

중증 고빌리루빈혈증(혈청 빌리루빈 >25 mg/dL)의 발병 원인과 치료 및 예후

인제대학교 의과대학 일산백병원 소아과*, 분당서울대학교병원 소아과†
성균관대학교 의과대학 소아과학교실‡

황종희* · 이지현† · 김유진† · 구수현† · 이장훈† · 최창원† · 장윤실† · 박원순†

Etiology, Management, and Prognosis of Severe Hyperbilirubinemia (Serum Bilirubin Level=25 mg/dL) in Newborn

Jong Hee Hwang, M.D.*, Ji Hyun Lee, M.D.†, Yu Jin Kim, M.D.†
Su Hyun Koo, M.D.†, Jang Hun Lee, M.D.†, Chang Won Choi, M.D.†
Yun Sil Chang, M.D.† and Won Soon Park, M.D.†

Department of Pediatrics*, Ilsan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University,
Department of Pediatrics†, Seoul National University Bundang Hospital,
Department of Pediatrics‡, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Purpose: The present study examined the etiology, management, and the difference of prognosis according to methodology of treatment in severe hyperbilirubinemia with total serum bilirubin levels of more than 25 mg/dL.

Methods: Medical records of severe hyperbilirubiemia in newborns(serum level=25 mg/dL) admitted to the NICU of Samsung Medical Center between October 1994 and June 2004 were reviewed retrospectively. Infants were grouped according to methodology of treatment : Group I(phototherapy only, n=42), Group II(exchange transfusion, n=6). And In addition, we evaluated the etiology and the difference of prognosis.

Results: A total of 48 documented cases of severe hyperbilirubinemia were identified. Birth weight was significantly lower in Group 2(2,852±1,085 g) compared to Group 1(3,137±437 g)(P<0.05). There were no significant differences in gestational age, sex, mode of delivery, inborn, age at presentation, and age at first examination and admission between the two study groups. Maximal bilirubin level was significantly higher in Group 2(45±16 mg/dL) compared to Group 1(29±6 mg/dL)(P<0.05). But there were no significant differences in neurologic outcome.

Conclusion: Our study suggests that the present guidelines for managing hyperbilirubinemia in newborns should be effective but follow-up with the first postnatal week would be necessary for each detection and treatment in the newborn infants with high risk of severe hyperbilirubinemia. (Korean J Pediatr 2005;48:1102-1106)

Key Words: Jaundice, Hyperbilirubinemia, Kernicterus, Newborn

서론

신생아 핵 황달은 신생아시기에 고빌리루빈혈증으로 인해 기저핵이나 다양한 뇌간 핵 부위에 불포함 빌리루빈이 침착되어

생기는 신경학적 증후군이다¹⁾. 핵 황달의 급성 뇌증 증상은 출생 후 1주일 이내에 나타나며 주로 기면, 식욕부진, 근 이완 상태를 보이다가 점차 진행되면서 전신 경련이나 무호흡, 근긴장도의 증가, 후궁 반장 등이 나타나게 된다. 또한 심한 경우에는 만성 뇌증의 징후를 보여 성장하면서 운동과 발달 장애, 청각 장애 및 정인지체 등을 동반한다^{2,3)}. 핵 황달이 발생할 가능성은 미숙아일수록 증가하며 건강한 만삭아나 용혈성 질환이 없는 경우에는 혈청 빌리루빈치가 25 mg/dL 미만에서는 거의 발생하지 않는다고 되어 있다.

접수 : 2005년 6월 1일, 승인 : 2005년 8월 1일
책임저자 : 박원순, 성균관대 삼성서울병원 소아과
Correspondence : Won Soon Park, M.D.
Tel : 02)3410-3523 Fax : 02)3410-0043
E-mail : wspark@smc.samsung.co.kr

1994년 미국소아과학회에서는 용혈성 질환이 없고 생후 첫 24시간 내 황달이 나타나지 않은 건강한 만삭아의 경우 혈청 빌리루빈치가 340 μM/L(20 mg/dL) 이상 증가할 때까지 생후 72 시간 이내는 황달 치료를 연기할 수 있다고 하였고^{4,5)} 우리나라도 용혈이 없는 건강한 만삭아에서 생후 72시간 이후에는 혈청 빌리루빈치가 20 mg/dL 이상으로 증가하면 광선 치료를 시작하여 광선 치료에 반응이 없거나 25-30 mg/dL 이상으로 증가할 경우에 교환 수혈을 고려하는 것으로 권장하고 있다⁶⁾. 그러나 일부 연구에서는 중등도 고빌리루빈혈증(13.7-26 mg/dL)을 진단 받은 건강한 만삭아에서 혈청 빌리루빈치 20 mg/dL 이하의 경우에도 미세한 신경학적인 장애가 발생하므로 조기에 적절한 치료가 필요하다고 하였다⁷⁾. 그러므로 신생아 고빌리루빈혈증의 정도에 따른 적절한 치료 방침에 대해서는 좀 더 연구가 필요한 상황이다.

본 저자들은 혈청 빌리루빈 25 mg/dL 이상의 중증 고빌리루빈혈증 환자를 대상으로 하여 치료에 따른 예후의 차이를 조사하고 적절한 치료 시기 및 치료 지침의 변화가 필요한 지에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1994년 10월부터 2004년 6월까지 성균관대학교 삼성서울병원 신생아 집중치료실에 입원하여 고빌리루빈혈증으로 진단 받은 환아들 중 혈청 빌리루빈치가 25 mg/dL 이상이면서 선천성 기형, 패혈증 및 대사성 질환 등의 다른 동반 질환을 가지지 않고 추적 관찰이 가능했던 48명을 대상으로 하였고 치료 방법에 따라 광선치료만 시행한 군(1군, n=42)과 광선치료와 함께 교환수혈을 시행한 군(2군, n=6)으로 분류하였다.

2. 방법

본원에서 광선요법은 생후 72시간 이후에 혈청 빌리루빈이 20 mg/dL 이상으로 증가한 경우에서 다음과 같이 시행하였는데 광선치료기는 Ohmeda Unit(Model 6600-0084-900, Ohmeda Medical Co, MD, USA)와 Biliblanket(Ohmeda Medical Co, MD, USA)을 사용하였으며 양 눈을 안대로 가리고, 환아와 광원과의 거리는 45 cm을 유지하였고 2시간마다 체위 변경을 하여 전 피부가 골고루 조사되도록 하였다. 또한 강력광선요법은 광원과 환아의 거리를 15-20 cm으로 유지하였다. 교환수혈은 핵 황달을 시사하는 임상 징후가 있거나 강력광선요법으로 4-6 시간 내에 총혈청 빌리루빈이 1-2 mg/dL이 감소하지 않거나 30 mg/dL 이상으로 증가하는 경우에서 채혈 7일 미만된 신선한 전혈을 이용하여 산모 및 환아에서 모두 교차적합시험을 시행한 후 사용하였다. 총 교환수혈량은 총 혈액량의 2배(two-volume)로 하였고 한 시간에 걸쳐서 isovolemic 교환수혈 또는 빼고-넣는 방식(push-pull technique)을 통해 주입하였으며 교

환수혈 전과 후 및 중간에 세포혈구산정법, 전해질, 칼슘, 혈당 및 혈청 빌리루빈을 검사하였다. 혈청 빌리루빈은 뒷발꿈치에서 채혈하여 microhematocrit 원심분리기를 통하여 혈청을 분리한 후 Bilirubin tester(Waco-pure Medical Co, Japan)를 통해 측정하였으며 혈청 빌리루빈이 15 mg/dL 이하가 되면 광선치료를 중단하였다. 모든 환아들은 치료 후 청력유발전위검사(brainstem auditory evoked potential)를 시행하였고 이들에서의 의무기록지를 조사하여 인구 통계학적 특징, 발병 시기, 발병 원인 및 치료에 따른 예후의 차이에 대해서 후향적으로 조사하였다.

모든 자료는 SPSS(version 11.5) 통계처리를 이용하여 연속 변수는 평균±표준오차로 표시하고 두 군의 평균값 비교는 Mann-Whitney test로, 범주형 변수는 Chi-square test로 비교하였다. 모든 분석에서 P값 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 출생 시 체중 및 재태주령

전체 환아의 평균 재태주령은 38±2주, 출생체중은 3,101±549 g이었으며 재태주령은 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 출생체중은 2군(2,852±1,085 g)이 1군(3,137±437 g)에 비해 유의하게 작았으나(P<0.05), 2군에서 820 g의 환아가 포함되어 있어 통계적인 영향을 주었고 이 환아를 제외하였을 때 두 군간에 차이는 없었다. 입원 시 출생체중은 2군에서 더 작았으나 생리적 체중 감소 외의 탈수 소견은 없었다(P<0.05). 성별, 원내 출생

Table 1. Demographic Characteristics in Newborn

	Phototherapy (n=42)	Exchange transfusion (n=6)	Total (n=48)
Gestational age(wks)	39±1 (36 ⁺¹ -41 ⁺³)	37±4 (29 ⁺² -41 ⁺⁴)	38±2 (29 ⁺² -41 ⁺⁴)
Body weight(g)	3,137±437 (1,880-4,030)	2,852±1,085* (820-3,800)	3,101±549 (820-4,030)
Body weight at admission(g)	3,054±493 (1,880-4,220)	2,617±994* (816-3,476)	3,000±582 (816-4,220)
Male(%)	30(71)	2(33)	32(67)
Inborn(%)	22(52)	3(50)	25(52)
Vaginal delivery(%)	36(86)	5(83)	41(85)
Admission via ER(%)	29(69)	6(100)	34(71)
Type of feeding(%)			
Breast milk	28(67)	4(67)	32(67)
Whole milk formula	6(14)	0(0)	6(13)
Age at presentation (days)	5±3	5±2	5±3
Age at first examination(days)	7±5	7±2	7±5
Age at admission(days)	9±6	7±2	9±5

Values are mean±SD, *P<0.05 vs. Phototherapy

여부, 분만 형태 및 입원 경로에서 두 군간에 차이는 없었다 (Table 1).

2. 임상 증상 발현 및 혈청 빌리루빈

수유 형태는 67%에서 전적으로 모유 수유만 진행하였고 군간에 차이는 없었으며 황달의 첫 임상적 발현 시기, 첫 혈청 빌리루빈 검사 시기 및 입원 시기도 군간에 유의한 차이는 없었다 (Table 1). 입원 시 혈청 빌리루빈치는 2군이 1군에 비해 유의하게 높았고 최고 혈청 빌리루빈치도 2군에서 더 의미 있게 증가하였다. 치료 기간은 두 군간에 차이가 없었고 치료 후 혈청 빌리루빈은 2군에서 더 감소하였으나 통계적인 차이는 없었다 (Table 2).

3. 원인 및 예후

원인으로 특발성이 가장 많았고 그 외에 후기 모유 황달, ABO 부적합증, 두혈종, 경막하출혈 등이 있었으며 군간에 차이

Table 2. Serum Bilirubin Levels of Newborn

	Phototherapy (n=42)	Exchange transfusion (n=6)	Total (n=48)
Bilirubin level at admission(mg/dL)	27±9 (2.8-59.7)	44±16* (26.1-61.5)	29±12 (2.8-61.5)
Maximal bilirubin level (mg/dL)	29±6 (25.1-59.7)	45±16* (26.1-61.5)	31±9 (25.1-61.5)
Duration of therapy (days)	3±12	5±2	4±2
Bilirubin level after therapy(mg/dL)	11±4	7±4	11±4

Values are mean±SD, *P<0.05 vs. Phototherapy

Table 3. Etiology of Severe Hyperbilirubinemia

	Phototherapy (n=42)	Exchange transfusion (n=6)	Total (n=48)
Idiopathic(%)	30(71)	4(67)	34(71)
Late BMF jaundice(%)	8(19)	1(17)	9(19)
ABO incompatibility(%)	1(2)	1(17)	2(4)
Minor blood group incompatibility(%)	1(2)	0(0)	1(2)
Cephalhematoma(%)	1(2)	0(0)	1(2)
Subdural hemorrhage(%)	1(2)	0(0)	1(2)

BMF : breast milk feeding

Table 4. Prognosis of Severe Hyperbilirubinemia

	Phototherapy (n=42)	Exchange transfusion (n=6)	Total (n=48)
Neurologic impairment(%)	1(3)	0(0)	1(2)
Deafness(%)	1(3)	1(17)	2(4)

는 없었다(Table 3). 신경학적 장애는 1군에서 1명, 청력 소실은 두 군에서 각각 1명씩 있었다(Table 4).

고 찰

고빌리루빈혈증은 용혈성 질환 외에도 모유 수유, 탈수, 두개 혈종, 재태주렁이나 출생체중이 작을수록 빈도가 증가하는 것으로 되어있다⁸⁻¹⁰⁾. Abulaimoun 등¹¹⁾은 중증 고빌리루빈혈증이 만삭아와 재태주렁 35주 이상의 근접 만삭아에서 발생하였고 원인으로 ABO 부적합이 가장 많았다고 하였으며 본 연구에서도 재태주렁 29⁺²주의 환아를 제외하고는 근접 만삭아와 만삭아에서 중증 고빌리루빈혈증이 발생하였다. 원인으로 특발성인 경우가 대부분이었고 원인 및 예후는 군간에 차이가 없었는데 신경학적인 장애가 나타났던 1군의 환아는 태변흡입증후군, 저산소허혈성 뇌증 및 경막하출혈로 진단되었던 경우로 중증 고빌리루빈혈증에 의한 직접적인 신경학적 장애와는 무관한 것으로 생각된다. 또한 1군에서 청력 소실이 있었는데, 이는 생후 6일경 혈청 빌리루빈치가 57.1 mg/dL로 증가하여 교환수혈을 준비하면서 강력광선요법을 시행하였고 3시간 후 측정된 혈청 빌리루빈치가 25.1 mg/dL로 감소하여 광선치료만으로 유지하였던 경우였으며 이를 제외하고는 최고 혈청 빌리루빈치 30 mg/dL 이하에서는 광선치료만 실시한 경우에 청력 소실 및 신경학적인 장애는 한 명도 보이지 않았다.

국내에서 교환수혈은 용혈이 없는 건강한 만삭아의 경우에는 광선 치료를 시작하여 광선 치료에 반응이 없거나 25-30 mg/dL 이상으로 증가할 경우에 치료를 고려하는 것으로 되어있다. Harris 등¹²⁾은 재태주렁 36주 이상의 용혈성 질환이 없으면서 모유 수유만 진행하였던 혈청 빌리루빈치 25 mg/dL 이상의 중증 고빌리루빈혈증 만삭아와 근접 만삭아에서 교환수혈과 같은 적극적인 치료를 시행하였을 때 초기에 나타났던 신경학적 이상 증상이 호전된다고 보고하였다. 그러나 이들 중 교환수혈을 받은 경우는 혈청 빌리루빈치가 30 mg/dL 이상이였으며 2년까지 추적 관찰하였을 때 임상적 증상은 완화되었으나 일부에서는 청력 소실과 신경학적 장애가 보고되어 교환수혈과 같은 적극적인 치료가 반드시 장기간의 예후와 상호 관계가 있는 것은 아니라고 하였다. 또한 본 연구에서는 혈청 빌리루빈치 30 mg/dL 이하의 경우 광선치료만 시행하였으나 신경학적인 장애가 보고되지 않았다. 따라서 기존의 국내 및 미국소아과학회에서 권장하는 고빌리루빈혈증의 광선 및 교환수혈의 치료 지침으로도 중증 고빌리루빈혈증의 적절한 치료가 이루어지고 있음을 알 수 있다.

건강한 만삭아에서 독성을 일으키는 빌리루빈의 농도는 다양한 것으로 되어 있으며¹³⁻¹⁵⁾ 일부의 연구에서는 경도 및 중등도 고빌리루빈혈증은 치료가 필요하지 않다고 하였다^{16, 17)}. 그러나 Soorani-Lunsing 등⁷⁾은 용혈성 질환을 가지지 않은 건강한 만삭아 중 중등도 고빌리루빈혈증으로 진단 받은 경우에도 경증의 신경학적 기능장애를 나타내며 빌리루빈의 농도와 신경학적 기

능장에는 연관성이 있으므로 혈청 빌리루빈치가 20 mg/dL을 넘는 것을 피해야 한다고 하였고 Grimmer 등¹⁸⁾도 중등도 고빌리루빈혈증에서 정상 대조군과 비교하여 전체적 신경학적 상태는 차이가 없으나 무도병형 운동 장애에 대한 점수는 차이를 보여 초기에 적절한 검사와 치료가 필요하다고 하였다. 또한 다른 연구에서도 혈청 빌리루빈치가 10-20 mg/dL 을 넘는 만삭아에서 뇌간청각유발검사와 뇌파검사 및 신경학적 발달 검사에서 일시적인 장애가 관찰되며 일부는 지속적인 이상이 관찰된다고 하였다¹⁹⁻²³⁾. 따라서 중등도 고빌리루빈혈증의 경우에도 초기에 적절한 치료가 시작되어 중증으로 진행되는 것을 예방하고 예후에 대한 장기적인 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 임상적으로 뚜렷한 황달 증상이 발현된 것은 생후 5일경이었으며 대부분의 환아가 응급실을 통해 생후 7-9일 경 입원이 이루어졌다. Abulaimoun 등¹¹⁾은 중증 고빌리루빈증 환자의 48%에서 생후 4일경 측정된 혈청 빌리루빈치가 평균 25 mg/dL로 생후 3-5일 이후에는 위험성이 증가한다고 하였고, Straver 등²⁴⁾은 건강한 만삭아에서 생후 4일경 핵황달이 발생한 경우가 있다고 보고하였다. Sarci 등²⁵⁾은 만삭아와 근접 만삭아에서 혈청 빌리루빈치는 생후 5-7일경에 후반 최고치를 유지하게 되므로 이 시기에 혈청 빌리루빈치가 시간별 고유의 도표에서 75백분율 이상으로 측정된 경우에는 초기에 고빌리루빈혈증에 대한 추적 검사와 치료가 필요하다고 하였고 Newman 등⁹⁾은 초기에 황달이 발생하는 경우에는 중증 고빌리루빈혈증으로 진행할 가능성이 높다고 보고하였다. 따라서 중증 고빌리루빈혈증을 예방하기 위해서는 신생아실에서 퇴원 시 보호자에게 모유 수유와 황달과의 연관성 및 효과적인 수유 교육을 시행하며 보호자가 황달의 증상을 인식하는 방법에 대해 교육을 시행하고 황달의 임상적 증상이 뚜렷할 경우에는 생후 1주 이내라도 소아과 의사의 진찰을 받도록 권유하는 것이 도움이 될 것이다. 또한 고빌리루빈혈증의 위험성을 가진 신생아의 경우 퇴원 전에 혈청 빌리루빈치를 검사하여 중증으로 진행할 위험성이 높을 경우에는 초기에 추적 관찰을 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

결론적으로 중증 고빌리루빈혈증의 치료에 있어서 현재의 치료 지침으로도 적절한 치료가 이루어질 수 있으나 조기 진단 및 치료를 위해서는 중증 고빌리루빈혈증의 위험성이 높을 경우 생후 1주일 이내에 황달에 대한 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 저자들은 혈청 빌리루빈 25 mg/dL 이상의 중증 고빌리루빈혈증의 발병 원인과 치료 및 예후에 대해 알아보하고자 하였다.

방법 : 1994년 10월부터 2004년 6월까지 성균관대학교 삼성서울병원 신생아 집중치료실에 입원하여 고빌리루빈혈증으로 진단

받은 환아들 중 혈청 빌리루빈치가 25 mg/dL 이상이면서 다른 동반 질환을 가지지 않고 추적관찰이 가능했던 48명을 대상으로 하여 치료 방법에 따라 광선치료군(1군, n=42)과 교환수혈군(2군, n=6)으로 분류하고 인구 통계학적 특징, 발병 시기, 발병 원인 및 치료에 따른 예후의 차이에 대해서 후향적으로 조사하였다.

결과 : 재태주령은 두 군간(1군: 39±1주, 2군: 37±4주)에 유의한 차이가 없으며 출생체중은 2군(2,852±1,085 g)이 1군(3,137±437 g)에 비해 유의하게 작았으나(P<0.05), 2군에서 820 g의 환아가 포함되어 있어 통계적인 영향을 주었다. 발병 원인으로는 두 군 모두 특발성이 가장 많았으며 황달의 첫 임상적 발현 시기, 첫 혈청 빌리루빈 검사 시기 및 입원 시기는 군간에 유의한 차이가 없었다. 최고 혈청 빌리루빈치는 1군(29±6 mg/dL)에 비해 2군(45±16 mg/dL)에서 더 의미 있게 증가하였고(P<0.05), 치료 기간, 치료 후 혈청 빌리루빈의 감소 정도 및 신경학적 예후는 군간에 차이가 없었다.

결론 : 중증 고빌리루빈혈증의 치료에 있어서 현재의 치료 지침으로도 적절한 치료가 이루어질 수 있으나 조기 진단 및 치료를 위해서는 중증 고빌리루빈혈증의 위험성이 높을 경우 생후 1주일 이내에 황달에 대한 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Karp WB. Biochemical alteration in neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy : a review. *Pediatrics* 1979;64:361-8.
- 2) Gourley GR. Bilirubin metabolism and kernicterus. *Adv Pediatr* 1997;44:173-229.
- 3) Hansen TW, Bratlid D. Bilirubin and brain toxicity. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:513-22.
- 4) American Academy of Pediatrics, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classification of recommendation for clinical practice guidelines. *Pediatrics* 2004; in press.
- 5) American Academy of Pediatrics, Clinical practice guideline. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;297-316.
- 6) Ahn HS. Neonatal jaundice. In : Hong CY, editor. *Pediatrics*. 8th ed. Daehan Printing & Publishing Co, 2004:342-9.
- 7) Soorani-Lunsing I, Woltl HA, Hadders-Algra M. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain? *Pediatr Res* 2001;50:701-5.
- 8) Brown AK, Damus K, Kim MH, King K, Harper R, Campbell D, et al. Factors relating to readmission of term and near-term neonates in the first tow weeks of life. *J Perinat Med* 1999;27:263-75.
- 9) Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:1140-7.
- 10) Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz A, Gale R. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*

- 1995;96:727-9.
- 11) Abulaimoun BM, Eldemerdash AA, Alrifai M, Al-Hathlol K, Al-Tawil KI, Al-Saif SA. Etiologies and presentation of newborns admitted with severe hyperbilirubinemia to a tertiary hospital. *Pediatric Academic Societies' Annual meeting*; 2004 May 1-4; San Francisco, CA; 2004:301.
 - 12) Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmerman R, Polin RA. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001;107:5-80.
 - 13) Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician* 2002;65:599-606.
 - 14) Kilander A, Michaelsson M, Muller-Eberhand U, Sjoelin S. Hyperbilirubinemia in full-term newborn infants: a follow-up study. *Acta Paediatr Scand* 1963;52:481-4.
 - 15) Johnson L, Brown AK. A pilot registry for acute and chronic kernicterus in term and near-term infants. *Pediatrics* 1999;104:736.
 - 16) Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992;89:809-18.
 - 17) Watchko JF, Oski FA. Bilirubin 20 mg/dL=vigintiphobia. *Pediatrics* 1983;71:660-3.
 - 18) Grimmer I, Berger-Jones K, Bucher C, Brandl U, Obladen M. Later neurological sequelae of non-hemolytic hyperbilirubinemia of healthy term neonates. *Acta Paediatr* 1999; 88:661-3.
 - 19) Gurses D, Kilic I, Sahiner T. Effects of hyperbilirubinemia on cerebrocortical electrical activity in newborns. *Pediatr Res* 2002;52:125-30.
 - 20) Paludetto R, Mansi G, Raidmondi F, Romano A, Crivaro V, Bussi M, et al. Moderate hyperbilirubinemia induces a transient alteration of neonatal behavior. *Pediatrics* 2002; 110:E50.
 - 21) Gupta AK, Mann SB. Is auditory brainstem response a bilirubin toxicity marker? *Am J Otolaryngol* 1998;19:232-6.
 - 22) Agarwal R, Kaushal M, Aggarwal R, Paul VK, Deorari AK. Early neonatal hyperbilirubinemia using first-day serum bilirubin level. *Indian Pediatr* 2002;39:724-30.
 - 23) Vohr RB, Karp D, O'Dea C, Darrow D, Coll CG, Lester BM, et al. Behavioral changes correlated with brain-stem auditory evoked responses in term infants with moderate hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1990;117:288-91.
 - 24) Straver B, Hassing MB, Van der Knaap MS, Gemke RJ. Kernicterus in a full-term male infant a few days old. *Acta Paediatr Taiwan* 2002;43:86-90.
 - 25) Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004;113:775-80.
 - 26) Ross G. Hyperbilirubinemia in the 2000s: What should we do next? *Am J Perinat* 2003;20:415-24.