

İndirekt Hiperbilirubinemi/Nedenler ve Tanı

Nilgün Kültürsay*, Şebnem Çalkavur**

* Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

** Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Uzm.Dr.

Zamanında doğan bebeklerin % 20-50'si, prematürelerin % 60-80'i yaşamın ilk günlerinde hiperbilirubinemi sorunu ile karşı karşıya kalırlar. Erişkinlerden farklı olarak bilirubin düzeyi 5 mg/dl üzerine çıkmadan yenidoğanlarda ikter belirginleşmez (1,2,3). Yenidoğan bebek doğumla birlikte intrauterin dönemden ekstrauterin döneme hızlı bir geçiş göstermekte, hem katabolizması ve bilirubin fizyolojisinde önemli değişiklikler olmaktadır. Fizyolojik hiperbilirubineminin nedenleri arasında, yenidoğan eritrosit sayısının çocukluk dönemine göre fazla oluşu, eritrosit yaşam sürelerinin 45-90 gün gibi kısa oluşu, özellikle prematürelerde bu sürenin 35-50 gün gibi daha da kısa oluşu başta gelen nedenler arasındadır. Bu nedenle bir yenidoğan bebek erken dönemde erişkin bir insanın yaklaşık 3 katı fazla bilirubin yüküyle karşılaşır (2,3).

Fetal eritrositlerin hemolizi sonucu ortaya çıkan hemoglobinin parçalanmasıyla açığa çıkan hemden bilirubin meydana gelir. Hem, hemoksijenaz enzimi tarafından biliverdine oksitlenir ve bilirubin oluşur. Oluşan bilirubin suda erimeyen bir bilirubin olup, oluşumu sırasında eşit miktarda karbonmonoksit (CO) açığa çıkar. İndirekt bilirubin plazmada albumine bağlanarak transport edilir. Bilirubin albumine bağlanma oranı gebelik yaşı ile artar. Bilirubin hepatik dolaşıma geldiğinde albuminden ayrılarak Y ve Z proteinleri ile hepatosit içerisine taşınır. Ardından üridil difosfo glukronil transferaz (UDPGT) enzimi yardımı ile konjuge olarak, suda eriyen bilirubin formuna dönüştürülür. Konjuge bilirubin safraya salgılanması büyük bir konsantrasyon farkına karşı olur ve enerji gerektirir. Normalde barsağa geçen bilirubin tekrar emilmez. Oysa yenidoğan barsağında, anne sütünde de yüksek miktarda bulunan beta glukuronidaz enzimi ile konjuge bilirubinün % 25'i barsakta tekrar hidrolize edilerek ankonjuge hale getirilir ve enterohepatik sirkülasyona katılır. Barsak lümenindeki konjuge bilirubin ise bakteriler tarafından tekrar geri emilemeyen sterkobiline dönüştürülür. Ancak yaşamın ilk günlerinde barsak henüz bakteriler tarafından kolonize olmadığından, bu dönüşüm gecikir ve enterohepatik sirkülasyon oranı artar (2,3,4,5).

Bilirubin metabolizmasında yenidoğana özel bu durumlar

sonucu, pek çok yenidoğanda 2-3. günde başlayan, 4-5. günlerde pik yapan ve 7-10 günde kaybolan, artış hızı <5mg/dl/gün ve < 0.2 mg/dl/saat olan ve total bilirubin düzeyinin genellikle <13mg/dl, direkt bilirubin<1.5mg/dl ya da < totalin %10'u olabildiği fizyolojik sarılık ortaya çıkar. Karaciğer hücresinde artmış bilirubin yükü (kısa eritrosit ömrü, fazla eritrosit kitlesi, inefektif eritropoez, eritrosit dışı hem fazlalığı, artmış enterohepatik dolanım (steril barsak, artmış beta glukuronidaz aktivitesi), karaciğer hücresine alım kusuru (Ligandin =Y proteini eksikliği), konjugasyon kusuru (glukuronil transferaz olgunlaşması ilk haftada tamamlanır) fizyolojik sarılığın temel nedenlerini oluşturur (1,2,6,7).

Yenidoğan döneminde fizyolojik sarılık yanı sıra, patolojik sarılık da olabilir ve çoğu kez fizyolojik sarılık ile iç içe bir görünüm sergiler.

Patolojik Sarılık Nedenleri

- 1-Aşırı Üretim:** Hemoliz (İndirekt bilirubin yüksek): Hemolitik anemiler, izoimmunizasyon, toksik hemoliz, enfeksiyon, hematom, ekimoz
- 2-Yetersiz uptake-konjugasyon:** (İndirekt bilirubin yüksek): Gilbert, Crigler Najjar sendromları, enzim inhibisyonu.
- 3- Ekskresyon kusuru:** Kolestaz (Direkt bilirubin yüksek): Neonatal Hepatit, safra yolları atrezisi, GİS obstrüksiyonları (İndirekt bilirubin yüksek) (2,6,7). Fizyolojik sarılığın, patolojik sarılıktan ayrımı için elimizde bazı ipuçları vardır:

Patolojik Sarılık Düşündüren Bulgular

1. İlk 24 saat içerisinde sarılık
2. Total serum bilirubin düzeyi (TSB) >0.2mg/dl/saat veya >5 mg/dl/gün
3. Term yenidoğanda TSB>12 mg/dl
4. Preterm YD>10-14mg/dl
5. TSB saatlik normograma göre >95p olması
6. Direkt serum bilirubin >1.5-2 mg/dl

7. >10-14 gün süren sarılık (Son dönemlerde, özellikle anne sütü ile beslenen bebeklerde bu süre 21 güne dek uzatılabilmektedir).

İndirekt Hiperbilirubinemi Nedenleri

A) Aşırı üretim:

Hemolitik:

- İzomünizasyon
- Hemolitik Anemiler
- Eritrosit membran defektleri
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği,

Başlatan neden bir stresir (hipoksi, asidoz, infeksiyon, hipoglisemi, ilaç...) İlk 3-4 gün içinde 30-40 mg/dl'yi bulan bilirubin ve kernikterus bulguları ile karşımıza çıkabilir. Türkiye'de G6PD enzim eksikliği sıklığı % 3-11 bildirilmektedir.

- Piruvat kinaz (PK) enzim eksikliği
- Hemoglobinopatiler
- Toksik ve infeksiyöz hemoliz

Nonhemolitik:

- Anne sütü sarılığı
- Polisitemi
- Damar dışında kan
- UDPGT enzim yetersizliği, inhibisyonu
- Hipotiroidi
- Barsak obstruksiyonu
- Metabolik hastalık (1,2,6,7).

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 1994 yılında yayınladığı bir rehberde sarılıklı yenidoğanı değerlendirmede hemolitik hastalığı düşündürecek kriterler olarak bir takım özellikler belirtmiştir (8):

- Ailede hemolitik hastalık öyküsü
- Sarılığın 24 saatten önce ortaya çıkması
- >0.5 mg/dl/saat artış
- Solukluk, hepatosplenomegali
- Serum bilirubin düzeylerinde 24-48 saatten sonra hızlı artışı (G6PD eksikliği)
- Fototerapinin başarısız kalması.

Anne sütü sarılığı:

Anne sütü sarılığı iki farklı grupta değerlendirilebilir:

1.- Erken Tip: Anne sütü ile beslenememe sarılığı

İlk 2-4 gün sütün yetersiz geliş

Yetersiz kalori alımı

Dehidratasyon

Mekonyum çıkışındaki yetersizlik

2.- Geç tip: Anne sütü sarılığı sendromu:

Nedenleri pregnandiol, lipaz, beta glukuronidaz etkisi ile artmış enterohepatik dolanım olarak düşünülse de hiçbiri tam ispatlanmamıştır.

Geç tip anne sütü sarılığı, anne sütü ile beslenenlerin % 10-30'unda, 5-6. gün sonrasında başlayan, çoğunlukla 2-3 hafta bazen 4-12 haftaya uzayabilen sarılıktır. Total bilirubin düzeyleri 22-24 mg/dl üzerine dek çıkabilir ve diğer kardeş-

lerde görülme sıklığı % 70 kadardır (1,2,9,10).

Geç tip anne sütü sarılığı tanısı, laboratuvar incelemelerle patolojik sarılık nedenlerinin dışlandığı, 3. hafta ve sonrasında sarılığın sürdüğü, yalnızca anne sütü ile beslenen, sağlıklı, zamanında doğmuş, yeterli büyüme gösteren bebeklerde konulabilir.

Bu konuda yapılan araştırmalarda anne sütü ile beslenmeye ek olarak UGT1A1 enzimini ve/veya organik anyon transporter gen 2 (OATP-2)'i kodlayan genlerin polimorfizminin varlığının, TSB > 20 mg/dl olma olasılığını belirgin arttırdığı gösterilmiştir. UGT1A1 enziminde gen polimorfizminin tek başına bu olasılığı 22 kat, OATP-2 kodlayan genlerin polimorfizmi ile birlikte ise 88 kat arttırdığı gösterilmiştir (11).

Kernikterus; bilindiği gibi bilirubin pigmentinin gangliosidler ve nöronlar içerisine girmesi sonucu boyaması ve bu hücreleri zedelemesidir. TSB >30mg/dl olması kernikterus olasılığını artırır. 1:10.000 oranında gözlenen kernikterus, sık görülmesine de en az % 10 mortalite ve % 70 uzun dönem morbiditeye sahiptir. Çoğunlukla > 20 mg/dl TSB düzeyli bebeklerde gözlenir.

Rh uygunsuzluğunda gözlenen kernikterus oranları:

19-24 mg/dl arası % 8

25-30 mg/dl arası % 33

30-40 mg/dl arası % 73 olarak bildirilmiştir (3,5).

Kernikterus olguları, 1990'lı yıllara kadar azalma göstermesine karşın, daha sonra bilirubin izlem politikalarında değişiklikler ve rahat tutumlar bu vakalarda ani bir artışa sebep olmuştur ve AAP bu nedenle hiperbilirubinemi izlemi amacıyla yeni bir rehber yayınlamıştır (12).

Kernikterus vakalarında yeniden artışa katkıda bulunduğu düşünülen faktörler:

Tehlikeli şiddetli hiperbilirubinemi ve kernikterus gelişimine katkıda bulunabilen faktörler AAP tarafından da benzer şekilde bildirilmiştir:

Bilirubin piki öncesi erken taburculuk

G6PD eksikliğinin gözden kaçırılması

Sarılığın görsel değerlendirmesine aşırı güven

Yetersiz laktasyon desteği

Tedavi kriterlerinde gevşeklik

İzlemin iyi yapılmaması

Sağlık çalışanlarının yetersiz bilgileri

Ailelere eksik bilgilendirme (5,12).

Özellikle risk grubu bebeklerin iyi belirlenerek, izlemin ona göre yapılması önem taşımaktadır. Daha hassas olduğu kabul edilen gruplarda (preterm, hasta, ilaç alan...) daha düşük TSB eşiği var olduğu kabul edilmektedir (5,12,13).

Taburcu edilen bebeklerde, ister hastanede kontrol sırasında, ister mümkünse evde kontrolde, izlem değerlendirmesi şunları içermelidir:

- Doğum ağırlığına göre % değişiklik

- Alım yeterliliği

- İdrar ve gaita çıkış paterni

- Sarılık varlığı ya da yokluğu

- Şüphe halinde transkutanöz bilirubin (TcB) veya TSB ölçümü

Yine aileye sorulması gereken sorular ise:

- "Bebek uyandırılabilir mi?"
- Aşırı uyuma ve uyanınca irritabilite var mı?
- Hipo-hipertoni var mı?
- Vücutta kavislenme gibi bulgu var mı?
- Ağlama paterninde değişiklik var mı?" olmalıdır (12,14).

Term ve terme yakın yenidoğanda hiperbilirubinemi klinik yönetimi/ AAP Rehberi-2004;

1-Sarılığın görsel tanınması

2-Şiddetli hiperbilirubinemi klinik ve epidemiyolojik risk etkenlerinin tanınması

3-TSB/TcB veya klinik risk skorlamaları ile taburcu öncesi tarama stratejileri temeline dayandırılmıştır.

1-Sarılığın görsel tanınması: Tüm bebekler 8-12 saat ara ile vital bulgu ve görsel olarak değerlendirilmelidir. Ancak dermal bası ile değerlendirme hatalı olabilir. Sarılığın vizüel olarak değerlendirilmesinin güvenilir bir indikatör olmadığı gösterilmiştir.

Yenidoğan sarılığını doğru saptamak için non-invaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmış ve bilirubinometre cihazları bu amaçla yapılmıştır. İlki 1980 yılında Minolta/AirShields Jaundicemeter ile başlayan bu bilirubinometreleri, yakın zamanlara dek değişik firma ve dizaynlarla değişik aletler ve son olarak da 1998'de Chromatics Colormate III ve 2001'de BiliCheck - HPLC izlemiştir.

TcB ile ölçümün, özellikle TSB < 15 mg/dl değerlerinde tarama amaçlı kullanılabildiği ve bu amaçla yapılan kan testi sayısında kan testi sayısında % 55 azalma sağlayabildiği gösterilmiştir. Ancak bu cihazların da kendilerine özgü handikapları mevcuttur. Fototerapi sonrası TcB ile değerlendirmenin güvenilir olmadığı ve farklı ırklardaki kullanımı için verilerin yeterli olmadığı belirtilmektedir (15,16).

2- Klinik ve epidemiyolojik risk faktörleri:

Major risk faktörleri

- Taburculuk öncesi TSB veya TcB yüksek risk zonunda (HRZ)

- 35-36 gestasyonel hafta (GH)

- Sarılık ilk 24 saatte

- Kan grubu uyumsuzluğu, direkt Coombs pozitifliği, diğer hemolitik hastalıklar (G6PD eksikliği), artmış end-tidal karbon monoksit konsantrasyonu (ETCOc)

- Fototerapi uygulanmış kardeş öyküsü

- Sefal hematom, aşırı ekimoz

- Anne sütü ile beslenme (Yetersiz/aşırı kilo kaybı)

- Doğu Asya ırkı

Minör risk faktörleri

- Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeyleri high-intermediate risk zonunda (HIRZ)

- 37-38 GH

- Taburculuk öncesi sarılığın gözlenmesi

- Sarılıklı kardeş öyküsü

- Makrozomik diabetik anne bebeği

- Maternal yaş e 25 yaş

- Erkek cinsiyet

Ayrıca bazı faktörlerin de şiddetli hiperbilirubinemi açısından, azalmış riski gösterdikleri de gösterilmiştir.

Azalmış risk faktörleri:

- Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeyleri düşük risk zonunda (LRZ)

- 41 GH

- Formula ile beslenme

- Siyah ırk

- Hastaneden 72 saatten sonra taburculuk (12,17).

Hastaların risk faktörlerinin belirlenmesinin ardından, hastaneden taburcu edilirken bakılan TcB/TsB değerleri sonucunda, o bebeğin ilerleyen saatler içerisinde olası bilirubin düzeyi tahmin edilerek risk zonu saptanıp, ona göre izlem şemasının uygulanması önerilmektedir (12).

Grafik 1: Saat spesifik bilirubin nomogramı (18).

High risk zone (> 95 p): TSB düzeyi bu aralıkta yer alan her 2/5 bebek

High intermediate risk zone (95-75 p): Bu risk aralığında yer alan her 1/8 bebek

Low intermediate risk zone (75-40 p): Bu risk aralığında yer alan her 1/46 bebek tedavi gerektiren sarılık geliştirecektir.

Şiddetli hiperbilirubinemi ilk 7 gün içerisinde 95 p civarında, saat spesifik TSB nomogramına göre HRZ'daki bilirubin değerleri olup, sağlıklı, term ve terme yakın bebeklerde bu oran % 8.1 - 10 olarak bildirilmektedir (12).

Ancak saat spesifik bilirubin nomogramı; Rh ve ABO kan grubu uyumsuzluğunda, G6PD eksikliği tanısı konan bebeklerde, hiperbilirubinemi riskinin değerlendirmede kullanılamaz (18,19).

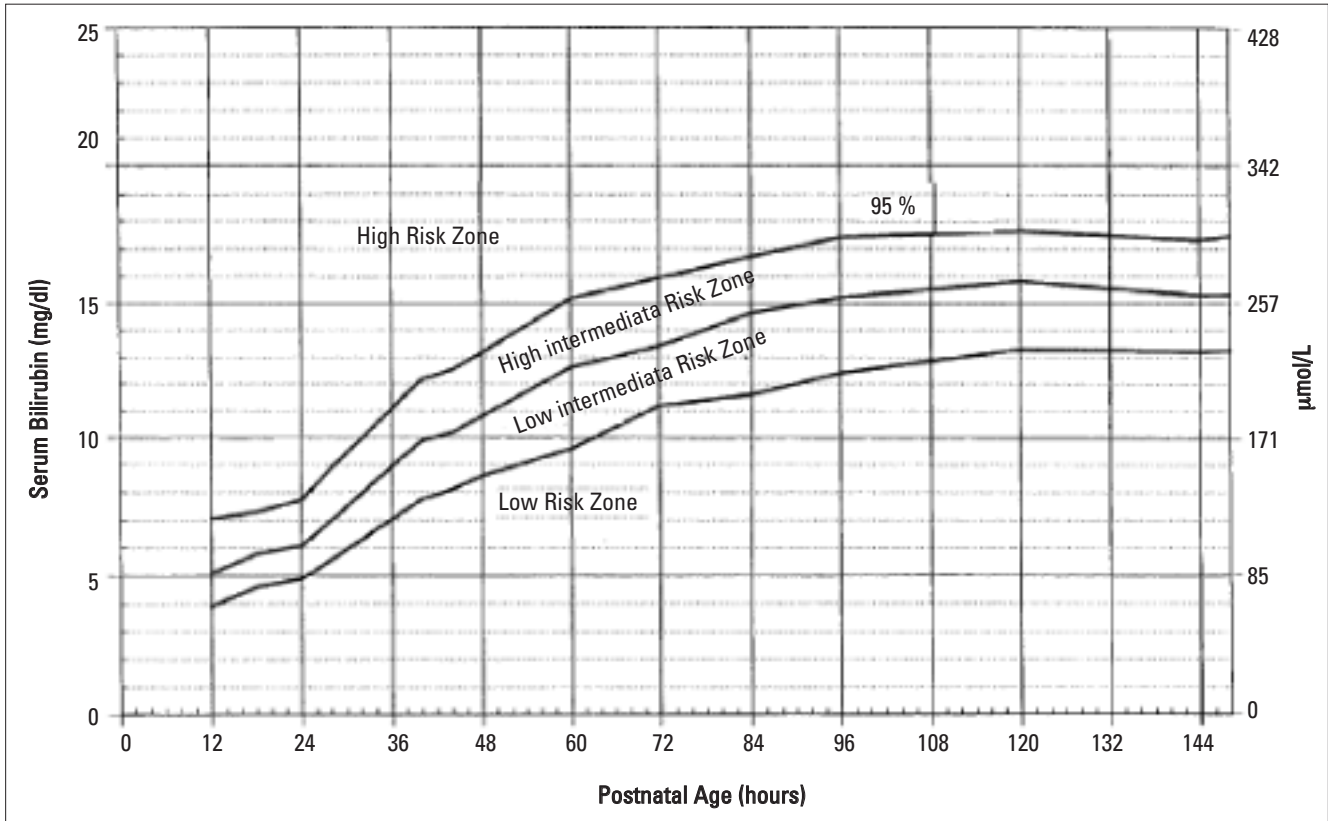
Tüm bilirubin düzeyleri bebeğin saatlik yaşına göre değerlendirilmeli, risk zonu belirlenen, risk faktörleri bilinen bir bebekte eğer bilirubin değerleri saate göre fototerapi verilmeyi ve yatışı gerektiriyorsa, hastada istenecek laboratuvar tetkikler şunları içermelidir:

1- TSB ve D. Bilirubin düzeyleri: Hastadan bilirubin alınması gerekli olduğunda, kapiller mi yoksa venöz mü alınması gerektiği konusu çok tartışılmış ve daha az invaziv olması nedeni ile kapiller kan alımı tercih edilmiştir (20). Ancak hasta bebekte ve 3. hafta veya sonrasındaki sarılıklarda kolestaz ayırımı için total ve direkt bilirubin ölçümü yapılmalıdır. Direkt/konjuge bilirubin yüksek ise diğer kolestaz sebepleri araştırılmalıdır. Direkt veya konjuge bilirubin artışı varsa tam idrar analizi ve idrar kültürü istenmelidir (2,6,12).

2- Anne ve bebek kan grubu

3- D. Coombs Testi

4- S. Albumin: Özellikle albumin düzeyi düşük ise (<3.4g/dl) tedavide albumin ya da IVIG kullanımı söz konusu olabilir. Pretermelerde kern ikterus riski artışı serbest bilirubin yüksekliliği ile birliktelik gösterir. B:A oranı serbest bilirubin ile



Grafik 1: Saat spesifik bilirubin nomogramı (18).

koreledir. Serbest bilirubin yerine kullanılabilir. YD'da bilirubinün albumine bağlanma yeteneği ve albumin düzeyleri değişkendir. Hasta infantlarda bilirubinün albumine bağlanma yeteneği az, artmış gestasyon yaşı ve postnatal günle artar. Afinitenin SSS hücrelerinin olası hassasiyeti ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak B:A oranı ve gelişimsel izlem arasında uzun dönem sonuçları çelişkilidir. B:A oranı tek başına ve TSB yerine değil, ancak kan değişimi gereksinimi için TSB ile birlikte kullanılabilir (12,14).

5- Hemogram, periferik yayma

6- Retikülosit

7- G6PD düzeyi: Fototerapi alan ve aile hikayesi veya etnik/coğrafik kökeni (Akdeniz, Ortadoğu, Arap yarımadası, Afrika, Güneydoğu Asya) G6PD eksikliği düşündürülen veya fototerapiye iyi cevap vermeyen olgularda G6PD düzeyi ölçülmelidir (1,2,6,12). Kernikterus gelişen 61 olgunun 19'unda (% 31.5), hiperbilirubineminin nedeni olarak G6PD eksikliği gösterilmiştir. Bu hastalar yoğun hemoliz nedeni ile daha düşük düzeyde müdahale gerektirirler ve tanısız olarak problem de yaratabilirler. Çünkü hemoliz varlığında G6PD düzeyleri yüksek saptanabilir. Bu nedenle şiddetli şüphe varlığında G6PD ölçümleri hasta 3 aylıkken tekrarlanmalıdır (12,21). Ülkemizde ise Marmara Bölgesinde sarılıklı yenidoğanlarda G6PD eksikliği oranı % 3.8, Çukurova Bölgesinde ise % 8.3 olarak bulunmuştur (22,23).

8- ETCO ölçümü (yapılabiliyorsa): Bilirubinün hemden oluşumu sırasında her molekül bilirubin oluşumunda aynı mik-

tarda CO açığa çıkması esasına dayanarak, bilirubin üretimi ve hem katabolizmasını direkt ölçmeyi sağlayan klinik testlerdir (2,6,12). ETCO müdahale zamanı ve izlem derecesini belirlemede yardımcı olabilir. CO ölçümü ile olası hiperbilirubinemi şiddeti arasında ilişki kurulmuştur (24).

9- İdrarda indirgen madde: Bu infantlarda ayrıca tiroid ve galaktozemi taraması sonuçları kontrol edilmelidir.

10- Eğer öykü ya da fizik bakı düşündürüyorsa sepsis için kan/idrar KAB, PL/BOS, TSB ve D. bilirubin düzeyleri (1,2,6).

Yenidoğanın hiperbilirubinemisi tüm fizyolojik özellikler göz önüne alınarak yapılan yeterli ancak gereksiz olmayan tetkikler sonucunda fizyolojik sarılığı patolojik sarılıktan ayırmaya yönelik olarak planlanmalı ve hasta buna göre yönlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji . Sarılıklar. Ed: Murat Yurdakök, Gülşen Erdem. Ankara 2004: 559-78.
2. Wong RJ, Desandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8th edition Mosby Elsevier 2006; 1419-65.
3. Steffensrud S. Hyperbilirubinemia in term and near-term infants: Kernicterus on the rise. Newborn and Infant Nursing Reviews 2004; 4:191-200.
4. Hansen TW. Bilirubin oxidation in brain. Molecular Genetics and Metabolism. 2000; 71:411-7.

5. Schwoebel A, Bhutani VK, Johnston L. Kernicterus: A " Never-event" in healthy term and near-term newborns. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2004; 4:201-10.
6. Maisels MJ. Physiologic jaundice. In: Macdonald MG, Mullet MD, Seshia MMK (eds) *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*. 6th Edition. Philadelphia Lippincott Saunders 2005: 768-846.
7. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2002; 344:581-90.
8. American Academy of Pediatrics: Provisional Committee for quality improvement and subcommittee on hyperbilirubinemia. Practice parameter: Management of Hyperbilirubinemia in the healthy newborn. *Pediatrics* 1994; 94:558-62.
9. Gourley GR. Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Semin Neonatol*. 2002; 7:137-141.
10. Gartner LW. Breastfeeding and jaundice. *Perinatol* 2001; 21:25-9.
11. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004; 56:682-29.
12. American Academy of Pediatrics: Clinical Practice Guideline: Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn infant 35 or more week of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.
13. Amin SB. Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Semin Perinatol* 2004; 5:340-7.
14. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am* 2004; 4:843-61.
15. Dai J, Parry DM, Krahn J. Transcutaneous bilirubinometry: Its role in the assesment of neonatal jaundice. *Clinical Biochemistry* 1997; 30:1-9.
16. Yasuda S, Itoh S, Isobe K et al. New transcutaneous jaundice device with two optical paths. *J Perinat Med* 2003; 31:81-8.
17. Newman TB, Xiong B, Gonzales WM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organisation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:1140-7.
18. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6-14.
19. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels JM et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108:31-9.
20. Leslie GI, Philips JB, Cassady G. Capillary and venous bilirubin values: are they really different? *Am J Dis Child* 1987; 141:199-200.
21. Kaplan M, Hammerman C. Glucose -6 phosphate dehydrogenase deficiency: A potential source of severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. *Semin Neonatol* 2002; 7:121-8.
22. Atay E, Bozaykut A, Ipek IO. Glucose- 6 phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2006; 52: 56-8.
23. Büyükokuyan ME, Süleyman H. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2001; 21:415-9.
23. Herschel M, Karrison T, Wen M, Calderelli L, Baron B. Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs') test for identifying newborns at risk for hemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc); and comparison of the Coombs' test with ETCOc for detecting significant jaundice. *J Perinatol* 2002; 22:341-7.