

YENİDOĞAN HİPERBİLİRÜBİNEMİSİNDE SERBEST
BİLİRÜBİN DÜZEYİ VE SERBEST BİLİRÜBİN DÜZEYİNİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. İbrahim ERKUL*
Dr. Sevim KARAASLAN**
Dr. Dursun ODABAŞI**
Dr. Ahmet KINIK***
Dr. Ümran ÇALIŞKAN**
Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ****

SUMMARY

Free bilirubin level in the hyperbilirubinemia of the newborn.

In the newborn with hyperbilirubinemia, the most important factor that causes the kernicterus is the free bilirubin level. In the investigation that is performed about 45 newborn cases with hyperbilirubinemia, it has been observed that the free bilirubin levels are interested in the serum albumin levels. Exchange transfusion effects free bilirubin levels and after exchange transfusion, the free bilirubin in the serum disappears.

ÖZET

Heperbilirübinemili yenidoğanlarda kernikterustan sorumlu en önemli faktör "Serbest bilirübin" düzeyidir. Hiperbilirübinemili 45 yenidoğan vakasında yapılan incelemelerde serbest bilirübin düzeylerinin serum albumin düzeyleri, gestasyonel yaş, doğum tartısı, asfiksi ve indirekt ve total bilirübin düzeyleri ile yakın ilişkili olduğu görülmüştür. Sürbest bilirübin düzeyleri de kan değişiminden etkilenmekte ve kan değişimi sonrası serumdaki serbest bilirübin kaybolmaktadır.

-
- * : S.Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı.
** : S.Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri.
*** : Pediatri Uzmanı.
**** : S.Ü. Tıp Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Hiperbilirubinemi yenidoğan bebeklerde, özellikle prematüre ve gebelik süresine göre düşük doğum ağırlıklı olanlarda, tehlikeleri uzun süreden beri bilinen bir durumdur. Sonuçları itibariyle oldukça tehlikeli olan kernikterustan hasta bebekleri korumak için kan bilirubin düzeylerinin çok sıkı olarak izlenmesi gerekmektedir. Ancak bazı zamanlarda, hiperbilirubineminin fizyolojik ve patolojik sınırlarını net olarak söylemek mümkün olamamakta ve hiperbilirubinemili vakayı izlemek için kullanılan total, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri ile hasta fototerapi ya da kan değişimi ile tedaviye çalışılmasına rağmen, bazı vakalarda bilirubinün toksik etkileri yine de görülebilmektedir. Bir başka deyişle, düşük bilirubin düzeylerinde bile kernikterus oluşabilmektedir⁷. O halde, kernikterus oluşmasında etkili olan bilirubinün şekli, klasik kriter olarak kabul edilen indirekt bilirubinden farklı bir şekil midir? Serbest bilirubin denilen bilirubin kernikterus oluşmasında önemli bir faktör olarak suçlanmakta ve bunun da izlenmesinin yararlı olacağı ileri sürülmektedir^{6,7,12,13}. Bu nedenle bizde, serbest bilirubinün kernikterus oluşmasındaki rolü ve bunun çeşitli parametrelerle ilişkisini araştırdık.

METERİYAL VE METOT

Çalışmaya S.Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine sarılık yakınması ile başvuran 45 yenidoğan bebek alındı. Bebeklerin 20 tanesine sadece fototerapi, 25 tanesine de fototerapi ve ilâve olarak kan değişimi uygulandı. Vakaların tümünde fototerapi ve kan değişimi önce ve sonrasında alınan kan örneklerinden total, direkt ve indirekt bilirübin değerleri kalorimetrik olarak, serbest bilirübin değerleri ise "Sephadex Gel Filtrasyon" tekniği¹³ ile çalışıldı. Sephadex Gel Filtrasyon tekniği sonuçları, direkt bilirübin düzeyinin 2 mg/dl'nin üzerine çıktığı durumlarda ve hemoliz durumlarında etkilenmekte ve yanlış (+) sonuca neden olmaktadır. Bu nedenle direkt bilirübinin 2 mg/dl'nin üzerinde olduğu vakalar ile hemolizli kanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışma grubumuza ait vakaların ağırlıkları, gestasyonel yaşları, asfiksi, enfeksiyon ve herhangi bir ilâç alımı olup olmadığı, çalışma günleri, serum albumin, indirekt bilirübin ve kalitatif olarak serbest bilirübin düzeyleri Tablo 1' de özetlenmiştir.

Sephadex Gel yöntemi ile araştırılan serbest bilirübinin pozitiflik derecesi ile serum indirekt bilirübin düzeyleri karşılaştırıldığında, serum indirekt bilirübin değerlerinin yükselmesi ile serbest bilirübin pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,01$) (Tablo 2). İndirekt bilirübin düzeylerinin artması ile serum serbest bilirübin değerleri artmaktadır.

Serbest bilirübin düzeyleri ile vakaların gestasyonel yaşları arasındaki ilişki araştırıldığında ise, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen, Tablo 3' de görüldüğü gibi gestasyon yaşı azaldıkça, serbest bilirübin pozitifliğinde de giderek artma eğilimi göze çarpmaktadır ($p > 0,05$).

Serum serbest bilirübin düzeylerinin enfeksiyon ve asfiksi ile olan ilişkisi araştırıldığında da, Tablo 4' de görüldüğü gibi, yenidoğan bebeklerin enfeksiyon ve asfiksi durumlarında, kanda serbest bilirübin görülme ihtimali istatistiksel açıdan önemli derecede artmaktadır ($p < 0,05$).

Tablo 1. Fototerapi ve fototerapi ile kan değişimi uygulanan vakaların çalışma sonuçları, bulguları ve özellikleri (1-20 no.lu vakalara fototerapi, 21-45 no.lu vakalara da fototerapi ile kan değişimi tedavileri uygulanmıştır.)

NO:	ADI/CİNSİ	AĞIRLIK	GESTASYONEL SÜRE (HAFTA)	DOĞUM ASFİKSİSİ	İNFEKSİYON	KERNİTERUS	ÇALIŞMA GÜNÜ	ALBÜMİN (gr/dl)	İNDİREKT BİLİRÜBİN TEDAVİDEN		SERBEST BİLİRÜBİN TEDAVİDEN	
									ÖNCE	SONRA	ÖNCE	SONRA
1	NÖ/E	3500	40	-	-	-	5	4.6	18.3	16.3	-	-
2	BK/E	2500	32	-	-	-	4	3.5	13.4	11.8	-	-
3	BE/K	3000	40	-	-	-	1	4.3	16.0	16.0	-	-
4	OD/E	2600	34	-	-	-	13	4.0	13.2	12.0	-	-
5	AB/E	3200	40	-	-	-	3	4.2	18.5	16.0	-	-
6	DY/K	2300	32	-	-	-	7	3.8	15.8	14.7	-	-
7	SE/K	3500	40	-	-	-	5	4.4	17.9	13.8	-	-
8	BG/K	3000	40	-	-	-	4	4.4	19.3	14.8	-	-
9	İG/E	2100	35	-	-	-	7	4.4	18.0	15.3	-	-
10	OK/K	1800	28	-	+	-	4	3.3	13.3	10.4	-	-
11	EC/E	2600	40	+	-	-	12	4.0	18.0	15.8	-	-
12	ÖÖ/E	2400	36	+	+	-	6	4.2	16.0	17.8	-	-
13	YY/E	1900	28	-	-	-	4	4.0	13.8	12.6	-	-
14	YY/K	1900	28	-	-	-	4	3.3	16.5	15.3	-	-
15	BG/K	2300	34	+	+	-	4	3.5	12.9	14.6	-	-
16	FC/K	2800	40	-	-	-	10	3.9	16.5	15.8	-	-
17	BG/K	3200	40	-	-	-	5	3.5	12.9	14.6	-	-
18	SK/E	3100	40	+	+	-	4	4.2	14.0	15.6	-	-
19	NÇ/E	1800	28	+	+	-	3	3.0	13.8	12.7	-	-
20	BE/K	2080	40	+	+	-	4	3.8	14.0	12.0	-	-
21	NB/K	2600	40	-	-	-	13	3.3	25.4	13.0	-	-
22	MT/E	2800	40	-	-	-	9	2.7	26.3	11.8	+	-
23	NK/K	3200	40	-	-	-	2	3.7	21.0	4.1	-	-
24	OD/E	2800	35	+	-	-	4	4.2	19.5	8.1	-	-
25	NE/K	2500	37	-	-	-	10	3.0	27.7	6.1	-	-
26.	BC/E	3500	40	+	+	-	3	3.4	25.8	14.6	+	-
27	BS/K	2300	40	+	+	+	3	4.0	30.5	4.2	+	+
28.	HA/E	2950	40	-	-	-	4	3.4	20.4	8.2	-	-

NO:	ADI/CİNSİ	AĞIRLIK	GESTASYONEL SÜRE (HAFTA)	DOĞUM ASFİKSİSİ	İNFEKSİYON	KERNİKERUS	ÇALIŞMA GÜNÜ	ALBUMİN (gm/dl)	İNDİREKT BİLİRÜBİN TEDAVİDEN		SERBEST BİLİRÜBİN TEDAVİDEN	
									ÖNCE	SOMRA	ÖNCE	SOMRA
29	ZA/K	2600	40	-	-	-	4	3.2	24.9	9.6	-	-
30	İE/E	3300	40	-	-	-	3	3.7	27.5	15.0	+	-
31	BÇ/E	3000	40	-	-	-	2	3.4	29.7	16.0	+	-
32	AK/E	1350	28	+	+	-	8	4.2	24.9	11.3	+	-
33	AŞ/E	2900	40	-	+	-	7	4.7	33.0	13.0	-	-
34	RS/E	1650	28	-	-	-	4	3.8	15.8	3.4	-	-
35	BS/K	2450	40	-	-	-	12	3.9	22.0	11.3	-	-
36	BT/E	3000	40	-	-	-	3	3.3	23.1	5.9	-	-
37	BL/K	3800	40	-	-	-	5	3.9	22.4	11.2	-	-
38	FB/K	3000	40	-	-	-	4	4.2	21.3	9.4	-	-
39	ZB/E	2650	40	-	-	-	8	3.3	17.3	7.4	-	-
40	BU/K	1100	32	+	+	-	3	3.3	20.2	7.0	++	-
41	SA/K	2300	40	-	+	+	13	3.4	34.9	16.7	+	-
42	SE/K	1500	34	-	+	-	8	4.0	16.5	9.3	-	-
43	YÇ/E	2450	35	-	+	-	6	3.6	28.2	14.5	++	-
44	MY/K	2950	35	-	+	+	11	4.0	37.3	16.5	++	-
45	BY/K	1500	28	+	+	+	8	4.4	18.1	12.5	++	-

Tablo 2. Serbest bilirübin ile Serum indirekt bilirübin düzeyleri arasındaki ilişki (p < 0,01)

SEPHADEX	İndirekt Bilirübin (mg/dl)				Toplam
	12-14.9	15-19.9	20-24.9	25 ve Üzeri	
(-)	8 (%100)	16(%94.1)	7(%77.8)	3(%27.3)	34
(+)	-	-	1(%11.1)	5(%45.4)	6
(+ +)	-	1(%5.9)	1(%11.1)	3(%27.3)	5
TOPLAM	8(%100)	17(%100)	9(%100)	11(%100)	45

Tablo 3. Serbest bilirübin düzeylerinin, vakaların gestasyon süreleri ile ilişkisi ($p > 0,05$)

SEPHADEX	Gestasyon Süresi (Hafta olarak)			Toplam
	33 ve altı	34 - 36	37 ve üstü	
(-)	7(%70.0)	6(%75.0)	21(%77.8)	34
(+)	1(%10.0)	-	5(%18.5)	6
(+ +)	2(%20.0)	2(%25.0)	1(%3.7)	5
TOPLAM	10(%100)	8(%100)	27(%100)	45

Tablo 4. Serbest bilirübin düzeylerinin infeksiyon ve asfiksi ile olan ilişkisi ($p < 0,05$).

SEPHADEX	ASFİKSİ	İNF.VE ASFİKSİ	İNFEKSİYON VE ASFİKSİ	
			OLMAYAN	TOPLAM
(-)	2(%100)	9(%53.0)	23(%88.5)	34
(+)	-	3(%17.6)	3(%11.5)	6
(+ +)	-	5(%29.4)	-	5
TOPLAM	2(%100)	17(%100)	26(%100)	45

Serbest bilirübin düzeyleri ile vakaların çalışma sırasındaki yaşları arasındaki ilişki de Tablo 5.'de gösterilmektedir. Doğumdan sonraki ilk üç günde serbest bilirübin pozitifliğinin anlamlı derecede fazla görüldüğü anlaşılmaktadır ($p < 0,05$).

Tablo 5. Serbest bilirübin düzeyleri ile vakaların çalışma sırasındaki yaşları arasındaki ilişki ($p < 0,05$).

Çalışma gününde bebeklerin yaşları (gün olarak)				
SEPHADEX	0 - 3	4 - 7	8 ve üzeri	Toplam
(-)	5(%50)	21(%96.5)	8(%61.5)	34
(+)	3(%30)	-	3(%23.1)	6
(+ +)	2(%20)	1(%4.5)	2(%15.4)	4
TOPLAM	10(%100)	22(%100)	13(%100)	45

Tablo 6.'da vakaların serum serbest bilirübin düzeyleri ile serum albumin değerleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi serum albumin değerleri azaldıkça, serbest bilirübin pozitifliği de artmaktadır. Aradaki ilişki istatistiksel açıdan da anlamlıdır ($p = 0,01$).

Tablo 6. Serum serbest bilirübin düzeyleri ile albumin düzeyleri arasındaki ilişki ($p = 0,01$)

Serbest bilirübin	Serum Albumin Düzeyleri (mg/dl)			Toplam
	2.9 ve altı	3 - 3.9	4 ve üzeri	
(-)	-	19(%79.2)	15(%79.0)	34
(+)	2(%100)	3(%12.5)	1(%5.2)	6
(+ +)	-	2(%8.3)	3(%15.8)	5
TOPLAM	2(%100)	24(%100)	19(%100)	45

Serbest bilirübin düzeyleri ile vakaların beslenme saatleri arasındaki ilişki de araştırılmış; fakat, geç beslenme ile serbest bilirübin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sonuçlar Tablo 7.'de gösterilmiştir. ($p < 0,05$).

Tablo 7. Serbest bilirubin değerleri ile vakaların beslenme saatleri (doğumdan sonraki ilk beslenme saati) arasındaki ilişki ($p > 0,05$).

Serbest bilirubin	Beslenme Saatleri			Toplam
	0 - 6	7 - 11	13 ve üzeri	
(-)	17(%85)	11(%84.6)	6(%50.0)	34
(+)	2(%10.0)	1(%7.7)	3(%25.0)	6
(+ +)	1(%5.0)	1(%7.7)	3(%25.0)	5
TOPLAM	20(%100)	13(%100)	12(%100)	45

Serbest bilirubin ile kernikterus arasındaki ilişki de araştırılmış ve serbest bilirubin bir negatif (-) olan 34 vakada kernikterus görülmezken, serbest bilirubin bir pozitif (+) olan 6 vakanın birinde ve iki pozitif (+ +) olan 5 vakanın 3'ünde kernikterus bulgularına rastlanmıştır. Bir başka deyişle serbest bilirubin pozitifliği artarken, kernikterus görülme riski de istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde artmaktadır ($p < 0,05$).

Tablo 8. Serbest bilirubin değerleri ile kernikterus arasındaki ilişki ($p < 0,05$).

KERNİKTERUS	SERBEST BİLİRÜBİN			Toplam
	(-)	(+)	(++)	
Var	-	1(%16.7)	3(%60.0)	4
Yok	34(%100.0)	5(%83.37)	2(%40.0)	41
TOPLAM	34(%100.0)	6(%100.0)	5(%100.0)	45

TARTIŞMA

Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi nedeniyle oluşan kernikterusun patogeneğinde iki mekanizmanın rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bunlardan birincisi "Serbest Bilirubin Hipotezi", diğeri ise beyin arter ve arteriyollerinin doğum asfiksisi, anoksi, enfeksiyon ve metabolik olaylarla permeabilitesinin bozulması sonucu albumine zayıf bağlı bilirubin ayrılarak beynine geçebilmesi; dolayısıyla de toksik etkisini göstermesi şeklindedir^{6,7,12,17}.

Hiperbilirubinemi sonucu bilirubinün bazal ganglionlara yerleşmesiyle oluşan kernikterus, ülkemizde hâlen ciddi bir problem olarak devam etmektedir. Beyine yerleşerek zararlı etkilerini gösteren bilirubin formunun serbest bilirubin olduğunun söylenmesine rağmen, günlük tetkiklerde hiperbilirubinemi takibinde hâlen indirekt bilirubin düzeyleri ölçülmektedir. Dolayısıyla de tedavi kriterleri indirekt bilirubine göre çizilmektedir^{2,7,8,9}. Fakat serbest bilirubinün beyin hasarı ile ilişkisinin gösterilmesi, takipte bunun da izlenmesi gereken bir kriter olarak alınmasını gerektirmektedir^{17,19}. Araştırmalarımızda serbest bilirubin pozitifliğinin artması ile kernikterus arasında anlamlı bir ilişkinin varlığının gösterilmiş olması da bu hipotezi destekler görülmektedir.

Serbest bilirubinün pozitifliğini birçok faktörler etkilemektedir. Türmen¹⁹, yaptığı bir araştırmada indirekt bilirubin düzeyi 20 mg/dl'nin altındaki 7 vakada, Gürel ve arkadaşları da indirekt bilirubin düzeyi 15 mg/dl'nin altındaki vakalarda serbest bilirubin pozitifliğini göstermişlerdir. Bizim de çalışmamızda, indirekt bilirubin düzeylerinin 20 mg/dl'nin altında bulunan vakalarda, serbest bilirubin pozitifliğinin görülmesi, yenidoğan sarılıklarının izlenmesinde hekimlerin daha güvenilir yöntemlere dayanması gerektiğini düşündürmektedir. Fakat indirekt bilirubin düzeyleri arttıkça da, serbest bilirubin pozitiflik derecesi de anlamlı olarak artmaktadır. Ancak elimizde beyin hasarı yönünden kritik olarak kabul edilebilecek bir serbest bilirubin düzeyi de henüz yoktur. Bir başka deyişle serbest bilirubin düzeyi düşük olmasına rağmen, kernikterus gelişme riski vardır. Tablo 1'de de görüldüğü gibi kernikterus

gelişme riski vardır. Tablo 1'de de görüldüğü gibi kernikterus görülen vakaların birinde serbest bilirubin pozitifliği düşük derece idi. Jacopsen ve Wennberg'in çalışmaları da indirekt bilirubin düzeylerinin artışı ile serbest bilirubin pozitifliğinin arttığını göstermektedir¹¹.

Serbest bilirubin tayininin prematüre bebekler için daha önemli olduğu aşikârdır. Çünkü prematüre bebeklerde albumin düzeylerinin düşük olması, karaciğerin immatür olması ve buna bağlı olarak ta gerek glucuronyl transferase enzimlerinin eksikliği ve gerekse Y ve Z proteinlerinin düşük olduğu bilinmektedir. Hipoglisemi riski de prematüre bebeklerde yüksektir. Glikoz karaciğer hücresinde bilirubinün bağlanması için gerekli olduğundan, hipoglisemi de serbest bilirubin pozitifliğini arttıracaktır. Araştırmamızda gestasyonel sürenin 37 haftanın üzerinde olduğunda serbest bilirubin pozitifliğinin % 22.2 iken, 33 haftanın altındaki prematüre bebeklerde % 30 olarak tespit edilmiştir. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamasına rağmen, gestasyonel yaş azaldıkça serbest bilirubin pozitifliğinin artmasına doğru bir eğilim gözledik. Cashore ve ark.⁵, Gürel ve ark.¹⁰ ve Türmen⁹'in çalışmalarında da gestasyonel yaş azaldıkça, serbest bilirubin pozitifliğinin arttığı gösterilmiştir. Benzer bulgular Kapitulnik ve Blondheim'in çalışmalarında da elde edilmiştir.

Asfiksi ve asidoz yenidoğanda bilirubinün albuminle bağlanmasını güçleştiren ve böylece serbest bilirubinün artışına neden olan faktörlerdir^{5,14}. Asfiksi ayrıca kan-beyin bariyerini açarak, bağlı bilirubinün de beyine ulaşmasına neden olabilir^{7,18}. Asfiktik bebeklerde kernikterus riskinin arttığı da bilinmektedir^{4,5,16,17}. Araştırmamızda asidozu olan 2 vakada serbest bilirubin negatif bulunurken, enfeksiyon ve asfiksinin beraber bulunduğu 19 vakanın 8'inde pozitif bulunmuştur ($p < 0,05$). Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmektedir^{5,6,10}.

Bilirubinün kandaki en önemli taşıyıcısı albumindir. Özellikle prematüre bebeklerde de serum albumin düzeylerinin düşüklüğü bilinen bir durumdur. Çalışmamızda serum albumin düzeylerinin azalması ile serbest bilirubin pozitifliği arasında anlamlı ($p < 0,01$) bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,01$). Bu durum düşük bilirubin düzeylerinde de serbest bilirubin çıkışına en büyük nedendir. Türmen çalışmasında 3 gm/dl'nin altında albumin düzeyi gösteren 15 yenidoğanın 10'unda değişik derecelerde serbest bilirubin varlığını göstermiştir⁹. Araştırmamızda ayrıca, serbest bilirubin pozitifliğinin, vakaların postnatal süreleri ile de anlamlı olarak ilişkili

olduğu görüldü ($p < 0,05$). Bebeklerimizde ilk üç günde serbest bilirubin pozitifliği anlamlı derecede yüksek oranda idi. Bu, karaciğer hücrelerinde ligandin sentezinin 4-5. güne doğru olgunlaşmasıyla açıklanabilir. Ayrıca bebeklerin ilk beslenme saati geciktikçe, serbest bilirubin pozitifliğinin arttığı şeklinde bir eğilim ortaya çıktı ($p > 0,05$). İstatistiksel ilişki anlamlı olmamasına rağmen ilk beslenme saatinin 13 saati geçtiği 12 vakanın 6'sında (% 50) serbest bilirubin pozitifliği gösterilmiştir.

Tedavi sırasında, kan değişimi ile kan serbest bilirubin düzeyleri de düşmektedir. Nitekim araştırmamızdaki 11 vakada da durum böyle olmuştur. Ve tedavi sonrasında serbest bilirubin negatifleşmiştir. Zamet ve Chunga²⁰ ile Arkans ve Cassady¹ 'nin sonuçları da çalışma sonuçlarımıza paraleldir. Nihayet kernikterus tablosu gösteren vakalar ile göstermeyen vakalar arasında da serbest bilirubin pozitifliği açısından önemli bir ilişki bulunmuştur. Serbest bilirubin pozitifliği artarken, kernikterus görülme riskinin de anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak denilebilir ki; kernikterus oluşmasında, kandaki serbest bilirubinün önemli bir rolü vardır. Serbest bilirubin düzeyleri, indirekt bilirubin düzeylerinden, gestasyonel süreden, postnatal süreden, serum albumin düzeylerinden, bebeklerin beslenme saatlerinden ve en önemli olarak da enfeksiyon ve asfiksiden etkilenmektedir. Serbest bilirubin düzeyleri, hiperbilirubinemili vakaların takibinde kernikterusu önleme açısından önemli bir kriter olarak kabul edilebilir ve izlenmesi gerekir. Serbest bilirubin düzeyleri kan değişimi ile azalmakta ve kaybolmaktadır.

KAYNAKLAR

1. ARKANS,H.D.,CASSADY,G.; Estimation of unbound serum bilirubin by the peroxidase assay method,Effect of exchange transfusion on unbound bilirubin and serum bindings,J.Pediatr,92:1001-1005,1978.
2. BEHRMAN,R.E.,KLIEGMAN,R.M.; Jaundice and hiperbilirubinemia in the newborn,Nelson Textbook of Pediatrics,13th ed. W.B.Saunders Company,Philadelphia,405-409,1987.
3. BALISTERI,W.F.; Manifestations of tiver disease,Textbook of Pediatrics,13th ed.W.B.Saunders Company,Philadelphia, 824-827,1987.
4. BROSSARD,Y.,PINON,F.,CREGUT,R.; Prevention de l'encephalopathie par hiperbilirubinemia chez le premature, Rev.,Pediatr,17(5):289-308,1981.
5. CASHORE,W.J.; Free bilirubin concentration and bilirubin binding affinity in term and preterm infants,J. Peditar,96(3):521-527,1980.
6. CASHORE,W.J.,OH,W.; Unbound bilirubin and kernicterus in low-Birth-Weight infants,Pediatrics,69(4):481-485, 1982.
7. CASHORE,W.J.,STERN,L.; Neonatal hiperbilirubinemia,Pediatr Clin North Am,29(5):1191-1201,1982.
8. ÇAĞLAR,M.K.; Yenidoğan sarılıkları,Katkı,Ek sayı,2:547-645,1987.
9. GEDİKOĞLU,G.,CAN,G.; Yenidoğan sarılıkları,Kan değişimi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları,Bayda yayınları, İstanbul,Cilt 1:436-465,1984.

10. GÜREL, M., BAYKARAN, Ö., KARAASLAN S.; Yenidoğan sarıllıklarında serbest bilirubin ve bilirubin bağlama kapasitesinin sephadex gel filtrasyon column elution yöntemiyle tayini, 22. Türk Pediatri Kongresi, İstanbul, Eylül-1983.
11. JACOPSEN, J., VENNBERG, R.P.; Determination of unbound bilirubin in the serum of newborns, Clin. Chemistry, 20(7):783-788, 1974.
12. JIRSOVA, V., JIRSA, M. et al.; The use and possible diagnostic significance of sephadex gel filtration of serum from icteric newborn, Biol. Neonat, 11:204-208, 1967.
13. KAPITULNIK, J., BLONDNEIM, S.H., KAUFMAN, N.A.; Sephadex adsorption of bilirubin from neonatal and adult serum, Clin Chemistry, 18(1):43-46, 1972.
14. KAPITULNIK, J., BLONDHEIM, S.H. et al.; Bilirubin binding and neonatal acidosis, Clin Chemistry, 27(11):1872-1874, 1981.
15. KAUFMANN, N.A., KAPITULNIK, J. et al.; The adsorption of bilirubin by sephadex and its relationship to the criteria for exchange transfusion, Pediatrics, 44(4):543-548, 1969.
16. LEVINE, R.L.; Bilirubin worked ago?, Pediatrics, 64(3):380-384, 1979.
17. RITTER, D.A., KENNY, J.D. et al.; A prospective study of free bilirubin and other risk factors in the development of kernicterus in premature infants, Pediatrics, 69(3):260-265, 1982.
18. SCHIFF, D., CHAN, G., STERN, L.; Fixed drug combinations and displacement of bilirubin from albumin, Experience and reason, Briefly recorded, 139-140.
19. TÜRKMEN, T., BERKİ, R. ve ark.; Kan alışverişi endikasyonu için yeni bir kriter sephadex G-25 filtrasyon yöntemi ile serbest bilirubin tayini, Türk Pediatri Kongresi, Kıbrıs, Mayıs-1980.
20. ZAMET, P., CHUNGA, F.; Separation by gel filtration and microdetermination of unbound bilirubin, Acta Ped Scand. 60:33-38, 1971.