

Hiperbilirubinemia pada Neonatus >35 Minggu di Indonesia: Pemeriksaan dan Tatalaksana Terkini

Rinawati Rohsiswatmo,* Radhian Amandito**

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, **Unit Perawatan Intensif Neonatus Rumah Sakit Pondok Indah – Pondok Indah

Pada bayi baru lahir terjadi kenaikan fisiologis kadar bilirubin dan 60% bayi >35 minggu akan terlihat ikterik. Namun, 3%-5% dari kejadian ikterik tersebut tidaklah fisiologis dan berisiko untuk terjadinya kerusakan neurologis bahkan kematian. Sebagai pencegahan hiperbilirubinemia berat yang dapat menyebabkan kerusakan neurologis, pemeriksaan bilirubin telah menjadi rekomendasi universal bayi baru lahir yang terlihat kuning. Semakin tinggi perhatian klinisi untuk pencegahan kernikterus, semakin rendah insidensinya. Indonesia menghadapi masalah *overtreatment* di perkotaan, dan *undertreatment* di daerah terpencil. Masalah *overtreatment* ini dapat menyebabkan kecemasan ibu, waktu menyusui anak ke ibu berkurang, serta tidak memungkiri peningkatan biaya yang harus ditanggung. *American Academy of Pediatrics* (AAP) telah menyusun algoritma dan kurva untuk menyesuaikan tata laksana bayi baru lahir dengan hiperbilirubinemia. Kurva ini mengarahkan klinisi untuk melakukan pengukuran kadar bilirubin dengan cara yang memungkinkan untuk masing-masing fasilitas kesehatan. Pada kenyataannya, masih ada fasilitas kesehatan yang belum memiliki sarana yang memadai untuk pemeriksaan kadar bilirubin maupun terapi sinar. Saat ini ditemukan beberapa penemuan baru, seperti Bilistick, sebagai alat pemeriksaan bilirubin yang kurang invasif dan penggunaan filter atau film untuk menangani hiperbilirubinemia ringan dengan sinar matahari. Penemuan baru inilah yang diharapkan dapat membantu negara berkembang, seperti Indonesia dan lainnya, dalam tata laksana hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir. **Sari Pediatri** 2018;20(2):115-22

Kata kunci: bilistick, hiperbilirubinemia, neonatus, fototerapi, bilirubin transkutan

Hyperbilirubinemia in Indonesian Neonates >35 Weeks Gestation: Current Updates in Examination and Treatment

Rinawati Rohsiswatmo,* Radhian Amandito**

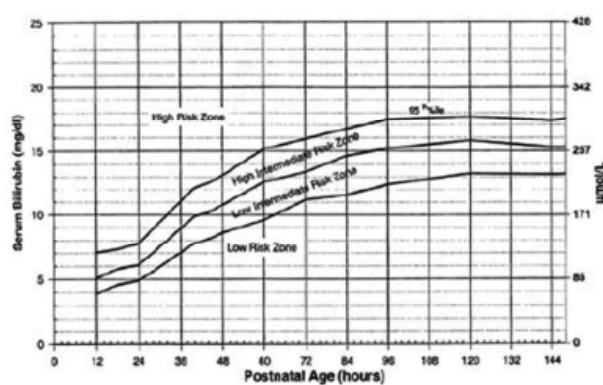
In newborns, there is a physiologic increase in bilirubin levels, and about 60% of >35 weeks babies will be seen jaundice. However, 3-5% of the jaundice is caused by physiologic etiology and are at risk for bilirubin-induced neurological dysfunction (BIND) and even death. To prevent severe hyperbilirubinemia that leads to BIND, bilirubin screening is a universal recommendation for all jaundice newborns. The higher the clinician's concern and attention towards the risk of kernicterus, the lower the incidence will be. Indonesia is facing overtreatment problems in major cities and under treatment problems in remote areas. This overtreatment problem, in addition to the effects of phototherapy, it also causes mothers to be concerned about their babies, reduces breastfeeding time, as well as pointlessly increasing the cost of treatment. American Academy of Pediatrics (AAP) has released an algorithm and standard deviation curve for the treatment of hyperbilirubinemia. This algorithm requires clinicians to measure the level of bilirubin by means of each health facilities' capability. In reality, there are still health centers which lack the facility for bilirubin examination and phototherapy. In recent years, there are new developments for alternatives to mitigating this problem, including Bilistick for minimally invasive bilirubin measurement, and the use of film or filter to utilize indirect sunlight as an alternative for mild hyperbilirubinemia. These breakthroughs will help Indonesia and other developing countries as a solution for current and future hyperbilirubinemia-related problems in newborns. **Sari Pediatri** 2018;20(2):115-22

Keywords: bilistick, hyperbilirubinemia, neonates, phototherapy, transcutaneous bilirubin

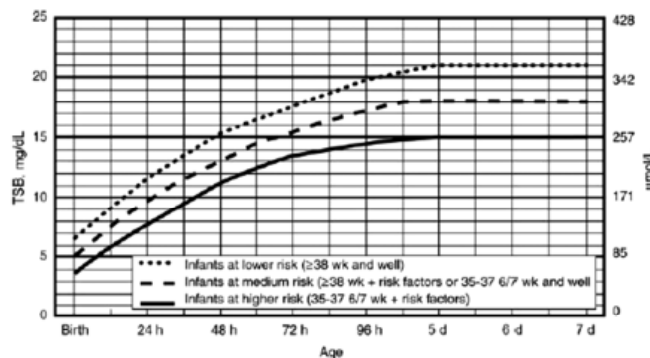
Alamat korespondensi: Rinawati Rohsiswatmo. Departemen Kesehatan Anak, FKUI-RSCM. Jl. Pangeran Diponegoro No. 71, DKI Jakarta 10430.
E-mail: rinarohsis@gmail.com.

Hiperbilirubinemia merupakan masalah umum yang sering dijumpai pada bayi baru lahir.^{1,2} Keadaan ini disebabkan oleh gabungan peningkatan katabolisme heme dan imaturitas fisiologis hepar dalam konjugasi dan ekskresi bilirubin.³ Maisels dkk⁴ melaporkan bahwa 60% dari neonatus >35 minggu akan mengalami hiperbilirubinemia dan 80% pada neonatus <35 minggu. Secara klinis, ikterik dapat dilihat pada kulit dan sklera apabila terjadi peningkatan kadar bilirubin lebih dari 5mg/dl.⁵ Secara fisiologis, kadar bilirubin akan meningkat setelah lahir, lalu menetap dan selanjutnya menurun setelah usia 7 hari.¹ Meskipun demikian, 3%-5% neonatus yang mengalami hiperbilirubinemia merupakan proses patologis yang berisiko tinggi terhadap terjadinya kernikterus.^{6,7} Kernikterus adalah kerusakan otak akibat toksisitas bilirubin yang dapat dicegah.⁸ Faktor risiko yang paling sering ditemukan adalah kelainan hemolitik (isoimmunisasi ABO dan sferositosis kongenital) dan komplikasi seperti dehidrasi, sefalhematoma,

sepsis, asidosis, dan hipoalbuminemia. Beberapa faktor risiko lain yang telah diteliti adalah metode persalinan, ras Asia Timur, usia ibu di atas 25 tahun, dan lainnya yang tertera di Tabel 1.⁹⁻¹¹ Namun, di Indonesia, angka kernikterus tidak terdeteksi karena sangat sedikit insidensinya, bahkan tidak ditemukan sama sekali berdasarkan penelitian Greco dkk¹² di tahun 2015. Hal ini dapat disebabkan karena kasus kernikterus tidak dilaporkan atau memang tatalaksana hiperbilirubinemia sudah sangat baik. Dibutuhkan kewaspadaan untuk mencegah terjadinya kernikterus. Sebaliknya, tidak perlu terlalu berlebihan dalam menangani hiperbilirubinemia karena dapat meningkatkan biaya pengobatan, menimbulkan kecemasan orang tua, serta mengurangi waktu anak bersama ibu. Tulisan ini akan membahas secara rinci beberapa teknik pemeriksaan bilirubin, pengaruh genetik terhadap hiperbilirubinemia pada neonatus, serta ringkasan terapi yang ada untuk hiperbilirubinemia.



Gambar 1. Normogram bilirubin sesuai usia (dalam jam)¹³



Gambar 2. Algoritma terapi sinar pada bayi baru lahir usia gestasional 35 atau lebih¹³

Tabel 1. Faktor risiko hiperbilirubinemia neonatus¹¹

Sebelum lahir	Proses kelahiran	Setelah lahir
Ras: Asia Timur, Arab, Cina, Mediteranian (risiko keturunan untuk defisiensi G6PD dan kelainan bawaan lain)	Metode persalinan: forcep, vakum	Spherosis kongenital, defisiensi G6PD, defisiensi piruvat kinase, <i>Gilbert's syndrome</i>
Riwayat keluarga: kadar bilirubin bebas tinggi (<i>Gilbert's syndrome</i>)	Anatomi payudara: abnormalitas yang dapat mengganggu proses menyusui	Laktasi yang tidak optimal: bayi tidak bisa menyusui langsung dengan optimal
Metode menyusui: hanya menyusui langsung	Usia gestasi: <38 minggu	Ikterik dini di hari pertama post partum
Golongan darah ibu: golongan darah O atau rhesus negatif	Pengobatan ibu: induksi oksitosin	Inkompatibilitas golongan darah (ABO, Rh)
Anak sebelumnya dengan ikterik atau mendapatkan terapi sinar	Trauma jalan lahir	Perdarahan: hematoma, sefalhematom, memar
Penyakit maternal: hipertensi, diabetes melitus		Pengobatan ibu yang dapat memicu defisiensi G6PD (aspirin) dan mengganggu pengikatan bilirubin-albumin (sulfas)
Usia Ibu di atas 25 tahun		Berat badan: lebih dari 3500gram
Riwayat reproduksi: anak sebelumnya yang besar atau kesulitan dalam proses persalinan spontan		Ukuran badan: besar untuk usia kehamilan

Pemeriksaan metode visual

Semua bayi baru lahir harus secara rutin dilakukan pemeriksaan visual untuk timbulnya gejala ikterik.³⁻¹¹ Evaluasi ikterik dikerjakan setiap hari sejak lahir dan dengan cara menekan bagian dahi, midsternum, atau di lutut/pergelangan kaki untuk memperlihatkan warna kulit dan jaringan subkutan. Ikterik akan terlihat pada awalnya di bagian muka dan akan menyebar secara kaudal ke badan dan ekstremitas. Hasil pemeriksaan dapat dikuantifikasi menjadi *grade* 1 hingga 5 dengan metode Kramer.¹¹ Pemeriksaan ini perlu dilakukan dalam ruangan yang terang atau di siang hari dengan membuka jendela. Apabila ditemukan bayi kuning secara visual, dianjurkan untuk melakukan konfirmasi kadar bilirubin, baik secara invasif, non invasif, maupun kurang invasif seperti yang dipaparkan di bawah ini.

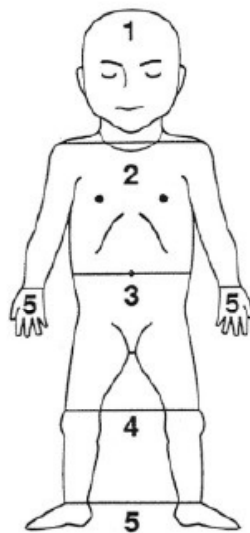
Pemeriksaan serum total bilirubin invasif

Pemeriksaan baku emas untuk serum bilirubin adalah pemeriksaan metode invasif yang memerlukan

fasilitas laboratorium khusus. *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) adalah baku emas, tetapi karena teknisnya sangat kompleks maka hanya digunakan untuk tujuan penelitian.¹⁵ Metode reaksi *Diazo* atau spektrofotometri direk adalah baku emas untuk penggunaan klinis.¹⁶⁻¹⁷ Setelah diketahui ikterik secara visual, pemeriksaan serum bilirubin perlu dilakukan. Besaran nilai bilirubin yang didapat lalu diplot terhadap kurva *American Academy of Pediatrics* (AAP).¹³ Metode pemeriksaan ini mempunyai beberapa kendala, yaitu membutuhkan sampel darah 1 ml, dibutuhkan tenaga laboratorium khusus sehingga waktu tunggu hasil keluar berkisar 4 jam atau lebih.¹⁶

Pemeriksaan bilirubin non-invasif

Metode pemeriksaan bilirubin non invasif yang dikenal saat ini adalah alat bilirubinometer transkutan (TcB). Alat ini bekerja dengan prinsip spektrofotometer dan mengukur cahaya yang dipantulkan dari warna kulit dan diambil dari bagian bawah sternum.¹⁸⁻¹⁹ Bilirubinometer transkutan merupakan metode yang akurat dan tidak invasif sehingga dapat menjadi alternatif pemeriksaan bilirubin neonatus.²⁰ Kelemahan



Gambar 3. Metode Kramer¹¹

Tabel 2 Korelasi metode visual dengan estimasi nilai bilirubin¹⁴

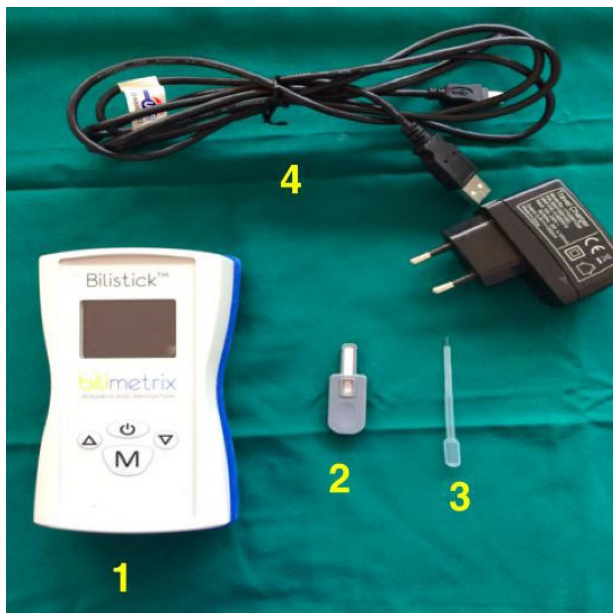
Zona	Bagian Tubuh yang Kuning	Rata-rata bilirubin indirek serum (mg/dl)
I	Kepala - Leher	4-8
II	Badan atas (di atas umbilikus)	5-12
III	Tungkai bawah dan paha (di bawah umbilikus)	8-16
IV	Ekstremitas atas dan kaki bawah	11-18
V	Telapak tangan dan tumit	>18

dari TcB yaitu tidak dapat digunakan ketika pasien dalam fototerapi atau terpapar sinar matahari.²¹⁻²² Beberapa penelitian melaporkan hasil pemeriksaan bilirubin yang tidak akurat dan konsisten apabila bilirubin total lebih besar dari 15mg/dl.^{14,23,24} Dengan demikian, secara umum TcB cukup menjanjikan karena meminimalisir pengambilan darah, dapat digunakan sebagai pemeriksaan universal, dan tetap akurat dengan kadar bilirubin di bawah 15mg/dl.

Metode pemeriksaan kurang invasif, Bilistick

Bilistick merupakan sistem pemeriksaan yang sederhana, cepat, tidak membutuhkan reagen, dan dapat mengukur kadar serum bilirubin total hingga 30mg/dl dan hematokrit 25% - 65%.²⁵⁻²⁶ Apabila dibandingkan dengan TcB jenis JM-103, Bilistick

mempunyai tingkat keakuratan sebanding, ukuran alatnya kecil, tetapi tidak terpengaruh terapi sinar.²⁵ Sampel darah yang dibutuhkan relatif sedikit (25uL) dan dapat menggunakan darah kapiler dari tumit pasien. Strip uji akan memisahkan plasma dari komponen korpuskuler sehingga serum dapat mengalir ke membran nitroselulosa akibat kapilaritas. Setelah membran tersaturasi, serum bilirubin total dapat dianalisis dengan spektroskopi reflektan. Proses penggunaannya juga mudah dan dapat dilakukan oleh siapapun hanya dengan sedikit latihan. Pertama, strip uji dimasukkan ke dalam mesin pembaca dan proses kalibrasi akan dijalankan. Teteskan sampel darah kapiler sebanyak 25uL ke dalam strip lalu tekan tombol "M". Mesin akan melakukan analisis pengukuran kadar bilirubin serum total. Setelah kurang lebih 90 detik hasil bilirubin akan muncul di mesin. Bilistick telah diuji coba di beberapa negara di dunia, termasuk di beberapa rumah sakit provinsi di Indonesia. Hasil



Gambar 4. Komponen bilistick; 1. Pembaca, 2. Strip uji, 3. Pipet, 4. Baterai

tersebut menunjukkan *limits of agreement* yang baik, tingkat korelasi tinggi, dengan perbedaan 1mg/dl antara pemeriksaan serum dan Bilistick.²⁷ Penelitian Bilistick di RSCM oleh Rohsiswatmo dkk²⁸ pada bayi prematur yang mendapatkan terapi sinar menunjukkan korelasi tinggi dibandingkan dengan pemeriksaan serum dan TcB. Dengan adanya Bilistick, terutama di rumah sakit dan Puskesmas yang tidak memiliki fasilitas TcB maupun laboratorium, *overtreatment* yang relatif mahal ataupun *undertreatment* yang dapat mengakibatkan kernikterus dapat dihindari.

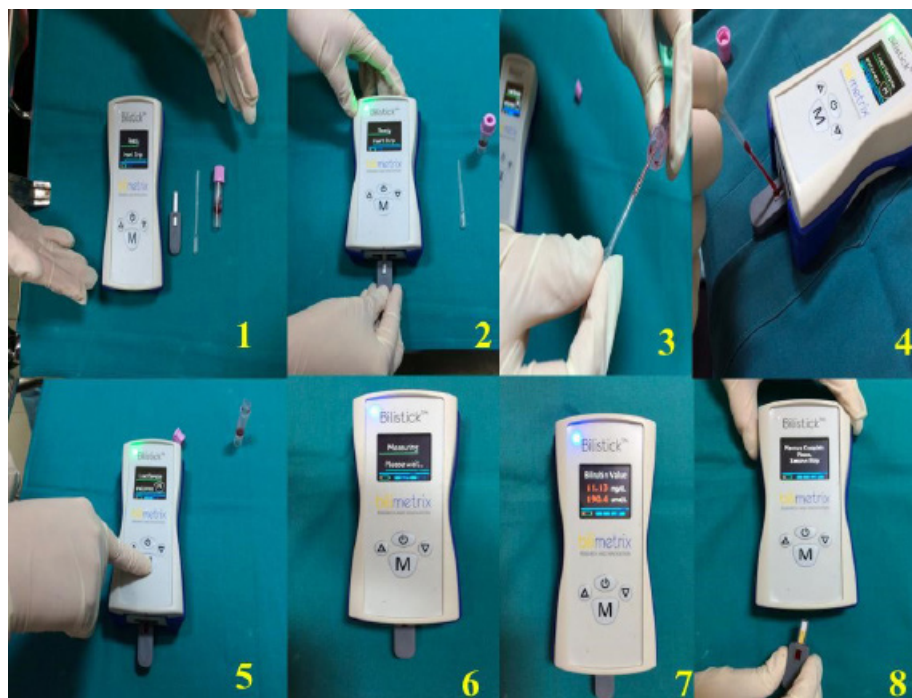
Terapi untuk bayi dengan hiperbilirubinemia

Fototerapi adalah terapi utama untuk hiperbilirubinemia. Panjang gelombang paling efektif yang digunakan untuk fototerapi adalah antara (460–490) nm dari spektrum biru. Untuk memaksimalkan iradiasi dan efektivitas terapi, jarak sumber cahaya dan bayi harus dalam jarak 10-15 cm. Saat ini dikembangkan terapi sinar intensif menggunakan LED dengan panjang gelombang ≥ 30 uW/cm²/nm (430-490) nm. Terapi sinar intensif mempercepat proses penurunan bilirubin sehingga terjadi pengurangan lama penyinaran maupun tindakan transfusi tukar yang sangat bermakna. Waktu terapi sinar dapat

berkurang hingga 12 jam, durasi perawatan di rumah sakit dan durasi anak terpisah dengan ibu menjadi jauh berkurang.²⁹ Di beberapa negara yang tidak memiliki fasilitas memadai, telah dikembangkan metode alternatif untuk bayi dengan hiperbilirubinemia ringan. Peneliti di Afrika telah mencoba melakukan terapi sinar menggunakan paparan sinar matahari tidak langsung.^{30,31} Meskipun belum secara umum digunakan dan direkomendasi oleh AAP, metaloporfirin, clofibrat dan immunoglobulin intravena juga telah diteliti sebagai alternatif terapi sinar.³²⁻³⁴ Transfusi tukar sudah mulai jarang dikerjakan di Indonesia karena deteksi hiperbilirubinemia yang lebih cepat dan penggunaan foto terapi yang sangat luas.

Peran genetik dalam hiperbilirubinemia neonatus

Hiperbilirubinemia terjadi akibat ketidakseimbangan antara produksi dan eliminasi bilirubin. Salah satu proses paling penting dalam eliminasi bilirubin adalah konjugasi asam glukuronat dengan bilirubin. Bilirubin terikat lebih polar dan lebih mudah dieliminasi dibandingkan dengan bilirubin bebas.³⁵ Kelainan genetik, seperti defisiensi enzim *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD), *Crigler-Najjar type I and II syndromes*, dan *Gilbert's syndrome* (akibat kelainan pada gen UGT1A1) akan mengganggu proses konjugasi dan *uptake* bilirubin di hepar sehingga memicu terjadinya hiperbilirubinemia.³⁶ Hiperbilirubinemia berat yang dapat menyebabkan kernikterus pada umumnya terjadi akibat gabungan dari beberapa faktor risiko. Penelitian yang dilakukan Maruo dkk³⁸ menunjukkan terjadinya peningkatan risiko hiperbilirubinemia berat pada pasien yang mendapatkan asi eksklusif disertai polimorfisme gen *uridine-diphosphoglucuronosyltransferase 1A1* (UGT1A1).³⁷ Gen *solute carrier organic anion transporter 1B1* (SLCO1B1) yang berperan dalam transpor senyawa dari dalam darah ke hepar, juga sedang banyak diteliti. Polimorfisme SLCO1B1 diduga dapat meningkatkan risiko hiperbilirubinemia dengan membatasi *uptake* bilirubin di hepar, dengan demikian semakin banyak bilirubin bebas yang beredar di dalam darah. Frekuensi terjadinya polimorfisme terutama pada gen UGT1A1 sangat dipengaruhi oleh ras, terutama Kaukasia dan Asia Timur. Mereka memiliki banyak mutasi pada promotor dan ekson gen UGT1A1.³⁹⁻⁴³ Risiko hiperbilirubinemia pada ras Asia



Gambar 5. Prosedur pengukuran; 1. Siapkan pembaca, strip uji, pipet, dan sampel darah yang telah ditampung di dalam tabung. 2. Masukkan strip uji ke dalam pembaca untuk kalibrasi. 3. Ambil sampel darah dengan pipet. 4. Teteskan darah ke dalam membran strip uji. 5. Tekan tombol “M” untuk melakukan analisis pengukuran. 6. Hasil akan didapatkan dalam waktu 90 detik. 7. Hasil terpampang di layar. 8. Cabut strip uji yang telah digunakan

Timur meningkat 12,5 kali lebih tinggi dibandingkan non-Asia Timur.³⁵ Penelitian di Jawa dan Bengkulu menunjukkan banyak terdapat mutasi gen UGT1A1 di populasi Indonesia. Namun demikian, faktor genetik tidak menjadi risiko terjadinya hiperbilirubinemia berat pada neonatus.⁴⁴⁻⁴⁵ Hasil ini sejalan dengan penelitian serupa yang sedang berjalan di RSCM dan RS Biak Papua.⁴⁶

Kesimpulan

Hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir perlu segera dideteksi. Metode pemeriksaan bilirubin untuk bayi baru lahir terdiri dari metode visual, invasif, non-invasif, dan kurang invasif. Pilihan untuk metode pemeriksaan ditentukan dari ketersediaan fasilitas dan biaya di pusat kesehatan masing-masing. Bilistick sebagai metode pemeriksaan bilirubin kurang invasif yang memiliki berbagai keunggulan dapat dipertimbangkan menjadi metode pilihan di Indonesia. Saat ini, kejadian hiperbilirubinemia berat dan KSD di Indonesia semakin berkurang. Perlu

diwaspadai apakah ada faktor tidak dilaporkan atau memang deteksi serta tatalaksananya sudah memadai. Penggunaan sinar matahari tidak langsung dengan menggunakan film atau filter dapat digunakan untuk kasus hiperbilirubinemia ringan dan cenderung bukan patologis. Penggunaan terapi sinar tidak langsung tidak dapat menggantikan terapi sinar konvensional untuk kasus hiperbilirubinemia yang berpotensi patologis.

Daftar pustaka

1. Hyperbilirubinemia AaPSo. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297.
2. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Phys* 2002;65:599-606
3. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.
4. Maisels MJ. The clinical approach to the jaundiced newborn. In: Maisels MJ. *Neonatal Jaundice*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000.h.139-68.
5. Ahlfors CE, Wennberg RP, penyunting. Bilirubin-albumin

- binding and neonatal jaundice. *Seminars in Perinatology* 2004;28:334-9
6. Maisels MJ, Newman TB. *Care of the jaundiced neonate*. New York: McGraw Hill; 2012.
 7. Usman A. Ensefalopati bilirubin. *Sari Pediatri* 2007;8:94-104.
 8. Kaplan M, Hammerman C. Understanding severe hyperbilirubinemia and preventing kernicterus: adjuncts in the interpretation of neonatal serum bilirubin. *Clin Chim Acta* 2005;356:9-21.
 9. Johnson L, Bhutani V. Guidelines for management of the jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol* 1998;25:555-74.
 10. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatric clinics of North America* 2004;51:843-61.
 11. Bhutani V, Vilms R, Hamerman-Johnson L. Universal bilirubin screening for severe neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2010;30:S6.
 12. Greco C, Arnolda G, Boo N-Y, Iskander IF, Okolo AA, Rohsiswatmo R, 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.
 13. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant \geq 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009;124:1193-8.
 14. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of \geq 35 weeks' gestation. *Pediatrics* 2006;117:1169-73.
 15. Kazmierczak SC, Robertson AF, Catrou PG, Briley KP, Kreamer BL, Gourley GR. Direct spectrophotometric method for measurement of bilirubin in newborns: comparison with HPLC and an automated diazo method. *Clin Chem* 2002;48:1096-7.
 16. Westwood A. The analysis of bilirubin in serum. *Ann Clin Biochem* 1991;28:119-30.
 17. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: a systematic review. *Pediatrics* 2013;132:871-81.
 18. Bhutta ZA, Yusuf K. Transcutaneous bilirubinometry in Pakistani newborns: a preliminary report. *J Pakistan Med Assoc* 1991;41:155-6.
 19. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubinometry decreases the need for serum bilirubin measurements and saves money. *Pediatrics* 1997;99:599-600.
 20. Mishra S, Chawla D, Agarwal R, Deorari A, Paul V, Bhutani V. Transcutaneous bilirubinometry reduces the need for blood sampling in neonates with visible jaundice. *Acta Paediatrica* 2009;98:1916-9.
 21. Grabenhenrich J, Grabenhenrich L, Bühner C, Berns M. Transcutaneous bilirubin after phototherapy in term and preterm infants. *Pediatrics* 2014;134:e1324-e9.
 22. Maisels MJ. Transcutaneous bilirubin measurement: does it work in the real world? *Pediatrics* 2015;135:364-6.
 23. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000;106:e17.
 24. Maisels MJ. Historical perspectives: transcutaneous bilirubinometry. *Neo Rev* 2006;7:217-25.
 25. Greco C, Iskander I, Akmal D, El Houchi S, Khairy D, Bedogni G, dkk. Comparison between Bilistick System and transcutaneous bilirubin in assessing total bilirubin serum concentration in jaundiced newborns. *J Perinatol* 2017;37:1028.
 26. Zabetta CC, Iskander I, Greco C, Bellarosa C, Demarini S, Tiribelli C, dkk. Bilistick: a low-cost point-of-care system to measure total plasma bilirubin. *Neonatology* 2013;103:177-81.
 27. Greco C, Rohsiswatmo R, Bedogni G, Tiribelli C, Coda-Zabetta C. Diagnostic performance of the Point of Care Bilistick System in identifying severe neonatal hyperbilirubinemia worldwide. *E Clin Med* 2018;1:14-20.
 28. Rohsiswatmo R, Oswari H, Amandito R, Sjakti HA, Windiastuti E, Roeslani RD, Barchia I. Agreement test of transcutaneous bilirubin and bilistick with serum bilirubin in preterm infants receiving phototherapy. *BMC Pediatrics* 2018;18:315.
 29. Donneborg M, Vandborg P, Hansen B, Rodrigo-Domingo M, Ebbesen F. Double versus single intensive phototherapy with LEDs in treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2018;38:154.
 30. Slusher TM, Olusanya BO, Vreman HJ, Brearley AM, Vaucher YE, Lund TC, dkk. A randomized trial of phototherapy with filtered sunlight in African neonates. *NEJM* 2015;373:1115-24.
 31. Vreman HJ, Slusher TM, Wong RJ, Schulz S, Olusanya BO, Stevenson DK. Evaluation of window-tinting films for sunlight phototherapy. *J Trop Pediatr* 2013;59:496-501.
 32. Stevenson DK, Wong RJ. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2010;15:164-8
 33. Sharafi R, Mortazavi Z, Sharafi S, Parashkouh RM. The effect of clofibrate on decreasing serum bilirubin in healthy term neonates under home phototherapy. *Iranian J Pediatr* 2010;20:48
 34. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic

- damage—mechanisms and management approaches. *NEJM* 2013;369:2021-30.
35. Kaplan M, Hammerman C. Bilirubin and the genome: the hereditary basis of unconjugated neonatal hyperbilirubinemia. *Current Pharmacogenomics* 2005;3:21-42.
 36. Watchko JF, Lin Z, Clark RH, Kelleher AS, Walker MW, Spitzer AR. Complex multifactorial nature of significant hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatrics* 2009;124:e868-e77.
 37. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics* 2000;106:e59.
 38. Huang M-J, Kua K-E, Teng H-C, Tang K-S, Weng H-W, Huang C-S. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatric Res* 2004;56:682-9.
 39. Huang C-S, Chang P-F, Huang M-J, Chen E-S, Hung K-L, Tsou K-I. Relationship between bilirubin UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatric Res* 2002;52:601-5.
 40. Yang H, Wang Q, Zheng L, Zheng X-b, Lin M, Zhan X-F, dkk. Clinical Significance of UGT1A1 Genetic Analysis in Chinese Neonates with Severe Hyperbilirubinemia. *Pediatrics & Neonatology* 2016;57:310-7.
 41. Yu Z, Zhu K, Wang L, Liu Y, Sun J. Association of Neonatal Hyperbilirubinemia with UGT1A1 Gene Polymorphisms: a meta-analysis. *Med Sci Monitor: Int Med J Exp Clinl Res* 2015;21:3104.
 42. Kaniwa N, Kurose K, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Saito Y, Saeki M, dkk. Racial variability in haplotype frequencies of UGT1A1 and glucuronidation activity of a novel single nucleotide polymorphism 686C> T (P229L) found in an African-American. *Drug Metab Disposition* 2005;33:458-65.
 43. Tomerak RH, Helal NF, Shaker OG, Yousef MA. Association between the Specific UGT1A1 Promoter Sequence Variant (c-3279T>G) and Unconjugated Neonatal Hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2016;62:457-63.
 44. Sutomo R, Talib NA, Yusoff NM, Van Rostenberghe H, Sadewa AH, Sunarti, dkk. Screening for G71R mutation of the UGT1A1 gene in the Javanese-Indonesian and Malay-Malaysian populations. *Pediatr Int* 2004;46:565-9.
 45. Amandito R, Putradista R, Jikesya C, Utaminingsih D, Rusin J, Rohsiswatmo R, dkk. UGT1A1 gene and neonatal hyperbilirubinemia: a preliminary study from Bengkulu, Indonesia. *BMC Res Notes* 2018;11:172.
 46. Amandito R, Carolina E, Kresnawati W, Rohsiswatmo R, Malik A. *UGT1A1* polymorphism in multiple ethnicity across Indonesia; a genetic study of Neonatal Hyperbilirubinemia [unpublished manuscript]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2018.