

Peran Kadar Bilirubin Umbilikal sebagai Prediktor Hiperbilirubinemia pada Neonatus

Vita Pramatasari Harti, Yulidar Hafidh, Evi Rokhayati

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi, Surakarta

Latar belakang. Kadar puncak bilirubin terjadi pada 72 hingga 96 jam setelah bayi baru lahir. Hiperbilirubinemia pada neonatus dapat berdampak serius jika tidak ditangani dengan tepat. Untuk menghindari dampak serius dari hiperbilirubinemia, dibutuhkan pemeriksaan yang dapat memprediksi hiperbilirubinemia pada neonatus.

Tujuan. Mengetahui nilai prediksi kadar bilirubin umbilikal terhadap kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus.

Metode. Penelitian observasional analitik dengan pendekatan kohort prospektif. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive* sampling pada bayi baru lahir di RSUD Dr. Moewardi pada bulan Januari 2021 – Juni 2021. Data dianalisis menggunakan uji *chi square* dan uji *Mann Whitney*, tingkat kemaknaan hasil uji ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Hasil. Dari 30 subyek neonatus, didapatkan 10 neonatus dengan hiperbilirubinemia dan 20 neonatus tanpa hiperbilirubinemia. Kadar bilirubin umbilikal pada neonatus dengan hiperbilirubinemia ($7,22 \pm 7,06$ mg/dL) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan neonatus tanpa hiperbilirubinemia ($3,33 \pm 1,82$ mg/dL) ($p = 0,003$). Nilai *cut off* bilirubin umbilikal untuk hiperbilirubinemia adalah $\geq 3,78$ mg/dL dengan sensitivitas 90%, spesifisitas 80%, dan risiko relatif (RR) 11,769; (IK 95% 1,699- 81,545).

Kesimpulan. Kadar bilirubin umbilikal dapat digunakan sebagai prediktor hiperbilirubinemia dengan nilai *cut off* untuk hiperbilirubinemia adalah $\geq 3,78$ mg/dL. **Sari Pediatri** 2022;24(2):119-26

Kata kunci: hiperbilirubinemia, ikterik neonatorum, kadar bilirubin umbilikal, neonatus, bayi baru lahir

The Role of Umbilical Cord Bilirubin Levels as Predictors of Hyperbilirubinemia in Neonates

Vita Pramatasari Harti, Yulidar Hafidh, Evi Rokhayati

Background. Bilirubin levels increase from 72 to 96 hours after the newborn. Hyperbilirubinemia in neonates can have serious complications if not treated properly. To avoid the serious effects of hyperbilirubinemia, test that can predict hyperbilirubinemia in neonates is needed.

Objective. To know the predictive value of umbilical cord bilirubin levels on the incidence of hyperbilirubinemia later in life in neonates.

Methods. Analytical observational study with a prospective cohort approach. Sampling was done by consecutive sampling on newborns at Dr. Moewardi General Hospital from January 2021 – June 2021. The data were analyzed using the chi square test and the Mann Whitney test, the level of significance of the test results was determined based on the p value $< 0,05$.

Result. Among 30 neonates, 10 neonates with hyperbilirubinemia and 20 neonates without hyperbilirubinemia. Umbilical cord bilirubin levels in neonates with hyperbilirubinemia (7.22 ± 7.06 mg/dL) were significantly higher than neonates without hyperbilirubinemia (3.33 ± 1.82 mg/dL) ($p = 0.003$). The cut off value for umbilical cord bilirubin for hyperbilirubinemia was ≥ 3.78 mg/dL with sensitivity of 90%, specificity of 80%, and relative risk (RR) of 11.769; (95%CI 1.699- 81.455).

Conclusion. Umbilical bilirubin level can be used as a predictor of hyperbilirubinemia with the cut off value for hyperbilirubinemia being ≥ 3.78 mg/dL. **Sari Pediatri** 2022;24(2):119-26

Keywords: hyperbilirubinemia, neonatal jaundice, umbilical bilirubin levels, neonates, newborn

Alamat korespondensi: Vita Pramatasari Harti. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Gedung Anggrek Lantai 4, Jl. Kolonel Sutarto No.132, Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57126. Email: casievieta@gmail.com

Pada ikterik neonatorum kadar puncak bilirubin terjadi saat 72 hingga 96 jam setelah bayi baru lahir. Hiperbilirubinemia jika tidak ditangani dengan tepat dapat berdampak serius seperti kernikterus, *chore athetoid cerebral palsy*, gangguan pendengaran dan kognitif. Skrining bayi baru lahir diperlukan untuk mendeteksi hiperbilirubinemia sejak dini. Namun hal ini sulit dilakukan di negara berkembang. Faktor kemiskinan, pendidikan rendah, dan praktik budaya menyebabkan banyak dilakukan praktik pemulangan dini setelah melahirkan di negara-negara tersebut. Oleh sebab itu, *American Academy of Pediatrics* (AAP) merekomendasikan untuk semua neonatus dinilai untuk adanya risiko hiperbilirubinemia sebelum pulang.¹⁻³

Pemeriksaan bilirubin darah umbilikal (UCB) setelah persalinan praktis, murah dan non-invasif. Beberapa penelitian sebelumnya telah menyelidiki kegunaan potensial pemeriksaan UCB dalam memprediksi hiperbilirubinemia di kemudian hari.⁴

Pemikiran pemeriksaan UCB sebagai prediktor hiperbilirubinemia pada neonatus bukanlah ide baru. Hal ini telah menjadi bidang penelitian yang diminati sejak 1950-an.⁴ Perkembangan hiperbilirubinemia yang signifikan pada bayi baru lahir dengan kadar UCB lebih dari 4 mg/dL lebih tinggi dan bayi-bayi ini harus sering dievaluasi ulang. Manfaat pemeriksaan UCB dalam memprediksi kejadian hiperbilirubinemia menjadi lebih besar jika digunakan bersama pemeriksaan *direct Coomb's test* (DCT).⁵

Banyak studi mengenai manfaat pemeriksaan kadar UCB sebagai prediktor hiperbilirubinemia, tetapi dengan hasil bervariasi dan bahkan saling bertentangan. Kebanyakan penelitian bersifat retrospektif dan dilakukan pada bayi cukup bulan dengan usia gestasi >37 minggu. Di Indonesia, penelitian mengenai kadar UCB sebagai prediktor kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus masih sangat jarang. Oleh karena itu, peneliti merasa tertarik untuk melakukan penyelidikan terkait hal tersebut.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan kohort prospektif. Pengambilan subjek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling* dengan besar sampel minimal 28 sampel terhadap bayi

baru lahir yang dirawat di ruang *High Care Unit* (HCU) Neonatus dan ruang rawat bersama ibu dan bayi di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada periode waktu Januari 2021 – Juni 2021. Kriteria inklusi adalah bayi baru lahir usia gestasi ≥ 35 minggu sesuai dengan tanggal menstruasi terakhir (jika usia tidak diketahui maka penentuan usia gestasi berdasarkan skor Ballard atau hasil ultrasonografi janin), skor Apgar ≥ 7 pada menit ke-5 kehidupan, dan berat badan lahir ≥ 2000 gram. Lembar persetujuan keikutsertaan penelitian (*informed consent*) ditandatangani orang tua/wali. Kriteria eksklusi adalah ikterus klinis pada hari pertama pasca kelahiran, bayi yang sakit atau bayi yang dirawat di NICU, bayi baru lahir dengan malformasi kongenital mayor, dan bayi dengan hiperbilirubinemia terkonjugasi. Penelitian ini telah memperoleh kelaikan etik dari komisi etik penelitian RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Pasien bayi baru lahir yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan sebagai subyek penelitian. Orang tua/wali subyek penelitian diberi penjelasan dan dimintai persetujuan tertulis. Kemudian dilakukan pencatatan data lengkap subyek (nama, nomor rekam medis, jenis kelamin, tanggal dan waktu kelahiran, berat badan lahir, usia kehamilan, usia ibu saat melahirkan, golongan darah orang tua, primi/multigravida, pendidikan terakhir ibu, lingkungan urban/rural, jenis persalinan, adanya infeksi), riwayat penyakit sekarang dan diagnosis kerja melalui wawancara orang tua subyek, dilanjutkan dengan pemeriksaan fisis.

Setelah bayi baru lahir, tali pusat dijepit ganda dan dipotong. Bagian plasenta dari tali pusat dipegang lurus agak miring ke bawah. Setelah identifikasi lokasi tusukan dilakukan tindakan aseptik. Pengambilan sample darah dari arteri umbilikalis dengan spuit steril ± 2 ml kemudian dimasukkan ke dalam tabung dengan EDTA dan dilakukan pemeriksaan darah lengkap, golongan darah, dan kadar bilirubin total. Pada subyek kemudian dilakukan *follow up* dan dilakukan pemeriksaan ulang kadar bilirubin serum total, direk, dan indirek pada hari ke-4 atau saat pasien mulai tampak ikterik. Pemeriksaan kadar bilirubin menggunakan alat Architect C 4000 dengan metode *diazo reaction*. Semua data pasien dimasukkan dalam lembar pengumpulan data pasien untuk diolah kedalam analisis statistik.

Data yang diambil tersebut dimasukkan ke dalam program perangkat lunak SPSS® 25. Analisis bivariat data numerik berdistribusi normal diuji dengan uji *independent t test*, jika tidak normal diuji dengan uji *Mann Whitney*, data kategorik diuji dengan uji *chi*

square, uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-wilk*. Untuk menentukan titik potong kadar bilirubin umbilikal terhadap kejadian hiperbilirubinemia menggunakan kurva ROC, kemudian menghitung nilai sensitivitas dan spesifisitas. Hasil disebut bermakna jika $p < 0,05$. Analisis multivariat dengan regresi logistik. *Relative risk* dinilai dengan tabel 2x2.

Hasil

Subjek penelitian didapatkan 30 neonatus yang memenuhi kriteria inklusi. Karakteristik sampel dari penelitian ini tertera pada Tabel 1. Berdasarkan data tersebut diketahui 10 subyek mengalami hiperbilirubinemia. Sebagian besar subyek cukup bulan (70,0%), berat badan lahir cukup (70,0%), dan jenis persalinan secara SC (73,3%). Jenis kelamin subyek dalam penelitian ini sebagian besar perempuan (63,3%). Sebagian besar bayi memiliki golongan darah O (33,3%), sedangkan ibu sebagian besar bergolongan darah O (56,7%). Ibu sebagian besar berusia <35 tahun (83,3%), primigravida (73,3%), dan tidak disertai penyulit kehamilan (60,0%). Pendidikan ibu sebagian besar adalah tingkat SMA (50,0%). Lingkungan tempat tinggal sebagian besar merupakan lingkungan rural (63,3%). Asupan oral sebagian besar dengan ASI (56,7%).

Neonatus dengan hiperbilirubinemia memiliki rerata kadar hemoglobin ($16,04 \pm 2,28$ g/dL), hematokrit ($45,33 \pm 6,87\%$), eritrosit ($4,40 \pm 0,69$ juta/uL), MCH ($36,51 \pm 1,39$ pg), MCHC ($35,56 \pm 0,93\%$), neutrofil ($62,70 \pm 13,89\%$), eosinofil ($1,14 \pm 0,81\%$), basofil ($0,36 \pm 0,48\%$), monosit ($7,67 \pm 1,91\%$) yang lebih rendah dibandingkan neonatus tanpa hiperbilirubinemia. Neonatus dengan hiperbilirubinemia memiliki kadar leukosit ($22,54 \pm 9,19$ ribu/uL), trombosit ($240,89 \pm 59,98$ ribu/uL), MCV ($102,74 \pm 3,62$ fl), limfosit ($27,89 \pm 13,00\%$), dan bilirubin umbilikal ($7,22 \pm 7,06$ mg/dL) yang lebih tinggi dibandingkan neonatus tanpa hiperbilirubinemia.

Kadar bilirubin umbilikal menunjukkan perbedaan yang signifikan antara neonatus dengan hiperbilirubinemia ($7,22 \pm 7,06$ mg/dL) dan tanpa hiperbilirubinemia ($3,33 \pm 1,82$ mg/dL) dengan $p = 0,003$ (Tabel 2). Berdasarkan kurva ROC (Gambar 1) didapatkan nilai AUC sebesar 0,843 (95%IK=0,679-1,006) dengan nilai $p = 0,003$. Nilai *cut off* kadar

bilirubin umbilikal didapatkan 3,78 (sensitivitas 90% dan spesifisitas 80%). Hasil penelitian ini mendapatkan nilai risiko relatif (RR)= 11,769 (95%CI= 1,699-81,545) dengan nilai $p = 0,000$ (Tabel 3).

Pembahasan

Ikterus neonatorum merupakan alasan terbanyak kasus readmisi rumah sakit neonatus pada minggu pertama kehidupan. Kernikterus terus dilaporkan meskipun seharusnya kejadian ini dapat dicegah. Namun, praktik pemulangan dini dari rumah sakit dan buruknya kepatuhan orang tua menyebabkan sulitnya pengenalan dan tatalaksana dini kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus. Untuk mengatasi masalah ini, diperlukan pemeriksaan yang dapat memprediksi kejadian hiperbilirubinemia. Idealnya, pemeriksaan tersebut praktis, akurat, murah, non-invasif, dan dapat cepat memprediksi neonatus yang berisiko tinggi untuk terjadinya hiperbilirubinemia sehingga kejadian hiperbilirubinemia yang berat dapat dicegah.⁶⁻⁷ Di rumah sakit di Kroasia, pemeriksaan kadar bilirubin umbilikal menjadi praktik standar pada semua bayi yang lahir. Setelah pengukuran bilirubin darah tali pusat, kadar bilirubin dipantau secara transkutan setiap hari sampai bayi dipulangkan.⁸

Pada penelitian ini sebagian besar subyek berjenis kelamin perempuan pada kelompok hiperbilirubinemia (65%) dan kelompok tanpa hiperbilirubinemia (60%) tetapi perbedaan antara kedua kelompok tidak bermakna. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh El Mashad dkk⁹ yang melaporkan lebih banyak subyek berjenis kelamin perempuan pada kelompok hiperbilirubinemia, tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok hiperbilirubinemia dan tanpa hiperbilirubinemia. Namun, hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian oleh Satrya dkk¹⁰ yang melaporkan bahwa neonatus lelaki memiliki kadar bilirubin umbilikal yang secara signifikan lebih tinggi daripada neonatus berjenis kelamin perempuan. Perbedaan ini mungkin disebabkan peningkatan insiden defisiensi enzim G6PD yang diturunkan secara resesif terkait kromosom X pada neonatus berjenis kelamin lelaki.

Usia gestasi subyek penelitian ini sebagian besar cukup bulan pada kelompok hiperbilirubinemia (80%), sedangkan pada kelompok tanpa hiperbilirubinemia

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Total %, (n=30)	Hiperbilirubinemia (%)		p
		Ya (n=10)	Tidak (n=20)	
Jenis kelamin				1,000
Laki-laki	11 (36,7)	4 (40,0)	7 (35,0)	
Perempuan	19 (63,3)	6 (60,0)	13 (65,0)	
Usia Getasi				0,115
Kurang bulan	9 (30,0)	5 (50,0)	4 (20,0)	
Cukup bulan	21 (70,0)	5 (50,0)	16 (80,0)	
Berat badan lahir				0,431
BBLR	9 (30,0)	4 (40,0)	5 (25,0)	
BBLC	21 (70,0)	6 (60,0)	15 (75,0)	
Usia ibu (tahun)				0,640
>35	5 (16,7)	1 (10,0)	4 (20,0)	
<35	25 (83,3)	9 (90,0)	16 (80,0)	
Kehamilan				0,682
Multigravida	8 (26,7)	2 (20,0)	6 (30,0)	
Primigravida	22 (73,3)	8 (80,0)	14 (70,0)	
Golongan darah bayi				0,466
O	10 (33,3)	2 (20,0)	8 (40,0)	
A	8 (26,7)	4 (40,0)	4 (20,0)	
AB	4 (13,3)	2 (20,0)	2 (10,0)	
B	8 (26,7)	2(20,0)	6 (30,0)	
Golongan darah ibu				0,770
O	17 (56,7)	6 (60,0)	11 (55,0)	
A	5 (16,7)	2 (20,0)	3 (15,0)	
AB	2 (6,7)	1 (10,0)	1 (5,0)	
B	6 (20,0)	1 (10,0)	5 (25,0)	
Pendidikan				0,316
SD	6 (20,0)	1 (10,0)	5 (25,0)	
SMP	7 (23,3)	4 (40,0)	3 (15,0)	
SMA	15 (50,0)	5 (50,0)	10 (50,0)	
PT	2 (6,7)	0 (0,0)	2 (10,0)	
Lingkungan				0,425
Urban	11 (36,7)	5 (50,0)	6 (30,0)	
Rural	19 (63,3)	5 (50,0)	14 (70,0)	
Jenis persalinan				0,210
SC	22 (73,3)	9 (90,0)	13 (65,0)	
Non SC	8 (26,7)	1 (10,0)	7 (35,0)	
Penyerta				0,694
Ada	12 (40,0)	3 (30,0)	9 (45,0)	
Tidak Ada	18 (60,0)	7 (70,0)	11 (55,0)	
Asupan				0,225
Susu formula	13 (43,3)	6 (60,0)	7 (35,0)	
ASI	17 (56,7)	4 (40,0)	13 (65,0)	

Keterangan : uji *chi square/fisher exact test*

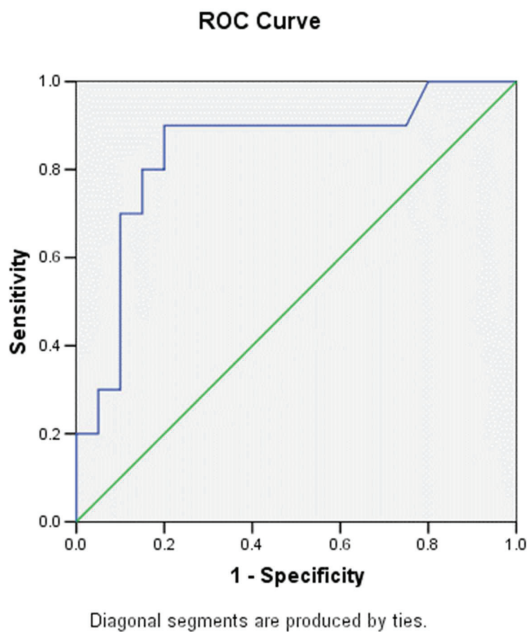
Tabel 2. Uji beda UCB berdasarkan kejadian hiperbilirubinemia

Variabel	Total (n=30)	Hiperbilirubinemia		p
		Ya (n=10)	Tidak (n=20)	
Bilirubin Umbilikal	4,63±4,60	7,22±7,06	3,33±1,82	0,003*

Keterangan : uji *mann whitney*; * signifikan pada $p \leq 0,05$

Tabel 3. Pengaruh UCB terhadap kejadian hiperbilirubinemia

Cut off	Hiperbilirubinemia (%)		RR (95% CI)	p
	Ya	Tidak		
UCB				
≥3,78	9 (81,8)	4 (18,2)	11,769 (1,699- 81,545)	0,000
<3,78	1 (28,6)	16 (71,4)		



Gambar 1. Kurva ROC bilirubin umbilikal sebagai prediktor hiperbilirubinemia

jumlah subyek kurang bulan dan cukup bulan berjumlah sama. Perbedaan usia gestasi antara kedua kelompok tersebut tidak signifikan. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Kardum dkk⁸ yang melibatkan 1360 bayi baru lahir dengan usia gestasi > 36 minggu bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan untuk usia gestasi antara kelompok hiperbilirubinemia dan tanpa hiperbilirubinemia. Penelitian lain oleh Castillo dkk⁶ juga menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan

yang signifikan untuk usia gestasi antara kelompok hiperbilirubinemia dan tanpa hiperbilirubinemia.

Pada penelitian ini sebagian besar subyek memiliki berat badan lahir cukup baik pada kelompok hiperbilirubinemia (75%) maupun kelompok tanpa hiperbilirubinemia (60%). Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Rajput dan Dhanawade¹¹ bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan untuk berat badan lahir antara kelompok hiperbilirubinemia dan tanpa hiperbilirubinemia.

Ibu dari subyek pada penelitian ini sebagian besar berusia <35 tahun baik pada kelompok dengan hiperbilirubinemia (80%) dan tanpa hiperbilirubinemia (90%). Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Castillo dkk⁶ bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan untuk usia ibu antara kelompok hiperbilirubinemia dan tanpa hiperbilirubinemia. Namun, hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian lain oleh Baskar dkk¹² bahwa terdapat perbedaan usia ibu yang signifikan antara rerata usia ibu neonatus tanpa hiperbilirubinemia (25,9±2,1 tahun) dan neonatus hiperbilirubinemia (27,1±4,1 tahun).

Sebagian besar kasus pada penelitian ini merupakan kehamilan pertama atau primigravida baik pada kelompok dengan hiperbilirubinemia (70%) dan tanpa hiperbilirubinemia (80%). Perbedaan antar kedua kelompok tidak signifikan. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Castillo dkk⁶ bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan untuk jumlah kelahiran antara kelompok hiperbilirubinemia dan tanpa hiperbilirubinemia. Penelitian lain oleh Satrya dkk¹⁰ juga menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna untuk jumlah kelahiran antara kelompok hiperbilirubinemia dan tanpa hiperbilirubinemia.

Pada penelitian ini sebagian besar neonatus memiliki golongan darah O pada kelompok hiperbilirubinemia (40%), sedangkan pada kelompok tanpa hiperbilirubinemia mayoritas bergolongan darah A (40%). Perbedaan antar kedua kelompok tersebut tidak signifikan. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Zanardo dkk¹³ di Italia menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan untuk golongan darah neonatus berdasarkan kejadian hiperbilirubinemia dan mayoritas neonatus bergolongan darah O. Penelitian Satrya dkk¹⁰ juga menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna untuk golongan darah neonatus antara kelompok hiperbilirubinemia dan kelompok tanpa hiperbilirubinemia.

Sebagian besar ibu subyek penelitian ini memiliki golongan darah O baik pada kelompok dengan hiperbilirubinemia (55%) dan tanpa hiperbilirubinemia (60%). Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Zanardo dkk¹³ bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara golongan darah ibu dengan kejadian hiperbilirubinemia dan mayoritas ibu memiliki golongan darah O.

Pada penelitian ini sebagian besar jenis persalinan secara SC baik pada kelompok dengan hiperbilirubinemia (65%) maupun tanpa hiperbilirubinemia (90%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Garg dkk¹⁴ bahwa jenis persalinan terbanyak secara SC, tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna untuk jenis persalinan antara kelompok hiperbilirubinemia dan kelompok tanpa hiperbilirubinemia. Penelitian lain oleh Bhat dkk¹⁵ juga menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna untuk jenis persalinan antara kelompok hiperbilirubinemia dan kelompok tanpa hiperbilirubinemia.

Sebagian besar kasus tidak disertai penyulit kehamilan baik pada kelompok dengan hiperbilirubinemia (55%) maupun tanpa hiperbilirubinemia (70%). Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Ramamoorthy dkk¹⁶ bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna untuk penyulit kehamilan hipertensi gestasional berdasarkan kejadian hiperbilirubinemia. Penelitian lain oleh Calkins dkk¹⁷ menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok hiperbilirubinemia dan kelompok tanpa hiperbilirubinemia untuk penyulit kehamilan diabetes gestasional dan korioamnionitis.

Pada penelitian ini asupan oral sebagian besar subyek dengan ASI pada kelompok hiperbilirubinemia (65%) sedangkan pada kelompok tanpa hiperbilirubinemia

asupan oral terbanyak dengan susu formula (60%). Perbedaan antar kedua kelompok tidak bermakna. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Calkins dkk¹⁷ bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan untuk jenis asupan oral antara kelompok hiperbilirubinemia dan kelompok tanpa hiperbilirubinemia. Namun, hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hasil penelitian oleh Castillo dkk⁶ yang menemukan bahwa didapatkan perbedaan bermakna untuk asupan oral antara kelompok hiperbilirubinemia dan kelompok tanpa hiperbilirubinemia. Hal ini mungkin disebabkan karena pada kelompok dengan hiperbilirubinemia neonatus yang mendapatkan ASI hanya sebesar 41,7%, sedangkan pada kelompok tanpa hiperbilirubinemia neonatus yang mendapatkan ASI sebesar 71,5%.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata angka leukosit pada neonatus dengan hiperbilirubinemia lebih tinggi dibandingkan pada neonatus tanpa hiperbilirubinemia dan perbedaannya bermakna. Kadar hemoglobin pada neonatus dengan hiperbilirubinemia juga lebih rendah dibandingkan pada neonatus tanpa hiperbilirubinemia tetapi perbedaannya tidak signifikan. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Aydin dkk¹⁸ yang menemukan bahwa dibandingkan kelompok kontrol, pada neonatus dengan hiperbilirubinemia dan menjalani fototerapi memiliki kadar leukosit lebih tinggi, tetapi tidak bermakna dan kadar hemoglobin yang lebih rendah secara bermakna.

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara neonatus dengan hiperbilirubinemia dan tanpa hiperbilirubinemia. Kadar bilirubin umbilikal pada neonatus dengan hiperbilirubinemia ($7,22 \pm 7,06$ mg/dL) cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan neonatus tanpa hiperbilirubinemia ($3,33 \pm 1,82$ mg/dL). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya. Penelitian Satrya dkk¹⁰ pada 88 neonatus menemukan bahwa rerata kadar bilirubin umbilikal pada neonatus dengan hiperbilirubinemia ($3,77 \pm 0,7$ mg/dL) secara bermakna lebih tinggi daripada neonatus tanpa hiperbilirubinemia ($2,14 \pm 0,58$ mg/dL). Penelitian lain oleh Bijari dkk⁷ di Iran yang melibatkan 238 neonatus cukup bulan menemukan bahwa pada neonatus dengan hiperbilirubinemia memiliki rerata kadar bilirubin umbilikal ($3,11 \pm 0,72$ mg/dL) yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kelompok tidak hiperbilirubinemia ($2,71 \pm 0,75$ mg/dL). Penelitian lain di Kroasia oleh Kardum dkk⁸ yang melibatkan

1360 neonatus menemukan bahwa kadar bilirubin umbilikal memiliki korelasi positif dengan kejadian hiperbilirubinemia pada 48 jam pertama kehidupan, dimana kadar bilirubin umbilikal pada kelompok neonatus dengan hiperbilirubinemia lebih tinggi secara signifikan yakni 40 (35-46) $\mu\text{mol/l}$ atau 2,4 (2,05-2,69) mg/dl dibandingkan kelompok neonatus yang tidak hiperbilirubinemia yakni 31 (26-36) $\mu\text{mol/l}$ atau 1,81 (1,52-2,11) mg/dl. Castillo dkk⁶ menemukan bahwa neonatus yang menjalani fototerapi memiliki rerata kadar bilirubin umbilikal yang lebih tinggi dibanding neonatus yang tidak menjalani fototerapi ($2,5 \pm 0,7$ vs $1,6 \pm 0,4$ mg/dL). Mereka juga menyatakan bahwa kadar bilirubin umbilikal bersama dengan usia gestasi dan ras maternal dapat digunakan sebagai uji non invasif untuk memprediksi neonatus yang akan berkembang menjadi hiperbilirubinemia berat.

Hal yang berlawanan dikemukakan oleh Peeters dkk¹⁹ yang menyatakan bahwa meskipun terdapat korelasi yang cukup baik antara kadar bilirubin umbilikal pada hari 1 dan kadar bilirubin serum total, tetapi kadar bilirubin umbilikal tidak dapat digunakan untuk memprediksi kadar bilirubin serum total secara akurat. Penelitian oleh Hemmati dkk²⁰ menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna yang ditemukan antara kadar bilirubin umbilikal dan terjadinya hiperbilirubinemia di kemudian hari, tetapi didapatkan korelasi yang bermakna antara tingkat bilirubin *predischarge* dan terjadinya hiperbilirubinemia.

Pada penelitian ini, berdasarkan kurva ROC didapatkan nilai batas kadar bilirubin umbilikal adalah 3,78 mg/dL dengan sensitivitas 90,0% dan spesifisitas 80%. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Bhat dkk¹⁵ di India, kadar bilirubin umbilikal >3,5 mg/dl dapat memprediksi perkembangan ikterus patologis di kemudian hari dengan sensitivitas (97,06%), spesifisitas (99,22%), nilai prediksi positif (94,29%), dan nilai prediksi negatif (99,61%) yang tinggi. Penelitian oleh Baskar dkk¹² menemukan kadar bilirubin umbilikal dapat menjadi prediktor untuk hiperbilirubinemia dengan nilai batas kadar bilirubin umbilikal >3,25 mg/dl, sensitivitas 96% dan spesifisitas 96%. Pada penelitian lain sebelumnya oleh Garg dkk¹⁴ diperoleh hasil nilai ambang UCB 2,2 mg/dl memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi yakni 92,6% dan 90,6% dalam memprediksi kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus.

Bilirubin dalam plasma janin tidak terkonjugasi dan terikat sepenuhnya dengan albumin, yang

merupakan protein pengikat bilirubin yang dominan dalam plasma dalam keadaan normal. Bilirubin tak terkonjugasi ditransfer ke sirkulasi ibu oleh plasenta untuk ekskresi. Tidak ada pengendapan bilirubin yang terjadi di jaringan janin. Bilirubin tak terkonjugasi dengan cepat ditransfer ke sirkulasi ibu oleh plasenta, sedangkan bilirubin terkonjugasi dalam jumlah kecil melintasi plasenta.^{11,16} Kadar UCB yang lebih tinggi pada bayi yang kemudian menjadi ikterus dibandingkan dengan kadar UCB pada bayi yang tidak mengalami ikterus menunjukkan bahwa mekanisme terjadinya hiperbilirubinemia sudah aktif pada kehidupan akhir janin.¹⁶ Pendapat dari berbagai penelitian sebelumnya adalah bahwa kadar bilirubin serum yang tinggi saat lahir diprediksi akan mencapai puncak yang tinggi di kemudian hari.³

Nilai bilirubin tali pusat untuk memprediksi hiperbilirubinemia yang bermakna masih diperdebatkan secara luas. Terdapat perbedaan antara hasil-hasil studi yang sudah dilakukan. Ada beberapa kemungkinan penyebab perbedaan ini. Pertama, penyebab hiperbilirubinemia bervariasi pada populasi penelitian yang berbeda. Kadar UCB yang meningkat dapat diidentifikasi pada bayi dengan produksi bilirubin yang meningkat (misalnya pada hemolisis), tetapi mungkin tidak teridentifikasi pada neonatus dengan konjugasi bilirubin yang tertunda atau terganggu. Kedua, perbedaan jumlah sampel dari berbagai penelitian tersebut. Ketiga, perbedaan dalam metode dan waktu pengamatan antara studi.^{11,20}

Pada penelitian ini, subyek dengan kadar bilirubin umbilikal $\geq 3,78$ berisiko mengalami hiperbilirubinemia 11,769 kali lebih besar dibandingkan neonatus dengan kadar bilirubin umbilikal <3,78. Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Kaplan dkk²¹ yang menemukan bahwa kadar bilirubin 0 hari berkorelasi secara bermakna dengan kadar bilirubin serum total pada hari ketiga dan dengan kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus dengan defisiensi G6PD. Perbedaan ini tidak bermakna secara statistik pada kelompok kontrol.

Pada penelitian ini dilakukan analisis multivariat untuk membuktikan bahwa kadar bilirubin umbilikal merupakan variabel yang dominan sebagai prediktor hiperbilirubinemia. Penambahan variabel yang memiliki hubungan bermakna terhadap hiperbilirubinemia pada analisis bivariat yaitu variabel angka leukosit sebagai variabel perancu hubungan kadar bilirubin umbilikal terhadap hiperbilirubinemia. Analisis multivariat dalam penelitian ini menggunakan regresi logistik karena

variabel tergantung (hiperbilirubinemia) merupakan variabel dengan data nominal dikotomi. Dari hasil analisis multivariat diketahui bahwa UCB memiliki hubungan yang bermakna dengan hiperbilirubinemia, sedangkan angka tidak berhubungan bermakna dengan hiperbilirubinemia.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemeriksaan kadar bilirubin umbilikal dapat menjadi prediktor hiperbilirubinemia yang bermakna pada bayi baru lahir yang sehat. Hal ini diharapkan dapat membantu mencegah terjadinya komplikasi berat karena keterlambatan diagnosis untuk bayi dengan risiko tinggi atau perpanjangan lama rawat di rumah sakit dan perawatan yang tidak perlu untuk bayi dengan risiko rendah.

Kesimpulan

Kadar bilirubin umbilikal dapat digunakan sebagai prediktor hiperbilirubinemia dengan nilai *cut off* untuk hiperbilirubinemia adalah $\geq 3,78$ mg/dL. Pada neonatus dengan kadar bilirubin umbilikal $\geq 3,78$ mg/dL disarankan untuk dipantau lebih ketat terkait munculnya hiperbilirubinemia sehingga tatalaksana dapat diberikan lebih dini.

Daftar pustaka

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297–316.
2. Han S, Yu Z, Liu L, dkk. A model for predicting significant hyperbilirubinemia in neonates from China. *Pediatrics* 2015;136:896–905.
3. Bhat JA. Pediatrics and neonatal biology open access correlation of cord blood bilirubin values with neonatal jaundice in health newborns : a prospective observational study. *Pediatr Neonatol* 2018;1-6.
4. Jones KDJ, Grossman SE, Kumaranayakam D, Rao A, Fegan G, Aladangady N. Umbilical cord bilirubin as a predictor of neonatal jaundice: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2017;17:1–6.
5. Aktas S, Dogan C, Okmen ZH, Gulec SG. Is cord blood bilirubin level a reliable predictor for developing significant hyperbilirubinemia? *Am J Perinatol* 2018;36:317–21.
6. Castillo A, Grogan TR, Wegrzyn GH, Ly KV, Walker P, Calkins KL. Umbilical cord blood bilirubins, gestational age, and maternal race predict neonatal hyperbilirubinemia. *PLoS One* 2018;20:1–12.
7. Bijari BB, Jamali Z, Niknafs P, Norouzi E, Mosavi H, dkk. Are cord blood bilirubin values trustable to predict the forthcoming significant hyperbilirubinemia requiring treatment in healthy term newborns? *Iran J Pediatr* 2019;29:1-5.
8. Kardum D, Serdacu I, Biljan B, Santi K, Zivkovi V, dkk. Cord blood bilirubin and prediction of neonatal hyperbilirubinemia and perinatal infection in newborns at risk of hemolysis. *Jornal de Pediatria* 2021;97:440-4.
9. El Mashad GM, El Sayed HM, El Shafie WA. Cord blood albumin–bilirubin as a predictor for neonatal hyperbilirubinemia. *Menoufia Med J* 2019;32:1071-7.
10. Satrya R, Effendi SH, Gurnida DA. Correlation between cord blood bilirubin level and incidence of hyperbilirubinemia in term newborns. *Paediatr Indones* 2009;49:349-54.
11. Rajput G, Dhanawade S. Cord bilirubin as a predictor of neonatal hyper bilirubinemia in healthy term babies. *Ped Rev Int J Ped Rev* 2018;5:243–8.
12. Baskar C, Babu ASKK, Anandan H. To study the predictive value of umbilical cord bilirubin in neonatal hyperbilirubinemia. *J Int Med Res* 2018;5:1–5.
13. Zanardo V, Simbi AK, Parotto M, dkk. Umbilical cord bilirubin level and pre-discharge hyperbilirubinemia risk. *J Matern Neonatal Med* 2019;0:1–7.
14. Garg DA. Umbilical Cord Bilirubin-an Early Diagnostic Marker of Significant Neonatal Hyperbilirubinemia. *J Med Sci Clin Res* 2017;5:20345–9.
15. Bhat JA, Sheikh SA, Ara R. Correlation of cord blood bilirubin values with neonatal jaundice in healthy newborns: a prospective observational study. *Arch Med Health Sci* 2019;7:48-52.
16. Ramamoorthy K, Abilash MS. Cord blood bilirubin used as an early predictor of hyperbilirubinemia. *Int J Contemp Pediatr* 2018;5:1280-5.
17. Calkins K, Roy D, Molchan L, Bradley L, Grogan T, Elashoff D, dkk. Predictive value of cord blood bilirubin for hyperbilirubinemia in neonates at risk for maternal- fetal blood group incompatibility and hemolytic disease of the newborn. *J Neonatal Perinatal Med* 2015;8:243–50.
18. Aydın B, Beken S, Zenciroğlu A, Dilli D, Okumuş N. Blood eosinophil levels in newborns with severe indirect hyperbilirubinemia treated with phototherapy. *Iran J Pediatr* 2014;24:267-72.
19. Peeters B, Geerts I, Van Mullem M, Micalessi I, Saegeman V, Moerman J. Post-test probability for neonatal hyperbilirubinemia based on umbilical cord blood bilirubin, direct antiglobulin test, and ABO compatibility results. *Eur J Pediatr* 2016;175:651–7.
20. Hemmati F, Hashemi Z. Evaluation of the predictive value of umbilical cord serum bilirubin level for the development of subsequent hyperbilirubinemia in term and late-preterm neonates. *Iran J Neonatol* 2016;7:25–31.
21. Kaplan M, Algur N, Hammerman C. Onset of jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase–deficient neonates. *Pediatrics* 2001;108:956-9.