

Uzamış Sarılıklı Bebeklerde Etyolojik Dağılım

The Distribution of Etiology in Newborns with Prolonged Jaundice

Merih Çetinkaya, Hilal Özkan,
Nilgün Köksal, Okan Akacı*

Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Neonatoloji Bilim Dalı,
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Merih Çetinkaya
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı
16059 Görükle, Bursa, Türkiye
Tel: +90 0224 295 05 10/50510
Faks: +90 0224 442 81 43
E-posta: drmerih@yahoo.com

Alındığı Tarih/Received: 17.09.2008

Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2008

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, uzamış sarılık ile başvuran bebeklerdeki etyolojinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak düzenlenen bu çalışmaya Ocak 2007-Aralık 2007 tarihleri arasında uzamış sarılık şikayeti ile başvuran yenidoğan bebekler alındı. On dört gününü doldurmuş bebeklerde total bilirubin düzeyinin >5mg/dl olması uzamış sarılık olarak kabul edildi. Ayrıntılı öykü ve fizik muayenenin ardından tüm hastalardan hemogram, anne ve bebek kan grubu, retikülosit, direkt coombs testi, total, direkt ve indiret bilirubin (TB, DB, İB), periferik yayma, serum alanin transferaz (ALT), serum aspartat transferaz (AST), tiroid fonksiyon testleri, viral belirteçler, enzim kanları, glikoz-6 fosfat dehidrogenazı içeren kan testleri ile birlikte tam idrar tetkiki ve idrar kültürü gönderildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 154 vaka alındı. Etyolojide ilk sırada anne sütü sarılığı (%53) saptandı. Bunu idrar yolu enfeksiyonu ve klinik sepsis (%29), kan grubu uygunsuzluğuna bağlı hemolitik nedenler (%10) ve konjenital hipotiroidi (%8) takip etmekte idi. Etyoloji ile ortalama bilirubin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Sonuç: Uzamış sarılıklı hastalarda etyolojinin belirlenmesi ve buna yönelik tedavinin planlanması önemlidir. Uzamış sarılık ile başvuran bebeklerde ilk planda anne sütü sarılığı, idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis, hipotiroidi ve hemolitik nedenler düşünülmelidir. (*Güncel Pediatri 2008; 6: 99-103*)

Anahtar kelimeler: Uzamış sarılık, yenidoğan, etyoloji

SUMMARY

Aim: The aim of this study is to determine the etiology in neonates admitted with prolonged jaundice.

Materials and Method: Neonates with prolonged jaundice were included to this prospective study designed between January 2007 and December 2007. Prolonged jaundice was defined as total bilirubin level >5 mg/dL in newborns older than 14 days of age. After detailed history and physical examination, blood tests including blood groups of baby and mother, total, direct and indirect bilirubin, complete blood count (CBC), blood smear, reticulocyte count, Coombs test, serum aspartat transaminase (AST) level, serum alanin transaminase (ALT) level, viral markers, thyroid function tests, and glucose-6 phosphate dehydrogenase (G-6 PD) level and routine urine analysis with urine culture were performed in all newborns.

Results: A total of 154 neonates were enrolled to the study. The most frequent cause of prolonged jaundice was breast milk jaundice (53%). It was followed by urinary tract infections and clinical sepsis (29%), hemolytic causes due to blood group incompetency (10%) and congenital hypothyroidism (8%). However, there were no significant differences between etiology and mean bilirubin levels.

Conclusion: It is important to determine the etiology and to plan therapy according to etiology is important in newborns with prolonged jaundice. Breast milk jaundice, urinary tract infection and sepsis, hypothyroidism and hemolytic causes must be considered as the main etiology in newborns with prolonged jaundice. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 99-103*)

Key words: Prolonged jaundice, newborn, etiology

Giriş

Yaşamın ilk haftasında normal term yenidoğan bebeklerin %60-%70'inde ve prematüre bebeklerin %80'inde sarılık mevcuttur (1). Term bir yenidoğanda 14 günden uzun süren sarılık tablosu uzamış sarılık olarak tanımlanır ve altta yatan önemli bir hastalığın belirtisi olabilir (2,3). Anne sütü ile beslenen bebeklerin %15 ile %40'ında sarılığın 14 günden uzun sürebileceği unutulmamalıdır (4). Bu nedenle uzamış sarılık vakalarının en önemli nedeni anne sütü sarılığı olsa da, diğer nedenler de akılda tutulmalıdır (2). Uzamış sarılığı bulunan bir yenidoğanın tanı ve tedavisinin planlanması için etyolojik açıdan değerlendirilmesi gerekmektedir. Altta yatan nedenin belirlenmesi prognoz tahmini için hekime yardımcı olacaktır. Ancak, uzamış sarılık ile başvuran bir bebekte istenecek tetkikler yönünde fikir birliği sağlanamamıştır (4,5). Bu arada uzamış sarılıklı vakalarda direkt bilirubin düzeyinin yüksek olup olmadığının belirlenmesi de istenecek tetkikler, tanı ve tedavi açısından önem taşımaktadır (6).

Bu çalışmada farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen uzamış sarılık olgularında etyolojik nedenlerin belirlenmesi, etyoloji ile bilirubin düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışmaya Ocak 2007-Aralık 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk polikliniklerine uzamış sarılık şikayeti ile başvuran toplam 154 bebek alındı. Uzamış sarılık kriteri olarak 14 gününü doldurmuş bir yenidoğanda total bilirubin düzeyinin 5mg/dl'nin üstünde olması kabul edildi (2). Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve ailelerden yazılı onam alındı. Yazılı onam vermeyen ailelerin bebekleri çalışmaya dahil edilmedi.

Uzamış sarılıklı bebeklerin ailelerinden ayrıntılı prenatal, natal ve postnatal öykü alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Prenatal öyküde anneler gestasyonel dönemde geçirdikleri sistemik hastalıklar ve enfeksiyonlar açısından sorgulandı. Doğum öyküsünde bebeklerin doğum haftaları, doğum şekli ile doğum ağırlıkları ve zor doğum öyküsü olup olmadığı öğrenildi. Postnatal öyküde ise anne ve bebek kan grupları, sarılığın ilk ne zaman fark edildiği, ne kadar süreden beri devam ettiği, daha önce tetkik yapıp yapılmadığı ve en yüksek bilirubin değerleri

sorgulandı. Bebeklerin beslenme durumları değerlendirilerek sadece anne sütü, anne sütü ve formula, ya da sadece formula ile beslenmeleri ve başvuru anındaki ağırlıkları kaydedildi.

Serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerinde olanlardan hemogram, periferik yayma, retikülosit, anne ve bebek kan grupları, direkt coombs testi, total, direkt ve indirekt bilirubin (TB, DB, İB), serum aspartat transaminaz (AST), serum alanin transaminaz (ALT), viral belirteçler, tiroid fonksiyon testleri, enzim kanları (glikoz-6 fosfat dehidrogenaz ve pürivat-kinaz), tam idrar tetkiki ve idrar kültürü alındı. Sarılık, tek başına sepsisin ilk ve tek belirtisi olabileceği için olgularda AST, ALT ile birlikte sepsis değerlendirilmesi yapıldı (7). Yine öykü, klinik bulgu ve yapılan laboratuvar tetkikleri ile gerekli görülen veya direkt bilirubin yüksekliği olanlara batın ultrasonografisi yapıldı. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı, idrarın mikroskopik incelenmesinde her sahada beş ve üstü lökosit görülmesi ve steril şartlarda sonda ile alınan idrar kültüründe 10^5 ve üzeri koloni ve tek mikroorganizma üremesi ile konuldu. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı konulanlarda böbrek fonksiyon testleri ve renal ultrasonografi ile Teknesyum 99m dimerkaptosüksinik asid (DMSA) böbrek sintigrafileri gerçekleştirildi. Bu hastalar antibiyotik profilaksisi ile taburcu edilip, izlemde voiding sistoüretrografi çekilmesi planlandı. Serum total T3 ve T4 değeri düşük ve TSH>20 μ U/ml'nin üzerinde olan olgulara konjenital hipotiroidi tanısı konuldu. Etyoloji saptanan bebeklere sebebe yönelik tedavi başlandı. Etyoloji saptanamayan ve anne sütü ile beslenen grup, anne sütüne bağlı uzamış sarılık tanısı ile izleme alındı. Fototerapi sınırındaki bebeklere fototerapi başlandı. Takipte bilirubin değeri 5 mg/dl'nin altına düşen bebekler izlemde çıkarıldı.

Hastalar bilirubin düzeylerine göre hafif ve ağır hiperbilirubinemi (Total bilirubin düzeyi <17 mg/dl hafif, >17 mg/dl olan ağır hiperbilirubinemi) olarak 2 gruba ayrılarak, demografik özellikleri ve etyolojiye göre karşılaştırıldı (8).

İstatistiksel analizde SPSS 13 programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı ve $p<0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 90 erkek (%58) ve 64 kız (%42) olmak üzere toplam 154 bebek alındı. Bebeklerin doğum şekline bakıldığında 72 tanesi sezaryen (%47) ve 82 tanesi normal spontan vajinal yol (%53) ile doğurtulmuşlardı. Olguların ortalama doğum ağırlığı 3140 ± 130 gram (2400 gram ile

4500 gram arası), ortalama doğum haftası 39,1±1,8 hafta (36 ile 40 hafta arası), başvuru anındaki ortalama ağırlıkları 3680±210 gram (2475 gram ile 5700 gram arası) ve ortalama başvuru yaşı 20±4,6 gün (14 ile 40 gün arası) idi.

Olguların etyolojiye yönelik sınıflandırılmasında; ABO ve Rh uygunsuzluğu, eritrosit membran defekti ile enzim eksikliği olanlar hemolitik grupta, idrar yolu enfeksiyonu ile diğer klinik bakteriyel enfeksiyon bulguları (ateş yüksekliği, emme ve aktivitede azalma, CRP pozitifliği ve kan kültürü pozitifliği) olanlar sepsis grubuna dahil edildi. Konjenital hipotiroidi saptanan hastalar üçüncü grubu oluştururken, tetkik sonuçları normal saptanıp, altta yatan nedenin saptanamadığı olgular da anne sütü sarılığı olarak dördüncü grubu oluşturdu. Etyolojide yer alan tüm nedenlere göre olguların dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir.

Olgular bilirubin düzeylerine göre gruplandırıldığında, total bilirubin düzeyi <17 mg/dL olanlar grup 1, >17 mg/dL olanlar grup 2 olarak adlandırıldı. Grup 1’de 130 olgu (%84), grup 2’de 24 olgu (%16) mevcuttu.

Etyoloji	n (%)
Anne sütü sarılığı	81 (53)
Sepsis	44 (29)
İdrar yolu enfeksiyonu	23 (14,9)
Klinik sepsis	21 (13,6)
Hemolitik nedenler	16 (10)
Rh uygunsuzluğu	6 (3)
ABO uygunsuzluğu	5 (3)
Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği	3 (1,9)
Eritrosit membran defekti	1 (0,7)
Subgrup uygunsuzluğu	1 (0,7)
Konjenital hipotiroidi	13 (8)
Toplam	154 (100)

İdrar yolu enfeksiyonu ve klinik sepsis bulgusu olan toplam 44 vaka (%29) saptandı. Bu 44 hastanın 23 tanesinde (%52) idrar yolu enfeksiyonu (İYE) mevcuttu. İdrar kültüründe 10 olguda Escherichia coli (%43), 7 olguda Klebsiella pneumoniae (%30), 4 olguda Enterobacter aerogenes (%18), 2 olguda Enterococcus faecalis (%9) üremesi saptandı. İdrar kültüründe üreme saptanan 23 hastanın 16 tanesi erkek (%70), 7 tanesi kız (%30) idi. İdrar kültüründe üreyen etkenler ile bilirubin düzeyi, tanı yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli ve cinsiyet arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 2, p>0,05). Batın ultrasonografilerinde 3 hastada tek taraflı minimal pelvikalisiyel ektazi, 3 hastada hidronefroz ve 1 hastada tek taraflı grade 1 vezikoüreteral reflü (VUR) saptandı. Ancak sarılığın şiddeti ile bu anormallikler arasında bir ilişki mevcut değildi. Klinik olarak sepsis düşünülen 20 olguda kan kültür üremesi saptanmadı ve antibiyotik tedavisi sonrası sarılıkları geriledi ve enfeksiyon belirteçleri normale döndü.

Hemolitik grupta toplam 16 vaka (%10) mevcuttu. Bunlardan 6 tanesinde Rh uygunsuzluğu, 5 tanesinde ABO kan grubu uygunsuzluğu, 3 hastada glikoz-6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği, 1 hastada eritrosit membran defekti ile 1 hastada da sub grup uygunsuzluğu saptandı. Hemolitik grupta kan grubu uyumsuzluğu olan tüm hastalarda direkt coombs testi pozitif olarak saptandı. Bu vakaların 11 tanesi grup 1, 5 tanesi grup 2 olarak sınıflandırıldı. Bu gruptaki tanılar ile bilirubin düzeyi, tanı yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli ve cinsiyet arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05).

Uzamış sarılık ile başvuran 13 bebekte (%8) konjenital hipotiroidi saptandı. Benzer şekilde TSH düzeyi ile bilirubin düzeyi, tanı yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli ve cinsiyet arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). Bilirubin derecesine göre hipotiroidisi olan bebeklerin hepsi grup 1’de idi.

Geri kalan 81 hastada (%53) tüm tetkikler normal olup, anne sütüne bağlı uzamış sarılık tanısı konuldu. Bu

Etyoloji	Anne sütü sarılığı n (%)	Sepsis n (%)	Hemolitik nedenler n (%)	Konjenital hipotiroidi n (%)
Grup 1: TB≤17, n=130 (%85)	75 (58)	31 (24)	11 (8)	13 (10,0)
Grup 2: TB>17, n =24 (%16)	6 (25,0)	13 (54)	5 (21)	0 (0,0)
Toplam n=154 (%100)	81 (53)	44 (29)	16 (10)	13 (8)

grupta, tanı anındaki ortalama bilirubin düzeyi (10,7 mg/dL) diğer gruplara oranla daha düşük bulunmasına rağmen (idrar yolu enfeksiyonu, hemolitik grup ve hipotiroidi gruplarında sırası ile 12,5 mg/dL, 11,8 mg/dL ve 11,2 mg/dL) bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bunların hepsi anne sütü ile beslenmekte idi. Bu grupta da bilirubin dereceleri ile doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, tanı yaşı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

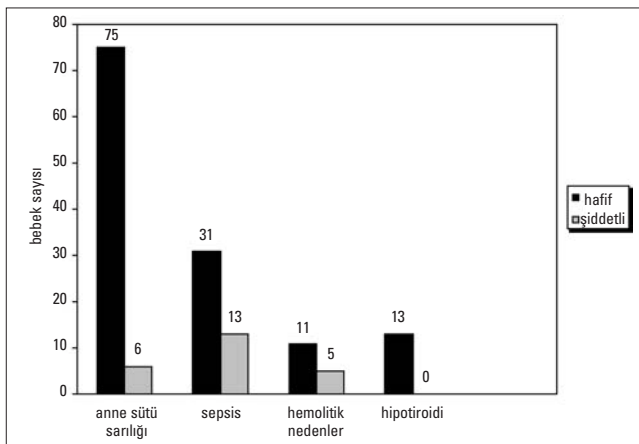
Bu 4 grup kendi arasında sarılık dereceleri açısından karşılaştırıldığında, hemolitik, anne sütü ve hipotiroidi gruplarındaki vakaların çoğu grup 1’de iken, grup 2’de en yüksek oranda sepsis ve idrar yolu enfeksiyonu grubuna ait bebekler mevcuttu. (Tablo 2, Şekil 1, $p>0,05$).

Tartışma

Yenidoğan bebeklerin çoğunda klinik olarak sarılık görülmektedir. Sarılık sıklıkla hafif olup, kendini sınırlayıcıdır ve genellikle fizyolojik olarak kabul edilmektedir (9). Ancak, bazı sarılıklar beklendiği şekilde gerilemez ve uzamış sarılık ortaya çıkabilir (10). Uzamış sarılıklarda etyolojide çeşitli faktörler mevcut olup, her birinin tedavisi, izlemi ve prognozu farklılık taşıdığı için nedenin belirlenmesi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada uzamış sarılık şikayeti ile başvuran toplam 154 bebekte etyolojinin belirlenmesi amaçlandı. Bu çalışmada vakalar etyolojik olarak değerlendirildiklerinde anne sütü sarılığına bağlı uzamış sarılıklar, idrar yolu enfeksiyonu ve sepsise bağlı uzamış sarılıklar, hemolitik hastalıklara bağlı uzamış sarılıklar ve konjenital hipotiroidiye bağlı uzamış sarılıklar olmak üzere 4 ana gruba ayrıldılar.

Çalışmamızda uzamış sarılık ile başvuran olguların büyük çoğunluğunu (%53), altta hiçbir nedenin saptana-



Şekil 1. Uzamış sarılıkta etyolojik dağılım

madığı ve anne sütüne bağlı uzamış sarılık olduğu kabul edilen vakalar oluşturmuştur. Anne sütü ile beslenen bebeklerin yaklaşık üçte birinde yaşamın üçüncü haftasında klinik olarak sarılık olduğu ve bunların da üçte ikisinde yüksek indirekt hiperbilirubinemi mevcut olduğu bildirilmiştir (11). İlk olarak anne sütünde bulunan ve hepatik glukuronil transferaz enzim inhibitörü olan pregnanediolün sarılığa neden olabileceği öne sürülmüş olsa da, günümüzde birincil faktör olmadığı ancak olayda katkısının bulunduğu kabul edilmektedir (11,12). Günümüzde en fazla ilgi çeken ve tartışılan mekanizma ise anne sütünde mevcut tanımlanamayan bir faktörün bilirubinin intestinal emilimini arttırmasıdır. Bunun dışında yüksek bilirubin üretiminden çok artmış bilirubin emiliminin de anne sütü sarılığını arttırdığı da öne sürülmektedir (11,13). Anne sütüne bağlı sarılıklar 16. haftaya kadar uzayabilse de, tüm bebeklerde bu süre zarfında normale dönmektedir (4,11). Anne sütü sarılığı, normal fizyolojik sarılığın uzaması olsa da, aşırı yüksek değerler de patolojik sarılık nedenleri ekarte edilmelidir (11). Bizim çalışmamızda da diğer patolojik sarılık nedenleri ekarte edilerek anne sütü sarılığı tanısı konulmuştur. Daha önce yapılan bir çalışmada anne sütü ile beslenen bebeklerin büyük çoğunluğunda serum bilirubin düzeyinin 9 mg/dL’nin altında olduğu bildirilmiş olup (14), bizim çalışmamızdaki bulgular da bu çalışma ile uyumludur. Anne sütü sarılığında 20 mg/dL bilirubin düzeylerine kadar tedavi uygulanmaz, 25 mg/dL’nin üzerindeki bilirubin düzeylerinde fototerapi uygulanabilir (11).

Çalışmamızda ikinci sıklıkta bulunan etyoloji idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis idi. Bugüne kadar bazı çalışmalarda açıklanamayan sarılığın yenidoğanlarda bakteriyel enfeksiyon ile ilişkili olabileceği bildirilse de (15), Amerikan Pediatri Akademisi bu enfeksiyonların araştırılmasını önermemektedir (16). Bilgen ve ark. (17) 102 sarılıklı çocukta %8 oranında idrar yolu enfeksiyonu bildirmişlerdir. Ghaemi ve ark. (18) da 400 sarılıklı term bebeği incelemişler ve %5,8 oranında bir idrar yolu enfeksiyonu saptamışlardır. Bizim çalışmamızdaki %14 oranındaki idrar yolu enfeksiyonu oranı, hem term hem de preterm bebekleri dahil etmemiz ile ilişkili olabilir. Ancak, çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonu olan olguların erkek cinsiyette daha fazla olması ve idrar kültüründe saptanan etkenler de literatür ile uyumlu idi (17). Bilgen ve ark.’nın (17) çalışması ile uyumlu olacak şekilde vakalarımızda indirekt bilirubin hakimiyeti mevcuttu. Çalışmamızda ortaya çıkan diğer bir bulgu ise, idrar yolu enfeksiyonu ve sepsisi olan olguların %20’si 1. grupta iken, vakaların %42’sinin grup 2’de olması ve 4 grup içinde sadece idrar

yolu enfeksiyonu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek indirekt bilirubin düzeylerinin bulunması idi.

Uzamış sarılığı olan vakalarımızdaki etyolojik nedenlerden üçüncü grubu %10 oranı ile hemolitik hastalıklar oluşturmuştur. Bu grubun da %69'unu ABO ve Rh kan grubu uygunsuzlukları oluşturmuştur. Tuygun ve ark. (19) uzamış sarılıklı 231 hastayı değerlendirdikleri çalışmada etyolojiyi saptayamadıkları grup çıkarıldığında en sık etyolojik nedenin %14,7 oranı ile hematolojik hastalıklar olduğunu ve bunun da kan grubu uyumsuzluklarına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Arsan ve ark. (20) da hemolitik hastalıkların %8,7 oranında uzamış sarılık etyolojisinde rol oynadığını bildirmişlerdir. Bizim bulgularımız bu çalışmalarda verilen oranlara benzerdir.

Çalışmamızda hipotiroidi de uzamış sarılıklı tüm vakaların %8'inde etyolojik neden olarak saptanmıştır. Literatürde çeşitli çalışmalarda bu oran %1,2 ile %25 arasında bildirilmiş olup, çalışmamız bunlarla uyumludur (19-22).

Özet olarak uzamış sarılıklı 154 yenidoğan bebeği içeren bu çalışmamızda en sık etyolojik nedenler olarak anne sütü sarılığı, idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis, hemolitik nedenler ve konjenital hipotiroidi saptanmıştır. Birbirinden farklı bu durumlar arasında bilirubin düzeyi 17 mg/dL'nin üstünde olan bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis diğer nedenlere göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Diğer nedenlerde ise bilirubin düzeyleri sıklıkla 17 mg/dL'nin altında saptanmıştır. Bu nedenle özellikle 17 mg/dL'nin üzerinde bilirubin yüksekliği olan bebeklerde tam idrar tetkiki ve sonda veya suprapubik aspirasyon ile steril idrar kültürü alınmalıdır. Ayrıca 17 mg/dL'nin altındaki bilirubin düzeylerinde de etyolojinin belirlenmesi için hemogram, total, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Kumar RK. Neonatal jaundice: An update for family physicians. *Aust Fam Physician* 1999; 28: 679-82.
2. Hussein M, Howard ER, Mieli-Vergani G, Mowat AP. Jaundice at 14 days of age: exclude biliary atresia. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1177-9.
3. McKiernan P.J. The infant with prolonged jaundice: investigation and management. *Curr Ped* 2001; 11: 83-9.
4. Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000; 89: 694-7.
5. De Steuben C. Breastfeeding and jaundice. *J Nurse-Midwifery* 1992; 375: 59-66.
6. Stoll BJ, Kliegman RM. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2007. p. 756-66.
7. Linder N, Yatsiv I, Tsur M, et al. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of septicemia in the newborn. *J Perinatol* 1988; 8: 325-7.
8. Bhutani VK, Donn SM, Johnson LH. Risk management of severe neonatal hyperbilirubinemia to prevent kernicterus. *Clin Perinatol* 2005; 32: 125-39.
9. Bhutani VK, Maisels MJ, Stark AR, Buonocore G: Expert Committee for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia, European Society for Pediatric Research and American Academy of Pediatrics. Management of Jaundice and Prevention of Severe Hyperbilirubinemia in Infants ≥ 35 Weeks Gestation. *Neonatology* 2008; 94: 63-7.
10. Cashore WJ, Stern L. The management of hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol* 1984; 11: 339-56.
11. Gartner LM. Breastfeeding and jaundice. *J Perinatol* 2001; 21: 25-9.
12. Arias IM, Gartner LM, Seifter S, Furman M. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3 (alpha), 20 (beta)-diol in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J Clin Invest* 1964;43: 2037-47.
13. Buitert HD, Dijkstra SS, Oude Elferink RF, Bijster P, Woltil HA, Verkade HJ. Neonatal jaundice and stool production in breast-or formula-fed term infants. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 501-7.
14. Alonso EM, Whittington PF, Whittington SH, et al. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. *J Pediatr* 1991; 118: 425-30.
15. Linder N, Yatsiv I, Tsur M, et al. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of septicemia in the newborn. *J Perinatol* 1988; 8: 325-7.
16. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
17. Bilgen H, Özek E, Ünver T, Bıyıklı N, Alpay H, Cebeci D. Urinary Tract Infection and hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr* 2006; 48: 51-5.
18. Ghaemi S, Fesharaki RJ, Kelishadi R. Late Onset Jaundice and Urinary Tract Infection in Neonates. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 139-41.
19. Tuygun N, Tıraş Ü, Şıklar Z, Erdeve Ö, Tanyer G, Dallar Y. Yenidoğan uzamış sarılığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı. *Türk Pediatri Arşivi* 2002; 37: 138-43.
20. Arsan S, Koç E, Uluşahin N, Sönmezşık G. Yenidoğanda uzamış indirekt hiperbilirubineminin etyolojik yönden incelenmesi. *MN Klinik Bilimler* 1995; 1: 14-8.
21. 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.
22. Tekinalp G, Ergin H, Erdem G, Yurdakök M, Yigit S. Yenidoğan döneminde uzamış sarılıklı 82 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları* 1996; 39: 441-8.