

모유 수유와 황달

Breast Feeding and Jaundice

최영륜

전남대학교 의과대학 소아과학교실

Young Youn Choi, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Chonnam National University,
Gwangju, Korea

책임저자 주소: 501-746, 광주광역시 학동 5번지

전남대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 062-220-6642, Fax: 062-222-6103

E-mail: yychoi@chonnam.ac.kr

투고일자: 2010년 1월 17일, 심사일자: 2010년 1월 29일, 게재확정일자: 2010년 2월 11일

Abstract

Even though there is a strong link between breast feeding and jaundice, it is natural and it may have a partially beneficial role in the neonate. There are two types of jaundice associated with breast feeding. First, insufficient caloric intake during the first week of life may increase serum unconjugated bilirubin concentration, which is known as "breast feeding jaundice (BFJ)". This increased severity of physiologic jaundice results from the increased enterohepatic circulation (EHC) of bilirubin, but not because of a factor in breast milk. Second, prolongation of unconjugated hyperbilirubinemia into the third and later weeks of life in the healthy newborn is a regularly occurring extension of physiologic jaundice, which is known as "breast milk jaundice (BMJ)". This is caused by a factor in breast milk inhibits the glucuronyl transferase in the liver and/or increases the EHC of bilirubin. The acceptable bilirubin level in the full-term healthy breast-fed

infant needs to be discussed not only to prevent unnecessary interruption of breast feeding, but also to prevent kernicterus. Optimal breast feeding practices are crucial to prevent the BFJ and to minimize the intensity of BMJ. Further research is needed to clarify the benefit of bilirubin in relation to adaptation of extrauterine life.

Key Words: Breast feeding, Neonate, Unconjugated hyperbilirubinemia, Enterohepatic circulation

서 론

신생아에서 황달은 생리적 황달 외에도 ABO나 Rh 부적합에 의한 황달, 감염 또는 모유에 의한 황달 등이 있다.¹ 일반적으로 모유 수유아가 인공 수유아에 비해 혈청 빌리루빈이 더 높지만 임상적으로 문제되는 경우는 거의 없으며, 아주 드물게 빌리루빈 뇌증을 일으킨다는 보고가 있다.^{2, 3} 미국에서 핵황달에 등록된 환자의 98%가 모유 수유아였는데, 이들의 2/3에서는 모유수유 이외에 심한 고빌리루빈혈증을 일으킬 만한 다른 위험인자가 동반되어 있었으나 1/3에서는 전혀 없었다.⁴ 모유수유와 황달과의 관계에 대한 용어는 자주 혼동되어 사용되고 있으며, 초기 연구에서는 모유수유 방법이나 기술이 황달에 미치는 영향에 대한 연구가 포함되어 있지 않았지만, 최근 연구에서 의하면 수유를 처음 시작한 시기와 횟수, 아이가 얼마나 효과적으로 잘 빨고 유방을 잘 비우는지 및 수유 시 아기의 자세에 따라 모유 양이 다르고, 이것에 의해 황달의 정도가 달라진다는 사실이 밝혀졌다.⁵ 모유수유와 관계 있는 황달의 종류와 기전을 이해하고 치료 및 예방을 위한 최근 가이드라인에 대해 알아보기로 한다.

본 론

생후 첫 주에 보이는 신생아 고빌리루빈혈증 즉, 생리적 황달은 만삭아의 약 60%, 미숙아의 80%에서 보이는 흔한 문제로, 황인종 및 모유수유아에서 더 흔하다.¹ 모유수유아에서 출생 첫 1주에 모유 부족으로 충분한 칼로리를 받지 못하거나 아이의 빠는 능력이 부족하여 잘 먹지 못하는 경우 비포합형 빌리루빈(unconjugated bilirubin)이 증가하는데 이를 "breast feeding jaundice (BFJ)"라하며, 이 경우 생리적 황달의 정도가 심해지는데, 이는 모유에 들어있는 어떤 인자 때문이 아닌 기아로 인한 장간 순환(enterohepatic circulation, EHC)의 증가 때문으로 생각된다. 한편, 건강한 모유수유아에서 생리적 황달이 사라지는 시기가 지났음에도 불구하고 3주 이상 지속되는 경우가 있는데 이를 "breast milk jaundice (BMJ)"라 하며, 이는 모유에 들어있는 어떤 인자가 간에서의 빌리루빈의 포합을 억제하거나 또는 장으로 배설된 빌리루빈의 장간 순환을 증가시키기 때문으로 생각된다.^{1, 5} 한국인 건강한 만삭아에서 모유수유와 관계되어 초기에 초래되는 BFJ 빈도는 25.6%, 후기에 초래되는 BMJ 빈도는 6.3%로,⁶ 서양인에서의 13%와 2%¹에 비해 높다. 모유수유를 적절히 잘 실천한다면 초기 체중감소를 최소화하여 초기에 출생체중으로 회복함으로써 모유수유와 관계되어 출생 5일 이내 초기에 초래되는 BFJ를 예방하고, 그 후 발현되는 BMJ도 최소화할 수 있을 것이다.

1. Breast Feeding Jaundice (BFJ)와 Breast Milk Jaundice (BMJ)

1) Breast Feeding Jaundice (BFJ)

(1) 정의

모유수유를 적절히 잘한 신생아에서 생후 첫 5일 동안 빌리루빈치는 인공수유아와 비슷하지만 상당수는 생리적 황달의 초기에 빌리루빈 농도가 12 mg/dL 이상인데 이를 "BFJ"라하며, 더 정확한 표현으로 "breast-nonfeeding jaundice", "not-enough-breast milk jaundice" 또는 일명 "기아 황달(starvation jaundice)"이라 하기도 한다.^{1, 5}

(2) 기전(Table 1)

BFJ는 빌리루빈 생성의 증가 때문이 아니고,⁷ 불충분한 칼로리 섭취로 인해 장에서의 빌리루빈 흡수가 증가되기 때문인데, 이는 성인에서 볼 수 있는 "기아 황달"과 비슷한 것이다. 그 근거로, 성인에서 약 24시간 굶는 경우 장간 순환이 증가되어 비포합형 빌리루빈이 약 1~2 mg/dL 증가하는데,⁸ 신생 원숭이에서는 정상 수유 시에도 장에서의 빌리루빈 흡수가 5배 증가하고,⁹ 조금 더 굶기면 훨씬 더 증가하며, 더욱이 기아로 인해 많은 빌리루빈이 함유되어 있는 대변 배출이 늦어지면 장에서의 빌리루빈 흡수가 더욱 증가함을 알 수 있었다.¹⁰ 따라서 젖 분비가 완성되는 생후 첫 수일 동안 수유 전에 물 또는 다른 것을 먹이거나 추가해서 주는 등 잘못된 모유수유 방법과 병원정책은 수유모의 모유 생산량을 감소시켜 아이가 불충분한 모유섭취를 하게 된 결과, 장 운동이 감소되어 체내 빌리루빈이 배설되지 못하고 장에서 재흡수되어 황달을 악화시킬 수 있다.¹² 이를 뒷받침해주는 연구로 모유수유아에서 초기 체중감소가 심할수록 혈청 빌리루빈 농도가 높았으나¹³ 체중증가가 인공수유아와 비슷하거나 오히려 더 좋은 경우는 높지 않았고,¹⁴ 또 다른 연구에 의하면 모유수유를 생후 첫 1시간 이내에 실시하고 수유를 하루 11회 이상 실시한 경우 생후 3~6일 제 혈청 빌리루빈 농도가 최저치였으나,^{15, 16} 수유를 생후 1시간 넘어서 시작하고 모유수유 시작 전에 물을 먹이거나 또는 모유에 추가하여 물을 먹인 경우는 수유 횟수가 현저히 감소되고 혈청 빌리루빈 농도가 증가함을 보았다.¹⁷

(3) 진단

생리적 황달보다 좀 더 심한 고빌리루빈혈증이 있는 신생아에서 불충분한 모유수유로 초기 체중감소가 심하고 출생 체중으로의 회복이 느리며 모유수유 이외 고빌리루빈혈증을 일으킬만한 다른 위험인자가 없을 때 진단이 가능하다.

Table 1. Possible Mechanism associated with Breast Feeding Jaundice

Starvation enhance the enterohepatic circulation (EHC) of bilirubin
- delayed first feeding (beyond the 1st hour of life)
- infrequent, ineffective feeding
Delay in meconium (contain large amount of bilirubin) passage
- decreased stool frequency and volume by starvation

(4) 치료 및 예방

황달에 대한 모유수유의 "악영향"은 특히 생후 5일 이내에 보이지만 신생아기 이후에도 불충분한 칼로리 섭취는 황달을 악화시키고 이는 기면과 수유 양 감소로 이어져 칼로리 섭취를 더 감소시킨 결과, 혈청 빌리루빈을 더욱 높이는 악순환을 가져와 BMJ로 인한 핵황달을 초래할 수도 있으므로 모유수유와 관계있는 조기 BFJ의 예방이 중요하다.² 우선, 충분한 모유 생산과 모유 섭취를 위해 고쳐야 할 문제는 없는지 자세히 평가해야 한다. 드물게 컵이나 젖병으로 잠깐 보충해야 하는 경우도 있지만 건강한 만삭아인 경우 18~20 mg/dL 될 때까지 광선요법을 하거나 조제분유로 보충 또는 대체할 필요는 없으며, 심지어 20 mg/dL 넘더라도 급격한 증가만 아니면 지켜보면서 모유수유를 충분히 하도록 권장한다. 물론 용혈이나 다른 병적 황달을 일으킬만한 원인에 대해 철저히 조사하여 위험이 있는 경우는 모유수유를 지속시키는 한편, 빌리루빈치가 더 심하게 증가되는 것을 막아야 하는데 이는 모유 양을 늘려 칼로리 섭취를 충분히 함으로서 가능하다. 즉, 출생 후 첫 1시간 내에 모유수유를 시작하여 첫 1~2주 이내에 물이나 다른 보충식 없이 하루 10~12회로 수유 횟수를 늘리고, 하루 24시간 모자동실하면서 밤중 수유도 하고 5% 포도당이나 물 보충은 하지 않도록 하며 좋은 자세로 아기에게 효과적으로 젖을 먹여 체중감소를 8% 미만으로 최소화하도록 한다. 아기가 엄마 젖을 잘 빨지 못하는 경우 아기 입이 엄마 유방에 잘 닿도록(latch on) 도와주면 젖을 효과적으로 더 많이 먹을 수 있게 되며, 모유가 아기에게 더 많이 가도록 유방을 압박해주는 것도 도움이 된다. 이러한 방법으로 잘 되지 않는 경우, 수유를 보충하기 위해 수유 보조기구를 사용해 볼 수도 있다. 정상 질식 분만인 경우 산통이 엄마로 하여금 프로락틴 분비를 일으켜 모유 생산을 자극하지만 제왕절개 분만 시에는 이러한 반사가 일어나지 않기 때문에 모유 생산이 잘 안될 수 있다. 조기 퇴원 시 반드시 퇴원 2~3일 후 경험 있는 의사에 의해 모든 신생아를 진찰받게 하여 모유수유 문제를 조기에 발견하고 적절한 조치를 취한다면 기아로 인한 BFJ는 예방할 수 있다.^{5, 18}

2) Breast Milk Jaundice (BMJ)

(1) 정의

정상 신생아에서 보이는 생리적 황달이 모유수유아에서 생후 5~7일 후에도 지속되는 경우를 말하며, 아이는 모유수

유만으로 체중 증가도 좋고 장 운동도 좋고, 대변 양도 충분하고 소변도 깨끗하며 일반적으로 건강하다. 1960년대 신생아에서 모유수유와 불포합 빌리루빈혈증과 관계 있다고 두 연구^{19, 20}가 처음 보고될 당시에는 실제 임상에서 1% 정도로 드물다고 생각했으나, 나중 영국과 미국 연구²¹⁻²³에서 모유수유아의 약 1/3에서 생후 첫 3주 내에 임상적 황달이 보이고 이들의 약 2/3가 3주째에도 인공수유를 한 만삭아에 비해 의의있는 황달이 있다고 보고되면서 과거에 질병으로 생각했던 것을 신생아 생리적 황달의 연장으로 생각하게 되었다. 생후 5일 이후 모유수유아의 대부분은 안정되어 혈청 빌리루빈이 약간 올라가거나 이차적으로 증가하여 10~15일째 최고치에 도달하여 3~4주째 감소하는데,²⁴ 소수에서는 2~3개월 간 높게 지속되기도 한다. 3주째 혈청 빌리루빈이 높은 신생아의 2/3 또는 그 이상에서 성인 상한치(1.5 mg/dL)보다 훨씬 높은 15 mg/dL 이상으로 상승하며, 드물게는 25 mg/dL 이상 상승하거나 빌리루빈 뇌증 위험수준까지 상승하기도 한다.²³ BMJ가 있는 대부분의 영아에서 혈청 빌리루빈이 결국 정상으로 되지만, 만약 3개월 이상 지속된다면 다른 원인이 동반되어 있을 가능성에 대해서도 생각해야 한다.⁵

(2) 기전(Table 2)

여러 가설이 있으며, 초기에는 모유에 glucuronyl transferase를 억제하는 progesterone 대사산물 즉, pregnane-3(α), 20(β)-diol이 함유되어 있어 간에서 glucuronic acid와의 포합이 안되기 때문이라고 하였으나,¹⁹ 다른 연구^{25, 26}에서는 모유내 지단백질 리파제(lipoprotein lipase) 활성 증가로 비에스테르화 유리지방산(non-esterified free fatty acid,

Table 2. Possible Mechanism associated with Breast Milk Jaundice

Decreased bilirubin clearance by the liver
- mutations of the UGT1A1 gene (Gilbert syndrome)-prolonged breast milk jaundice
UDP glucuronyl transferase inhibitory substances in breast milk
- pregnanediol
- increased lipase activity-increased non-esterified free fatty acids (NEFFA)
- unknown inhibitors
Increased intestinal reabsorption (EHC) of bilirubin
- delayed formation of bacterial flora (compare to formula-fed infants) and less formation of urobilin in GI tract
- increased activity of β -glucuronidase in breast milk
- bile acid abnormalities

NEFFA)이 증가한 결과, 간의 glucuronyl transterase를 억제하여 포합을 억제한다는 보고도 있다. 또한 Maruo 등²⁷은 BMJ 대부분은 간에서 빌리루빈의 포합을 억제하는 유전인자인 UGT1A1에 결함이 있다고 보고하였다.

한편, BMJ 기전 중 가장 신빙성 있는 기전은 장간 순환에 대한 모유의 효과이다. 정상 성인에서는 간에서 포합된 빌리루빈이 장으로 배설되면 다시 장으로 흡수되는 장내 순환은 일어나지 않고 장내 세균총에 의해 stercobilinogen으로 변환된 다음 stercobilin으로 산화되어 대변으로 배설되는데, 모유수유만 하는 신생아인 경우, 장내 세균총 형성이 늦어져 세균이 충분치 않으므로 포합형 빌리루빈이 장내 β -glucuronidase에 의해 다시 불포합형 빌리루빈으로 되어 장간 순환되기 때문에 혈청 빌리루빈이 증가하게 된다. 이러한 β -glucuronidase가 조제유에는 무시할 만큼 적으나^{2, 28} BMJ를 일으킨 모유에는 β -glucuronidase 활성이 과다하기 때문이라는 보고^{8, 29, 30}가 있지만 아직 확실하지는 않다.

Gartner 등³⁰은 성인 쥐 연구에서 십이지장에 불포합 빌리루빈(17 microM=1.0 mg)을 투여한 경우 장에서 5시간 이내에 25%정도 흡수되고 그 후에는 더 이상 흡수되지 않았고, 우유나 어떤 모유를 준 경우는 빌리루빈의 장 흡수가 완전 억제되었으나, BMJ를 일으킨 모유를 준 경우 첫 2시간 동안은 빌리루빈의 장 흡수가 억제되었지만 그 후 현저히 증가되어 최소 14시간이상 지속되었고 전체적으로 장에 투여한 빌리루빈 양의 60%가 흡수됨을 보고, BMJ의 기전은 장간 순환의 증가 때문이라고 하였다. 카세인 가수분해물에서 중요한 β -glucuronidase 억제인자는 L-aspartic acid³¹인데, Gourley 등²⁹은 쥐 실험에서 출생 후 첫 1주 동안 모유수유 쥐에 β -glucuronidase 억제인자를 넣어 실험한 결과, 모유수유에 지장을 주지 않으면서 대변으로 빌리루빈 배설이 증가되어 혈청 빌리루빈이 감소함을 보고하였다. 아직까지 모유에 어떤 인자가 장에서의 빌리루빈 흡수를 증가시키는지 확실히 밝혀지지 않았지만, BMJ가 첫 5일 이내에는 발생하지 않은 것으로 보아 이 인자는 초유로부터 성숙유로 이행한 이후에 나타나는 것 같다.⁵ 그 외 기전으로 담즙산 대사에 영향을 주는 타우린이 모유에 과다하기 때문이라는 보고도 있다.^{8, 28}

(3) 진단

건강하고 체중 증가가 잘되는 모유수유아에서 황달을 일으킬만한 용혈이나 다른 병적인 원인이 없을 때 진단이 가능하다. 모유수유를 하는 건강한 만삭아의 약 1/3은 불포합 빌

리루빈이 6~9 mg/dL 사이이고, 1% 미만에서 20~25 mg/dL로 높는데 이 경우 모유 이외의 위험요인 즉, 용혈이나 감염 또는 빌리루빈 대사의 유전적 결함 등은 없는지 찾아볼 필요가 있다.²³ 모유수유를 지속하더라도 빌리루빈은 대개 서서히 감소하며 완전 중단하면 급격히 감소하여 수일 내 정상치로 되지만 진단을 위해 모유수유를 중지할 필요는 없으며,^{5, 12} 모유수유 중단 후 다시 하더라도 이전 수준으로 증가하는 일은 드물다.^{1, 5}

(4) 치료 및 예방

임상적으로 매우 흥미롭고 중요하다. 모유수유를 하는 건강한 만삭아에서 20 mg/dL 미만이면 치료할 필요 없이 모유수유를 지속하고,²⁷ 20~25 mg/dL이면 어떤 의사는 좀 더 관찰해보기를 선호하고 어떤 의사는 24~48시간 동안 모유수유를 중지하고 인공수유로 대체해 보기도 하고 광선요법을 시작하기도 한다. 만약 25 mg/dL 이상이면 모유수유를 계속 하거나 또는 24시간 정도 중단하고 인공수유로 대체하면서 광선치료를 하고,⁵ 30 mg/dL 이상이면 교환수혈이 필요할 수도 있다. 실험적으로 β -glucuronidase를 억제하는 L-aspartic acid와 효소로 가수분해된 카세인을 사용해보기도 한다.³¹ 광선요법이 가장 효과적이거나 중지 후 다시 증가할 수 있으므로 48~72시간 후 반드시 추적관찰해야 한다.^{5, 18}

모유수유를 중지하면 여러 가지 문제점(Table 3)이 있으므로 어떤 경우에도 모유수유는 중지하지 않아야 하고, 만약 광선요법을 받는 모유수유아에서 섭취량이 불충분하고 체중 감소가 심하고, 탈수가 보이면 짜놓은 모유나 분유 또는 수액으로 보충해준다. 만약 모유수유를 일시적으로 중지하는 경우 완전히 떼지 말고 수유 보조장치를 통해 인공수유를 보충해주면 나중 모유수유를 용이하게 할 수 있다.¹⁸

핵황달이 초래된 모유수유 만삭아의 대부분에서 10% 이상의 체중감소를 보였는데 이는 빌리루빈 증가로 인해 상당 기간 기면과 수유 감소가 있었음을 의미하며,² 이 경우 BF와 BMJ 두 가지 모두 초래될 가능성이 있다. 따라서 BMJ는 핵황달을 일으킬 수 있는 위험요인은 될 수 있으나 단독으로는

Table 3. Disadvantages of Interruption of Breast Feeding

Undermining the mother's confidence on breast feeding
Worrying the mother that her milk is dangerous for her baby
Introducing an artificial nipple into the baby's mouth ("nipple confusion")
Exposing the baby to foreign proteins ("milk allergy")

아니고 다른 위험요인이 동반될 때 가능하다.

미숙아의 경우는 만삭아와 다르다. 미숙아에서 모유는 감염에 대한 방어작용이 있고 미숙아의 성장과 발달을 촉진시키므로 직접 빨리던지 컵수유, 우유병 또는 튜브로 하던지간에 꼭 먹여야 한다. 미숙아에서 모유수유를 한 경우 핵황달 위험이 더 큰지 아직 밝혀지지 않았지만 핵황달의 위험인자인 감염을 예방함으로써 핵황달을 예방할 수는 있을 것이다.³²

2. BFJ와 BMJ와의 관계

BFJ가 모유수유의 기술적 문제라면 BMJ는 모유 성분의 생화학적 문제이다. 둘은 서로 다른 현상이지만 서로 영향을 주며 관계가 있다. BFJ가 있는 경우 생후 초기에 빌리루빈 증가로 인해 체내 빌리루빈이 증가된 상태인데, 비정상 모유를 섭취하면 장간 순환이 증가되어 체내 빌리루빈은 더욱 증가하게 된다. BMJ가 있는 아기 역시 생후 첫 3~5일 이내 BFJ 또는 용혈이나 그 외 다른 밝혀지지 않은 원인에 의해 비교적 높은 혈청 빌리루빈을 보인 경우가 많다.⁵ 이처럼 모유수유와 관계 있는 황달은 생리적 황달과 감별이 어려운 경우도 있으며, 때로 BFJ와 BMJ 및 생리적 황달이 경미하지만 동시에 복합적으로 초래될 수도 있다.

3. BFJ와 BMJ 예방을 위한 미국소아과학회 가이드라인(2004년)¹⁸

건강한 만삭아 및 35주 이상 준만삭아에서의 BFJ와 BMJ를 예방하기 위해 모든 임상 의사는 첫째, 성공적인 모유수유를 촉진하고 지지해야 한다. 불충분한 모유수유로 인한 칼로리 부족과 탈수는 고빌리루빈혈증을 초래하나 모유수유를 자주 충분히 하면 심각한 고빌리루빈혈증 발생이 예방되므로, 모든 엄마들로 하여금 생후 첫 수일 이내에 하루 최소 8~12회 성공적으로 수유할 수 있도록 지지하고 충고해주며, 물이나 포도당액으로 보충하는 것은 고빌리루빈혈증을 예방하거나 혈청 빌리루빈치를 감소시키지 못하므로 탈수가 없는 모유수유아는 이런 것을 보충하지 않도록 한다. 둘째, 퇴원 전 황달 정도에 대해 전체적으로 평가하며 심한 고빌리루빈혈증의 위험인자, 즉 모유수유와 38주 미만, 이전 아이에서 의미있는 황달이 있었던 가족력 등은 없었는지 살펴보고, 셋째, 신생아가 퇴원하기 전에 혈청 또는 경피용 빌리루빈치를 위험인자 유무에 따른 시간경과 도표(nomogram)에 도식해보면서 집중적으로 추적관찰하며, 넷째, 필요하면 핵황달을 예방하기 위해 광선요법 또는 교환수혈을 한다.

4. 앞으로의 연구 방향

모유황달에서 어느 정도의 빌리루빈 수치가 생리적인 항산화 기능이 있는지, 성숙유에서 빌리루빈의 장간 순환을 증가시키는 정확한 인자는 무엇인지, 어떻게 간에서 포함되어 장으로 배설된 빌리루빈이 다시 장점막으로 이동되는지, 왜 동양인에서 모유와 관계된 황달이 많은지 등에 대한 기전이 더 명확히 밝혀진다면 모유수유를 지속하면서 위험수준의 빌리루빈 증가를 최소화하는 치료전략이 세워질 것이다.

결론

BFJ와 BMJ는 생리적 황달과 다르지만 흔히 감별하기 어려우며, 이 세 가지가 동시에 복합적으로 경미하게 초래되는 경우도 있다. 따라서 신생아에서 BFJ와 BMJ는 질환이나 증후군이 아닌 모유수유아에서 정상적으로 보이는 현상으로, 생리적 황달의 심한 형태 또는 연장으로 생각한다. 대부분의 신생아 고빌리루빈혈증은 양성이므로 어떠한 경우에도 모유수유를 중지해서는 안되며, 불포합 빌리루빈이 심히 증가하는 경우 드물게 핵황달 등 신경독성 위험이 있으므로 혈청 빌리루빈 변화를 잘 감시하여 빌리루빈 뇌증의 예방은 물론 엄마들의 불필요한 걱정으로 인한 모유수유를 감소 및 불필요한 치료나 경제적 손실도 감소시켜야 한다.

References

1. Piazza AJ, Stoll BJ. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In *Nelson textbook of pediatrics* (Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, 18th ed), 2007, 756-66, WB Saunders, Philadelphia, USA.
2. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breastfed term newborns. *Pediatrics* 1995;96:730-3.
3. Johnson L, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140:396-403.
4. Bhutani VK, Johnson LH, Shaprio SM. Kernicterus in sick and preterm infants (1999-2002): a need for an ef-

- fective preventive approach. *Sem Perinatol* 2004;28:3129-35.
5. Gartner LM. Breastfeeding and jaundice. *J Perinatology* 2001;21:S25-9.
6. Yoon YH, Choi KE, Kim KA, Ko SY, Lee YK, Shin SM. Incidence of breast milk jaundice in healthy full-term infants. *Korean J Pediatr* 2007;50:1072-7.
7. Stevenson DK, Bartoletti AL, Ostrander CR, Johnson JD. Pulmonary excretion of carbon monoxide in human infant as an index of bilirubin production: IV. Effects of breastfeeding and caloric intake in the first postnatal week. *Pediatrics* 1980;65:1170-2.
8. Demirkol M, Bohles H. Breast milk taurine and its possible influence on the development of breast milk induced jaundice of the neonate—a hypothesis. In *Taurine in Health and Disease* (Hixtable R, Michalk DV, editors), 1994, 405-10, Plenum, New York, USA.
9. Gartner LM, Lee KS, Vaisman S, Lane D, Zarafu I. Development of bilirubin transport and metabolism in the newborn rhesus monkey. *J Pediatr* 1977;90:513-31.
10. Weisman LE, Merenstein GB, Digirol M, Collins J, Frank G, Hudgins C. The effect of early meconium evacuation on early-onset hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child* 1983;137:666-8.
11. Righard L, Alade MO. Sucking technique and its effect on success of breastfeeding. *Birth* 1992;19:185-9.
12. American Academy of Pediatrics, Work Group on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997;100:1035-9.
13. Maisels J, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 1986;78:837-43.
14. Rubaltelli FF. Unconjugated and conjugated bilirubin pigments during perinatal development: IV. The influence of breast-feeding on neonatal hyperbilirubinemia. *Biol Neonat* 1993;64:104-9.
15. De Carvalho M, Klaus MH, Merkatz RB. Frequency of breast-feeding and serum bilirubin concentration. *Am J Dis Child* 1982;136:737-8.
16. Yamauchi Y, Ymanouchi H. The relationship between rooming-in/not rooming-in and breast-feeding variables. *Acta Pediatr Scand* 1990;79:1017-22.
17. Kuhr M, Paneth N. Feeding practices and early neonatal jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982;1:485-8.
18. American Academy of Pediatrics, Work Group on Breastfeeding. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
19. 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.
20. Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics* 1963;32:995-1001.
21. Gartner LM, Lee KS, Vaisman S, Lane D, Zarafu I. Development of bilirubin transport and metabolism in the newborn rhesus monkey. *J Pediatr* 1977;90:513-31.
22. Winfield CR, MacFaul R. Clinical study of prolonged jaundice in breast- and bottle-fed babies. *Arch Dis Child* 1978;53:506-7.
23. Alonso EM, Whittington PF, Whittington SH, Rivard WA, Given G. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. *J Pediatr* 1991;118:425-30.
24. Gartner LM, Arias IM. Studies of prolonged neonatal jaundice in the breast-fed infant. *J Pediatr* 1966;68:54-66.
25. Cole AP, Hargreaves T. Conjugation inhibitors and early neonatal hyperbilirubinemia. *Arch Dis Child* 1972;47:415-8.
26. Luzeau R, Odievre M, Levillain P, Lemonnier A. Lipoprotein lipase activity in human milk; inhibition in vitro of the glucuronoconjugation of bilirubin. *Clin Chim Acta* 1975;59:133-8.
27. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics* 2000;106:E59.

28. 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;94:558-65.
29. Gourley GR, Arend RA. β -Glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet* 1986;i:64-6.
30. Gartner LM, Lee KS, Moscioni AD. Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in the rat. *J Pediatr* 1983;103:464-71.
31. Kreamer BL, Siegel FL, Gourley GR. A novel inhibitor of β -glucuronidase: L-aspartic acid. *Pediatr Res* 2001;50:460-6.
32. Schanler RJ. The use of human milk for premature infants. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:207-19.