
Skrining Perkembangan Bayi Usia 4-6 Bulan dengan Riwayat Hiperbilirubinemia

Irwanto, IGN Twi Adnyana

Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD. Dr. Soetomo Surabaya

Latar belakang. Hiperbilirubinemia merupakan masalah yang sering terjadi pada masa neonatus, karena mempunyai risiko patologis pada otak bayi yang dapat mengakibatkan gangguan perkembangan.

Tujuan. Skrining perkembangan bayi usia 4–6 bulan dengan riwayat hiperbilirubinemia pada masa neonatus.

Metode. Data diperoleh dari catatan medis semua bayi yang lahir di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya periode bulan Mei–Oktober 2007 dengan riwayat hiperbilirubinemia (kadar bilirubin >12 mg /dL). Uji Denver II dilakukan pada usia 4-6 bulan. Uji *chi-square* dan *Fisher's exact* dilakukan untuk menentukan hubungan antara beberapa variabel dan aspek perkembangan.

Hasil. Dalam kurun waktu 6 bulan, didapatkan 40 (empat puluh) catatan medis bayi usia 4-6 bulan. Dua-puluh bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia dan 20 tanpa hiperbilirubinemia, 20 (50%) laki-laki dan 20 (50%) perempuan. Rata-rata berat badan lahir 3012,5 gram (SD 315,61) versus 3.195,0 gram (SD 324,72). Kategori gagal menurut uji Denver II lebih tinggi pada bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia, yang secara statistik bermakna pada aspek motorik halus ($p=0,047$; RP 2,33; 95% CI 1,592-3,421) dan bahasa ($p=0,003$; RP 2,667; CI 95% 1,705-4,171). Kegagalan aspek motorik kasar ($p=0,231$; RP 2,176; CI 1,535-3,087) dan personal sosial ($p= 0,097$; RP 1,857; CI 1,031-3,345). Uji regresi logistik multivariat menunjukkan hiperbilirubinemia mempunyai korelasi dengan kegagalan dari uji Denver II pada aspek motorik halus dan bahasa.

Kesimpulan. Peningkatan kegagalan pada aspek motorik halus dan bahasa dengan uji Denver II pada bayi usia 4-6 bulan berhubungan dengan hiperbilirubinemia (kadar bilirubin >12 mg /dL). (**Sari Pediatri** 2009;11(3):184-8).

Kata kunci: hiperbilirubinemia, skrining perkembangan, Denver II

Alamat korespondensi

Dr. Irwanto, SpA. Divisi Tumbuh Kembang Anak dan Remaja Pediatri sosial Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD. Dr. Soetomo Surabaya Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya 60131. Telepon : 031-5501681, Fax : 031-5501748 E-mail: irwanto.idris@gmail.com

F Bilirubin adalah katabolisme dari heme yang diketahui potensial toksik pada sistem saraf pusat neonatus. Maka hiperbilirubinemia mempunyai risiko patologis pada sel otak. Paparan pada sel otak akan menyebabkan gangguan pada *neurodevelopment*. Meskipun dilaporkan

hiperbilirubinemia yang sangat tinggi (>30 mg/dL) pada bayi baru lahir tanpa penyakit hemolitik, dibandingkan kadar bilirubin rendah (<8 mg/dL) tidak berhubungan secara signifikan dengan kemunduran fungsi sistem saraf pusat. Pengaruh pada perkembangan SSP pada bayi dengan kadar bilirubin *intermediate* atau *moderate* yang mendapat fototerapi belum diketahui dengan jelas.¹

Gangguan perkembangan dapat dideteksi dengan menggunakan berbagai uji tapis atau skrining perkembangan. Suatu uji tapis perkembangan harus memenuhi beberapa persyaratan yaitu bisa dipercaya (*reliable*), sah (*valid*) dan sensitif (*sensitive*). *The American Academy of Pediatrics* (AAP) merekomendasikan pelaksanaan skrining dengan dua tahap. Pertama oleh orang tua pasien dengan mengumpulkan sebanyak mungkin identifikasi hambatan dalam perkembangan anak. Dalam tahap ini uji tapis sebaiknya murah, sederhana, namun akurat. Tahapan selanjutnya bertujuan mendeteksi lebih rinci dan kompleks terhadap gangguan perkembangan anak. Beberapa perangkat uji tapis yang dapat dipergunakan adalah uji Denver II, *Bailey Infant Neurodevelopmental Screener* (BINS), *Early Language Milestones Scale* (ELMS), dan lainnya. Uji Denver II merupakan revisi dari *Denver Developmental Screening Test* (DDST).^{2,3}

Uji Denver II mulai dipergunakan sejak tahun 1993 yang bertujuan mendeteksi secara dini penyimpangan perkembangan anak usia kurang dari 6 tahun. Uji Denver II memiliki 125 uraian gugus tugas yang terbagi dalam empat aspek perkembangan yang meliputi personal sosial, adaptif – motorik halus, bahasa, dan motorik kasar. Interpretasi normal pada uji Denver II apabila tidak dijumpai kegagalan dalam melaksanakan tugas atau paling banyak ada satu *caution*, dan dikatakan suspek apabila ditemukan dua atau lebih *caution* dan atau lebih dari satu kegagalan pada aspek perkembangan.⁴

Tujuan penelitian untuk melakukan skrining perkembangan bayi usia 4–6 bulan dengan riwayat hiperbilirubinemia pada masa neonatus.

Metode

Penelitian *cross sectional* dilakukan untuk mengevaluasi catatan rekam medik bayi yang lahir sehat dengan riwayat hiperbilirubinemia di RSUD Dr Soetomo Surabaya, antara bulan Mei sampai Oktober 2007. Batasan hiperbilirubinemia pada penelitian ini adalah bayi yang mempunyai riwayat hiperbilirubinemia dengan kadar bilirubin total >12 mg/dL. Populasi subjek dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok sebagai kelompok kasus dan kelompok kontrol. Dilakukan skrining perkembangan dengan menggunakan uji Denver II.

Uji statistik yang digunakan adalah uji *chi-square* dan *Fisher's exact*, untuk menentukan hubungan antara beberapa variabel dan aspek perkembangan. Uji regresi logistik multivariat untuk melihat pengaruh hiperbilirubinemia terhadap empat aspek uji tapis perkembangan Denver II.

Hasil

Selama periode penelitian, didapatkan sampel populasi 40 bayi, 20 bayi dengan riwayat hiperbilirubinemia dan 20 bayi tanpa riwayat hiperbilirubinemia.

Kadar rata-rata bilirubin total pada kelompok dengan hiperbilirubinemia 15,5 mg/dL (SD 3,8). Pada kelompok tanpa hiperbilirubinemia, kadar bilirubin tidak diperiksa sehingga kriteria yang dipergunakan dalam penelitian berdasarkan manifestasi klinik. Pada kelompok dengan hiperbilirubinemia semua dengan riwayat mendapatkan fototerapi. Karakteristik populasi penelitian tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik awal populasi penelitian

Variabel	Kelompok dengan hiperbilirubinemia (n=20)	Kelompok tanpa hiperbilirubinemia (n=20)
Jenis kelamin		
Laki-laki	10 (50)	10 (50)
Perempuan	10 (50)	10 (50)
Total bilirubin (mg/dL) rerata (SB)	15,5 (3.89)	Klinis tidak ada ikterus
Berat lahir (gram), rerata (SB)	3012,5 (315.61)	3195,0 (324.72)

Tabel 2. Skrining perkembangan uji Denver II pada kelompok bayi dengan hiperbilirubinemia dibandingkan kelompok tanpa hiperbilirubinemia

Kategori perkembangan	Kelompok hiperbilirubinemia n = 20, (%)	Kelompok tanpa hiperbilirubinemia n = 20, (%)	<i>p</i>	Risiko prevalens (95%CI)
Motorik kasar (%)				
<i>pass</i> ^a	17 (85)	20 (100)	0,231	2,17 (1,53;3,08)
<i>fail</i> (gagal) ^b	3 (15)	0 (0)		
Motorik halus (%)				
<i>pass</i> ^a	15 (75)	20 (100)	0,047	2,33 (1,59;3,42)
<i>fail</i> ^b	5 (25)	0 (0)		
Bahasa (%)				
<i>pass</i> ^a	12 (60)	20 (100)	0,003	2,66 (1,70;4,17)
<i>fail</i> ^b	8 (40)	0 (0)		
Personal Sosial(%)				
<i>pass</i> ^a	10 (50)	16 (80)	0,097	1,85 (1,03;3,34)
<i>fail</i> ^b	10 (50)	4 (20)		

CI = confident interval *p*= probabilitas (bermakna bila *p*<0,05)

^a: tidak ada kegagalan dalam melaksanakan tugas atau paling banyak ada satu *caution*.

^b: bila didapatkan lebih dari 1 kegagalan pada tugas atau didapatkan 2 atau lebih *caution*.

Uji Denver II yang dilakukan pada kelompok penelitian pada saat usia 4–6 bulan secara umum menunjukkan kegagalan pada berbagai aspek, lebih tinggi pada kelompok bayi dengan hiperbilirubinemia. Secara statistik didapatkan perbedaan yang bermakna pada aspek perkembangan motorik halus dengan risiko prevalens 2,33 (95% CI 1.59;3.42) *p*=0,047 dan pada aspek perkembangan bahasa dengan RP 2,66 (95% CI 1.70;4.17); *p*=0,003.

Analisis pada uji regresi logistik multivariat menunjukkan bahwa hiperbilirubinemia berkorelasi dengan aspek perkembangan motorik halus dan perkembangan fungsi bahasa.

Diskusi

Uji tapis paling sering yang digunakan untuk menentukan kualitas perkembangan adalah *Denver Development Screening Test* (DDST). Uji tapis DDST digunakan pada anak dari usia 2 minggu sampai 6 tahun untuk menilai empat aspek perkembangan yaitu gerak motorik kasar, gerak motorik halus, personal sosial, dan kemampuan berbahasa. Masing–masing parameter ditandai dengan skor *pass* (lewat) dan *fail* (gagal). Uji tapis DDST memiliki sensitifitas tinggi

(83%) namun spesifisitas relatif rendah (43%).^{4,5}

Banyak penelitian telah dilakukan untuk mengetahui sejauh mana dampak hiperbilirubinemia terhadap aspek tumbuh kembang seorang anak terkait dengan secara teoritis pengaruh bilirubin terhadap kerusakan sel otak. Seperti diketahui bilirubin menghambat enzim mitokondria dan dapat mengganggu sintesis DNA, menginduksi kerusakan rantai DNA, serta menghambat sintesis protein dan fosforilasi. Bilirubin juga mempunyai afinitas terhadap membran fosfolipid dan menghambat *uptake* dari tirosin yang merupakan *marker* dari transmisi sinapsis, Bilirubin juga menghambat fungsi dari *N-methyl-D-aspartate-receptor ion channels* yang mengakibatkan bilirubin dapat mengganggu *signal neuroexcitatory* dan merusak konduksi syaraf, terutama pada syaraf auditori. Bilirubin juga dapat menghambat pertukaran ion dan transpor air di dalam sel ginjal, sehingga terjadi *neuronal swelling* pada bilirubin ensefalopati yang berhubungan dengan kern ikterus.⁶

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai korelasi antara ketulian dengan kadar puncak bilirubin, hubungan antara durasi terjadinya hiperbilirubinemia dengan tingkat intelegensia, dan hubungan antara abnormalitas kapasitas ikat bilirubin dengan gangguan neurologi.⁷⁻¹⁰

Hasil uji Denver pada kelompok dengan hiperbilirubinemia (kadar bilirubin ≥ 12 mg/dL) mendapatkan nilai gagal (*fail*) pada aspek personal sosial 10 (50%), motorik halus 5 (25%), motorik kasar 3 (15%), dan kemampuan berbahasa 8 (40%) sedangkan pada kelompok kontrol, empat bayi (20%) gagal pada aspek personal sosial. Ditemukan hiperbilirubinemia mempunyai hubungan dengan perkembangan motorik halus dan fungsi bahasa.

Yilmaz dkk¹⁰ pada tahun 2001 mendapatkan tiga kasus abnormalitas pada pemeriksaan Denver II dengan kadar bilirubin ≥ 20 mg/dL. Sedangkan Agrawal dkk⁸ melakukan skrining perkembangan dengan Denver II pada bayi usia satu tahun dengan abnormalitas BAER (hiperbilirubinemia neonatal) ternyata didapatkan 3 bayi tetap dengan abnormalitas BAER. Sementara Soorani-Luning dkk¹¹ mengevaluasi neonatus cukup bulan dengan kadar bilirubin serum total 233-444 $\mu\text{mol/L}$ (13,6-25,9 mg/dL) mendapatkan hubungan yang kuat antara derajat hiperbilirubinemia dengan beratnya suatu disfungsi neurologi minor pada usia 12 bulan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Harris dkk¹² dalam penelitiannya mendapatkan 5 dari 6 bayi yang mempunyai kadar bilirubin >30 mg/dL (513 $\mu\text{mol/L}$) mempunyai tanda neurologis yang abnormal. Berlawanan dengan hasil tersebut di atas penelitian Newman dkk¹³ dan Jangaard dkk¹⁴ tidak mendapatkan gangguan neurologis yang berhubungan dengan toksisitas bilirubin seperti yang dilaporkan pada penelitian sebelumnya, walaupun telah dilakukan fototerapi dan transfusi tukar.

Pada penelitian kami gambaran kegagalan skrining Denver II pemantauan pada usia 4-6 bulan, dijumpai pada sebagian besar neonatus dengan kadar bilirubin ≥ 12 mg/dL. Kegagalan mencapai *milestone* perkembangan motorik halus dan aspek bahasa mungkin merupakan manifestasi klinik minor dari ensefalopati bilirubin mayor. Ensefalopati bilirubin disebabkan oleh trauma karena paparan bilirubin pada area subkortikal seperti ganglia basalis, nukleus dentatum serebelum dan beberapa nukleus pada batang otak. Sesuai dengan penelitian Newman dan Klebanoff yang melaporkan hiperbilirubinemia memberi sedikit dampak pada IQ, kelainan neurologis yang menetap, dan ketulian. Didapatkan pemeriksaan neurologis abnormal pada 4,5% bayi dengan hiperbilirubinemia dengan kadar serum bilirubin ≥ 342 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL). Semakin tinggi kadar bilirubin maka

abnormalitas pemeriksaan neurologis semakin meningkat, disebabkan peningkatan kelainan motorik minor pada kadar bilirubin yang tinggi.⁹

Keterbatasan penelitian kami adalah tidak dilakukan pemeriksaan kadar bilirubin bebas dan pemeriksaan kadar bilirubin pada kelompok kontrol. Pemeriksaan Denver II hanya dilakukan satu kali pada hasil yang normal dan pada hasil dengan kegagalan diulang 1-2 minggu kemudian sehingga tidak dapat dilihat progresifitas perkembangan pada usia selanjutnya.

Selain itu pada penelitian ini tidak diperhitungkan asupan ASI/PASI maupun stimulasi yang sangat mempengaruhi seorang anak untuk mencapai tumbuh kembang yang optimal. Walaupun demikian, dapat disimpulkan bahwa telah dijumpai hubungan antara hiperbilirubinemia neonatal pada bayi sehat dengan peningkatan kegagalan aspek motorik halus dan aspek perkembangan bahasa pada uji Denver II saat usia 4 sampai 6 bulan.

Daftar Pustaka

1. Paludetto R, Mansi G, Raimondi F, Romano A. Moderate hyperbilirubinemia induces a transient alteration of neonatal behavior. *Pediatrics* 2002;110:1-5.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Children with Disabilities: Developmental surveillance and screening of infants and young children. *Pediatrics* 2001;108:192-5.
3. Ringwalt S. Screening and diagnostic assessment instruments. NECTAC, UNC-CH, Chapel Hill, NC, September 2003. Diunduh dari: www.dbpeds.org/articles tanggal 29 Maret 2007.
4. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Bresnick B. DENVER II training manual. Edisi ke 2. Colorado. Denver Development Material Incorporated, 1992.
5. Glascoe FP, Byrne KE, Ashford LG, Johnson KL. Accuracy of the Denver-II in developmental screening. *Pediatrics* 1992;89:1221-5.
6. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.
7. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004;114:130-53.
8. Agrawal VK, Shukla R, Misra PK, Kapoor RK. Brainstem auditory evoked response in newborns with

- hyperbilirubinemia. *Indian Pediatr* 1998;35:513-8.
9. NewmanTB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: Another look at the collaborative perinatal project. *Pediatrics* 1993; 92:651-7.
 10. Yilmaz Y, Karadeniz L, Yildiz F, Degirmenci SY, Say A. Neurological prognosis in term newborns with neonatal indirect hyperbilirubinemia. *Indian Pediatr* 2001;38:165-8.
 11. Soorani-Lunsing I, Woltil HA, Hadders-Algra M. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain? *Pediatr Res* 2001;50:701-5.
 12. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmerman R. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001;107 :1075-80.
 13. NewmanTB, Liljestrand P, Jeremy RJ, Ferriero DM. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per Deciliter or More. *N Engl J Med* 2006;354:1889-900.
 14. Jangaard KA, Fell DB, Dodds L, Allen AC. Outcomes in a population of healthy term and near-term infants with serum bilirubin levels of ≥ 325 $\mu\text{mol/L}$ (≥ 19 mg/dL) who were born in Nova Scotia, Canada, between 1994 and 2000. *Pediatrics* 2008;122:119-24.