

YENİDOĞAN HİPERBİLİRÜBİNEMİSİNİN İZLENMESİNDE
BİLİRÜBİN BAĞLAMA KAPASİTESİNİN ÖNEMİ VE
BUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

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

SUMMARY

Bilirubin-binding capacity in the hyperbilirubinemia of the newborn.

The hyperbilirubinemia of the newborn is still keeping its importance on. A number of factors effect the occurrence of kernicterus due to hyperbilirubinemia. Serum indirect bilirubin levels, bilirubin-binding capacity, serum albumin levels, gestational age, birth weight, postnatal survival days, and whether they have infections and asphyxia or not can be considered as the influenced factors.

ÖZET

Yenidoğanda hiperbilirübinemi hâlen önemini devam ettirmektedir. Hiperbilirübinemi sonucu oluşan Kernikterusun oluşmasını birçok faktörler etkilemektedir. Bu faktörler arasında serum indirekt bilirübin düzeyleri, bilirübin bağlama kapasitesi, serum albumin düzeyleri, hastaların gestasyonel süreleri, doğum ağırlıkları, asfiktik ve enfeksiyonlu olup olmadıkları ve postnatal yaşam süreleri sayılabilir.

Yenidoğanda hiperbilirübinemi, yıllardan beri üzerinde çalışılan ve fakat hâlâ karanlık yönleri bulunan bir durumdur. Hiperbilirübinemi nedenleri ve sonuçları ile hekimlerin günlük çalışmalarının büyük bir kısmını hâlen işgal edebilmektedir. Henüz sebepleri tüm olarak bulunamadığı gibi, tehlikeli sonuçları da tümüyle önlenememiştir. Sosyo-ekonomik açıdan gelişmemiş ülkelerde hiperbilirübinemi sonucu oluşan

* : S.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri.

** : S.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

*** : S.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

kernikterus tablosu hâlen sık olarak görülmektedir²³. Hiperbilirübinemi tedavisinde fototerapi yeni bir çığır açmasına^{10,13,21} ve kan değişimi de hayat kurtarıcı olmasına rağmen, henüz fototerapi ya da kan değişimi kriterlerinin iyi konulmamış olması, kernikterus riskini arttırmaktadır. Klâsik kriter olarak hâlen kabul gören serum indirekt bilirübin düzeyleri, kernikterusu önlemede yeterli olamamaktadır. Çünkü tedavi için patolojik düzey olarak kabul edilen bilirübin düzeylerinden daha düşük düzeylerde bile kernikterus görülebilmektedir^{8.9}. Beyine zararlı olan bilirübinin bağlanmamış-unbound bilirübin olduğu, genel olarak kabul edilen bir durumdur^{3,8,9,19}. O halde, bilirübin bağlama kapasitesi ve bunu özellikle negatif yönde etkileyen faktörler, önemli bir pozisyon kazanmaktadırlar. İşte bu çalışma bilirübinin bağlanmasını sağlayan, bilirübin bağlama kapasitesini (BBK) ve bunu etkileyen, -özellikle negatif olarak- faktörleri araştırmak için yapılmıştır.

METERYAL VE METOD

Çalışmamıza S.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine sarılık nedeni ile başvurup, hiperbilirübinemi tespit edilen 45 yenidoğan bebek alındı. Vakalarımızın 17'si matür, 9'u matür ve intrauterin malnütrisyonlu, 16'sı prematüre ve 3'ü de prematüre ve intrauterin malnütrisyonlu bebeklerdi. Bebeklerin 23'ü kız ve 22'si de erkekti. Hiperbilirübinemi nedenleri farklı idi ve büyük bir kısmında da neden bulunamamıştı. Hastalıkların bir kısmına (Tablo 1'de 1-20 no'lu hastalar) fototerapi, geri kalan kısmına da (Tablo 1'de 21-45 no'lu hastalar) fototerapiyle birlikte kan değişimi uygulandı. Hastaların tedavi uygulamalarından önce ve sonra alınan kan örneklerinden BBK, indirekt bilirübin ve albumin düzeylerine bakıldı. BBK Sephadex Gell Filtrasyon tekniği ile; indirekt bilirübin kolorimetrik olarak Walters ve Gerard metodu ile; albumin ise Bromcresol green metodu ile çalışıldı. Hasta serumuna artan dozlarda bilirübin solusyonu ilâvesiyle yapılan Sephadex Gel Filtrasyon tekniği ile albuminin BBK ölçülebilir^{2,5,9,12,24,25}. Sonuçlar t-student testi ile değerlendirildi.

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

NO:	ADI/CİNSİ	AĞIRLIK	GESTASYONEL SÜRE (HAFTA)	DOĞUM ASFİKSİSİ	İNFEKSİYON	KERNİKERUS	ÇALIŞMA GÜNÜ	ALBUMİN (gm/dl)	İNDİREKT BİLİRÜBİN TEDAVİDEN		BBK (%mg) TEDAVİDEN	
									ÖNCE	SONRA	ÖNCE	SONRA
1	NÖ/E	3500	40	-	-	-	5	4.6	18.3	16.3	13.0	15.0
2	BK/E	2500	32	-	-	-	4	3.5	13.4	11.8	9.0	9.0
3	BE/K	3000	40	-	-	-	1	4.3	16.0	16.0	13.0	11.0
4	OD/E	2600	34	-	-	-	13	4.0	13.2	12.0	7.0	9.0
5	AB/E	3200	40	-	-	-	3	4.2	18.5	16.0	7.0	9.0
6	DY/K	2300	32	-	-	-	7	3.8	15.8	14.7	11.0	13.0
7	SE/K	3500	40	-	-	-	5	4.4	17.9	13.8	9.0	11.0
8	BG/K	3000	40	-	-	-	4	4.4	19.3	14.8	7.0	9.0
9	İG/E	2100	35	-	-	-	7	4.4	18.0	15.3	7.0	9.0
10	OK/K	1800	28	-	+	-	4	3.3	13.3	10.4	9.0	11.0
11	EC/E	2600	40	+	-	-	12	4.0	18.0	15.8	9.5	10.5
12	ÖÖ/E	2400	36	+	+	-	6	4.2	16.0	17.8	7.0	5.5
13	YY/E	1900	28	-	-	-	4	4.0	13.8	12.6	5.0	9.0
14	YY/K	1900	28	-	-	-	4	3.3	16.5	15.3	3.0	7.0
15	BG/K	2300	34	+	+	-	4	3.5	12.9	14.6	5.5	5.0
16	FC/K	2800	40	-	-	-	10	3.9	16.5	15.8	7.0	7.0
17	BG/K	3200	40	-	-	-	5	3.5	12.9	14.6	9.0	11.0
18	SK/E	3100	40	+	+	-	4	4.2	14.0	15.6	9.0	9.0
19	MÇ/E	1800	28	+	+	-	3	3.0	13.8	12.7	7.5	9.5
20	BE/K	2080	40	+	+	-	4	3.8	14.0	12.0	7.5	7.0
21	MB/K	2600	40	-	-	-	13	3.3	25.4	13.0	3.0	9.0
22	MT/E	2800	40	-	-	-	9	2.7	26.3	11.8	-	9.0
23	MK/K	3200	40	-	-	-	2	3.7	21.0	4.0	3.0	11.0
24	OD/E	2800	35	+	-	-	4	4.2	19.5	8.1	7.0	9.0
25	NE/K	2500	37	-	-	-	10	3.0	27.7	6.9	3.0	9.0
26	BC/E	3500	40	+	+	-	3	3.4	25.8	14.6	-	5.0
27	BS/K	2300	40	+	+	+	3	4.0	30.5	4.2	-	7.0
28	HA/E	2950	40	-	-	-	4	3.4	20.4	8.2	5.0	11.0
29	ZA/K	2600	40	-	-	-	4	3.2	24.9	9.6	3.0	9.0
30	İE/E	3300	40	-	-	-	3	3.7	27.5	15.0	-	7.0

NO:	ADI/CİNSİ	AĞIRLIK	GESTASYONEL SÜRE (HAFTA)	DOĞUM ASFİKSİSİ	İNFEKSİYON	KERNİKTİTERUS	ÇALIŞMA GÜNÜ	ALBUMİN (g/dl)	İNDİREKT BİLİRÜBİN TEDAVİDEN		BBK (mg) TEDAVİDEN	
									ÖNCE	SONRA	ÖNCE	SONRA
31	BÇ/E	3000	40	-	-	-	2	3.4	29.7	16.0	-	7.0
32	AK/E	1350	28	+	+	-	8	4.2	24.9	11.3	-	7.0
33	AŞ/E	2900	40	-	+	-	7	4.7	33.0	13.8	3.0	9.0
34	RS/E	1650	28	-	-	-	4	3.8	15.8	3.4	7.0	13.0
35	BS/K	2450	40	-	-	-	12	3.9	22.0	11.3	5.0	11.0
36	BT/E	3000	40	-	-	-	3	3.3	23.1	5.9	5.0	13.0
37	BL/K	3800	40	-	-	-	5	3.9	22.4	11.2	5.0	11.0
38	FB/K	3000	40	-	-	-	4	4.2	21.3	9.4	9.0	15.0
39	ZB/E	2650	40	-	-	-	8	3.3	17.3	7.4	7.0	13.0
40	BU/K	1100	32	+	+	-	3	3.3	20.2	7.0	-	11.0
41	SA/K	2300	40	-	+	+	13	3.4	34.9	16.7	-	9.0
42	SE/K	1500	34	-	+	-	8	4.0	16.5	9.3	7.0	13.0
43	YÇ/E	2450	35	-	+	-	6	3.6	28.2	14.5	-	7.0
44	MY/K	2950	35	-	+	+	11	4.0	37.3	16.5	-	5.0
45	BY/K	1500	28	+	+	+	8	4.4	18.1	12.5	-	5.0

BULGULAR

Hastaların yaşları, doğum tartıları, gestasyonel süreleri, asfiksi ve enfeksiyonlu olup olmadıkları, kernikterus durumları ile tedavi öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinden çalışılan indirekt bilirübin düzeyleri, serum albuminleri ve BBK'leri Tablo 1.'de sunulmuştur.

BBK ile serum indirekt bilirübin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 2.'de görülmektedir. Serum indirekt bilirübin düzeyi 15 mg/dl'nin altındaki 8 vakanın hepsinde BBK vardı. Ancak indirekt bilirübünün düzeyinin 15-19.9 mg/dl arasında olan 17 vakanın 15'inde BBK varken, 1 vakada azalmış ve 1 vakada da kalmamıştı. İndirekt bilirübin düzeyi 20-24.9 mg/dl arasındaki 9 vakanın 5'inde BBK varken, 2 vakada azalmış ve 2 vakada da kalmamıştı. Serum indirekt bilirübin düzeyinin 25 mg/dl'nin üzerinde olduğu 11 vakanın 3'ünde BBK azalmış ve 8'inde de hiç kalmamıştı. İndirekt bilirübin düzeylerindeki

artış ile BBK'nin azalması arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p < 0,01$).

Tablo 2. BBK ile indirekt bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki ($p < 0.01$)

Bilirubin bağlama kapasitesi	İNDİREKT BİLİRÜBİN				Toplam
	12.0-14.9	15.0-19.9	20.0-24.9	25 ve üzeri	
Yok	-	1 (%5.9)	2 (%22.2)	8 (%72.7)	11
Azalmış	-	1 (%5.9)	2 (%22.2)	3 (%27.3)	6
Var	8 (%100)	15 (%88,2)	15 (%55.6)	-	28
TOPLAM	8 (%100)	17 (%100)	19 (%100)	11(%100)	45

Tablo 3.'de BBK ile gestasyonel yaş arasındaki ilişki görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen 33 haftanın altındaki prematürelere BBK giderek azaldığı izlenimi alınmaktadır ($p > 0,05$).

Tablo 3. Bilirubin bağlama kapasitesi ile gestasyonel yaşın ilişkisi

Bilirubin bağlama kapasitesi	GESTASYONEL YAŞ (HAFTA)			Toplam
	33 ve altı	34 - 36	37 ve üzeri	
Yok	3 (%27.3)	2 (%28.6)	6 (%22.2)	11
Azalmış	1 (%9.1)	-	5 (%18.5)	6
Var	7 (%63.6)	5 (%71.4)	16(%59.3)	28
TOPLAM	11 (%100)	7 (%100)	27(%100)	45

BBK ile doğum ağırlığı arasında da anlamlı bir paralellik vardı. Doğum ağırlığı azaldıkça BBK de istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($p < 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Bilirubin bağlama kapasitesi ile vakaların doğum ağırlıklarının ilişkisi

Bilirubin bağlama kapasitesi	DOĞUM AĞIRLIĞI (gr)				Toplam
	2000 ve aşağı	2000-2499	2500-2999	3000 ve yukarı	
Yok	3 (%33.3)	3 (%33.3)	2 (%15.4)	3 (%21.4)	11
Azalmış	1 (%11.1)	-	4 (%30.8)	1 (%7.1)	6
Var	5 (%55.6)	6 (%66.7)	7 (%53.8)	10(%71.5)	28
TOPLAM	9 (%100)	9 (%100)	13(%100)	14(%100)	45

Tablo 5.'de enfeksiyon ve asfiksisi olan hiperbilirubinemili yenidoğanlarla enfeksiyon ve asfiksisi olmayan yenidoğan hastalar arasındaki BBK durumu görülmektedir. BBK'in enfeksiyon ve asfiksili yenidoğanlarda anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 5. Bilirubin bağlama kapasitesi ile vakaların enfeksiyon ve asfiksileri arasındaki ilişki

Bilirubin bağlama kapasitesi	İnfeksiyon ve asfiksi bulunmayan		Toplam
	Asfiksi	İnfeksiyon+asfiksi	
Yok	-	8 (%47.1)	11
Azalmış	-	1 (%5.8)	6
Var	2 (%100)	8 (%47.1)	28
TOPLAM	2 (%100)	17(%100)	45

Yine serum albumin düzeyleri azaldıkça BBK de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalıyordu ($p < 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Bilirubin bağlama kapasitesi ile serum albumin düzeyinin ilişkisi

Bilirubin bağlama kapasitesi	ALBUMİN DÜZEYİ (% gr)			Toplam
	2.9 ve altı	3 - 3.9	4 ve üzeri	
Yok	2 (%100)	5 (%20.8)	4 (%21.1)	11
Azalmış	-	5 (%20.8)	1 (% 5.3)	6
Var	-	14 (%58.4)	14(%73.6)	28
TOPLAM	2 (%100)	24 (%100)	19(%100)	45

BBK'nin postnatal günleri 3 günden büyük bebeklerde de giderek istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı, alınan sonuçlar arasındadır ($p < 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Bilirubin bağlama kapasitesinin vakaların çalışma sırasındaki yaşları ile ilişkisi

Bilirubin bağlama kapasitesi	ÇALIŞMA GÜNLERİ (GÜN)			Toplam
	0 - 3	4 - 7	8 ve üzeri	
Yok	5(%50.0)	1(%4.3)	5(%41.7)	11
Azalmış	1(%10.0)	3(%13.0)	2(%16.6)	6
Var	4(%40.0)	19(%82.7)	5(%41.7)	28
TOPLAM	10(%100)	23(%100)	12(%100)	45

TARTIŞMA

Hiperbilirubinemi bağlanmamış-unbound bilirubin olarak bulunduğu zamanlarda beyin hücrelerinin bazal ganglionlarına yerleşebilmekte ve toksit etkisini gösterebilmektedir 8,9,19. Kuşkusuz bilirubinün merkez sinir sistemi (MSS) dokularına yerleşebilmesi için serbest bilirubin halinde bulunması gerekmektedir 3,8,9. O halde, bilirubinün serbest - unbound halde kalmasını sağlayan, bir başka deyişle bilirubinün bağlanmasını engelleyen ya da düşüren faktörlerin hiperbilirubinemili bebeklerde izlenmesi, hastanın tedavisi açısından yararlı olacaktır.

Bilirubinün kandaki taşıyıcısı albumindir. Düşük serum albumin düzeyleri olan bebeklerde hiperbilirubineminin daha önemli bir tehlike oluşturarak kernikterus riskini arttırdığı, yıllardır bilinen bir durumdur^{5,15,16} Çünkü albumin düzeylerinin düşmesi ile BBK de düşmekte, kandaki indirekt bilirubin bağlanamamakta, dolayısıyla da serbest kalan indirekt bilirubinün MSS hücrelerine yerleşebilmesi mümkün olmaktadır. Bizim çalışmamızda da BBK'nin serum albumin düzeylerinin düştüğü vakalarda azaldığı sonucu elde edilmiştir. Cashore ve ark.⁷ ile Robertson ve ark.²⁰ da yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Bilirubin bağlama kapasitesinin serum albumin düzeylerinin azalması ile beraber azalması, özellikle premature bebekler için bir risk faktörüdür. Çünkü bu bebeklerde BBK etkileyen serum albumin düzeylerinin düşük olmasına ek olarak asfiksi, asidoz, hipotermi ve hipoglisemi gibi olaylara sık olarak rastlanmaktadır. Ayrıca immatür karaciğer ve buna bağlı olarak gerek glucoronyl transferase eksikliği ve gerekse Y ve Z proteinlerinin düşüklüğü indirekt bilirubinün direkt bilirubine çevrilmesini güçleştirmektedir. Her ne kadar bizim çalışmamızda gestasyonel yaşın azalmasıyla BBK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiş ise de ön gözlemler gestasyonel yaşın azalmasıyla BBK'nin de azaldığı izlenimini vermektedir. Literatürde gestasyonel yaş arttıkça, BBK'nin de arttığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir^{6,7,18,19,20}.

Çalışmamızda BBK ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. 2000 gm'ın altındaki bebeklerde BBK azaldığı, doğum ağırlığı arttıkça da buna paralel olarak BBK'nin arttığı alınan sonuçlardandır ($p < 0,05$). Berde ve ark. BBK'nin doğum ağırlığından fazla etkilenmediğini, oysa ki Robertson ve ark., doğum ağırlığı arttıkça BBK'nin artabileceğini göstermişlerdir^{4,20}.

Enfeksiyon ve asfiksi ile BBK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözledik. Bu durum, bizim çalışmamızda gösterildiği gibi, Cashore ve ark.⁷ yaptığı çalışmada da respiratuar distress, asidoz, asfiksi ve sepsis vakalarda BBK'nin azaldığı gösterilmiştir.

Vakaların postnatal günleri ilerledikçe, BBK'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını da çalışmamızda gözledik ($p < 0.05$). Gürel ve ark.¹⁴ 'nın sonuçları da bizim sonuçlarımıza benzemektedir. Durum postnatal gün sayısı arttıkça, karaciğer maturasyonunun da artması ve indirekt bilirubinün direkt bilirübine çevrilmesini sağlayan mekanizmalar gelişmesi ve BBK'nin artması şeklinde açıklanabilir.

Çalışmamızda BBK ile indirekt bilirubin düzeyleri arasında oldukça anlamlı bir ilişki vardı. İndirekt bilirubin düzeylerinin 15 mg/dl'nin altında olduğu durumlarda BBK varken, serum indirekt bilirubin düzeyleri arttıkça da BBK giderek azalmaktaydı ($p < 0.01$). Gürel ve ark.¹⁴ da indirekt bilirubinün 15 mg/dl'nin altındaki vakalarda BBK azaldığını veya kalmadığını % 60 dolaylarında buldular. Tay ve ark.²² ile Robertson ve ark.²⁰ 'nın sonuçları da yukarıda bildirilen sonuçlara paraleldir.

Cashore ve ark.⁷ ,43 klinik olarak sağlam bebekle, 45 hasta bebeğin BBK sonuçlarını karşılaştırmışlardır ve hastalık olarak kabul edilen respiratuar distress, asidoz, asfiksi sepsis ve hipoksemili bebeklerde sağlam bebeklere göre BBK anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda, enfeksiyon ve asfiksini beraber bulunduğu vakalarda BBK'nin ileri derecede azaldığını gördük ($p < 0.05$).

BBK ile kernikterus arasında da çok yakın bir ilişki vardır. BBK azaldığı veya kalmadığı durumlarda, kernikterus riskinin arttığını gördük. Nitekim bizim çalışmamızda, BBK kalmadığı 7 vakanın 4'ünde kernikterus bulguları gözlenmiştir. Oysa ki BBK'nin bulunduğu diğer 38 vakanın hiçbirinde kernikterus bulguları gözlenmemiştir. Çalışmamızda ayrıca kan değişimi ile de BBK'nin arttığı ya da kan değişimi başında ortalama 2.88 ± 0.598 mg/dl olan BBK, kan değişimi sonrasında 9.4 ± 0.55 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değişim istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p < 0.01$). Fototerapinin de

indirekt bilirübin düzeylerini azaltırken, BBK'ni arttırdığını gözledik ($p < 0.05$). Her iki durumu kullanılan tedavi metodlarının indirekt bilirübin düzeylerini azaltması ve indirekt olarak BBK'ni artırması şeklinde açıklayabiliriz. Bu sonuçlar da Arkans ve ark.² ile diğer araştırmacıların sonuçlarına paraleldir^{1,11,12,17}.

Sonuç olarak, hiperbilirübinemili yenidoğanın izlenmesinde indirekt bilirübinden başka BBK'nin de bakılmasının yararlı olacağı, BBK nin serum albumin düzeyinin artışı ile arttığı, serum indirekt bilirübin düzeyinin artışı ile azaldığı, doğum ağırlıklarının azalması ile azaldığı, gestasyonel yaşları ile yakın ilişkili bulunduğu, postnatal günlerin artışı ile arttığı, enfeksiyon ve asfiksili vakalarda azaldığı söylenebilir. Bunlara BBK'nin azaldığı veya olmadığı durumlarda kernikterus riskinin arttığı ve BBK'nin de fototerapi ve kan değişimi ile arttığı sonuçlar da eklenebilir.

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. Journal Pediatrics, 92:1001-1005 1978.
2. BANAGALE,R.C.; Rapid fluorometric assay of bilirubin binding parameters in newborn infants. Research communication in chemical pathology and pharmacology, 48(1):99-121,1985.
3. BEHRMAN,R.E.; Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. Nelson Textbook of Pediatrics, IIth edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia,422-499 1981.
4. BERDE,C.B.,BENİTZ,W.E. et al.; Bilirubin binding in the plasma to the peroxidase method. Pediatric Research, 18(4): 349-354, 1984.
5. BLONDHEIM,S.H., KAPITULNIK,J.; Use of a sephadex column to evaluate the bilirubin-binding capacity of the serum of infants with neonatal jaundice, İsrail jour. Med. BKHL, 8(1): 22-28, 1972.

6. CASHORE,W.J.; Free bilirubin cocentriation and bilirubin binding affinity in term and preterm infants,The Journal of Pediatrics, 96(3): 521-527, 1980.
7. CASHORE,W.J., HORWICH,A.,OH,W.; Influence of gestational age and clinical status on bilirubin binding capacity in newborn infants, Sephadex G-25 Gel Filtration tecnique,Am.J.Dis.Child.,131:898-901, 1977.
8. CASHORE,W.J.,OH,W.; Unbound bilirubin and kernicterus in low-Birth,Weight infants, Pediatrics, 69(4):481-485, 1982.
9. CASHORE,W.J.,STERN,L.; Neonatal hyperbilirubinemia,Pediatric Clinics of North of America,W.B.Saunders Company,Philadelphia, 29(5):1191-1201,1982.
10. COSTARİNO,A.T., ENNEVER,J.F. et al.; Bilirubin photoisomerization in premature neonates under low-and-highdose phototherapy, Pediatrics, 75(3):519-522 1985.
11. EBBESEN,F.; Bilirubin, reserve albumin for binding of bilirubin and plasma pH during phototherapy (ordinary and double light) of term newborn infants Acta. Pediatr. Scand., 70: 405-407, 1981.
13. ENNEVER,J.F., McDONAGH, A.F., SPECK,W.T.; Phototherapy for neonatal Jaundice, Optimal wavelengths of light, The J. of Ped., 103(2): 295-298, 1983.
14. GÜREL,M.,BAYKARAN,Ö.,KARAASLAN,S.; Yenidoğan sarılıklarında serbest bilirubin ve bilirubin bağlama kapasitesinin sephadex gel filtrasyon column elution yöntemiyle tayini, 22. Türk Pediatri Kongresi, İstanbul, Eylül-1983.
15. JACOPSEN,J., WENNBERG,R.P.; Determination of unbound bilirubin in the serum of newborns, Clinical chemistry, 20(7): 783-788, 1974.
16. JIRSOVA,V.,JIRSA,M.et al.; The use and possible diagnostic significance of sephadex gel filtration of serum from icteric newborn, Biol. Neonatal,11:204-208, 1967.

17. NAKAMURA,H.,LEE,Y. et al.; Effects of phototherapy on serum unbound bilirubin in icteric newborn infants, Biol. Neonate, 39: 295-299, 1981.
18. RITTER,D.A., KENNY,J.D.; Influence of gestational age on cord serum bilirubin binding studies, The J. of Ped., 106:118-120, 1985.
19. 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.
20. ROBERTSON,A.,KARP,W.B.; Clinical and chemical correlates of the bilirubin-binding capacity in newborn,Am. J.Dis.Child.,135(6): 255-259, 1982.
21. SUSKAN,E., ÖCAL,G., BERKİ,R.; Yenidoğan hiperbilirubine-misinde fototerapi, Çocuk Hastalıkları Dergisi, 1(1): 24-28, 1986.
22. TAY,S.J.H., LOW,P.S. et al. O Value and limitations of bilirubin binding capacity in predicting the development of kernicterus, Aust. Pediatr.J., 20: 63,66,1984.
23. TURKEL,S.B.,MILLER,C.A.et al.; A Clinical pathologic reappraisal of kernicterus, Pediatrics, 69(3): 267-271, 1982.
24. TÜRMEŒ,T.,BERKİ,R. ve ark.; Kan alışverişı endikasyonu için yeni bir kriter sephadex G-25 filtrasyon yöntemi ile serbest bilirubin tayini, Türk Pediatrı Kongresi, Kıbrıs, Mayıs-1980.
25. ZAMET,P., CHUNGA,F.; Seperation by gel filtration and microdetermination of unbound bilirubin, Acta. Pediatr.Scand., 60: 33-38, 1971.