

# Določanje koncentracije popkovničnega bilirubina za napoved razvoja patološke zlatenice pri novorojenčkih

## *Measurement of cord blood bilirubin for prediction of pathological jaundice*

**Petra Malavašič<sup>1</sup>, Samo Penič<sup>2</sup>, Danijela Furlan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Splošna bolnišnica Novo mesto, Oddelek za laboratorijsko diagnostiko

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko

Avtor za korespondenco:

**Petra Malavašič**

Splošna bolnišnica Novo mesto, Oddelek za laboratorijsko diagnostiko, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto  
e-pošta: petra.malavasic@sb-nm.si

### POVZETEK

Patološka hiperbilirubinemija se pojavi pri okoli 10 % novorojenčkov, in če ostane nezdravljena, lahko vodi v resne okvare osrednjega živčevja. Smiselno je iskanje zgodnjega (napovednega) biooznačevalca, ki bi lahko pravočasno odkril tiste novorojenčke, ki so nagnjeni k razvoju patološke zlatenice. Z raziskavo smo želeli ugotoviti, ali je koncentracija bilirubina v popkovnični krvi zanesljiv biooznačevalec za napoved pojava patološke hiperbilirubinemije. Pokazali smo, da lahko z 90-odstotno specifičnostjo in 92-odstotno občutljivostjo napovemo, da novorojenčki z nizkimi koncentracijami popkovničnega bilirubina ( $\leq 25 \mu\text{mol/L}$ ) ne bodo razvili patološke zlatenice, da pa jo bodo novorojenčki z visokimi koncentracijami bilirubina ( $\geq 45 \mu\text{mol/L}$ ). V naši raziskavi je takšne vrednosti popkovničnega bilirubina imelo 24 % novorojenčkov. Pri preostalih (76 %) novorojenčkih se je določanje koncentracije bilirubina v popkovnični krvi izkazalo kot nezanesljiv biooznačevalec za napoved razvoja patološke zlatenice.

**Ključne besede:** popkovnični bilirubin, zlatenica, hiperbilirubinemija, novorojenček

### ABSTRACT

Pathological hyperbilirubinemia occurs in about 10 % of newborns and, if left untreated, can lead to serious central nervous system damage. It is therefore reasonable to seek an early (predictive) biomarker that could identify in a timely manner those newborns who are prone to developing pathological jaundice. The aim of the study was to determine whether the concentration of bilirubin in umbilical cord blood is a reliable biomarker for predicting the occurrence of pathological hyperbilirubinemia. We showed that with 90 % specificity and 92 % sensitivity, we can predict that newborns with low concentrations of umbilical cord blood bilirubin ( $\leq 25 \mu\text{mol/L}$ ) will not develop pathological jaundice, and that newborns with high concentrations of bilirubin ( $\geq 45 \mu\text{mol/L}$ ) will. In our study, 24 % of newborns had such umbilical cord blood bilirubin levels. In the remaining (76 %) newborns, however, determination of umbilical cord blood bilirubin levels proved to be an unreliable biomarker for predicting the development of pathological jaundice.

**Key words:** umbilical cord blood bilirubin, jaundice, hyperbilirubinemia, newborn

## UVOD

Visoka koncentracija bilirubina je nevarna zaradi povečanja prostega bilirubina, ki deluje nevrotoksično. Približno 10 % novorojenčkov razvije patološko obliko zlatenice in zato potrebuje ustrezno zdravljenje (1, 2).

Zlatenica je rumeno obarvanje kože ter beločnic in pri večini (60–80 %) novorojenčkov je fiziološka. Razvije se v nekaj dneh po rojstvu, ker zaradi (1) učinka pospešene propadanja rdečih krvničk, ko novorojenček preide na atmosferski kisik, (2) nezrelih jetrnih encimov in zato počasnejše presnove bilirubina, (3) premajhne količine albumina za vezavo vsega prostega bilirubina in (4) zaradi počasnejše prebave pri novorojenčku prihaja do absorpcije barvila iz črevesja v krvni obrok (1, 2, 3).

Zgornja meja za fiziološko zlatenico je odvisna od starosti in teže novorojenčka in je še nižja, če ima novorojenček dodatne zdravstvene zaplete (2). Za fiziološko hiperbilirubinemijo je značilno, da se zlatenica pojavi tretji ali četrty dan po rojstvu in koncentracije celokupnega bilirubina po navadi ne presežejo 250  $\mu\text{mol/L}$ . Ko se novorojenčkovi mehanizmi prilagodijo na zunanje okolje, se tudi serumske koncentracije bilirubina v 10–14 dneh po rojstvu znižajo (2, 4).

Patološko zlatenico lahko laboratorijsko določimo, če (1) vrednosti celokupnega bilirubina v krvi novorojenčka presežejo 86  $\mu\text{mol/L}$  že v prvih 24 urah, (2) koncentracija celokupnega bilirubina kadarkoli naraste za več kot 86  $\mu\text{mol/L}$  v obdobju 24 ur ali (3) koncentracija celokupnega bilirubina kadarkoli preseže 290  $\mu\text{mol/L}$  (2, 4). Patološka zlatenica nastane zaradi imunsko posredovane hemolitične bolezni

## MATERIALI IN METODE

V raziskavo smo vključili 2149 novorojenčkov, rojenih v porodnem oddelku Splošne bolnišnice Novo mesto, z gestacijsko starostjo nad 37 tednov in težo nad 2400 g. Raziskava je potekala retrospektivno z odobritvijo Komisije za medicinsko etiko Republike Slovenije (številka dopisa 33/05/04). Vzorec popkovnične krvi smo pridobili ob rojstvu otroka. Po prerezu popkovnice smo v porodni sobi v epruveto s K2EDTA antikoagulantom odvzeli priporo-

(najpogostejša oblika je neskladje v AB0 krvnoskupinskem sistemu) in neimunsko posredovane hemolize (najpogostejše zaradi dednih bolezni eritrocitov) ter nekaterih drugih stanj (sepsa novorojenčka). Dejavniki tveganja za nevrotoksično delovanje bilirubina so tudi polimorfizmi v genu za konjugacijo bilirubina, nizka gestacijska starost, nizka telesna teža in hipoksija. Hiperbilirubinemijo zdravijo z obsevanjem novorojenčka z modro lučjo, v redkih primerih je potrebno zdravljenje z izmenjalno transfuzijo (5, 6).

Zaradi potencialne nevrotoksičnosti bilirubina je smiselno iskanje bioznačevalca, s katerim bi pravočasno odkrili tiste novorojenčke, ki so bolj nagnjeni k razvoju patološke zlatenice in tako zmanjšali možnost razvoja nevroloških poškodb. Odvzem bilirubina iz popkovnične krvi je neinvaziven postopek in z rezultati določitve njegove koncentracije bi tako ocenili tveganje za razvoj patološke zlatenice.

Opravljenih je bilo več študij o določanju koncentracije popkovničnega bilirubina kot napovedniku razvoja patološke zlatenice (7–22). Zaradi neskladnosti rezultatov današnje klinične smernice še ne vključujejo določanja popkovničnega bilirubina v rutinski praksi (8).

Cilj raziskave je bil ugotoviti, ali določanje koncentracije bilirubina v popkovnični krvi takoj po rojstvu napove, ali bo novorojenček razvil patološko hiperbilirubinemijo. Zanimalo nas je, do katere vrednosti popkovničnega bilirubina novorojenčki ne bodo razvili patološke hiperbilirubinemije in tako ne bodo potrebovali zdravljenja s fototerapijo, in nad katero vrednostjo jo bodo razvili.

čeno količino venske popkovnične krvi. Vzorec smo zaščitili pred svetlobo in ga transportirali do Oddelka za laboratorijsko diagnostiko, kjer smo ga centrifugirali 15 minut na 3500 g. Vzorec plazme smo analizirali s kolorimetrično metodo na analizatorju Ektachem Vitros 350 (Kodak, ZDA) po principu suhe kemije. Določili smo celokupni bilirubin, ki je seštevek nekonjugiranega in konjugiranega bilirubina, in je značilen za novorojenčke do starosti 14 dni. »

Novorojenčkom smo potem po ustaljeni klinični praksi odvzeli še vzorce krvi za serumsko analizo celokupnega bilirubina. Koncentracijo celokupnega bilirubina smo določili z isto metodo kot v popkovnični krvi. Ovrednotili smo povezavo med bilirubinom, izmerjenim v popkovnični krvi ob rojstvu, in njegovo koncentracijo v serumu v prvih dneh življenja.

Rezultate smo ovrednotili z odprtokodnim programskim jezikom Python ter knjižnico za obdelavo podatkov Pan-

das. Podatki v rezultatih predstavljajo povprečno vrednost  $\pm$  SD. Podatke smo statistično ovrednotili z ROC krivuljo, ki smo jo izrisali v programskem paketu R in tako določili mejno vrednost, pod katero novorojenčki ne razvijejo patološke zlatenice in nad katero jo. Določili smo tudi koeficient kapa, ki omogoča dihotočno vrednotenje popkovničnega bilirubina kot označevalca razvoja patološke zlatenice. Koeficient kapa  $< 0,2$  pomeni slabo, med  $0,21$  in  $0,40$  zadovoljivo, med  $0,41$  in  $0,60$  zmerno, med  $0,61$  in  $0,80$  dobro ter med  $0,81$  in  $1,00$  zelo dobro ujemanje.

## REZULTATI

Od 2149 novorojenčkov jih je 75,8 % oz. 1629 razvilo fiziološko zlatenico in povprečna vrednost popkovničnega bilirubina je v tej skupini znašala  $30,3 \pm 7,5$   $\mu\text{mol/L}$  (povprečje  $\pm$  SD). Najnižja izmerjena vrednost je v tej skupini novorojenčkov znašala 7  $\mu\text{mol/L}$ , najvišja pa 52  $\mu\text{mol/L}$ . V času hospitalizacije je patološko zlatenico razvilo 24,2 % oz. 520 novorojenčkov. Povprečna koncentracija popkovničnega bilirubina je v tej skupini znašala  $38,1 \pm 9,1$   $\mu\text{mol/L}$  (slika 1). Najvišja izmerjena vrednost je v skupini novorojenčkov s patološko zlatenico dosegla 93  $\mu\text{mol/L}$ , najnižja pa 20  $\mu\text{mol/L}$ .

Koncentracijo popkovničnega bilirubina do 20  $\mu\text{mol/L}$  je imelo 124 novorojenčkov (5,8 %), od teh 73 dečkov in 51 deklic. Pri vrednosti popkovničnega bilirubina med 20 in 30  $\mu\text{mol/L}$  je 621 novorojenčkov (28,9 %) razvilo fiziološko zlatenico (325 dečkov in 296 deklic). Patološko zlatenico je v tej skupini razvilo 72 novorojenčkov (49 dečkov in 23 deklic). Če so bile koncentracije popkovničnega bilirubina med 30 in 40  $\mu\text{mol/L}$ , so 703 (32,7 %) novorojenčki razvili fiziološko (340 dečkov in 363 deklic), 264 (12,3 %) pa patološko zlatenico (155 dečkov in 109 deklic). Če so bile koncentracije popkovničnega bilirubina med 40 in 50  $\mu\text{mol/L}$  je fiziološko zlatenico razvilo 172 (8,0 %) novorojenčkov (82 dečkov in 90 deklic), patološko zlatenico pa 128 (6,0 %) (73 dečkov in 55 deklic). Pri še višjih koncentracijah popkovničnega bilirubina, nad 50  $\mu\text{mol/L}$ , jih je fiziološko zlatenico razvilo 9 (0,4 %; 4 dečki in 5 deklic), patološko pa 101 (4,7 %) novorojenček (27 dečkov in 29 deklic) (slika 1).

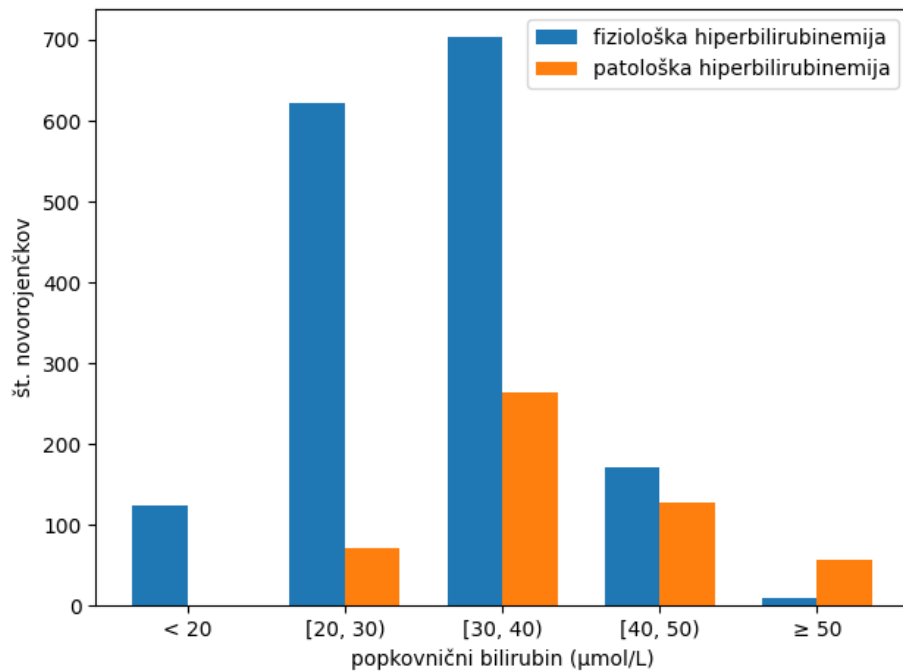
Z naraščanjem koncentracije popkovničnega bilirubina narašča delež novorojenčkov, ki je razvil patološko zlatenico (slika 2). Pri koncentraciji popkovničnega bilirubi-

na do 20  $\mu\text{mol/L}$  nobeden ni razvil patološke zlatenice. V skupini novorojenčkov s koncentracijo popkovničnega bilirubina med 20 in 30  $\mu\text{mol/L}$  jih je 10,4 % razvilo patološko zlatenico; če so imeli koncentracijo popkovničnega bilirubina med 20 in 40  $\mu\text{mol/L}$ , je patološko zlatenico razvilo 27,3 %, v skupini s koncentracijo popkovničnega bilirubina med 40 in 50  $\mu\text{mol/L}$  pa je 42,7 % novorojenčkov razvilo patološko zlatenico. Če so imeli koncentracijo popkovničnega bilirubina nad 50  $\mu\text{mol/L}$ , pa jih je kar 86,2 % razvilo patološko obliko zlatenice.

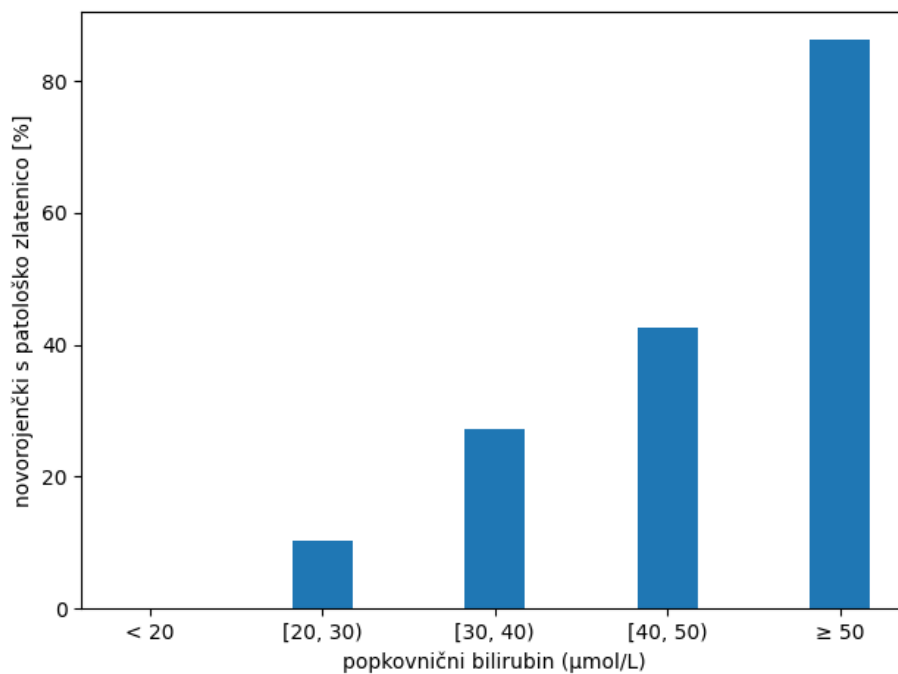
S pomočjo ROC krivulje smo statistično določili mejno vrednost, ki loči med tistimi novorojenčki, ki ne razvijejo patološke hiperbilirubinemije, in tistimi, ki jo. Ta znaša 31  $\mu\text{mol/L}$  v popkovnični krvi (83-odstotna občutljivost in 52-odstotna specifičnost). Površina pod krivuljo znaša 0,745 pri 95-odstotnem intervalu zaupanja. Koeficient kapa pri tej mejni vrednosti znaša 0,24.

Da bi izboljšali občutljivost in specifičnost metode, smo določili dve mejni vrednosti, ki bolje ločita med tistimi novorojenčki, ki razvijejo patološko hiperbilirubinemijo, in tistimi, ki je ne. Pri mejni vrednosti  $\leq 25$   $\mu\text{mol/L}$  (novorojenček ne bo razvil patološke hiperbilirubinemije) in  $\geq 45$   $\mu\text{mol/L}$  (novorojenček bo razvil patološko hiperbilirubinemijo) je občutljivost 92-odstotna in specifičnost 90-odstotna (slika 4). Površina pod krivuljo znaša 0,929. Koeficient kapa pri mejnih vrednostih  $\leq 25$   $\mu\text{mol/L}$  in  $\geq 45$   $\mu\text{mol/L}$  znaša 0,68.

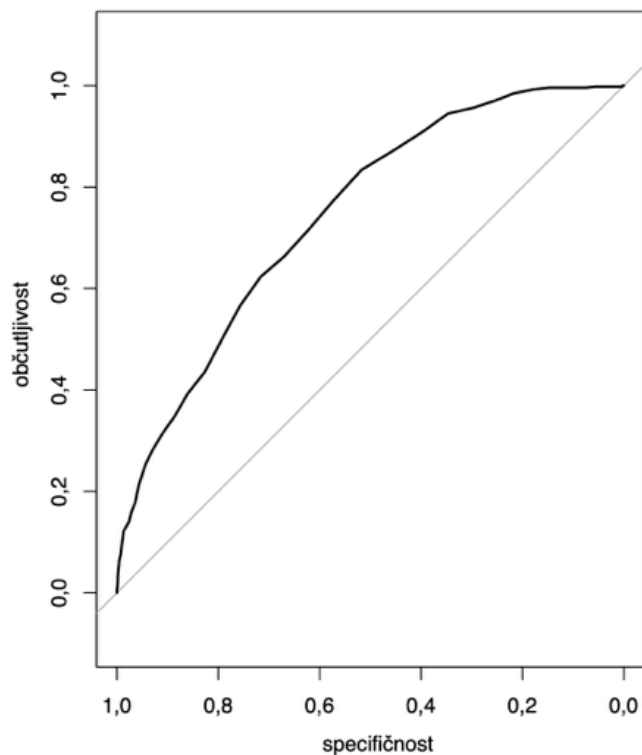
»



Slika 1: Število novorojenčkov s fiziološko in patološko zlatenico v odvisnosti od koncentracije popkovničnega bilirubina.  
Figure 1: Number of neonates with physiological and pathological jaundice as a function of umbilical bilirubin concentration.

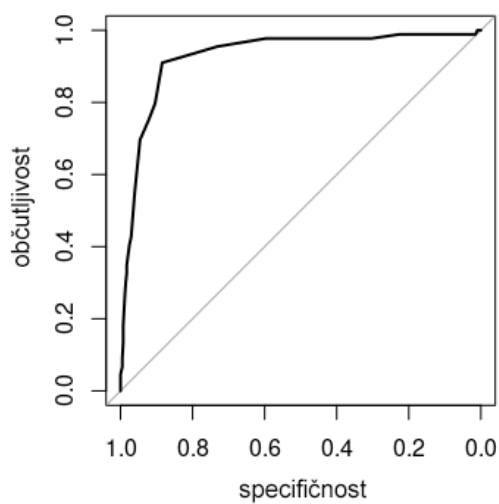


Slika 2: Pri višjih izmerjenih koncentracijah popkovničnega bilirubina več novorojenčkov razvije patološko obliko zlatenice.  
Figure 2: At higher measured concentrations of umbilical bilirubin, more neonates developed pathological hyperbilirubinemia. >>



Slika 3: ROC krivulja z mejno vrednostjo 31  $\mu\text{mol/L}$  za napoved razvoja patološke hiperbilirubinemije.

Figure 3: ROC curve with a cut-off value of 31  $\mu\text{mol/L}$  to predict the development of pathological hyperbilirubinemia.



Slika 4: ROC krivulja z mejnima vrednostma  $\leq 25 \mu\text{mol/L}$  in  $\geq 45 \mu\text{mol/L}$  za napoved razvoja patološke hiperbilirubinemije.

Figure 4: ROC curve with cut-off values  $\leq 25 \mu\text{mol/L}$  and  $\geq 45 \mu\text{mol/L}$  to predict the development of pathological hyperbilirubinemia >>

## RAZPRAVA

V raziskavi smo pokazali, da lahko z 90-odstotno specifičnostjo in 92-odstotno občutljivostjo preko določitve celokupnega bilirubina iz popkovnične krvi napovemo, da novorojenčki z nizkimi koncentracijami popkovničnega bilirubina ( $\leq 25 \mu\text{mol/L}$ ) ne bodo razvili patološke zlatenice, tisti z visokimi koncentracijami bilirubina ( $\geq 45 \mu\text{mol/L}$ ) pa jo bodo.

Od 60 do 80 % zdravih novorojenčkov po rojstvu normalno razvije fiziološko obliko neonatalne hiperbilirubinemije. V naši skupini je 76 % novorojenčkov razvilo fiziološko hiperbilirubinemijo. Razlog je predvsem v še nerazvitem jetrnem sistemu encimske konjugacije z glukuronsko kislino, kar vodi v kopičenje nekonjugiranega bilirubina v krvi, zmanjšanjem jetrnem prevzemu bilirubina, zmanjšani sintezi albumina in povečani enterohepatični cirkulaciji. V maternici je plod v razmeroma hipoksičnih razmerah ( $p\text{O}_2$  popkovnične krvi je 28 mmHg), kar vodi v večje izločanje eritropoetina, zato imajo novorojenčki povečano količino eritrocitov. Ko novorojenček prvič pride v stik z atmosferskim kisikom, pride do povečane hemolize zaradi oksidativnih poškodb eritrocitov in sproščanja hemoglobina. Novorojenčkovi eritrociti imajo krajšo življenjsko dobo (80 dni). Vsi ti dejavniki prispevajo k nastanku fiziološke zlatenice. Vrednosti bilirubina se pri fiziološki hiperbilirubinemiji brez zdravljenja v 10–14 dneh po rojstvu spontano zmanjšajo (5, 6).

Patološka oblika hiperbilirubinemije se pojavi pri okoli 10 % novorojenčkov (2, 4), v naši skupini se je pojavila pri 24 %. To je stanje, ko koncentracija serumskega bilirubina (1) v prvih 24 urah preseže 86  $\mu\text{mol/L}$ , (2) narašča za več kot 86  $\mu\text{mol/L}$  dan oz. (3) kadarkoli preseže vrednost 290  $\mu\text{mol/L}$ . V naši raziskavi pri koncentraciji popkovničnega bilirubina do 20  $\mu\text{mol/L}$  nobeden od novorojenčkov ni razvil patološke zlatenice.

Patološko hiperbilirubinemijo je razvilo 24 % novorojenčkov (koliko izmed teh novorojenčkov je potrebovalo zdravljenje s fototerapijo, nismo preverjali) s povprečno koncentracijo popkovničnega bilirubina  $38,1 \pm 9,1 \mu\text{mol/L}$ . Mejna vrednost koncentracije popkovničnega bilirubina, pod katero novorojenček ne bo razvil patološke zlatenice, je določena z ROC krivuljo in znaša 31  $\mu\text{mol/L}$  (83-odstotna občutljivost, 52-odstotna specifičnost). Furlan in sodelavci so v študiji na slovenskih novorojenčkih postavili mejo, po kateri novorojenček ne bo razvil patološke zlatenice, pri koncentracijah popkovničnega bilirubina 28  $\mu\text{mol/L}$  (85-odstotna občutljivost in 60-odstotna specifičnost) (10, 11). Rafi in sodelavci so 2019 v študiji pokazali, da je mejna vrednost za razvoj patološke zlatenice koncentracija popkovničnega bilirubina 34,2  $\mu\text{mol/L}$  (90-

odstotna občutljivost, 84-odstotna specifičnost). Predlagajo, da bi vse novorojenčke z izmerjenimi vrednostmi popkovničnega bilirubina nad 34,2  $\mu\text{mol/L}$  daljši čas zadržali na opazovanju v porodnišnici (18). Castillo in sodelavci pa so določili mejno vrednost popkovničnega bilirubina na 31,6  $\mu\text{mol/L}$  (92-odstotna občutljivost, 70-odstotna specifičnost) in praviijo, da določanje popkovničnega bilirubina zmanjša potrebo po invazivnem določanju serumskega bilirubina (9). Vsi avtorji zaključujejo, da so njihove postavljene mejne vrednosti uporabne pri napovedi razvoja patološke zlatenice. Naši rezultati pa kažejo, da postavljena mejna vrednost 31  $\mu\text{mol/L}$  (83-odstotna občutljivost in 52-odstotna specifičnost ter 0,59 točnost) ni ustrezna za napoved razvoja patološke zlatenice. Če bi ne glede na popkovnični bilirubin vsakega novorojenčka označili, da ne bo razvil patološke zlatenice, bi bili v 76 % primerih točni, ker je v naši skupini 76 % takih novorojenčkov, ki niso razvili patološke zlatenice. Pri določeni mejni vrednosti 31  $\mu\text{mol/L}$  pa znaša točnost 59 %, kar pomeni, da metoda določanja popkovničnega bilirubina za napoved razvoja patološke zlatenice ni primerna. Metodo smo izboljšali tako, da smo postavili dve mejni vrednosti: mejna vrednost  $\leq 25 \mu\text{mol/L}$  in  $\geq 45 \mu\text{mol/L}$ , pri katerih z 92-odstotno občutljivostjo in 90-odstotno specifičnostjo pravilno napovemo, ali bo novorojenček razvil patološko zlatenico. Izmed 2149 novorojenčkov pa je samo 23 % takih, pri katerih bi pri vrednostih popkovničnega bilirubina  $\leq 25 \mu\text{mol/L}$  oz.  $\geq 45 \mu\text{mol/L}$  pravilno napovedali, ali bodo razvili patološko zlatenico ali ne. Pri preostalih novorojenčkih (74 %) določanje popkovničnega bilirubina nima napovedne vrednosti za patološko zlatenico.

Koncentracijo popkovničnega bilirubina pri določeni mejni vrednosti lahko vrednotimo dihotomno (negativno, pozitivno), zato smo izračunali še koeficient kapa. Ta je pri mejni vrednosti 31  $\mu\text{mol/L}$  0,23, kar pomeni, da je določanje koncentracije popkovničnega bilirubina za napoved patološke zlatenice neprimerno. Pri postavitvi dveh mejnih vrednosti ( $\leq 25 \mu\text{mol/L}$  in  $\geq 45 \mu\text{mol/L}$ ) pa koeficient kapa znaša 0,62, kar pomeni, da je takšna klasifikacija novorojenčkov za napoved razvoja patološke zlatenice dobra. »

Da bi dodatno izboljšali statistiko za napoved razvoja patološke zlatenice novorojenčkov, bi bilo smiselno vpeljati kombinacijo parametrov oz. analitov, ki bi tako bolje ločila tiste novorojenčke, ki bodo razvili patološko zlatenico, od tistih, ki je ne bodo. Nekaj novejših študij poleg popkovničnega bilirubina kot bioznačevalca za napoved razvoja patološke zlatenice vključuje še popkovnični albumin (22, 23, 24).

## ZAKLJUČEK

Naši rezultati kažejo, da novorojenčki z vrednostmi popkovničnega bilirubina, nižjimi od 24  $\mu\text{mol/L}$ , niso v nevarnosti, da bi razvili patološko zlatenico in so lahko ob ostalih normalnih izvidih prej odpuščeni v domačo oskrbo. Pri

koncentraciji popkovničnega bilirubina nad 45  $\mu\text{mol/L}$  pa bodo novorojenčki z veliko verjetnostjo razvili patološko zlatenico.

## LITERATURA

- Hansen, T. W., Wong, R. J., & Stevenson, D. K. (2020). Molecular physiology and pathophysiology of bilirubin handling by the blood, liver, intestine, and brain in the newborn. *Physiological reviews*, 100(3), 1291-1346.
- Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician*. 2002 Feb 15;65(4):599-606. PMID: 11871676.
- Mitra, S., & Rennie, J. (2017). Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *British Journal of Hospital Medicine*, 78(12), 699-704.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. (2004). Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 114(1), 297-316.
- Ullah, S., Rahman, K., & Hedayati, M. (2016). Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. *Iranian journal of public health*, 45(5), 558.
- Lauer, B. J., & Spector, N. D. (2011). Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatrics in Review-Elk Grove*, 32(8), 341.
- Guan, H., Li, H., Luo, J., Lin, L., Wang, Y., Xiao, Y., & Xu, H. (2017). Early predictive value of cord blood bilirubin and dynamic monitoring of transcutaneous bilirubin for hyperbilirubinemia of newborns. *Saudi journal of biological sciences*, 24(8), 1879-1883.
- Jones, K. D., Grossman, S. E., Kumaranayakam, D., Rao, A., Fegan, G., & Aladangady, N. (2017). Umbilical cord bilirubin as a predictor of neonatal jaundice: a retrospective cohort study. *BMC pediatrics*, 17(1), 186.
- Castillo, A., Grogan, T. R., Wegrzyn, G. H., Ly, K. V., Walker, V. P., & Calkins, K. L. (2018). Umbilical cord blood bilirubins, gestational age, and maternal race predict neonatal hyperbilirubinemia. *PloS one*, 13(6).
- Furlan, D., Ilijaš-Trofenik, A., Weber, V., Felc, Z., Bratanič, B., & Lukač-Bajalo, J. (2010). Bilirubin v popkovnični krvi kot napovednik neonatalne hiperbilirubinemije. *Zdravniški vestnik*, 79, 482-7.
- Furlan, D., Žalec, L., Pavlin, T., Gradecki, M., Mevželj, D. O., & Bratanič, B. (2013). Prediction of hyperbilirubinemia by noninvasive methods in full-term newborns. *Slovenian Medical Journal*, 82(3).
- Meshram, R. M., Merchant, S., Bhongade, S. W., Pathan, S. N. (2019). Utility of cord blood bilirubin as a predictors of significant neonatal Hyperbilirubinemia in healthy term neonate. *International journal of contemporary pediatrics*, 6(5).
- Ahire, N., Sonawane, R., Gaikwad, R., Patil, S., & Sonawane, T. (2016). Study of correlation of cord blood bilirubin with neonatal hyperbilirubinemia. *MVP Journal of Medical Science*, 3(1), 60-66.
- Bhat, J. A., Sheikh, S. A., & Ara, R. (2019). Correlation of cord blood bilirubin values with neonatal jaundice in healthy newborns: A prospective observational study. *Archives of Medicine and Health Sciences*, 7(1), 48.
- Pahuja, M., Dhawan, S., & Chaudhary, S. R. (2016). Correlation of cord blood bilirubin and neonatal hyperbilirubinemia in healthy newborns. *Int J Contemp Pediatr*, 3(926), e30.
- Aktas, S., Dogan, C., Okmen, Z. H., & Gulec, S. G. (2019). Is Cord Blood Bilirubin Level a Reliable Predictor for Developing Significant Hyperbilirubinemia?. *American journal of perinatology*, 36(03), 317-321.
- Risemberg, H. M., Mazzi, E., MacDonald, M. G., Peralta, M., & Heldrich, F. R. E. D. E. R. I. C. K. (1977). Correlation of cord bilirubin levels with hyperbilirubinaemia in ABO incompatibility. *Archives of disease in childhood*, 52(3), 219-222.
- Rafi, S., Gandikota, V., Belavadi, G. (2019). Prediction of neonatal hyperbilirubinemia by cord blood analysis to diagnose subsequent hyperbilirubinemia. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 6. 1658. 10.18203/2349-3291.ijcp20192772.
- Khairy, M. A., Abuelhamd, W. A., Elhawary, I. M., & Nabayel, A. S. M. (2019). Early predictors of neonatal hyperbilirubinemia in full term newborn. *Pediatrics & Neonatology*, 60(3), 285-290.
- Zhurova, M., Akabutu, J., & Acker, J. (2012). Quality of red blood cells isolated from umbilical cord blood stored at room temperature. *Journal of blood transfusion*, 2012.
- Grohmann, K., Roser, M., Rolinski, B., Kadow, I., Müller, C., Goerlach-Graw, A., ... & Küster, H. (2006). Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics*, 117(4), 1174-1183.
- Bhat, J. A., Sheikh, S. A., & Ara, R. (2019). Cord blood bilirubin, albumin, and bilirubin/albumin ratio for predicting subsequent neonatal hyperbilirubinemia. *Paediatrica Indonesiana*, 59(5), 244-51.
- Sharma, I., Kumar, D., Singh, A., & Mahmood, T. (2020). Ratio of cord blood bilirubin and albumin as predictors of neonatal hyperbilirubinemia. *Clinical and Experimental Hepatology*, 6(4), 384-388.
- El Mashad, G. M., El Sayed, H. M., & El Shafie, W. A. (2019). Cord blood albumin-bilirubin as a predictor for neonatal hyperbilirubinemia. *Menoufia Medical Journal*, 32(3), 1071.

