

Bilirubin v popkovnični krvi kot napovednik neonatalne hiperbilirubinemije

Cord blood Bilirubin as a predictor of Neonatal Hyperbilirubinemia

Danijela Furlan,¹ Ana Ilijaš-Trofenik,² Vladimir Weber,² Zlata Felc,³ Borut Bratanič,⁴ Jana Lukač-Bajalo⁵

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

² Splošna bolnišnica Celje, Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Oblakova 5, 3000 Celje

³ Visoka zdravstvena šola v Celju, Mariborska cesta 7, 3000 Celje

⁴ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Pediatrična klinika, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

⁵ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za klinično biokemijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Asist. mag. Danijela Furlan, Splošna bolnišnica Novo mesto, Diagnostični laboratorij, Šmihelska 1, 8000 Novo mesto; tel: +386 73 916630; faks: +386 73 321091; e-naslov: danijela.furlan@sb-nm.si

Ključne besede:

fiziološka zlatenica, patološka zlatenica, popkovnična kri, presejalni test

Key words:

cord blood; pathological jaundice; physiological jaundice; screening test

Izvleček

Izhodišča: Bilirubin je endogeni antioksidant, ki novorojenčka v prvih dneh življenja ščiti pred prostimi radikali, vendar je v visokih koncentracijah nevrotoksičen in povzroča možganske poškodbe. Ker je patološka hiperbilirubinemija tudi pri zdravih donošenih novorojenčkih pogost pojav, smo s študijo želeli ugotoviti, ali bi bilo lahko merjenje koncentracije bilirubina v neinvazivno odvzeti popkovnični krvi presejalni test za napoved razvoja bolezenske zlatenice in napovednik potrebnega zdravljenja.

Metode: V študiji je sodelovalo 185 zdravih donošenih novorojenčkov obeh spolov, rojenih v maju 2009. Vsem sta bila odvzeta popkovnična kri in kontrolni vzorec 3. dan po rojstvu za določitev koncentracije bilirubina po avtomatizirani metodi Jendrassik-Grof. Za izračun statističnih značilnosti smo uporabili statistične programe Anova in t-test.

Rezultati: Od 185 novorojenčkov jih je 117 (63,2 %) imelo fiziološko zlatenico (bilirubin 3. dan $\leq 220 \mu\text{mol/L}$) s povprečno koncentracijo bilirubina v popkovnični krvi $28 \pm 7,8 \mu\text{mol/L}$, 68 (36,8 %) jih je razvilo bolezensko zlatenico s koncentracijo popkovničnega bilirubina $35 \pm 7,8 \mu\text{mol/L}$, 20 od teh (10,8 %) je prejelo fototerapijo, pri njih je bila koncentracija popkovničnega bilirubina $40 \pm 8,5 \mu\text{mol/L}$. Med temi skupinami je bila koncentracija bilirubina v popkovnični krvi statistično značilno različna ($p < 0,001$). Na podlagi mejne vrednost bilirubina $28 \mu\text{mol/L}$ v popkovnični krvi lahko s 85,3-odstotno diagnostično občutljivostjo napovemo bolezensko zlatenico in s 100-odstotno občutljivostjo, da novorojenček ne bo potreboval fototerapije.

Zaključki: Z rezultati naše raziskave smo potrdili, da merjenje koncentracije bilirubina v neinvazivno odvzeti popkovnični krvi lahko uporabimo kot presejalni test za napoved razvoja

bolezenske zlatenice in napovednik potrebnega zdravljenja.

Abstract

Background: Bilirubin is an antioxidant that protects newborns against free radicals during the first days of their lives, but at high levels is neurotoxic and causes brain damage. In this study we aimed to determine whether the measurement of bilirubin level in noninvasively taken cord blood could be a predictor of a pathological jaundice requiring medical treatment.

Methods: Cord blood and a control sample taken on the third day of life were taken from 185 healthy full-term newborns of both genders. Bilirubin levels were determined according to the Jendrassik-Grof method. Statistical characteristics were calculated using statistic programs ANOVA and t-test.

Results: 117 (63,2 %) of the newborns had physiological jaundice with $28 \pm 7,8 \mu\text{mol/L}$ bilirubin in cord blood, and 68 (36,8 %) had pathological jaundice with $35 \pm 7,8 \mu\text{mol/L}$ bilirubin. 20 (10,8 %) newborns had been treated by phototherapy, and had levels of $40 \pm 8,5 \mu\text{mol/L}$ bilirubin. Differences in cord blood bilirubin levels between groups were statistically significant ($p < 0,001$). Taking a cut-off value of $28 \mu\text{mol/L}$ cord blood bilirubin level, pathological jaundice can be predicted by 85,3 % and whether newborns require treatment or not by 100 % clinical sensitivity.

Conclusions: The results of our study confirm that measurement of cord blood bilirubin level can be used as a screening test for predicting the development of pathological jaundice that requires medical treatment.

Citirajte kot/Cite as:
Zdrav Vestn 2010;
79: 482–7

Prispelo: 2. mar. 2010,
Sprejeto: 20. maj 2010

Uvod

Bilirubin (BIL), končni produkt razgradnje hema, je rumenooranžni pigment in je najbolj obilen endogeni antioksidant v telesu sesalcev. Kljub temu pa so visoke koncentracije bilirubina potencialno nevrotoksične, zato so postavljene smernice za spremljanje in preprečevanje razvoja hiperbilirubinemi- je pri novorojenčkih.^{1,2}

Bilirubin se iz krvnega obtoka odstranjuje v jetrih, kjer poteka konjugacija ene ali obeh karboksilnih skupin propionskih kislin z glukuronsko kislino do polarnih konjugatov bilirubin-monoglukuronida (BMG) in bilirubin-diglukuronida (BDG), ki se nato izločita v žolč in naprej v tanko črevo. Reakcijo esterifikacije katalizira specifični mikrosomalni izoenzim uridindifosfat-glukuroniltransferaza 1A1 (UGT1A1). Konjugati bilirubina se v črevesju hidrolizirajo do nekonjugiranega bilirubina, ki se delno vrača z enterohepatičnim obtokom v jetra, večina pa se iz organizma izloči z blatom in urinom.^{1,3,4} Pri novorojenčkih je presnova bilirubina še vedno v prehodnem obdobju od fetalnega do odraslega stanja, zato so v prvih dneh po rojstvu pogosto močno zvišane vrednosti bilirubina v krvi.^{5,6}

Določanje bilirubina je problematično že zaradi same narave bilirubina. Obstaja namreč v različnih molekulskih oblikah, je netopen v vodi in občutljiv na svetlobo. V organizmu so pri fizioloških pogojih v dinamičnem ravnotežju vse oblike bilirubina (bilirubin α , konjugirani obliki bilirubina, bilirubin δ , prosti bilirubin in fotoizomeri).^{7,8}

Pri zelo visokih koncentracijah bilirubina v plazmi je lahko vezavna zmogljivost albumina presežena, zato se pojavi tudi v prosti obliki, ki lahko preide krvno-možgansko pregrado in povzroča selektivne poškodbe centralnega živčnega sistema.^{9,10,11} Huda hiperbilirubinemija je zato resen medicinski problem pri novorojenčkih. Nezdravljena hiperbilirubinemija lahko vodi do bilirubinske encefalopatije in do kernikterusa, ki je vzrok 10-odstotne smrtnosti in vsaj 70-odstotne obolevnosti med novorojenčki.^{9,12,13,14} Pojem akutna bilirubinska encefalopatija opisuje toksično delovanje biliru-

bina v prvih tednih življenja, medtem ko je za kernikterus značilna kronična in trajna možganska poškodba zaradi toksičnega delovanja prostega bilirubina.²

Koncentracija bilirubina v serumu novorojenčkov je odvisna od številnih dejavnikov, ki lahko spreminjajo njegovo nastajanje in izločanje.^{15,16}

Fiziološka hiperbilirubinemija novorojenčkov ni prisotna takoj ob rojstvu, temveč se razvije v prvih dneh življenja in v večini primerov ne traja več kot dva tedna. Zelo pogosto se pojavi pri donošenih novorojenčkih, še pogosteje pa pri nedonošenčkih in je običajno posledica pomanjkljive aktivnosti izoenzima UGT1A1 ter čezmerne nastajanja BIL zaradi razgradnje fetalnega hemoglobina.⁵ Vrednosti bilirubina v krvi pri fiziološki zlatenici ne presežejo 220 $\mu\text{mol/L}$, 90 % bilirubina pa je nekonjugiranega. Ker zanjo ni očitnega bolezenskega vzroka, je zvišana koncentracija bilirubina morda posledica potrebe novorojenčka po večji zaščiti pred prostimi radikali, saj je v prvih dneh življenja delovanje antioksidantnega sistema nepopolno in vlogo zaščite prevzame bilirubin s svojim antioksidantnimi lastnostmi.^{1,4,5,17,18,19}

Če je vrednost bilirubina višja od 220 $\mu\text{mol/L}$ in so izključeni drugi vzroki za dvig koncentracije (prirojena hemolitična anemija, neskladnost krvnih skupin matere in otroka, okužbe), govorimo o bolezenski zlatenici.⁴ Neonatalna konjugirana hiperbilirubinemija je vedno bolezenska, o njej pa govorimo, ko vrednosti konjugiranega bilirubina presežejo 20 % celokupne vrednosti bilirubina.²⁰ Ker jasni vzroki za razvoj nekonjugirane hiperbilirubinemije pri novorojenčkih najpogosteje niso znani, so v zadnjem času naredili mnogo raziskav, da bi ugotovili dejavnike tveganja.^{3,18,21} Mnogi raziskovalci poročajo, da k razvoju neonatalne hiperbilirubinemije prispevajo številne mutacije v mnogih različnih genih, ki se razlikujejo od populacije do populacije.¹¹ Vendar pa so genetske preiskave drage in zamudne, zato za rutinsko laboratorijsko diagnostiko niso primerne.

V pediatrični praksi bi bila za zgodnjo napoved razvoja bolezenske neonatalne hiperbilirubinemije zanesljivo dobrodošla

neinvazivna presejalna metoda, ki bi imela visoko napovedno vrednost in diagnostično občutljivost.²²

S to raziskavo smo želeli ugotoviti, ali bi lahko koncentracija bilirubina v popkovnični krvi zadovoljivo napovedala resnost ogroženosti donošenega, zdravega novorojenčka, da razvije bolezensko zlatenico.

Metode

V raziskavo je bilo vključenih 185 zdravih donošenih novorojenčkov, rojenih zaporedno v maju 2009 (102 M, 83 Ž), in sicer ne glede na način poroda. Vsi novorojenčki so imeli gestacijsko starost nad 37 tednov, bili težji od 2400 g in brez znanih zdravstvenih zapletov, ki bi lahko povzročili hiperbilirubinemijo (neskladnost krvnih skupin med materjo in otrokom, prirojena hemolitična anemija, okužbe).

Vsem je bil odvzet vzorec popkovnične krvi (2 ml) takoj po porodu in kontrolni vzorec 3. dan (2-krat 0,5ml) hkrati z odvzemom za druge rutinske presejalne teste (fenilketonurija, hipotireoza). Vzorci krvi so bili odvzeti v vakutejnerske in mikrotejnerske epruvete z antikoagulantom K₂EDTA. Vsi vzorci krvi so bili zaščiteni pred svetlobo in hranjeni na 4^o C do določitve koncentracije bilirubina. Študijo je odobrila Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije (številka dopisa 33/05/04), starši novorojenčkov so bili z raziskavo seznanjeni in so zavestno

in obveščeno pristali na sodelovanje njihovih novorojencev v raziskavi.

Koncentracija bilirubina je bila določena s kolorimetrično metodo (Jendrassik-Grof) na analizatorju Vitros Ektachem (Kodak) po specifičnem postopku za določanje neonatalnega bilirubina, ki uporablja tehnologijo večplastne reagentne ploščice in meri obarvani produkt pri 400 in 460 nm, to sta valovni dolžini, pri katerih imata molekuli nekonjugiranega in konjugiranega bilirubina absorpcijski maksimum. Neonatalni bilirubin je vsota nekonjugiranega in konjugiranega bilirubina in je značilen za novorojenčke do starosti 14 dni.^{6,23}

Za statistične analize smo uporabili računalniška statistična programa Excel in SPSS 15.0. Izračunali smo srednje vrednosti in standardni odklon koncentracij bilirubina v popkovnični krvi in v kontrolnih vzorcih 3. dan ter srednje vrednosti in standardni odklon porodnih tež in telesnih tež 3. dan življenja. Za ugotavljanje statističnih razlik smo uporabili t-test in test Anova. Vrednost $p < 0,05$ smo upoštevali kot statistično značilno. Normalnost porazdelitve spremenljivk smo ugotavljali s testom Kolmogorov-Smirnov.

Diagnostična občutljivost je kazalec za skupino tistih bolnikov s specifično boleznijo, ki jih raziskava pravilno predvidi.²² Za presejalno metodo, ki ne zahteva posebnih odločilnih ukrepov, je pomembna visoka diagnostična občutljivost, čim bliže 100 %, da zajamemo vse potencialno bolne (vse resnično pozitivne in nič lažno negativnih) in izključimo iz opazovanja tiste novorojenčke, pri katerih razvoj bolezni ni verjeten.

Rezultati

V Tabeli 1 prikazujemo statistično obdelane podatke 185 zdravih donošenih slovenskih novorojenčkov (55 % M, 45 % Ž), vključenih v raziskavo.

Normalnost porazdelitve za vse spremenljivke smo preverili s testom Kolmogorov-Smirnov. Pri vseh je bila vrednost $p > 0,05$, zato smo za izračune uporabili parametrične statistične metode.

S t-testom smo ugotavljali razliko v teži med spoloma in razliko v koncentraciji bili-

Tabela 1: Značilnosti zdravih donošenih novorojenčkov.

Značilnosti	Moški spol	Ženski spol
Število(%)	102 (55)	83 (45)
Gestacija ±SD (tedni)	40 ± 1	39 ± 1
BIL ± SD (µmol/L) popkovnična kri	31 ± 9	31 ± 7
BIL ± SD (µmol/L) kontrolni vzorec 3. dan	177 ± 79	171 ± 73
Teža ± SD (g) ob porodu	3637 ± 530	3362 ± 414
Teža ± SD (g) 3. dan življenja	3473 ± 514	3187 ± 402

SD = standardni odklon, BIL = koncentracija bilirubina v krvi

rubina med spoloma. Novorojenčki se med spoloma razlikujejo glede na porodno težo ($p < 0,001$) in telesno težo 3. dan ($p < 0,001$). Med spoloma pa ni statistično značilnih razlik v koncentraciji bilirubina (popkovnična kri: $p = 0,938$; vzorec krvi 3. dan: $p = 0,631$).

Od 185 novorojenčkov jih je 117 (63,2 %) razvilo fiziološko zlatenico (BIL 3. dan $< 220 \mu\text{mol/L}$) s povprečno koncentracijo bilirubina v popkovnični krvi $28 \pm 7,8 \mu\text{mol/L}$, 68 novorojenčkov (36,8 %) pa je v prvih treh dneh življenja razvilo bolezensko zlatenico s povprečno koncentracijo bilirubina v popkovnični krvi $35 \pm 7,8 \mu\text{mol/L}$. V času hospitalizacije je 20 (10,8 %) novorojenčkov doseglo tako visoko koncentracijo bilirubina, da so potrebovali fototerapijo,² ti pa so imeli povprečno koncentracijo bilirubina v popkovnični krvi $40 \pm 8,5 \mu\text{mol/L}$. Skupina neobsevanih novorojenčkov z zmerno bolezensko zlatenico (48 (25,9 %)) je imela povprečno koncentracijo bilirubina v popkovnični krvi $33 \pm 6,7 \mu\text{mol/L}$ (Tabela 2).

Po kliničnih ocenah pediatrov v dispanzerjih so posamezni novorojenčki iz naše preiskovane skupine razvili tudi podaljšano hiperbilirubinemijo, vendar koncentracije bilirubina po odpustu iz porodnišnice nismo preverjali.

Novorojenčke smo glede na klinične značilnosti prisotne zlatenice razdelili v skupini in izračunali srednje vrednosti ter standardni odklon koncentracij bilirubina (Tabela 2). Kot mejo med fiziološkim in bolezenskim območjem smo upoštevali koncentracijo bilirubina $220 \mu\text{mol/L}$ v kontrolnem vzorcu 3. dan. Med skupinama je bila koncentracija bilirubina statistično značilno

različna (popkovnična kri $p = 0,001$; kontrolni vzorec 3. dan $p = 0,034$) (Tabela 2).

Na podlagi dobljene mejne vrednosti bilirubina $28 \mu\text{mol/L}$ v popkovnični krvi lahko z 85,3-odstotno diagnostično občutljivostjo napovemo tveganje za razvoj bolezenske zlatenice novorojenčka in s 100-odstotno občutljivostjo napovemo, da novorojenčki pod to mejno vrednostjo ne bodo potrebovali fototerapije. Diagnostična specifičnost presejalnega testa ob upoštevanju te mejne vrednosti bilirubina v popkovnični krvi je 60,7 % za preiskovano skupino zdravih novorojenčkov.

Razpravljanje

Zgodnji odpust novorojenčkov v domačo oskrbo 3 dni po rojstvu še vedno vzbuja skrb zaradi tveganja za razvoj hude neonatalne hiperbilirubinemije, ki zahteva specifično obravnavo, da bi preprečili trajno okvaro možganov in kronične nevrološke poškodbe. Prav gotovo bi bila poleg klinične ocene pediatrov in transkutanega merjenja bilirubina dobrodošla neinvazivna laboratorijska metoda, s katero bi lahko že zgodaj ocenili resnost stanja z dobro napovedno vrednostjo. Ker je vzorčenje krvi pri novorojenčkih težavno in omejeno glede volumna, se iščejo nove možnosti. Cilj naše raziskave je bil preveriti uporabnost določitve bilirubina v popkovnični krvi za napoved bolezenske neonatalne hiperbilirubinemije oziroma hiperbilirubinemije, ki zahteva fototerapijo.

Že leta 1986 je Rosenfeld analiziral skupino 180 donošenih novorojenčkov glede na njihovo tveganje za razvoj hude hiperbilirubinemije. Zaključil je, da imajo novo-

Tabela 2: Srednja vrednost in standardni odklon (SD) koncentracij bilirubina v popkovnični krvi in kontrolnem vzorcu za skupini novorojenčkov z zmerno in hudo zlatenico.

Klinična značilnost skupine	Bolezenska zlatenica* (n = 68)		Statistična značilnost
	zmerna (n = 48)	huda (n = 20)	
BIL±SD (μmol/L) popkovnična kri	33 ± 6.7	40 ± 8.5	p=0.001
BIL±SD (μmol/L) kontrolni vzorec 3. dan	239 ± 33.1	260 ± 45.5	p=0.034

* BIL 3. dan $\geq 220 \mu\text{mol/L}$

rojenčki s koncentracijo bilirubina v popkovnični krvi $< 34 \mu\text{mol/L}$ le 4 % možnosti, da razvijejo hudo zlatenico, v primerjavi s 25-odstotno verjetnostjo pri novorojenčkih s koncentracijo bilirubina $> 34 \mu\text{mol/L}$, s tem pa tudi večjo verjetnost, da bodo potrebovali fototerapijo.²⁴ Knudsen je v svoji študiji predstavil rezultate, ki kažejo, da imajo zlatenični novorojenčki že v popkovnični krvi višjo koncentracijo bilirubina kot nezlatenični. Omenjeni avtor je ugotovil, da le 2,9 % novorojenčkov razvije zlatenico, če je koncentracija bilirubina v popkovnični krvi manjša od $20 \mu\text{mol/L}$, medtem ko se zlatenica razvije pri 85 % novorojenčkov, če je koncentracija $> 40 \mu\text{mol/L}$. Od tega jih kar 57 % potrebuje fototerapijo.²⁵

Izsledki naše študije kažejo, da je bilo glede na postavljeno mejo vrednosti BIL $220 \mu\text{mol/L}$ 3. dan po rojstvu 36,8 % novorojenčkov z bolezensko zlatenico, od teh jih je 10,8 % v času hospitalizacije potrebovalo fototerapijo. Povprečna koncentracija bilirubina v popkovnični krvi pri skupini novorojenčkov z bolezensko zlatenico, ki so potrebovali fototerapijo, je bila $40 \mu\text{mol/L}$, za razliko od skupine novorojenčkov s fiziološko zlatenico, kjer je bila ta koncentracija $28 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$), kar se približuje ugotovitvam Knudsena. Tudi v kontrolnem vzorcu 3. dan je koncentracija bilirubina statistično značilno različna med omenjenima skupinama. Zaključimo lahko, da je popkovnična kri primeren vzorec za napoved ogroženosti novorojenčkov glede razvoja te bolezni.

V preiskovani skupini novorojenčkov smo odkrili visok odstotek hiperbilirubiničnih novorojenčkov in tudi tistih, ki so potrebovali fototerapijo. Zato smo postavili dobljeno mejno vrednost bilirubinov popkovnični krvi na $28 \mu\text{mol/L}$, da bi zajeli vse potencialno ogrožene. 56,2 % novorojenčkov od celotne preiskovane skupine (185) je imelo vrednost bilirubina v popkovnični krvi $> 28 \mu\text{mol/L}$; v skupini z bolezensko zlatenico kar 85,3 %, med obsevanimi pa vsi. V skupini s fiziološko zlatenico je bilo 39,3 % novorojenčkov s koncentracijo BIL nad $28 \mu\text{mol/L}$, ki pa kasneje niso razvili bolezenskega stanja, vendar večja pozornost nikakor ni odveč tudi pri teh novorojenčkih.

Kitajski raziskovalci so v nedavno objavljeni študiji postavili mejno vrednost bilirubina v popkovnični krvi $35 \mu\text{mol/L}$ za napoved razvoja hiperbilirubinemije, pri kateri je diagnostična občutljivost 68,3-odstotno.²⁶ Za našo preiskovano skupino novorojenčkov bi omenjena mejna vrednost bilirubina v popkovnični krvi predstavljala 42,6-odstotno diagnostično občutljivost, diagnostična specifičnost pa bi bila 84,6-odstotno.

Naši rezultati preiskovane skupine zdravih donošenih novorojenčkov so pokazali, da s postavljeno mejno vrednostjo bilirubina $28 \mu\text{mol/L}$ v popkovnični krvi lahko napovemo bolezensko hiperbilirubinemijo novorojenčkov in tiste, ki zdravljenja ne bodo potrebovali.

Raziskave genetskega ozadja, ki jih prav tako obsega naša razširjena raziskava, bodo morda pojasnile vzroke za dolžino trajanja hiperbilirubinemije in nakazale povezanost podaljšane hiperbilirubinemije z genotipom in s spolom.²⁷

Zaključki

Do sedaj v Sloveniji še nismo uporabili metode za napoved hiperbilirubinemije novorojenčkov. Iz rezultatov naše raziskave lahko zaključimo, da je določanje koncentracije bilirubina v popkovnični krvi uporaben kazalec za napoved razvoja bolezenske zlatenice pri zdravih donošenih novorojenčkih. Ob upoštevanju dobljene mejne vrednosti $28 \mu\text{mol/L}$ lahko s 85,3-odstotno diagnostično občutljivostjo napovemo bolezensko hiperbilirubinemijo in s 100-odstotno občutljivostjo napovemo, da novorojenčki pod to mejno vrednostjo ne bodo potrebovali fototerapije. Diagnostična specifičnost presejalnega testa je 60,7 %.

Ker je postopek odvzema popkovnične krvi popolnoma neinvaziven, predanalitske napake, ki bi lahko vplivale na rezultat analize pa minimalne, predlagamo določanje bilirubina v popkovnični krvi kot presejalni test, ki bo neonatologom v pomoč pri ločevanju med novorojenčki z nizko in novorojenčki z visoko stopnjo tveganja za razvoj bolezenske hiperbilirubinemije in pri odločanju o ukrepih za zniževanje koncentracije bilirubina.

Zahvala

Zahvaljujemo se osebju neonatalnega oddelka Splošne bolnišnice Celje za prijazno in strokovno sodelovanje pri zbiranju vzorcev krvi ter vsem sodelujočim staršem za privolitev.

Literatura

- Rubatelli FF. Bilirubin Metabolism in the Newborn. *Biol Neonat* 1993; 63: 133–8.
- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297–316.
- Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: Hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics* 2003; 111: 886–93.
- Nuttall KL, Klee GG. Analytes of hemoglobin metabolism – porphyrins, iron and bilirubin. Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz fundamentals of clinical chemistry*. 5th ed. WB. Saunders Company Philadelphia, PA; 2001. p. 601–5.
- Maruo Y, Iwai M, Mori A, Sato H, Takeuchi Y. Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase and drug metabolism. *Curr Drug Metab* 2005; 6: 91–9.
- Thomas L. Bilirubin. In: Thomas L, eds. *Clinical Laboratory Diagnostics: use and assessment of Clinical Laboratory Results*. 1st ed. Frankfurt/Main: TH-Books-Ver. Ges; 1998. p. 192–201.
- Furlan D. Proučevanje izomerizacije bilirubina med fototerapijo otrok z neonatalno nekonjugirano hiperbilirubinemijo [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2003.
- Lukač Bajalo J. Molekularne oblike bilirubina v serumu. In: Kržišnik C, eds. *Urgentna pediatrija in intenzivno zdravljenje*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 1993. p. 166–75. (Izbrana poglavja iz pediatrije, 4).
- Shapiro SM. Bilirubin Toxicity in the Developing Nervous System. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 410–21.
- Watchko JF. Neonatal hyperbilirubinemia – What are the risks? *N Engl J Med* 2006; 354: 1947–9.
- Kaplan M, Hammerman C. Bilirubin and the genome: The hereditary basis of unconjugated neonatal hyperbilirubinemia. *Current Pharmacogenomics* 2005; 3: 21–42.
- Nasser Bernardo AJ, de Mattos Serge CA. Bilirubin dosage in cord blood: could it predict neonatal hyperbilirubinemia? *Sao Paulo Med J* 2004; 122 (3): 99–103.
- Rostami N, Mehraby Y. Identifying the Newborns at Risk for Developing Significant Hyperbilirubinemia by Measuring Cord Bilirubin Levels. *J Arab Neonatal Forum* 2005; 2: 81–5.
- Burchell B, Hume R. Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. *J of Gastroenterol and Hepatol* 1999; 14: 960–6.
- Greenberg DA. The jaundice of the cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15837–9.
- Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *Journal of Hepatol* 2003; 38: 107–17.
- Laforgia N, Faienza MF, Rinaldi A, D'Amato G, Rinaldi G, Iolascon A. Neonatal Hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *J. Perinat Med* 2002; 30: 166–9.
- Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12128–32.
- Stocker R, Glazer AN, Ames BN. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 88: 5918–22.
- Sedmak M. Neonatalna konjugirana hiperbilirubinemija. Bratanič B, Felc Z, Ilijaš Trofenik A. Na stičiščih neonatologije, Zlatenica v neonatalnem in otroškem obdobju, SB Celje 2002; 118–128.
- Maruo Y, Iwai M, Mori A, Sato H, Takeuchi Y. Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase and drug metabolism. *Curr Drug Metab* 2005; 6: 91–99.
- Thomas L. Clinical laboratory Results. In: Thomas L, eds. *Clinical Laboratory Diagnostics: use and assessment of Clinical Laboratory Results*. 1st ed. Frankfurt/Main: TH-Books-Ver. Ges; 1998. p. 1453–63.
- Instructions for use NBIL. *Ortho Clinical Diagnostics Vitros Test Methodology Manual*. Rochester, New York: Johnson & Johnson Company, Ortho Clinical Diagnostics; 2000
- Rosenfeld J. Umbilical cord bilirubin levels as a predictor of subsequent hyperbilirubinemia. *J Fam Pract* 1986; 23: 556–8.
- Knudsen A. Prediction of the development of neonatal jaundice by increased umbilical cord blood bilirubin. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 217–21.
- Sun G, Wang YL, Liang JF, Du LZ. Predictive value of umbilical cord blood bilirubin level for subsequent neonatal jaundice. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2007; 45: 848–5.
- Ostaneck B, Furlan D, Mavec T, Lukač Bajalo J. UGT1A1(TA)n promoter polymorphism – A new case of a (TA)8 allele in Caucasians. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2007; 38 (2): 78–82.