

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Gangguan Pendengaran**

##### **2.1.1 Definisi**

Definisi gangguan pendengaran adalah ketidakmampuan secara parsial atau total untuk mendengarkan suara pada salah satu atau kedua telinga.<sup>18</sup> Pembagian gangguan pendengaran berdasarkan tingkatan beratnya gangguan pendengaran, yaitu mulai dari gangguan pendengaran ringan (20-39 dB), gangguan pendengaran sedang (40-69 dB) dan gangguan pendengaran berat (70-89 dB).<sup>19</sup> Gangguan pendengaran dapat diklasifikasikan sebagai:<sup>12,20</sup>

##### **1. Tuli konduktif**

Disebabkan oleh kondisi patologis pada kanal telinga eksterna, membran timpani, atau telinga tengah. Gangguan pendengaran konduktif tidak melebihi 60dB karena dihantarkan menuju koklea melalui tulang (hantaran melalui tulang) bila intensitasnya tinggi. Penyebab tersering gangguan pendengaran jenis ini pada anak adalah otitis media dan disfungsi tuba eustachius yang disebabkan oleh otitis media sekretori. Kedua kelainan tersebut jarang menyebabkan kelainan gangguan pendengaran melebihi 40dB.

##### **2. Tuli sensorineural**

Disebabkan oleh kerusakan atau malfungsi koklea, saraf pendengaran dan batang otak sehingga bunyi tidak dapat diproses sebagaimana mestinya. Bila kerusakan terbatas pada sel rambut di koklea, maka sel ganglion

dapat bertahan atau mengalami degenerasi transneural. Bila sel ganglion rusak, maka nervus VIII akan mengalami degenerasi *Wallerian*. Penyebabnya antara lain adalah: kelainan bawaan, genetik, penyakit/kelainan pada saat anak dalam kandungan, proses kelahiran, infeksi virus, pemakaian obat yang merusak koklea (kina, antibiotika seperti golongan makrolid), radang selaput otak, kadar bilirubin yang tinggi. Penyebab utama gangguan pendengaran ini disebabkan genetik atau infeksi, sedangkan penyebab yang lain lebih jarang.

### 3. Tuli campuran

Bila gangguan pendengaran atau tuli konduktif dan sensorineural terjadi bersamaan.

#### 2.1.2 Faktor Penyebab

Secara garis besar faktor penyebab terjadinya gangguan pendengaran dapat berasal dari genetik maupun didapat:<sup>12</sup>

##### 1. Faktor Genetik.

Gangguan pendengaran karena faktor genetik pada umumnya berupa gangguan pendengaran bilateral tetapi dapat pula asimetrik dan mungkin bersifat statis maupun progresif. Kelainan dapat bersifat dominan, resesif, berhubungan dengan kromosom X (contoh: *Hunter's syndrome*, *Alport syndrome*, *Norrie's disease*) kelainan mitokondria (contoh: *Kearns-Sayre syndrome*), atau merupakan suatu malformasi pada satu atau beberapa organ telinga (contoh:

stenosis atau atresia kanal telinga eksternal sering dihubungkan dengan malformasi pinna dan rantai osikuler yang menimbulkan tuli konduktif).

## 2. Faktor Didapat.

Antara lain dapat disebabkan:

### 1. Infeksi

Rubela kongenital, *Cytomegalovirus*, Toksoplasmosis, virus herpes simpleks (tabel 1), meningitis bakteri, otitis media kronik purulenta, mastoiditis, endolabyrinthitis, kongenital sifilis. Toksoplasma, Rubela, *Cytomegalovirus* menyebabkan gangguan pendengaran pada 18% dari seluruh kasus gangguan pendengaran dimana gangguan pendengaran sejak lahir akibat infeksi *Cytomegalovirus* sebesar 50%, infeksi Rubela kongenital 50%, dan Toksoplasma kongenital 10%-15%, sedangkan untuk infeksi herpes simpleks sebesar 10%. Gangguan pendengaran yang terjadi bersifat tuli sensorineural.<sup>21</sup> Penelitian oleh Rivera menunjukkan bahwa 70% anak yang mengalami infeksi sitomegalovirus kongenital mengalami gangguan pendengaran sejak lahir atau selama masa neonatus.<sup>22</sup> Pada meningitis bakteri melalui laporan post-mortem dan beberapa studi klinis menunjukkan adanya kerusakan di koklea atau saraf pendengaran, sayangnya proses patologis yang terjadi sehingga menyebabkan gangguan pendengaran masih belum dapat dipastikan.<sup>23,24</sup>

### 2. Neonatal hiperbilirubinemia

### 3. Masalah perinatal

Prematuritas, anoksia berat, hiperbilirubinemia, obat ototoksik

#### 4. Obat ototoksik

Obat- obatan yang dapat menyebabkan gangguan pendengaran adalah:<sup>25</sup>

Golongan antibiotika: *Erythromycin, Gentamicin, Streptomycin, Netilmicin, Amikacin, Neomycin* (pada pemakaian tetes telinga), *Kanamycin, Etiomycin, Vancomycin*. Golongan diuretika: *furosemide*.

#### 5. Trauma

Fraktur tulang temporal, perdarahan pada telinga tengah atau koklea, dislokasi osikular, trauma suara.

#### 6. Neoplasma

*Bilateral acoustic neurinoma (neurofibromatosis 2), cerebellopontine tumor*, tumor pada telinga tengah (contoh: *rhabdomyosarcoma, glomus tumor*).

**Tabel 1.** Karakteristik gambaran klinis infeksi perinatal.<sup>26, 27</sup>

<b>Organisme ( jalur transmisi )</b>	<b>Manifestasi Klinis</b>
<i>Cytomegalovirus</i> (transmisi melalui transplasenta lebih sering daripada jalur transmisi intrapartum)	<i>Intra Uterine Growth Retardation</i> (IUGR), Hepatosplenomegali, korioretinitis, petekie, mikroftalmia, kalsifikasi serebral, mikrosefali, dan kelainan pada struktur koklea serta kerusakan sel organ korti dan nervus kedelapan.
Rubela (Transplasenta)	Penyakit jantung kongenital, IUGR, hepatosplenomegali, ikterik, purpura, katarak, glaukoma, korioretinitis, retinopati, <i>bone lesions</i> , mikrosefali dan reaksi inflamasi dan lesi destruktif pada koklea
Herpes simpleks ( <i>Ascending intrapartal infection</i> )	Vesikel pada kulit, keratokonjungtivitis pada masa neonatus, meningoensefalitis, mikrosefali, retardasi mental, mikroftalmia, displasia retinal.
Toksoplasma (Hanya melalui transplasenta)	Korioretinitis, hidrosefalus, mikrosefali.

### **2.1.3 Faktor Risiko Terjadinya Gangguan Pendengaran Pada Neonatus:** <sup>28,29</sup>

1. Riwayat keluarga ditemukan ketulian
2. Infeksi intrauterin
3. Abnormalitas pada kraniofasial
4. Hiperbilirubinemia yang memerlukan tranfusi tukar
5. Penggunaan obat ototoksik aminoglikosida lebih dari 5 hari atau penggunaan antibiotik tersebut dengan obat golongan *loop diuretic*.
6. Meningitis bakteri
7. Apgar skor <4 pada saat menit pertama setelah dilahirkan, atau apgar skor < 6 pada menit kelima.
8. Memerlukan penggunaan ventilasi mekanik lebih dari 5 hari.
9. Berat lahir < 1500 gram
10. Manifestasi dari suatu sindroma yang melibatkan ketulian.

Meskipun faktor risiko yang telah disebutkan merupakan suatu indikasi untuk dilakukan pemeriksaan untuk menentukan adanya suatu gangguan pendengaran, akan tetapi di lapangan ditemukan bahwa 50% neonatus dengan gangguan pendengaran tidak mempunyai faktor risiko. Oleh karena itu direkomendasikan suatu pemeriksaan gangguan pendengaran pada seluruh neonatus setelah lahir atau setidaknya usia tiga bulan.<sup>30,31</sup>

### **2.1.4 Penilaian Gangguan Pendengaran**

Anak terlalu kecil bukan sebagai halangan untuk melakukan penilaian definitif gangguan pendengaran pada anak terhadap status fungsi telinga tengah dan sensitifitas koklea serta jalur suara. Kecurigaan terhadap adanya gangguan

pendengaran pada anak harus dilakukan secara tepat. Jenis-jenis pemeriksaan pendengaran yang direkomendasikan oleh *American Academy of Pediatrics* (AAP) adalah pemeriksaan yang disesuaikan dengan umur anak, anak harus merasa nyaman terhadap situasi pemeriksaan, pemeriksaan harus dilakukan pada tempat yang cukup sunyi dengan gangguan visual dan audio yang minimal. Beberapa pemeriksaan yang dilakukan dapat dilihat pada tabel 2.<sup>13</sup>

Pada pemeriksaan dengan BERA, secara fisiologik mekanisme jalur auditorius mulai dari saraf auditorius sampai ke korteks auditorius sangat kompleks. Terdapat lima gelombang yang mencerminkan daerah yang diperiksa, antara lain:<sup>32, 33</sup>

1. Gelombang I timbul dari bagian distal nervus VIII.
2. Gelombang II dari bagian proksimal nervus VIII dengan kemungkinan bagian distal nervus VIII masih ikut berperan.
3. Gelombang III dari kompleks olivari superior.
4. Gelombang IV berasal dari neuron ke tiga di nukleus olivarius superior kompleks, nukleus koklearis dan lemniskus lateralis.
5. Gelombang V berasal dari kolikulus inferior.

Bila ditemukan keadaan tuli konduktif, kurva serial latensi/intensitas mempunyai kemiringan yang sama seperti orang normal tetapi mengalami pergeseran ke intensitas pendengaran yang lebih tinggi, maka akan ditemukan semua gelombang (I-V) akan bergeser ke kanan (memanjang), sedangkan *interwave latency interval* (IWI) dalam batas normal. Lesi tipe sensorineural mempunyai latensi puncak yang sebanding dengan orang normal pada intensitas stimulasi tinggi, tetapi pada intensitas yang lebih rendah, latensi tersebut

memanjang secara signifikan. Untuk membantu interpretasi BERA dalam membedakan gangguan konduktif dan lesi retokoklear diperlukan tes audiometrik khusus yang cermat dan teliti seperti timpanometri.<sup>32</sup>

## **2.2 Hiperbilirubinemia**

### **2.2.1 Definisi**

Neonatal hiperbilirubinemia adalah keadaan dimana kadar bilirubin total > 5 mg/dl (86 $\mu$ mol/L). Hiperbilirubinemia tampak secara klinis sebagai ikterus. Ikterus neonatorum adalah keadaan klinis pada bayi yang ditandai oleh pewarnaan ikterus pada kulit dan sklera akibat akumulasi bilirubin tak terkonjugasi yang berlebih. Secara klinis ikterus mulai tampak pada bayi baru lahir bila kadar bilirubin darah 5-7 mg/dl, bila kurang dari itu maka tidak akan tampak secara klinis.<sup>10,34</sup> Neonatus aterm rata-rata memiliki konsentrasi bilirubin serum puncak 5-6 mg/dL (86-103  $\mu$ mol/L) pada hari ketiga dan keempat. Ikterus fisiologis yang memberat terjadi pada kadar bilirubin diatas ambang ini (7-17 mg/dL). Konsentrasi bilirubin serum  $\geq 17$  mg/dL pada bayi aterm tidak lagi dianggap fisiologis dan biasanya dapat kita temukan penyebab ikterus patologis pada bayi-bayi ini.<sup>35,36,37</sup>

Penyebab terbanyak ikterus neonatorum adalah peningkatan kadar bilirubin indirek. Bilirubin indirek inilah yang bersifat neurotoksik bagi bayi.<sup>37</sup>

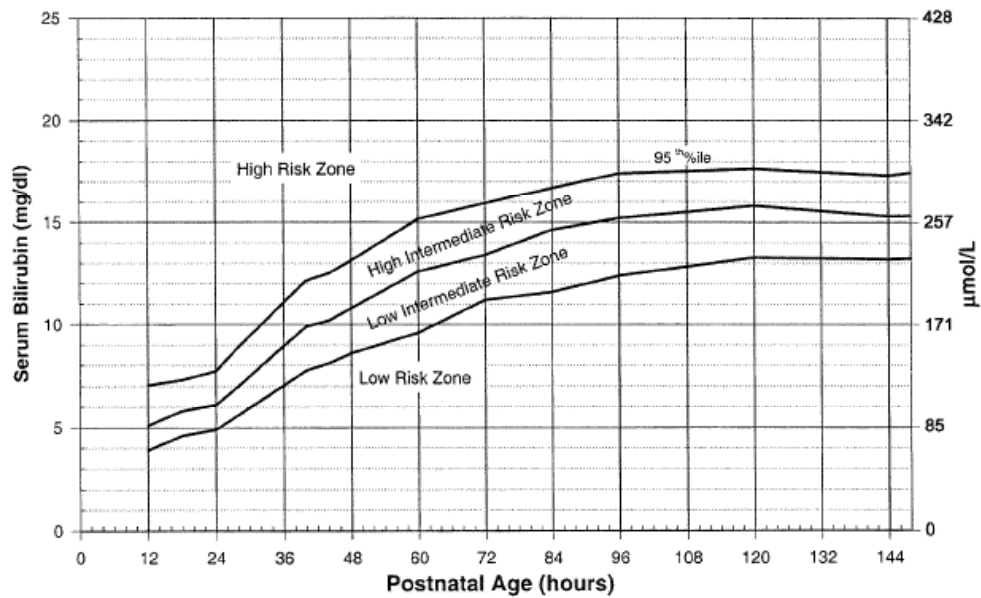
### **2.2.2 Etiologi**

Hiperbilirubinemia (indirek) dapat disebabkan oleh bermacam-macam keadaan. Etiologi terjadinya hiperbilirubinemia:<sup>34,37,38,39</sup>

1. Etiologi yang sering :
  - a. Hiperbilirubinemia fisiologis
  - b. Inkompatibilitas golongan darah ABO dan Rhesus
  - c. *Breast milk jaundice*
  - d. Infeksi
  - e. Hematom subdural /sefalhematoma, ekimosis, hemangioma
  - f. Bayi dari ibu diabetes mellitus
  - g. Polisitemia/ hiperviskositas
2. Etiologi yang lebih jarang :
  - a. Defisiensi G6PD
  - b. Defisiensi piruvat kinase
  - c. Sferositosis kongenital
  - d. *Lucey-Driscoll syndrome*
  - e. *Crigler-Najjar disease*
  - f. Hipotiroidisme
  - g. Hemoglobinopati

Kadar bilirubin indirek ditentukan juga oleh beberapa faktor seperti: kecepatan produksi bilirubin, kadar albumin, dan obat-obatan (sulfonamid, diuretikum, salisilat).





**Gambar 1:** Normogram risiko pada bayi dengan usia kehamilan di atas 36 minggu atau lebih dengan berat lahir lebih dari 2000 gram atau usia kehamilan 35 minggu atau lebih dan berat lahir lebih dari 2500 gram berdasarkan nilai bilirubin serum.

Sumber: *Subcommittee on Hyperbilirubinemia*.<sup>40</sup>

Tabel 2. Tes pendengaran pada bayi.

Usia perkembangan	Jenis tes serta waktu yang diperlukan	Tipe pengukuran	Prosedur pemeriksaan	Keuntungan	Kelemahan
Segala usia	<i>Evoked</i>	Tes fisiologi yang spesifik mengukur respon koklear ( <i>outer hair cell</i> ) terhadap stimulus	<i>Probe</i> kecil yang berisi <i>microphone</i> sensitif ditempatkan pada liang telinga untuk mendeteksi hantaran stimulus dan respon	Untuk mengetahui fungsi <i>outer hair cell</i> pada koklea, tidak tergantung pada keadaan anak tidur atau tidak, waktu pengejaan cepat	Bayi atau anak harus relatif tak aktif selama pemeriksaan; bukan pemeriksaan pendengaran yang teliti karena tidak menilai proses akses kortikal suara.
Saat lahir hingga berumur 9 bulan	<i>Automated auditory brainstem response</i> (ABR), 15 menit	Pengukuran elektrofisiologi aktivitas saraf pendengaran dan jalur batang otak	Elektroda pada kepala anak mendeteksi stimulus suara yang dihasilkan <i>earphone</i> pada salah satu telinga pada saat pemeriksaan.	Spesifik menggambarkan keadaan telinga, terutama mengukur fungsi neurologi hingga batang otak.	Bayi atau anak harus tenang selama pemeriksaan; tidak menilai proses akses kortikal suara.

Sumber: Gregg RB, Wiorek LS, Arvedson JC.<sup>41</sup>

### 2.2.3 Pengaruh Hiperbilirubinemia Terhadap Gangguan Pendengaran

Kekhawatiran utama akibat hiperbilirubinemia yang berlebihan adalah potensi efek neurotoksiknya, walaupun dapat juga terjadi jejas pada sel-sel lainnya. Hal ini masih merupakan masalah yang signifikan meskipun telah ada kemajuan-kemajuan dalam perawatan neonatus ikterik (hiperbilirubinemia). Sebuah penelitian terhadap kasus-kasus *kern-icterus* klasik di Amerika Serikat dan beberapa negara lainnya, serta laporan-laporan terbaru tentang neuropati auditorik akibat hiperbilirubinemia tanpa tanda-tanda *kern-icterus* klasik yang lain, menggarisbawahi perlunya 'model-model' untuk memberikan pemahaman yang lebih baik tentang bagaimana ikterus terjadi pada 60% bayi baru lahir dan menyebabkan kerusakan otak permanen. Hal ini penting karena dengan pemahaman yang lebih baik kita akan dapat mencegah kerusakan tersebut.<sup>34,42</sup>

Kepustakaan lain menjelaskan bahwa hiperbilirubinemia berat dan tidak ditangani pada masa neonatal akan menyebabkan kadar bilirubin yang tinggi dan bersifat toksik pada perkembangan bayi. Pada bayi aterm, gejala hiperbilirubinemia adalah anak lemah dan malas minum yang akan berlanjut menjadi *choreoathetoid cerebral palsy*, retardasi mental, tuli sensorineural, dan *gaze paresis*.<sup>43</sup>

Terdapat bukti-bukti bahwa peningkatan kadar bilirubin yang moderat sekalipun tetap akan membuat bayi lebih memiliki risiko mengalami kelainan-kelainan kognitif, persepsi, motorik dan auditorik (gambar 1). Penelitian-penelitian prospektif terkontrol telah mengungkapkan adanya gangguan neurologis dan kognitif pada anak-anak yang mengalami peningkatan kadar bilirubin indirek pada masa bayinya. Penelitian-penelitian statistik yang luas

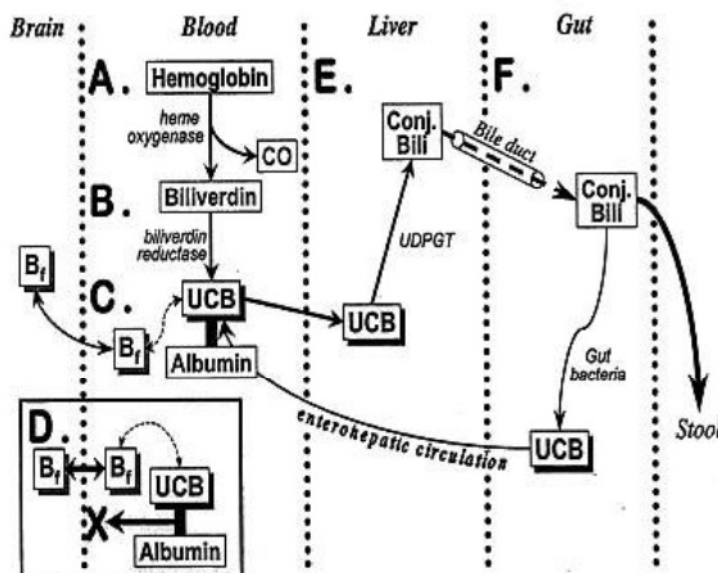
pada bayi-bayi aterm sehat, seperti yang dilaporkan *the National Collaborative Perinatal Project*, telah mendeteksi adanya hubungan antara hiperbilirubinemia dalam kadar 'rendah' yang biasanya tidak diterapi dengan *sequele* neurologis dan motorik ringan. Penelitian-penelitian klinis dan patologis yang lebih baru lagi telah membuktikan bahwa kadar bilirubin yang dahulu dianggap aman ternyata membahayakan. Literatur terbaru menyatakan bahwa hiperbilirubinemia derajat sedang pada neonatus aterm yang sehat mungkin tidak aman untuk otaknya.<sup>42</sup>

Bilirubin dapat masuk ke otak bila ia tidak terikat dengan albumin atau tidak terkonjugasi atau 'bebas' ( $B_f$ ) atau bila ada kerusakan pada sawar darah otak. Bilirubin dibentuk dari hemoglobin (gambar 2), sekitar 75%-nya dari hemolisis dan 25% dari eritropoiesis yang tidak efektif. Hemoglobin pertamanya diubah menjadi biliverdin melalui sebuah reaksi yang tergantung pada adenosin trifosfatase yang dikatalisis oleh heme oksigenase, menghasilkan sebuah molekul karbon dioksida untuk setiap molekul biliverdin dan pada akhirnya akan terbentuk bilirubin.<sup>42</sup>

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

darah otak, kemudian akan dihasilkan pewarnaan kuning yang luas. Pada kondisi toksik, bilirubin tidak terkonjugasi yang tidak terikat atau  $B_f$ -lah (bilirubin indirek) yang ada dalam otak, bukan bilirubin yang terikat pada albumin. Metodologi untuk mengukur  $B_f$  belum tersedia di sebagian besar rumah sakit.<sup>36,42</sup>

Bilirubin tak terkonjugasi diambil oleh sel-sel hepar, dikonjugasi dengan glukoronida oleh UDPGT (*UDP-glucoronosyltransferase*) menjadi bilirubin terkonjugasi yang nontoksik, larut dalam air dan diekskresikan dalam empedu. Meskipun bilirubin terkonjugasi tidak neurotoksik, tetapi terikat pada albumin dan berkompetisi dengan bilirubin tak terkonjugasi untuk lokasi ikatan dengan albumin. Bilirubin terkonjugasi dieliminasi dalam feses namun juga dipecah dalam usus oleh bakteri menjadi bilirubin tak terkonjugasi, yang kemudian diserap kembali dalam aliran darah, inilah yang kita sebut sebagai sirkulasi enterohepatik.<sup>36,42</sup>



Gambar 2. Metabolisme bilirubin.

Sumber: Shapiro SM.<sup>42</sup>

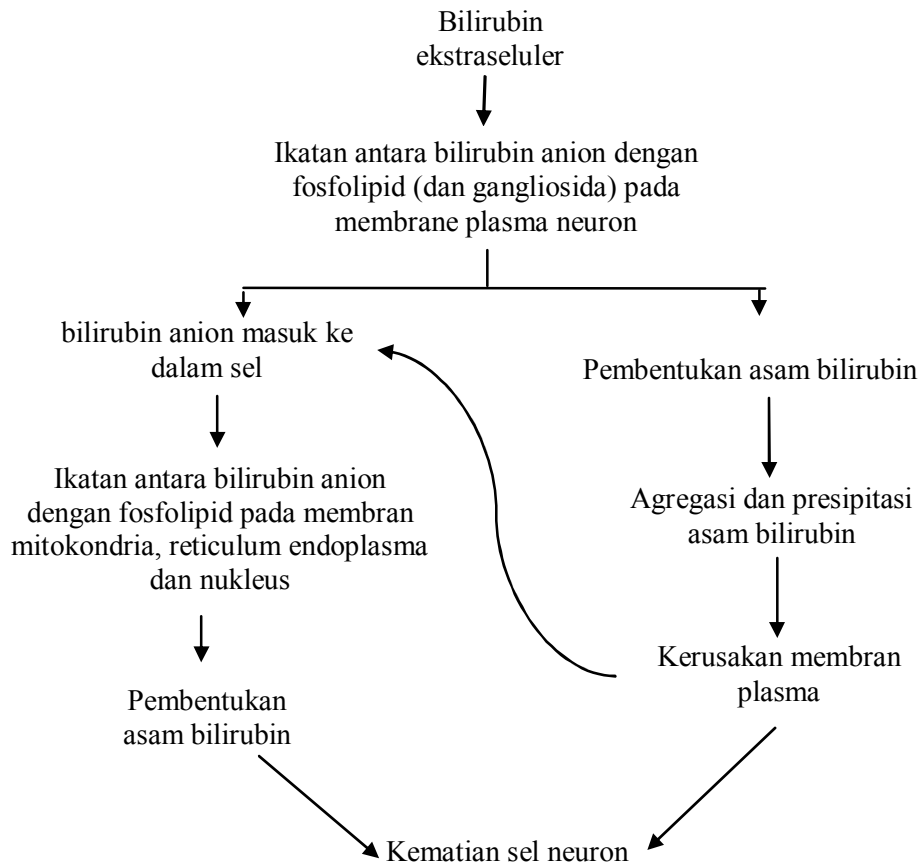
Bilirubin mempengaruhi fungsi mitokondria dengan menghambat kerja enzim-enzim mitokondrial, mengganggu sintesis DNA, menginduksi pemecahan DNA, menghambat sintesis protein, memecah fosforilasi oksidatif dan menghambat *uptake tyrosine* (suatu 'marker' untuk transmisi sinaptik). Bilirubin memiliki afinitas terhadap fosfolipid membentuk presipitat yang melekat pada membran sel otak. Mekanisme toksisitas bilirubin telah disimpulkan dari penelitian-penelitian dengan menggunakan konsentrasi bilirubin yang relevan secara patofisiologis, yaitu kadar bilirubin tidak terkonjugasi yang diperkirakan akan dijumpai pada sistem saraf pusat bayi-bayi dengan hiperbilirubinemia.<sup>36,42</sup>

Beberapa penelitian yang telah dilaporkan membuktikan bahwa model toksisitas neuronal selektif terjadi menyerupai kejadian iskemia otak. Homeostasis ion kalsium ( $\text{Ca}^{+}$ ) adalah mekanisme dasar utama yang menyebabkan kematian sel neuron dan peningkatan eksitabilitas neuron. Banyak neuron menggunakan protein-protein sebagai *buffer* ion kalsium untuk mempertahankan kadar kalsium intrasel yang rendah. Percobaan-percobaan terhadap tikus-tikus *Gunn* ikterik, menunjukkan keterlambatan aktivitas ion kalsium dan '*Calmodulin dependent protein kinase II*' (*CaM kinase II*), suatu bahan yang dibutuhkan oleh protein kinase sel dalam proses fosforilasi. Secara *invitro* didapatkan bahwa bilirubin menghambat aktivitas *CaM kinase II*, yang dianggap berhubungan dengan berbagai fungsi neuron penting, seperti: pelepasan neurotransmitter, perubahan konduktansi ion yang diatur oleh kalsium serta dinamika neuroskeletal.<sup>44</sup>

Dalam otak kerentanan terhadap efek neurotoksik bilirubin bervariasi menurut tipe sel, kematangan otak dan metabolisme otak. Kondisi-kondisi yang

mempengaruhi sawar darah otak seperti: infeksi/sepsis, asidosis, hipoksia, hipoglikemia, trauma kepala dan prematuritas dapat mempengaruhi masuknya bilirubin ke dalam otak.<sup>32, 36,42</sup>

Bilirubin tak terkonjugasi yang masuk dalam otak terutama dalam bentuk bebas atau bilirubin anion, berikatan dengan fosfolipid dan gangliosida pada permukaan membran plasma neuron. Ikatan antara bilirubin anion-fosfolipid kompleks merupakan ikatan yang tidak stabil. Bilirubin anion mengambil ion hidrogen dan membentuk asam bilirubin yang menempel kuat pada membran. Asam bilirubin tersebut akan menyebabkan kerusakan pada membran plasma sehingga dapat menyebabkan bilirubin anion masuk ke dalam sel neuron. Bilirubin anion yang masuk ke dalam sel akan berikatan dengan fosfolipid pada membran organel subseluler seperti mitokondria, retikulum endoplasma dan nukleus. Ikatan ini akan menyebabkan terbentuknya asam bilirubin dan kerusakan membran di tingkat subseluler. Kerusakan tersebut memberikan dampak terhadap multisistem enzim dan menyebabkan kerusakan sel neuron.<sup>45</sup>



**Gambar 3.** Urutan neurotoksisitas bilirubin.

Sumber: *Volpe JJ.*<sup>45</sup>

Salah satu bentuk neurotoksisitas bilirubin adalah abnormalitas sistem auditori pada hiperbilirubinemia. Berdasarkan bukti tes audiometrik didapatkan gangguan pendengaran dominan bilateral pada frekwensi tinggi dan simetris dengan fungsi perkembangan suara yang abnormal. Hal tersebut berhubungan dengan lesi patologis pada nukleus koklear. Bilirubin yang terdapat pada otak dapat merusak *nuclei* auditori sentral dan jalur vestibular, *nuclei* serebellar dan ganglia basalis yang dihubungkan dengan hipereaktivitas vestibuler. Menurut Shapiro (2001), terdapat manifestasi auditori sentral yang patologis, melibatkan



struktur auditori batang otak termasuk *nuclei* dorsal koklear maupun ventral, kompleks olivarius superior, *nuclei* lemniskus lateralis, dan kolikuli inferior tanpa keterlibatan thalamus maupun *cortical auditory pathways*.<sup>44</sup>

Sharma dkk mendapatkan 73,3% bayi dengan kadar bilirubin > 12mg/dl ternyata memiliki hasil BERA abnormal antara lain berupa pemanjangan gelombang I yang menunjukkan keterlibatan nervus koklea, sedangkan pada beberapa penelitian lain terdahulu tidak menunjukkan adanya pemanjangan gelombang I.<sup>15</sup> Hiperbilirubinemia menyebabkan pemanjangan gelombang III dan V pada BERA, perubahan sementara tersebut dapat bertahan hingga lebih dari 24 jam setelah konsentrasi bilirubin total menurun. Akan tetapi toksisitas bilirubin yang memanjang dapat menyebabkan tuli sensorineural yang permanen.<sup>16</sup> Hiperbilirubinemia yang berat dapat pula menyebabkan *athetosis* dan *disarthria* berat sehingga anak tersebut tidak dapat berkomunikasi sesuai dengan potensinya dan dapat salah diagnosa sebagai suatu defisiensi kejiwaan. Penelitian tersebut juga menunjukkan hubungan tuli derajat sedang sampai berat dan disfungsi auditori sentral dengan peningkatan kadar bilirubin pada bayi. Kadar serta lama hiperbilirubinemia merupakan suatu faktor risiko.<sup>12,42</sup>