
Pengaruh Kadar Vitamin C dan Vitamin E Terhadap Peningkatan Kadar Bilirubin pada Neonatus

Kamilah Budhi Rahardjani,* Rifki Agung,* Noor Wijayahadi**

* Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

** Bagian Farmakologi FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Latar belakang. Hiperbilirubinemia terjadi pada 25%-50% bayi baru lahir. Secara fisiologis bilirubin meningkat mencapai puncak pada kadar 5-6 mg/dl pada hari 3-4 setelah kelahiran, penyebab terbanyak karena hemolisis (75%) akibat pendeknya usia eritrosit fetus yang kemungkinan juga akibat paparan oksidan. Vitamin C dan E bersinergi melindungi eritrosit dari kerusakan oksidatif.

Tujuan. Menganalisis pengaruh kadar vitamin C dan vitamin E terhadap kadar bilirubin pada neonatus.

Metode. Desain penelitian ini *cross sectional* dengan subjek adalah 40 neonatus aterm sehat yang dirawat di bangsal rawat gabung RSUP Dr. Kariadi selama bulan Maret - Mei 2009. Dilakukan pemeriksaan vitamin C dengan metode *Colorimetric Assay*, vitamin E menggunakan metode Elisa (*Immunoassay*). Uji beda Mann-Whitney untuk mengetahui perbedaan kadar vitamin C dan vitamin E pada kedua kelompok peningkatan bilirubin. Uji bivariat dan multivariat regresi logistik untuk mengetahui pengaruh kadar vitamin C dan vitamin E terhadap peningkatan kadar bilirubin.

Hasil. Kadar vitamin C pada kelompok bilirubin meningkat ($6,89 \pm 0,09$) $\mu\text{g/ml}$ dan tidak meningkat ($7,18 \pm 0,28$) $\mu\text{g/ml}$, vitamin E ($0,19 \pm 0,03$) $\mu\text{g/ml}$ dan ($0,23 \pm 0,01$) $\mu\text{g/ml}$, terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok dengan nilai $p=0,001$. Pengaruh kadar vitamin C (OR 16,734, IK95% 2.976; 93.885), sedangkan vitamin E (OR 21, IK95% 3664;120.373) dengan $p=0,001$. Analisis multivariat menunjukkan terdapat peningkatan pengaruh kadar vitamin C (OR 21,674, IK95% 2.048; 229.324), vitamin E (OR 26,734, IK95% 2.654; 269.260), $p=0,001$.

Kesimpulan. Kadar vitamin C dan vitamin E di bawah normal mempunyai pengaruh lebih besar terhadap peningkatan kadar bilirubin. Kadar vitamin E di bawah normal mempunyai pengaruh lebih besar dibanding kadar vitamin C di bawah normal. (**Sari Pediatri** 2010;12(1):30-5).

Kata kunci: vitamin C, vitamin E, bilirubin, dan oksidan

Alamat korespondensi:

Dr. Kamilah Budi Rahardjani, Sp.A(K). Bagian IKA FK-UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang Jawa Tengah. Telp. 024 - 8414296, Fax. 024 - 8318617. Dr. Rifki Agung: SMF Kesehatan Anak RSDK/Bagian IKA FK UNDIP, E-mail : rifkiagung72smg@yahoo.com

Angka kematian neonatus (AKN) merupakan duapertiga bagian dari angka kematian bayi (AKB), sehingga dapat dikatakan bahwa AKN merupakan bagian terbesar AKB. Angka kematian bayi dijadikan salah satu indikator

kemajuan kesehatan di suatu negara (Sistem Kesehatan Nasional/SKN).¹

Hiperbilirubinemia adalah peningkatan kadar bilirubin serum melebihi normal, ikterus atau kuning pada kulit akan terlihat apabila kadar bilirubin lebih dari 5 mg/dl. Pada bayi aterm terjadi peningkatan kadar bilirubin yang mencapai puncak 5-6 mg/dl pada hari ke 3-4 kehidupan kemudian akan menurun, hal ini disebut ikterus fisiologis.^{2,3} Pada mayoritas bayi baru lahir, hiperbilirubinemia merupakan fenomena transisional normal, tetapi pada beberapa bayi terjadi peningkatan bilirubin secara berlebihan sehingga bilirubin berpotensi menjadi patologis.^{2,4,5} Peningkatan bilirubin disebut patologis apabila ikterus terjadi sebelum umur 24 jam, setiap peningkatan kadar bilirubin serum yang memerlukan fototerapi, peningkatan bilirubin total serum >0,5 mg/dl/jam, adanya tanda-tanda penyakit yang mendasari pada setiap bayi (muntah, letargis, malas, menetek, penurunan berat badan yang cepat, apnea, takipnea, atau suhu tidak stabil), ikterus yang bertahan setelah delapan hari pada bayi cukup bulan atau setelah 14 hari pada bayi kurang bulan.⁶

Bilirubin pada neonatus sebagian besar berasal dari pemecahan hemoglobin akibat lisis eritrosit, sehingga kadar bilirubin dapat dipakai sebagai petunjuk adanya hemolisis, sebagian kecil lainnya berasal dari pelepasan hemoglobin karena eritropoiesis yang tidak efektif di dalam sumsum tulang, jaringan yang mengandung protein hem (mioglobin, katalase, peroksidase, sitokrom) dan hem bebas. Peningkatan kadar bilirubin pada neonatus disebabkan karena lisis eritrosit akibat peningkatan siklus pergantian eritrosit dan pemendekan waktu hidup eritrosit yaitu 80 hari dibanding pada usia dewasa 120 hari. Bilirubin tersebut disebut bilirubin *unconjugated* (bilirubin indirek).⁷

Bilirubin indirek dapat melewati sawar darah otak, bersifat toksik terhadap sel otak dan berdampak perubahan neuropatologi/kerusakan otak menetap, menyebabkan terjadinya *kern icterus* (ensefalopati bilirubin), dan berisiko mengalami kematian. Neonatus yang dapat bertahan hidup akan timbul gejala sisa berupa palsy serebral, gangguan pendengaran, paralisis, dan displasia dental, hal ini berdampak pada penurunan kualitas hidup anak berupa kecacatan dan masalah perkembangan di kemudian hari.⁸

Eritrosit bayi baru lahir relatif sensitif terhadap oksidan dibandingkan eritrosit anak, hal ini karena berkurangnya kemampuan kapasitas eritrosit neonatus

terhadap stres oksidatif sebagai akibat penurunan sistem pertahanan antioksidan terutama pada bayi kurang bulan (BKB).⁶ Peningkatan petanda stres oksidatif dan penurunan pertahanan antioksidan dalam plasma berkaitan dengan tingginya hemolisis neonatus pada saat awal kelahiran terutama pada neonatus prematur.⁹ Kerusakan oksidatif pada eritrosit dapat mengakibatkan hemolisis sehingga terjadi hiperbilirubinemia. Vitamin C sebagai antioksidan berfungsi mengurangi atau menghindari stres oksidatif sehingga dapat mengurangi hemolisis dan akan mengurangi hiperbilirubinemia. Vitamin C mempunyai kemampuan antioksidan karena mampu bereaksi dengan radikal bebas dengan cara melepas elektronnya.¹⁰

Tujuan penelitian untuk menganalisis perbedaan antara kadar vitamin C pada neonatus dengan kadar bilirubin meningkat dan tidak meningkat serta pengaruh vitamin C terhadap peningkatan kadar bilirubin dengan mempertimbangkan vitamin E.

Metode

Desain penelitian *cross sectional*, subjek neonatus aterm yang dirawat di bangsal rawat gabung RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode Maret – Mei 2009. Kriteria inklusi neonatus sehat, lahir cukup bulan (masa gestasi ≥ 37 minggu), berat lahir 2500–4000 gram, mendapatkan ASI, tidak terdapat kelainan bawaan berat/mayor, dan mendapat persetujuan orang tua/wali. Neonatus dengan inkompatibilitas golongan darah, defisiensi G6PD dan abnormalitas struktur eritrosit tidak diikutsertakan dalam penelitian. Besar subjek dengan memperhitungkan kemungkinan *drop out* 10%, ditetapkan minimal 40 neonatus.

Pemeriksaan dan pengambilan sampel darah dilakukan satu kali pada saat bayi berumur tiga hari yaitu hemoglobin, hematokrit, jumlah leukosit, gambaran darah tepi untuk melihat kelainan struktur eritrosit, bilirubin total (indirek), enzim G6PD, dan uji Coomb. Sebagian sampel darah disimpan untuk pemeriksaan kadar vitamin E dan vitamin C.

Pengukuran kadar vitamin C menggunakan metode *Colorimetric Assay*, vitamin E menggunakan metode *Elisa (Immunoassay)*, dan bilirubin total menggunakan metode *Bichromatic* modifikasi prosedur Jendrasik dan Grof. Kadar bilirubin dinyatakan meningkat apabila kadar bilirubin total lebih dari atau sama dengan 5 mg/dL. Vitamin C tidak normal apabila kadarnya kurang

dari 7 µg /mL dan vitamin E kurang dari 0,22 µg/mL. Perbedaan kadar vitamin C dianalisis dengan uji beda Mann-Whitney, dan pengaruh vitamin C terhadap peningkatan kadar bilirubin dengan mempertimbangkan vitamin E dianalisis dengan uji multivariat regresi logistik. Analisis statistik menggunakan program SPSS for Windows versi 15.

Penelitian telah mendapat persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Hasil

Didapatkan 40 neonatus yang memenuhi kriteria inklusi kemudian dikelompokkan menjadi kelompok

kadar bilirubin meningkat dan tidak meningkat.

Tabel 2 menunjukkan perbedaan bermakna kadar vitamin C dan vitamin E pada kedua kelompok kadar bilirubin ($p=0,001$). Tabel 3 dan 4 menggambarkan bahwa kadar vitamin C di bawah normal ($<7\mu\text{g/ml}$) mempunyai pengaruh terhadap peningkatan kadar bilirubin sebesar 16,7 kali lebih besar dibanding kadar vitamin C normal ($\geq 7\mu\text{g/ml}$), sedangkan kadar vitamin E di bawah normal ($<0,22\mu\text{g/ml}$) mempunyai pengaruh sebesar 21 kali dibanding kadar vitamin E normal ($\geq 0,22\mu\text{g/ml}$).

Tabel 5 menggambarkan pengaruh vitamin C dan vitamin E terhadap peningkatan kadar bilirubin, dari hasil analisis regresi untuk vitamin C dengan $p=0,011$ ($p<0,05$) dan OR 21,674 menunjukkan bahwa kadar vitamin C dibawah normal ($<7\mu\text{g/ml}$)

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik subjek	Kelompok kadar bilirubin		p
	Meningkat ($\geq 5\text{ mg/dl}$)	Tidak meningkat ($< 5\text{ mg/dl}$)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	12	8	0,34¥
Perempuan	8	12	12
Rerata berat lahir (gram)	2880±385	2910±335	0,39£
Rerata panjang badan lahir (cm)	48,5±1,9	48,3±2,1	0,75£
Rerata lingkar kepala (cm)	33,8±1,9	33,0±1,9	0,21§
Usia kehamilan (minggu)	39,5(4,37-41)	38,5 (4,37-41)	0,23£
Rerata lama partus (jam)	4,7±3,9	6,5±12,9	0,86£
Cara persalinan (%)			
Spontan	6	8	0,282¥
Seksio cesaria	7	10	
Vakum	6	2	
Ekstraksi	1	0	
Penyakit kehamilan			
Tidak ada	17	17	0,112¥
Hipertensi	3	0	
Preklamsia	0	2	

¥: Uji *chi-square* £: Uji *Mann-whitney* §: *Independent t-test*

Tabel 2. Kadar vitamin C dan vitamin E

Kelompok kadar vitamin C dan E	Rerata	Minimal	Maksimal	p
Kadar vitamin C				
Meningkat ($\geq 5\text{ mg/dl}$)	6,89±0,09	6,75	7,14	0,001£
Tidak meningkat ($< 5\text{ mg/dl}$)	7,18±0,28	6,80	7,45	
Kadar vitamin E				
Meningkat ($\geq 5\text{ mg/dl}$)	0,19±0,03	0,164	0,26	0,001£
Tidak meningkat ($< 5\text{ mg/dl}$)	0,23±0,01	0,184	0,29	

£: uji Mann-whitney

Tabel 3. Pengaruh kadar vitamin C terhadap peningkatan kadar bilirubin

	B	OR	95.0% C.I.		P
			Lower	Upper	
Kadar Vitamin C ($\mu\text{g/ml}$)					
<7	2.816	16.714	2.976	93.885	0.011£
≥ 7					
Constant	-3.761	.023			0.002£

£: uji bivariat regresi logistik

Tabel 4. Pengaruh kadar vitamin E terhadap peningkatan kadar bilirubin

	B	OR	95.0% C.I.		P
			Lower	Upper	
Kadar Vitamin E ($\mu\text{g/ml}$)					
< 0,22	3.045	21.000	3.664	120.37	0.001Ø
$\geq 0,22$				3	
Constant	-4.990	.007			0.002Ø

Ø : uji bivariat regresi logistik

Tabel 5. Pengaruh kadar vitamin C dan vitamin E terhadap peningkatan kadar bilirubin

	B	OR	95.0% C.I.		P
			Lower	Upper	
Kadar Vitamin C ($\mu\text{g/ml}$)					
< 7	3.076	21.674	2.048	229.324	0.011δ
≥ 7					
Kadar Vitamin E ($\mu\text{g/ml}$)					
< 0,22	3.286	26.734	2.654	269.260	0.005δ
$\geq 0,22$					
Constant	-9.495	.000			0.002δ

δ : uji multivariat regresi logistik

mempunyai pengaruh terhadap peningkatan kadar bilirubin sebesar 21,674 kali lebih besar dibanding kadar vitamin C normal (≥ 7 ug/ml). Hasil analisis regresi untuk vitamin E dengan $p=0,005$ ($p<0,05$) dan OR 26,734 menunjukkan bahwa kadar vitamin E di bawah normal ($< 0,22$ $\mu\text{g/ml}$) mempunyai pengaruh terhadap peningkatan kadar bilirubin 26,734 kali lebih besar daripada kadar vitamin E yang normal ($\geq 0,22$ $\mu\text{g/ml}$).

Diskusi

Karakteristik subjek yaitu jenis kelamin, usia bayi, pendidikan ibu, serta cara dan lama persalinan menunjukkan tidak ada pengaruh yang signifikan terhadap peningkatan kadar bilirubin serum. Hal

tersebut sesuai dengan pendapat beberapa ahli bahwa hal-hal tersebut di atas tidak pernah berhubungan dengan kadar bilirubin.^{12,13} Kami menemukan rerata kadar vitamin C pada kelompok bilirubin meningkat (≥ 5 mg/dl) adalah $(6,89 \pm 0,09)$ $\mu\text{g/ml}$, sedangkan pada kelompok bilirubin tidak meningkat (< 5 mg/dl) adalah $(7,18 \pm 0,28)$ $\mu\text{g/ml}$. Hasil didapat sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Surapapeni¹⁴ pada 96 neonatus. Kadar vitamin C pada neonatus ikterik $(1,54 \pm 0,22)$ mg/dl lebih rendah dibanding dengan kadar vitamin C pada neonatus kontrol $(1,59 \pm 0,33)$ mg/dl Penelitian lain dilakukan Abdul-Razaak dkk,¹⁵ neonatus dengan kadar bilirubin tinggi memiliki kadar vitamin C dan kadar vitamin E rendah (kadar vitamin C pada kelompok hiperbilirubinemia 87 ± 22 $\mu\text{mol/L}$ $(15,32 \pm 3,87)$ $\mu\text{g/ml}$), sedangkan pada kelompok kadar bilirubin normal 132 ± 36 $\mu\text{mol/L}$ $(23,25 \pm 6,34)$ $\mu\text{g/ml}$).

Dani dkk¹⁶ mengemukakan bahwa penurunan kadar bilirubin plasma sesuai dengan peningkatan kapasitas antioksidan dan penurunan stress oksidatif pada neonatus prematur. Vitamin C dan vitamin E adalah antioksidan kuat pada tingkat seluler memainkan peran penting dalam perlindungan sel terhadap kerusakan oksidatif dan hemolisis, oleh karena itu kadar vitamin C dan vitamin E berkaitan dengan hiperbilirubinemia pada neonatus yang cenderung patologis.

Peningkatan kadar bilirubin pada neonatus sebagian besar merupakan akibat dari adanya hemolisis.¹⁷ Oksidan kuat dapat mengganggu integritas sel, khususnya yang mengandung asam lemak tak jenuh dimana merupakan komponen fosfolipid penyusun membran sel, DNA dan protein sel. Pembentukan oksidan/radikal bebas yang melebihi *antioxidant defense capacity* menyebabkan stres oksidatif atau peningkatan produksi SOR yang terjadi pada neonatus dibandingkan pada anak.^{8,18} Eritrosit neonatus rentan terhadap berdampak kerusakan organ yang rentan seperti lipid membran sel, asam amino penyusun protein enzim, dan DNA.¹⁹ Stres oksidatif lebih mudah terjadi pada neonatus dibandingkan pada anak karena masih rendahnya kemampuan kapasitas eritrosit neonatus sebagai pertahanan antioksidan. Stres oksidatif yang mengenai eritrosit berdampak timbulnya peroksidasi lipid pada membran sel eritrosit mengakibatkan hemolisis, lebih banyak stres oksidatif yang berdampak terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel eritrosit yang menyebabkan hemolisis. Peningkatan petanda stres oksidatif dan penurunan pertahanan antioksidan dalam plasma berkaitan dengan peningkatan hemolisis neonatus pada saat awal kelahiran terutama pada neonatus prematur.^{20,21}

Uji analisis Mann-whitney digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan kadar vitamin C dan vitamin E antara kelompok bilirubin meningkat (≥ 5 mg/dl) dan kelompok bilirubin tidak meningkat (< 5 mg/dl), didapatkan hasil perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok secara statistik, serta dilakukan analisis bivariat regresi logistik untuk mengetahui pengaruh vitamin C terhadap peningkatan kadar bilirubin. Hasil analisis bivariat regresi logistik yang dilakukan menunjukkan kadar vitamin C di bawah normal ($< 7 \mu\text{g/ml}$) mempunyai pengaruh terhadap peningkatan kadar bilirubin lebih besar daripada kadar vitamin C yang normal ($\geq 7 \mu\text{g/ml}$) demikian juga pada vitamin E. Analisis multivariat untuk

mengetahui pengaruh vitamin E dan vitamin C secara bersama dalam peningkatan kadar bilirubin. Hasil uji multivariat regresi logistik menunjukkan vitamin C dan vitamin E memiliki pengaruh secara bersama-sama terhadap peningkatan kadar bilirubin, kadar vitamin C dan vitamin E di bawah normal mempunyai pengaruh yang lebih rendah daripada kadar normal untuk terjadinya peningkatan kadar bilirubin. Keterbatasan penelitian ini adalah tidak menyertakan variabel antioksidan dan oksidan/radikal bebas lain, tidak memperhatikan variabel lain yang dapat mempengaruhi peningkatan kadar bilirubin serum, dan tidak dilakukan pemeriksaan kadar vitamin C dan vitamin E pada ibu.

Kesimpulan

Kadar vitamin C dan vitamin E pada kelompok bilirubin tidak meningkat lebih tinggi dibanding kelompok bilirubin meningkat. Kadar vitamin C dan vitamin E berpengaruh terhadap peningkatan kadar bilirubin. Kadar vitamin E di bawah normal mempunyai pengaruh lebih besar daripada vitamin C terhadap peningkatan kadar bilirubin. Disarankan perlu dilakukan penelitian lanjut terhadap perlakuan pemberian suplemen vitamin C dan vitamin E. Dinilai kejadian peningkatan kadar bilirubin pada neonatus, keterlibatan variabel antioksidan dan oksidan/radikal bebas lain yang mempengaruhi kejadian hemolisis, variabel yang mempengaruhi peningkatan kadar bilirubin pada neonatus, dan pemeriksaan kadar vitamin C dan E pada ibu.

Daftar Pustaka

1. Departemen Kesehatan & Kesejahteraan RI. Sensus Kesehatan Rumah Tangga (SKRT). 2004.
2. Blackburn ST. Bilirubin metabolisme. Dalam: Blackburn ST. Maternal, fetal and neonatal physiology, a clinical perspective. Edisi ke-3. Missouri: Saunders; 2007.h.230-7.
3. Bhutani VK, Johnson LH. Jaundice technologies : prediction of hyperbilirubinemia in term and near term newborn. J Perinatol 2001; 21:576.
4. Hansen TWR. Jaundice, neonatal. Emedicine, 2006, June. Diunduh dari: URL: www.emedicine.com/ped/topic106.htm.

5. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.
6. Martin CR, Cloherty JP. Neonatal hiperbilirubinemia. Dalam: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, penyunting. *Manual of neonatal care*. Edisi kelima. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. h. 185-221
7. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. Dalam: Fannarof AA, Martin RJ, penyunting. *Neonatal-perinatal medicine; Diseases of the fetus and infant*. Edisi keenam. New York: Mosby-Year Book Inc; 2002.h.1309-50.
8. Connolly AM, Volpe JJ. Clinical features of bilirubin encephalopathy. *Clin Perinatol* 1990;17:371-9.
9. Robles R, Palomino N, Robles A. Oxidative stress in the neonate. *Early Hum Dev* 2001;65 Suppl:S75-81.
10. Suryohudoyo P. Oksidan, antioksidan dan radikal bebas. Dalam: Suryohudoyo P. *Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekuler*. Jakarta: CV Sagung Seto; 2000.h.31-47.
11. Sub Bagian Perinatologi RSUP Dr. Kariadi. Penatalaksanaan bayi normal. Dalam: Sub Bagian Perinatologi RSUP Dr. Kariadi. *Prosedur tetap pelayanan perinatal risiko tinggi RSUP Dr. Kariadi Semarang, tingkat I-III*. Semarang: RSUP Dr. Kariadi; 2005.h.1-2.
12. Sukadi A. Hiperbilirubinemia. Dalam: Kosim MS, Yunanto A, Dewi R, Sarosa GI, Usman A, penyunting. *Buku ajar neonatologi*. Edisi pertama. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2008.h.147-69.
13. Maisels MJ. Jaundice. Dalam: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG, penyunting. *Neonatology, pathophysiology and management of the newborn*. Edisi kelima. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.h.765-819.
14. Surapapeni KM, Priya VV. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E, and antioxidant enzymes in neonatal jaundice patients. *J Clin Diag Res* 2008;3:827-32.
15. Abdul-Razzak KK, Nusier MK, Obediat AD, Salim AM. Antioxidant vitamins and hyperbilirubinemia in neonates. *GMS Ger Med Sci* 2007; 5:03.
16. Dani C, Martelli E, Bertini G, Pezzati M, Fillipi L, Rosseti M, dkk. Plasma bilirubin level and oxidative stress in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003;88:F119-23.
17. Necheles TF, Rai US, Valaes T. The role of haemolysis in neonatal hyperbilirubinaemia as reflected in carboxyhaemoglobin levels. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:361-7.
18. Langseth L. Oxidants and antioxidants: some basic concepts. In: Bracco U, Jardine NJ, penyunting. *Oxidants, antioxidants, and disease prevention*. Belgium: International Life Science Institute;1994.h.1-4.
19. Segel GB. Definitions and classification of hemolytic anemias. Dalam: Behrman RF, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi ketujuhbelas. Philadelphia: WB Saunders Co;2004.h.1617-9.
20. Robles R, Palomino N, Robles A. Oxidative stress in the neonate. *Early Hum Dev* 2001;65 Suppl:S75-81.
21. Yigit S, Yurdakok M, Kiliç K, Oran O, Erdem G, Tekinalp G. Serum malondialdehyde concentration in babies with hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999;80:F235-7.