



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/240/2019
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA
HIPERBILIRUBINEMIA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan standar prosedur operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hiperbilirubinemia;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/X/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 30 Tahun 2018 tentang Perubahan Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 945);

Memperhatikan : Surat Ketua Umum Ikatan Dokter Anak Indonesia Nomor 1169/IDAI/I/2019 tanggal 09 Januari 2019;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA HIPERBILIRUNEMIA.

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hiperbilirubinemia.

- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hiperbilirubinemia, yang selanjutnya disebut PNPK Hiperbilirubinemia merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPK Hiperbilirubinemia sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPK Hiperbilirubinemia sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPK Hiperbilirubinemia sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Hiperbilirubinemia dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Hiperbilirubinemia dengan melibatkan organisasi profesi.
- KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 26 April 2019

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI
KESEHATAN
NOMOR HK.01.07/MENKES/290/2019
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA
HIPERBILIRUBINEMIA

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Kematian neonatus masih menjadi masalah global yang penting. Setiap tahun diperkirakan 4 juta bayi meninggal dalam empat minggu pertama dengan 75% kematian terjadi dalam 7 hari pertama kehidupan. Terkait masalah ini, World Health Organization (WHO) menetapkan penurunan angka kematian anak di bawah usia lima tahun (balita), termasuk neonatus, sebagai salah satu sasaran Millenium Development Goals (MDGs) yang dilanjutkan dengan Sustainable Developmental Goals (SDGs) dengan fokus pada penyelesaian penyebab utama kematiannya. Harapan penurunan kematian balita 67% di tahun 2015 tidak tercapai. Kematian bayi di tahun 2015 masih cukup tinggi yaitu sekitar 26,2 per 1000 kelahiran hidup. Target SDGs ditahun 2030 adalah menurunnya angka kematian balita sebesar 25 per 1000 kelahiran hidup dan neonatus 12 per 1000 kelahiran hidup.

Berdasarkan data Riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2007 tentang penyebab kematian neonatal, kelainan hematologi / hiperbilirubinemia merupakan penyebab nomor 5 morbiditas neonatal dengan prevalensi sebesar 5,6% setelah gangguan nafas, prematuritas, sepsis, dan hipotermi. Data multisenter di Indonesia tentang hiperbilirubinemia belum ada. Data terbaru prevalensi hiperbilirubinemia berat (>20mg/dL) adalah 7%, dengan hiperbilirubinemia ensefalopati akut sebesar 2. Data multisenter tersebut tidak representatif mewakili data seluruh Indonesia karena hanya berasal dari delapan rumah sakit di kota besar (Jakarta,

6 rumah sakit; Kupang, satu rumah sakit, dan Manado, satu rumah sakit.

Hiperbilirubinemia berat dengan hiperbilirubinemia ensefalopati atau kernicterus merupakan morbiditas pada neonatus yang dapat dicegah. Keadaan ini sudah tidak ditemukan lagi di negara maju, karena adanya panduan hiperbilirubinemia yang berlaku secara nasional.

B. Permasalahan

Pencegahan dan penanganan hiperbilirubinemia di negara berkembang termasuk Indonesiamemiliki berbagai kendala, yaitu bervariasinya panduan tatalaksana hiperbilirubinemia di Indonesia. Ada panduan menurut Kementerian Kesehatan, WHO, dan Ikatan Dokter Anak Indonesia. Ikatan dokter anak Indonesia (IDAI) memiliki dua panduan hiperbilirubinemia, yaitu dalam buku Ajar Neonatologi, dan dalam Pedoman pelayanan medis jilid II. Bervariasinya panduan yang ada menimbulkan tidak konsistennya pelaksanaan panduan tersebut. Salah satunya adalah persepsi pribadi dalam melakukan tatalaksana hiperbilirubinemia tersebut. Sebagai upaya mengatasi berbagai kendala tersebut, disusun suatu standar pedoman nasional penanganan dan pencegahan hiperbilirubinemia sebagai salah satu kebijakan kesehatan nasional di Indonesia melalui buku Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Hiperbilirubinemia neonatorum.

C. Tujuan

1. Tujuan umum

Menyusun suatu PNPk untuk membantu menurunkan angka kejadian dan komplikasi bayi di Indonesia akibat hiperbilirubinemia

2. Tujuan khusus

- a. Membuat pernyataan secara sistematis yang berdasarkan bukti ilmiah (*scientific evidence*) untuk membantu dokter, bidan, dan perawat dalam hal pencegahan dan tata laksana hiperbilirubinemia pada neonatus.
- b. Memberikan rekomendasi berbasis bukti bagi fasilitas pelayanan kesehatan primer, sekunder, dan tersier serta penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat atau

Panduan Praktik Klinis (PPK) dengan melakukan adaptasi sesuai PNPK.

D. Sasaran

1. Semua tenaga kesehatan yang terlibat dalam perawatan neonatus, meliputi dokter, bidan, dan perawat. Panduan ini dapat diterapkan di fasilitas pelayanan kesehatan primer, sekunder, dan tersier.
2. Penentu kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

BAB II METODOLOGI

A. Penelusuran kepustakaan

Penelusuran kepustakaan dilakukan melalui beberapa top level panduan hiperbilirubinemia berdasarkan *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II)* terutama panduan nasional dari *American Academy of Pediatric (AAP)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, dan *Dutch Guideline* untuk hiperbilirubinemia. Panduan nasional ini juga dibuat berdasarkan panduan-panduan nasional Indonesia yang sudah ada sebelumnya.

B. Kajian telaah kritis pustaka

Telaah kritis oleh pakar dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak diterapkan pada setiap artikel yang diperoleh, meliputi:

1. apakah studi tersebut sahih?
2. apakah hasilnya secara klinis penting?
3. apakah dapat diterapkan dalam tata laksana pasien?

C. Peringkat bukti (*level of evidence*)

Hierarchy of evidence/Peringkat buktiditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* *grading system*<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html> yang diadaptasi untuk keperluan praktis. Berikut adalah peringkat bukti yang digunakan:

1. Meta-analisis atau telaah sistematik dari uji klinis acak terkontrol
2. Uji klinis acak terkontrol.
3. Uji klinis tanpa randomisasi.
4. Studi kohort atau kasus-kontrol.
5. Studi observasional potong lintang.
6. Serial kasus atau laporan kasus.
7. Konsensus dan pendapat ahli.

D. Derajat rekomendasi

Berdasarkan peringkat bukti , rekomendasi/simpulan dibuat sebagai berikut:

1. Rekomendasi A berdasarkan bukti level Ia atau Ib
2. Rekomendasi B berdasarkan bukti level IIa atau IIb
3. Rekomendasi C berdasarkan bukti level IIIa, IIIb, atau IV

BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Definisi hiperbilirubinemia

Istilah hiperbilirubinemia sering disalahartikan sebagai ikterus berat yang membutuhkan terapi segera. Sesungguhnya, hiperbilirubinemia dan ikterus/*jaundice* merupakan terminologi yang merujuk pada keadaan yang sama.

1. Ikterus neonatorum

Ikterus neonatorum merupakan keadaan klinis pada bayi yang ditandai oleh pewarnaan ikterus pada kulit dan sklera akibat akumulasi bilirubin tak terkonjugasi yang berlebih. Ikterus secara klinis akan mulai tampak pada bayi baru lahir bila kadar bilirubin darah 5-7 mg/dL.

2. Hiperbilirubinemia

Hiperbilirubinemia didefinisikan sebagai kadar bilirubin serum total ≥ 5 mg/dL (86 $\mu\text{mol/L}$). Hiperbilirubinemia adalah keadaan transien yang sering ditemukan baik pada bayi cukup bulan (50-70%) maupun bayi prematur (80-90%). Sebagian besar hiperbilirubinemia adalah fisiologis dan tidak membutuhkan terapi khusus, tetapi karena potensi toksik dari bilirubin maka semua neonatus harus dipantau untuk mendeteksi kemungkinan terjadinya hiperbilirubinemia berat.

3. Bilirubin ensefalopati akut

Berdasarkan AAP, definisi bilirubin ensefalopati akut digunakan untuk menjabarkan manifestasi akut dari toksisitas bilirubin yang ditemui dalam 1 minggu pertama setelah lahir. Pada fase awal dari bilirubin ensefalopati akut, bayi dengan ikterus yang berat akan memiliki reflek hisap yang jelek, gerak tangis menjadi lemah, dan hipotonia. Fase intermediet ditandai dengan gangguan kesadaran, iritabel, dan hipertonia. Bayi ini dapat mengalami demam dan *high-pitched cry*, bergantian dengan letargi dan hipotonia. Manifestasi dari hipertonia adalah *retrocollis* (leher

melengkung ke belakang) dan *opistotonus* (badan melengkung ke belakang).

Pada fase lanjut, dimana kerusakan pada sistem saraf pusat kemungkinan bersifat ireversibel, ditandai dengan *retrocollis-opistotonus* yang jelas, *high pitched cry*, tidak mampu menyusu, apnea, demam, gangguan kesadaran hingga koma, kadang-kadang mengalami kejang, dan berujung kepada kematian. Pembagian kondisi akut akibat hiperbilirubinemia diklasifikasikan dalam skor BIND-M (*Bilirubin Induced Neurological Dysfunction-Modified*) (lihat lampiran 1).

4. *Kernicterus Spectrum Disorder* (KSD)

Berdasarkan AAP, istilah kernikterus digunakan untuk menjelaskan tentang gejala sisa yang kronis dan permanen dari toksisitas bilirubin. Pada kondisi kronis ensefalopati 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. Namun begitu, kadangkala ada bayi yang mengalami peningkatan kadar bilirubin yang sangat tinggi dan kemudian tanda kernikterus hanya muncul sebagian (jika ada), mendahului tanda klinis dari bilirubin ensefalopati akut. (lihat lampiran 2)

B. Epidemiologi hiperbilirubinemia

Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar 2007, mengenai penyebab kematian neonatal didapatkan bahwa ikterus menjadi penyebab nomor 5 morbiditas neonatal setelah gangguan nafas, prematuritas, sepsis dan hipotermi dengan prevalensi 5,6%. Penelitian terbaru di 8 rumah sakit di Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi hiperbilirubinemia berat adalah 7% dengan encephalopati hiperbilirubinemia akut sebesar 2%.

C. Faktor risiko hiperbilirubinemia

Panduan dari AAP dan Belandamenyebutkan adanya risiko tambahan yang terjadi setelah bayi tersebut lahir yang menyebabkan bayi tersebut lebih mudah mengalami toksisitas bilirubin (Tabel 1)Hal tersebut membuat bayi tersebut memiliki ambang batas dimulainya fototerapi maupun transfusi tukar lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang lain (risiko tinggi vs risiko standar). Faktor risiko tersebut diantaranya.

1. Inkompabilitas ABO dan Rhesus
2. Hemolisis (G6PD defisiensi, sferositosis herediter, dan lain-lain)
3. Asfiksia (Nilai Apgar 1 menit < 5)
4. Asidosis (pH tali pusat < 7,0)
5. Bayi tampak sakit dan kecurigaan infeksi
6. Hipoalbuminemia (kadar serum albumin < 3 mg/dL)

Tabel 1. Faktor Resiko Terjadinya Hiperbilirubinemia

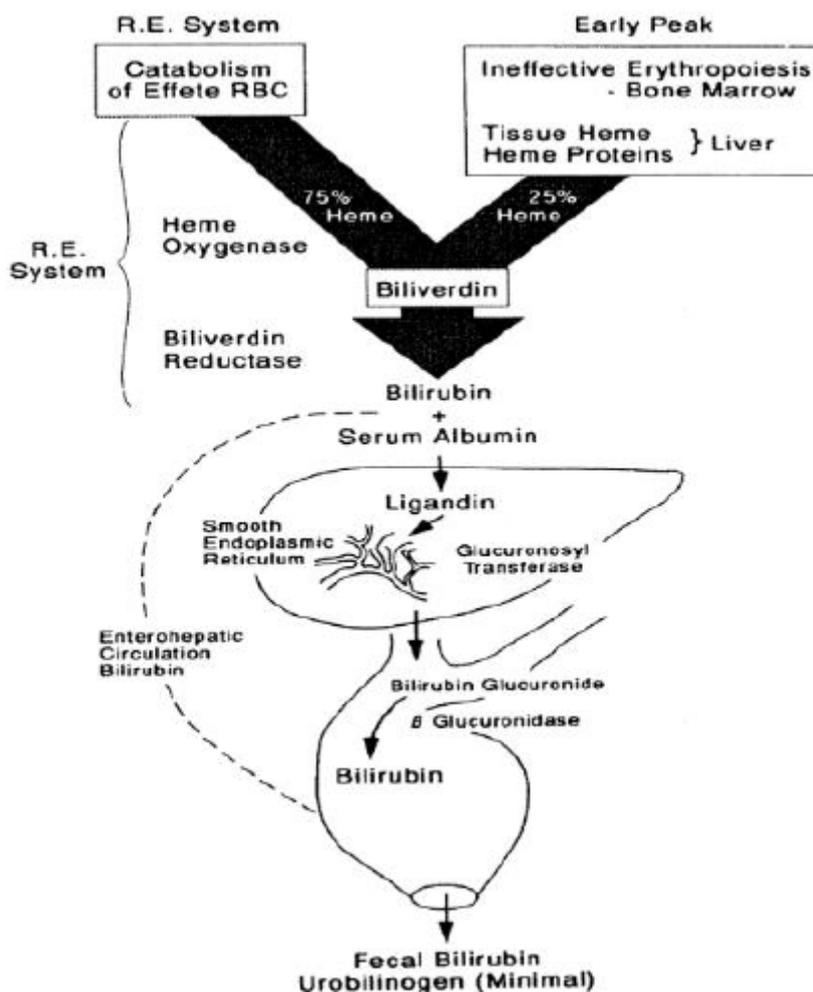
Faktor risiko mayor	<ul style="list-style-type: none">• Sebelum pulang, kadar bilirubin serum total atau bilirubin transkutaneus terletak pada zona risiko tinggi• Ikterus yang muncul dalam 24 jam pertama kehidupan• Inkompabilitas golongan darah dengan tes antiglobulin direk yang positif atau penyakit hemolitik lainnya (defisiensi G6PD)• Umur kehamilan 35-36 minggu• Riwayat anak sebelumnya yang mendapat fototerapi• Sefalhematoma atau memar yang bermakna• ASI eksklusif dengan cara perawatan yang tidak baik dan kehilangan berat badan yang berlebihan• Ras Asia Timur
Faktor risiko minor	<ul style="list-style-type: none">• Sebelum pulang, kadar bilirubin serum total atau bilirubin transkutaneus terletak pada zona risiko sedang• Usia kehamilan 37-38 minggu• Sebelum pulang, bayi tampak kuning• Riwayat anak sebelumnya kuning• Bayi makrosomia dari ibu DM• Umur ibu \geq 25 tahun• Jenis kelamin bayi laki-laki
Faktor yang mengurangi risiko	<ul style="list-style-type: none">• Kadar bilirubin serum total atau bilirubin transkutaneus terletak pada daerah risiko rendah• Umur kehamilan \geq 41 minggu• Bayi mendapat susu formula penuh• Kulit hitam• Bayi dipulangkan setelah 72 jam kelahiran

D. Patofisiologi hiperbilirubinemia

1. Pembentukan bilirubin

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. Pada reaksi tersebut juga terbentuk besi yang digunakan kembali untuk pembentukan hemoglobin dan karbon monoksida (CO) yang diekskresikan kedalam paru. Biliverdin kemudian akan direduksi menjadi bilirubin oleh enzim biliverdin reduktase.



Gambar 1. Metabolisme bilirubin

Biliverdin bersifat larut dalam air dan secara cepat akan diubah menjadi bilirubin melalui reaksi bilirubin reduktase. Berbeda dengan biliverdin, bilirubin bersifat lipofilik dan terikat dengan hidrogen serta pada pH normal bersifat tidak larut. Jika tubuh mengekskresikan, diperlukan mekanisme transport dan eliminasi bilirubin. Pada bayi baru lahir, sekitar 75% produksi bilirubin berasal dari katabolisme haemoglobin 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.

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 eritrosi bayi lebih pendek (70-90 hari) dibandingkan dengan orang dewasa (120 hari), peningkatan degradasi heme, turn over sitokrom yang meningkat, dan juga reabsorpsi bilirubin dari usus yang meningkat (sirkulasi enterohepatik).

2. Transportasi Bilirubin

Pembentukan bilirubin yang terjadi di sistem retikuloendotelial, selanjutnya dilepaskan ke sirkulasi yang akan berikatan dengan albumin. Bayi baru lahir mempunyai kapasitas ikatan plasma yang rendah terhadap bilirubin karena konsentrasi albumin yang rendah dan kapasitas ikatan molar yang kurang. Bilirubin yang terikat pada albumin serum ini merupakan zat non polar dan tidak larut dalam air dan kemudian akan ditransportasi ke sel hepar. Bilirubin yang terikat dengan albumin tidak dapat memasuki susunan saraf pusat dan bersifat non toksik. Selain itu, albumin juga mempunyai afinitas yang tinggi 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 dengan albumin. Obat-obatan yang dapat melepaskan bilirubin dari albumin dengan cara menurunkan afinitas albumin antara lain adalah digoksin, gentamisin, furosemid.

Pada bayi kurang bulan, ikatan bilirubin akan lebih lemah yang umumnya merupakan komplikasi dari hipoalbumin, hipoksia, hipoglikemia, asidosis, hipotermia, hemolisis, dan septikemia. Hal tersebut tentunya akan mengakibatkan peningkatan jumlah bilirubin bebas dan berisiko pula untuk keadaan nerotoksitas oleh bilirubin.

Bilirubin dalam serum terdapat dalam 4 bentuk yang berbeda, yaitu:

- a. Bilirubin tak terkonjugasi (binded albumin) yaitu bilirubin tak terkonjugasi dan membentuk sebagian besar bilirubin tak

terkonjugasi dalam serum.

- b. Bilirubin tak terkonjugasi (free bilirubin), yaitu bilirubin tak terkonjugasi yang tidak terikat oleh albumin. Bilirubin inilah yang sangat berbahaya dan menyebabkan neurotoksisitas. Semakin tinggi kadar free bilirubin, maka semakin beresiko mengalami neurotoksisitas bilirubin. Adanya faktor-faktor yang mempengaruhi ikatan bilirubin dan albumin seperti hipoalbuminemia, hemolisis, bayi kurang bulan, hipoksia, asidosis, sepsis, asfiksia serta penggunaan obat-obatan tertentu (ceftriaxone) dan meningkatkan kadar free-bilirubin yang berdampak pada peningkatan risiko neurotoksisitas.
- c. Bilirubin terkonjugasi yang terikat dengan albumin serum (α -bilirubin).
- d. Bilirubin terkonjugasi (terutama monoglukoronida dan diglukoronida) yaitu bilirubin yang siap diekskresikan melalui ginjal atau sistem bilier.

3. *Intake* bilirubin ke hati

Pada saat kompleks bilirubin-albumin mencapai membran plasma hepatosit, albumin terikat ke reseptor permukaan sel. Kemudian bilirubin ditransfer melalui sel membran yang berkaitan dengan ligandin (protein Y), mungkin juga dengan protein ikatan sitosolik lainnya. Keseimbangan antara jumlah bilirubin yang masuk ke sirkulasi, dari sintesis *de novo*, resirkulasi enterohepatik, perpindahan bilirubin antar jaringan, pengambilan bilirubin oleh sel hati, dan konjugasi bilirubin akan menentukan konsentrasi bilirubin tak terkonjugasi dalam serum, baik pada keadaan normal ataupun tidak normal.

Berkurangnya kapasitas pengambilan hepatic bilirubin tak terkonjugasi akan berpengaruh terhadap pembentukan ikterus fisiologis. Penelitian menunjukkan hal ini terjadi karena adanya defisiensi ligandin, tetapi hal itu tidak begitu penting dibandingkan dengan defisiensi konjugasi bilirubin dalam menghambat transfer bilirubin dari darah ke empedu selama 3-4 hari pertama kehidupan. Walaupun demikian, defisiensi ambilan ini dapat menyebabkan hiperbilirubinemia terkonjugasi ringan pada minggu kedua kehidupan saat konjugasi bilirubin hepatic mencapai kecepatan

normal yang sama dengan orang dewasa.

4. Konjugasi bilirubin

Bilirubin tak terkonjugasi dikonversikan ke bentuk bilirubin konjugasi yang larut dalam air di retikulum endoplasma dengan bantuan enzim uridin difosfat glukuronosil transferase (UDPG-T). Katalisa oleh enzim ini akan meruban formasi menjadi bilirubin monoglukoronida yang selanjutnya akan dikonjugasi menjadi bilirubin diglukoronida. Substrat yang digunakan untuk transglukoronidase kanalikuler adalah bilirubin monoglukoronida. Enzim ini akan memindahkan satu molekul asam glukoronida dari satu molekul bilirubin monoglukoronida ke yang lain dan menghasilkan pembentukan satu molekul bilirubin diglukoronida.

Bilirubin ini kemudian diekskresikan ke dalam kanalikulus empedu. Sedangkan satu molekul bilirubin tak terkonjugasi akan kembali ke retikulum endoplasmik untuk rekonjugasi berikutnya. Pada keadaan peningkatan beban bilirubin yang dihantarkan ke hati akan terjadi retensi bilirubin tak terkonjugasi seperti halnya pada keadaan hemolisis kronis yang berat dimana pigmen yang tertahan adalah bilirubin monoglukoronida.

Penelitian in vivo tentang enzim UDPG-T pada bayi baru lahir didapatkan defisiensi aktifitas enzim, tetapi setelah 24 jam kehidupan, aktifitas enzim ini meningkat melebihi bilirubin yang masuk ke hati sehingga konsentrasi bilirubin serum akan menurun. Kapasitas total konjugasi akan sama dengan orang dewasa pada hari ke-4 kehidupan. Pada periode bayi baru lahir, konjugasi monoglukoronida merupakan konjugat pigmen empedu yang lebih dominan.

5. Ekskresi bilirubin

Setelah mengalami proses konjugasi, bilirubin akan diekskresikan kedalam kandung empedu, kemudian memasuki saluran cerna dan diekskresikan melalui feses. Proses ekskresi sendiri merupakan proses yang memerlukan energi. Setelah berada dalam usus halus, bilirubin yang terkonjugasi tidak langsung dapat diresorpsi, kecuali jika dikonversikan kembali menjadi bentuk tidak terkonjugasi oleh enzim beta-glukoronidase yang terdapat dalam

usus. Resorpsi kembali bilirubin dari saluran cerna dan kembali ke hati untuk dikonjugasi kembali disebut sirkulasi enterohepatik.

Terdapat perbedaan antara bayi baru lahir dengan orang dewasa. Pada mukosa usus halus dan feses bayi baru lahir mengandung enzim β -glukoronidase yang dapat menghidrolisa monoglukoronida dan diglukoronida kembali menjadi bilirubin yang tak terkonjugasi yang selanjutnya dapat diabsorpsi kembali. Selain itu pada bayi baru lahir, lumen usus halusnya steril sehingga bilirubin konjugasi tidak dapat dirubah menjadi sterkobilin (suatu produk yang tidak dapat diabsorpsi).

Bayi baru lahir mempunyai konsentrasi bilirubin tak terkonjugasi yang relatif tinggi didalam usus yang berasal dari produksi bilirubin yang meningkat, hidrolisis bilirubin glukoronida yang berlebih dan konsentrasi bilirubin yang tinggi ditemukan didalam mekonium. Pada bayi baru lahir, kekurangan relatif flora bakteri untuk mengurangi bilirubin menjadi urobilinogen lebih lanjut akan meningkatkan pool bilirubin usus dibandingkan dengan anak yang lebih tua atau orang dewasa. Peningkatan hidrolisis bilirubin konjugasi pada bayi baru lahir diperkuat oleh aktivitas β -glukoronidase mukosa yang tinggi dan ekskresi monoglukoronida terkonjugasi. Pemberian substansi oral yang tidak larut seperti agar atau arang aktif yang dapat mengikat bilirubin akan meningkatkan kadar bilirubin dalam tinja dan mengurangi kadar bilirubin serum. Hal ini menggambarkan peran kontribusi sirkulasi enterohepatik pada keadaan hiperbilirubinemia tak terkonjugasi pada bayi baru lahir.

E. Diagnosis hiperbilirubinemia

1. Anamnesis

Dalam anamnesis, diagnosis hiperbilirubinemia dapat digunakan untuk mencari faktor risiko penyebab hiperbilirubinemia sehingga dapat diklasifikasikan apakah bayi yang lahir ini termasuk dalam kategori risiko tinggi atau risiko rendah. Anamnesis tersebut mencakup:

- a. Riwayat keluarga ikterus, anemia, splenektomi, sferositosis, defisiensi glukosa 6-fosfatdehidrogenase (G6PD)

- b. Riwayat keluarga dengan penyakit hati, menandakan kemungkinan galaktosemia, defisiensi alfa-1-antitripsin, tirosinosis, hipermetioninemia, penyakit Gilbert, sindrom Crigler-Najjar tipe 1 dan II, atau fibrosis kistik
- c. Riwayat saudara dengan ikterus atau anemia, mengarahkan pada kemungkinan inkompatibilitas golongan darah atau *breast-milk jaundice*
- d. Riwayat sakit selama kehamilan, menandakan kemungkinan infeksi virus atau toksoplasma
- e. Riwayat obat-obatan yang dikonsumsi ibu, yang berpotensi menggeser ikatan bilirubin dengan albumin (sulfonamida) atau mengakibatkan hemolisis pada bayi dengan defisiensi G6PD (sulfonamida, nitrofurantoin, antimalaria)
- f. Riwayat persalinan traumatik yang berpotensi menyebabkan perdarahan atau hemolisis. Bayi asfiksia dapat mengalami hiperbilirubinemia yang disebabkan ketidakmampuan hati memetabolisme bilirubin atau akibat perdarahan intrakranial.
- g. Pemberian nutrisi parenteral total dapat menyebabkan hiperbilirubinemia direkberkepanjangan
- h. Pemberian ASI. Harus dibedakan antara *breastfeeding jaundice* dan *breastmilk jaundice*.
 - 1) *Breastfeeding jaundice* adalah ikterus yang disebabkan oleh kekurangan asupan ASI. Biasanya timbul pada hari ke-2 atau ke-3 pada waktu produksi ASI belum banyak. Untuk neonatus cukup bulan sesuai masa kehamilan (bukan bayi berat lahir rendah), hal ini tidak perlu dikhawatirkan, karena bayi dibekali cadangan lemak coklat, glikogen, dan cairan yang dapat mempertahankan metabolisme selama 72 jam. Walaupun demikian keadaan ini dapat memicu terjadinya hiperbilirubinemia, yang disebabkan peningkatan sirkulasi enterohepatik akibat kurangnya asupan ASI. Ikterus pada bayi ini tidak selalu disebabkan oleh *breastfeeding jaundice*, karena dapat saja merupakan hiperbilirubinemia fisiologis. *Breastfeeding jaundice* seringkali terjadi pada bayi-bayi yang mendapatkan ASI eksklusif namun tidak diiringi dengan

manajemen laktasi yang baik. Bayi akan mengalami beberapa tanda sebagai akibat kekurangan cairan, seperti demam, penurunan berat badan > 10%, dan berkurangnya produksi kencing. Frekuensi buang air besar dapat juga berkurang pada kasus ini.

- 2) *Breast-milk jaundice* adalah ikterus yang disebabkan oleh air susu ibu (ASI). Insidens pada bayi cukup bulan berkisar 2-4%. Pada sebagian besar bayi, kadar bilirubin turun pada hari ke-4, tetapi pada *breast-milk jaundice*, bilirubin terus naik, bahkan dapat mencapai 20-30 mg/dL pada usia 14 hari. Bila ASI dihentikan, bilirubin akan turun secara drastis dalam 48 jam. Bila ASI diberikan kembali, maka bilirubin akan kembali naik tetapi umumnya tidak akan setinggi sebelumnya. Bayi tampak sehat dengan menunjukkan kemampuan minum yang baik, aktif, lincah, produksi ASI cukup. Yang diiringi dengan penambahan berat badan yang baik, fungsi hati normal, dan tidak terdapat bukti hemolisis. *Breast-milk jaundice* dapat berulang (70%) pada kehamilan berikutnya. Mekanisme sesungguhnya yang menyebabkan *breast-milk jaundice* belum diketahui, tetapi diduga timbul akibat terhambatnya uridine diphosphoglucuronic acid glucuronyl transferase (UDGPA) oleh hasil metabolisme progesteron, yaitu pregnane-3-alpha 2-beta-diol yang ada di dalam ASI sebagian ibu.

2. Pemeriksaan fisik

Ikterus dapat dideteksi secara klinis dengan cara mengobservasi warna kulit setelah dilakukan penekanan menggunakan jari. Pemeriksaan terbaik dilakukan menggunakan cahaya matahari. Ikterus dimulai dari kepala dan meluas secara sefalokaudal. Walaupun demikian inspeksi visual tidak dapat dijadikan indikator yang andal untuk memprediksi kadar bilirubin serum, terutama pada bayi dengan kulit yang gelap. Pemeriksaan visual hanya dapat digunakan untuk melihat bahwa bayi tersebut menderita ikterus atau menyingkirkan bahwa bayi tersebut sudah tidak menderita ikterus. Pemeriksaan visual dianjurkan untuk

dilakukan oleh semua orang tua yang memiliki bayi baru lahir dan melihat progresivitasnya. Petugas kesehatan seyogyanya tidak menggunakan visual estimation sebagai sarana dalam diagnosis hiperbilirubinemia sebelum dilakukan pemeriksaan TSB.

Pada pemeriksaan fisik, hal-hal yang dapat dicari antara lain :

- a. Tanda-tanda prematuritas
- b. Kecil masa kehamilan, kemungkinan berhubungan dengan polisitemia
- c. Tanda infeksi intrauterin, misalnya mikrosefali, kecil masa kehamilan
- d. Perdarahan ekstravaskular, misalnya memar, sefalhematom, subgaleal hematom
- e. Pucat, berhubungan dengan anemia hemolitik atau kehilangan darah ekstravaskular
- f. Ptekie, berkaitan dengan infeksi kongenital, sepsis, atau eritroblastosis
- g. Hepatosplenomegali, berkaitan dengan anemia hemolitik, infeksi kongenital, penyakit hati
- h. Omfalitis
- i. Korioretinitis, berhubungan dengan infeksi kongenital
- j. Tanda hipotiroid
- k. Perubahan warna tinja (lampiran 3)

F. Tatalaksana hiperbilirubinemia

1. Pencegahan hiperbilirubinemia

a. Pencegahan primer

Memberi masukan kepada ibu dan memeriksa bayi apakah mereka mendapat ASI yang cukup dengan beberapa pertanyaan:

- 1) Apakah bayi minum 8-12x per hari?
- 2) Apakah BAB > 3x per hari?
- 3) Apakah BAK > 6x per hari?
- 4) Apakah BB bayi tidak turun > 10% dalam 5 hari pertama kehidupan?
- 5) Apakah bayi demam?

Peringkat bukti IIIA, Derajat rekomendasi C

Tidak memberikan cairan tambahan rutin seperti dekstrose atau air pada bayi yang mendapat ASI dan tidak mengalami dehidrasi.

Peringkat bukti IIA, Derajat rekomendasi B

b. Pencegahan sekunder

Dilakukan penilaian secara berkesinambungan untuk risiko terjadinya hiperbilirubinemia berat selama periode neonatal. Tata cara melakukan penilaian ini dimulai dengan pemeriksaan secara visual untuk progresivitas hiperbilirubinemia secara sefalokaudal yang diikuti dengan pemeriksaan TcB /TSB.

1) Pemeriksaan golongan darah

Melakukan komunikasi dengan dokter obstetrik dan ginekologi atau bidan untuk melakukan pemeriksaan ABO dan Rh(D) pada setiap wanita hamil.

Peringkat bukti IIA, Derajat rekomendasi B

Bila golongan darah ibu tidak diketahui atau Rh negatif, dilakukan pemeriksaan antibody direk (tes Coombs), golongan darah dan tipe Rh(D) darah tali pusat bayi.

Peringkat bukti IIA, Derajat rekomendasi B

Bila golongan darah ibu O, Rh positif, terdapat pilihan untuk dilakukan tes golongan darah dan tes Coombs pada darah tali pusat bayi, tetapi hal itu tidak diperlukan jika dilakukan pengawasan, penilaian terhadap risiko sebelum keluar Rumah Sakit (RS) dan tidak lanjut yang memadai.

Peringkat bukti IIIA, Derajat rekomendasi C

2) Penilaian klinis

Harus memastikan bahwa semua bayi secara rutin dimonitor terhadap timbulnya progresivitas ikterus dan menetapkan protocol terhadap penilaian ikterus yang harus dinilai saat memeriksa tanda vital bayi.

Peringkat bukti IV, Derajat rekomendasi C

Protokol untuk penilaian ikterus harus diketahui oleh seluruh staf perawatan, jika sarana untuk pemeriksaan TcB dan/atau TSB tidak tersedia di layanan kesehatan,

harus dilakukan rujukan untuk pemeriksaan kadar bilirubin (contoh alat TcB di Gambar 2).

Peringkat bukti IV, Derajat rekomendasi C

3) Evaluasi laboratorium

TcB atau TSB diperiksa jika bayi tampak kuning di 24 jam pertama kehidupan. Kemudian hasil diplot di bilinorm apakah masuk dalam indikasi fototerapi atau transfusi tukar. Aplikasi bilinorm dapat diunduh di Apps store atau Playstore.

Peringkat bukti IIIa, Derajat rekomendasi C

Rekomendasi 3.1 (Kualitas bukti B): Pemeriksaan TcB dan/atau TSB harus dilakukan jika bayi tampak ikterus.

Jika terdapat alat TcB, maka pengukuran kadar bilirubin dilakukan tiap 24 jam untuk melihat progresivitas

ikterus berdasarkan usia postnatal. Tentukan pula

ambang batas fototerapi setiap harinya. Jika kadar TcB

yang terukur $\pm 2-3\text{mg/dL}$ atau 70% dari ambang batas fototerapi, maka perlu dilakukan pemeriksaan TSB.

Peringkat bukti IIa, Derajat rekomendasi C

Pemeriksaan estimasi secara visual tidak dapat

digunakan untuk menentukan derajat ikterus, terutama pada bayi dengan kulit gelap.

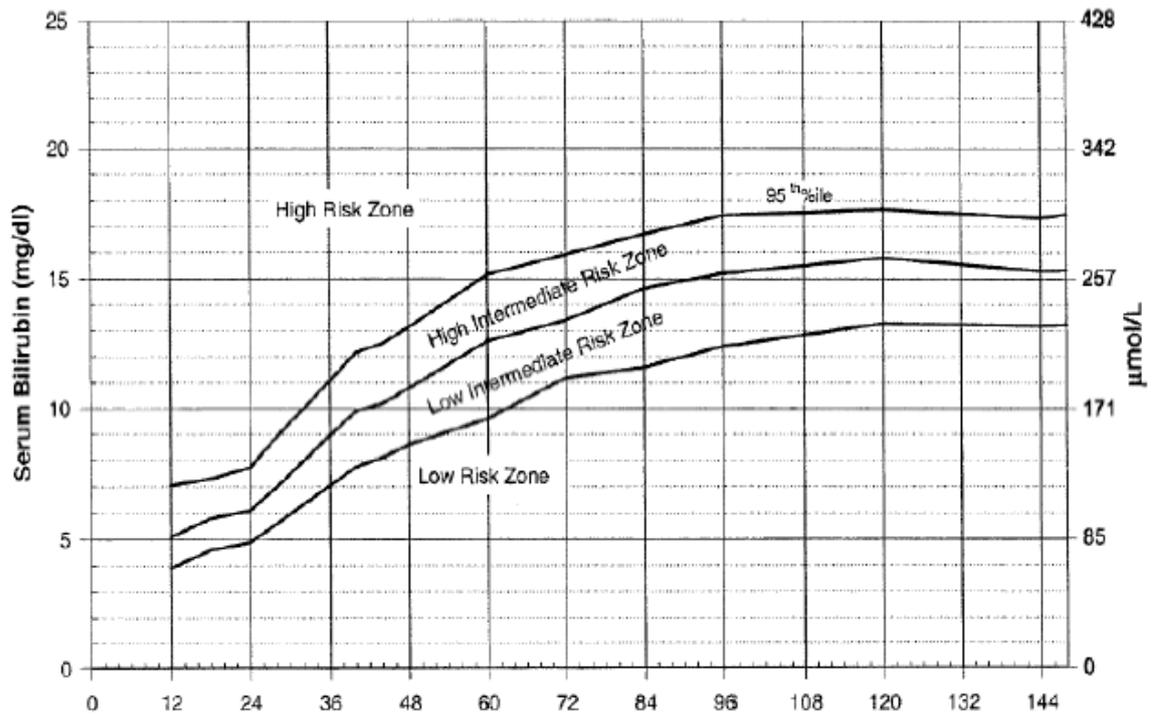
Peringkat bukti IIIa, Derajat rekomendasi C



Gambar 2. TcB meter (JM 105 Dräger)

Semua kadar bilirubin harus diinterpretasikan sesuai dengan umur bayi dalam jam (Gambar 3).

Peringkat bukti IIIa, Derajat rekomendasi C



Gambar 3. Penentuan faktor risiko untuk menjadi hiperbilirubinemia berat pada bayi dengan usia kehamilan ≥ 36 minggu dengan berat lahir ≥ 2000 gram, atau dengan usia kehamilan 35-36 minggu dengan berat lahir ≥ 2500 gram berdasarkan kadar bilirubin serum sesuai dengan usia (dalam jam)

4) Penyebab ikterus

Melakukan pemeriksaan laboratorium untuk mencari kemungkinan penyebab ikterus pada bayi yang menerima fototerapi atau TSB meningkat cepat dan tidak dapat dijelaskan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Peringkat bukti IV, Derajat rekomendasi C

Bayi yang mengalami peningkatan bilirubin direk atau konjugasi harus dilakukan analisis dan kultur urin. Pemeriksaan laboratorium tambahan untuk mengevaluasi sepsis harus dilakukan bila terdapat indikasi berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik.

Peringkat bukti IIIa, Derajat rekomendasi C

Bayi sakit dan ikterus pada atau umur lebih 3 minggu harus dilakukan pemeriksaan bilirubin total dan direk atau bilirubin konjugasi untuk mengidentifikasi adanya kolestasis. Selain itu, dapat dilakukan pemeriksaan tiroid dan galaktosemia. Penyebab dari peningkatan direk

bilirubin dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan FT4, TSH, dan screening inborn error metabolism (*paper test*).

Peringkat bukti IV, Derajat rekomendasi C

Bila kadar bilirubin direk atau bilirubin konjugasi meningkat, dilakukan evaluasi tambahan untuk mencari penyebab kolestasis.

Peringkat bukti IIIa, Derajat rekomendasi C

Pemeriksaan terhadap kadar *glucose-6-phosphatase dehydrogenase* (G6PD) direkomendasikan untuk bayi ikterus yang mendapat fototerapi dan dengan riwayat keluarga atau etnis/asal geografis yang menunjukkan kecenderungan defisiensi G6PD atau pada bayi dengan respon terhadap fototerapi yang buruk.

Peringkat bukti IIIa, Derajat rekomendasi C

Tabel 2. Evaluasi laboratorium pada bayi ikterus dengan usia gestasi ≥ 35 minggu

Indikasi	Penilaian
Ikterus pada 24 jam pertama	Lakukan pemeriksaan TcB dan atau TSB
Ikterus tampak berlebihan untuk usia bayi	Lakukan pemeriksaan TcB dan atau TSB
Bayi menerima fototerapi atau kadar TSB meningkat secara cepat (melewati persentil) dan tidak bisa dijelaskan penyebabnya dari anamnesa ataupun pemeriksaan fisik	Lakukan pemeriksaan golongan darah dan tes Coombs Lakukan pemeriksaan Complete blood count dan pemeriksaan darah tepi Jika tersedia fasilitas, lakukan pemeriksaan hitung retikulosit, dan G6PD.
Kadar TSB mencapai batas untuk dilakukannya transfusi tukar atau tidak berespon terhadap fototerapi	Jika tersedia fasilitas, Lakukan pemeriksaan hitung retikulosit, G6PD, dan albumin. Lakukan pemeriksaan urinalisis dan kultur urine. Evaluasi sepsis jika ada indikasi berdasarkan anamnesa dan pemeriksaan fisik
Ikterus tampak saat atau setelah usia 3 minggu, atau bayi sakit	Lakukan pemeriksaan kadar bilirubin total dan direk (atau terkonjugasi) Jika kadar bilirubin direk meningkat, lakukan evaluasi penyebab kolestasis Lakukan pemeriksaan skrining tiroid dan galaktosemia, dan evaluasi untuk tanda dan gejala hipotiroid

- 5) Pemeriksaan klinis sebelum pulang dari rumah sakit
Sebelum pulang dari rumah sakit, setiap bayi harus dinilai terhadap risiko berkembangnya hiperbilirubinemia berat, dan semua perawatan harus menerapkan protocol untuk menilai risiko ini. Penilaian ini sangat penting pada bayi yang pulang sebelum umur 72 jam. Sebelum pulang

dari rumah sakit, setiap bayi harus diperiksa TcB atau TSB dan diplot di kurva yang sesuai. Untuk yang belum masuk dalam kriteria fototerapi, disarankan untuk kontrol menemui petugas kesehatan maksimal 2x24 jam.

Peringkat buktiIIIA, Derajat rekomendasi C

Ada dua pilihan rekomendasi klinis yaitu:

- a) Pengukuran kadar bilirubin transkutaneus atau kadar bilirubin serum total sebelum keluar RS, secara individual atau kombinasi untuk pengukuran yang sistimatis terhadap risiko.
- b) Penilaian faktor risiko klinis.

Peringkat buktiIIIA, Derajat rekomendasi C

6) Kebijakan dan prosedur rumah sakit

Harus memberikan informasi tertulis dan lisan kepada orang tua, serta memperagakan bagaimana cara melakukan pemeriksaan ikterus dan evaluasi perkembangannya.

Cara memeriksa ikterus adalah:

- a) Memucatkan kulit bayi dengan cara menarik kulit pada bagian yang diperiksa ke arah samping kanan dan kiri dengan menggunakan kedua ibu jari pada bagian dahi, dada, perut, kaki, dan telapak kaki.
- b) Evaluasi ikterus dan perkembangannya dilakukan setiap hari pada pencahayaan yang cukup dan natural menggunakan sinar matahari.
- c) Evaluasi perkembangan ikterus adalah sefalokaudal.
- d) Jika orang tua mendapati kuning pada bagian telapak kaki dikategorikan sebagai ikterus yang berat dan harus segera menemui petugas kesehatan.

Peringkat buktiIV, Derajat rekomendasi C

7) Tindak lanjut

Semua bayi harus diperiksa oleh petugas kesehatan professional yang berkualitas beberapa hari setelah keluar RS untuk menilai keadaan bayi dan ada tidaknya kuning. Waktu dan tempat untuk melakukan penilaian

ditentukan berdasarkan lamanya perawatan, ada atau tidaknya faktor risiko untuk hiperbilirubinemia dan risiko masalah neonatal lainnya. Penilaian yang harus dilakukan pada saat tindak lanjut berikutnya adalah:

- a) Perkembangan ikterus
- b) Kecukupan ASI
- c) Ada tidaknya dehidrasi
- d) Ada tidaknya faktor risiko masalah neonatal yang lain

Peringkat bukti IIIA, Derajat rekomendasi C

8) Jadwal kunjungan ulang

Untuk bayi yang pulang dari rumah sakit, kunjungan tindak lanjut dilakukan dalam kurun waktu paling tidak 2-3 hari setelah bayi dipulangkan. Hal ini berguna untuk melihat progresivitas ikterus dan kadar puncak bilirubin serum yang sering terlihat pada usia 4-6 hari setelah kelahiran.

Peringkat bukti IIIA, Derajat rekomendasi C

Tabel 3. Jadwal kunjungan ulang

Bayi keluar RS	Waktu kunjungan ulang pasca keluar rumah sakit
Sebelum umur 24 jam	72 jam
Antara umur 24 dan 47.9 jam	72 - 96 jam
Antara umur 48 dan 72 jam	96 - 120 jam

G. Terapi

1. Fototerapi dan transfusi tukar

Rekomendasi terapi terdapat pada tabel 4, gambar 4, dan gambar 5. Jika kadar bilirubin total serum tidak menurun atau terus meningkat, maka lakukan evaluasi apakah intensitas lampu fototerapi sudah cukup ($30\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$).

Peringkat bukti IIIA, Derajat rekomendasi C

Intensitas dapat ditingkatkan dengan cara:

- a. Menggunakan fototerapi ganda.

b. Mendekatkan jarak bayi dengan lampu fototerapi

Dua hal diatas ini beresiko untuk terjadi hipertermia dan dehidrasi pada bayi. Faktor risiko ini bertambah apabila menggunakan lampu tipe fluoresensi dan halogen. Namun risiko berkurang jika menggunakan lampu LED. Praktek lama menggunakan korden memberikan perubahan intensitas yang tidak menentu. Penggunaan korden disarankan dengan menggunakan warna yang terang atau menggunakan material reflektor. Dianjurkan melakukan pemeriksaan intensitas lampu fototerapi sebelum dan sesudah modifikasi upaya peningkatan intensitas untuk melihat apakah intensitas yang ada sudah memenuhi kriteria intensif fototerapi. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan *intensity meter* (contoh *intensity meter* pada gambar 6). Jika terjadi hemolisis ketika diberikan fototerapi dan transfusi tukar, lakukan pemeriksaan retikulosit, coomb test, ABO, dan Rh(D) ibu dan bayi.



Gambar 6. Bilirubin blanket meter II (*intensity meter*) (OHMEDA Medical).

Untuk menentukan bayi memerlukan fototerapi atau transfusi tukar, maka kadar bilirubin yang diplot di normogram adalah total serum bilirubin. Penghentian fototerapi dilakukan pada kondisi dimana kadar bilirubin direk 50% atau lebih dari bilirubin total, segera rujuk ke NICU level 3.

Peringkat bukti IV, Derajat rekomendasi C

Semua fasilitas perawatan dan pelayanan bayi harus memiliki peralatan untuk fototerapi intensif yang dilengkapi dengan intensitimeter untuk mengukur secara periodik lampu fototerapi yang dimiliki minimal 1 bulan sekali.

Peringkat bukti IIIA, Derajat rekomendasi C

Jika kadar bilirubin total serum berada pada angka untuk rekomendasi dilakukan transfusi tukar atau jika kadar bilirubin total sebesar 25mg/dL atau lebih tinggi pada setiap waktu, hal ini merupakan keadaan emergensi dan bayi harus segera masuk dan mendapatkan perawatan fototerapi intensif. Bayi-bayi ini tidak harus dirujuk melalui bagian emergensi karena hal ini dapat menunda terapi (penjelasan lebih lengkap lihat di bagian transfusi tukar).

Peringkat bukti IIIA, Derajat rekomendasi C

Transfusi tukar harus dilakukan hanya oleh personel yang terlatih di ruangan NICU dengan observasi ketat dan mampu melakukan resusitasi.

Peringkat bukti IV, Derajat rekomendasi C

Pada penyakit isoimun hemolitik, pemberian intravenous immunoglobulin (0.5-1g/kgBB) direkomendasikan jika kadar bilirubin total serum meningkat walaupun telah mendapat fototerapi intensif atau kadar TSB berkisar 2-3mg/dL dari kadar transfusi tukar. Jika diperlukan dosis ini dapat diulang dalam 12 jam.

Peringkat bukti IIA, Derajat rekomendasi B

a. Kadar serum albumin dan rasio bilirubin/albumin

Disarankan untuk melakukan pemeriksaan kadar serum albumin. Kadar albumin yang kurang dari 3 mg/dL meningkatkan risiko terjadinya bilirubin ensefalopati akut sehingga ambang batas fototerapi untuk bayi tersebut harus diturunkan (kelompok risiko tinggi).

Peringkat bukti IV, Derajat rekomendasi C

Jika dipertimbangkan transfusi ganti, kadar albumin serum harus diukur dan digunakan rasio bilirubin/albumin yang berkaitan dengan kadar bilirubin total serum dan faktor-faktor lainnya yang menentukan dilakukannya transfusi tukar.

Peringkat buktiIV, Derajat rekomendasiC

b. Bilirubin ensefalopati akut

Direkomendasikan untuk segera melakukan transfusi tukar pada setiap bayi hiperbilirubinemia dengan tanda hemolisis disertai manifestasi akut bilirubin ensefalopati (hipertonia, *arching*, *retrocollis*, opistotonus, demam, menangis, menangis melengking) meskipun kadar bilirubin total serum masih di bawah batas transfusi tukar.

Peringkat buktiIV, Derajat rekomendasiC

c. Manajemen rawat jalan bayi dengan *breastfeeding jaundice*

Pada bayi yang menyusui yang memerlukan fototerapi, AAP merekomendasikan bahwa, jika memungkinkan, menyusui harus diteruskan. Hal ini dapat mengurangi kadar bilirubin dan atau meningkatkan efektifitas fototerapi. Pada bayi ASI eksklusif yang mendapat fototerapi, suplementasi dengan pemberian ASI perah atau formula adalah pilihan yang tepat terutama jika asupan bayi dirasa tidak adekuat, berat badan turun berlebihan, atau bayi tampak dehidrasi.

Peringkat bukti IIIA, Derajat rekomendasiC

Tabel 4. Contoh langkah klinis untuk manajemen bayi baru lahir yang masuk kembali ke rumah sakit untuk mendapatkan fototerapi atau transfusi tukar

<p>Terapi</p> <p>Berikan fototerapi intensif dan/atau transfusi tukar sebagaimana diindikasikan pada gambar 4 dan 5</p>
<p>Pemeriksaan laboratorium</p> <p>Kadar TSB dan bilirubin direk</p> <p>Golongan darah (ABO, Rh)</p> <p>Tes antibodi direk (Coombs')</p> <p>Serum albumin</p> <p>Pemeriksaan darah lengkap dan hapusan darah untuk mengetahui morfologi sel darah merah</p> <p>Hitung jenis retikulosit</p> <p>G6PD (jika tersedia) jika menunjukkan adanya hubungan dengan asal etnis atau asal geografis tertentu atau jika respon terhadap fototerapi buruk</p> <p>Pemeriksaan urinalisis, termasuk uji reduksi urin untuk mendeteksi kolestasis</p> <p>Jika berdasarkan anamnesis dan atau tampilan klinis menunjukkan tanda sepsis, lakukan pemeriksaan kultur darah dan urin serta pemeriksaan CSF untuk melihat protein, glukosa, jumlah sel, dan hasil kultur.</p>
<p>Fototerapi</p> <p>Pemberian minum dilakukan setiap 2-3 jam.</p> <p>Bila bilirubin total ≥ 25 mg/dL, pemeriksaan ulangan dilakukan dalam 2-3 jam</p>

Bila bilirubin total 20-25 mg/dL, pemeriksaan ulangan dilakukan dalam 3-4 jam, bila < 20 mg/dL diulang dalam 4-6 jam. Jika bilirubin total terus turun, maka perlu dilakukan pemeriksaan ulang dalam 8-12 jam.

Bila kadar bilirubin total tidak turun atau malah mendekati kadar transfusi tukar atau perbandingan bilirubin total dengan albumin (TSB/albumin) meningkat mendekati angka untuk transfusi tukar maka lakukan transfusi tukar (gambar 5).

Bila kadar bilirubin total <13-14 mg/dL, hentikan fototerapi

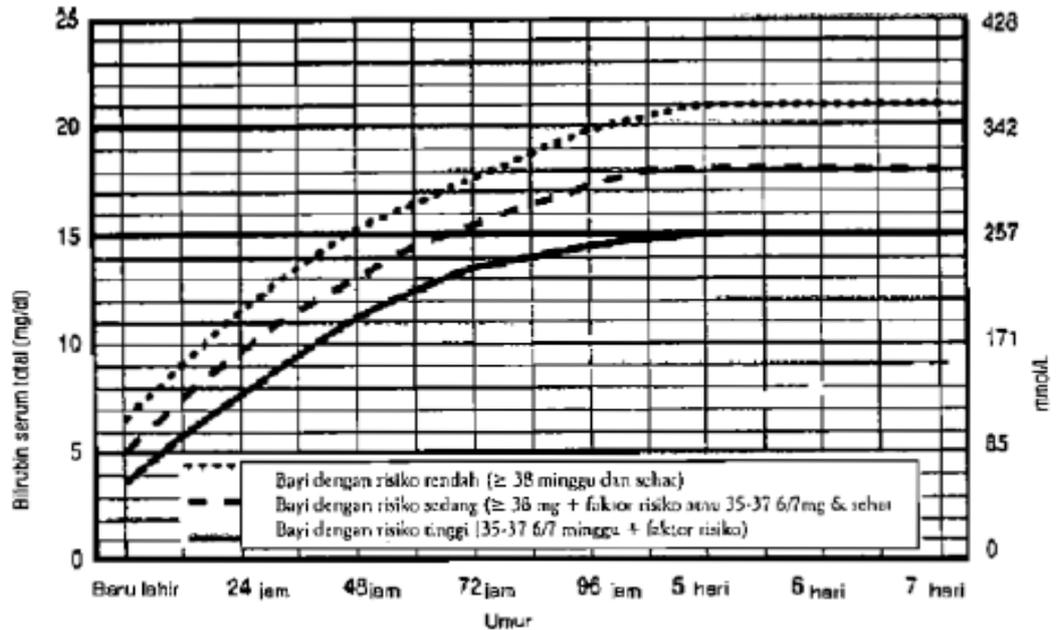
Tergantung pada penyebab hiperbilirubinemia, pemeriksaan bilirubin ulangan boleh dilakukan setelah 24 jam setelah bayi pulang untuk melihat kemungkinan terjadinya rebound

Transfusi tukar

Bila bilirubin total ≥ 25 mg/dL atau ≥ 20 mg/dL pada bayi sakit atau bayi < 38 minggu, lakukan pemeriksaan golongan darah dan cross match pada pasien yang akan direncanakan untuk mendapat transfusi tukar.

Pada bayi dengan penyakit autoimun hemolitik dan kadar bilirubin total meningkat walau telah dilakukan fototerapi intensif atau dalam 2-3 mg/dL kadar transfusi tukar (gambar 5), berikan immunoglobulin intravena 0.5-1 g/kg selama lebih dari 2 jam dan boleh diulang bila perlu 12 jam kemudian

Pada bayi yang mengalami penurunan berat badan lebih dari 12% atau secara klinis atau bukti secara biokimia menunjukkan tanda dehidrasi, dianjurkan pemberian susu formula atau ASI tambahan. Bila pemberian peroral sulit dapat diberikan intravena.



Gambar 4. Panduan untuk fototerapi pada bayi dengan usia gestasi ≥ 35 minggu.

Keterangan :

- 1) Gunakan TSB. Jangan mengurangi TSB dengan bilirubin direk.
- 2) Faktor risiko: isoimmune hemolytic disease, defisiensi G6PD, asfiksia, letargis, suhu tubuh yang tidak stabil, sepsis, asidosis, atau kadar albumin $<3\text{g/dl}$
- 3) Pada bayi dengan usia kehamilan 35-37 6/7 minggu diperbolehkan untuk melakukan fototerapi pada kadar bilirubin total sekitar medium risk line. Merupakan pilihan untuk melakukan intervensi pada kadar bilirubin total serum yang lebih rendah untuk bayi-bayi yang mendekati usia 35 minggu dan dengan kadar bilirubin total serum yang lebih tinggi untuk bayi yang berusia mendekati 37 6/7 minggu.
- 4) Diperbolehkan melakukan fototerapi dengan dosis standard ($8-10 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm) baik di rumah sakit atau di rumah pada kadar bilirubin total 2-3 mg/dL di bawah garis yang ditunjukkan, namun pada bayi-bayi yang memiliki faktor risiko fototerapi sebaiknya tidak dilakukan di rumah.

Panduan ini berdasarkan bukti yang terbatas dan kadar yang ditunjukkan adalah perkiraan. Panduan ini mengacu

pada penggunaan fototerapi intensif yang mana harus digunakan ketika kadar TSB melewati garis yang diindikasikan untuk tiap kategori. Bayi dikategorikan sebagai risiko tinggi karena adanya efek potensial negatif dari kondisi yang tercatat pada ikatan albumin bilirubin, sawar darah otak, dan kerentanan sel otak terhadap bilirubin.

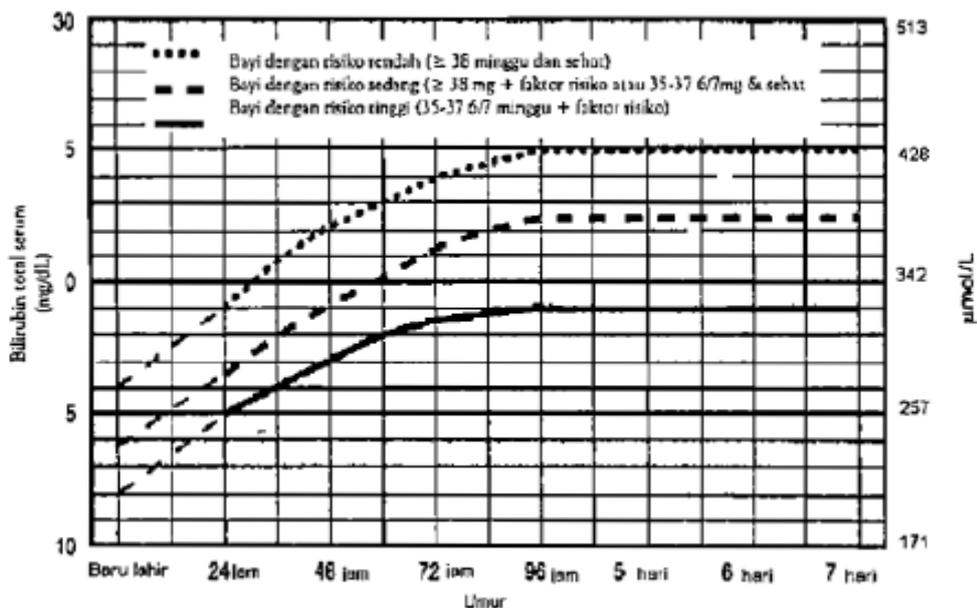
Fototerapi intensif adalah fototerapi dengan menggunakan sinar *blue-green spectrum* (panjang gelombang kira-kira 430-490 nm) dengan kekuatan minimal $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm (diukur pada kulit bayi secara langsung dibawah titik tengah dari unit fototerapi) dan dipancarkan sebanyak mungkin pada permukaan tubuh bayi. Perlu dicatat bahwa radiasi yang diukur dibawah titik tengah dari sumber cahaya lebih tinggi daripada yang diukur di perifer. Pengukuran harus dilakukan dengan radiometer spesifik sesuai dengan pabrikan sistem fototerapi.

Jika kadar TSB mendekati atau melewati batas transfusi tukar (gambar 4), maka sisi dari keranjang bayi, inkubator, atau infant warmer dapat dilapisi dengan aluminium foil atau material reflektor. Hal ini akan meningkatkan luas permukaan paparan sehingga meningkatkan efikasi fototerapi. Bila kadar TSB tidak menurun atau tetap meningkat pada bayi yang sedang mendapatkan fototerapi intensif, maka diduga kuat adanya hemolisis.

Bayi yang mendapatkan fototerapi dan mengalami peningkatan kadar bilirubin direk atau bilirubin terkonjugasi (kolestasis) bisa berkembang menjadi *bronze-baby syndrome*.

Pada panduan ini dilampirkan aplikasi yang dapat membantu klinisi untuk memutuskan bayi perlu mendapatkan fototerapi atau pertimbangan transfusi tukar (aplikasi bilinorm). Pada aplikasi bilinorm untuk kategori bayi ≥ 35 minggu menggunakan kurva AAP yang dimodifikasi untuk penyederhanaan. Penyederhanaan dilakukan pada kelompok bayi yang risiko rendah (*infants at lower risk*). Pada aplikasi bilinorm, kelompok ini ditiadakan. Kelompok bayi risiko sedang (*infants at medium risk*) pada grafik AAP dijadikan kelompok *standart risk* (>38 minggu). Sedangkan kelompok

risiko tinggi (≥ 35 minggu dan > 38 minggu dengan faktor risiko) (*infants at high risk*) tetap sebagai kelompok risiko tinggi (*high risk*).



Gambar 5. Panduan untuk transfusi tukar pada bayi dengan usia gestasi ≥ 35 minggu.

Keterangan :

- 1) Garis putus-putus pada 24 jam pertama menunjukkan keadaan tanpa patokan pasti karena terdapat pertimbangan klinis yang luas dan tergantung respon terhadap fototerapi.
- 2) Direkomendasikan transfusi tukar segera bila bayi menunjukkan gejala ensefalopati akut (*hipertoni, arching, retrocollis, opistotonus, high pitch cry, demam*) atau bila kadar bilirubin total ≥ 5 mg/dL diatas garis patokan.
- 3) Faktor risiko: penyakit hemolitik autoimun, defisiensi G6PD, asfiksia, letargis, suhu tidak stabil, sepsis, asidosis.
- 4) Periksa kadar albumin dan hitung rasio bilirubin total / albumin.
- 5) Gunakan TSB. Jangan mengurangkan dengan bilirubin direk atau bilirubin terkonjugasi
- 6) Pada bayi sehat dan usia kehamilan 35-37 6/7 minggu (risiko sedang) transfusi tukar yang hendak dilakukan bersifat individual berdasarkan usia kehamilan saat ini.

Perlu diingat bahwa kadar yang disarankan merepresentasikan konsensus dari sebagian besar komite namun berdasarkan bukti yang terbatas, dan kadar yang ditunjukkan adalah perkiraan. Lihat referensi 3 untuk risiko dan komplikasi dari transfusi tukar. Pada saat dirawat inap lahir, transfusi tukar direkomendasikan jika kadar TSB meningkat hingga tingkatan ini meskipun dilakukan fototerapi intensif. Untuk bayi yang masuk kembali, jika kadar TSB diatas tingkatan transfusi tukar, pemeriksaan ulangan TSB tiap 2-3 jam dan pertimbangkan transfusi tukar jika kadar TSB tetap diatas kadar yang diindikasikan setelah fototerapi intensif selama 6 jam.

a. Fototerapi

Tidak ada metode standart dalam memberikan fototerapi. Unit fototerapi memiliki variasi yang sangat banyak, termasuk juga jenis lampu yang digunakan. Efektivitas fototerapi dalam menurunkan kadar bilirubin bergantung pada beberapa hal yang dapat dimodifikasi diantaranya adalah: jarak sumber cahaya dengan bayi, intensitas lampu fototerapi, jenis lampu fototerapi yang digunakan, luas permukaan paparan, serta kondisi klinis pasien sendiri.

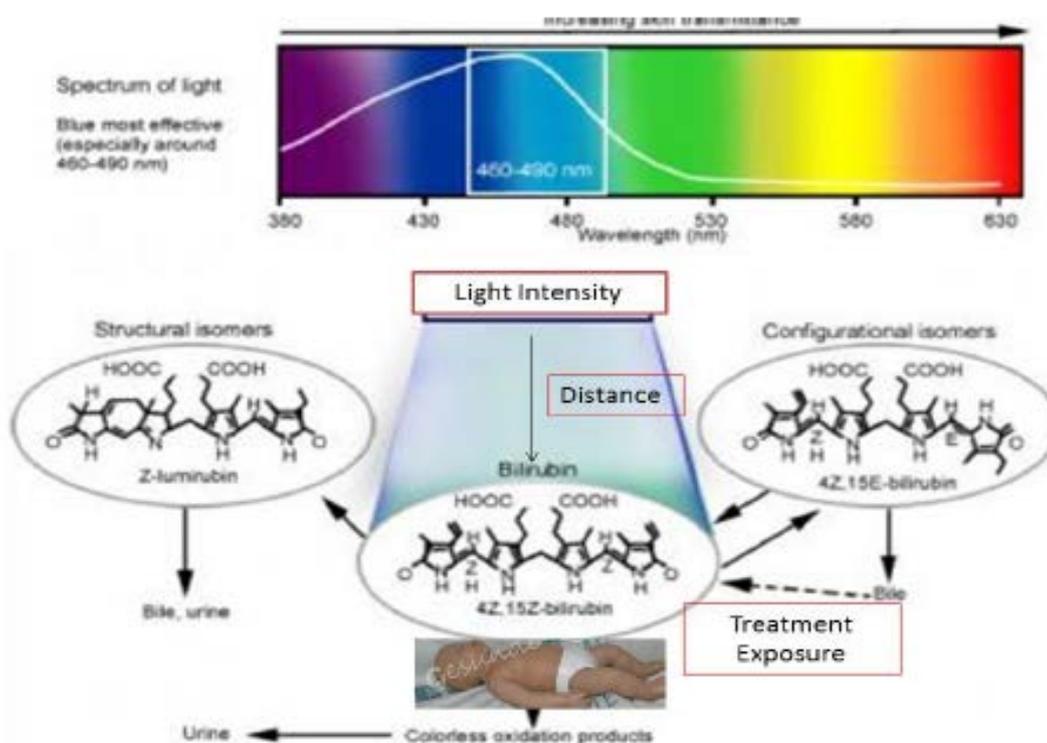
1) Konsep fototerapi

Fototerapi menurunkan kadar bilirubin dengan cara mengkonversi molekul bilirubin menjadi produk fotoisomer dan produk oksidasi yang kurang lipofilik dan tidak membutuhkan konjugasi hati untuk bisa di eksresikan. Fotoisomer sebagian besar di ekskresikan dalam empedu dan produk oksidasi sebagian besar dieksresikan dalam urin. Fototerapi akan mengekspos kulit bayi melalui cahaya dengan panjang gelombang tertentu, dimana mampu menurunkan total bilirubin dengan beberapa mekanisme berikut ini:

a) Pembentukan isomer menjadi *lumirubin*, fototerapi merubah bilirubin menjadi *lumirubin* melalui struktur isomerase yang bersifat *irreversible*.

Lumirubin bersifat lebih larut daripada bilirubin lalu di ekskresikan menuju empedu dan urin.

- b) Fotoisomer kurang toksik daripada isomer bilirubin, fototerapi merubah isomer bilirubin 4Z, 15Z menjadi isomer 4Z, 15E dimana lebih polar dan kurang toksik dibandingkan 4Z, 15Z. seperti lumirubin, isomer 4Z, 15E dieksresikan kedalam empedu tanpa dikonjugasi. Tidak seperti struktur isomerase menjadi *lumirubin*, fotoisomer bersifat reversible, tapi kliren isomer 4Z, 15E sangat pelan, dan fotoisomer menjadi *reversible*. Beberapa isomer 4Z,15E dalam empedu dikonversi kembali menjadi 4Z,15Z, hasilnya pada alur ini sedikit berefek terhadap bilirubin total.
- c) Foto-oksidasi molekul polar. Reaksi Foto-oksidasi menjadi bilirubin tidak berwarna, komponen polar diekskresikan terutama dalam urin.



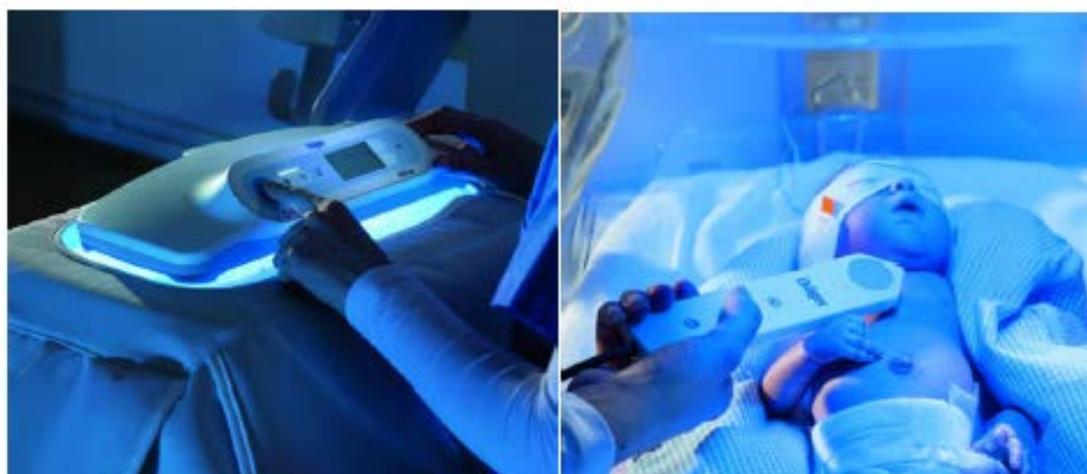
Gambar 7. Konsep fototerapi

2) Pengukuran kadar fototerapi

Tabel 5 menunjukkan cara memodifikasi dalam upaya meningkatkan intensitas fototerapi. Secara klinis praktis, istilah untuk kekuatan radiasi kita sebut dengan intensitas yang merupakan spektrum radiasi yang dapat

diukur dengan menggunakan alat yang disebut *intensity meter*. *Intensity meter* ini menggunakan panjang gelombang tertentu sesuai dengan lampu fototerapi yang digunakan. Perlu diperhatikan bahwa lebar gelombang dari spektrum emisi lampu fototerapi akan memengaruhi pengukuran intensitas.

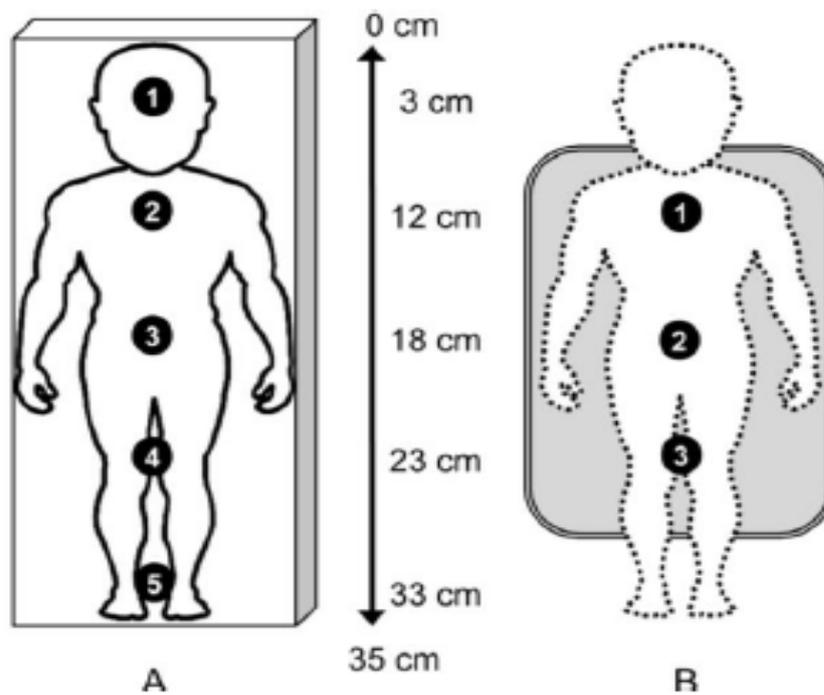
Hingga saat ini, tidak ada metode standart dalam mengukur dosis fototerapi, sehingga akan sangat sulit untuk membandingkan penelitian tentang efikasi dari fototerapi dan data pabrik untuk intensitas yang dihasilkan jika menggunakan alat yang berbeda. Pengukuran intensitas dengan alat yang berbeda dapat mengakibatkan perbedaan yang signifikan.³³ Pengukuran dibawah lampu dengan spektrum emisi yang terfokus akan memberikan perbedaan yang signifikan antara satu radiometer dengan radiometer lainnya, karena respons spektrum dari *intensity meter* dari pabrikan satu dengan lainnya berbeda. Lampu dengan spektrum luas (fluoresen dan halogen) memiliki variasi yang lebih sedikit pada bacaan *intensity meter*. Pabrikan pembuat sistem fototerapi umumnya merekomendasikan *intensity meter* yang spesifik untuk digunakan dalam mengukur kadar fototerapi ketika sistem mereka digunakan (salah satu contoh lampu fototerapi yang 1 paket dengan alat *intensity meter* dapat dilihat pada gambar 8).



Gambar 8. Paket lampu fototerapi dengan *intensity meter* yang berasal dari pabrikan yang sama (Bililux Dräger)

Penting juga untuk diketahui bahwa pengukuran radiasi akan sangat bervariasi tergantung pada tempat dimana pengukuran tersebut dilakukan. Pengukuran radiasi dibawah pusat sumber lampu dapat menunjukkan hasil dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan pengukuran dari perifer, dan gradasi penurunan di perifer juga bervariasi antara unit fototerapi yang berbeda-beda. Idealnya radiasi harus diukur pada beberapa lokasi berbeda dibawah area yang diterangi oleh unit fototerapi dan pengukuran tersebut dirata-rata. *International Electrotechnical Committee* mendefinisikan “luas permukaan area efektif” sebagai luas permukaan yang ditujukan untuk terapi yang disinari oleh lampu fototerapi. Luas permukaan yang digunakan sebagai standar adalah seluas 60x30cm.

Berikut adalah *silhouette model* yang digunakan oleh ahli bilirubin dari Belanda dengan mengukur 5 titik yang merepresentasikan bagian pusat dan perifer jika fototerapi dengan tipe *overhead* digunakan. Namun jika fototerapi dengan tipe *fiber optic* (fototerapi tipe *underneath*) digunakan, titik yang diukur berjumlah 3 (Gambar 9).

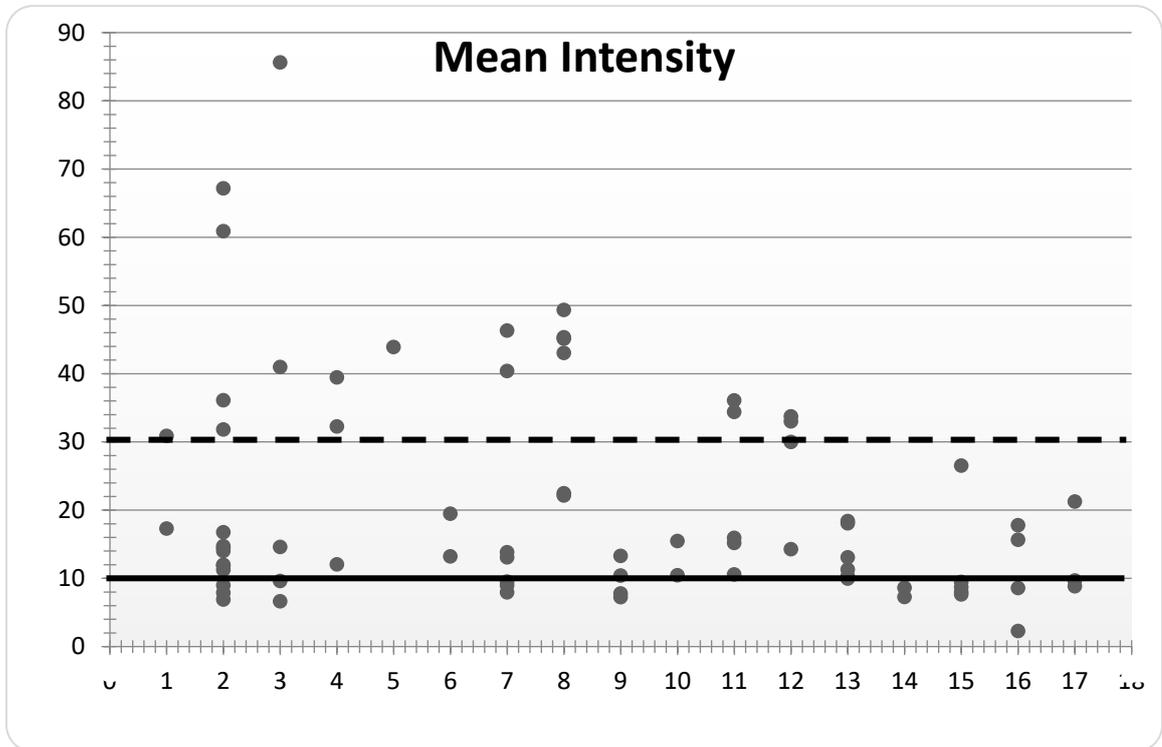


Gambar 9. *Silhouette model* untuk titik pengukuran intensitas fototerapi.

Keterangan : a) fototerapi tipe *overhead*; b) fototerapi tipe *underneath*

3) Pengukurandosis fototerapi secara rutin

Meskipun tidak perlu untuk mengukur spektrum radiasi sebelum tiap kali menggunakan fototerapi, namun penting untuk dilakukan pemeriksaan secara periodik terhadap unit fototerapi (1x/bulan) untuk memastikan bahwa radiasi yang diberikan sudah memenuhi kadar terapeutik. Penelitian pada 17 rumah sakit di Jawa menunjukkan bahwa 6 dari 17 rumah sakit memiliki intensitas lampu fototerapi dibawah nilai terapeutik ($10-12\mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm) dan 9 dari 17 rumah sakit tidak memiliki kapasitas untuk melakukan intensif fototerapi ($>30\mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm). Hal ini tentu sangat berbahaya jika rumah sakit tidak memiliki alat *intensity meter* untuk mengetahui kekuatan lampu fototerapi yang dimiliki (gambar10).



Gambar 10. Kekuatan radiasi alat fototerapi pada 17 rumah sakit di Indonesia

4) Hubungan antara intensitas fototerapi dan respons penurunan kadar bilirubin

Ada hubungan langsung antara intensitas fototerapi pada level tertentu dengan penurunan kadar bilirubin (Gambar 11). Namun ada titik jenuh dimana peningkatan intensitas tidak meningkatkan kecepatan penurunan kadar bilirubin. Hingga saat ini titik aman intensitas suatu lampu fototerapi masih belum diketahui. Masih menjadi perdebatan apakah intensitas yang lebih tinggi ($>50 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm) diperlukan dalam proses fototerapi. Penelitian pada hewan coba mendapatkan hasil bahwa penggunaan fototerapi intensitas yang tinggi ($>30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm) ditengarai menyebabkan mutasi di tingkat DNA. Bayi cukup bulan dengan hiperbilirubinemia karena penyebab non-hemolisis dipaparkan pada *special blue lamp* (Phillips TL 52/20W) dengan intensitas yang berbeda. Spektrum radiasi diukur sebagai rerata hasil dari pemeriksaan di kepala, badan, dan lutut.

Gambar 12. Jarak antara sumber cahaya dengan bayi berkorelasi terbalik

Berdasarkan gambar 12, klinisi dapat meningkatkan intensitas lampu fototerapi dengan cara mendekatkan jarak sumber cahaya dengan bayi. Beberapa lampu fototerapi konvensional (menggunakan tabung fluoresen dan halogen) harus waspada terhadap efek samping hipertermi jika ingin mendekatkan jarak sumber cahaya. Sangat disarankan meletakkan sumber cahaya sesuai dengan panduan yang diberikan oleh pabrikan. AAP merekomendasikan jarak yang standart antara sumber cahaya dengan bayi sejauh 40 cm. Penelitian Mahendra dkk mendapatkan bahwa praktek di lapangan jarak fototerapi dengan tabung fluoresen masih cukup aman pada kisaran 20 cm. Namun, jika menggunakan light-emitting diodes (LED), dapat menggunakan jarak yang lebih dekat lagi. Penelitian mendapatkan bahwa pada jarak 17 cm masih aman.

6) Fototerapi intensif

Fototerapi intensif diartikan sebagai penggunaan radiasi tingkat tinggi pada pita 430-490nm (umumnya 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm atau lebih) yang dipancarkan sebanyak mungkin pada permukaan tubuh bayi. Penjelasan mengenai bagaimana ini bisa terjadi akan dijelaskan di bawah.

7) Menggunakan fototerapi secara efektif

a) Sumber cahaya

Spektrum cahaya yang dipancarkan oleh unit fototerapi tergantung dari tipe sumber cahaya dan filter yang digunakan. Unit fototerapi yang biasanya digunakan lampu daylight, cool white, blue, atau *special blue fluorescent tube*. Unit yang lain menggunakan lampu *tungsten-halogen* pada konfigurasi yang berbeda, antara free-standing atau sebagai bagian dari alat pemanas bercahaya. Baru-

baru ini, sistem yang menggunakan galium nitride LED dengan intensitas tinggi diperkenalkan. Sistem *fiber optic* memancarkan cahaya dari lampu berintensitas tinggi ke selimut yang memiliki *fiber optic*.

Sebagian besar dari alat ini memancarkan luaran yang cukup pada daerah biru-hijau dari spektrum kasat mata untuk bisa efektif sebagai penggunaan fototerapi standar. Namun begitu, ketika kadar bilirubin mencapai rentangan dimana fototerapi intensif direkomendasikan, efisiensi yang maksimal harus ditemukan. Sumber cahaya yang paling efektif saat ini dan tersedia secara komersial untuk fototerapi adalah yang menggunakan *special blue fluorescent tube*³⁸ atau lampu LED yang didesain secara khusus (Natus Inc, San Carlos, CA). *Special blue fluorescent tube* diberi label F20T12/BB (General Electric, Westinghouse, Sylvania) atau TL52/20W (phillips, Eindhoven, The Netherlands). Penting untuk diketahui bahwa *special blue tube* memberikan radiasi yang lebih hebat dibanding tabung biru biasa (yang diberi label F20T12/B) (gambar 11). *Special blue tube* merupakan yang paling efektif karena mampu menyediakan cahaya yang sebagian besar dalam spektrum warna biru-hijau.

Pada panjang gelombang ini, cahaya dengan mudah menembus kulit dan diabsorpsi secara maksimal oleh bilirubin. Terdapat suatu kesalah-pahaman bahwa tabung fluoresen untuk fototerapi menggunakan sinar ultraviolet. Padahal, tabung fluoresen hanya memancarkan sedikit sinar ultraviolet dengan panjang gelombang yang lebih panjang dibandingkan dengan sinar ultraviolet yang menyebabkan eritema. Sebagai tambahan, hampir semua sinar ultraviolet diabsorpsi oleh dinding kaca pada tabung fluoresen.

b) Jarak dari cahaya

Seperti yang dapat dilihat di gambar 12, jarak antara sumber cahaya dengan bayi memiliki dampak yang signifikan terhadap peningkatan intensitas. Untuk mengambil keuntungan dari efek ini, tabung fluoresen harus diletakkan sedekat mungkin dengan bayi. Untuk melakukan hal ini, bayi harus diletakkan di keranjang bayi, bukan di inkubator, karena atap dari inkubator mencegah cahaya untuk dibawa mendekat ke bayi. Pada keranjang bayi, sangat mungkin untuk membawa tabung fluoresen dalam jarak 20 cm dari bayi. Bayi cukup bulan yang tidak tertutupi pakaian tidak menjadi terlalu panas dibawah lampu tersebut. Perlu diperhatikan bahwa lampu fototerapi halogen tidak bisa diposisikan lebih dekat pada bayi dibandingkan yang direkomendasikan produsen tanpa menimbulkan risiko terbakar. Ketika lampu halogen digunakan, rekomendasi dari produsen harus diikuti. Reflektor, sumber cahaya, dan filter cahaya yang transparan (jika ada) harus selalu dijaga bersih.

c) Luas permukaan

Sejumlah sistem telah dikembangkan untuk menyediakan fototerapi diatas dan dibawah bayi. Salah satu sistem yang tersedia secara komersial adalah Billisphere. Unit ini menyediakan *special blue fluorescent tube* diatas dan dibawah bayi. Alternatif lain adalah meletakkan bantalan serat optik dibawah bayi dengan lampu fototerapi diatasnya. Satu kerugian dari bantalan fiber optik adalah bahwa alat ini hanya melingkupi luas permukaan yang relatif kecil sehingga 2-3 bantalan mungkin diperlukan. Ketika kadar bilirubin sangat tinggi dan harus diturunkan secepatnya, sangat penting untuk memaparkan sebanyak mungkin permukaan tubuh bayi ke fototerapi.

Pada situasi ini, tambahan paparan luas permukaan dapat dicapai dengan melapisi sisi keranjang menggunakan aluminium foil atau baju putih.⁴²Pada sebagian besar kondisi, tidak diperlukan untuk menyingkirkan popok bayi, namun ketika kadar bilirubin mencapai rentang kadar transfusi tukar, popok bayi harus disingkirkan hingga ada bukti yang jelas tentang penurunan kadar bilirubin yang signifikan. Pada saat ini, sudah tersedia alat fototerapi yang dapat memberikan fototerapi pada bagian depan dan belakang tubuh bayi secara bersamaan tanpa perlu perubahan posisi. Lampu fototerapi dibuat sirkuler mengelilingi tubuh bayi. Namun alat fototerapi ini terbatas pada bayi besar. Untuk bayi yang kecil, berisiko terjadi hipotermia. Untuk bayi yang kecil dan masih perlu berada dalam inkubator, dapat diberikan fototerapi *overhead* yang dikombinasi dengan *underneath/fiber optic*(gambar 13).

Penelitian dengan menggunakan kain satin putih pada 42 bayi di RSCM dengan menggunakan fototerapi tunggal didapatkan penurunan kadar bilirubin pada 6 jam dan 12 jam setelah fototerapi tanpa efek samping yang bermakna untuk kejadian hipertermia dibandingkan dengan fototerapi tunggal tanpa pemakaian satin putih.⁴³Namun penelitian terbaru menunjukkan bahwa penggunaan kain penutup memiliki efek yang berbeda-beda tergantung pada warna dan lampu fototerapi yang digunakan terhadap intensitas yang dihasilkan. Penggunaan kain penutup yang berwarna gelap dapat menurunkan intensitas hingga $6 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm. Pada penggunaan kain penutup yang berwarna terang, pada kondisi dimana lampu fototerapi diberikan dengan intensitas $< 25 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm, maka peningkatan intensitas $\pm 2 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm. Berbeda halnya jika menggunakan lampu fototerapi

dengan intensitas $> 25 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm, penggunaan kain berwarna putih memberikan peningkatan intensitas yang bervariasi hingga mencapai $20 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm yang sebetulnya mungkin tidak diperlukan dan dapat membahayakan bayi.



Gambar 13 a. Jenis alat fototerapi bilisphere (sirkuler)



Gambar 13 b. Biliblanket (fototerapi *underneath/fiber optic*)

8) Penurunan kadar bilirubin

Pada tingkatan dimana kadar bilirubin menurun tergantung pada faktor yang tertulis pada tabel 5, dan respon yang berbeda dapat diduga tergantung dari keadaan klinis. Ketika kadar bilirubin sangatlah tinggi (lebih dari $30\text{mg}/\text{dL}$ [$513\mu\text{mol}/\text{L}$]), dan fototerapi intensif

dilakukan, penurunan sebanyak 10mg/dL (171 μ mol/L) dapat terjadi dalam beberapa jam, dan penurunan setidaknya 0,5-1mg/dL tiap jam dapat diharapkan terjadi pada 4-8 jam pertama. Rata-rata, bayi dengan usia gestasi lebih dari 35 minggu yang masuk kembali untuk fototerapi, fototerapi intensif dapat menghasilkan penurunan hingga 30-40% dari kadar bilirubin awal dalam 24 jam setelah inisiasi fototerapi. Penurunan yang paling signifikan terjadi pada 4-6 jam pertama. Dengan sistem fototerapi standart, penurunan 6-20% dari kadar bilirubin awal dapat diharapkan untuk terjadi pada 24 jam pertama.

9) Fototerapiintermiten dan terus menerus

Beberapa studi klinis yang membandingkan antara fototerapi intermiten dengan fototerapi terus menerus menunjukkan hasil yang bertentangan.⁴⁹⁻⁵¹Karena semua paparan cahaya meningkatkan ekskresi bilirubin (dibandingkan tanpa paparan cahaya), tidak ada penjelasan ilmiah yang masuk akal untuk menggunakan fototerapi secara intermiten. Namun pada sebagian besar kondisi, fototerapi tidak perlu terus menerus. Fototerapi dapat diinterupsi ketika diberi ASI atau kunjungan orang tua yang singkat. Penilaian individu harus dilatih. Jika kadar bilirubin bayi mencapai zona transfusi tukar (gambar 5), fototerapi harus dilakukan terus menerus hingga terjadi penurunan kadar serum bilirubin yang memuaskan atau transfusi tukar dimulai.

10) Hidrasi

Tidak ada bukti bahwa pemberian cairan yang berlebihan dapat memengaruhi konsentrasi bilirubin serum. Beberapa bayi yang dirawat karena kadar bilirubin yang tinggi juga mengalami dehidrasi ringan dan mungkin membutuhkan pemberian cairan tambahan untuk mengoreksi status dehidrasinya. Karena bayi-bayi ini hampir semuanya diberi ASI, sehingga cairan terbaik

untuk digunakan pada kondisi ini adalah *milk-based formula*, karena akan menghambat sirkulasi enterohepatik dari bilirubin dan dapat membantu menurunkan kadar bilirubin serum. Hasil foto-degradasi bilirubin akan menghasilkan bilirubin yang larut dalam air yang mudah diekskresikan melalui urin dan empedu. Oleh karena itu, hidrasi yang cukup dapat membantu meningkatkan efikasi fototerapi. Kecuali ada bukti dehidrasi, pemberian rutin cairan intravena atau suplementasi lainnya (seperti air dekstrosa) pada bayi cukup bulan dan hampir cukup bulan yang menerima fototerapi tidak diperlukan.

11) Penghentian fototerapi

Tidak ada standart untuk menghentikan pemberian fototerapi. Kadar TSB untuk menghentikan fototerapi tergantung pada usia dimana fototerapi dimulai dan penyebab hiperbilirubinemia. Untuk bayi yang dirawat kembali setelah rawat inap kelahiran mereka (biasanya pada kadar TSB 18 mg/dL [308 μ mol/L] atau lebih), fototerapi dapat dihentikan ketika kadar bilirubin serum turun dibawah 13-14 mg/dL (239 μ mol/L). Pemulangan dari rumah sakit tidak perlu ditunda untuk mengobservasi bayi yang kembali *rebound*. Jika fototerapi digunakan untuk bayi dengan penyakit hemolitik atau dimulai lebih awal dan dihentikan sebelum bayi berusia 3-4 hari, pengukuran bilirubin lanjutan dalam waktu 24 jam setelah kepulangan direkomendasikan. Untuk bayi yang masuk kembali dengan hiperbilirubinemia dan kemudian dipulangkan, kejadian *rebound* sangat jarang, namun pengukuran TSB ulangan atau tindak lanjut dalam 24 jam setelah kepulangan merupakan pilihan klinis.

12) Paparan sinar matahari

Paparan sinar matahari mampu memberikan radiasi 425-475nm, dimana telah diketahui mampu menurunkan

bilirubin total, tapi paparan sinar matahari secara langsung tidak direkomendasikan untuk mencegah hiperbilirubinemia yang berat. Di negara dengan fasilitas terbatas, pilihan untuk menggunakan perangkat fototerapi dengan gelombang pendek (transmisi sinar biru atau hijau) sebagai sumber cahaya adalah dengan penggunaan sinar matahari yang difiltrasi (*filtered sunlight*) yang secara selektif memungkinkan transmisi cahaya biru dan mengurangi paparan radiasi sinar UV. Sebuah penelitian observasional di Nigeria menunjukkan bahwa *filtered sunlight* dengan menggunakan window tinting films (dimana mampu mengalihkan sejumlah UV yang berbahaya dan infrared) sehingga metode ini aman dan efektif mengurangi bilirubin total (gambar 14). Penelitian berikutnya masih di lokasi yang sama, menunjukkan bahwa fototerapi *filtered sunlight* tidak lebih inferior dibandingkan dengan fototerapi konvensional sebagai terapi hiperbilirubinemia pada bayi aterm dan late preterm. Penelitian ini melibatkan 447 bayi dengan hiperbilirubinemia yang secara acak dikelompokkan kedalam *filtered sunlight* minimal 5 jam pada siang hari, dan fototerapi konvensional sepanjang malam. Hasilnya adalah tidak ada beda yang signifikan dalam menurunkan bilirubin total. Efek samping dari penggunaan *filtered sunlight* adalah hipertermi, hipotermia, dehidrasi, dan risiko terbakar sinar matahari.



Gambar 14. *Filtered sunlight*

13) Terapi lain untuk fototerapi

a) Ursodeoxycholic acid (UDCA)

UDCA dapat meningkatkan aliran empedu dan mengurangi kadar TSB. UDCA dipakai sebagai terapi kolestasis. Masih terbatasnya data tentang keamanan dan efikasi UDCA sebagai terapi dibandingkan fototerapi, sehingga UDCA tidak direkomendasikan dipakai rutin.

b) Fenobarbital

Penggunaan fenobarbital setelah lahir masih kontroversial dan secara umum tidak direkomendasikan. Mengingat efek samping pemberian fenobarbital yaitu sedasi pada bayi baru lahir. Diperlukan waktu beberapa hari sebelum terlihat perubahan bermakna, hal ini membuat penggunaan fototerapi nampak jauh lebih mudah. Penggunaan fenobarbital profilaksis untuk mengurangi pemakaian fototerapi atau tranfusi tukar pada bayi dengan defisiensi G6PD ternyata tidak memberikan hasil baik.

Tabel 5. Faktor yang memengaruhi dosis dan efikasi fototerapi

Faktor	Mekanisme/ relevansi klinis	Implementasi dan alasan	Aplikasi klinis
Spektrum lampu yang dipancarkan	Spektrum biru-hijau merupakan yang paling efektif. Pada panjang gelombang tersebut, sinar menembus kulit dengan baik dan diabsorpsi secara maksimal oleh bilirubin	<i>Special blue fluorescent tube</i> atau sumber cahaya lain yang memiliki luaran terbanyak dalam spektrum biru-hijau dan yang paling efektif dalam menurunkan TSB	<i>Special blue fluorescent tube</i> atau sumber lampu LED dengan luaran spektrum biru-hijau untuk PT intensif
Spektrum radiasi (radiasi pada panjang gelombang tertentu) yang dipancarkan ke permukaan tubuh bayi	↑ radiasi → ↑ laju penurunan TSB	Radiasi diukur dengan radiometer ($\mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm). Standar unit PT memancarkan 8-10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm (fig 6). PT intensif membutuhkan >30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm	Jika <i>special blue fluorescent tube</i> digunakan, bawa tabung sedekat mungkin kepada bayi untuk meningkatkan radiasi (gambar 6). Catatan: Tidak dapat dilakukan dengan lampu halogen karena bahaya terbakar. <i>Special blue tube</i> 10-15 cm di atas bayi akan menghasilkan radiasi setidaknya sebesar 35 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm
Kekuatan spektrum (rerata spektrum radiasi yang melewati permukaan tubuh)	↑ permukaan tubuh yang terpapar → ↑ laju penurunan TSB	Untuk PT intensif, paparkan permukaan tubuh bayi semaksimal mungkin pada PT	Letakkan lampu di atas dan bantalan serat optik atau <i>special blue fluorescent tube</i> di bawah bayi. Untuk paparan maksimum, lapisi sisi

			samping keranjang bayi, kasur hangat, atau inkubator dengan aluminium foil
Penyebab ikterus	PT menjadi kurang efektif ketika ikterus disebabkan oleh hemolisis atau jika kolestasis terjadi. (↑ bilirubin direk)		Ketika hemolisis terjadi, mulai PT pada kadar TSB yang rendah. Gunakan PT intensif. Kegagalan dari PT menunjukkan bahwa hemolisis merupakan penyebab ikterus. Jika ↑ bilirubin direk, awasi terjadinya bronze baby syndrome atau lepuhan
Kadar TSB pada saat permulaan PT	Semakin tinggi TSB, semakin cepat penurunan TSB dengan PT		Gunakan PT intensif untuk kadar TSB yang lebih tinggi. Antisipasi penurunan kadar TSB secara cepat ketika TSB > 20mg/dL (342 μmol/L)

Tabel 6. Komplikasi Fototerapi

Efek samping	Perubahan spesifik	Implikasi klinis
Perubahan suhu dan metabolik lainnya	Peningkatan suhu lingkungan dan tubuh	Dipengaruhi oleh kematangan asupan kalori (energi untuk merespon perubahan suhu), adekuat atau tidaknya penyesuaian terhadap suhu pada unit fototerapi, jarak dari unit ke bayi, dan inkubator (berkaitan dengan aliran udara dan kehilangan udara pada <i>radiant warmer</i>), penggunaan <i>servocontrol</i> .
	Peningkatan konsumsi oksigen	
	Peningkatan laju respirasi	
	Peningkatan aliran darah ke kulit	
Perubahan kardiovaskular	Perubahan sementara curah jantung dan penurunan curah ventrikel kiri	Terbukanya kembali duktus arteriosus, kemungkinan karena fotorelaksasi, biasanya tidak signifikan terhadap hemodinamik. Perubahan hemodinamik terlihat pada 12 jam pertama fototerapi, setelah itu kembali ke awal atau meningkat
Status cairan	Peningkatan aliran darah perifer	Meningkatkan kehilangan cairan Dapat mengubah keperluan pemakaian medikasi intramuskular

	Peningkatan <i>insensible water loss</i>	<p>Disebabkan oleh kehilangan cairan melalui evaporasi, metabolik, dan respirasi</p> <p>Dipengaruhi oleh lingkungan (aliran udara, kelembaban, suhu), karakteristik unit fototerapi, perubahan suhu, perubahan suhu kulit dan suhu inti bayi, denyut jantung, laju respirasi, laju metabolik, asupan kalori, bentuk tempat tidur (meningkat dengan penggunaan <i>radiant warmer</i> dan inkubator)</p>
Fungsi saluran cerna	Peningkatan jumlah dan frekuensi buang air besar	Berkaitan dengan peningkatan aliran empedu yang dapat menstimulasi aktivitas saluran cerna
	Feses cair, berwarna hijau kecoklatan	Meningkatkan kehilangan cairan melalui feses
	Penurunan waktu transit usus	Meningkatkan kehilangan cairan melalui feses dan risiko dehidrasi
	Penurunan absorpsi, retensi nitrogen, air, dan elektrolit	Perubahan mendadak pada cairan dan elektrolit

	Perubahan aktivitas laktosa, riboflavin	Intoleransi sementara laktosa dengan penurunan laktase pada silia epitel dan peningkatan frekuensi BAB dan konsistensi air pada feses
Perubahan aktivitas	Letargis, gelisah	Dapat memengaruhi hubungan orang tua-bayi
Perubahan berat badan	Penurunan nafsu makan	Menyebabkan perubahan asupan cairan dan kalori
	Penurunan pada awalnya namun terkejar dalam waktu 2-4 minggu	Disebabkan oleh pemberian asupan makanan yang buruk dan peningkatan kehilangan melalui saluran cerna
Efek okuler	Tidak ada penelitian pada manusia, namun perlu perhatian antara efek cahaya dibandingkan dengan efek penutup mata	Menurunnya input sensoris dan stimulasi sensoris. Penutup mata meningkatkan risiko infeksi, aberasi kornea, peningkatan tekanan intrakranial (jika terlalu kencang)
Perubahan kulit	<i>Tanning</i>	Disebabkan oleh induksi sintesis melanin atau <i>disperse</i> oleh sinar ultraviolet
	<i>Rashes</i>	Disebabkan oleh cedera pada sel mast kulit dengan pelepasan

		histamin, eritema dari sinar ultraviolet
	<i>Burns</i>	Disebabkan oleh pemaparan yang berlebihan dari emisi gelombang pendek sinar fluorescent
	<i>Bronze baby syndrome</i>	Disebabkan oleh interaksi fototerapi dan ikterus kolestasis, menghasilkan pigmen cokelat (<i>bilifuscin</i>) yang mewarnai kulit, dapat pulih dalam hitungan bulan
Perubahan endokrin	Perubahan kadar gonadotropin serum (peningkatan LH dan FSH)	Belum diketahui secara pasti
Perubahan hematologi	Peningkatan turnover trombosit	Merupakan masalah bagi bayi dengan trombosit yang rendah dan yang dalam keadaan sepsis
	Cedera pada sel darah merah dalam sirkulasi dengan penurunan kalium dan peningkatan aktivitas ATP	Menyebabkan hemolisis, meningkatkan kebutuhan energi
Perhatian terhadap perilaku psikologis	Isolasi	Efek diatasi oleh perawatan yang baik
	Perubahan status organisasi dan manajemen perilaku	Dapat diatasi dengan interaksi orang tua-bayi. Dapat

		memengaruhi ritme kardiak
--	--	------------------------------

b. ransfusi tukar

Frekuensi tindakan transfusi tukar menurun pada tahun 1990an, sehingga menyebabkan penurunan pengalaman yang signifikan diantara para personel yang melakukan prosedur tersebut. Namun begitu, muncul kembalinya kernikterus sebagai masalah kesehatan masyarakat membuat transfusi tukar sebagai modalitas terapi yang berpotensi mencegah komplikasi pada perkembangan saraf.

1) Definisi

Transfusi tukar adalah tindakan menukar darah bayi dengan darah donor dengan cara mengeluarkan dan mengganti sejumlah darah secara berulang kali dalam periode waktu yang singkat.

2) Indikasi

a) Adanya peningkatan kadar bilirubin tak terkonjugasi yang signifikan pada bayi baru lahir karena sebab apapun, ketika fototerapi intensif gagal, atau ada risiko terjadinya kernikterus. Transfusi tukar sesegera mungkin direkomendasikan jika terdapat tanda awal gejala bilirubin ensefalopati akut. Gambar 5 menunjukkan batas kadar TSB pada bayi dengan usia gestasi ≥ 35 minggu yang direkomendasikan untuk dilakukan transfusi tukar.

b) Penyakit hemolisis alloimun pada bayi baru lahir (HDN) untuk koreksi anemia berat dan hiperbilirubinemia

c) Anemia berat dengan gagal jantung kongestif atau hipervolemia

d) Polisitemia

Walaupun transfusi tukar secara parsial dengan kristaloid atau koloid mengurangi PCV dan hiperviskositas pada bayi dengan polisitemia, namun ternyata tidak ada bukti mengenai keuntungan jangka panjang dari prosedur tersebut

- e) *Disseminated Intravascular Coagulation*(DIC)
 - f) Leukemia kongenital
 - g) Toksin metabolik
 - (1) Hiperammonemia
 - (2) Asidemia organik
 - (3) Keracunan timbal
 - h) Overdosis atau intoksikasi obat-obatan
 - i) Eliminasi antibodi atau protein abnormal
 - j) Sepsis neonatorum atau malaria
- 3) Kontraindikasi
- a) Ketika alternatif seperti transfusi sederhana atau fototerapi sama efektifnya dengan transfusi tukar namun dengan risiko yang lebih rendah
 - b) Ketika pasien tidak stabil dan risiko dari prosedur transfusi tukar melebihi keuntungan
 - a. Pada pasien dengan anemia berat, dengan gagal jantung atau hipervolemia, transfusi tukar secara parsial lebih berguna untuk menstabilkan kondisi pasien sebelum transfusi tukar secara lengkap atau secara *double volume* dilakukan
 - c) Ketika kontraindikasi untuk memasang jalur pemberian transfusi tukar melebihi indikasi untuk dilakukan transfusi tukar. Akses alternatif harus dicari jika transfusi tukar memang dibutuhkan
- 4) Perlengkapan
- a) *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU)
 - (1) Sumber panas yang bisa dikontrol secara otomatis dan manual
 - (2) Monitor untuk evaluasi suhu
 - (3) Monitor untuk evaluasi kardiorespirasi
 - (4) Pulse oksimetri untuk monitor saturasi oksigen
 - b) Peralatan dan obat-obatan untuk resusitasi
 - c) Pengikat bayi
 - d) Tabung orogastrik
 - e) Peralatan suction

- f) Alat untuk akses vaskular sentral dan perifer
 - g) Penghangat darah dan koil yang sesuai (lihat bagian pencegahan)
 - h) Alat steril untuk transfusi tukar
Alat sekali pakai yang sudah dirakit dari pabrik
Alat yang belum dirakit:
 - (1) Spuit 10 atau 20ml (gunakan spuit yang lebih kecil jika jumlah darah yang digunakan lebih sedikit)
 - (2) *Three-way* (2 buah) dengan pengunci sambungan
 - (3) Tempat pembuangan (botol infus kosongan)
 - (4) Sambungan tabung infus
 - i) Produk darah yang sesuai
 - j) Tabung dan spuit untuk pemeriksaan darah sebelum dan setelah transfusi tukar
- 5) Pencegahan
- a) Stabilkan bayi sebelum melakukan transfusi tukar
 - b) Jangan memulai transfusi tukar hingga tersedia personel untuk melakukan pemantauan dan sebagai bala bantuan ketika terjadi kegawatdaruratan
 - c) Gunakan produk darah yang sesuai dengan indikasi klinis. Gunakan darah yang paling baru, disarankan <5-7 hari
 - d) Lakukan pemeriksaan kadar kalium pada darah donor jika pasien mengalami hiperkalemia atau gangguan ginjal
 - e) Lakukan pemantauan dengan seksama ketika dan setelah transfusi tukar dilakukan
 - f) Jangan terbaru-buru dalam melakukan tindakan. Dapat mengakibatkan pengulangan transfusi tukar jika efikasinya menurun akibat terbaru-buru. Hentikan atau pelankan prosedur jika pasien menjadi tidak stabil.
 - g) Gunakan alat penghangat darah yang dapat diatur suhunya dan lolos uji kontrol kualitas suhu dan

- alarm. Pastikan untuk memahami cara pengoperasian dan prosedur keamanan untuk penghangat darah yang spesifik. Jangan panaskan darah lebih dari 38°C
- h) Jangan melakukan *suction* yang berlebihan jika terjadi kesulitan untuk mengambil darah. Posisikan ulang saluran atau ganti spuit, katup, dan peralatan-peralatan yang tersambung
 - i) Ketika prosedur terputus, biarkan darah dengan antikoagulasi tetap didalam saluran atau bersihkan saluran dengan saline yang mengandung heparin
 - j) Bersihkan saluran dengan saline yang mengandung heparin jika hendak memasukkan kalsium
- 6) Persiapan untuk transfusi tukar
- a) Produk darah dan volumenya
 - (1) Komunikasikan dengan bank darah atau ahli kedokteran transfusi untuk menentukan produk darah yang paling sesuai untuk transfusi
 - (a) *Plasma-reduced whole blood* atau PRC yang digabungkan kembali dengan plasma darah, dengan PCV diatur menjadi 0.5-0.6, sesuai untuk transfusi tukar dengan tujuan koreksi anemia dan hiperbilirubinemia
 - (b) Darah dapat diberi antikoagulan dengan menggunakan CPD (*citrate phosphate dextrose*) atau heparin. Penambahan larutan antikoagulan umumnya dihindari. Jika hanya tersedia RBC yang disimpan dalam larutan antikoagulan, maka larutan tersebut dapat disingkirkan dengan cara *washing* atau *centrifuge*, dan saat sel darah merah akan digabungkan dengan plasma,

cairan supernatan dari hasil *washing* atau *centrifuge* dibuang

- (c) Darah seharusnya sebaru mungkin (<7 hari)
 - (d) Darah yang telah diradiasi direkomendasikan untuk seluruh transfusi tukar untuk mencegah terjadinya *graft vs host*. Waktu pemberian radiasi pada darah harus dilakukan sedekat mungkin dengan waktu pemberian transfusi tukar (<24 jam) karena jika disimpan terlalu lama akan terjadi peningkatan konsentrasi kalium yang signifikan
 - (e) Pemeriksaan standar dari bank darah sangatlah penting, termasuk pemeriksaan HIV, hepatitis B, dan CMV
 - (f) Darah donor harus diperiksa untuk defisiensi G6PD dan HbS pada populasi yang endemis terhadap kondisi ini
- (2) Pada kondisi adanya alloimun (Rh, ABO), pemeriksaan kompatibilitas perlu dilakukan
- (a) Jika kelahiran bayi dengan HDN berat diantisipasi, darah O Rh- yang sudah dilakukan cross-matched dengan ibu dapat dipersiapkan sebelum bayi lahir
 - (b) Darah donor yang dipersiapkan setelah bayi lahir tidak boleh memiliki antigen yang dapat mengakibatkan penyakit hemolitik, dan harus dilakukan cross-matched dengan bayi tersebut
 - (c) Pada HDN karena inkompatibilitas ABO, golongan darah yang diberikan harus O dengan Rh negatif atau Rh kompatibel dengan ibu dan bayi. Darah harus dibersihkan dari plasma atau memiliki titer antibodi anti-A atau anti-B yang rendah. Golongan darah O dengan plasma AB dapat

lebih efektif, namun hal tersebut mengakibatkan adanya 2 paparan donor yang berbeda pada 1 kali transfusi tukar

- (d) Pada HDN karena Rh, darah yang diberikan harus Rh negatif, dan dapat berupa golongan darah O atau golongan darah yang sama dengan bayi
- (3) Pada bayi dengan polisitemia, cairan dilusi yang optimal untuk transfusi tukar parsial adalah saline isotonis daripada plasma atau albumin

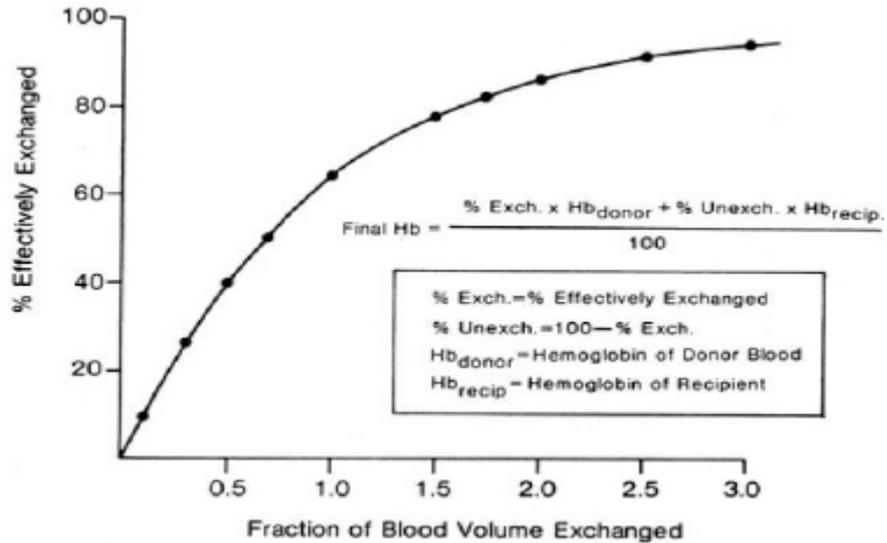
b) Volume darah donor yang diperlukan

- (1) Gunakan tidak lebih dari 1 unit darah untuk setiap prosedur transfusi tukar jika memungkinkan untuk mengurangi paparan donor
- (2) Jumlah yang diperlukan untuk prosedur transfusi tukar total = volume yang dibutuhkan untuk transfusi tukar + *dead space* tabung + penghangat darah (\pm 25-30 mL)
- (3) volume ganda transfusi tukar untuk menyingkirkan bilirubin, antibodi, dan lainnya:
 $2x$ volume darah bayi = $2 \times 80-120\text{mL/kg}$
- (4) volume tunggal transfusi tukar: \pm 85% dari volume darah bayi (Gambar 15)
- (5) Transfusi tukar parsial untuk perbaikan anemia berat:

$$\begin{aligned} & \text{volume (mL)} \\ &= \frac{\text{volume darah bayi} \times (\text{Hb target} - \text{Hb saat ini})}{\text{Hb PRBC} - \text{Hb saat ini}} \end{aligned}$$

- (6) Volume tunggal atau transfusi tukar parsial untuk koreksi polisitemia:

$$\text{volume (mL)} = \frac{\text{volume darah bayi} \times \text{HCT target}}{\text{HCT saat ini}}$$



Gambar 15. Efektivitas transfusi tukar terhadap fraksi volume darah yang ditukar

c) Persiapan bayi

- (1) Letakkan bayi pada *warmer* dengan lingkungan yang dapat diatur dan dikontrol. Transfusi tukar untuk bayi *preterm* yang kecil bisa dilakukan di inkubator, asalkan area steril dapat dipertahankan dan jalur pemberian mudah diakses
- (2) Ikat bayi dengan sesuai. Sedasi dan penghilang nyeri biasanya tidak dibutuhkan. Bayi yang sadar bisa diberikan dot ketika prosedur berlangsung
- (3) Pasang monitor pada bayi dan tentukan nilai dasarnya (suhu, frekuensi nafas, frekuensi nadi, dan oksigenasi)
- (4) Kosongkan perut bayi
 - (a) Jangan beri bayi makan 4 jam sebelum prosedur jika memungkinkan
 - (b) Pasang OGT dan kosongkan isi lambung; biarkan dalam keadaan terbuka
- (5) Mulai pemberian glukosa dan obat-obatan secara intravena:
 - (a) Jika transfusi tukar mengganggu tingkat infus sebelumnya

- (b) Jika kekurangan pemberian glukosa oral atau parenteral berkepanjangan menyebabkan terjadinya hipoglikemia
- (c) Jalur intravena tambahan mungkin diperlukan untuk pemberian obat-obatan gawat darurat
- (6) Stabilisasi bayi sebelum memulai prosedur transfusi tukar: beri transfusi PRC pada kondisi hipovolemia berat dan anemia, atau modifikasi ventilator atau oksigen ketika terjadi dekompensasi pernafasan.
- d) Pembuatan akses untuk transfusi tukar
Teknik *push pull*: Akses sentral melalui kateter vena umbilikalis
- e) Pemeriksaan laboratorium darah bayi sebelum dilakukan transfusi tukar berdasarkan kondisi klinis
Studi diagnostik sebelum transfusi. Perlu diingat bahwa tes serologis pada bayi, seperti untuk evaluasi hemolisis, titer antibodi antivirus, skrining metabolik, atau tes genetik harus dilakukan sebelum transfusi tukar dilakukan
 - (1) Hb, Hct, PCT
 - (2) Elektrolit, kalsium, BGA
 - (3) Glukosa
 - (4) Bilirubin
 - (5) Profil koagulasi
- f) Persiapan darah
 - (1) Lakukan identifikasi terhadap produk darah
 - (2) Pasang set infus pada tabung penghangat darah dan kantong darah
 - (3) Alirkan darah melalui penghangat darah
- 7) Teknik pelaksanaan
 - a) Transfusi tukar dengan teknik *push pull*
 - (1) Baca panduan yang diberikan oleh pabrikan

- (2) Lakukan scrub seperti hendak melakukan prosedur besar. Gunakan masker, penutup kepala pakaian steril, dan sarung tangan
- (3) Buka tempat peralatan dengan menggunakan teknik aseptik
- (4) Identifikasi posisi katup sesuai arah jarum jam (Gambar 16 dan 17). Arah pegangan mengarah menunjukkan port mana yang terbuka. Katup yang tersedia memiliki fungsi sebagai berikut (searah jarum jam): a) menarik dari pasien; b) membuang ke kantong buangan; c) mengambil darah baru; d) memasukkan ke dalam pasien. Selalu putar pegangan searah jarum jam untuk mengikuti alur yang sesuai, dan selalu jaga sambungan dalam keadaan rapat
 - (a) *Male adaptor* pada jalur infus umbilikalis atau perifer
 - (b) *Female adaptor* pada tabung ekstensi dimana kantong buangan akan dipasang
 - (c) Hubungkan pada tabung darah untuk dipasangkan pada penghangat darah
 - (d) Posisi netral dimana bahan tambahan lainnya dapat diberikan melalui karet penahan (180° dari kantong buangan)
- (5) Ikuti langkah yang disediakan oleh pabrikan untuk memasang semua koneksi ke kantong darah dan kantong buangan
- (6) Ketika katup membuka pada kantong darah, kosongkan udara yang ada di spuit dengan cara memutar 270° searah jarum jam dan keluarkan ke kantong buangan
- (7) Tutup katup dan putar ke bagian yang steril
- (8) Gunakan jalur infus vena umbilikalis yang sudah ada atau masukkan kateter ke vena umbilikalis menggunakan teknik aseptik

- (a) Pertimbangkan untuk melakukan pengukuran CVP menggunakan transduser pada bayi yang tidak stabil
- (b) Letakkan kateter pada IVC dan pastikan posisi dengan menggunakan bantuan radiograf
- (c) Jika kateter tidak dapat diposisikan di IVC, kateter tersebut masih dapat digunakan secara berhati-hati pada saat ada kegawatan
- (d) Minta salah satu asisten untuk mendokumentasikan tanda vital dan data-data lainnya
- (e) Periksa kadar glukosa perifer setiap 30-60 menit. Lakukan monitoring terhadap status kardiorespirasi, periksa saturasi dengan menggunakan *pulse oximetry* secara terus menerus. Pemeriksaan BGA dilakukan sebanyak yang diindikasikan berdasarkan kondisi klinis dan stabilitas pasien sebelum tindakan transfusi tukar
- (f) Lakukan aspirasi darah untuk dilakukan pemeriksaan diagnostik
- (g) Rata-rata pertukaran darah pada transfusi tukar adalah sekitar 5mL/kg dalam 1 siklus (2-4 menit)
- (h) Pada bayi dengan hipovolemia atau memiliki CVP yang rendah, lakukan transfusi tukar dengan didahului pemberian transfusi (5mL/kg) melalui kateter. Pada bayi dengan hipervolemia atau memiliki CVP yang tinggi, lakukan transfusi tukar dengan didahului pengeluaran sebagian volume darah
- (i) Lakukan pemeriksaan ulangan CVP jika ada indikasi. Harapkan untuk terjadi

peningkatan tekanan onkotik plasma jika CVP rendah pada permulaan

- (j) Pastikan bahwa tingkatan dalam mengeluarkan dan memasukkan darah kedalam bayi dilakukan secara perlahan, membutuhkan setidaknya 1 menit untuk setiap proses untuk mencegah fluktuasi tekanan darah. Fluktuasi yang cepat pada tekanan arteri dalam teknik ini dapat diikuti dengan perubahan tekanan intracranial. Pengeluaran darah yang cepat dari vena umbilikalisis menyebabkan terjadinya tekanan negatif yang akan ditransmisikan ke vena mesenterika yang pada akhirnya berkontribusi terhadap tingginya kejadian komplikasi iskemia usus
- (k) Goyangkan kantong darah secara gentle setiap 10 hingga 15 menit untuk mencegah sedimentasi sel darah merah
- (l) Pertimbangkan untuk memberikan suplementasi kalsium pada kondisi:
Hipokalsemia yang terdokumentasi
Muncul gejala atau tanda hipokalsemia seperti: perubahan interval QTc; agitasi dan takikardi (gejala ini tidak terbukti berhubungan dengan kadar kalsium).

Pemberian kalsium saat transfusi tukar pada bayi normokalsemia jarang dibutuhkan atau tidak menguntungkan. Ketika kalsium diberikan, efek pemberian hanya berlangsung selama beberapa menit. Kalsium akan membalikkan efek antikoagulan pada darah donor dan dapat menyebabkan *clotting* pada jalur pemberian, sehingga pemberian melalui vena perifer lebih disarankan. Jika kalsium diberikan melalui kateter vena umbilikalisis, bersihkan saluran dari darah donor dengan NaCl 0.9%. Kalsium yang diberikan adalah *Ca gluconas*

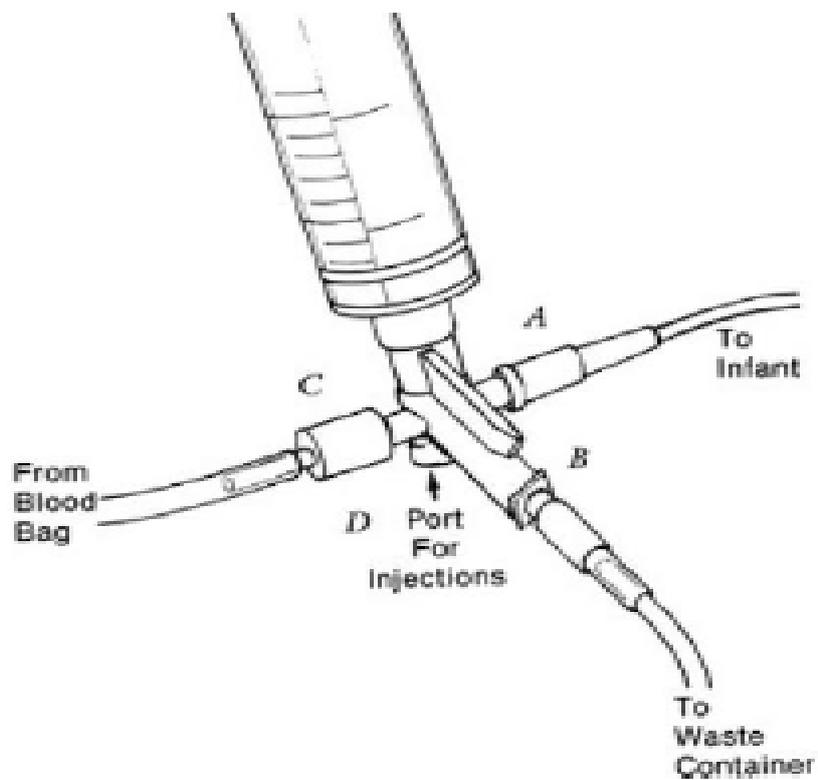
10% sebanyak 1mL/KgBB. Masukkan secara perlahan, dengan observasi yang ketat terhadap denyut nadi dan irama jantung. Bersihkan saluran dengan NaCl 0.9% setelah kalsium diberikan.

- (a) Hitung jumlah siklus yang sudah dilewati, hingga volume transfusi tukar yang diharapkan tercapai
 - (b) Pastikan jumlah volume darah donor yang tersisa masih cukup untuk dimasukkan lagi setelah pengeluaran darah yang terakhir jika *positive intravascular balance* diharapkan untuk tercapai
 - (c) Bersihkan saluran umbilikalis dari darah ibu dan ambil sebagian darah bayi untuk pemeriksaan laboratorium, termasuk *re-cross-matching*
 - (d) Berikan cairan intravena yang dicampur dengan 0.5 - 1 U heparin/mL melalui kateter vena umbilikalis jika akan dilakukan transfusi tukar lanjutan
 - (e) Durasi prosedur transfusi tukar volume ganda adalah 90-120 menit
 - (f) Tulis prosedur lengkap pada rekam medis pasien
- 8) Evaluasi setelah transfusi tukar
- a) Lanjutkan monitoring tanda vital secara ketat selama 4-6 jam
 - b) Sesuaikan dosis obat yang dibutuhkan untuk mengompensasi perubahan volume setelah transfusi tukar
 - c) Jaga bayi agar tetap puasa selama setidaknya 4 jam. Mulai pemberian ASI secara hati-hati jika kondisi klinis stabil. Periksa ketebalan abdomen dan suara usus setiap 3-4 jam selama 24 jam jika transfusi tukar telah dilakukan menggunakan saluran vena

umbilikalis. Observasi tanda tanda *feeding intolerance*

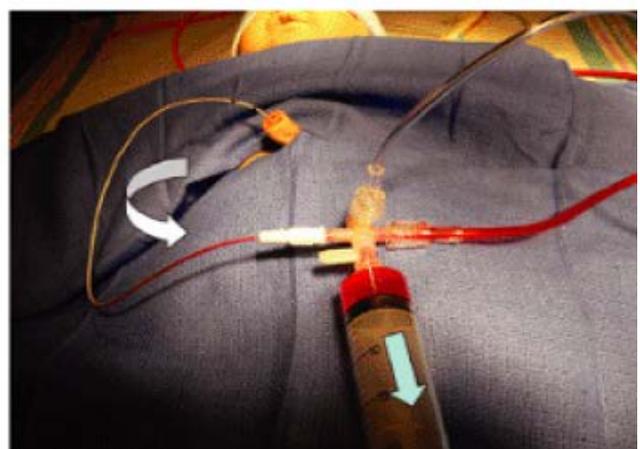
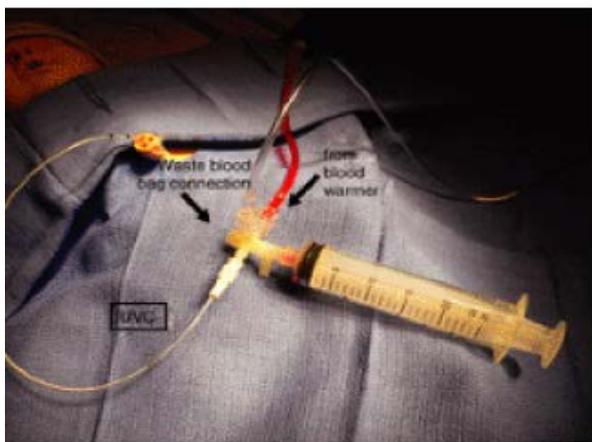
- d) Monitoring kadar glukosa serum setiap 2-4 jam selama 24 jam
 - e) Lakukan pemeriksaan BGA sebanyak yang diindikasikan
 - f) Ukur kadar kalsium terionisasi dan PCT pada bayi sakit sesaat setelah transfusi tukar dilakukan dan saat diindikasikan
 - g) Ulangi pemeriksaan Hb, HCT, dan bilirubin 4 jam setelah transfusi tukar, dan ketika ada indikasi secara klinis. Transfusi tukar volume ganda mengganti 85% dari volume darah bayi, namun hanya mengeliminasi sekitar 50% dari bilirubin intravaskular. Keseimbangan antara bilirubin intra dan ekstrasvaskular, dan penghancuran RBC oleh antibodi maternal masih berlanjut, sehingga mengakibatkan *rebound* kadar bilirubin setelah transfusi tukar berlangsung, dan mungkin diperlukan untuk dilakukan transfusi tukar ulangan pada HDN yang berat
- 9) Komplikasi
- a) Resiko kematian atau *sequele* yang parah diduga < 1% pada bayi sehat, namun pada bayi sakit sebesar 12%. Ada keraguan terhadap efek samping dari transfusi tukar pada bayi yang sudah dalam kondisi kritis.
 - b) Kebanyakan efek samping adalah efek samping hematologi dan biokimia, yang mana tidak menunjukkan adanya gejala. Efek samping yang paling sering ditemukan pada saat atau sesaat setelah transfusi tukar, biasanya pada bayi *preterm* atau bayi sakit, adalah:
 - (1) Apnea dan/atau bradikardi
 - (2) Hipokalsemia

- (3) Trombositopenia (<50.000 pada 10% bayi sehat, atau 67% pada bayi < 32 minggu usia kehamilan)
 - (4) Asidosis metabolik
 - (5) Spasme vaskular
- c) Komplikasi yang dilaporkan pada transfusi tukar adalah yang berhubungan dengan transfusi darah dan akses vaskular. Komplikasi yang berpotensi terjadi antara lain:
- (1) Metabolik: hipokalsemia, hipo atau hiperglikemia, hiperkalemia
 - (2) Kardiorespirasi: apnea, bradikardi, hipotensi, hipertensi
 - (3) Hematologi: trombositopenia, dilusi koagulopati, neutropenia, DIC
 - (4) Terkait kateter vaskular: spasme vaskular, thrombosis, embolisasi
 - (5) Gastrointestinal: feeding *intolerance*, iskemia, NEC
 - (6) Infeksi: omfalitis, septikemia

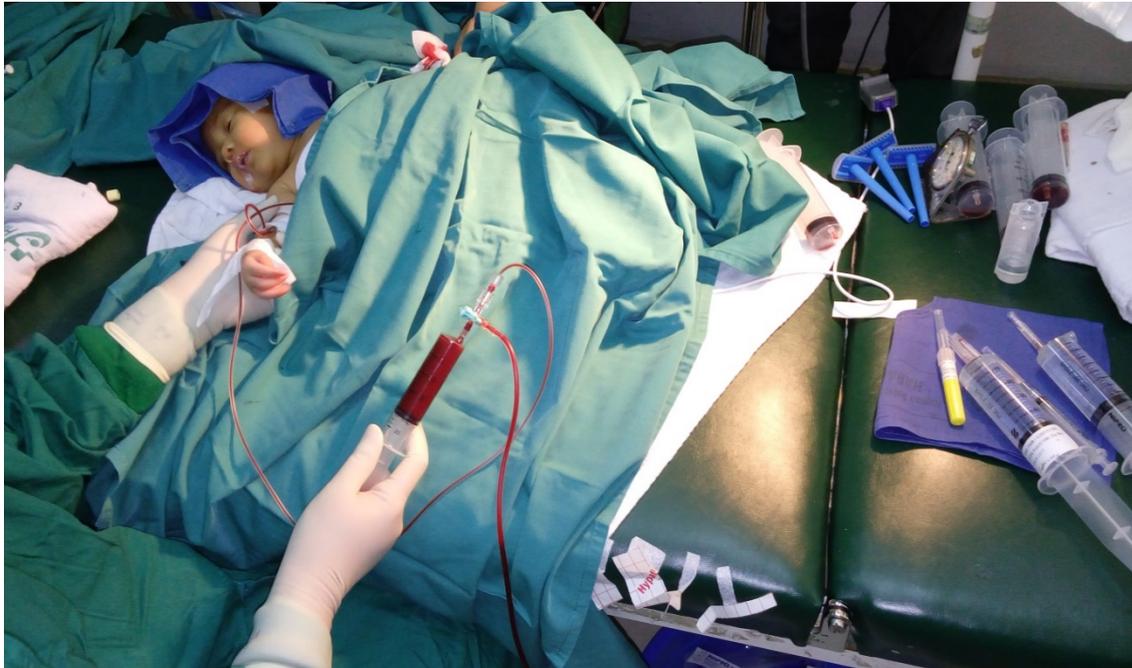


Gambar 16. Katup 4-arah.

A. Male adapter; B. Female adapter; C. Penggabungan pada tabung darah; D. Posisi off (180° dari adapter menuju container pembussangan), untuk pemberian injeksi melalui karet penahan. Katup digunakan searah jarum jam ketika sudah dirakit dengan benar



Gambar 17. Transfusi tukar menggunakan katup 4-arah

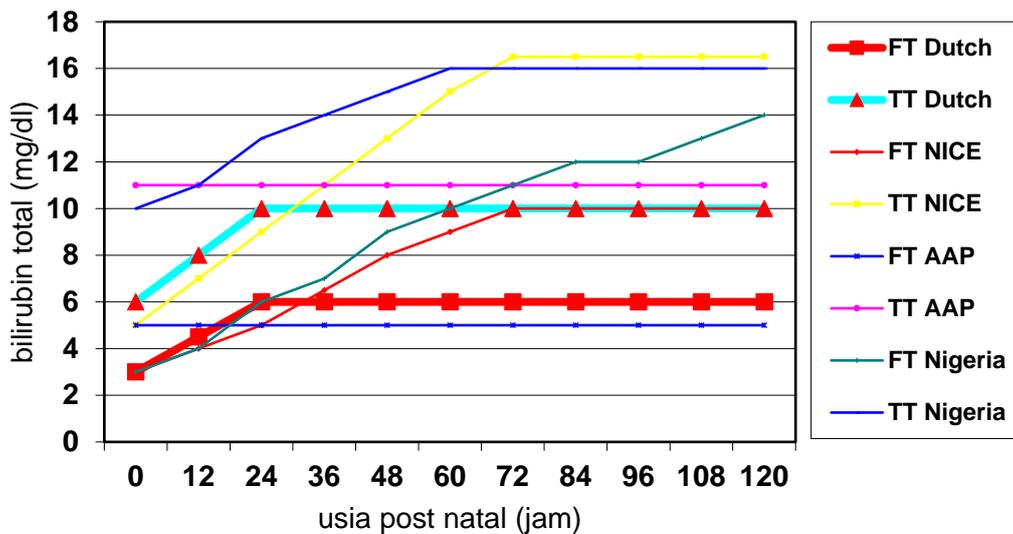


Gambar 18. Tranfusi tukar dengan menggunakan arteri radialis dan vena umbilikal

H. Normogram Ambang Batas Untuk Bayi Prematur

1. Normogram fototerapi dan transfusi tukar untuk usia gestasi <28minggu atau berat lahir < 1000gram

Menurut Martin Fanaroff, berat lahir <1000gram, akan dimulai fototerapi jika bilirubin total mencapai 5-7mg/dL untuk bayi sehat, dan 4-6mg/dL untuk bayi sakit. Pemberian tranfusi tukar perlu dipertimbangkan jika bilirubin mencapai 10-12mg/dL. Pada usia 12 jam pertama postnatal, penggunaan kurva bilirubin Martin Fanaroff, Belanda, NICE, dan Nigeriadianggap mampu mendeteksi lebih awal sebagai indikasi fototerapi. Namun, untuk usia 24 jam post natal kurva bilirubin AAP dipilih untuk mendeteksi lebih awal sebagai indikasi fototerapi. Penentuan tranfusi tukar berdasarkan kurva bilirubin dapat digunakan kurva NICE sebagai batas paling rendah (yaitu untuk usia 12jam pertama postnatal), tetapi setelah 84jam, kurva bilirubin NICE memiliki batas kadar paling tinggi dibanding kurva lainnya.



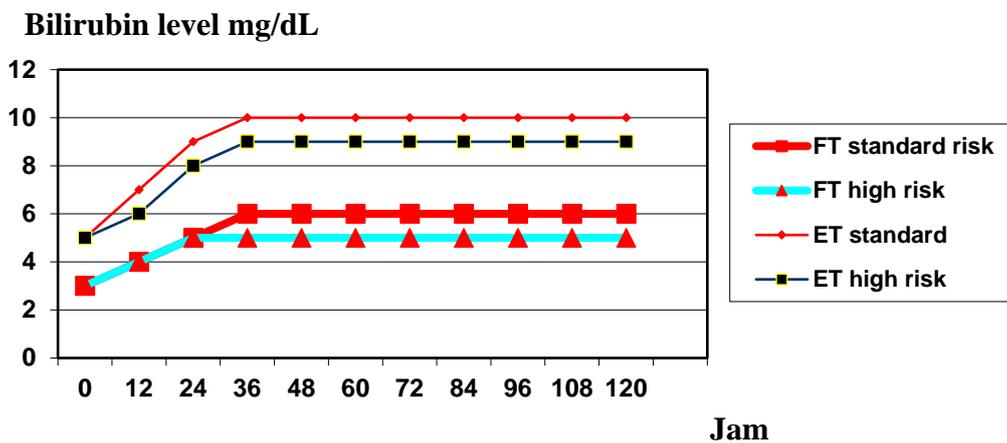
Gambar 19 Perbandingan nilai ambang untuk memulai fototerapi dan transfusi tukar bayi dengan usia kehamilan <28minggu atau berat lahir 1000gram (menurut Belanda, NICE, AAP, dan Nigeria)

Sebagai analisa, bayi prematur dengan risiko standar, dan berusia 24 jam post natal dengan bilirubin total 5mg/dL, maka menurut Martin Fanaroff akan bisa dimulai fototerapi, namun menurut Belanda baru dimulai jika bilirubin total lebih dari 6mg/dL.

Berdasarkan studi penelitian di Indonesia mengenai intensitas lampu fototerapi, didapatkan intensitas fototerapi yang bervariasi

(umumnya dibawah standar AAP), sehingga keterbatasan ini membuat bayi lebih beresiko mengalami bilirubin ensefalopati akut. Untuk mencegah hal ini diperlukan suatu normogram yang telah diadopsi, sebagai standar dimulainya fototerapi.

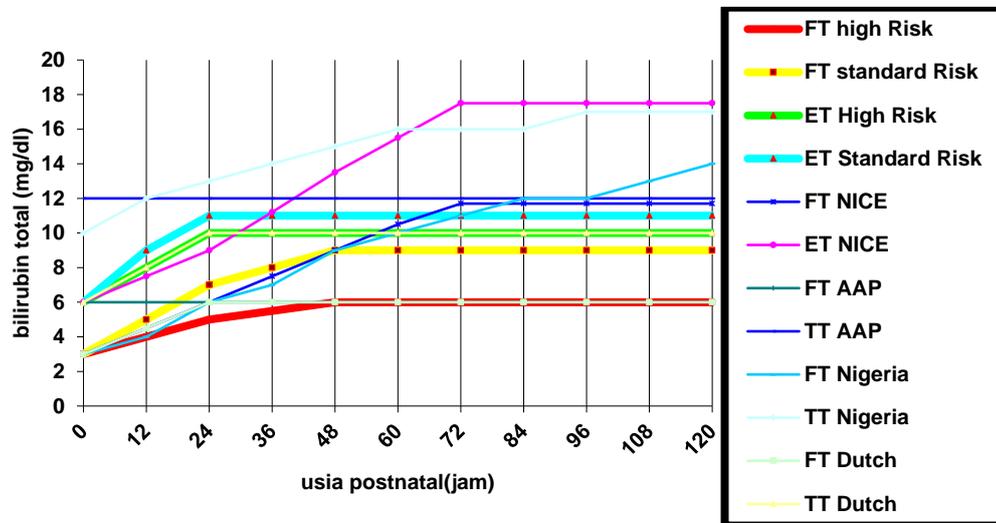
Berikut adalah normogram ambang batas fototerapi dan tranfusi tukar Indonesia (Gambar 20) yang sudah dianalisis berdasarkan berbagai panduan normogram internasional yang sudah terpublikasi. Normogram ini terdapat di dalam aplikasi Bilinorm yang dapat diakses melalui *apps store* atau *play store* pada *smartphone*.



Gambar 20. Diagram Indonesian bilirubine normogram < 1000 gram (modifikasi)

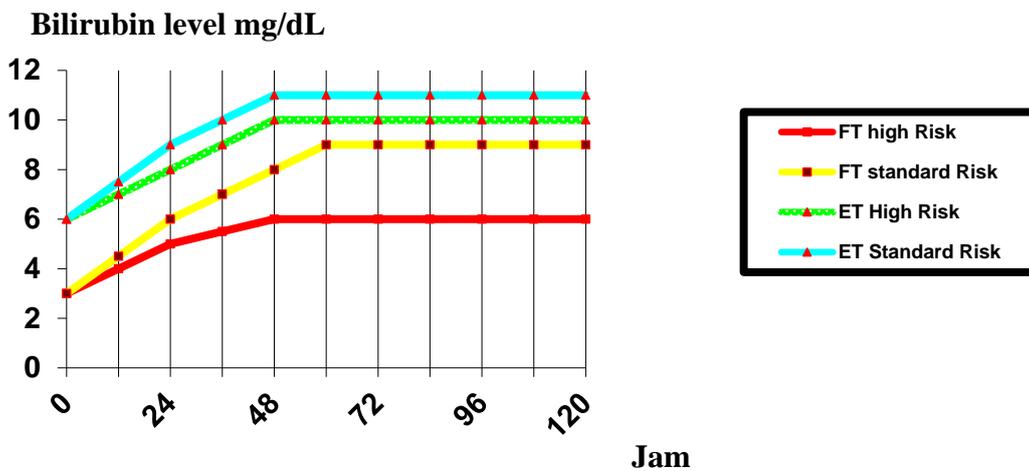
2. Normogramfototerapi dan transfusi tukar untuk usia gestasi<35minggu atau berat lahir 1000-1249gram

Martin Fanaroff mengkategorikan berat badan 1000-1249 gram, denganrange 1000-1249gram, sehingga tidak dapat dibandingkan. Pada 48jam pertama panduan fototerapi oleh NICE mempunyai nilai ambang lebih rendah daripada panduan Belanda, namun setelah 48jam panduan Belanda mempunyai nilai ambang lebih rendah daripada panduan yang lainnya. Sebagai contoh, bayi prematur sehat 1200gram, usia post natal 48jam, dengan bilirubin total 7,2mg/dL, yang menurut panduan Nigeria dan Belanda akan di fototerapi.



Gambar 21. Perbandingan nilai ambang untuk memulai fototerapi dan transfusi tukar bayi dengan usia kehamilan <35minggu atau berat lahir 1000-1249gram

Berdasarkan acuan tersebut, kemudian menjadi dasar dari normogram bilirubin Indonesia sebagaimana pada diagram dibawah ini.

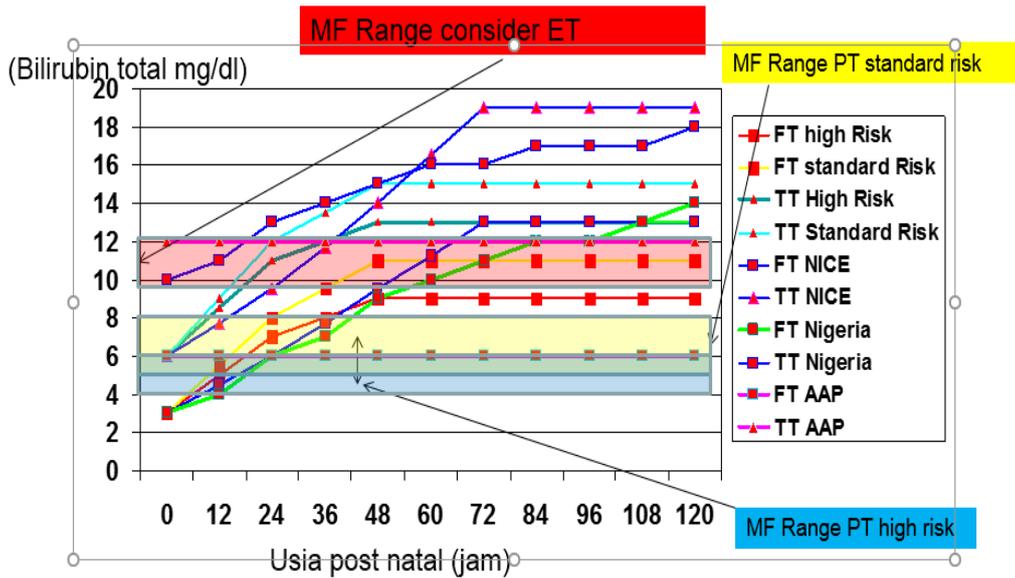


Gambar 22. Diagram Indonesian bilirubin normogram bayi dengan berat 1000-1249 gram

3. Normogramfototerapi dan transfusi tukar untuk usia gestasi<35 minggu atau berat lahir 1250-1499gram

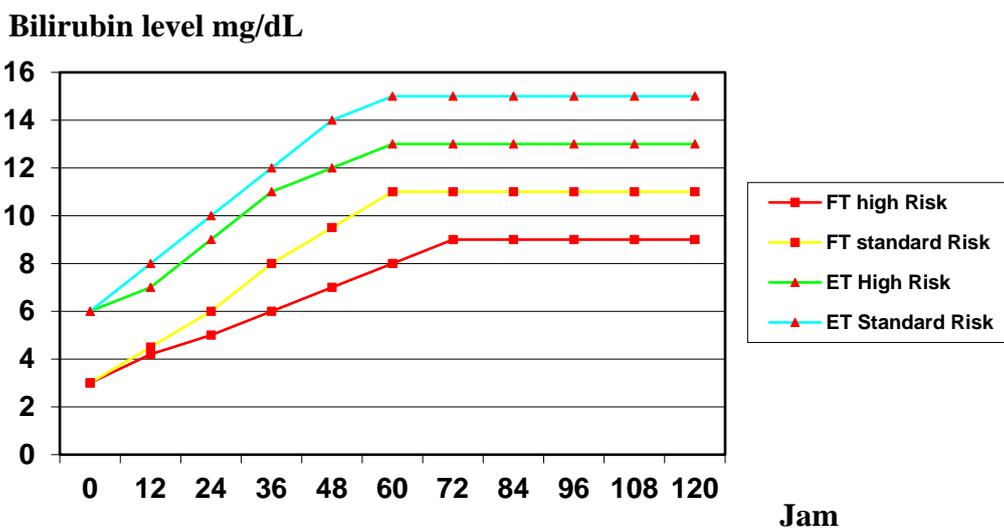
Martin Fanaroff mengkategorikan berat lahir 1250-1499 gram, panduan Belanda mempunyai nilai ambang untuk memulai fototerapi yang lebih tinggi daripada Martin Fanaroff pada bayi usia post natal 48 jam. Panduan Belanda dan Matin Fanaroff mempunyai nilai ambang untuk memulai tranfusi tukar yang hampir sama. Contoh kasus, bayi prematur 1400gram usia 48jam post natal, bilirubin total 8,4mg/dL, berdasarkan Martin

Fanaroffakan memulai fototerapi, tapi panduan yang lain nilai ambangnya jauh lebih tinggi.



Gambar 23. Perbandingan nilai ambang untuk memulai fototerapi dan transfusi tukar bayi dengan usia kehamilan <35minggu atau berat lahir 1250-1499gram

Berdasarkan acuan tersebut, kemudian menjadi dasar dari normogram bilirubin Indonesia sebagaimana pada diagram dibawah ini.

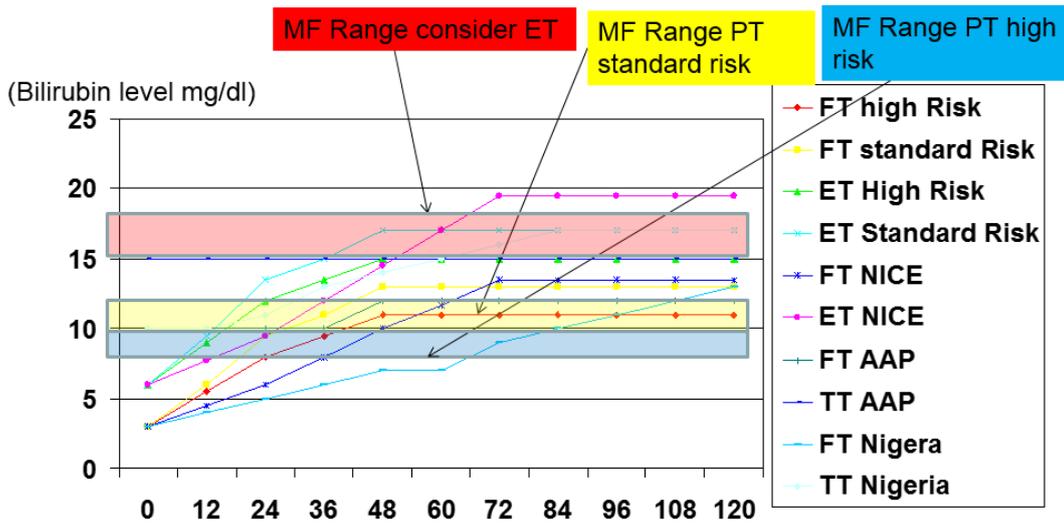


Gambar 24. Diagram Indonesian Bilirubin Normogram untuk bayi usia 1250-1499 gram

4. Normogram fototerapi dan transfusi tukar untuk usia gestasi <35 minggu atau berat lahir 1500-1999gram

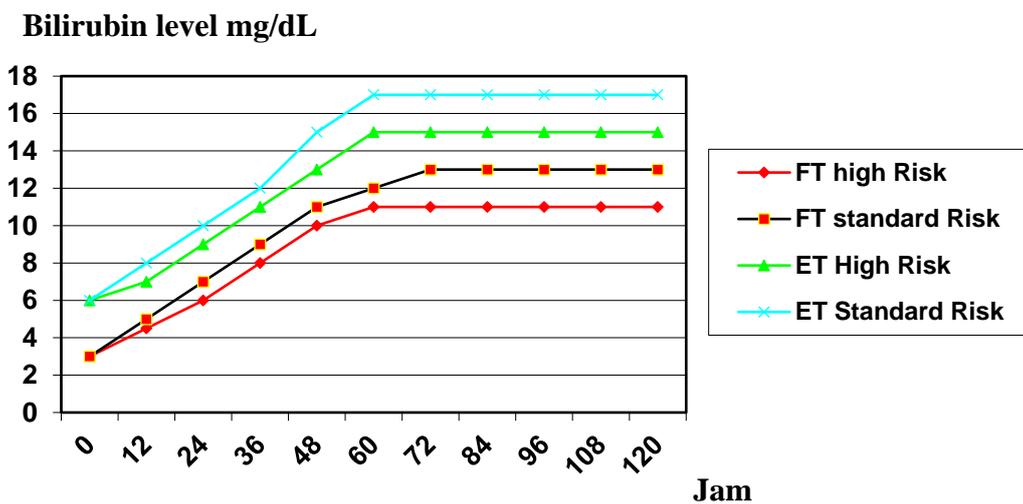
Martin Fanaroff mengkategorikan berat lahir 1500-1999gram, panduan Belanda mempunyai nilai ambang untuk memulai fototerapi yang lebih tinggi daripada Martin Fanaroff pada bayi usia

post natal 48 jam. Panduan Belanda dan Martin Fanaroff mempunyai nilai ambang untuk memulai tranfusi tukar yang hampir sama. Contoh kasus, bayi prematur 1800gram usia 48jam post natal, bilirubin total 11mg/dL, berdasarkan Martin Fanaroff akan memulai fototerapi, tapi panduan yang lain nilai ambangnya jauh lebih tinggi, sehingga belum merekomendasikan untuk fototerapi.



Gambar 25. Perbandingan nilai ambang untuk memulai fototerapi dan transfusi tukar bayi dengan usia kehamilan <35minggu atau berat lahir 1500-1999gram

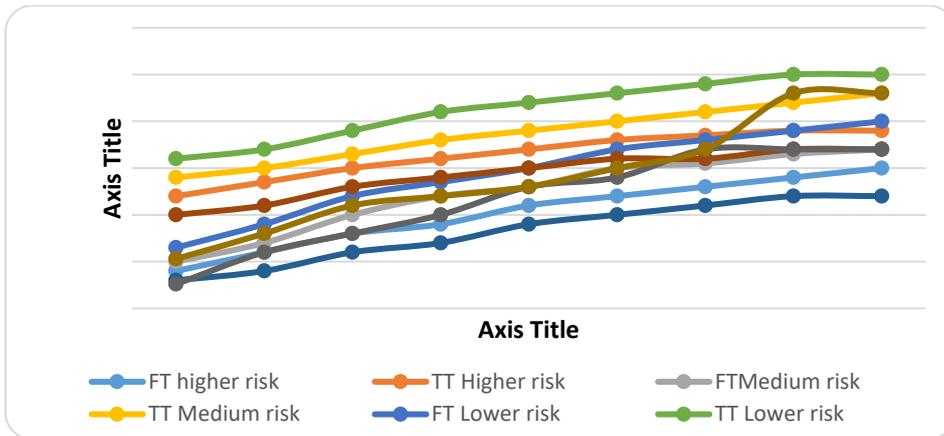
Berdasarkan acuan tersebut, kemudian menjadi dasar dari normogram bilirubin Indonesia sebagaimana pada diagram dibawah ini.



Gambar 26. Diagram Indonesian bilirubin normogram 1500-1999 gram (modifikasi)

5. Normogram fototerapi dan transfusi tukar untuk usia gestasi >35 minggu atau berat lahir >2000 gram

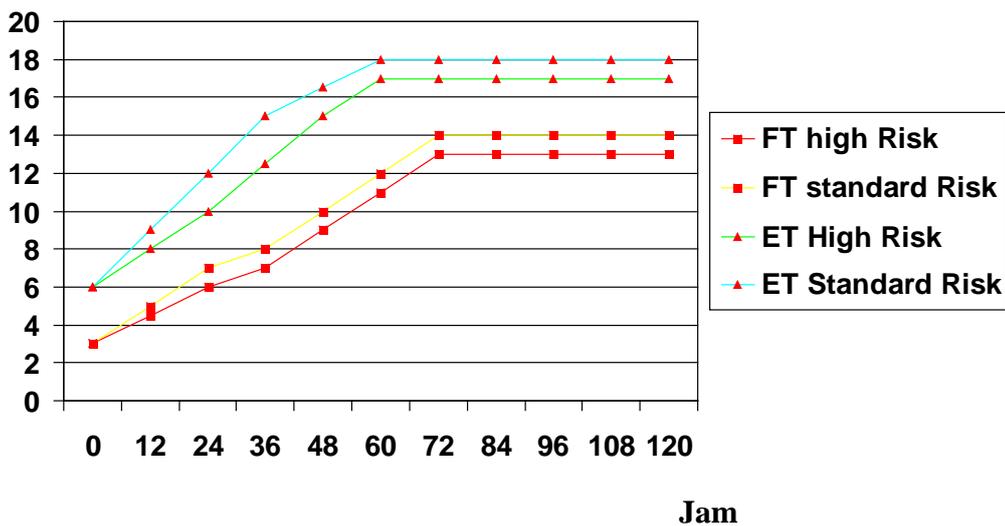
American Academy of Pediatric membedakan *higher risk*, *medium risk*, dan *lower risk*, untuk memulai fototerapi dan transfusi tukar pada bayi dengan usia kehamilan >35 minggu atau berat >2000 gram, kurva bilirubin oleh Nigeria mempunyai nilai ambang paling rendah.



Gambar 27. Perbandingan nilai ambang untuk memulai fototerapi dan transfusi tukar bayi dengan usia kehamilan >35 minggu atau berat lahir >2000 gram

Berdasarkan acuan tersebut, kemudian menjadi dasar dari normogram bilirubin Indonesia sebagaimana pada diagram dibawah ini.

Bilirubin level mg/dL



Gambar 28. Diagram Indonesian bilirubin normogram > 2000 gram

Contoh kasus penggunaan Skor BIND-M

Seorang bayi perempuan lahir pada usia kehamilan 36 minggu secara *sectio caesaria* dari ibu berusia 31 tahun. Ini merupakan kehamilan ketiga, anak pertama lahir hidup saat ini berusia 5 tahun. Anak kedua lahir hidup dan saat ini berusia 3 tahun. Anak kedua mendapatkan fototerapi 3x24 jam dengan riwayat hiperbilirubin dengan kadar TSB mencapai 24 mg/dl, namun tidak diketahui secara pasti penyebab dari hiperbilirubinemia. Berat badan lahir bayi ini 3050 gram, Panjang Badan 50 cm, Lingkar kepala 33 cm, dan skor Apgar pada menit kesatu 8 dan menit kelima 9. Pada pemeriksaan fisik didapatkan bayi tampak ikterik pada usia 24 jam dengan kadar TSB 15 mg/dl, kemudian bayi tersebut dilakukan tindakan fototerapi.

Pada 24 jam setelah fototerapi dilakukan evaluasi ulang bilirubin, dan hasil menunjukkan kadar TSB 20 mg/dl. Pasien direncanakan untuk dilakukan tranfusi tukar namun darah belum tersedia. Pemeriksaan didapatkan bahwa ibu golongan darah A rhesus negatif dan bayi golongan darah A rhesus positif. Dilakukan pemeriksaan *direct antibody test* (DAT) hasilnya positif. Bayi dilaporkan tampak lemah, bola mata tampak deviasi ke atas yang permanen, mengalami kondisi desaturasi berulang dengan *periodic breathing*, *opisotonus*, *high pitch cry*, dan apnea berulang.

Cara pengisian Skor BIND-M

TANDA KLINIS	SKOR	KEPARAHAN	WAKTU
STATUS MENTAL			
<input type="checkbox"/> Normal	0	Tidak ada	
<input type="checkbox"/> Mengantuk namun mudah dirangsang <input type="checkbox"/> Makan/minum menurun	1	Ringan	
√ Lemah Lesu <input type="checkbox"/> Hisapan lemah dan atau <input type="checkbox"/> Gelisah namun ada sedikit hisapan kuat	2	Sedang	
<input type="checkbox"/> Semi koma <input type="checkbox"/> Henti nafas <input type="checkbox"/> Kejang <input type="checkbox"/> Koma	3	Berat	
TONUS OTOT			
<input type="checkbox"/> Normal	0	Tidak ada	
<input type="checkbox"/> Hipotonia persisten ringan	1	Ringan	
<input type="checkbox"/> Hipotonia sedang <input type="checkbox"/> Hipertonia sedang <input type="checkbox"/> Melipat leher dan ekstremitas saat ada stimulasi tanpa adanya kaku pada lengan dan kaki serta tidak didapatkan trismus	2	Sedang	
<input type="checkbox"/> Ekstensi persisten pada leher (retrocolis) √ Opisthotonus <input type="checkbox"/> Lengan dan kaki menyilang tanpa didapatkan kaku pada lengan dan kaki serta tanpa didapatkan trismus	3	Berat	
POLA MENANGIS			
<input type="checkbox"/> Normal	0	Tidak ada	
<input type="checkbox"/> Nada tinggi	1	Ringan	
<input type="checkbox"/> Melengking	2	Sedang	
<input type="checkbox"/> Menangis dan tidak dapat ditenangkan √ Menangis Lemah/Tidak Menangis Pada Anak Dengan Riwayat Menangis Dengan Nada Tinggi/Melengking	3	Berat	
PERGERAKAN BOLA MATA			
<input type="checkbox"/> Normal	0	Tidak ada	
<input type="checkbox"/> Fenomena <i>Sun-setting</i> √ Kelumpuhan atau <i>upward gaze</i>	3	Berat	

Total Skor ABE	11		
Tanda tangan dokter			

Contoh kasus penggunaan normogram AAP

Kasus 1

Seorang bayi perempuan lahir secara spontan dari ibu usia 33 tahun pada usia gestasi 40 minggu dengan faktor risiko minor. Berat badan bayi 3350 g, Panjang badan bayi 48 cm dan lingkar kepala 34 cm. Skor Apgar bayi pada lima menit pertama setelah lahir adalah 9, dan pada menit kesepuluh adalah 10. Ini merupakan kehamilan pertama pada ibu. Ibu dan bayi memiliki rhesus positif. Bayi tampak kuning pada 70 jam setelah dilahirkan dengan kadar serum bilirubin total (TSB) 12,9 mg/dl. Ibu menyusui secara eksklusif dan tidak ada riwayat penggunaan obat maupun paparan senyawa naftalen.

Pada usia 120 jam, kadar TSB meningkat menjadi 15,1 mg, tetapi bayi tetap aktif dan tanda-tanda vital normal. Pada hari ke-7, kadar TSB meningkat menjadi 17,1 mg/dl (direk (D)/Indirek (I) bilirubin = 0,1/17 mg/dl), kadar G6PD dan OAE (*Oto Acoustic Emission*) normal. Berdasarkan pedoman AAP, kadar TSB tetap berada dibawah ambang batas untuk fototerapi, sehingga bayi dipulangkan tanpa terapi spesifik. Kadar TSB bayi setelah pulang 16,6 mg/dl dan secara klinis bayi normal.

Kasus 2

Seorang bayi laki-laki usia gestasi 38 minggu lahir secara *sectio caesaria* atas indikasi diproporsi kepala panggul. Berat badan lahir bayi 3220 gram, Panjang badan 8 cm, dan lingkar kepala 34 cm. Bayi diklasifikasikan pada kelompok faktor risiko minor. Skor Apgar bayi 8 pada lima menit setelah lahir, kemudian meningkat 9 pada menit kesepuluh. Ibu dan bayi memiliki golongan darah dan rhesus yang sama, yaitu golongan darah O dengan rhesus positif. Ini merupakan kehamilan pertama ibu, dan usia ibu 30 tahun. Bayi tampak kuning pada usia 70 jam, namun bayi dipulangkan pada usia 73 jam dengan kadar bilirubin 15,2 mg/dl (D/I = 0,1/15,1 mg/dl).

Bayi minum ASI serta diberikan susu formula hipoalergenik sesuai kebutuhan. Pada hari ketujuh bayi datang kembali untuk dilakukan evaluasi, dan kadar TSB 15,3 mg/dl (D/I = 0,1/15,2 mg/dl) dengan kadar G6PD normal. Tidak ada intervensi yang dibutuhkan pada pasien ini, hanya edukasi untuk meyakinkan orang tua mengenai kondisi bayi. Pada kunjungan berikutnya saat usia 9 hari, kadar TSB 12,9 mg/dl (D/I = 0,1/12,8 mg/dl dan pemeriksaan OAE menunjukkan hasil normal.

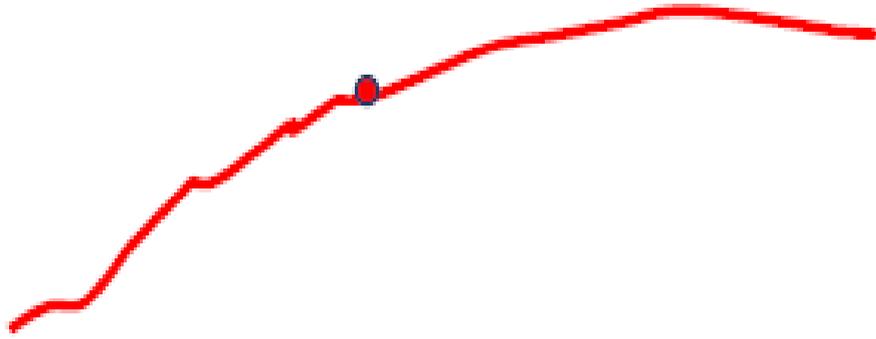
Kasus 3

Seorang bayi perempuan lahir pada usia 39 minggu dari ibu yang berusia 32 tahun secara ekstraksi vakum. Berat badan lahir bayi 3390 gram, panjang badan 49 cm, dan lingkar kepal 34 cm. Skor Apgar bayi pada menit kelima setelah dilahirkan adalah, 8, kemudian meningkat 9 pada menit kesepuluh. Bayi tersebut memiliki faktor risiko minor dan merupakan anak ketiga ibu tanpa riwayat abortus. Bayi dan ibu memiliki golongan darah yang sama yaitu golongan darah O dan rhesus positif. Kadar TSB pada usia 43 jam 10,6 mg/dl (D/I = 0,1/10,5 mg/dl). Bayi dipulangkan pada usia dua hari dan diberikan ASI secara eksklusif. Pengukuran TSB pada usia 91 jam menunjukkan nilai 17,1 mg/dl (D/I 0,1/17 mg/dl). Kriteria untuk dilakukan fototerapi usia 91 jam yaitu pada kadar TSB \geq 16,5 mg/dl. Bayi dikategorikan risiko rendah karena bayi tanpa gejala, usia gestasi > 38 minggu dengan kadar TSB diatas ambang batas inetrvensi, kemudian bayi dilakukan fototerapi. Kadar G6PD bayi normal, Tes Coomb's negatif, dan pemeriksaan OAE normal pada kedua telinga. Kadar TSB diukur ulang dua hari kemudian dan hasilnya menunjukkan kemudian bayi dipulangkan. menjadi 12,5 mg/dl (D/I = 0,1/12/5 mg/dl)

PENANGANAN KASUS

Pada kasus hiperbilirubinemia neonatal, langkah-langkah yang harus dilakukan menurut rekomendasi AAP adalah:

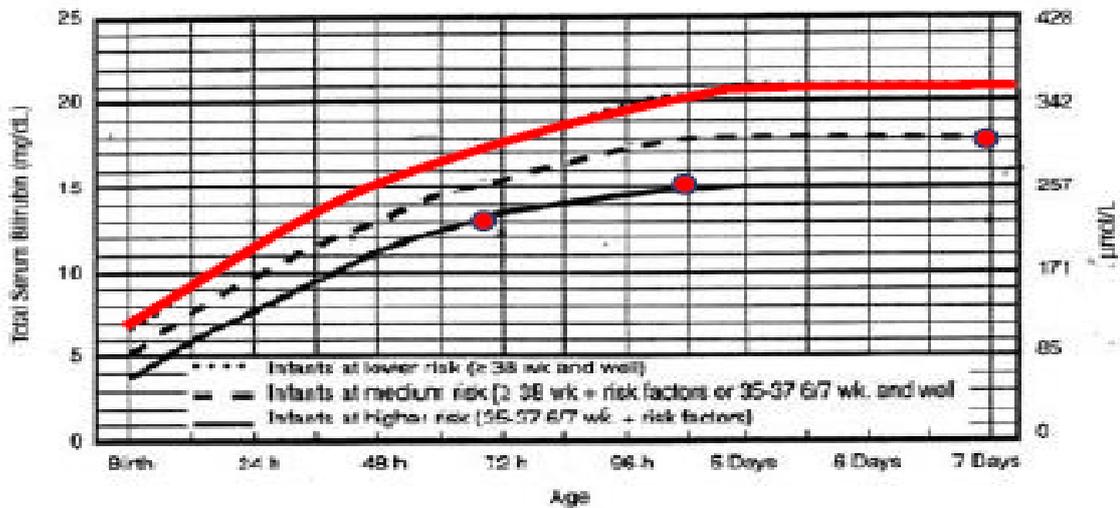
1. Identifikasi faktor risiko pada setiap bayi baru lahir, Klasifikasi faktor risiko berdasarkan kriteria AAP.
2. Ikterik dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan fisik dengan cara melakukan penekanan pada kulit yang akan menunjukkan warna pada kulit dan jaringan subkutan. Pemeriksaan harus dilakukan pada ruangan dengan pencahayaan yang baik, terutama pada bagian ruangan yang terpapar sinar matahari dekat jendela.
3. Melakukan pengukuran kadar bilirubin dan memplotkan hasilnya pada normogram persentil bilirubin berdasarkan usia lahir dalam jam.



Gambar 28. Kurva derajat serum bilirubin dengan level *high intermediate risk Zone*

PADA KASUS 1:

1. Bayi tampak ikterik pada area wajah hingga dada pada usia 70 jam dengan kadar TSB menunjukkan 12,9 mg/dl, kemudian hasil tersebut diplotkan pada normogram fototerapi. Berdasarkan normogram, kadar TSB bayi berada pada *low intermediate risk zone*.
2. Berdasarkan anamnesis bayi ini dimasukkan dalam kelompok *standard risk*, karena usia gestasi bayi ini ≥ 38 minggu, tidak inkompatibilitas ABO dan bayi tampak sehat.
3. Berdasarkan pada normogram, bayi ini diklasifikasikan pada *standard risk*, tidak ada intervensi yang diperlukan berdasarkan pedoman AAP, sehingga bayi dipulangkan.
4. Bayi dijadwalkan kontrol 2x24 jam paska pemunlangan



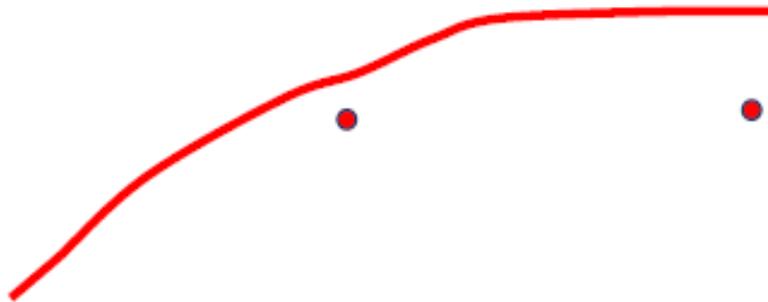
Gambar 29. Kurva total bilirubin serum pada bayi dengan faktor risiko tinggi

PADA KASUS 2:

1. Kadar TSB pada usia 73 jam 15 mg/dl, bayi ini dikelompokkan pada risiko zona *high-intermediate*, tetapi masih berada dibawah ambang batas fototerapi, kemudian bayi dipulangkan.
2. Berdasarkan anamnesis, bayi dimasukkan dalam kelompok *standard risk*, karena usia gestasi bayi ini ≥ 38 minggu, tidak inkompatibilitas ABO dan bayi tampak sehat.
3. Bayi dievaluasi kembali pada hari ketujuh dan kadar TSB menunjukkan 15,3 mg/dl (D/I = 0,1/15,1 mg/dl), dengan kadar G6PD normal. Tidak ada intervensi yang dibutuhkan bayi ini.
4. Pada hari ke-9 bayi dievaluasi ulang dan kadar bilirubin menunjukkan 12,9 mg/dl (D/I = 0,1/12,8 mg/dl) dan OAE menunjukkan nilai normal



Gambar 30. Kurva serum bilirubin dengan *High Intermediate Risk Zone*



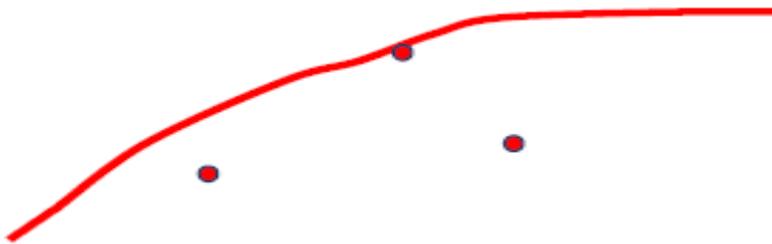
Gambar31.Kurva serum bilirubin total pada *Infants Higher at Risk*

PADA KASUS 3:

1. Kadar TSB pada usia 43 jam yaitu 10,6 mg/dl, bayi ini dikelompokkan pada risiko zona *high-intermediate*, tetapi masih berada dibawah ambang batas fototerapi, kemudian bayi dipulangkan.
2. Pada usia 91 jam, bayi ini dilakukan evaluasi ulang dan kadar TSB menunjukkan hasil 17,1 mg/dl, kemudian bayi ini dirawat berdasarkan kriteria pada pedoman AAP yaitu bayi sehat usia gestasi ≥ 38 minggu dengan kadar TSB $\geq 16,5$ mg/dl. Berdasarkan normogram, meskipun nilai TSB dibawah ambang batas fototerapi untuk *low risk* masih dapat dibenarkan untuk dimulai fototerapi pada kadar 2-3 mg/dl dibawah ambang batas.



Gambar32. Kurva serum bilirubin pada *High Intermediate Risk Zone*



Gambar33. Kurva serum bilirubin total pada *Higher at Risk*

Daftar Pustaka

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, dkk. 4 million neonatal deaths: when? where? why? *Lancet*. 2005;365:891-900.
2. World Health Organization. Achievement of the health related Millennium Development Goals in the Western Pacific Region 2016: Transitioning to the Sustainable Development Goals;2016.Diunduh dari <http://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/13441/WPR-2016-DHS-011-en.pdf> pada tanggal 22 Agustus 2018.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia tahun 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2017.431.
4. United Nations Children's Fund. Child survival and the SDGs;2017.Diunduh dari <https://data.unicef.org/topic/child-survival/child-survival-sdgs/> pada tanggal 22 Agustus 2018.
5. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset kesehatan dasar 2007. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia 2008.
6. Greco C, Arnolda G, Boo N-Y, dkk. Neonatal jaundice in low and middle income countries: lessons and future directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat Neonatology. 2016;110:172-80.
7. Dijk PH, De Vries TW, De Beer JJ, dkk. Guideline prevention, diagnosis and treatment of hiperbilirubinemia in the neonate with a gestational age of 35 or more weeks. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2009;153:A93.
8. Direktorat Jenderal Bina Gizi dan Kesehatan Ibu dan Anak Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Buku saku pelayanan kesehatan neonatal esensial: pedoman teknis pelayanan kesehatan dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2012. 134.
9. World Health Organization. Buku saku pelayanan kesehatan di rumah sakit: pedoman bagi rumah sakit rujukan tingkat pertama di kabupaten/kota. Jakarta: WHO Indonesia; 2009. 434.
10. Sukadi A. Hiperbilirubinemia. In: Kosim MS, Yunanto A, Dewi R, Sarosa GI, Usman A, editors. *Buku Ajar Neonatologi*. 1 ed. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2008:147-69.
11. Dewanto NEF, Dewi R. Hiperbilirubinemia. In: Pudjiaji AH, Hegar B, Handryastuti S, dkk., editors. *Pedoman pelayanan medis Ikatan Dokter Anak Indonesia*. 2 ed. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2011:114-22.

12. Sampurna MTA, Ratnasari KA, Etika R, dkk. Adherence to hiperbilirubinemia guidelines by midwives, general practitioners, and pediatricians in Indonesia. *PloS one*. 2018;13:e0196076.
13. Martini, Sampurna MTA, Handayani KD, dkk. Variation of phototherapy thresholds by clinicians in comparison with hiperbilirubinemia guideline in Indonesia. 2018.
14. American Academy of Pediatrics. Management of hiperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
15. Neonatal jaundice. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London;2010.
16. Blackburn ST. Bilirubin metabolism, maternal, fetal & neonatal physiology: A clinical perspective. 3 ed. Missouri: Saunders; 2007.
17. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernikterus. *J pediater*. 2002;140:396-403.
18. Volpe JJ. Neurology of the newborn. 4 ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 2001.
19. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, dkk. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hiperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2001;107:1075-80.
20. Van Praagh R. Diagnosis of kernikterus in the neonatal period. *Pediatrics*. 1961;28:870-6.
21. Radmacher PG, Groves FD, Owa JA, dkk. A modified bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND-M) algorithm is useful in evaluating severity of jaundice in a resource-limited setting. *BMC Pediatr*. 2015;15:28.
22. Jones MH, Sands R, Hyman CB, dkk. Longitudinal study of the incidence of central nervous system damage following erythroblastosis fetalis. *Pediatrics*. 1954;14:346-50.
23. Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, dkk. The neurological sequelae of neonatal hiperbilirubinemia: definitions, diagnosis and treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Current pediatric reviews*. 2017;13:199-209.
24. Mac Mahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Bilirubin metabolism. In: Tacusch HW, Ballard RA, editors. *Avery's disease of the newborn*. 7 ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998. p. 995-1002.

25. Maisles MJ. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG, editors. Neonatology, pathophysiology & management of the newborn. 5 ed. Baltimore: Lippincot William & Wilkins; 1999:765-819.
26. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal-perinatal medicine: Disease of the fetus and infant. 7 ed. St. Louis: Mosby Inc; 2002:1309-50.
27. Ahlfors CE, Wennberg RP, Ostrow JD, dkk. Unbound (free) bilirubin: improving the paradigm for evaluating neonatal jaundice. Clin Chem. 2009;55:1288-99.
28. Van Imhoff DE. The management of hiperbilirubinemia in preterm infants. Groningen: University Medical Center Groningen; 2013.
29. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hiperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics. 1999;103:6-14.
30. Maisels MJ. Phototherapy--traditional and nontraditional. J perinatol : official journal of the California Perinatal Association. 2001;21 Suppl 1:S93-7; discussion S104-7.
31. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. N Engl J Med. 2008;358:920-8.
32. Wong RJ, Bhutani VK. Treatment of unconjugated hiperbilirubinemia in term and late preterm infants. Uptodate. 2013:5063.
33. Fiberoptic phototherapy systems. Health devices. 1995;24:132-53.
34. Sampurna MTA, Saharso D, Hulzebos CV, dkk. Current practice phototherapy in Indonesia. 2018.
35. Tan KL. The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinaemia. Pediatr Res. 1982;16:670-4.
36. Aycicek A, Kocyigit A, Erel O, dkk. Phototherapy causes DNA damage in peripheral mononuclear leukocytes in term infants. J Pediatr. 2008;84:141-6.
37. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, dkk. A new blue light-emitting phototherapy device: a prospective randomized controlled study. J Pediatr. 2000;136:771-4.
38. Ennever JF. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. Clin Perinatol. 1990;17:467-81.

39. Garg AK, Prasad RS, Hifzi IA. A controlled trial of high-intensity double-surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics*. 1995;95:914-6.
40. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Clin Perinatol*. 1991;18:423-39.
41. Maisels MJ. Why use homeopathic doses of phototherapy? *Pediatrics*. 1996;98:283-7.
42. Eggert P, Stick C, Schroder H. On the distribution of irradiation intensity in phototherapy. Measurements of effective irradiance in an incubator. *Eur J Pediatr*. 1984;142:58-61.
43. Djokomuljanto S, Rohsiswatmo R, Hendarto A. Perbandingan efektivitas antara terapi sinar tunggal dengan dan tanpa kain putih pada bayi berat lahir rendah dengan hiperbilirubinemia. *Sari Pediatri*. 2016;18:233-9.
44. Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
45. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 5 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2002.
46. Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics*. 2001;107:E41.
47. Penn AA, Enzmann DR, Hahn JS, dkk. Kernicterus in a full term infant. *Pediatrics*. 1994;93:1003-6.
48. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics*. 1986;78:837-43.
49. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Breast-feeding frequency during the first 24 hours after birth in full-term neonates. *Pediatrics*. 1990;86:171-5.
50. De Carvalho M, Klaus MH, Merkatz RB. Frequency of breast-feeding and serum bilirubin concentration. *Am J Dis Child*. 1982;136:737-8.
51. Varimo P, Simila S, Wendt L, dkk. Frequency of breast-feeding and hiperbilirubinemia. *Clin Pediatr*. 1986;25:112.
52. De Carvalho M, Hall M, Harvey D. Effects of water supplementation on physiological jaundice in breast-fed babies. *Arch Dis Child*. 1981;56:568-9.
53. Nicoll A, Ginsburg R, Tripp JH. Supplementary feeding and jaundice in newborns. *Acta Paediatr Scand*. 1982;71:759-61.
54. Madlon-Kay DJ. Identifying ABO incompatibility in newborns: selective vs automatic testing. *J Fam Pract*. 1992;35:278-80.

55. Slusher TM, Olusanya BO, Vreman HJ, dkk. A randomized trial of phototherapy with filtered sunlight in African neonates. *N Engl J Med.* 2015;373:1115-24.
56. Cuperus FJ, Hafkamp AM, Hulzebos CV, dkk. Pharmacological therapies for unconjugated hiperbilirubinemia. *Curr Pharm Des.* 2009;15:2927-38.
57. Ramasethu J, Luban NLC. Alloimmune hemolytic disease of the newborn. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors. *Williams' Hematology.* 7 ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 715-66.
58. Funato M, Tamai H, Shimada S. Trends in neonatal exchange transfusions at Yodogawa Christian Hospital. *Acta Paediatr Jpn.* 1997;39:305-8.
59. Seidman DS, Paz I, Armon Y, dkk. Effect of publication of the "Practice Parameter for the management of hiperbilirubinemia" on treatment of neonatal jaundice. *Acta Paediatr.* 2001;90:292-5.
60. Ebbesen F. Recurrence of kernikterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr.* 2000;89:1213-7.
61. Naulaers G, Barten S, Vanhole C, dkk. Management of severe neonatal anemia due to fetomaternal transfusion. *Am J Perinatol.* 1999;16:193-6.
62. Dempsey EM, Barrington K. Short and long term outcomes following partial exchange transfusion in the polycythaemic newborn: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2006;91:F2-6.
63. Fernandez MC, Weiss B, Atwater S, dkk. Congenital leukemia: successful treatment of a newborn with t(5;11)(q31;q23). *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21:152-7.
64. Chen CY, Chen YC, Fang JT, dkk. Continuous arteriovenous hemodiafiltration in the acute treatment of hyperammonaemia due to ornithine transcarbonylase deficiency. *Renal failure.* 2000;22:823-36.
65. Aikoh H, Sasaki M, Sugai K, dkk. Effective immunoglobulin therapy for brief tonic seizures in methylmalonic acidemia. *Brain Dev.* 1997;19:502-5.
66. Mycyk MB, Leikin JB. Combined exchange transfusion and chelation therapy for neonatal lead poisoning. *Ann Pharmacot.* 2004;38:821-4.
67. Sancak R, Kucukoduk S, Tasdemir HA, dkk. Exchange transfusion treatment in a newborn with phenobarbital intoxication. *Pediatr Emerg Care.* 1999;15:268-70.

68. Osborn HH, Henry G, Wax P, Hoffman R, dkk. Theophylline toxicity in a premature neonate--elimination kinetics of exchange transfusion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1993;31:639-44.
69. Pasternak JF, Hageman J, Adams MA, dkk. Exchange transfusion in neonatal myasthenia. *J Pediatr.* 1981;99:644-6.
70. Dolfin T, Pomeranz A, Korzets Z, dkk. Acute renal failure in a neonate caused by the transplacental transfer of a nephrotoxic paraprotein: successful resolution by exchange transfusion. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:1129-31.
71. Gunes T, Koklu E, Buyukkayhan D, dkk. Exchange transfusion or intravenous immunoglobulin therapy as an adjunct to antibiotics for neonatal sepsis in developing countries: a pilot study. *Ann Tropical Paediatr.* 2006;26:39-42.
72. Viridi VS, Goraya JS, Khadwal A, dkk. Neonatal transfusion malaria requiring exchange transfusion. *Ann Tropical Paediatr.* 2003;23:205-7.
73. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2003;88:F459-63.
74. Burch M, Dyamenahalli U, Sullivan ID. Severe unconjugated hyperbilirubinaemia with infradiaphragmatic total anomalous pulmonary venous connection. *Arch Dis Child.* 1993;68:608-9.
75. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Pediatric hemostasis and use of plasma components. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19:143-55.
76. Murray NA, Roberts IA. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2004;89:F101-7.
77. Petaja J, Johansson C, Andersson S, dkk. Neonatal exchange transfusion with heparinised whole blood or citrated composite blood: a prospective study. *Eur JPediatr.* 2000;159:552-3.
78. Win N, Amess P, Needs M, dkk. Use of red cells preserved in extended storage media for exchange transfusion in anti-k haemolytic disease of the newborn. *Transfus Med.* 2005;15:157-60.
79. Kumar P, Sarkar S, Narang A. Acute intravascular haemolysis following exchange transfusion with G-6-PD deficient blood. *Eur J Pediatr.* 1994;153:98-9.
80. De Waal KA, Baerts W, Offringa M. Systematic review of the optimal fluid for dilutional exchange transfusion in neonatal polycythaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal edition.* 2006;91:F7-10.

81. Ozkan H, Cevik N. Effect of exchange transfusion on elimination of antibiotics in premature infants. *Turk JPediatr.* 1994;36:7-10.
82. Englund JA, Fletcher CV, Johnson D, dkk. Effect of blood exchange on acyclovir clearance in an infant with neonatal herpes. *J Pediatr.* 1987;110:151-3.
83. Lackner TE. Drug replacement following exchange transfusion. *J Pediatr.* 1982;100:811-4.
84. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics.* 1997;99:E7.
85. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, dkk. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics.* 1985;75:417-21.
86. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, dkk. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr.* 2004;144:626-31.
87. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. *Manual of neonatal care.* 6 ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2008.
88. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and reatments: A narrative review article. *Iran J Public Health.* 2016;45:558-68.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK