

بررسی نوزادان مبتلا به زردی پاتولوژیک بعد از روز پنجم تولد. بستری در مرکز طبی کودکان طی سالهای ۷۴-۱۳۶۷

دکتر سید محمد میلانی، متخصص بیماریهای کودکان و نوزادان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

Study Of Newborn With Pathologic Hyper Bilirubinemia After 5 Days Of Birth In Children Medical Center Hospital ABSTRACT

Hyperbilirubinemia is one of the common and major problems during neonatal period. Our propose was to determine the etiologic and predisposing factor in neonatal hyperbilirubinemia.

We analyzed the patients record of 312 neonate including 184 male and 128 female with median age of 16.5 days (range 6-28 days) In children medical center hospital at 1998.

The main cause of hyperbilirubinemia in our study was breast feeding (76.6 percent), followed by sepsis (11.5 percent) and hypothyroidism (10.6 percent). Also other uncommon etiology of hyperbilirubinemia that were seen in our patients were TORCH, G6PD deficiency and cephalhematoma. The age of 60 out of our patients (19.2 percent) was 6 days and others were 7 days (15.7 percent), 8 days (14.4 percent) and only 2 out of 312 patients were at age of 28 days.

According to our study we suggest that role of breast-feeding should be considered in any neonate with hyperbilirubinemia.

Key words: Fullterm-Newborn, Preterm-Newborn and pathologic hyperbilirubinemia.

چکیده

درصد و ۱۴/۴ درصد به ترتیب در سنین ۷ و ۸ روزگی بودند و فقط ۲ نفر از ۳۱۲ بیمار در سن ۲۸ روزگی قرار داشتند. نتایج این مطالعه نشان میدهد که نقش تاثیر تغذیه با شیر مادر در بروز زردی نوزادان باید مورد توجه قرار گیرد.

زردی نوزادان از موضوعات مهم در طب این گروه از شیرخواران است که همواره متخصصین اطفال با آن روبرو می‌باشند. جهت بررسی علل پاتولوژیک، یک تحقیق گذشته‌نگر بر روی ۳۱۲ پرونده مربوط به سالهای ۱۳۷۴-۱۳۶۸ در مرکز طبی کودکان انجام شد و در آن علل شایع و عوامل مساعد کننده زردی پاتولوژیک مورد بررسی قرار گرفت.

مقدمه

تقریباً همه نوزادان به علل مختلف دچار هیپر بیلیروبینمی غیر مستقیم در چند روز اول تولد می‌شوند (۱،۲،۳،۴)، اما فقط در حدود ۱۵ درصد آنها دارای علائم بالینی می‌گردند (۵،۶). در ۶/۲ درصد از نوزادان سفید پوست و ۴/۵ درصد از نوزادان سیاه پوست که بالای ۲۵۰۰ گرم وزن دارند، غلظت بیلیروبین به بالای ۱۲/۹ درصد می‌رسد (۷) که به آنها هیپر بیلیروبینمی شدت یافته نیز اطلاق می‌شود (۸). بررسی‌ها نشان داده است که نیمی از آنها در گروه نوزادان طبیعی بوده و علل نیمی دیگر پاتولوژیک است (۹). برای پزشکان که همواره با ایکترو زردی مواجه هستند، تشخیص زردی فیزیولوژیک ضروری است. متخصصین اطفال زمانی که بععل پاتولوژیک مشکوک هستند، با درخواست آزمایشهای مناسب علل زردی پاتولوژیک را بررسی می‌نمایند.

از ۳۱۲ نوزاد مورد بررسی، ۱۴۸ نفر پسر و ۱۲۸ نفر دختر با میانگین سنی ۱۶/۵ روز (بین ۶ تا ۲۸ روز) بودند. براساس نتایج این تحقیق، در ۷۶/۱۶ درصد موارد، هیپر بیلیروبینمی بععل مصرف شیر مادر بود. موارد کشتهای مثبت خون، مدفوع و ادرار به ترتیب ۱۱/۵، ۲/۹، ۲۱/۲ درصد موارد هیپر بیلیروبینمی را تشکیل میدادند. هیپوتیروبیدی در ۱۰/۶ درصد موارد مشاهده گردید، سایر علل نظیر عفونتهای TORCH، G6PDD و هماتوم و تروما نادر تر بودند که جهت بدست آوردن میزان نقش آنان در بروز زردی نوزادان احتیاج به مطالعات دقیق وجود دارد. در این بررسی ۶۰ نفر از ۳۱۲ نوزاد (۱۹/۳ درصد) در سن ۶ روزگی و ۱۵/۷

نتایج

در بررسی از ۳۱۲ نوزاد ترم (۲۸-۶ روزه) و نوزاد پره-ترم (۲۸-۱۵ روزه) نتایج ذیل بدست آمد.

جدول شماره ۱- جدول فراوانی مطلق و نسبی سن نوزادان

سن بر حسب روز	تعداد	درصد
۶	۶۰	۱۹/۲
۷	۴۹	۱۵/۷
۸	۴۵	۱۴/۴
۹	۲۰	۶/۴
۱۰	۳۱	۹/۹
۱۱	۱۸	۵/۸
۱۲	۱۷	۵/۴
۱۳	۱۰	۳/۲
۱۴	۷	۲/۲
۱۵	۱۳	۴/۲
۱۶	۶	۱/۹
۱۷	۳	۱
۱۸	۴	۱/۳
۱۹	۱	۰/۳
۲۰	۸	۲/۶
۲۱	۵	۱/۶
۲۲	۲	۰/۶
۲۴	۲	۰/۶
۲۵	۴	۱/۳
۲۶	۳	۱
۲۷	۲	۰/۶
۲۸	۲	۰/۶
کل بیماران	۳۱۲	۱۰۰

همانگونه که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود، نوزادان مبتلا به ایکترو در سنین ۶ روزگی (۱۹/۲ درصد) و ۷ روزگی ۱۵/۷ درصد به ترتیب بیشترین مراجعه کننده را تشکیل می‌دادند. بعد از هشت روزگی به استثنای یک افزایش در سن ۱۵ روزگی، یک سیر نزولی در بیلیروبین بیماران مراجعه کننده دیده می‌شود که احتمالاً

بر اساس معیارهای ارائه شده توسط آقای Maisels زردی بعد از هفته اول در نوزاد ترم (۱۰) و بعد از هفته دوم در نوزاد پره-ترم (۱۱) بعنوان زردی غیر فیزیولوژیک قلمداد می‌شود. این دانشمند نامی در کتاب طب نوزادان (Neonatology 1995) از شروع زردی بعد از روز سوم بعنوان علامت خطر یاد می‌کند. از طرفی بعضی از نویسندگان در بحث زردی فیزیولوژیک بیان می‌کنند که زردی فیزیولوژیک دو فاز دارد، فاز اول که بالینی تلقی می‌شود که در سه تا پنج روز اول زندگی بالا می‌رود و حداکثر معمولاً در روز پنجم در نوزادان ترم به پایان می‌رسد (۱۲) و فاز دوم آن آزمایشگاهی است.

بالا رفتن بیلیروبین از حد توکسیک باعث کرن ایکتروس و در نتیجه تاخیر رشد مغزی و کم شنوایی می‌گردد (۱۳). با توجه به آنچه گفته شد برای شناخت بیشتر علل پاتولوژیک در زردی طول کشیده یک مطالعه توصیفی گذشته‌نگر با استفاده از پرونده‌های مرکز طبی کودکان طراحی شده تا علل متنوع و مختلفی که در کتابها و مجلات عنوان می‌شود مورد بررسی قرار گرفته و به عنوان راهنمای پزشکان محترم در شناسایی این علل و تحقیقات تحلیلی و دقیقتر در آینده مورد استفاده قرار گیرد.

مواد و روشها

در این مطالعه که پرونده‌های نوزادان مبتلا به هیپر بیلیروبینمی غیر مستقیم بستری در بیمارستان مرکز طبی کودکان طی سالهای ۱۳۶۸-۱۳۷۴ بعمل آمد تعداد ۴۰۰ پرونده مورد بررسی قرار گرفت، فقط نوزادان (Term) مبتلا به زردی بعد از روز پنجم و نوزادان Premature که بعد از روز چهاردهم دچار زردی شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند و همچنین نوزادانی که مبتلا به زردی نوع مستقیم بودند، از مطالعه حذف شدند. در نهایت از ۳۱۲ پرونده باقیمانده اطلاعات نخست در Code Sheet جمع‌آوری و سپس توسط برنامه EPI. INFO مورد آنالیز قرار گرفت. متغیرهای مورد بررسی عبارت بودند از: ۱- سن زمان مراجعه ۲- جنس ۳- Premature یا نارس بودن نوزاد ۴- نوع زایمان ۵- کشت مثبت خون ۶- کشت مثبت ادرار ۷- کشت مثبت مدفوع ۸- هیپوتیروئیدی تایید شده توسط آزمایشگاه ۹- بالاترین بیلیروبین گزارش شده.

جدول شماره ۴- نوع زایمان نوزادان مطالعه شده

زایمان	تعداد	درصد
سزارین	۴۵	۱۴/۴
طبیعی	۲۵۲	۸۰/۸
ناشناخته	۱۵	۴/۸
کل بیماران	۳۱۲	۱۰۰

از میان ۳۱۱ نوزاد ارجاعی بعلت زردی مادران ۲۱ نوزاد در دوران حاملگی از دارو استفاده کرده بودند که ۶/۸ درصد موارد را تشکیل می‌دادند.

جدول شماره ۵- سابقه مصرف دارو در درمان نوزادان مورد مطالعه

دارو	تعداد	درصد
استفاده نکرده	۲۹۰	۹۳/۲
استفاده کرده	۲۱	۶/۸

۳۶ مورد (۱۱/۵ درصد) کشت خون مثبت و ۹ مورد (۲/۹ درصد) کشت مدفوع مثبت و ۶۶ مورد (۲۱/۲ درصد) کشت ادرار مثبت از جمله یافته‌هایی مشاهده شده در نوزادان مورد مطالعه بود (جدول شماره ۶).

جدول شماره ۶- تعداد کشتهای مثبت و منفی در نوزادان مبتلا به ایکتر

کشت	تعداد	درصد
خون	۳۶	۱۱/۵
مدفوع	۹	۲/۹
ادرار	۶۶	۲۱/۲

همچنین در ۷ مورد کشت خون و کشت ادرار، در ۳ مورد کشت خون و کشت مدفوع و در ۲ مورد کشت ادرار و کشت مدفوع هر دو مثبت گزارش گردید.

جدول شماره ۷- درصد هیپوتیرئیدی در نوزادان مبتلا به ایکتر

کومیز	تعداد	درصد
+	۳	۱
-	۲۹۷	۹۵/۲
ناشناخته	۱۲	۳/۸
کل بیماران	۳۱۲	۱۰۰

دلیل آن افزایش تعداد بیماران در سن ۱۵ روزگی یعنی و بعبارت دیگر ورود نوزادان نارس به جمعیت بیماران ترم مورد مطالعه می‌باشد. بعد از آن سطح بیلیروبین با وجود برخی نوسانات یک سیر نزولی پیدا کرده و در سن ۲۷-۲۸ روزگی به حداقل خود رسیده است.

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی بیماران بر حسب جنس و سن زمان

سن بر حسب هفته	مراجعه		کل بیماران
	مونث	مذکر	
۱	۴۲	۶۷	۱۰۹
۲	۶۵	۸۳	۱۴۸
۳	۱۵	۲۵	۴۰
۴	۶	۹	۱۵

چنانچه از جدول شماره ۲ مشهود است، تعداد نوزادان پسر مراجعه کننده در تمام دوره‌های سنی بالاتر از دختران بوده است بالاترین تعداد هم در پسران و هم در دختران در هفته دوم بوده است. با همه اینها در هر دو جنس با افزایش سن تعداد بیماران مراجعه کننده به تدریج سیر نزولی طی کرده و در چهار هفتگی به حداقل مقدار خود می‌رسد.

جدول شماره ۳- فراوانی نوزادان مبتلا به زردی بر حسب تغذیه با شیر

درصد	مادر	
	تعداد	تغذیه با شیر مادر
۲۲/۸	۷۱	خیر
۷۶/۶	۲۳۹	بله
۰/۶	۲	ناشناخته
۱۰۰	۳۱۲	کل بیماران

همانگونه که در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود، تعداد نوزادان مبتلا به زردی در گروهی که از شیر مادر استفاده می‌کردند بیش از سه برابر نوزادانی بود که با شیر خشک تغذیه شده بودند.

همانگونه که در جدول شماره ۴ نشان داده شده است بیش از ۸۰ درصد نوزادان مبتلا به ایکتر با زایمان طبیعی به دنیا آمده بودند در حالیکه نوزادان متولد شده به روش سزارین فقط ۱۴/۴ درصد مبتلایان به ایکتر را تشکیل می‌دادند.

برخی از محققین معتقدند که هیپربیلروبینمی همیشه در نوزادان مذکر بیشتر از مونث است (۱۶،۱۷). در نوزادان مورد مطالعه ما نیز افزایش بیلی‌روبین در تمام دوره نوزادی در پسران بیشتر از دختران بود. شیر مادر یکی از علل زردی دوره نوزادی می‌باشد که از روز سوم تولد شروع و با قطع شیر مادر بهبودی می‌یابد که تنها با رد دیگر اتیولوژی‌های زردی و جواب دادن به قطع شیر مادر قابل تایید است و هیپربیلروبینمی در شیر مادر خواران بیشتر از نوزادانی است که از شیر خشک استفاده می‌کنند (۱۸،۱۹،۲۰). آقای Cshneider معتقد است که هیپربیلروبینمی تا ۱۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بالاتر در شیر مادر خواران، اندکی بیشتر از سه برابر نوزادانی است که از شیر خشک تغذیه می‌کنند. این رقم با بیلی‌روبین بالاتر از ۱۵ ملی‌گرم در دسی‌لیتر حدود شش برابر بیشتر از نوزادان شیرخشک‌خوار می‌باشد (۲۱،۲۴) در مطالعه ما طبق جدول شماره ۳ نوزادان شیر مادرخوار اندکی بیش از سه برابر نوزادان تغذیه کننده با شیر خشک دچار هیپربیلروبینمی بودند. در این جدول تعداد گروه ناشناخته کم و حدود ۱/۶ درصد بود که نتیجه را به واقعیت نزدیک‌تر می‌کند. استفاده از اکسی‌توسین و همینطور فشارهای زایمانی و عبور از کانال زایمانی و استرس‌ها و گاهی هماتوم‌ها و له شدگی، از عواملی هستند که میزان زردی را بالا می‌برند. این موضوع لزوم مطالعه نوزادان مبتلا به ایکتر در شرایط مساوی در مادران سزارینی و مقایسه نتایج آن در نوزادان متولد شده از مادران با زایمان طبیعی، را تداعی می‌نماید. در بیماران ما اولاً تعداد نوزادان متولد شده با زایمان طبیعی حدود ده برابر بیشتر از موارد بدنیا آمده به روش سزارین بود. در این مطالعه امکان آگاهی از شرایط زایمانی و نیز نوع داروهای مصرفی در موقع زایمان بدلیل عدم دسترسی به پرونده مادران برای ما وجود نداشت. همانگونه که در جدول شماره ۵ نشان داده شده، مادران استفاده کننده

از دارو در دوران حاملگی ۶/۸ درصد موارد را تشکیل می‌دادند. نوع داروی دریافتی و مدت و مقدار مصرف آن در طی دوران حاملگی بدلیل فقدان دسترسی به پرونده مادران قابل بررسی نبود. در حقیقت این جدول بیان کننده درصد نوزادانی است که مادران آنها از دارو استفاده کرده‌اند.

Peter Dear (1998) معتقد است که زردی ناشی از Sepsis در نوزادان بعلت تاثیر توکسین باکتریها روی کبد و نیز روی گلبولهای قرمز و در نتیجه افزایش همولیز می‌باشد (۲۳).

برای کنار گذاشتن موارد مثبت کاذب مطالعه‌ای دقیقتر بصورت آینده‌نگر با در نظر گرفتن علائم بالینی و آزمایشهای دیگر مثل آنالیز کامل ادرار باید انجام گردد.

از ۳۰۰ مورد آزمایش کومبس بعمل آمده ۳ مورد مثبت گزارش گردید.

جدول شماره ۸- درصد هیپوتیروئیدی در نوزادان مبتلا به ایکتر

تیروئید	تعداد	درصد
-	۲۷۹	۸۹/۴
+	۲۳	۱۰/۶
کل بیمار	۳۱۲	۱۰۰

در این مطالعه ۳۳ مورد (۱۰/۶ درصد) از نوزادان مبتلا به زردی طول کشیده دچار هیپوتیروئیدی بودند (جدول شماره ۸) که این رقم نه تنها بیانگر شیوع بسیار بالای هیپوتیروئیدی در جامعه می‌باشد، بلکه از آنچه که در مطالعات دیگر محققین منتشر شده است نیز بالاتر است که این موضوع لزوم انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه را ضروری می‌سازد.

از ۳۱۲ مورد یعنی کل نوزادان مورد مطالعه ما در مرکز طبی کودکان در ۳۶ مورد کشت خون مثبت بود که حدود ۱۱/۵ درصد نوزادان را تشکیل می‌دادند (جدول شماره ۸).

بحث

حدود ۵۲ بیمار تا ۲۸ روزگی بیلی‌روبین بالا یا نسبتاً بالایی داشته‌اند. از آنجائیکه در نوزادان نارس ادامه هیپربیلروبینمی بعد از هفته سوم به عنوان زردی طول کشیده تلقی می‌شود (۱۴) اگر از کل نوزادان تعداد نوزادان نارس را که ۱۴ مورد بوده است، کم کنیم، ۳۸ مورد از نوزادان رسیده بعد از ۱۵ روزگی نیز دچار هیپربیلی‌روبینمی بوده‌اند. با توجه به اینکه زردی طول کشیده در نوزادان رسیده بعد از ۱۵ روزگی تعریف می‌شود (۱۵)، بنابراین حدود ۱۲/۱۷ درصد از بیماران ما در گروه هیپربیلی‌روبینمی طول کشیده قرار می‌گیرند.

مادرانی که با زایمان طبیعی وضع حمل کرده بودند ۲۵۲ نفر و مادران سزارینی ۴۵ نفر بودند و مادرانی که از داروهای نظیر اکسی‌توسین استفاده کرده بودند تعدادشان اندک بود.

شده است (۲۶). متأسفانه در اکثر پرونده‌ها اشاره‌ای به استفاده از اکسی‌توسین در هنگام زایمان با Vccum یا Gorceps، دیابت یا هیپرتانسیون در مادر و سایر بیماریهای زمان حاملگی و آپکار دقیقه ۱ و ۵ نشده است در نهایت مطالعات آینده‌نگر برای بررسی بهتر علل زردی پیشنهاد می‌شود.

نکته اساسی دیگر اینکه این مقاله ۳۱۲ نوزاد را که به مرکز طبی کودکان مراجعه کرده بودند بعد از روز پنجم در نوزادان رسیده و بعد از روز ۱۵ تولد در نوزادان نارس مورد بررسی قرار داده است. با توجه به اینکه مراجعه کنندگان به این مرکز معمولاً بیماران ریفرال هستند که طبعاً نوزادان بیمار را هم شامل می‌شوند، در واقع زردی‌های فیزیولوژیک از مطالعه حذف و در مقاله بررسی زردی‌های پاتولوژیک بعد از روز پنجم لحاظ شده است. مسئله شیوع زردی‌های فیزیولوژیک در سطح جامعه و زردی‌های پاتولوژیک که قبل از روز پنجم ایجاد شده باشد، خود مقوله دیگری است. با توجه به فراوانی نمونه‌های انتخاب شده چنین به نظر می‌رسد که تحلیل‌های دقیق‌تر در جدول‌های این مقاله، می‌تواند آغاز و مقدمه‌ای برای ورود به دنیای وسیع زردی نوزادان باشد.

(Lynder N. (1988) و همکاران عقیده دارند که عدم جواب هیپربیلروبینمی به فوتوتراپی باید پزشک معالج را متوجه عفونت نماید (۲۴). به عقیده (Roomey JC. (1971) گاهی زردی تنها علامت عفونت نوزادان است که صرفنظر از نوع باکتری پاتوژن بروز می‌کند (۲۵).

(Seder RA. (1973) معتقد است که زردی یک علامت شایع در نوزادان مبتلا به عفونت ادراری است. در مطالعه ما کشت ادرار ۲۱/۲ درصد نوزادان مثبت بود. با توجه به کشت‌های ادراری کاذب و آلودگی شایع در کشت‌های ادراری این رقم نمی‌تواند رقم دقیقی باشد. تنها در هفت مورد کشت خون و ادرار هر دو مثبت بودند. برای کنار گذاشتن موارد مثبت کاذب مطالعه دقیق‌تر به صورت آینده‌نگر لازم است.

از آنجائیکه این بررسی یک مطالعه توصیفی بوده و گروه کنترل ندارد، اطلاعات بدست آمده نمی‌تواند در رد یا تایید یک فرضیه بکار گرفته شود ولی می‌تواند مقدمه‌ای برای تحقیقات تحلیلی در آینده باشد. این مطالعه موید شیوع هیپوتیروئیدی در نوزادان اکثریک می‌باشد (۱۵). همچنین این مطالعه علل نادرتر زردی نوزادان مثل عفونت‌های تورج-هماتوم و تروما را مطرح می‌سازد. مواردی که زایمان سخت گزارش شده است استفاده از اکسی‌توسین مطرح می‌باشد افزایش بیلروبین خون نوزاد گزارش

منابع

1. Stoll BJ, Kliegman RM. Non infectious disorders in: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson UB. Eds: Nelson text book of pediatrics 16 th ed. Philadelphia W.B. Saunders 2000: 513.
2. Mac Mahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic jaundice in: Taeusch HW, Ballard RA eds. Avery's diseases of the newborn. 7 th ed. Philadelphia W.B. Saunders 1998: 1003.
3. Oski FA. Disorders of Bilirubin Metabolism In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME eds. Diseases of Newborn 6 th ed Philadelphia W.B. Saunders 1991: 749.
4. Lawtence M, Gartner Jandice in the breastfed infant in clinics in perinatology June 1999 London W.B. Sanders 1999: 431.
5. Cashore WJ. Neonatal Hyperbilirubinemia in Oski FA, Dengelis CD, Fegin RD, McMillan JD, Warshaw JB. Eds. Principle and practice of pediatrics Frank A Oski Sec. Ed. Philadelphia JB. Lippincott 1994 : 447.
6. Cashore WJ. Neonatal Hyperbilirubinemia in: McMillan JA, Deangelis CD, Fegin RD, Warshaw JB. Eds. Oski's Pediatrics 3 th ed. Philadelphia Wolters Kuwer 1999: 198.
7. Oski FA. Disorders of Bilirubin Metabolism In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn 6 th ed. Philadelphia W.B. Saunders 1991: 749.
8. Cashore W.J. Neonatal Hyperbilirubinemia In: McMillan JA, DeAngelis CD, Fegin RD, Warshaw JB. Eds Oski's Pediatrics Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins: 1999: 198.
9. Halamedk LP, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and Liver diseases In: Fanaroff AA, Martin RG. Eds. Neonatal-perinatal Medicine 6 th ed. Boston Mosby 1997: 1351.
10. McMahan JR, Stvenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice In: Taeusch HW, Ballard RA. Eds. Avery's Diseases of the Newborn 7 th ed. Philadelphia W.B. Saunders 1998: 1003.
11. Halamed LP, Stvenson DK. Neonatal jaundice and liver diseases, In: Fanaroff AA, Martin RJ. Ed. Neonatal Perinatal Medicine 6 th ed Boston Mosby 1997: 1352.
12. Diane J. Madlon-Kay, Home health nurse clinical assessment of Neonatal, Jaundice: Comparison of 3 methods Archives of pediatrics and adolescent medicine, Chicago May 2001;155(5): 583.
13. Halmed LP, Stvenson DK. Neonatal Jaundice and liver disease in Fanaroff AA, Martic RJ. Eds Neonatal Perinatal Medicine 6 th ed. Baltimor Mosby 1997;: 1352.
14. Ives NK. Neonatal jaundice In: Rennie JM, Robertson NRC. Eds. Text book of Neonatology thd. Ed. Edinburg Churchill Livingstone 1999: 729.
15. Lves K. Neonatal Jaundice in: Rennie JM, Robertson NRC eds. Text book of Neonatology 3 th ed. Edinburgh Churchill Livingstone 1999: 725.
16. Maisels MJ. Jaundice In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Eds. Text book of Neonatology thd. Ed. Edinburgh Churchill Livingstone 1999: 725.
17. Thomas B Newman et al prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in malure health main lenane organization orchives of pediatrics and adolescent medicine Chicago Nov 2000; 154(11) : 1140.
18. Glenn R. Gourley et al Neonatal jaundice and diet in archive of pediatrics and Adolescent medicine Chicago Feb 1999; 153(2): 184.
19. Glenn R. Gourley et al Neonatal Jaundice and diet in archive of pediatrics and Adolescent medicine Chicago Feb 1999;153(2): 184.
20. Ptarica R, Hannon et al persistence of maternal concern surrounding neonatal jaundice an exploratory study Archives of Pediatrics and adolescent Medicine Chicago Dec 2001; 155(12): 1357.

21. Entity AR. Breast Milk jaundice in Newborn In: Jama June 20 1986: 3270.
22. Maisels MJ. Jaundice In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Eds. Neonatology Pathophysiology and Management of Newborn 6 th ed. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins 1999: 771.
23. Dear P. Infection in the Newborn In: Rennie JM, Robertson NRC. Eds. Textbook of Neonatology 3 th ed. Edinburgh Churchill Livingstone 1999: 1116.
24. Lves NK. Neonatal jaundice In: Rennie JM, Robertson NR. Eds. Textbook of Neonatology third ed. Edinburgh Churchill Livingstone 1999: 723.
25. Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis In: Remington JS, Klein JO. Eds. Infectious diseases of the fetus and Newborn infant 5 th ed. Philadelphia W.B. Saunders 2001: 967.
26. Maisels MJ. Prolonged Jaundice In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Eds. Neonatology Pathophysiology Management of the Newborn 5 th ed. Philadelphia Lipincott Williams and Wilk 1999: 765.