



Kadar bilirubin 24 jam pertama sebagai faktor prediksi hiperbilirubinemia pada bayi cukup bulan yang sehat

Rina Triasih, Ekawaty L Haksari, Achmad Surjono
Bagian Ilmu Kesehatan Anak,
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS. Dr. Sardjito,
Yogyakarta

ABSTRACT

Rina Triasih, Ekawaty L Haksari, Achmad Surjono - *The first 24 hour bilirubin level as a predictor of hyperbilirubinemia in healthy term newborns.*

Background: The practice of early discharge in healthy term newborns results in difficulty for recognition, follow-up and early treatment of hyperbilirubinemia, the most common cause of readmission in term newborns.

Objectives: The aim of the study was to determine the ability of first 24 hours total and unbound bilirubin levels in predicting hyperbilirubinemia in healthy term newborns in the first week of life.

Methods: The first 24 hours and 5th day of total and unbound bilirubin were measured in 84 healthy term newborns. The total bilirubin level was measured spectrophotometrically whereas unbound bilirubin level was determined by peroxidase-oxidation method. Hyperbilirubinemia was defined as serum total bilirubin of ≥ 12.9 mg/dL or serum unbound bilirubin of ≥ 0.5 mg/dL after 24 hours of life.

Results: A correlation between first 24 hours and 5th day of total bilirubin was found ($r = 0.53$) with a regression equation: Y (total bilirubin day 5) = $4.69 + 1.15 X$ (total bilirubin first 24 hours). In unbound bilirubin ($r = 0.31$), the regression equation was Y (unbound bilirubin day 5) = $0.13 + 0.95 X$ (unbound bilirubin first 24 hours). The relative risk of newborns whose first 24 hours total bilirubin of ≥ 4.5 mg/dL and becoming hyperbilirubinemia was 12 (95% CI = 2.9 - 48.4), and newborns whose unbound bilirubin of ≥ 0.09 mg/dL was 9.5 (95% CI = 1.2-77.4).

Conclusions: Total bilirubin level ≥ 4.5 mg/dL in the first 24 hours can predict the occurrence of hyperbilirubinemia in the first week of life in the term newborns.

Key word: fullterm newborn, hyperbilirubinemia, prediction, total bilirubin, unbound bilirubin

ABSTRAK

Rina Triasih, Ekawaty L Haksari, Achmad Surjono - *Kadar bilirubin 24 jam pertama sebagai faktor prediksi hiperbilirubinemia pada bayi cukup bulan yang sehat.*

Latar belakang: Kecenderungan pulang awal pada bayi cukup bulan yang sehat akhir-akhir ini menyebabkan kesulitan dalam pengenalan, pengawasan, dan terapi awal hiperbilirubinemia yang merupakan salah satu penyebab tersering rawat inap ulang pada bayi cukup bulan.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan kadar bilirubin total dan bilirubin bebas 24 jam pertama dalam memprediksi terjadinya hiperbilirubinemia pada bayi cukup bulan pada minggu pertama kehidupan.

Bahan dan Cara: Sejumlah 84 bayi cukup bulan yang sehat dan mendapat persetujuan orang tuanya diperiksa kadar bilirubin total dan bilirubin bebas pada 24 jam pertama dan hari kelima. Kadar bilirubin total diukur secara spektrofotometrik dan kadar bilirubin bebas diukur berdasarkan kecepatan reaksi oksidasi-peroksidasi terhadap bilirubin. Dikatakan hiperbilirubinemia bila kadar bilirubin total pada hari kelima $\geq 12,9$ mg/dL atau kadar bilirubin bebas $\geq 0,5$ μ g/dL.

Hasil: Terdapat hubungan antara kadar bilirubin total 24 jam pertama dengan hari kelima ($R=0,53$) dengan persamaan regresi Y (bilirubin total hari kelima) = $4,69 + 1,15 X$ (bilirubin total 24 jam pertama). Untuk bilirubin bebas ($R=0,31$) dengan persamaan regresi Y (bilirubin bebas hari kelima) = $0,13 + 0,95 X$ (bilirubin bebas 24 jam pertama). Risiko relatif bayi dengan kadar bilirubin total 24 jam pertama $\geq 4,5$ mg/dL adalah 12 (CI 95% = 2,9 - 48,4), sedangkan untuk bayi dengan kadar bilirubin bebas 24 jam pertama $> 0,09$ μ g/dL adalah 9,5 (CI 95% = 1,2 - 77,4).

Simpulan: Kadar bilirubin total 24 jam pertama $\geq 4,5$ mg/dL dapat memprediksi terjadinya hiperbilirubinemia pada bayi cukup bulan pada minggu pertama kehidupan.

(B.I.Ked. Vol. 34, No. 3: 141-148, 2002)

PENGANTAR

Kecenderungan pulang awal pada bayi cukup bulan yang sehat akhir-akhir ini semakin meningkat, baik karena alasan sosial, ekonomi maupun medis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pulang awal berhubungan dengan risiko rawat inap ulang, dan penyebab tersering rawat inap ulang pada periode awal neonatus adalah hiperbilirubinemia¹⁻⁹. Salah satu hal yang diperkirakan sebagai penyebabnya adalah tidak terdeteksinya hiperbilirubinemia. Pengenalan dan perkiraan keparahan ikterus secara visual tidak akurat dan bersifat subyektif, tergantung pada tingkat pelatihan dan pengalaman perawat maupun dokter¹⁰⁻¹².

Bahaya kegagalan pengenalan dan pemberian terapi terhadap hiperbilirubinemia pada neonatus telah diperkuat dengan adanya laporan terjadinya kern ikterus pada bayi cukup bulan yang sehat tanpa adanya gejala/tanda hemolisis, tanpa ikterus pada 24 jam pertama dan tanpa adanya penyebab hiperbilirubinemia yang lain^{10,13,14}.

Parameter untuk tatalaksana hiperbilirubinemia pada bayi sehat yang dipublikasikan pada tahun 1994 oleh *the American Academy of Pediatrics* (AAP) merekomendasikan pemeriksaan bilirubin serum seharusnya dilakukan pada bayi-bayi yang pada pengamatan secara visual tampak ikterus pada 24 jam pertama setelah dilahirkan¹⁵. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemeriksaan kadar bilirubin total serum pada 24 jam pertama kehidupan dapat membantu mengenali bayi-bayi dengan risiko hiperbilirubinemia¹⁶⁻²¹.

Konsentrasi bilirubin total maupun bilirubin tak terkonjugasi serum sebenarnya tidak spesifik meramalkan terjadinya kerusakan otak, suatu

keadaan yang dikhawatirkan akibat hiperbilirubinemia. Yang lebih menentukan adalah kadar bilirubin bebas yang mampu melewati sawar darah otak dan menyebabkan kerusakan otak. Hubungan antara bilirubin bebas dan terjadinya kern ikterus telah dibahas pada beberapa penelitian²²⁻²⁴. Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar bilirubin total dan bilirubin bebas secara prospektif pada 24 jam pertama dan pada hari kelima untuk mengetahui apakah kadar bilirubin tersebut dapat memprediksi terjadinya hiperbilirubinemia pada bayi cukup bulan yang sehat.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Maternal-Perinatal RS. Dr. Sardjito Yogyakarta pada tanggal 1 Desember 2000 sampai dengan 31 Desember 2001. Seluruh bayi cukup bulan (umur kehamilan 37-42 minggu berdasarkan skor Dubowitz) yang sehat, sesuai masa kehamilan (berdasarkan kurva pertumbuhan intrauterin bayi Indonesia)²⁵, dengan skor Apgar lebih dari 6, dan mendapat persetujuan dari orang tua diikutkan dalam penelitian ini. Bayi-bayi dengan sepsis, incompatibilitas ABO, atau hasil pemeriksaan kadar bilirubin total (BT) dan bilirubin bebas (BB) tidak lengkap dieksklusi dari penelitian ini.

Pemeriksaan kadar hematokrit, BT, dan BB dilakukan pada 24 jam pertama (Hct₁, BT₁ and BB₁), dan diulang pada hari kelima (Hct₅, BT₅ dan BB₅). Pada beberapa bayi yang secara klinis menunjukkan ikterus Kramer III-V sebelum hari kelima dilakukan pemeriksaan kadar Hct, BT dan BB lebih awal (Hct₃, BT₃ dan BB₃). Pengambilan darah kapiler dilakukan oleh seorang petugas yang

terlatih dengan cara *heel stick*. Untuk pemeriksaan kadar BT dan BB dibutuhkan sejumlah 20 mL serum. Serum yang telah terkumpul disimpan dalam tempat tertutup (dengan kertas aluminium foil) untuk melindungi dari pengaruh sinar. Kadar BT diukur secara spektrofotometri sedangkan kadar BB ditentukan dengan metode oksidase-peroksidase pada suhu kamar 30°C menggunakan UB-analyzer UAF-2 (Arrows Co Ltd., Osaka).

Selama bayi dirawat, dicatat kondisi dan gejala klinis yang terjadi pada bayi oleh seorang dokter yang terlatih, meliputi: berat badan, pemberian minum pada bayi (ASI/PASI), malas minum, aktivitas berkurang, menangis melengking, tonus otot meningkat, kejang, muntah, ikterus, diare, demam, dan lain-lain. Kepada orang tua yang bayinya pulang awal diminta untuk mengunjungi poliklinik laktasi pada hari ke 5 atau segera jika bayi mereka tampak kuning.

Bayi dengan kadar BT > 12,9 mg/dL atau kadar BB > 0,5 mg/dL setelah 24 jam pertama didefinisikan sebagai hiperbilirubinemia, dan bayi tersebut diberi fototerapi jika kadar BT > 20 mg/dL atau kadar BB > 0,7 mg/dL pada pemantauan selanjutnya.

Analisis Statistik

Hubungan antara BT₁ - BT₅ serta BB₁ - BB₅ untuk seluruh bayi yang diikutsertakan dalam penelitian ini ditentukan dengan analisis regresi linear. Penentuan kadar BT₁ dan BB₁ yang mempunyai sensitivitas dan spesifisitas tinggi dilakukan dengan analisis kurva *receiver operating characteristic* (ROC). Besarnya risiko terjadinya hiperbilirubinemia pada bayi-bayi yang mempunyai kadar BT₁ atau BB₁ melebihi titik potong ditentukan dengan perhitungan risiko relatif dengan interval kepercayaan 95%.

HASIL

Dari seluruh bayi yang dilahirkan di Instalasi Maternal Perinatal RS Dr. Sardjito Yogyakarta selama penelitian ini dilakukan, 84 bayi memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Data karakteristik demografi seluruh bayi yang diikuti dalam penelitian ditampilkan pada TABEL 1.

TABEL 1. - Karakteristik demografi seluruh bayi

Karakteristik demografi	N = 84
Umur kehamilan (minggu)	38,95 ± 1,28
Berat badan lahir (gram)	2942 ± 448,75
Umur ibu (tahun)	28,6 ± 4,82
Ketuban pecah (jam)	10,98 ± 2,00
Cara persalinan (%)	
- Per vagina	73,8%
- SC	26,2%
ASI eksklusif (%)	88,1%

Dari seluruh bayi yang diikuti dalam penelitian ini, 20 (23,8%) di antaranya mempunyai kadar BT₅ > 12,9 mg/dL, dan 6 (7,1%) di antaranya mempunyai kadar BB₅ > 0,5 mg/dL. Pada pemantauan selanjutnya, di antara bayi yang mengalami hiperbilirubinemia tersebut tidak ada yang memerlukan fototerapi ataupun menunjukkan gejala kern ikterus.

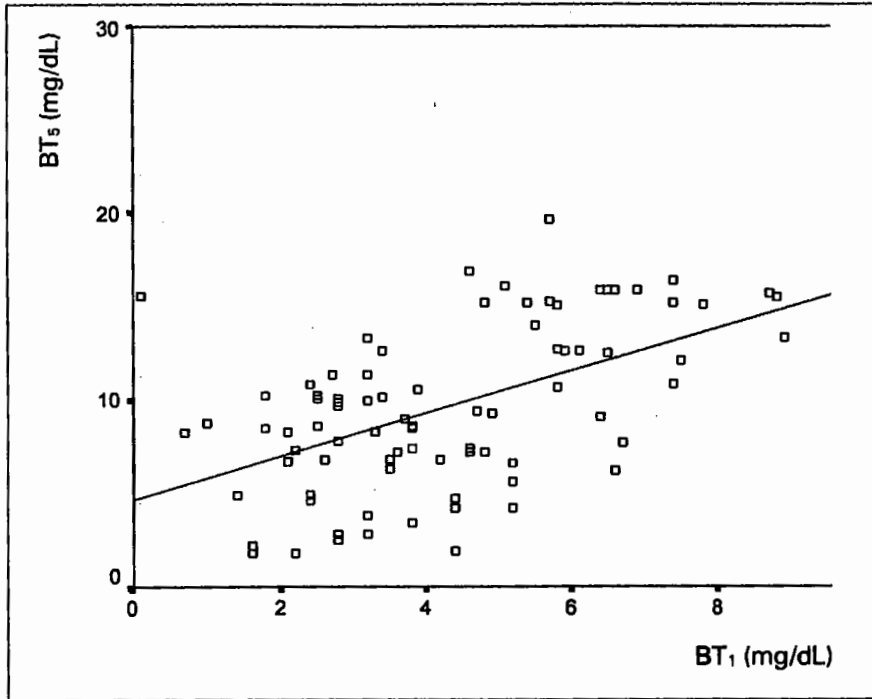
GAMBAR 1 dan 2 masing-masing menunjukkan hubungan antara kadar BT₁ dengan BT₅, dan kadar BB₁ dengan BB₅. GAMBAR 3 menunjukkan adanya hubungan yang cukup kuat antara kadar BT₁ dan BT₅ dengan nilai $r = 0,53$ dan persamaan regresi $Y (BT_5) = 4,69 + 1,15 X (BT_1)$.

Pada GAMBAR 2 terlihat bahwa hubungan antara kadar BB₁ dan BB₅ tidak kuat, terlihat dari garis yang landai dengan nilai $r = 0,31$. Persamaan regresinya adalah $Y (BB_5) = 0,13 + 0,95 X (BB_1)$.

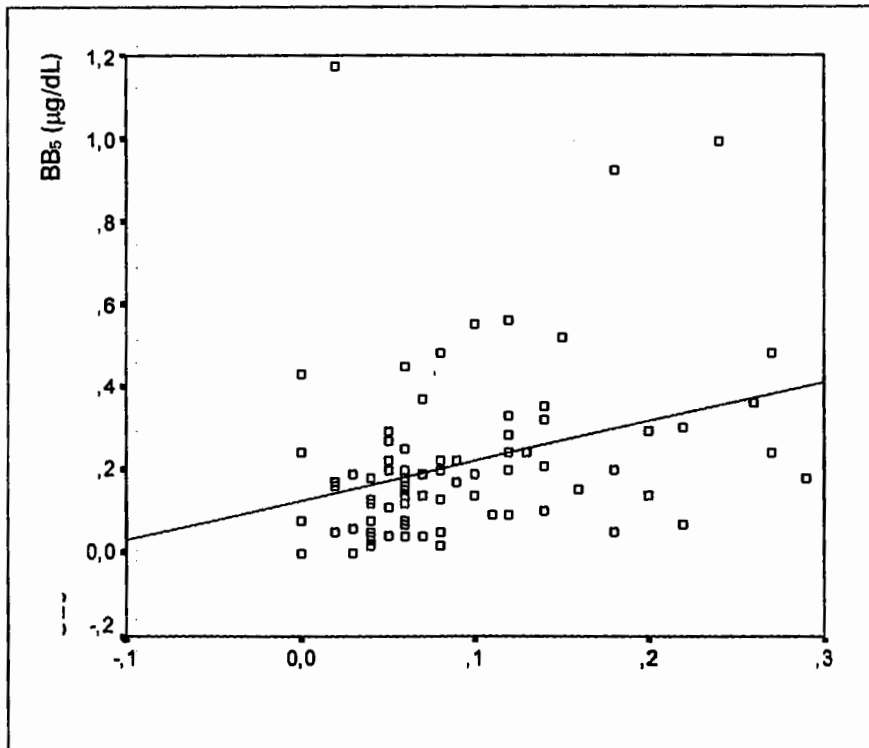
Titik potong kadar BT₁ maupun BB₁ untuk memprediksi terjadinya hiperbilirubinemia ditentukan dengan kurva ROC yang dibuat berdasarkan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing kadar BT₁ dan BB₁. Kurva ROC untuk kadar BT₁ ditunjukkan pada GAMBAR 3. Dari gambar tersebut terlihat bahwa kadar BT₁ > 4,5 mg/dL mempunyai sensitivitas (90,0%) dan spesifisitas (71,9%) yang tinggi dibandingkan dengan kadar di atas atau di bawahnya untuk meramalkan terjadinya hiperbilirubinemia, sedangkan nilai ramal positif dan negatifnya masing-masing 50% dan 96,8%.

GAMBAR 4 menunjukkan bahwa kadar BB₁ > 0,09 mg/dL mempunyai sensitivitas 83,3% dan spesifisitas 69,2%, lebih baik daripada kadar BB₁ di atas atau di bawahnya, untuk meramalkan bayi-bayi baru lahir yang akan berkembang menjadi hiperbilirubinemia.

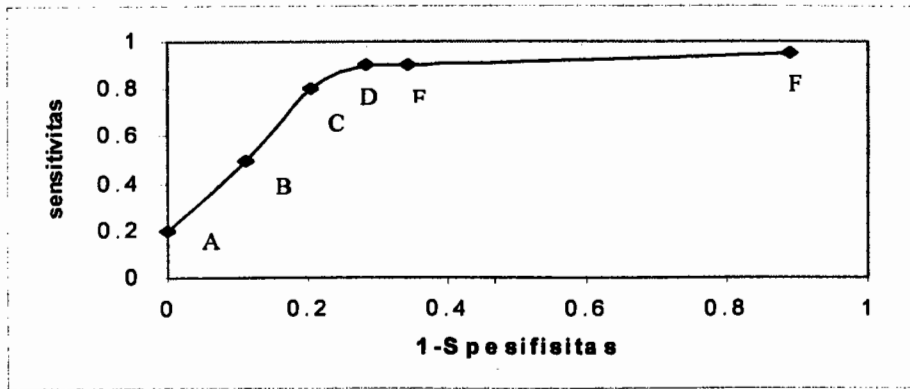
Risiko relatif bayi yang mempunyai kadar BT₁ > 4,5 mg/dL adalah 12 (CI 95% = 2,9 - 48,4), sedangkan untuk bayi dengan kadar BB₁ > 0,09 mg/dL adalah 9,5 (CI 95% = 1,2-77,4).



GAMBAR 1. Hubungan antara kadar BT₁ dan BT₅

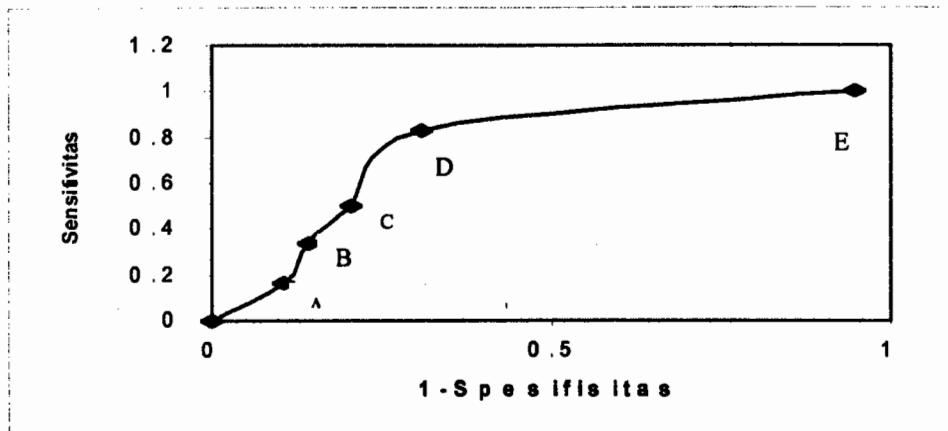


GAMBAR 2. Hubungan antara kadar BB₁ dan BB₅



A = 7,5 mg/dL; B = 6,0 mg/dL; C = 5,0 mg/dL; D = 4,5 mg/dL; E = 4,0 mg/dL; F = 2,0 mg/dL

GAMBAR 3. Analisis ROC beberapa kadar BT₁ dalam meramalkan hiperbilirubinemia



A = 0,18 µg/dL; B = 0,15 µg/dL; C = 0,12 µg/dL; D = 0,09 µg/dL; E = 0,01 µg/dL

GAMBAR 4. Analisis ROC beberapa kadar BB₁ dalam meramalkan hiperbilirubinemia

Rata-rata kadar BT₁ pada kelompok bayi yang berkembang menjadi hiperbilirubinemia lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok bayi yang tidak berkembang menjadi hiperbilirubinemia, tetapi rata-rata BB₁ tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok tersebut (TABEL 2).

PEMBAHASAN

Kadar bilirubin total 24 jam pertama dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya hiperbilirubinemia, sedangkan kadar bilirubin bebas 24 jam pertama tidak dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya hiperbilirubinemia pada bayi cukup bulan

TABEL 2. - Kadar BT₁ dan BB₁ pada kelompok hiperbilirubinemia dan non hiperbilirubinemia

	Hiperbilirubinemia (+)	Hiperbilirubinemia (-)	<i>p</i>	CI 95%
	Mean ± SD	Mean ± SD		
BT ₁ (mg/dL)	6,06 ± 2,05	3,70 ± 1,59	0,000	1,50 - 3,24
BB ₁ (µg/dL)	0,14 ± 0,07	0,08 ± 0,07	0,068	0,00 - 0,11

Nilai ditunjukkan sebagai mean + standard deviasi

yang sehat dalam minggu pertama kehidupannya^{16,21}. Pengukuran kadar bilirubin bebas yang lebih spesifik dalam memprediksi terjadinya kerusakan otak akibat toksisitas bilirubin merupakan kelebihan pada penelitian ini. Akan tetapi, terbatasnya lama pengamatan dan jumlah sampel, serta tidak dapat dikerjakannya pemeriksaan kadar bilirubin total dan bilirubin bebas setiap hari merupakan kelemahan penelitian ini.

Pada beberapa penelitian dilaporkan bahwa insidensi hiperbilirubinemia berkisar antara 1,7% - 12%^{21,26-29}. Pada penelitian ini, berdasarkan kadar BT didapatkan 23,8% bayi mengalami hiperbilirubinemia, sedangkan berdasarkan kadar BB sejumlah 7,1% bayi mengalami hiperbilirubinemia pada minggu pertama kehidupan. Banyak hal yang menyebabkan perbedaan insidensi ini, di antaranya adalah perbedaan definisi hiperbilirubinemia, variasi pemeriksaan laboratorium, atau karena perbedaan ras dan geografi^{12,28,29}.

Penentuan titik potong dengan kurva ROC menunjukkan bahwa kadar $BT_1 > 4,5$ mg/dL mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi (berturut-turut 90% dan 71,9%), dengan nilai ramal positif dan nilai ramal negatif masing-masing 50% dan 96,8%. Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu meskipun titik potongnya berbeda. Berdasarkan normogram kadar bilirubin menurut umur dalam jam, Bhutani *et al.*¹⁸ menemukan bahwa bayi dengan kadar bilirubin $>$ persentil ke 95 pada 24 jam pertama mempunyai risiko tinggi untuk berkembang menjadi hiperbilirubinemia, sedangkan bayi dengan kadar bilirubin antara persentil ke 40-90 mempunyai risiko sedang, dan risiko rendah untuk bayi dengan kadar bilirubin kurang dari persentil ke 40. Pada penelitian Alpay *et al.* (2000)¹⁹, kadar $BT > 6$ mg/dL pada hari pertama mempunyai sensitivitas 90% dengan nilai ramal negatif dan nilai ramal positif masing-masing 97,9% dan 26,2%. Sementara penelitian Agarwal *et al.* (2002)²¹ di India menemukan bahwa kadar BT lebih dari 6 mg/dL pada umur 24 + 6 jam dapat memprediksi terjadinya hiperbilirubinemia pada bayi cukup bulan yang sehat dengan sensitivitas dan spesifitas masing-masing 95% dan 70,6% serta nilai ramal positif dan negatif 27,2% dan 99,3%. Perbedaan nilai titik potong ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan definisi hiper-

bilirubinemia yang digunakan, variasi etnik dan geografis pada populasi yang berbeda serta perbedaan teknik dan cara pemeriksaan kadar bilirubin masing-masing laboratorium.

Bayi dengan kadar $BT_1 > 4,5$ mg/dL mempunyai risiko berkembang menjadi hiperbilirubinemia yang lebih besar dibanding bayi dengan kadar BT_1 kurang dari 4,5 mg/dL (RR= 12; CI 95% = 2,9 - 48,4). Pada penelitian yang dilakukan oleh Alpay *et al.* (2000)¹⁹, dari 206 bayi yang kadar bilirubinnya > 6 mg/dL pada 24 jam pertama kehidupannya 26,2% di antaranya berkembang menjadi hiperbilirubinemia, sedangkan dari 292 bayi dengan kadar bilirubin kurang dari 6 mg/dL pada 24 jam pertama kehidupannya hanya 2% yang berkembang menjadi hiperbilirubinemia (RR= 12,8). Penelitian Agarwal *et al.* (2002)²¹ menemukan risiko terjadinya hiperbilirubinemia 38 kali pada bayi dengan kadar $BT_1 > 6$ mg/dL (RR = 38; CI 95% 6 - 1675).

Nilai ramal negatif sebesar 96,8% pada penelitian ini mendukung pendapat bahwa pengukuran kadar bilirubin total pada 24 jam pertama kehidupan dapat membantu untuk mengidentifikasi bayi-bayi yang mungkin tidak memerlukan evaluasi dan tindakan selanjutnya. Nilai sensitivitas sebesar 90% menunjukkan bahwa sembilan puluh persen bayi cukup bulan yang sehat yang berkembang menjadi hiperbilirubinemia dalam penelitian ini dapat diprediksi dengan kadar BT_1 4,5 mg/dL.

Pada penelitian ini juga dilakukan pengukuran kadar BB_1 untuk memprediksi terjadinya hiperbilirubinemia pada bayi cukup bulan yang sehat. Meskipun pada penelitian ini terbukti bahwa kadar $BB_1 > 0,09$ mg/dL mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang cukup tinggi (masing-masing 83,3% and 69,2%), akan tetapi hubungan antara kadar BB_1 dengan BB_5 tidak kuat ($r=0,31$). Di samping itu kadar BB_1 pada bayi yang berkembang menjadi hiperbilirubinemia dan yang tidak berkembang menjadi hiperbilirubinemia secara statistik tidak berbeda bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa kadar BB_1 tidak dapat dipakai sebagai prediktor terjadinya hiperbilirubinemia pada bayi cukup bulan yang sehat.

Hasil di atas juga menunjukkan bahwa pada bayi cukup bulan, kadar BB tidak selalu sesuai dengan kadar BT. Berdasarkan kadar BT dan BB, Surjono membagi bayi-bayi dalam 4 kelompok, yaitu

kelompok BT rendah - BB rendah, kelompok BT tinggi - BB rendah, kelompok BT tinggi - BB tinggi, dan kelompok BT rendah - BB tinggi³⁰. Kadar BB berhubungan dengan jumlah bilirubin yang terikat albumin di dalam serum. Ikatan bilirubin-albumin dapat berubah oleh berbagai faktor. Penelitian yang dilakukan Robertson *et al.* (1981)³¹ menunjukkan bahwa kadar albumin dan bilirubin serum, skor Apgar, umur kehamilan, berat badan lahir, penggunaan ventilator, dan anestesi yang diberikan pada ibu mempunyai hubungan yang kuat dengan kapasitas ikat bilirubin total. Selain itu kedudukan albumin dapat diganti oleh obat-obatan (sulfonamid, sefalosporin, sodium benzoat yang terdapat dalam diazepam, furosemid, diuretika tiazid, mefenamat, indometasin, dan diflusinal) atau asam lemak non-esterified (bebas) akibat beberapa keadaan seperti kelaparan, trauma dingin (*cold stress*) atau pemberian intralipid^{30,32-34}. Pada bayi cukup bulan yang sehat, faktor-faktor yang mengganggu kapasitas ikat bilirubin-albumin tersebut di atas sangat jarang ditemukan.

SIMPULAN & SARAN

Kadar bilirubin total pada 24 jam pertama > 4,5 mg/dL dapat digunakan untuk memprediksi bayi cukup bulan yang sehat yang akan berkembang menjadi hiperbilirubinemia pada minggu pertama kehidupannya, sedangkan kadar bilirubin bebas pada 24 jam pertama tidak dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya hiperbilirubinemia. Untuk itu bayi yang mempunyai kadar bilirubin total pada 24 jam pertama > 4,5 mg/dL sebaiknya dirawat di rumah sakit lebih lama atau harus kontrol ke rumah sakit pada hari ke 5. Perlu diingat adalah bahwa hasil penelitian ini hanya dapat diaplikasikan pada bayi cukup bulan yang sehat. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan pengamatan yang lebih lama.

KEPUSTAKAAN

1. Chatz C, Hanson JW, Simpson L, Yaffe SJ. Summary of workshop: early discharge and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995; 96: 743-5.
2. Lee KS, Perlman B, Ballantyne M, Elliot I, To T. Association between duration of neonatal hospital stay and readmission. *J Pediatr* 1995; 127: 758-66.
3. Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z, Gale R. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995; 96: 727-9.
4. Hall RT, Simon S, Smith MT. Readmission on breastfed infants in the first 2 weeks of life. *J Perinatol* 2000; 20: 432-7.
5. Gale R, Seidman DS, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia and early discharge. *J Perinatol* 2001; 21:40-3.
6. Murza G, King KC. Readmission for hyperbilirubinemia: management dilemma for the pediatricians? *Pediatrics* 1997; 100(Suppl): 515.
7. Braveman P, Egarter S, Pearl M, Marchi K, Miller K. Early discharge of newborns and mothers: a critical review of the literature. *Pediatrics* 1995; 96: 716-26.
8. Soskolne EL, Schumacher R, Fyock C, Young ML, Schork A. The effect of early discharge and other factors on readmission rates of newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 373-9.
9. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101: 995-8.
10. Johnson L and Bhutani VK. Guidelines for management of the jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol* 1998; 25: 555-73.
11. Moyer VA, Ahn C, Sneed S. Accuracy of clinical judgement in neonatal jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 391-4.
12. Hansen TW. Neonatal jaundice. *Medicine Journal* 2002; 3.
13. Penn AA, Enzmann DR, Hah JS. Kernicterus in a full term infant. *Pediatrics* 1993; 93: 1003-6.
14. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995; 96: 730-3.
15. American Academy of Pediatrics. Practice Parameter. Management of Hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994; 94: 558-65.
16. Knudsen A. Prediction of later hyperbilirubinemia by measurement of skin colour on the first postnatal day and from cord blood bilirubin. *Danish Med Bul* 1992; 39: 193-6.
17. Seidman DS, Ergaz Z, Paz I, Laor A, Revel-Vilk S, Stevenson DK, et al. Predicting the risk of jaundice in fullterm healthy newborns: a prospective population-based study. *J Perinatol* 1999; 19: 564-7.
18. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14.
19. Alpay F, Sarici SU, Tosuncuk HD, Serdar MA, Inanc N, Gokcay E. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000; 106: 16.
20. Bhutani VK, Gourley GR, Alder S, Kreamer B, Dahn C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000; 10: 17.

21. Agarwal R, Kaushal M, Aggarwal R, Paul VK, Deorari AK. Early neonatal hyperbilirubinemia using first day serum bilirubin level. *Indian Pediatr* 2002; 39: 724-30.
22. Cashore WJ, Oh W. Unbound bilirubin and kernicterus in low birth weight infants. *Pediatrics* 1982; 69: 481-5.
23. Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, Funato M, Lee Y. Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birthweight infants. *Acta Pediatr Jpn* 1992; 34: 642-7.
24. Funato M, Tamai H, Shimada S, Nakamura H. Vigintiphobia, unbound bilirubin and auditory brainstem responses. *Pediatrics* 1994; 93: 50-3.
25. Alisjahbana A, Chaerulfatah A, Usman A, Sutresnawati S. Anthropometry of newborn infants born in 14 teaching centers in Indonesia. *Pediatr Indones* 1994; 34: 62-123.
26. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breastfeeding. *Pediatrics* 1986; 78: 837-43.
27. Gartner LM. Management of jaundice in the well baby. *Pediatrics* 1992; 89: 826-8.
28. Melton K, Akinbi HT. Neonatal jaundice: strategy to reduce bilirubin-induced complication. *Postgrad Med* 1999; 106: 167-78.
29. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75: 770-4.
30. Surjono A. Pengaruh obat terhadap kapasitas ikat bilirubin-albumin. *Berkala Ilmu Kedokteran* 1986; 2: 1-7.
31. Robertson AF, Karp WB, Bunyapen C, Cetterton WZ, Davis HC. Clinical and chemical correlate of the bilirubin-binding capacity in newborns. *Am J Dis Child* 1981; 135: 525-8.
32. Poland RL, Ostrea EM. Hiperbilirubinemia pada neonatus. Dalam: Klauss MH, Fanaroff A; Surjono A (editor edisi bahasa Indonesia). *Penatalaksanaan neonatus risiko tinggi*. Jakarta; EGC, 1998: 367-91.
33. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs*, 3rd ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1994; 311-23.
34. Surjono A. Hiperbilirubinemia pada neonatus: pendekatan kadar bilirubin bebas. *BI Ked* 1995; 27: 43-6.