

**PENGARUH LAMA PAPARAN DAN KADAR
BILIRUBIN TERHADAP KEJADIAN GANGGUAN
DENGAR SENSORINEURAL PADA NEONATUS
CUKUP BULAN**

OLEH
Yussy Afriani Dewi

**Bagian Ilmu Kesehatan Telinga, Hidung, Tenggorok - Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit Hasan Sadikin**

***Disampaikan pada Pertemuan Ilmiah Tahunan Otologi
Jakarta Juli 2006***

PENGARUH LAMA PAPARAN DAN KADAR BILIRUBIN TERHADAP KEJADIAN GANGGUAN DENGAR SENSORINEURAL PADA NEONATUS CUKUP BULAN

Dr. Yussy Afriani Dewi, M.Kes., SpTHT-KL

Bagian Ilmu Kesehatan Telinga, Hidung, Tenggorok – Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/BLU RS Dr.Hasan Sadikin
Bandung

ABSTRAK

Pendahuluan dan Tujuan: Gangguan dengar pada bayi dapat memberikan dampak kepada perkembangan berbicara dan berbahasa. Salah satu faktor risiko untuk terjadinya gangguan dengar adalah hiperbilirubinemia. Insidensi gangguan dengar sensorineural karena hiperbilirubinemia adalah 0,5-1,5%. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh lama paparan dan kadar bilirubin serta menentukan *cut off point* kadar bilirubin yang menyebabkan gangguan dengar sensorineural pada neonatus cukup bulan.

Subjek dan Metode: Subjek penelitian terdiri dari 142 bayi untuk kelompok kontrol dan 53 bayi untuk kelompok kasus. Tipe penelitian adalah epidemiologi klinik dengan rancangan kasus kelola. Digunakan uji Eksak Fisher untuk menilai terjadinya gangguan dengar sensorineural dengan kadar bilirubin serum indirek lebih dari 15 mg/dL, uji Mann-Whitney untuk menilai hubungan lama paparan bilirubin dengan kejadian gangguan dengar, dan ROC untuk menentukan titik potong bilirubin serum yang menyebabkan gangguan dengar.

Hasil: Terdapat hubungan antara lama paparan dan kadar bilirubin dengan kejadian gangguan dengar ($p_{EF}=0,001$) dengan OR 378. Titik potong kadar bilirubin serum tersebut adalah >18,4 mg/dL.

Kesimpulan: Terdapat pengaruh lama paparan dan kadar bilirubin dengan kejadian gangguan dengar sensorineural.

Kata kunci: SNHL, neonatal hiperbilirubinemia, OAE, BERA

**THE CORRELATION BETWEEN LENGTH OF EXPOSURE AND
BILIRUBIN CONCENTRATION TO SENSORINEURAL HEARING LOSS IN
FULL TERM NEONATES**

ABSTRACT

Objective: Hearing impairment in infants had impact on speech and language development. There are risk factors for SNHL, one of them is hyperbilirubinemia and the incidence is about 0,5-1,5%. The aim of the study was to determine the correlation between length of exposure, bilirubin concentration and to determine the bilirubin concentration cut off point that could lead to hearing loss in full term neonates.

Subject and Methods: There were 142 infants in control group and 53 infants in case group. Clinical epidemiologic study was performing with case management design. Data were analyzed using exact Fisher statistical analysis to determine hearing loss whom indirect bilirubin concentration were above 15 mg/dL, Mann-Whitney statistical analysis to measure relation between length of exposure and hearing loss; and ROC to determine bilirubin concentration cut off point.

Result: There was a significant correlation between length of exposure and bilirubin concentration to hearing loss ($p_{EF}=0.001$) with OR 378. Bilirubin concentration cut off point was higher than 18.4 mg/dL.

Conclusion: There was a correlation between length of exposure, bilirubin concentration, and sensorineural hearing loss in full term neonates.

Key words: SNHL, neonatal hyperbilirubinemia, OAE, BERA

I. PENDAHULUAN

Gangguan dengar pada anak merupakan salah satu kelainan yang sering timbul sejak lahir (kongenital) pada umumnya mempunyai tipe sensorineural yang bersifat bilateral dengan derajat berat dan sangat berat.¹ Angka kejadian gangguan dengar sensorineural bilateral kongenital adalah 1-3/1.000 kelahiran pada populasi perawatan bayi normal dan 2-4/100 bayi di perawatan intensif.^{2,3}

Gangguan dengar pada anak dapat dibagi menjadi: gangguan dengar genetik dan gangguan dengar non genetik. Gangguan dengar non genetik timbul pada masa prenatal (infeksi, obat ototoksik), masa perinatal (prematuritas, asfiksia, hiperbilirubinemia), dan masa postnatal (meningitis, campak, parotitis, bayi yang menggunakan ventilator).⁴

Gangguan dengar terdiri dari 3 tipe, yaitu gangguan dengar konduktif, gangguan dengar sensorineural, dan gangguan dengar tipe campuran. Gangguan dengar sensorineural adalah gangguan dengar yang terjadi berdasarkan letak anatomi kelainan di kohlea dan jaras pendengaran.¹

Kurang lebih 1-4/1.000 kelahiran bayi yang didiagnosis menderita gangguan dengar atau menjadi tuli karena terdapatnya penyakit selama tahun pertama kehidupan.⁵ Besarnya angka kejadian gangguan dengar sensorineural di berbagai negara dilaporkan bervariasi. Berdasarkan perkiraan WHO, di Jawa Barat dengan penduduk sekitar 37 juta jiwa dan angka pertambahan penduduk sebesar 1,8% per tahun, diperkirakan sedikitnya 600 bayi lahir dengan gangguan dengar sensorineural berat.⁶ Sedangkan menurut penelitian yang dilakukan di Rhode Island, Colorado, New York, dan Texas diperkirakan 2-4/1.000 kelahiran atau sekitar 8.000 sampai 16.000 bayi baru lahir per tahun mengalami gangguan dengar.⁷

Pada kelompok neonatus yang mempunyai risiko tinggi, insidensi gangguan dengar berat bilateral berkisar antara 1-4%. Perkiraan ini lebih besar 20 sampai 50 kali dari angka yang diharapkan pada populasi neonatus yang normal.⁵ Di Amerika insidensi gangguan dengar jenis sensorineural kongenital bilateral derajat berat berkisar antara 0,1-0,2%. Sedangkan jenis sensorineural bilateral yang derajatnya lebih ringan sekitar 0,6%.⁸

Deteksi gangguan dengar pada anak dapat dilakukan dengan pemeriksaan audiologi subjektif, yaitu dengan memperhatikan respon anak terhadap bunyi berupa perubahan tingkah laku atau pemeriksaan objektif dengan peralatan elektrofisiologi, misalnya *brainstem evoked response audiometry* (BERA) dan *oto-acoustic emission* (OAE). Kelebihan pemeriksaan BERA adalah reliabel sehingga sangat bermanfaat pada pasien yang tidak kooperatif, bayi, dan anak. Dengan alat ini dapat ditentukan ambang dengar secara objektif dan tipe gangguan dengar.⁹ Alat ini mempunyai sensitivitas 98% dan spesifisitas 96%.¹⁰ Pemeriksaan OAE dapat menilai integritas sel rambut luar di dalam kohlea. Pemeriksaan OAE ideal untuk skrining karena dapat memeriksa bayi mulai usia satu hari dalam waktu beberapa menit saja, tetapi tidak bisa menunjukkan ambang dengar melainkan hanya memperkirakan apakah anak mendengar atau tidak, sehingga perlu diperiksa lebih lanjut dengan pemeriksaan lain seperti BERA atau audiometri.¹¹

kesimpulan: Deteksi dini sangat penting terutama pada anak yang mempunyai faktor risiko gangguan dengar karena 50% bayi baru lahir dengan faktor risiko mengalami gangguan dengar sejak lahir.¹²⁻¹⁴ Beberapa peneliti melaporkan peningkatan insidensi gangguan dengar sensorineural pada bayi dengan faktor risiko tinggi, yaitu sebesar 5%.¹¹ Salah satu faktor risiko untuk gangguan dengar adalah hiperbilirubinemia.^{3,15}

diskusi: Peningkatan kadar bilirubin serum selama masa neonatus merupakan salah satu faktor risiko untuk terjadinya gangguan dengar sensorineural.¹⁶⁻²¹ Gangguan dengar karena hiperbilirubinemia dapat terjadi pada kadar ringan sampai berat. Angka kejadian hiperbilirubinemia yang mengakibatkan gangguan dengar sensorineural pada anak adalah 0,5-1,5%.¹⁹

kesimpulan: Hiperbilirubinemia pada neonatus adalah terdapatnya kadar bilirubin total dalam serum diatas 6 mg/dL (86 μ mol per L). Hiperbilirubinemia dapat terlihat pada minggu pertama kehidupan, kurang lebih sekitar 60% pada neonatus normal dan 80% pada bayi prematur.²² Hiperbilirubinemia membawa risiko yang lebih tinggi (30%) untuk terjadinya gangguan dengar pada bayi prematur dengan berat badan lahir kurang dari 1.500 gram.^{23,24} Normalnya, kadar bilirubin total dalam

serum akan meningkat setelah hari ketiga sampai kelima kemudian akan turun kembali. Hiperbilirubinemia ini bisa terlihat pada 24 jam pertama kehidupan bila terdapat peningkatan bilirubin lebih dari 5 mg/dL dalam waktu 24 jam atau kadar bilirubin total dalam serum pada bayi cukup bulan lebih dari 17 mg/dL.²⁵⁻²⁸

Bilirubin indirek dapat bersifat neurotoksik yang menyerang daerah ganglia basalis pada otak.²⁵⁻²⁸ Konsentrasi bilirubin pada otak dan lamanya paparan bilirubin merupakan faktor yang sangat penting dalam menentukan efek neurotoksik.^{22,29} Kerusakan yang terjadi adalah pada membran plasma sel saraf dan mitokondria yang akan mengeluarkan sinyal-sinyal untuk terjadinya proses apoptosis sel saraf tersebut. Beberapa peneliti melaporkan bahwa peningkatan kadar bilirubin serum total kurang dari 20 mg/dL akan mengakibatkan gangguan dengar sensorineural.³⁰ Neurotoksisitas bilirubin dengan kadar lebih dari 15 mg/dL dapat menyebabkan terjadinya gangguan sistem saraf pusat terutama ganglia basalis dan *brainstem nuclei*.³¹⁻³⁵ Pada penelitian *in vitro*, kadar 4,2-5 mg/dL sudah dapat memicu terjadinya proses apoptosis melalui jalur mitokondria. Salah satu penelitian pada serebelum tikus yang ikterik telah terjadi apoptosis pada hari ketiga setelah kelahiran, diikuti dengan berhentinya pertumbuhan serebelum pada hari ke-10, hal ini terjadi sebelum tercapai kadar puncak dari bilirubin indirek dalam serum.³⁶

Pada salah satu penelitian secara histopatologi yang melibatkan *brainstem auditory nuclei* ditemukan bahwa daerah lesi yang terkena toksisitas bilirubin adalah kohlea khususnya sel-sel rambut luar.^{18,21,37} Bayi dengan gejala neurotoksisitas karena bilirubin mempunyai manifestasi patologi pada auditorius sentral, melibatkan struktur *brainstem auditorius* termasuk nukleus kohlearis dorsal dan ventral, kompleks olivatorius superior, nukleus dari lemniskus lateralis, dan kolikulus inferior.²²

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh lama paparan dan kadar bilirubin terhadap kejadian gangguan dengar sensorineural pada neonatus cukup bulan.

II. SUBJEK DAN METODE

2.1 Subek Penelitian

Subjek penelitian dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok kasus yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi serta orang tua bersedia mengikutkan anaknya dalam penelitian. Kelompok kontrol adalah neonatus cukup bulan dengan hiperbilirubinemia fisiologis yang diambil secara acak. Kelompok kasus adalah neonatus cukup bulan dengan hiperbilirubinemia patologis dengan pengambilan semua sampel.

Kriteria Inklusi:

1. Neonatus normal dengan hiperbilirubinemia indirek patologis.

Kriteria Eksklusi:

1. Neonatus dengan trauma lahir.
2. Terdapat riwayat keluarga dengan ketulian herediter.
3. Terdapat infeksi kongenital yang diketahui atau diduga berhubungan dengan gangguan pendengaran sensorineural seperti toksoplasmosis, sifilis, rubela, sitomegalovirus, dan herpes.
4. Terdapat kelainan bentuk daun telinga dan liang telinga.
5. Mengonsumsi obat ototoksik selama kehamilan.
6. Terdapat infeksi susunan saraf pusat.
7. Neonatus dengan asfiksia lahir.
8. Neonatus yang menggunakan ventilasi mekanik.
9. Terdapat sindrom kongenital yang diketahui merupakan penyebab gangguan dengar baik konduktif dan sensorineural.

Kelompok kontrol:

1. Neonatus normal dengan hiperbilirubinemia fisiologis.

2.2 Metode Penelitian

2.2.1 Desain Penelitian

Tipe penelitian adalah epidemiologi klinik dengan rancangan penelitian secara kasus kelola.

2.2.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Bagian Perinatologi Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin dan RS Santo Borromeus Bandung. Waktu penelitian dilakukan selama 6 bulan dari bulan Oktober 2005 sampai dengan Maret 2006.

2.2.3 Variabel Penelitian

Variabel yang diukur pada penelitian ini adalah: neonatus cukup bulan dengan hiperbilirubinemia, kadar bilirubin serum, lama paparan bilirubin, kejadian gangguan dengar sensorineural. Variabel bebas adalah neonatus cukup bulan dengan hiperbilirubinemia patologis, kadar bilirubin serum, dan lama paparan bilirubin. Variabel terikat adalah kejadian gangguan dengar sensorineural.

2.2.4 Metode Analisis

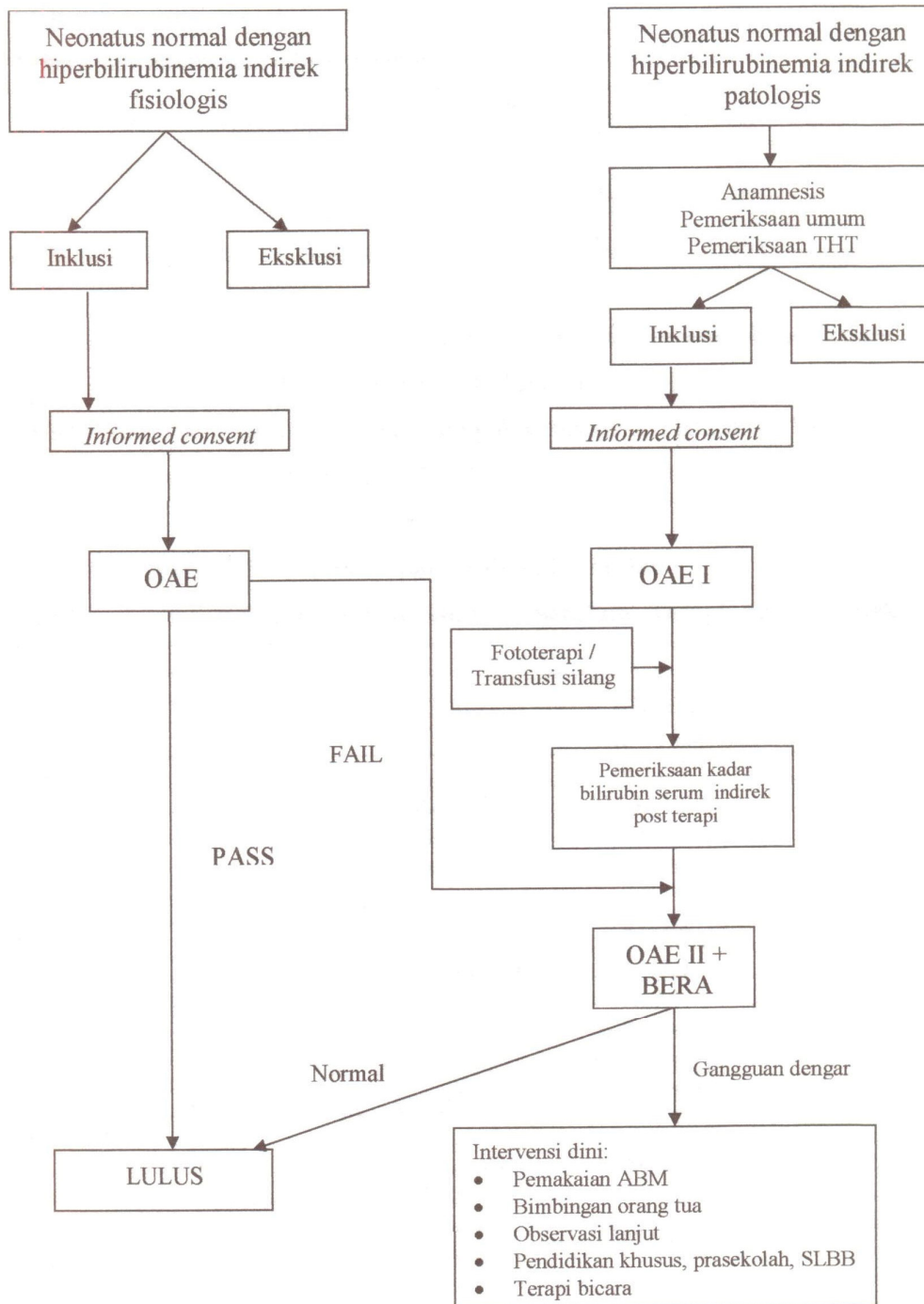
Analisis statistik untuk mengetahui terjadinya gangguan dengar sensorineural pada neonatus cukup bulan dengan kadar bilirubin serum lebih dari 15 mg/dL dengan menggunakan uji Eksak Fisher.

Analisis statistik untuk mengetahui *cut off point* kadar bilirubin serum yang menyebabkan gangguan dengar sensorineural pada neonatus cukup bulan dengan menggunakan tabel 2x2 sehingga didapatkan spesifisitas, sensitivitas, dan akurasi kemudian digambarkan melalui kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*).

Analisis statistik untuk mengetahui pengaruh lama paparan dan kadar bilirubin terhadap kejadian gangguan dengar sensorineural pada neonatus cukup bulan dengan menggunakan uji Eksak Fisher.

Analisis statistik untuk mengetahui faktor risiko terjadinya gangguan dengar sensorineural pada neonatus cukup bulan dengan lama paparan dan kadar bilirubin pada *cut off point* yang ditemukan dengan menggunakan ODD's *ratio*.

1.2.5 Skema Alur Kerja



III. HASIL PENELITIAN

3.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah			
	Kelompok Kontrol	%	Kelompok Kasus	%
Jenis Kelamin				
Laki-laki	78	55	42	79,2
Perempuan	64	45	11	20,3
Total	142	100	53	100

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, penderita hiperbilirubinemia pada kelompok kontrol (n=142) didapatkan 78 bayi laki-laki (55%) dan 64 bayi perempuan (45%). Sedangkan pada kelompok kasus (n=53) adalah 42 bayi laki-laki (79,2%) dan 11 bayi perempuan (20,3%).

3.2 Kadar Bilirubin Serum Awal pada Subjek Penelitian

Tabel 2 Kadar Bilirubin Serum Indirek Sebelum Terapi pada Subjek Penelitian

Bilirubin (mg/dL)	Kelompok	
	Kasus (n = 53)	Kontrol (n = 142)
Laki-laki:	n = 42	n = 78
x (SB)	17,82 (4,72)	9,04 (1,31)
Median	16,5	9,34
Rentang	13,4-38,43	6,2-10,9
Perempuan:	n = 11	n = 64
x̄(SB)	21,28 (12,05)	8,87 (1,11)
Median	16,86	8,74
Rentang	13,69-56	6,33-10,97
Perbandingan	Z _{M-W} = 0,658	Z _{M-W} = 1,011
L >< P	p = 0,510	p = 0,312
Gabungan:		
x (SB)	18,54 (6,90)	8,96 (1,22)
Median	16,51	8,96
Rentang	13,4-56	6,2-10,97

Keterangan: Z_{M-W} = Uji Mann-Whitney; p=kemaknaan

Pada tabel 2 menunjukkan rerata kadar bilirubin serum indirek pada bayi laki-laki kelompok kontrol adalah rerata $9,04 \text{ mg/dL} \pm 1,31$ dengan nilai median $9,34 \text{ mg/dL}$ dan rentang $6,2-10,9 \text{ mg/dL}$. Pada kelompok kontrol bayi perempuan rerata kadar serum bilirubin indireknya adalah $8,87 \text{ mg/dL} \pm 1,11$ dengan nilai median $8,74 \text{ mg/dL}$ dan rentang $6,33-10,97 \text{ mg/dL}$. Pada kelompok kasus didapatkan rerata kadar bilirubin serum indirek bayi laki-laki adalah $17,82 \text{ mg/dL} \pm 4,72$ dengan nilai median $16,5 \text{ mg/dL}$ dan rentang antara $13,4-38,43 \text{ mg/dL}$. Sedangkan pada bayi perempuan reratanya adalah $21,28 \text{ mg/dL}$ dengan median $16,86 \text{ mg/dL}$ dan rentang antara $13,69-56 \text{ mg/dL}$. Dengan uji Mann-Whitney, perbandingan kadar bilirubin serum indirek antara bayi laki-laki dan perempuan baik dari kelompok kontrol ($p=0,510$) maupun kasus ($p=0,312$) menunjukkan hasil yang tidak bermakna.

Kadar bilirubin serum indirek gabungan antara laki-laki dan perempuan pada kelompok kontrol reratanya adalah $8,96 \text{ mg/dL} \pm 1,22$ dengan nilai median $8,96 \text{ mg/dL}$ dan rentang antara $6,2-10,97 \text{ mg/dL}$. Sedangkan kadar bilirubin serum indirek gabungan pada kelompok kasus mempunyai nilai rerata $18,54 \text{ mg/dL} \pm 6,90$ dengan median $16,51 \text{ mg/dL}$ dan rentang antara $13,4-56 \text{ mg/dL}$.

3.3 Hasil Pemeriksaan

Tabel 3 Hasil Pemeriksaan Kadar Serum Bilirubin Indirek, OAE, dan Lama Paparan pada Kelompok Kasus

Hasil Pemeriksaan (n=53)	
1	Bilirubin preterapi (mg/dL)
	x (SB) 18,54 (6,90)
	Median 16,51
	Rentang 13,4-56
	≤ 15 11 (20,8%)
	> 15 42 (79,2%)
2	Hasil OAE I (Kanan dan kiri)
	PASS 46 (86,8%)
	FAIL 7 (13,2%)
3	Bilirubin posterapi (mg/dL)
	x (SB) 8,04 (0,97)
	Median 8,2
	Rentang 4,9-9,8
4	Hasil OAE II (Kanan dan kiri)
	PASS 46 (86,8%)
	FAIL 7 (13,2%)
5	Lama paparan (hari)
	x (SB) 4,79 (3,03)
	Median 4
	Rentang 2-20

Dari tabel 3 diatas didapatkan rerata kadar bilirubin serum indirek pada kelompok kasus sebelum terapi adalah 18,54 mg/dL ± 6,90 dengan nilai median 16,51 mg/dL dan rentang antara 13,4-56 mg/dL. Kadar bilirubin serum indirek ≤15 mg/dL didapatkan pada 11 bayi (20,8%) dan dengan kadar >15 mg/dL sebanyak 42 bayi (79,2%). Setelah terapi, kadar bilirubin menurun yaitu reratanya adalah 8,04 mg/dL ± 0,97 dengan median 8,2 mg/dL dan rentang antara 4,9-9,8 mg/dL. Hasil pemeriksaan OAE yang pertama sebelum dilakukannya terapi dan

kedua yaitu setelah dilakukannya terapi pada kelompok kasus menunjukkan hasil yang sama yaitu PASS pada 46 bayi (86,8%) dan FAIL pada 7 bayi (13,2%).

Hasil pemeriksaan OAE ini sesuai dengan penelitian Sheykholeslami dan Kaga yang menemukan hasil FAIL pada pemeriksaan OAE pada 3 kasus.²¹ Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Oysu dkk memperlihatkan kelainan OAE pada 26 kasus dari 30 kasus hiperbilirubinemia yang diperiksa. Data ini menunjukkan bahwa kerusakan pendengaran karena neonatal hiperbilirubinemia menyebabkan perubahan patologi di daerah kohlea khususnya sel rambut luar.¹⁸

Tabel 4 Hasil Pemeriksaan BERA dan OAE Pada Kelompok Kasus

Hasil Pemeriksaan OAE	Hasil Pemeriksaan BERA (n=53)					Jumlah
	Normal	Sangat Berat	Berat	Ringan	Sedang	
PASS	43 (81,1%)	1 (1,9%)	-	1 (1,9%)	1 (1,9%)	46 (86,8%)
FAIL	-	7 (13,2%)	-	-	-	7 (13,2%)
Total	43 (81,1%)	8 (15,1%)	-	1 (1,9%)	1 (1,9%)	53 (100%)

Pada pemeriksaan BERA yang dilakukan pada kelompok kasus, sebagian besar didapatkan pendengaran normal pada 43 bayi (81,1%), SNHL bilateral derajat sangat berat 8 bayi (15,1%), dan SNHL bilateral derajat ringan dan sedang masing-masing sebanyak 1 bayi (1,9%). Tidak didapatkan bayi yang mengalami gangguan dengar sensorineural berat.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Oysu dkk yang melaporkan pada 30 kasus dengan hiperbilirubinemia menyebabkan gangguan dengar sensorineural bilateral pada 28 pasien dan sisanya sebanyak dua orang mengalami gangguan dengar sensorineural unilateral. Gangguan dengar yang terjadi adalah sangat berat pada 20 kasus, berat sebanyak enam kasus, dan ringan sampai sedang sebanyak 4 kasus.¹⁸ Sheykholeslami dkk meneliti tiga kasus hiperbilirubinemia dan ditemukan masing-masing mengalami gangguan dengar sensorineural sangat berat, berat, dan ringan.²¹ Chisin dkk melaporkan terdapat respon kohlea pada sembilan dari 13 anak yang mengalami neonatal

hiperbilirubiemia. Respon neural didapatkan pada hasil BERA yang abnormal pada 11 dari 13 anak.³²

Gangguan dengar sensorineural karena hiperbilirubinemia bersifat bilateral terutama berat dan sangat berat.²²

Didapatkan tiga bayi (5,7%) dengan hasil OAE yang PASS. Yaitu masing-masing satu bayi (1,9%) dengan SNHL bilateral derajat ringan, sedang, dan sangat berat.

Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Lafreniere dkk, mereka melaporkan adanya 10 kasus gangguan dengar derajat ringan sampai berat yang menunjukkan hasil OAE normal tetapi hasil BERA yang abnormal. Rhee dkk melakukan penelitian pada 11 pasien yang mengalami hiperbilirubinemia dan ditemukan hasil PASS dengan menggunakan OAE. Kelainan ini disebut dengan *auditory neuropathy* (AN). Pada AN ditemukan perubahan sinkronisasi saraf dan kerusakan kemampuan berbicara di daerah temporal. Pada AN ditemukan hasil OAE normal yang menunjukkan letak lesi berada di daerah retrokoklear.¹⁸

Pada neonatal hiperbilirubinemia, adanya AN memberikan arti penting untuk menentukan alat mana yang lebih baik untuk skrining pendengaran dan memilih metode rehabilitasi untuk gangguan dengar.¹⁸

3.4 Hubungan Lama Paparan dan Kadar Bilirubin Dengan Kejadian Gangguan Dengar Sensorineural

Tabel 5 Hubungan Lama Paparan dan Kadar Bilirubin Dengan Hasil Pemeriksaan BERA

No	Variabel	Pemeriksaan BERA		Kemaknaan
		Normal (n = 43)	Abnormal (n = 10)	
1	Bilirubin Preterapi (mg/dL)			$Z_{M-W} = 4,491$
	x (SB)	16,35 (1,91)	27,93 (11,71)	$p < 0,001$
	Median	16,25	23,65	
	Rentang	13,4-20,4	18,55-56	
	≤ 15	11	-	$p_{EF} = 0,075$
	> 15	32	10	
2	Lama Paparan (hari)			$Z_{M-W} = 5,002$
	x (SB)	3,7 (1,1)	9,7 (3,8)	$p < 0,001$
	Median	3	9	
	Rentang	2-7	6-20	
3	Bilirubin Posterapi (mg/dL)			$Z_{M-W} = 0,285$
	x (SB)	8,1 (0,9)	7,9 (1,1)	$p = 0,776$
	Median	8,2	8,3	
	Rentang	5,3-9,8	4,9-8,9	

Keterangan: Z_{M-W} = Uji Mann-Whitney; p = kemaknaan; p_{EF} = Uji Eksak Fisher

Pada tabel diatas didapatkan hasil pemeriksaan BERA yang normal pada 43 bayi dan BERA abnormal pada 10 bayi. Yang disebut dengan BERA abnormal disini adalah hasil pemeriksaan BERA dengan SNHL bilateral derajat ringan sampai dengan berat.

Pada bayi dengan pendengaran normal didapatkan bilirubin preterapi reratanya adalah 16,35 mg/dL \pm 1,91 dengan median 16,25 dan rentang antara 13,4-20,4. Bilirubin serum indirek dengan kadar ≤ 15 mg/dL didapatkan pada 11 bayi dan 32 bayi mempunyai kadar bilirubin derum indirek > 15 mg/dL. Lama paparan rerata pada bayi dengan pendengaran normal adalah 3,7 hari \pm 1,1, median 3 hari dan rentang antara 2 sampai 7 hari. Kadar bilirubin serum indirek posterapi mempunyai nilai rerata 8,1 mg/dL \pm 0,9 dengan median 8,2 mg/dL dan rentang antara 5,3-9,8 mg/dL pada bayi dengan pendengaran normal.

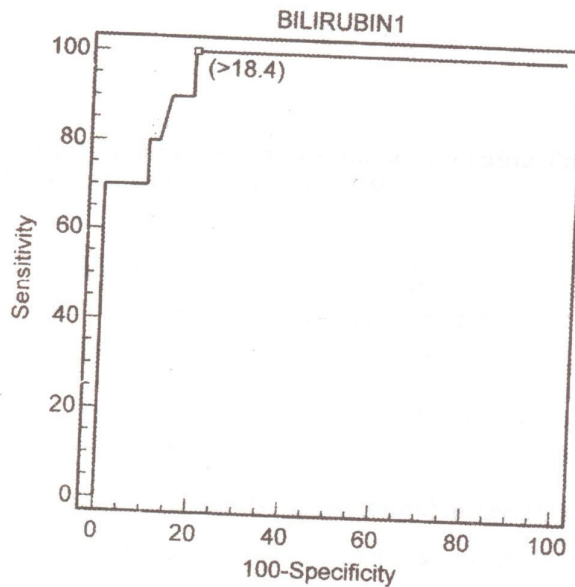
Pada bayi yang mengalami gangguan dengar didapatkan rerata kadar bilirubin serum preterapi adalah $27,93 \text{ mg/dL} \pm 11,71$ dengan median $23,65$ dan rentang antara $18,55-56 \text{ mg/dL}$. Dengan menggunakan uji Mann-Whitney didapatkan hubungan yang sangat bermakna antara kadar bilirubin serum dengan gangguan dengar sensorineural yang terjadi ($p < 0,001$). Kadar bilirubin serum indirek $>15 \text{ mg/dL}$ didapatkan pada 10 bayi. Tidak didapatkan bayi dengan gangguan dengar yang mempunyai kadar bilirubin serum indirek $\leq 15 \text{ mg/dL}$. Antara kadar bilirubin $>15 \text{ mg/dL}$ dengan terjadinya gangguan dengar sensorineural mempunyai hubungan yang tidak bermakna dengan nilai signifikansi $p_{EF} = 0,075$ yang diuji oleh uji Eksak Fisher.

Didapatkan rerata lama paparan bilirubin pada bayi yang mengalami gangguan dengar adalah $9,7 \text{ hari} \pm 3,8$ dengan median 9 hari dan rentang antara 6 sampai 20 hari. Dengan menggunakan uji Mann-Whitney, didapatkan hubungan yang sangat bermakna antara lama paparan bilirubin dengan terjadinya gangguan dengar ($p < 0,001$). Artinya semakin lama terpapar oleh kadar bilirubin yang tinggi, semakin besar pula kemungkinan untuk terjadinya gangguan dengar sensorineural.

Shaphiro dkk melakukan penelitian pada binatang yang menyatakan bahwa proses apoptosis telah terjadi pada hari ke-3 masa neonatal. Dan nekrosis pada sistem saraf pusat terjadi pada hari ke-7 sampai hari ke-10.²²

Kadar bilirubin serum indirek posterapi pada bayi yang mengalami gangguan dengar mempunyai nilai rerata $7,9 \text{ mg/dL}$ dengan median $8,3 \text{ mg/dL}$ dan rentang antara $4,9$ sampai $8,9 \text{ mg/dL}$.

3.5 Cut Off Point Kadar Bilirubin Serum Indirek



**Gambar 1 ROC (Recervier Operating Characteristic Curve)
Cut Off Point Kadar Bilirubin Serum Indirek**

Berdasarkan ROC dapat ditentukan *cut off point* kadar bilirubin serum dengan melihat nilai sensitivitas tertinggi yaitu 100%, spesifisitas tertinggi dengan nilai sensitivitas tersebut adalah 81,4%, dan akurasi 0,85% yaitu pada kadar bilirubin serum lebih dari 18,4 mg/dL. Kadar ini dapat memprediksi terjadinya gangguan dengar sensorineural pada neonatus cukup bulan.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sheykholeslami dkk. Mereka menemukan kadar bilirubin serum kurang dari 20 mg/dL dapat menyebabkan terjadinya gangguan dengar sensorineural.²¹ Perlman dkk melakukan penelitian dan didapatkan bahwa kadar bilirubin serum antara 15 sampai dengan 25 mg/dL dapat menyebabkan terjadinya gangguan dengar.³³ Selain itu penelitian lain juga dilakukan oleh Ozmert dkk yang menemukan kadar bilirubin serum indirek yang dapat menyebabkan terjadinya gangguan dengar

sensorineural yaitu antara 20-24 mg/dL. Derorari dkk menemukan hasil pemeriksaan BERA yang abnormal dengan kadar bilirubin serum lebih dari 15 mg/dL.³⁹

Tabel 6 Hubungan Antara Kadar Bilirubin Pada Cut Off Point 18,4 mg/dL Dengan Hasil Pemeriksaan BERA

Cut Off Point Kadar Bilirubin (mg/dL)	BERA	
	Abnormal (n = 10)	Normal (n = 43)
> 18,4	10	9
≤ 18,4	0	34 (79,1%)

Keterangan: $p_{EF} < 0,001$

Dari tabel diatas, kadar bilirubin serum indirek lebih dari 18,4 mg/dL didapatkan pada 10 bayi dengan gangguan dengar sensorineural dan 9 bayi dengan pendengaran yang normal. Sebanyak 34 bayi (79,1%) dengan pendengaran yang normal dan kadar bilirubin serum $\leq 18,4$ mg/dL. Tidak didapatkan gangguan dengar pada kadar bilirubin serum ini. Dengan menggunakan uji Eksak Fisher didapatkan hubungan yang sangat bermakna antara kadar bilirubin serum indirek $> 18,4$ mg/dL dengan terjadinya gangguan dengar sensorineural ($p_{EF} < 0,001$).

Tabel 7 Hubungan Antara Kadar $> 18,4$ mg/dL dan Lama Paparan Bilirubin Bilirubin Serum Indirek Dengan Terjadinya Gangguan Dengar

Kadar Bilirubin	Lama Paparan	Hasil BERA		Kemaknaan
		Abnormal	Normal	
$> 18,4$	> 6	9	1	$P_{EF} = 0,001$
	≤ 6	1	8	
$< 18,4$	> 6	-	-	
	≤ 6	-	33	

Keterangan: p_{EF} = Uji Ekstrak Fisher

Dari tabel 8 tersebut ditemukan 9 orang bayi yang mengalami gangguan dengar sensorineural dengan kadar bilirubin serum indirek >18,4 mg/dL dan lama paparan >6 hari yang mempunyai hubungan sangat bermakna ($P_{EF}=0,001$).

3.6 Faktor Risiko

Tabel 8 Faktor Risiko Terjadinya Gangguan Dengar Dengan Lama Paparan

Lama Paparan (hari)	Hasil Pemeriksaan BERA	
	Abnormal	Normal
> 6	9	1
≤ 6	1	42
Total	10	43

Dari tabel 9 ditemukan ODD'S *ratio* sebesar 378 kali. Nilai tersebut memberikan arti bahwa lama paparan lebih dari 6 hari mempunyai faktor risiko untuk terjadinya gangguan dengar sebesar 378 kali dengan *confidence interval* sebesar 95%. ODD'S *ratio* untuk hubungan antara kadar bilirubin dengan terjadinya gangguan dengar sensorineural tidak dapat dihitung karena terdapat nilai sel 0.

IV. KESIMPULAN

4.1 Kesimpulan Umum

Dari hasil penelitian terbukti bahwa terdapat pengaruh antara lama paparan dan kadar bilirubin terhadap kejadian gangguan dengar sensorineural pada neonatus cukup bulan. Semakin lama terpapar dan semakin tinggi kadar bilirubin, semakin besar pula kemungkinan untuk terjadinya gangguan dengar sensorineural.

4.2 Kesimpulan Khusus

1. Hasil pemeriksaan BERA sebagian besar menunjukkan hasil yang normal dan yang mengalami SNHL bilateral sangat berat adalah 8 bayi (15,1%), SNHL bilateral ringan dan sedang masing-masing berjumlah satu bayi (1,9%).

2. Rerata lama paparan bilirubin yang dapat menyebabkan gangguan dengar sensorineural adalah 9,7 hari.
3. *Cut off point* kadar bilirubin serum indirek yang dapat memprediksi terjadinya gangguan dengar sensorineural adalah lebih dari 18,4 mg/dL.
4. Letak lesi yang terkena karena neurotoksisitas bilirubin masih belum dapat ditentukan, apakah letak lesi tersebut pada kohlea atau retrokohlea. Pada penelitian ini didapatkan 10 bayi (18,9%) dengan hasil pemeriksaan BERA yang abnormal, tetapi dari hasil pemeriksaan OAE hanya 7 bayi (13,2%) yang menunjukkan hasil FAIL. Tiga dari 10 bayi tersebut menunjukkan hasil OAE PASS yaitu kemungkinan *auditory neuropathy*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sataloff RT, Sataloff J. Hearing loss in children. Dalam: Sataloff RT, Sataloff J, pengarang hearing loss. Edisi ke-3. New York: Marcel Dekker; 1993. h. 403-10.
2. AAP. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. Dalam: policy statement. American academy of pediatrics 1999.
3. ASHA. Audiologic screening of newborn infants who are at risk for hearing impairment. Dalam: ASHA guidelines 1994.
4. Cordero L, Chinski A, Breuning S. Sensorineural hearing impairment. Dalam: IFOS pediatrics ENT manual. 272-82.
5. Jurkovicova J, Aghova L, Elmy HAW, Huttova M. Hearing impairment in premature infants in relation to risk factors for hearing loss. *International Pediatrics*. 2002;17:172-8.
6. Djelantik B. Deteksi dan pengelolaan dini gangguan pendengaran pada anak. *Semiloka tumbuh kembang RSAB Harapan Kita Jakarta* 1994.
7. O'Neal J, Finitzo T, Littman TA. Neonatal hearing screening: follow-up and diagnosis. Dalam: Roeser RJ, Valente M, Hosford DH, pengarang audiology diagnosis. New York: Thyme. 2000. h. 527-9.

8. Martin JA. Hearing impairment in school children. *Mahasastra Med.* 1981;10:25-27.
9. Hall JW. Assessment of peripheral and central auditory function. Dalam: Bailey BJ, pengarang head and neck surgery-otolaryngology. Edisi ke-3. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2001. h. 1659-62.
10. Corlson DL, Reeh HL. Pediatric audiology. Dalam: Bailey BJ, pengarang head and neck surgery-otolaryngology. Edisi ke-3. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2001. h. 1095-103.
11. Maurer J, Noel PE, Risey JA. Otoacoustic emissions (OAEs) – SIPAC. AAOHNS foundation, Inc. 1997;1-17.
12. Davis A, Wood S. The epidemiology of childhood hearing impairment: factors relevant to planning of services. *J Audiol.* 1992;117:124-8.
13. Watkin PM, Baldwin M, McEnery G. Neonatal at risk screening and the identification of deafness. *Arch Dis Child.* 1991;118:147-51.
14. Abramovich SJ, Hyde ML, Riko K. Early detection of hearing loss in high risk children using brainstem electrical response audiometry. *J Laryngol and Otol.* 1987;101:120-6.
15. Fakhraee SH, Kazemian M, Hamidieh AA. Hearing assessment of the high-risk neonates admitted to mofid hospital for children during 2001-2002 using auditory brainstem response (ABR). *Arch Iranian Med.* 2004;7:44-6.
16. Brookhouser PE. Sensorineural hearing loss in children. Dalam: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LE, Krause CJ, Schuller DE, pengarang otolaryngology head and neck surgery. Edisi ke-2. St. Louis: Mosby 1993. h. 3080-98.
17. Brookhouser PE. Diseases of the inner ear and sensorineural hearing loss. Dalam: Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA pengarang pediatric otolaryngology. Edisi ke-3. Philadelphia: Saunders. 1996. h. 649-66.
18. Oysu C, Aslan L, Ulubil A, Baserer N. Incidence of cochlear involvement in hyperbilirubinemic deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111:1021-5.
19. Worley G, Erwin CW, Goldstein RF, Provenzale JM, Ware RE. Delayed development of sensorineural hearing loss after neonatal hyperbilirubinemia:

a case report with brain magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38(3):271-7.

20. Claros P, Turcanu D, Caballero M, Costa C, Claveria MA, Claros A. Sensorineural hearing loss due to neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Otorinolaringol Esp.* 2000;54:393-8.
21. Sheykhholeslami K, Kaga K. Otoacoustic emissions and auditory brainstem responses after neonatal hyperbilirubinemia. *International J Pediatric Otorhinolaryngol.* 2000;52:65-73.
22. Steven M, Shapiro MD. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol.* 2003;29:410-21.
23. Amin SB, Ahlfors C, Orlando MI, Dalzell LE, Merle KS, Guillet R. Bilirubin and serial auditory brainstem responses in premature infants. *Pediatrics.* 2001;107:664-70.
24. Vries LS, Lary S, Dubowitz LMS. Relationship of serum bilirubin levels to ototoxicity and deafness in high-risk low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 1985;76:351-4.
25. Cashore WJ. Neonatal hyperbilirubinemia. Dalam: McMilan JA, Deangleis JD, Feigin RD, Warshaw JB, pengarang oski's pediatrics principles and practice. Edisi ke-3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. h. 197-206.
26. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, Newman C, Boyd BP, Maisels MJ, dkk. Management of hyperbilirubinemia in newborn: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics.* 2003;112:1264-73.
27. AAP. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114:297-316.
28. Sukadi A. Ikterus neonatorum. Dalam: Sukadi A, pengarang pedoman terapi penyakit pada bayi baru lahir. Bandung: Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FKUP/RSHS. 2002. h.76-84.
29. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med.* 2002;344(8):581-90.

30. Lunsing IS, Woltil HA, Algra MH. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain? *Pediatr R.* 2001;50:701-5.
31. Rhee CK, Park HM, Jang YJ. Audiologic evaluation of neonates with severe hyperbilirubinemia using transiently evoked otoacoustic emissions and auditory brainstem responses. *Laryngoscope.* 1999;109:2005-8.
32. Chisin R, Perlman M, Sohmer H. Cochlear and brainstem responses in hearing loss following neonatal hyperbilirubinemia. *Ann Otol.* 1979;88:352-57.
33. Perlman M, Fainmester P, Sohmer H, Tamari H, Wax Y, Pevsmer B. Auditory nerve-brainstem evoked responses in hyperbilirubinemia neonates. *Pediatrics.* 1983;72:658-64.
34. Ostrow JD, Pascolo L, Tiribelle C. Mechanism of bilirubin neurotoxicity. *AASLD.* 2002;1277-80.
35. Lambert PR, Canalis RF. Anatomy and embryology of the auditory and vestibular system. Dalam: Lambert PR, Canalis RF, pengarang the ear comprehensive otology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. h. 17-65.
36. Mills JH, Weber PC. Anatomy and physiology of hearing. Dalam: Bailey BJ, pengarang head and neck surgery-otolaryngology. Edisi ke-3 Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. h. 1621-40.
37. Bhandari V, Narang A, Mann SB, Raghunathan M, Bhakoo ON. Brainstem electric response audiometry in neonates with hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr.* 1993;60(3):409-13.
38. Ogun B, Serbetcioglu B, Duman N, Ozkan H, Kirkim G. Long-term outcome of neonatal hyperbilirubinemia: subjective and objective audiological measures. *Clin Otolaryngol.* 2003;28:507-13.