

Hubungan Hiperglikemia Dengan Retinopati Pada Bayi Prematur

Michelle Ruth Natalie^{1*}, Priska Bonnie Widiyanti², Phoenix Hong³, Riky Pratama⁴, Sharon⁵

¹Universitas Tarumanagara, Indonesia; michelleruthn@yahoo.com

²Universitas Tarumanagara, Indonesia; priskabonniewidi@gmail.com

³Universitas Tarumanagara, Indonesia; phoenix3hong@gmail.com

⁴Universitas Tarumanagara, Indonesia; kikypr022@gmail.com

⁵Universitas Tarumanagara, Indonesia; sharon.christanto@yahoo.com

*(Korespondensi e-mail: michelleruthn@yahoo.com)

ABSTRAK

Retinopati pada bayi prematur (retinopathy of prematurity/ROP) adalah penyakit neovaskularisasi iskemik pada bayi prematur yang dapat menyebabkan terbentuknya jaringan parut hingga ablasio retina. ROP sendiri merupakan penyebab kebutaan pada 15% bayi di negara berkembang. Ada beberapa kemungkinan faktor risiko ROP yaitu usia gestasi, berat lahir, faktor maternal, stress oksidatif, kondisi hipoksia dan hiperoksia, proteinuria, dan hiperglikemia. Dikarenakan hiperglikemia merupakan salah satu faktor resiko yang berpotensi untuk dimodifikasi maka dilakukan penelitian ini dengan tujuan untuk mengetahui insidensi retinopati pada bayi prematur dengan hiperglikemia. Penelitian ini dilakukan dengan metode literature review menggunakan kata-kata kunci hiperglikemia neonatal (neonatal hyperglycemia), retinopati (retinopathy), dan bayi prematur (preterm infant). Penulis mencari kumpulan tinjauan Pustaka dari berbagai sumber terpercaya dan didapatkan sebanyak 15 jurnal yang digunakan setelah proses seleksi dengan kriteria akses terbuka. Batasan hiperglikemia neonatal adalah kadar gula darah di atas 150 mg/dL atau 8,5 mmol/L. Didapatkan hubungan antara hiperglikemia neonatal dengan ROP dikarenakan kadar insulin growth factor (IGF)-1 yang rendah pada bayi prematur. Kadar IGF-1 berbanding terbalik dengan vascular endothelial growth factor (VEGF), hal mana yang berperan dalam fase progresivitas ROP. Studi literatur ini membahas hubungan antara hiperglikemia neonatal dengan insidensi ROP serta penelitian yang mendukungnya.

Kata kunci: Bayi Prematur, Hiperglikemia Neonatal, Retinopati

Abstract

Retinopathy in premature infants (retinopathy of prematurity/ROP) is an ischemic neovascularization disease in premature infants which may cause the formation of scar tissue to retinal detachment. ROP itself is the cause of blindness in 15% of babies in developing countries. There are several possible risk factors for ROP, namely gestational age, birth weight, maternal factors, oxidative stress, conditions of hypoxia and hyperoxia, proteinuria, and hyperglycemia. Since hyperglycemia is a risk factor that could be modified, this study was conducted with the aim of determining the incidence of retinopathy in premature infants with hyperglycemia. This study was conducted using the literature review method using the key words neonatal hyperglycemia, retinopathy, and premature infants. The author looked for a collection of literature reviews from various reliable sources and 15 journals were chosen from the selection process with the open access criteria. The cut-off point of neonatal hyperglycemia is blood sugar levels above 150 mg/dL or 8.5 mmol/L. A relationship was found between neonatal hyperglycemia and ROP due to low levels of Insulin Growth Factor (IGF)-1 in premature infants. IGF-1 levels are inversely related to vascular endothelial growth factor (VEGF), which plays a role in the progressive phase of ROP. This literature study discusses the relationship between neonatal hyperglycemia and the incidence of ROP and the research that supports it.

PENDAHULUAN

Retinopati pada bayi prematur (Retinopathy Of Prematurity/ROP) adalah penyakit neovaskularisasi iskemik pada bayi prematur (Lei et al., 2021). ROP menyebabkan pembuluh darah retina mengalami pertumbuhan yang tidak teratur dan kurangnya maturasi pada pembuluh darah, sehingga dapat menyebabkan terbentuknya jaringan parut serta ablasio retina (Vannadil et al., 2020). ROP merupakan salah satu penyebab utama gangguan penglihatan pada bayi prematur (Slidsborg et al., 2018). ROP sendiri diklasifikasikan dalam 5 derajat dimana derajat 1 terdapat gambaran demarcation line, derajat 2 demarcation line melebar dan menebal membentuk ridge, derajat 3 ridge disertai dengan proliferasi fibrovaskular ekstraretinal, derajat 4 terdapat ablasio retina partial, dan derajat 5 ablasio retina sudah total (Lestari et al., 2018). Lebih dari 50% bayi prematur yang lahir dengan berat badan kurang dari 1.250 gram mengalami ROP. ROP merupakan penyebab kebutaan pada 15% bayi di negara berkembang (Saifullah et al., 2022). Sekitar 50.000 bayi di dunia mengalami kebutaan akibat ROP. Menurut WHO, 1 juta anak mengalami kebutaan di Asia, 300.000 anak di Afrika dan 100.000 anak di Amerika Latin. Kejadian ROP dilaporkan sebesar 10.1% di Norwegia, 17,4% di Finlandia, dan 16% di Australia. Di Amerika Serikat, insiden ROP bervariasi berdasarkan berat badan (Emaliyawati et al., 2018a). Bayi yang lahir dengan berat badan kurang dari 1250 gram mengalami ROP sebanyak 50-70% (Lestari et al., 2018).

Beberapa hasil skrining di Asia seperti Jakarta, Taiwan, Thailand dan Singapura yaitu didapatkan kejadian ROP masing-masing sebesar 30,3%, 25%, 13,6%, dan 14,2%. Salah satu data di Indonesia berbasis dari Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah periode 1 Januari - 31 Desember 2015 didapatkan bayi prematur dengan usia gestasi < 28 minggu merupakan proporsi yang paling tinggi mengalami ROP (33.3%). Bayi dengan berat badan lahir 1.251-1.500 gram proporsinya juga paling tinggi mengalami ROP (14.3%) (Titchiner et al., 2022). Secara umum, bayi dengan usia kehamilan kurang bulan, berat badan lahir rendah (BBLR), atau memiliki komorbid lebih berisiko mengalami ROP (Nurhasanah & Wiwin A, 2020). Prematuritas ekstrem dikenal sebagai faktor risiko paling signifikan untuk ROP. Selain itu ROP juga sering dikaitkan dengan skor APGAR yang rendah pada menit ke-5, respiratory distress syndrome (RDS), sepsis, apnea, transfusi darah, pemberian aminofilin, durasi terapi oksigen jangka panjang, dan penggunaan continuous positive airway pressure (CPAP) (Emaliyawati et al., 2018b). Berbagai faktor risiko terus ditelusuri lebih lanjut untuk memahami patogenesis ROP. Hiperglikemia digambarkan sebagai salah satu faktor risiko utama penyebab ROP (Vannadil et al., 2020). Hiperglikemia neonatal merupakan permasalahan umum yang terjadi pada neonatus dan angka kejadiannya berkisar antara 20 hingga 86% pada neonatus prematur ekstrem (Kim et al., 2018a).

Menurut beberapa penelitian hiperglikemia neonatal didefinisikan sebagai kadar glukosa darah di atas 150 mg/dL atau 8,5 mmol/L, di mana nilai batas atas untuk kadar glukosa darah normal bayi berkisar antara 119 mg/dL hingga 150 mg/dL (Simovic et al., 2021). Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa hiperglikemia dapat berkorelasi dengan peningkatan risiko morbiditas ROP pada bayi prematur (Cakir et al., 2020). Sebagai salah satu faktor risiko ROP yang berpotensi dimodifikasi, maka dilakukan penelitian ini untuk mengintegrasikan semua studi yang tersedia guna mengukur hubungan antara hiperglikemia dengan kejadian ROP (Guiducci et al., 2022).

METODE

Penelitian ini dilakukan dengan mencari dan menyeleksi literatur-literatur yang sesuai dengan topik pembahasan yang diambil. Kata-kata kunci yang digunakan adalah hiperglikemia neonatal (neonatal hyperglycemia), retinopati (retinopathy), dan bayi prematur (preterm infant). Penulis mencari kumpulan tinjauan Pustaka dari berbagai sumber terpercaya yaitu Pubmed, Google Scholar, Ebsco, Cochrane Library, Medline, Science Direct, dan Hindawi yang diterbitkan dalam rentang waktu 10 tahun terakhir. Dari hasil pencarian tersebut, penulis menyeleksi kembali dengan kriteria akses terbuka dan didapatkan sebanyak 15 jurnal. Penulisan diawali dengan meninjau isi dari setiap literatur terpilih, bertukar pikiran antar penulis, dan diakhiri cross-check dengan sumber-sumber primer lainnya (Kim et al., 2018b). Hasil diskusi disusun dalam format terorganisir yang terdiri dari definisi, epidemiologi, faktor risiko, patofisiologi, dan hubungan antara hiperglikemia dengan kejadian ROP.

HASIL

Retinopati pada Bayi Prematur (ROP)

Retinopati pada bayi prematur (*retinopathy of prematurity/ROP*) adalah gangguan pada mata khususnya pembuluh darah retina yang terjadi pada bayi prematur. Sebagian besar kasus ROP terjadi dalam bentuk ringan sehingga dapat mengalami regresi secara spontan, tetapi pada ROP yang parah dapat terjadi kebutaan pada satu atau bahkan kedua mata (Eroglu et al., 2022). ROP dapat menyebabkan gangguan penglihatan signifikan akibat disrupsi perkembangan pembuluh darah retina. Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya bukti antara ROP dengan masalah paru, otak, atau pencernaan (seperti displasia bronkopulmoner, sindrom distress napas, perdarahan intraventrikular, leukomalasia periventrikular, enterokolitis nekrotikans, eryptosis dan patensi duktus arteriosus. Jika tidak disadari lebih awal dan ditatalaksana ROP dapat menyebabkan gangguan penglihatan berat sampai dengan kebutaan pada bayi atau anak, tetapi hal tersebut dapat dicegah dengan melakukan *screening* berkala.

Faktor Risiko Terjadinya ROP

Beberapa faktor risiko ROP yang telah diketahui yaitu usia gestasi, berat lahir, faktor maternal, stress oksidatif, kondisi hipoksia dan hiperoksia, proteinuria, dan hiperglikemia. ROP merupakan penyakit multifaktorial yang ditandai dengan berhentinya angiogenesis retina fisiologis dan hilangnya kapiler. Hipoksia neuronal yang terjadi memicu respons angiogenesis abnormal yang mengakibatkan penyakit vaskular proliferasif, yang kemudian menyebabkan ablasi retina dan kebutaan (Kermorvant-Duchemin et al., 2020)

Usia gestasi dan berat lahir adalah dua faktor risiko yang berperan penting dalam terjadinya ROP. Studi *multicenter cryotherapy for ROP (CRYO-ROP)* melibatkan 4.099 bayi dengan berat lahir ≤ 1.251 gram, dan menemukan bahwa berat badan lahir rendah dan usia gestasi yang muda berkaitan erat dengan terjadinya “*threshold ROP*”. Pada studi kohort CRYO-ROP, setiap peningkatan 100 gram berat badan lahir menurunkan kemungkinan terjadinya *threshold ROP* sebanyak 27%, dan setiap penambahan minggu usia kehamilan menurunkan risiko sampai dengan sebesar 19% (Bakouros et al., 2022)

Beberapa studi membuktikan bahwa hipertensi dalam kehamilan (termasuk preeklampsia dan eklampsia) menjadi faktor risiko signifikan untuk terjadinya ROP. Penelitian retrospektif dari Turki yang dilakukan oleh Tunay Z et al. mengidentifikasi DM maternal sebagai faktor risiko independen pada ROP dan ROP tipe 1 pada bayi dengan berat lahir ≥ 1.500 gram, namun penelitian prospektif lain dari Swedia dan Israel tidak berhasil mengkonfirmasi temuan ini (Al-Qahtani et al., 2019).

Suplementasi oksigen dapat meningkatkan risiko ROP karena menyebabkan kadar *reactive oxygen species* (ROS) melebihi kapasitas kemampuan antioksidan pada bayi prematur.

Kadar ROS berlebih akan merusak DNA, RNA, lipid, protein, membran sel, dan organel. Berdasarkan penelitian Lynch et al. dan Ozieblo-Kupczyk et al., bayi dengan ROP memiliki kadar superoksida dismutase dan glutation mitokondria yang lebih rendah. Penelitian lain oleh Banjac et al. menemukan kadar prooksidan dan malondialdehid yang lebih tinggi pada bayi ROP (Vishnu Tewari et al., 2020).

Menurut Jung et al., kondisi hipoksia menginduksi *nitric oxide synthase* (NOS) dan melepaskan gas NO, yang bersifat kompetitif kuat terhadap oksigen. Gusarova et al. mengemukakan bahwa sel juga menurunkan sintesis protein dan aktivitas Na-K-ATPase untuk menurunkan kebutuhan ATP dengan modulasi *AMP-activated protein kinase* (AMPK) dan *mammalian target of rapamycin* (mTOR) *complex 1* (mTORC1) pada kondisi hipoksia. Liu et al. menyatakan hipoksia juga meningkatkan ekspresi enzim glikolitik pada sel endotel. Penelitian lain oleh Brooks et al., Ninchoji et al., serta Zhang et al. menemukan inhibisi *endothelial NOS* (eNOS) dan *inducible NOS* (iNOS) menghambat neovaskularisasi retina. Berdasarkan Sennlaub et al., iNOS yang terekspresi pada retina avaskuler meningkatkan kematian neuron sel retina (Eroglu et al., 2022)

Studi yang dilakukan oleh Eroglu et al. melibatkan berkas rekam medis dari 240 bayi prematur yang dilakukan *follow-up* selama 4 tahun di klinik ROP departemen mata Aydin Adnan Menderes University menunjukkan adanya proteinuria pada 85,7% pasien ROP. Dari seluruh bayi prematur yang mengalami proteinuria, 73,7% mengalami ROP tipe 1 atau tipe 2. Risiko ROP berat meningkat 3,9 kali lipat lebih tinggi pada bayi prematur dengan proteinuria.

Berdasarkan studi penelitian pada mata tikus yang dilakukan oleh Fu et al., hiperglikemia meningkatkan pertumbuhan pembuluh darah retina serta inflamasi, dan mengganggu metabolisme glukosa. Hiperglikemia meningkatkan apoptosis retina sehingga jumlah fotoreseptor dan sel-sel lain pada lapisan neuron interna semakin sedikit, bahkan setelah hiperglikemia teratasi. Dalam penelitian lebih lanjut, hiperglikemia pada bayi tikus menekan ekspresi gen yang dibutuhkan pada metabolisme dan menghambat pertumbuhan seluruh neuron retina utama. Penurunan aktivitas neuron retina dan jumlah sel ini tetap ada sampai usia dewasa (Fu et al., 2022).

Berdasarkan penelitian yang Elsa Kermorvant-Duchemin et al. dilakukan identifikasi berbagai ambang batas yang berbeda dari tingkat kadar glukosa dan durasi hiperglikemia dimana risiko terjadinya ROP yang parah meningkat secara signifikan.

Hiperglikemia

Hiperglikemia neonatal didefinisikan sebagai kadar glukosa darah lebih dari 150 mg/dL (8,3 mmol/L). Glukosa darah normal untuk neonatus biasanya ditargetkan antara 70 hingga 150 mg/dL. Kadar tersebut disesuaikan dengan ambang batas glukosa renal dari bayi prematur. Hiperglikemia pada neonatus lebih jarang terjadi dibandingkan dengan hipoglikemia, tetapi hiperglikemia menyebabkan tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi. Terdapat banyak faktor yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia neonatal. Penyebab utamanya adalah tingginya kadar infus glukosa eksogen yang diberikan untuk bayi prematur. Banyak bayi prematur belum memiliki kemampuan untuk menekan produksi glukosa endogen serta masih kurangnya respons insulin terhadap peningkatan kadar glukosa darah. Selain itu, tempat penyimpanan glikogen dan cadangan lemak pada bayi prematur terbatas (Au et al., 2015)

Hubungan Hiperglikemia dengan ROP

ROP merupakan kelainan neovaskular retina yang menjadi salah satu penyebab kebutaan. Hiperglikemia neonatal sering terjadi pada bayi yang lahir dengan usia kehamilan sangat muda atau pada bayi dengan berat badan lahir sangat rendah (Lei et al., 2021). Hiperglikemia pada neonatus didefinisikan sebagai kadar glukosa darah di atas 150 mg/dL atau 8,5 mmol/L.

Hiperglikemia adalah salah satu faktor yang meningkatkan terjadinya retinopati pada bayi prematur (Balasundaram et al., 2022)

Salah satu faktor yang menghubungkan hiperglikemia dengan ROP yaitu rendahnya kadar IGF-1 darah. Bayi prematur memiliki IGF-1 yang lebih rendah karena biasanya kadar IGF-1 meningkat seiring dengan bertambahnya usia kehamilan. Bayi prematur tidak mengalami lonjakan peningkatan jika dibandingkan dengan bayi cukup bulan. IGF-1 berfungsi untuk mencegah resistensi insulin dan membantu neovaskularisasi retina pada bayi prematur (Au et al., 2015). Hiperglikemia dapat menyebabkan stres oksidatif dan mengakibatkan peningkatan resistensi dinding pembuluh darah serta gangguan perfusi organ, sehingga memperburuk kondisi hipoksia retina (Almeida et al., 2021).

Perkembangan dan progresivitas dari ROP memiliki dua fase, yaitu fase praklinis hipoksia dan fase klinis proliferasi. Fase ini muncul dari perubahan serum IGF-1, yang merupakan faktor pertumbuhan somatik, dan VEGF, yang merupakan faktor vasoproliferasi yang diinduksi hipoksia. Tingkat serum IGF-1 turun drastis pada kasus kelahiran prematur karena terhentinya pasokan dari ibu akibat produksi endogen yang buruk. Tingkat IGF-1 yang buruk menghambat perkembangan pembuluh darah retina, menyebabkan iskemia lokal dan lonjakan produksi VEGF, yang menyebabkan perubahan proliferasi.

Glukosa adalah bahan bakar utama fotoreseptor, tetapi glukosa yang berlebihan dapat merusak. Hiperglikemia pada periode postnatal awal sangat mempengaruhi kejadian dan keparahan ROP. Bayi prematur lahir dengan saluran pencernaan yang belum matang membatasi nutrisi enteral. Cadangan lemak tubuh yang rendah dan kebutuhan metabolisme yang tinggi, dapat mengakibatkan nutrisi yang tidak tercukupi (kelaparan). Kelaparan memicu resistensi insulin, glukoneogenesis hati, dan hiperglikemia. Hiperglikemia postnatal ditemukan pada ~ 80% bayi prematur dengan berat lahir < 750 gram dan ~ 45% dengan berat lahir < 1.000 gram.

Hiperglikemia pada neonatus yang lahir dengan usia kehamilan sangat muda rentan menyebabkan ROP, *intraventricular hemorrhage* (IVH) serta kematian (Rath et al., 2022). Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu belum banyak studi lain tentang insiden ROP pada bayi dengan hiperglikemia yang dapat dijadikan sebagai referensi.

Insidensi ROP pada Bayi dengan Hiperglikemia

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Jan Hau Lee et al. (2018) terhadap 24.508 bayi dengan berat badan kurang dari 1.000 gram dan usia gestasi \leq 32 minggu didapatkan sebanyak 2.547 bayi dengan ROP berat dimana 1.102 bayi dengan hiperglikemia (Lee et al., 2015) Penelitian yang dilakukan Almeida et al. pada 152 bayi prematur dengan usia gestasi rata-rata 30 minggu dan berat lahir rata-rata 1.240 gram didapatkan 33 kasus ROP dimana 24 kasus bayi dengan hiperglikemia (Almeida et al., 2021).

Harikrishnan Vannadil et al. melakukan penelitian pada 103 neonatal dengan usia gestasi rata-rata 30,282 minggu dan berat badan lahir rata-rata 1.251 gram diperoleh 32 neonatal dengan ROP dimana 19 neonatal berjenis kelamin laki-laki dan 18 neonatal dengan hiperglikemia (Vannadil et al., 2020). Mohsen et al. mendapati 19 kasus ROP pada 65 bayi prematur dimana 14 kasus pada bayi dengan hiperglikemia. Sebanyak 13 kasus dengan ROP stadium 1, 4 kasus dengan stadium 2 dan 2 kasus dengan stadium 3.

KESIMPULAN

Retinopati pada bayi prematur (retinopathy of prematurity/ROP) adalah gangguan pada mata khususnya pembuluh darah retina yang terjadi pada bayi prematur. ROP dapat disebabkan berbagai macam faktor salah satunya adalah hiperglikemia. ROP pada bayi dengan hiperglikemia dengan usia gestasi muda serta berat badan lahir rendah. Kondisi hiperglikemia menyebabkan terjadinya apoptosis pada fotoreseptor dan sel lain pada retina sehingga

jumlahnya semakin berkurang serta stres oksidatif yang menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah dan gangguan perfusi di retina yang berujung memperburuk kondisi hipoksia di retina. Tingkat kadar glukosa dan durasi dari hiperglikemia dapat meningkatkan risiko terjadinya ROP. Kadar IGF-1 berpengaruh terhadap risiko terjadinya ROP dimana jika kadarnya rendah proses neovaskularisasi retina menjadi terhambat dan menyebabkan iskemia lokal. Para peneliti selanjutnya dapat mengkaji lebih lanjut mengenai faktor-faktor risiko lainnya untuk dilihat korelasinya dengan ROP.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qahtani, B., Al-Otaibi, M., Alabduljabbar, K., Selayem, N., Alshehri, W., Omair, A., & Alsaif, S. (2019). Retinopathy Of Prematurity Incidence And Risk Factors In A Tertiary Hospital In Riyadh, Saudi Arabia. *Middle East African Journal Of Ophthalmology*, 26(4), 235. https://doi.org/10.4103/Meajo.Meajo_131_18
- Almeida, A., Nayfach, S., Boland, M., Strozzi, F., Beracochea, M., Shi, Z. J., Pollard, K. S., Sakharova, E., Parks, D. H., Hugenholtz, P., Segata, N., Kyrpides, N. C., & Finn, R. D. (2021). A Unified Catalog Of 204,938 Reference Genomes From The Human Gut Microbiome. *Nature Biotechnology*, 39(1), 105–114. <https://doi.org/10.1038/S41587-020-0603-3>
- Au, S. C. L., Tang, S.-M., Rong, S.-S., Chen, L.-J., & Yam, J. C. S. (2015). Association Between Hyperglycemia And Retinopathy Of Prematurity: A Systemic Review And Meta-Analysis. *Scientific Reports*, 5(1), 9091. <https://doi.org/10.1038/Srep09091>
- Bakouros, S., Rarey, K., & Evered, J. (2022). Retinopathy Of Prematurity Screening Exams, Adverse Events, And Music Therapy: A Case Series. *Music Therapy Perspectives*. <https://doi.org/10.1093/Mtp/Miac022>
- Balasundaram, G., Vidyarthi, P. K., Gahlot, P., Arora, P., Kumar, V., Kumar, M., Kazmi, A. A., & Tyagi, V. K. (2022). Energy Feasibility And Life Cycle Assessment Of Sludge Pretreatment Methods For Advanced Anaerobic Digestion. *Bioresource Technology*, 357, 127345. <https://doi.org/10.1016/J.Biortech.2022.127345>
- Cakir, B., Hellström, W., Tomita, Y., Fu, Z., Liegl, R., Winberg, A., Hansen-Pupp, I., Ley, D., Hellström, A., Löfqvist, C., & Smith, L. E. H. (2020). Igf1, Serum Glucose, And Retinopathy Of Prematurity In Extremely Preterm Infants. *Jci Insight*, 5(19). <https://doi.org/10.1172/Jci.insight.140363>
- Emaliyawati, E., Fatimah, S., & Lidya, L. (2018a). Pengaruh Terapi Musik Lullaby Terhadap Heart Rate, Respiration Rate, Saturasi Oksigen Pada Bayi Prematur. *Jurnal Keperawatan Padjadjaran*, 5(3). <https://doi.org/10.24198/Jkp.V5i3.648>
- Emaliyawati, E., Fatimah, S., & Lidya, L. (2018b). Pengaruh Terapi Musik Lullaby Terhadap Heart Rate, Respiration Rate, Saturasi Oksigen Pada Bayi Prematur. *Jurnal Keperawatan Padjadjaran*, 5(3), 223189. <https://doi.org/10.24198/Jkp.V5i3.648>
- Eroglu, S. A., Unsal, A. I. A., Abdullayev, O. K., Guler, D., Turkmen, M. K., Özkan, S. B., Demirci, B., & Omurlu, I. K. (2022). The Role Of Hepatic And Renal Functions In The Development Of Retinopathy Of Prematurity: Is Proteinuria A New Risk Factor? *International Ophthalmology*, 43(2), 483–490. <https://doi.org/10.1007/S10792-022-02445-9>
- Fu, Z., Nilsson, A. K., Hellstrom, A., & Smith, L. E. (2022). Retinopathy Of Prematurity: Metabolic Risk Factors. *Elife*, 11, E80550. <https://doi.org/10.7554/Elife.80550>

Suplemen

Volume 15, Suplemen, 2023

<https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>

- Guiducci, S., Meggiolaro, L., Righetto, A., Piccoli, M., Baraldi, E., & Galderisi, A. (2022). Neonatal Hyperglycemia And Neurodevelopmental Outcomes In Preterm Infants: A Review. *Children*, 9(10), 1541. <https://doi.org/10.3390/Children9101541>
- Kermorvant-Duchemin, E., Le Meur, G., Plaisant, F., Marchand-Martin, L., Flamant, C., Porcher, R., Lapillonne, A., Chemtob, S., Claris, O., Ancel, P.-Y., & Rozé, J.-C. (2020). Thresholds Of Glycemia, Insulin Therapy, And Risk For Severe Retinopathy In Premature Infants: A Cohort Study. *Plos Medicine*, 17(12), E1003477. <https://doi.org/10.1371/Journal.Pmed.1003477>
- Kim, S. J., Port, A. D., Swan, R., Campbell, J. P., Chan, R. V. P., & Chiang, M. F. (2018a). Retinopathy Of Prematurity: A Review Of Risk Factors And Their Clinical Significance. *Survey Of Ophthalmology*, 63(5), 618–637. <https://doi.org/10.1016/J.Survophthal.2018.04.002>
- Kim, S. J., Port, A. D., Swan, R., Campbell, J. P., Chan, R. V. P., & Chiang, M. F. (2018b). Retinopathy Of Prematurity: A Review Of Risk Factors And Their Clinical Significance. *Survey Of Ophthalmology*, 63(5), 618–637. <https://doi.org/10.1016/J.Survophthal.2018.04.002>
- Lee, J. H., Rehder, K. J., Williford, L., Cheifetz, I. M., & Turner, D. A. (2018). Use Of High Flow Nasal Cannula In Critically Ill Infants, Children, And Adults: A Critical Review Of The Literature. *Intensive Care Medicine*, 39(2), 247–257. <https://doi.org/10.1007/S00134-012-2743-5>
- Lei, C., Duan, J., Ge, G., & Zhang, M. (2021). Association Between Neonatal Hyperglycemia And Retinopathy Of Prematurity: A Meta-Analysis. *European Journal Of Pediatrics*, 180(12), 3433–3442. <https://doi.org/10.1007/S00431-021-04140-W>
- Lestari, N. P. D., Sutyawan, I. W. E., & Putrawati, A. A. M. (2018). *Profil Bayi Prematur Dengan Skrining Retinopathy Of Prematurity Di Divisi Pediatri Oftalmologi Poliklinik Mata Rsup Sanglah Periode 1 Januari-31 Desember 2015*.
- Nurhasanah, D., & Wiwin A, N. W. (2020). *Pengaruh Terapi Musik Lullaby Terhadap Peningkatan Berat Badan Dan Kestabilan Respirasi Pada Bayi Prematur Di Ruang Neonatal Intensive Care Unit: Literatur Riview*. <https://dspace.umkt.ac.id/handle/463.2017/1993>
- Rath, C. P., Shivamallappa, M., Muthusamy, S., Rao, S. C., & Patole, S. (2022). Outcomes Of Very Preterm Infants With Neonatal Hyperglycaemia: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Archives Of Disease In Childhood - Fetal And Neonatal Edition*, 107(3), 269–280. <https://doi.org/10.1136/Archdischild-2020-321449>
- Saifullah, Y. Y., Fujiko, M., Pramono, S. D., Lestari, I., & Hamsah, M. (2022). Literature Review: Hubungan Diabetes Mellitus Gestasional Dengan Kelahiran Prematur. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 2(2), 122–137.
- Simovic, A., Kuc, A., Jevtic, E., Kocovic, A., Markovic, S., Stanojevic, M., Jakovcevski, M., & Jeremic, D. (2021). Can Early Hyperglycemia Affect The Morbidity/Mortality Of Very Low Birth Weight Premature Infants? *The Turkish Journal Of Pediatrics*, 63(3), 482. <https://doi.org/10.24953/Turkjped.2021.03.015>
- Slidsborg, C., Jensen, L. B., Rasmussen, S. C., Fledelius, H. C., Greisen, G., & Cour, M. De La. (2018). Early Postnatal Hyperglycaemia Is A Risk Factor For Treatment-Demanding Retinopathy Of Prematurity. *British Journal Of Ophthalmology*, 102(1), 14–18.

Suplemen

Volume 15, Suplemen, 2023

<https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>

<https://doi.org/10.1136/Bjophthalmol-2016-309187>

Titchiner, D., Hornik, C., Benjamin, R., Tolia, V., Smith, P. B., & Greenberg, R. G. (2022). Insulin For Treatment Of Neonatal Hyperglycemia In Premature Infants: Prevalence Over Time And Association With Outcomes. *American Journal Of Perinatology*. <https://doi.org/10.1055/A-1976-2142>

Vannadil, H., Moulick, P. S., Khan, M. A., Shankar, S., Kaushik, J., & Sati, A. (2020). Hyperglycaemia As A Risk Factor For The Development Of Retinopathy Of Prematurity: A Cohort Study. *Medical Journal Armed Forces India*, 76(1), 95–102. <https://doi.org/10.1016/J.Mjafi.2019.04.001>

Vishnu Tewari, V., Chandra Shaw, S., & Shridhar, G. (2020). Neonatal Hyperglycemia And Retinopathy Of Prematurity. *Medical Journal Armed Forces India*, 76(4), 480–481. <https://doi.org/10.1016/J.Mjafi.2020.06.006>