

کارآیی بیلیروبینومتری پوستی برای غربالگری نوزادان مبتلا به زردی قابل توجه در شهر کرمان

دکتر پدram نیکانفس^۱

خلاصه

به منظور تعیین میزان دقت ایکترومتر برای غربال کردن نوزادان مبتلا به زردی قابل توجه (significant hyperbilirubinemia)، در یک مطالعه بالینی آینده‌نگر مقطعی از اول آبان ماه ۷۴ لغایت پایان تیرماه ۷۵ در شهر کرمان، ۳۴۳ نوزاد رسیده، در مطب مورد مطالعه قرار گرفتند. میان بیلیروبین سرم و اعداد به دست آمده از بیلیروبینومتری پوستی رابطه خطی وجود داشت (ضریب همبستگی = ۰/۸۵، خطای معیار = ۰/۰۰۴). حساسیت این تست ۹۵٪ و ویژگی آن ۸۴٪ بود. با توجه به قیمت ارزان و سهولت استفاده از ایکترومتر از یک سو و وجود خطا در روش‌های متداول اندازه‌گیری بیلیروبین سرم از سوی دیگر، ایکترومتر برای غربالگری نوزادان ایرانی مبتلا به زردی قابل توجه می‌تواند وسیله‌ای مناسب و دقیق باشد.

واژه‌های کلیدی: ایکترومتر، بیلیروبین، بیلیروبینومتری پوستی، زردی، غربالگری

مقدمه

را محدود به نوزادانی نماییم که ظاهراً زرد به نظر می‌رسند (۹). به هر حال این نوع غربالگری هزینه زیادی را در بر خواهد داشت. بر اساس پژوهش حاضر میزان شیوع زردی قابل توجه

در حال حاضر روش متداول برای غربالگری نوزادان مبتلا به زردی قابل توجه به ویژه در کشورهای غربی آن است که یا در کلیه آنان اقدام به اندازه‌گیری بیلیروبین سرم شود، یا این عمل

۱- فوق تخصص نوزادان، دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

مورد تأکید قرار گرفته است (۱،۹،۱۰). صرف نظر از ناهمگونی نژادی، ناهمگونی آزمایشگاه‌ها و نوسانات جواب بیلروبین بین آزمایشگاه‌های مختلف که خود ناشی از خطا در روش‌های متداول اندازه‌گیری بیلروبین سرم می‌باشد، از دیگر دلایل ضرورت انجام پژوهش است (۵،۶،۸،۹،۱۱). این نکته را نیز باید در نظر داشت که در همولیز میزان بیلروبین سرم به طور کاذب پایین و در هیپر بیلروبینمی شدید به طور کاذب بالا گزارش می‌شود (۸،۱۱).

وفور زردی در نوزادان ایرانی ضرورت انجام چنین پژوهشی را مورد تأیید قرار می‌دهد. بر اساس اطلاعات موجود تا کنون پژوهش مشابه‌ای در ایران صورت نگرفته است.

مواد و روش

در این پژوهش، برای تعیین شدت زردی پوست از ایکترومتر به عنوان یک وسیله غیر تهاجمی استفاده شده است. ایکترومتر (Cascade Health Care Products, Salem, OR) ابزاری از جنس پلاستیک شفاف (perspex) بطول ۱۲/۵ و عرض ۳ سانتی‌متر و وزن ۱۲ گرم می‌باشد. این ابزار دارای ۵ نوار رنگی به عرض ۵ میلی‌متر است و در فاصله نوارها نیز پلاستیک شفاف زمینه به عرض ۵ میلی‌متر قرار دارد. نوارهای رنگی از ۱ (کرم کم رنگ) تا ۵ (زرد پر رنگ) شماره گذاری شده‌اند. برای استفاده از ایکترومتر، فضای شفاف بین نوارهای رنگی را روی نوک بینی نوزاد فشار می‌دهیم. با این عمل خون از مویرگ‌ها خارج شده و رنگ زرد باقی مانده ناشی از وجود بیلروبین خارج عروقی و تا حدودی رنگ پوست نوزاد است (۴). رنگ زمینه را با رنگ نوارها جور می‌نماییم (شکل ۱).



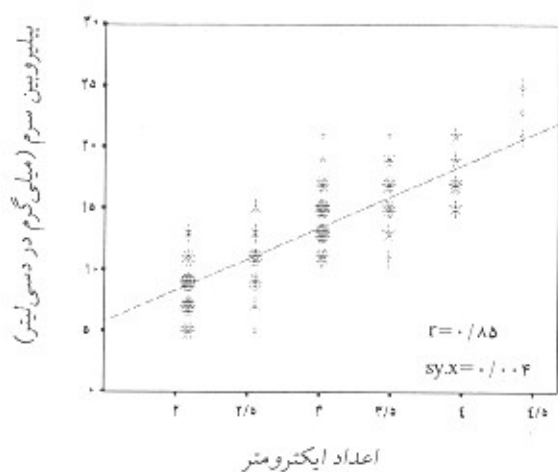
شکل ۱: ایکترومتر در حال استفاده

یعنی بیلروبین سرم بیش از ۱۲/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، در نوزادان رسیده ۵۰٪ است. اگر برای غربال‌گری این تعداد، اقدام به اندازه‌گیری بیلروبین سرم شود، در ۵۰٪ موارد کاری غیر ضروری صورت پذیرفته است. در جوامع غربی که میزان شیوع زردی قابل توجه بسیار کمتر و بین ۶٪ تا ۱۶٪ است در ۹۴٪ تا ۸۴٪ موارد اندازه‌گیری بیلروبین سرم غیر ضروری است (۹). شکی نیست که اگر برای غربال‌گری زردی قابل توجه، بیلروبین سرم در نوزادان زرد (بیلروبین سرم مساوی یا بیش از ۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) اندازه‌گیری شود، نه در همه نوزادان، هزینه کمتری در بر خواهد داشت (۹).

با توجه به مطالب فوق، استفاده از ابزارهای غربال‌گری نیاز به اندازه‌گیری بیلروبین سرم را که یک روش تهاجمی و پر هزینه است، به مقدار زیادی کاهش می‌دهد. غربال‌گری نوزادان به روش بیلروبینومتری پوستی جایگزین مناسب و با صرفه‌ای برای اندازه‌گیری بیلروبین سرم است. بدون استفاده از هرگونه ابزاری، با چشم نیز ممکن است بتوان شدت زردی را تخمین زد، اما این کار دقت چندانی ندارد و احتمال خطا بسیار زیاد است (۹). در یک بررسی از ۱۱ نوزادی که بعلت زردی مورد بررسی آزمایشگاهی قرار گرفتند، در ۶ مورد بیلروبین سرم کمتر از ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بوده است که این امر حکایت از خطای چشم در تخمین شدت زردی دارد (۵).

دو نوع ابزار غیر تهاجمی که برای غربال‌گری زردی ساخته شده‌اند ایکترومتر و جان‌دیس‌متر می‌باشند. ایکترومتر ابزاری بسیار ساده با قیمت تقریبی ۳۰ دلار است که برای اولین بار در سال ۱۹۶۰ توسط اکسون و گاست (Oxon and Gossett) به منظور غربال‌کردن نوزادان مبتلا به زردی شدید مورد استفاده قرار گرفت و جان‌دیس‌متر وسیله‌ای پیچیده با قیمت تقریبی سه هزار دلار است (۹،۱۰). دقت هر دو ابزار برای غربال‌گری نوزادان زرد یکسان گزارش شده است با این تفاوت که قیمت جان‌دیس‌متر صد برابر ایکترومتر است (۷،۹).

عوامل مؤثر بر رنگ پوست نوزاد عبارتند از: هموگلوبین احیاء شده و اکسی‌هموگلوبین، کاروتن (به ویژه در نوزادان آسیایی)، ملانین (پیگماتاسیون پوستی) و بیلروبین (۱،۷،۹،۱۰). رنگ ایزومرهای طبیعی بیلروبین از آبی مایل به سبز تا زرد متغیر است. نظر به اینکه میزان مواد فوق‌الذکر به ویژه ملانین در نژادهای مختلف متفاوت است از این رو بیلروبینومتری در یک نژاد قابل تعمیم به سایر نژادها نیست. هر چند دقت غربال‌گری ایکترومتر در نژادهای گوناگون تأیید شده است، اما در جمعیت‌های مختلف انجام پژوهش‌های جداگانه



نمودار ۱: رابطه بین اعداد ایکترومتر و بیلروبین سرم در ۳۴۳ نوزاد
نشانه‌های * و - هر یک معادل یک نمونه می‌باشد مثلاً * معادل ۶ نمونه می‌باشد.

با در نظر گرفتن عدد ۳ ایکترومتر به عنوان یک نقطه عطف (cut point)، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی ایکترومتر به ترتیب ۹۵٪، ۸۴٪، ۸۵٪ و ۹۴٪ بود (جدول ۲).

جدول ۲: شاخص‌های آماری بیلروبینومتری پوستی برای غربال‌گری نوزادان مبتلا به زردی قابل توجه در شهر کرمان (نعداد=۳۴۳)

شاخص‌های آماری	درصد	۹۵٪ دامنه اطمینان
حساسیت	۹۵	۹۰،۹۷/۴
ویژگی	۸۴	۷۷،۸۸/۷
ارزش اخباری مثبت	۸۵	۷۹/۳،۸۹/۹
ارزش اخباری منفی	۹۴	۸۸/۷،۹۷/۱

بحث

دقت هر نوع ابزار یا آزمونی برای غربال‌گری یا تشخیص باید با تعیین ضریب همبستگی، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی مشخص شود تا بتوان از آن استفاده کرد. بدون ذکر شاخص‌های فوق با هیچ بیان دیگری نمی‌توان میزان دقت آن ابزار یا آزمون را مشخص نمود (۹).

به منظور محاسبه این شاخص‌ها، از یک سو بیلروبین سرم بیش از ۱۲/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان معیار هیپر بیلروبینمی قابل ملاحظه و از سوی دیگر عدد ۳ ایکترومتر به عنوان نقطه عطف انتخاب شد. بدین معنا که عدد ۳ ایکترومتر یا بیش از آن هیپر بیلروبینمی قابل ملاحظه تلقی شده است. با توجه به این امر، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش

به رنگ زمینه اعداد ۱، ۱/۵، ۲، ۲/۵، ۳، ۳/۵، ۴، ۴/۵ و ۵ تعلق می‌گیرد (۱،۹).

جمعیت مورد مطالعه (۳۴۳ نفر) به طور تصادفی از میان نوزادان رسیده‌ای که در زایشگاه نیک‌نفس، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان به دنیا آمده بودند انتخاب شد. بدین منظور یک برگه راهنما در اختیار مادرانی که در این زایشگاه زایمان می‌کردند گذاشته می‌شد و در آن علاوه بر توصیه‌های بهداشتی از آنان خواسته می‌شد روز سوم یا چهارم تولد یا در صورت بروز زردی، روزهای قبل از آن، نوزاد خود را نزد پژوهش‌گر بیاورند. هنگام مراجعه ابتدا بیلروبینومتری پوستی صورت می‌گرفت و عدد ایکترومتر منطبق با رنگ پوست نوک بینی یادداشت می‌شد. سپس نوزاد برای تعیین بیلروبین سرم به آزمایشگاه فرستاده می‌شد. اندازه‌گیری بیلروبین در کلیه نوزادان به روش diazo بود. به منظور آشنایی با ایکترومتر قبلاً یک پیش‌آزمون صورت گرفته بود. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آمار توصیفی و رگرسیون با برنامه کامپیوتری Epi info 6 استفاده شد.

نتایج

میانگین بیلروبین توتال سرم در ۳۴۳ نوزاد مورد مطالعه $12/4 \pm 4/1$ و محدوده آن ۴ تا ۲۵/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. میانگین بیلروبین توتال سرم برای هر عدد ایکترومتر در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار بیلروبین توتال سرم برای هر عدد ایکترومتر (نعداد=۳۴۳)

اعداد ایکترومتر	تعداد نمونه	بیلروبین سرم (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
۲	۱۰۴	$8/12 \pm 2/07$
۲/۵	۴۸	$10/79 \pm 2/04$
۳	۱۱۴	$14/01 \pm 1/90$
۳/۵	۴۳	$15/76 \pm 2/21$
۴	۲۹	$17/50 \pm 2/19$
۴/۵	۵	$22/68 \pm 2/45$

در ۱۷۲ نوزاد بیلروبین سرم بیش از ۱۲/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، به این ترتیب میزان شیوع هیپر بیلروبینمی قابل ملاحظه در جمعیت مورد مطالعه ۵۰٪ می‌باشد.

همچنین رابطه خطی بین بیلروبین سرم و اعداد ایکترومتر وجود داشت ($r=0/85$ ، $\text{خطای معیار} = 0/004$) (نمودار ۱).

ارقام پایین‌تر از ۳ نشان‌دهنده آن است که نیازی به کنترل بیلروبین سرم نیست و نوزاد را باید با بیلروبینومتری روزانه پی‌گیری کرد. دلیل تفاوت‌های مزبور را باید در اختلاف رنگ پوست نژادهای مختلف و نوسانات جواب بیلروبین سرم بین آزمایشگاه‌های مختلف جستجو کرد. به همین دلیل به منظور استفاده از ایکترومتر، نقطه عطف، یعنی عددی از ایکترومتر که نشان‌دهنده نیاز به اندازه‌گیری بیلروبین سرم است باید توسط شخص استفاده‌کننده با یک آزمایشگاه واحد به دست آید.

جدول ۳: مقایسه میانگین بیلروبین توتال سرم برای هر عدد ایکترومتر در پژوهش حاضر (تعداد=۳۴۳) و پژوهش شوماخر و همکاران (تعداد=۱۰۶)

اعداد ایکترومتر	بیلروبین سرم (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	
	مطالعه حاضر	شوماخر و همکاران
۲	۸/۱۲±۲/۰۷	۷/۹۵±۱/۶۱
۲/۵	۱۰/۷۹±۲/۰۴	۸/۸۹±۱/۸۳
۳	۱۴/۰۱±۱/۹۰	۱۰/۲۷±۲/۰۱
۳/۵	۱۵/۷۶±۲/۲۱	۱۲/۱۰±۱/۸۹
۴	۱۷/۵۰±۲/۱۹	۱۴/۵۰±۰/۰۰
۴/۵	۲۲/۶۸±۲/۴۵	۱۴/۸۰±۱/۳۳

نتایج حاصل از این پژوهش و سایر پژوهش‌ها نشان می‌دهند که ایکترومتر برای غربال‌گری زردی در نوزادان رسیده و در نژادهای مختلف ابزار دقیقی است (۱، ۵، ۶، ۷، ۹، ۱۰). با استفاده از این ابزار می‌توان نوزادان مبتلا به هیپر بیلروبینمی قابل ملاحظه را غربال و از اندازه‌گیری بیلروبین سرم در تعداد قابل ملاحظه‌ای از نوزادان زرد خودداری کرد. برای پی‌گیری سیر زردی در یک نوزاد طی روزهای مختلف نیز ایکترومتر ابزار مناسبی است (۱). با توجه به اینکه بیلروبین بافتی در مقایسه با بیلروبین سرم، شاخص بهتری برای پیش‌بینی بروز کرن‌ایکتروس است، از این جهت، ارزش بیلروبینومتری پوستی بیش از اندازه‌گیری بیلروبین سرم است (۷). هنگام استفاده از ابزارهایی که برای غربال‌گری بکار می‌روند باید علاوه بر شاخص‌های ذکر شده، به میزان خطر، قیمت، تأثیر مشاهده‌گران مختلف بر تست (interobserver variation) و برداشت یک مشاهده‌گر از تست در زمان‌های مختلف (intraobserver variation) نیز توجه داشت (۱۰). بیلروبینومتری پوستی با استفاده از ایکترومتر، بی‌خطر و ارزان است، اما از نظر نقش مشاهده‌گر، جان‌دیس متر بر ایکترومتر ارجح می‌باشد (۹). شایان ذکر است

اخباری منفی بیلروبینومتری پوستی برای کلیه نوزادان رسیده‌ای که بیلروبین توتال سرم آنان بیش از ۱۲/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود به ترتیب ۹۵٪، ۸۴٪، ۸۵٪ و ۹۴٪ بوده است (جدول ۲). حساسیت ۹۵٪ بدین معنا است که در صورت وجود هیپر بیلروبینمی قابل توجه در ۹۵٪ موارد، ایکترومتر عدد ۳ یا بیش از آن را نشان می‌دهد یا به عبارت دیگر فقط در ۵٪ موارد ایکترومتر قادر به غربال کردن نوزادان مبتلا به هیپر بیلروبینمی قابل توجه نیست. حساسیت ایکترومتر توسط شوماخر (Schumacher) نیز ۹۵٪ گزارش شده است (۱۰). ویژگی بیلروبینومتری پوستی در این پژوهش ۸۴٪ بوده است یعنی فقط در ۱۶٪ موارد با وجود نداشتن هیپر بیلروبینمی، ایکترومتر عدد ۳ یا بیش از آن را نشان داده است. به عبارت دیگر با انتخاب عدد ۳ به عنوان نقطه عطف در ۱۶٪ موارد مبادرت به اندازه‌گیری بیلروبین سرم شده بدون اینکه نیازی به این کار بوده باشد. ویژگی بیلروبینومتری پوستی توسط شوماخر ۷۴٪ گزارش شده است (۱۰).

تعیین ارزش اخباری مثبت و منفی از این جهت اهمیت دارد که این دو شاخص با میزان شیوع بیماری تغییر می‌کنند، حال آنکه حساسیت و ویژگی تابع میزان شیوع نیستند. میزان شیوع هیپر بیلروبینمی قابل توجه در گروه مورد مطالعه ۵۰٪ بوده است، بنابراین ارزش اخباری مثبت ۸۵٪ در پژوهش حاضر قابل تعمیم به جمعیت‌های مشابه می‌باشد. در جوامعی که میزان شیوع هیپر بیلروبینمی زیاد است، ارزش اخباری مثبت نیز بالا است و به موازات آن از تعداد تست‌های مثبت کاذب کاسته می‌شود (۵). در جمعیت مورد مطالعه شوماخر با میزان شیوع هیپر بیلروبینمی قابل توجه ۱۶٪، ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۳۸٪ و ۹۶٪ گزارش شده است (۱۰).

ضریب همبستگی بین بیلروبینومتری پوستی و بیلروبین سرم در این پژوهش ۸۵٪ با خطای معیار ۰/۰۰۴ بوده است. در سه مطالعه دیگر ضریب همبستگی ۰/۶۳، ۰/۸۲ و ۰/۹۱ گزارش شده است (۹).

در حالی که میانگین بیلروبین سرم برای هر یک از اعداد حک شده بر روی ایکترومتر با میانگین‌های به دست آمده در مطالعه شوماخر و همکاران (۱۰) هم‌خوانی دارند و کاملاً نزدیک به یکدیگر می‌باشند، میانگین‌های به دست آمده در این پژوهش اختلاف بارزی با پژوهش یاد شده دارند (جدول ۳)، به همین دلیل شوماخر و همکاران توصیه می‌نمایند که ارقام بالاتر از ۳ ایکترومتر ملاک کنترل بیلروبین سرم قرار گیرد (۱۰) حال آنکه بر اساس این پژوهش نقطه عطف عدد ۳ یا بالاتر از آن است.

در روشنایی روز و نور مصنوعی مقایسه کرده‌اند. در ۲۶٪ موارد در نور فلورسنت عدد ایکترومتر ۰/۵ واحد بیش از نور روز بوده است (۶).

- فتوترایی: با توجه به اینکه فتوترایی رنگ زرد پوست را از بین می‌برد در نوزاد تحت فتوترایی، ایکترومتر دقت کافی ندارد مگر اینکه نوک بینی با جسم اپاک پوشانده شود که در این صورت بر دقت آن افزوده می‌گردد (۷،۹). بر اساس تجربه‌های نگارنده چنانچه از قطع فتوترایی حدود دو ساعت گذشته باشد، می‌توان ایکترومتر را مورد استفاده قرار داد، اما بیلیرومتری با جاندیس‌تر چنین محدودیتی ندارد (۹).

برای جلوگیری از عفونت متقاطع باید ایکترومتر را با آب و صابون شست. استفاده از مواد ضد عفونی کننده مانند الکل ممکن است به نوارهای رنگی ایکترومتر صدمه برساند (۱).

سپاسگزاری

از همکار گرامی آقای دکتر سید محمد رضا احمدی موسوی که محاسبات آماری کامپیوتری این مقاله را انجام داده‌اند تشکر می‌شود.

که ایکترومتر ساخته شده توسط کارخانه‌های مختلف و حتی ایکترومترهای ساخته شده توسط یک کارخانه در زمان‌های متفاوت ممکن است اختلاف اندکی از نظر رنگ نوارها داشته باشند (۱). اگر به این متغیر، مسأله نوسانات جواب بیلیرومتری در آزمایشگاه‌های مختلف نیز اضافه شود، باید بر انجام پژوهش‌های جداگانه، توسط افرادی که تمایل به استفاده از این ابزار دارند تأکید نمود هم‌چنین بهتر است به انجام آزمایش بیلیرومتری در یک آزمایشگاه واحد متکی بود.

هنگام انجام بیلیرومتری پوستی با ایکترومتر باید به تأثیر متغیرهای زیر که از دقت آن می‌کاهند توجه داشت:

- خون مردگی در پوست بینی در نمای صورت (۱،۳)

- زردی همولی تیک: در زردی‌های همولی تیک سرعت زرد شدن پوست کندتر از سرعت همولیز است، لذا در کلیه مواردی که زردی در ۳۶ ساعت اول بروز می‌کند، استفاده از ایکترومتر باید محتاطانه باشد (۱،۲).

- نور محیط: هر چند ایکترومتر در نور مصنوعی نیز مورد استفاده قرار گرفته است (۱۰) اما بهتر است این کار در نور روز صورت گیرد. می‌سلز (Maisels) و همکاران، این ابزار را در ۱۰۳ نوزاد

Summary

Application of Transcutaneous Bilirubinometry for Screening of Neonates with Significant Hyperbilirubinemia in the City of Kerman

P. Niknafs, MD¹

1. Associate Professor of Pediatrics, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

In order to screen for neonatal significant hyperbilirubinemia, a prospective cross sectional study was carried out on 343 full-term neonates taken to investigator in Kerman between October 1995 and July 1996. There was a linear correlation between serum bilirubin and transcutaneous bilirubinometry ($r=0.85$, standard error=0.004). Sensitivity and specificity of this method were 95% and 84% respectively. Regarding the low price and the ease of the usage on one hand and interlaboratory variations in bilirubin measurements on the other hand, transcutaneous bilirubinometry by icterometer is considered to be an accurate method for screening of significant hyperbilirubinemia in Iranian neonates.

Journal of Kerman University of Medical Sciences 1996; 3(3): 109-114

Key Words: Icterometer, Bilirubin, Transcutaneous bilirubinometry, Jaundice, Screening

References

1. Cascade Health Care Products Inc. 141 Commercial NE, OR 97301 (Distributors).
2. Fok TF, Lau SP, Hui CW, Fung KP and Wan CW. Transcutaneous bilirubinometer: its use in Chinese term

- infants and the effect of hematocrit and phototherapy on the TcB index. *Aust Paediatr J* 1986; 22(2): 107-109.
3. Hegyi T, Hiatt IM, Gertner I and Indyk L. Transcutaneous bilirubinometry. The cephalocaudal progression of dermal icterus. *Am J Dis Child* 1981; 135(6): 547-549.
 4. Knudsen A and Brodersen R. Skin colour and bilirubin in neonates. *Arch Dis Child* 1989; 64(4): 605-609.
 5. Maisels MJ and Conrad S. Transcutaneous bilirubin measurements in full-term infants. *Pediatrics* 1982; 70(3): 464-467.
 6. Maisels MJ and Lee C. Transcutaneous bilirubin measurements: variation in meter response. *Pediatrics* 1983; 71(3): 457-459.
 7. Maisels MJ. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher MF and Mac Donald MG (Eds). *Neonatology. pathophysiology and management of the newborn*. 4th ed., Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1994; p 687.
 8. Schreiner RL and Glick MR. Interlaboratory bilirubin variability. *Pediatrics* 1982; 69(3): 277-281.
 9. Schumacher RE. Noninvasive measurements of bilirubin in the newborn. *Clin Perinatol* 1990; 17(2): 417-435.
 10. Schumacher RE, Thornbery JM and Gutcher GR. Transcutaneous bilirubinometry: a comparison of old and new methods. *Pediatrics* 1985; 76(1): 10-14.
 11. Sykes E and Epstein E. Laboratory measurement of bilirubin. *Clin Perinatol* 1990; 17(2): 397-416.