HUBUNGAN DISPARITAS GOLONGAN DARAH IBU DAN BAYI DENGAN HIPERBILIRUBINEMIA NEONATUS 0-72 JAM

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

(Ni Putu Hana Trisna Wijayanthi, 030002300075)

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

Bidang Ilmu: Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

JUDUL

HUBUNGAN DISPARITAS GOLONGAN DARAH IBU DAN BAYI DENGAN HIPERBILIRUBINEMIA NEONATUS 0-72 JAM

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

(Ni Putu Hana Trisna Wijayanthi, 030002300075)

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN DISPARITAS GOLONGAN DARAH IBU DAN BAYI DENGAN HIPERBILIRUBINEMIA NEONATUS 0-72 JAM

Ni Putu Hana Trisna Wijayanthi
NIM 030002300075

Telah disetujui untuk diuji di hadapan
Tim Penguji Proposal Skripsi
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Rabu, 8 Juli 2026

Pembimbing

(Prof. Dr. dr. Raditya Wratsangka, Sp.OG., Subsp. Obginsos)
NIK: 1588/USAKTI

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

JUDUL:

HUBUNGAN DISPARITAS GOLONGAN DARAH DENGAN HIPERBILIRUBINEMIA NEONATUS 0-72 JAM

Ni Putu Hana Trisna Wijayanthi
030002300075

Telah diuji dan disahkan di hadapan Dewan Penguji Skripsi
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Selasa, 30 Juni 2026

Ketua Penguji

Nama : Prof. Dr. dr. Pusparini, Sp.PK, Subsp.KV(K)

NIK : 2262/USAKTI

Anggota Penguji I

Nama : Prof. Dr. dr. Raditya Wratsangka, Sp.OG., Subsp. Obginsos

NIK : 1588/USAKTI

Anggota Penguji II

Nama : dr. Karlina Mahardieni, Sp.An-TI

NIK : 3875/USAKTI

Jakarta, 30 Juni 2026

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr. dr. Yenny Sp.FK

NIK: 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Ni Putu Hana Trisna Wijayanthi
NIM	: 030002300075
Program Studi	: S1 Kedokteran
Alamat Korespondensi	: Jalan Imam Bonjol Gang 1 No. 6, Lingkungan Bucu, Semarapura Tengah, Klungkung, Bali
Telepon	: 082144611732
E-mail	: hhanawijayaa@gmail.com
Judul Skripsi	: Hubungan Disparitas Golongan Darah Ibu dan Bayi dengan Hiperbilirubinemia Neonatus 0-72 Jam

Dengan ini menyatakan bahwa proposal skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Proposal skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan proposal skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi ataas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi. Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana semestinya.

Jakarta, 8 Juli 2026

Ni Putu Hana Trisna Wijayanthi

030002300075

DAFTAR ISI

HALAMAN

PERSETUJUAN i
PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI ii
PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI iii
DAFTAR ISI iv
DAFTAR TABEL vi
DAFTAR GAMBAR vii
DAFTAR LAMPIRAN viii
DAFTAR SINGKATAN ix

BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 2
1.3 Tujuan 2
1.3.1 Tujuan umum 2
1.3.2 Tujuan khusus 2
1.4 Hipotesis 2
1.5 Manfaat 2

BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KAJIAN TEORI 4
2.1 Tinjauan pustaka 4
2.1.1 Hiperbilirubinemia neonatus 4
2.1.1.1 Definisi 4
2.1.1.2 Klasifikasi 4
2.1.1.3 Epidemiologi 5
2.1.1.4 Etiologi 5
2.1.1.5 Faktor risiko 7
2.1.1.6 Patofisiologi 11
2.1.1.7 Manifestasi klinis 13
2.1.1.8 Penegakkan diagnosis 14
2.1.1.9 Komplikasi 16
2.1.1.10 Pencegahan 18
2.1.1.11 Prognosis 19
2.1.2 Sistem golongan darah ABO 19
2.1.3 Neonatus 20
2.1.4 Hubungan antara disparitas golongan darah ibu dan bayi dengan hiperbilirubinemia neonatus 0-72 jam 20
2.2 Ringkasan pustaka 22
2.3 Kerangka teori 24

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 25
3.1 Kerangka konsep 25
3.2 Definisi operasional 26

BAB IV METODE 28
4.1 Desain penelitian 28

4.2 Lokasi dan waktu penelitian 28
4.3 Populasi dan subjek 28
4.3.1 Populasi 28
4.3.2 Subjek 28
4.4 Perhitungan besar sampel 29
4.5 Metode pemilihan sampel 30
4.6 Bahan dan instrumen penelitian 30
4.7 Analisis statik 30
4.8 Alur kerja penelitian 31
4.9 Etika penelitian 31
4.10 Penjadwalan penelitian 32
DAFTAR PUSTAKA 33
LAMPIRAN 39

DAFTAR TABEL

HALAMAN

Tabel 1. Ringkasan pustaka 22
Tabel 2. Definisi operasional 26
Tabel 3. Jadwal penelitian 32
Tabel 4. Distribusi karakteristik penelitian 39
Tabel 5. Hubungan disparitas golongan darah dengan hiperbilirubinemia neonatus 0-72 jam 39

DAFTAR GAMBAR

HALAMAN

Gambar 1. Patofisiologi hiperbilirubinemia neonatus 11
Gambar 2. Nomogram Bhutani 16
Gambar 3. Kerangka teori 24
Gambar 4. Kerangka konsep 25
Gambar 5. Alur kerja penelitian 31

DAFTAR LAMPIRAN

HALAMAN

Lampiran 1. *Dummy table* 39

DAFTAR SINGKATAN

ACOG	: *American College of Obstetricians & Gynecologist*
ASI	: Air Susu Ibu
BBLR	: Bayi Berat Lahir Rendah
DL	: Desiliter
DM	: Diabetes Melitus
EPO	: Eritropoeitin
IG	: *Immunoglobulin*
IVIG	: *Intravena Immunoglobulin*
MG	: Miligram
NM	: Nanometer
Rh	: Rhesus
RI	: Republik Indonesia
RS	: Rumah Sakit
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
TSB	: Total Serum Bilirubin
UDGT	: *Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase*
WHO	: *World Health Organization*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Hiperbilirubinemia adalah peningkatan kadar bilirubin serum total dalam darah. Hiperbilirubinemia berpotensi menimbulkan penumpukan bilirubin di bawah kulit bayi sehingga dapat menimbulkan warna kekuningan pada kulit, sklera, dan mukosa bayi yang dalam praktik klinis disebut ikterus neonatorum. Neonatus yang mengalami hiperbilirubinemia menunjukkan adanya peningkatan kadar bilirubin serum total dalam darah mencapai > 5 mg/dL. Dalam kasus hiperbilirubinemia fisiologis, peningkatan kadar bilirubin dengan munculnya ikterus neonatorum dimulai pada hari kedua kehidupan[(1)]. Ada beberapa gejala klinis yang berpotensi menjadikan hiperbilirubinemia bersifat patologis, yaitu jika peningkatan kadar bilirubin ataupun neonatus ikterik yang terjadi segera pasca kelahiran, terjadi peningkatan cepat kadar bilirubin serum total > 5 mg/dL/hari hingga > 12 mg/dL, serta neonatus ikterik menetap > 2 minggu[(2)]. Selain itu, hiperbilirubinemia patologis dapat dicurigai saat kadar bilirubin serum total pada darah neonatus ≥ persentil ke-95th dalam nomogram Bhutani[(3)].

Di Indonesia, hiperbilirubinemia memiliki angka kejadian 60-70% pada neonatus dengan usia gestasi ≥ 37 minggu dan 80% pada neonatus dengan usia gestasi < 37 minggu[(4)]. Mengacu pada berbagai penelitian yang telah dilakukan, penyebab terjadinya hiperbilirubinemia pada neonatus bersifat multifaktorial, seperti disparitas golongan darah ibu dan bayi, usia gestasi yang belum cukup bulan, serta kurangnya intake ASI yang diterima oleh neonatus[(4)]. Pada sebagian kasus disparitas golongan darah, peningkatan kadar bilirubin dialami oleh neonatus bergolongan darah adalah A, B, atau AB yang lahir dari ibu bergolongan darah O[(5)]. Perbedaan berbagai hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan inkonsistensi disparitas golongan darah sebagai penyebab tercetusnya hiperbilirubinemia. Di sisi lain, penelitian sebelumnya tidak secara spesifik meneliti pada variabel disparitas ibu bergolongan darah O dan bayi non-O dan tidak membatasi waktu observasi pada 0-72 jam pertama kehidupan.

Penelitian ini tidak hanya mengevaluasi disparitas golongan darah secara umum, tetapi secara khusus meneliti hubungan ibu bergolongan darah O dan golongan darah bayi terhadap kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus usia 0-72 jam pertama kehidupan. Penelitian Toshniwal, *et al* melaporkan dari 139 ibu bergolongan darah O yang melahirkan bayi bergolongan darah A atau B, sebanyak 20% neonatus memerlukan fototerapi karena mengalami hiperbilirubinemia. Neonatus tersebut berasal dari ibu dengan kadar antibodi IgG anti-A/anti-B yang tinggi[(6)]. Oleh karena itu, penelitian ini memberikan kontribusi baru berupa analisis risiko kejadian hiperbilirubinemia dini berdasarkan disparitas golongan darah ibu dan bayi khususnya ibu bergolongan darah O dan neonatus berusia 0-72 jam.

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara disparitas golongan darah ibu dan bayi terhadap kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus 0-72 jam?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus 0-72 jam dengan menentukan hubungan disparitas golongan darah ibu dan bayi.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk menentukan prevalensi hiperbilirubinemia pada neonatus usia 0-72 jam.
2. Untuk menentukan prevalensi disparitas golongan darah ibu dan bayi.
3. Untuk menentukan hubungan disparitas golongan darah ibu dan bayi terhadap kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus 0-72 jam.

1.4 Hipotesis

Disparitas golongan darah ibu dan bayi berhubungan dengan kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus usia 0-72 jam

1.5 Manfaat

1. Bagi ilmu pengetahuan, penelitian ini diharapkan dapat memperkaya literatur ilmiah dalam bidang kesehatan mengenai hubungan disparitas golongan darah terhadap kejadian hiperbilirubinemia neonatus usia 0-72 jam serta dapat menjadi salah satu referensi dalam melakukan penelitian ilmiah selanjutnya.

2. Bagi tenaga kesehatan, diharapkan penelitian ini dapat menjadi pertimbangan untuk melakukan pemeriksaan dini kadar bilirubin pada neonatus dan melakukan pemantauan secara rutin pada bayi yang mengalami hiperbilirubinemia yang diakibatkan oleh disparitas golongan darah ibu dan bayi.
3. Bagi masyarakat, diharapkan penelitian ini dapat menambah wawasan bagi ibu hamil dan keluarga mengenai risiko terjadinya hiperbilirubinemia pada neonatus karena disparitas golongan darah ibu dan bayi.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KAJIAN TEORI

2.1 Tinjauan pustaka

2.1.1 Hiperbilirubinemia neonatus

2.1.1.1 Definisi

Hiperbilirubinemia adalah suatu keadaan klinis saat didapatkannya kadar bilirubin dalam darah bayi baru lahir meningkat melebihi batas normal (> 5 mg/dL). Kulit, mukosa, dan sklera yang berubah warna menjadi kekuningan adalah tanda dari peningkatan bilirubin yang dikenal dalam istilah ikterus neonatorum. Pada kondisi fisiologis, kadar bilirubin pada neonatus akan menurun segera tanpa membutuhkan perawatan intensif. Namun, hiperbilirubinemia yang bersifat patologis akan muncul segera pasca lahir dan persisten hingga 1-2 minggu[(2)].

2.1.1.2 Klasifikasi

a. Hiperbilirubinemia indirek (*unconjugated*)

Peningkatan kadar bilirubin indirek pada neonatus adalah yang paling sering terjadi. Sekitar 75% kondisi ini bersifat fisiologis. Hiperbilirubinemia indirek dapat dibagi menjadi 3, yaitu[(1)]

1) Peningkatan produksi bilirubin, hal ini terjadi paling sering karena hemolisis eritrosit neonatus akibat dari adanya inkompabilitas golongan darah, inkompatibilitas rhesus, maupun kelainan pada enzim seperti G6PD[(1)].
2) Penurunan eksresi bilirubin, penyebab tersering adalah karena kelainan enzim UDGT seperti pada Crigler-Najjar *Syndrome* dan Gilbert *Syndrome*[(1)].
3) Penyebab lain seperti polisitemia, prematuritas, konsumsi ASI yang tidak adekuat dapat menjadi penyebab dari penumpukan bilirubin indirek dalam darah neonatus[(1)].

b. Hiperbilirubinemia direk (*conjugated*)

Hiperbilirubin direk dapat juga dikatakan sebagai *neonatal cholestasis* karena penumpukan bilirubin direk pada darah neonatus > 1.0 mg/dL akibat disfungsi sistem hepatobiliaris[1].

1) Infeksi, termasuk infeksi kongenital seperti sifilis, HIV, dan rubella. Efek dari toksin meningkatkan risiko *cholestasis* pada neonatus[1].
2) Obstruksi saluran empedu, termasuk atresia biliaris dan *cholelithiasis neonatal*[1].
3) Genetik, seperti galaktosemia, fruktosemia, dan tirosinemia tipe 1 dapat menyebabkan *cholestasis* neonatus. Gejala yang sering muncul diantaranya ikterus, katarak, hepatomegali hingga sepsis[1].

2.1.1.3 Epidemiologi

Pada neonatus dengan usia gestasi cukup bulan (≥ 37 minggu), ditemukan sekitar 60% yang mengalami hiperbilirubinemia. Persentase tersebut akan meningkat pada neonatus dengan usia gestasi prematur (<37 minggu). Riset Kesehatan Dasar Indonesia mencatat insiden hiperbilirubinemia di Indonesia berkisar 51, 47% dengan berbagai faktor yang dapat mencetuskan terjadinya kondisi tersebut[7]. Peningkatan kadar bilirubin pada pasien neonatus yang tercatat di RS Cipto Mangunkusumo adalah ≥ 5 mg/dL dan ≥ 12 mg/dL. Peningkatan ini terjadi pada 58% dan 29,3% neonatus dengan temuan klinis ikterik[8].

Menurut Pratiwi*, et al*, pengamatan awal di ruang perawatan perinatologi rumah sakit, didapatkan 27% (644 bayi) di tahun 2017, 30% (739 hayi) di 2018, dan 31% (181 bayi) di Januari – Maret 2019 yang mengalami hiperbilirubinemia[9]. Berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan di RSUD Koja Jakarta Utara (2016), dilaporkan bahwa neonatus yang mengalami hiperbilirubinemia sebanyak 80,9% dengan berbagai faktor penyebab[10]. Pada penelitian Veneranda *et al* di RSUD Budhi Asih (2021) melaporkan terdapat 55% bayi hiperbilirubinemia memiliki inkompatibilitas ABO[5].

2.1.1.4 Etiologi

Bilirubin yang sering ditemukan menjadi penyebab terjadinya hiperbilirubinemia adalah *unconjugated* bilirubin. Hiperbilirubinemia neonatus

dapat bersifat fisiologis dan patologis yang ditandai dengan adanya ikterik pada neonatus. Penyebab tersering adalah karena adanya peningkatan produksi dan terhambatnya metabolisme bilirubin. Kondisi tersebut dapat muncul karena beberapa hal, seperti peningkatan siklus enterohepatik, pengaruh dari eritrosit neonatus, dan enzim *uridine diphosphate glucuronosyltransferase* (UDGT) yang berfungsi untuk konjugasi bilirubin di hepar[1].

a. Peningkatan siklus enterohepatik

   Pada mukosa usus halus neonatus, terdapat enzim *β-glucoronidase* yang menyebabkan *conjugated* bilirubin dalam usus dikonversi kembali menjadi *unconjugated* bilirubin yang larut lemak sehingga terjadi proses reabsorpsi *unconjugated* bilirubin. Selain itu, motalitas usus neonatus yang cenderung lambat menyebabkan keterlambatan ekskresi mekonium/feses. Hal ini juga dapat mempercepat proses reabsorpsi *unconjugated* bilirubin dari usus neonatus[11].

b. Eritrosit neonatus

   Eritrosit pada neonatus berbeda dengan eritrosit pada dewasa. Pada neonatus, sekitar 40% eritrosit yang memiliki bentuk bikonkaf. Hal ini menyebabkan eritrosit neonatus cenderung lebih rapuh. Pada eritrosit dewasa, usianya dapat mencapai 120 hari, sedangkan pada neonatus hanya mencapai 35-60 hari. Karena usia yang lebih singkat, eritrosit pada neonatus lebih cepat mengalami hemolisis dan menyebabkan pembentukan bilirubin semakin meningkat[12].

c. Enzim *uridine diphosphate glucuronosyltransferase* (UDGT)

   Saat baru lahir, neonatus memiliki organ hepar yang belum matur, sehingga aktivitas enzim UDGT yang terdapat di hepar masih rendah dan belum dapat mengkonjugasi *unconjugated* bilirubin menjadi conjugated bilirubin dengan sempurna. Oleh karena itu, *unconjugated* bilirubin terakumulasi di sirkulasi sehingga menyebabkan hiperbilirubinemia[13].

2.1.1.5 Faktor risiko

a. Asfiksia neonatorum

Menurut *World Health Organization* (WHO), asfiksia neonatorum didefinisikan sebagai kegagalan neonatus dalam memulai dan mempertahankan pernapasan saat lahir[14]. Menurut *American College of Obstetricians & Gynecologist* (ACOG), beberapa kondisi yang mendukung diagnosis asfiksia neonatorum adalah sebagai berikut[15]:

1) PH darah tali pusat < 7
2) Terjadi ensefalopati neonatal (kejang, penurunan kesadaran, refleks abnormal)
3) Terjadi disfungsi multiorgan (gangguan jantung, ginjal, hati)

Kementerian Kesehatan RI melaporkan terdapat 51% neonatus hiperbilirubinemia mengalami asfiksia[16]. Pada neonatus yang asfiksia, banyak organ yang mengalami disfungsi termasuk hepar. Pada hepar, terjadi disfungsi dari enzim UDGT yang membantu proses konjugasi bilirubin sehingga memicu penumpukan *unconjugated* bilirubin di sirkulasi[17].

b. Bayi berat lahir rendah (BBLR)

BBLR dapat terjadi karena adanya gangguan dari pertumbuhan janin, termasuk gangguan maturitas organ yang berfungsi dalam metabolisme bilirubin. Angka yang dilaporkan oleh Kementerian Kesehatan RI adalah 42,9% bayi hiperbilirubinemia dialami oleh BBLR[16]. Pada BBLR, enzim UDGT yang ditemukan hanya sekitar 1/3 dibandingkan dengan bayi berat lahir normal. Hal ini mengakibatkan bilirubin sulit dikonjugasikan[13].

c. Prematuritas

Neonatus dapat dikatakan prematur jika usia gestasinya < 37 minggu. Akibat dari kurangnya usia gestasi, banyak organ yang belum mengalami proses maturasi dengan sempurna, termasuk hati. Rendahnya aktivitas enzim hati dan protein albumin untuk metabolisme *unconjugated* bilirubin menyebabkan terjadinya hiperbilirubinemia neonatus[18]. Berdasarkan laporan Kementerian Kesehatan RI, terdapat 33% bayi prematur mengalami hiperbilirubinemia[16].

d. Sepsis neonatorum

Hiperbilirubinemia karena sepsis sering disebabkan karena gangguan aliran empedu atau yang disebut *sepsis associated cholestasis*. Bilirubin yang biasanya meningkat adalah *conjugated* bilirubin. Meningkatnya *conjugated* bilirubin harus dicurigai sebagai hiperbilirubinemia patologis. Pada sepsis, toksin dari bakteri menyebabkan inflamasi pada hepar dan empedu sehingga menurunkan fungsi dari organ tersebut. Akibatnya, metabolisme bilirubin terganggu dan meningkatkan kadar bilirubin dalam sirkulasi[19]. Terdapat 12% bayi yang mengalami sepsis mengalami hiperbilirubinemia yang dicatat oleh Kementerian Kesehatan RI[16].

e. Inkompatibilitas rhesus (Rh)

Pada inkompatibilitas Rh, penyakit hemolitik dan hiperbilirubinemia neonatus umumnya terjadi pada kehamilan kedua atau kehamilan berikutnya. Hal ini disebabkan karena ibu Rh negatif telah mengalami sensitisasi pada kehamilan sebelumnya sehingga telah memiliki antibodi anti-D IgG. Pada kehamilan selanjutnya dengan janin Rh positif, antibodi tersebut dapat melewati plasenta, menyebabkan hemolisis eritrosit janin, meningkatkan produksi bilirubin indirek dan akhirya menimbulkan hiperbilirubinemia neonatus[20].

f. Kelainan kongenital

Banyak kelainan kongenital yang memicu terjadinya hiperbilirubinemia, salah satu diantaranya adalah kelainan pada enzim UDGT tipe 1A1 yang berfungsi untuk konjugasi bilirubin. Kelainan pada enzim ini biasa disebut dengan Crigler-Najjar *syndrome* dan Gilbert *syndrome*. Walau memiliki nama yang berbeda, kedua kondisi ini memiliki jenis kelainan enzim yang sama, perbedaannya adalah pada derajat aktivitas dari enzim tersebut.

1) Crigler-Najjar *syndrome* tipe 1

Pada tipe ini, aktivitas dari enzim UDGT1A1 hampir tidak ada. Neonatus dengan kelainan ini memiliki kadar bilirubin yang sangat tinggi dapat mencapai 20-50 mg/dL. Karena tingginya kadar bilirubin dalam darah, risiko kernikterus bahkan kematian bayi sangat tinggi[21].

2) Crigler-Najjar *syndrome* tipe 2

Pada tipe ini, aktivitas enzim UDGT1A1 <10%, gejala pada bayi lebih ringan dengan kadar bilirubin 6-20 mg/dL[21]. Pada Crigler-Najjar *syndrome* tipe 1 dan 2, angka kejadian kondisi ini sangat jarang menyentuh 1 dari 1 juta kelahiran di dunia[22].

3) Gilbert *syndrome*

Pada Gilbert *syndrome*, aktivitas enzim UDGT1A1 sekitar 30%. Kadar bilirubin sekitar 1-5 mg/dL, dan sering ditandai dengan ikterus ringan. Kondisi ini sering dipicu karena puasa ataupun infeksi pada neonatus[21].

g. Kelainan maternal

1) Diabetes melitus

Pada ibu dengan diabetes melitus, hiperglikemia maternal menyebabkan peningkatan kadar glukosa yang melewati plasenta sehingga memicu hiperinsulinemia pada janin. Oleh karena sifat insulin yang dapat meningkatkan laju metabolisme dan pertumbuhan jaringan janin, maka kebutuhan oksigen pada janin meningkat. Apabila *supply* oksigen ke janin tidak mencukupi kebutuhan, maka akan terjadi hipoksia janin. Kondisi ini akan merangsang tubuh janin untuk membentuk eritropoeitin (EPO). EPO akan merangsang sumsum tulang untuk memproduksi lebih banyak eritrosit sehingga akan terjadi polisitemia pada janin. Setelah lahir, eritrosit yang berlebih akan mengalami destruksi sehingga menghasilkan bilirubin indirek dalam jumlah yang lebih banyak[23]. Penelitian oleh Zhang, *et al* (2024) melaporkan bahwa kontrol glikemik ibu selama kehamilan berhubungan erat dengan kadar bilirubin neonatus. Semakin buruk kontrol glukosa maternal, semakin tinggi risiko hiperbilirubinemia[24].

2) Preeklampsia

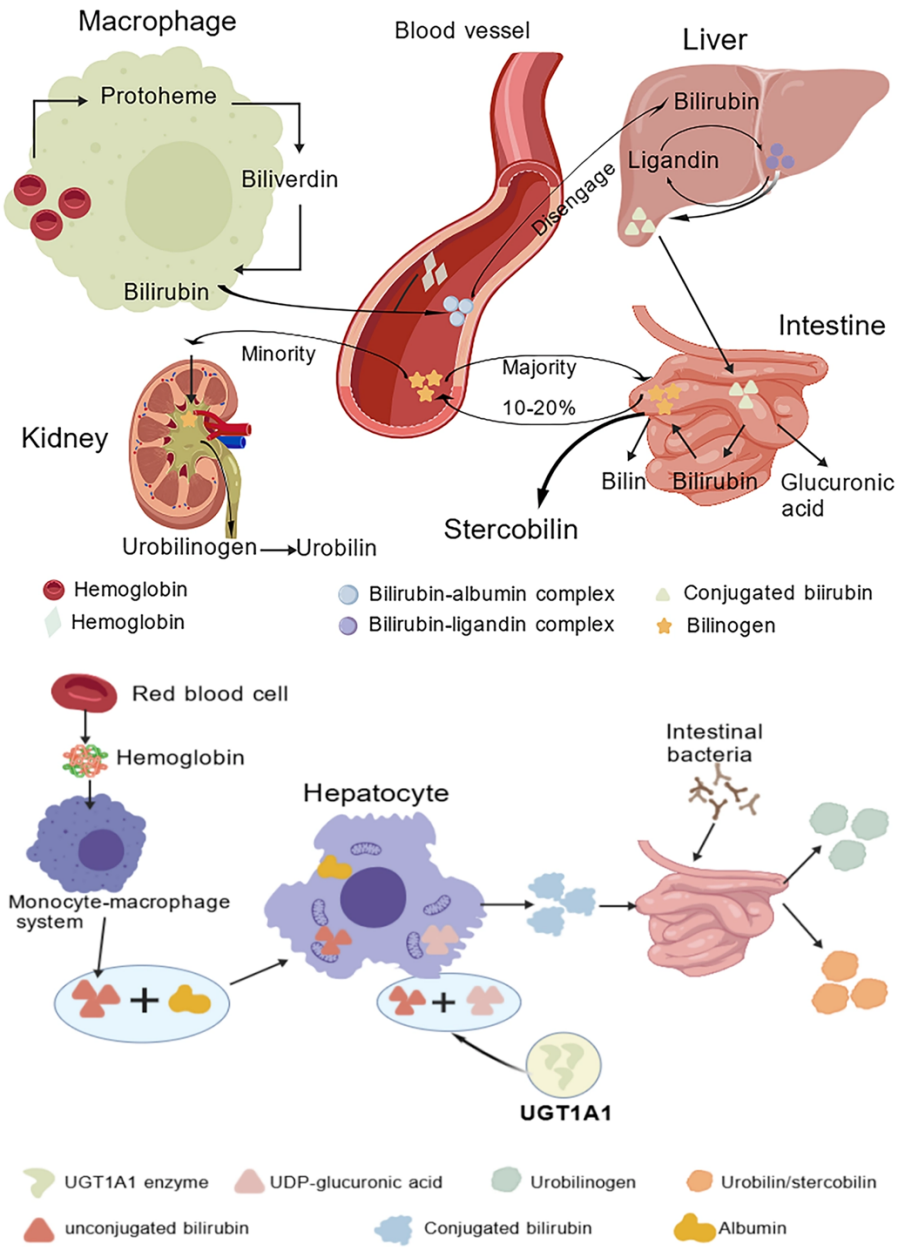
Pada ibu dengan preeklampsia terjadi *remodelling* arteri spiralis yang tidak sempurna, oleh karena itu terjadi gangguan perfusi uteroplasenta sehingga terjadi hipoksia janin. Kondisi ini mengakibatkan peningkatan produksi eritropoeitin sehingga terjadi peningkatan produksi eritrosit. Peningkatan jumlah eritrosit akan meningkatkan produksi bilirubin indirek.

Hal ini terjadi karena heme adalah salah satu bahan dasar pembentukan bilirubin[25].

3) Infeksi maternal

Infeksi maternal selama kehamilan dapat meningkatkan risiko hiperbilirubinemia neonatus melalui transmisi vertikal patogen menuju janin. Transmisi ini dapat terjadi baik melalui plasenta maupun saat persalinan. Paparan infeksi pada neonatus dapat mengakibatkan inflamasi sistemik, kerusakan hepatosit, hepatitis neonatal, maupun hemolisis. Beberapa kondisi ini akan mencetuskan peningkatan produksi bilirubin indirek sehingga tejadi penumpukan bilirubin indirek dalam sirkulasi janin[26].

2.1.1.6 Patofisiologi



Gambar 1. Patofisiologi hiperbilirubinemia neonatus

Tang C, *et al*[13]

Bilirubin terbentuk dari proses pemecahan heme dari hemoglobin yang terdapat di eritrosit. Proses ini disebut proses katabolisme yang terjadi di sistem retikuloendotelial. Metabolisme bilirubin dimulai dari heme yang dipecah oleh enzim heme oksigenase menjadi biliverdin yang hidrofilik. Biliverdin kemudian

melalui proses reduksi yang dibantu oleh enzim biliverdin reduktase dengan hasil akhir bilirubin (*unconjugated* bilirubin/bilirubin indirek). Sebagai hasil akhir dari katabolisme heme, bilirubin bersifat lipofilik. Karena sifatnya yang tidak larut air, bilirubin memerlukan transportasi khusus untuk proses eliminasi di dalam tubuh[(1)]. Saat janin berada di intrauterin, bilirubin akan dieliminasi menuju sirkulasi maternal melalui plasenta. Pada saat lahir, karena plasenta yang sudah terputus, neonatus mulai menggunakan organ heparnya untuk mengeliminasi bilirubin. Saat lahir, bilirubin menjadi salah satu antioksidan untuk mengatasi *reactive oxygen species* (ROS). Hal ini terjadi karena tubuh neonatus harus beradaptasi dari keadaan intrauterin yang memiliki kadar O2 rendah ke ekstrauterin dengan kadar O2 tinggi[(11)].

Dalam proses eliminasi, bilirubin indirek memerlukan HSA (*Human Serum Albumin*). Bilirubin yang berikatan dengan HSA tidak bersifat toksik sehingga dapat bersirkulasi di dalam darah menuju ke hepar untuk proses konjugasi[(11)]. Pada hepar, bilirubin indirek akan berikatan dengan hepatosit. Di dalam hepatosit, bilirubin indirek akan menuju ke retikulum endoplasma (RE). RE merupakan tempat enzim UDGT khususnya UDGT1A1 berada. Enzim UDGT1A1 merupakan satu-satunya enzim yang bertanggungjawab dalam proses konjugasi ini. Saat bilirubin indirek berada di dalam RE, enzim UDGT1A1 akan menambah asam glukuronat ke bilirubin yang akan merubah bilirubin menjadi bilirubin direk (*conjugated* bilirubin). *Conjugated* bilirubin bersifat hidrofilik. Bilirubin ini yang nantinya akan menuju ke kanalikulus empedu yang akan berakhir di feses untuk diekskresikan[(27)].

Pada hiperbilirubinemia neonatus, hepar belum beradaptasi dengan sempurna. Enzim UDGT1A1 memiliki aktivitas yang masih rendah sehingga proses konjugasi bilirubin di hepar cenderung lambat. Usia eritrosit neonatus yang lebih singkat juga dapat meningkatkan produksi bilirubin karena adanya peningkatan dari proses hemolisis yang memicu meningkatnya kadar bilirubin indirek. Pada bayi prematur, ikatan bilirubin dan HSA lemah karena adanya hipoalbumin yang merupakan dampak lanjutan dari prematuritas dan BBLR. Proses eksresi bilirubin pada usus bayi juga terhambat karena motalitas usus bayi yang

kurang kuat menyebabkan feses lama dieksresikan. Akibatnya, bilirubin direk pada usus halus akan direabsorpsi oleh enzim *β-glucoronidase* di mukosa usus halus. Enzim ini akan mengubah bilirubin direk kembali menjadi bilirubin indirek. Akumulasi dari seluruh faktor ini mencetuskan peningkatan kadar bilirubin indirek dalam sirkulasi darah neonatus[1].

Selain itu, ketidakcocokan golongan darah ibu dan bayi turut menjadi penyebab hiperbilirubinemia, khususnya saat ibu bergolongan darah O dan bayi bergolongan darah non O. Ibu bergolongan darah O memiliki banyak antibodi anti-A dan anti-B dalam bentuk IgG. IgG ini memiliki ukuran yang lebih kecil dibandingkan IgM yang mendominasi pada golongan darah A, B, atau AB. Oleh karena itu, pada ibu dengan golongan darah O, jumlah IgG yang dapat menembus plasenta cukup banyak. Jika janin memiliki golongan darah non O, IgG akan mengenali janin sebagai benda asing lalu menempel pada eritrosit janin dan mengaktivasi sistem imun seperti makrofag untuk melakukan fagositosis terhadap eritrosit janin. Hal ini meningkatkan hemolisis sehingga secara tidak langsung akan meningkatkan produksi dari bilirubin indirek. Namun, metabolisme bilirubin indrek pada neonatus belum optimal karena maturasi organ yang belum sempurna. Alhasil, bilirubin indirek menumpuk di dalam sirkulasi darah neonatus[28].

2.1.1.7 Manifestasi klinis

Pada neonatus, gejala hiperbilirubinemia yang paling sering muncul adalah ikterus. Menurut IDAI, ikterik patologis dapat ditandai dengan adanya beberapa gejala, yaitu[16]:

a. Ikterik pada hari pertama kehidupan
b. Peningkatan kadar bilirubin yang signifikan (> 5mg/dL/hari)
c. Prematuritas
d. Ikterik persisten selama > 2 minggu pertama kehidupan
e. Adanya peningkatan *conjugated* bilirubin > 2 mg/dL atau > 20% dari total bilirubin serum

Selain itu, adapun pemeriksaan gejala ikterus neonatus berdasarkan seberapa luas penyebaran dari warna kuning pada kulit bayi yang disebut Kramer *Score*. Pada

Kramer *Score*, penyebaran warna kuning pada kulit bayi dibagi menjadi 5 zona, yaitu[29]:

a. Zona 1, kuning hanya pada kulit wajah neonatus
b. Zona 2, kuning meluas hingga kulit bagian dada neonatus
c. Zona 3, kuning meluas sampai kulit abdomen neonatus
d. Zona 4, kuning meluas hingga kulit ekstremitas atas dan bawah neonatus
e. Zona 5, kuning meluas hingga kulit telapak tangan dan kaki neonatus

Namun, pemeriksaan ini cenderung bersifat subjektif dan tidak dapat menentukan apakah neonatus memerlukan fototerapi atau tidak[29]. Secara global, ikterik dapat ditemukan pada sekitar 60% bayi cukup bulan dan 80% bayi prematur. Ikterik berada di peringkat ke-7 penyebab mortalitas neonatal pada 6 hari pertama kehidupan[30].

2.1.1.8 Penegakkan diagnosis

a. Anamnesis

Penegakkan diagnosis hiperbilirubinemia melalui anamnesis bertujuan untuk menggali faktor risiko pencetus terjadinya hiperbilirubinemia neonatus. Riwayat penyakit keluarga harus digali secara tepat seperti apakah adanya defisiensi ataupun kelainan pada enzim pembantu metabolisme bilirubin seperti pada Gilbert *Syndrome* dan Crigler-Najjar *Syndrome* tipe 1 dan 2. Riwayat perawatan prenatal harus ditanyakan untuk mengetahui apakah terjadi infeksi atau kontaminasi virus ataupun bakteri seperti penyakit toksoplasmosis saat kehamilan. Adanya penyulit saat persalinan juga dapat memicu terjadinya hiperbilirubinemia seperti asfiksia. Selain itu, konsumsi ASI yang diberikan pada neonatus dapat mencetuskan kejadian hiperbilirubinemia neonatus ini. Baik itu kurangnya intake ASI (*breastfeeding jaundice*) maupun hiperbilirubinemia karena kandungan dalam ASI itu sendiri (*breast-milk jaundice*) sama-sama dapat meningkatkan risiko peningkatan kadar bilirubin dalam darah neonatus[16].

b. Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik, kondisi klinis yang sering ditemukan pada neonatus dengan hiperbilirubinemia adalah ikterus. Warna kekuningan pada kulit

neonatus biasanya diawali dengan kekuningan dibagian wajah lalu menyebar ke ekstremitas hingga pada telapak angan dan kaki. Kelainan yang terlihat harus dikenali dengan seksama seperti mukosa pucat dan memar. Pada pemeriksaan fisik juga harus diketahui apakah neonatus menderita hepatomegali[16].

c. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan *gold standard* untuk memeriksa peningkatan bilirubin adalah dengan pemeriksaan Total Serum Bilirubin (TSB). Pemeriksaan ini bersifat invasif karena memerlukan sampel darah vena atau kapiler neonatus yang akan melalui proses sentrifugasi hingga menyisakan serum[31]. Ada beberapa metode dalam melakukan pemeriksaan TSB yaitu:

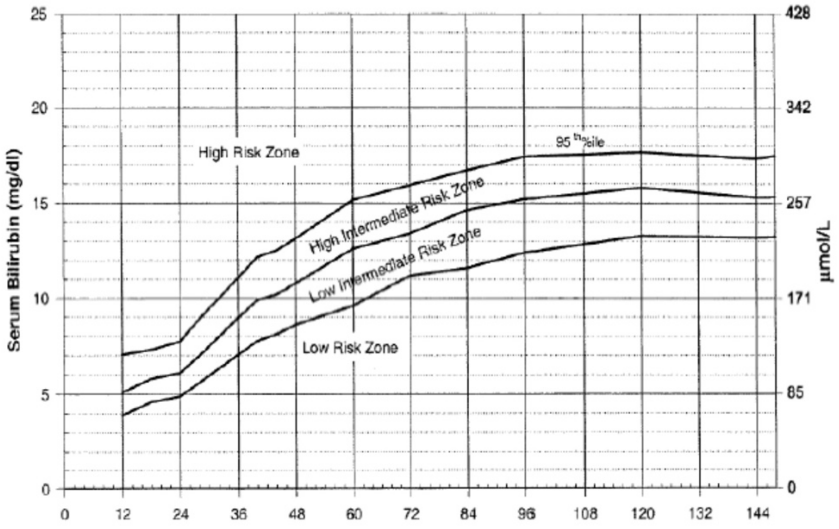
1) Metode Diazo, metode ini menggunakan reagen diazo (*sulfanilic acid* + *sodium nitrite*) yang akan menghasilkan perubahan warna menjadi biru keunguan yang disebut azobilirubin jika dicampurkan dengan sampel serum. Metode ini cukup efektif karena dapat membedakan kadar bilirubin direk dan indirek[32].
2) Metode Spektrofotometri, metode ini menggunakan kemampuan absorpsi cahaya dari pigmen bilirubin yaitu sekitar 454 nm. Namun, pemeriksaan ini dapat diintervensi oleh adanya pigmen lain seperti hemoglobin[32].
3) HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*), metode ini adalah metode yang paling akurat karena dapat membedakan antara bilirubin direk dan indirek dengan cara memisahkan fraksi bilirubin berdasarkan kromatografi[33].

Pemeriksaan TSB merupakan pemeriksaan paling akurat untuk mendeteksi kadar bilirubin neonatus. Namun, pemeriksaan ini cenderung mahal dan memerlukan laboratorium serta alat khusus untuk melakukan pemeriksaan[31]. Ada beberapa metode pemeriksaan non-invasif dan lebih murah untuk mendeteksi kadar bilirubin neonatus, yaitu[34]:

1) *Transcutaneous* bilirubin, metode ini dapat menjadi alternatif untuk mengurangi proses pengambilan darah vena neonatus. Namun, pada beberapa penelitian, pemeriksaan ini mulai tidak efektif jika kadar

bilirubin total > 15mg/dL. Kelemahan dari jenis pemeriksaan ini adalah jika neonatus sedang mendapatkan terapi sinar, pemeriksaan ini tidak dapat dilakukan.

2) *Bilistick*, metode ini menggunakan bersifat semi-invasif. Pemeriksaan ini menggunakan alat yang akan mengukur kadar bilirubin pada sampel darah kapiler neonatus. Sampel darah kapiler yang diperlukan hanya sekitar 25µm. Darah ini akan diteteskan ke strip uji, kemudian alat akan mendeteksi kadar bilirubin dengan waktu kurang lebih 90 detik. *Billstick* dapat mendeteksi kadar bilirubin total hingga 30 mg/dL.



Gambar 2. Nomogram Bhutani

Data diambil dari pemeriksaan bilirubin darah neonatus melalui *heelstick*/vena dengan usia gestasi ≥ 36 minggu dan berat lahir ≥ 2000 gram[16].

2.1.1.9 Komplikasi

Pada kejadian hiperbilirubinemia neonatus, keterlambatan penegakkan diagnosis dan penanganan yang tepat dapat memicu berbagai komplikasi yang fatal. Komplikasi tersering yang terjadi pada neonatus adalah gangguan sistem saraf pusat yang mengancam perkembangan dan pertumbuhan neonatus, sering disebut *Bilirubin Induced Encephalopathy*[35]. Beberapa komplikasi ini biasanya muncul ketika neonatus mengalami kondisi hiperbilirubinemia yang parah hingga

>25 mg/dL. Komplikasi ini dapat bersifat sementara maupun permanen tergantung dari efektivitas perawatan yang dilakukan[36].

a. *Transient bilirubin encephalopathy*

Walaupun memiliki faktor risiko tinggi, toksisitas bilirubin pada sistem saraf pusat dapat dihentikan dengan penanganan yang cepat dan tepat baik itu dengan fototerapi atau transfusi tukar. Beberapa gejala seperti lemas, aktivitas menurun, dan kurangnya interaksi akibat penurunan daya pendengaran pada neonatus akan kembali pada kondisi normal[35].

b. *Bilirubin induced neurological dysfunction* (BIND)

Kondisi ini ditandai dengan penurunan daya pengelihatan dan pendengaran, abnormalitas dari tonus otot dan refleks neonatus yang meningkat. Namun, gejala ini lebih ringan dari kernikterus karena biasanya bilirubin yang masuk ke sistem saraf pusat lebih sedikit[35].

c. *Acute bilirubin encephalopathy* (ABE)

- Fase awal (3-5 hari): terjadi gejala yang tidak spesifik seperti penurunan aktivitas neonatus, tangisan melengking, refleks menyusu yang menurun, dan lemas. Kondisi ini mirip dengan beberapa kondisi neonatus lainnya seperti hipotermia dan hipoglikemia[35].
- Fase intermediet (7 hari): neonatus menjadi lebih sensitif, mulai terlihat ada penurunan kesadaran dan hiperekstensi otot punggung, serta terjadi demam. Pada fase ini, tangisan bayi menjadi lebih melengking dari sebelumnya[35].
- Fase akhir (> 7 hari): terjadi penurunan kesadaran yang lebih parah hingga koma. Pada beberapa kasus ditemukan neonatus mengalami kejang. *Intake* nutrisi neonatus berkurang, tonus otot berkurang dan terjadi hipereksteni otot punggung. Pada bayi prematur, beberapa gejala akan semakin parah. Ditemukan ketidakstabilan sistem kardiovaskular pada bayi prematur dengan ABE dan dilaporkan kematian neonatus prematur yang mengalami neurotoksisitas bilirubin sebesar 23%[35].

d. *Chronic bilirubin encephalopathy* (kernikterus)

Pada kondisi ini, gejala yang terjadi pada neonatus sudah bersifat *irreversible*. Neonatus akan mengalami gangguan pertumbuhan dan

perkembangan seperti gangguan intelektual, hipotonia dan hiperfleksi yang menetap, berkurang hingga hilangnya fungsi dari pengelihatan, pendengaran, dan kemampuan bicara. Terjadi juga sindrom ektrapiramidal seperti chorea, ballismus, dan tremor akibat keterlibatan dari pusat motorik bayi[35].

Penurunan kemampuan mendengar biasanya bersifat bilateral dan sensorineural. Namun, pada beberapa kasus terjadi disinkronasi auditori yaitu rangsangan suara yang diberikan sedikit atau sepenuhnya terdengar namun terjadi kelainan pada proses mengolah suara. Alhasil, terjadi gangguan pada lokalisasi suara dan ketepatan berbicara[35].

Selain itu, pada minggu ke-2 sampai ke-3 mulai muncul "*kernicterus appearance*" karena distonia otot wajah. Ini menyebabkan wajah pada bayi terkesan seperti tatapan kosong dan kaku. Pada kasus langka, terjadi displasia enamel gigi. Bentuk gigi bayi menjadi abnormal dan memiliki warna kuning kehijauan karena pigmen bilirubin yang menetap pada gigi. Diluar dari gangguan sistem saraf pusat, pada fase kronik ini juga menyebabkan adanya akumulasi bilirubin indirek pada organ selain otak seperti hepar, pankreas, dan intestinal[35]. Pada negara dengan pendapatan rendah, kernikterus menyebabkan 15% kematian neonatus[37].

2.1.1.10 Pencegahan

Pencegahan hiperbilirubinemia harus dilakukan dari masa prenatal. Karena sebagian besar kasus hiperbilirubinemia akibat hemolisis, faktor risiko yang ada pada ibu harus dievaluasi seperti disparitas golongan darah, Rh, maupun antibodi. Pada ibu hamil, golongan darah harus diperiksa untuk menilai adanya risiko nantinya neonatus akan mengalami hiperbilirubinemia[38].

Selain itu, skrining antibodi juga diperlukan untuk menilai apakah antibodi ibu berpotensi menyerang eritrosit janin yaitu dengan melakukan *Indirect Coombs Test* atau *Indirect Antibody Test* (IAT). Pemeriksaan ini akan dilakukan dengan mencampurkan serum ibu dengan eritrosit uji lalu dibiarkan bereaksi. Setelah itu akan diteteskan reagen *Coombs* dan dievaluasi aglutinasi yang terjadi. IAT positif jika terjadi aglutinasi yang berarti antibodi ibu berpotensi untuk menempel dan

menyerang eritrosit janin sehingga meningkatkan risiko hemolisis eritrosit janin dan kejadian hiperbilirubinemia[39].

2.1.1.11 Prognosis

Prognosis pada hiperbilirubinemia tergantung pada etiologi yang mendasari. Pada hiperbilirubinemia indirek, sebagian besar perawatan yang adekuat menghasilkan prognosis yang baik. Namun, pada neonatus yang mengalami Crigler-Njajjar *Syndrome* membutuhkan transplantasi hepar. Pada hiperbilirubin direk, khususnya atresia biliaris membutuhkan operasi pada 60 hari pertama untuk meningkatkan kualitas hidup neonatus[1].

2.1.2 Sistem golongan darah ABO

Sebelum ditemukannya sistem golongan darah, para ilmuan dan dokter melakukan transfusi darah dengan risiko tinggi yang dapat menyebabkan situasi yang fatal dan mengancam nyawa pasien. Ilmuan menganggap bahwa kegagalan transfusi adalah karena kesalahan teknik ataupun ketahanan pasien yang cenderung lemah. Namun, pada tahun 1900, Karl Landsteiner melakukan percobaan dengan sampel darah dari beberapa orang yang berbeda dan mencampurkannya. Hasil yang dilaporkan terdapat aglutinasi dari beberapa campuran yang dilakukan. Pada 1901, Karl Landsteiner menemukan bahwa adanya interaksi antar antibodi yang enyebabkan aglutinasi tersebut. Karl Landsteiner lalu me mengelompokkannya menjadi 3 kelompok yaitu A, B, dan O berdasarkan aglutinasi yang terjadi. Lalu pada 1902, sejawat Karl Landsteiner, Alfred von Decastello dan Adriano Sturli menemukan kelompok golongan darah AB

Pada penemuannya, dijelaskan bahwa masing-masing golongan darah memiliki antigen dan antibodi yang berbeda yang terdapat pada eritrosit dan plasmanya, yaitu:

1) Golongan darah A : memiliki antigen A dan antibodi anti-B
2) Golongan darah B : memiliki antigen B dan antibodi anti-A
3) Golongan darah O : tidak memiliki antigen A maupun B pada eritrosit namun memiliki antibodi anti-A dan anti-B
4) Golongan darah AB : memiliki antigen A dan B namun tidak memiliki antibodi anti-A dan anti-B

Karena susunan antigen dan antibodinya, golongan darah O dikenal sebagai donor universal dan golongan darah AB sebagai penerima universal. Golongan darah O tidak memiliki antigen A atau B yang menyebabkan sel imun penerima tidak akan menganggapnya sebagai "benda asing". Sebaliknya, golongan darah AB tidak memiliki antibodi anti-A dan anti-B yang membuat sel imun pasien golongan darah AB tidak akan menyerang sel darah pendonor[40]. Selain itu, menurut penelitian Velasco, *et al*, immunoglobulin yang dominan pada tiap golongan darah adalah IgM. Namun, pada golongan darah O juga ditemukan banyak IgG yang dapat memberikan efek protektif tambahan. IgG memiliki ukuran yang lebih kecil dibandingkan IgM sehingga dapat menembus jaringan hingga menembus plasenta. Mekanisme inilah yang menjadi penyebab tercetusnya kondisi *Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn*[28].

2.1.3 Neonatus

Menurut WHO, neonatus didefinisikan sebagai bayi baru lahir berusia 0-28 hari. Pada rentang waktu ini, neonatus memiliki risiko tinggi terjadi morbiditas dan mortalitas. Hal ini disebabkan karena proses adaptasi neonatus dari intrauterin ke ekstrauterin yang menyebabkan neonatus menjadi sangat rentan. Kematian neonatus pada rentang waktu ini sering disebabkan karena perawatan antenatal dan perawatan bayi baru lahir yang tidak adekuat. Adanya penyulit saat terjadinya kelahiran seperti prematuritas dan asfiksia juga dapat menjadi penyebab peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas neonatus[41].

2.1.4 Hubungan antara disparitas golongan darah ibu dan bayi dengan hiperbilirubinemia neonatus 0-72 jam

Neonatus dengan hiperbilirubinemia memiliki risiko tinggi untuk terkena gangguan perkembangan dan pertumbuhan jika tidak dilakukannya deteksi awal dan perawatan yang segera. Hal yang paling mungkin terjadi untuk memaparkan hubungan disparitas golongan darah dengan hiperbilirubinemia neonatus 0-72 jam adalah karena pada saat kehamilan, antibodi ibu yang mengenali janin sebagai "benda asing" sehingga memicu terjadinya hemolisis dan peningkatan produksi bilirubin indirek[28]. Selain itu, maturitas hepar pada neonatus belum cukup sempurna sehingga proses konjugasi bilirubin indirek di hepar cenderung lambat.

Hal ini menyebabkan penumpukan bilirubin di dalam darah dan ditandai dengan adanya ikterus[42].

Penelitian Veneranda *et al* dengan judul "Hubungan Inkompatibilitas Golongan Darah ABO dengan Kejadian Jaundice pada Neonatus" yang dilaksanakan pada Desember 2020 – Desember 2021 melaporkan bahwa sebanyak 55,5% neonatus ikterik mengalami disparitas golongan darah (p=0,0002)[5]. Pada penelitian Fadhillah *et al* juga melaporkan bahwa sebanyak 32,8% dari 70 subjek neonatus hiperbilirubinemia mengalami inkompatibilitas ABO[7]. Penelitian Krog, *et al* melaporkan bahwa ada hubungan bermakna antara peningkatan IgG anti-A/B maternal dengan kejadian hiperbilirubinemia pada bayi inkompatibilitas ABO (p<0,001)[43]. Namun, pada penelitian Hutapea, *et al* melaporkan hal yang berbeda. Mayoritas neonatus dengan hiperbilirubinemia adalah bergolongan darah O yang lahir dari ibu bergolongan darah O (30,6%). Oleh karena itu, penelitian tersebut menyimpulkan bahwa inkompatibilitas ABO bukan satu-satunya faktor penyebab hiperbilirubinemia neonatus[44].

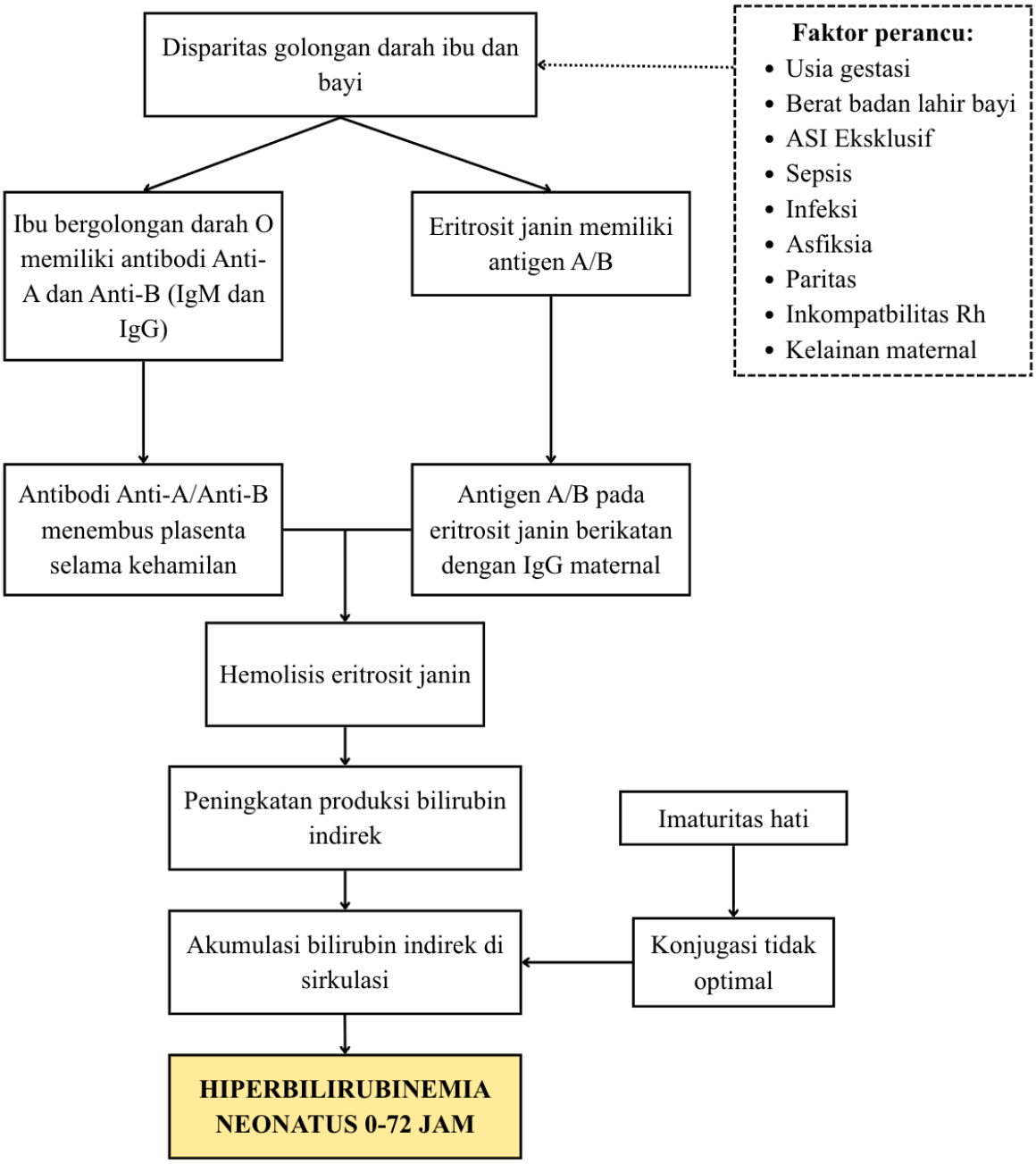
2.2 Ringkasan pustaka

Tabel 1. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Afolayan, *et al.*	Nigeria 2025	*Hospital based cross sectional study*	471 neonatus cukup bulan	Inkompatibilitas ABO, status G6PD, hiperbilirubinemia signifikan (>12mg/dL)	9 bulan	Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara inkompatibilitas ABO maupun defisiensi G6PD dengan kejadian hiperbilirubinemia signifikan > 12 mg/dL (p>0,05)[45]
Rauf S, *et al*	Pakistan 2023	*Prospective cross sectional study*	350 neonatus hiperbilirubinemia	*Acute bilirubin encephalopathy*, prematuritas, tempat persalinan, berat lahir, inkompatibilitas ABO dan Rh, jenis kelamin neonatus, TSB, mortalitas	Oktober 2020-Oktober 2021	Inkompatibilitas ABO tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan *Acute Bilirubin Encephalopathy* (p value = 0,071)[46]
Veneranda C, *et al*	Jakarta 2021	*Cross sectional*	110 bayi cukup bulan	Inkompatibilitas golongan darah ABO, kejadian neonatal jaundice	Desember 2020-Desember 2021	Sebanyak 69,1% neonatus terdiagnosis jaundice, dan 55,5% mengalami inkompatibilitas ABO. Pada kelompok inkompatibilitas ABO, 82% mengalami *neonatal jaundice*. Uji chi-square menunjukkan hubungan yang bermakna secara statistik antara inkompatibilitas ABO dan kejadian *neonatal jaundice* (p=0,0002)[5]
Maulida M, *et al*.	Lampung, 2018	*Cross sectional*	325 bayi baru lahir	Inkompatibilitas ABO, kejadian hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir	Desember 2017 – Januari 2018	12,9% bayi mengalami hiperbilirubinemia dengan inkompatibilitas ABO, 8% bayi inkompatibilitas ABO tetapi tidak hiperbilirubinemia, 7,1% hiperbilirubinemia tanpa inkompatibilitas ABO. Uji statistik

	menunjukkan adanya hubungan bermakna antara inkompatibilitas ABO dan kejadian hiperbilirubinemia (p=0,001)[47]

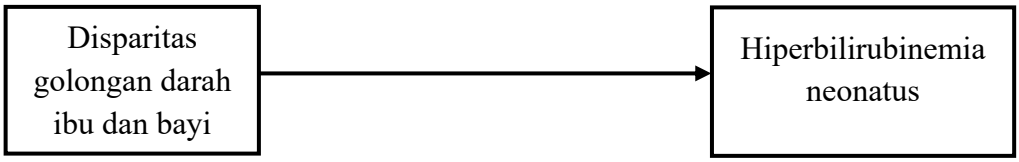
2.3 Kerangka teori



Gambar 3. Kerangka teori

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

3.2 Definisi operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Skala	Hasil	Referensi
Disparitas golongan darah	Perbedaan golongan darah antara ibu dan bayi (ibu O dan bayi non O)	Rekam medik (data sekunder)	Observasi data sekunder	Nominal	1. Ya (ibu O, bayi non-O) 2. Tidak (ibu O, bayi O)	Wijaya C., *et al*.
Golongan darah neonatus non O	Neonatus bergolongan darah A, B, AB	Rekam medik (data sekunder)	Observasi data sekunder	Nominal	1. Ya (A, B, AB) 2. Tidak (O)	Veneranda C., *et al.*[5]
Hiperbilirubinemia neonatus	Kadar bilirubin serum total >5 mg/dL atau Kadar bilirubin serum total ≥ persentil ke-95 berdasarkan Bhutani nomogram pada neonatus usia 0-72 jam	Rekam medik (data sekunder)	Observasi data sekunder	Ordinal	1. Ya (>5 mg/dL atau > persentil ke 95) 2. Tidak (≤5 mg/dL atau ≤ persentil ke 95)	Kemenkes, 2019[16] *American Academy of Pediatrics*[44]
Usia Gestasi	Usia gestasi adalah lama kehamilan yang dihitung dari hari pertama haid terakhir ibu hingga saat kelahiran, dinyatakan dalam minggu	Rekam medik (data sekunder)	Observasi data sekunder	Rasio	Minggu	*World Health Organization*[48]
Berat Lahir Bayi	Berat lahir bayi adalah berat badan pertama bayi yang diperoleh segera setelah lahir, yang	Rekam medik (data sekunder)	Observasi data sekunder	Rasio	Gram	*World Health Organization*[49]

	idealnya diukur dalam satu jam pertama kehidupan					
Paritas	Paritas adalah jumlah persalinan yang telah dialami oleh wanita.	Rekam medik (data sekunder)	Observasi sekunder	data Ordinal	1. Primipara (1 kali) 2.Multipara (2-4 kali) 3.Grandemultipara (>4 kali)	Alhainiah *et al*[50]

BAB IV
METODE

4.1 Desain penelitian

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan potong lintang untuk menilai hubungan antara disparitas golongan darah ibu dan bayi terhadap kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus 0-72 jam.

4.2 Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di wilayah Jakarta dan direncanakan untuk dilakukan di RSUD Tarakan. Waktu pelaksanaan pengambilan dan pengolahan data dilaksanakan pada Agustus - Desember 2026.

4.3 Populasi dan subjek

4.3.1 Populasi

a. Populasi target

   Neonatus usia 0-72 jam

b. Populasi terjangkau

   Neonatus usia 0-72 jam yang lahir atau dirawat di RSUD Tarakan pada periode Januari 2024 – Januari 2026

4.3.2 Subjek

Kriteria pemilihan subjek

a. Kritera inklusi
   1) Neonatus cukup bulan (usia gestasi ≥ 37 minggu)
   2) Neonatus dengan berat lahir ≥ 2500 gram
   3) Rekam medis memiliki data yang lengkap (waktu kelahiran neonatus, berat badan lahir, golongan darah ibu, golongan darah neonatus, tanggal dan waktu pengukuran bilirubin serum total, dan data kadar bilirubin serum total)

b. Kriteria eksklusi
   1) Neonatus dengan kelainan kongenital
   2) Neonatus dengan inkompatibilitas Rh

3) Neonatus yang lahir dari ibu dengan kelainan maternal (DM, pre-eklamsia, infeksi maternal)
4) Neonatus dengan komplikasi (G6PD, asfiksia, sepsis)
5) Ibu bergolongan darah A, B, dan AB

4.4 Perhitungan besar sampel

a. Populasi infinit

$$n_0 = \frac{Za^2P(1-P)}{d^2}$$

$$n_0 = \frac{(1{,}96)^2 \times (0{,}691)(1-0{,}691)}{(0{,}05)^2}$$

$$n_0 = 328.1018362$$

$$n_0 \approx 329$$

Keterangan:

$n0$= jumlah sampel infinit

Zα= tingkat kemaknaan dikehendaki sebesar 95% maka 1,96

P = prevalensi kejadian hiperbilirubinemia dengan disparitas golongan darah[5]

D = akurasi ketepatan pengukuran, untuk p > 10% adalah 0,05

b. Populasi finit

$$n = \frac{n_0}{(1+\frac{n_0}{N})}$$

$$n = \frac{329}{\left(1+\frac{329}{110}\right)}$$

$$n = 82.43735763$$

$$n \approx 83$$

Keterangan:

n = besar sampel yang diperlukan untuk populasi finit

n_0 = besar sampel populasi infinit sebesar 329

N = estimasi besar populasi hiperbilirubinemia neonatus pada penelitian Veneranda, *et al* sebesar 110[5]

c. Populasi finit + *drop out*

Besar sampel = n + *drop out* 15%

= 83 + 12,45

= 95,45 ≈ 96

4.5 Metode pemilihan sampel

Pemilihan sampel pada penelitian ini menggunakan metode *non random consecutive sampling*. Rekam medis neonatus yang akan digunakan sebagai sampel harus memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi. Rekam medis akan diambil secara berurutan sesuai ketersediaan data selama periode penelitian hingga jumlah sampel yang dibutuhkan terpenuhi.

4.6 Bahan dan instrumen penelitian

Instrumen yang digunakan untuk penelitian adalah data sekunder rekam medis.

4.7 Analisis statik

a. Analisis univariat

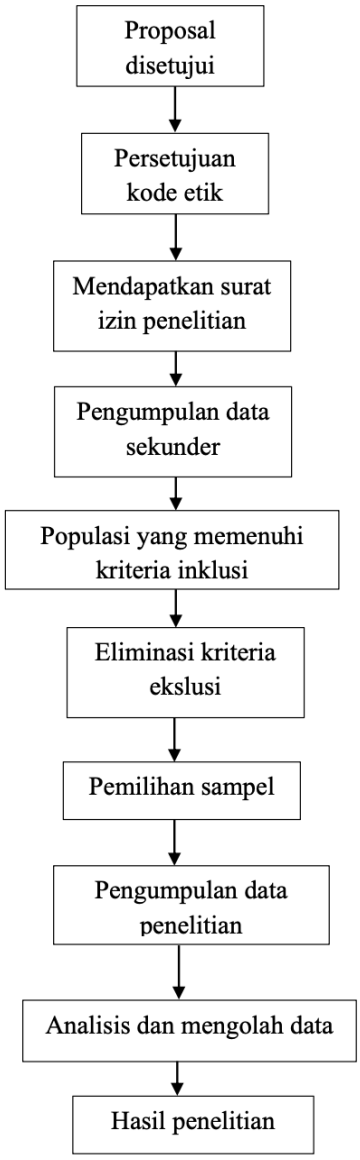
Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik setiap variabel penelitian. Data kategorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase, sedangkan data numerik akan dilakukan uji normalitas dan disajikan dalam bentuk rerata dan simpang baku jika terdistribusi normal, atau median disertai nilai minimum dan maksimum jika tidak terdistribusi normal. Variabel yang dianalisis adalah golongan darah ibu dan neonatus, jenis kelamin neonatus, disparitas golongan darah, hiperbilirubinemia, usia gestasi dan berat badan lahir neonatus.

b. Analisis bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan variabel bebas dan variabel tergantung. Pada penelitian ini teknik analisis yang digunakan adalah uji statistik *chi-square* dengan derajat kepercayaan sebesar 95% dan p value 5%. Bila $p<0,05$ maka terdapat hubungan bermakna antara variabel bebas dan variabel tergantung. Analisis data akan dilakukan dengan

menggunakan program komputer *Statistical Package for Social Science* (SPSS).

4.8 Alur kerja penelitian



Gambar 5. Alur kerja penelitian

4.9 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

4.10 Penjadwalan penelitian

Tabel 3. Jadwal penelitian

Kegiatan	WAKTU											
	Jan		Feb		Maret		April		Mei		Juni	
	12	18	26	28	04	07	01	20	01	21	01	20
Pemilihan judul												
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**												
Persiapan ujian												

DAFTAR PUSTAKA

1. Ansong-Assoku B, Adnan M, Daley SF, Ankola PA. Neonatal jaundice. StatPearls [Internet]. 2024 Feb 12 [cited 2026 Jun 16]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532930/
2. Widodo ST, Bhenlie T, Kusbin A. Pendekatan klinis neonatus dan bayi ikterus. Cermin Dunia Kedokteran. 2023;50(6):332–8. Available from: https://cdkjournal.com/index.php/cdk/article/view/921/778
3. Costa IS, Vala B, Costa S, Henriques R. Rare cause of jaundice in a term newborn. BMJ Case Rep. 2024;17(2):e258661. doi:10.1136/bcr-2023-258661.
4. Wijaya FA, Suryawan IWB. Faktor risiko kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus di ruang perinatologi RSUD Wangaya Kota Denpasar. Medicina (B Aires). 2019;50(2):357–64. doi:10.15562/medicina.v50i2.672.
5. Veneranda C, Chondro F. Hubungan inkompatibilitas golongan darah ABO dengan kejadian jaundice pada neonatus. Prominentia Med J. 2023;4(1):29–40. doi:10.37715/pmj.v4i1.3492.
6. Toshniwal PU, Krishnan L, Kingsley S, Kurvila S, Manikandan M. Maternal serum and cord blood anti-A and anti-B antibody levels as a predictor of significant hyperbilirubinemia in newborns. Asian J Transfus Sci. 2022;19(1):73. doi:10.4103/AJTS.AJTS_182_21.
7. Fadhillah IA, Afdal A, Pertiwi D, Masnadi NR, Rofinda ZD, Handayani T. Gambaran faktor risiko hiperbilirubinemia pada neonatus yang dirawat di ruang perinatologi RSUP Dr. M. Djamil Padang. J Ilmu Kesehat Indones. 2024;5(2):150–6. doi:10.25077/jikesi.v5i2.1208.

8. Mustofa DH, Binuko KPE. Neonatus berusia 7 hari dengan hiperbilirubinemia. Contin Med Educ. 2022.
9. Pratiwi GN, Kusumaningtiar DA. Kejadian hiperbilirubin bayi baru lahir di RS swasta Jakarta. J Kesehat Masy Khatulistiwa. 2021;8(2):72–81.
10. Dokliwan FS, Wicaksana AY, Muawanah IAU. Identifikasi hiperbilirubinemia pada neonatus menggunakan metode Jendrassik-Grof di RS Nyi Ageng Serang Yogyakarta. J Kesehat Amanah. 2026;10(1):276–86. doi:10.57214/jka.v10i1.1088.
11. Itoh S, Okada H, Koyano K, Nakamura S, Konishi Y, Iwase T, et al. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. Front Pediatr. 2023;10:1002408. doi:10.3389/fped.2022.1002408.
12. Pellegrino C, Stone EF, Valentini CG, Teofili L. Fetal red blood cells: a comprehensive review of biological properties and implications for neonatal transfusion. Cells. 2024;13(22):1843. doi:10.3390/cells13221843.
13. Tang C, Xia L, Xu D. Advances in laboratory diagnosis of neonatal hyperbilirubinemia and peculiarities in plateau regions: a review of evidence. Front Pediatr. 2026;14:1782889. doi:10.3389/fped.2026.1782889.
14. World Health Organization. Newborn health: perinatal asphyxia [Internet]. 2026 [cited 2026 May 1]. Available from: https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/newborn-health/perinatal-asphyxia
15. Locatelli A, Lambicchi L, Incerti M, Bonati F, Ferdico M, Malguzzi S, et al. Is perinatal asphyxia predictable? BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20:322. doi:10.1186/s12884-020-02876-1.
16. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana hiperbilirubinemia. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2019.
17. Luthfi RK, Nofaldi F, Nurhayati I. Asfiksia sedang dan hiperbilirubinemia pada bayi berat lahir cukup. Contin Med Educ. 2022.

18. Sumedang IPD, Windiyantho R, Armerinayanti NS. Karakteristik pencetus hiperbilirubinemia pada neonatus di Rumah Sakit Daerah Mangusada Badung Bali periode 2022–2023. Aesculapius Med J. 2024;4(3):303–12. doi:10.22225/amj.4.3.2024.303-312.
19. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis: updates on diagnostics, therapeutics, and prevention. Neoreviews. 2021;22(12):e819–31. doi:10.1542/neo.22-12-e819.
20. Myle AK, Al-Khattabi GH. Hemolytic disease of the newborn: a review of current trends and prospects. Pediatr Health Med Ther. 2021;12:491–8. doi:10.2147/PHMT.S327032.
21. Sá CJ, Queirós RV, Pessoa T, Santos S, Castilho S. Between Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert syndrome: expanding the spectrum of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)-related hyperbilirubinemia. Cureus. 2026;18(1):e100926. doi:10.7759/cureus.100926.
22. Singh A, Koritala T, Jialal I. Unconjugated hyperbilirubinemia. In: Evidence-Based Pediatrics and Child Health. 2023. p. 491–8.
23. Suda-Całus M, Dąbrowska K, Gulczyńska E. Infant of a diabetic mother: clinical presentation, diagnosis and treatment. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2024;30(1):36. doi:10.5114/pedm.2024.137891.
24. Zhang Y, Li X, Zhang Z, Wu H. Maternal glycemic profiles during pregnancy and predelivery correlate with neonatal glucose homeostasis and jaundice risk: a prospective cohort study. Transl Pediatr. 2024;13(11):2012–25. doi:10.21037/tp-24-356.
25. Gusar V, Timofeeva A, Chagovets V, Kan N, Vasilchenko O, Prozorovskaya K, et al. Preeclampsia: the interplay between oxygen-sensitive miRNAs and erythropoietin. J Clin Med. 2020;9(2):574. doi:10.3390/jcm9020574.
26. Megli CJ, Coyne CB. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. Nat Rev Microbiol. 2022;20(2):67–82. doi:10.1038/s41579-021-00610-y.

27. Yueh MF, Chen S, Nguyen N, Tukey RH. Developmental, genetic, dietary, and xenobiotic influences on neonatal hyperbilirubinemia. Mol Pharmacol. 2017;91(5):545–53. doi:10.1124/mol.116.107524.
28. Wibowo H, Nurrahmah S, Gantini RSE. Maternal IgG in hemolytic disease of the fetus and newborn-ABO incompatibility. Med J Indones. 2024;33(2):70–4. doi:10.13181/mji.oa.247269.
29. Sampurna MTA, Mapindra MP, Mahindra MP, Ratnasari KA, Rani SAD, Handayani KD, et al. Kramer score, an evidence of its use in accordance with Indonesian hyperbilirubinemia published guideline. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(11):6173. doi:10.3390/ijerph18116173.
30. Zelelew AM, Tafere TZ, Jemberie SM, Belay GM. Prevalence and associated factors of jaundice among neonates admitted to neonatal intensive care units at public specialized hospitals in Bahir Dar City, Northwest Ethiopia. Glob Pediatr Health. 2024;11:2333794X241286739. doi:10.1177/2333794X241286739.
31. Hulzebos CV, Vitek L, Coda Zabetta CD, Dvořák A, Schenk P, van der Hagen EAE, et al. Diagnostic methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. Pediatr Res. 2021;90(2):277–83. doi:10.1038/s41390-021-01546-y.
32. Westenberg LEH, van Schrojenstein Lantman M, van Berkel M, Thelen MHM, Tintu A, Vis JY, et al. Evaluation of total bilirubin in a national quality program. Clin Chem. 2025;72(1):183–91. doi:10.1093/clinchem/hvaf144.
33. Nielsen MH, Mørk M, Madsen P, Brock A. A simplified HPLC-based method for measuring unconjugated bilirubin, bilirubin monoglucuronide, bilirubin diglucuronide, and delta-bilirubin in plasma with increased conjugated bilirubin. Scand J Clin Lab Invest. 2023;83(1):64–7. doi:10.1080/00365513.2022.2155989.
34. Rohsiswatmo R, Amandito R. Hiperbilirubinemia pada neonatus >35 minggu di Indonesia: pemeriksaan dan tatalaksana terkini. Sari Pediatri. 2018;20(2):115–22. doi:10.14238/sp20.2.2018.115-22.

35. Karimzadeh P, Fallahi M, Kazemian M, Taslimi Taleghani N, Nouripour S, Radfar M. Bilirubin induced encephalopathy. Iran J Child Neurol. 2020;14(1):7–26. doi:10.22037/ijcn.v14i1.27890.
36. Santi M, Rorke LB. Kernicterus. In: Developmental Neuropathology. 2nd ed. 2023. p. 281–4. doi:10.1002/9781119013112.ch26.
37. Reddy DK, Pandey S. Kernicterus. StatPearls [Internet]. 2023 [cited 2026 Apr 29]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559120/
38. Espinosa K, Brown SR. Hyperbilirubinemia in newborns: updated guidelines from the AAP. Am Fam Physician. 2023;107(6):661–4.
39. Sevuk Ozumut SH, Turhan AB. Neonatal hemolytic disease: how should we use indirect and direct antiglobulin tests? Pediatr Neonatol. 2024;65(1):11–6. doi:10.1016/j.pedneo.2023.05.001.
40. Noor NHM, Asmaa MJS. Karl Landsteiner (1868–1943): a versatile blood scientist. Cureus. 2024;16(9):e68903. doi:10.7759/cureus.68903.
41. World Health Organization. Newborn health [Internet]. 2026 [cited 2026 May 14]. Available from: https://www.who.int/westernpacific/health-topics/newborn-health
42. Khurana R, Batra P, Faridi MMA, Khan N. Revisiting ABO incompatibility as a risk factor for significant neonatal hyperbilirubinemia. Trop Doct. 2019;49(3):201–4. doi:10.1177/0049475519838428.
43. Krog GR, Donneborg ML, Hansen BM, Lorenzen H, Clausen FB, Jensen KV, et al. Prediction of ABO hemolytic disease of the newborn using pre- and perinatal quantification of maternal anti-A/anti-B IgG titer. Pediatr Res. 2021;90(1):74–81. doi:10.1038/s41390-020-01232-5.
44. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, et al. Clinical practice guideline revision: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2022;150(3):e2022058859. doi:10.1542/peds.2022-058859.

45. Afolayan O, Onigbinde M, Oyelami T, Oredola I, Ojedokun S. Correlation between blood G6PD status and ABO setup in developing significant neonatal hyperbilirubinemia. J Med Health Res. 2025;10(2):217–23. doi:10.56557/jomahr/2025/v10i29688.
46. Rauf S, Din BSU, Abbas G, Nawaz Z. Incidence and risk factors of acute bilirubin encephalopathy in neonates with hyperbilirubinemia presenting at secondary care hospital. Pak J Med Sci. 2023;39(2):583–8. doi:10.12669/pjms.39.2.5996.
47. Maulida M, Dewi R, Sari P, Mustofa S. Hubungan kejadian hiperbilirubinemia dengan inkompatibilitas ABO pada bayi baru lahir di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Medula. 2021;11(2):27–31.
48. World Health Organization. Preterm birth [Internet]. 2026 [cited 2026 Jun 16]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth
49. World Health Organization. Low birth weight [Internet]. 2026 [cited 2026 Jun 16]. Available from: https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/low-birth-weight
50. Alhainiah MH, Abdulljabbar HS, Bukhari YA. The prevalence, the fetal and maternal outcomes in grand multiparas women. Mater Sociomed. 2018;30(2):118–20. doi:10.5455/msm.2018.30.118-120.

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy table*

Tabel 4. Distribusi karakteristik penelitian

Variabel	Rerata ± SD/ median (min-mak)	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis kelamin bayi			
- Laki-laki			
- Perempuan			
Usia gestasi			
- ≥ 37 minggu			
Usia Neonatus			
- 0-72 jam			
Golongan darah bayi			
- O			
- Non- O			
Berat badan lahir bayi			
- ≥ 2500 gram			
Paritas			
- Primipara			
- Multipara			
- Grandemultipara			
Hiperbilirubinemia neonatus			
- Ya			
- Tidak			
Disparitas golongan darah			
- Ya (ibu O, bayi non-O)			
- Tidak (ibu O, bayi O)			

Tabel 5. Hubungan disparitas golongan darah dengan hiperbilirubinemia neonatus 0-72 jam

Disparitas golongan darah (ibu O & bayi non-O)	Hiperbilirubinemia (n%)	Tidak hiperbilirubinemia (n%)	Total	*P value*
Ya (ibu O, bayi non-O)				
Tidak (ibu O, bayi O)				