

Faktor Risiko Perinatal Dan Pascanatal Anak Cerebral Palsy Di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta Tahun 2012-2016

Shafarina Maulia Prasudia^{*1}, Nurlaili Muzayyanah², Emi Azmi Choironi³

^{1,2,3} Universitas Islam Indonesia

Email: shafarinamp@gmail.com

Abstrak

Cerebral Palsy (CP) menyebabkan keterbatasan aktivitas akibat gangguan perkembangan otak pada awal kehidupan. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan skor APGAR rendah, BBLR, dan prematuritas dengan kejadian CP anak. Studi ini menggunakan desain kasus kontrol, subjek adalah anak di RSUP Dr Sardjito tahun 2012-2016. Analisis menggunakan uji Chi-square. Terdapat hubungan bermakna antara skor APGAR rendah dengan kejadian CP ($p < 0,001$). Asfiksia neonatorum memiliki kekuatan hubungan terbesar ($OR=15,4$; IK 95%: 2,495-95,053). Tidak ada hubungan bermakna antara BBLR dan prematuritas dengan kejadian CP.

Kata kunci: Cerebral Palsy, Perinatal, Pascanatal, APGAR.

Abstract

Cerebral Palsy (CP) results in activity limitation due to impaired brain development in early life. This study aims to determine the association between low APGAR score, LBW, and prematurity with the incidence of CP in children. This analytic observational study used a case-control design. Subjects were children at Dr. Sardjito Hospital from 2012-2016. Chi-square analysis showed a significant association between low APGAR scores and the incidence of CP ($p < 0.001$). Asphyxia neonatorum had the greatest association strength ($OR=15.4$; 95% CI: 2.495-95.053). No significant association was found between LBW or prematurity and CP incidence.

Keywords: Cerebral Palsy, Perinatal, Postnatal, APGAR.

1. PENDAHULUAN

Cerebral Palsy (CP) adalah sekumpulan gangguan menetap pada perkembangan motorik dan postur yang mengakibatkan keterbatasan aktivitas seseorang karena kerusakan atau gangguan perkembangan struktural otak pada awal kehidupan[1]. Berdasarkan hasil analisis *Global Burden of Disease*, sekitar 15,3% populasi dunia (sekitar 978 juta orang dari 6,4 milyar estimasi penduduk tahun 2004) mengalami disabilitas sedang atau parah, dan 2,9% atau sekitar 185 juta mengalami disabilitas parah, yang mana 2,45% prevalensi penyandang disabilitas di Indonesia, 7-10% terjadi pada anak-anak, dan 0,09% di antaranya terdiagnosis CP[2]. Provinsi Yogyakarta memiliki prevalensi jumlah penyandang disabilitas peringkat kedua se-Indonesia, dengan angka 3,89% dari seluruh penyandang disabilitas di Indonesia[3]. Faktor risiko yang menyebabkan kerusakan, malformasi, dan disfungsi otak dapat terjadi sejak dalam kandungan (pranatal), masa kelahiran (perinatal), bahkan saat setelah kelahiran (pascanatal) [4]. Salah satu penelitian *review* sistematik menyebutkan bahwa CP terjadi karena sepuluh faktor risiko paling sering selama kelahiran, di antaranya: ketidaknormalan plasenta, besar kecilnya cacat lahir, berat badan lahir rendah (BBLR), aspirasi mekonium, pertolongan persalinan dengan alat, asfiksia, kejang berulang, sindrom distress respirasi, hipoglikemi, dan infeksi neonatus[5]. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan hubungan antara kasus CP anak di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta antara tahun 2012 dan 2016 dan skor APGAR rendah, BBLR, dan prematuritas.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan desain studi *case-control*. Desain observasional ini paling tepat digunakan sesuai dengan rumusan masalah penelitian diatas, karena dapat menilai berapa besarkah peran faktor risiko dalam kejadian CP[6]. Penelitian ini dilakukan di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan Oktober-November 2017. Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien anak di instalasi kesehatan anak dan instalasi rehabilitasi medik RSUP dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2012-2016. Subjek kasus penelitian ini adalah pasien anak CP di instalasi kesehatan anak dan instalasi rehabilitasi medik RSUP dr. Sardjito. Subjek kontrol penelitian ini adalah pasien anak tidak CP di instalasi kesehatan anak dan instalasi rehabilitasi medik RSUP dr. Sardjito.

Metode pengambilan sampel kasus menggunakan *consecutive total sampling*, yaitu dengan langsung mengambil seluruh pasien anak CP yang masuk kriteria inklusi. Dalam pengambilan sampel kontrol, peneliti menggunakan *simple random sampling*, yaitu dengan langsung mengambil secara acak pada pasien anak tidak CP yang masuk kriteria inklusi. Penelitian ini menggunakan perbandingan kasus dan kontrol 1:1, sehingga dibutuhkan 30 subjek kasus dan 30 subjek kontrol. Kriteria inklusi subjek kasus penelitian ini, di antaranya: pasien anak usia

<18 tahun, pasien anak terdiagnosis CP yang memiliki riwayat kelahiran di RSUP dr Sardjito. Sedangkan, kriteria inklusi subjek kontrol penelitian ini, di antaranya: pasien anak usia <18 tahun, pasien anak tidak terdiagnosis CP yang memiliki riwayat kelahiran di RSUP dr Sardjito, pasien anak tidak terdiagnosis CP dengan sehat secara aspek fisik, psikis, dan social, pasien anak tidak terdiagnosis CP dengan pertumbuhan dan perkembangan jasmani normal. Kriteria eksklusi subjek kasus dan kontrol penelitian ini adalah sebagai berikut: data rekam medis pasien anak terdiagnosis CP tidak lengkap, pasien anak terdiagnosis CP dan/atau tidak CP yang memiliki penyakit bawaan atau kelainan kongenital, dan setelah persalinan sampai usia 1 tahun, pasien pernah terdiagnosis cedera kepala karena kecelakaan (komosio, kontusio serebri).

Variabel independen pada penelitian ini adalah skor APGAR rendah, BBLR, prematuritas dengan variabel dependen adalah status diagnosis CP pada pasien anak RSUP dr Sardjito. Adapun variabel luar yang kemungkinan berhubungan dengan kejadian CP yaitu, di antaranya, asfiksia neonatus, hipoglikemia, kejang neonatus berulang, kernikterus, sepsis neonatorum. Masing-masing variabel sudah dijelaskan definisi operasionalnya secara terperinci dalam penelitian ini.

Data diambil dengan menggunakan lembar kerja yang sudah disiapkan. Pasien dilihat riwayat kelahirannya pada rekam medis. Setelah terkumpul data-data yang masuk ke kriteria inklusi, dilakukan analisis data menggunakan aplikasi SPSS versi 21 dengan analisis univariat, untuk menggambarkan distribusi frekuensi masing-masing, baik variabel independen, variabel dependen, variabel luar maupun deskripsi karakteristik responden, dan bivariat/ uji *chi-square* yang bertujuan untuk melihat apa sajakah faktor-faktor risiko perinatal dan pasca natal yang berhubungan dengan kejadian CP. Setelah dilakukan analisis, dapat diambil kesimpulan apa sajakah variabel dependen yang memiliki hubungan bermakna dengan variabel terikat dengan pertimbangan variabel kontrol. Interpretasi besar hubungan dinyatakan dengan Rasio Odds (RO) dengan menggunakan *Confidence Interval* (CI) sebesar 95% dan signifikan pada $p < 0,05$ yang dihitung menggunakan *software* SPSS *version* 21. Selain analisis tersebut, pada variabel luar dan variabel independen dilakukan analisis regresi logistik untuk mengetahui faktor apa yang memiliki hubungan paling besar dengan kejadian CP.

Penelitian ini sudah lolos kaji etik oleh Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan FK UGM serta sudah diizinkan oleh Ketua Bagian Pendidikan dan Penelitian RSUP dr. Sardjito Yogyakarta.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari rekam medis tahun 2012- September 2017 didapatkan data untuk kelompok dengan CP adalah 16 sampel dan kelompok tidak CP adalah 16 sampel. Sebagian besar responden kasus mengalami CP tipe spastik dengan 56,25% terdiagnosis CP tipe kuadriplegia spastik. Jumlah terbanyak kedua tampak pada subjek CP tipe diplegia spastik. Secara keseluruhan, rerata usia subjek adalah 4,91 (± 5) tahun. Hal ini dapat dilihat dari usia sebagian besar (56,25%) subjek pada kelompok kasus berusia kurang dari 5 tahun dan sebagian besar (56,25%) subjek pada kelompok kontrol berusia kurang dari 5 tahun. Rerata usia ibu baik pada kelompok kasus maupun kontrol adalah 30,78 (± 31) tahun. Sebagian besar kelompok kasus ada pada rentang usia 30-39 tahun, sedangkan sebagian besar kelompok kontrol ada pada rentang usia 20-39 tahun.

Proporsi pada kelompok kasus yang mengalami persalinan spontan saja (50%) dan kelompok kontrol (62,5%) dibandingkan persalinan spontan dengan tindakan ataupun persalinan SC. Sebagian besar proporsi penyakit kelompok kontrol adalah flu/*common cold* (37,5%), kemudian gastroenteritis (31,25%), dan batuk (12,5%) dari total keseluruhan penyakit yang dialami subjek kelompok kontrol. Karakteristik dan distribusi data subjek selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Dan Distribusi Data Subjek

	Cerebral Palsy		Bukan Cerebral Palsy		P value
	Jumlah (N) N= 16	Persen (%)	Jumlah (N) N=16	Persen (%)	
Jenis Kelamin					
Laki-laki	11	55%	9	45%	0,003
Perempuan	5	41,7%	7	22,5%	
Usia Anak					
<5	9	50%	9	50%	0,001
5-10	4	44,4%	5	55,6%	
11-15	2	50%	2	50%	
16-20	1	100%	0	0%	
Usia Ibu Saat Melahirkan					
<20	1	100%	0	-	0,003
20-29	6	42,9%	8	57,1%	
30-39	7	46,7%	8	53,3%	
≥40	2	100%	0	-	
Jenis Persalinan					
Spontan	8	44,4%	10	55,6%	0,003
Spontan +	3	75%	1	25%	
Tindakan Sectio Cessaria	5	50%	5	50%	
Asfiksia Neonatus					
Ada	11	68,8%	2	12,5%	0,003
Tidak ada	5	31,3%	14	87,5%	
Skor APGAR					
<7	10	62,5%	0	-	< 0,001
≥7	6	37,5%	16	100%	

Berat Badan Lahir					
< 2500 gram	8	50%	4	25%	0,273
≥ 2500 gram	8	50%	12	75%	
Usia Kehamilan					
<37 minggu	8	50%	3	18,8%	0,135
≥37 minggu	8	50%	13	81,2%	
Kejang Neonatus Berulang					
Ada	6	37,5%	0	-	0,018
Tidak ada	10	62,5%	16	100%	
Hipoglikemia Neonatus					
Ada	7	43,8%	1	6,3%	0,037
Tidak ada	9	56,2%	15	93,8%	
Sepsis Neonatus					
Ada	9	56,3%	1	6,3%	0,006
Tidak ada	7	43,8%	15	93,8%	

Faktor-faktor risiko yang akan dianalisis dalam analisis bivariat meliputi faktor perinatal dan faktor pascanatal, yaitu, skor APGAR rendah (< 7), BBLR, dan usia kehamilan kurang bulan (< 37 minggu). Hasil analisis bivariat menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara skor APGAR rendah dengan kejadian CP, nilai $p = 0,000$ (OR 3,67; IK 95% 1,853- 7,255). Sedangkan, hasil analisis bivariat dengan *Chi square* menunjukkan nilai signifikansi variabel BBLR 0,273 dengan *Odds Ratio* (OR) sebesar 0,333 (95% IK 0,75-1,489) dan nilai signifikansi variabel prematuritas 0,135 dengan *Odds Ratio* (OR) sebesar 0,231 (95% IK 0,047- 1,137). Dengan demikian, BBLR dan usia kehamilan kurang bulan/prematuritas bukan merupakan faktor risiko terjadinya CP, dan karena $p > 0,05$ maka secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara BBLR dan prematuritas dengan kejadian CP anak. Hasil analisis dapat dilihat di Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Analisis Bivariat Faktor Risiko Skor APGAR Rendah, BBLR, dan Prematuritas

	Cerebral Palsy		Non-Cerebral Palsy		Nilai P	OR
	N	%	n	%		
Skor APGAR <7	10	62,5%	0	0%	< 0,001	3,667 (95% CI : 1,853-7,255)
Skor APGAR ≥7	6	37,5%	16	100%		
BBLR	8	50%	4	25%	0,273	0,333 (95% CI : 0,75-1,489)
BBLC	8	50%	12	75%		
Usia Kehamilan Kurang Bulan	8	50%	3	18,8%	0,135	0,231 (95% CI : 0,047-1,137)
Usia Kehamilan Cukup Bulan	8	50%	13	81,3%		
Total	16	50%	16	50%		

Tabel 3. Hasil Model Akhir Analisis Regresi Logistik

Variabel	B	Nilai p	OR	95% C.I.
Asfiksia Neonatorum	2,296	0,029	9,938	1,273-77,592
Hipoglikemia nenonatus	1,691	0,214	5,425	0,376-78,326
Sepsis neonatus	2,043	0,117	7,715	0,599-99,326

Hasil analisis multivariat menunjukkan variabel asfiksia neonatorum, hipoglikemia, dan sepsis neonatus memiliki hubungan dengan kejadian CP dan terdapat satu variabel (riwayat asfiksia neonatorum) yang paling berhubungan dengan kejadian CP, dengan nilai p 0,029<0,05 (OR=15,4; 95% IK: 2,495-95,053). Hasil analisis model akhir regresi logistik dapat dilihat dalam Tabel 3.

Pembahasan

Dari hasil analisis data, sebagian besar pasien CP mengalami kelainan tipe spastik (81,25%). Kelainan ini ditandai dengan kekakuan gerak tubuh yang terkadang disertai sentakan atau mioklonik. Suatu penelitian deskriptif menyatakan tipe spastik adalah tipe yang paling banyak terjadi pada pasien CP[1]. Hasil analisis multivariat dalam penelitian ini menunjukkan bahwa bayi yang mengalami asfiksia neonatorum saja, meningkatkan kemungkinan 15,4 kali risiko terjadinya CP daripada mereka yang tidak mengalami asfiksia (OR=15,4; IK 95%: 2,495-95,053). Sedangkan dilihat pada nilai signifikansinya, variabel asfiksia neonatorum memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian CP anak di RSUP dr Sardjito. Hasil penelitian terbaru penelitian memperkuat bahwa asfiksia neonatorum tetap menjadi faktor risiko utama terjadinya cerebral palsy (CP) pada neonatus. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa insidensi CP pada bayi ≥ 35 minggu dengan riwayat asfiksia mencapai 20,3–22,2%, jauh lebih tinggi dibandingkan kelompok tanpa asfiksia[7].

Skor APGAR rendah dihubungkan dengan prediksi kondisi asfiksia neonatus. Selain itu, skor APGAR rendah pada menit ke-5 juga terbukti berhubungan erat dengan peningkatan risiko CP. Studi kohort besar di Denmark menemukan risiko CP paling tinggi pada bayi dengan kombinasi APGAR 5 menit 0–3 dan pH darah tali pusat <7,0, dengan adjusted risk ratio (aRR) mencapai 159,0 (95% CI: 104,0–243,0). Jika hanya salah satu parameter yang rendah, risiko tetap meningkat namun tidak setinggi jika keduanya abnormal[8]. Hasil analisis bivariat dalam penelitian ini menunjukkan bahwa skor APGAR rendah (<7 pada 5 menit) memiliki peluang 3,67 kali lebih besar terjadi CP dibandingkan dengan yang memiliki skor APGAR tinggi dengan OR 3,67 (IK 95%: 1,853-7,255). Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang juga menunjukkan hubungan konsisten antara skor APGAR rendah dan CP, baik pada bayi cukup bulan maupun preterm. Studi populasi di Slovenia menegaskan bahwa skor APGAR menit ke-5 yang rendah, khususnya pada bayi preterm, memicu peningkatan risiko CP secara signifikan[9]. Selain itu, penelitian kohort pada bayi preterm di Denmark menemukan bahwa skor Apgar 5 menit <7 dan usia gestasi 29–31 minggu merupakan faktor yang paling berhubungan dengan kejadian CP [10].

Onset timbulnya kejang neonatus juga dapat digunakan untuk memprediksi kejadian CP dengan risiko yang lebih tinggi. Semakin cepat onset kejang berulang neonatus, semakin besar kemungkinan pasien mengalami CP di masa depan. Dari hasil penelitian ini didapatkan terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara riwayat kejang neonatus berulang dengan kejadian CP anak. Hal ini sejalan dengan studi nasional di Norwegia tahun 2026 yang menunjukkan bahwa kejang neonatus dikaitkan dengan risiko tinggi CP, sekitar 14,6 % dari bayi yang selamat mengalami CP, dan sebagian besar mengalami epilepsi juga[11]. Selain itu, semakin banyak juga penelitian terkait peran hipoglikemia neonatal dalam meningkatkan

kemungkinan gangguan neurodevelopmental, termasuk CP. Menurut tinjauan sistematis dan meta-analisis terbaru, hipoglikemia neonatal yang berat, berulang, atau tidak segera ditangani berpotensi menyebabkan disfungsi eksekutif, gangguan kognitif, dan visual-motorik dalam jangka panjang. Namun, kualitas bukti masih dianggap lemah[12]. Dalam penelitian prospektif multicenter di New York pada bayi prematur akhir (≥ 35 minggu) justru menunjukkan bahwa hipoglikemia transient yang cepat terdeteksi dan ditangani sesuai panduan tidak berdampak negatif pada perkembangan neuro hingga usia 18–24 bulan ($p > 0,05$)[13]. Terlebih lagi, dalam penelitian ini, sepsis neonatorum merupakan salah satu variabel yang masuk dalam model akhir analisis regresi logistik. Salah satu tinjauan patofisiologi *sepsis-associated encephalopathy* (SAE) mendeskripsikan bahwa sepsis neonatal dapat memicu ketidakseimbangan pro- dan anti-inflamasi, meningkatkan permeabilitas blood–brain barrier (BBB), menyebabkan neuroinflamasi dan kerusakan neuron menetap[14]. Karioamnionitis adalah salah satu risiko terbesar terjadinya sepsis neonatal. Namun, data dari penelitian kohort EPIPAGE-2 (2024) menunjukkan bahwa clinical karioamnionitis tidak terkait dengan risiko gangguan neurodevelopmental moderat-berat pada usia 5 tahun (aOR 0,9; 95 % CI 0,5–1,8) [15].

Dalam penelitian ini, tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara

variabel BBLR dan kelahiran prematur dengan kejadian CP, dengan hasil *Chi-square* variabel BBLR dengan nilai $p = 0,273$, dan variabel kelahiran prematur dengan nilai $p = 0,135$ ($p > 0,05$). Dalam penelitian ini, dari 30 subjek kasus awal, terdapat 18 subjek kasus tereksklusi. Hal ini disebabkan terdapat kriteria eksklusi yang ada pada riwayat pasien yaitu faktor-faktor pranatal, seperti infeksi *Cytomegalovirus* (CMV) dan mikrosefali. Subjek dengan faktor pranatal ini prevalensi cukup tinggi di RSUP dr. Sardjito. Pada tinjauan sistemik dan meta analisis, Infeksi CMV kongenital signifikan terkait dengan kejadian cerebral palsy (CP), dengan prevalensi 26% pada anak yang terinfeksi dan 10,9% pada anak dengan CP. Selain itu, komplikasi neurologis jangka panjang akibat infeksi CMV prenatal meliputi CP, epilepsi, serta keterlambatan motorik dan kognitif[16]-[17]. Sehingga, dalam penelitian ini, jumlah sampel yang sedikit juga dapat menurunkan *power* penelitian semula menjadi kurang dari 80%. Tidak adanya hubungan yang bermakna antara BBLR dan kelahiran prematur dengan kejadian CP dapat disebabkan oleh adanya hubungan variabel lain yang lebih kuat mengingat variabel yang berhubungan dianalisis sekaligus, sehingga ada kemungkinan dikontrol variabel yang lebih besar[18].

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa penerapan prinsip *family-centered care* dan *developmental care* secara komprehensif pada bayi risiko tinggi, seperti bayi BBLR dan/atau prematur, dapat meningkatkan perkembangan neurokognitif, motorik, dan bahasa serta mengurangi durasi rawat inap dibandingkan perawatan standar[19]. Model perawatan terintegrasi yang melibatkan tidak hanya aspek medis, tetapi juga dukungan bagi ibu, keluarga, dan lingkungan seperti pada program “*Fetus to Five*” terbukti mampu menurunkan kejadian penyakit serius dan kebutuhan perawatan intensif lanjutan pada anak[20]. Selain itu, implementasi diagnosis dan intervensi dini berbasis identifikasi faktor risiko secara sistematis terbukti signifikan memperbaiki prognosis serta luaran perkembangan neurologis pada bayi dengan risiko cerebral palsy[21].

Adapun beberapa limitasi dari penelitian ini. Jumlah sampel yang kurang dari semestinya (sampel $n=16$) menyebabkan *power* dari penelitian ini menurun menjadi $<80\%$. Penelitian ini menggunakan metode *consecutive total sampling*, diperkirakan peneliti akan mendapat 30 data pasien CP dan 30 data pasien bukan CP dalam tahun 2012-2016, namun ternyata target itu tidak tercapai terutama pada kelompok kasus CP walau sudah ditambah tahun 2017 bulan Januari sampai September. Jumlah populasi di rumah sakit sebenarnya banyak, tapi

data yang masuk dalam kriteria inklusi berjumlah minim dan tidak dapat mewakili populasi dengan baik. Selain itu kurangnya pengendalian terhadap faktor pengganggu seperti, ketidaklengkapan data rekam medis dan faktor pada ibu, yang dapat menimbulkan bias.

4. KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara skor APGAR rendah dengan kejadian CP anak di RSUP dr. Sardjito. Namun, tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara riwayat BBLR dan kelahiran prematur dengan kejadian CP anak di RSUP dr. Sardjito. Ternyata, asfiksia neonatorum berhubungan bermakna dengan kejadian CP anak di RSUP dr. Sardjito (OR=15,4; IK 95%: 2,495-95,053).

Untuk penelitian selanjutnya akan lebih baik jika dilakukan pengendalian faktor pengganggu dan tidak terbatas pada subjek yang lahir di RSUP dr Sardjito. Perlu penelitian mencakup metode serta kuantitas pengambilan data yang lebih luas dan banyak agar pengendalian faktor risiko dapat teratasi. Selain itu juga, perlu ditambah jumlah sampel yang lebih banyak dan rentang waktu penelitian agar data yang diperoleh lebih banyak, luas, dan dapat mewakili prevalensi pada populasi.

5. DAFTAR PUSTAKA

- I. Novak, M. Hines, S. Goldsmith, and R. Barclay, "Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy," *Pediatr. Rev.*, vol. 130, no. 5, 2012.
- Pusdatin Kemenkes RI, *Infodatin: Penyandang Disabilitas pada Anak*, Jakarta, 2014.
- Kemenkes RI, *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan: Situasi Penyandang Disabilitas*, Jakarta, 2014.
- P. Eunson, "Aetiology and epidemiology of cerebral palsy," *Paediatr. Child Health (Oxford)*, vol. 26, no. 9, pp. 367–372, 2016.
- S. McIntyre, D. Taitz, J. Keogh, S. Goldsmith, N. Badawi, and E. Blair, "A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 55, no. 7, pp. 499–508, 2013.
- R. Suradi, C. M. Siahaan, R. F. Boediang, Sudiyanto, I. Setyaningsih, and S. Soedibio, "Dasar-dasar metodologi penelitian klinis," in *Sastroasmoro S, Ismael S, editors. Sagung Seto*, 5th ed., Jakarta: Sagung Seto, 2014, pp. 146–165.
- S. Zhang, B. Li, X. Zhang, C. Zhu, X. Wang, "Birth Asphyxia Is Associated With Increased Risk of Cerebral Palsy: A Meta-Analysis," *J. Perinat. Med.*, vol. 48, no. 6, pp. 1–12, 2020.
- M.V. Pedersen, M.S. Lindhard, D. Moster, R.T. Lie, T.B. Henriksen, "Cerebral Palsy Risk by Combined Apgar Score and Umbilical Cord pH Levels," *JAMA Netw. Open*, vol. 9, no.2, 2026.
- D. Osredkar, I. Verdenik, A.T. Gergeli, K. Gersak, M. Lucovnik, "Apgar Score and Risk of Cerebral Palsy in Preterm Infants: A Population-Based Cohort Study," *Neuropediatrics.*, vol. 52, no. 4, pp. 310–315, 2021.
- M.H.E. Tang, U.L. Thomsen, M. Stegger, K. Skogstrand, "Risk factors and blood biomarker profiles of children diagnosed with cerebral palsy in a Danish cohort of preterm newborns," *Early Hum. Dev.*, vol. 221, 2026.
- J. Lappegard, et al., "Neonatal Seizures Were Associated With Higher Mortality, Epilepsy and Cerebral Palsy in Term-Born Children up to 5 Years of Age," *Acta Paediatrica*, vol. 115, no. 2, pp. 151–159, Feb. 2026.
- S. Diggikar, et al., "Neonatal Hypoglycemia and Neurodevelopmental Outcomes-An Updated Systematic Review and Meta-Analysis," *Life.*, vol. 14, 2024.

- P. Balasundaram, et al., "Neonatal Hypoglycemia and Neurodevelopmental Outcomes Among Late Preterm Infants: A Prospective Cohort Study," *Pediatr. Res.*, 2026.
- J.S. Dumbuya, S. Li, L. Liang, Q. Zeng, "Paediatric Sepsis-Associated Encephalopathy: A Review," *Molecular Medicine*, vol. 29, no. 27, 2023.
- F. Salmon, et al., "Clinical Chorioamnionitis and Neurodevelopment At 5 Years of Age In Children Born Preterm: The EPIPAGE-2 Cohort Study," *The Journal of Pediatrics*, vol. 267, 2024.
- L. T. Ong and S. W. D. Fan, "The association between congenital cytomegalovirus infection and cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis," *Journal of Paediatrics and Child Health*, vol. 58, no. 12, pp. 2156–2162, Dec. 2022.
- V. Bartek and A. Beke, "Investigation of Pre- and Postnatal Abnormalities Caused by Prenatal CMV Infection—Systematic Review," *Children*, vol. 12, 2025.
- Dahlan, M. S. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan 6nd ed., Jakarta: Epidemiologi Indonesia. 2014.
- N. Alsadaan, A. Al-Saleh, S. E. Alotaibi, et al., "Impacts of Integrating Family- Centered Care and Developmental Care Principles on Neonatal Neurodevelopmental Outcomes among High-Risk Neonates," *Children*, vol. 10, 2023.
- L. Chalak, K. Tolentino-Plata, R. Sanchez, et al., "A collaborative 'THRIVE Fetus to Five' neonatal brain program review," *Pediatric Research*, Jan. 2026.
- M. Scheidt, R.C. Silveira, R.S. Procianoy, N.C. Valentini, "Early Identification of Risk for Cerebral Palsy in a Cohort of Preterm Infants: Development of a Propensity Score Model Using Neonatal Risk Factors," *Pediatric Neurology*, vol. 180, pp. 180–188, Jul. 2026.