

YENİDOĞANDA NONFİZYOLOJİK-NONHEMOLİTİK UNKONJUGE HİPERBİLİRUBİNEMİ

Gönül Öcal*

Güner Abal*

Saadet Arsan**

Necdet Kuyucu**

Duygu Uçkan**

Sevgi Başkan**

Yenidoğan döneminde sık rastlanan bir problem olan unkonjuge hiperbilirubinemi, yaşamın ilk günlerinde tehlikeli olabilecek boyutlara yükselebilmektedir (17). Bilirubin metabolizması pekçok yönleriyle iyi bilinmesine ve yenidoğan sarılıkları üzerinde yıllarca pekçok araştırma yapılmasına karşın, fizyolojik sınırı aşan ve hemolitik özellik göstermeyen olguların pekçoğu açıklığa kavuşmamaktadır (4,14, 18). Bu çalışmada, 5 aylık dönem içinde A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğinde doğan 921 bebekten fizyolojik sınırı aşan unkonjuge hiperbilirubinemileri nedeniyle kliniğimiz yenidoğan servisinde izlenmelerine gerek görülen zamanında doğmuş 50 bebeğin unkonjuge hiperbilirubinemi nedenleri araştırıldı.

OLGULAR VE YÖNTEM

Fakültemiz Kadın-Doğum Kliniğinde doğan gebelik yaşları 37 haftanın üzerinde olan ve doğum ağırlıkları 2500 gr. ve üzerinde bulunan unkonjuge hiperbilirubinemili bebeklerde sarılıklarının fizyolojik sınırda olup olmadığı aşağıdaki kriterlere göre belirlendi ve fizyolojik sınırı aşan 50 bebeğe ait sonuçlar değerlendirildi.

Fizyolojik sarılık kriterleri : 1. Sarılığın 24 saatten sonra ortaya çıkması; 2. Bilirubin günlük yükselme hızının 5 mg/dl'yi aşmaması; 3. En yüksek bilirubin değerinin zamanında doğan bebekte 12.9 mg/dl'yi, prematürede 15 mg/dl'yi aşmaması; 4. Sarılık süresinin zamanında doğanda 1 haftayı, prematürelerde 2 haftayı aşmaması; 5. Hemoliz kriterlerinin olmaması; 6. Bebeğin canlı ve hareketli olması (8,21).

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı

Anahtar Kelimeler : Yenidoğan, indirekt hiperbilirubinemi.

Key Words : Newborn, Unkonjuge hyperbilirubinemia.

Unkonjuge hiperbilirubinemileri fizyolojik sınırı aşan bebeklerde aşağıdaki hemoliz kriterleri araştırıldı :

Hemolitik Sarılık Kriterleri : 1. Hemoglobin, hematokrit değerleri düşerken, bilirubinin yükselmesi; 2. Isoimmünizasyonda Coombs pozitifliği; 3. Retikülositoz; 4. Periferik yaymada her 100 lökosit karşı 10'unun üzerinde normoblast; 5. Eritrositlerde morfolojik değişiklikler; 6. Gerekli durumlarda G6PD değerlendirilmesi (6,12). Bu grupta özellikle grup uygunsuzlukları, G6PD eksikliği, alfa thalassemia, eritrosit membran defektleri olasılığı üzerinde duruldu. Bilirubinin en yüksek değeri fizyolojik sınırı aşan ve hemoliz kanıtları göstermeyen bebekler, hemolitik ve fizyolojik kriterlere uymayan unkonjuge hiperbilirubinemi grubuna alındı (nonfizyolojik-nonhemolitik hiperbilirubinemi).

Yukarıda adı geçen değerlendirmelerin yapılabilmesi için tüm bebeklerde; sarılığın başlama zamanı, kliniğe kabulündeki total bilirubin düzeyi (American Optical mikroyöntem bilirubinometer), bilirubin fraksiyonları, en yüksek bilirubin düzeyi, günlük bilirubin yükselme hızı (mg/dl/gün), hemoglobin, hematokrit, retikülosit değerleri, periferde normoblastların bulunup bulunmadığı, bebeğin aktivitesi, moro ve emme refleksleri, beslenme şekli, hidrasyon durumu, dışkılaması, diz çekirdeklerinin maturitesi, fototerapi altında bilirubin iniş temposu belirlendi. Grup uygunsuzluğu ve/ya da hemoliz kriterleri olanlarda direkt Coombs testi, total bilirubin (mikroyöntem) ve hematokrit değerlerinin 2 saatte bir belirlenmesi, hızlı bilirubin düzeyi yükselmesi gösterenlerde (1 mg/dl/saat ya da 5 mg/dl/gün) serbest indirekt bilirubin fraksiyonunu ortaya çıkarmak amacı ile sephadeks gel kolon kromatografisi yapıldı (23).

Bebeklerde; annenin gebelik öyküsü, Dubowitz yöntemine göre gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğumu izleyen 1. ve 5 inci dakikalarda APGAR değerleri, doğum şekli (travmatik doğumlar, sezeryan, oksitosin uygulanması) anne ve bebeğin kan grupları, diğer kardeşlerde sarılık, ailede yineleyen unkonjuge hiperbilirubinemi gibi kavram dikkatle belirlendi.

Nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi grubunda; polisitemi, travmatik doğum ve hematomlar, annenin Tip I diabeti, anoksi, doğumda anneye oksitosin uygulanması (), hipoglisemi, kabızlık ve gastrointestinal bozukluklar, anne sütü sarılığı, dehidrasyon, hipotroidi, Gilbert Sendromu, Lucey Driscoll Sendromu olası-

lıkları üzerinde duruldu. Bu grupta önemli yeri olan, anne sütü sarılığı tanısı ise aşağıdaki kriterlere göre koyuldu (9,10,14,15,16,18,19,20,24) : 1. Genellikle üçüncü günden sonra ortaya çıkan ve en yüksek değeri fizyolojik sınırı aşan indirekt hiperbilirubinemi; 2. Hemoliz bulgularının olmaması; 3. Bebeğin canlı ve aktif olması; 4. Fototerapi altında 3 günlük uygulama ile yeterli düşüş sağlanamaması; 5. Anne sütünün kesilmesini izleyen 24-72 saat içinde bilirubin düzeyinde % 50 yada daha fazla düşüş sağlanması; 6. Anne sütünün kesilmesinin sadece tanı için kısa süreli olması, sürekli kesilmeyi gerektirmemesi.

Yenidoğan döneminde kalıcı yada geçici hipotroidi sarılık nedeni olabileceğinden, nonfizyolojik-nonhemolitik sarılık kriterleri gösteren, diz epifiz çekirdekleri yetersiz gelişmiş olan bebeklerde Total T₃ (Amerland Kit RIA) ve TSH (Amerland Kit RIA) düzeyleri Fakültemiz Endokrinoloji Laboratuvarında çalışılmış ve bu düzeyler 2 ayda bir yinelenmiştir.

Tedavi Protokolü (7) : Tüm bebeklerde Ohio Firmasının geliştirdiği aygıtta, beyaz floresan ışığı ile (20 wattlık 10 lamba ile 450 nm. ışık kaynağı), fototerapiye alındı. Bebekler fototerapi nedeni ile günlük sıvı gereksinimlerine ek olarak 15-20 ml/kg/gün sıvı verildi. Dört bebeğe kan değişimi gerekti. Hipotiroidi bulguları gösteren 4 bebeğe fototerapiye ek olarak 7 ug/kg/gün hesabı ile oral tiroksin başlandı. Anne sütü sarılığına anne sütü 3 gün süre ile kesildi. Bu tanı, anne sütünün uzun süreli kesilmesi için bir indikasyon kabul edilmedi.

Taburcu edilen bebeklerde iki aylık dönemde haftalık kontrollerle sarılığın yineleyip yinelemediği denetlendi.

BULGULAR

Materyal ve metod bölümünde verilen kriterlere göre izlediğimiz 50 bebekten 43'ü nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi, 7'si ise kan grubu uygunsuzluğuna bağlı hemolitik sarılık gösteriyordu. Nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi grubu içine giren 43 bebekte 13'ünde kan grubu uygunsuzluğu (ABO ve/yada Rh) mevcut olmasına karşın, hemolitik bulgular gelişmedi.

Nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi gösteren bebeklerin özellikleri tablo I'de, bu grubun tanısall dağılımı ise tablo II'de verilmiştir. Anne sütü sarılığı gösteren bebeklerin özellikleri ise tablo III'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Yenidoğanda fizyolojik ya da patolojik pekçok nedene bağlı olarak unkonjuge hiperbilirubinemi gelişebilmektedir (5,6,8,13,19,21). İmmatür karaciğer hücresine bilirubin yükü fizyolojik sarılığın en önde gelen nedenidir. Pek çok faktör bu yüklemeyi arttırmakla ve/yada karaciğerin maturasyonunu geciktirmekle fizyolojik sarılığın patolojik karakter kazanmasına neden olmaktadır (25). Yenidoğanda kan volümünün fazla olması, eritrosit yaşam süresinin kısalığı, ineffektif

Tablo I : Nonfizyolojik-Nonhemolitik Unkonjuge Hiperbilirubinemi Gösteren Bebeklerin Özellikleri

Sarılığı başlama zamanı (Saat)	58.06 ± 3.93
Bilirubin Peak Değeri (mg/dl)	16.16 ± 0.52
Bilirubin Günlük Yükselme Hızı (mg/dl/gün)	5.12 ± 1.72
Hematokrit	61.0 ± 5.89
Sarılığın Süresi (gün)	5.05 ± 0.63
Sarılığın Yenilenmesi	Hiçbirinde yinelemedi

Tablo II : Nonfizyolojik-Nonhemolitik Unkonjuge Hiperbilirubineminin Tanısal Dağılımı

Tanı	No	Oran (%)	TOPLAM
Anne sütü sarılığı	6	13.95	
Geçici hipotiroidi	3	6.98	
Kalıcı hipotiroidi	1	2.32	
Sefal hematom	2	4.65	
			% 55.79
Polisitemi (Ht 65)	8	18.60	
Dehidratasyon	1	2.32	
Oksitosin + Anoksi	2	4.65	
Diabetik anne bebeği	1	2.32	
Nedeni belirlenemeyen	19	—	% 44.21
			Gilbert Send? Lucey-Driscoll? İdyopatik?
TOPLAM	43		% 100

Tablo III : Anne Sütü Sarılığı Gösteren Bebeklerin Özellikleri (n : 6)

Sarılığı başlama zamanı (gün)	3 ± 1.4
Total bilirubin Peak değeri (mg/dl)	17.2 ± 11.86
Hemoliz kriterleri	0/6
Hematokrit (%)	58.16 ± 4.3
Bebğin canlı ve aktif olması	6/6
Fototerapide bilirubin düşüş hızı (mg/dl/gün)	0.55 ± 0.36
Anne sütü kesilmesini izleyen 72 saatte bilirubin (mg/dl)	7.91 ± 1.56
Anne sütü kesildikten sonra bilirubin düşüş hızı (mg/dl/gün)	2.91 ± 0.58
Anne sütü sarılığının nonfizyolojik nonhemolitik sarılıklar içindeki oranı	% 13.95

eritropoez ve entero hepatik dolaşımın hızlı olması, karaciğere bilirubin yükünü arttırmaktadır. Polisitemi, göbek kordonunun geç klampe edilmesi, hematomlar, barsak mobilitesindeki azalma sarılığının fizyolojik sınırı aşmasına neden olabilmektedir.

Fizyolojik sarılıkta önemli rolü olan, konjugasyon sağlayan glukoronil transferaz enzimidaki yetersizlik hipoglisemide, hipokside, yetersiz kalori alımında, hipotiroidide, Crigler Najjar Sendromunda, anne sütü sarılığında, Lucey-Driscoll Sendromunda patolojik ve direngen özellik kazanmaktadır (8,21,25). Hipokside, konjenital kalp hastalıklarında hepatik perfüzyonun bozulması unkonjuge hiperbilirubinemi yönünden risk yaratmaktadır.

Neonatal dönemde fizyolojik sarılık hernekadar en sık görülen indirekt hiperbilirubinemi nedeni ise de, bebğin yenidoğan servisine alınıp izlenmesini gerektiren grup nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemidir. Bizim izlediğimiz fizyolojik sınırı aşan unkonjuge hiperbilirubisnaemili 50 olgunun % 86'sını nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi, % 14'ünü hemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi oluştuyordu.

Nonhemolitik-nonfizyolojik indirekt hiperbilirubinemili olguların 24'ünde (% 55.79) sarılığa neden olabilecek etyolojik neden saptanabilmiş; 19'unda (% 44.21) ise spesifik bir tanı mümkün olmamıştır (Tablo III).

Yenidoğanın indirekt hiperbilirubinemisinde, anne sütü sarılığının yeri giderek daha iyi tanımlamakta ve önem kazanmaktadır (9,

10,14,15,16,18,19,20,24). Sebebi belirlenemiyen unkonjuge hiperbilirubinemi-
nemilerde düşünülmesi gereken bir durumdur. Fizyolojik sınırı aşan
unkonjuge hiperbilirubinemi gösteren ve bu duruma yol açabilecek
öteki olasılıklar ekarte edilen, üç günlük fototerapi ile istenilen bili-
rubin düşüşü sağlanamıyan bebeklerimizde en fazla 48-72 saat anne
sütü kesilerek bilirubin düzeyinde % 50 düşüş olup olmadığını denet-
lenediğinde, % 13.9 oranında anne sütü sarılığı saptanmıştır.

Anne sütü sarılığı tanısı, anne sütünün sürekli kesilmesi için ke-
sislilikle bir indikasyon olmamalıdır. Ancak etyolojik nedeni belirle-
nemiyen unkonjuge hiperbilirubinemi-
nemilerde tanı için 48-72 saat süre ile
ve bu süre içinde anne sütü sağılarak devam ettirilmek koşuluyla, de-
netlenmesinin yararlı olduğu kanısındayız.

Anne sütü sarılığı tanısı alan bebeklerimizde, anne sütünün ke-
silmesini izleyen üçüncü günden sonra, yeniden anne sütü ile beslen-
meye geçilmiş ve bebeklerin bilirubin düzeyleri 3 gün süre ile kontrol
edilmiştir. Bu tanıyı alan 6 bebekten sadece birinde 36'ncı saatte fo-
toterapiyi gerektiren bilirubin yükselmesi (13.6 mg/dl) saptandı. İn-
direkt hiperbilirubinemi 24 saatlik fototerapi ve anne sütü kesilmesi
ile kontrol altına alındı. Yeniden anne sütüne başlanması ikinci yük-
selmeye neden olmadı. Anne sütü sarılığında emzirme kesilmeden
sürdürüldüğünde hiperbilirubineminin başlangıçtaki kadar yüksek
düzeylerde olmamakla beraber, uzun süre devam ettiği (3-10 hafta)
ve kısa süreli ara vermenin bu düşüşü hızlandırdığı bildirilmektedir
(14,18). Emzirme 3 günden fazla kesilmemelidir, yeniden başlama ha-
fif yükselmeye neden olabilirse de bu artış hiçbir zaman başlangıç-
taki değerlere ulaşmamaktadır. Anne sütü sarılığından sorumlu tu-
tulan bazı faktörler ileri sürülmüştür. Daha önceleri konjugasyonu
inhibe ettiği düşünülen 5 B-pregnane, 3, 20 B diol maddesinin anne
sütü sarılığı ile ilgisi bugün için kabul edilmemektedir (14,18). Nones-
terifiye yağ asitleri (NEFA) bilirubinın karaciğer hücresine girişini
ve konjugasyonunu engellediği bilinmektedir (14,18). Anne sütü sarı-
lığında sütteki lipoprotein lipaz aktivitesinin ve buna bağlı olarak
NEFA yoğunluğunun yüksek olduğu dikkati çekmektedir (18). Normal
anne sütü barsakta bilirubinın geri emilimini engellemesine karşın,
anne sütü sarılığında enterehepatik dolaşımı hızlandırdığı ve dışkı
ile atımını geciktirdiği gösterilmiş (10,14,18,20). Gartner ve arkadaşları
yetişkin sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 5 saatlik dönemde
bilirubin ve fosfat tampon karışımı uygulandığında barsaktan biliru-
bin emilimini % 25; bilirubin ve normal anne sütü yada inek sütü

uygulandığında % 2; bilirubin ve sarılığa yol açan anne sütü karışımında ise % 25-65 olarak bulmuşlardır (20). Anne sütü bebek beslenmesinde vazgeçilemeyecek bir besin ögesidir. Annenin sütüm sarılık yapıyor diye bir korkuya uğratılmaması son derece önemlidir. Anne sütü sarılığı, anne sütünün değerini azaltan bir kavram değildir. Anne sütü sarılığına bağlı kern ikterus tanımlanmamıştır. Tanısının konması diğer patolojilerin ekarte edilmesi ve hiperbilirubineminin düşüş hızını arttırmak bakımından önem göstermektedir.

Yenidoğan döneminde geçici yada kalıcı hipotiroidi fizyolojik sınırı aşan ve uzun süren unkonjuge hiperbilirubinemide düşünülmelidir (11,21). Yenidoğanlarda tarama yöntemi ile belirlenen konjenital hipotiroidlerin yaklaşık % 1-2'sinin daha sonraki izlemelerde geçici özellik gösterdiği belirlenmiştir (17). Geçici hipotiroidinin nedeni tiroid hormonu sentez basamaklarındaki maturasyon gecikmesi olarak kabul edilmektedir (11). Hipotiroidi konjugasyonu inhibe etmekle ve kabızlık yoluyla enterohepatik sirkülasyonu arttırmakla etken olmaktadır. İzlediğimiz 43 nonhemolitik-nonfizyolojik unkonjuge hiperbilirubinemili olgudan üçünde ilk 6 ay içinde geçici özellik gösteren, birinde ise 1 yıldır halen süren hipotiroidi saptandı. Tanı sarılık, diz epifiz çekirdeklerinde immatürite, düşük total tiroksin düzeyi ve TSH yüksekliği ile kondu. Hipotiroidisi devam eden olguda bu bulgulara ek olarak guatr mevcuttu.

İntestinal tıkanıklıklar, bilirubinin enterohepatik dolaşımını arttırmakla ve yetersiz kalori alımına yol açmakla unkonjuge hiperbilirubinemiye neden olmaktadır (3). Bizim grubumuzda gastrointestinal tıkanıklık gösteren bebek mevcut değildi.

Yenidoğanda sarılık, mikrogenitalya ve hipoglisemik ataklar hipopituitarismi akla getirmelidir (4). Bu bebeklerdeki sarılığın etkeni direngen hipoglisemidir. İzlediğimiz bebeklerde hipoglisemi sorunu söz konusu değildi.

Tüm bebeklerde sarılık 15 gün içinde kontrol altına alındı ve kan değişimi gerekmedi. Bu bakımdan Tip I ve II Crigler-Najjar Sendromu ekarte edildi.

Sarılığı açıklayabilecek özgül bir neden saptıyamadığımız 19 nonhemolitik-nonfizyolojik unkonjuge hiperbilirubinemili bebekte, Gilbert Sendromu, Lucey-Driscoll Sendromu olasılıkları düşünülebilir (8,12,21,22). Bebeklerimizde yineleyen indirekt hiperbilirubinemi ile ilgili aile

öyküsü alınmadı. Gilbert Sendromu genellikle puberteden sonraki dönemde tanı almakta ve öyküde neonatal hiperbilirubinemi bulunmadır. Hafif, kronik, yineleyen sarılıkta hemolitik nedenler ve interensek karaciğer hastalığı ekarte edildiğinde, Gilbert sendromu akla gelmelidir. Kalorik deplezyon sarılığı provake etmektedir (12). Bu deneme yenidoğan döneminde mümkün değildir, ancak bebeklerimizin sarılığında yineleme görülürse, 3 yaştan sonra açlığın sarılığı provake edip etmediği denetlenecektir.

Anne serumunda bulunan ve konjugasyonu inhibe eden aglycone yapısındaki maddenin bebeğe plasenta yolu ile geçmesi yenidoğan sarılığında etken olabilmektedir (Lucel-Driscoll Sendromu). Aile öyküsü ve diğer kardeşlerin sarılığı tanıda önem göstermektedir. Sarılığında spesifik tanı alamayan 19 bebekten 4'ünde kardeşlerde de fizyolojik sınırı aşan hiperbilirubinemi tanımlanmıştır. Bu annelerin serumları inhibitör madde yönünden araştırılmamış olmakla beraber, Lucey-Driscoll Sendromu olasılığı vardır.

Bebeklerimizde konjuge bilirubin düzeyinin 1.5 mg/dl'nin altında olması, miks tip neonatal sarılığa yol açan üriner infeksiyon, galaktosemi, alfa-1-antitripsin eksikliği gibi tanıları da uzaklaştırmaktadır.

Yukarıda tartışılan olasılıklar ekarte edildiğinde, idyopatik form indirekt hiperbilirubinemi söz konusudur (1). İdyopatik form içinde yer alan ve tanımlanmayı bekleyen antiteler bu konudaki çalışmaları gerektirmektedir.

Bu çalışmada, yenidoğan döneminin önemli bir problemi olan indirekt hiperbilirubinemide göz önüne alınması gereken olasılıklar, kendi olgu grubumuzun özellikleri ile verilmeye çalışılmıştır.

ÖZET

Yenidoğanda fizyolojik sınırı aşan ve tedavi gerektiren unkonjuge hiperbilirubinemi sık rastlanan bir sorundur. Olguların önemli bir kısmında etyolojik neden belirlenememektedir. Beş aylık dönemde izlenen fizyolojik sınırı aşan 50 unkonjuge hiperbilirubinemili bebekte sarılığa yol açabilecek etyolojik nedenler belirlenmeye çalışılmıştır. Olguların 7'sinde (% 14) hemolitik sarılık, 43'ünde (% 86'sında) non-fizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi belirlendi. Non-fizyolojik-nonhemolitik grubun % 55.79'u spesifik tanı aldı, % 44.21 inde ise etyolojik neden belirlenemedi. Bizim grubumuzda belirlenen en sık neden, polisitemi ve anne sütü sarılığıdır.

SUMMARY

Nonhemolytic-Nonphysiologic Unkonjuge Hyperbilirubinemia in Newborn

Aggregated unkonjuge hyperbilirubinemia is the common problem in the neonatal period. Etiologic causes of unconjuge hyperbilirubinemia could not be found in the great percentage of patients. Etiologic factors were investigated in 50 fullterm newborn with non-hemolytic-nonphysiologic jaundice over 5 months period. Out of 50 patients 7 had hemolytic anemia (14 %) 43 had nonphysiologic-nonhemolytic unconjuge hyperbilirubinemia. Specific causes of nonphysiologic-nonhemolytic hyperbilirubinemia could be determined in 55.79 percent of patient, but 44.21 percent of patient in whom no cause for jaundice determined. The most common occurrence of jaundice requiring phototherapy was polycythemia and breast-feeding hyperbilirubinemia in our group.

KAYNAKLAR

1. Barton M.E., Wilson J. and Walker W. : Idiopathic Jaundice in premature infants. *Lancet* : 2 :847, 1962.
2. Barret P. : Hyperbilirubinemia of fasting. *JAMA* 217 : 1349, 1971.
3. Brodersen R, and Herman L.S. : Intestinal reabsorption of unconjugated bilirubin. A Possible contributing factor in neonatal Jaundice. *Lancet* 1 : 1242, 1963.
4. Capland K.C., Franks R.C. and Ramamurthy R. : Neonatal hyperbilirubinemia and hypoglycemia in congenital hypopituitarism. *Clin. Pediatr.* 20 : 523, 1981.
5. Chalmers I, Campbell H and Turnbull A.C. : Use of oxytocin and incidence of neonatal Jaundice. *Br. Med. J.* 2 : 116, 1975.
6. Chilcote R.R., Garther L.M. : Hemolytic hyperbilirubinemia. From Current Pediatric Therapy. Ed by Gellis SY, Kapan BU. WB Saunders, London 1984, p : 720.
7. Chilcote R.R., Gartner L.M. : Treatment of neonatal hyperbilirubinemia. From Current Pediatric Therapy. Ed by Gellis SY, Kapa BM. WB Saunders London 1984, p : 720.
8. Cloherty J.D. : Neonatal hyperbilirubinemia. Manuel of Neonatal Care 2 ed. ED by Cloherty JP and Starke AR. Little Brown Comp. Boston/Toronto, 1985.
9. De Angelis C, Sangent J., Chun M.M. : Breast milk Jaundice *Wisc Med. J.* 79 : 40, 1980.
10. DeCarvalho M, Klaus M.H., Markata R.B. : Frequency of breastfeeding and serum bilirubin concentration *Am. J. Dis. Child.* 136 : 737, 1985.

11. Delange F, Dodian J, Walter R et al : Transient hypothyroidism in newborn infant. *J. Pediatr.* 92 : 974, 1978.
12. Felsher B.F. Richard R., Rediker C.A. : The reciprocal relation between caloric intake and the degree of hyperbilirubinemia in Gilbert Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 283 : 170, 1970.
13. Johnson J.D., Angelus P., Aldrich U., Skipper B.J. : Exaggerated Jaundice in Navajo Neonates. *Am. J. Dis. Child.* 140 : 889, 1986.
14. Kligman, R.M., Behrman R.E. : Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. From Nelson Textbook of Pediatrics. 13th Ed. Ed by Behrman R.E., Vaughan V.C. WB. Saunders Comp. London 1987, p : 405.
15. Lascari E. : Early breast feeding and Jaundice. *J. Pediatr.* 108 : 153, 1986.
16. Lucas A, and Baker B.A. : Breast fed Jaundice in preterm infant. *Arch. Dis. Child.* 61 : 1063, 1986.
17. Lucey J.F. : Bilirubin and brain damage a real mass. *Pediatrics* 69 : 381, 1987.
18. Poland R. : Breast milk Jaundice. *J. Pediatr.* 99 : 86, 1981.
19. Maisels M.J. : Neonatal Jaundice. From Neonatology. Textbook 3th Ed. Ed by Avery G.B. Lippincott. Comp. London 1987, p : 534.
20. Robertson DA, Lee K.S., Gartner L.M. : Regional variations in bilirubin absorption within the small intestine (Abstr) *Pediatr. Res.* 16 : 365 A, 1982.
21. Oski F.A. : Differential diagnosis of Jaundice. From Schaffer's Disease of newborn 5th Ed. by Aver ME and Taeusch WH Saunders Comp. WB London 1984, p : 646.
22. Osborn L.M., Reiff M.I., Bolus R. : Jaundice in full term infant. *Pediatrics* 73 : 520, 1984.
23. Türmen T, Berki R, Öcal G. Abal G., Demirağ B. ve İspir M. : Kan alışverişi endikasyonu için yeni bir kriter : Sefadeks G-25 filtrasyon yöntemi ile serbest bilirubin tayini. *Farmakoloji ve Tedavi* 1 : 56, 1978.
24. Winwieler C.R. and MacFaul R. : Clinical study of prolonged Jaundice in breast and bottle - fed babies. *Arch. Dis. Child.* 53 : 506, 1978.
25. Wood B, Culley P, Rozinski C et al : Factors affecting neonatal Jaundice. *Arch. Dis. Child.* 54 : 111, 1979.