



Mekanisme Terjadinya Hiperbilirubinemia pada Bayi Berat Lahir Rendah Mechanism of Hyperbilirubinemia in Low Birth Weight Infant

Grasia P. Gerungan,¹ Rocky Wilar,² Max F. J. Mantik²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: gerunganping@gmail.com

Received: January 13, 2022; Accepted: November 11, 2022; Published online: November 16, 2022

Abstract: Hyperbilirubinemia is frequently found in newborns, especially in low birth weight (LBW) infants (less than 2,500 g). Hyperbilirubinemia is an increase in bilirubin higher than 5 mg/dL which clinically manifests as icterus. This study aimed to evaluate the relationship between LBW and the incidence of hyperbilirubinemia as well as the underlying mechanism. This was a literature study. Article searching used databases of Pubmed and Google Scholar and the keywords were Hyperbilirubinemia AND Low birth weight NAD Neonatal Jaundice. The results showed a relationship between LBW and the incidence of hyperbilirubinemia. There were increases of hemoglobin, heme catabolism, and destruction of bilirubin due to liver immaturity, impaired liver function and perfusion and bilirubin conjugation ability, less of albumin as the transportation protein and uridine diphosphate glucuronyltransferase (UDP-GT) to convert indirect bilirubin to direct bilirubin in the liver. In conclusion, there is a relationship between low birth weight and hyperbilirubinemia that occurs due to liver immaturity, impaired liver function and perfusion, and less of albumin and UDP-GT enzyme.

Keywords: hyperbilirubinemia; low birth weight; neonatal jaundice

Abstrak: Hiperbilirubinemia merupakan masalah yang sering terjadi pada bayi baru lahir terlebih bayi dengan berat lahir rendah (<2.500 gram). Hiperbilirubinemia merupakan peningkatan kadar bilirubin serum >5mg/dL yang bermanifestasi klinis berupa ikterus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara BBLR dengan kejadian hiperbilirubinemia dan mekanisme terjadinya. Jenis penelitian ialah suatu *literature review*. Pencarian artikel menggunakan Pubmed dan Google Scholar dengan kata kunci Hyperbilirubinemia AND Low birth weight AND Neonatal Jaundice. Hasil penelitian mendapatkan adanya hubungan antara BBLR dengan kejadian hiperbilirubinemia. Terdapat peningkatan jumlah hemoglobin, katabolisme heme dan penghancuran bilirubin yang terjadi antara lain karena imaturitas hati yang belum optimal mengkonjugasikan bilirubin, terganggunya fungsi dan perfusi hati serta kemampuan mengkonjugasi bilirubin, rendahnya kadar protein albumin sebagai transportasi dan enzim uridin difosfat glukoronid transferase (UDP-GT) untuk mengonversi bilirubin indirek menjadi bilirubin direk di dalam hati. Simpulan penelitian ini ialah terdapat hubungan antara BBLR dengan hiperbilirubinemia yang dapat terjadi karena imaturitas hati, terganggunya fungsi dan perfusi hati, serta kurangnya protein albumin dan enzim UDP-GT.

Kata kunci: hiperbilirubinemia; *low birth weight*; *neonatal jaundice*

PENDAHULUAN

Berat badan lahir bayi diukur ketika bayi baru lahir yang diukur setelah beberapa jam pertama atau sebelum penurunan berat lahir postnatal. Bayi berat lahir rendah (BBLR) merupakan berat yang kurang dari 2.500 gram. Bayi dengan berat lahir rendah dikategorikan menjadi Bayi Berat Lahir Sangat Rendah (BBLSR) yaitu berat lahir bayi kurang dari 1.500 gram dan Bayi Berat Lahir Amat Sangat Rendah (BBLASR) yang kurang dari 1.000 gram. Keadaan BBLR terjadi oleh karena kelahiran prematur (usia gestasi kurang dari 37 minggu) dan pembatasan pertumbuhan intrauterin (*intrauterine growth restriction/IUGR*) atau kombinasi dari keduanya.¹

Masalah yang paling umum di antara bayi baru lahir ialah hiperbilirubinemia. Pewarnaan kuning pada sklera, kulit dan membran mukosa merupakan gejala klinis yang umum terjadi.² Terdapat dua jenis hiperbilirubinemia yaitu hiperbilirubinemia indirek atau tidak terkonjugasi dan hiperbilirubinemia direk atau terkonjugasi.³ Bayi baru lahir dapat diperiksa kadar bilirubin sebelum dipulangkan dari rumah sakit. Hal ini dapat membantu untuk mendeteksi dini bayi yang memiliki risiko mengalami hiperbilirubinemia berlebihan selama minggu pertama kehidupan.⁴ Jika kadar bilirubin meningkat lebih dari 5 mg/dL, tanda klinis yang terjadi yaitu warna kuning pada kulit dan sklera. Secara fisiologis, kadar bilirubin meningkat setelah lahir kemudian menetap dan akan menurun setelah usia bayi 7 hari.⁵

Hiperbilirubinemia merupakan masalah yang sering terjadi pada bayi baru lahir terlebih bayi dengan berat lahir rendah dengan penyebab multifaktorial. Keadaan ini sering dianggap sebagai hal yang fisiologik tanpa mengetahui bahwa ikterus pada bayi dapat menyebabkan kerusakan organ tubuh lainnya. Hal ini mendorong penulis untuk mengetahui lebih lanjut mengenai mekanisme terjadinya hiperbilirubinemia pada bayi berat lahir rendah dengan berbagai penyebabnya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme terjadinya hiperbilirubinemia pada BBLR. Jenis penelitian ini menggunakan *literature review* menggunakan data sekunder dari hasil penelitian terdahulu.¹⁰ Pencarian data menggunakan *Pudmed* dan *Google Scholar* yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur ialah Hiperbilirubinemia AND Low Birth Weight AND Neonatal Jaundice.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian mendapatkan 10 literatur yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Tabel 1 memperlihatkan hasil telaah dari masing-masing literatur (halaman 85-86).

BAHASAN

Hasil keseluruhan jurnal yang diteliti memperlihatkan terdapatnya pengaruh BBLR terhadap hiperbilirubinemia. Kejadian tersebut dikarenakan pada BBLR, organ dalam tubuhnya masih dalam keadaan imatur dan belum dapat bekerja dengan sempurna terlebih khusus hati. Hal ini menyebabkan hati tidak dapat mengkonjugasikan bilirubin indirek menjadi bilirubin direk sehingga terjadi penumpukan bilirubin di limpa yang bermanifestasi klinis berupa kuning di bagian kulit, sklera dan membran mukosa. Keadaan ini dapat terjadi juga karena masih kurangnya kadar protein dalam darah yaitu albumin sehingga tidak mampu mengangkut bilirubin indirek masuk ke dalam hati. Enzim uridin difosfat glukoronil transferase (UDPG-T) membantu proses konjugasi dari bilirubin indirek menjadi bilirubin direk di dalam hati, namun pada BBLR organ hati belum optimal untuk melakukan proses tersebut. Penyebab lainnya ialah karena terjadinya peningkatan hemolisis pada bayi sehingga terjadi penumpukan bilirubin indirek di dalam darah.^{6,7}

Faktor prematuritas pada bayi merupakan salah satu penyebab terjadinya hiperbilirubinemia. Organ dalam tubuh bayi masih belum berkembang dan berfungsi dengan baik.

Fungsi hati yang belum optimal dapat menyebabkan terjadinya penumpukan bilirubin dalam darah karena tidak terjadi konjugasi lanjut dari bilirubin indirek menjadi bilirubin direk dalam hepatosit. Bilirubin indirek tidak larut di dalam air sehingga membutuhkan protein yaitu albumin sebagai transportasi untuk masuk ke dalam hati. Pada bayi prematur kadar albumin masih rendah sehingga dapat menghambat transportasi bilirubin indirek untuk masuk ke dalam hati dan tidak dapat mengalami konjugasi lanjut.⁸

Bayi berat lahir rendah berisiko mengalami sepsis yang disebabkan oleh infeksi. Neonatus yang memiliki berat lahir rendah disertai dengan prematuritas karena fungsi organ dalam tubuh belum bekerja dengan optimal tidak memiliki pertahanan tubuh terhadap infeksi yang dapat menyebabkan penumpukan bilirubin dan bermanifestasi kuning pada kulit.⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Assa et al¹⁰ menunjukkan bahwa faktor yang paling besar menyebabkan sepsis pada bayi dengan berat lahir rendah ialah ketuban pecah dini >24 jam, selanjutnya faktor yang menyebabkan sepsis ialah usia gestasi <37 minggu, BBLR, dan asfiksia.

Faktor penyakit penyerta lainnya yaitu antara lain asfiksia. Asfiksia merupakan keadaan dimana bayi yang baru lahir mengalami kegagalan bernapas yang terjadi secara langsung atau spontan dan teratur. Hal ini dapat disebabkan oleh karena faktor-faktor yang terjadi selama kehamilan, waktu persalinan dan sesudah lahir. Kurangnya oksigen pada tubuh bayi menyebabkan kerja organ-organ dalam tubuh bayi tidak optimal. Asfiksia dapat menyebabkan asidosis, yaitu pH darah <7, yang dapat menyebabkan gangguan transportasi dan konjugasi bilirubin sehingga terjadi penumpukan bilirubin dan bermanifestasi kuning pada kulit.¹¹

Penelitian oleh Yasadipura et al⁷ melaporkan terdapatnya hubungan antara BBLR dengan kejadian hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir di RS Wangaya ($p=0,042$) dengan rasio prevalensi 2,13 yang menyiratkan bahwa BBLR merupakan faktor risiko kejadian hiperbilirubinemia. Salah satu penyebab kejadian hiperbilirubinemia pada BBLR yaitu imaturitas hati yang berakibat terhambatnya proses konjugasi dari bilirubin indirek ke direk sehingga terjadi ikterus.

Rafie dan Nopiyanti⁸ menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara bayi baru lahir BBLR dengan kejadian ikterus pada bayi di ruang perinatologi RSUD Karawang Provinsi Jawa Barat tahun 2016. Organ tubuh pada BBLR masih belum mampu untuk bekerja secara optimal atau masih dalam keadaan imatur sehingga ketika terjadi peningkatan bilirubin dalam hati maka hati belum dapat merespon dengan baik sehingga terjadi ikterus.

Nurani et al¹² mendapatkan adanya hubungan antara BBLR (51,7%) terhadap terjadinya hiperbilirubinemia. Dalam penelitian tersebut juga didapatkan hasil yang tinggi dibandingkan dengan kategori lainnya yaitu terdapat pada BBLR.

Penelitian oleh Puspita¹³ mendapatkan adanya hubungan antara BBLR dengan ikterus neonatorum di RSUD Sidoarjo tahun 2013 dengan hasil uji *chi square* yang menunjukkan nilai $p=0,01$ ($p<0,05$),

Menon dan Amanullah¹⁴ melakukan penelitian terhadap bayi yang kuning dengan 62 kasus berurutan dan 124 bayi baru lahir berurutan tanpa penyakit kuning yang terkontrol. Hasil penelitiannya mendapatkan adanya hubungan antara BBLR dengan kejadian kuning pada neonatus (OR 24,54; 95% CI 10,98–54,84, $p<0,0001$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Omekwe et al¹⁵ yang menyatakan BBLR sebagai faktor risiko yang dapat menyebabkan kuning. Dari 199 bayi, 105 neonatus dengan berat lahir rendah dirawat karena mengalami kuning yang merupakan 52,8% dari total rawat inap untuk ikterus neonatorum. Penelitian oleh Oppong et al¹⁶ mendapatkan adanya hubungan antara neonatus berat badan lahir rendah dengan ikterus pada bayi yang ditunjukkan dengan nilai aOR=1,38, 95% CI (1,06 hingga 1,81), $p=0,0188$. Bayi dengan berat lahir rendah merupakan faktor risiko terhadap terjadinya *neonatal jaundice* yang berarti terdapat hubungan antara keduanya.

Hasil penelitian Adoba et al¹⁷ mendukung bahwa BBLR berhubungan dengan kejadian *neonatal jaundice* dengan hasil OR=2,347 dan nilai $p=0,044$. Bizuneh et al¹⁸ menyokong bahwa berat lahir rendah berhubungan dengan kejadian ikterus atau *neonatal jaundice* dengan hasil AOR=5,06, 95% CI 2,61 hingga 9,82. BBLR dengan prematuritas memiliki organ yang belum

matur terlebih khusus hati sehingga proses konjugasi bilirubin yang diproduksi dari sel darah merah tidak optimal yang berakibat kuning pada bayi. Hasil penelitian tersebut sejalan dengan penelitian oleh Asefa et al¹⁹ yaitu BBLR dengan ikterus memiliki hubungan dengan nilai AOR: 4,27; 95% CI:1,58-11,56 dan p=0,004.

Secara keseluruhan jurnal yang dilakukan *review* menunjukkan adanya hubungan antara BBLR dengan kejadian hiperbilirubinemia pada BBLR.

SIMPULAN

Terdapat hubungan antara bayi berat lahir rendah dan hiperbilirubinemia yang dapat terjadi karena imaturitas hati, terganggunya fungsi dan perfusi hati, serta kurangnya protein albumin dan enzim UDP-GT.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardaji A, Chandrasekaran R, Lahariya C, et al. Low birth weight: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(48):6492–500.
2. Mandour YM, El Sayed MA, Bassam R, Fadl H, Elrefae A. Audiological assessment of neonatal hyperbilirubinemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020;135(March 2020):110126.
3. Chen H, Ling W, Shang H, Hsu S, Hao L, Bang Y, et al. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):75.
4. Ahire N, Sonawane R, Gaikwad R, Patil S, Sonawane T. Study of correlation of cord blood bilirubin with neonatal hyperbilirubinemia. *MVP J Med Sci*. 2016;3(1):60.
5. Astria Y, Suwita CS, Suwita BM, Widjaya FF, Rohsiswatmo R. Low birth weight profiles at H. Boejasin Hospital, South Borneo, Indonesia in 2010–2012. *Paediatr Indones*. 2016;56(3):155.
6. Bertini G, Dani C. Bilirubin metabolism, unconjugated hyperbilirubinemia, and physiologic neonatal jaundice. In: Buonocore, G., Bracci, R., Weindling, M (eds). *Neonatology*. Cham: Springer; 2018. p. 1143–9. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-29489-6_220
7. Yasadipura CC, Suryawan IWB, Sucipta AAM. Hubungan Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) dengan Kejadian Hiperbilirubinemia pada Neonatus di RSUD Wangaya, Bali, Indonesia. *J Intisari Sains Medis*. 2020;11(3):1277–81.
8. Rafie R, Ambar N. Pengaruh berat badan lahir rendah terhadap ikterus neonatorum pada neonatus di ruang perinatologi RSUD karawang provinsi Jawa Barat tahun 2016. *J Ilmu Kedokt Kesehatan*. 2017;4(1):12–7. Doi: <https://doi.org/10.33024/v4i1.766>
9. Rahmawati P, Mayetti, Rahman S. Hubungan sepsis neonatorum dengan berat badan lahir pada bayi di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2018;7(3):405–10.
10. Assa NP, Artana IWD, Kardana IM, Putra PJ, Sukmawati M. The characteristics of neonatal sepsis in low birth weight (LBW) infants at Sanglah General Hospital, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(1):172–8
11. Astutik RY, Ferawati N. Hubungan berat bayi lahir rendah dengan kejadian asfiksi neonatorum di RSUD dr. Iskak Tulungagung. 2019;(07). Available from: <https://midwiferia.umsida.ac.id/index.php/midwiferia/article/view/1610/1811>
12. Nurani NB, Kadi FA, Rostini T. Incidence of neonatal hyperbilirubinemia based on their characteristics at Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung Indonesia. *Althea Med J*. 2017;4(3):431–4.
13. Puspita N. The effect of low birthweight on the incidence of neonatal jaundice in Sidoarjo. *J Berk Epidemiol*. 2018;6(2):174.
14. Menon S. Maternal and neonatal determinants of neonatal jaundice – a case control study. *J Med Sci Clin Res*. 2017;05(03):19659–65.
15. Omekwe DE, George DM, Kennis BT, Fakuma BN. Evidence CC, Destiny EF, et al. Survey and management outcome of neonatal jaundice from a developing tertiary health centre, Southern Nigeria. *IOSR J Dent Med Sci (IOSR-JDMS)*. 2014;13(4):35–9. Available from: www.iosrjournals.org

16. Oppong J, Boakye-danquah C, Ampofo H, Flat SO, Ucc A, Coast C, et al. Prevalence and risk factors associate with neonatal jaundice at Cape Coast Teaching Hospital (CCTH), Cape Coast. *Int J Innov Res Adv Stud*. 2019;6(2):2–7.
17. Adoba P, Ephraim RKD, Kontor KA, Bentsil J-J, Adu P, Anderson M, et al. Knowledge level and determinants of neonatal jaundice: a cross-sectional study in the Effutu Municipality of Ghana. *Int J Pediatr*. 2018;2018:1–9.
18. Bizuneh AD, Alemnew B, Getie A, Wondmieneh A, Gedefaw G. Determinants of neonatal jaundice among neonates admitted to five referral hospitals in Amhara region, Northern Ethiopia: an unmatched case-control study. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):1–9.
19. Asefa GG, Gebrewahid TG, Nuguse H, Gebremichael MW, Birhane M, Zereabruk K, et al. Determinants of neonatal jaundice among neonates admitted to neonatal intensive care unit in public general hospitals of Central Zone, Tigray, Northern Ethiopia, 2019: a case-control study. *Biomed Res Int*. 2020;2020. Article ID 4743974. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/4743974>

Tabel 1. Penulis jurnal (tahun publikasi), lokasi, jenis, tujuan, hasil penelitian

No.	Penulis jurnal (tahun publikasi)	Lokasi penelitian	Jenis penelitian	Tujuan penelitian	Hasil penelitian
1.	Yasadipura et al (2020) ⁷	RSUD Wangaya, Bali, Indonesia.	Observasional analitik dengan pendekatan potong lintang	Mengetahui hubungan BBLR dengan kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus di RSUD Wangaya	Adanya hubungan antara BBLR dengan kejadian hiperbilirubinemia pada neonatus di RSUD Wangaya. BBLR merupakan faktor risiko terjadinya hiperbilirubinemia pada bayi dengan n sampel berjumlah 98. Hasil sampel BBLR yaitu 24,5% dan 9 sampel didapatkan terjadi hiperbilirubinemia. Hasil uji hipotesis dan uji <i>Chi-Square</i> yaitu nilai $p=0,042$ dan nilai $RP=2,13$
2.	Rafie, Nopiyanti (2017) ⁸	RSUD Karawang Provinsi Jawa Barat	Analitik retrospektif dengan pendekatan <i>cross sectional</i>	Mengetahui pengaruh BBLR dengan kejadian ikterus neonatorum pada neonates	Jumlah sampel 366 bayi. Didapatkan nilai $p=0,011$. Menunjukkan adanya hubungan BBLR dengan kejadian ikterus pada bayi diruang Perinatologi RSUD Karawang Provinsi Jawa Barat di tahun 2016
3.	Nurani et al (2017) ¹²	RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung	Deskriptif kuantitatif	Menggambarkan karakteristik neonatus dengan hiperbilirubinemia.	Populasi sampel 230, 174 neonatus masuk dalam kriteria inklusi. Hasil penelitian mendapatkan bahwa 8,04% dari 2.531 neonatus yang lahir di RSUD Dr.RS Hasan Sadikin pada tahun 2014 menderita hiperbilirubinemia. Laki-laki (56,9%) lebih tinggi daripada wanita yang mengalami hiperbilirubinemia. Neonatus yang lahir pada usia kehamilan cukup bulan (55,2%) lebih cenderung mengalami hiperbilirubinemia dengan kategori BBLR (51,7%), keadaan umum sehat (60,4%). Pilihan pengobatan terbanyak ialah fototerapi (54,6%).
4.	Puspita (2018) ¹³	RSUD Sidoarjo	Cross sectional	Mempelajari tentang pengaruh BBLR dengan kejadian ikterus neonatorum di RSUD Sidoarjo	Sampel penelitian berjumlah 129. Penelitian ini mendapatkan kejadian BBLR sebesar 21,71%, kuning pada bayi 29,46%. Bayi berat lahir rendah menderita ikterus sebanyak 17,80%. Didapatkan nilai $p=0,01$ ($p<0,05$) dalam hasil analisis chi square yang menunjukkan bahwa BBLR berpengaruh terhadap terjadinya kuning pada bayi di RSUD Sidoarjo
5.	Menon, Amanullah (2017) ¹⁴	Pusat rujukan perawatan tersier, Trivandrum Kerala	<i>Case control</i>	Mengidentifikasi faktor-faktor ibu dan neonatus yang dapat meningkatkan risiko terjadinya ikterus dan membantu mengurangi kejadian tersebut.	Penelitian ini dilakukan pada bayi yang kuning dengan 62 kasus berurutan dan 124 bayi baru lahir berurutan tanpa penyakit kuning yang terkontrol. Salah satu faktor yang diteliti, hubungan ikterus pada neonatus dengan BBLR yaitu $<2,5$ kg (OR 24,54 95% CI 10,98–54,84; $P<0,0001$).
6.	Omekwe et al (2014) ¹⁵	Rumah Sakit Pendidikan Universitas Delta Niger, Okolobiri, Negara Bagian Bayelsa	Studi deskriptif retrospektif	Mengetahui frekuensi, faktor yang menentukan, prevalensi serta hal yang menyebabkan terjadinya ikterus neonatorum pada neonatus yang baru lahir serta kelahiran neonatus yang dikelola di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Delta Niger, Okolobiri, Negara Bagian Bayelsa.	Sebanyak 664 neonatus dirawat di unit perawatan bayi khusus departemen Pediatri, Rumah Sakit Pendidikan Universitas Delta Niger. Bayi didiagnosis dengan ikterus neonatorum sebanyak 199 (17,9%). Faktor risiko yang ditemukan dalam penelitian ini ialah prematur 81(40,7%), BBLR 105 (52,8%), status maternal buruk, sepsis neonatal 119 (59,8%) dan lahir asfiksia (skor APGAR rendah). Penggunaan lebih dari satu pengobatan dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup neonatus dengan penyakit kuning. Fototerapi ialah pilihan paling penting yang harus digunakan dalam pengobatan kuning pada bayi.
7.	Oppong et al (2019) ¹⁶	Rumah sakit Pendidikan di Cape Coast, wilayah Tengah, Ghana	<i>Cross sectional</i>	Menentukan prevalensi dan faktor penyebab ikterus pada bayi di antara bayi dari ibu yang mengunjungi Rumah Sakit Pendidikan di Cape Coast.	Populasi ialah neonatus dan ibu. Terdapat 1011 neonatus. Prevalensi keseluruhan penyakit kuning neonatal ialah 32,9%, yang termasuk tinggi dari semua neonatus yang ada di pusat Ghana. Salah satu faktor yang diteliti didapatkan bahwa neonatus dengan BBLR [aOR=1,38, 95% CI (1,06 hingga 1,81), $p=0,0188$] merupakan faktor risiko bermakna dari penyakit kuning pada neonatus.

No.	Penulis jurnal (tahun publikasi)	Lokasi penelitian	Jenis penelitian	Tujuan penelitian	Hasil penelitian
8.	Adoba et al (2018) ¹⁷	Winneba di Kotamadya Effutu, Ghana	<i>Case control dengan desain cross sectional</i>	Mengidentifikasi faktor-faktor yang berhubungan dengan ikterus neonatorum dan menilai tingkat pengetahuan ibu tentang kondisi tersebut	Jumlah populasi 150 neonatus. Sebagian besar (54%) neonatus mengalami kuning dalam 1 hari sampai 3 hari setelah lahir dan 10% mengalami kuning saat lahir. Lama persalinan dengan berat lahir neonatus berhubungan dengan kejadian ikterus neonatorum ($p < 0,05$). Abnormalitas dari G6PD ditemukan pada 11 bayi (12%) dengan ikterus dan inkompatibilitas ABO 18%. Neonatus yang dilahirkan oleh ibu yang memiliki pekerjaan formal dan durasi persalinan yang lama didapatkan lebih mungkin untuk menderita ikterus neonatorum (OR=4,174, $p=0,003$; OR=2,389, $p=0,025$, resp.). Neonatus dengan BBLR memungkinkan mengalami kuning (OR=2,347, $p=0,044$). Terdapat 17,3% ibu yang pernah mendengar tentang penyakit kuning. Sekolah merupakan sumber informasi yang utama tentang ikterus neonatorum (34,6%). Sebagian besar ibu tidak mengetahui bahwa ikterus pada bayi dapat menyebabkan kerusakan organ tubuh lainnya (90%).
9.	Bizuneh et al (2020) ¹⁸	Rumah sakit rujukan di wilayah Amhara, Etiopia Utara	<i>Case control</i>	Mengidentifikasi faktor penyebab ikterus neonatorum di antara neonatus yang dirawat di lima rumah sakit rujukan di wilayah Amhara, Ethiopia Utara	Jumlah sampel yang digunakan 447. Dari faktor-faktor yang diteliti salah satunya didapatkan berat badan lahir rendah (AOR=5,06, 95% CI 2,61 hingga 9,82), ialah faktor penentu penyebab ikterus neonatorum.
10.	Asefa et al (2020) ¹⁹	Rumah Sakit Umum di Tigray tengah, Ethiopia utara	<i>Case control</i>	Mengidentifikasi penyebab ikterus neonatal di antara neonatus yang dirawat di NICU di rumah sakit umum Tigray tengah, Ethiopia.	Sebanyak 272 grafik medis neonatal dimasukkan. Salah satu hasil yang didapatkan ialah BBLR (AOR: 4,27; 95% CI:1,58-11,56), merupakan penyebab neonatus mengalami penyakit kuning.