

신생아 황달

계명대학교 의과대학 소아과학교실

이 상 락

Neonatal jaundice

Sang Lak Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Jaundice is one of the most common gastrointestinal conditions found in neonatal period, and most jaundice is benign. But because of the possibility of bilirubin toxicity, every newborn infants must be examined to identify the development of severe hyperbilirubinemia. To prevent the development of severe hyperbilirubinemia, promote and support successful breast-feeding, perform a systemic assessment before discharge for the risk of severe hyperbilirubinemia, provide early and close follow-up program, and treat with phototherapy or exchange transfusion or other therapeutic modalities, if indicated, are recommended. (Korean J Pediatr 2006;49:6-13)

Key Words : Neonatal jaundice

서 론

신생아에서 황달은 소아과 외래에서 흔히 보는 증상 중의 하나로 피부에 빌리루빈이 침착되어 노랗게 되어 발견하게 되는 경우이며, 이는 만삭아의 60%, 미숙아의 80%에서까지 발견된다¹⁾. 신생아에서 황달이 흔한 이유는 여러 가지 이유가 있지만 신생아의 혈색소의 70%를 차지하는 주성분인 Hb F의 상대적 짧은 수명과 신생아간의 빌리루빈 제거 능력의 저하로 인한 것이 주요 원인이 된다. 이에 저자는 외래에서 흔히 보는 신생아의 황달에 대한 원인, 감별진단과 재태기간, 35주 이상의 준만삭아의 관리방법 및 치료방법 등에 대하여 최근(2004년) 발표된 미국소아과학회(AAP)의 신생아의 황달 치료기준²⁾을 중심으로 알아보고자 한다.

빌리루빈의 생성과 대사

빌리루빈 생성의 원인은 크게 2가지로 첫째 혈중 적혈구의 파괴(Hb F의 상대적으로 짧은 수명)로 생성되는 것으로 전체의 75%를 담당하며, 둘째는 골수에서 일어나는 비정상적인 적혈구 조혈과 주로 간에서 생기는 조직내 heme 및 heme 단백질의 변환

에 의한 것으로 신생아에서 빌리루빈의 생성과 대사는 아래 Fig. 1과 같다³⁾.

신생아 황달의 유형 및 감별진단

1. 황달 출현시기에 따른 원인⁴⁾

먼저 생후 24시간 이내 시작하는 경우는 ABO-나 Rh-혈액형 부적합으로 인한 태아 적아구증과 패혈증, 드물게 선천성 바이러스 감염(톡소플라즈마증, 간염, 풍진, 거대바이러스)을 의심해 보고, 생후 2-3일에 시작될 때는 생리적 황달이 흔하고 드물게 bilirubin UDP-glucuronyl transferase의 결핍으로 인한 Crigler-Najjar 증후군을, 생후 4-7일에 시작되는 경우는 패혈증, 기타 감염(선천성 매독, 톡소플라즈마, 거대바이러스) 혹은 내출혈(두혈중)을 생각해 보며, 생후 1주일 이후 시작될 때는 패혈증, 담도폐쇄, 간염, 갈락토스혈증이나 모유황달을 의심해야 된다.

또한 황달이 생후 1개월 이상 지속되는 경우는 농축담즙증후군, 간염, 선천성 매독, 톡소플라즈마증, 거대바이러스, 담도폐쇄, 갈락토스혈증, 갑상선기능저하증, 비후성 유문협착증, 장기간 총정맥영양으로 인한 황달 등을 의심해 본다.

2. 병적 황달(pathologic jaundice)

병적 황달의 기준⁵⁾은 황달 시작이 생후 첫 24시간 이내이거나 총혈청 빌리루빈의 상승이 하루에 5 mg/dL(시간당 0.5 mg/dL) 이상일 때와 총혈청 빌리루빈 농도가 만삭아에서 12.9 mg/dL 이상이거나, 황달이 10-14일 이상 지속하거나 직접 빌리루빈

접수 : 2005년 12월 1일, 승인 : 2005년 12월 6일
책임저자 : 이상락, 계명대 동산의료원 소아과
Correspondence : Sang Lak Lee, M.D.
Tel : 053)250-7535 Fax : 053)250-7783
E-mail : lsl@dsmc.or.kr

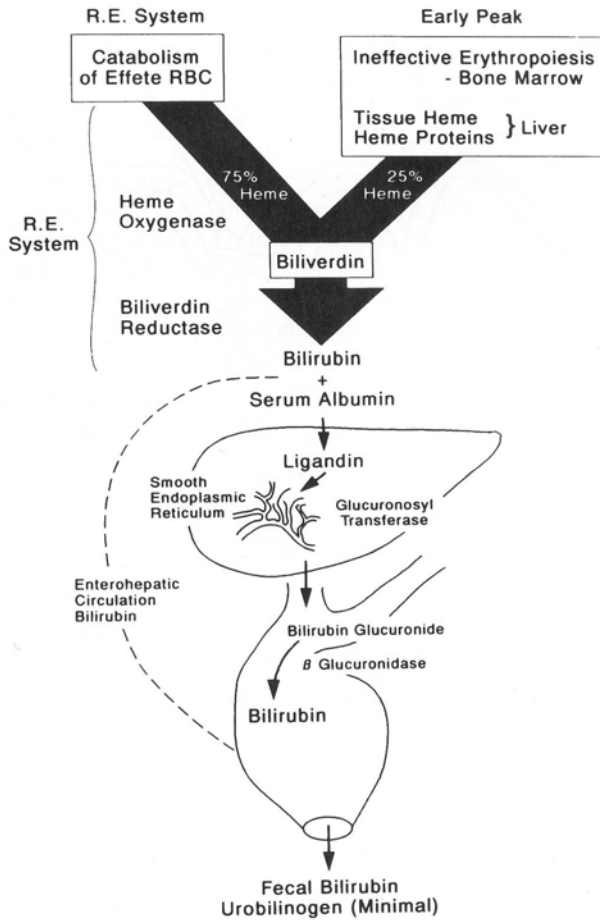


Fig. 1. Neonatal bile pigment metabolism. R.E. : reticuloendothelial.

농도가 1.5-2 mg/dL 이상일 때이며 이때는 적극적인 조사가 이루어져야 한다. 그러나 이는 백인에게 적용되는 수치로 생리적 빌리루빈치가 상대적으로 높은 동양인과 흑인에서는 차이가 있다^{6, 7)}.

3. 모유황달

모유수유아의 약 1-2%에서 생기며, 이의 주요인은 빌리루빈의 장간 순환이 증가되어 생기는 것으로 생각되고, 형제 자매간 재발률이 70% 정도된다. 이는 생후 1주일 이내에 높게 나타나는 조기 모유황달(breast feeding jaundice)과 생후 4-7일에 발생되어 생후 2-3주에 10-27 mg/dL로 최고치가 되었다가 계속 모유수유시 생후 3-10주간 지속 후 소실되는 후기 모유황달(breast milk jaundice)의 두 가지 유형이 있다⁸⁾. 특히 조발형은 모유 자체의 문제라기 보다는 모유수유가 충분치 않아 생긴 탈수나 불충분한 칼로리 섭취가 원인이 되며 아주 드물게는 핵황달을 일으키는 경우가 세계적으로 몇 레가 보고되어 있다. 모유황달의 예방은 생후 초기에 모유수유를 시작하고 하루 10회 이상 수유시키는 것이 도움이 된다^{8, 9)}. 모유수유아와 우유수유아에

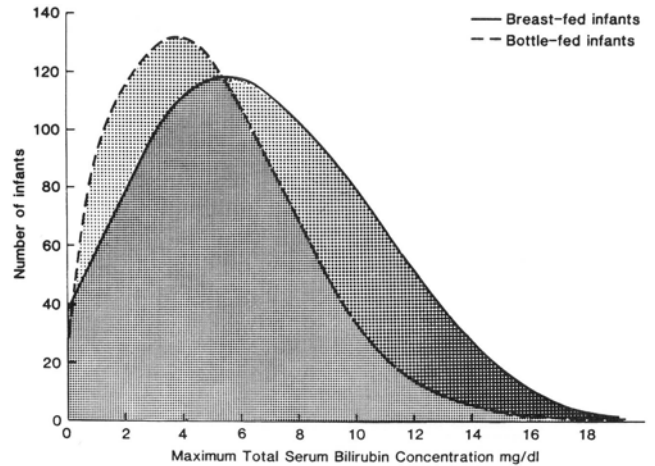


Fig. 2. Distribution of maximal bilirubin levels in breast-fed and formula-fed newborn infants.

서 최고 빌리루빈치의 Fig. 2와 같아서 모유수유아에서 좀 더 높은 경향을 보인다¹⁰⁾.

4. 약 물

신생아, 특히 미숙아에서 pancuronium이나 chloral hydrate 투여시 황달을 높이는 작용을 함으로 사용에 주의를 요한다^{11, 12)}. 또한 항생제의 일종인 ceftriaxone과 sulfisoxazole은 빌리루빈-알부민 결합을 방해하는 기능이 높으므로 비교적 높은 황달치를 가진 신생아에서 핵황달을 유발할 수가 있으므로 사용에 주의해야 한다¹³⁾.

5. 핵황달(kernicterus)

황달의 가장 무서운 합병증 중의 하나로 만삭아에서는 빌리루빈치가 25 mg/dL 이상시 혈액-뇌 장벽(blood brain barrier)을 통한 간접 빌리루빈의 이동이 일어나 지방 성분이 많은 시상하부체(corpus subthalamicum), 해마(hippocampus) 주위 후각영역(olfactory area), 선조체(striate bodies), 시상(thalamus), 창백핵(globus pallidus), 조가비핵(putamen), 슬상체(geniculate bodies), 중뇌(midbrain), 소뇌 핵 등에 침착하여 발생이 되기도 하는 것으로 알려져 있다(Fig. 3)^{3, 14)}. 미숙아에서는 20 mg/dL 이하에서도 발생이 가능하므로 주의를 기울여야 한다. 임상증상은 Dennery 등¹⁵⁾에 따르면 만삭아에서는 생후 2-5일 이내 주로 발생되며 증상은 급성 유형으로 첫 1-2일에 초기 증상으로 기면, 수유곤란, 근긴장저하, 모로반사 소실 등이 나타나므로 황달환아에서 이러한 증상이 나타나면 빨리 입원시켜 교환수혈을 준비하여야 나중에 법적인 문제를 피할 수 있으며, 첫 1주내에 신근(extensor muscle)의 긴장증가와 발열, 후궁반장(opisthotonus) 등의 증상이 1주 이후에는 근긴장증가가 지속되며, 만성 유형으로 첫 1년 이내에 근긴장저하, 추체외로경후나 아테토시스(athetosis) 등의 운동발달의 지연이, 1년 이후에는 비정상적인 운동이나 상방주시, 청력소실 등이 나타난다고 하였다.



Fig. 3. Magnetic resonance imaging scan of an infant presented with clinical signs of kernicterus. Symmetric, abnormally high-intensity signal in the area of globus pallidus(arrows)^{14).}

핵황달을 유발할만한 수치의 고빌리루빈혈증 환아에서 가끔 청력손상이 발생할 수 있으므로 청력검사가 필요한데 일반적으로 많이 이용되는 검사법은 뇌간청성유발반응(BAER, AEP)으로 정상적으로는 Fig. 4와 같으나 핵황달이나 청력손상이 있는 경우는 진폭(amplitude)이 낮아지거나 없어지고, I, III, IV-V파 사이의 간격(latency)이 정상보다 연장되는 소견으로 나타난다^{16).}

6. 검사 소견에 따른 진단 순서 및 감별진단

황달 환자의 혈청 빌리루빈 농도(직접/간접), Coombs검사, 혈색소수치, 망상적혈구수, 적혈구모양 등에 따른 진단순서는 Fig. 5와 같다^{17).}

먼저 직접 및 간접 빌리루빈을 측정하여 직접 빌리루빈이 증가된 경우는 패혈증(선천성 TORCH 바이러스감염), 심한 용혈성질환, 담도폐쇄, 거대세포간염(giant cell hepatitis), 총담관 낭종(choledochal cyst), 낭성섬유증, 갈락토즈혈증, α 1-antitrypsin 결핍증, 티로신혈증 등을 의심해 보아야 한다.

직접 빌리루빈이 증가된 경우는 먼저 Coombs검사를 시행하여 양성이면 Rh, ABO 혹은 기타 혈액형 부적합을 의심하며, Coombs검사 음성이면 다음 단계로 혈색소를 측정하여 정상보다 상승되어 있으면 쌍생아간 수혈, 산모-태아간 수혈, 제대결찰 지연, 부당경량아 등을 생각해 보고 혈색소가 정상 또는 감소되었으며 망상적혈구수를 확인하여 증가되었으면 적혈구모양 이상(spherocytosis, elliptocytosis, stomatocytosis) 혹은 적혈구내 효소 이상[glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) 혹은

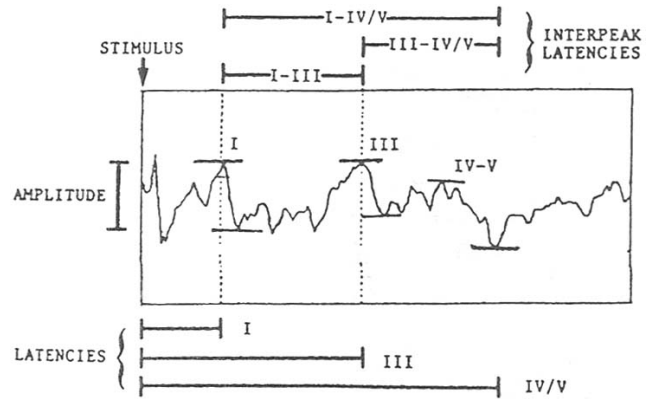


Fig. 4. A typical tracing of brainstem auditory evoked response(BAER).

pyruvate kinase(PK) 결핍증], 범발성혈관내응고증, 내부출혈, 신생아가사 등을 의심하며, 정상 망상적혈구수일 때는 내부출혈, 증가된 장간순환, 신생아가사 및 장기지속 황달(다운증후군, 갑상선기능저하증, 후기 모유황달, Gilbert 혹은 Crigler-Najjar 증후군 등)에 대한 조사를 하여야 한다.

신생아 황달의 관리지침²⁾

1. 관리지침의 목표

미국소아과학회(AAP)에서는 성공적인 지침의 목표를 위해 성공적인 모유수유를 증진시키고, 황달을 평가하고 인지하기 위한 신생아실 프로토콜을 세우며, 생후 24시간내에 황달이 의심되면 총혈청(TSB) 혹은 경피적 빌리루빈치(TcB)를 측정하여야 하고, 황달의 정도를 시각적으로 판단하지 말고(오류가 생길수 있어서) 빌리루빈 수치는 신생아의 나이(생후 시간)에 따라 판단해야 하고, 전적으로 모유수유하는 준만삭아는 황달의 발생의 위험성이 높으므로 좀더 세밀히 관찰하며 퇴원시 모든 신생아는 고빌리루빈혈증의 가능성을 확인하고 적절한 추적검사를 하여야 하며, 황달이 치료를 요하게 되면 즉각 광선치료나 교환 수혈을 시행하며 핵황달 발생의 위험성을 줄여야 한다고 하였다.

2. 일차적 예방지침

미국소아과학회에서는 일차적 예방지침으로 모유수유를 첫 수일간은 하루에 8-12번을 수유하도록 진찰로 강하게 권장하여 초기 모유황달을 예방하고 가능하면 탈수가 없다면 이시기에 수분이나 당분이 첨가된 수분 섭취를 줄이도록 하였다.

3. 이차적 예방지침

1) 혈액형 및 임상적 평가

소아과 의사는 심한 황달이 발생할 가능성이 높은 신생아를 가려내기 위해 모든 산모는 출산 전 혈액형을 확인하여 혈액부적합에 의한 태아적아구증의 조기 예견을 강조하고, 임상적 지침

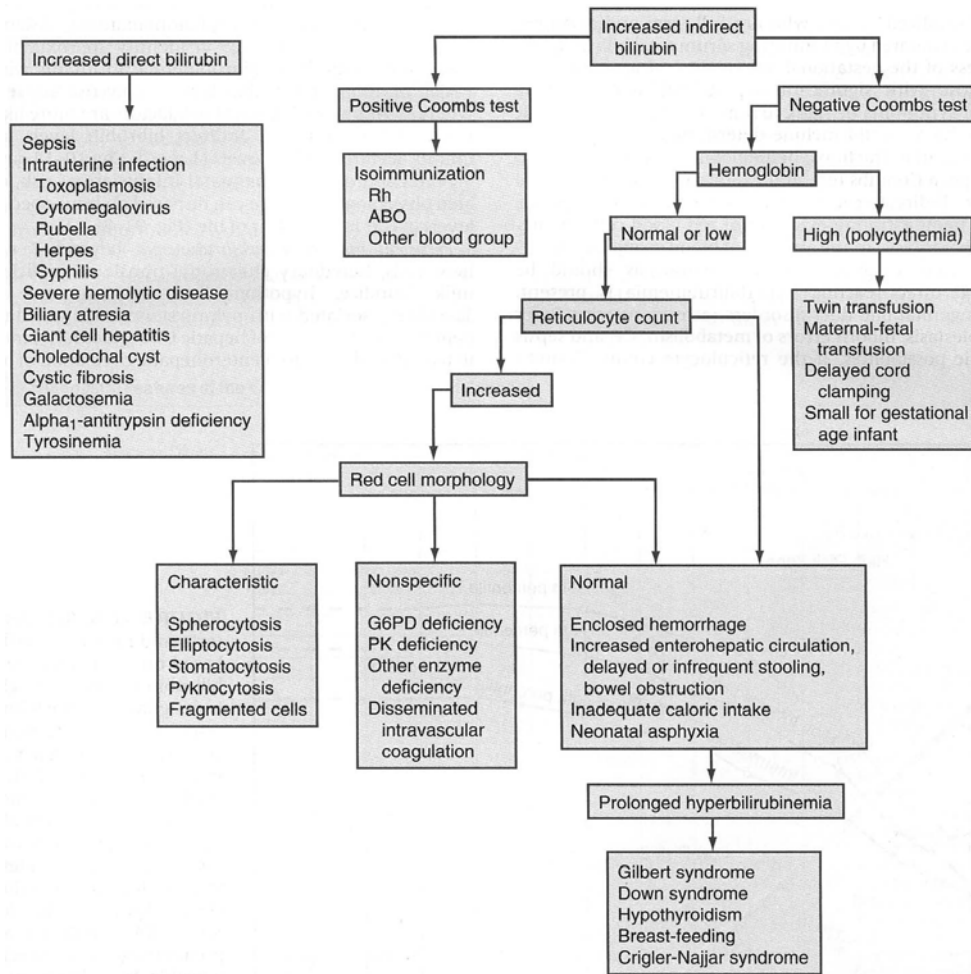


Fig. 5. Schematic approach to the diagnosis of neonatal jaundice.

으로 적어도 매 8-12시간마다 황달의 유무를 피부를 눌러 시각적인 검사를 하거나 경피적 빌리루빈 측정기를 이용한 측정을 권장한다. 그런데 시각적인 검사는 오류가 많으므로(특히 피부가 검을 때) 주의하여야 한다.

2) 검사실 측정

검사실 측정으로 먼저 생후 24시간 이내에 황달이 나타나면 TSB 혹은 TcB를 측정하며, 광선치료를 받거나 빌리루빈 수치가 급격히 증가할 때는 혈액형과 Coombs' 검사, 전혈구수(CBC), 직접형 빌리루빈 수치를 측정하고 필요할 때는 G6PD나 호기말 일산화탄소 농도(ETCOc)를 측정하며 환자의 나이와 TSB를 고려하여 4-24시간마다 TSB의 반복 측정이 필요하다.

TSB가 교환수혈 수치까지 도달하거나 광선치료를 반응이 없을 때는 유핵적혈구수, G6PD, albumin, 가능하면 ETCOc 를 측정하고, 직접 빌리루빈 수치가 높을 때는 소변검사 및 패혈증에 대한 검사가 필요하다.

황달이 생후 3주 이상 지속되거나 환아가 아파 보일 때는 총 및 직접 빌리루빈 수치를 측정하고 직접형이 높을 때는 담즙울

체의 원인에 대한 조사와 함께 감상선, 갈락토즈혈증의 검사를 해보아야 한다.

3) 퇴원 전 위험요소 분석

퇴원 전에 모든 신생아는(특히 생후 72시간 전에 퇴원하는) 심한 황달의 발생 가능성에 대한 대비를 하여야 하며, 정상 준만삭아의 TSB 분포는 Fig. 6과 같아서 수치가 95 백분위수 이상은 고위험군, 50-94 백분위수는 high intermediate 위험군, 5-49 백분위수는 low intermediate 위험군, 5 백분위수 미만은 저위험군으로 나눈다. 이들에게서 심한 황달이 발생할 위험 요소를 보면 첫째, 주요 위험인자(major risk factor)는 퇴원 전 TSB 혹은 TcB가 고위험군이거나 생후 24시간 이내에 황달이 발생할 때, 혈액형 부적합이나 G6PD 결핍에 의한 용혈성 황달, 재태기간이 35-36주 사이, 형제에 광선치료 받은적이 있을 때, 두혈종이 있을 때, 심한 체중감소가 있는 모유수유아와 동아시아 인종 등이다. 둘째, 소 위험인자(minor risk factor)는 퇴원 전 TSB 혹은 TcB가 high intermediate 위험군이거나 재태기간이 37-38주 사이, 퇴원 전이나 형제 중에 황달이 있을 때, 당뇨병

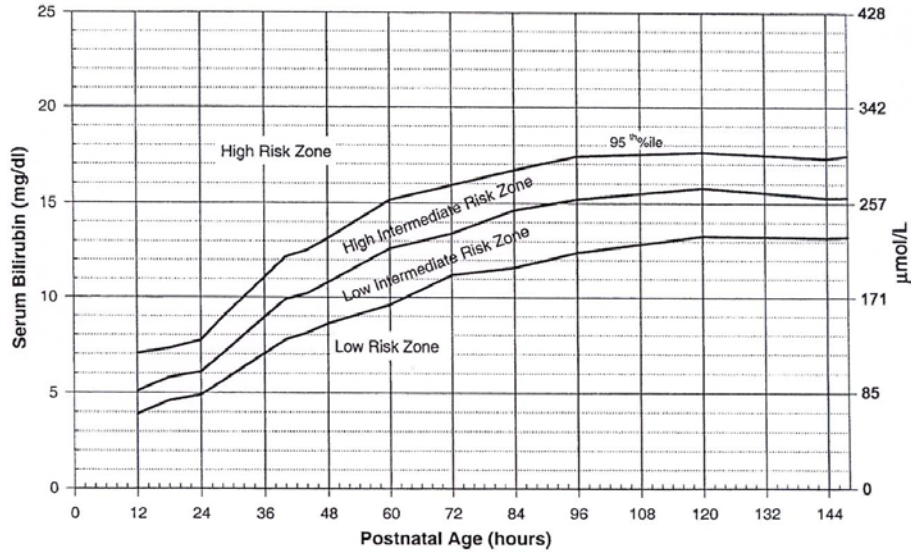


Fig. 6. Normogram for designation of risk in well newborns at 35 or more weeks' gestational age with birth weight of 2,000 g or more.

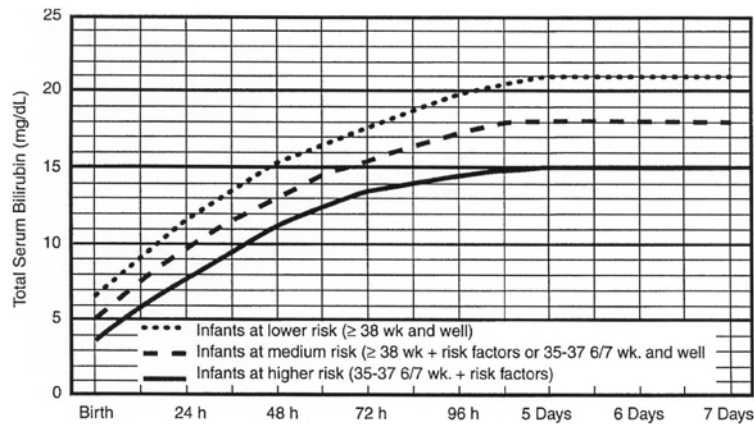


Fig. 7. Guidelines for phototherapy in hospitalized infants ≥ 35 weeks. Risk factors include isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis, or hypoalbuminemia (serum albumin < 3.0 g/dL).

산모의 거대아, 산모 나이가 25세 이상일 때와 남아 등이다. 셋째, 위험인자가 감소되는 경우는 TSB 혹은 TcB가 저위험군이거나 재태기간이 41주 이상, 전적으로 우유수유아, 흑인과 생후 72시간 이후에 퇴원할 때 등이다.

4) 외래 추적검사(Follow-up)

모든 신생아는 퇴원 후 첫 수일내에 외래 추적검사를 시행해야 하는데 그 시기는 퇴원시기와 황달의 위험인자에 따라 달라서 생후 24시간 이내에 퇴원하였으면 생후 72시간에, 생후 24-47.9시간에 퇴원하였으면 생후 96시간에, 생후 48-72시간에 퇴원하였으면 생후 120시간에 외래 추적을 하고 이때는 아기의 체중, 수유량, 배뇨 및 배변 양상, 황달의 유무를 조사하여 황달이 의심되면 TSB 혹은 TcB를 측정하여야 한다.

신생아 황달의 치료

1. 광선 요법(phototherapy)

빌리루빈은 파장이 425-475 nm인 청색 형광빛에서 가장 많이 흡수되는 성질을 이용하여 이 파장의 빛을 조사하여 간접 빌리루빈을 직접형으로 바꾸지 않고 소변으로 배설시키는 것이다^{1,2)}. 이때 아기의 피부는 기저귀를 제외하고는 가능한 노출시키고 환아 피부와 광원의 거리는 20 cm 이내로(가능하면 10 cm 정도) 하는 것이 효과적이다²⁾.

준만삭아에서 광선치료가 요구되는 기준은 생후 나이(시간), 재태기간과 위험인자들의 유무에 따라 달라서 Fig. 7의 그래프

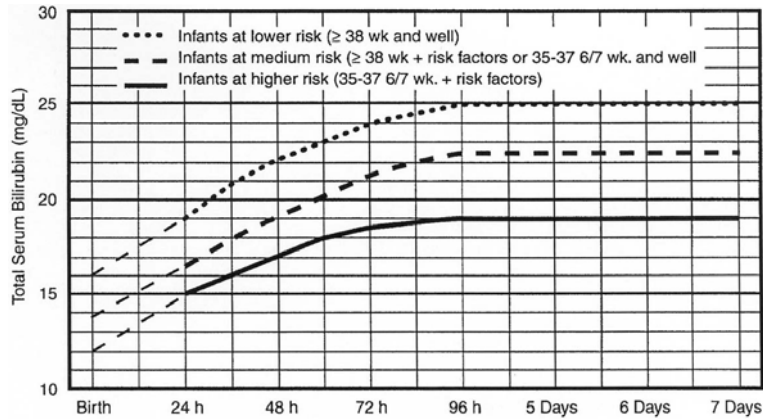


Fig. 8. Guidelines for exchange transfusion in infants ≥35 weeks.

에 따라 시행한다²⁾.

지속적인 광선치료에도 황달이 호전되지 않으면 항상 용혈성 질환을 의심해야 하며 광선치료의 부작용은 묽은 변, 안구손상, 피부 발진, 발열, 탈수, 오한, 직접 빌리루빈 증가인 경우 Bronze baby 증후군 등이 동반될 수 있다^{1, 2)}.

2. 교환 수혈(exchange transfusion)

지속적인 광선치료에 반응이 없어 빌리루빈 수치가 지속적으로 증가되거나 빌리루빈 수치가 감소하더라도 핵황달의 증상이 나타날 때는 즉각적인 교환 수혈이 요구된다²⁾.

준만삭아에서 재태기간, 나이(생후 시간)와 위험인자 동반유무에 따른 추천되는 빌리루빈 농도는 Fig. 8과 같으며²⁾ 미국아에서 추천되는 농도는 Table 1과 같다¹⁾.

방법은 먼저 혈액은 Rh 부적합인 경우는 Rh 음성으로 환아와 동형의 혈액형을, ABO 부적합인 경우는 O형으로 환아와 동형 Rh형을 사용하며, 교환 수혈량은 환아 혈액의 2배(170 mL/kg)를 수혈 전에 체온으로 가온하여 한번에 체중에 따라 5-20 mL를 뽑고 동량을 넣으며 총 1시간 동안 서서히 시행한다. 혈관은 제대정맥을 흔히 이용하며, 수혈 후 곧 광선요법을 하면서 4-8시간마다 혈중 빌리루빈치, 혈색소, 망상적혈구수를 측정하여 황달의 rebound 현상에 주의를 기울여야 한다.

교환수혈시 빠른 주입으로 인한 심장애, 저칼슘혈증, 고칼륨혈증, 감염, 실혈, 제대정맥의 천공, 문맥혈전 등의 부작용이 생길 수 있으므로 무균적이고 주의 깊은 시술이 요구된다.

3. 금속 포피린(metalloporphyrins)

금속 포피린은 heme이 biliverdin으로 변화되는데 관계하는 효소인 heme 산화제의 기능을 억제시켜 결과적으로 빌리루빈의 생성을 억제하는 약물이며, 이들 중 주석-프로토포피린(tin-protoporphyrin, SnPP), 주석-메조포피린(tin-mesoporphyrin, SnMP) 등을 이용하여 광선치료의 감소효과가 있으나 일과성 홍반같은 광독성을 포함한 부작용도 보고되어¹⁸⁻²¹⁾ 널리 이용되기에는 더 많은 연구가 필요하다.

Table 1. Suggested Maximal Indirect Serum Bilirubin Levels (mg/dL) in Preterm Infants for the Use of Exchange Transfusion

Birth weight(g)	Uncomplicated	Complicated*
<1,000	12-13	10-12
1,000-1,249	12-14	10-12
1,250-1,499	14-16	12-14
1,500-1,999	16-20	15-17
2,000-2,500	20-22	18-20

Phototherapy is usually started at 50-70% of the maximal level

*Complications include perinatal asphyxia, acidosis, hypoxia, hypothermia, hypoalbuminemia, meningitis, intraventricular hemorrhage, hemolysis, hypoglycemia, or signs of kernicterus

4. 고용량 정맥글로불린(high-dose intravenous globulin, HDIVG) 치료

대량의 정맥글로불린 투여로 ABO 혹은 Rh 부적합으로 인한 용혈성 황달에서 교환수혈을 감소시킬 수 있다는 것은 여러 보고²²⁻²⁴⁾가 있으며, 이는 정맥글로불린이 용혈성 황달의 기전인 항체의존성 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity)을 억제하는 효과 때문이라고 알려져 있다²¹⁾. 투여방법은 광선치료를 하여도 반응이 없어서 교환수혈의 수치 가까이 혈청 빌리루빈치가 증가될 때 체중 1 kg당 0.5-1 g의 용량으로 4-6시간 동안 서서히 정맥주사하는 것으로 알려져 있으며 2002년 메타분석에서 교환수혈의 필요성을 약 50% 감소시키는 것으로 보고되었다²⁵⁾.

5. 모유황달 환아의 치료

모유황달 환아에서 모유수유를 중단해야 할지, 지속해야 할지는 논의가 되고 있으나 이는 황달의 시기와 정도에 따라 차이가 있어서 모유 자체보다는 수유방법의 문제인 조기 모유황달은 하루 8-12회로 자주 수유하고 탈수를 방지하는 것이 좋다^{8, 9)}. Martinez 등²⁶⁾은 혈청 빌리루빈치가 17 mg/dL 이상으로 비교적 황달이 심한 환아를 네 군으로 나누어 치료했을 때 모유수유를 중

Table 2. Therapeutic Interventions for Jaundice in Breast-fed Infants(TSB ≥ 17 mg/dL)

	1	2	3	4
	Continue breast-feeding	Discontinue breast-feeding, substitute formula	Discontinue breast-feeding, substitute formula, use phototherapy	Continue breast-feeding use phototherapy
No. Serum bilirubin ≥ 20 mg/dL(342 μ mol/L)	25 6(24%)	26 5(19%)	38 1(3%)*	36 5(14%)

*P<0.05 vs. 1 & 2

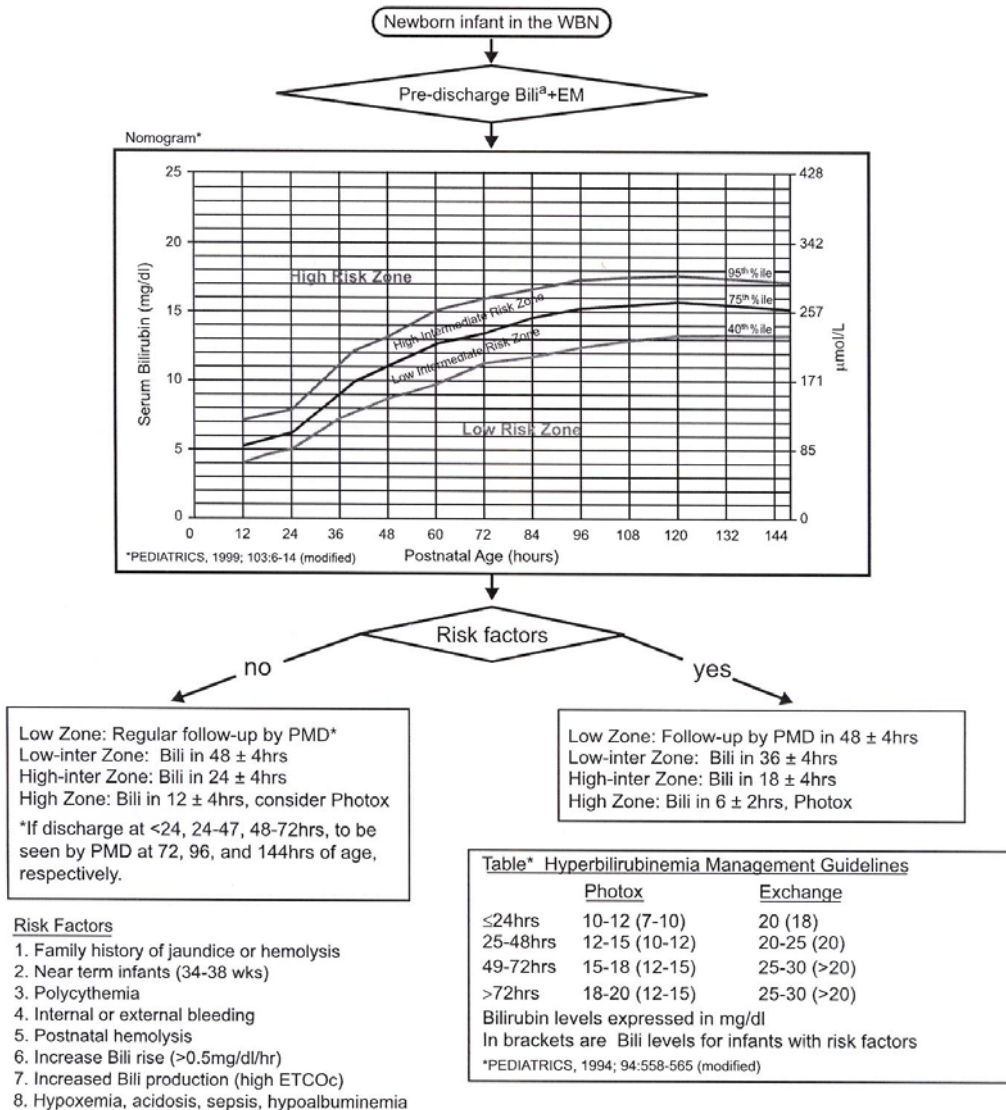


Fig. 9. Hyperbilirubinemia guidelines for infants ≥ 34 weeks. Abbreviations : WBN, well baby nursery; EM, educational material; PMD, pediatric medical doctor.

단하고 우유수유를 하면서 광선치료를 하였을 때 가장 효과적이었다는 결과를 보여주고 있다(Table 2).

결론

신생아 진찰시 외래에서 흔히 만나는 황달 환아 관리시 고별

리루빈혈증, 특히 핵황달, 발생의 위험성을 줄이기 위한 노력이 필요하며, 이를 위하여 관리지침에 따른 조기에 황달을 예견 및 확인하기 위해 위험인자의 분석, 신생아실 퇴원 후 적절한 외래 추적검사, 필요시 즉각적인 검사 및 치료가 필요하고 이를 위하여 2005년 발표²⁷⁾된 지침(Fig. 9)과 같은 신생아실 지침이 필요하리라 생각된다.

References

- 1) Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:592-9.
- 2) 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.
- 3) Maisels MJ. Jaundice. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK, editors. Avery's Neonatology: pathophysiology & management of the newborn. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:768-846.
- 4) Ahn HS. Textbook of pediatrics. 8th ed. Seoul: Daehan Printing & Publishing Co, 2004:343.
- 5) Maisels MJ. Neonatal jaundice. In: Avery GB, editor. Neonatology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1981:484.
- 6) Horiguchi T, Bauer C. Ethnic differences in neonatal jaundice: comparison of Japanese and Caucasian newborn infants. Am J Obstet Gynecol 1975;121:71-4.
- 7) Gartner LM. Neonatal jaundice. Pediatr Rev 1994;15:422-32.
- 8) MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic jaundice. In: Taeusch HW, Ballard RA, editors. Avery's Diseases of the Newborn. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998:1003-7.
- 9) Semmekrot BA, de Vries MG, Gerrits GP, van Wieringen PM. Optimal breastfeeding to prevent hyperbilirubinemia in healthy, term newborns. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148:2016-9.
- 10) Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. Pediatrics 1986;78:837-43.
- 11) Freeman J, Lesko SM, Mitchell AA, Epstein MF, Shapiro S. Hyperbilirubinemia following exposure to pancuronium bromide in newborns. Dev Pharmacol Ther 1990;14:209-15.
- 12) Lambert GH, Muraskas J, Anderson CL, Myers TF. Direct hyperbilirubinemia associated with chloral hydrate administration in the newborn. Pediatrics 1990;86:277-81.
- 13) Robertson A, Carp W, Broderson R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. Acta Paediatr Scand 1991;80:1119-27.
- 14) Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med 2001;344:581-90.
- 15) Grobler JM, Mercer MJ. Kernicterus associated with elevated predominantly direct-reacting bilirubin. S Afr Med J 1997;87:1146.
- 16) Vohr BR. New approaches to assessing the risks of hyperbilirubinemia. Clin Perinatol 1990;17:293-306.
- 17) Maisels MJ. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. Neonatology: pathophysiology & management of the newborn. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:765-819.
- 18) Kappas A, Drummond GS, Manola T, Petmezaki S, Valaes T. Sn-protoporphyrin use in the management of hyperbilirubinemia in term newborns with direct Coombs-positive ABO incompatibility. Pediatrics 1988; 81:485-97.
- 19) Valaes T, Drummond GS, Kappas A. Control of hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient newborns using an inhibitor of bilirubin production, Sn-protoporphyrin. Pediatrics 1998;101:E1.
- 20) Martinez JC, Garcia HO, Otheguy LE, Drummond GS, Kappas A. Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn-mesoporphyrin. Pediatrics 1999;103:1-5.
- 21) Kappas A, Drummond GS, Munson DP, Marshall JR. Sn-mesoporphyrin interdiction of severe hyperbilirubinemia in Jehovah's Witness newborns as an alternative to exchange transfusion. Pediatrics 2001;108:1374-7.
- 22) Sato K, Hara T, Kondo T, Iwao H, Honda S, Ueda K. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune haemolytic jaundice due to blood group incompatibility. Acta Paediatr Scand 1991;80:163-6.
- 23) Rübo J, Albrecht K, Lasch P, Laufkötter E, Leititis J, Marsan D, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. J Pediatr 1992;121:93-7.
- 24) Cho YJ, Kim CS, Lee SL. The effect of high-dose intravenous immune globulin in the treatment of neonatal immune hemolytic jaundice unresponsive to phototherapy. Kor J Perinatol 1999;19:176-82.
- 25) Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2002;3:CD003313.
- 26) Martinez JC, Maisels MJ, Otheguy L, Garcia H, Savorani M, Moggi B, et al. Hyperbilirubinemia in the breast-fed newborn: a controlled trial of four interventions. Pediatrics 1993;91:470-3.
- 27) Alkalay AL, Simmons CF. Hyperbilirubinemia guidelines in newborn infants. Pediatrics 2005;115:824-5.