

Yenidoğan uzamış sarılığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı

Etiological evaluation of neonatal prolonged jaundice and breast-milk jaundice

Nilden Tuygun(*), Ülkü Tıraş(*), Zeynep Şıklar(**), Ömer Erdeve(*), Gülten Tanyer(***), Yıldız Dallar(**)

Özet

Hayatın ikinci haftasından itibaren devam eden hiperbilirubineminin santral sinir sistemi yönünden riski yoktur, ancak etyolojisinin ortaya çıkarılması prognoz yönünden önem arz etmektedir.

Bu çalışmada, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Ünitesinde prospektif olarak uzamış sarılık etyolojisi, kliniği ve laboratuvar özellikleri incelenen 231 olgunun sonuçları değerlendirilmiştir. Hasta grubumuzda uzamış sarılığı etkileyen faktörler listelenmiştir.

Ellibeş olgunun (%36.8) spesifik tanısı mevcutken, çoğunluğun (%63.2) spesifik bir tanısı belirlenememiştir. Bu bilinmeyen etyolojili grubun anne sütü sarılığı olduğu düşünülmüş ve anne sütü ile beslenmeye devam edilmiştir. Sekiz haftalık takip sonunda tüm olguların bilirubin değerleri normalken hiçbir komplikasyon gelişmemiştir. Spesifik etyolojik faktörler değerlendirildiğinde, kan grubu uyumsuzluğu en sık sebep olarak tespit edilmiştir (%14.7). Diğer faktörler ise üriner sistem enfeksiyonu (%7.4), konjenital hipotiroidizm (%3.9), sepsis (%2.6), omfalit (%2.2), sefal hematoma (%1.7) şeklinde sıralanmıştır.

Erken tanının uzamış sarılığın prognozuna etkisi düşünüldüğünde, etyolojik faktörler arasında konjenital hipotiroidi, sepsis, üriner sistem enfeksiyonu, ekstrahepatik bilyer atrezi, konjenital kalp hastalığı ve pilor stenozu ekarte edilmelidir. Anne sütüne bağlı sarılığa emzirmeye devam edilmeli ve hasta takiplere çağrılmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Moebius sendromu, konjenital fasyal palsi*

Summary

Hyperbilirubinemia observed beyond the second week of life does not have any risk for the central nervous system, but defining the etiology is important for prognosis. In this study, 231 prolonged jaundice patients were investigated prospectively at Ankara Education and Research Hospital to determine the etiology and the factors influencing prolonged jaundice in terms of clinical and laboratory data.

Eighty-five cases (36.8%) had specific diagnosis based on the etiology, whereas no specific diagnosis was made for the majority of cases (63.2%). The jaundice in the group with unknown etiology was thought to be due to breast-feeding. Breast-feeding was continued in these babies and no complication occurred. After an eight-week of follow up, all cases' bilirubin levels were normal. When specific etiological factors were considered; blood group incompatibility was the leading cause (14.7%). The others were urinary tract infection (7.41%), congenital hypothyroidism (3.9%), sepsis (2.6%), omphalitis (2.2%) and cephal hematoma (1.7%) respectively.

Due to the effect of early diagnosis on the prognosis of prolonged jaundice, etiological factors such as congenital hypothyroidism, sepsis, urinary tract infection, extrahepatic biliary atresia, congenital heart disease and pyloric stenosis should be ruled out. Breastfeeding should be continued in cases with jaundice due to breast-feeding and patients should be followed.

Key words: *Breast-feeding jaundice, hyperbilirubinemia, prolonged jaundice, neonate*

(*) Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Dr.

(**) Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Doç.Dr.

(***) Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Prof.Dr.

Yazışma adresi: Dr.Ömer Erdeve, S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Ulucanlar, Ankara
Telefon: 0 532 3572210, E-mail: omererdeve@yahoo.com

Giriş

Sarılık yenidoğan döneminde en sık görülen ve bilirubin toksik etkileri olması nedeniyle hekimleri endişelendiren bir sorundur (1). Yaşamın ilk haftasında matür yenidoğanlarda %60-70, prematür yenidoğanlarda %80 oranında görülen sarılığın, matür bebekte bir hafta, prematüre bebekte iki haftadan uzun sürmesi hekimler için uyarıcı olmalıdır. Ondört günü geçen bir hiperbilirubinemi varlığında uzamış sarılıktan bahsedilir ve altta yatan ciddi bir patolojinin belirtisi olabilir. Bununla birlikte vakaların çoğunda neden belirlenemez (2). Uzamış sarılıklı bir yenidoğan takip ve tedavinin planlanması için etyolojik yönden iyi araştırılmalıdır. Uzamış sarılıkta altta yatan nedenin belirlenmesi hastalığın prognozu yönünden önem taşımaktadır. Bu amaçla yapılacak tetkikler konusunda hala bir konsensus oluşmamıştır (3,4). Sarılığı uzayıp 14 günü geçen olgularda direkt bilirubin yüksek olup olmadığının belirlenmesi, bu vakaların erken tetkik ve tedavi edilmeleri yönünden önemlidir (5).

Bu çalışmada, altta yatan sebebi belirlemek ve etyolojik nedenlere göre uygun laboratuvar tetkiklerini belirlemek amacıyla uzamış sarılığı olan bebeklerin; klinik ve laboratuvar bulguları yönünden değerlendirilmesi planlandı.

Materyal ve Metod

Mart 1997- Kasım 2000 tarihleri arasında S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Ünitesinde takip edilen 231 prematür ve matür uzamış sarılıklı yenidoğan çalışmaya alındı. Uzamış sarılık kriteri yenidoğanın 14 günü doldurmuş ancak total bilirubin düzeyinin 5mg/dl'nin altına inmemiş olması olarak belirlendi (1).

Uzamış sarılıklı bebeklerin ailelerinden ayrıntılı prenatal, natal ve postnatal öykü alındı, fizik muayenede patolojik bulgular değerlendirildi. Prenatal öyküde annelerin gestasyonel dönemde sistemik hastalıkları ve geçirilmiş enfeksiyonları sorgulandı. Natal öyküde bebeklerin doğum tarihleri, doğum şekli, problemlerini doğum olup olmadığı ve doğum ağırlıkları öğrenildi. Annelerin son adet tarihlerine göre bebeklerin gestasyonel yaşları hesaplandı. Postnatal dönemde bebeklerde sarılığın başladığı gün sorgulandı. Bebeklerin beslenme durumu

araştırılarak sadece anne sütü, anne sütü ve formula, sadece formula ve inek sütü kullanımı kaydedildi. Olguların hastaneye başvurdukları gün tespit edildi.

Serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerinde olanlardan rutin serum indirekt ve direkt bilirubin (EB, DB), hemoglobin (Hb), venöz hematokrit (Htc), periferik yayma, retikülosit, anne ve bebek kan grubu ve subgrupları, direkt coombs testi, serum glutamik oksaloasetik transferaz (SGOT), serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT), serbest ve total tiroksin (sT4, TT4), tiroid stimulan hormon (TSH), idrar ve kan amino asitleri, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü alındı. Hastalar indirekt, direkt ve kombine (indirekt ve direkt hiperbilirubinemi birlikteliği) hiperbilirubinemi şeklinde tanımlandı (6). Direkt bilirubin düzeyi 1,5 mg/dl'nin üzerinde olanlarda rubella IgM, toksoplazma IgM, CMV IgM bakıldı. Yine öykü, klinik bulgu ve yapılan laboratuvar tetkikleri ile gerekli görülen veya direkt bilirubin yüksekliği olanlara batın ultrasonografisi yapıldı. Bakteriyel enfeksiyon düşünülen hastalardan göbek kültürü, idrar kültürü ve kan kültürü alındı, C-reaktif protein (CRP) düzeyine bakıldı. Serum indirekt bilirubin yüksekliği olan 64 hastadan glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi bakıldı. Tam kan sayımı sitometrik olarak Coulter Gen-S kan sayımı cihazı ile değerlendirildi. EB, DB, SGOT, SGPT düzeyleri IL-1800 analizöründe IL kitleri ile çalışıldı. Serum sT4, TT4, ve TSH düzeyleri Kemiluminesans immunoassey yöntemi ile, toksoplazma IgM, rubella IgM ve CMV IgM değerleri ELFA (enzyme linked fluorescent assay) tekniği ile bakıldı. G6PD, kliniğimiz laboratuvarında kalitatif yöntemle renk değişimi değerlendirilerek bakıldı.

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı, idrarın mikroskopik incelenmesinde her sahada beş ve üstü lökosit görülmesi ve steril şartlarda alınan idrar kültüründe 10^5 ve üzeri koloni ve tek mikroorganizma üremesi ile kondu. Septisemi tanısı periferik yaymada toksik granülasyon (TG) görülmesi, immatür/total granülosit oranının (İM/T) 0.16'nın üzerinde olması, CRP değerinin 5 mg/dl üzerinde olması durumlarının desteklediği steril şartlarda alınan kan kültüründe üreme olması olarak kabul edildi (7).

TT4 düzeyinin 6.4 mg/dl'den düşük, sT4 düzeyinin 0.9 ng/dl'den düşük ve TSH'ın 20 mIU/ml'den yüksek olması ile konjenital hipotiroidi tanısı konuldu (8).

Etyoloji saptanan uzamış sarılıklı bebeklere sebebe yönelik tedavi başlandı. Etyoloji saptanamayan grupta hiçbir bebeğin anne sütü kesilmedi. Bu gruptaki indirekt bilirubin düzeyi 15 mg/dl'nin üzerinde olan prematür ve matür bebeklere fototerapi başlandı (9). Diğerleri tedavisiz izleme alındı. İstatistiksel analizlerde SPSS istatistik programının Tablo I: Uzamış sarılıklı hastaların etyolojik nedenlere göre sınıflandırılması.

Etyolojik neden	Olgu sayısı	%
Etyoloji saptanamayan	146	63.2
ABO uygunsuzluğu	19	8.2
Rh uygunsuzluğu	9	3.9
Subgrup uygunsuzluğu	6	2.6
İYE*	17	7.4
Konjenital hipotiroidi	9	3.9
Septisemi	6	2.6
Omfalit	5	2.2
Sefal hematom	4	1.7
CMV enfeksiyonu**	2	0.9
Down sendromu	2	0.9
Hipertrofik pilor stenozu	1	0.4
Konjenital kalp	1	0.4
Diabetik anne bebeği	1	0.4
Polisitemi	1	0.4
İdiopatik neonatal hepatit	1	0.4
Bilyer atrezi	1	0.4
Toplam	231	100

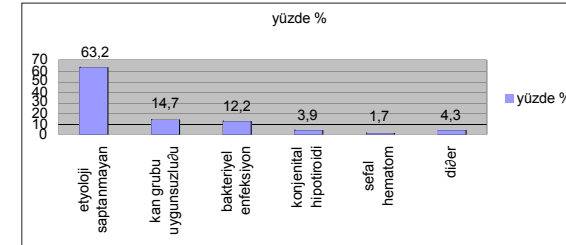
* idrar yolu enfeksiyonu
** sitomegalovirüs

da Anova tek yönlü varyans analizi ve Student-t testi kullanıldı.

Sonuçlar

Çalışmaya uzamış sarılık tanısı alan 231 bebek alındı. Bebeklerin 108'i (%46,8) kız, 123'ü (%53,2) erkekti. Çalışmaya alınan 231 uzamış sarılıklı olgu etyolojik nedene göre sınıflandırıldı (Tablo I) ve özellikleri belirlendi (Tablo II). ABO, Rh ve subgrup uygunsuzluklarının genel kan grubu uygunsuzluğu başlığında, idrar yolu enfeksiyonu, septisemi ve omfalitlerin bakteriyel enfeksiyon başlığı altında toplandığında uzamış sarılıklı olguların etyolojik nedene göre dağılımı Şekil 1'de verildi. Çalışmaya alınan olguların 196'sı (%84,8) 2500 gram'ın üzerinde, 35'i (%15,2) 2500 gram'ın altında idi. Bebeklerin doğum şekli incelendiğinde olguların 179'unun (%77,5) normal spontan vajinal yolla, 52'sinin (%22,5) sezeryan seksiyon ile doğduğu saptandı.

Uzamış sarılıklı olguların 17'sinde idrar yolu enfek-



Şekil 1: Olguların etyolojik nedenlere göre grup dağılımı.

Tablo II: Uzamış sarılıklı olguların özellikleri

Uzamış sarılıklı bebekler	Ortalama ± SD	Sınırlar (alt-üst)
Başvuru günü	19.06 ± 10.2	1-90
Sarılık başlangıç günü	4.76 ± 3	1-16
Gestasyon haftası	37.77 ± 2.4	28-42
Doğum ağırlığı (gram)	3224.11 ± 613.3	1270-4700
Total bilirubin (mg/dl)	13.39 ± 4.4	5.9-28
Direkt bilirubin (mg/dl)	0.83 ± 1	0.2-9.2
Endirekt bilirubin (mg/dl)	12.53 ± 4.5	1.2-26.6
SGOT (U/L) *	53.04 ± 34	7-307
SGPT (U/L) **	31.53 ± 19.9	8-158
Hemoglobin (gr/dl)	13.59 ± 1.8	8.1-21.4
Retikülosit (%)	1.21 ± 0.6	0.2-4.3

* SGOT: serum glutamik oksaloasetik transferaz
** SGPT: serum glutamik piruvik transaminaz

siyonu (İYE) mevcuttu (Escherichia coli 12, Klebsiella pneumonia 3, Klebsiella oxytoca 1 ve enterokok 1 olgu). İYE'li olguların 11'inde (%64,7) sarılık haricinde enfeksiyonun diğer klinik bulgularından bir veya birkaçı bulunmaktaydı. Altı (%35,3) olguda sarılık dışında şikayet yoktu. Ondört (%82,4) olguda endirekt hiperbilirubinemi, 3 (%17,6) olguda ise kombine hiperbilirubinemi mevcuttu.

Kan grubu uygunsuzluğu 34 olgu (%14,7) ile en sık görülen etyolojik neden olarak saptandı. Bu grupta üç olguda retikülositoz ve anemi ile karakterize hemoliz tespit edildi. Direkt coombs testi tüm olgularda negatif bulundu.

Beş olguda göbekte eritem ve akıntı mevcuttu. Steril şartlarda alınan göbek kültürlerinde dört olguda staphylococcus aureus, bir olguda staphylococcus epidermidis üredi.

Etyoloji saptanamayan, kan grubu uygunsuzluğu ve bakteriyel enfeksiyonu olan olgular cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığı, matürite, beslenme durumu, başvuru günü, endirekt ve total bilirubin, SGOT, SGPT, retikülosit yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). Aynı gruplar Hb yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p < 0,05$); kan grubu uygunsuzluğu ve enfeksiyonu olan olgularda belirgin anemi gözlemlendi. Gruplar arasında sarılık başlangıç günü yönünden anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). Bakteriyel enfeksiyonu olan olgularda sarılık geç ortaya çıkmaktaydı. Gruplar arasında direkt bilirubin düzeyi karşılaştırıldığında enfeksiyonlu olgularda belirgin yüksek seyreden anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$).

Tüm hastalarda idrar kan aminoasitleri normal bulundu. G6PD enzimi 64 hastada bakıldı ve eksiklik görülmedi. Direkt bilirubin yüksekliği olan olgularda Rubella ve toxoplasma IgM negatif tespit edilirken, iki olguda CMV IgM pozitif tespit edildi ve bir olgu daha sonra eksitus oldu.

Neonatal kolestazlı iki hasta ayrıntılı laboratuvar yöntemleri ile araştırıldı ve bir olgu idiopatik neonatal hepatit tanısı alırken, diğerinde bilyer atrezi tespit edilerek Çocuk Cerrahisi'ne devredildi.

Tartışma

Uzamış sarılıklı olgularda altta yatan nedenin belirlenmesi hastalığın prognozu yönünden çok önemlidir. Kolestaz eşliğindeki uzamış sarılık olguları

sistemik metabolik bozukluklar ve geriye dönüşüz karaciğer hücre hasarının önlenmesi için erken tanınım gerekli girişimin planlanmasını gerektirir (2).

Bu çalışmada 231 uzamış sarılıklı olgu etyolojik yönden araştırıldı. Olguların 218'inde (%94,3) uzamış endirekt hiperbilirubinemi gözlenirken, 12'sinde (%5,2) kombine tip sarılık, bir olguda (%0,4) direkt hiperbilirubinemi mevcuttu. Klinikte daha sık karşılaştığımız uzamış endirekt hiperbilirubinemi olgularının çoğunda etyoloji saptanamamaktadır (1,2,5). Biz 146 olguda (%63,2) etyolojiyi belirleyemedik. Hannam ve ark. (4) 154 olgu ile araştırdıkları uzamış sarılık çalışmasında anne sütünü kesmemişler ve %94 gibi büyük bir orandaki olguda etyolojiyi saptayamamışlardır. Çalışmamıza göre çok yüksek olan bu oran tüm hastalarda rutin planladıkları tetkikleri yapmalarından kaynaklanmış olabilir. Arsan ve ark. (10) 24 olguluk gruplarında anne sütünü üç gün süreyle kesmişler ve % 25 anne sütü sarılığı tespit ederken, % 20 olguda nedeni belirleyememişlerdir. Öcal ve ark. (11) anne sütünü keserek yaptıkları çalışmada % 13,9 olguda anne sütü sarılığı tanısı koymuşlar, olguların % 44'ünde etyolojiyi tespit edememişlerdir. Mauro ve ark. (12) anne sütü ile ilgili uzamış sarılıklı olgularda üridin difosfat-glukoronoziltransferaz (UGT1A1) geninde hata olduğunu belirlemiş ve anne sütündeki bir veya birkaç içeriğin bu mutasyona sahip bebeklerde uzamış sarılığı tetikleyebileceğini öne sürmüşlerdir. Yine aynı çalışmada; bulunan mutasyonların başka bir uzamış sarılık sebebi olan Gilbert Sendrom'lu hastalardaki ile benzer olduğunu bildirmişlerdir. Geç anne sütü sarılığı için beta-glükuronidaz etyolojik faktörlerden biri olarak gösterilmiştir. Yiğit ve ark. (13) erken ve geç sarılıkları 4. ve 15. günde anne sütündeki beta-glükuronidaz aktiviteleri ile karşılaştırmış ve dördüncü günden 15. güne seviyede azalma olduğunu bildirerek başka faktörlerin patogeneizde araştırılmasını önermişlerdir.

Anne sütü bebek beslenmesinde vazgeçilemeyecek bir besin ögesidir. Anne sütü sarılığı anne sütünün değerini azaltan bir kavram değildir (14). Çalışmamızda bu amaçla anne sütü kesilmedi. Sekizinci hafta kontrolünde sarılığı devam eden olgu mevcut değildi. Anne sütüne bağlı sarılık 16. haftaya kadar uzayabilmektedir (4). Emzirmeye ara

verilip 48-72 saat sonra tekrar başlandığında beslenme güçlükleri ile karşılaşma olasılığı mevcuttur. Anne sütü ile beslenmenin öneminin anlaşıldığı günümüzde anne sütü sarılığı düşünülen bebeklerde emzirmeye kısa süre ile ara vermenin gereği yoktur.

Çalışmamızda 34 (%14,7) olgu ile kan grubu uygunsuzlukları ikinci sıklıkta tespit edildi. Hannam ve ark. (4) çalışmalarında kan grubu uyumsuzluğuna rastlamamışlardır. Arsan ve ark. (10) % 8,3 oranında ABO ve Rh uygunsuzluğu tespit etmişlerdir. Minör kan grubu uygunsuzluklarının da katıldığı çalışmalarda bu oranların daha yüksek çıkması beklenebilir.

On-60. günleri arasında görülen sarılık ile geçirilmiş İYE birlikteliği son 20 yıldır tanımlanmaktadır (6). İdrar yolu enfeksiyonunu 17 olgu ile %7,4 oranında bulduk. Arsan ve ark. (10) bu oranı %20,8 olarak kaydetmişlerdir. Chavalitdhamrong ve ark. (15) ise 96 olguluk serilerinde %2,9 oranında İYE tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, İYE'li olguların % 82,4'ünde endirekt hiperbilirubinemi mevcuttu. Görülme sıklığını da dikkate alacak olursak endirekt hiperbilirubinemi hastalarda rutin idrar kültürü almanın gerekli olduğu söylenebilir. Littlewood (16) idrar yolu enfeksiyonlu 66 olguyu sarılık yönünden inceleyerek sarılıklı tüm olgularda diğer belirtilerin de olduğunu kaydetmiştir. Çalışmamızda İYE'li olguların % 35,3'ünde sarılığın uzaması haricinde klinik bulgu yoktu.

Yenidoğanda uzamış sarılığa neden olan bir başka neden konjenital hipotiroididir. Konjenital hipotiroidi, yarattığı fizik, motor ve mental sorunlar nedeniyle ülkemiz de dahil pek çok ülkede tarama testleri yapılan bir hastalıktır. Ancak TSH düzeylerine dayalı tarama programlarının uygulandığı ünitelerde gecikmiş TSH yükselmesi nedeniyle tarama programıyla saptanamayan konjenital hipotiroidi olguları olabilmektedir (17). Bunların önemli bir kısmı uzamış sarılıkla başvurabilmektedir. Çalışmamızda dokuz bebeğe (% 3,9) konjenital hipotiroidi tanısı kondu. Literatürde % 1,2-25 arasında bildiren çalışmalar mevcuttur (10,11,18,19). Arsan ve ark.'nın (10) %25 gibi yüksek bir oran saptadıkları çalışmada toplam olgu sayısı 24 olup, gerçek yüzdeyi yansıtmadığı düşünülebilir. Bizim çalışmamızda tek başına TSH yüksekliği olan olgu yoktu. Ancak sT4 normal olup TSH düzeyinin 5-

20 mIU/ml arasında olduğu ve TRH uyarı testi sonucu subklinik hipotiroidi tanısı alan olgular mevcuttur. Bu olguların tedavi endikasyonu olduğunu ileri süren görüşler mevcuttur (20).

Olguların altısında (%2,6) sepsis saptandı. Tüm olgularda sarılığa ek olarak sepsisin diğer klinik bulguları da mevcuttu. Maisels ve ark. (21) 306 sarılıklı yenidoğanı incelemişler ve sepsis tanısı alan olguya rastlamamışlardır. Klinik bulgu yoksa tek başına sarılığın sepsisin erken bulgusu olamayacağı görüşünü savunmuşlardır. Rooney ve ark. (22) sepsis ile sarılığın birlikte olduğu 22 yenidoğanı incelemişler ve 9 olguda sarılıktan başka klinik bulgu gözlemlenmemişlerdir. Uzamış sarılıklı her olgudan rutin kan kültürü almak pratik olmayabilir. Ancak özellikle fizyolojik sarılığın azalmaya başladığı dönemde, geç başlangıçlı ortaya çıkan, direkt hiperbilirubinemi ile seyreden ve klinik bulgusu olan hastaların sepsis yönünden dikkatle değerlendirilmesi uygun olur.

Bu çalışma, uzamış sarılığa nedeni bilinmeyen sarılığın yüksek oranda olduğunu göstermektedir. Öne sürülen en sık etkenlerden anne sütü ile ilgili daha ayrıntılı çalışmalar bu konuya ışık tutacaktır. Etyolojisi saptanamayan olgularda anne sütü kesilmemeli ve hastalar takibe alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Maisels MJ. Jaundice. In: Avery GB, Gletcher MA, MacDonald MG (eds). Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn, 5th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999:765-819.
2. Hussein M, Howard ER, Mieli-Vergani G, Movvat AP. Jaundice at days of age: exclude biliary atresia. Arch Dis Child 1991;66:1117-9.
3. De Steuben C. Breastfeeding and jaundice. J Nurse-Midwifery 1992;375(2):59-66.
4. Hannam S, MacDonell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. Acta Paediatr 2000;89:694-7.
5. Stoll BJ, Kliegman RM,. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed, WB Saunders Company, Philadelphia 2000:513-7.

6. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 1994;15:442-32.
7. Gerdes M. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatal* 1991;18(2):361-81.
8. Greenspan FS, Gardred DG (eds). Table of neonatal hormone results. *Basic and Clinical Endocrinology*. 6th ed, Appleton and Lange, Connecticut 2001: 853-67.
9. Tan KL. Phototherapy for neonatal Jaundice. *Acta Paediatr* 1996;85:277-9
10. Arsan S, Koç E, Uluşahin N, Sönmezışık G. Yenidoğanda uzamış indirekt hiperbilirubineminin etyolojik yönden incelenmesi. *MN Klinik Bilimler* 1995;1(3):14-8.
11. Öcal G, Abal G, Arsan S, Kuyucu N. Yenidoğanda nonfizyolojik–nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi. *AÜ.Tıp Fak. Mecmuası* 1988;41(4):657-66.
12. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics* 2000; 106(5):E59.
13. Yiğit S, Ciliv G, Aygün S, Erdem G. Breast milk beta-glucuronidase in hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr* 2001; 43(2):118-20.
14. Yiğit Ş. İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım. Özalp İ (ed), *Katıkı Pediatrı Dergisi* 1995;16(5):680-700.
15. Chavalitdhamrong PO, Escobedo MB, Barton LL. Hyperbilirubinemia and bacterial infection in newborn. *Arch Dis Child* 1975;50:652-54.
16. Littlewood JM. 66 infants with urinary infection in the first month of life. *Arch Dis Child* 1972;47:218-26.
17. Hwang YC, Hgang FY, Tsai TC, Hsu CN. Congenital hypothyroidism missed on newborn screening: report of two cases. *Acta Paediatr* 1990;31:336-9.
18. Gruebaum E, Amir J, Merlob P, Mimouni M. Breastmilk jaundice:natural history, familial incidence and late neurodevelopmental outcome of the infant. *Eur J Pediatr* 1991;150:267-70.
19. Tekinalp G, Ergin H, Erdem G, Yurdakök M, Yiğit S. Yenidoğan döneminde uzamış sarılık. 82 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları* 1996;39:441-8.
20. Şıklar Z, Tezer H, Tanyer G, Dallar Y. Uzamış sarılıklı olgularda belirgin ve subklinik hipotiroidi. V. Ulusal Pediatrı Endokrinoloji Kongresi, İstanbul 9-11 Ekim 2000;p:15.
21. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborn with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992;90(5):741-3.
22. Rooney JC, Hill DJ, Danks DM. Jaundice associated with bacterial infection in the newborn. *AJDC* 1971;122:39-41.