

**HUBUNGAN BAYI BERAT LAHIR RENDAH (BBLR) DENGAN RISIKO
HIPERBILIRUBINEMIA BERAT PADA NEONATUS DI RUMAH SAKIT
ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG
(Studi Analitik Observasional di RSI Sultan Agung Semarang)**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Diajukan Oleh :

Reynaldi Mahendra Wibowo

30101700152

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2021

SKRIPSI

HUBUNGAN BAYI BERAT LAHIR RENDAH (BBLR) DENGAN RISIKO HIPERBILIRUBINEMIA BERAT PADA NEONATUS DI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG

(Studi Analitik Observasional di RSI Sultan Agung Semarang)

Dipersiapkan dan disusun oleh:

Reynaldi Mahendra Wibowo

30101700152

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal 11 Agustus 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I

dr. Citra Primavita Mavangsari, Sp.A

dr. Azizah Retno Kustiyah, Sp.A., M.Biomed.

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II

dr. Hesty Wahyuningsih, M.Si.Med

Dina Fatmawati, S.Si. M.Sc

Digitally signed by
Hesty Wahyuningsih
Date: 2021.08.19
14:07:55 +07'00'

Semarang, 11 Agustus 2021

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KE., SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Reynaldi Mahendra Wibowo

NIM : 30101700152

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“HUBUNGAN BAYI BERAT LAHIR RENDAH (BBLR) DENGAN RISIKO
HIPERBILIRUBINEMIA BERAT PADA NEONATUS DI RUMAH SAKIT
ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG (Studi Analitik Observasional di
RSI Sultan Agung Semarang)”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 11 Agustus 2021



Reynaldi Mahendra Wibowo

PRAKATA

Assalaamu'alaikum Warahmatullaahi Wabarakaatuh

Alhamdulillah *hirabbil 'aalamiin*, segala puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“HUBUNGAN BAYI BERAT LAHIR RENDAH (BBLR) DENGAN RISIKO HIPERBILIRUBINEMIA BERAT PADA NEONATUS DI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG: Studi Analitik Observasional di RSI Sultan Agung Semarang.**

Shalawat serta salam penulis haturkan kepada junjungan Nabi Muhammad *shalallaahu 'alaihi wassalam* beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya yang senantiasa menegakkan sunnahnya. Semoga di hari kiamat nanti diakui sebagai umatnya dan mendapatkan syafa'atnya.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi tugas dan melengkapi persyaratan dalam mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. terselesaikannya penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo, SH., Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Citra Primavita Mayangsari, Sp.A., selaku dosen pembimbing I yang telah banyak mendorong, membimbing, memberikan saran dan motivasi kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.

3. dr. Hesty Wahyuningsih, M.Si.Med., selaku dosen pembimbing II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan
4. memberikan saran dan masukan yang membangun dalam menyusun skripsi ini.
5. Bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
6. Kedua orang tua saya ayah Agus Wibowo dan ibu Wiwik Karmini, kakak saya Yoga Adhitya Wibowo yang telah memberikan seluruh dukungan, semangat, dan doa sehingga skripsi ini mampu diselesaikan.
7. Alifatul Fijrina yang telah memberi semangat, dukungan moral dan tenaga sehingga skripsi ini mampu diselesaikan.
8. Sahabat seperjuangan saya GoldA (Akmal Siradj, Asa Akbar, Bagus H Abiyyu, Dimas Irfan, Kiki Bangun) dan GPX CVR (Taufiqur Rahman, M. Islah Khudin, Putra F, Mirza).
9. Seluruh pihak yang telah ikut membantu terselesaikannya skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna mengingat keterbatasan penulis. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dan perbaikan.

Akhir kata penulis berharap semoga hasil penulisan ini dapat bermanfaat bagi kita semua

Wassalaamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 11 Agustus 2021

Reynaldi Mahendra Wibowo

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis	6
TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Hiperbilirubinemia pada Neonatus	7
2.1.1. Definisi Hiperbilirubinemia pada Neonatus.....	7
2.1.2. Etiologi Hiperbilirubinemia	8
2.1.3. Faktor Risiko.....	9
2.1.4. Metabolisme Bilirubin pada Janin dan Neonatus.....	21
2.1.5. Patofisiologi Hiperbilirubinemia.....	22
2.1.6. Manifestasi Klinis	23
2.1.7. Klasifikasi Hiperbilirubinemia.....	24
2.1.8. Pemeriksaan	27

2.1.9. Penilaian Risiko Hiperbilirubinemia dengan Nomogram	30
2.1.10. Komplikasi	32
2.2. Bayi Berat Lahir Rendah.....	34
2.2.1. Definisi Bayi Berat Lahir Rendah.....	34
2.2.2. Patofisiologi BBLR Mengalami Hiperbilirubinemia	35
2.2.3. Patofisiologi Stres pada BBLR	36
2.2.4. Komplikasi Bayi Berat Lahir Rendah	37
2.3. Hubungan BBLR Terhadap Risiko Hiperbilirubinemia	41
2.4. Kerangka Teori.....	43
2.5. Kerangka Konsep	44
2.6. Hipotesis.....	44
BAB III METODE PENELITIAN.....	45
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	45
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	45
3.2.1. Variabel Penelitian	45
3.2.2. Definisi Operasional	45
3.3. Populasi dan Sampel	46
3.3.1. Populasi Target.....	46
3.3.2. Populasi Terjangkau.....	46
3.3.3. Sampel penelitian	46
3.3.4. Besar Sampel.....	47
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	48
3.5. Cara Penelitian	48
3.5.1. Perencanaan.....	48
3.5.2. Penetapan Risiko Hiperbilirubinemia Berat.....	48
3.5.3. Pelaksanaan Penelitian	49
3.6. Alur Penelitian	50
3.7. Tahap Pengolahan Data.....	51
3.8. Tempat dan Waktu Penelitian	51
3.8.1. Tempat Penelitian.....	51
3.8.2. Waktu Penelitian	51

3.9. Analisa Hasil	51
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	52
4.1. Hasil Penelitian	52
4.2. Pembahasan.....	58
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	62
5.1. Kesimpulan	62
5.2. Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN.....	69



DAFTAR SINGKATAN



AAP	: <i>American Academy of Pediatrics</i>
ANC	: <i>Ante Natal Care</i>
ASI	: Air Susu Ibu
BBLR	: Bayi Berat Lahir Rendah
CO	: <i>Carbon Monoxide</i>
DM	: Diabetes Melitus
G6PD	: <i>Glukosa 6-Phosphate Dehidrogenase</i>
GD	: Gula Darah
HPHT	: Hari Pertama Haid Terakhir
IL	: <i>Interleukyn</i>
IUGR	: <i>Intrauterine Growth Retardation</i>
KPD	: Ketuban Pecah Dini
NADP	: <i>Nicotinamid Adenin Dinucleotid Phosphate</i>
O2	: Oksigen
PASI	: Pengganti Air Susu Ibu
Rh	: Rhesus
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
SC	: <i>Sectio Caesaria</i>
SD	: Standart Deviasi
SDKI	: Survei Demografi Kesehatan Indonesia
SGA	: <i>Small for Gestational Age</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
UDPGT	: <i>Uridin Diphosphat Glukorinide Transferase</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Daerah kulit bayi berdasarkan kramer	28
Gambar 2.2. Buthani Nomogram berdasarkan Total Serum Bilirubin	31
Gambar 2.3. Kerangka Teori.....	43
Gambar 2.4. Kerangka Konsep	44
Gambar 3.2. Alur Penelitian.....	50
Gambar 4.1. Proses Seleksi Sampel.....	52
Gambar 4.2. Grafik Bar Rerata Usia Neonatus Menurut Bhutani Nomogram	53
Gambar 4.3. Grafik Bar Rerata Berat Badan Lahir Neonatus Menurut Bhutani Nomogram.....	54
Gambar 4.4. Grafik Bar Rerata Kadar Total Serum Bilirubin Neonatus Menurut Bhutani Nomogram.....	54
Gambar 4.5. Grafik Bar Rerata Usia Ibu Menurut Bhutani Nomogram.....	55
Gambar 4.6. Grafik Bar Rerata Usia Kehamilan Menurut Bhutani Nomogram...	56



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1.Deskripsi Karakteristik Neonatus dan Ibu Menurut Risiko Hiperbilirubinemia Berdasarkan Bhutani Nomogram	56
Tabel 4.2.Hubungan BBLR dengan Risiko Hiperbilirubinemia Berat	57



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil analisis deskriptif data numerik (usia neonatus, total serum bilirubin, berat badan lahir, usia ibu, dan usia kehamilan) menurut hiperbilirubinemia Bhutani Nomogram	69
Lampiran 2. Hasil asumsi normalitas dan homogenitas varian data numerik menurut hiperbilirubinemia Bhutani Nomogram	70
Lampiran 3. Hasil analisis perbedaan data numerik menurut hiperbilirubinemia Bhutani Nomogram	72
Lampiran 4. Hasil analisis perbedaan data kategorik (jenis kelamin neonatus, paritas dan riwayat partus) menurut hiperbilirubinemia Bhutani Nomogram	74
Lampiran 5. Hasil Analisis Hubungan BBLR dengan Risiko Hiperbilirubinemia Berat Menurut Bhutani Nomogram	76
Lampiran 6. Data Mentah Penelitian	77
Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Penelitian	80
Lampiran 8. Ethical Clearance	81
Lampiran 9. Dokumentasi Penelitian	82
Lampiran 10. Undangan Seminar Hasil	83

INTISARI

Hiperbilirubinemia pada neonatus adalah perubahan warna kekuningan pada kulit, konjungtiva, dan sklera akibat peningkatan bilirubin plasma pada periode bayi baru lahir. Neonatus dengan keadaan hiperbilirubinemia memiliki risiko untuk terjadinya hiperbilirubinemia berat. Bhutani Nomogram dapat menilai derajat risiko hiperbilirubinemia berat berdasarkan total serum bilirubin dan umur spesifik bayi. Derajat risiko yang tinggi menunjukkan peluang bayi mengalami hiperbilirubinemia berat semakin tinggi. Penggunaan Bhutani Nomogram untuk menilai derajat risiko hiperbilirubinemia berat masih jarang digunakan dalam penelitian di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti hubungan BBLR dengan risiko hiperbilirubinemia berat pada neonatus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian *cross sectional*. Jumlah subjek penelitian adalah 68 neonatus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pemilihan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Penilaian risiko hiperbilirubinemia berat dinilai dari total serum bilirubin dan umur bayi menggunakan Bhutani Nomogram. Data diambil menggunakan data rekam medis RSI Sultan Agung Semarang. Uji statistik yang digunakan adalah uji *chi-square*

Hasil penelitian didapatkan 34 bayi yang memiliki BBLR (50%) dengan 18 anak memiliki risiko tinggi hiperbilirubinemia berat (52,9%) dan 16 anak memiliki risiko rendah hiperbilirubinemia berat (47,1%), sedangkan dari 34 (50%) bayi yang memiliki berat badan lahir normal: 20,6% berisiko tinggi dan 79,4% berisiko rendah. Hasil Uji *chi-square* menghasilkan nilai p sebesar 0,006 ($p < 0,05$).

Terdapat hubungan yang signifikan antara BBLR dengan risiko hiperbilirubinemia berat pada neonatus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung tahun 2019.

Kata kunci: Hiperbilirubinemia, BBLR, Bhutani Nomogram

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hiperbilirubinemia pada neonatus adalah perubahan warna kekuningan pada kulit, konjungtiva, dan sklera akibat peningkatan serum atau bilirubin plasma pada periode bayi baru lahir (Ansong-Assoku, 2020). Hiperbilirubinemia pada neonatus dapat merupakan suatu gejala ringan atau dapat merupakan hal yang berat (Imron and Metti, 2015). Hiperbilirubinemia ringan akan muncul pada hari kedua dan ketiga pasca lahir dan terlihat jelas pada hari ke-5 sampai ke-6. Pemeriksaan total serum bilirubin pada hiperbilirubin berat menunjukkan total serum bilirubin di atas 18 mg/dL (308 mol/L) pada bayi preterm dan di atas 20 mg/dL (342 mol/L) pada bayi aterm digunakan untuk mengidentifikasi hiperbilirubinemia berat (Rasul *et al.*, 2010). Bayi dengan keadaan hiperbilirubinemia memiliki risiko untuk terjadinya hiperbilirubinemia berat. Bhutani Nomogram dapat menilai derajat risiko hiperbilirubinemia berat berdasarkan total serum bilirubin dan umur spesifik bayi. Derajat risiko yang tinggi menunjukkan peluang bayi mengalami hiperbilirubinemia berat semakin tinggi (Sgro *et al.*, 2006). Penggunaan Bhutani Nomogram untuk menilai derajat risiko hiperbilirubinemia berat masih jarang digunakan dalam penelitian khususnya di Indonesia.

Menurut *World Health Organization* (WHO), secara global sekitar 6,6 juta bayi meninggal pada tahun 2013, sebagian besar disebabkan oleh

hiperbilirubinemia pada neonatus. Kejadian hiperbilirubinemia berat tahun 2006 merupakan penyebab tersering bayi mengalami rawat inap di Kanada. Hiperbilirubineia berat di Kanada diperkirakan berjumlah 2480 kejadian pada kelahiran hidup (Sgro *et al.*, 2006). Berdasarkan data Riset kesehatan dasar 2007 tentang penyebab kematian neonatal, kelainan hematologi atau hiperbilirubinemia merupakan penyebab nomor 5 morbiditas neonatal dengan prevalensi sebesar 5,6% setelah gangguan nafas, prematuritas, sepsis, dan hipotermi (Kemenkes RI, 2019). Di Indonesia, didapatkan data hiperbilirubinemia pada neonatus dari beberapa rumah sakit pendidikan, diantaranya RSCM dengan prevalensi hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir tahun 2013 sebesar 58% untuk kadar bilirubin ≥ 5 mg/dL dan 29,3% untuk kadar bilirubin ≥ 12 mg/dL pada minggu pertama kehidupan. Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang dengan prevalensi hiperbilirubinemia pada neonatus sebesar 13,7% (Kosim *et al.*, 2016). Pada tahun 2016, ruang peritanologi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang terdapat 137 bayi dengan prevalensi hiperbilirubinemia pada neonatus sebesar 62% (Karmilla, 2017). Menurut SDKI 2017, data menunjukkan terdapat 7,1% kejadian BBLR di Indonesia berpotensi menyebabkan hiperbilirubinemia pada neonatus. Pada tahun 2019, Data Profil Jawa Tengah menunjukkan terdapat 4,3% dari 535.630 kelahiran mengalami BBLR (BPS, 2019). Berdasarkan Data Profil Kota Semarang tahun 2019 menunjukkan terdapat 640 kejadian BBLR. Berdasarkan Data Profil Kota Semarang tahun 2020 menunjukkan 670 kejadian BBLR yang artinya terjadi peningkatan sebanyak 30 bayi dari tahun

sebelumnya (Dinkes Semarang, 2019) Hiperbilirubinemia berat yang tidak ditangani dengan baik dapat menyebabkan terjadinya kernikterus dan berpotensi terjadinya kerusakan permanen pada neonatus (Gasc *et al.*, 2018). Data multisenter di Indonesia tentang hiperbilirubinemia belum ada. Data terbaru prevalensi hiperbilirubinemia berat ($>20\text{mg/dL}$) adalah 7%, dengan hiperbilirubinemia ensefalopati akut sebesar 2% (Kemenkes RI, 2019)

Komplikasi langsung yang terjadi pada BBLR salah satunya adalah hiperbilirubinemia. BBLR dikaitkan dengan hiperbilirubinemia karena berhubungan dengan faktor kematangan hepar, sehingga hepar belum bisa mengkonjugasi bilirubin indirek menjadi bilirubin direk secara sempurna (Kemenkes RI, 2019). Penelitian Akmal tahun 2019 menyebutkan bahwa dari 315 bayi terdapat jumlah bayi BBLR sebanyak 35 bayi (14%) dan Hiperbilirubinemia berjumlah 88 bayi (35,2%), ada hubungan antara bayi berat lahir rendah dengan Hiperbilirubinemia ($p\text{-value}=0.001$), dengan nilai $RP\ 2,438$ yang berarti bayi dengan BBLR berisiko 2,4 kali mengalami Hiperbilirubinemia dibandingkan yang tidak BBLR (Akmal, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Ndaru Puspita pada tahun 2018 menyebutkan BBLR berhubungan dengan kejadian hiperbilirubinemia. Penelitian tersebut diketahui bahwa dari 129 bayi terdapat jumlah bayi BBLR sebanyak 28 bayi (21,71%) dengan 23 bayi (17,83%) mengalami hiperbilirubinemia dan 86 bayi (66,67%) tidak mengalami hiperbilirubinemia dari 101 bayi (78,29%) tidak BBLR (Puspita, 2018). Hasil penelitian menunjukkan angka risiko BBLR dengan kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus yaitu 4,46 yang

artinya bayi BBLR 4,46 kali lebih berisiko mengalami hiperbilirubinemia daripada bayi yang tidak BBLR (Puspita, 2018). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Neni pada tahun 2019. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa dari 124 bayi, terdapat 51 bayi BBLR dan hiperbilirubinemia dari 76 bayi mengalami BBLR. Penelitian menyebutkan terdapat 37 bayi tidak BBLR dan tidak hiperbilirubinemia, dengan ini menunjukan bayi dengan BBLR mempunyai risiko 6,862 lebih besar mengalami hiperbilirubinemia daripada bayi tidak BBLR (Hajar *et al.*, 2019)

Komplikasi hiperbilirubinemia berat akan menyebabkan hiperbilirubinemia ensefalopati atau kernikterus yang menyebabkan morbiditas pada neonatus namun kejadian ini dapat dilakukan pencegahan. Keadaan ini sudah tidak ditemukan lagi di negara maju, karena adanya panduan hiperbilirubinemia yang berlaku secara nasional. Bayi dengan BBLR akan berkontribusi dalam peningkatan total serum bilirubin pada darah. Penggunaan Bhutani Nomogram akan berguna dalam menilai derajat risiko hiperbilirubinemia berat sehingga dapat dilakukan upaya pencegahan lebih dini.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan antara Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) dengan risiko hiperbilirubinemia berat pada neonatus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada tahun 2020?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) dengan risiko hiperbilirubinemia berat pada neonatus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada tahun 2020

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui prevalensi risiko hiperbilirubinemia berat pada neonatus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada tahun 2020.

1.3.2.2. Untuk mengetahui jumlah neonatus BBLR dan tidak BBLR dengan risiko hiperbilirubinemia berat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada tahun 2020.

1.3.2.3. Untuk mengetahui besar risiko tinggi hiperbilirubinemia berat pada neonatus BBLR di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada tahun 2020.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dan sumber penelitian selanjutnya mengenai BBLR dengan risiko hiperbilirubinemia berat

1.4.2. Manfaat Praktis

- 1.4.2.1. Hasil penelitian diharapkan dapat mengetahui apakah adanya hubungan BBLR dengan risiko hiperbilirubinemia berat pada neonatus.
- 1.4.2.2. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai hubungan BBLR dengan risiko hiperbilirubinemia berat pada neonatus.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hiperbilirubinemia pada Neonatus

2.1.1. Definisi Hiperbilirubinemia pada Neonatus

Hiperbilirubinemia pada neonatus merupakan keadaan klinis pada bayi yang ditandai oleh pewarnaan hiperbilirubinemia pada kulit dan sklera akibat akumulasi bilirubin indirek yang berlebih (Kemenkes RI, 2019). Hiperbilirubinemia secara klinis akan mulai tampak pada bayi baru lahir bila kadar bilirubin Hiperbilirubinemia pada bayi yang baru lahir dapat merupakan suatu hal yang fisiologis, terdapat pada 25% hingga 50% pada bayi yang lahir aterm dan lebih tinggi pada preterm, tetapi dapat juga merupakan hal yang patologis misalnya akibat berlawannya rhesus darah bayi dan ibunya sepsis (infeksi berat) dan penyumbatan saluran empedu (Mathindas *et al.*, 2013)

Hiperbilirubinemia merupakan perubahan warna pada kulit atau organ lain akibat penumpukan bilirubin dalam darah yang timbul pada hari 3 sampai 5 setelah melahirkan (Mathindas *et al.*, 2013). Hiperbilirubinemia fisiologis timbul pada hari kedua dan ketiga serta tidak mempunyai tanda-tanda patologis (Egziabher and Edwards, 2017)

2.1.2. Etiologi Hiperbilirubinemia

Penyebab terjadinya hiperbilirubinemia sangat dipengaruhi oleh berbagai sebab. Secara garis besar etiologi hiperbilirubinemia pada neonatus dapat dibagi sebagai berikut:

1. Produksi yang berlebihan

Produksi berlebih dapat melebihi kemampuan bayi untuk mengeluarkannya, misalnya pada hemolisis yang meningkat pada inkompatibilitas darah Rh, ABO, golongan darah lain, defisiensi enzim *Glukosa 6-Phosphate Dehidrogenase* (G6PD), piruvat kinase, perdarahan tertutup dan sepsis (Mathindas *et al.*, 2013).

2. Gangguan dalam proses uptake dan konjugasi hepar

Gangguan ini dapat disebabkan oleh belum matangnya hepar. Tingkat kematangan hepar sangat mempengaruhi jumlah substrat untuk konjugasi bilirubin, gangguan fungsi hepar, akibat asidosis, hipoksia dan infeksi atau tidak terdapatnya enzim glukorinil transferase. Penyebab lain disebabkan kurangnya jumlah protein Y yang berfungsi uptake bilirubin ke hepar (Lubis *et al.*, 2016)

3. Gangguan transportasi

Bilirubin yang terdapat pada darah mudah terikat albumin yang nantinya akan diangkat menuju hepar, hal ini dapat dipengaruhi beberapa hal seperti obat-obatan contohnya salisilat, sulfafurazole. Defisiensi albumin menyebabkan lebih banyak

terdapatnya bilirubin indirek yang bebas dalam darah yang mudah melekat ke sel otak (Mathindas *et al.*, 2013)

4. Gangguan dalam ekskresi

Gangguan ini dapat terjadi akibat obstruksi intrahepatik maupun ekstrahepatik. Kelainan ekstrahepatik biasanya disebabkan oleh kelainan bawaan. Obstruksi dalam hepar biasanya akibat infeksi atau kerusakan hepar oleh penyebab lain (Lubis *et al.*, 2016).

2.1.3. Faktor Risiko

Faktor risiko timbulnya hiperbilirubinemia pada neonatus antara lain:

2.1.3.1. Faktor maternal

1. Komplikasi kehamilan (DM, inkomptabilitas ABO dan Rh)

Terjadinya komplikasi pada neonatus berkaitan dengan DM adalah hiperglikemia maternal selama kehamilan yang menyebabkan terjadinya hiperinsulinemia janin. Hiperinsulin pada bayi dapat menyebabkan terjadinya berbagai kondisi yang salah satunya dapat menyebabkan terjadinya hiperbilirubinemia melalui polisitemia. Polisitemia terjadi akibat hiperinsulin janin selama kehamilan sehingga terjadi peningkatan produksi eritrosit. Pemecahan eritrosit yang berlebihan

disertai dengan imaturitas relatif hati pada bayi baru lahir akan menyebabkan terjadinya hiperbilirubinemia pada bayi (Yaestin, 2017).

Hiperbilirubinemia dini dapat disebabkan oleh infeksi atau ketidakcocokan Rh atau ketidakcocokan ABO. Ketidakcocokan Rh dapat terjadi jika resus darah ibu negatif sementara resus darah bayi positif. Ketidakcocokan ABO terjadi jika jenis darah ibu O sementara ayah A, B, atau AB (Akmal, 2019)

2. Penggunaan infus oksitosin dalam larutan hipotonik

Hepar pada bayi lahir masih belum sempurna, sehingga tidak cukup cepat dalam membuang bilirubin. Diperlukan tiga sampai lima hari bagi hati untuk mematangkan diri, dan sementara itu bilirubin menumpuk dan menimbulkan hiperbilirubinemia. Hiperbilirubinemia lebih parah jika akibat pengaruh obat-obatan yang diberikan kepada wanita selama kehamilan atau persalinan misalnya oksitosin atau bius epidural (Akmal, 2019)

3. Masa Gestasi

Masa gestasi atau usia kehamilan adalah masa sejak terjadinya konsepsi sampai saat kelahiran dihitung dari hari pertama haid terakhir. Minggu gestasi dihitung dari

hari pertama haid terakhir (HPHT) dan tidak berhubungan dengan berat badan bayi, panjang bayi, lingkar kepala bayi, atau bahkan semua pengukuran janin atau ukuran neonatus. Bayi lahir aterm mempunyai risiko terjadi hiperbilirubinemia pada neonatus mencapai 60% dan pada bayi prematur risikonya meningkat menjadi 80% (Yaestin, 2017)

a. Prematur

Prematur adalah usia kehamilan kurang dari 37 minggu. Sedangkan, persalinan prematur adalah terjadinya kontraksi rahim yang teratur dan disertai dilatasi serviks serta turunnya bayi pada usia kehamilan kurang dari 37 minggu sejak hari pertama menstruasi terakhir. Masalah pada bayi preterm adalah imaturitas hepar. Konjugasi dan eksresi bilirubin terganggu sehingga terjadi Hiperbilirubinemia. Kurangnya enzim glukorinil transferase sehingga konjugasi bilirubin indirek menjadi bilirubin direk belum sempurna, dan kadar albumin darah yang berperan dalam transportasi bilirubin dari jaringan ke hepar kurang. Hiperbilirubinemia pada bayi prematur bila tidak segera diatasi dapat menjadi kernikterus yang akan

menimbulkan gejala sisa yang permanen (Yaestin, 2017)

b. Aterm

Bayi aterm bulan didefinisikan sebagai kelahiran bayi dengan masa gestasi antara 37-42. Pada masa ini bayi aterm beradaptasi dengan kehidupan *extrauterine* yang salah satunya terletak pada hati. Hepar merupakan organ gastrointestinal paling imatur sepanjang masa bayi. Kemampuan mengkonjugasi bilirubin dan mensekresi cairan empedu baru tercapai setelah beberapa minggu pertama kehidupan. Enzim hepar belum aktif benar, misalnya enzim *Uridin Diphosphat Glukorinide Transferase* (UDPGT) dan enzim G6PD yang berfungsi dalam sintesis bilirubin sering kurang sehingga neonatus memperlihatkan gejala hiperbilirubinemia fisiologi (Yaestin, 2017)

4. Jenis Persalinan

Persalinan *sectio caesaria* (SC) akan menunda ibu untuk menyusui bayinya, yang kemudian dapat berdampak pada lambatnya pemecahan kadar bilirubin. Ibu yang melahirkan dengan SC juga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk pemulihan kesehatannya dan

adanya rasa sakit yang lebih tinggi dibandingkan dengan ibu yang melahirkan per vaginam, sehingga pemberian ASI pada bayi akan tertunda. Bayi yang dilahirkan secara ekstraksi vakum dan ekstraksi forcep mempunyai kecenderungan terjadinya perdarahan tertutup di kepala, seperti *caput succadenum* dan cephalohema yang merupakan faktor risiko terjadinya hiperbilirubin pada bayi (Akmal, 2019). Efek samping yang umum dari cephalohematoma dan *caput succadenum* adalah hiperbilirubinemia. Eritrosit dihancurkan akan menghasilkan produk heme. Produk heme akan dimetabolisme menjadi bilirubin dan menghasilkan peningkatan kadar bilirubin (Stokowski, 2011). Kadar bilirubin harus tetap dipantau meskipun cephalohematoma sembuh. Fototerapi efektif dalam mengembalikan kadar bilirubin tak terkonjugasi menjadi normal (Nicholson, 2007)

2.1.3.2. Faktor Perinatal

1. Infeksi

Dampak dari infeksi janin tergantung dari sifat organisme dan masa kehamilan. Infeksi yang terjadi sangat dini dapat menyebabkan kematian janin, aborsi atau malformasi jika infeksi terjadi pada usia kehamilan

dini. Bayi yang terinfeksi juga dapat terlahir dengan menunjukkan gejala viremia aktif seperti hiperbilirubinemia, hepatosplenomegali, purpura dan sesekali lesi pada tulang dan paru, hal ini dapat mengikuti infeksi yang terjadi kemudian pada kehamilan dan tidak berlanjut menjadi malformasi (Saputra, 2016)

2.1.3.3. Faktor Neonatus

1. Prematuritas

Prematuritas mengakibatkan belum matangnya fungsi hepar bayi untuk memproses eritrosit. Saat lahir hati bayi belum cukup baik untuk melakukan tugasnya. Sisa pemecahan eritrosit yang disebut bilirubin menyebabkan kuning pada bayi dan apabila jumlah bilirubin semakin menumpuk di tubuh menyebabkan bayi terlihat berwarna kuning. Keadaan ini timbul akibat akumulasi pigmen bilirubin yang berwarna hiperbilirubinemia pada sklera dan kulit (Akmal, 2019)

2. Faktor Genetik

Faktor genetik bisa berasal dari riwayat penyakit hiperbilirubinemia pada keluarga. Kondisi ini terkait dengan kelainan genetik seperti G6PD yang akan mempengaruhi sel darah merah (Wisnumurti *et al.*, 2019). Defisiensi G6PD adalah kurangnya aktivitas reduksi

NADP menjadi NADPH yang melindungi sel dari kerusakan oksidatif akibat defisiensi enzim tersebut. Defisiensi G6PD lebih umum terjadi pada laki-laki terkait dengan kromosom X dan lebih sering terjadi pada bayi prematur daripada bayi normal sehingga dapat menyebabkan hiperbilirubinemia pada neonatus (Georgakouli *et al.*, 2019)

3. Polisitemia

Biasanya didefinisikan sebagai hematokrit vena di atas 0,65. Potensi bahaya dari hematokrit yang tinggi adalah hiperviskositas, yang dapat menyebabkan penumpukan sel darah merah dan pembentukan mikrotombi sehingga menyebabkan oklusi vaskular. Penyebab polisitemia terdiri dari peningkatan produksi eritropoietin dan peningkatan volume darah dengan salah satu gambaran klinisnya yaitu hiperbilirubinemia (Akmal, 2019).

4. Rendahnya asupan ASI

Hiperbilirubinemia disebabkan karena kekurangan asupan makanan khususnya ASI sehingga bilirubin direk yang sudah mencapai usus tidak terikat oleh makanan dan tidak dikeluarkan melalui anus bersama makanan. Bilirubin direk ini diubah menjadi bilirubin indirek di

dalam usus yang akan diserap kembali ke dalam darah dan mengakibatkan peningkatan sirkulasi enterohepatik. Keadaan ini tidak memerlukan pengobatan dan tidak boleh diberi air putih atau air gula (Yaestin, 2017).

5. Obat-obatan

Bilirubin yang terikat dengan albumin tidak dapat masuk ke susunan saraf pusat dan bersifat non toksik. Albumin juga mempunyai afinitas terhadap obat-obatan yang bersifat asam seperti penisilin dan sulfonamid. Obat-obat tersebut akan menempati tempat utama perlekatan albumin untuk bilirubin sehingga bersifat kompetitor serta dapat pula melepaskan ikatan bilirubin dari albumin dengan cara menurunkan afinitas albumin adalah digoxin, gentamicin, furosemid, streptomisin, kloramfenikol, benzyl-alkohol, dan sulfisoxazol (Yaestin, 2017).

6. Hipoglikemi

Hipoglikemia sering terjadi pada BBLR, karena cadangan glukosa rendah. Ibu yang mengalami DM akan terjadi transfer glukosa yang berlebihan pada janin sehingga respon insulin juga meningkat pada janin, saat lahir dimana jalur plasenta terputus maka transfer glukosa berhenti, sedangkan respon insulin masih tinggi sehingga

terjadi hipoglikemia. Hipoglikemia dapat menimbulkan hipoksi otak (Akmal, 2019).

7. Hipoalbuminemia

Hipoalbuminemia terjadi penurunan kemampuan mengikat albumin, transpor bilirubin ke hati untuk konjugasi menurun karena konsentrasi albumin yang rendah pada bayi prematur, penurunan kemampuan mengikat albumin dapat terjadi jika bayi mengalami asidosis, dan kemungkinan persaingan untuk mendapatkan tempat mengikat albumin dengan beberapa obat, jika tempat ikatan albumin yang tersedia digunakan, kadar bilirubin yang tidak berikatan, tidak terkonjugasi dan larut lemak darah akan meningkat, serta mencari jaringan dengan asifilasi lemak, seperti kulit dan otak (Akmal, 2019).

8. Bayi berat lahir rendah

Berat badan lahir adalah berat badan neonatus pada saat kelahiran yang ditimbang dalam waktu satu jam atau sesudah lahir. Berat badan merupakan ukuran antropometri yang terpenting dan sering digunakan pada bayi baru lahir (Akmal, 2019). Berat badan digunakan untuk mendiagnosa bayi. Klasifikasi berdasarkan berat badan bayi lahir (Keller, 2014):

- a. Berat lahir amat sangat rendah (*Extremely low birthweight*), yaitu bayi dengan berat lahir <1000 gram
- b. Berat lahir sangat rendah (*Very Low birthweight*), yaitu bayi dengan berat lahir <1500 gram
- c. Berat lahir rendah (*Low birthweight*), yaitu bayi dengan berat lahir <2500 gram
- d. Berat lahir normal (*Normal birthweight*), yaitu bayi dengan berat lahir >2500 gram

Berat lahir pada bayi merupakan salah satu indikator kesehatan bayi baru lahir. BBLR dapat disebabkan karena bayi yang dilahirkan dengan *small for gestasional age* (SGA) sebagai akibat *intrauterine growth retardation* (IUGR) atau kelahiran prematur. Komplikasi langsung yang dapat terjadi pada bayi berat lahir rendah antara lain : hipotermia, hipoglikemia, gangguan cairan dan elektrolit, hiperbilirubinemia, sindrom gawat nafas, infeksi, pendarahan intravaskuler, dan anemia (Akmal, 2019)

BBLR terjadi karena beberapa faktor yaitu dari ibu dan janin sendiri. Seorang ibu yang memiliki kelainan pada fungsi organ dan sistem peredaran darah akan menyebabkan sirkulasi ibu ke janin terganggu sehingga

akan mengakibatkan pasokan nutrisi, volume darah, dan cairan dari ibu ke janin akan sangat sedikit. Keadaan tersebut mengakibatkan pertumbuhan janin dalam rahim akan terganggu dan berat badan lahir kurang dari normal. Faktor janin sangat mempengaruhi kemungkinan berat badan lahir bayi dimana jika ada gangguan pada fungsi plasenta, cairan ketuban, tali pusat dan fungsi organ tubuh janin akan mengakibatkan penerimaan terhadap kebutuhan yang diperoleh dari ibu tidak optimal sehingga mengakibatkan pertumbuhan dan perkembangan organ menjadi terhambat yang akan mengakibatkan bayi lahir dengan berat badan rendah (Dewi, 2013)

Peningkatan kadar bilirubin tubuh dapat terjadi pada beberapa keadaan. Kejadian yang sering ditemukan adalah apabila terdapat penambahan beban bilirubin pada sel hepar yang terlalu berlebihan. Peningkatan kadar bilirubin dapat ditemukan bila terdapat peningkatan penghancuran eritrosit, polisitemia, memendeknya umur eritrosit bayi, meningkatnya bilirubin dari sumber lain, atau terdapatnya peningkatan sirkulasi enterohepatik (Mathindas *et al.*, 2013).

Gangguan ambilan bilirubin plasma juga dapat menimbulkan peningkatan kadar bilirubin tubuh.

Peningkatan bilirubin dapat terjadi apabila kadar protein Y berkurang atau pada keadaan protein Y dan protein Z terikat oleh anion lain, misalnya pada bayi dengan asidosis atau dengan anoksia/hipoksia. Keadaan lain yang memperlihatkan peningkatan kadar bilirubin adalah apabila ditemukan gangguan konjugasi hepar atau bayi yang menderita gangguan ekskresi, misalnya penderita hepatitis neonatal atau sumbatan saluran empedu intra/ekstra hepatis (Kosim *et al.*, 2016).

Sumbatan saluran empedu pada awal masa bayi biasanya sulit didiagnosis pada awalnya. Beberapa bayi menderita atresia bilier ekstrahepatik atau hepatitis neonatal idiopatik. Pada sekitar 25% sampai 50% bayi dengan hiperbilirubinemia terkonjugasi dalam tiga bulan pertama kehidupan, tidak ada penyebab yang ditemukan (Kheir *et al.*, 2016). Hepatitis neonatus dapat disebabkan oleh penyakit metabolik, virus, atau kelainan genetik.

Penyebab hepatitis masih belum diketahui. Neonatus yang terkena memiliki penyakit kuning, urin gelap, tinja berwarna terang atau pucat, hepatomegali dan berbagai tingkat koagulopati juga dapat terlihat (Feldman and Sokol, 2014).

2.1.4. Metabolisme Bilirubin pada Janin dan Neonatus

Produksi bilirubin pada fetus dan neonatus diduga sama besarnya tetapi kesanggupan hepar mengambil bilirubin dari sirkulasi sangat terbatas akibat kemampuan mengkonjugasi yang belum maksimal. Semua bilirubin pada janin dalam bentuk bilirubin indirek akan diekskresi oleh hepar ibu (Mathindas *et al.*, 2013). Hiperbilirubin fisiologis menunjukkan tanpa gejala pada hampir semua neonatus dapat terjadi akumulasi bilirubin indirek sampai 2 mg%. Penumpukan bilirubin dikarenakan ketidakmampuan fetus mengolah bilirubin berlanjut pada masa neonatus. Ekskresi pada masa janin diselesaikan oleh ibu, tetapi pada masa neonatus hal ini berakibat penumpukan bilirubin dan disertai gejala hiperbilirubinemia (Gasc *et al.*, 2018). Bayi baru lahir karena fungsi hepar belum matang atau bila terdapat gangguan dalam fungsi hepar akibat hipoksia, asidosis atau bila terdapat kekurangan enzim glukoronil transferase, kadar bilirubin indirek dalam darah dapat meningkat (Saputra, 2016). Bilirubin indirek yang terikat pada albumin sangat tergantung pada kadar albumin dalam serum. Bayi dengan BBLR biasanya kadar albuminnya rendah sehingga dapat dimengerti bila kadar bilirubin indirek yang bebas itu dapat meningkat dan sangat berbahaya karena bilirubin indirek yang bebas inilah yang dapat melekat pada sel otak. Bila kadar bilirubin indirek mencapai 20 mg/dL pada umumnya

kapasitas maksimal pengikatan bilirubin oleh neonatus yang mempunyai kadar albumin normal telah tercapai (Lubis *et al.*, 2016).

2.1.5. Patofisiologi Hiperbilirubinemia

Bilirubin adalah pigmen kristal berwarna jingga yang merupakan bentuk akhir dari pemecahan katabolisme heme melalui proses reaksi oksidasi-reduksi. Langkah oksidasi yang pertama adalah biliverdin yang dibentuk dari heme dengan bantuan enzim heme oksigenase yaitu suatu enzim yang sebagian besar terdapat dalam sel hati, dan organ lain. Reaksi tersebut juga terbentuk besi yang digunakan kembali untuk pembentukan hemoglobin dan *carbon monoxide* (CO) yang dieksresikan ke dalam paru. Biliverdin kemudian akan direduksi menjadi bilirubin oleh enzim biliverdin reduktase (Gasc *et al.*, 2018)

Biliverdin bersifat larut dalam air dan secara cepat akan diubah menjadi bilirubin melalui reaksi biliverdin reduktase. Berbeda dengan biliverdin, bilirubin bersifat lipofilik dan terikat dengan hidrogen serta pada pH normal bersifat tidak larut. Tubuh akan mengekskresikan, diperlukan mekanisme transport dan eliminasi bilirubin (Imron and Metti, 2015)

Rekitar 75% produksi bilirubin berasal dari katabolisme heme hemoglobin dari eritrosit sirkulasi. Satu gram hemoglobin akan menghasilkan 34 mg bilirubin dan sisanya (25%) disebut *early labelled bilirubin* yang berasal dari pelepasan hemoglobin karena

eritropoesis yang tidak efektif didalam sumsum tulang, jaringan yang mengandung protein heme (mioglobin, sitokrom, katalase, peroksidase) dan heme bebas (Lestari, 2018)

Bayi baru lahir akan memproduksi bilirubin 8-10 mg/kgBB/hari, sedangkan orang dewasa sekitar 3-4 mg/kgBB/hari. Peningkatan produksi bilirubin pada bayi baru lahir disebabkan masa hidup eritrosit bayi lebih pendek sekitar 70-90 hari dibandingkan dengan orang dewasa sekitar 120 hari, peningkatan degradasi heme, turn oversitokrom yang meningkat dan juga reabsorpsi bilirubin dari enterohepatik meningkat (Lestari, 2018)

2.1.6. Manifestasi Klinis

Bayi baru lahir dikatakan mengalami hiperbilirubinemia apabila bayi baru lahir tersebut tampak berwarna kuning dengan kadar serum bilirubin 5mg/dL atau lebih (Rohani and Wahyuni, 2017). Hiperbilirubinemia merupakan penimbunan bilirubin tidak langsung pada kulit sehingga menimbulkan warna kuning. Pada Hiperbilirubinemia tidak langsung biasanya dapat menimbulkan warna kuning kehijauan atau kuning kotor (Egziabher and Edwards, 2017)

Hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir dapat menyebabkan kekuningan pada sklera, kuku, atau kulit dan membran mukosa. Hiperbilirubinemia yang muncul pada 24 jam pertama disebabkan oleh penyakit hemolitik pada bayi baru lahir, sepsis, atau ibu dengan diabetik atau infeksi. Hiperbilirubinemia yang tampak pada hari

kedua atau hari ketiga, dan mencapai puncak pada hari ketiga sampai hari keempat dan menurun pada hari kelima sampai hari ketujuh yang biasanya merupakan hiperbilirubinemia fisiologis (Akmal, 2019)

Hiperbilirubinemia diakibatkan oleh pengendapan bilirubin indirek pada kulit yang cenderung tampak kuning terang. Hiperbilirubinemia tipe obstruksi (bilirubin direk) akan menyebabkan kulit pada bayi baru lahir tampak berwarna kuning kehijauan atau keruh. Perbedaan ini hanya dapat dilihat pada hiperbilirubinemia yang berat. Selain itu manifestasi klinis pada bayi baru lahir dengan Hiperbilirubinemia yaitu muntah, anoreksia, lelah, warna urin gelap, serta warna tinja pucat (Lestari, 2018)

2.1.7. Klasifikasi Hiperbilirubinemia

Menurut (Rasul *et al.*, 2010), Hiperbilirubinemia dibagi menjadi 3 yaitu hiperbilirubinemia ringan, sedang, dan berat

2.1.7.1. Hiperbilirubinemia Ringan

Hiperbilirubinemia fisiologis juga disebut sebagai Hiperbilirubinemia non-patologis atau hiperbilirubinemia bersifat ringan. Hiperbilirubinemia ringan sering terjadi pada bayi preterm dan terjadi karena penurunan konjugasi bilirubin dikarenakan immaturitas hepar, ada kekurangan enzim glukuronil transferase yang bersifat sementara. Keadaan tersebut dapat mengurangi laju konjugasi bilirubin yang mengakibatkan penumpukan bilirubin indirek.

Hiperbilirubinemia pada aterm muncul setelah 24 jam pertama kehidupan dan mencapai puncaknya pada hari ke-4 atau ke-5 sedangkan pada bayi preterm biasanya dimulai 48 jam setelah hari ke-4 kelahiran dan dapat berlangsung hingga dua minggu (Pandey *et al.*, 2013). Hiperbilirubinemia ringan didefinisikan sebagai kadar bilirubin total tidak melebihi 10 mg/dL (171 mol/L) pada bayi prematur dan kadar bilirubin total tidak melebihi 12 mg/dL (205 mol/L) pada bayi aterm (Rasul *et al.*, 2010). Hiperbilirubinemia ringan umumnya menghilang pada minggu pertama atau selambat-lambatnya 10 hari pertama (Prasetyo, 2015)

Hiperbilirubinemia ringan bisa juga disebabkan karena hati dalam bayi tersebut belum matang atau disebabkan kadar penguraian sel darah merah yang cepat. Kadar tinggi bilirubin bebas ini bersifat racun saat larut dalam air. Organ bayi sebagian bayi baru lahir belum dapat berfungsi optimal dalam mengeluarkan bilirubin tersebut. Organ hati mengalami pematangan dan proses pembuangan bilirubin bisa berjalan setelah beberapa hari melalui proses pematangan (Akmal, 2019)

2.1.7.2. Hiperbilirubinemia Sedang

Hiperbilirubinemia sedang ternyata berhubungan dengan peningkatan yang signifikan pada disfungsi neurologis minor

sepanjang tahun pertama kehidupan. Kadar bilirubin total 10-18 mg/dL (308 mol/L) pada bayi prematur dan 12-20 mg/dL (342 mol/L) pada bayi aterm digunakan untuk mengidentifikasi hiperbilirubinemia berat (Rasul *et al.*, 2010).

2.1.7.3. Hipernilirubinemia Berat

Hiperbilirubinemia berat sering berkaitan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Hiperbilirubinemia berat menyebabkan akumulasi bilirubin di ganglia basal dan inti batang otak dan menyebabkan kernikterus. Bayi yang dapat bertahan dari fase akut, yang ditandai dengan letargi, hipotonia, makan yang buruk dan opisthotonus, mereka dapat mengalami ensefalopati kronis. Kondisi ini dimanifestasikan oleh *cerebral palsy*, gangguan pendengaran saraf sensorik, gigi displasia, kelumpuhan pandangan ke atas dan keterbelakangan mental (Taheri *et al.*, 2014)

Hiperbilirubinemia berat yang dapat menyebabkan kernikterus pada umumnya terjadi akibat gabungan dari beberapa faktor risiko (Rohsiswatmo, 2016). Penyebab hiperbilirubinemia berat dapat disebabkan hemolitik (ketidakcocokan golongan darah, sepsis, defisiensi G6PD) atau non-hemolitik (ikterus saat menyusui, perdarahan internal, dan beberapa mutasi pada enzim hati) (Taheri *et al.*,

2014). Hiperbilirubinemia berat yang dapat menyebabkan kernikterus pada umumnya terjadi akibat gabungan dari beberapa faktor risiko. Pemeriksaan total serum bilirubin menunjukkan kadar bilirubin di atas 18 mg/dL (308 mol/L) pada bayi prematur dan di atas 20 mg/dL (342 mol/L) pada bayi aterm digunakan untuk mengidentifikasi hiperbilirubinemia berat (Rasul *et al.*, 2010).

2.1.8. Pemeriksaan

2.1.8.1. Evaluasi Neonatus

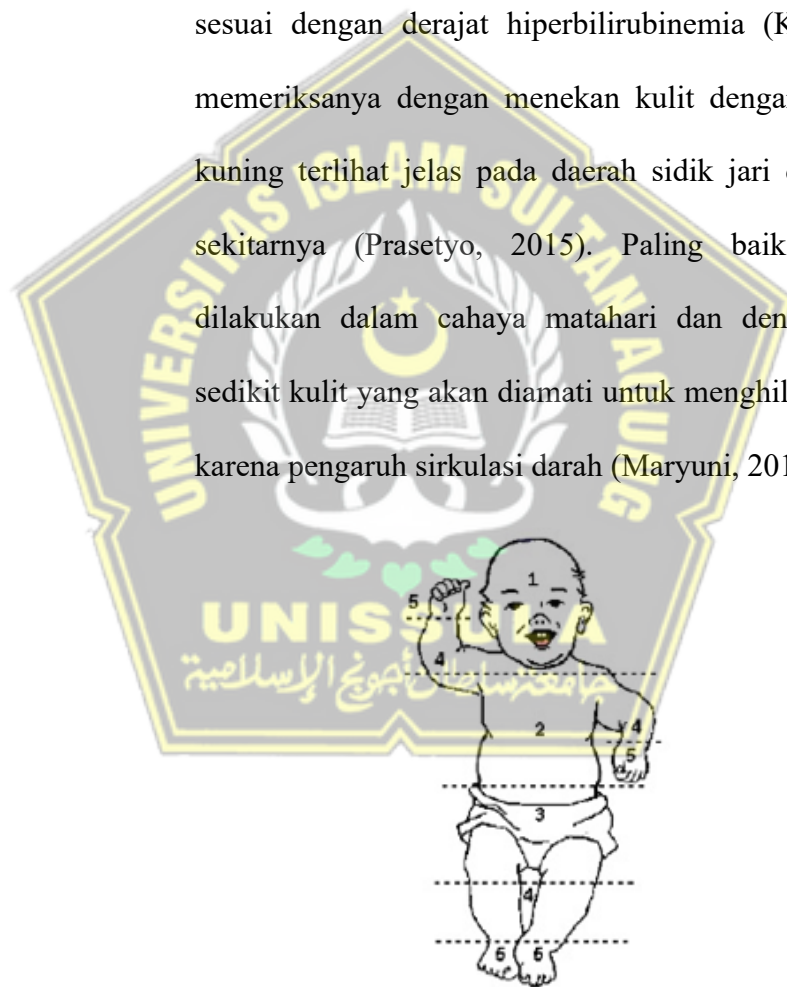
Evaluasi hiperbilirubinemia pada neonatus dimulai dengan informasi riwayat yang mendalam termasuk riwayat kelahiran, riwayat keluarga, onset hiperbilirubinemia, dan tes laboratorium ibu (Ansong-Assoku, 2020).

American Academy merekomendasikan untuk melakukan skrining secara menyeluruh untuk semua bayi baru lahir dengan diagnosis hiperbilirubinemia. Hal ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor risiko untuk mengetahui perkembangan hiperbilirubinemia sebagai upaya pencegahan dan pengobatan (Sanpavat *et al.*, 2005). Faktor risiko utama pada bayi baru lahir dengan usia kehamilan lebih dari 36 minggu termasuk bilirubin di zona risiko tinggi, hiperbilirubinemia yang diamati dalam 24 jam pertama, inkompabilitas ABO, saudara kandung sebelumnya yang

menerima fototerapi, sefalhematoma. Bayi dengan BBLR merupakan faktor risiko yang dapat berkembang menjadi hiperbilirubinemia berat (Ansong-Assoku, 2020).

2.1.8.2. Pemeriksaan Fisik

Hiperbilirubinemia sering tampak pertama pada wajah terutama hidung kemudian ke badan dan ekstremitas bawah sesuai dengan derajat hiperbilirubinemia (Kramer). Cara memeriksanya dengan menekan kulit dengan jari. Warna kuning terlihat jelas pada daerah sidik jari daripada kulit sekitarnya (Prasetyo, 2015). Paling baik pengamatan dilakukan dalam cahaya matahari dan dengan menekan sedikit kulit yang akan diamati untuk menghilangkan warna karena pengaruh sirkulasi darah (Maryuni, 2017)



Gambar 2.1. Daerah kulit bayi berdasarkan kramer

2.1.8.3. Pemeriksaan Laboratorium

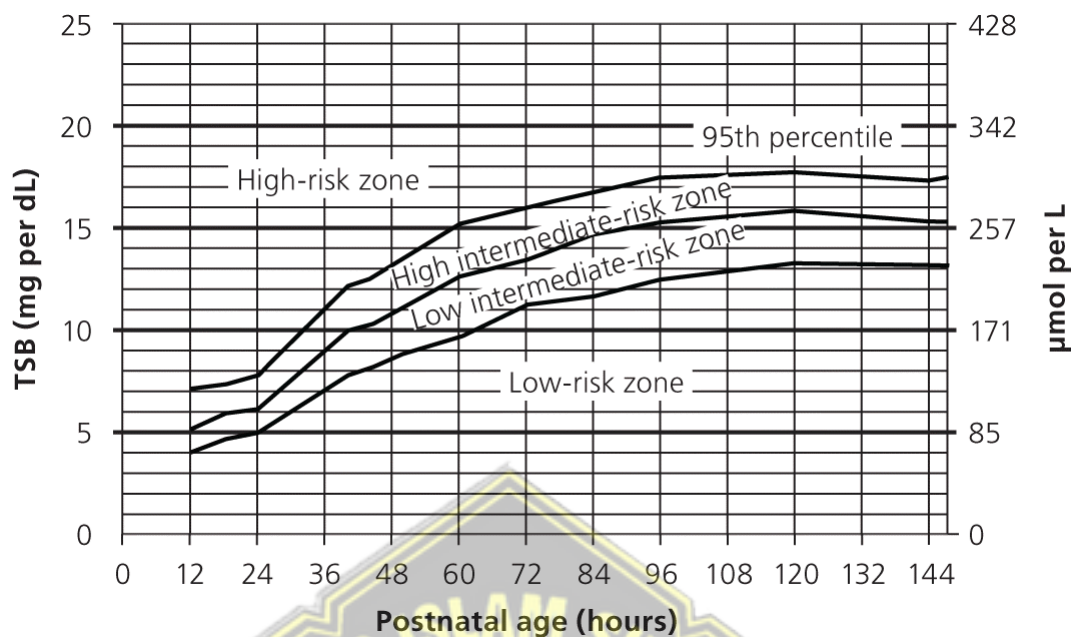
Pemeriksaan yang dilakukan adalah Pemeriksaan kadar bilirubin total, bilirubin indirek dan direk. Pemeriksaan kadar bilirubin bebas sebenarnya perlu dilakukan karena terjadinya kernikterus ditentukan oleh kadar bilirubin bebas yang dapat melewati sawar darah otak (Kemenkes RI, 2019).

1. Darah rutin dan jumlah retikulosit. Anemia hemolitik dapat dideteksi dengan rendahnya kadar hemoglobin atau hematokrit, berhubungan juga dengan tingginya jumlah retikulosit dan adanya eritrosit berinti. Polisitemia yaitu kadar hematokrit darah vena lebih dari 65%. Jumlah leukosit, hitung jenis leukosit dan jumlah trombosit dapat membantu mendeteksi sepsis.
2. Golongan darah dan Rh pada ibu dan bayi membantu dalam diagnosis inkompatibilitas ABO dan Rh.
3. Uji Coombs bayi. Tes ini biasanya positif pada bayi dengan gangguan isoimunisasi. Tes ini tidak berkorelasi dengan tingkat keparahan hiperbilirubinemia.
4. Pengukuran albumin serum mungkin membantu menaksir tempat mengikat bilirubin yang tersedia dan untuk menentukan kebutuhan infus albumin

5. Uji laboratorium lain: hemoglobin elektroforesis, uji saring G6PD, tes fragilitas osmotik, kultur darah dan urin, tes fungsi hati dan tiroid.

2.1.9. Penilaian Risiko Hiperbilirubinemia dengan Nomogram

Inspeksi *visual* bukanlah metode yang akurat untuk menentukan kadar bilirubin dan sering kali luput dari hiperbilirubinemia berat (Aziz, 2007). AAP mengeluarkan pedoman klinis pada tahun 2014 yang berfokus dalam mengurangi frekuensi Hiperbilirubinemia berat dan *encephalopathy bilirubin* (Sgro *et al.*, 2006). Semua bayi yang tampak hiperbilirubinemia harus dievaluasi dengan skor risiko atau pengukuran dengan Buthani Nomogram berdasarkan total serum bilirubin untuk mengetahui derajat risiko bayi mengalami hiperbilirubinemia berat. Derajat risiko hiperbilirubinemia berat harus diinterpretasikan sesuai dengan total serum bilirubin dan usia bayi spesifik dalam jam. Pengujian lebih lanjut dapat diindikasikan tergantung pada risiko bayi (Muchowski, 2014).



Gambar 2.2. Buthani Nomogram berdasarkan Total Serum Bilirubin

Interpretasi Buthani Nomogram berdasarkan total serum bilirubin :

1. *Low Risk Zone* : kurang dari persentil ke 40
2. *Low Intermediate Risk Zone* : persentil ke 40 hingga persentil ke 75
3. *High Intermediate Risk Zone* : persentil ke 75 hingga persentil ke 95
4. *High Risk Zone* : lebih dari persentil ke 95

(Kemenkes RI, 2019)

2.1.10. Komplikasi

2.1.10.1. Kernikterus

Komplikasi Hiperbilirubinemia adalah kernikterus. Berdasarkan AAP, istilah kernikterus digunakan untuk menjelaskan tentang gejala sisa yang kronis dan permanen dari toksisitas bilirubin. Bayi yang selamat dapat mengalami kondisi yang parah dari *athetoid cerebral palsy*, gangguan pendengaran, *dysplasia dental-enamel*, *upward gaze paralysis*, dan pada situasi yang lebih jarang, disabilitas intelektual atau lainnya. Sebagian besar bayi yang mengalami kernikterus menunjukkan beberapa atau seluruh tanda yang disebutkan diatas pada fase akut bilirubin ensefalopati. Ada beberapa bayi yang mengalami peningkatan kadar bilirubin yang sangat tinggi dan kemudian tanda kernikterus hanya muncul sebagian mendahului tanda klinis dari ensefalopati bilirubin akut (Kemenkes RI, 2019)

Risiko hiperbilirubinemia dihubungkan dengan kejadian kernikterus (ensefalopati bilirubin) pada kadar bilirubin indirek serum yang tinggi. Kadar bilirubin serum yang disertai dengan kernikterus sebagai bergantung pada etiologi hiperbilirubinemia. Kernikterus adalah kerusakan neurologis yang diinduksi bilirubin, yang paling sering terlihat pada bayi (Gasc *et al.*, 2018). Kekhawatiran tentang

terjadinya hiperbilirubinemia indirek pada bayi dengan BBLR adalah terjadinya kernikterus. Bilirubin tak terkonjugasi dapat melewati sawar darah-otak karena larut dalam lemak, tidak seperti bilirubin direk yang larut dalam air. Bilirubin indirek disimpan di jaringan otak, terutama ganglia basal (Reddy and Pandey, 2020).

Pengendapan pigmen kuning oleh bilirubin diganglia basalis dan hipotalamus merupakan petunjuk terjadinya degenerasi berat ditempat ini. Bayi aterm dengan kadar bilirubin tinggi dan tanpa faktor risiko lainnya sangat kecil kemungkinan untuk terjadinya kernikterus (Rasul *et al.*, 2010).

Peningkatan kadar bilirubin pada beberapa bayi menyebabkan neurotoksik. Kadar total bilirubin merupakan prediktor terbaik untuk menilai risiko terjadinya *bilirubin-induced neurologic damage*. Lebih dari 99,9% kadar bilirubin total serum terikat dengan albumin atau apolipoprotein D, dan hanya sedikit bilirubin tidak terikat (kurang dari 0,1%) yang dapat menembus *blood-brain barrier* (Lubis *et al.*, 2016). Bilirubin tidak terikat potensial membahayakan sistem susunan saraf pusat, dan dapat menyebabkan kerusakan neurologis yang berat dan

permanen, atau yang disebut dengan *bilirubin-induced neurologic damage* (Lubis *et al.*, 2016)

Kernikterus yang tidak segera ditangani dapat menyebabkan komplikasi seperti gangguan pendengaran, *extrapyramidal symptoms* seperti athetosis atau korea, gangguan penglihatan (Shapiro *et al.*, 2017)

2.2. Bayi Berat Lahir Rendah

2.2.1. Definisi Bayi Berat Lahir Rendah

World Health Organization (WHO) mendefinisikan bayi berat lahir rendah (BBLR) sebagai berat lahir kurang dari 2500 gram tanpa memandang usia kehamilan. Idealnya berat bayi lahir diukur dalam satu jam pertama setelah lahir, sebelum terjadi penurunan berat badan postnatal yang signifikan. WHO tahun 1976 menyetujui penggunaan definisi mengenai BBLR tersebut. Neonatus dengan berat lahir kurang dari 2.500 gram disebut dengan *preterm baby* pada tahun sebelum 1961. WHO mengganti istilah *preterm baby* diganti dengan istilah *low birth weight baby* (Lestari, 2018). Hal ini dikarenakan morbiditas dan mortalitas pada janin tidak hanya tergantung pada berat badan, namun pada tingkat maturitas bayi (Gasc *et al.*, 2018)

Istilah BBLR mengacu pada berat absolut kurang dari 2500 gram tanpa memandang usia kehamilan. *Small for gestational age* (SGA) mengacu pada bayi baru lahir dengan berat lahir kurang dari persentil ke-10 atau kurang dari 2 SD menurut usia kehamilan (Zeve

et al., 2016). IUGR adalah kegagalan janin untuk tumbuh didalam kandungan sesuai dengan usia kehamilannya (Rohsiswatmo, 2016)

2.2.2. Patofisiologi BBLR Mengalami Hiperbilirubinemia

Bayi prematerm dan aterm sering mengalami hiperbilirubinemia dengan mekanisme yang sama. Mekanisme yang terjadi adalah peningkatan beban bilirubin dalam hepatosit sebagai akibat dari penurunan kelangsungan hidup eritrosit, peningkatan volume eritrosit, dan peningkatan sirkulasi enterohepatik bilirubin. Keadaan immaturitas hepar menyebabkan penurunan pengambilan bilirubin oleh hati dari plasma akibat kurangnya protein Y dan konjugasi bilirubin kurang sempurna. Hiperbilirubinemia pada bayi preterm lebih umum, lebih parah, dan perjalanannya lebih lama daripada pada neonatus aterm sebagai akibat dari sel darah merah neonatus yang berlebihan, hati, dan imaturitas gastrointestinal. Pematangan *uptake* dan konjugasi bilirubin hati posnatal mungkin juga lebih lambat pada bayi prematur (Watchko and Maisels, 2003). Penundaan dalam inisiasi pemberian makanan enteral yang sering terjadi pada manajemen klinis bayi baru lahir preterm yang sakit dapat membatasi aliran usus dan kolonisasi bakteri yang mengakibatkan peningkatan lebih lanjut sirkulasi enterohepatik bilirubin (Sukla *et al.*, 2013).

2.2.3. Patofisiologi Stres pada BBLR

Tubuh manusia secara umum berusaha mempertahankan homeostasis terhadap stres ataupun penyakit. Stres pada neonatus didefinisikan sebagai faktor fisik, kimia, atau emosional yang dapat menyebabkan tekanan pada tubuh atau mental, dan dapat bertindak sebagai faktor penyebab suatu penyakit. Respon yang terjadi dalam tubuh dapat bersifat spesifik ataupun non spesifik terhadap stressor yang datang. Stres neonatal memberikan gambaran serupa pada bayi preterm maupun aterm. Neonatus yang mengalami stres akan menunjukkan perubahan perilaku (ekspresi wajah, gerakan tubuh, menangis), dan perubahan fisiologis seperti perubahan denyut jantung, laju napas, tekanan darah, saturasi oksigen, tonus vagal, keringat pada tangan, termasuk perubahan hormonal dengan meningkatnya kadar kortisol dan katekolamin (Goldbloom and Ahmet, 2010). Stres akan menginduksi perubahan regulasi sistem imun melalui perubahan produksi sitokin proinflamasi. Sistem imun berperan penting sejak awal respon terhadap stres yaitu dengan menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-1 α , IL-1 β , IL-8, IL-6, IL-2, dan TNF- α (Muscatell *et al.*, 2016)

Interleukin 6 (IL-6) merupakan suatu sitokin inflamasi yang dihasilkan oleh beberapa sel seperti granulosit, monosit, limfosit, beberapa tipe sel epitel, dan endotel sebagai respon terhadap infeksi bakteri. Berbagai jenis mediator inflamasi dapat menginduksi

pelepasan IL-6 seperti TNF- α , IL-1, dan endotoksin. Interleukin-6 berperan sangat penting pada respon imun dan propagasi respon imun yang didapat melalui induksi dari aktivasi dan proliferasi sel T. Proses ini menstimulasi sumsum tulang dan kaskade koagulasi, selanjutnya sebagai pirogen yang poten dapat menstimulasi sintesis protein fase akut dengan spektrum yang lebih luas pada hepatosit manusia (Muscatell *et al.*, 2016)

Interleukin-6 diidentifikasi sebagai faktor diferensiasi antigen non spesifik sel B yang menginduksi sel B untuk menghasilkan immunoglobulin dan disebut juga sebagai *B-cell stimulatory factor* (BSF-2) (Kishimoto, 2010). Sel ini akan menginduksi sel T dan diferensiasi sel T sitotoksik dengan meningkatkan ekspresi reseptor IL-2 dan produksi IL-2. Interleukin-6 berperan sinergis dengan IL-3 untuk mendukung pembentukan koloni sel blas dalam hematopoiesis. Interleukin-6 juga menginduksi diferensiasi makrofag, megakariosit, dan osteoklas. Pada reaksi fase akut, sitokin ini menstimulasi hepatosit untuk menghasilkan protein fase akut seperti *C reactive protein* (CRP), fibrinogen, *α 1-antitrypsin*, dan *serum amyloid A*, serta secara simultan menekan produksi albumin (Firmana, 2020)

2.2.4. Komplikasi Bayi Berat Lahir Rendah

2.2.4.1. Asfiksia

BBLR berdampak pada proses adaptasi pernapasan waktu lahir sehingga mengalami asfiksia lahir. Umumnya

gangguan telah dimulai sejak di dalam kandungan, misalnya gawa janin atau stres janin saat proses kelahirannya yang membuat bayi mengalami kegagalan napas secara spontan (Nindita, 2020). Asfiksia pada bayi menyebabkan kurangnya asupan oksigen akan mempengaruhi fungsi organ didalam tubuh sehingga kerja organ tidak maksimal. Akibatnya glikogen yang dihasilkan tubuh di dalam hati berkurang dan akan menyebabkan hiperbilirubinemia (Gasc *et al.*, 2018)

2.2.4.2. *Hyaline Membrane Disease*

Hyaline membrane disease pada BBLR adalah perkembangan imatur pada sistem pernapasan atau tidak adekuat jumlah surfaktan pada paru-paru. Gangguan nafas yang sering terjadi pada BBLR adalah penyakit membran hialin, dimana angka kematian ini menurun dengan meningkatnya umur kehamilan (Nugraha, 2014)

2.2.4.3. Hipotermi

Hipotermi terjadi karena sedikitnya lemak di dalam tubuh dan sistem pengaturan suhu tubuh pada bayi baru lahir belum matang. Adapun ciri-ciri bayi yang mengalami hipotermi sedang adalah suhu badan 32°C-36°C, kaki terasa dingin, kemampuan menghisap lemah, tangisan lemah, letargi, kulit berwarna tidak merata (*cutis marmorata*) (Nindita, 2020). Hipotermi yang berlanjut akan timbul

hipotermi berat. Tanda-tanda hipotermi berat adalah suhu badan $<32^{\circ}\text{C}$, bibir, kuku kebiruan, pernapasan lambat dan tidak teratur, detak jantung melambat, timbul hipoglikemi, asidosis metabolik. Tanda-tanda stadium lanjut hipotermi antara lain muka, ujung kaki, tangan berwarna merah terang, bagian tubuh lainnya pucat, kulit mengeras merah dan timbul edema terutama pada punggung, kaki dan tangan. Penanganan hipotermi yaitu dengan metode kanguru dengan *skin-to-skin contact* dapat membantu BBLR tetap hangat atau bila ada inkubator bayi dimasukkan ke dalam inkubator (Novitasari *et al.*, 2020)

2.2.4.4. Hipoglikemi

Gula darah berfungsi sebagai makanan untuk otak dan membawa oksigen ke otak. Hipoglikemi terjadi karena hanya sedikit simpanan glukosa yang kurang pada bayi-bayi baru lahir terutama pada kasus BBLR akibatnya sel-sel saraf otak mati dan mempengaruhi kecerdasan bayi. Bayi BBLR membutuhkan ASI sesegera mungkin setelah lahir dan minum sesering mungkin atau setiap dua jam pada minggu pertama (Novitasari *et al.*, 2020)

2.2.4.5. Hiperbilirubinemia

Hiperbilirubinemia terjadi akibat fungsi hati dan gastrointestinal yang belum berfungsi secara normal

dikarenakan belum matang. Bayi BBLR akan mengalami hiperbilirubinemia akan lebih mudah mengalami BBLR daripada bayi dengan cukup berat (Pandey *et al.*, 2013). Penyebab lain seperti penghancuran sel darah merah berlebihan ditambah dengan organ hati yang belum matang menyebabkan penumpukan bilirubin pada bayi. Bilirubin pada BBLR akan meningkat lebih awal dan menetap lebih lama (Egziabher and Edwards, 2017)

Pada bayi prematur penumpukan bilirubin dalam darah dapat disebabkan oleh karena fungsi hati yang belum efisien. Immaturitas sel hati dapat menyebabkan *uptake* bilirubin oleh hepatosit terbatas. Selain itu dapat terjadi defisiensi protein yang berperan dalam transportasi bilirubin yaitu albumin dan protein Y atau ligandin. Immaturitas sel hati juga menjadi penyebab rendahnya albumin serum bayi prematur dimana albumin sebagian besar dihasilkan oleh hati. Tidak jauh beda dari bayi prematur, pada bayi berat badan lahir rendah hati belum matur, selain itu defisiensi protein juga sering dijumpai pada bayi dengan berat badan lahir rendah yang mengganggu proses transportasi bilirubin (Rafie and Ambar, 2017)

Kekhawatiran akan terjadi apabila bilirubin akan terus meningkat dan menyebabkan kernikterus. Kernikterus yaitu

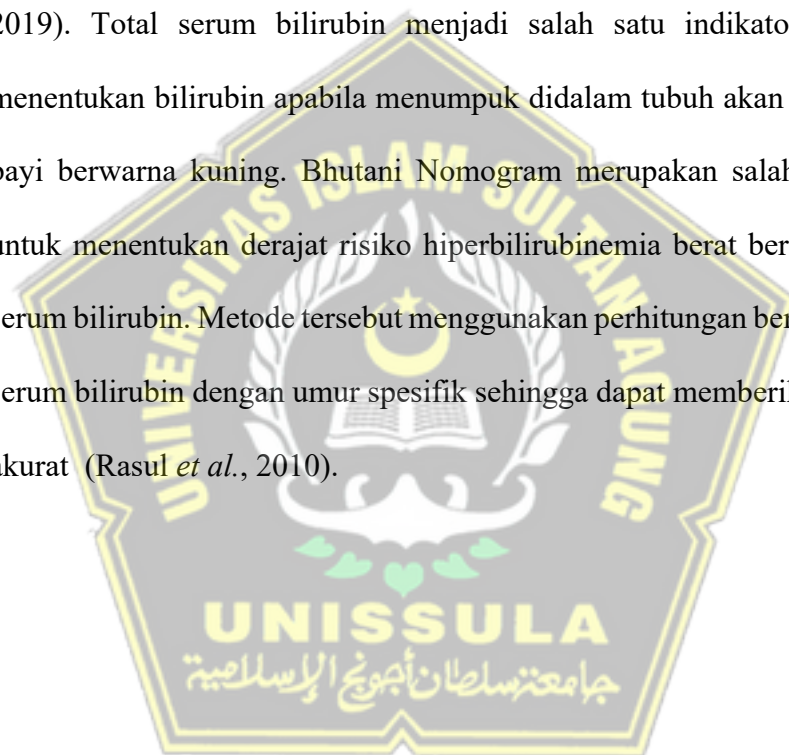
kerusakan atau kelainan otak akibat perlengketan dan penumpukan bilirubin indirek pada otak, terutama pada korpus striatum, talamus, nukleus subthalamus hipokampus, nukleus merah didasar ventrikel IV, dan dapat menyebabkan kematian pada neonatus (Egziabher and Edwards, 2017)

2.3. Hubungan BBLR Terhadap Risiko Hiperbilirubinemia

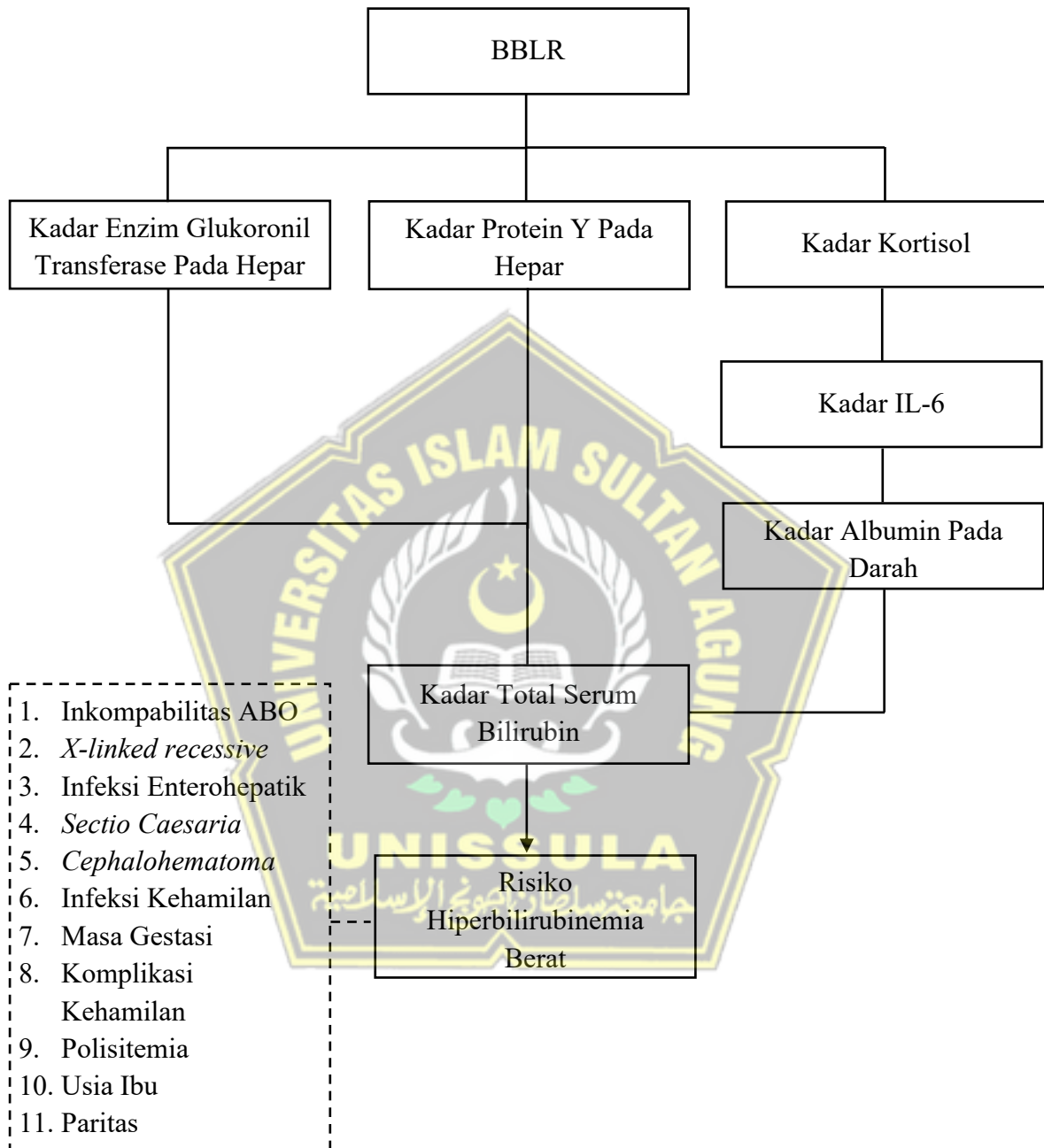
Metabolisme bilirubin bayi baru lahir berada dalam masa transisi dari *intrauterine* menuju *extrauterine*. Pada stadium *intrauterine*, plasenta merupakan tempat utama eliminasi bilirubin indirek sedangkan saat stadium *extrauterine*, bilirubin direk diekskresikan dari sel hati kedalam sistem biliaris dan kemudian kedalam saluran pencernaan. Hiperbilirubinemia indirek dapat disebabkan oleh setiap faktor yang menambah beban bilirubin untuk dimetabolisme oleh hati salah satunya adalah immaturitas organ (Mathindas *et al.*, 2013).

Bayi dengan BBLR biasanya lebih sering mengalami hiperbilirubinemia. Hiperbilirubinemia terjadi akibat penghancuran sel darah merah yang berlebihan ditambah dengan adanya proses maturasi organ gastrointestinal yang belum sempurna. BBLR seringkali menyebabkan dikarenakan dapat menyebabkan terganggunya fungsi hepar yang berperan dalam metabolisme bilirubin (Lestari, 2018). Peranan Enzim glukoronil transferase pada bayi belum tercukupi untuk mengubah konjugasi bilirubin indirect menjadi bilirubin direk. BBLR mempengaruhi stres pada bayi akibat homeostatis terhadap lingkungan menyebabkan IL-6 meningkat sehingga

kadar albumin pada darah yang berfungsi untuk mengangkut bilirubin dari jaringan ke hepar tidak terpenuhi (Firmana, 2020). Maturasi hepar pada bayi postnatal menyebabkan proses *uptake* bilirubin dan konjugasi menjadi lambat. Kadar bilirubin tersebut akan meningkat lebih awal dan menetap lebih lama (Gasc *et al.*, 2018). Pemeriksaan total serum bilirubin diperlukan dalam mengetahui jumlah penumpukan bilirubin di dalam darah (Hajar *et al.*, 2019). Total serum bilirubin menjadi salah satu indikator yang dapat menentukan bilirubin apabila menumpuk didalam tubuh akan menyebabkan bayi berwarna kuning. Bhutani Nomogram merupakan salah satu metode untuk menentukan derajat risiko hiperbilirubinemia berat berdasarkan total serum bilirubin. Metode tersebut menggunakan perhitungan berdasarkan total serum bilirubin dengan umur spesifik sehingga dapat memberikan hasil yang akurat (Rasul *et al.*, 2010).

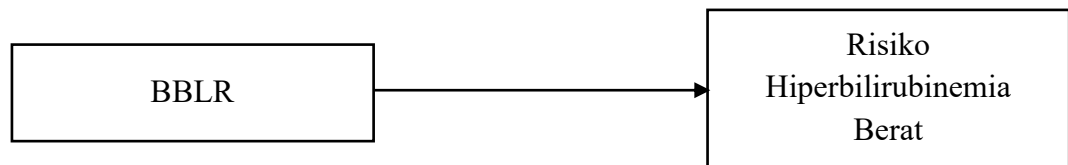


2.4. Kerangka Teori



Gambar 2.3. Kerangka Teori

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2.4. Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Ada hubungan antara BBLR dengan risiko hiperbilirubinemia berat pada bayi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan rancangan penelitian *cross sectional*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas : BBLR

3.2.1.2. Variabel Terikat : Risiko hiperbilirubinemia berat

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. BBLR

Bayi yang lahir dengan berat badan lahir <2500 gram yang tertera di rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. BBLR akan dikelompokkan menjadi BBLR dan Tidak BBLR

Skala: Nominal

3.2.2.2. Risiko Hiperbilirubinemia Berat

Risiko hiperbilirubinemia berat yaitu peluang bayi mengalami hiperbilirubinemia berat yang ditandai dengan peningkatan kadar total serum bilirubin pada bayi berdasarkan umur bayi dalam jam yang diambil dari rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Derajat

risiko tersebut dikelompokkan secara dikotomi menjadi Risiko Rendah (*Low Risk Zone* dan *Low Intermediate Risk Zone*) dan Risiko Tinggi (*High Intermediate Risk Zone* dan *High Risk Zone*)

Skala: Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien hiperbilirubinemia.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien hiperbilirubinemia di Rumah Sakit Islam Sultan Agung tahun 2020.

3.3.3. Sampel penelitian

Sampel penelitian ini adalah pasien neonatus yang memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi dari penelitian.

3.3.3.1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian sebagai berikut:

1. Neonatus berusia 0-7 hari
2. Total serum bilirubin tercatat pada rekam medis

3.3.3.2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian sebagai berikut:

1. Data rekam medis tidak lengkap

2. Neonatus dengan penyakit infeksi enterohepatik
3. Neonatus dari ibu dengan komplikasi kehamilan
4. Neonatus dari ibu dengan infeksi kehamilan
5. Neonatus dengan kelainan kongenital

3.3.4. Besar Sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini dengan metode *non probability sampling* melalui teknik *consecutive sampling* yaitu menentukan sampel penelitian dengan cara memilih data yang berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel di hitung berdasarkan metode penelitian yang di gunakan yaitu analitik tidak berpasangan dengan skala pengukuran kategorik kategorik. Maka rumus yang dipakai adalah

$$n = \frac{(Z_a\sqrt{2PQ} + Z_b\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$n = \frac{(1,645\sqrt{2 \times 0,48 \times 0,52} + 0,842\sqrt{0,63 \times 0,37 + 0,33 \times 0,67})^2}{(0,3 - 0,33)^2}$$

$$n = 33,243 \rightarrow 34$$

Berdasar perhitungan di atas, di peroleh sampel untuk tiap kelompok sebanyak 34 orang.

Keterangan:

- n = Besar sampel minimal
 Z_a = deviat baku alfa : 1,645
 Z_b = deviat baku beta : 0,842
 P₂ = Proporsi efek yang diteliti : 0,33
 Q₂ = 1-P₂ = 0,67
 P₁ = P₂+0,3 = 0,63
 Q₁ = 1-P₁ = 0,37
 P₁-P₂ = Selisih proporsi yang dianggap bermakna

$$\begin{aligned}
 P &= \text{Proporsi total} = 0,48 \\
 Q &= 1-P = 0,52
 \end{aligned}$$

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

Instrumen yang digunakan merupakan bahan dari penelitian. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini yaitu data rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung tahun 2020.

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Perencanaan

Perencanaan diawali dengan membuat rumusan masalah, penyusunan landasan teori, penentuan populasi dan sampel penelitian, serta merancang desain penelitian.

3.5.2. Penetapan Risiko Hiperbilirubinemia Berat

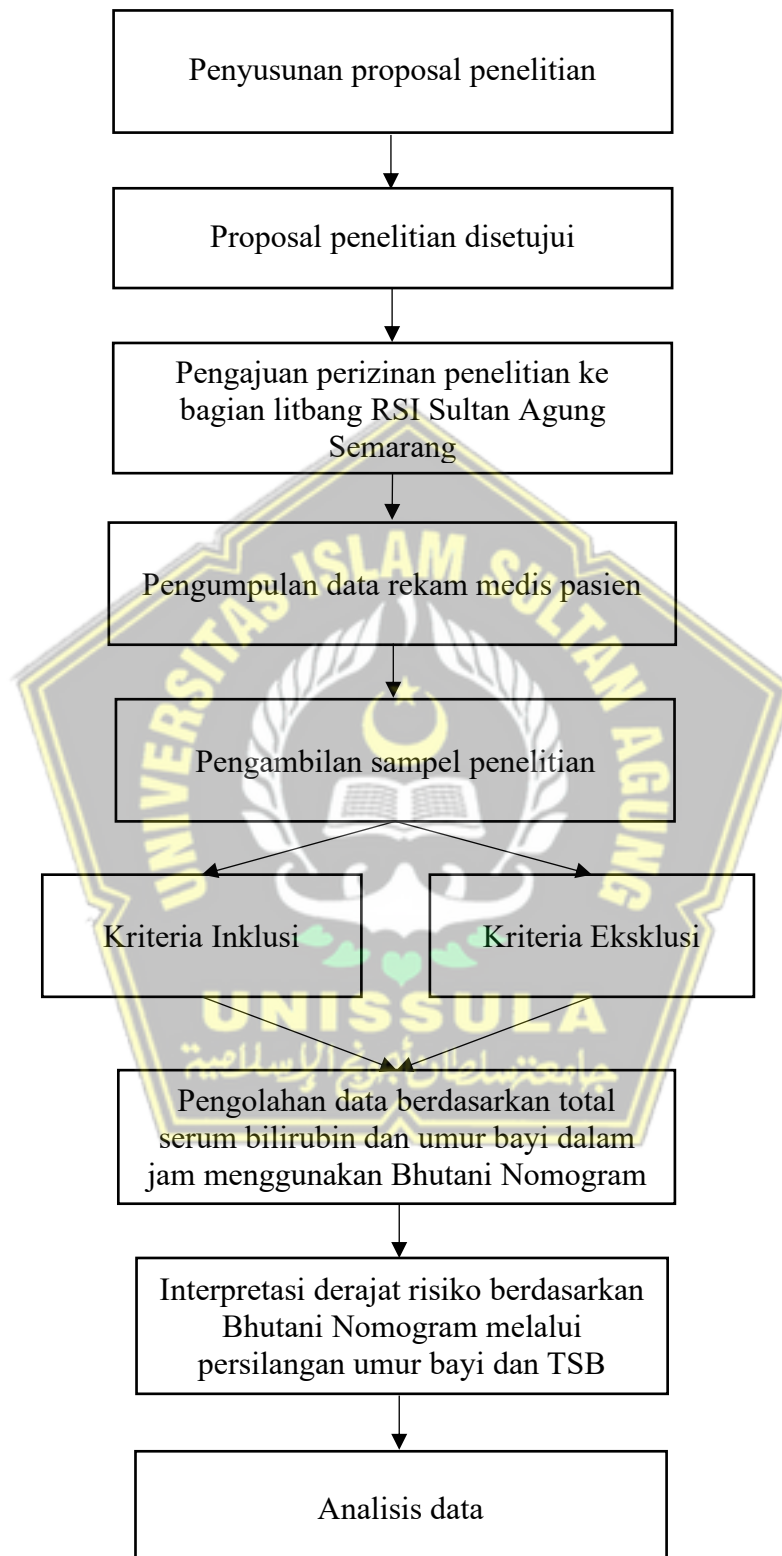
Risiko hiperbilirubinemia berat dikelompokkan berdasarkan persentil dalam Bhutani Nomogram total serum bilirubin. Semakin tinggi persentil menunjukkan semakin tinggi risiko bayi mengalami hiperbilirubinemia berat. Derajat risiko berdasarkan persentil Bhutani Nomogram dibagi menjadi:

1. *Low Risk Zone*: kurang dari persentil ke 40
2. *Low Intermediate Risk Zone*: persentil ke 40 hingga persentil ke 75
3. *High Intermediate Risk Zone*: persentil ke 75 hingga persentil ke 95
4. *High Risk Zone*: lebih dari persentil ke 95

3.5.3. Pelaksanaan Penelitian

Pelaksanaan diawali dengan mengajukan surat perizinan penelitian kepada litbang RSI Sultan Agung Semarang dilanjutkan pengajuan *etichal clearance* (EC) kepada bagian Bioetika Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung untuk pengambilan data rekam medik pasien. Data yang terkumpul akan dipilah berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi untuk memperoleh sampel penelitian. Sampel penelitian akan dilakukan pengolahan data menggunakan Bhutani Nomogram menggunakan total serum bilirubin dan umur bayi dalam jam. Penentuan derajat risiko Bhutani Nomogram dengan cara melihat persilangan garis total serum bilirubin dan umur bayi dengan contoh bayi dengan total serum bilirubin 15mg/dL dan umur bayi 3 hari (72 jam), maka titik persilangan berada pada *High Intermediate Risk Zone*.

3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tahap Pengolahan Data

Mengolah data yang didapatkan dengan program *statical product and service solutions* (SPSS).

3.8. Tempat dan Waktu Penelitian

3.8.1. Tempat Penelitian

Tempat penelitian di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.8.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Juli 2021.

3.9. Analisa Hasil

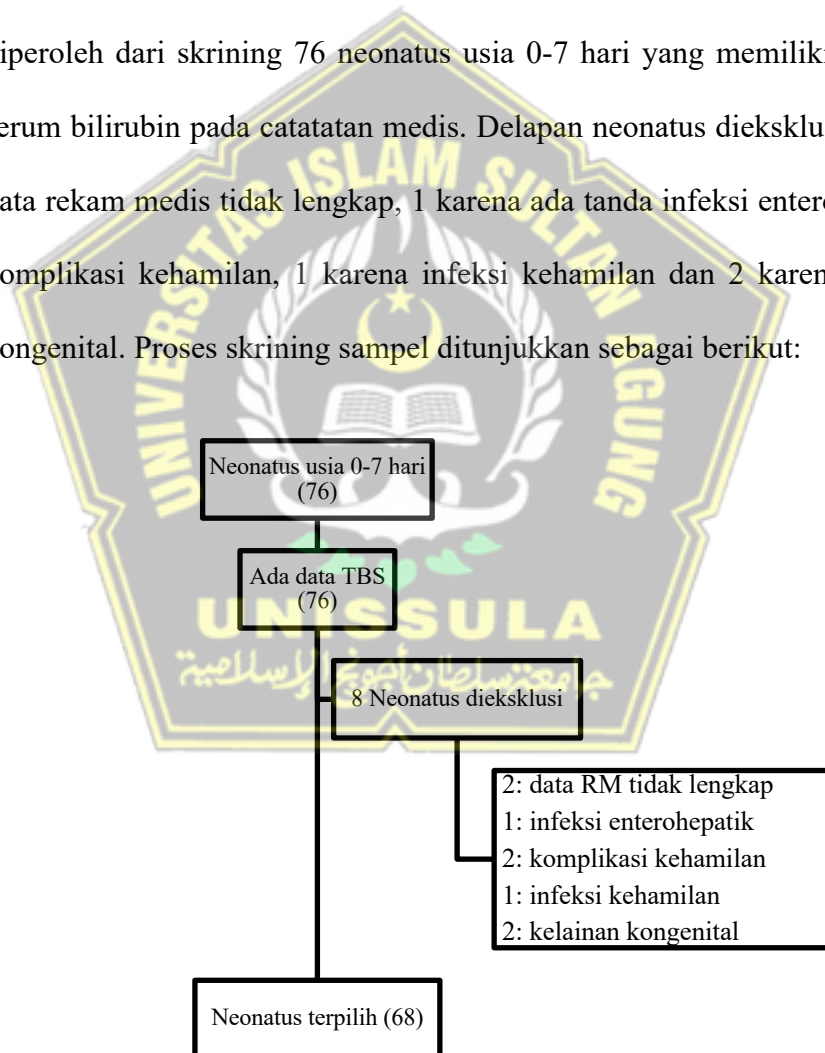
Hasil disajikan dalam nilai frekuensi dan persentase dengan format tabel disertai narasi. Uji hipotesis dilakukan menggunakan uji *chi-square* (X^2) karena data berskala kategorik (nominal atau ordinal) dan nilai *expected count* <5 dibawah 20%.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

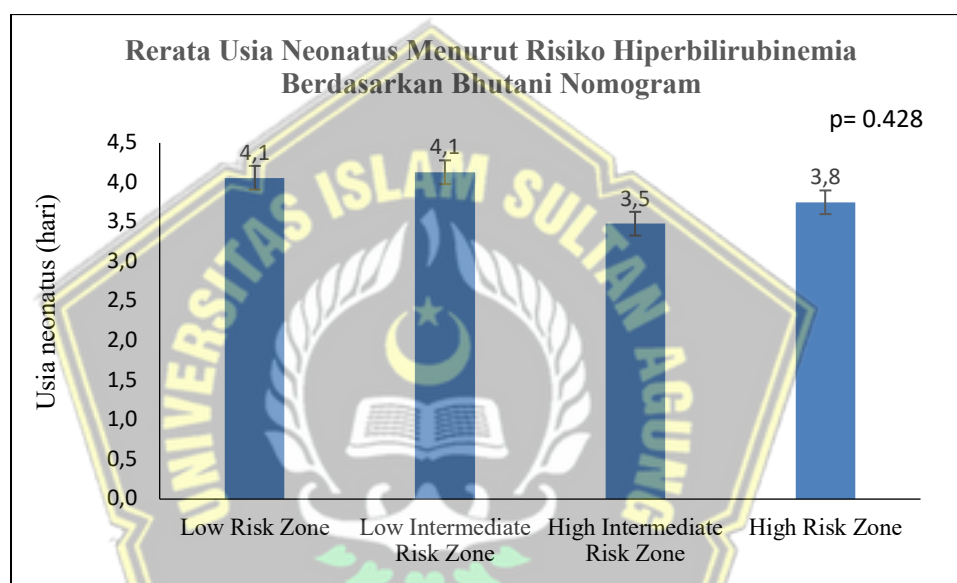
4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan BBLR dengan risiko hiperbilirubinemia berat. Sampel penelitian 68 neonatus usia 0-7 hari di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang tahun 2020. Sampel tersebut diperoleh dari skrining 76 neonatus usia 0-7 hari yang memiliki data total serum bilirubin pada catatan medis. Delapan neonatus dieksklusi karena 2 data rekam medis tidak lengkap, 1 karena ada tanda infeksi enterohepatik, 2 komplikasi kehamilan, 1 karena infeksi kehamilan dan 2 karena kelainan kongenital. Proses skrining sampel ditunjukkan sebagai berikut:



Gambar 4.1. Proses Seleksi Sampel

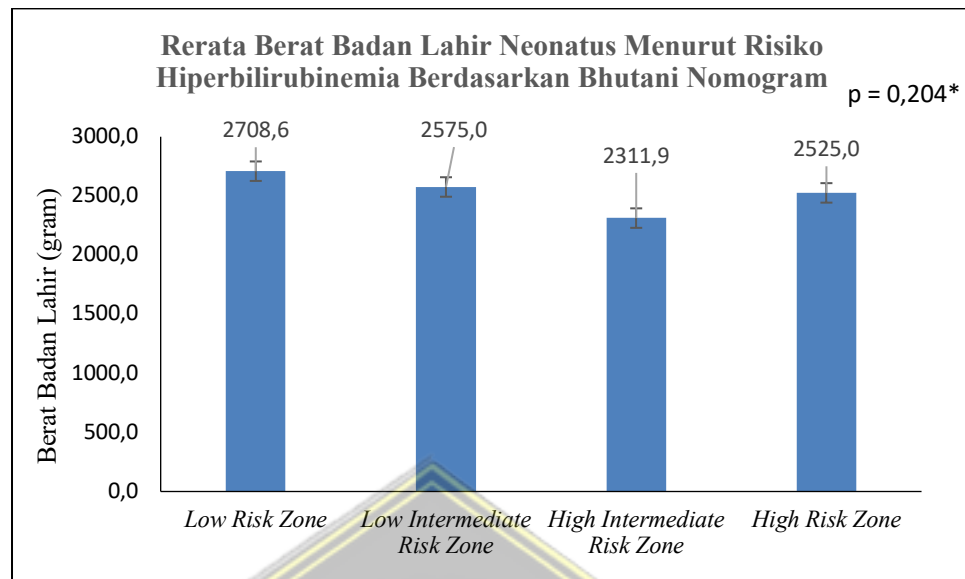
Selain data berat badan saat lahir dan data total serum bilirubin (TSB), penelitian ini juga menyertakan data-data karakteristik ibu (umur ibu, paritas, usia kehamilan, dan riwayat partus) dan karakteristik neonatus (usia dan jenis kelamin). Berikut adalah sajian deskripsi karakteristik ibu dan neonatus menurut risiko hiperbilirubinemia berat berdasarkan Bhutani Nomogram:



Keterangan: * = uji *Kruskal Wallis*

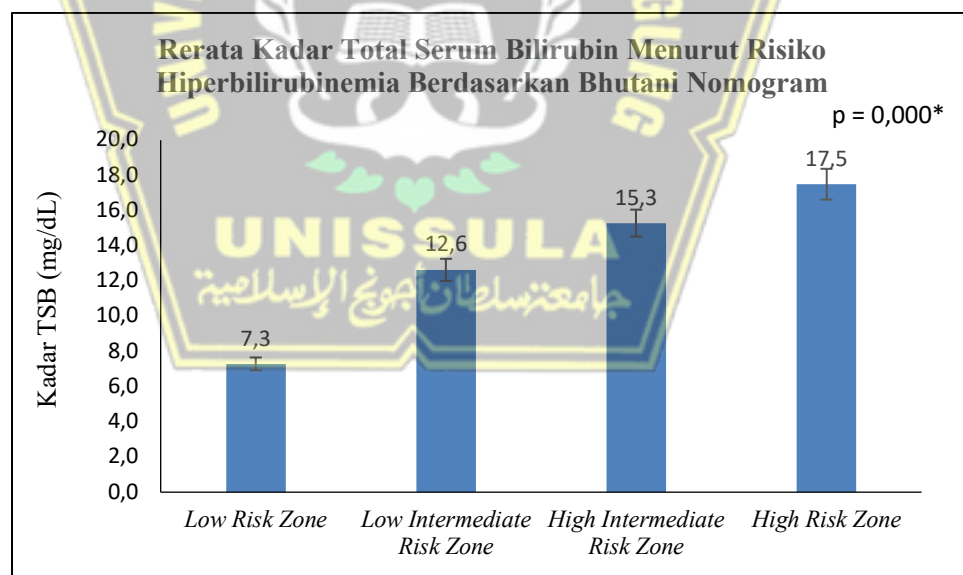
Gambar 4.2. Grafik Bar Rerata Usia Neonatus Menurut Bhutani Nomogram

Gambar 4.2 menunjukkan rerata usia neonatus (berkisar antara 3,5 – 4,1 hari) yang tidak berbeda bermakna antara hiperbilirubinemia kategori *low risk zone*, *low intermediate risk zone*, *high intermediate risk zone* dan *high risk zone* ($p = 0,428$). Rerata berat badan lahir menurut keempat kategori hiperbilirubinemia berdasarkan Bhutani Nomogram tersebut juga tidak berbeda bermakna, ditunjukkan dengan nilai p dari uji *Kruskal Wallis* sebesar 0,204 ($p > 0,05$) (Gambar 4.3).



Keterangan: * = uji *Kruskal Wallis*

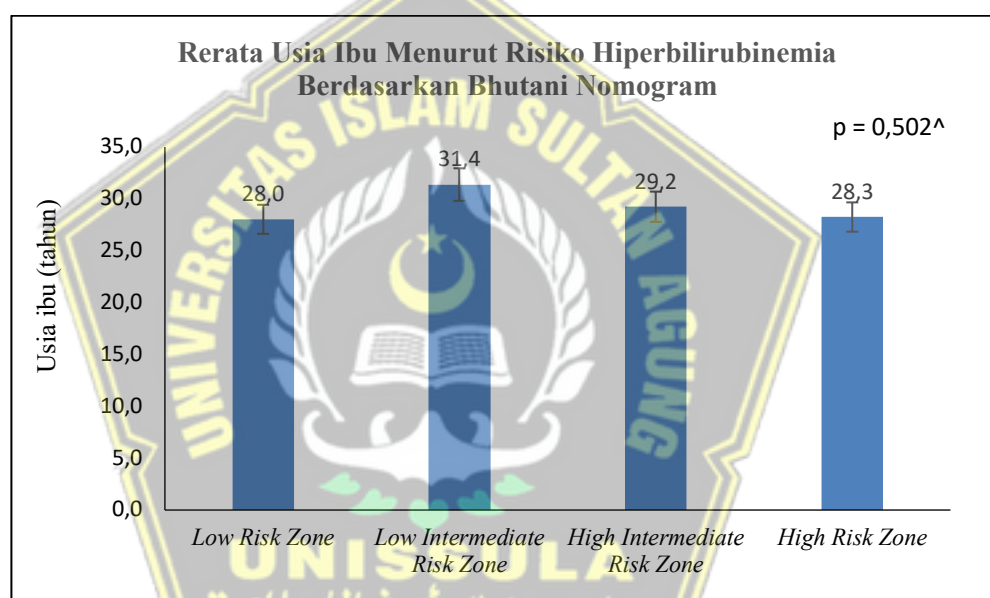
Gambar 4.3. Grafik Bar Rerata Berat Badan Lahir Neonatus Menurut Bhutani Nomogram



Keterangan: * = uji *Kruskal Wallis*

Gambar 4.4. Grafik Bar Rerata Kadar Total Serum Bilirubin Neonatus Menurut Bhutani Nomogram

Rerata kadar total serum bilirubin menurut keempat kategori hiperbilirubinemia berdasarkan Bhutani Nomogram berbeda bermakna, ditunjukkan dengan nilai p dari uji *Kruskal Wallis* sebesar 0,000 ($p < 0,05$) (Gambar 4.4). Perbedaan tersebut disebabkan karena kadar total serum bilirubin digunakan sebagai dasar penetapan risiko hiperbilirubinemia. Kadar total serum bilirubin meningkat seiring dengan tingginya risiko hiperbilirubinemia.

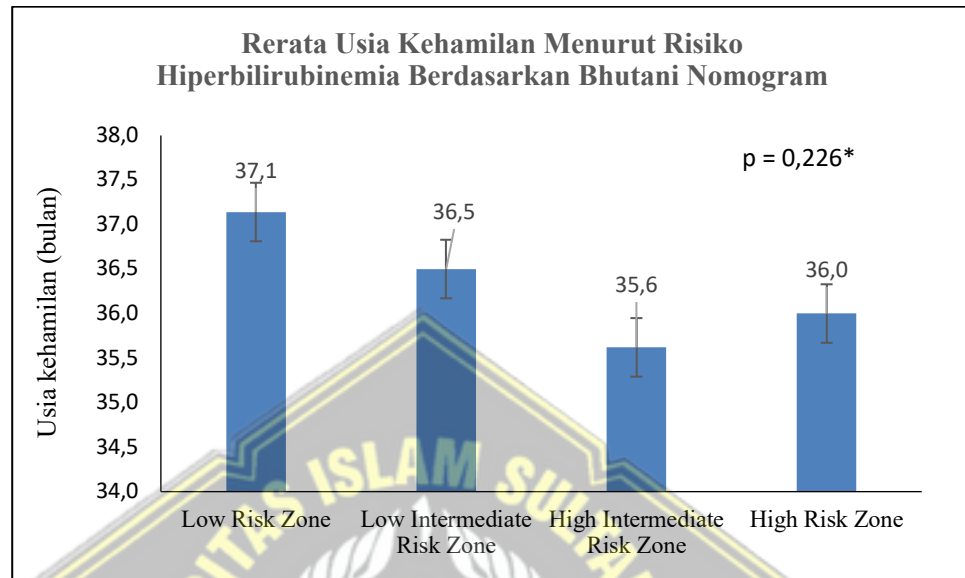


Keterangan: * = uji *One Way Anova*

Gambar 4.5. Grafik Bar Rerata Usia Ibu Menurut Bhutani Nomogram

Gambar 4.5 menunjukkan bahwa rerata usia ibu menurut keempat kategori hiperbilirubinemia berdasarkan Bhutani Nomogram tidak berbeda bermakna, ditunjukkan dengan nilai p dari uji *One Way Anova* sebesar 0,502 ($p > 0,05$). Rerata usia kehamilan menurut keempat kategori hiperbilirubinemia berdasarkan Bhutani Nomogram juga tidak berbeda

bermakna, ditunjukkan dengan nilai p dari uji *Kruskal Wallis* sebesar 0,226 ($p > 0,05$).



Keterangan: * = uji *Kruskal Wallis*

Gambar 4.6. Grafik Bar Rerata Usia Kehamilan Menurut Bhutani Nomogram

Tabel 4.1. Deskripsi Karakteristik Neonatus dan Ibu Menurut Risiko Hiperbilirubinemia Berdasarkan Bhutani Nomogram

Karakteristik	Risiko Hiperbilirubinemia (n,%)				p
	Low Risk Zone	Low Intermediate Risk Zone	High Intermediate Risk Zone	High Risk Zone	
Jenis kelamin neonatus					0,083
- Laki-laki (n = 30)	17 (56,7)	5 (16,7)	5 (16,7)	3 (10,0)	
- Perempuan (n = 38)	18 (47,4)	3 (7,9)	16 (42,1)	1 (2,6)	
Paritas					0,111
- Primipara (n = 25)	17 (68,0)	1 (4,0)	5 (20,0)	2 (8,0)	
- Multipara (n = 43)	18 (41,9)	7 (16,3)	16 (37,2)	2 (4,7)	
Riwayat partus					0,661
- Spontan (n = 25)	17 (60,7)	3 (10,7)	7 (25,0)	1 (3,6)	
- Sectio caesarean (n = 43)	18 (45,0)	5 (12,5)	14 (35,0)	3 (7,5)	

Keterangan: nilai p didapata dari uji *Fisher Exact*

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa distribusi jenis kelamin neonatus menurut risiko hiperbilirubinemia menurut Bhutani Nomogram tampak tidak berbeda bermakna ($p=0,083$), neonatus laki-laki dan perempuan pada kategori *low risk zone* sama-sama lebih dominan daripada di kategori hiperbilirubinemia lainnya. Paritas ibu juga demikian, tidak terdapat perbedaan distribusi antara primipara dan multipara menurut risiko hiperbilirubinemia ($p=0,111$), serta tidak terdapat perbedaan riwayat partus (spontan ataupun *sectio caesarean*) menurut risiko hiperbilirubinemia berat ($p = 0,661$). Berdasarkan Gambar 1-5 dan Tabel 4.1 diketahui bahwa karakteristik sampel penelitian homogen dan tidak mengakibatkan bias hasil.

Berikutnya adalah menganalisis hubungan BBLR dan risiko hiperbilirubinemia berat berdasarkan Bhutani Nomogram yang dijadikan secara dikotomi sebagai risiko rendah (*low risk zone* dan *low intermediate risk zone*) dengan risiko tinggi (*high intermediate risk zone* dan *high risk zone*) dengan hasil sebagai berikut:

Tabel 4.2. Hubungan BBLR dengan Risiko Hiperbilirubinemia Berat

BBLR	Hiperbilirubinemia Berat						<i>p</i>
	Risiko Tinggi		Risiko Rendah		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Ya	18	52,9	16	47,1	34	50,0	0,006
Tidak	7	20,6	27	79,4	34	50,0	
Total	25	100,0	43	100,0	68	100,0	

RP = 4,339 (IK95%: 1,489 – 12,649)

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa pada neonatus BBLR, risiko tinggi hiperbilirubinemia berat dialami oleh 18 neonatus (52,9%), sedangkan pada neonatus tidak BBLR risiko tersebut sebanyak 7 neonatus (20,6%). Sebaliknya, jumlah subjek dengan risiko rendah hiperbilirubinemia berat

pada neonatus BBLR lebih rendah yaitu 16 neonatus (47,1%) daripada neonatus tidak BBLR yang berjumlah 27 neonatus (79,4%). Hasil uji *chi square* diperoleh nilai p sebesar 0,006 ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa terdapat hubungan BBLR dengan risiko hiperbilirubinemia berat pada neonatus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Hal tersebut dapat diartikan bahwa secara statistik neonatus BBLR cenderung berisiko tinggi untuk mengalami hiperbilirubinemia berat dibandingkan dengan neonatus tidak BBLR. Nilai rasio prevalensi (RP) yang dihasilkan sebesar 4,339 dengan IK95%: 1489-12,649 yang tidak mencakup angka 1 menunjukkan nilai RP bermakna. Nilai RP sebesar 4,339 menunjukkan bahwa besar risiko hiperbilirubinemia berat pada neonatus BBLR adalah 4,339 kali lebih tinggi dibandingkan pada neonatus tidak BBLR.

4.2. Pembahasan

Karakteristik sampel penelitian yang meskipun tidak dieksklusi dan diduga dapat mempengaruhi hasil utama penelitian (risiko hiperbilirubinemia berat) telah terkendalikan. Hasil tersebut terlihat tidak terdapatnya perbedaan yang bermakna antara usia dan jenis kelamin neonatus, usia ibu, usia kehamilan, paritas, dan jenis persalinan menurut kategori risiko hiperbilirubinemia berdasarkan Bhutani Nomogram. Usia neonatus pada penelitian ini 2-6 hari dengan rata-rata 3,87 hari sesuai dengan usia yang diinklusi yaitu 0-7 hari. Hasil ini relevan dengan yang ditemukan pada studi di RS Dustira dan di Pakistan yang menyatakan bahwa sebagian besar neonatus yang mengalami hiperbilirubinemia rata-rata berusia 4,7 hari

(Sonjaya *et al.*, 2017) dan kurang dari 6 hari (Tikmani *et al.*, 2010), sedangkan pada penelitian lain dilaporkan bahwa kejadian hiperbilirubinemia rata-rata ditemukan pada neonatus usia 6,8 hari (Adenova, 2015). Neonatus sangat rentan mengalami hiperbilirubinemia karena meningkatnya beban bilirubin pada hepatosit, penurunan ambilan hepatik dari plasma, defek konjugasi dan penghambatan ekskresi (Sankar *et al.*, 2018).

Jumlah neonatus dengan risiko tinggi untuk terjadi hiperbilirubinemia berat lebih banyak pada kelompok BBLR (52,9%) daripada di kelompok tidak BBLR (20,6%). Hasil tersebut juga ditunjukkan pada penelitian di unit neonatal Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro yang melaporkan bahwa hiperbilirubinemia berat pada neonatus BBLR adalah sebanyak 93,5% sedangkan pada neonatus tidak BBLR sebanyak 63,5%. BBLR pada penelitian tersebut dilaporkan termasuk dalam faktor prediktif utama penyebab hiperbilirubin berat bersama multipara, asfiksia neonatal, dan infeksi (de Lima *et al.*, 2007).

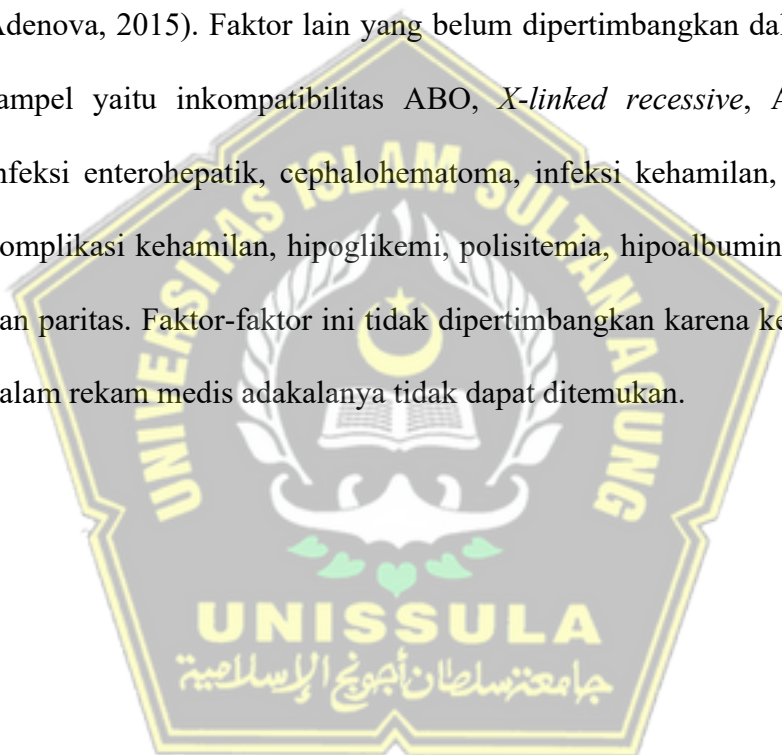
BBLR berhubungan dengan risiko hiperbilirubinemia berat pada neonatus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Hasil ini relevan dengan penelitian Pandey *et al.* (2013) dan Sankar *et al.* (2018) bahwa BBLR lebih mudah mengalami hiperbilirubinemia daripada berat normal. Pada BBLR organ hati belum cukup matur dan enzim-enzim metabolik belum bekerja dengan baik sehingga kadar bilirubin menjadi tinggi (Nurani *et al.*, 2017). Pada BBLR juga terjadi lisis sel darah merah yang berlebihan (Egziabher and Edwards, 2017), sementara kapasitas hati neonatus hanya

sekitar 1% dari hati manusia dewasa. Lisis sel darah merah dan kemampuan fungsi hati yang masih rendah menyebabkan pembersihan kadar bilirubin tidak efisien, sehingga terakumulasi dan berisiko pada hiperbilirubinemia berat. Lisis sel darah merah yang berlebihan tersebut terkait dengan folat dan vitamin B12 yang disimpan dalam hati berperan penting pada pematangan dan proliferasi sel darah merah. Defisiensi folat dan vitamin B12 menyebabkan kegagalan pematangan sel darah merah sehingga cepat menjadi lisis (Khanduri dan Sharma, 2007). Peristiwa tersebut meningkatkan degradasi heme dan produksi bilirubin yang dimetabolisme di hati. Defisiensi asam folat dan vitamin B12 terjadi akibat gangguan metabolisme homosistein yang terdampak oleh BBLR (Sukla *et al.*, 2013).

Besar risiko hiperbilirubinemia berat pada neonatus BBLR adalah 4,339 kali lebih tinggi dibandingkan pada neonatus tidak BBLR, sedangkan penelitian da Lima *et al.* (2007) melaporkan besar risiko yang lebih tinggi yaitu 8,34. Perbedaan besar risiko bisa disebabkan oleh perbedaan karakteristik demografik atau faktor yang dapat dikendalikan. Penelitian terdahulu menyertakan multiparas, layanan prenatal yang tidak memuaskan, penggunaan oksitosin, nilai apgar, usia kehamilan, jaundice, sepsis, inkompabilitas, lama rawat inap, dan layanan perawatan di luar rumah sakit.

Penelitian ini memberikan makna bahwa untuk meminimalkan risiko hiperbilirubinemia berat dapat diupayakan melalui pengelolaan berat bayi lahir yang normal. Bentuk upayanya dapat berupa diet gizi seimbang dan mengkonsumsi tablet asam folat dan vitamin B-12 sebagaimana yang

dianjurkan. Meskipun demikian, penelitian ini masih memiliki keterbatasan yaitu tidak dapat mengeksklusi faktor-faktor lain yang ikut berhubungan dengan risiko hiperbilirubinemia berat seperti riwayat hiperbilirubinemia pada saudara kandung, riwayat kehamilan ibu, jenis persalinan, kadar hemoglobin, dan asfiksia. Beberapa faktor tersebut dalam penelitian terdahulu berhubungan dengan hiperbilirubinemia (Sulistijono *et al.*, 2011; Adenova, 2015). Faktor lain yang belum dipertimbangkan dalam pemilihan sampel yaitu inkompatibilitas ABO, *X-linked recessive*, ASI eksklusif, infeksi enterohepatik, cephalohematoma, infeksi kehamilan, masa gestasi, komplikasi kehamilan, hipoglikemi, polisitemia, hipoalbuminemia, usia ibu dan paritas. Faktor-faktor ini tidak dipertimbangkan karena ketersediaannya dalam rekam medis adakalanya tidak dapat ditemukan.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah:

- 5.1.1. Ada hubungan antara Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) dengan risiko hiperbilirubinemia berat pada neonatus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada tahun 2020
- 5.1.2. Prevalensi risiko tinggi hiperbilirubinemia berat pada neonatus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada tahun 2020 adalah sebesar 36,8%
- 5.1.3. Jumlah neonatus BBLR di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada tahun 2020 dengan risiko tinggi hiperbilirubinemia berat sebanyak 52,9% sedangkan pada neonatus tidak BBLR sebanyak 20,6%
- 5.1.4. Risiko tinggi hiperbilirubinemia berat pada neonatus BBLR di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada tahun 2020 adalah 4,339 kali lebih tinggi dibandingkan pada neonatus tidak BBLR.

5.2. Saran

Saran yang dapat peneliti ajukan untuk penelitian di masa mendatang terkait dengan keterbatasan penelitian ini adalah meneliti faktor-faktor risiko lain yang berhubungan dengan risiko tinggi hiperbilirubinemia seperti riwayat genetik, riwayat kehamilan ibu, jenis persalinan, kadar hemoglobin, asfiksia, inkompatibilitas ABO, *X-linked recessive*, ASI eksklusif, infeksi enterohepatik, *cephalohematoma*, infeksi kehamilan, masa gestasi,

komplikasi kehamilan, hipoglikemi, polisitemia, hipoalbuminaria, usia ibu dan paritas.



DAFTAR PUSTAKA

- Ansong-Assoku B, Ankola PA. *Neonatal Jaundice*. [Updated 2020 Jun 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532930/>
- Adenova, R. (2015) Faktor Risiko Hiperbilirubinemia pada Neonatus di RSUP Haji Adam Malik Medan. Universitas Sumatera Utara.
- Akmal, A. F. (2019) “Rasio Prevalensi Berat Badan Lahir Rendah Terhadap Ikterus Neonatorum Dini Di Rsud Wates Kabupaten Kulon Progo Tahun 2017,” Yogyakarta.
- Aziz, K. (2007) “Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks’ gestation) – Summary,” *Paediatrics & Child Health*, 12(5), pp. 401–407. doi: 10.1093/pch/12.5.401.
- BPS (2019) “Central Java Province Health Profile 2019,” Badan Statistik Jawa Tengah, p. 109.
- Dewi, R. (2013) “Menyusui oleh ibu dengan riwayat pre-eklamsia dan eklamsia,” p. 3.
- Dinkes Semarang, K. (2019) “Dashboard Kesehatan Dinas Kesehatan Kota Semarang,” pp. 1–33.
- Egziabher, T. B. G. and Edwards, S. (2017) “Jurnal Hiperbilirubin Pada Neonatus,” *Africa’s potential for the ecological intensification of agriculture*, 53(9), pp. 1689–1699.
- Feldman, A. and Sokol, R. (2014) “Neonatal Cholestasis,” *NIH Public Access*, 23(1), pp. 1–7. doi: 10.1542/neo.14-2-e63.Neonatal.
- Firmana, D. F. (2020) “Hubungan Kalsifikasi Vaskular Dengan Ketebalan Tunika Intima Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Yang Menjalani Hemodialisis,” Skripsi.
- Gasc, A. et al. (2018) “Hubungan Berat Badan Lahir Rendah (Bblr) dengan Kejadian Stunting pada Anak Usia 1-5 Tahun di Desa Ketandan Kecamatan Dagangan Kabupaten Madiun,” *Photosynthetica*, 2(1), pp. 1–13.
- Georgakouli, K. et al. (2019) “Exercise in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: Harmful or harmless? A narrative review,” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi, 2019. doi: 10.1155/2019/8060193.

- Goldbloom, E. and Ahmet, A. (2010) "Adrenal suppression: An under-recognized complication of a common therapy," *Paediatrics and Child Health*, 15(7), pp. 411–412. doi: 10.1093/pch/15.7.411.
- Hajar, N. S. et al. (2019) "Kejadian Ikterus Neonatorum Pada Berat Bayi Lahir Rendah," 10(1), pp. 35–39.
- Imron, R. and Metti, D. (2015) "Hubungan Berat Badan Lahir Rendah dengan Kejadian Hiperbilirubinemia pada Bayi Di Ruang Perinatologi," *Jurnal Ilmiah Keperawatan Sai Betik*, 11(1), pp. 47–51.
- Karmilla, A. (2017) "Asuhan Kebidanan Pada Neonatus Dengan Ikterus Di Ruang Peritanologi RSI Sultan Agung Semarang," pp. 1–12.
- Keller, K. (2014) "American Academy of Pediatrics," *Encyclopedia of Obesity*, 112(1). doi: 10.4135/9781412963862.n14.
- Kemenkes RI (2019) "Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor Hk.01.07/Menkes/240/2019 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hiperbilirubinemia," kemenkes RI, Pusat data dan informasi, 8(5), p. 55.
- Khanduri, U. and Sharma, A. (2007) "Megaloblastic anaemia: Prevalence and causative factors," *National Medical Journal of India*, 20(4), pp. 172–175.
- Kheir, A. E. M. et al. (2016) "Case report Idiopathic neonatal hepatitis or extrahepatic biliary atresia ? The role of liver biopsy," 16(1), pp. 58–62.
- Kishimoto, T. (2010) "IL-6: From its discovery to clinical applications," *International Immunology*, 22(5), pp. 347–352. doi: 10.1093/intimm/dxq030.
- Kosim, M. S. et al. (2016) "Hubungan Hiperbilirubinemia dan Kematian Pasien yang Dirawat di NICU RSUP Dr Kariadi Semarang," *Sari Pediatri*, 9(4), p. 270. doi: 10.14238/sp9.4.2007.270-3.
- Lestari, S. (2018) "Hubungan Berat Badan Lahir Bayi dan Usia Kehamilan dengan Kejadian Ikterus Neonatorum di RSUD Sleman Tahun 2017," *Poltekkes Kemenkes Yogyakarta*.
- de Lima, G. M. et al. (2007) "Predictive risk factors for moderate to severe hyperbilirubinemia," *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 5(4), pp. 352–57.
- Lubis, B. M. et al. (2016) "Rasio Bilirubin Albumin pada Neonatus dengan Hiperbilirubinemia," *Sari Pediatri*, 14(5), p. 292. doi: 10.14238/sp14.5.2013.292-7.
- Maryuni, E. (2017) Hubungan Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) dengan

Perkembangan Anak Usia Toddler (1-3 Tahun) di Puskesmas Dlingo II Kabupaten Bantul Yogyakarta.

- Mathindas, S. et al. (2013) "Hiperbilirubinemia pada Neonatus," *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 5(1). doi: 10.35790/jbm.5.1.2013.2599.
- Muchowski, K. E. (2014) "Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia," *American Family Physician*, 89(11), pp. 873–878.
- Muscatell, K. A. et al. (2016) "Neural Mechanisms Linking Social Status and Inflammatory Responses to Social Stress," *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(6), pp. 915–922. doi: 10.1093/scan/nsw025.
- Nicholson, L. (2007) "Caput succedaneum and cephalohematoma: the cs that leave bumps on the head.," *Neonatal network : NN*, 26(5), pp. 277–281. doi: 10.1891/0730-0832.26.5.277.
- Nindita, D. R. (2020) "Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) di Kabupaten Bantul," *Poltekkes Kemenkes Yogyakarta*, pp. 11–39.
- Novitasari, A. et al. (2020) "Pencegahan dan Pengendalian BBLR Di Indonesia: Systematic Review," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(3), pp. 175–182.
- Nugraha, S. A. (2014) "Low Birth Weight Infant With Respiratory Distress Syndrome," *J Agromed Unila*, 1(2), pp. 190–194.
- Nurani, N. B., Kadi, F. A. and Rostini, T. (2017) "Incidence of Neonatal Hyperbilirubinemia based on Their Characteristics at Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung Indonesia," *Althea Medical Journal*, 4(3), pp. 431–434.
- Pandey, N. et al. (2013) "Physiological jaundice: role in oxidative stress," *Int J Cur Res Rev*, 05(October), pp. 69–80.
- Prasetyo, D. (2015) "Update Diagnostik Dan Tatalaksana Ikterik Pada Bayi," *PhD Proposal*, 1, pp. 1–18.
- Puspita, N. (2018) "The Effect of Low Birthweight on the Incidence of Neonatal Jaundice in Sidoarjo," *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 6(2), p. 174. doi: 10.20473/jbe.v6i22018.174-181.
- Rafie, R. and Ambar, N. (2017) "Pengaruh Berat Badan Lahir Rendah Terhadap Ikterus Neonatorum pada Neonatus di Ruang Perinatologi RSUD Karawang Provinsi Jawa Barat Tahun 2016," *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, 4, pp. 12–17.

- Rasul, C. H. et al. (2010) "Outcome of Neonatal Hyperbilirubinemia in a Tertiary Care Hospital in Bangladesh," *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 17(2), pp. 40–44.
- Reddy, D. K. and Pandey, S. (2020) "Management Differential Diagnosis Continuing Education."
- Rohani, S. and Wahyuni, R. (2017) "Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Ikterus pada Neonatus," *Jurnal Aisyah : Jurnal Ilmu Kesehatan*, 2(1), pp. 75–80. doi: 10.30604/jika.v2i1.35.
- Rohsiswatmo, R. (2016) "Small for Gestational Age : What We Have Worried about ?," 1.
- Sankar, V. V. V. N. S. R. et al. (2018) "Study of hyper bilirubinemia in Low Birth Weight (LBW) and Normal Birth Weight (NBW) babies," *Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research*, 5(4), pp. 222–229.
- Sanpavat, S. et al. (2005) "Nomogram for prediction of the risk of neonatal hyperbilirubinemia, using transcutaneous bilirubin," *Journal of the Medical Association of Thailand*, 88(9), pp. 1187–1193.
- Saputra, R. G. (2016) "Perbedaan Kejadian Ikterus Neonatorum Antara Bayi Prematur dan Bayi Cukup Bulan pada Bayi Dengan Berat Lahir Rendah Di RS PKU Muhammadiyah Surakarta," 4(4).
- Sgro, M. et al. (2006) "Incidence and Causes of Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Canada," *Cmaj*, 175(6), pp. 587–590. doi: 10.1503/cmaj.060328.
- Shapiro, S. et al. (2017) "The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs)," *Current Pediatric Reviews*, 13, pp. 199–209. doi: 10.2174/1573396313666170815100214.
- Sonjaya, M. F. F. et al. (2017) "Kesesuaian Hasil Pemeriksaan Kramer Dengan Pemeriksaan Kadar Bilirubin Darah Pada Neonatus Cukup Bulan Usia 0–7 Hari Yang Mengalami Hiperbilirubinemia (Di Ruang Perinatologi Rumah Sakit Dustira)," pp. 1–11.
- Stokowski, L. A. (2011) "Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice.," *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses*, 11(5 Suppl), pp. 10–21. doi: 10.1097/anc.0b013e31822ee62c.
- Sukla, K. K. et al. (2013) "Correction: Low Birthweight (LBW) and Neonatal Hyperbilirubinemia (NNH) in an Indian Cohort: Association of Homocysteine, Its Metabolic Pathway Genes and Micronutrients as Risk

- Factors,” PLoS ONE, 8(9). doi: 10.1371/annotation/9efa112d-83ed-40ef-a99e-d691a614880d.
- Sulistijono, E. et al. (2011) “Pengaruh Karakteristik Demografis, Klinis dan Laboratorium pada Neonatus dengan Hiperbilirubinemia,” *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 26(4), pp. 191–194. doi: 10.21776/ub.jkb.2011.026.04.1.
- Taheri, P. A. et al. (2014) “Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Leading to Exchange Transfusion,” *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 28(1), pp. 1–5.
- Tikmani, S. S. et al. (2010) “Incidence of neonatal hyperbilirubinemia: A population-based prospective study in Pakistan,” *Tropical Medicine and International Health*, 15(5), pp. 502–507. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02496.x.
- Watchko, J. F. and Maisels, M. J. (2003) “Jaundice in low birthweight infants: Pathobiology and outcome,” *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 88(6), pp. 455–458. doi: 10.1136/fn.88.6.f455.
- Wisnumurti, D. A. et al. (2019) “G6PD genetic variations in neonatal Hyperbilirubinemia in Indonesian Deutromalay population,” *BMC Pediatrics*. *BMC Pediatrics*, 19(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s12887-019-1882-z.
- Yaestin, N. A. (2017) “Hubungan Berat Badan Lahir Rendah Dengan Kejadian Ikterus Di Rs Pku Muhammadiyah Yogyakarta,” Naskah Publikasi.
- Zeve, D. et al. (2016) “Small at Birth, but How Small? the Definition of SGA Revisited,” *Hormone Research in Paediatrics*, 86(5), pp. 357–360. doi: 10.1159/000449275.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil analisis deskriptif data numerik (usia neonatus, total serum bilirubin, berat badan lahir, usia ibu, dan usia kehamilan) menurut hiperbilirubinemia Bhutani Nomogram

Descriptives Usia Neonatus

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Usia	68	2.0	6.0	3.868	1.1958
Valid N (listwise)	68				

Case Processing Summary

	Cases					
	Included		Excluded		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia neonatus (hari) * Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram	68	100.0%	0	0.0%	68	100.0%
TSB (mg/dL) * Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram	68	100.0%	0	0.0%	68	100.0%
Usia Ibu (tahun) * Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram	68	100.0%	0	0.0%	68	100.0%
Usia Kehamilan (minggu) * Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram	68	100.0%	0	0.0%	68	100.0%
BBL (gram) * Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram	68	100.0%	0	0.0%	68	100.0%

Report

		Usia neonatus (hari)	TSB (mg/dL)	Usia Ibu (tahun)	Usia Kehamilan (minggu)	BBL (gram)
Low Risk Zone	N	35	35	35	35	35
	Minimum	2	2	19	32	1700
	Maximum	6	12	37	40	3500
	Mean	4.06	7.29	28.03	37.14	2708.57
	Std. Deviation	1.259	2.986	4.985	1.833	549.530
	Median	4.00	7.00	27.00	38.00	2900.00
Low Intermediate Risk Zone	N	8	8	8	8	8
	Minimum	2	10	24	33	1900
	Maximum	6	14	44	40	3400
	Mean	4.13	12.63	31.38	36.50	2575.00
	Std. Deviation	1.356	1.302	6.610	2.204	599.404
	Median	4.50	13.00	29.50	36.50	2500.00
High Intermediate Risk Zone	N	21	21	21	21	21
	Minimum	2	12	17	25	1600
	Maximum	5	17	38	39	3400
	Mean	3.48	15.29	29.24	35.62	2311.90
	Std. Deviation	.873	1.146	5.932	3.201	610.718
	Median	3.00	16.00	29.00	36.00	2100.00
High Risk Zone	N	4	4	4	4	4
	Minimum	2	14	21	32	1800
	Maximum	6	20	41	38	3200
	Mean	3.75	17.50	28.25	36.00	2525.00
	Std. Deviation	1.708	2.646	9.500	2.708	639.661
	Median	3.50	18.00	25.50	37.00	2550.00
Total	N	68	68	68	68	68
	Minimum	2	2	17	25	1600
	Maximum	6	20	44	40	3500
	Mean	3.87	10.99	28.81	36.53	2559.56
	Std. Deviation	1.196	4.605	5.736	2.464	592.758
	Median	3.50	12.00	28.00	37.00	2500.00

Lampiran 2. Hasil asumsi normalitas dan homogenitas varian data numerik menurut hiperbilirubinemia Bhutani Nomogram

Case Processing Summary							
Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia neonatus (hari)	Low Risk Zone	35	100.0%	0	0.0%	35	100.0%
	Low Intermediate Risk Zone	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
	High Intermediate Risk Zone	21	100.0%	0	0.0%	21	100.0%
	High Risk Zone	4	100.0%	0	0.0%	4	100.0%
TSB (mg/dL)	Low Risk Zone	35	100.0%	0	0.0%	35	100.0%
	Low Intermediate Risk Zone	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
	High Intermediate Risk Zone	21	100.0%	0	0.0%	21	100.0%
	High Risk Zone	4	100.0%	0	0.0%	4	100.0%
Usia Ibu (tahun)	Low Risk Zone	35	100.0%	0	0.0%	35	100.0%
	Low Intermediate Risk Zone	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
	High Intermediate Risk Zone	21	100.0%	0	0.0%	21	100.0%
	High Risk Zone	4	100.0%	0	0.0%	4	100.0%
Usia Kehamilan (minggu)	Low Risk Zone	35	100.0%	0	0.0%	35	100.0%
	Low Intermediate Risk Zone	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
	High Intermediate Risk Zone	21	100.0%	0	0.0%	21	100.0%
	High Risk Zone	4	100.0%	0	0.0%	4	100.0%
BBL (gram)	Low Risk Zone	35	100.0%	0	0.0%	35	100.0%
	Low Intermediate Risk Zone	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%
	High Intermediate Risk Zone	21	100.0%	0	0.0%	21	100.0%
	High Risk Zone	4	100.0%	0	0.0%	4	100.0%
Tests of Normality							
Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Usia neonatus (hari)	Low Risk Zone	.285	35	.000	.822	35	.000
	Low Intermediate Risk Zone	.241	8	.193	.930	8	.512
	High Intermediate Risk Zone	.279	21	.000	.866	21	.008
	High Risk Zone	.192	4	.	.971	4	.850
TSB (mg/dL)	Low Risk Zone	.150	35	.044	.931	35	.030
	Low Intermediate Risk Zone	.238	8	.200 [*]	.877	8	.178
	High Intermediate Risk Zone	.259	21	.001	.802	21	.001
	High Risk Zone	.215	4	.	.946	4	.689
Usia Ibu (tahun)	Low Risk Zone	.108	35	.200 [*]	.956	35	.177
	Low Intermediate Risk Zone	.212	8	.200 [*]	.907	8	.332
	High Intermediate Risk Zone	.095	21	.200 [*]	.961	21	.528
	High Risk Zone	.277	4	.	.858	4	.253
Usia Kehamilan (minggu)	Low Risk Zone	.194	35	.002	.910	35	.007
	Low Intermediate Risk Zone	.127	8	.200 [*]	.978	8	.952
	High Intermediate Risk Zone	.185	21	.058	.831	21	.002
	High Risk Zone	.394	4	.	.773	4	.062
BBL (gram)	Low Risk Zone	.159	35	.025	.909	35	.007
	Low Intermediate Risk Zone	.234	8	.200 [*]	.886	8	.215
	High Intermediate Risk Zone	.270	21	.000	.814	21	.001
	High Risk Zone	.221	4	.	.948	4	.702

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Usia neonatus (hari)	2.278	3	64	.088
TSB (mg/dL)	10.035	3	64	.000
Usia Ibu (tahun)	1.346	3	64	.267
Usia Kehamilan (minggu)	1.165	3	64	.330
BBL (gram)	.101	3	64	.959



Lampiran 3. Hasil analisis perbedaan data numerik menurut hiperbilirubinemia Bhutani Nomogram

Ranks

	Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram	N	Mean Rank
Usia neonatus (hari)	Low Risk Zone	35	37.06
	Low Intermediate Risk Zone	8	38.56
	High Intermediate Risk Zone	21	29.17
	High Risk Zone	4	32.00
	Total	68	
TSB (mg/dL)	Low Risk Zone	35	18.40
	Low Intermediate Risk Zone	8	39.44
	High Intermediate Risk Zone	21	54.31
	High Risk Zone	4	61.50
	Total	68	
Usia Kehamilan (minggu)	Low Risk Zone	35	39.19
	Low Intermediate Risk Zone	8	32.06
	High Intermediate Risk Zone	21	28.50
	High Risk Zone	4	29.88
	Total	68	
BBL (gram)	Low Risk Zone	35	38.87
	Low Intermediate Risk Zone	8	35.25
	High Intermediate Risk Zone	21	27.26
	High Risk Zone	4	32.75
	Total	68	

Test Statistics^{a,b}

	Usia neonatus (hari)	TSB (mg/dL)	Usia Kehamilan (minggu)	BBL (gram)
Chi-Square	2.771	52.681	4.354	4.592
df	3	3	3	3
Asymp. Sig.	.428	.000	.226	.204

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram

ANOVA

Usia Ibu (tahun)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	79.109	3	26.370	.794	.502
Within Groups	2125.406	64	33.209		
Total	2204.515	67			



Lampiran 4. Hasil analisis perbedaan data kategorik (jenis kelamin neonatus, paritas dan riwayat partus) menurut hiperbilirubinemia Bhutani Nomogram

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis Kelamin Bayi *	68	100.0%	0	0.0%	68	100.0%
Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram						
Paritas * Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram	68	100.0%	0	0.0%	68	100.0%
Riwayat Partus * Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram	68	100.0%	0	0.0%	68	100.0%

Crosstab

			Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram				Total
			Low Risk Zone	Low Intermediate Risk Zone	High Intermediate Risk Zone	High Risk Zone	
Jenis Kelamin Bayi	laki-laki	Count	17	5	5	3	30
		% within Jenis Kelamin Bayi	56.7%	16.7%	16.7%	10.0%	100.0%
	perempuan	Count	18	3	16	1	38
		% within Jenis Kelamin Bayi	47.4%	7.9%	42.1%	2.6%	100.0%
Total		Count	35	8	21	4	68
		% within Jenis Kelamin Bayi	51.5%	11.8%	30.9%	5.9%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	6.438 ^a	3	.092	.095		
Likelihood Ratio	6.697	3	.082	.126		
Fisher's Exact Test	6.365			.083		
Linear-by-Linear Association	.629 ^b	1	.428	.480	.251	.069
N of Valid Cases	68					

a. 4 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.76.

b. The standardized statistic is .793.

Crosstab

			Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram				Total
			Low Risk Zone	Low Intermediate Risk Zone	High Intermediate Risk Zone	High Risk Zone	
Paritas	primipara	Count	17	1	5	2	25
		% within Paritas	68.0%	4.0%	20.0%	8.0%	100.0%
	multipara	Count	18	7	16	2	43
		% within Paritas	41.9%	16.3%	37.2%	4.7%	100.0%
Total		Count	35	8	21	4	68
		% within Paritas	51.5%	11.8%	30.9%	5.9%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	5.942 ^a	3	.114	.111		
Likelihood Ratio	6.328	3	.097	.123		
Fisher's Exact Test	5.801			.111		
Linear-by-Linear Association	1.991 ^b	1	.158	.181	.098	.037
N of Valid Cases	68					

a. 3 cells (37.5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.47.

b. The standardized statistic is 1.411.

Crosstab

			Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram				Total
			Low Risk Zone	Low Intermediate Risk Zone	High Intermediate Risk Zone	High Risk Zone	
Riwayat Partus	spontan	Count	17	3	7	1	28
		% within Riwayat Partus	60.7%	10.7%	25.0%	3.6%	100.0%
	SC	Count	18	5	14	3	40
		% within Riwayat Partus	45.0%	12.5%	35.0%	7.5%	100.0%
Total	Count	35	8	21	4	68	
	% within Riwayat Partus	51.5%	11.8%	30.9%	5.9%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1.800 ^a	3	.615	.661		
Likelihood Ratio	1.830	3	.608	.649		
Fisher's Exact Test	1.764			.661		
Linear-by-Linear Association	1.740 ^b	1	.187	.193	.115	.041
N of Valid Cases	68					

a. 4 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.65.

b. The standardized statistic is 1.319.

Lampiran 5. Hasil Analisis Hubungan BBLR dengan Risiko Hiperbilirubinemia Berat Menurut Bhutani Nomogram

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
BBLR * Risiko Hiperbilirubinemia	68	100.0%	0	0.0%	68	100.0%

BBLR * Risiko Hiperbilirubinemia Crosstabulation

			Risiko Hiperbilirubinemia		Total
			risiko rendah	risiko tinggi	
BBLR tidak	Count		27	7	34
	% within BBLR		79.4%	20.6%	100.0%
BBLR	Count		16	18	34
	% within BBLR		47.1%	52.9%	100.0%
Total	Count		43	25	68
	% within BBLR		63.2%	36.8%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	7.654 ^a	1	.006	.011	.006	.004
Continuity Correction ^b	6.326	1	.012			
Likelihood Ratio	7.855	1	.005	.011	.006	
Fisher's Exact Test				.011	.006	
Linear-by-Linear Association	7.541 ^c	1	.006	.011	.006	
N of Valid Cases	68					

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12.50.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 2.746.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for BBLR (tidak / BBLR)	4.339	1.489	12.649
For cohort Risiko Hiperbilirubinemia = risiko rendah	1.688	1.136	2.506
For cohort Risiko Hiperbilirubinemia = risiko tinggi	.389	.187	.809
N of Valid Cases	68		

Lampiran 6. Data Mentah Penelitian

No	Nama Pasien	Usia Neonatus (hari)	TSB (mg/dL)	Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram	Risiko Hiperbilirubinemia	Usia Ibu (tahun)	Jenis Kelamin Neonatus	Paritas	Usia Kehamilan (minggu)	Riwayat Partus	BBLR
1	BY. NY. S. U	2	12	HIRZ	Risiko Tinggi	29	P	Multipara	35	Spontan	BBLR
2	BY. NY. S	2	10	LIRZ	Risiko Rendah	28	L	Multipara	33	Spontan	BBLR
3	By NY Y	3	15	HIRZ	Risiko Tinggi	22	P	Multipara	33	Spontan	BBLR
4	By. Ny I	3	15	HIRZ	Risiko Tinggi	31	P	Multipara	34	SC	BBLR
5	A	3	7	LRZ	Risiko Rendah	37	L	Multipara	36	SC	BBLR
6	By Ny H	4	12	LIRZ	Risiko Rendah	29	P	Multipara	35	SC	BBLR
7	By Ny R	4	17	HIRZ	Risiko Tinggi	32	L	Multipara	32	SC	BBLR
8	By Ny An	4	16	HIRZ	Risiko Tinggi	17	P	Primipara	38	SC	BBLR
9	By Ny N	5	16	HIRZ	Risiko Tinggi	24	P	Primipara	36	SC	BBLR
10	By Ny T	6	14	LIRZ	Risiko Rendah	30	L	Multipara	35	Spontan	BBLR
11	By Ny S	2	13	HIRZ	Risiko Tinggi	19	P	Primipara	25	Spontan	BBLR
12	By Ny S J	4	16	HIRZ	Risiko Tinggi	26	P	Primipara	36	Spontan	BBLR
13	BY NY A D	4	20	HRZ	Risiko Tinggi	21	L	Primipara	32	Spontan	BBLR
14	By Ny N	4	9	LRZ	Risiko Rendah	25	P	Primipara	37	Spontan	BBLR
15	By Ny N P	3	15	HIRZ	Risiko Tinggi	35	L	Multipara	35	SC	BBLR
16	By Ny V	5	14	LIRZ	Risiko Rendah	38	L	Multipara	36	SC	BBLR
17	By Ny K	3	11	LRZ	Risiko Rendah	29	P	Multipara	35	SC	BBLR
18	By Ny I I	2	14	HRZ	Risiko Tinggi	21	L	Primipara	37	SC	BBLR
19	By Ny U	3	10	LRZ	Risiko Rendah	27	P	Multipara	33	Spontan	BBLR
20	By Ny N Q	5	16	HIRZ	Risiko Tinggi	32	P	Multipara	35	Spontan	BBLR
21	By Ny E	3	15	HIRZ	Risiko Tinggi	37	P	Multipara	37	SC	BBLR
22	By Ny U	3	14	HIRZ	Risiko Tinggi	27	P	Multipara	33	Spontan	BBLR
23	A F	3	8	LRZ	Risiko Rendah	32	P	Multipara	37	SC	BBLR

No	Nama Pasien	Usia Neonatus (hari)	TSB (mg/dL)	Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram	Risiko Hiperbilirubinemia	Usia Ibu (tahun)	Jenis Kelamin Neonatus	Paritas	Usia Kehamilan (minggu)	Riwayat Partus	BBLR
24	By Ny J	4	12	LRZ	Risiko Rendah	35	P	Multipara	36	Spontan	BBLR
25	By Ny R W	3	7	LRZ	Risiko Rendah	28	L	Multipara	35	SC	BBLR
26	D	4	16	HIRZ	Risiko Tinggi	29	L	Multipara	35	SC	BBLR
27	By Ny A L G	3	10	LRZ	Risiko Rendah	29	L	Multipara	36	SC	BBLR
28	By Ny M D	3	6	LRZ	Risiko Rendah	26	P	Multipara	36	SC	BBLR
29	By Ny E M	3	15	HIRZ	Risiko Tinggi	37	P	Multipara	37	SC	BBLR
30	S I	3	16	HIRZ	Risiko Tinggi	31	P	Multipara	36	SC	BBLR
31	F K	3	6	LRZ	Risiko Rendah	35	P	Multipara	36	SC	BBLR
32	By Ny J	3	15	HIRZ	Risiko Tinggi	32	P	Multipara	39	SC	BBLR
33	By Ny M	3	10	LRZ	Risiko Rendah	31	L	Multipara	34	SC	BBLR
34	By Ny S	5	10	LRZ	Risiko Rendah	30	P	Multipara	32	SC	BBLR
35	By Ny G	3	12	LIRZ	Risiko Rendah	26	L	Multipara	37	SC	Tidak
36	M. D	3	13	LIRZ	Risiko Rendah	44	P	Multipara	38	SC	Tidak
37	Kh	3	11	LRZ	Risiko Rendah	28	P	Primipara	38	SC	Tidak
38	By Ny M	4	12	LRZ	Risiko Rendah	28	L	Primipara	36	Spontan	Tidak
39	By Ny S P	5	4	LRZ	Risiko Rendah	24	P	Primipara	38	Spontan	Tidak
40	By Ny S Z	6	12	LRZ	Risiko Rendah	34	L	Multipara	39	SC	Tidak
41	By Ny D Y	6	6	LRZ	Risiko Rendah	25	P	Primipara	37	Spontan	Tidak
42	By Ny S	6	7	LRZ	Risiko Rendah	27	L	Multipara	39	Spontan	Tidak
43	By Ny A S S	6	9	LRZ	Risiko Rendah	24	L	Primipara	38	Spontan	Tidak
44	By Ny AFR	6	12	LRZ	Risiko Rendah	27	P	Primipara	39	Spontan	Tidak
45	By Ny S W	6	19	HRZ	Risiko Tinggi	30	L	Multipara	38	SC	Tidak
46	By Ny P A	3	3	LRZ	Risiko Rendah	21	L	Primipara	39	SC	Tidak
47	By Ny L M	3	17	HRZ	Risiko Tinggi	41	P	Multipara	37	SC	Tidak
48	K A H	5	13	LIRZ	Risiko Rendah	24	L	Primipara	40	SC	Tidak

No	Nama Pasien	Usia Neonatus (hari)	TSB (mg/dL)	Risiko berdasarkan Bhutani Nomogram	Risiko Hiperbilirubinemia	Usia Ibu (tahun)	Jenis Kelamin Neonatus	Paritas	Usia Kehamilan (minggu)	Riwayat Partus	BBLR
49	By Ny K	5	7	LRZ	Risiko Rendah	29	L	Multipara	37	Spontan	Tidak
50	By Ny E P	4	4	LRZ	Risiko Rendah	30	P	Multipara	37	Spontan	Tidak
51	F H O	3	15	HIRZ	Risiko Tinggi	38	P	Multipara	38	SC	Tidak
52	P N H	3	4	LRZ	Risiko Rendah	23	L	Primipara	38	Spontan	Tidak
53	By Ny M	5	4	LRZ	Risiko Rendah	20	P	Primipara	38	Spontan	Tidak
54	By Ny N Y W	4	16	HIRZ	Risiko Tinggi	27	P	Primipara	39	Spontan	Tidak
55	By Ny Y F A	5	4	LRZ	Risiko Rendah	37	L	Multipara	38	SC	Tidak
56	By Ny T	2	2	LRZ	Risiko Rendah	25	L	Primipara	39	SC	Tidak
57	By Ny E I	3	4	LRZ	Risiko Rendah	36	P	Multipara	38	SC	Tidak
58	By NY S H	3	9	LRZ	Risiko Rendah	37	L	Multipara	38	SC	Tidak
59	By Ny N A	5	13	LIRZ	Risiko Rendah	32	P	Multipara	38	Spontan	Tidak
60	J J A	4	16	HIRZ	Risiko Tinggi	37	P	Multipara	38	SC	Tidak
61	By Ny I K	5	9	LRZ	Risiko Rendah	21	L	Primipara	36	Spontan	Tidak
62	By Ny S	3	5	LRZ	Risiko Rendah	23	P	Primipara	39	SC	Tidak
63	By NY M	3	16	HIRZ	Risiko Tinggi	28	L	Multipara	38	SC	Tidak
64	By Ny S S	6	4	LRZ	Risiko Rendah	19	P	Primipara	39	Spontan	Tidak
65	By Ny N F	3	4	LRZ	Risiko Rendah	27	P	Primipara	40	Spontan	Tidak
66	K A P B	6	7	LRZ	Risiko Rendah	26	L	Primipara	39	Spontan	Tidak
67	A I M	4	6	LRZ	Risiko Rendah	26	L	Primipara	38	SC	Tidak
68	By Ny D A P	5	16	HIRZ	Risiko Tinggi	24	L	Multipara	39	SC	Tidak

Keterangan: TSB = total serum bilirubin, LRZ = *low risk zone*, LIRZ = *low intermediate risk zone*, HRZ = *high risk zone*, HIRZ = *high intermediate risk zone*

Lampiran 7. Surat Keterangan Selesai Penelitian

YAYASAN BADAN WAKAF SULTAN AGUNG
 **RSI SULTAN AGUNG**
 ISLAMIC TERTIARY HOSPITAL
 Rumah Sakit Islam Sultan Agung
 SEMARANG - JAWA TENGAH

MEDISIN RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG
 SEMARANG - JAWA TENGAH

SURAT KETERANGAN
SELESAI PENELITIAN
 NOMOR: ~~354~~ B/RSI-SA/VIII/2021

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Minidian Fasitasari, M. Sc, Sp. GK
 Jabatan : Direktur Pendidikan & Penunjang Medik

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa :

Nama : Reynaldi Mahendra Wibowo
 NIM : 30101700152
 Fakultas : Fakultas Kedokteran
 Universitas : Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Telah melaksanakan penelitian di Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada tanggal 13 Juli 2021 sampai dengan 30 Juli 2021 dalam rangka penyusunan skripsi dengan judul "Hubungan Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) dengan Risiko Hiperbilirubinemia Berat pada Neonatus di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang".

Demikian surat keterangan ini dibuat dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Semarang, 04 Agustus 2021 M
 25 Dzul Hijjah 1442 H

YAYASAN BADAN WAKAF SULTAN AGUNG RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG
 **RSI SULTAN AGUNG**
 ISLAMIC TERTIARY HOSPITAL
 Rumah Sakit Islam Sultan Agung
 SEMARANG - JAWA TENGAH



dr. Minidian Fasitasari, M. Sc, Sp. GK
 Direktur Pendidikan dan Penunjang Medik

www.rsisultanagung.co.id

Lampiran 8. *Ethical Clearance*

YAYASAN BADAN WAKAF SULTAN AGUNG
RSI SULTAN AGUNG
 ISLAMIC TEERWING HOSPITAL
 Rumah Sakit Islam Sultan Agung
 SEMARANG - JAWA TENGAH

Mencintai Allah, Manusia, dan Ciptaan-Nya
 Berkeadilan, Berkehidupan, Berkeadilan

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
 HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
 RSI SULTAN AGUNG
 KEPK RSI SULTAN AGUNG

KETERANGAN LAYAK ETIK
 DESCRIPTION OF ETHICAL EXEMPTION
 "ETHICAL EXEMPTION"

No.163 EC/KEPK/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
 The research protocol proposed by

Peneliti utama
 Principal In Investigator

Nama Institusi
 Name of the Institution

Dengan judul:
 Title

REYNALDI MAHENDRA WIBOWO
 Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA)

"HUBUNGAN BAYI BERAT LAHIR RENDAH (BBLR) DENGAN RISIKO
 HIPERBILIRUBINEMIA BERAT PADA NEONATUS
 DI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG "

" Relationship of Low Birth Weight (LBW) Babies with Risk of Severe Neonatal Hyperbilirubinemia
 at Sultan Agung Islamic Hospital, Semarang "

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards: 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 28 Juli 2021 sampai dengan tanggal 30 Desember 2021.

This declaration of ethics applies during the period July 28, 2021 until December 30, 2021.

July 28, 2021
 Chairperson

dr Monika Aprilia Swastika Sp.Rad

www.rsisultanagung.co.id

Lampiran 9. Dokumentasi Penelitian



Lampiran 10. Undangan Seminar Hasil

	FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG Jl. Raya Kaligawe Km. 4, Semarang 50112, Jawa Tengah	No. Dokumen	FORM-SA-K-PPSK-018
		Tgl Berlaku	01 Oktober 2013
		No. Revisi	01
		Halaman	1 dari 1

No : 114/Skripsi-UH/FK/VIII/2021
Hal : Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi
Lamp : 1 lembar

Kepada Yth. 1. dr. Azizah Retno Kustiyah Sp.A. (Ketua)
2. Dina Fatmawati S.Si., M.Sc (Anggota)
3. dr. Citra Primavita Mayangsari Sp.A. (Anggota)
4. dr. Hesty Wahyuningsih M.Si.Med. (Anggota)

Penguji Skripsi FK UNISSULA
di
Semarang

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Dengan hormat,

Bersama ini kami hadapkan mahasiswa sesuai yang tercantum di bawah ini :

Nama : REYNALDI MAHENDRA WIBOWO
NIM : 30101700152
Judul Skripsi : Hubungan Bayi Berat Lahir Rendah (BbLr) Dengan Risiko Hiperbilirubinemia Berat Pada Neonatus Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Untuk dapat diuji pada waktu yang telah disepakati oleh mahasiswa ybs dengan ketiga/keempat Penguji. Adapun untuk memperlancar pelaksanaan ujian, para penguji dimohon untuk dapat hadir tepat waktu.

Demikian, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 08 Agustus 2021

Ka. Unit Skripsi,



Dr. Rita Kartika Sari, SKM, MKes

	FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG Jl. Raya Kaligawe Km. 4, Semarang 50112, Jawa Tengah Surat Keterangan Pelaksanaan Ujian Hasil Penelitian Skripsi	No. Dokumen	FORM-SA-K-PPSK-019
		Tgl Berlaku	01 Oktober 2013
		No. Revisi	01
		Halaman	1 dari 1

No. HP Mahasiswa : 085325525110

Yang bertanda tangan di bawah ini, adalah Tim Penguji Skripsi untuk mahasiswa :

Nama	: REYNALDI MAHENDRA WIBOWO
NIM	: 30101700152
Judul Skripsi	: Hubungan Bayi Berat Lahir Rendah (Bblr) Dengan Risiko Hiperbilirubinemia Berat Pada Neonatus Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Menyatakan persetujuan untuk menguji mahasiswa tersebut, pada :

Hari / Tgl	: Rabu, 11 Agustus 2021
Pukul	: 08.00 - 10.00 WIB
Tempat	: Zoom Meeting

TIM PENGUJI

1	dr. Azizah Retno Kustiyah Sp.A.
2	Dina Fatmawati S.Si., M.Sc
3	dr. Citra Primavita Mayangsari Sp.A.
4	dr. Hesty Wahyuningsih M.Si.Med.

Catatan :

1 lembar surat keterangan ini (yang sudah ditandatangani seluruh penguji) diserahkan ke sekretariat pada saat melaporkan waktu ujian yang sudah disepakati (paling lambat 2 hari sebelum ujian). Tanpa itu, ujian bagi mahasiswa ybs tidak akan dipersiapkan.