

HUBUNGAN ANTARA UKURAN CORPUS CALLOSUM PADA ANAK USIA 1-5 TAHUN TANPA KELAINAN MRI OTAK DENGAN TINGKAT KEPARAHAN KETERLAMBATAN PERKEMBANGAN GLOBAL

Ni Luh Jaya Kirana¹, Sugiarto Suwitodihardjo², Bambang Soeprijanto²

¹Residen Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga - RSUD dr. Soetomo Surabaya

²Staf Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga - RSUD dr. Soetomo Surabaya

Correlation between Corpus Callosum Size and the Severity Level of Global Developmental Delay in 1-5 Year Old Children with No Brain MRI Abnormality

ABSTRACT

Background: The term 'Global Developmental Delay (GDD)' is applied to children under 5 years of age and has several degrees of severity. Their MRIs indicate that some of them undergo the brain abnormality and some have no abnormality. Corpus Callosum (CC) plays the role in communication line among parts of the brain, and their morphological forms are relatively stable after the kid has reached 8 months old. On research by Rademaker *et al.*, 2004, it is reported that there is a correlation between the CC size and the motoric performance on the prematurely born children.

Objectives: To know the correlation between the level of severity of GDD on the 1-5 year old children and no abnormality on the MRI of their brains with the size of their CC.

Materials and Methods: The retrospective observation study took the data on medical records of the 1-5 year old children in a Hospital in Surabaya since January 2015 until March 2016, with clinical data of GDD and the examination output of brain MRI which is normal. Thirty (30) patients were found. The CC measurement was carried out at midsagittal plane of T2W image at the workstation, in genu area, midbody, splenium and its length, by two persons blindly. Data is obtained from its average value. Severity level of GDD was evaluated by the developmental quotient formula, and the analysis is done by descriptive statistic and correlation test.

Results: Thirty (30) patients were obtained with the same proportion of male and female (50%). Severity of GDD was shown as heavy in 11 (36.7%), mild in 7 (13.3%) and light in 12 (40%). The correlation value between the severity level of GDD and the CC size is as follows: at genu ($r = -0.412$, $p = 0.024$), at midbody ($r = -0.274$, $p = 0.143$), at splenium ($r = -0.364$, $p = 0.048$) and for length of CC ($r = -0.442$, $p = 0.014$). (Spearman test, $\alpha = 5\%$).

Conclusion: The correlation between severity level of GDD in 1-5 year old children and the size of their CC is weak, particularly at the midbody part. The significant correlation is shown on the genu, splenium and length of CC, but not on the midbody. The pattern of correlation is the heavier the severity level of GDD, the smaller its CC size.

Keywords: corpus callosum, global developmental delay, MRI, 1-5 year old children.

ABSTRAK

Latar Belakang: Istilah Keterlambatan Perkembangan Global (KPG) dipergunakan pada anak yang umurnya kurang dari 5 tahun, dan mempunyai beberapa Derajat Keparahan (*severity*). MRI-nya ada yang mengalami kelainan morfologis otak dan ada yang tidak ditemukan kelainan. Corpus Callosum (CC) berperan dalam jalur komunikasi antar bagian-bagian otak, dan bentuk morfologisnya relatif stabil setelah anak mencapai umur 8 bulan. Rademaker *et al.*, 2004, melaporkan adanya hubungan antara ukuran CC dengan kinerja motorik pada anak-anak yang lahir prematur.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara derajat keparahan KPG pada anak-anak yang berumur antara 1-5-tahun dan hasil MRI otaknya yang tidak ditemukan kelainan, dengan ukuran CC nya.

Bahan dan Cara: Studi observasi retrospektif dari data rekam medik anak-anak usia 1-5 tahun di sebuah RS Surabaya sejak Januari 2015 – Maret 2016, dengan data klinis KPG dan hasil pemeriksaan MRI otak adalah normal. Didapatkan 30 pasien. Pengukuran CC pada gambar MRI T2W midsagital di *work station*, di daerah genu, *midbody*, splenium dan panjangnya, oleh dua orang secara blind. Data diperoleh dari nilai reratanya. Derajat keparahan dari KPG dinilai dengan formula *developmental quotient*. Analisa dengan statistik deskriptif dan uji korelasi.

Hasil: Didapatkan 30 pasien, dengan proporsi anak laki dan perempuan adalah sama (50%). Keparahan KPG yang derajat berat ada 11 pasien (36.7%), sedang ada 7 (13.3%) dan ringan ada 12 (40%). Nilai korelasi antara derajat keparahan KPG dengan ukuran CC adalah sebagai berikut: di bagian genu ($r = -0.412, p=0.024$), *midbody* ($r = -0.274, p=0.143$), splenium ($r = -0.364, p=0.048$) dan panjang CC ($r = -0.442, p=0.014$). (Uji Spearman, dengan $\alpha=5\%$).

Kesimpulan: Keamatan hubungan derajat keparahan KPG pada anak usia 1-5 tahun, dengan ukuran CC nya adalah lemah, terutama untuk bagian *midbody*. Hubungan tersebut adalah bermakna untuk daerah genu, splenium dan panjang CC, sedang pada bagian *midbody* hubungannya tidak bermakna. Pola hubungan adalah semakin berat derajat keparahan KPG, maka semakin kecil ukuran CC-nya.

Kata kunci: corpus callosum, keterlambatan perkembangan global, MRI, anak berumur 1-5 tahun

PENDAHULUAN

Keterlambatan Perkembangan Global (KPG) didefinisikan sebagai penundaan yang signifikan pada 2 atau lebih domain perkembangan anak, termasuk motorik kasar atau halus, bicara, bahasa, kognitif, aktifitas sosial, pribadi, dan kegiatan hidup sehari-hari.¹ Etiologi KPG antara lain sindrom atau anomali kromosom (genetik), *hypoxic ischemic encephalopathy* (HIE), disgenesis serebral, deprivasi psikososial dini yang parah, paparan toksin antenatal, dan infeksi sistem saraf pusat. Keparahan (*severity*) KPG dikelompokkan dalam derajat ringan, sedang dan berat.²

Diperkirakan 1% hingga 3% dari anak-anak yang berumur kurang dari 5 tahun memiliki prevalensi keterbelakangan mental. Di Amerika Serikat didapatkan KPG sekitar 4 juta anak setiap tahunnya dan Kanada antara 40.000 sampai dengan 120.000 anak.³ Prevalensi keterlambatan perkembangan global di poliklinik anak RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta adalah 2.3%.⁴

Penelitian Pujol *et al.* menunjukkan adanya penurunan volume *white matter* yang termielinisasi pada anak dengan keterlambatan perkembangan.⁵ Anak dengan KPG ada yang mengalami kelainan morfologis pada MRI otaknya, tetapi pada sebagian anak ada juga yang tidak menunjukkan perubahan struktural otaknya.⁶ Masalahnya adalah KPG yang hasil MRI otaknya tidak tampak kelainan, apakah keadaan *white matter* (volume-nya) juga dalam batas normal. Perbedaan atau variabilitas volume *white matter* telah diamati dalam beberapa kelompok anak-anak dengan KPG dan hasilnya masih menimbulkan penafsiran yang berbeda-beda.⁷

Pada anak saat masa perkembangan, terjadi proses mielinisasi dan menghasilkan akson aktif. Proses mielinisasi serabut saraf akan meningkatkan intensitas sinyalnya pada sekuens MRI T1W.⁸ Corpus callosum (CC) merupakan *bundle* serabut saraf yang panjang di bawah korteks otak dan menghubungkan belahan otak kiri dan kanan serta memfasilitasi komunikasi interhemisfer. Mielinisasi di daerah splenium akan terlihat saat umur anak mencapai bulan keempat dan genu sekitar bulan keenam. Pada umur 8 bulan, CC anak telah memiliki bentuk seperti pada orang dewasa.⁹

Ada korelasi positif antara ketebalan *midbody* CC dengan volume *white matter* pada anak-anak dengan *cerebral palsy* dan keterlambatan perkembangan.¹⁰ Penipisan CC terjadi pada keadaan menurunnya volume *white matter* yang difus, misalnya pada penyakit *white*

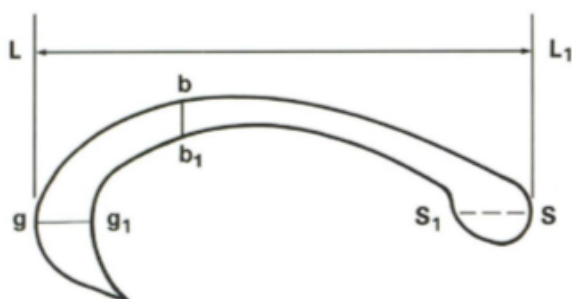
matter otak perinatal.¹¹

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui seberapa kuat hubungan antara perubahan ukuran CC dengan derajat keparahan KPG pada anak berumur 1-5 tahun, yang MRI otaknya tidak tampak kelainan.

BAHAN DAN CARA

Dilakukan observasi secara retrospektif dari data rekam medik anak-anak usia 1-5 tahun dengan data klinis KPG, dan hasil pemeriksaan MRI otaknya tidak tampak kelainan.

Studi dilakukan di sebuah RS Surabaya sejak Januari 2015 – Maret 2016. MRI yang digunakan adalah mesin 1,5 Tesla. Pengukuran CC dikerjakan di *work station* MRI, pada gambar T2W, proyeksi midsagital. Diukur ketebalan CC pada genu, splenium, *midbody* dan panjangnya (Gambar 1). Pengukuran sesuai cara Barkovich dan Kjos. Lebar genu diukur sebagai garis dari g ke g₁; tubuh dari b ke b₁, dan splenium dari S ke S₁. Panjang corpus callosum diukur dari ujung anterior genu ke ujung posterior splenium, jarak antara L ke L₁ (Gambar 2).⁶ Pengukuran oleh dua orang secara *blind*. Data diperoleh dari nilai reratanya.



Gambar 1. Metode pengukuran corpus callosum yang diperoleh dari Barkovich and Kjos. Lebar genu diukur sebagai garis dari g ke g₁; tubuh dari b ke b₁, dan splenium dari S ke S₁. Panjang corpus callosum diukur dari ujung anterior genu ke ujung posterior splenium, ditunjukkan sebagai panjang dari L ke L₁.

Derajat keparahan KPG dikategorikan sebagai ringan, sedang, dan berat. Keterlambatan ringan bila umur fungsional adalah 66% dari umur kronologis. Keterlambatan sedang bila umur fungsional adalah 34-66% umur kronologis. Keterlambatan berat bila umur fungsional di bawah 33% dari umur kronologis.¹² Formula yang dipergunakan adalah *developmental*

quotient, yaitu perbandingan umur perkembangan dengan umur kronologis dikalikan 100%.¹³



Gambar 2. Contoh pengukuran corpus callosum pada Gambar MRI pasien anak dengan KPG

Penelitian dilakukan setelah mendapatkan kelayakan etik (*ethical clearance*).

Analisa dilakukan dengan statistik deskriptif dan uji korelasi dengan tingkat kepercayaan 95%.

HASIL

Didapatkan 30 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Pengukuran (rerata±standar deviasi) CC didapatkan data sebagai berikut. Genu (6.1±1.6), *midbody* (3.5±1.2), splenium (6±1.8) dan panjangnya (50±6.1) (Tabel 1). Jumlah anak laki-laki sama dengan perempuan, masing-masing 15 orang (50%). Frekuensi yang paling banyak didapatkan pada anak yang rentang usianya 12-23 bulan yaitu 9 orang (30%) dan usia 24-35 bulan yaitu 9 orang (30%) diikuti usia 36-47 bulan sejumlah 6 orang (20%) dan usia >47 bulan sejumlah 6 orang (20%). Pada penelitian ini distribusi derajat keparahan KPG ringan adalah sebanyak 12 orang (40%), sedang sebanyak 7 orang (23%), dan berat sebanyak 11 orang (37%) (Tabel 2).

Dilakukan analisa dengan korelasi Spearman antara ukuran CC dengan derajat keparahan KPG, dan hasilnya adalah sebagai berikut: di daerah genu ($r = -0.412, p=0.024$), *midbody* ($r = -0.274, p=0.143$), splenium ($r = -0.364, p=0.048$), dan panjang CC ($r = -0.442, p=0.014$) (Tabel 3).

Tabel 1. Pengukuran corpus callosum dari 30 pasien

	Rerata	Median	Modus	Standar Deviasi
Genu CC	6.1167	6.35	6.10	1.67930
Midbody CC	3.5067	3.25	3.30	1.2501
Splenium CC	6.0233	5.80	3.70	1.80032
Panjang CC	50.9967	50.95	47.30	6.15705

Tabel 2. Karakteristik 30 pasien Keterlambatan Perkembangan Global (KPG)

Karakteristik		Frekuensi	Persentase (%)
1. Jenis Kelamin	Laki-laki	15	50
	Perempuan	15	50
2. Umur	12 – 23 bulan	9	30
	24 – 35 bulan	9	30
	36 – 47 bulan	6	20
	>48 bulan	6	20
3. Derajat keparahan KPG	Ringan	12	40
	Sedang	7	23
	Berat	11	37

Tabel 3. Ukuran corpus callosum dan derajat keparahan KPG.

	Derajat Keparahannya KPG			p	r
	Ringan	Sedang	Berat		
Genu CC	6.81	6.47	5.12	0.024	-0.412
Midbody CC	3.71	3.78	3.11	0.143	-0.274
Splenium CC	6.62	6.46	5.10	0.048	-0.364
Panjang CC	53.38	53.83	46.87	0.014	-0.442

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini hubungan derajat keparahan KPG dengan CC adalah kurang kuat, dan yang bermakna adalah ukuran CC di daerah genu, splenium dan panjang CC. Penelitian Panigraphy *et al.* menyebutkan bahwa anak dengan *cerebral palsy* dan keterlambatan perkembangan mempunyai korelasi positif antara ketebalan *midbody* dari CC dengan volume *white matter* otak.¹¹ Sedangkan penelitian Rademaker *et al.* juga menyebutkan adanya hubungan antara ukuran CC dengan kinerja motor pada anak-anak prematur (≤ 32 minggu).¹⁴

Ada kemungkinan bahwa perubahan *white matter* adalah berhubungan dengan gangguan mielinisasi. Ada penelitian yang mengemukakan bahwa ada penurunan rasio NAA/Cr dan peningkatan Cho/Cr di lobus frontal dan parieto-okspital pada 12 anak dengan KPG. Peneliti lainnya melaporkan bahwa terdapat penurunan rasio

NAA/Cr pada 12 anak dengan KPG yang MRI kepalanya normal bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁶

Penelitian yang dilakukan oleh Widjaja *et al.* melaporkan bahwa perubahan pada *white matter* dapat direfleksikan pada perubahan morfologi CC. Namun bila perubahan *white matter* tersebut bersifat lokal, maka perubahannya akan sulit terrefleksikan pada CC. Direkomendasikan bahwa untuk evaluasi perubahan lokal pada *white matter*, lebih baik dievaluasi dengan MRI *diffusion tensor imaging*, sehingga dapat dilihat traktus serabut *white matter* dan menghitungnya.⁶ Dalam penelitian ini ada kemungkinan terdapat pasien KPG dengan perubahan lokal pada *white matter*, sehingga derajat keparahan KPG tidak terlalu kuat hubungannya dengan ukuran CC.

Aicardi, pada 1998 menyatakan bahwa proses etiologi KPG yang berbeda memiliki patofisiologi yang agak berbeda. Pada penelitian Filipek, 1998, dinyatakan bahwa penderita autisme justru menunjukkan peningkatan relatif volume *white matter*. Padahal autisme adalah keadaan yang cukup sering didapat pada KPG.⁵

Hasil korelasi pada penelitian ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, di antaranya desain penelitian adalah retrospektif. Apabila jumlah pasien yang diteliti adalah lebih banyak, maka akan meningkatkan arti klinis dari penelitian ini. Untuk meningkatkan validitas penelitian diperlukan kelompok kontrol. Juga perlu dianalisa adanya variabel pengganggu (*confounding variable*).

KESIMPULAN

Keeratan hubungan derajat keparahan KPG pada anak usia 1-5 tahun, dengan ukuran CC-nya adalah lemah, terutama untuk bagian *midbody*. Hubungan tersebut adalah bermakna untuk daerah genu, splenium dan panjang CC, sedang pada bagian *midbody* hubungannya tidak bermakna. Pola hubungannya adalah negatif, semakin berat derajat keparahan KPG, maka semakin kecil ukuran CC nya.

Penelitian selanjutnya untuk masalah ini disarankan dengan desain penelitian yang lebih baik, yaitu prospektif, jumlah pasien yang diteliti lebih banyak lagi, ada kelompok kontrol dan perlu analisa terhadap variabel pengganggu (*confounding variable*).

REFERENSI

1. Moeschler J., Shevell M. Comprehensive Evaluation of the Child With Intellectual Disability or Global Developmental Delays. *Pediatrics* 2014; 134 (3)
2. McDonald L., Rennie A., Tolmie J., Galloway P., McWilliam R. Investigation of global developmental delay. *Arch Dis Child* 2006;91:701-5
3. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003; 60(3):367-80.
4. Suwarba IGN., Widodo D., Handryastuti RAS. Profil Klinis dan Etiologi Pasien Keterlambatan Perkembangan Global di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta. *Sari Pediatri* 2008; 10 (4); 255-61
5. Pujol J, Lopez-Sala A, Sebastian-Galles N, Deus J, Cardoner N, Soriano-Mas C, et al. Delayed myelination in children with developmental delay detected by volumetric MRI. *Neuroimage* 2004;22:897-903.
6. Widjaja E, Nilsson D, Blaser S, Raybaud C. *White matter* abnormalities in children with idiopathic developmental delay. *Acta Radiol*. 2008;49(5):589-95.
7. Cascio C., et al. Reduced Relationship to Cortical *White matter* Volume Revealed by Tractography-Based Segmentation of the Corpus Callosum in Young Children With Developmental Delay. *Am J Psychiatry* 163:12, Dec. 2006. Available from: www.sci.utah.edu/~gerig/publications/Am-J-Psych-163-12-Dec06.pdf
8. Fields D., Change in the Brain's *White matter*: The role of the brain's *white matter* in active learning and memory may be underestimated. *Science*. 2010 November 5; 330(6005): 768-9
9. Barkovich A.J, Kjos B.O. Normal Postnatal Development of the Corpus Callosum as Demonstrated by MR Imaging. *AJNR* 1988; 9:487-91
10. Kulak W., Sobaniec W., Kubas B., Walecki J. Corpus Callosum Size in Children With Spastic Cerebral Palsy: Relationship to Clinical Outcome. *J Child Neurol* 2007; 22; 371-4
11. Panigrahy A, Barnes PD, Robertson RL, et al. Quantitative analysis of the corpus callosum in children with cerebral palsy and developmental delay: correlation with cerebral *white matter* volume. *Pediatr Radiol*. 2005;35:199-207.
12. Koul R., Al-Yahmedy M., Al-Futaisi A. Evaluation of Children with Global Developmental Delay : A Prospective Study at Sultan Qaboos University Hospital, Oman. *Oman Medical Journal* 2012; 27 (4) : 310-13
13. Nguéfack S., Kamga K., Moifo B., Chiabi A., Mah E., Mbonda E. Causes of developmental delay in children of 5 to 72 months old at the child neurology unit of Yaounde Gynaeco-Obstetric and Paediatric Hospital (Cameroon). *Open Journal of Pediatrics*, 2013, 3: 279-85
14. Rademaker KJ, Lam JN, Van Hiaastert IC, et al. Larger corpus callosum size with better motor performance in prematurely born children. *Semin Perinatol*. 2004;28:279-87