

Yenidoğan Sarılığı Hışıltılı Çocuk İçin Bir Risk Faktörü Müdür?

Is Newborn Jaundice a Risk Factor for the Wheezy Child?

Muhammet Bulut¹ , Dilek Küçük Alemdar² , Zeynep Ülker Tamay³ 

¹Sağlık Bakanlığı, Giresun Üniversitesi, Giresun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

²Ordu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Hemşireliği, Ordu, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve Klinik İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: M.B 0000-0002-5963-1267; D.K.A. 0000-0002-7275-0666; Z.Ü.T. 0000-0002-3200-5493

Atf/Citation: Bulut M, Küçük Alemdar D, Ülker Tamay Z. Yenidoğan sarılığı hışıltılı çocuk için bir risk faktörü müdür? Çocuk Dergisi - Journal of Child 2020;20(2):48-52. <https://doi.org/10.26650/jchild.2020.2.778115>

Öz

Amaç: Hışıltılı çocuk ve süt çocukluk çağı astımı için anne yaşı ve prematüre, sezaryen doğum, antibiyotik kullanımı, maternal ve paternal astım gibi çeşitli perinatal risk faktörleri bildirilmiştir.

Bazı gözlemsel çalışmalarda çocukluk çağı astımı ile hiperbilirubinemi ve/veya fototerapi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada yenidoğan sarılığı ile ilk bir yaşta hışıltılı atak, solunum yolu hastalığı görülme sıklığının arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: İndirek hiperbilirubinemi tanısı ile Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında I. düzey yenidoğan yoğunbakım ünitesine yatırılan ve fototerapi uygulanan term yenidoğanlar (n=254) ile kontrol grubu olarak çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran ancak yenidoğan döneminde hiperbilirubinemisi olmayan bebekler (n=254) çalışmaya alındı. Her iki gruptaki bebekler 12 ay boyunca solunum yolu hastalığı, hışıltılı atak görülme durumu açısından değerlendirildi. Hasta kayıtlarından ulaşılan klinik ve demografik veriler, solunum yolu hastalığı tipi ve sıklıkları aileler telefonla aranarak teyit edildi.

Bulgular: Hasta grubundaki bebeklerin 142'si (%55,9) erkekti, doğum haftası 38,07±1,57 olup, 158'i (%62,2) sezaryenle doğmuştu. Serum total bilirubin düzeyi hastaneye yatışta 15,26±2,66 mg/dl, taburculuk anında 8,20±2,51 mg/dl idi. Ortalama fototerapi süresi 2,91±1,83 gün idi. Bir yıllık izlemde hastaların 94'ü (%37) 3 ve daha fazla hışıltılı atak geçirdi ve 54'ünde (%21,2) sadece üst solunum yolu enfeksiyonu, 6'sında (%2,3) diğer alt solunum yolu problemleri saptandı.

Hışıltılı çocuk tanısı alan bebeklerin fototerapi alma süresi tanı almayan bebeklerden anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p<0,05). Kontrol grubunda hışıltılı çocuk tanısı alanların sayısı (n=71, %27,9) hasta grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05).

Sonuç: Yenidoğan döneminde sarılık ile birlikte fototerapi alma öyküsü hışıltılı çocuk gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Bu konuda geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İndirek hiperbilirubinemi, term yenidoğan, fototerapi, hışıltılı çocuk

ABSTRACT

Objective: Many perinatal risk factors such as mother's age and premature birth have been identified for childhood asthma and wheezy child. Some observational studies have shown a relationship between childhood asthma and hyperbilirubinemia and/or phototherapy. We aimed to investigate the relationship between neonatal jaundice and the incidence of wheezing and other respiratory tract diseases in the first year.

Material and Method: Term newborns (n=254) who were admitted to the primary NICU between January 2017 and December 2018 due to the indirect hyperbilirubinemia also who received phototherapy, and healthy newborns (n=254) who were without anomalies and hyperbilirubinemia as control group were included in the study. Infants in both groups were evaluated for 12 months in terms of respiratory diseases and wheezing attacks. The clinical and demographic data obtained from patient records and the type/frequency of respiratory diseases were confirmed by calling the families.

Results: Of the patient's group, 142 (55.9%) were male, the mean birth week was 38.07±1.57 and 158 (62.2%) were delivered by cesarean section. The total bilirubin level was 15.26±2.66 mg/dl at hospitalization and 8.20±2.51 mg/dL at discharge. The mean phototherapy time was 2.91±1.83 days. In the one-year follow-up, of the patients, 94 (37%) had wheezing, 54 (21.2%) had only upper respiratory tract infections, and 6 (2.3%) had other lower respiratory tract problems.

Infants who were diagnosed as wheezy child had significantly higher phototherapy time than infants without wheezing (p<0.05). There were 71 (%27.9) children diagnosed as wheezy child in the control group, and there was a significant difference between the two groups (p<0.05).

Conclusion: The history of taking phototherapy with jaundice in the neonatal period may be a risk factor for wheezy child development. Large-scale studies are needed on this subject.

Keywords: Indirect hyperbilirubinemia, term newborn, phototherapy, wheezy child

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Muhammet Bulut E-mail: muhammetbulut023@gmail.com

Başvuru/Submitted: 27.07.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 31.08.2020 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 05.09.2020 • **Kabul/Accepted:** 07.09.2020



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Dünyada erken yaşlarda hışılıtlı çocuk ve astım tanısı sıklığı artmaktadır ve en yaygın çocukluk çağı hastalıklarından biri olmaktadır. Ancak etiyojisi ile ilgili açıklığa kavuşturulması gereken çok şey vardır (1). Çocukluk çağı astımı için anne yaşı ve prematüre doğum, sezaryen doğum, antibiyotik kullanımı, maternal ve paternal astım gibi birçok perinatal risk faktörleri tespit edilmiş olsa bile keşfedilmemiş başka risk faktörleri de olabilmektedir. Genetik yatkınlık ile birlikte çevresel kirleticiler ve/veya alerjenler, enflamatuar mediatörler ve hücrel cevap arasındaki etkileşim patogeneizde önemli bir rol oynar (2–6). Çevresel kirleticiler tarafından üretilen reaktif oksijen türleri hem hücrel metabolizma hem de oksidan yaralanma ile sonuçlanarak astımın ciddiyeti ve semptomların alevlenmesine katkıda bulunur (3,7,8).

Yenidoğan döneminde sık karşılaşılan, genellikle iyi seyirli bir klinik durum olsa da yüksek bilirubine bağlı görülen komplikasyonlar günümüzde hala önemli sağlık sorunlarının nedeni olmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi (APA) indirek hiperbilirubinemiye bağlı yatışları ve kernikterus riskini azaltmak için her sağlık kuruluşunun taburculuk öncesi risk faktörlerini belirlemesini, bilirubin artış hızının saptanmasını ve izlemde belirli bir protokol oluşturulmasını önermektedir (9-11). Bazı gözlemsel çalışmalarda çocukluk çağı astımı ile hiperbilirubinemi ve/veya fototerapi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (12–18). Aspberg ve ark. ilk olarak ikterus tanısı veya fototerapi öyküsü ile 2 yaşından sonra astım için hastaneye yatış arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (13,14). Benzer şekilde, Çin ve Tayvan’da yapılan çalışmalarda da yenidoğan sarılığının teşhisi ile daha sonra çocukluk çağında astım tanısı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (12,15). Bu çalışmalar bilirubin seviyelerinden bağımsız olarak; sadece sarılık teşhisi varlığı veya yokluğuna dayanmaktadır. Fototerapi yenidoğan sarılığının primer tedavisi olduğundan, fototerapinin etkilerini sarılıktan ayırt etmek zordur. ABD’de “Ortak Perinatal Proje” olarak yapılan ve 1959-1965 arası doğan bebeklerin 7 yaşına kadar izlendiği geniş bir kohort çalışmada, fototerapi almamış olan 28,807 term yenidoğanın bilirubin seviyeleri de dahil olmak üzere verileri sunulmuş, neonatal bilirubin seviyeleri ile çocukluk çağı astımı arasındaki ilişki incelenmiş ve total serum bilirubin (TSB) seviyesine göre alt gruplara ayrıldığında; ≤ 3 mg/dl, 6,1-9 mg/dl, 9-15 mg/dl ve >15 mg /dl’ye kadar olan bebeklerde astım gelişme riski sırasıyla 1,00, 1,08, 1,22 ve 1,61 kat artmış olduğu gözlenmiştir (16). Bazı çalışmalarda da bilirubinin inflamasyonu indüklemeye ve atopiyi indüklemeye gibi zararlı etkilere sahip olduğu ve akciğer dokusu üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (17). Bu nedenle yenidoğan sarılığının hışılıtlı çocuk ve çocukluk çağı astımı için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada indirek hiperbilirubinemi tanısıyla Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)’ne yatırılan ve fototerapi uygulanan term yenidoğanların klinik ve demografik özellikleri, tedavi süreleri ile solunum yolu hastalığı ve hışılıtlı atak görülme sıklığının arasındaki ilişki araştırılmıştır

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya indirek hiperbilirubinemi tanısı ile Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında Giresun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. düzey YYBÜ’ne yatırılan ve fototerapi uygulanan term yenidoğanlar alındı. Fototerapi ve kan değişimi sınırları APA’ nın önerdiği TSB düzeyi olarak kabul edildi (18). Hasta kayıtlarından bebeklerin klinik ve demografik verilerine ulaşıldı. Bebeklerin aileleri telefonla aranarak bebeklerinde taburcu olduktan sonra solunum yolu hastalığı, hışılıtlı atak görülme durumu değerlendirildi. Araştırmacılar tarafından hazırlanan bebeklere ait tanıtıcı bilgi formu, hasta dosyasından ve ailelerin verdiği bilgilerden dolduruldu. Çalışmaya kontrol grubu olarak çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran ancak yenidoğan döneminde hiperbilirubinemisi olmayan bebekler alındı.

Her iki gruptaki bebekler 12 ay boyunca solunum yolu hastalığı görülme durumu açısından değerlendirildi. Üç veya daha fazla hışılıtlı atak geçirmiş olanlar hışılıtlı çocuk olarak adlandırıldı. Solunum yolu hastalığı görülme açısından değerlendirildi.

Araştırma Grubu Seçim Kriterleri

Yoğun Bakım Ünitesi’ne (YYBÜ) indirek hiperbilirubinemi tanısı ile yatırılan, fototerapi alan; miadında doğan bebekler çalışmaya dahil edildi. Preterm doğan, konjenital kalp hastalığı olan, kromozom anomalisi olan, sepsis ve metabolik hastalığı olan bebekler çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubuna konjenital kalp hastalığı, nörolojik ve metabolik hastalığı olan bebekler dahil edilmedi.

BULGULAR

Çalışmamızda seçim kriterlerine uyan 254 bebek değerlendirildi. Hastaların değerlendirme sırasındaki yaş ortalaması $13,01 \pm 1,02$ ay idi. Hastaların 158’i (%62,2) sezaryenle doğum ve 142’si (%55,9) erkekti. Hastaların doğum haftası $38,07 \pm 1,57$ olarak belirlendi. Vakaların 37 (14,6)’sinde direk coombs testi pozitif çıktı. Hastaneye yatış total bilirubin düzeyi $15,26 \pm 2,66$ mg/dl, taburculuk anında total bilirubin düzeyi $8,20 \pm 2,51$ mg/dl idi. Hastaların 81’inde (%31,9) sarılık nedeni bilinmiyor iken, 26’sında (%10,2) enfeksiyonlar, 80’inde (%31,5) kan grubu uyumsuzluğu, 49’unda (%19,3) anne sütü yetersizliği ve 17’sinde diğer nedenler (%6,7) vardı. Hastaların ortalama fototerapi alma süresi $2,91 \pm 1,83$ gün olarak bulundu. On üç hastaya intravenöz immünglobulin (IVIG) verildi. İki hastaya IVIG verilmesine rağmen kan değişimi de yapıldı (Tablo 1).

Bir yıllık izlemde hastaların 94’ünde (% 37)’inde hışılıtlı çocuk ve 54’ünde (%21,2) sadece üst solunum yolu enfeksiyonu, 6’sında (%2,3) diğer alt solunum yolu problemleri saptandı (Tablo 2). Vakaların 100’ünde (%39,4) solunum yolu hastalığı görülmediği belirlendi. Hışılıtlı çocuk tanısı alan bebeklerin fototerapi alma süresi tanı almayan bebeklerden anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Kontrol grubunda 254 hastanın 138’i (%54,3) erkek, 116’sı (%45,7) kızdı. Hastaların değerlendirme sırasındaki yaş

Tablo 1: İndirekt hiperbilirubinemi tanısı alan bebeklerin genel özellikleri (N=254)

	Ortalama±SS
Anne yaşı (yıl)	28,10±5,58
Gebelik sayısı	2,11±1,03
Doğum haftası	38,07±1,57
Hastaneye yatış serum total bilirubin düzeyi (mg/dl)	15,26±2,66
Taburculuk serum total bilirubin düzeyi (mg/dl)	8,20±2,51
Kaç kez fototerapi aldığı	1,37±0,852
Fototerapi alma süresi (gün)	2,91±1,835
Antenatal izlem (4≤izlem)	
Evet n (%)	242 (95,3)
Hayır n (%)	12 (4,7)
Gebelikte sigara içme	
Evet n (%)	22 (8,6)
Hayır n (%)	232 (91,4)
Gebelik komplikasyonu	
Evet n (%)	38 (18,0)
Hayır n (%)	173 (82,0)
Yenidoğanın cinsiyeti	
Kız n (%)	112 (44,1)
Erkek n (%)	142 (55,9)
Doğum Şekli	
Normal spontan vajinal n (%)	96 (37,8)
Sezeryan n (%)	158 (62,2)
Doğum ağırlığı	
<2,500 gr olanlar n (%)	27 (10,6)
>2,500 gr olanlar n (%)	227 (89,4)
Beslenme şekli	
Anne sütü n (%)	203 (80,0)
Anne sütü ve mama n (%)	51 (20,0)
Direktcoombs testi	
Negatif n (%)	175 (82,9)
Pozitif n (%)	37 (14,6)
Hiperbilirubinemi nedeni	
Nedeni bilinmiyor n (%)	81 (31,9)
Yetersiz beslenemen (%)	26 (10,2)
Anne sütün (%)	80 (31,5)
Kan uyumsuzluğun (%)	20 (7,9)
İntravenözimmünglobulin (IVIG)	
Verilen (%)	13 (5,1)
Verilmeyen (%)	241 (94,9)
Exchange transfüzyon	
Yapılan n (%)	2 (0,8)
Yapılmayan n (%)	252 (99,2)

ortalaması 12,05±1,03 ay idi. Hişiltılı çocuk tanısı alan hasta sayısı 82 (%32,3), sadece üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenler 128 (%50,4), diğer alt solunum yolu problemi tanısı alanlar 7 (%2,8) idi. Vaka grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda

Tablo 2: Yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubinemisi (IHB) olan ve olmayan bebeklerin bir yıllık izlem sürecinde solunum yolu hastalıklarının dağılımı

Hastalık Tablosu n (%)	IHB+fototerapi alanlar (n=254)	Kontrol grubu (n=254)	Test ve p değeri
Hişiltılı çocuk	94 (%37)	71(%27,9)	
Üst solunum yolu enfeksiyonu	54 (%21,3)	86 (%33,8)	X ² = 415,334 P= 0,000
Diğer alt solunum yolu problemleri (Pnömoni, ampiyem, pnömotoraks vb)	6 (%2,3)	7 (%2,8)	

hişiltılı çocuk tanı sıklığının anlamlı düzeyde daha az olduğu belirlendi (p<0.05) (Tablo 2).

Bilirubin düzeylerine göre yapılan sınıflamada ise gruplar arasında anlamlı düzeyde bir doz- yanıt ilişkisi görülmedi (p= 0.589) (Tablo 4).

TARTIŞMA

İndirekt hiperbilirubinemi tanısıyla YYBÜ'ne yatırılan ve fototerapi uygulanan term yenidoğanların klinik ve demografik özellikleri, tedavi süreleri ile solunum yolu hastalığı ve hişiltılı atak görülme sıklığının arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla gerçekleştirilen çalışmamız sonucunda fototerapi alan yenidoğanlara, ilk 1 yıl içerisinde %21,2'sinde üst solunum yolu hastalığı görülmüş olup, %37'sine ise hişiltılı çocuk tanısı konulmuştur. Ayrıca bir yıllık izlemede hişiltılı çocuk tanısı alan bebeklerin fototerapi alma süresi tanı almayan bebeklerden anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Aspberg ve ark. çalışmalarında 1987-1999 yılları arasında doğan ve 2001 yılına kadar astım nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda ilişkili risk faktörlerini incelediklerinde; neonatal hiperbilirubinemi ile hastanede yatarak astım tedavisi alma arasında bir ilişki olduğunu belirlemiştir (13). Yine Aspberg ve ark. diğer bir çalışmalarında bazı maternal, perinatal faktörler ve yenidoğan fototerapisi veya hiperbilirubinemi de dahil olmak üzere birçok ilişkili faktör ile çocukluk çağı astımı arasındaki ilişkiyi göstermiştir (14).

Das ve ark. neonatal hiperbilirubinemi ve çocukluk çağı alerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceledikleri meta analizlerinde, 79 araştırmadan toplam 7 iyi düzey çalışmayı (n=101,499) analizlerine dahil etmişlerdir. Fototerapi alanlarda astım ve alerjik rinit oranlarının yüksek olduğunu, neonatal hiperbilirubinemi ve/veya neonatal fototerapi'den sonra çocukluk dönemi alerjik hastalıklarının görülme sıklığında önemli bir artış saptandığını belirtmişlerdir (17). Ku ve ark. çalışmasında yine yenidoğan sarılığı geçirmiş 10 yaşına kadar izlenen çocuklarda çocukluk çağı astım oranını ve şiddetini arttırdığı ve çocukluk çağı astımı için hiperbilirubineminin risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir (15). Bu çalışma sonuçları da bizim çalışma sonuçlarımızla benzer nitelikte olup bulgularımızı desteklemektedir.

Tablo 3: Yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi alıp ve bir yıllık izlem sürecinde hışıtlı çocuk tanısı alan ve almayan bebeklerin konulan bebeklerde ilişkili değişkenlerin incelenmesi

Değişkenler	Hışıtlı çocuk tanısı alanlar Ortalama±SS	Hışıtlı çocuk tanısı almayan Ortalama±SS	Test p değeri
Doğum Haftası	38,19±1,27	38,05±1,60	t= 0,463 p= 0,644
Hastaneye yatış TSB, mg/dl	16,03±3,14	15,15±3,58	t= 1,719 p= 0,048
Taburculuk TSB, mg/dl	7,86±2,917	8,25±2,456	t= 0,441 p= 0,420
Kaç kez fototerapi aldığı	1,38±0,872	1,35±0,709	t= 0,134 p= 0,894
Fototerapi alma süresi (gün)	3,58±2,814	2,81±1,641	t=2,203 p= 0,028

Tablo 4: TSB düzeyleri ile hışıtlı çocuk tanısı arasındaki ilişkinin incelenmesi

TSB,mg/dl	Hışıtlı çocuk tanısı alan		Hışıtlı çocuk tanısı almayan		Test ve p değeri
	n	%	n	%	
9-11,9	8	8,5	11	6,9	X ² = 1,923
12-14,9	31	33,0	4	26,3	
15-17,9	46	48,9	87	54,4	P= 0,589
≥ 18	9	9,6	20	12,5	

Çalışmamızda TSB düzeyi ile hışıtlı çocuk tanısı arasında anlamlı ilişki olup hastalık tanısı alanların TSB düzeyi daha yüksekti ancak doz-yanıt ilişkisi gruplar arasında saptanmamıştı.

Kuzniewicz ve ark. retrospektif olarak yaptıkları, doğum haftası ≥35 olan 109.212 yenidoğanı kapsayan, kohort çalışmada hiperbilirubinemi, fototerapi ile çocukluk çağı astımı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir (19). Maksimum TSB3-5,9 mg/dl seviyesine sahip bebekler ile TSB 9-11,9 mg/dl, 12-14,9 mg/dl ve 15-17,9 mg/dL arasında olan bebekleri karşılaştırdıklarında, hiperbilirubinemi olan son 3 gruptaki bebeklerde astım riskinin ilk gruptaki bebeklere göre ortalama 1 kat arttığı saptanmıştır. Ancak TSB≥18 mg/dl olan bebeklerde astım için artmış bir risk bulunmamışlar, fototerapi ile astım arasında da bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda da hiperbilirubinemi ile hışıtlı çocuk arasında anlamlı bir ilişki saptansa da doz-yanıt ilişkisi bulunmamış olup literatür ile uyumludur.

Hiperbilirubinemi ve hışıtlı çocuk-astım ilişkisi tam olarak aydınlatılmamış olup ilişkinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Hışıtlı çocuk ve hiperbilirubinemi arasındaki ilişkiyi açıklayacak teorilerden birisi her iki mekanizmanın genetiğinde ortak yer aldığı düşünülen glutatyon-S transferaz (GST) enzimindeki polimorfizmidir (20). GST, karaciğerdeki bilirubin hepatositlerden plazmaya geçişini engellemekle beraber solunum yollarında da sitoproteksiyon ve detoksifikasyonda yer alan önemli bir antioksidan ajandır. Her iki yolla yer aldığı için olası bir polimorfizmin hiperbilirubinemi

ve astım ilişkisini açıklayabileceği düşünülmektedir (21). Diğer teoriler ise bilirubin antioksidan özelliğinin fototerapi ile azaltılmasının solunum yolu semptomlarını tetiklediği ya da bilirubin atopik süreci tetikleyerek hışıtlı çocuk semptomlarını tetikleyebileceğidir.

Yenidoğan döneminde sarılık ile birlikte fototerapi alma öyküsü hışıtlı çocuk için bir risk faktörü olabilir. Ancak hem hışıtlı çocuk hem de yenidoğan sarılığının sık görüldüğü göz önüne alındığında, doğrulamak için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- Z.T., D.K.A., M.B.; Veri Toplama- D.K.A., M.B.; Veri Analizi/Yorumlama- Z.T., D.K.A., M.B.; Yazı Taslağı- M.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Z.T., D.K.A., M.B.; Son Onay ve Sorumluluk- Z.T., D.K.A., M.B.; Malzeme ve Teknik Destek- D.K.A., M.B.; Süpervizyon- Z.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethical Committee.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- Z.T., D.K.A., M.B.; Data Acquisition- D.K.A., M.B.; Data Analysis/Interpretation- Z.T., D.K.A., M.B.; Drafting Manuscript- M.B.; Critical Revision of Manuscript- Z.T., D.K.A., M.B.; Final Approval and Accountability- Z.T., D.K.A., M.B.; Technical or Material Support- D.K.A., M.B.; Supervision- Z.T.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Eder W, Ege MJ, Von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355(21):2226-35.
2. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ* 2009;181(9):E181-E190.
3. Nadeem A, Masood A, Siddiqui N. Oxidant-antioxidant imbalance in asthma: scientific evidence, epidemiological data and possible therapeutic options. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2(4):215-35.
4. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben T.Y, Karp C.L et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998;282(5397):2258-61.
5. Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999;402(suppl 6760):B12-B17.
6. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5,pt 1):1533-40.
7. Henricks PA, Nijkamp FP. Reactive oxygen species as mediators in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14(6):409-20.
8. Sugiura H, Ichinose M. Oxidative and nitrative stress in bronchial asthma. *Antioxid Redox Signal* 2008;10(4):785-97.
9. Bhutani VK, Johnson LH, Schwoebel A, Gennaro S. A systems approach for neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2006;35:444-55.
10. Burgos AE, Schmitt SK, Stevenson DK, Phibbs CS. Readmission for neonatal jaundice in California, 1991-2000: trends and implications. *Pediatrics* 2008;121:864-9.
11. Akım MA KS, Özbek S, Aldemir SE. Erken taburcu olan yenidoğanlarda yeniden hastaneye yatış nedenleri ve sonuçları. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41:207-9.
12. Wei CC, Lin CL, Shen TC, Kao CH. Neonatal jaundice and risks of childhood allergic diseases: a population-based cohort study. *Pediatr Res* 2015;78(2):223-30.
13. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Kallen B. Is neonatal phototherapy associated with an increased risk for hospitalized childhood bronchial asthma? *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(4):313-19.
14. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Kallen B. Confirmed association between neonatal phototherapy or neonatal icterus and risk of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(4, pt 2):e733-e39.
15. Ku MS, Sun HL, Sheu JN, Lee HS, Yang SF, Lue KH. Neonatal jaundice is a risk factor for childhood asthma: a retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(7):623-28.
16. Huang L, Bao Y, Xu Z, et al. Neonatal bilirubin levels and childhood asthma in the US Collaborative Perinatal Project, 1959-1965. *Am J Epidemiol* 2013;178(12):1691-97.
17. Das RR, Naik SS. Neonatal hyperbilirubinemia and childhood allergic diseases: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(1):2-11.
18. Macmahon JR SD, Oski F. Unconjugated hyperbilirubinemias. In: Taeusch HW BR. editor. *Avery's diseases of the Newborn.* Philadelphia: WB Saunders Company 1998:1014-21.
19. Kuzniewicz MW, Niki H, Walsh EM, McCulloch CE, Newman TB. Hyperbilirubinemia, Phototherapy, and Childhood Asthma. *Pediatrics* 2018;142(4):e20180662
20. AbdelGhany EA, Hussain NF, Botros SK. Glutathione S-transferase gene polymorphisms in neonatal hyperbilirubinemia. *J Investig Med* 2012;60(1):18-22.
21. Gloria-Bottini F, Bottini E. Is there a role of early neonatal events in susceptibility to allergy? *Clnt J BiomedSci* 2010;6(1):8-12.