

TESIS

EFEKTIVITAS FOTOTERAPI INTENSIF DAN TRANSFUSI TUKAR PADA NEONATUS CUKUP BULAN DENGAN HIPEBILIRUBINEMIA BERAT (TELAAH SISTEMATIS - META ANALISIS)



Oleh:

Rizaldo Bagoes Dinatha

NIM: 012015653136

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

EFEKTIVITAS FOTOTERAPI INTENSIF DAN TRANSFUSI TUKAR PADA NEONATUS CUKUP BULAN DENGAN HIPEBILIRUBINEMIA BERAT (TELAAH SISTEMATIS - META ANALISIS)

Oleh:

Rizaldo Bagoes Dinatha

NIM: 012015653136

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

EFEKTIVITAS FOTOTERAPI INTENSIF DAN TRANSFUSI TUKAR PADA NEONATUS CUKUP BULAN DENGAN HIPEBILIRUBINEMIA BERAT (TELAAH SISTEMATIS - META ANALISIS)

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

Rizaldo Bagoes Dinatha

NIM: 012015653136

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada Program Studi Ilmu
Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
pada tanggal 12 Oktober 2022

Panitia penguji :

Ketua : Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)

Anggota : Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)

Dr. Roedi Irawan, dr., M.Kes., Sp.A(K)

Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A(K)

Dr. Bagus Setyoboedi, dr., Sp.A(K)

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Tesis

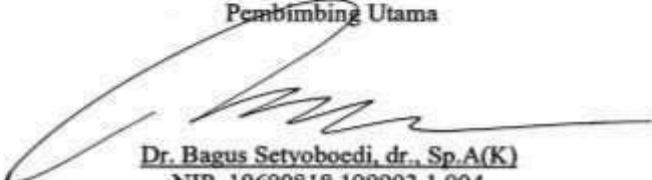
HALAMAN PERSETUJUAN
TELAAH SISTEMATIS - META ANALISIS
EFEKTIVITAS FOTOTERAPI INTENSIF DAN TRANSFUSI TUKAR
PADA NEONATUS CUKUP BULAN DENGAN HIPERBILIRUBINEMIA BERAT

TESIS INI TELAH DISETUJUI PADA

TANGGAL 12 OKTOBER 2022

Oleh :

Pembimbing Utama


Dr. Bagus Setvoboedi, dr., Sp.A(K)
NIP. 19690818 199903 1 004

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister


Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)
NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rizaldo Bagoes Dinatha, dr.

NIM : 012015653136

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak

Judul Tesis : Telaah sistematis Meta analisis Efektivitas fototerapi intensif dan transfusi tukar pada neonatus cukup bulan dengan hiperbilirubinemia berat

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiarism*) dari karya orang lain.

Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 25 September 2022


Rizaldo Bagoes Dinatha
NIM 011818116301

KATA PENGANTAR

Hiperbilirubinemia merupakan salah satu fenomena klinis yang paling sering ditemukan pada bayi baru lahir. Hiperbilirubinemia berat merupakan kondisi konsentrasi bilirubin $\geq 25\text{-}30$ mg/dL atau menunjukkan tanda-tanda ensefalopati bilirubin. Hal tersebut berhubungan dengan kerusakan neurodevelopmental permanen, komplikasi palsy serebral, dan meningkatkan risiko kematian pada neonatus. Fototerapi intensif dan transfusi tukar merupakan modalitas utama untuk hiperbilirubinemia berat pada neonatus yang masing-masing memiliki keuntungan dan kerugian tersendiri.

Penelitian tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Hasil penelitian yang dicapai diharapkan dapat memberikan informasi terkait kondisi dan tatalaksana hiperbilirubinemia berat pada bayi baru lahir, efektivitas pilihan modalitas terapi dan komplikasi yang mungkin terjadi. Sehingga kedepan diharapkan dapat meningkatkan luaran terapi serta kewaspadaan terhadap tanda dan gejala ensefalopati bilirubin yang berpotensi merugikan di kemudian hari. Peneliti sudah seoptimal mungkin untuk membuat tesis dengan baik, namun masih banyak kekurangan sehingga saran dan kritikan yang bersifat konstruktif akan kami terima guna perbaikan.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa yang telah memberikan karunia dan berkat-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan Tesis ini sebagai salah satu persyaratan untuk menerima tanda keahlian di bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Terimakasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada guru saya, **Dr. Martono Tri Utomo, dr., Sp.A(K)** yang telah membimbing saya dengan penuh kesabaran, kesungguhan dan ketelitian dalam membekali dan mengarahkan dalam pembuatan naskah penelitian hingga penyelesaian tesis ini. Semoga beliau segera diberikan kesembuhan oleh Allah SWT. Amin...

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. H. Budi Santoso , dr., SpOG(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan penulis menempuh Program Magister Ilmu Kedokteran Klinik FK Unair.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.
3. **Dr. Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K)**, selaku ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr.

Soetomo, yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti pendidikan keahlian saya.

4. **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Tim Penguji sekaligus Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di jenjang Magister bidang Ilmu Kedokteran Klinik.
5. **Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., Sp.A (K)** selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr.Soetomo Surabaya, dan **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)**, selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr.Soetomo Surabaya sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
6. **Taufiq Hidayat, dr., Sp.A (K)**, selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, dan **Dwiyanti Puspitasari, dr., DTM&H, MCTM(TP) Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak sebelumnya atas segala bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan keahlian.
7. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)** selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD dr. Soetomo, yang telah memberikan

kesempatan untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr Soetomo serta membimbing saya dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.

8. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., Sp.A(K)** selaku Pembimbing dan koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang telah mendukung konsep penelitian ini sehingga tesis ini dapat terwujud serta saran dan kritik untuk perbaikan.
9. **Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K), Dr. Roedi Irawan, dr., M.Kes., Sp.A(K), Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A(K)** selaku tim penguji, atas masukan, saran dan kritik yang sangat berharga dalam penyusunan tesis ini.
10. **Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K)**, selaku ketua Komite Koordinasi pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa menempuh pendidikan keahlian.
11. **Dr. Alpha Fardah Atthiyah, dr., Sp.A(K)**, selaku dosen wali yang telah banyak membantu, membimbing dan mengarahkan selama menjalani pendidikan dokter spesialis anak.
12. **Seluruh staf pengajar** di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu dalam menyelesaikan studi di bagian Ilmu Kesehatan Anak.

13. Yang sangat saya cintai dan hormati, orang tua saya, Papa **Alfatich,SE**, Mama **Sri Murdiati**, kakak saya **dr. Bunga Aline Ditha Sp. THT-BKL** dan seluruh keluarga besar yang tidak dapat saya sebut satu persatu. Saya sangat bersyukur memiliki keluarga yang senantiasa memberikan dukungan, cinta kasih, dan doa agar saya dapat menyelesaikan masa pendidikan.
14. Istri saya **Ajeng Retna Maharani, ST, MMT** dan anak saya **Muhammad Raffa Zafran Dinatha** yang telah bersabar, senantiasa mendukung, memberikan cinta kasih dan doa untuk saya dalam menyelesaikan Pendidikan.
15. **Seluruh rekan sejawat PPDS Ilmu Kesehatan Anak** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, terlebih utama, rekan PPDS **Bonafide Pediatric** seangkatan : **M. Rizki Darmawan, Hartantyo Kusuma, Yunita Puspitasari, Mellisa Hosea, Rr Ade Ratna Ayu, Sari Yunita Sukmawati, Fina Yusriy Yana, Susanti Rahmayani, dan Pinansia Finska** yang telah bersama-sama dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan magister dan spesialis anak, atas semua dukungan, bantuan dan semangat kebersamaan yang membuat kita mampu menjalani semua rintangan.
16. **Seluruh paramedis** di Instalasi Rawat jalan, Instalasi rawat Inap dan Instalasi Rawat Darurat dan NICU GBPT yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan spesialis anak.
17. Semua pihak yang telah membantu saya sampai lulus pendidikan dokter spesialis anak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi penulis, pembaca maupun rekan rekan yang akan melakukan pengabdian di daerah dengan fasilitas terbatas dapat mengaplikasikan hasil penelitian ini. Peneliti juga berharap semoga hasil yang didapat bermanfaat bagi perkembangan Ilmu kedokteran dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak-anak Indonesia. Semoga Tuhan senantiasa melimpahkan berkat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Penulis

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rizaldo Bagoes Dinatha, dr.

NIM : 012015653136

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Anak

Departemen : Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas : Kedokteran

Jenis karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Telaah Sistematis Meta Analisis Efektivitas Fototerapi Intensif dan Transfusi Tukar pada Neonatus cukup bulan dengan Hiperbilirubinemia berat

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya

Pada 25 September 2022

Yang menyatakan



Rizaldo Bagoes Dinatha, dr.,

RINGKASAN

Hiperbilirubinemia berat merupakan kondisi konsentrasi bilirubin serum $\geq 25\text{-}30$ mg/dL atau menunjukkan tanda-tanda ensefalopati bilirubin. Hiperbilirubinemia berat pada neonatus dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan dengan fototerapi intensif dan transfusi tukar sebagai pilihan terapi utama. Fototerapi intensif merupakan modalitas terapi dengan menggunakan sinar biru untuk bayi dengan hiperbilirubinemia berat yang aman dan efektif, bertujuan untuk mengendalikan kadar bilirubin serum agar tidak mencapai nilai yang dapat menimbulkan ensefalopati bilirubin kemudian *kernicterus*. Transfusi tukar merupakan metode cepat untuk menurunkan konsentrasi serum bilirubin yang tinggi dengan mengganti sebagian hemolisis dan antibodi eritrosit dengan donor. Bukti telah menunjukkan bahwa fototerapi intensif efektif dan dapat mengurangi kebutuhan transfusi tukar, namun tidak ada bukti yang menjelaskan ambang batas untuk fototerapi atau transfusi tukar pada neonatus dengan hiperbilirubinemia berat.

Meta analisis merupakan prosedur yang terintegrasi dari beberapa studi. Dalam piramida *evidence based medicine* yang diurutkan berdasarkan kebebasan dari bias penelitian, meta analisis berada di paling atas. Meta analisis telah muncul sebagai metodologi yang mampu untuk menggabungkan hasil secara kuantitatif dari satu set primer investigasi tentang topik tertentu untuk mencari tahu keadaan tentang topik itu.

Penelitian ini menggunakan desain *systematic review* berbahan artikel kohort prospektif dan retrospektif dengan metode kajian sistematis. Data dikelola secara naratif dan meta-analisis untuk efektivitas fototerapi intensif dan transfusi tukar pada neonatus cukup bulan dengan hiperbilirubinemia berat. Penentuan kriteria penelitian yang dipilih berdasarkan ketersediaan data dan validitas metode pengukuran. Analisis menggunakan perangkat lunak Revman *Review Manager* 5.4. Meta analisis membandingkan nilai beta dan *confidence interval* atau standar eror. Terdapat 10 penelitian yang dipilih dari penapisan judul yang terkait efektivitas fototerapi intensif dan transfusi tukar pada neonatus cukup bulan dengan hiperbilirubinemia berat pada rentang tahun 2000 hingga 2022. Hasil

penelitian meta analisis membandingkan efektivitas penurunan kadar bilirubin dengan besaran gabungan efek 1,13 (95% CI: 0,30; 4,22), $P = 0,85$, durasi perawatan dengan besaran gabungan efek 0,71 (95% CI: 0,30; 1,68), $P = 0,44$, tingkat mortalitas dengan besaran gabungan efek 0,11 (95% CI: 0,02; 0,58), $P = 0,010$, efek samping serum elektrolit *imbalance* dengan besaran gabungan efek 0,02 (95% CI: 0,01; 0,06), $P < 0,00001$, dan efek samping trombositopenia dengan besaran gabungan efek 0,04 (95% CI: 0,01; 0,20), $P < 0,0001$.

Manfaat dari penelitian ini adalah hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar informasi bagi pusat dan tenaga kesehatan mengenai pilihan manajemen hiperbilirubinemia berat pada neonatus.

SUMMARY

Severe hyperbilirubinemia is a condition where the bilirubin concentration serum is 25-30 mg/dL or shows signs of bilirubin encephalopathy. Severe hyperbilirubinemia in neonates is associated with significant morbidity and mortality with intensive phototherapy and exchange transfusion as the main therapeutic option. Intensive phototherapy is a therapeutic modality using blue light for infants with severe hyperbilirubinemia that is safe and effective, aiming to control serum bilirubin levels so that they do not reach values that can cause bilirubin encephalopathy and then kernicterus. Exchange transfusion is a rapid method of reducing high serum bilirubin concentrations by partially replacing hemolysis and erythrocyte antibodies with donors. Evidence has shown that intensive phototherapy is effective and can reduce the need for exchange transfusion, but there is no evidence that defines a threshold for phototherapy or exchange transfusion in neonates with severe hyperbilirubinemia.

Meta-analysis is an integrated procedure of several studies. In the pyramid of evidence based medicine, which is ordered by freedom from research bias, meta-analysis is at the top. Meta-analysis has emerged as a methodology capable of quantitatively combining results from a primary set of investigations on a particular topic to find out the state of that topic.

This study used a systematic review design based on prospective and retrospective cohort articles with a systematic review method. The data will be managed in a narrative and meta-analysis to determine the effectiveness of intensive phototherapy and exchange transfusion in term neonates with severe hyperbilirubinemia. Determination of the selected research criteria based on the availability of data and the validity of the measurement method. Analysis using software Revman Review Manager 5.4. Meta analysis compares beta values and confidence intervals or standard errors. There were 10 studies selected from a title screening related to the effectiveness of intensive phototherapy and exchange transfusion in severe hyperbilirubinemia neonates from 2000 to 2022. Results of studies related to the effectiveness of reducing bilirubin levels with combined effect were 1.13 (95% CI: 0.30; 4.22) , $P = 0.85$, duration of treatment with

combined effect were 0.71 (95% CI: 0.30; 1.68), $P = 0.44$, mortality rate with combined effect were 0.11 (95% CI: 0.02; 0.58), $P = 0.010$, side effect serum electrolyte imbalance with combined effect were 0.02 (95% CI: 0.01; 0.06), $P < 0.00001$, and side effect thrombocytopenia with combined effect were 0.04 (95% CI: 0.01; 0.20), $P < 0.0001$.

The benefit of this study is that it is hoped that it can become a basis for information for centers and health workers regarding management options for severe hyperbilirubinemia in neonates.

ABSTRAK

TELAAH SISTEMATIS META ANALISIS EFEKTIVITAS FOTOTERAPI INTENSIF DAN TRANSFUSI TUKAR PADA NEONATUS CUKUP BULAN DENGAN HIPERBILIRUBINEMIA BERAT

Rizaldo Bagoes Dinatha, Martono Tri Utomo, Bagus Setyoboedi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo, Surabaya-Indonesia

Latar belakang: Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis bukti ilmiah terkait perbandingan efektivitas fototerapi intensif dan transfusi tukar pada neonatus cukup bulan dengan hiperbilirubinemia berat dengan menggabungkan hasil dari studi yang berbeda.

Metode: Kami melakukan tinjauan sistematis dan meta analisis artikel asli dari 2000-2022, yang mengevaluasi perbandingan efektivitas fototerapi intensif dan transfusi tukar pada neonatus hiperbilirubinemia berat. Meta analisis ini menggunakan literatur online yang bersumber dari Pubmed dan Google Scholar

Hasil: Terdapat 1747 artikel setelah dilakukan pencarian secara acak. Sepuluh non RCT memenuhi kriteria inklusi. Artikel yang digunakan artikel terkait penelitian klinis yang membandingkan fototerapi intensif dan transfusi tukar dalam hal penurunan kadar bilirubin, durasi perawatan, dan tingkat mortalitas serta efek samping berupa serum elektrolit *imbalance* dan trombositopenia. Berdasarkan hasil analisis, tidak terdapat perbedaan signifikan terkait efektivitas penurunan kadar bilirubin 1,13 (95% CI: 0,30; 4,22), $P = 0,85$, durasi perawatan 0,71 (95% CI: 0,30; 1,68), $P = 0,44$. Perbedaan signifikan ditemukan pada tingkat mortalitas 0,11 (95% CI: 0,02; 0,58), $P = 0,010$, efek samping serum elektrolit *imbalance* 0,02 (95% CI: 0,01; 0,06), $P < 0,00001$, dan trombositopenia 0,04 (95% CI: 0,01; 0,20), $P < 0,0001$ yang menunjukkan transfusi tukar memiliki insiden yang lebih tinggi dibandingkan fototerapi intensif.

Kesimpulan: Fototerapi intensif memiliki efektivitas tidak jauh berbeda dalam hal penurunan kadar bilirubin dengan tingkat mortalitas yang lebih rendah dan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan transfusi tukar pada tatalaksana neonatus cukup bulan dengan hiperbilirubinemia berat.

Kata kunci: fototerapi intensif, transfusi tukar, hiperbilirubinemia berat, neonatus cukup bulan

ABSTRACT

SYSTEMATIC REVIEW-META ANALYSIS EFFECTIVENESS OF INTENSIVE PHOTOTHERAPY AND EXCHANGE TRANSFUSION IN TERM NEONATES WITH SEVERE HYPERBILIRUBINEMIA

Background: The aim of this study was to analyze the published evidence regarding the comparative effectiveness of intensive phototherapy and exchange transfusion in term neonates with severe hyperbilirubinemia by combining results from different studies.

Methods: We performed a systematic review and meta-analysis of original articles from 2000-2022, which evaluated the comparative effectiveness of intensive phototherapy and exchange transfusion in term neonates with severe hyperbilirubinemia. This meta-analysis uses online literature sourced from Pubmed and Google Scholar

Results: There are 1747 articles after a random search. Ten non-RCTs met the inclusion criteria. The articles used were articles related to clinical research comparing intensive phototherapy and exchange transfusion in term neonates of decreasing bilirubin levels, duration of treatment, and mortality rates as well as side effects such as serum electrolyte imbalance and thrombocytopenia. Based on the results of the analysis, there was no significant difference regarding the effectiveness of reducing bilirubin levels 1.13 (95% CI: 0.30; 4.22), $P = 0.85$, duration of treatment 0.71 (95% CI: 0.30; 1.68), $P = 0.44$. Significant differences were found in mortality rates of 0.11 (95% CI: 0.02; 0.58), $P = 0.010$, side effects of serum electrolyte imbalance 0.02 (95% CI: 0.01; 0.06), $P < 0.00001$, and thrombocytopenia 0.04 (95% CI: 0.01; 0.20), $P < 0.0001$ indicating a higher incidence of exchange transfusion than intensive phototherapy

Conclusion: Intensive phototherapy has a similar effectiveness in reducing bilirubin levels with a lower mortality rate and fewer side effects than exchange transfusion in the treatment of term neonates with severe hyperbilirubinemia.

Keywords: intensive phototherapy, exchange transfusion, severe hyperbilirubinemia, term neonates

DAFTAR ISI

HALAMAN COVER	i
HALAMAN COVER DALAM	ii
LEMBAR PRASYARAT GELAR.....	iii
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS	iv
HALAMAN PERSETUJUAN	v
HALAMAN PERYATAAN ORISINALITAS.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
UCAPAN TERIMA KASIH	viii
HALAMAN PERYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	xiii
RINGKASAN	xiv
<i>SUMMARY</i>	xvi
ABSTRAK	xviii
<i>ABSTRACT</i>	xix
DAFTAR ISI	xx
DAFTAR TABEL	xxiii
DAFTAR GAMBAR.....	xxiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxv
DAFTAR SINGKATAN	xxvi
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat teori.....	4
1.4.2 Manfaat praktis	5
1.5 Risiko Penelitian.....	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	 6
2.1 Hiperbilirubinemia	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Metabolisme bilirubin	7
2.1.4 Toksisitas bilirubin	9
2.1.5 Etiologi hiperbilirubinemia.....	10
2.1.6 Diagnosis hiperbilirubinemia.....	18
2.1.7 Manajemen hiperbilirubinemia	21
2.1.8 Tatalaksana hiperbilirubinemia.....	24
2.2 Fototerapi.....	26
2.2.1 Mekanisme fototerapi.....	26
2.2.2 Fotobiologi bilirubin	28
2.2.3 Efek samping fototerapi.....	30
2.2.4 Fototerapi intensif	32
2.3 Transfusi Tukar.....	33

2.4	Meta Analisis	36
2.4.1	<i>Effect size</i>	38
2.4.2	Model analisis meta analisis	40
2.4.3	Bias publikasi	43
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		45
3.1	Kerangka Konseptual	45
3.1.1	Penjelasan kerangka konseptual	46
3.2	Hipotesis Penelitian	46
BAB 4 MATERI DAN METODE PENELITIAN		48
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	48
4.2	Kriteria Inklusi dan Eksluasi	48
4.2.1	Kriteria inklusi	48
4.2.2	Kriteria eksklusi	48
4.3	Definisi Operasional Penelitian	49
4.4	Tahapan Telaah Sistematis	51
4.4.1	Penyusunan pertanyaan penelitian	52
4.4.2	Pencarian literatur secara sistematis	52
4.4.3	Penetapan literatur	53
4.4.4	Penilaian kualitas literatur	54
4.4.5	Ekstrak data/data <i>preparation</i>	56
4.4.6	Analisis dan sintesis penelitian	56
4.4.7	Pelaporan	57
BAB 5 HASIL PENELITIAN		58
5.1	Sumber data	58
5.2	Penentuan Penelitian yang Akan digunakan Dalam Penarikan Kesimpulan dan Penilaian Kualitas Literatur	59
5.3	Karakteristik Literatur yang Diikutkan	60
5.4	Analisis Hasil Meta Analisis	63
5.4.1	Efikasi klinis penurunan kadar bilirubin	63
5.4.2	Durasi perawatan rawat inap	64
5.4.3	Tingkat mortalitas	66
5.4.4	Efek samping serum elektrolit <i>imbalance</i>	67
5.4.5	Efek samping trombositopenia	68
BAB 6 PEMBAHASAN		70
6.1	Efikasi klinis penurunan kadar total bilirubin	71
6.2	Durasi perawatan rawat inap	74
6.3	Tingkat mortalitas	75
6.4	Efek samping serum elektrolit <i>imbalance</i>	78
6.5	Efek samping trombositopenia	79
6.6	Keterbatasan dan kelemahan penelitian	80
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN		82
7.1	Kesimpulan	82
7.2	Saran	82

DAFTAR PUSTAKA.....	84
LAMPIRAN	92

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Efek toksisitas bilirubin pada neonatus	10
Tabel 2.2	Faktor risiko terjadinya hiperbilirubinemia.....	14
Tabel 2.3	Penanganan ikterus berdasarkan kadar serum bilirubin.....	25
Tabel 2.4	Contoh <i>effect size</i> dan desain studi pada umumnya.....	40
Tabel 4.1	Penyusunan PICO.....	52
Tabel 4.2	Ceklist STROBE	55
Tabel 5.1	Penilaian kualitas artikel	60
Tabel 5.2	Karakteristik jurnal	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Metabolisme bilirubin.....	8
Gambar 2.2	Skema untuk menilai progresivitas ikterus secara klinis...	19
Gambar 2.3	Risiko terjadinya hiperbilirubinemia.....	22
Gambar 2.4	Alur diagnosis hiperbilirubinemia berdasarkan etiologi ...	23
Gambar 2.5	Mekanisme fototerapi.....	27
Gambar 2.6	Mekanisme utama perubahan bilirubin oleh sinar fototerapi	30
Gambar 2.7	Alat Fototerapi <i>Bilisphere360</i>	33
Gambar 3.1	Kerangka konseptual penelitian.....	45
Gambar 4.1	Tahapan telaah sistematis.....	51
Gambar 4.2	Diagram alur PRISMA.....	53
Gambar 5.1	Hasil diagram alur PRISMA.....	58
Gambar 5.2	Hasil <i>forest plot</i> efikasi klinis penurunan kadar TSB.....	63
Gambar 5.3	Hasil <i>funnel plot</i> efikasi klinis penurunan kadar TSB.....	64
Gambar 5.4	Hasil <i>forest plot</i> durasi perawatan.....	64
Gambar 5.5	Hasil <i>funnel plot</i> durasi perawatan.....	65
Gambar 5.6	Hasil <i>forest plot</i> tingkat mortalitas.....	66
Gambar 5.7	Hasil <i>funnel plot</i> tingkat mortalitas.....	66
Gambar 5.8	Hasil <i>forest plot</i> efek samping serum elektrolit <i>imbalance</i>	67
Gambar 5.9	Hasil <i>funnel plot</i> efek samping serum elektrolit <i>imbalance</i>	68
Gambar 5.10	Hasil <i>forest plot</i> efek samping trombositopenia.....	68
Gambar 5.11	Hasil <i>funnel plot</i> efek samping trombositopenia.....	69

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Jadwal kegiatan penelitian	92
Lampiran 2	Anggaran biaya penelitian.....	93

DAFTAR SINGKATAN

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ASI	Air Susu Ibu
BIND	<i>Bilirubin-induced Neurological Dysfunction</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
DIC	<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
G6PD	<i>glucose-6-phosphatase dehydrogenase</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IRD	Instalasi Rawat Darurat
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NK	<i>Natural killer</i>
LED	<i>Light Emitting Diodes</i>
PICO	<i>Population, Intervension/Issue, Comparasion/Context, Outcome</i>
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis</i>
ROI-NEO	Ruang Observasi Intensif Neonatus
RS	Rumah Sakit
RSCM	Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SSP	Sistem Saraf Pusat
TSB	Total Serum Bilirubin
TcB	<i>Transcutan Bilirubin</i>
TT	Transfusi Tukar
UV	<i>Ultraviolet</i>
UGT1A1	<i>Uridine difosfat glucuronosyl transferase</i>