansyah A, Sastroasmoro S, Trihono PP, Pujiadi A, Tridjaja B, Mulya GD, dkk, editor. Buku Naskah lengkap KONIKA XI Jakarta. Jakarta : IDAI Pusat ; 1999. h.571-88.
2. Aylward GP. Bayley Infant Neurodevelopmental Screener. San Antonio : Harcourt Brace & Company, 1995.
3. Leonard CH, Picuch RE, Cooper BA. Use of the Bayley Infant Neurodevelopmental Screener with Low Birth Weight Infant. *Journal of Pediatric Psychology* 2001 ; 26(1) : 33-40.
4. Macias MM, Saylor CF, Greer MK, Charles JM, Bell N, Katikaneni LD. Infant screening : The usefulness of the Bayley Infant Neurodevelopmental Screener and the Clinical Adaptive Test/ Clinical Linguistic Auditory Milestone Scale. *J Dev Behav Pediatr* 1998 ; 19(3) : 155.
5. Njiokiktjien C, Panggabean R, Hartono B. Masalah-masalah dalam perkembangan psikomotor. Semarang : Wonodri Offset Ltd ; 2003. h.1-55.
6. Kliegman RM. Ikterus dan hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir. Dalam : Behrman, Kliegman, Arvin, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi ke-15. Philadelphia : WB Saunders Co ; 2000. h.610-16.
7. Uhudiah U, Oktavia D. Pemberian terapi sinar berdasarkan penilaian klinis pada neonatus dengan hiperbilirubinemia. Dalam : Rusdidjas, Tjipta GD, Dimyati Y, editor. *Kongres Nasional VIII Perinasia & Simposium Internasional*. Medan : Perinasia ; 2003. h.74-81.
8. Indiarso F. Tranfusi tukar pada neonatus dengan hiperbilirubinemia. Dalam : Rusdidjas, Tjipta GD, Dimyati Y, editor. *Kongres Nasional VIII Perinasia & Simposium Internasional*. Medan : Perinasia ; 2003. h.84-98.
9. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *American Family Physician* 2002 ; 65 : 599-606.
10. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. Dalam : Fanaroff AA, Martin RJ, editor. *Neonatal-perinatal medicine ; Diseases of the fetus and infant*. Edisi-6. New York : Mosby-Year Book Inc ; 1997. h.1345-62.

-
11. Aminullah A. Ikterus dan hiperbilirubinemia pada neonatus. Dalam : Markum AH, Ismael S, editor. Buku ajar Ilmu Kesehatan Anak. Jakarta : FKUI ; 1999. h.313-7.
 12. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Hyperbilirubinemia. Dalam : Gomella TL, editor. Neonatology ; Management procedures, On-call problems, diseases and drugs. New York : Lange Medical Book/McGraw-Hill Co ; 2004. h.381-95.
 13. Rahardjani KB. Penatalaksanaan ikterus pada neonatus. Dalam : Riwanto I, Sidhartani M, editor. Penatalaksanaan terbaru ikterus. Semarang : BP UNDIP Semarang ; 1998. h.33-45.
 14. Vohr BR, Kapr D, O'Dea C. Behavioral changes correlated with brainstem auditory evoked response in term infants with moderate hyperbilirubinemia. J Pediatric 1990 ; 117 : 288-91.
 15. Wolf MJ, Beunen A, Casaer P, Wolf B. Extreme hyperbilirubinaemia in Zimbabwean neonates : Neurodevelopmental outcome at 4 months. Europ J Ped 1997 ; 156 : 803-7.
 16. Wolf MJ, Wolf B, Beunen G, Casaer P. Neurodevelopmental outcome at 1 year in Zimbabwean neonates with extreme hyperbilirubinaemia. Europ J Ped 1999 ; 158(2) : 111-4.
 17. Dharmasetiawani N, Arbi FW, Yanti M, Wiranto G. Gangguan perkembangan bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia. Dalam : Rusdidjas, Tjipta GD, Dimiyati Y, Yusroh Y, Putra DS, Ramayani OR, editor. Makalah lengkap Kongres Nasional VIII Perinasia dan Simposium Internasional. Medan : Perinasia ; 2003. h.496-9.
 18. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. Ped Neurol 2003 ; 29 (5) : 410-21.
 19. Rifai RF. Hiperbilirubinemia. Dalam : Trihono PP, Praborini A, editor. Pediatrics Update 2003. Jakarta : IDAI Cabang Jakarta ; 2003. h.1-6.
 20. Soetjningsih. Tumbuh kembang anak. Dalam : Ranuh ING, editor. Surabaya : EGC ; 1995. h.63-78.
 21. Anonim. Perinatologi. Dalam : Hasan R, Alatas H, editor. Buku ajar Ilmu Kesehatan Anak. Jakarta : Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK-UI ; 1985. h.1101-15.

-
22. Soetomenggolo TS, Iman S. Kelainan Toksik dan Nutrisi. Dalam : Soetomenggolo TS, Ismael S, editor. Buku ajar Neurologi Anak. Edisi-2. Jakarta : BP IDAI ; 2000. h.541-3.
23. First LR, Palfrey JS. The Infant or Young Child with Developmental Delay. *N Engl J Med* 1994 ; 330 (7) : 478-83.
24. Soetjningsih. Perkembangan Anak dan Permasalahannya. Dalam : Narendra MB, Sularyo TS, Soetjningsih, Suyitno H, Ranuh IN, editor. Buku Ajar I Tumbuh Kembang Anak dan Remaja. Edisi-1. Jakarta : Sagung Seto ; 2002. h.86-94.
25. Handryastuti S. Keterlambatan Perkembangan Motorik atau Palsi serebral? Dalam : Puspongoro HD, Handryastuti S, Kurniati N, editor. *Pediatric Neurology and Neuroemergency in Daily Practice*. Jakarta : BP IDAI ; 2006. h.119-36.
26. Passat J. Kelainan Perkembangan. Dalam : Soetomenggolo TS, Ismael S, editor. Buku ajar Neurologi Anak. Edisi-2. Jakarta : BP IDAI ; 2000. h.104-36.
27. Mangunatmaja I. Keterlambatan bicara, bolehkah ditunggu? Dalam: Puspongoro HD, Handryastuti S, Kurniati N.editor. *Pediatric Neurology and Neuroemergency in Daily Practice*. PKB IKA XLIX. Departemen IKA RS Cipto Mangunkusumo Jakarta, 2006.
28. Soetomenggolo TS. Pemeriksaan Neurologis pada Bayi dan Anak. Dalam : Soetomenggolo TS, Ismael S, editor. Buku ajar Neurologi Anak. Edisi-2. Jakarta : BP IDAI ; 2000. h.1-35.
29. Lissauer T, Clayden G. *Illustrated Textbook of Pediatrics*. Edisi-2. London : Elsevier Science Ltd ; 2002 : h.21-37.
30. Needlman RD. Growth and development. Dalam: Behrman, Kliegman, Arvin. editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi-16. Philadelphia : WB Saunders Co ; 2000 : 23-65.
31. Needlman RD. Pertumbuhan dan Perkembangan. Dalam : Behrman, Kliegman, Arvin, editor. Alih bahasa : Samik Wahab. *Nelson Textbook of Pediatric*. Edisi ke-15. Philadelphia : WB Saunders Co ; 2000. h.37-55.
32. Leonard CH, Piccuch RE, Cooper BA. Use of the Bayley Infant Neurodevelopmental Screener with Low Birth Weight Infant. *Journal of Pediatric Psychology* 2001 ; 26(1) : 33-40.

-
33. Hess CR, Papas MA, Black MM. Use of the Bayley Infant Neurodevelopmental Screener with an Environmental Risk Group. *Journal of Pediatric Psychology* 2004 ; 29(5) : 321-30.
34. First LR, Palfrey JS. The Infant or Young Child with Developmental Delay. *N Engl J Med* 1994 ; 330(7) : 478-83.
35. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. *New Eng J Med* 2001 ; 344(8) : 581-90.
36. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong RJ, Vreman HJ, dkk. Prediction of Hyperbilirubinemia in Near-term and Term infants. *Pediatrics* 2001 ; 108(1) : 31-9.
37. Puspongoro HD. *Kernicterus* ; Patofisiologi, manifestasi klinis dan pencegahan. Dalam : Yunanto A, Sembiring M, Hartoyo E, Andayani P, editor. Simposium Nasional Perinatologi dan Pediatri Gawat Darurat 2005. Banjarmasin : UKK Perinatologi dan Pediatri Gawat Darurat ; 2005. h.1-7.
38. Hansen T. Mechanism of bilirubin toxicity : clinical implication. *Clinical Perinatology* 2002 ; 29 : 765-78.
39. Amin SB, Ahlfors C, Orlando MS, Dalzell E, Merle KS, Guillet R. Bilirubin and serial Auditory Brainstem Responses in premature infants. *Pediatrics* 2001 ; 107(4) : 667-70.
40. Hansen TWR, Tommarello S, Allen JW. Subcelluler Localization of Bilirubin in Rat brain after invivo iv administration of [H] Bilirubin. *Pediatric Research* 2001 ; 49 : 203-7.
41. Ostrow JD, Pacolo L, Shapiro SM, Tiribelli C. New Concept in Bilirubin Encephalopathy. *Eur Journal Clin Invest.* 2003 ; 33 : 988-997.
42. Mayes PA. Metabolisme Glikogen. Dalam : Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Editor : Biokimia Harper. Edisi 24. EGC. Jakarta, 1999 :191-8.
43. Stansfield WD, Colome JS, Cano RJ. Moleculer and cell biology. Dalam : Walker M, editor. New York : McGraw-Hill ; 1996. h.257-63.
44. Rodrigues CMP, Sola S, Castro RE, Laires PA, Brites D. Perturbation of membrane dynamics in nerve cells as an early event during bilirubin-induced apoptosis. *J Lipid Research* 2002 ; 43 : 885-94.

-
45. Silva RF, Rodrigues CM, Brites D. Bilirubin-induced Apoptosis in Cultured Rat Neural Cells is Aggravated by Chenodeoxycholic Acid but Prevented by Ursodeoxycholic Acid. *J Hepatology* 2001 ; 34 (3) : 402-8.
46. Rodrigues CMP, Sola S, Brites D. Bilirubin Induces Apoptosis via the Mitochondrial Pathway in Developing Rat Brain Neurons. *Hepatology* 2002 ; 35 : 1186-95.
47. Silva R, Mata LR, Gulbenkian S, Brito MA, Tiribelli C, Brites D. Inhibition of Glutamate Uptake by Unconjugated Bilirubin in Cultured Cortical Rat Astrocytes : Role of Concentration and pH. *Biochemistry Biophysics Research Commun* 1999 ; 265 (1) : 67-72.
48. Kaplan M, Hammerman C. Understanding and preventing severe neonatal Hyperbilirubinemia : Is bilirubin neurotoxicity really a concern in the developed world? *Clinical Perinatology* 2004 ; 31 : 555-75.
49. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, dkk. An-evidence based review of important issues concerning neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004 ; 114(1) : e130-e53.
50. Govaert P, Lequin M, Swarte R, Robben S, Coo RD, Kuperus NW, dkk. Changes in globus pallidus with (Pre) term Kernicterus. *Pediatrics* 2003 ; 112(6) : 1253-63.
51. American Association of Pediatrics. Clinical practice guidelines : Management of Hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks gestation. *Pediatrics* 2004 ; 114 : 297-316.
52. Buthani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of Hyperbilirubinemia in the term neonate : for a safer first week. *Pediatric Clinics North America* 2004 ; 51 : 843-61.
53. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, Vohr BR, Perritt R, Stoll BJ, dkk. Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003 ; 112 : 773-9.
54. Arimbawa IM, Soetjningsih, Kari IK. Adverse effects of hyperbilirubinemia on the development of healthy term infants. *Pediatrica Indonesiana* 2006 ; 47 (3) : 51-6.
55. Johnson MV, Hoon AH. Possible mechanism in infants for selective basal ganglia damage from asphyxia, kernicterus, or mitochondrial encephalopathies. *J Child Neurology* 2000 ; 15(9) : 588-91.

-
56. Groenendaal F, Grond J, Vries LS. Cerebral metabolism in severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004 ; 114(1) : 291-4.
57. Chen YJ, Kang WM. Effects of bilirubin on visual evoked potentials in term infants. *Europ J Ped* 1995 ; 154 : 662-6.
58. Yilmaz Y, Karadeniz L, Yildiz F, Degirmenci SY, Say A. Neurological prognosis in term newborns with neonatal indirect Hyperbilirubinemia. *Indian Pediatric* 2001 ; 38 : 165-8.
59. Newman TB, Klebanoff M. 33 272 Infants, 7-year follow-up : Total Serum Bilirubin, Transfusions Reexamined. *Pediatrics* 2002 ; 110 : 1032.
60. Vohr BR, Kapr D, O'Dea C. Behavioral Changes Correlated with Brainstem Auditory Evoked Response in Term Infants with Moderate Hyperbilirubinemia, *J Pediatric* 1990 ; 117 : 288-91.
61. Paludetto R, Mansi G, Raimondi F, Romano A, Crivaro C, Bussi M, dkk. Moderate Hyperbilirubinemia induces a transient alteration of neonatal behavior. *Pediatrics* 2002 ; 110 : 1-5.
62. Soetomenggolo TS. Masa depan neurologi anak. Dalam : Firmansyah A, Sastroasmoro S, Trihono PP, Pujiadi A, Tridjaja B, Mulya GD, dkk, editor. Buku Naskah lengkap KONIKA XI Jakarta. Jakarta : IDAI Pusat ; 1999. h.103-13.
63. Budhiman M. Tumbuh kembang. Dalam : Markum AH, Ismael S, editor. Buku ajar Ilmu Kesehatan Anak. Jakarta : FKUI ; 1999. h.9-69.
64. Wilson LM. Sistem saraf. Dalam : Sylvia AP, Wilson LM, editor. Alih bahasa : Peter Anugrah. Patofisiologi, Konsep Klinis proses-proses Penyakit. Jakarta ; EGC. 1995. h.901-36.
65. Manoe VM, Amir I. Gangguan Fungsi Multi Organ pada Bayi Asfiksia Berat. *Sari Pediatri* 2003 ; 5(2) : 72-8.
66. Ellis M, Manandhar N, Manandhar DS, deL Costello AM. An Apgar Score of Three or Less at One Minute is not Diagnostic of Birth Asphyxia, but is Useful Screening Test for Neonatal Encephalopathy. *Indian Pediatrics* 1998 ; 35 : 415-22.
67. Miller SP, Latal B, Clark H, Barnwell A, Glidden D, Barkovich J, dkk. Clinical Sign Predict 30-month Neurodevelopmental Outcome after Neonatal Encephalopathy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004 ; 190 : 93-9.

-
68. Moster D, Lie TR, Markestad T. Joint Association of Apgar Scores and Early Neonatal Symptoms with Minor Disabilities at School Age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002 ; 86 : 16-21.
69. Madiyono B. Hipoglikemia. Dalam : Markum AH, Ismael S, Alatas H, Akib A, Firmansyah A, dkk. Editor : Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak. Jakarta. FKUI , 1991 : h.349-65.
70. Kosim SM, Surjono A, Setyowireni D. Buku Panduan Manajemen Masalah Bayi Baru Lahir Untuk Dokter, Bidan, dan Perawat di Rumah Sakit. IDAI (UKK-Perinatologi), MNH-JHPIEGO, Departemen Kesehatan RI. Jakarta, 2005 : h.35-6.
71. McGowan JE. Neonatal Hypoglycemia. *NeoReviews* 1999 ; 7 : 6-15.
72. Boluyt N, Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after Neonatal Hypoglycemia : A Systemic Review and Design of an Optimal Future Study. *Pediatrics* 2006 ; 117 (6) : 2231-43.
73. Brand PLP, Molenaar NLD, Kaaijk C, Wierenga WS. Neurodevelopmental Outcome of Hypoglycemia in Healthy, Large for Gestational Age, Term Newborns. *Arch Dis Child* 2005 ; 90 : 78-81.
74. Cornblath M, Schwartz. Outcome of Neonatal Hypoglycemia. *BMJ* 1999 ; 318 : 194.