

Yenidoğan Sarılığına Yaklaşım

Approach to Neonatal Jaundice

Yenidoğanların yaklaşık 2/3'ü yaşamın ilk haftası içinde sararır.1 Serum total bilirubin (TB) düzeyi 5 mg/dl'yi aştığında sarılık ortaya çıkar.2 Bilirubin, hem katabolizması sonucu oluşur. Karaciğere alınıp, hepatositlerde konjuge olup, safraya atılarak temizlendiği için hiperbilirubineminin ana nedenleri;

- Bilirubin üretiminde artış (hemoliz, polisitemi, kan sekestrasyonu yapan durumlar),
- Bilirubin klirensinde azalma (Crigler-Najjar Sendromu gibi üridin difosfoglukuronil transferaz (UGTA1) enziminde kalıcı bozukluk, diyabetik anne çocuğu, hipotiroidi, galaktozemi gibi metabolik hastalıklar)
- Enterohepatik dolaşımı arttıran nedenlerdir (anne sütü ve azalmış barsak hareketi) 3-8.

Hiperbilirubinemide klinik, bilirubin cilt ve beyinde birikmesi ile ortaya çıkar. Bilirubin indüklediği nörolojik disfonksiyonun (BIND) doğumdan sonraki ilk haftalarda görülen akut belirtilerine "Akut bilirubin ensefalopatisi", kronik ve kalıcı sekillerine ise kernikterus denir.9 Erken tanı ve tedavideki temel amaç kernikterusu, yani ateteoid serebral felç tablosunu önlemektir.10-13 Akut bilirubin ensefalopatisi üç klinik evreden oluşur; ilk birkaç günde letarji, hipotoni, zayıf emme tabloya hâkim iken, ilk haftanın sonunda orta derecede stupor, hipertoni, tiz sesle ağlama, ateş ve konvülsiyonlar ortaya çıkar; retrokollis ve opistotonus tabloya eşlik edebilir.14,15 Hayatta kalanlarda birinci haftanın sonunda hipertoni geriler, klinik iyileşiyor izlenimi doğar, sonrasında yaklaşık bebek 6 haftalık olduğunda kronik bilirubin ensefalopatisi bulguları (hipotoni, beslenme güçlüğü, motor gelişimsel gerilik) oturmaya başlar.16 Yıllar sonra klasik sekel tetradı olan ekstrapiramidal bozukluk, yüksek frekanslı sensorionöronal işitme kaybı, özellikle yukarı olmak üzere bakış anormaliği ve diş minesini hipoplazisi gelişir.16 Bazı vakalarda tek bulgu izole sensorionöronal işitme kaybı olabilir.15 Hiperbilirubinemi ile otizm spektrum bozukluğu arasındaki bağlantı ise henüz net değildir.17,18

Ciddi hiperbilirubinemi için belirlenen major risk faktörleri şöyledir:9

- Taburculuk öncesi serum TB veya transkutan bilirubin (TcB) düzeyinin yüksek risk zonunda olması (yaşa göre >95. persantil) (Şekil 1)

Doç. Dr. Özge SERÇE PEHLEVAN
Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Ünitesi

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Ünitesi, İzmit, Kocaeli

Tel/phone: +90 262 317 80 00
mail: ozge_serce@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

yenidoğan, sarılık, hiperbilirubinemi

Keywords:

newborn, jaundice, hyperbilirubinemia

Geliş Tarihi - Received
08/02/2018
Kabul Tarihi - Accepted
17/03/2018

- Doğum sonrası ilk 24 saat içinde gelişen sarılık
- Hemolitik hastalık (kan grubu uyumsuzluğuna bağlı izoimmun hemolitik hastalık, kalıtsal eritrosit enzim veya membran bozukluğu)
- Gebelik haftasının 35 ile 36 hafta arasında olması
- Fototerapi (FT) almış kardeşin olması
- Sefal hematoma veya doğum travmasına bağlı yaygın ekimoz
- Yetersiz emzirme
- Doğu Asya ırkı

Ciddi hiperbilirubinemi gelişimi için minör risk faktörleri ise şunlardır: (9)

- Taburculuk öncesi serum TB veya TcB düzeyinin orta yüksek risk zonunda olması (Şekil 1)
- 37-38 gebelik haftası
- Taburculuk öncesi gözlenen sarılık
- Sarılık geçiren kardeş hikâyesi
- Diyabetik annenin makrozomik çocuğu
- Anne yaşının ≥ 25 olması
- Erkek cinsiyet.

Hangi bebeklerde serum TB veya TcB taraması yapılacağına klinik, yukarıda belirtilen ciddi hiperbilirubinemi risk faktörlerinin ve nörotoksik ek faktörlerin (asfiksi, letarji, vücut ısısının korunamaması, sepsis, asidoz, albumin <3 g/dL) birlikte değerlendirilmesi ile karar verilir. Her şeyden önce tüm yenidoğanlar hastanede yattığı süre boyunca 8-12 saatte bir sarılık gelişimi açısından takip edilmelidir. 14 Bu hastalar değerlendirilirken gözle yapılan değerlendirmenin TB düzeyini belirlemede güvenilir olmayacağı akılda tutulmalıdır. Bu nedenle;

- Doğum sonrası ilk 24 saat içinde sararan bebeklerde (genelde izoimmun hemolitik hastalığa bağlıdır) 14
- Doğum sonrası 24 saatten sonra yaşına göre fazla sararan bebeklerde (örneğin gözle görünen sarılığın göbek hattının altına inmesi) 19

- Taburculuk öncesi ciddi hiperbilirubinemi gelişim riskinin belirlenmesi amacıyla tüm yenidoğanlarda veya en azından risk faktörü taşıyanlarda serum TB veya TcB düzeyi değerlendirilmelidir. 9,20 Ancak TB değerinin düşük risk zonunda olması, ciddi hiperbilirubinemi gelişmesini tamamen dışlamaz. Bu nedenle taburculuk sonrası tüm bebeklerin zamanında değerlendirilmesi önemlidir.

Taburculuk sonrası kontrole çağrılacak doğru zaman bebeğin taburculuktaki yaşı ve sarılık açısından risk faktörlerinin olup olmamasına göre belirlenir. TB düzeyi, genelde doğum sonrası 72-96. saatte, Asya ırkı ve preterm bebeklerde ise daha geç pik yapar. 21,22 Dolayısıyla bebeklerin bu pik dönemi boyunca yakın izlemi önemlidir. Bebek ne kadar erken taburcu edilmişse o kadar yakın kontrole çağrılmalıdır. Taburculuk zamanına göre önerilen kontrol zamanı şöyledir; 23

- <24 saat için doğum sonrası 72. saatte
- 24-47.9 saat arası için doğum sonrası 96. saatte
- 48-72. saat arası için doğum sonrası 120. saatte
- Birden fazla risk faktörü olanlarsa 24 saat içinde görülmelidir.

TcB'nin, ölçüm 12 mg /dl'yi geçtiğinde, küçük pretermelerde veya postnatal 7 günü geçen term bebeklerde serum TB düzeyini öngörmede güvenilirliği azalır. Dolayısıyla sonucun serum TB ölçümü ile doğrulanması gereken durumlar şöyledir; 23-26

- Bhutani eğrisinde TcB değeri >75 persantil (Şekil 2)
- TcB nomogramında TcB değeri >95 . Persantil
- TcB >13 mg/dl (kan gazı cihazı ölçümlerinde TB >14.6 mg/dl olduğunda)
- serum TB'nin, TcB $+3$ mg/dl'ye eşit olduğu düşünüldüğünde hastanın yönetimi değişecekse

Tedavi başlanması düşünülyorsa sonuç doğrulanana dek hastanın tedavisi başlanmalıdır. Yeni bir cihaz kullanıldığı zaman serum TB değeri ile korelasyonunun be-

Tablo 1. Gebelik haftası 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları

Doğum ağırlığı (gr)	24-48 saat	49-72 saat	72. saatten sonra
< 1000	4 (10)*	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500 - 1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥ 2000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

*İlk rakam fototerapi sınırını parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dl). Risk faktörü varsa bu değerlerin 2 birim altı kabul edilir. Risk faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin <3 g/dl

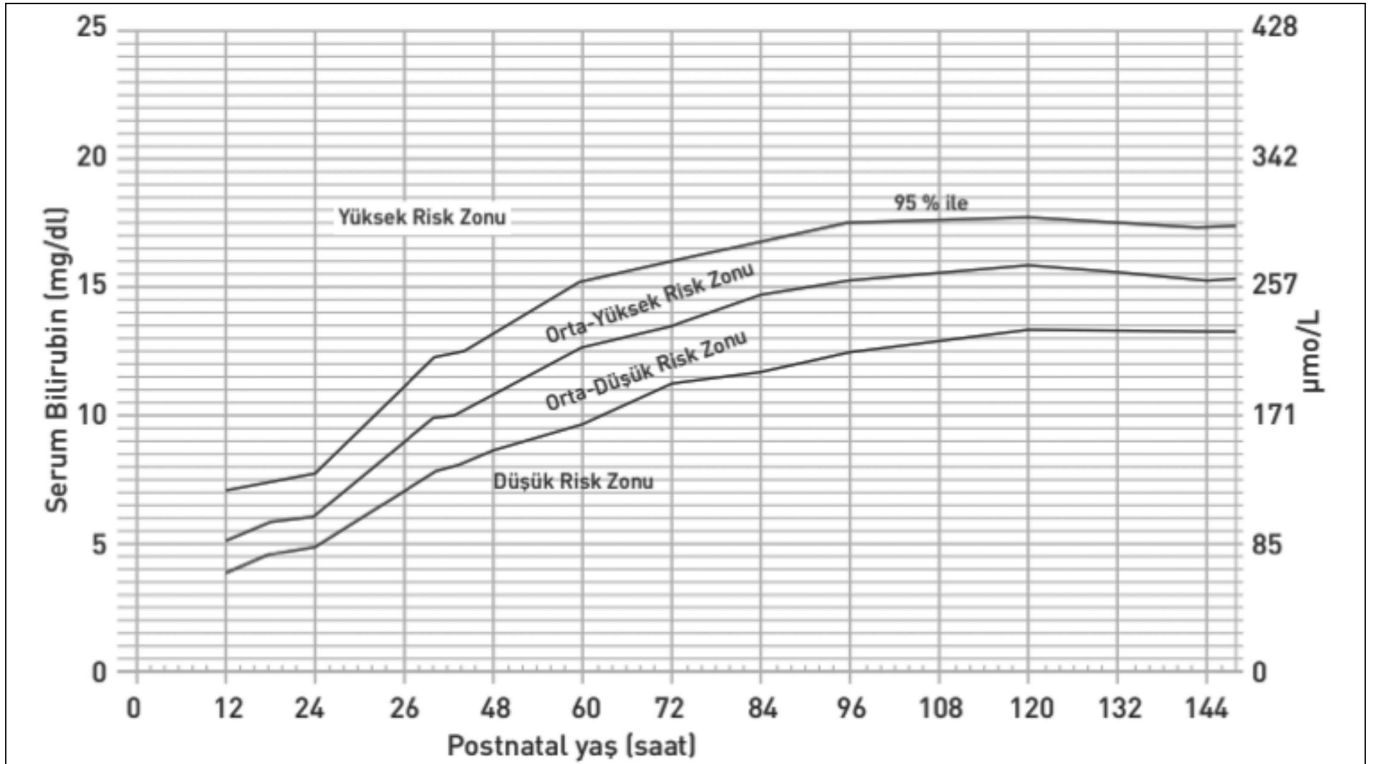
lirlenmesine dikkat edilmelidir. TcB ölçümü ayrıca cilt pigmentasyonundan etkilenebilir, güneş ışığına maruz kalan veya FT alan bebeklerde güvenilir değildir (sternum gibi güneş ışığına maruz kalmayan vücut bölgesinden ölçülmelidir); FT kesildikten en erken 24 saat sonra bakılmalıdır. 27,28

TB değeri ≥ 95 . persantili geçenlerde veya hemoliz şüphesi olanlarda nedeni belirlemek adına ek tetkikler yapılmalıdır;9,29

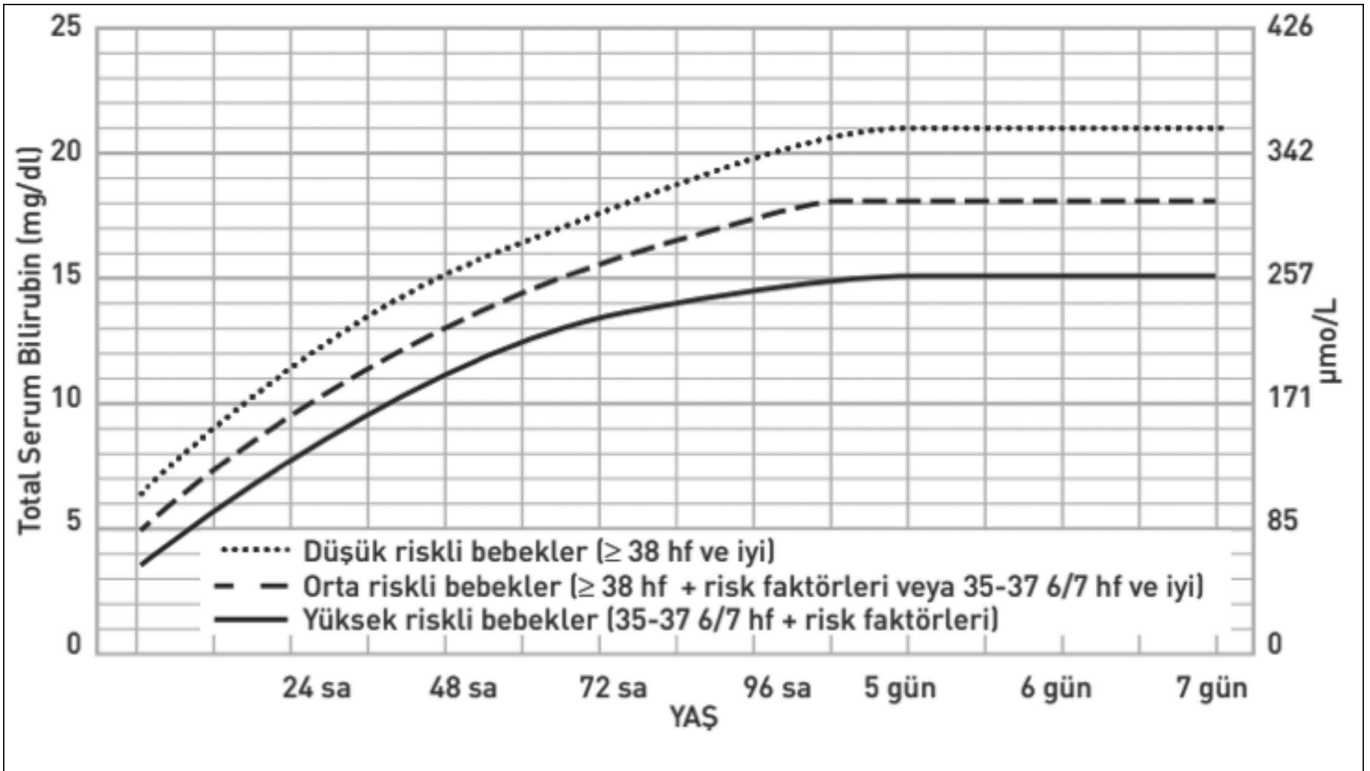
- Direkt coombs, anne ve bebek kan grubu (izoimmün hemolitik hastalık açısından)
- Kan sayımı/periferik yayma (düşük hemoglobin, parçalanmış eritrositler hemoliz göstergesidir)
- Retikülosit sayımı (72 saat boyunca yükselen değer hemolizi gösterir)
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) ölçümü (özellikle Akdeniz/Doğu Asya ırkı)
- End-tidal karbonmonoksit konsantrasyonu (>1.7 ppm olması hemoliz göstergesidir.)
- İdrarda redüktan madde
- Albumine bağlı olmayan serbest bilirubin kan beyin bariyerini geçerek beyin hasarına neden olacağından, serbest bilirubin düzeyini belirlemede bilirubin (mg/dl)/albumin (g/dl) (B/A) oranından yararlanılabilir; burada dikkat edilecek nokta bu oranın tedavi kararını verirken tek başına değil, TB düzeyi ile bir arada kullanılması-

dır. Term bebeklerde B/A oranı >7.0 olması tüm bilirubin bağlanma köşelerinin albumine tutunduğunu, bundan sonraki her TB artışının serbest bilirubin artışına dolayısıyla da nörotoksiteye neden olacağı anlamına gelir.30 Preterm ve hasta bebeklerin serum albumin düzeyleri düşük, bu nedenle de serbest bilirubin düzeyleri yüksektir. Bu bebeklerde daha düşük B/A oranı ve gene daha düşük TB sınırı tedavi başlama kararı vermede kullanılmalıdır. Sulfisoksazol, moksalaktam ve seftriakson kullanımı da bilirubinun albumine bağlanmasını azaltır. Asidoz ise bilirubinun beyin gibi dokulara yerleşmesini kolaylaştırır.

- Direkt bilirubin (TB <5 mg/dl olduğunda direkt bilirubin >1 mg/dl ise veya TB >5 mg/dl olduğunda direkt bilirubin $> TB$ 'nin %20'si ise kolestaz söz konusudur ve nedeni araştırılmalıdır.31 Ayrıca sarılığı 2 haftadan uzun süren (anne sütü ile beslenen asemptomatik bebeklerde 3 hafta) bebek de kolestaz araştırılmalıdır. Enfeksiyon (TORCH enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu vb.), safra yolu obstruksiyonu (sendromik veya nonsendromik) veya metabolik hastalıklar (hipotroidi, kistik fibroz, doğumsal metabolik hastalık, toksik veya alloimmün madde birikimine bağlı olarak safra akımının veya ekstraksiyonunun azalmasına bağlı kolestaz gelişir.31 Termlerde en sık neden biliyer atrezi ve neonatal hepatit iken, prematürelde to-



Şekil 1. Postnatal yaş ve transkutan veya total serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu. Bilirubin düzeyi ≥ 2 farklı zamanda alınan bebeklerde, bu değerler nomogram üzerine işaretlenip, bilirubin yükselme hızı değerlendirilir.



Şekil 2. Gebelik haftası ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları. Risk faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin < 3 g/dl

tal parenteral beslenme veya sepsistir.³² Tanı algoritmasında ilk basamakta erken tanı ve acil tedavi gereken tedavi edilebilir durumların (örneğin idrar yolu enfeksiyonu, hipotroidi) belirlenmesi, ikinci basamakta ise doğum sonrası 2 aydan önce ameliyat edilmesi gereken bir durum olduğu için biliyer atrezinin ultrason ve karaciğer biyopsisinden faydalanarak tanısının konması yer alır.^{33,34} Üçüncü basamakta ise daha spesifik hastalıklara (1 antitripsin eksikliği vb.) ve komplikasyonlara yönelik tetkikler yer alır. Hepatobilier sintigrafi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi üst basamak tetkiklerdir.^{31,32}

Bebeğin yaşı, TB değeri, tahmini TB yükselme hızı göz önüne alınarak seri TB ölçümleri 4-24 saatte bir yapılmalıdır. TB yükselme hızı ≥ 0.2 mg/dl/sa olması TB değerinin yüksek seviyelere çıkacağıın ön belirtisidir. Tedaviye ne zaman başlanacağı ve hangi tedavinin seçileceği saatlik yaşa özgü TB değeri (Şekil 2, Tablo 1), gebelik haftası, nörotoksitesiyi arttıran ek risk faktörünün olup olmamasına göre belirlenir. FT, etkisi ve güvenilirliği yüksek olduğu için başlangıç tedavisidir. Yoğun FT ile 4-6 saat içinde TB değeri 2-3 mg/dl düşer. Geç preterm ve term bebeklere konvansiyonel FT ile ilk 24 sa içinde TB değerinde %6-20; yoğun FT ile %30 - 40'lık bir düşüş beklenir.³³ FT'ye başlandıktan 2 saat sonra yapılan TB ölçümü ile tedaviye yanıt değerlendirilebilir. FT'nin etkin-

liğini arttırmak için bebeğin bezi küçültülmeli, FT ışığının geçişini azaltan küvöz yerine radyant ısıtıcı veya açık yatağa bebeğin yatırılması tercih edilmelidir. FT ışığının ve bebeğin yatağının etrafı beyaz örtü veya alimünyum folyo ile örtülebilir.³⁴ FT sırasında bebeğin cildine krem vb. herhangi bir şey sürülmemelidir. TB değeri 20 mg/dl'nin altına inene dek beslenme için bile FT kesilmemelidir. Konvansiyonel FT'de 6-12 microW/cm²/nm; yoğun FT'de 30 microW/cm²/nm irradiansı sağlamak için üretici firmanın önerisine göre ışık kaynağı ile bebek arasındaki mesafe 10-30 cm arasında olmalıdır. Işık kaynağı olarak mavi-yeşil spektrumlu ışık yayanlar en etkin olanlardır.¹⁴ Halojen beyaz ışıkta cilt yanığı riski açısından dikkatli olunmalıdır.³⁵ Fiberoptik battaniyelerin özellikle term bebeklerde tek başına kullanıldıklarında etkisi azdır; emzirme sırasında tercih edilmelidir.³⁶ FT alan bebeklerde yeterli hidrasyonun sağlanması önemlidir. LED lambalar ile ısı kaybı minimaldir.³⁷ Dehidratasyonu olmayan hastada intravenöz hidrasyonun oral hidrasyona üstünlüğü gösterilememiştir.³⁸ Serum TB düzeyi, FT başlama sınırının 2-3 mg/dl altına düştüğünde FT kesilir.⁹ Rebound bilirubin düzeyine FT kesildikten 18-24 saat sonra bakılmalıdır. Rebound için < 38 GH'da olma, FT başladığında doğum sonrası yaşın küçük olması, direkt coombs pozitifliği, anne sütü ile beslenme risk faktörüdür.³⁹ FT'nin yan etkileri;

- Geçici, eritematöz döküntü,
 - Hipertermi
 - Bronz bebek sendromu; kolestazlı bebekler FT alındığında cildin gri-kahverengi renk alması durumudur; FT kesildikten sonra birkaç hafta içinde ortadan kalkar.⁴⁰ FT ile ortaya çıkan safra pigmentlerinin safra yolu ile atılımının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.⁴⁰ Bu pigmentlerin nörotoksik etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Direkt bilirübin düzeyi TB'nin %50'sini geçtiği durumlarda bronz bebek görülme riski artar ve FT etkinliği belirgin azalır.
 - Çocukluk çağı kanseri ve melanom riskini arttırdığına yönelik veriler çelişkilidir.³⁵
 - Retinal hasar ihtimalinden dolayı gözler FT esasında kapatılmalıdır.
 - Oksidatif stresi, lipid peroksidasyonunu, riboflavin eksikliğini artırır. 41,42
 - Prematüre bebeklerde idrarda kalsiyum atılımının artmasına neden olarak hipokalsemi yapabilir.⁴³
 - Melatonin düzeyinde düşüşe neden olarak gece-gündüz sirkadiyan ritmini bozabilir.⁴⁴
 - Konjenital porfiriası olan ve fotosensitizan ilaç kullanan bebeklerde FT kontrendikedir.⁹
- Eğer 6 saatlik FT'ye rağmen TB değeri kan değişimi sınırının halen üstünde sebat ediyorsa çift hacim kan değişimi (160-180 ml/kg) yapılır. Sonuç olarak ciddi morbidite ve mortaliteye sahip invaziv bir işlem olan kan değişimi; semptomatik yenidoğanlar (akut bilirübin enefalopatisi bulgularını gösterenlerde serum TB değerinden bağımsız olarak), ciddi hiperbilirübinemisi olanlar veya FT'ye yanıt vermeyen ciddi hiperbilirübinemi gelişme riski olanlara saklanır. Kan değişimi sonrası FT başlanmalı; 2-4 saat sonra bakılacak TB değerine göre hastanın yönetimine karar verilmelidir. Kan değişimi sonrası serum TB değeri yarıya düşer. TB değeri kan değişim sınırına yakın veya üzeri olanlar bebekler tedavinin gecikmemesi için acil servise uğramadan hemen yoğun bakım ünitesine yatırılmalı; kan değişim hazırlıklarına her an yapılacağı gibi başlanmalı, bu hazırlık sürecinde de hastalar yoğun FT almalıdır. Kan değişime bağlı komplikasyonlar;⁴⁵
- Kan yoluyla bulaşan enfeksiyon riski (CMV geçişini azaltmak için lökosit filtreli kan kullanılmalıdır)
 - Trombositopeni
 - Graft versus host hastalığı (Riski azaltmak için kan ışılatılmalıdır)
 - Nekrotizan enterokolit
 - Portal ven trombozu

- Elektrolit dengesizliği (ör. hipokalsemi, hiperkalemi)
- Aritmi
- Kan değişiminin sakıncalı olduğu durumlar ise;
- Omfalit
- Kord malformasyonları
- Patent urachus
- Peritonit
- Nekrotizan enterokolit.¹⁴

Etkinliği son yapılan çalışmalara göre tartışmalı olmakla birlikte izoimmun hemolitik hastalık, FT'ye yanıt vermiyorsa veya kan değişim sınırının 2-3 mg/dl üzerinde ise intravenöz immunglobulin (IVIg; 0.5-1 gr/kg, >2 saatlik infüzyon şeklinde) verilebilir. Doz 12 saat sonra veya ilk doz kan değişimi öncesi verilmiş ise tekrarlanabilir.⁹ Fenobarbital, metaloporfirinler, klofibratın rutin kullanımı önerilmemektedir.⁴⁶⁻⁴⁸ Ursodeoksikolik asit ise kolestatik sarılıkta kullanılabilir.⁴⁹

FT'nin yan etkisi olarak bronz bebek gelişenlerde özellikle FT başarısız kalıyorsa kan değişimi düşünülmelidir

Özellikle 1 haftadan büyük olan yenidoğanlarda bilirübin hızı ani artıyorsa (>0.2-0.5 mg/dl/sa) veya retikülosit artışı, hematokrit düşüşü, direkt coombs pozitifliğinde hemolitik hastalıklar düşünülmelidir; bu bebekler FT'ye yanıt vermeyebilir ve daha acil ve dikkatli tedaviye ihtiyaç duyarlar.⁵⁰

Rh hemolitik hastalıkta doğum odasında kan değişimi yapılacak şekilde hazırlık yapılır. Bebek doğar doğmaz yoğun FT başlanır ve IVIG verilir. Kordon Hb<10 g/dl, TB>6 mg/dl veya TB artış hızının >0.5 mg/dl/sa olması kan değişimi endikasyonudur.⁵⁰

Hayatın ilk 24 saatinde sararma her zaman patolojiktir. 38 hafta ve üzerinde olanlarda kord bilirübinini >6 mg/dl ise, <38 hafta olanlarda kord bilirübinini >5 mg/dl ise kan değişimi hazırlığı yapılırken yoğun FT başlanır.¹⁴ 38 hafta ve altında olanlarda bilirübin düzeyi >2.5 mg/dl olunca FT başlanmalıdır. Bu bebeklerde TB artış hızı > 0.5 mg/dl/sa ise kan değişimi yapılır.¹⁴

Sonuç olarak, son yıllarda kernikterus vakalarında yeniden artış olduğu gözlenmektedir.^{12,13} Doğum sonrası anne ve bebeklerinin, bilirübin düzeyi tepe yapmadan erken taburcu edilmesi nedeniyle bu bebekler yakın poliklinik kontrolüne çağrılır, prematürelere term bebek gibi yaklaşmayıp onlara özgü tedavi uygulanırsa (Tablo 1), TB düzeyini kolay ölçme yöntemleri yaygınlaştırılıp, rehberlere uyum, tedavi olanaklarına hızlı ve kolay ulaşım imkanı ve başarılı emzirme sağlanırsa kernikterus vakalarındaki artışın önlenebileceği umulmaktadır.^{13,14} Ülkemizde de bu konuda "Türk Neonatoloji Derneği'nin "Ye-

nidoğan sarılıklarına yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi” bulunmaktadır.14

Kaynaklar

- Schwarz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia. Current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emer Care* 2011; 27: 884- 89.
- Hansen TWH, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill, 2012: 65-95.
- Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 9th ed, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds), Elsevier Mosby, St. Louis 2011. Vol 2, p.1443.
- Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 7;95:8170-4.
- Slusher TM, Vreman HJ, McLaren DW, Lewison LJ, Brown AK, Stevenson DK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and carboxyhemoglobin concentrations associated with bilirubin-related morbidity and death in Nigerian infants. *J Pediatr* 1995;126:102-8.
- Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Direct antiglobulin titer strength and hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2014;134:e1340-4.
- Stevenson DK, Ostrander CR, Hopper AO, Cohen RS, Johnson JD. Pulmonary excretion of carbon monoxide as an index of bilirubin production. IIa. Evidence for possible delayed clearance of bilirubin in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1981;98:822-4.
- Grunebaum E, Amir J, Merlob P, Mimouni M, Varsano I. Breast mild jaundice: natural history, familial incidence and late neurodevelopmental outcome of the infant. *Eur J Pediatr* 1991;150:267-70.
- American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of the newborn 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
- Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics* 2002; 110: e47. 4.
- Davidson L, Thilo EH. How to make kernicterus a “never event”. *Neoreviews* 2003; 4:e308-14.
- Manning D, Todd P, Maxwell M, Jane Platt M. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F342-46.
- Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008; 28: 389-97.
- Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi 2014. www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/sarilik.pdf
- Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia 2001
- Sgro M, Campbell D, Barozzino T, Shah V. Acute neurological findings in a national cohort of neonates with severe neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2011; 31:392.
- Croen LA, Yoshida CK, Odouli R, Newman TB. Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2005;115:e135-8.
- Maimburg RD, Bech BH, Vaeth M, Møller-Madsen B, Olsen J. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics* 2010;126:872-8.
- Riskin A, Tamir A, Kugelman A, Hemo M, Bader D. Is visual assessment of jaundice reliable as a screening tool to detect significant neonatal hyperbilirubinemia? *J Pediatr* 2008;152:782-7, 787.e1-2.
- Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999;103:6-14.
- Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.
- Maisels MJ. What's in a name? Physiologic and pathologic jaundice: the conundrum of defining normal bilirubin levels in the newborn. *Pediatrics* 2006;118:805-7.
- Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009;124:1193-8.
- Maisels MJ. Use TcB as a screening tool for jaundiced newborns. *AAP News* 2004;25:9.
- Taylor JA, Burgos AE, Flaherman V, Chung EK, Simpson EA, Goyal NK, Von Kohorn I, Dhepyasuwan N; BORN Investigators. Utility of Decision Rules for transcutaneous Bilirubin Measurements. *Pediatrics* 2016;137. pii: e20153032.
- Grohmann K, Roser M, Rolinski B, Kadow I, Müller C, Gorerlach-Graw A, Nauck M, Küster H. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 2006;117:1174-83.
- Olusanya B, Imosemi DO, Emokpae AA. Differences Between Transcutaneous and Serum Bilirubin Measurements in Black African Neonates. *Pediatrics* 2016;138. pii: e20160907.
- Grabenhenrich J, Grabenhenrich L, Bühner C, Berns M. Transcutaneous bilirubin after phototherapy in term and preterm infants. *Pediatrics* 2014;134:e1324-9.
- Bhutani VK, Srinivas S, Castillo Cuadrado ME, Aby JL, Wong RJ, Stevenson DK. Identification of neonatal haemolysis: an approach to pre-discharge management of neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr* 2016;105:e189-94.
- Ahlfors CE, Wennberg RP, Ostrow JD, Tiribelli C. Unbound (free) bilirubin: improving the paradigm for evaluating neonatal jaundice. *Clin Chem* 2009;55:1288-99.
- McLin VA, Balistereri WF. Approach to neonatal cholestasis. In: *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 4th, Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, et al (Eds), BC Decker, Ontario 2004. p.1079.

32. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL, Karpen SJ. *Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:154-68.
33. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:669-72.
34. Tan KL. Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1994;125:607-12.
35. Bhutani VK; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2011;128:e1046-1052.
36. Atkinson M, Budge H. Review of the NICE guidance on neonatal jaundice. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011;96:136-40.
37. Eggert P, Stick C, Schröder H. On the distribution of irradiation intensity in phototherapy. Measurements of effective irradiance in an incubator. *Eur J Pediatr* 1984;142:58-61.
38. NM, Ahmad Kamar A, Choo YM, Kong JY, Ngim CF. Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD011891.
39. Chang PW, Kuzniewicz MW, McCulloch CE, Newman TB. A Clinical Prediction Rule for Rebound Hyperbilirubinemia Following Inpatient Phototherapy. *Pediatrics* 2017;139. pii: e20162896.
40. McDonagh AF. Bilirubin, copper-porphyrins, and the bronze-baby syndrome. *J Pediatr* 2011;158:160-4.
41. Lightner DA, Linnane WP, Ahlfors CE. Bilirubin photooxidation products in the urine of jaundiced neonates receiving phototherapy. *Pediatr Res* 1984; 18: 696-700. 99.
42. Sisson TR. Photodegradation of riboflavin in neonates. *Fed Proc* 1987; 46: 1883-85.
43. Hooman N, Honarpisheh A. The effect of phototherapy on urinary calcium excretion in newborns. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1363-64.
44. Chen A, Du L, Xu Y et al. The effect of blue light exposure on the expression of circadian genes: *bmal1* and *cryptochrome 1* in peripheral blood mononuclear cells of jaundiced neonates. *Pediatr Res* 2005; 58:1180-84.
45. MacDonald MG, Ramasethu J. *Atlas of procedures in neonatology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, 2007.
46. Yaffe SJ, Dorn LD. Effects of prenatal treatment with phenobarbital. *Dev Pharmacol Ther* 1990;15:215-23.
47. Wong RJ, Bhutani VK, Vreman HJ, Stevenson DK. Tin mesoporphyrin for the prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia. *NeoReviews* 2007;8:e77.
48. Heady JA, Morris JN, Oliver MF. WHO clofibrate/cholesterol trial: clarifications. *Lancet* 1992;340(8832):1405-6.
49. Honar N, Ghashghaei Saadi E, Saki F, Pishva N, Shakibazad N, Hosseini Teshnizi S. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates Treated With Phototherapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:97-100.
50. Kaplan M, Hammerman C. Hemolytic disorders and their management. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill, 2012.