
Hubungan Antara Derajat Asfiksia dengan Beratnya Hipokalsemia pada Bayi Baru Lahir

Edwin Tohaga,* Kamilah Budhi,* Noor Wijayahadi**

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak, **Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr.Kariadi, Semarang

Latar belakang. Kalsium merupakan ion yang sangat penting untuk proses metabolisme biomolekular. Selama kehamilan, kalsium ditransfer secara aktif melalui kalsium transplasental yang diregulasi hormon *parathyroid-related peptide* (PTHrP). Hipokalsemia dapat menyebabkan gangguan neuromuskular, irama jantung apneu, dan gangguan gastrointestinal. Asfiksia dapat menurunkan kadar kalsium darah pada bayi baru lahir di bawah batas nadir. Pada asfiksia terjadi insufisiensi ginjal, metabolik asidosis, dan sekresi *parathyroid hormon* (PTH) kurang sehingga menurunkan kadar kalsium plasma.

Tujuan. Mengetahui hubungan antara derajat asfiksia dengan beratnya hipokalsemia pada bayi baru lahir
Metode. Desain penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional* pada bayi dengan asfiksia yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di bangsal perawatan bayi risiko tinggi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang pada tahun 2012. Derajat asfiksia ditentukan berdasarkan nilai APGAR, yaitu asfiksia sedang dan berat, derajat hipokalsemia ditentukan berdasarkan nilai kadar kalsium serum. Analisis statistik dengan uji *chi-square*.

Hasil. Subjek 66 bayi terdiri dari 29 bayi laki-laki dan 37 bayi perempuan, 20 bayi lahir kurang bulan dan 46 bayi lahir cukup bulan. Terdapat hubungan antara asfiksia dengan hipokalsemia ($p=0,013$). Hipokalsemia berat pada asfiksia berat PR 4,9, (IK95% 1,2-20,3; $p=0,027$), Hipokalsemia sedang pada asfiksia sedang PR 4,51 (IK95% 1,3-14,6; $p=0,009$).

Kesimpulan. Terdapat hubungan antara derajat asfiksia dengan beratnya hipokalsemia pada bayi baru lahir.

Sari Pediatri 2014;16(1):29-34.

Kata kunci: Asfiksia, hipokalsemia

Asfiksia adalah kegagalan bernapas secara spontan dan teratur segera atau beberapa saat sesudah lahir.^{1,2} Diperkirakan sekitar 23% dari seluruh angka kematian neonatus

disebabkan oleh asfiksia dengan proporsi lahir mati yang lebih besar. Laporan organisasi kesehatan dunia WHO menyebutkan sejak tahun 2000 – 2003 asfiksia menempati urutan ke-6, sebanyak 8% sebagai penyebab kematian anak di seluruh dunia setelah pneumonia, sepsis, dan kelahiran prematur.^{1,2} Data survey kesehatan rumah tangga (SKRT) 2010 menyebutkan bahwa penyebab kematian bayi baru lahir di Indonesia di antaranya asfiksia 27%, bayi berat lahir rendah

Alamat korespondensi:

Dr. Edwin Tohaga, SpA. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Undip/RSUP Dr. Kariadi, jl. Dr. Sutomo 16 Semarang. E-mail : e_tohaga@yahoo.com

29%, tetanus neonatorum 10%, masalah pemberian makanan 10%, gangguan hematologi 6%.

Hipokalsemia adalah suatu kondisi yang dapat menyebabkan gangguan serius, terutama pada bayi baru lahir. Kejadian hipokalsemia merupakan kejadian yang sering terjadi pada bayi lahir yang dapat disebabkan karena terlambatnya fungsi hormon paratiroid dalam metabolisme kalsium pada tubuh bayi. Kalsium merupakan ion yang sangat penting dalam tubuh, bersama dengan fosfor untuk membentuk garam mineral yang membentuk tulang dan gigi.^{1,3,4} Kalsium dalam tubuh 99% terdapat dalam tulang dan 1% dalam cairan ekstrasel.^{5,6} Di dalam cairan ekstrasel, kalsium terikat dengan albumin (40%), terikat pada anion seperti fosfor, sitrat, sulfat, dan laktat (10%) dalam bentuk ion bebas (50%). Bentuk ion bebas sangat penting untuk proses metabolisme biomolekular, termasuk proses pembekuan darah, eksitabilitas neuromuskular, integritas dan fungsi membran sel, enzim dan aktifitas sekretorik.^{4,5}

Kalsium bayi selama dalam kandungan, ditransfer secara aktif dari sirkulasi ibu menuju sirkulasi janin melalui pompa kalsium transplental yang diregulasi oleh hormon *parathyroid-related peptide* (PTHrP). Mayoritas transport kalsium janin meningkat pada trisemester ketiga, proses ini menghasilkan peningkatan konsentrasi kalsium lebih tinggi pada janin dibandingkan ibu yang menyebabkan terjadinya hiperkalsemia pada janin, dengan total konsentrasi kalsium berkisar 2,5-2,75 mmol/L dan kalsium terionisasi berkisar 1,5 mmol/L yang dapat diukur pada darah tali pusat bayi cukup bulan.⁴

Hipokalsemia dapat terjadi pada bayi prematur, ibu dengan diabetes, dan bayi yang mengalami asfiksia. Bayi dari ibu diabetes dapat terjadi makrosomia, hipokalsemia dapat disebabkan karena kebutuhan kalsium yang tinggi. Pada bayi prematur, hipokalsemia berhubungan dengan terhentinya transport aktif kalsium selama kehamilan dan pada bayi asfiksia dapat disebabkan adanya insufisiensi ginjal, metabolik asidosis, dan sekresi *Parathyroid hormon* (PTH) kurang pada saat bayi lahir sehingga menurunkan kadar kalsium plasma. Hipokalsemia sering dihubungkan dengan hipotensi dan gangguan pada irama jantung, gejala yang sering terlihat adalah apneu, takikardi, lethargi, muntah, dan gangguan gastrointestinal.⁵⁻⁷ Pada bayi baru lahir dikatakan hipokalsemia apabila kadar kalsium total di bawah 2,00 mmol/L pada bayi cukup bulan, dan di bawah 1,80 mmol/L pada bayi

preterm. Hipokalsemia ringan apabila nilai kalsium 2,00-2,12 mmol/L dapat terlihat tanpa gejala, hipokalsemia sedang apabila nilai kadar kalsium total 1,90-2,00 mmol/L, dan gejala neuromuskular dapat terlihat pada hipokalsemia berat dengan kadar kalsium <1,90 mmol/L.^{4,8,9}

Asfiksia yang diderita oleh bayi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya hipokalsemia. Prevalensi hipokalsemia pada asfiksia adalah 30%-40%.^{10,11} Penelitian tentang hubungan antara derajat asfiksia dengan beratnya hipokalsemia sulit dijumpai di kepustakaan Indonesia. Pemahaman mengenai hubungan ini akan sangat membantu untuk memprediksi kejadian hipokalsemia pada bayi baru lahir sehingga dapat dilakukan pencegahan terhadap dampak yang buruk akibat hipokalsemia pada bayi baru lahir.

Penelitian ini bertujuan membuktikan hubungan antara derajat asfiksia dengan beratnya hipokalsemia yang terjadi pada bayi baru lahir.

Metode

Penelitian observasional dengan desain belah lintang (*Cross sectional*) yang dilakukan di PBRT (Perawatan Bayi Risiko Tinggi), Divisi Perinatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode bulan Januari – Desember 2012. Penelitian ini telah disetujui Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RSUP dr.Kariadi Semarang dengan nomor 054/EC/FK/RSDK/2013. Analisis statistik yang digunakan untuk menguji hipotesis adalah Uji *chi square*

Hasil

Terdapat 66 subyek bayi, terdiri dari 29 laki-laki dan 37 perempuan, 20 lahir kurang bulan dan 46 lahir cukup bulan. Sembilanbelas bayi mengalami asfiksia berat dan 47 mengalami asfiksia sedang.

Tabel 1 menunjukkan karakteristik demografis subjek. Analisis hubungan antara asfiksia dengan hipokalsemia pada bayi baru lahir dilakukan dengan uji *chi square* (Tabel 2).

Tabel 2 menunjukkan 66 bayi asfiksia, terdiri 19 (28,7%) asfiksia berat dan 47 (71,3%) asfiksia sedang,

kejadian hipokalsemia 44 (66,7%). Uji *chi square* mendapatkan hubungan bermakna antara asfiksia dengan hipokalsemia pada bayi baru lahir ($p=0,013$)

Analisis hubungan antara asfiksia berat dengan

hipokalsemia berat pada bayi baru lahir dilakukan dengan uji *Fisher's Exact Test* (Tabel 3).

Tabel 3 menunjukkan 19 (28,8%) bayi asfiksia berat, 6 (9,1%) bayi mengalami hipokalsemia berat,

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Asfiksia berat (n =19)	Asfiksia sedang (n=47)
Jenis kelamin (%)		
Laki-laki	8(12,1)	21(31,8)
Perempuan	11(16,7)	26(39,4)
Berat lahir (g,%)		
<2500	8(12,1)	9(13,6)
≥2500	11(16,7)	38(57,6)
Usia kehamilan (bulan, %)		
Kurang	8(12,1)	12(18,2)
Cukup	11(16,7)	35(53)
Paritas (%)		
Primipara	10(15,2)	30(45,5)
Multipara	9(13,6)	17(25,7)
Cara persalinan (%)		
SCTP	11(16,7)	22(33,4)
Spontan	5(7,6)	15(22,7)
Vakum	3(4,5)	10(15,1)
Ko insidensi asfiksia (%)		
KPD	2(3)	5(7,6)
Fetal distress	4(6)	9(13,6)
Partus macet	1(1,5)	8(12,1)
PEB	8(12,1)	4(6)
Riwayat ANC (%)		
Bidan	10(15,2)	20(30,3)
Dokter	9(13,6)	27(40,9)

Tabel 2. Hubungan antara asfiksia dengan hipokalsemia

Asfiksia	Hipokalsemia			Total	p
	Berat n (10)	Sedang n (34)	Tidak n (22)		
Berat (%)	6 (9,1)	5(7,6)	8(12,1)	19(28,7)	0,013 [#]
Tidak berat (%)	4 (6,1)	29(43,9)	14(21,2)	47(71,3)	
Total (%)	10 (15,27)	34 (51,5)	22(33,3)	66 (100)	

Tabel 3. Hubungan antara asfiksia berat dengan hipokalsemia berat

Asfiksia	Hipokalsemia		Total	p	PR	IK 95%	
	Berat n (10)	Tidak berat n (56)				<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
Berat (%)	6 (9,1)	13(19,7)	19(28,8)	0,027 ^s	4,962	1,212	20,302
Tidak berat (%)	4 (6,1)	43(65,2)	47(71,2)				
Total (%)	10(15,2)	56(84,8)	66(100)				

Tabel 4. Hubungan antara asfiksia sedang dengan hipokalsemia sedang

Asfiksia	Hipokalsemia		Total	p	PR	IK 95%	
	Sedang N (34)	Tidak sedang N (32)				Lower	Upper
Sedang	29(44%)	18(27,2%)	47(71,2%)	0,009 [#]	4,511	1,388	14,657
Tidak sedang	5(7,6%)	14(21,2%)	19(28,8)				
Total	34(51,6%)	32(48,4%)	66(100%)				

dan 13 (19,7%) bayi mengalami hipokalsemia tidak berat (normal + hipokalsemia sedang). Sebaliknya, 47(41%) bayi asfiksia tidak berat (asfiksia sedang), 4 (6,1%) mengalami hipokalsemia berat, dan 43 (65,2%) bayi mengalami hipokalsemia tidak berat (normal + hipokalsemia sedang). Uji *Fisher's Exact Test* menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara asfiksia berat dengan hipokalsemia berat pada bayi baru lahir. Bayi asfiksia berat memiliki risiko lima kali lebih besar untuk menderita hipokalsemia berat, (IK95% 1,2-20,3; p=0,018) dibanding bayi asfiksia tidak berat (asfiksia sedang). Hubungan antara asfiksia sedang dengan hipokalsemia sedang pada bayi baru lahir dianalisis dengan uji *chi square* (Tabel 3).

Tabel 4 menunjukkan pada 47 (71,2%) bayi asfiksia sedang terdapat 29 (44%) bayi yang mengalami hipokalsemia sedang dan 18 (27,2%) bayi mengalami hipokalsemia tidak sedang (normal + hipokalsemia berat). Sebaliknya, pada 19 (28,7%) bayi asfiksia tidak sedang (asfiksia berat) terdapat 5 (7,6%) mengalami hipokalsemia sedang dan 14 (21,2%) bayi mengalami hipokalsemia tidak sedang (normal + hipokalsemia berat). Uji *chi square* menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara asfiksia sedang dengan hipokalsemia sedang pada bayi baru lahir. Bayi asfiksia sedang memiliki risiko 4,5 kali lebih besar untuk menderita hipokalsemia sedang (IK95% 1,3-14,6; p=0,018) dibanding bayi asfiksia tidak sedang (asfiksia berat).

Pembahasan

Kadar kalsium serum relatif lebih tinggi pada saat kelahiran dan akan menurun dengan cepat pada jam-jam pertama akan mencapai titik nadir pada 24-48 jam. Penurunan ini disebabkan oleh terhentinya (penjepitan tali pusat) transport aktif kalsium dari plasenta (trimester ke-3). Berbagai kondisi dapat memperburuk kondisi ini seperti kelahiran prematur,

asfiksia, dan ibu menderita DM.^{4,8,9}

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian hipokalsemia pada bayi asfiksia cukup tinggi. Hasil ini lebih tinggi dari hasil penelitian Tsang dk,¹¹ yaitu 30%-40%. Hal tersebut menunjukkan bahwa hipokalsemia cukup sering ditemukan pada bayi asfiksia sehingga pemeriksaan kalsium perlu dilakukan pada bayi asfiksia karena hipokalsemia dapat menyebabkan kejang yang membahayakan hidup bayi.⁵⁻⁷

Didapatkan hubungan antara asfiksia dengan kejadian hipokalsemia pada bayi baru lahir. Sesuai dengan hasil penelitian Onyiriuka¹⁰ dan Tsang dkk¹¹ yang mendapatkan hasil adanya hubungan antara asfiksia dengan kejadian hipokalsemia. Sebaliknya, Dewi dkk²⁶ mendapatkan hasil yang berbeda bahwa asfiksia tidak berhubungan dengan kejadian hipokalsemia. Perbedaan ini sangat mungkin disebabkan karena bayi asfiksia yang mengalami hipokalsemia hanya 10%, hal ini tentunya akan memengaruhi hasil perhitungan.

Penelitian ini menggunakan data rekam medis yang menilai asfiksia dan derajat asfiksia menggunakan nilai APGAR dengan analisis gas darah pada 66 subyek yang menunjukkan tanda hipoksia. Nilai APGAR banyak digunakan di beberapa rumah sakit maupun para peneliti. Penggunaan nilai APGAR secara tunggal tidak disarankan karena sensitifitasnya yang rendah dan diperlukan beberapa indikator pendamping lainnya, di antaranya adalah pH darah.²⁵ Namun, Casey dkk¹⁴ melaporkan bahwa penggunaan nilai APGAR sebagai indikator asfiksia masih banyak dilakukan dan masih merupakan rujukan untuk mendiagnosis asfiksia.

Hubungan antara asfiksia berat dengan hipokalsemia berat menunjukkan (28,8%) bayi asfiksia berat, 6 (9,1%) mengalami hipokalsemia berat dan 13 (19,7%) mengalami hipokalsemia tidak berat (normal + hipokalsemia sedang). Hasil analisis menunjukkan terdapat hubungan antara asfiksia berat dengan hipokalsemia berat, dan bayi asfiksia berat memiliki risiko 5 kali lebih besar untuk menderita

hipokalsemia berat dibanding bayi asfiksia tidak berat (asfiksia sedang). Hal tersebut berbeda pada penelitian yang dilakukan oleh Onyiriuka¹⁰ yang mendapatkan kejadian hipokalsemia pada asfiksia berat sebesar 22,6%. Terdapat hubungan antara asfiksia sedang dengan hipokalsemia sedang dan bayi asfiksia sedang memiliki risiko 4,5 kali lebih besar untuk menderita hipokalsemia sedang dibanding bayi asfiksia tidak sedang (asfiksia berat).

Rerata kadar kalsium total bayi asfiksia berat tidak berbeda dibandingkan rerata kadar kalsium total bayi asfiksia sedang. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian terdahulu oleh Onyiriuka¹⁰ dan Tsang dkk¹¹ yang melaporkan rerata kadar kalsium total lebih rendah pada bayi asfiksia berat dibandingkan pada asfiksia sedang.

Kasus BBLR 13 (19,7%) bayi mengalami hipokalsemia, 7 (10,6%) di antaranya hipokalsemia berat dan 6 (9,1%) hipokalsemia sedang. Pada bayi >2500 gram, 31 (47%) bayi mengalami hipokalsemia, 3 (4,5%) di antaranya hipokalsemia berat dan 28 (42,4%) hipokalsemia sedang. Hasil analisis menunjukkan tidak ada hubungan antara berat badan lahir dengan kejadian hipokalsemia. Sesuai dengan penelitian Dewi dkk,²⁶ tetapi berbeda dengan Tsang dkk¹¹ yang melaporkan bahwa berat badan lahir sebagai salah satu faktor risiko terjadinya hipokalsemia pada bayi baru lahir.

Tanda klinis hipokalsemia berat yaitu kejang dan *carpopedal spasme* pada subjek penelitian ini tidak terlihat. Onyiriuka melaporkan bahwa tanda-tanda tersebut bukan merupakan tanda klinis utama dan terlihat apabila kadar kalsium serum <1,90 mmol/L (hipokalsemia berat). Pada penelitian ini terdapat 10 (15,2%) bayi asfiksia dengan hipokalsemia berat (kadar serum <1,90 mmol/L) dan tidak terlihat gejala kejang maupun *carpopedal spasme*, dimungkinkan karena kadar kalsium terionisasi tidak diperiksa. Kadar kalsium terionisasi merupakan parameter utama yang menyebabkan timbulnya gejala klinis pada bayi dengan hipokalsemia berat.^{7,8,12,19} Albumin sebagai salah satu protein yang mengikat kalsium berpengaruh terhadap nilai kadar kalsium serum, perlu dilakukan penyesuaian nilai kalsium serum apabila terdapat penurunan kadar albumin.^{5,8}

Hasil dari penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan antara derajat asfiksia dengan beratnya hipokalsemia. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian Dewi dkk²⁶ yang melaporkan tidak ada hubungan antara derajat asfiksia dengan kejadian hipokalsemia.

Bayi kurang bulan (prematuur) berisiko untuk mengalami hipokalsemia saat lahir terutama gestasi <32 minggu, sebab tidak mengalami transport aktif kalsium dari ibu saat trimester ke-3. Penelitian ini mengikutsertakan 13 bayi kurang bulan (5 bayi gestasi <32 minggu) untuk mencukupi jumlah sampel penelitian dan telah dianalisis pengaruhnya terhadap kejadian hipokalsemia yang ternyata tidak ada hubungan antara subyek bayi kurang bulan dengan kejadian hipokalsemia. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Dewi dkk²⁶ yang menyatakan bahwa usia paritas tidak berhubungan dengan hipokalsemia.

Perbedaan hasil penelitian ini dengan peneliti lain sangat mungkin disebabkan karena peneliti tidak membahas hubungan antara asfiksia dengan kadar kalsium terionisasi dan kadar albumin yang memengaruhi kadar kalsium darah.¹⁰ Selain itu, peneliti lain tidak menyinggung data analisis gas darah yang memengaruhi kondisi hipoksia, berdampak pada nilai kadar kalsium.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak menilai kadar kalsium terionisasi dan kadar albumin yang memengaruhi kadar kalsium darah.

Kesimpulan

Terdapat hubungan antara derajat asfiksia dengan beratnya hipokalsemia pada bayi baru lahir. Pada bayi asfiksia, perlu pemberian kalsium glukonas setelah lahir untuk mengantisipasi timbulnya gejala hipokalsemia, dan dilakukan pemeriksaan kadar kalsium darah untuk mengevaluasi terapi. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan faktor yang berpengaruh terhadap kadar kalsium

Daftar pustaka

1. Ronald S, Bloom M, Cropley C. Textbook of neonatal resuscitation. Edisi ke-6: American Academy of Pediatrics 2011.h.1-10.
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2010. (Internet) (diakses Mei 2013) Didapat dari: <http://www.litbang.depkes.go.id/>.
3. Lawn cs, Zupan. 4 million neonatal deaths: When?, Where?Why. Lancet 2005;3:891-900.
4. Seri I, Ramanathan R, Evans JR. Acid-base, fluid, and electrolyte management. Dalam: Avery's diseases of the

- newborn. Tausch, Ballard, Gleason, penyunting. Edisi ke-8. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. h.372-6.
5. Brown EM. Calcium receptor and regulation of parathyroid hormone secretion. Boston: Kluwer Academic Publisher; 2000. h.30-40.
 6. Horne H S. Fluid, electrolyte and acid-base balance. Edisi ke-5. St Louis, Missouri: Mosby-year book, Inc; 2004. h.107-30.
 7. Zhou P, Adam. Hypocalcemia in infants and children. *Pediatr in Rev* 2009;30:190-2.
 8. Mimouni F, Tsang. Neonatal hypocalcemia: to treat or not to treat? *J AM Coll Nutr* 1994;13:408-15.
 9. Aggarwal R U, Deodari AK, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr* 2008;75:165-9.
 10. Onyiriuka AN. Prevalence of neonatal hypocalcemia among full-term infants with severe birth asphyxia. *Pac J Med Sci* 2010;8:3-12.
 11. Tsang RC, Chen I, Hayes W, Atkinson W, Atherton H, N E. Neonatal hypocalcemia in infants with birth asphyxia. *Fetal and Neonatal Med* 1974;84:428-33.
 12. Hsu SC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. *Pediatric Endocrinol Rev* 2003;9:23-36.
 13. Urbano FL. Sign of hypocalcemia: Chvostek's and Trousseau's sign. *Hospital Physician* 2000:43-5. (diakses 15 Mei 2009). Didapat dari: www.turner-white.com/pdf/hp_mar00_hypocal.pdf.
 14. Casey BM DD, McIntire, Kenneth J, Leveno KJ. The continuing value of Apgar score for the assessment of newborn infants. *The New England J Med* 2001;344:467-71.
 15. Finster M, Wood M. The Apgar score has survived the test of time. *Anesthesiology* 2005;102:855-7.
 16. Moster D LR, Maskertad T. Joint association of Apgar score and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002;86:16-21.
 17. Oswin G VJ, Friesen H. Perinatal asphyxia at Port Moresby General Hospital : a study of incidence, risk faktor and outcome. *PNG Med J* 2000;43:110-20.
 18. Soetomenggolo TS. Buku ajar neurologi anak. Edisi ke-2. Soetomenggolo TS, penyunting. Jakarta: BP IDAI; 2000. h.307-38.
 19. Volpe JJ. Neonatal seizures. Dalam: Volpe JJ, penyunting. *Neurology of the newborn*. Edisi ke-4. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. h.459-61.
 20. Shah P RS, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004;89:152-5.
 21. Oswin G VJ, Friesen H. Perinatal Asphyxia at Port Moresby General Hospital : A study of Incidence, Risk Faktor and Outcome. *PNG Med J* 2000;43:110-20.
 22. Matthew E NM, Dharma S, Anthony M. Risk factors for neonatal encephalopathy in Kathmandu, Nepal, a developing country: unmatched case-control study. *BMJ* 2000;320:122901236.
 23. Christopher S. Kovacs HM, Kronenberg. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997;18:832-72.
 24. Madiyono B MS, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-3. Sastroasmoro S IS, penyunting. Jakarta: Sagung Seto; 2008. h.45-50.
 25. Cunningham FG. The New Born Infant. In William Obstetrics. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Houth JC, Rousie DJ, penyunting. Edisi ke-23. New York: McGraw-Hill Companies; 2003. h.605-13.
 26. Dewi R, Rohsiswatmo R. Faktor yang Mempengaruhi Angka Kejadian Hipokalsemia di Ruang Rawat Neonatal. *J Indon Med Assoc* 2012;62:386-90.