

KAJIAN STRESS OKSIDATIF PADA BAYI PREMATUR

Oxidative Stress in Preterm Babies

Bambang Setiawan, S.Ked^{1,2}, Drs. Eko Suhartono, M.Si^{1,2}, dr. Mashuri²
^{1,2}Bagian Kimia Kedokteran FK, ²Kelompok Studi Radikal Bebas dan Pemanfaatan Bahan Alam FK, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan

Korespondensi: Bambang Setiawan, S.Ked, Bagian Kimia Kedokteran, FK Universitas Lambung Mangkurat, Jl. A. Yani Km 36, Telp (0511) 4773470, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, Hp.08155600697, e-mail:oxidative_setiawan@yahoo.com

Abstract

Preterm babies can be considered as a disease with an oxidative stress component. Beside that, in preterm babies found any disease which have causal link with the action of reactive oxygen species. Damaged which mediated by reactive oxygen species caused bay decreased of endogenous antioxidant defense. In the hospital preterm babies can expose by some source o oxidative stress, such blood transfusion, high concentration oxygen therapy, and parenteral nutrition feeding.

Key words: preterm babies, oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidant

Abstrak

Bayi prematur dapat dipertimbangkan sebagai penyakit akibat komponen stress oksidatif. Kerusakan yang ditimbulkan oleh Senyawa Oksigen Reaktif tersebut diperantarai oleh rendahnya sistem antioksidan endogen. Di samping itu, dalam perawatan di rumah sakit, bayi prematur sering terpajan berbagai kondisi yang merupakan sumber stress oksidatif. Kondisi tersebut dapat berupa transfusi darah, terapi oksigen konsentrasi tinggi, dan pemberian makan dengan nutrisi parenteral.

Kata kunci: bayi prematur, stress oksidatif, senyawa oksigen reaktif, antioksidan

Pendahuluan

Setiap tahun, sekitar 4,5 juta bayi dilahirkan prematur. Prematur adalah proses kelahiran pada usia enam minggu lebih awal dari usia kehamilan normal atau masa gestasi kurang dari 37 minggu. Prematuritas dapat dipertimbangkan sebagai penyakit dengan komponen stress oksidatif.¹ Selain itu, pada bayi prematur dapat muncul berbagai penyakit antara lain penyakit paru kronik, enterokolitis nekrotikan, retinopati, tubular nekrosis akut, cedera susunan saraf pusat pasca asfiksia, dan perdarahan intrakranial. Penyakit-penyakit tersebut diduga berhubungan dengan aksi Senyawa Oksigen Reaktif.^{2,3,4}

Senyawa Oksigen Reaktif (SOR) merupakan senyawa turunan oksigen yang lebih reaktif dibandingkan oksigen pada bentuk dasar (*ground state*).⁵ Senyawa Oksigen Reaktif tidak hanya terdiri atas molekul oksigen tanpa pasangan elektron seperti radikal hidroksil ($\cdot\text{OH}$), radikal superoksida ($\cdot\text{O}_2^-$), dan nitrit oksida ($\text{NO}\cdot$), tetapi juga molekul reaktif yang memiliki elektron berpasangan. Molekul oksigen yang memiliki elektron berpasangan tersebut diantaranya, hidrogen peroksida (H_2O_2), asam hipoklorous (HOCl), dan anion peroksinitrit (ONOO^-).⁶

Munculnya aksi Senyawa Oksigen Reaktif tersebut disebabkan oleh rendahnya sistem antioksidan sehingga aktivitasnya dalam menangkal aksi SOR tersebut menjadi kurang sempurna.⁷ Rendahnya sistem pertahanan antioksidan ini disebabkan oleh adanya keterbatasan penyediaan antioksidan oleh berbagai organ tubuh akibat proses pematangan yang tidak lengkap.³ Disamping itu, beberapa senyawa yang utamanya ditranspor melalui plasenta, baru terjadi pada trimester ketiga. Akibatnya stress oksidatif dan kerusakan oksidatif akan berlangsung dalam tubuh.

Kerusakan oksidatif didefinisikan sebagai kerusakan yang diperantarai oleh SOR terhadap material biologi (protein, lipid, karbohidrat, dan DNA). Hal ini dapat terjadi jika terdapat peningkatan pembentukan dan penambahan SOR, dan/atau melalui pengurangan kemampuan pembersihan atau perlindungan yang tidak adekuat dalam melawan keberadaan senyawa tersebut. Pada organisme aerobik, tersedia antioksidan enzim yang sangat kuat (katalase, glutathion peroksidase, dan superoksida dismutase) dan pemulung radikal (glutathion dan vitamin E) untuk membersihkan atau memulung radikal oksigen organik dan anorganik tersebut dalam organel sel maupun membran sel.⁸

Pada makalah ini akan dibahas status oksidatif melalui kajian terhadap peran berbagai senyawa antioksidan, parameter kerusakan oksidatif, serta beberapa tindakan/kondisi sebagai sumber stress oksidatif. Pemahaman tentang peran kondisi oksidatif ini diharapkan mampu menjadi rujukan bagi upaya penurunan morbiditas dan mortalitas bayi prematur.

Status Oksidatif

Kelahiran merupakan tantangan oksidatif bagi bayi. Tantangan oksidatif tersebut terjadi akibat adanya perubahan lingkungan, yakni dari lingkungan intrauterin dengan kadar oksigen yang relatif rendah (20-25 mmHg) menuju ke lingkungan

ekstrauterin dengan kadar oksigen tinggi (100 mmHg). Perubahan kadar oksigen tersebut, menyebabkan bayi terpajan SOR.⁹

Sesungguhnya, paru neonatus akan beradaptasi terhadap kondisi postnatal melalui penurunan resistensi pembuluh darah paru dan peningkatan pertahanan antioksidan sebagai perlindungan terhadap kenaikan oksigen alveolus akibat proses bernafas. Berbagai jenis antioksidan enzim berkembang secara teratur dalam paru neonatus sebagai persiapan terhadap proses kelahiran, antara lain katalase, glutathione peroksidase (GSH-Px), Cu,Zn superoksida dismutase (CuZnSOD), dan SOD ekstraseluler.¹⁰ Akan tetapi, peningkatan pembentukan SOR menjadikan kondisi ini semakin memburuk akibat rendahnya efisiensi sistem antioksidan alamiah pada bayi prematur sehingga memicu terjadinya kerusakan oksidatif.⁹

Pada proses kelahirannya, bayi prematur juga dapat mengalami jejas hipoksia Akibatnya, terjadi peningkatan hipoxantin plasma yang merupakan penanda penting kejadian asfiksia pada kelahiran. Secara keseluruhan, kejadian tersebut akan mengakibatkan peningkatan aktivitas enzim xantin oksidase maupun substratnya, hipoxantin dalam plasma. Peningkatan aktivitas xantin oksidase akan meningkatkan pembentukan radikal superoksida ($\cdot O_2$) dan hidrogen peroksida (H_2O_2) sehingga potensial bagi munculnya kerusakan sel dan jaringan.¹¹

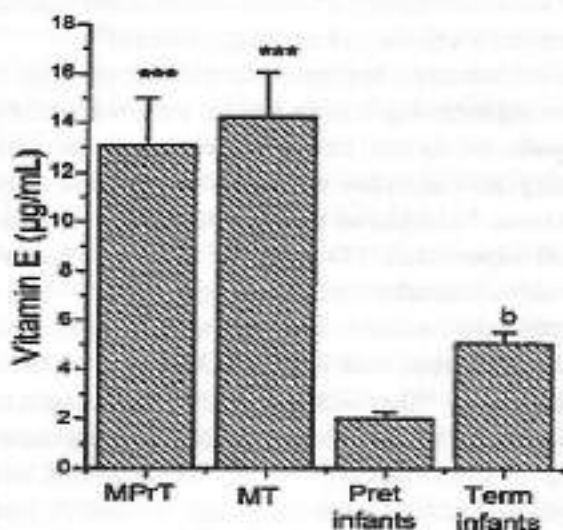
Pada bayi prematur, adanya organ paru yang kurang matang dan perlu perawatan intensif, akan terpapar lebih banyak SOR dibandingkan bayi cukup bulan. Senyawa Oksigen Reaktif ini dihasilkan dari pemberian oksigen konsentrasi tinggi, aktivasi xantin oksidase selama episode hipoksemia dan reoksigenasi, serta dari netrofil yang teraktivasi yang berkaitan dengan peradangan.¹² Selain itu, infeksi sering terjadi pada bayi yang dilahirkan prematur. Kejadian infeksi intrauterin, secara klinis maupun subklinis, akan memicu kaskade asam arakhidonat dan mediator inflamasi yang lain. Kondisi ini memicu pembentukan SOR dan stress oksidatif.¹³

Oleh karena itu, bayi prematur potensial akan munculnya berbagai masalah. Meskipun demikian, tubuh masih memiliki senyawa pelindung kerusakan lebih lanjut, yaitu antioksidan. Peranan berbagai senyawa antioksidan pada prematuritas masih menjadi bahan kajian yang menarik karena pada berbagai kasus hal ini ada yang sudah jelas tetapi ada juga yang masih kontroversial.

Antioksidan Vitamin.

Konsentrasi vitamin E (tokoferol total) di plasma dan jaringan bayi prematur lebih rendah daripada bayi aterm, yakni sebanyak setengahnya.^{9,10} Fenomena ini mengakibatkan sel darah merah bayi prematur lebih rentan terhadap peroksidasi lipid secara *in vitro* meskipun secara klinik jarang menimbulkan masalah. Masalah yang mungkin muncul berupa sindrom hemolitik prematuritas yang berespon terhadap terapi a-tokoferol.¹¹

Pada bayi baru lahir, terdapat korelasi positif antara konsentrasi vitamin E darah tali pusat dan serum ibu. Nampaknya, konsentrasi vitamin E neonatus bergantung pada konsentrasi vitamin E ibu. Selain itu, konsentrasi vitamin E di dalam serum bayi dan ibu mempunyai perbandingan tetap, yakni 1:4. Hal ini disebabkan oleh mekanisme transportasi melalui plasenta.¹⁴ Pada bayi aterm, konsentrasi alfa tokoferol meningkat sebanding dengan lama kehidupan. Rendahnya konsentrasi vitamin E saat lahir terjadi akibat penggunaan atau produksi yang tidak adekuat. Konsentrasi vitamin E akan meningkat seiring waktu akibat penurunan stress oksidatif atau peningkatan asupan eksogen.¹³



Gambar 1. Konsentrasi vitamin E pada ibu dengan bayi prematur dan aterm, bayi prematur dan bayi aterm¹³. Keterangan : MPRT= ibu dengan bayi premature, MT= ibu dengan bayi aterm, Pret infants= bayi premature, Term infants= bayi aterm

Demikian juga, konsentrasi vitamin A plasma bayi prematur lebih rendah dibanding bayi cukup bulan. Vitamin A sebagai salah satu antioksidan didapatkan utamanya dari plasenta pada trimester ketiga.^{13,15}

Lindeman dan Berger menemukan tingginya konsentrasi vitamin C pada darah tali pusat bayi prematur dibandingkan bayi cukup bulan.³ Vitamin C (asam askorbat) merupakan vitamin yang larut dalam air. Konsentrasi vitamin C pada ibu lebih rendah dibandingkan bayi yang dilahirkannya. Hal ini disebabkan oleh mekanisme permeabilitas plasenta hanya terhadap asam dehidroaskorbat. Asam dehidroaskorbat tersebut akan diubah menjadi asam askorbat dan terakumulasi pada janin.¹³

Bilirubin

Hasil studi peran antioksidan bilirubin cukup bervariasi, meskipun beberapa laporan mengungkapkan adanya peran antioksidan bilirubin pada neonatus. Pada plasma neonatus manusia, kapasitas antioksidan bilirubin lebih besar dibanding asam urat, α -tokoferol maupun askorbat. Kapasitas antioksidan bilirubin disebabkan oleh kemampuannya dalam mendetoksifikasi Senyawa Oksigen Reaktif maupun produk toksik lainnya. Bilirubin merupakan molekul yang dapat berperan sebagai fotosensitizer, yakni molekul yang dapat menginduksi pembentukan oksigen singlet (1O_2), dengan adanya cahaya. Jika terdapat dalam konsentrasi tinggi, oksigen singlet bersifat toksik pada otak bayi prematur.¹¹

Meskipun secara umum bilirubin bersifat toksik dan bertanggung jawab bagi perkembangan ikterus kern, akan tetapi pigmen empedu bilirubin bersama dengan biliverdin mampu melindungi membran sel dari kerusakan oksidatif. Bilirubin merupakan pemulung senyawa oksigen reaktif yang efisien. Bilirubin memiliki dua bentuk, yaitu bilirubin terkonjugasi dan bilirubin tak terkonjugasi. Bilirubin tak terkonjugasi berperan sebagai antioksidan dengan cara memulung oksigen singlet (1O_2), bereaksi dengan anion superoksida ($-O_2$) dan radikal peroksil (ROO \cdot). Disamping itu, bilirubin tak terkonjugasi juga berperan sebagai substrat pereduksi bagi peroksidase ketika tersedia hidrogen peroksida atau hidropersoksida organik. Bilirubin yang mengikat albumin memiliki kemampuan menghambat radikal peroksil yang menginduksi oksidasi asam lemak. Pada usus, bilirubin terkonjugasi berperan sebagai antioksidan alamiah dengan cara melindungi senyawa yang dapat teroksidasi, yang berakibat pada kerusakan saluran cerna.¹⁵ Penelitian secara *in vitro* maupun dengan hewan coba, terungkap bahwa konsentrasi bilirubin >30 mg/dl berkaitan dengan peningkatan oksidasi protein, sedangkan pemberian infus bilirubin 15 mg/kg intravena ternyata belum efektif meredakan stress oksidatif.⁶

Meskipun efek antioksidan bilirubin secara *in vitro* dapat berperan sebagai pemulung senyawa oksigen reaktif, akan tetapi secara *in vivo*, terutama pada bayi prematur masih menjadi perdebatan. Penelitian Dani,⁶ disimpulkan bahwa penurunan konsentrasi bilirubin seiring dengan peningkatan kapasitas antioksidan plasma dan penurunan stress oksidatif pada bayi prematur. Penelitian Yigit¹⁶, menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara serum malonildialdehid (MDA) dengan konsentrasi bilirubin pada bayi prematur dengan hiperbilirubinemia non hemolitik. Selain itu, Gopinathan⁷, dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi antara bilirubin serum dengan kapasitas total antioksidan plasma pada bayi prematur.

Parameter Kerusakan Oksidatif Pada Bayi Prematur

Bukti utama adanya cedera oksidatif dapat dilacak melalui pengukuran penanda biokimia akibat peroksidasi lipid dan oksidasi protein. Pengukuran produk oksidasi tersebut dapat dilakukan pada plasma, urin, aspirat paru, atau nafas bayi prematur. Pada sebagian besar kasus, konsentrasi produk oksidasi tersebut didapatkan lebih tinggi pada berat lahir yang rendah, bayi dengan resiko tinggi, serta terus meningkat setelah hipoksia atau tingginya fraksi inspirasi oksigen.¹²

Penanda biokimia tersebut merupakan penyebab utama penghancuran membran sel dan kerusakan sel. Secara normal sel akan merespon stress oksidatif melalui pertahanan antioksidan dan sistem perlindungan yang lain, akan tetapi produksi SOR yang berlebihan akan merusak protein, lipid, dan DNA sehingga mengakibatkan transformasi sel atau kematian sel melalui mekanisme apoptosis atau nekrosis.⁹

Parameter yang sering digunakan untuk akibat peroksidasi lipid pada bayi prematur adalah malondialdehid (MDA). MDA merupakan indek peroksidasi lipid dan dapat diukur melalui reaksi asam tiobarbiturat. Peningkatan MDA pada plasma bayi prematur berhubungan dengan lama terapi oksigen dan bantuan pernafasan. Adapun MDA pada urin, secara tidak langsung berhubungan dengan terapi oksigen, perdarahan intraventrikuler, penyakit paru kronik, dan duktus arteriosus paten. Korelasi MDA plasma dan MDA urin cukup beralasan, meskipun MDA urin meningkat sekitar 24 jam setelah konsentrasinya meningkat dalam plasma.¹⁷

Pada saat sel atau jaringan mengalami kerusakan, kompleks logam akan dilepaskan dari vakuola, organel, atau tapak pengasingan lain dalam sel. Sekali dilepaskan, ion logam tersebut akan berinteraksi dengan senyawa oksigen reaktif dan memperlambat proses peroksidasi lipid lebih jauh. Oleh karena itu, semakin tinggi MDA dapat diartikan sebagai peningkatan kerusakan membran sel yang disebabkan oleh peningkatan pembentukan radikal dan peroksida lipid. Akan tetapi, peningkatan MDA juga dapat menyertai beberapa proses penyakit dan pelepasan kompleks logam akibat toksin maupun penyebab lain.⁸

Ogihara dan peneliti lain telah membuktikan keterlibatan radikal bebas sebagai pemicu penyakit paru kronik. Penggunaan allantoin, yaitu produk oksidasi asam urat, dapat juga digunakan sebagai penanda pembentukan radikal bebas secara *in vivo*.¹⁸

Faktor Resiko Stress Oksidatif

Bayi prematur yang sakit akan terpapar SOR pada minggu pertama setelah kelahirannya. Hal ini disebabkan oleh proses perawatan intensif, keterlibatan suplai oksigen konsentrasi tinggi, transfusi darah, dan pemberian nutrisi parenteral. Berbagai proses tersebut akan meningkatkan dan memperpanjang stress oksidatif pada tubuh.⁹

1. Transfusi darah.

Pada bulan pertama kehidupannya, bayi prematur sering mengalami anemia akibat pertumbuhan yang cepat, kurangnya eritropoiesis, dan pengambilan contoh darah untuk tujuan tertentu. Untuk mengatasi anemia tersebut, transfusi darah dilakukan dalam rangka perbaikan status hemodinamik dan respirasi bayi prematur.³

Transfusi darah biasa dilakukan selama dalam perawatan intensif neonatus. Bayi berat lahir sangat rendah sering mendapatkan transfusi secara multipel. Jumlah darah yang ditransfusi secara tidak langsung berkaitan dengan penyakit paru kronik dan retinopati prematur. Salah satu dugaan morbiditas pada bayi prematur adalah penerimaan darah transfusi dalam jumlah besar. Ada hubungan sebab akibat melalui pelepasan radikal bebas turunan oksigen. Darah transfusi (*Packed Red Cell*) mengandung besi dalam jumlah berlebih, sehingga mampu memfasilitasi pembentukan radikal hidroksil yang sangat reaktif melalui jalur reaksi Fenton:¹¹



Radikal hidroksil ($\bullet\text{OH}$) yang reaktif tersebut mampu menyebabkan peroksidasi lipid dan selanjutnya berperan dalam jejas sel.¹¹ Apabila transfusi dilakukan secara berulang akan mengakibatkan penumpukan besi karena secara fisiologis tubuh tidak mengekskresikan besi. Oleh karena itu, kelebihan besi akan terakumulasi pada sel retikuloendotelial dan sel parenkim hati, jantung dan jaringan endokrin. Keadaan tersebut merupakan penyebab kerusakan jaringan dan merupakan sumber radikal bebas yang merusak organel intraseluler, DNA, dan membran seluler.¹⁹

Bayi prematur sangat potensial terkena dampak kelebihan besi. Hal ini disebabkan oleh rendahnya pertahanan oksidatif dan rendahnya protein pengikat besi. Transfusi darah multipel dan sistem antioksidan endogen yang kurang matang bagi perlindungan organ merupakan resiko bagi perkembangan besi berlebih dan kerusakan jaringan akibat senyawa oksigen reaktif.^{14,19}

Oleh karena itu, faktor stress oksidatif perlu mendapat perhatian pada transfusi bayi prematur. Upaya penekanannya antara lain, penceraan restriksi bagi regimen transfusi, atau penggunaan eritropoetin. Langkah alternatif berupa penggunaan antioksidan pada *whole blood* atau pemberian antioksidan saat transfusi.¹⁷

Pada penggunaan eritropoetin, satu hal penting yang perlu diperhatikan adalah adanya deplesi besi yang cepat, sehingga diperlukan masukan besi. Masukan besi harus disertai asupan a-tokoferol sebagai antioksidan untuk mencegah peroksidasi asam lemak tak jenuh membran eritrosit.²⁰

Banyak keuntungan bagi pembatasan tranfusi. Tidak hanya kemungkinan kejadian infeksi, tetapi juga kejadian komplikasi seperti penyakit paru kronik dan retinopati prematur.¹⁵

2. Nutrisi parenteral.

Nutrisi parenteral juga digunakan pada manajemen bayi prematur. Lipid yang digunakan pada infus sering mengalami oksidasi dan mengandung peroksida lipid (potensi toksik). Paparan cahaya terhadap cairan infus asam amino/vitamin/mineral dapat menghasilkan hidrogen peroksida (H_2O_2). Meskipun efek nutrisi parenteral sangat menguntungkan, upaya pencegahan oksidasi tertentu akan mengurangi jejas prooksidan.¹¹

3. Oksigen konsentrasi tinggi.

Salah satu komplikasi peningkatan O_2 pada inkubator adalah retinopati prematuritas. Meskipun kondisi ini dapat ditekan dengan restriksi konsentrasi O_2 , terdapat bukti bahwa pada bayi paling lemah (berat kurang dari 1 kg) sangat memerlukan O_2 konsentrasi tinggi untuk bertahan.¹¹

Selain itu, ditemukan peningkatan konsentrasi MDA plasma pada bayi sesuai dengan lamanya oksigenasi dan bantuan ventilasi mekanik. Kadar MDA urin secara tidak langsung juga berkaitan dengan terapi oksigen, perdarahan intraventrikuler, penyakit paru kronik, paten duktus arteriosus.¹⁷

Penutup

Stress oksidatif pada bayi prematur bergantung pada banyak faktor, antara lain kelahiran, penyakit yang menyertai kehamilan, asupan antioksidan masa prenatal dan perawatan di rumah sakit. Berbagai faktor tersebut memerlukan perhatian khusus dalam hal penanganannya. Selain itu, penanganan tersebut memerlukan pendekatan biokimia (pengukuran parameter stress oksidatif) dan klinis (perawatan di rumah sakit).

Daftar Pustaka

1. Stone WL, 1999. *Oxidative stress and antioxidants in premature infants* in Antioxidant status, diet, nutrition, and health. Papas AM editor. Florida: CRC Press.
2. Silvers KM, Gibson AT, Russel JM, Powers HJ, 1998. *Antioxidant activity, packed cell transfusions, and outcome in premature infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 78:214-9.
3. Hirano K, Morinobu T, Kim H, Hiroi M, Ban R, Ogawa S, et al, 2001. *Blood transfusions increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 84:188-93.
4. Bolisetty S, Naidoo D, Lui K, Koh THHG, Watson D, Whitehall J, 2002. *Antenatal supplementation of antioxidant vitamins to reduce the oxidative stress at delivery-a pilot study*. Early Human Dev, 67:47-53.
5. Suryohudoyo P, 2000. *Kapita selekta ilmu kedokteran molekuler*. Jakarta: Penerbit Sagung Seto.

6. Halliwell B, Whiteman M, 2004. *Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how you should do it and what do the results mean?* Br J Pharm, 142(2):231-55.
7. Dani C, Martelli E, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Rossetti M, et al, 2003. *Plasma bilirubin and oxidative stress in preterm infants.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 88:119-23.
8. Ramaekers VT, Bosman B, Jansen GA, Wanders RJA, 1997. *Increased plasma malondialdehyde associated with cerebellar structural defects.* Arch Dis Child, 77:231-4.
9. Buonocore G, Perrone S, Longini M, Vezzosi P, Marzocchi B, Paffetti P, et al, 2002. *Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life.* Pediatr Res, 52 (1):46-9.
10. Giles BL, Hagir S, Lisa BM, Claude AP, Tim DO, Eva NG, 2002. *Prenatal hypoxia decreases lung extracellular superoxide dismutase expression and activity.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 283:549-54.
11. Halliwell B, Gutteridge JMC, 1999. *Free radical in biology and medicine.* 3rd Edition. New York: Oxford University Press.
12. Winterbourn CC, Chan T, Buss IH, Inder TE, Mogridge N, Darlow BA, 2000. *Protein carbonyls and lipid peroxidation products as oxidation markers in preterm infant plasma: associations with chronic lung disease and retinopathy and effects of selenium supplementation.* Pediatr Res, 48(1):84-90.
13. Robles R, Palomino N, Robles A, 2001. *Oxidative stress in the neonate.* Early Human Dev, 65:575-81.
14. Baydas G, Karatas F, Gursu MF, Bozkurt HA, Ilhan N, Yasar A, et al, 2002. *Antioxidant vitamin levels in term and preterm infants and their relation to maternal vitamin status.* Arch Med Res, 33:276-80.
15. Wardle SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ, 2001. *Randomized controlled trial of oral vitamin A in preterm infants to prevent chronic lung disease.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 84:9-13.
16. Yigit S, Yurdakok M, Kilinc K, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, 1999. *Serum malondialdehyde concentration in babies with hyperbilirubinemia.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 80:235-7.
17. Wardle SP, Drury J, Garr R, Yoxall CW, Weindling AM, 2002. *Effect of blood transfusions on lipid peroxidation in preterm infants.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 86:46-8.
18. Ogihara T, Hirano K, Morinobu T, Kim HS, Hiroi M, Ogihara H, et al, 1999. *Raised concentration of aldehyde lipid peroxidation products in premature infants with chronic lung disease.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 80:21-5.
19. Ng PC, Lam CWK, Lee CH, To KF, 2001. *Hepatic iron storage in very low birthweight infants after multiple blood transfusions.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 84:101-5.
20. Pathak A, Roth P, Piscitelli J, Johnson L, 2003. *Effects of vitamin E supplementation during erythropoietin treatment of the anaemia of prematurity.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 88:324-8.