

Yenidoğan Sarılığı Nedeni ile Hastaneye Yatırılan Olgularda Tedavi Kılavuzlarına Uyumun Araştırılması

Assessment of Adherence to the Treatment Guideline in Patients Hospitalized Due to Neonatal Jaundice

Özkan İlhan, Esra Arun Özer, Sümer Sütçüoğlu, Senem Alkan

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Kliniği, İzmir

Özet

Yenidoğan sarılığı genellikle kendiliğinden düzelen, benign bir klinik durumdur. Yenidoğan sarılığının tedavi sınırlarını belirleyen uluslar arası kabul görmüş tedavi kılavuzları bulunmaktadır. Araştırmamızda yenidoğan sarılığı nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda hiperbilirubinemi tedavi kılavuzlarına uyumun araştırılması amaçlanmıştır. Hastanemiz Yenidoğan Kliniği'ne 1 Ocak 2009-31 Aralık 2010 tarihleri arasında yenidoğan sarılığı nedeniyle yatırılan olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tüm olguların yatış sırasındaki sarılık durumu hiperbilirubinemi tedavi kılavuzuna göre değerlendirildi. Ciddi hiperbilirubinemi için herhangi bir klinik risk faktörü ya da ek sorunu olan, yatış sırasındaki serum bilirubin düzeyi tedavi gerektiren sınırdan veya üzerinde olan hastalar "Tedavi Gerektiren Bebekler", yatış sırasında serum bilirubin düzeyi tedavi kılavuzunda belirlenen düzeyin altında ve ciddi hiperbilirubinemi gelişimi açısından klinik risk faktörü olmayan olgular ise "Tedavi Gerektirmeyen Bebekler" olarak tanımlandı. Çalışma süresince yenidoğan sarılığı nedeniyle yatırılan, 267'si erkek (%51.5) toplam 518 olgunun ortalama gebelik yaşı 37.2±2.2 hafta olup, doğum ağırlığı 2988.3±617 gram idi. Yenidoğan sarılığı tedavisinde güncel tedavi kılavuzuna uygun olarak yatışı yapılan hasta sayısı 391 (%75.4) idi. Tedavi kılavuzuna göre tedavi gerektiren ve gerektirmeyen bebekler karşılaştırıldığında gruplar arasında gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, çoğul gebelik ve akraba evliliği sıklığı açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmazken, tedavi gerektiren grupta erkek bebek sıklığı istatistiksel olarak daha fazla idi (p=0.03). Sarılıklı bebeklerin bilirubin ensefalopatisi gelişimini önlemek amacıyla uygun şekilde takibinin yapılması, ancak gereksiz tetkik ve tedavilerden kaçınılması gerektiği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Bilirubin, sarılık, tedavi, yenidoğan

Abstract

Neonatal jaundice is usually a self-limiting benign clinical condition. International treatment guidelines to outline the borders of treatment of neonatal jaundice exist. The aim of our study is to evaluate the rationale of treatment guidelines for newborns admitted to the hospital for jaundice. In this retrospective study, the records of the cases admitted to the Newborn Intensive Care Unit between January 1, 2009 and December 31, 2010 for neonatal jaundice were reviewed. Status of jaundice on admission were evaluated on the basis of hyperbilirubinemia treatment guideline. The newborns who had any clinical risk factor or additional problem for severe hyperbilirubinemia, and higher serum bilirubin level on admission requiring treatment were designated as "Babies Need to Treatment", whereas the remaining as "Babies Need Not to Treatment". Of overall 518 cases, 267 were boys (51.5%) and mean gestational age was 37.2±2.2 weeks, and birth weight 2988.3±617 gram. The number of patients admitted in consistent with current treatment guideline of neonatal jaundice was 391 (75.4%). The group of "Babies Need to Treatment" showed significant relationship with the male gender (p=0.03), whereas other parameters including gestational age, birth weight, delivery type, multiple gestation and consanguineous marriage were nonsignificant. We think that newborns with jaundice should be on close follow-up in order to prevent development of bilirubin encephalopathy, however unnecessary investigations and treatment should be avoided as well.

Key words: Bilirubin, jaundice, newborn, treatment

GİRİŞ

Yenidoğan sarılığı sık görülen ve genellikle benign bir klinik durum olmakla birlikte, çok yüksek serum total bilirubin düzeyleri yenidoğan bebekte santral sinir sistemi hasarına neden olabilir (1,2). Bu nedenle sarılıklı yenidoğan bebekler yakından izlenmeli ve potansiyel olarak tehlikeli düzeyi aşan total serum bilirubin düzeyi olan olgular fototerapi ya da kan değişimi ile tedavi edilmelidir. Kan değişiminin kernikterusu önlediğinin gösterildiği 1950'li yıllarda 20 mg/dl üzerindeki serum total bilirubini olan yenidoğan bebeklerde kan değişimi uygulanması gerektiği bildirilmiş ve uzun yıllar boyunca 20 mg/dl bilirubin düzeyi sınır değer olarak kabul edilmiştir (3). Amerikan Pediatri Akademisi 1994 yılında total serum bilirubin düzeylerine göre kan değişimi ve fototerapi tedavi kılavuzu

yayınlanmış ve bu kılavuza göre daha liberal bilirubin düzeylerinde tedavi kararı alınması önerilmiştir (4). Bu kılavuzun uygulanmasından sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde kernikterus vakalarının arttığı görülmüş, kernikterusun tekrar artması üzerine tedavi kılavuzları yeniden gözden geçirilme ihtiyacı olmuştur. Son olarak Amerikan Pediatri Akademisi 2004 yılında term ve geç preterm bebeklerde fototerapi ve kan değişimi için total serum bilirubin düzeylerini bildiren bir kılavuz yayınlamıştır (1). Ancak günümüzde bu kılavuzların kernikterusu önlemede etkili olduğuna dair randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Uluslar arası kabul görmüş kılavuzların önemli amaçlarından birisi de sarılıklı yenidoğan bebeklerin gereksiz yere tetkik ve tedavi edilmesini önlemek, ailelerin endişelerini ve sağlık harcamalarını arttırmamaktır. Bilirubin

ensefalopatinin önlenmesi amacıyla çoğu kez hekimlerin de endişeleri fazla olduğundan, tedavi kılavuzunda belirtilen değerlerden daha düşük değerlerde de bebekler tetkik ve tedavi edilebilmektedir (5). Amerikan Pediatri Akademisi'nin en son tedavi kılavuzunun kullanıma girmesi ile ciddi hiperbilirubinemi sıklığının azaldığı ancak fototerapi kullanımının da arttığı bildirilmiştir (6). Geriye dönük olarak düzenlenmiş bu çalışmada yenidoğan sarılığı nedeni ile tedavi amacıyla hastaneye yatırılan olgularda hiperbilirubinemi tedavi kılavuzlarına uyumun araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNEM

Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışmaya ait etik kurul onayı hastanemiz Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.10.2010 tarihli toplantısında oybirliği ile alınmıştır (Toplantı no: 7, Karar no: 2). Retrospektif olarak düzenlenen bu çalışmada Yenidoğan Kliniği'ne 1 Ocak 2009-31 Aralık 2010 tarihleri arasında yenidoğan sarılığı tanısı ile yatırılan bebekler çalışma grubunu oluşturmuştur. Yenidoğan sarılığı dışında başka bir nedenle hastaneye yatırılıp, sarılık nedeni ile fototerapi ya da kan değişimi uygulanan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastalarla İlgili Klinik Verilerin Toplanması

Çalışma grubuna alınan olguların hastanede yatışları sırasındaki dosya kayıtlarından gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, yatış kararının verildiği yer (poliklinik ve acil servis), çoğul gebelik ve akraba evliliği durumu kaydedildi. Yatış sırasında bebeğin postnatal yaşı (saat), hastanede yatış süresi (gün), yatış sırasındaki vücut ağırlığı ve sarılık dışında ek sağlık sorunu olup olmadığı kaydedildi. Yatışı sırasında doğum ağırlığına göre anormal tartı kaybı olan bebekler olarak ayrıca değerlendirilmiştir.

Hiperbilirubineminin Değerlendirilmesi

Hastaların yatış sırasındaki serumda kapiller kandan ölçülen total bilirubin düzeyi, venöz kanda ölçülen total ve direkt bilirubin düzeyi, taburculuk sırasındaki serum total bilirubin düzeyleri, fototerapi aldıkları süre (gün), kan değişimi yapıp yapılmadığı, anne ve bebek kan grupları, D. Coombs testi sonuçları kaydedildi. Anne kan grubunun Rh negatif, bebek kan grubunun Rh pozitif olması "Rh uygunsuzluğu", anne kan grubunun 0, bebek kan grubunun A ya da B olması "ABO uygunsuzluğu" olarak tanımlandı. Tüm olguların yatış sırasındaki serum kapiller bilirubin düzeyleri, klinik risk faktörleri ve postnatal yaşa göre Amerikan Pediatri Akademisi hiperbilirubinemi tedavi kılavuzuna göre değerlendirildi (1). Hastaların tedavi kılavuzuna göre fototerapi ve kan değişim sınırları belirlendi. Ciddi hiperbilirubinemi için herhangi bir klinik risk faktörü ya da ek sorunu olan, yatış sırasındaki serum bilirubin düzeyi tedavi gerektiren

sınırdaki veya üzerinde olan hastalar "Tedavi Gerektiren Bebekler", yatış sırasında serum bilirubin düzeyi tedavi kılavuzunda belirlenen düzeyin altında ve ciddi hiperbilirubinemi gelişimi açısından klinik risk faktörü olmayan olgular ise "Tedavi Gerektirmeyen Bebekler" olarak tanımlandı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 18.0 bilgisayar programında bağımsız örnekler t-testi ve ki-kare testi kullanılarak yapıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada Yenidoğan Kliniği'ne 1 Ocak 2009- 31 Aralık 2010 tarihleri arasında yatırılan toplam 2599 hasta içinde yenidoğan sarılığı nedeni ile yatırılan 518 bebek çalışma grubunu oluşturmuştur. Yenidoğan kliniğine sarılık nedeni ile yatırılan hastaların oranı % 19.9'dur. Hastaların 140'ında ABO grup uygunsuzluğu (%27), % 13'ünde (68 olgu) Rh uygunsuzluğu mevcuttu. Direkt Coombs testi pozitifliği çalışma grubunda % 7.3 (38 bebek) sıklığında idi. Çalışmada yer alan hastaların %24,5'inde (127 bebek) sarılık dışında beslenme güçlüğü veya dehidratasyon, %8.9'unda (45 olgu) enfeksiyon kuşkusu mevcuttu. Doğum ağırlığı ve yatış sırasında ölçülen vücut ağırlığı değerlendirildiğinde 77 olguda (%14.9) anormal tartı kaybı mevcuttu. Hastaların %81.5'i (422 hasta) acil servisten yatırılmıştı. Yenidoğan sarılığı tedavisinde güncel tedavi kılavuzuna uygun olarak yatışı yapılan hasta sayısı 391 (%75.4) idi. Yenidoğan sarılığı güncel tedavi kılavuzuna göre tedavi gerektiren ve tedavi gerektirmeyen hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, çoğul gebelik ve akraba evliliği sıklığı açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmazken, tedavi gerektiren grupta erkek bebek sıklığı istatistiksel olarak daha fazla idi (p=0.03). Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde bilirubin ensefalopatisi bulguları yoktu. Sarılıklı bebeklerde cinsiyete göre sarılık düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Erkek bebeklerle kız bebekler arasında gebelik yaşı bakımından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmazken, doğum ağırlığı ve hastaneye yatış sırasında ölçülen vücut ağırlığı kız bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olarak bulunmuştur. Her iki cins arasında hastaneye yatış sırasındaki postnatal yaş ve hastanede yatış süresi bakımından farklılık bulunmamıştır. Erkek bebeklerde hastaneye yatış sırasındaki total serum bilirubini, venöz ölçülen bilirubin düzeyi ve direkt bilirubin düzeyi kız bebeklere göre anlamlı ölçüde daha yüksek olarak bulunmuştur. Her iki grupta da sarılık dışında ek sorun varlığı (enfeksiyon, dehidratasyon, beslenememe) sıklığı açısından istatistiksel açıdan farklılık bulunmamıştır (p=0.10). Anormal tartı kaybı sıklığı bakımından her iki cins arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.17).

Tablo 1. Sarılık tedavisi gereken olguların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tedavi Gereken (n:391)	Tedavi Gerekmeyen(n:127)	p değeri
Gebelik yaşı (hafta)*	37.1±2.3	37.5±1.9	0.15
Doğum ağırlığı (gram)*	2987±626	2992±588	0.93
Cinsiyet (Erkek/kız)	212/179	55/72	0.03
Doğum şekli			
Normal	63	194	0.99
Sezaryen	64	197	
Çoğul gebelik	26	15	0.06
Akraba evliliği	39	8	0.21

* Değerler ortalama ± standart sapma cinsinden verilmiştir.

Tablo 2. Yenidoğan sarılığı yönü ile erkek ve kız bebeklerin karşılaştırılması

	Erkek (n:267)	Kız (n:251)	p değeri
Gebelik yaşı (hafta)*	37.4±2.2	37.0±2.3	0.052
Doğum ağırlığı (gram)*	3119±628	2848±573	<0.001
Yatış sırasında postnatal yaş (saat)*	151±98	144±96	0.43
Yatış sırasındaki vücut ağırlığı (gram)*	2985±612	2698±552	<0.001
Anormal tartı kaybı	34	43	0.17
Hastanede yatış süresi (gün)*	2.1±2.1	1.9±1.4	0.22
Kapiller bilirubin düzeyi (mg/dl)*	16.7±3.7	15.9±3.3	0.01
Venöz bilirubin düzeyi (mg/dl)*	19.2±4.5	18.0±3.7	0.001
Direkt bilirubin düzeyi (mg/dl)*	0.83±0.27	0.78±0.18	0.02
Sarılık dışında sorun varlığı	98	75	0.10

* Değerler ortalama ± standart sapma cinsinden verilmiştir.

TARTIŞMA

Yenidoğan sarılığı, zamanında doğan bebeklerin %60'ında, preterm bebeklerin %80'inde görülen, çoğunlukla kendiliğinden düzelen benign bir durumdur. Bununla birlikte, yenidoğan sarılığı sebep olduğu ensefalopati ve kalıcı nörolojik sekeller nedeniyle acil yaklaşım gerektiren bir sorundur. Sarılıklı bebeklerde en yaygın kullanılan tedavi şekli fototerapi olup, bilirubin düzeyinin kalıcı hasara yol açma riski olan durumlarda kan değişimi de uygulanmaktadır. Kern ikterusa yol açan bilirubin düzeyi kesin olarak bilinmemektedir. Günümüzde tedavi sınırları için yaygın olarak kabul gören kılavuz, 2004 yılında Amerikan Pediatri Akademisi tarafından yayınlanmış ve 2009 yılında ayrıca risk faktörleri tekrar vurgulanmıştır (1,7). Tedavi kılavuzlarının amacı, sarılıklı bebeklerde kern ikterus gelişimini önlemenin yanı sıra, ayrıca hastaların gereksiz tetkik ve tedavilerini de önlemektir. Tedavi kılavuzlarında ayrıca her ünitenin kendi koşullarına göre hasta takip ve tedavisinde strateji geliştirmesi gerektiği vurgulanmıştır. Çalışma sürecinde yenidoğan kliniğine yatırılan tüm hastaların yaklaşık beşte birinin sarılık nedeni ile yatırıldığı görülmüştür. Usatin ve ark. (8) yenidoğan sarılığı olan bebeklerin yaşamın ilk bir yılında poliklinik başvuru oranlarını arttırdığını göstermişlerdir. Yenidoğan üniteleri ve hastaneye yatışlara etkisi ile ilgili literatürde araştırma bulunmamaktadır. Ancak yoğun hasta iş yükü ve sınırlı sayıda yenidoğan yatağı olan ülkelerde yenidoğan servislerinde sarılık nedeni ile yatışın önemli bir sorun olabileceği kanısına varılmıştır.

Yenidoğan sarılığının erkek bebeklerde daha sık görüldüğü, erkek/kız bebek oranının 1-1.5 arasında değiştiği bildirilmektedir (1,9,10). Ayrıca yenidoğan sarılığı nedeni ile hastaneye yatışın erkek bebeklerde 2.89 kat fazla olduğu bildirilmiştir (11). Amerika Birleşik Devletleri Kernikterus araştırmasında da kernikteruslu bebeklerde erkek bebekler kızlara göre 2 kat daha fazla bulunmuştur (12). Erkek bebeklerde sarılık ve kernikterusun neden daha fazla görüldüğüne ilişkin kanıtlanmış bir bilgi olmamakla birlikte gonadotropinlerin etkisi üzerine teoriler ileri sürülmektedir (13). Çalışmamızda da bildirilen oranlarla uyumlu olarak erkek bebek sayısı daha fazla idi. Ayrıca tedavi kılavuzuna uygun olarak yatırılan bebeklerde de erkek bebek sayısı kızlara göre istatistiksel olarak fazla bulundu. Ayrıca erkek bebeklerde yatış sırasındaki total, venöz ve direkt bilirubin düzeyleri de kız bebeklere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamızda yer alan bebeklerde sezaryen ile doğum oranı %50.4 olup, ülkemizdeki sezaryen ile doğum oranına göre (%47) yüksektir (14). Doğum şekli ile sarılık gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırılan çalışmalarda, vakum ile doğum gibi doğum yaralanması riskinin fazla olduğu doğumlarda sarılık riskinin artmış olduğu, sezaryen ile doğumun ilişkili olmadığı bildirilmiştir (15). Çalışmamızda sezaryen ile doğan bebeklerde normal bebeklere göre serum bilirubin düzeyleri

bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yenidoğan sarılığını etkileyen en önemli faktörlerden biri de bebeğin beslenme durumudur. Yenidoğan bebeklerde yeterli beslenememeye bağlı tartı kaybı (postnatal 24. saatten sonra \geq %4 veya 48. saatten sonra \geq %8 veya 72. saatten sonra \geq %10 kilo kaybı) hiperbilirubinemi için bir risk etmenidir (1,16). Bebeğin yetersiz beslendiğini ve enterohepatik dolaşımın arttığını dolaylı bir göstergesi kabul edilmektedir (1,9). Çalışmamızda yatış sırasında ölçülen vücut ağırlığı ve doğum ağırlığı arasındaki farklılığı %10'dan fazla olan bebekler anormal tartı kaybı olan bebek olarak değerlendirilmiş ve %14 bebekte anormal tartı kaybı saptanmıştır. Bu bebekler daha erken dönemde tedavi için hastaneye yatırılmışlardır.

Araştırmamızda hastaneye yatırılan olguların %24.5'inin (127 bebek) güncel tedavi kılavuzuna göre değerlendirildiğinde tedavi sınırının altında bilirubin düzeyi ile hastaneye yattığı görülmüştür. Tedavi gereken ve gerekmeyen bebekler karşılaştırıldığında olguların gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve vücut tartısı açısından anlamlı farklılığı olmadığı, ancak beklenildiği üzere hiperbilirubinemi ile ilişkili parametreler bakımından anlamlı farklılık bulunduğu görülmüştür. Hastaların acil servis ya da poliklinikten yatış sıklığı bakımından da anlamlı farklılığı bulunmamıştır. Yenidoğan sarılığının olumsuz nörolojik sekellere yol açtığı bilindiğinden hekimlerin yeni tedavi kılavuzuna rağmen kaygıların devam ettiği ve daha düşük bilirubin düzeyi olan hastalara da hastaneye yatış verdikleri düşünülmüştür. Newman ve ark. (18). 22547 yenidoğan bebekte yapmış oldukları retrospektif çalışmada kan değişimini önlemek için fototerapi ile tedavi edilmesi gereken bebek sayısının (NNT) farklı değişkenlere göre 222-339 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Sonuç olarak fototerapiye bağlı gelişebilecek komplikasyonlara neden olmamak, gereksiz tetkik ve tedavilerden kaçınmak, ailelerde endişeye sebep vermemek için hastaneye yatırılması düşünülen bebeklerde, tedavi kılavuzlarına uyumun artırılması ve olguların uygun şekilde izlenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114 (1): 297-316.
2. Maisels MJ, Baltz RD, Bhutani VK, et al. Neonatal jaundice and kernicterus. Pediatrics 2001; 108 (3): 763-5.
3. Gellis SS: Year book of pediatrics, Chicago, IL: Year Book Medical Publishers; 1953: 263-73.
4. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. Pediatrics 1994; 94: 558-62.

5. Burke BL, Robbins JM, Bird TM, Hobbs CA, Nesmith C, Tilford JM. Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1998-2005. *Pediatrics* 2009; 123:532.
6. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Impact of universal bilirubin screening on severe hyperbilirubinemia and phototherapy use. *Pediatrics* 2009; 124: 1031-9.
7. Maisels JM, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009; 124: 1193-8.
8. Usatin D, Liljestrand P, Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Effect of neonatal jaundice and phototherapy on the frequency of first year outpatient visits. *Pediatrics* 2010; 125: 729-34.
9. Bülbül A, Okan F, Uslu S, İşci E, Nuhoğlu A. Term bebeklerde hiperbilirubineminin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin araştırılması. *Türk Ped Arş* 2005; 40(3):204-10
10. Polat A, Öktem F, Koç H. Yenidoğan hiperbilirubinemili 963 hastanın değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri PEDIATRI* 1993;2(2):26-30.
11. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101: 995-8.
12. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24: 650-62.
13. Becu-Villabos D, Gonzalez Iglesias A, Diaz-Torga G, et al. Brain sexual differentiation and gonadotropins secretion in the rat. *Cell Mol Neurobiol* 1997; 17: 699-715.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2011. <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-77036/h/siy2011.pdf>
15. Phuapradit W, Chaturachinda K, Aunlamai S. Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia. *J Med Assoc Thai* 1993; 76: 424-8.
16. Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics* 2001;107: 41-4.
17. Maisels MJ, Gifford K. Breast-feeding, weight loss, and jaundice. *J Pediatrics* 1983;102(1):117-8.
18. Newman TB, Kuzniewicz MW, Liljestrand P, Wi S, McCulloch C, escobar GJ. Numbers needed to treat with phototherapy according to American Academy of Pediatrics guideline. *Pediatrics* 2009; 123:1352-9.