

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



**Tesis**

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

**Baginda P Hutahaean**

**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 Hutahaean  
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 Hutahaean  
Ibu : Sorta Hutapea

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran 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

<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b>	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
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b>	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
<b>BAB 3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP &amp; HIPOTESIS</b>	32
3.1. Kerangka Teori.....	32
3.2. Kerangka Konsep.....	33
3.3. Hipotesis.....	33
<b>BAB 4. METODE PENELITIAN</b>	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
<b>BAB 5. HASIL PENELITIAN</b>	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
<b>BAB 6. PEMBAHASAN</b>	57
Keterbatasan Penelitian.....	67

<b>BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN</b> .....	68
7.1. Simpulan.....	68
7.2. Saran.....	68
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	70

<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	
<ol style="list-style-type: none"><li>1. <i>Ethical Clearance</i></li><li>2. Surat Persetujuan Penelitian</li><li>3. Lembar Kuesioner Data Subyek</li><li>4. Prosedur Pemeriksaan Bilirubin</li><li>5. Skala BINS</li><li>6. Hasil Analisis Data</li></ol>	

## 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 Phosphat
AUC	: Area Under the Curve
BAER	: Brainstem Auditory Evoked Response
BBB	: Blood Brain Barier
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 difollow-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). Dijumpai 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 ( $\chi^2$ :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 transfusi 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