

**PENGARUH ENSEFALOPATI NEONATAL  
AKIBAT ASFIKZIA NEONATORUM TERHADAP  
GANGGUAN PERKEMBANGAN NEUROLOGIS**

**(The Effect of Neonatal Encephalopathy Caused  
by Neonatal Asphyxia on Neurodevelopmental Disorders)**



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

**Gondo Purwadi  
G 4A002098**

**PROGRAM PASCASARJANA  
MAGISTER ILMU BIO MEDIK  
DAN  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
ILMU KESEHATAN ANAK  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2007**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**Tesis**

**PENGARUH ENSEFALOPATI NEONATAL AKIBAT  
ASFIKSIA NEONATORUM TERHADAP  
GANGGUAN PERKEMBANGAN NEUROLOGIS**

**(The Effect of Neonatal Encephalopathy Caused  
by Neonatal Asphyxia on Neurodevelopmental Disorders)**

disusun oleh

**Gondo Purwadi**  
G 4A002098

Menyetujui  
Komisi Pembimbing

**Pembimbing Utama**

**Pembimbing Kedua**

**Dr. H.M. Sholeh Kosim, SpA(K)**

**NIP: 140 086 952**

**Dr. Alifiani H. Putranti, SpA(K)**

**NIP: 140 214 483**

**Ketua Program Studi  
Ilmu Kesehatan Anak**

**Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik**

**Dr. Alifiani H. Putranti, SpA(K)**

**NIP: 140 214 483**

**Prof. Dr.H. Soebowo, SpPA(K)**

**NIP: 130 352 549**

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya 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 dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, November 2007

Penulis

## RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : dr. Gondo Purwadi  
Tempat / Tgl. Lahir : Pati, 15 Maret 1969  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Laki-laki

### B. Riwayat Pendidikan:

1. SDN Guyangan Pati : Lulus tahun 1981
2. SMPN 2 Pati : Lulus tahun 1984
3. SMAN Pati : Lulus tahun 1987
4. FK. UNDIP Semarang : Lulus tahun 1996
5. PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak UNDIP : (2003 – Sekarang)
6. Magister Ilmu Biomedik UNDIP : (2003 – Sekarang)

### C. Riwayat Pekerjaan

Tahun 1997 – 1999 : Dokter PTT Puskesmas S Parman Banjarmasin Kalimantan Selatan

### D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua.  
Ayah : Soedjono  
Ibu : Yami
2. Nama Istri : Diah Kuswardani
3. Nama Anak : Fadiel Abrar Radityo  
Alvita Resti Candradewi

## KATA PENGANTAR

Syukur kami panjatkan kepada Allah SWT, merupakan hal pertama yang ingin diungkapkan, karena atas berkat dan bimbinganNya sehingga kami dapat menyelesaikan tugas laporan penelitian guna memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena ketidakmampuan kami. Namun karena dorongan keluarga, teman, dan bimbingan guru-guru kami maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu dalam menyelesaikan penulisan ini, jadi kiranya tidaklah berlebihan apabila pada kesempatan ini perkenankanlah kami menghaturkan rasa terima kasih dan penghormatan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro yang memberi kesempatan kepada siapa saja yang berkeinginan untuk meningkatkan ilmu pengetahuan.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan spesialisasi.
3. Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang beserta staf yang telah memberi kesempatan dan kerjasama yang baik selama mengikuti pendidikan spesialisasi.

4. Prof. dr. H. Soebowo, SpPA(K) selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang, beserta Prof. dr. Edi Dharmana, PhD, SpPar(K) dan dr. Kusmiyati, M Kes atas bimbingan dan sarannya serta sebagai tim penguji Proposal Penelitian dan Tesis.
5. dr. Budi Santosa, SpA(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberi pengarahan dan dukungan moril selama pendidikan.
6. dr. Alifiani Hikmah P, SpA(K) selaku Ketua Program Studi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dan , selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberi pengarahan dan dukungan moril selama pendidikan.
7. dr. H.M. Sholeh Kosim, SpA(K) selaku pembimbing utama penulis yang telah berkenan meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dengan penuh kesabaran, serta bimbingan, dorongan, motivasi dan arahan yang tidak putus-putusnya untuk dapat menyelesaikan studi dan penyusunan laporan penelitian ini.
8. Prof. dr. MI.Widiastuti, MSc, Sp.S(K), Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K), FIAC, dr. Dani Rahmawati, SpS.(K), Dr.dr. Tjipta bachtara , SpA(K), selaku penguji yang telah berkenan meluangkan waktu,

tenaga dan pikiran untuk memberi masukan dan arahan untuk perbaikan penyusunan laporan penelitian ini.

9. dr. Moedrik Tamam, SpA(K) selaku dosen wali yang telah berkenan memberikan dorongan, motivasi dan arahan yang tidak putus-putusnya untuk dapat menyelesaikan studi dan penyusunan laporan penelitian ini.
10. Guru-guru kami di Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang sangat kami hormati, kami cintai dan kami banggakan : Prof. Dr. Moeljono S Trastotenojo, SpA(K); Prof. DR. dr. Ag. Soemantri, SpA(K), Ssi; Prof. DR. dr. I. Sudigbia, SpA(K); Prof. DR. dr. Lydia Kosnadi, SpA(K); Prof. DR. dr. Harsoyo N, DTM&H, SpA(K); dr. Anggoro DB Sachro, DTM&H, SpA(K); DR. dr. Tatty Ermin, SpA(K), PhD; dr. Kamilah Budhi Raharjani, SpA(K); dr. M. Sidhartani Zain, MSc, SpA(K); dr. R. Rochmanadji W, SpA(K), MARS; dr. Rudy Susanto, SpA(K); dr. I. Hartantyo, SpA(K); dr. Herawati Juslam, SpA(K); dr. PW. Irawan, MSc, SpA(K); dr. J.C. Susanto, SpA(K); dr. Agus Priyatno, SpA(K); dr. Dwi Wastoro, SpA(K); dr. Asri Purwanti, SpA, MPd; dr. Bambang Sudarmanto, SpA(K); dr. Elly Deliana, SpA(K); dr. MMDEAH. Hapsari, SpA(K); dr. M. Mexitalia S, SpA(K); dr. M. Heru Muryawan, SpA; dr. Gatot Irawan S, SpA; dr. Anindita Soetaji, SpA; dr. Wistiani, SpA; dr. Moh. Supriyatna, SpA; dr. Fitri Hartanto, SpA; dr. Omega

Melyana, SpA, dr. Yetty Movieta Nancy, SpA Atas segala bimbingan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

11. dr Hardian, MSc yang dengan sabar, teliti dan senang hati membantu peneliti dalam pengolahan data, membimbing dan memberi arahan dalam penyusunan laporan penelitian kami.
12. Rekan-rekan Residen PPDS I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, sahabat-sahabatku seperjuangan atas bantuan, kekompakan, setia kawan dan kerjasama yang selalu ada dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan.
13. Rekan-rekan perawat/TU/karyawan/karyawati bagian IKA RS Dr. Kariadi Semarang, atas dukungan, kerja sama serta bantuannya.
14. Istriku tercinta Diah Kuswardani serta kedua buah hati dan cintaku Fadiel Abrar Radityo, Alvita Resti Candradewi yang begitu luar biasa dengan setia dan tabah mendampingi dalam suka dan duka, memberikan dorongan, semangat, pengorbanan dan senyuman selama menjalani pendidikan.
15. Bapak Soedjono (alm) dan ibu Yami orang tuaku tercinta yang dengan penuh kasih sayang dan pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik dan menanamkan rasa disiplin dan tanggung jawab serta memberikan dorongan semangat, bantuan moril maupun material, sujud dan bakti kami haturkan dengan tulus hati.
16. Bapak Sadjoko dan Ibu Koespartinah S, mertuaku tercinta yang dengan penuh kasih sayang dan perhatian memberikan dorongan



semangat, bantuan moril maupun material, sujud dan bakti kami haturkan dengan tulus hati.

17. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah mendukung dan membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Tiada gading yang tak retak, penulis mohon kepada semua pihak yang memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini dan memberikan bekal bagi penulis untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Akhirnya dari lubuk hati yang paling dalam, penulis juga menyampaikan permintaan maaf kepada semua pihak yang mungkin telah mengalami hal yang kurang berkenan dalam berinteraksi dengan penulis selama kegiatan penulisan ini.

Semoga Allah SWT selalu berkenan memberikan berkat dan rahmatNya kepada kita semua. AMIEN.

Semarang, November 2007

Penulis

**PENGARUH ENSEFALOPATI NEONATAL  
AKIBAT ASFIKSIA NEONATORUM  
TERHADAP GANGGUAN PERKEMBANGAN NEUROLOGIS**

**Abstrak**

**Latar belakang:** Gangguan perkembangan neurologis (GPN) adalah kegagalan memiliki kemampuan fungsi neurologis yang seharusnya dimiliki. Salah satu penyebab GPN adalah Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum dengan mortalitas dan morbiditas cukup tinggi. Sampai saat ini belum ada penelitian deteksi dini GPN anak dengan Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum.

**Tujuan:** Mengetahui pengaruh Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum terhadap kejadian GPN.

**Metode:** Penelitian Kohort Prospektif menilai GPN dengan metode *Bayley Infant Neurodevelopmental Screener*. Subyek penelitian 40 bayi terdiri atas 20 bayi Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum dan 20 bayi Asfiksia Neonatorum yang dirawat di NICU dan Perawatan Bayi Risiko Tinggi RS. Dr. Kariadi Semarang, Agustus 2006 – Juni 2007. Uji hipotesis menggunakan  $\chi^2$ , RR  $\geq 2$  dianggap faktor risiko. Waktu timbulnya GPN dengan *survival analysis* Kaplan Meier dan perbandingan waktu timbulnya GPN antara Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum dengan kontrol dianalisis uji log-rank. Batas kemaknaan  $p \leq 0.05$ , 95 % CI.

**Hasil:** Penelitian 40 subyek: laki-laki > perempuan, dengan proporsi 1,22:1 ( $p=0,5$ ). *Follow-up* sampai dengan umur 6 bulan didapatkan 7 bayi menderita GPN terdiri atas 6 dari 20 bayi (30%) pada kelompok Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum dan 1 dari 20 bayi (5%) pada kontrol. Distribusi kejadian GPN antara kelompok Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum dengan kontrol ( $p=0,04$ ). Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum merupakan faktor risiko terjadi GPN, risiko relatif 8,1 (95%CI=0,9 s/d 75,5). *Mean survival time* GPN kontrol adalah 6 bulan sedangkan Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum adalah 5,6 bulan ( $p=0,04$ ). Lama kejang ( $p<0,001$ ), onset kejang ( $p=0,02$ ) serta status gizi ( $p=0,002$ ) memiliki hubungan dengan kejadian GPN.

**Simpulan:** Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum merupakan faktor penyebab GPN.

**Kata kunci:** Ensefalopati Neonatal, Asfiksia Neonatorum, Gangguan perkembangan neurologis, *Bayley Infant Neurodevelopmental Screener*.

## THE EFFECT OF NEONATAL ENCEPHALOPATHY CAUSED BY NEONATAL ASPHYXIA ON NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS

### Abstract

**Background:** Neurodevelopmental Disorders is the failure to achieve proper neurologic functional capabilities. One of the causes of Neurodevelopmental Disorders is neonatal encephalopathy caused by neonatal asphyxia which carries a high morbidity and mortality. To date, however, there is no study on early detection of Neurodevelopmental Disorders in children with neonatal encephalopathy caused by neonatal asphyxia.

**Objective:** To evaluate the effect of neonatal encephalopathy caused by neonatal asphyxia on the incidence of Neurodevelopmental Disorders.

**Method:** A prospective cohort study to assess Neurodevelopmental Disorders using Bayley Infant Developmental Screener. Subjects were 40 babies, including 20 with neonatal encephalopathy caused by neonatal asphyxia and 20 with neonatal asphyxia admitted to NICU and High Risk Baby Care Unit of Dr Kariadi Hospital, Semarang, during August 2006 – June 2007. Hypothesis was tested by Chi-square test,  $RR \geq 2$  was stated as the risk factor. Onset of Neurodevelopmental disorders was determined by Kaplan-Meier survival's analysis, and the interval between the occurrence of Neurodevelopmental Disorders and neonatal encephalopathy caused by neonatal asphyxia was assessed by log-rank test. Level of significance,  $p \leq 0.05$  was chosen, with 95% CI.

**Result:** The subjects were 40 babies, boy > girl, with a proportion of 1.22 : 1 ( $p = 0.5$ ). Follow up until 6 months of age found 7 babies with Neurodevelopmental Disorders, including 6 from 20 (30%) babies in the neonatal encephalopathy caused by neonatal asphyxia group and 1 from 20 (5%) control. The distribution of Neurodevelopmental Disorders occurrence between neonatal encephalopathy caused by neonatal asphyxia and control group was significant ( $p = 0.04$ ). Neonatal encephalopathy caused by neonatal asphyxia is a risk factor for neurodevelopmental Disorders, with a relative risk of 8.1 (95%CI=0.9-75.5). Mean survival time of Neurodevelopmental Disorders in control was 6 months, and for the neonatal encephalopathy due to neonatal asphyxia group the value was 5.6 months ( $p = 0.04$ ). Seizure duration ( $p < 0.001$ ), onset ( $p = 0.02$ ) and nutritional status ( $p = 0.002$ ) had an association with the occurrence of Neurodevelopmental Disorders.

**Conclusion:** Neonatal encephalopathy caused by neonatal asphyxia is a causative factor for Neurodevelopmental Disorders.

**Keywords:** Neonatal Encephalopathy, Neonatal Asphyxia, Neurodevelopmental Disorders, Bayley Infant Neurodevelopmental Screener.

## DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul .....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Pernyataan .....	iii
Riwayat Hidup .....	iv
Kata Pengantar .....	v
Abstrak .....	ix
Daftar Isi .....	xi
Daftar Tabel .....	xiv
Daftar Gambar.....	xv
Daftar Lampiran.....	xvi
Bab I. PENDAHULUAN	1
1.1 LatarBelakang.....	1
1.2 MasalahPenelitian.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 ManfaatPenelitian.....	4
1.5 Originalitas Penelitian.....	5
Bab 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Gangguan Perkembangan Neurologis.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Faktor-faktor Penyebab.....	7
2.1.3 Faktor plastisitas otak	10
2.2 Asfiksia Neonatorum	13
2.2.1 Definisi.....	13
2.2.2 Etiologi.....	13
2.2.3 Patofisiologi dan gambaran klinis.....	15
2.2.4 Diagnosis.....	16

2.2.5 Komplikasi.....	17
2.3 Ensefalopati Neonatal	20
2.3.1 Definisi.....	20
2.3.2 Etiologi.....	20
2.3.3 Patofisiologi.....	20
2.4 Pengaruh asfiksia Neonatorum, Neonatal Ensefalopati terhadap Gangguan Perkembangan neurologis .....	28
2.5 Penilaian gangguan Perkembangan Neurologis .....	30
<b>Bab 3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS</b>	
3.1 Kerangka Teori.....	32
3.2 Kerangka Konsep .....	33
3.3 Hipotesis.....	34
<b>Bab 4. METODOLOGI PENELITIAN</b>	
4.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	35
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	35
4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	35
4.4 Populasi dan sample Penelitian.....	36
4.5 Variabel Penelitian.....	38
4.6 Definisi Operasional.....	38
4.7 Cara Pengumpulan Data.....	43
4.8 Alur Penelitian.....	45
4.9 Analisa Data.....	46
4.10 Etika Penelitian.....	46
<b>Bab 5. HASIL PENELITIAN</b>	
5.1 Karakteristik subyek penelitian.....	47
5.2 GPN bayi Asfiksia Neonatorum dengan Ensefalopati atau tanpa Ensefalopati Neonatal	49
5.3 Faktor yang berpengaruh terhadap timbulnya GPN.....	53

Bab 6. PEMBAHASAN.....	55
Bab 7. SIMPULAN DAN SARAN.....	70
Daftar Pustaka .....	72
Lampiran.....	73

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Judul</b>	<b>Halaman</b>
1	<i>Neurodevelopmental outcome</i> bayi Ensefalopati Neonatal	3
2	Penilaian Skor Apgar	17
3	Karakteristik subyek penelitian	47
4	Distribusi hasil Skor BINS pada Ensefalopati Neonatal akibat Asfiksia Neonatorum dan kontrol di RS. Dr. Kariadi Semarang	49
5	Distribusi kejadian gangguan perkembangan neurologis	50
6	Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian GPN	53

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Judul</b>	<b>Halaman</b>
1	Perubahan yang terjadi selama proses Asfiksia	16
2	Patofisiologi HIE	10
3	Kematian sel terprogram (apoptosis) dan necrosis	26
4	Distribusi kejadian gangguan perkembangan neurologis	51
5	Perbandingan waktu timbulnya kejadian GPN	52



## DAFTAR LAMPIRAN

1. Tata cara pengisian BINS
2. Ethical Clearance dari komisi etik penelitian kesehatan FK UNDIP dan RS. Dr. Kariadi Semarang
3. Persetujuan mengikuti penelitian
4. Analisa data dengan SPSS