

Napoved razvoja hiperbilirubinemije pri donošenih novorojenčkih z neinvazivnimi metodami

Prediction of hyperbilirubinemia by noninvasive methods in full-term newborns

Danijela Furlan,¹ Lidija Žalec,² Tatjana Pavlin,² Mirjam Gradecki,³ Darinka Oštir Mevželj,⁴ Borut Bratanič⁵

¹ Splošna bolnišnica Novo mesto, Diagnostični laboratorij, Šmihelska 1, 8000 Novo mesto

² Splošna bolnišnica Novo mesto, Pediatrični oddelek, Šmihelska 1, 8000 Novo mesto

³ Splošna bolnišnica Novo mesto, Ginekološko-porodniški oddelek, Šmihelska 1, 8000 Novo mesto

⁴ Zdravstveni dom Trebnje, Diagnostični laboratorij, Goliev trg 3, 8210 Trebnje

⁵ Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

asist. dr. Danijela Furlan, Splošna bolnišnica Novo mesto, Diagnostični laboratorij, Šmihelska 1, 8000 Novo mesto; tel: +386 7 3916630; faks: +38673321091; e-mail: danijela.furlan@sb-nm.si

Ključne besede:

bilirubin v popkovnični krvi, neinvazivne presejalne metode, transkutani bilirubin

Izvleček

Izhodišča: Izhodišče raziskave je napovedati razvoj patološke hiperbilirubinemije z neinvazivnim pristopom. Zato smo v skupini zdravih donošenih novorojenčkov preverili uporabnost presejalnih metod za določanje koncentracije bilirubina. Primerljivost rezultatov med presejalno (transkutani bilirubinmeter) in potrditveno (Jendrassik-Grof (JG)) metodo bi potrdila uporabo transkutanega določanja bilirubina (TcBIL) v kombinaciji z določitvijo bilirubina v popkovnični krvi (CbBIL) in s tem koristnost uvedbe takega presejalnega postopka v klinično obravnavo neonatalne hiperbilirubinemije.

Metode: V raziskavo je bilo vključenih 284 zdravih donošenih novorojenčkov, zaporedno rojenih od marca do junija 2011. Celotna skupina je bila glede na koncentracijo celokupnega bilirubina ($220 \mu\text{mol/L}$), razdeljena na 2 podskupini: s fiziološko ($n=199$) in patološko ($n=85$) hiperbilirubinemijo. Koncentracija CbBIL in v kapilarni krvi 3. dan starosti je bila določena z metodo JG, TcBIL pa z merilnikom Bilichcek. Za statistične analize smo uporabili Kolmogorov-Smirnov test in Mann-Whitney test.

Rezultati: Med skupinama novorojenčkov s fiziološko ($n=199$) in patološko ($n=85$) hiperbilirubinemijo so bile vse koncentracije bilirubina statistično značilno različne (CbBIL ($p < 0,001$), kontrolni vzorec 3. dan ($p < 0,001$), TcBIL ($p < 0,001$)). Pri mejni vrednosti CbBIL $28 \mu\text{mol/L}$ lahko s 98,8-odstotno diagnostično občutljivostjo napovemo razvoj patološke hiperbilirubinemije, hkrati pa lahko s 100-odstotno občutljivostjo napovemo, da novorojenčki ne bodo potrebovali fototerapije (zajeti vsi obsevani novorojenčki). Potrdili smo primerljivost med koncentracijami bilirubina določenimi s presejalno in potrditveno metodo za obe primerjani skupini novorojenčkov.

Zaključki: Na osnovi rezultatov raziskave lahko predlagamo uvedbo določanja CbBIL v kombinaciji z merjenjem TcBIL za zgodnjo napoved patološke hiperbilirubinemije pri donošenih novorojenčkih. Prednosti obeh presejalnih metod v rutinski klinični obravnavi hiperbilirubinemije sta neinvaziven način izvedbe in nižji stroški obravnave zaradi nepotrebnega podaljševanja hospitalizacije ali ponovnih sprejemov.

Abstract

Introduction: The noninvasive screening methods for bilirubin determination were studied prospectively in a group of full-term healthy newborns with the aim of early prediction of pathological neonatal hyperbilirubinemia. Laboratory determination of bilirubin (Jendrassik-Grof (JG)) was compared to the noninvasive transcutaneous bilirubin (TcBIL) together with the determination of bilirubin in cord blood.

Methods: The study group consisted of 284 full-term healthy consecutively born infants in the period from March to June 2011. The whole group was divided into a group of physiological ($n=199$), and a group of pathological hyperbilirubinemia ($n=85$) according to the level of total bilirubin ($220 \mu\text{mol/L}$). Bilirubin in cord blood (CbBIL) and from capillary blood at the age of three days was determined according to the JG, on the 3rd day TcBIL was also detected by Bilichcek bilirubinometer. The Kolmogorov-Smirnov and Mann-Whitney tests were used for the statistical analysis.

Results: Bilirubin concentrations were statistically significantly different (CbBIL ($p < 0,001$) on the 3rd day control sample ($p < 0,001$), TcBil ($p < 0,001$)) between the groups of newborns with physiological ($n=199$) and pathological ($n=85$) hyperbilirubinemia. Using the cut-off value of cord blood bilirubin $28 \mu\text{mol/L}$, we could predict the development of pathological hyperbiliru-

Key words:

cord blood bilirubin, noninvasive screening methods, transcutaneous bilirubin

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2013; 82: 158–63

Prispelo: 30. jul. 2012,
Sprejeto: 4. feb. 2013

binemia with 98.8 % prognostic specificity, and with 100 % sensitivity that newborns will not require a phototherapy (all irradiated newborns were taken into account). We confirmed an excellent agreement between bilirubin concentrations determined by the TcBIL and JG methods for both groups of healthy full-term newborns.

Conclusion: Based on our results, we could recommend that determination of the cord blood

bilirubin in combination with the measurement of TcBIL should be implemented into practice for early prediction of pathological hyperbilirubinemia in full-term healthy newborns. The advantages of both methods in the routine clinical treatment of hyperbilirubinemia are in noninvasive approach with reduced costs and number of unnecessary treatments.

Uvod

Bilirubin (BIL) je endogeni antioksidant, ki zaradi pomanjkanja nekaterih gradnikov obrambnega sistema¹⁻⁶ v prvih dneh življenja otroka ščiti pred kisikovimi radikali. Fiziološka hiperbilirubinemija (BIL pod 220 $\mu\text{mol/L}$)⁷ je pri novorojenčkih zelo pogost pojav (v 60–70 %). Pojavi se v prvih dneh življenja. Ko pa koncentracije BIL presežejo 220 $\mu\text{mol/L}$, govorimo o patološki hiperbilirubinemiji.^{1,8-12} Vzroki za patološko hiperbilirubinemijo so številni in kompleksni; med drugimi tudi neskladje krvnih skupin matere in novorojenčka, okužbe, podplutbe, genetski vzroki kot posledica številnih mutacij.^{13,14} Visoka koncentracija nekonjugiranega BIL v krvi je eden od pomembnih dejavnikov tveganja za bilirubinsko encefalopatijo, ki je posledica njegove nevrotoksičnosti. Mnogi viri navajajo različne koncentracije BIL, ki so povezane s toksičnim vplivom¹⁵⁻¹⁹ na možgane novorojenčka. Možganske poškodbe je mogoče preprečiti, če se hiperbilirubinemija pravočasno odkrije in opredeli ter primerno zdravi. Odločanje za zdravljenje hiperbilirubinemije največkrat temelji na določanju koncentracije celokupnega BIL v serumu, za kar je potreben odvzem krvi, ki je pri novorojenčku volumsko omejen in težavnejši kot pri odraslih. V skladu z dobro neonatalno prakso za odkrivanje patološke hiperbilirubinemije so zaželeni sodobni neinvazivni pristopi s poudarkom na presejalnih testih, s katerimi bi dovolj zgodaj prepoznali patološko dogajanje.

Transkutano merjenje BIL z bilirubinmetrom (TcBIL) je eno od meril pri diagnostiki hiperbilirubinemij, ki je v pomoč pediatrom pri uvedbi fototerapije.^{16,17,19-22} Neinvazivna

metoda za odkrivanje patološke hiperbilirubinemije je tudi določanje bilirubina v popkovnični krvi (CbBIL),^{6,8,18} ki po trenutno dosegljivih podatkih še ni vpeljana v dnevno klinično prakso.

Z raziskavo smo želeli potrditi koristnost uvedbe kombinacije obeh presejalnih metod za zgodnjo napoved razvoja patološke hiperbilirubinemije pri klinični obravnavi donošenih novorojenčkov takoj po rojstvu do njihovega odpusta iz porodnišnice. Zato smo ugotavljali primerljivost med dvema metodama za določanje koncentracije BIL; presejalno (transkutani bilirubinometer) in potrditveno (Jendrassik-Grof) in določili mejno vrednost CbBIL z visoko diagnostično občutljivostjo.²³

Metode

V raziskavo je bilo vključenih 284 zdravih donošenih novorojenčkov (M 150, Ž 134) zaporedno rojenih od marca do junija 2011 v novomeški porodnišnici. Iz raziskave smo izključili vse nedonošene novorojenčke in tiste, ki jim je bil ob kliničnem pregledu postavljen sum na okužbo. Vsem novorojenčkom je bil takoj po rojstvu odvzet vzorec popkovnične krvi (2 mL). Kontrolni vzorec kapilarne krvi 3. dan (2 krat 0,5 mL) je bil odvzet hkrati z drugimi rutinskimi preiskavami (presejalni testi na fenilketonurijo in hipotirozo). Vzorci krvi so bili odvzeti v vakutejnerske in mikrotejnerske epruvete z dodatkom antikoagulantu K₂EDTA in ustrezno zaščiteni pred svetlobo. Do analize BIL so bili hranjeni v hladilniku na 4 °C. Koncentracija CbBIL in v kapilarni krvi (3. dan starosti) je bila določena z Jendrassik-Grofovno metodo na analizatorju Vitros po specifičnem postopku za določanje neona-

talnega bilirubina (reflektometrična določitev obarvanega produkta).^{6,24} Ob odpustu iz bolnišnice (3. dan po rojstvu) smo vsem v raziskavi sodelujočim novorojenčkom poleg določitve celokupne koncentracije BIL izmerili tudi BIL transkutano na čelu in na prsnici z uporabo merilnika Bilicheck, ki oddaja svetlobo v kožo in meri njen odboj od kožnih kromoforov. Novorojenčke smo ločili s pomočjo biokemičnega (celokupni BIL 220 $\mu\text{mol/L}$) in kliničnega parametra (zgodnja zlatenica – potrebna fototerapija) in jih razdelili v skupini s fiziološko ($n = 199$) in patološko ($n = 85$) hiperbilirubinemijo. Vse novorojenčke smo prospektivno spremljali do odpusta iz porodnišnice.

S Kolmogorov-Smirnovim testom smo ugotovili nenormalnost porazdelitve statističnih spremenljivk, zato smo za izračune uporabili neparametrične statistične metode statističnega programa SPSS 20.0. Za ugotavljanje statističnih značilnosti smo uporabili Mann-Whitney test in vrednosti $p < 0,05$ upoštevali kot statistično značilno različne.

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije, številka dopisa 31/02/11, z dne 11. 03. 2011. Starši novorojenčkov so bili z raziskavo seznanjeni in so dali obveščen prostovoljni pristanek za sodelovanje svojih novorojenčkov v raziskavi.

Rezultati

V času trajanja raziskave se je rodilo 293 otrok, od tega je bilo donošenih (dopolnjen 37. teden) 284 (96,9 %) novorojenčkov, nedonošenih (33–36 tednov gestacije) pa 9 (3,1 %). Zaradi objektivnejše primerjave naših rezultatov z rezultati drugih študij smo

iz nadaljnje statistične obravnave izključili nedonošene novorojenčke. Potrdili smo pričakovano razliko v porodni teži med spoloma, ki je bila mejno statistično značilna ($p = 0,054$), in sicer so bili dečki težji (3557 ± 449 g) od deklic (3465 ± 399 g). Teža 3. dan starosti ($M 3368 \pm 423$ g, $\bar{Z} 3281 \pm 375$ g ($p = 0,064$)) kot tudi koncentracija CbBIL ($M 35 \pm 8 \mu\text{mol/L}$, $\bar{Z} 34 \pm 7 \mu\text{mol/L}$ ($p = 0,447$)) se med spoloma nista statistično značilno razlikovali. Ugotovili pa smo statistično značilno razliko med spoloma v koncentraciji BIL 3. dan in TcBIL, ki je bila v obeh primerih višja pri dečkih kot pri deklicah (BIL 3. dan: $M 181 \pm 56 \mu\text{mol/L}$, $\bar{Z} 152 \pm 60 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$)); TcBIL: $M 184 \pm 54 \mu\text{mol/L}$, $\bar{Z} 165 \pm 91 \mu\text{mol/L}$ ($p = 0,002$)) (Tabela 1), za kar bi bil lahko odgovoren polimorfizem v genu za UDP-glukuroniltransferazo 1A1.^{8,14,25}

Ob prospektivnem spremljanju novorojenčkov smo glede na klinične značilnosti hiperbilirubinemije zdrave donošene novorojenčke razdelili v skupini s fiziološko ($n = 199$) in patološko ($n = 85$) hiperbilirubinemijo. Skupina s fiziološko hiperbilirubinemijo je imela povprečno koncentracijo CbBIL $32 \pm 7 \mu\text{mol/L}$, skupina s patološko hiperbilirubinemijo pa CbBIL $39 \pm 8 \mu\text{mol/L}$. Razlika v koncentraciji CbBIL med skupinama je bila statistično značilno različna ($p < 0,001$), enako sta bili tudi razliki v koncentraciji BIL 3. dan ($p < 0,001$) in TcBIL ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Izbrana mejna vrednost CbBIL 32 $\mu\text{mol/L}$, kolikor je znašala povprečna koncentracija CbBIL v skupini novorojenčkov s fiziološko hiperbilirubinemijo, nam je dala prenizko diagnostično občutljivost za napoved razvoja patološke hiperbilirubinemije (78,8 %) in za napoved potrebe po

Tabela 1: Klinične ugotovitve skupine 284 zdravih donošenih novorojenčkov glede na spol.

Klinične ugotovitve (n = 284)	Dečki (n = 150)	Deklice (n = 134)	p
Teža ob porodu \pm SD (g)	3557 \pm 449	3465 \pm 399	0,054
Teža 3. dan \pm SD (g)	3368 \pm 423	3281 \pm 375	0,064
CbBIL \pm SD ($\mu\text{mol/L}$)	35 \pm 7,9	34 \pm 7,4	0,447
BIL 3.dan \pm SD ($\mu\text{mol/L}$)	181 \pm 56,4	152 \pm 60,1	< 0,001
TcBIL \pm SD ($\mu\text{mol/L}$)	184 \pm 54,4	165 \pm 90,8	0,002

zdravljenju novorojenčkov s fototerapijo (83 %). Zato smo izračun diagnostične občutljivosti²³ ponovili z mejno vrednostjo CbBIL 28 $\mu\text{mol/L}$, ki jo omenjajo že dosedanje študije.^{6,8} Dobili smo primerljive rezultate: 98,8-odstotno diagnostično občutljivost za napoved razvoja patološke hiperbilirubinemije in 100-odstotno občutljivost za napoved zdravljenja s fototerapijo.

V raziskavi je bil vsem novorojenčkom 3. dan starosti pred odpustom iz porodnišnice poleg celokupnega BIL v krvi izmerjen tudi TcBIL. Potrdili smo dobro korelacijo med koncentracijami BIL v kontrolnem vzorcu in TcBIL, saj se vrednosti med skupinama niso statistično značilno razlikovale (BIL 3. dan: fiziološka / patološka $p = 0,154$; TcBIL: fiziološka / patološka $p = 0,701$).

Razpravljanje

Patološka hiperbilirubinemija je lahko vzrok za podaljšanje bivanja novorojenčkov in mater v bolnišnici,²⁶ kar zaradi zdravstvenih, socialnih in ekonomskih omejitev ni ugodna rešitev. Še vedno je koncentracija celokupnega BIL glavno merilo za odločitev o zdravljenju s fototerapijo, vendar smernice že predlagajo neinvazivno merjenje TcBIL.^{16,17,19-22} Zato so toliko bolj zaželeni presejalni testi za zgodnjo napoved razvoja patološke hiperbilirubinemije. Mnenja o uporabnosti kožnega merjenja BIL so deljena. Študije iz ZDA^{27,28} so objavile rezultate o koristnosti rutinskega merjenja BIL, saj se je zmanjšalo število ponovnih sprejemov

otrok s hiperbilirubinemijo v bolnišnico, s tem pa so se znižali tudi stroški. Nedavno je Stanley²⁹ objavil članek, v katerem svetuje upoštevanje določenih omejitev pri uporabi merjenja TcBIL. Rezultati njegove študije namreč kažejo dobro ujemanje s celokupnim BIL le do koncentracij 255 $\mu\text{mol/L}$, pri višjih koncentracijah pa avtor priporoča upoštevanje koncentracij celokupnega BIL, določenega z laboratorijskimi metodami.

Odlično primerljivost rezultatov med laboratorijsko določenim celokupnim BIL in transkutano izmerjenim, kot omenjajo že avtorji v drugih raziskavah,³⁰⁻³³ smo potrdili tudi na naši populaciji zdravih dojenčkov, ki smo jih prospektivno spremljali do odpusta iz bolnišnice. Statistično značilnih razlik med obema načinoma določanja BIL ni bilo, kar potrjuje ustreznost merjenja TcBIL namesto laboratorijskega določanja celokupnega BIL v serumu.

Druga presejalna metoda za zgodnjo napoved patološke hiperbilirubinemije je določanje BIL v neinvazivno odvzeti popkovnični krvi, kot jo predlagajo avtorji slovenske študije.^{6,8} Z raziskavo smo potrdili njihovo izbrano mejno vrednost CbBIL 28 $\mu\text{mol/L}$, saj lahko z 98,8-odstotno diagnostično občutljivostjo napovemo ogroženost novorojenčka za razvoj patološke hiperbilirubinemije in s 100-odstotno diagnostično občutljivostjo trdimo, da novorojenčki z CbBIL < 28 $\mu\text{mol/L}$ ne bodo potrebovali fototerapije. Vsi novorojenčki, zajeti v študiji, ki

Tabela 2: Statistične značilnosti spremenljivk v primerjanih skupinah (patološka in fiziološka hiperbilirubinemija).

Skupine Klinične značilnost	Fiziološka (n = 199)	Patološka (n = 85)	p
Spol (M/Ž)	94 / 105	56 / 29	0,004
Gestacijska starost (tedni)	40 ± 1	39 ± 1	0,024
Teža ob porodu ± SD (g)	3492 ± 410	3566 ± 467	0,189
Teža 3. dan ± SD (g)	33014 ± 396	3359 ± 424	0,787
CbBIL ± SD ($\mu\text{mol/L}$)	32 ± 7	39 ± 8	< 0,001
BIL 3. dan ± SD ($\mu\text{mol/L}$)	145 ± 54	218 ± 35	< 0,001
TcBIL ± SD ($\mu\text{mol/L}$)	157 ± 75	217 ± 41	< 0,001

so prejeli fototerapijo, so imeli koncentracijo CbBIL, ki je bila višja od mejne vrednosti.

Zaključki

Na osnovi rezultatov raziskave lahko zaključimo, da bi bilo smiselno posodobiti priporočila za ravnanje z donošenimi novorojenčki z zlatenco in v rutinsko klinično obravnavo uvesti določanje koncentracije bilirubina v neinvazivno odvzeti popkovnični krvi v kombinaciji z merjenjem bilirubina transkutano za zgodnjo napoved patološke hiperbilirubinemije pri zdravih donošenih novorojenčkih. Za čim boljše primerljivost rezultatov bi bilo smiselno tudi standardizirati mesto kožnega merjenja bilirubina (čelo, prsnica). Prednosti obeh presejalnih metod pri obravnavi novorojenčkov s hiperbilirubinemijo so neinvaziven način izvedbe in nižji stroški bivanja v bolnišnici zaradi nepotrebne podaljševanja hospitalizacije ali ponovnih sprejemov,^{34,35} kar ugodno vpliva na novorojenčke in njihove družine.

Literatura

1. Sampietro M, Lolascon A. Molecular pathology of Crigler–Najjar Type I and II and Gilbert's syndromes. *Haematologica* 1999; 84: 150–7.
2. Nuttall KL, Klee GG. Analytes of hemoglobin metabolism – porphyrins, iron and bilirubin. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz fundamentals of Clinical Chemistry*. 5th ed. Philadelphia; 2001. p. 601–5.
3. Laforgia N, Faienza MF, Rinaldi A, D'Amato G, Rinaldi G, Lolascon A. Neonatal hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *J Perinat Med* 2002; 30: 166–9.
4. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Doido Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-Glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics* 1999; 103: 1224–7.
5. McDonagh AF. The biliverdin-bilirubin antioxidant cycle of cellular protection: Missing a wheel? *Free Radic Biol Med* 2010; 49(5): 814–20.
6. Furlan D, Ilijaš-Trofenik A, Weber V, Felc Z, Bratanič B, Lukač Bajalo J. Cord blood bilirubin as a predictor of neonatal hyperbilirubinemia. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 482–7.
7. Thomas L. Bilirubin. In: Thomas L, eds. *Clinical Laboratory Diagnostics: use and assessment of Clinical Laboratory Results*: 2nd ed. Frankfurt/Main: TH-Books-Ver. Ges; 1998. p. 192–201.
8. Furlan D. Nekonjugirana bilirubinemija novorojenčkov in spremembe v genu za UDP-glukuronil transferazo 1A1 [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2011.
9. Meisenberg G, Simmons WH. *Principles of Medical Biochemistry*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 503–10.
10. Furlan D. Proučevanje izomerizacije bilirubina med fototerapijo otrok z neonatalno nekonjugirano hiperbilirubinemijo [Magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2003.
11. Markovič M. Hiperbilirubinemije. In: Kocjančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*, 3. izdaja. Ljubljana: Littera Picta d.o.o. 2005. p. 418–20.
12. Lukač Bajalo J. Molekularne oblike bilirubina v serumu. In: Kržišnik C, ed. *Urgentna pediatrija in intenzivno zdravljenje*. Izbrana poglavja iz pediatrije 4. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 1993. p. 166–75.
13. Ostanek B, Furlan D, Mavec T, Lukac-Bajalo J. UGT1A1(TA)n promoter polymorphism—a new case of a (TA)8 allele in Caucasians. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 38(2): 78–82.
14. Furlan D, Ilijaš-Trofenik A, Ostanek B, Felc Z, Bratanič B, Lukač Bajalo J. Patološka zlatenica donošenih novorojenčkov in Gilbertov sindrom. *Zdrav Vest* 2011; 80: 188–93.
15. Bratanič B. Neonatalna hiperbilirubinemija danes. In: Bratanič B, Felc Z, Ilijaš Trofenik A, eds. *Na stičiščih neonatologije, Zlatenica v neonatalnem in otroškem obdobju*. Celje: SB Celje; 2002. p. 7–18.
16. Bratanič B. Novosti in klinična obravnava neonatalne nekonjugirane hiperbilirubinemije. *Med Razgl* 2004; 43: 373–84.
17. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants with bilirubin levels of 30 mg/dL or more in large managed care organisation. *Pediatrics* 2003; 111(6): 1303–11.

18. Bernaldo AJ, Serge CA. Bilirubin dosage in cord blood: could it predict neonatal hyperbilirubinemia? *Sao Paolo Med J* 2004; 122(3): 99–103.
19. Rodriguez-Capote K, Kim K, Paes B, Turner D, Grey V. Clinical implication of the difference between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin for the classification of newborns at risk of hyperbilirubinemia. *Clin Biochem* 2009; 42(3): 176–9.
20. Fouzas S, Mantagou L, Skylogianni E, Mantagos S, Varvarigou A. Transcutaneous bilirubin levels for the first 120 postnatal hours in healthy neonates. *Pediatrics* 2010; 125: e52–7.
21. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of ≥ 35 weeks' gestation. *Pediatrics* 2006; 117: 1169–73.
22. Felc Z. Koristnost transkutanog mjerenja bilirubina u novorođećadi s ikterusom za vrijeme bilitoterapije i bez nje. [Doktorski rad]. Medicinski fakultet. Zagreb 1998.
23. Thomas L. Clinical Laboratory Results: In: Thomas L, ed. *Clinical Laboratory Diagnostics: use and assessment of Clinical Laboratory Results: First Edition*. Frankfurt / Main: TH – Books Verlagsgesellschaft; 1998. p. 1453–63.
24. *Vitros Test Methodology Manual 2003*. Instructions for use BuBc, version 2.0, Johnson&Johnson Company. Rochester Ny: Orto – Clinical Diagnostics; 2003.
25. Bosma J, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 1171–5.
26. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Hospital stay for healthy term newborns. *Pediatrics* 2010; 405–9.
27. Stevenson KD, Ronald J, Vreman HJ, Vremen W. Reduction in hospital readmission rates for hyperbilirubinemia is associated with use of transcutaneous bilirubin measurements. Department of Pediatrics, Stanford University School of medicine 2005; 51(3): 481–2. Dosegljivo na: <http://www.clinichem.org>
28. Petersen RJ, Okorodudu AO, Mohammad AA, Amarasiri F, Shattuck KE. Association of transcutaneous bilirubin testing in hospital with decreased readmission rate for hyperbilirubinemia. Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston 2005; 51(3): 540–4. Dosegljivo na: <http://www.clinichem.org>
29. Stanley F. Bilirubin. *Clinical chemistry, Clinical Laboratory News* 2010. Dosegljivo na: <http://www.aacc.org>
30. Felc Z. Improvement of conventional transcutaneous bilirubinometry results in term newborn infants. *Am J Perinatol* 2005; 22(4): 173–9.
31. De Luca D, Romagnoli C, Tiberi E, Zuppa AA, Zecca E. Skin bilirubin nomogram for the first 96 of life in a European normal healthy newborn population, obtained with multiwavelength transcutaneous bilirubinometry. *Acta Paediatr* 2008; 97(2): 146–50.
32. Sanpavat S, Nuchprayoon I. Comparison of two transcutaneous bilirubinometers – Minolta Air Shields Jaundice meter JM103 and Spectrx Bili-check – in Thai neonates. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36(3): 1533–7.
33. Maisels M, Engele WD, Wainer S, Jackson GL, McManus S, Artinian F. Transcutaneous bilirubin levels in an outpatient and office population. *Perinatol* 2011; 31: 621–4.
34. Mishra S, Chawla D, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Transcutaneous bilirubin levels in healthy term and late preterm Indian neonates. *Indian J Pediatr* 2010; 77(1): 45–50.
35. Knüpfer M, Pulzer F, Gebauer C, Robel-Tillig E, Vogtmann C. Predictive value of umbilical cord blood bilirubin for postnatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr* 2005; 94(5): 581–7.