

---

# Kadar Bilirubin Neonatus dengan dan Tanpa Defisiensi *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase* yang Mengalami atau Tidak Mengalami Infeksi

Kamilah Budhi Rahardjani

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

**Latar belakang.** Hiperbilirubinemia merupakan salah satu masalah tersering pada neonatus yang dapat menyebabkan kerusakan sel-sel otak. Defisiensi enzim G6PD merupakan salah satu faktor risiko terjadinya hiperbilirubinemia pada neonatus dan merupakan penyebab tersering ikterus dan anemia hemolitik akut di Asia Tenggara. Infeksi dapat menyebabkan terjadinya hemolisis, akan lebih berat pada defisiensi G6PD.

**Tujuan.** Membedakan kadar bilirubin antara neonatus dengan dan tanpa defisiensi G6PD, yang mengalami atau tidak mengalami infeksi.

**Metode.** Desain penelitian adalah belah lintang. Subjek 101 bayi dirawat di RS Dr. Kariadi Semarang sejak Januari hingga Juni 2006. Dibagi menjadi 4 kelompok (1) neonatus dengan defisiensi G6PD mengalami infeksi, (2) neonatus dengan defisiensi G6PD tanpa infeksi, (3) neonatus dengan G6PD normal mengalami infeksi, dan (4) neonatus dengan G6PD normal tanpa infeksi. Perbedaan rerata antar kelompok diuji dengan *Mann-Whitney u test* dan *Kruskall-Wallis*, dengan SPSS versi 13.

**Hasil.** Lima belas persen neonatus mengalami defisiensi G6PD dan 38,6% infeksi. Kadar bilirubin total kelompok neonatus defisiensi G6PD ( $15,78 \pm 7,01$ ) mg/dL lebih tinggi dibanding neonatus G6PD normal ( $12,94 \pm 6,71$ ) mg/dL, tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p=0,11$ ) antara kedua kelompok tersebut. Kadar bilirubin rerata kelompok 1 ( $21,21 \pm 6,84$ ) mg/dL lebih tinggi dibanding ketiga kelompok lain, kelompok 2 ( $11,53 \pm 3,53$ ) mg/dL, ( $p=0,002$ ), kelompok 3 ( $14,56 \pm 7,49$ ) mg/dL, ( $p=0,002$ ), dan kelompok 4 ( $11,62 \pm 5,9$ ) mg/dL, secara statistik terdapat perbedaan bermakna kadar bilirubin pada ke-4 kelompok ( $p= 0,000$ ).

**Kesimpulan.** Kadar bilirubin total neonatus defisiensi G6PD lebih tinggi dibanding neonatus G6PD normal. Infeksi pada neonatus defisiensi G6PD meningkatkan kadar bilirubin secara bermakna (**Sari Pediatri** 2008;10(2):122-8).

**Kata kunci:** bilirubin, defisiensi G6PD, infeksi, neonatus

---

## Alamat Korespondensi:

Dr. Kamilah Budhi R. SpA(K). Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUNDIP  
– RSDK Sub bagian Perinatologi. Jl. Dr.Sutomo 18. Semarang. Telp.  
024 - 8414296.

Peningkatan kadar bilirubin merupakan salah satu temuan tersering pada bayi baru lahir, umumnya merupakan transisi fisiologis yang lazim pada 60%-70% bayi aterm dan

hampir semua bayi preterm.<sup>1-4</sup> Pada kadar bilirubin >5 mg/dL, secara klinis tampak pewarnaan kuning pada kulit dan membran mukosa yang disebut ikterus.<sup>1,3</sup> Pada sebagian besar kasus, kadar bilirubin yang menyebabkan ikterus tidak berbahaya dan tidak memerlukan pengobatan. Namun pada beberapa kasus hiperbilirubinemia berhubungan dengan beberapa penyakit, seperti penyakit hemolitik, kelainan hati, infeksi, kelainan metabolik, dan endokrin.<sup>4,5</sup>

Bilirubin hasil pemecahan *heme* disebut bilirubin indirek, pada kadar >20 mg/dL dapat menembus sawar darah otak dan bersifat toksik terhadap sel otak.<sup>4</sup> Hiperbilirubinemia berat dapat menekan konsumsi O<sub>2</sub> dan menekan oksidasi fosforilasi yang menyebabkan kerusakan sel otak menetap dan berakibat disfungsi neuronal, ensefalopati yang dikenal sebagai *kernicterus*.<sup>4,6,7</sup> Bayi dengan keadaan tersebut berisiko mengalami kematian, atau kecacatan di kemudian hari.<sup>4,6,8</sup>

Beberapa faktor risiko hiperbilirubinemia pada bayi baru lahir antara lain incompatibilitas golongan darah, prematuritas, infeksi, trauma, sefal hematoma, dan penyakit tertentu yang menyebabkan abnormalitas eritrosit atau defek biokimia eritrosit. Tersering ditemukan adalah defisiensi *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD).<sup>6-10</sup>

Defisiensi G6PD merupakan kelainan enzim tersering pada manusia, diperkirakan sekitar ± 400 juta di seluruh dunia. Frekuensi tertinggi didapatkan di daerah tropis, dan menjadi penyebab tersering kejadian ikterus dan anemia hemolitik akut di Asia Tenggara.<sup>11-14</sup> Insiden di Indonesia diperkirakan ±(1%-14%).<sup>15,16</sup> Soemantri dkk<sup>17</sup> mendapatkan prevalensi defisiensi G6PD di Jawa Tengah ±15%, sedangkan menurut Suhartati dkk<sup>18</sup> di pulau-pulau kecil Indonesia Timur 1,6-6,7 %. Defisiensi G6PD disebabkan mutasi pada gen G6PD. Enzim G6PD adalah enzim pertama jalur pentosa fosfat, yang mengubah *glucose-6-phosphate* menjadi *6-fosfo-gluconat* pada proses glikolisis yang menghasilkan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH), mereduksi glutation teroksidasi (GSSG) menjadi glutation tereduksi (GSH). Enzim GSH berfungsi sebagai pemecah peroksida dan oksidan radikal H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang menjaga keutuhan eritrosit sekaligus mencegah hemolitik.<sup>11,12,19,20</sup> Umumnya bayi dengan defisiensi G6PD tidak bergejala, hemolisis terjadi bila pasien terpapar bahan eksogen yang potensial menimbulkan kerusakan oksidatif antara lain obat-obatan, bahan kimia (*naftalen, benzena*), dan infeksi.<sup>10-13</sup>

Saat ini angka kelahiran bayi di Indonesia diperkirakan mencapai 4,6 juta jiwa/tahun, dengan angka kematian bayi (*Infant mortality rate*) sebesar 48/1000 kelahiran hidup.<sup>21</sup> Kejadian infeksi pada bayi baru lahir di negara maju berkisar antara 1-10/1000 kelahiran hidup, dengan angka kematian sebesar 13%,<sup>21</sup> sedang di negara berkembang 10-12/1000 kelahiran hidup dengan angka kematian 20-30%.<sup>22</sup> Di RSUP Dr. Kariadi (RSDK) Semarang tahun 2004, angka kejadian infeksi neonatus 33,1% dengan angka kematian 20,3%.<sup>23</sup> Secara teori, infeksi pada neonatus dapat menyebabkan hemolisis, sehingga meningkatkan kadar bilirubin. Hubungan antara infeksi bakteri dengan hiperbilirubinemia pada neonatus khususnya dengan defisiensi G6PD berdasarkan penelusuran pustaka sulit dijumpai.

Tujuan penelitian untuk mengetahui perbedaan antara rerata kadar bilirubin pada bayi-bayi defisiensi G6PD dan G6PD normal, dengan atau tanpa menderita infeksi.

## Metode

Penelitian dilakukan pada bulan Januari-Juni 2006, dengan desain studi belah lintang (*cross sectional*) untuk menilai perbedaan rerata antara kadar bilirubin neonatus dengan defisiensi G6PD dan neonatus dengan G6PD normal, baik yang mengalami infeksi maupun yang tidak mengalami infeksi. Subjek penelitian adalah neonatus yang dirawat di Perawatan Bayi Risiko Tinggi (PBRT) RSUP Dr. Kariadi (RSDK) Semarang, dengan diagnosis kerja tersangka infeksi neonatal. Sampel penelitian diambil secara *convenient sampling*. Neonatus dengan incompatibilitas golongan darah, kelainan struktur eritrosit, ikterik sebab peningkatan bilirubin direk, dikeluarkan dari penelitian. Pemeriksaan kadar bilirubin dilakukan di laboratorium Patologi Klinik dan Mikrobiologi Klinik, RSDK Semarang, dengan menggunakan alat Dimension R TBIL/DBIL Calibrator (Cat.no.DC 17) Dade Behring® Jerman.

Uji hipotesis untuk perbandingan dua kelompok tidak berpasangan (antara kelompok neonatus defisiensi G6PD dengan neonatus G6PD normal) dilakukan menggunakan *Mann-Whitney U - Kruskal-Wallis test*. Penelitian ini telah mendapat persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSDK Semarang.

## Hasil

Subjek terdiri dari 101 neonatus dengan diagnosis tersangka infeksi neonatal yang berumur 3–7 hari. Subjek dikelompokkan menjadi dua kelompok besar yaitu bayi dengan defisiensi G6PD (n=16) dan bayi dengan G6PD normal (n=85). Masing-masing kelompok besar dibagi menjadi 2 kelompok sehingga didapatkan 4 kelompok I, yaitu bayi dengan defisiensi G6PD yang mengalami infeksi (n=7), kelompok II bayi dengan defisiensi G6PD tanpa infeksi (n= 9), kelompok III bayi dengan G6PD normal dengan infeksi (n=34 ), dan kelompok IV bayi dengan G6PD normal tanpa infeksi (n=51). Rerata kadar bilirubin pada bayi dengan defisiensi G6PD  $15,78 \pm 7,01$  mg/dL, sedangkan pada kelompok bayi dengan G6PD normal  $12,94 \pm 6,71$  mg. Rerata kadar bilirubin untuk kelompok I  $21,21 \pm 6,84$  mg/dL, kelompok II  $11,53 \pm 3,53$  mg/dL, kelompok III  $14,56 \pm 7,49$  mg/dL, dan kelompok IV  $11,62 \pm 5,9$  mg/dL. (Tabel 1).

Rerata kadar bilirubin total serum (BTS) pada neonatus dengan defisiensi G6PD ( $15,78 \pm 7,01$  mg/dL) lebih tinggi dibandingkan dengan neonatus dengan G6PD normal ( $12,94$  mg/dL  $\pm$   $6,71$  mg/dL;  $p=0,11$ ). Namun secara statistik tidak bermakna. (Gambar 1)

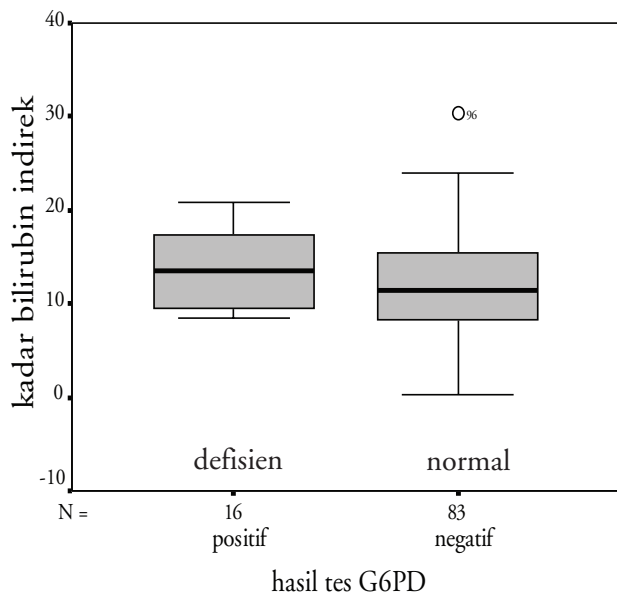
Rerata kadar bilirubin indirek serum (BIS) pada kelompok neonatus dengan defisiensi G6PD ( $13,71 \pm 4,49$  mg/dL), lebih tinggi dibanding dengan rerata kadar BIS pada kelompok neonatus dengan G6PD normal ( $12,15 \pm 6,33$  mg/dL;  $p=0,31$ ). Namun secara statistik tidak bermakna. (Gambar 2)

Secara keseluruhan, rerata kadar BTS kelompok neonatus dengan defisiensi G6PD dengan infeksi ( $21,22 \pm 6,84$  mg/dL) lebih tinggi dan secara statistik bermakna dibanding kelompok lain. (Gambar 3)

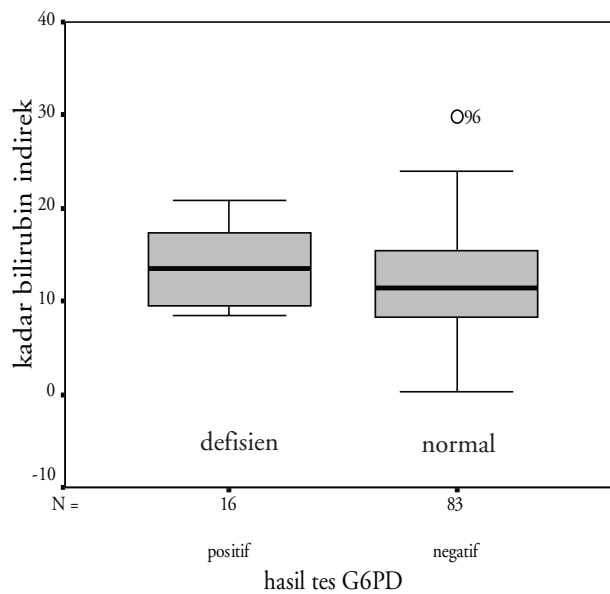
Demikian pula rerata kadar BIS pada neonatus dengan defisiensi G6PD dengan infeksi ( $17,01 \pm 3,28$  mg/dL) lebih tinggi dan secara statistik bermakna dibanding kelompok lain. (Gambar 4)

Tabel 1. Karakteristik bayi berdasarkan ada atau tidaknya defisiensi G6PD.

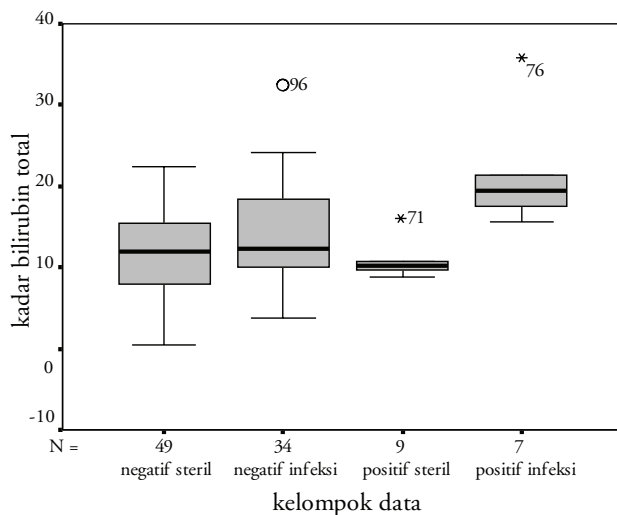
Karakteristik		Defisiensi G6PD (+) n(%)	Kadar G6PD normal n(%)	Total n(%)
Jenis kelamin (%)	Laki-laki	14 (13,9)	72 (71,3)	86 (85,1)
	Perempuan	2 (2,0)	13 (12,9)	15 (14,9)
Berat lahir (%)	BBLSR	4 (4,0)	6 (5,9)	10 (9,9)
	BBLR	5 (5,0)	29 (28,7)	34 (33,7)
	Normal	7 (6,9)	46 (45,5)	53 (52,5)
	Makrosomia	0	4 (4)	4 (4)
Umur kehamilan (%)	Preterm	9 (8,9)	27 (26,7)	36 (35,6)
	Aterm	7 (6,9)	56 (55,4)	63 (62,4)
	Post-term	0	2 (2,0)	2 (2,0)
Penyakit kehamilan (%)	Tidak ada	14 (13,9)	73 (72,3)	87 (86,1)
	Pre eklampsia (PE)	0	5 (5,0)	5 (5,0)
	PE berat	2 (2,0)	6 (5,9)	8 (7,9)
	<i>HELLP Syndrome</i>	0	1 (1,0%)	1 (1,0)
Jenis persalinan (%)	Spontan	9 (8,9)	45 (44,6)	54 (53,5)
	Ekstraksi vakum	2 (2,0)	12 (11,9)	14 (13,9)
	Seksio sesaria	3,0%	26 (25,7)	29 (28,7)
	Ekstraksi bokong	2 (2,0)	2 (2,0)	4 (4,0)
Derajat asfiksia (%)		5 (5,0)	30 (29,7)	35 (34,7)
	Asfiksia ringan	5 (5,0)	14 (13,9)	19 (18,8)
	Asfiksia sedang	4 (4,0)	39 (38,6)	43 (42,6)
	Asfiksia berat	2 (2,0)	2 (2,0)	4 (4,0)
Hasil biakan darah (%)	Infeksi bakteri (+)	7 (6,9)	32 (31,7)	39 (38,6)
	Steril	9 (8,9)	53 (52,5)	62 (61,4)
Hapusan darah tepi (%)	Hemolisis (+)	8 (7,9)	62 (61,4)	70 (69,3)
	Hemolisis (-)	8 (7,9)	23 (22,8)	31 (30,7)



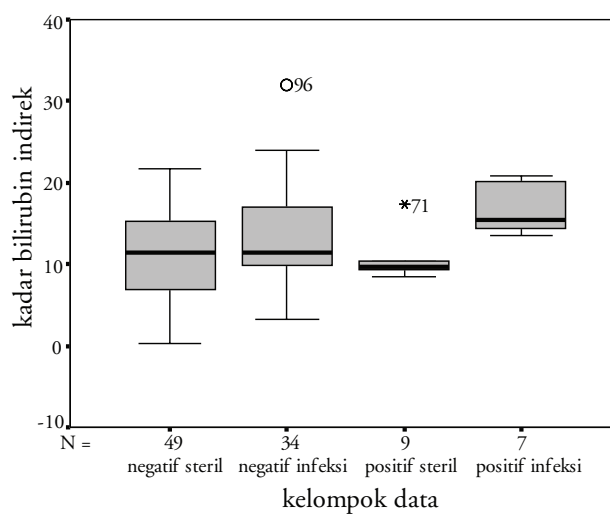
Gambar 1. Grafik perbedaan rerata kadar BTS neonatus dengan defisiensi G6PD dibanding neonatus dengan G6PD normal



Gambar 2. Grafik perbedaan rerata kadar BIS neonatus dengan defisiensi G6PD dibanding neonatus dengan G6PD normal



Gambar 3. Grafik perbedaan rerata kadar BTS keempat kelompok



Gambar 4. Grafik perbedaan rerata kadar BIS pada keempat kelompok

## Diskusi

Pada penelitian, didapati rerata kadar BTS pada kelompok neonatus dengan defisiensi G6PD ( $15,78 \pm 7,01$  mg/dL) lebih tinggi dibanding kelompok neonatus dengan G6PD normal ( $12,94 \pm 6,71$  mg/dL;  $p=0,11$ ), demikian pula rerata kadar BIS pada kelompok neonatus dengan defisiensi G6PD ( $13,71 \pm 4,49$  mg/dL) lebih tinggi

dibanding kelompok neonatus dengan G6PD normal ( $12,15 \pm 6,33$  mg/dL;  $p=0,31$ ). Namun secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara rerata kadar BTS dan BIS pada kelompok neonatus dengan defisiensi G6PD dengan kelompok neonatus dengan G6PD normal.

Rerata kadar BTS dan BIS yang tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok, tidak sesuai dengan

teori yang menyatakan bahwa terjadinya hemolisis lebih besar pada eritrosit neonatus yang mengalami defisiensi G6PD, sehingga peluang terjadinya peningkatan kadar bilirubin juga lebih besar. Hasil penelitian tidak sesuai dengan penelitian Kaplan dkk<sup>9</sup> pada neonatus defisiensi G6PD, bahwa rerata kadar BTS pada 3 menit setelah lahir ( $2,9 \pm 0,7$  mg/dL) dan pada hari ke-3 setelah lahir ( $10,2 \pm 3,1$  mg/dL) secara statistik lebih tinggi dibanding rerata kadar BTS pada kelompok kontrol ( $n=166$ ;  $2,6 \pm 0,6$  mg/dL dan  $8,9 \pm 3,0$  mg/dL). Kemungkinan disebabkan (1) aktivitas enzim G6PD tidak diperiksa dan tipe cacat molekul G6PD pada individu defisiensi G6PD, seperti pada klasifikasi WHO, sehingga tidak semua individu defisiensi G6PD mengalami hemolisis bila terpapar faktor risiko; (2) masing-masing individu mungkin mengalami paparan faktor pencetus atau faktor risiko hemolisis yang berbeda-beda.

Rerata kadar BTS pada kelompok neonatus yang menderita defisiensi G6PD dengan infeksi, lebih tinggi bermakna dibanding dengan 3 kelompok. Rerata kadar BTS pada neonatus yang menderita defisiensi G6PD dengan infeksi ( $21,21 \pm 6,84$  mg/dL) lebih tinggi bermakna dibanding pada neonatus dengan defisiensi G6PD tanpa infeksi ( $11,53 \pm 3,53$  mg/dL;  $p=0,002$ ). Demikian juga rerata kadar BIS pada neonatus yang mengalami defisiensi G6PD dengan infeksi ( $17,01 \pm 3,28$  mg/dL) lebih tinggi bermakna dibanding pada neonatus dengan defisiensi G6PD tanpa infeksi ( $11,15 \pm 3,95$  mg/dL;  $p=0,012$ ). Infeksi berperan meningkatkan kadar bilirubin pada neonatus dengan defisiensi G6PD, melalui mekanisme hemolisis pada membran eritrosit yang telah rapuh, sehingga pada neonatus yang menderita defisiensi G6PD dengan infeksi, akan terjadi peningkatan kadar bilirubin secara bermakna. Tampaknya infeksi berperan sebagai pencetus dan penyebab terjadi hemolisis. Huang<sup>24</sup> mendapatkan hasil beberapa faktor risiko hiperbilirubinemia berat pada neonatus, yang menyatakan infeksi sebagai salah satu penyebab kadar bilirubin meningkat.

Rerata kadar BTS pada neonatus yang menderita defisiensi G6PD dengan infeksi ( $21,21 \pm 6,84$  mg/dL) lebih tinggi dibandingkan pada neonatus dengan G6PD normal dengan infeksi ( $14,56 \pm 7,49$  mg/dL;  $p=0,002$ ). Demikian juga pada rerata kadar BIS neonatus yang menderita defisiensi G6PD dengan infeksi ( $17,01 \pm 3,28$  mg/dL) lebih tinggi bermakna dibandingkan neonatus yang mempunyai kadar

G6PD normal dengan infeksi ( $13,48 \pm 6,87$  mg/dL;  $p=0,041$ ). Temuan tersebut menunjukkan, paparan infeksi terhadap neonatus yang memiliki faktor risiko berupa defisiensi G6PD, dibanding dengan paparan infeksi pada neonatus G6PD normal. Maka akan meningkatkan peluang terjadi hemolisis pada eritrosit, dan meningkatkan kadar bilirubin secara bermakna.

Rerata kadar BTS pada neonatus yang menderita defisiensi G6PD dengan infeksi ( $21,21 \pm 6,84$  mg/dL) lebih tinggi dibanding neonatus dengan G6PD normal tanpa infeksi ( $11,62 \pm 5,9$  mg/dL;  $p=0,000$ ). Demikian juga rerata kadar BIS neonatus dengan defisiensi G6PD dengan infeksi ( $17,01 \pm 3,28$  mg/dL) lebih tinggi dibanding neonatus dengan G6PD normal tanpa infeksi ( $11,05 \pm 5,76$  mg/dL;  $p=0,004$ ). Temuan kami sesuai dengan penelitian Kaplan dkk<sup>25</sup> mengenai peran defisiensi enzim G6PD dan infeksi dalam hal meningkatkan kadar bilirubin pada neonatus.

Ditemukan dua neonatus jenis kelamin perempuan menderita defisiensi G6PD, pada umumnya kelainan yang terkait kromosom x (*x-linked*), manifestasi pada laki-laki. Diduga hal ini terjadi karena defek yang terlalu berat/ masif terhadap aktifitas gen-gen pengkode enzim pada kedua utas rantai kromosom atau terjadi defek pula pada allele pasangannya yang diwariskan dari ibu sehingga tidak dapat "menutupi" atau menggantikan fungsi allele pasangannya yang telah "rusak".<sup>10</sup> Disamping itu, terdapat beberapa varian ( $\pm 400$ ) yang telah dilaporkan berdasarkan karakteristik biokimiawi.<sup>10,12</sup> Keragaman ini menunjukkan bahwa varian muncul dari banyak mutasi allele pada gen G6PD. Beberapa *mutant* struktural yang tanpa defisiensi enzim telah dikarakterisasi. Analisis molekular telah mengkonfirmasi bahwa basis untuk defisiensi G6PD adalah sangat heterogen. Sejauh ini sekitar 130 mutasi titik telah diidentifikasi, tetapi hanya terlihat 5 delesi yang terdiri dari 1-8 kodon dan tidak ada delesi yang lebih besar dari itu. Mutan yang berbeda, yang masing-masing mempunyai frekuensi polimorfik sendiri, mendasari defisiensi G6PD di berbagai bagian dunia. Heterogenitas genetik juga secara substansial menjadi penyebab keragaman manifestasi klinis.<sup>10-15</sup>

Persalinan dengan tindakan dan asfiksia akan meningkatkan risiko terjadinya infeksi. Hal ini sesuai dengan teori bahwa infeksi menyebabkan lisis terutama pada bayi defisiensi G6PD yang menyebabkan peningkatan kadar bilirubin. Perlu diingat bahwa

infeksi dalam hal ini dapat bertindak sebagai faktor risiko sekaligus sebagai faktor pencetus hemolisis. Tampak pada hasil peningkatan kadar bilirubin pada neonatus dengan G6PD normal dengan infeksi dan peningkatan tersebut menjadi jauh lebih tinggi bila terjadi pada kelompok bayi dengan defisiensi G6PD. Didapatkan beberapa faktor lain yang diduga dapat mempengaruhi kadar bilirubin secara tidak langsung, melalui peningkatan risiko terjadinya infeksi dan hemolisis, seperti penyakit kehamilan, derajat asfiksia, dan umur kehamilan.

Kesimpulan penelitian kami mendapatkan bahwa infeksi pada neonatus akan meningkatkan kadar bilirubin dan bila infeksi tersebut terjadi pada neonatus dengan defisiensi G6PD, maka terjadi peningkatan kadar bilirubin yang lebih tinggi. Keterbatasan penelitian karena tidak dilakukan pemeriksaan aktivitas enzim dan tipe cacat molekul enzim G6PD khususnya bayi-bayi di Semarang (suku Jawa) untuk mengetahui apakah termasuk varian cacat molekul yang berbahaya sehingga eritrosit rapuh dan mudah lisis. Rerata kadar BTS neonatus yang menderita defisiensi G6PD dengan infeksi lebih tinggi dibanding dengan kelompok yang lain. Rerata kadar BTS neonatus dengan defisiensi G6PD lebih tinggi dibanding neonatus dengan G6PD normal. Mengingat dampak defisiensi G6PD yang dapat membahayakan kehidupan bayi atau bahkan dewasa, maka diperlukan pemeriksaan uji tapis defisiensi G6PD pada setiap bayi baru lahir.

## Daftar Pustaka

1. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Hiperbilirubinemia. Dalam: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE, editor. Neonatology; Management procedures, On-call problems, diseases and drugs. New York: Lange Medical Book/McGraw-Hill Co; 2004. h. 247-50.
2. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. Dalam: Fanaroff AA, Martin RJ, editor. Neonatal-perinatal medicine; Diseases of the fetus and infant. New York: Mosby-Year Book Inc; 1997. h.1345-62.
3. Oski FA. Physiologic Jaundice. Dalam: Schaffer, Avery, editor. Disease of the Newborn. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. h. 753-7.
4. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Family Physi* 2002;65:599-606.
5. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. HTA Indonesia. Tatalaksana ikterus neonatorum. Jakarta Unit Pengkajian Teknologi Kesehatan, Direktorat Jenderal Pelayanan Medik, Departemen Kesehatan RI 2004.
6. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. Dalam: *The New Engl J of Med* 2001;344:581-90.
7. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyerbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of Gestation. *Pediatr* 2004;114:297-306.
8. Newman TB, Liljestrand P, Escobar G. Infants with bilirubin level of 30 mg/dL or more in a large managed care organization. *Pediatr* 2003;6:1303-11.
9. Kaplan M, Algur N, Hammerman C. Onset of jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonate. *Pediatr* 2001;108:956-9.
10. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994;84:3613-6.
11. Carter SM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. eMedical World Library. Diunduh dari URL: <http://www.eMed.edu.sg/15hapd/2002/056.pdf>. Akses Oktober 2005.
12. Beutler E. Lesson from the molecular biology of G6PD deficiency. Diunduh dari URL: <http://www.nus.edu.sg/15hapd/1996/1996/023.pdf>. Akses Oktober 2005.
13. Retzinger GS. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. Diunduh dari URL: [www.med.edu/department/pathdept/web/lablines/vol813](http://www.med.edu/department/pathdept/web/lablines/vol813). Akses Oktober 2005.
14. Chan TK. Glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD) deficiency. Diunduh dari URL: <http://www.cchi.can.hk/specialtopic/case1/case1.htm>. Akses Oktober 2005.
15. Wong HB. Syndrome of erythrocytic G6PD deficiency in South Asia, Their presentation and management. Kumpulan Makalah/Abstrak Sidang Pleno dan Simposium Konggres Nasional V PHTDI. Semarang, 1986.
16. Soemantri Ag. Biomolecular of red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency of Asia population. Dalam : Wandita S, Herini ES, Surjono, editor. AsiansymposiumNeonatology G6PD deficiency and related condition. Yogyakarta: IDAI Yogyakarta; 2000. h. 1-27.
17. Soemantri AG, Saha S, Tay JSH. Molecular variants of red cell Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Central Java, Indonesia. *Hum. Hered* 2002;45:346-50.
18. Suhartati, Marini T, Shirakawa T, Nishiyama K. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency variants in isolated small Island in Eastern Indonesia. Dalam: Wandita S, Herini ES, Surjono, penyunting. Asian symposium in Neonatology G6PD deficiency and related

- condition. Yogyakarta: IDAI Yogyakarta; 2000. h. 64-74.
19. Kirkman HN, Gaetani GF. Regulation of Glucose-6-phosphate dehydrogenase in human erythrocytes. *The J of Biol Chem* 1986;261:4033-8.
  20. Daud D. Peranan enzim Glukosa-6-phosfat dehidrogenase pada sel darah merah. Dalam: Simposium Nasional Nefrologi Anak dan Hematologi-Onkologi Anak IX; Tatalaksana mutakhir penyakit Ginjal dan Hematologi-Onkologi Anak. Surabaya: IDAI Surabaya-Surabaya Intellectual Club; 2003. h. 82-8.
  21. Gomella TL. Infectious disease. Dalam: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE, penyunting. Neonatology; Management procedures, On call problems diseases and drugs. New York: Lange, Mc Grawhill; 2004. h.434-8.
  22. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2002:8-10. (Tidak dipublikasi).
  23. Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi. Data penderita Bangsal Bayi Risiko Tinggi PBRT RSUP Dr.Kariadi Semarang. (Tidak dipublikasi).
  24. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factor for severe Hyperbilirubinemia in neonate. *Pediatric Research* 2004;56:682-9.
  25. Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Hoyer JD, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia among African American, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient neonates. *Pediatrics* 2004;114:213-9.