

Yenidoğan Uzamış Sarılığına Yaklaşım

Özet SAYDAM

ÖZET

YENİDOĞAN UZAMIŞ SARILIĞINA YAKLAŞIM

Bu yazının amacı yenidoğan sarılığının son yıllarda değişen seyrine dikkat çekmektir. Yenidoğan sağlığını daha iyi koruyabilmek amacı ile sezeryan endikasyonu %5'den %25'lere kadar yükselmiş olmasına karşın serebral palsi görülme sıklığında (1-2/1000) değişiklik olmamıştır. Yenidoğan sarılığı dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorundur. Bu yazı batı ülkelerinde "SARI ALARM" başlığı altında yürütülmekte olan çalışmalara çağrı amacı ile yazılmıştır.

Anahtar kelime: Yenidoğan sarılığı

SUMMARY

MANAGEMENT OF PROLONGED NEONATAL JAUNDICE

The aim of this paper is to take the attention to the changing pattern of neonatal jaundice in the recent decade. Considering the better care of the newborn the incidence of cesarean section is going up from 5% to 25% in years. But the incidence of cerebral palsy (1-2/1000) was not changed. Neonatal jaundice is one of the important problem in Türkiye as in the other countries of the world. So this paper is a call for the "YELLOW ALARM" to us.

Key Word: Neonatal jaundice

Yenidoğan sarılıklarında 1970'li yıllarda Rh uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalık ön planda iken, Rh eradikasyonu ile bu problem oldukça kontrol altına alınabilmektedir. 1980'li yıllarda genelde %6 civarında olan yenidoğan sarılığı görülme sıklığı %20-25'lere ulaşmış, fizyolojik sınır %12 mg bilirubin düzeyine çekilmiştir. Hayatın ilk haftasında %50 gibi yüksek oranda görülen sarılık 1990'lı yıllarda 1-2 ay gibi uzun seyir göstermeye başlamıştır. Hastaneden 1-3 günde düşük bilirubin düzeyleri ile taburcu edilen bebeklerin kernikterus beyin hasarı tablosu ile geri geldiğinin gözlenmesi hekimleri konu üzerinde detaylı araştırmaya yönlendirmiştir. Bu hassasiyetin sonucu olarak İngiltere'de çocuk karaciğer hastalıkları vakfı ve sağlık departmanı tarafından "SARI ALARM" başlığı altında araştırmalar başlatılmıştır (1-4).

Ülkemizde de yenidoğan sarılıklarının dikkat çekici boyutlarda olduğu bilinen bir gerçektir. Yeni doğan bebekler hastaneden genelde bir günde taburcu edilmekte ve bir dahaki kontrolleri bir ay sonra yapılmaktadır. Bu süre içerisinde gelişen sarılığın değerlendirilmesi ailenin ilgi ve bilgi derecesine bağlıdır. Halkın yeni doğan bebeklerde görülen sarılığı doğal karşıladığını, sarı giysi, sarı örtü, sarı tülbent gibi yöntemlerden fayda umduğunu dikkate alırsak, yenidoğanın karşı karşıya bulundu-

ğu tehlikenin büyüklüğünü anlamak kolay olacaktır.

Anne sütü alan yenidoğanlarda görülen sarılığın, mama ile beslenenlere göre daha yüksek seyrettiği araştırmalarda bildirilmiştir.

Schneider (5) anne sütü ile beslenenlerde %12 mg üzerinde bilirubin seyrinin %13 oranında görülmesine karşın, mama ile beslenenlerde bu oranın %4 olduğunu bildirmiştir.

Khur ve Paneth serum bilirubin konsantrasyonunun anne sütü azaltılması ve su miktarının artırılması ile bağlantılı olduğunu gözlemişlerdir. Adam's ve arkadaşları %12 mg üzerindeki hiperbilirubineminin anne sütü ile beslenenlerde %23, mama ile beslenenlerde ise %8 civarında görüldüğüne dikkat çekmişlerdir (6).

Bu gibi gözlemler doğal olarak anne sütünün sarılığa neden olduğu düşüncesini doğurmuştur. Böylece gerek batı literatürüne ve gerekse bizim literatürümüze "ANNE SÜTÜNE BAĞLI SARILIK" tanımlamasını yerleştirmiştir (3,4,6-8). Uzun ve yüksek seyreden hiperbilirubinemi durumunda sensoriyel işitme bozukluğu, chorea athetosis ve asimetrik spastisite gibi kernikterusla sonuçlanabilecek bir durumda pratik uygulama içerisindeki hekimlerin anne sütünü kesmesi kaçınılmazdır. Böyle olmasa bile uzayan sarılık nedeni ile bebeğin hastaneye yatırılışı, birkaç gün anne sütünün kesilişi, fototerapi gibi uygulamalar annesi üzüp yormakta, sütünün çocuğuna zarar verdiği düşüncesini do-

ğurmakta ve sütün kendiliğinden kesilmesiyle sonuçlanmaktadır.

Nasıl oluyor da anne karnındaki çocuğun gebelik haftasına göre terkip değiştiren, yenidoğanın her türlü eksikliğine ve gereksinmesine göre (enfeksiyon, sindirim, büyüme) hazırlanan anne sütü yeni doğana zararlı hale gelebiliyor. Özellikle yıllar içerisinde yenidoğan sarılıklarının seyrine dikkat edersek anne sütüne bağlı sarılık başlığı yerine Can'ın (9) ifade ettiği "NEDENİ BİLİNEMEYEN HİPERBİLİRÜBINEMİ" başlığının kullanılması daha doğru olacaktır.

Sorunun multifaktöriyel olduğu düşüncesi ile "SARI ALARM" başlığı altında konunun diğer bilim dallarına açılması, nedenlerin ve yapılması gerekenlerin birlikte tartışılması gereğine inanmaktayım.

Anne sütüne bağlı sarılık tanımlaması 1963'den beri konuşulmaktadır. Anne sütünde Pregnane-3 (Alfa), 20 (Beta) diol'un hepatik glucuronyl transferase'yi inhibe ettiği üzerinde durulmuş ve daha sonraları ispat edilmemiş olmasına rağmen, nedeni belirlenemeyen sarılıklarda anne sütünün 1-2 gün süre ile kesilmesi uygulamaya girmiş ve halen uygulanmaktadır. Sarılığın seyrini ve yıllar içerisinde artan şiddeti konuyu genetik sebeplerden de uzaklaştırmaktadır (10,11).

Anne sütüne bağlı sarılık düşünülen olgularda kanda karboksihemoglobin, karbonmonoksit eskresyonunun mama ile beslenenlerden farklı olmayışı hemoliz faktörünü ekarte etmektedir (6). Bu gözlemler daha çok dış faktörlerdeki değişkenliği işaret etmektedir. Metabolik faktörler üzerinde oldukça fazla gözlem vardır.

LİPID METABOLİZMASI

Sarılık gösteren yenidoğanların anne sütünde yağ asitlerinin arttığına dair pek çok gözlem vardır.

Bevan ve Holton (12) anne sütündeki trigliseritlerden açığa çıkan yağ asitlerinin bilirubin konjugasyonunu inhibe ettiğini deneysel çalışmalarda göstermişlerdir. Benzeri çalışmalarda da sarılıklı bebeklerin anne sütünde non-esterifiye yağ asitlerinin arttığı, glucuronyl transferase enzimini %79-100 inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu sütlerde yağ asitlerinin on misli fazla olduğu ve aynı zamanda lipase aktivitesinde de fazlalık gözlenmiştir (6).

Poland ve ark. (13) 10 mg üzerinde hiperbilirubinemi olan çocukların anne sütünün UDPGT aktivitesini inhibe ettiği gözlemiştir. Bu sütlerde palmitik ve oleik asit anlamlı yüksek, lipase aktivitesi de yüksek bulunmuştur. Yüksek lipase aktivitesinin trigliseritlerin daha ince barsağa gelmeden hidrolizine neden olduğu düşünülmektedir.

Foliot ve ark. (14) sarılıklı çocukların dondurularak sakladıkları anne sütünü çözdükten hemen

sonra incelediklerinde inhibitör etki gözlemlemelerine karşın, -4°C de 96 saat tuttuktan sonra UDPGT aktivitesini %80.3, sitoplazmik Z protein BSP bağlantısını %82.1 oranında inhibe ettiğini gözlediler. Y protein bağlantısına etki tesbit edilmemiştir. İnhibitör sütlerde Z protein bağlantı inhibisyonunu muhtelif yağ asitleri ile incelediklerinde oleik asitte %60, linoleik asitte %40, linolenik asitte %30, stearik asitte %24, araşidonik asitte %18, palmitik asitte %12, miristik asitte %1, laurik asitte %0.4 olduğu görülmüştür. Yenidoğanda eksik olan safra tuzları nedeni ile yağ asitlerinin portal kana geçerek Z protein bağlama noktalarını doldurduğu düşünülmektedir.

ANNE SÜTÜNDEKİ LİPIDLER

Matür sütteki enerjinin %50'si lipidlerden gelir. Yağ asitlerinin %98-99'u trigliserit halindedir. Minimal bir kısmı %0.7 fosfolipid ve %0.5'i kolesteroldür. Kolostrumda lipid konsantrasyonu 5 gr/dl iken matür sütte 2 gr/dl'dir. Anne sütündeki yağ asitlerinin %29'u şilomikronlar tarzında diyetten, %59'u düşük dansiteli lipoproteinler olarak karaciğerden ve albumin kompleksi olarak yağ dokusundan gelir. %10-12'si ise meme dokusunda glukozdan yapılır (15-17). Hücreler enerjiyi yağ asitlerinin oksidasyonundan sağlar. Vücuttaki yağ diyetten ve depo yağlarından gelir endüstriyel ülkelerde günlük enerjinin %40'ı diyetdeki gliserolden gelir ki %30'u geçmemelidir. Hayvan ve bitkilerdeki gliserol ve yağ asitlerinin çoğu ansatüre yağ asitleridir. Gebelik sırasında alınan kaloringin yarısı yağa çevrilerek sırt ve kalçada toplanır. Gebeliğin ilk 20 haftasında metabolik hızda pek farklılık olmamasına karşın yağ depolanması gebeliğin 1. yarısında olur, 30. haftada ise tepe noktasındadır. Gebelikte aşağı yukarı 4kg yağ birikir. Doğaldır ki anne sütünün lipid kompozisyonu annenin diyetiyle ilgili olacaktır.

Araştırmacılar bazı etnik farklılıkları işaret etmişlerdir. Bu farklılık diyetten kaynaklanmaktadır. Anne depolarındaki yağ, beslenme kullanılan yağa (tereyağı, margarin, zeytinyağı) bağlıdır. Batı ülkelerindeki et ve sebze türü beslenmede anne sütündeki poliansatüre yağ asitleri (PUFA) trans konfigürasyondadır. Trans yağ asitleri kısmen margarinlerden ve kısmen bitkisel yağlardan gelir. Anne sütünde artmış trans PUFA'nın uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri (LCPUFA) ile interfere ettiği kabul edilmektedir (18-20). Kolostrumda major LCPUFA araşidonik asit (AA) ve dekoza hekzaenoik asit (DHA)'tır. Fosfolipidlerde yüksek oranda bulunurlar. Kolostrumda da total lipidlerden 10-15 misli fazla olup, 3 ay içerisinde giderek azalır. Araşidonik asit linoleik asitten (LA) kolayca elde edilir. Dekozahekzaenoik asit (DHA) ise linoleik asitten seri

işlemler sonucunda elde edilir. Linoleik asitten eksik beslenmede gerek sirkülasyonda gerekse hücre membranında AA ve DHA azalır. Bu yağ asitleri membran stabilitesi için gereklidirler. Fosfolipidler hücre membranı için önemlidir. Eritrosit membran devamlılığı ve bikonkav şeklinin sağlanmasında fosfatidilkolinin rolü büyüktür. Araşidonik asit ve fosfolipidler hücre membranında bulunur fakat depo yağlarında bulunmaz (18,21,22).

Beslenme türünün etkisi etnik farklılıkları açıklar. Et ve sebze ağırlıklı beslenen batı kadınlarının anne sütünde trans yağ asitleri hakimdir. Linoleik asit her ne kadar sığır eti, süt, soya ve yeşil yapraklı bitkilerde bulunursa da bu toplumlarda margarin ve hazır yiyecek tüketiminin fazla oluşu bu sonucu doğurur. Akdeniz tipi beslenmede ise buna zeytinyağı tüketimi eklenir. Oleik asit prostanoid prekürsörlerine (AA, EPA) dönüşmez.

Ayrıca oleik asitin UDPGT aktivitesini de inhibe ettiği bilinmektedir (13). Yüksek karbonhidratla beslenen Afrika'lı zencilerde ise anne sütünün yağ asitleri 16 karbon atomundan azdır (23).

Koletzko ve ark. (24) Afrika kadınlarında Almanlar'a göre sütteki yağ asitlerinin 1/5'ten daha az olduğunu tespit etmişlerdir. Amerikan kadınlarında ise Almanlar'a göre 1.6 misli daha fazladır. Buna karşın Almanlar'da linoleik asit %10.76 olmasına karşın Amerikalılar'da çok az tespit edilmiştir. Total yağ asitlerinin diyetdeki oranı Amerika ve İngiltere'de %6, Almanya'da %4 olarak bulunmuştur. İneklerin midesindeki mikrobiyal yağ hidrojenasyonunu dikkate alarak bu ülkelerdeki süt tüketimi de değerlendirilmelidir (20).

Vejeteryanlarda ise 2.5 misli PUFA bulunmasına karşın DHA yandan azdır. Deniz ürünü ağırlıklı beslenmede ise doğal olarak eikozapentaenoik asit (EPA) ve DHA fazla bulunmaktadır. Görülüyor ki sütteki yağ anne beslenmesi ile yakından ilgilidir. Beslenme bozukluğu olan ülkelerde sütteki yağ oranı 10gr/l'dir, gelişmekte olan ülkelerde 23-41gr/l, gelişmiş ülkelerde ise 32-35gr/l'dir. Anne sütündeki linoleik asitin %30'u diyetten, %70'i depolardan gelir. Matür yeni doğanda linoleik ve linolenik asitin LCPUFA'ya çevrilebilmesi doğumdan birkaç hafta sonra olur. Öyleyse başlangıçta LCPUFA yeni doğan için esansiyeldir. Görülüyor ki anenin gebelik öncesi beslenmesi depo yağlarının özelliği ve sonraki beslenmesi bu açıdan önemlidir (15,17,25-29).

Thomson ve Smith (30), meme dokusunda fatty acids synthetase ve human thioesterase enzimleri ile genelde orta zincirli C 10-12-14 yağ asitleri, az miktarda C 4-6-8 yağ asitleri yapılır. Her ne kadar sütte C 4-14 yağ asidi yapımı varsa da LCPUFA hakimdir ve endojen kaynaklıdır.

Görülüyor ki beslenme özelliklerinin depo yağları ve sütteki yağ miktarına etkisi yanı sıra yapısal

özelliklerine de etkisi vardır. Bu durum LCPUFA ve fosfolipidlerle eritrosit membran bütünlüğünün korunmasında önem taşır. Bunun yanı sıra yağ asitlerindeki artış UDPGT inhibisyonu ve Z protein bağlantısı ile bilirubin metabolizmasına ters etki yapacaktır.

Bunun dışında genç annelerin bazı uygulamalarını da dikkate almak gerekir. Kişisel gözlemlerime göre toplumda diyet yapmak moda haline gelmiştir. Özellikle planlı gebeliklerde genç anne adayları gebelik öncesi sıkı bir diyetle girerek gebelikte alacağı kiloları kompanse etmeye çalışmaktadır. Bu anneler gebelikte normalin bir hayli üzerinde kilo alırlar. Muhtemelen gebelik öncesi bir çeşit tehdide uğrayan organizma, gebelikte alınan kaloringin büyük bir kısmını yağa çevirip depolamaktadır. Aşırı kilo artışı nedeni ile bu defa hekim tarafından diyet önerilmektedir. Fakat görülen odur ki bu diyetle de karbonhidrat kısıntısı yapılmaktadır. Böylece total kaloringin %45-60'ı civarında olması gereken karbonhidrat alımında denge bozulmaktadır. Gebelikte diyetisyen takibi üzerinde durulması gereken bir konudur.

GEBELİKTE GLUKOZ METABOLİZMASI

Sağlıklı gebelikte meydana gelen değişikliklerin iyi bilinmesi patolojinin önlenmesi açısından büyük önem taşır. Bu nedenle Boden'in (26) enerji metabolizması ile derlemiş olduğu bilgileri aktarmakta yarar gördüyorum. Gebelikte total enerji ihtiyacı 83.000 Kcal'dir. Normal bir gebe 13kg alır. Uterus ağırlığı 6 kg, vücut suyu 3 kg, yağ birikimi 4 kg'dır. Yağ sentezi için gerekli enerji 40.000 kkalordir. Bazal metabolizma hızı 31.000 Kcal'dir. İlk 20 haftada bazal metabolik hızda değişiklik olmaz, 2. yanda günde 400Kcal artar. Daha önce de değinildiği gibi yağ depolanması gebeliğin 1. yarısında olur. Dolayısıyla metabolik değişiklikler tartışılırken gebeliğin 1. yarısı (1-20 hafta) ve 2. yarısı (21-40 hafta) ayrı tartışılmalıdır.

Erken gebelikte enerji metabolizması

Gebeliğin 1. döneminde dışarıdan verilen glukoz insülin cevabı yüksektir. Catalano ve ark. 12-14 gebelik haftasında LV verilen glukoz insülin cevabında %120 artış gözlemler. Erken gebelikteki insülin artışı östrojen artışına bağlanmaktadır. Glukoz tolerans normal veya hafifçe artmıştır. Periferik adalelerin ve bazal hepatik glukoz yapımı normaldir. Erken gebelikte insülin artışı, lipojenik substans ve doku insülin sensitivitesinin artışı lipogenezis ve depolanmaya neden olur. Bu durum 2. yanda fetal plasental ünitenin enerji gereksinimini karşılamaya yöneliktir. 1. dönemde kortizol, östrojen ve progesterin yağ akümülyasyonunu stimüle eder. Özellikle kortizol seviyesinin artışı lipogenezisi artırır. Özetlenirse:

- Glukoza cevap olarak insülin artar.
- Periferik insülin hassasiyeti normal veya hafif artmıştır.
- Glukoz tolerans ve yağ akümüasyonu artmıştır.

Gebeliğin II. döneminde enerji metabolizması:

Bu dönem fetüsün büyüme hızının arttığı dönemdir. HPL ve östrojen gibi diabetojenik hormonlar artar. İnsüline rezistans oluşur. Catalano ve ark. III. trimestrede periferik insülin sensitivitesinin erken gebeliğe göre %50 azaldığını gösterdiler. İnsülin seviyesi yükselmiş olmasına karşın bazal glukoz atılımı %30 artar. Bu durum insülin rezistansının ifadesidir. III. Trimestrede insülin düzeyi 3 misli artmasına karşın periferik insülin sensitivitesi normalin 1/3 ü kadar azalır.

Geç gebelik dönemi aynı zamanda "accelerated starvation" dönemidir. Fetüs anneden devamlı olarak gıda maddesi çeker. Bu durum karbonhidrat utilizasyon hakimiyetini yağ utilizasyonuna çevirir. Gebe olmayanlarda yemekten 6 saat sonra karaciğer 2.2 mg/kg/dk. hızla glikojenden glukoz yapar ve bunun %60'ı santral sinir sistemi tarafından kullanılır. III. trimestrede glukoz fetüs tarafından 6 mg/kg/dk. olarak alınır. Bunu karşılayabilmek için maternal hepatik glukoz yapımı %14-30 artış gösterir. Fetüs glukoz yanı sıra aminoasit de çeker. Annenin amino asit düzeyi azalır. Bu durum aminoasitlerden glukoneogenezisi sınırladığı için yağların yıkımı ile glukoneogenezis sağlanır. Kan-da yağ asitlerinin artışı glukozu santral sinir sistemi ve fetüs için saklar. Gebelikte karbonhidrat metabolizmasının yağ metabolizmasına yönelmesi 14-18 saatte başlar. Buna hızlandırılmış açlık denir. Karbonhidrat utilizasyonunun yağ utilizasyonuna dönmesi hormonlarla kontrol edilir. HPL III. trimestrede artan güçlü bir lipolitikdir.

Geç gebelikteki plazma glukoz ve alanin (Önemli glukoneojenik aminoasit) konsantrasyonunun azalmış olması, buna karşın plazma serbest yağ asidi ve keton cisimleri konsantrasyonunun artması (lipozis ve yağ oksidasyon ürünleri) hızlandırılmış açlık durumunun ifadesidir. Özetlenirse geç gebelikte:

- Fetal büyüme hızlıdır,
- Gıda ihtiyacı fazladır,
- Karbonhidrat utilizasyonu yağ utilizasyonuna dönmüştür,
- İnsülin rezistansı artmıştır,
- Lipolitik hormonlar artmıştır.

Kanda düşük glukoz seviyelerinde yağ asitleri artınca serum albüminine bağlanır. Her protein monomeri 10 yağ asidi bağlar. Yağ asitleri albüminden ayrılarak hücre içersine girer ve enerji için

kullanılırlar. Yağ asitlerinin hepatik glukuronyl transferase'ı inhibe ettiği bilinmektedir.

Bilirubin metabolizmasında uridine diphosphate glucose (UDPG)'un uridine diphosphate glucuronic acid (UDPGA)'e dehidrojenasyonu UDPG dehidrogenase enzimi matürasyona bağlıdır ki bu enzim yenidoğanda yetersizdir. Bu sistem dolaşımdan ve yenidoğanın depolarından gelecek glukozla bağlıdır. Glikojen depolarının yetersizliği ve sarfı sonucu gelişecek hipoglisemi bu açıdan önem taşımaktadır. Hipogliseminin aynı zamanda hemoksijenaz aktivitesini artırarak bilirubin konsantrasyonunun artışına neden olduğu hatırlanmalıdır.

Bu bilgilerin ışığında travay seyri dikkate alınacak olursa önemsenmesi gereken noktalar vardır. Bir ilk doğum 12-24 saat sürebilir. Doğum sırasında her an sezeryan olasılığı nedeni ve epidural anestezide bulantı ve kusma olabileceği düşünülerek genelde beslenme ve su kısıntısı uygulanmaktadır. Sezeryan sonrasında da hafif yiyecekler verilir veya anne parenteral beslenir. Doğum anne ve çocuk için büyük bir streştir. Gerek gebelikteki metabolizma özellikleri, gerekse stres sonucu artan katekolaminler nedeni ile doğumda ve sonraki saatlerde anne ve bebekte hipoglisemi beklenmesi gereken bir durumdur. Ayrıca laktasyonun başlıyabilmesi için glukoz gereksinimi de dikkate alındığında pratik uygulama sırasında glukoz metabolizmasının daha yakından değerlendirilmesinde fayda vardır.

Görüldüğü gibi genel olarak beslenme özellikleri yanı sıra gebelikteki beslenme, lipid ve karbonhidrat metabolizmasındaki özellikler yenidoğan sarılık sorununda rol oynamaktadır. Fakat 1990'lı yıllarda gömeğe başladığımız klinik seyrin etyolojisini sadece metabolik değişikliklerle açıklamak yeterli değildir. Diğer etkenlerin de rol oynadığı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Committee on fetus and newborn. Hospital stay for healthy term newborns. *Pediatrics* 1995; 92: 788-90
2. Hannam S, Donnel M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000; 89: 694-7
3. Maisels MJ. Recent advances in neonatal hyperbilirubinemia. XXXVI. Türk Pediatri Kongresi 2000 Tebliğ Kitabı S: 96-9
4. Scheidt PC, Mellits MDE, Hardy JB, Drage JS, Boggs TR. Toxicity to bilirubin in neonates: Infant development during first year in relation to maximum neonatal serum bilirubin concentration. *J Pediatr* 1977; 91: 292-7
5. Schneider AS. Breast milk jaundice in the newborn. *JAMA* 1986; 255: 3270-4
6. Gartner LM, Lee KS. Jaundice in the breastfed infant. *Clin Perinatol* 1999; 26: 431-45
7. Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z, Gale R. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995; 96: 727-9
8. Seligman JV. Recent and changing concepts of hyperbilirubinemia and its management in the newborn. *Pediatr Clin North Amer* 1977; 24: 509

9. Can G. Nedeni bilinmeyen hiperbilirubinemiye yaklaşım XXXVI Türk Pediatri Kongresi 2000 Tebliğ Kitabı 5: 100-2
10. Iolascon A, Paienza MF, Perrotta S, Meloni GF, Ruggiu G. Gilbert's syndrome and jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient neonates. *Haematologia* 1999; 84: 99-102
11. Jalili F, Garza C, Huang CTL, Nichols BL. Free fatty acids in the development of breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 435-40
12. Bevan BR, Holton JB. Inhibition of bilirubin conjugation in rat liver slices by free fatty acids with relevance to the problem of breast milk jaundice. *Clin Chim Acta* 1972; 41: 101-7
13. Poland RL, Schlutz GE, Garg G. Human milk lipase activity associated with breast milk jaundice. *Pediatr Res* 1980; 13:28-31
14. Pollet A, Ploussard JP, Housset E, Cristoforov B. Breast milk jaundice in vitro inhibition of rat liver bilirubin-uridine diphosphate glucuronyl transferase activity and Z protein-bromosulphophytalein binding by human breast milk. *Pediatr Res* 1976; 10: 594-8
15. Agostoni C, Marangoni F, Gamboni A, Bernardo L, Riva AM. Long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk. *Acta Paediatr Suppl*, 1999; 450: 68-71
16. Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RH, Ho WKL. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa myocardium and other tissues. *Science* 1972; 177: 56-8
17. Palmero MR, Koletzko B, Kunz C, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk. *Clin, Perinat* 1999; 26: 335-7
18. Harzer G, Haug M, Dieterich I, Gentner PR. Changing patterns of human milk lipids in the course of lactation and during the day. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 612-3
19. Harris WS, Connor WE, Lindsay F. Will dietary w3 fatty acids change the composition of human milk. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 780-5
20. Koletzko B. Trans fatty acids may impair biosynthesis of long-chain polyunsaturates and growth in man. *Acta Paediatr* 1992; 47: 954-9
21. Beusekom CM, Martini LA, Rutgers HM, Boersma R, Muskiet FAJ. A carbohydrate-rich diet not only leads to incorporation of medium-chain fatty acids (6:0-14:0) in milk triglycerides but also in each milk phospholipids subclass. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 326-34
22. Carlson SE. Long-chain polyunsaturated fatty acids and development of human infants. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 432: 72-7
23. Boersma ER. Changes in fatty acid composition of body fat before and after birth in Tanzania: An international comparative study. *Br Med J* 1979; 1: 850-3
24. Koletzko B, Mroczek M, Eng B, Bremer HJ. Fatty acids composition of mature milk in Germany. *Am J Clin Nutr* 1998; 47: 954-9
25. Boersma ER, Offringa PJ, Muskiet PJA, Chase WM. Vitamin E lipid fractions and fatty acid composition of colostrum, transitional milk and mature milk: an international comparative study. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1197
26. Boden G. Fetal metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynec, Clin North Am* 1996; 23: 1-9
27. Glatz JFC, Soffer EMF, Kutan MB. Fatty acid composition of serum cholesteryl esters and erythrocyte membranes as indicators of linoleic acid in man. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 612-21
28. Insull W, Hirsch J, James T, Ahren EH. The fatty acids of human milk. II. Alterations produced by manipulation of caloric balance and exchange dietary fats. *J Biochem* 1959; 72: 27
29. Read WWC, Lutz TG, Tashjian A. Human milk lipids. *Am J Clin Nutr* 1965; 17: 180-3
30. Thompson BJ, Smith S. Biosynthesis of fatty acids by lactating human breast epithelial cells: An evaluation of the contribution to the overall composition of human milk fat. *Ped Res* 1995; 19: 139-42.