



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPERBİLİRUBİNEMİLİ YENİDOĞANLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU
VARLIĞININ FOTOTERAPİ CEVABI ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma ŞİMŞEK

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2020**



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPERBİLİRUBİNEMİLİ YENİDOĞANLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU
VARLIĞININ FOTOTERAPİ CEVABI ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma ŞİMŞEK

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Ümit SARICI**

**ANKARA
2020**

ÖNSÖZ

Asistanlık hayatım boyunca mesleğime en verimli şekilde hazırlanmamı sağlayan, farklı bakış açıları ile çok yönlü düşünmeyi öğreten, yanında çalışmaktan her daim onur duyduğum, tezimin her aşamasında bilimsel katkılarıyla destek olan tez danışmanım ve değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr. S.Ümit Sarıcı'ya en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük desteğini gördüğüm, iş hayatı dışındaki tecrübeleriyle de her zaman bana yol gösteren, sevgisini ve güvenini her daim hissettiren Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı hocam sayın Prof.Dr. Ayça Törel Ergür'e, bilgilerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof.Dr. Cüneyt Ensari ve Prof.Dr. Leman Gülsan Yavuz'a, tezimin istatistiksel analizinde büyük yardımlarını gördüğüm sayın Prof.Dr. Muhittin A. Serdar'a, hem eğitmen hem de abla olarak her durumda desteğini ve yakınlığını gördüğüm, güleryüzüyle ve sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili hocam Doç.Dr. Demet Altun'a ve kısa süre de olsa kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum Dr. Öğretim Üyesi Çiğdem Genç Sel'e, asistanlık dönemimin ilk yıllarında çalıştığım Erciyes Üniversitesinden Prof.Dr. Selim Kurtoğlu hocam başta olmak üzere üzerimde emeği geçen tüm hocalarıma, uzman ağabey ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma, Ufuk Üniversitesine geldiğim ilk günden beri dostluklarını ve yardımlarını asla esirgemeyen, önce arkadaşım sonra ablam-kardeşim olan Uzm. Dr. Yüksel Yaşartekin'e ve Uzm.Dr. Melis Akpınar'a, birlikte çalışma fırsatımız olmasa bile bilgilerini ve deneyimlerini aktaran sevgili ağabeyim Uzm.Dr. Murat Özcan'a, başta Dr. İdil Emral ve Dr. Gonca Kolukısa olmak üzere birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca destek ve sevgilerini esirgemeyen, hayatlarını bana ve kardeşlerime adanmış olan kıymetlilerim annem ve babama, sırdaşım en yakın arkadaşım sevgili ablam Dr. Nimet Atakul ve eşi ağabeyim Dr. Tolga Atakul'a, zorlu üniversite yıllarındaki en büyük destekçim ağabeyim Dr. Mehmet Hisarcıklıoğlu ve eşi kardeşim Dr. Asena Hisarcıklıoğlu'na, iyi kötü her anımda yanımda olan, desteğini ve kardeşliğini her an hissettiren can dostum Dr. Ecem Bostan'a, tüm sevgisiyle her daim yanımda olan, bu zorlu yoldaki en büyük destekçim kıymetli eşim Dr. Salih Kürşat Şimşek'e ve hayatın bana verdiği en güzel hediye olan canımın parçası oğlum Nuri Kaan Şimşek'e teşekkür ederim.

Dr. Fatma ŞİMŞEK

ÖZET

HİPERBİLİRUBİNEMİLİ YENİDOĞANLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU VARLIĞININ FOTOTERAPİ CEVABI ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada sarılığın diğer nedenleri dışlanmış ancak İYE saptanan olgular ile sadece sarılık nedeniyle yüksek yoğunluklu (yoğun) fototerapi alan olguların fototerapi sonrası total serum bilirubin (TSB) düzeylerindeki yüzde olarak azalma açısından karşılaştırılması ve nedeni diğer etiyolojik nedenlere bağlı olmayan sarılıklı bebeklerde İYE varlığını öngörmeye kullanılabilecek serum bilirubin değerindeki % olarak azalmanın kritik kesim ("Cut-off") değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yenidoğan hiperbilirubinemisinin diğer tüm etiyolojik nedenleri dışlanmış erken yenidoğan sarılıklı 381 olgudan torba ile mikroskopik inceleme ve bakteriyolojik (kültür) değerlendirmeler için idrar örnekleri alındı. İdrar kültüründe üreme olan sarılıklı yenidoğanlar Grup I, idrar kültüründe üreme olmayan sarılıklı olgular Grup II olarak tanımlandı. Çalışma grubunun tümünde idrar yolu enfeksiyonu sıklığı araştırıldı ve iki grup demografik bulgular ile laboratuvar verileri açısından karşılaştırıldı. Patolojik hiperbilirubinemili (fototerapi gerektiren) olgular içerisinde İYE'ye sahip olanları öngörmeye kullanılacak olan en ideal TSB azalma yüzdesini (kesim noktası, "cut off" değer) belirlemek amacıyla "Receiver Operating Characteristic" (ROC) eğrisi analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışma grubunun tümünde İYE sıklığı %17.3 olarak bulundu. Tedavi sonrası TSB düzeyleri Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak bulundu ($p=0.0002$). Tedavi sonrası TSB düzeyindeki yüzde olarak azalma ise Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olarak bulundu ($p<0.0001$). ROC analizi sonucunda ise İYE'yi öngörmeye kullanılacak en ideal kesim noktası ("cut off" değer) %47.9 olarak saptandı.

Sonuç: Beraberinde İYE bulunan hiperbilirubinemili yenidoğanlarda sadece hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlara göre yüksek yoğunluklu (yoğun) fototerapi sonrası TSB düzeylerinde daha az azalmanın varlığı zayıf fototerapi yanıtı olan bebeklerde İYE olasılığını akla getirmeli, fototerapi sonrası TSB düzeyinde %47.9'un altında azalma olan olgularda %40 oranında eş zamanlı İYE tanısının bulunabileceği, %47.9 üzerinde TSB azalması olan olgularda ise %90 olasılıkla İYE'nin eşlik etmeyeceği göz önünde bulundurularak yetersiz fototerapi cevabı saptanan yenidoğanlarda İYE varlığı açısından ileri idrar incelemeleri yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hiperbilirubinemi, idrar yolu enfeksiyonu, yenidoğan

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF THE PRESENCE OF URINARY TRACT INFECTION ON PHOTOTHERAPY RESPONSE IN NEWBORNS WITH HYPERBILIRUBINEMIA

Aim: In this study it was aimed to compare the post-phototherapy decrease as percent in total serum bilirubin levels of newborns diagnosed to have both idiopathic pathologic hyperbilirubinemia and urinary tract infection and of newborns with idiopathic pathologic hyperbilirubinemia only. It was also aimed to determine the critical cut off value of percent decrease with high-intensity phototherapy in total serum bilirubin levels in predicting the diagnosis of urinary tract infection in jaundiced newborns with all other possible causes of pathologic jaundice excluded.

Material and Methods: Urine samples for microscopic examination and bacteriologic analysis (culture) were obtained in 381 newborns in whom all other possible etiologic causes of neonatal hyperbilirubinemia were excluded. Newborns with and without positive urine culture were defined as Grup I and Grup II, respectively. The frequency of urinary tract infection was estimated in whole of the study cases, and two groups were compared with respect to demographic findings and laboratory data. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used in determining the critical cut off value of percent decrease in total serum bilirubin level (with phototherapy) in predicting the diagnosis of urinary tract infection as the primary cause of pathologic jaundice in newborns with hyperbilirubinemia.

Results: The frequency of urinary tract infection in whole of the study groups was 17.3%. Post-phototherapy total serum bilirubin levels were statistically significantly higher in Group I when compared to Group II ($p=0.0002$). Decrease in total serum bilirubin level with phototherapy (as percent) was statistically significantly lower in Group I in comparison to Group II ($p<0.0001$). The critical cut off value of decrease in total serum bilirubin level with phototherapy in predicting urinary tract infection in newborns with idiopathic neonatal jaundice was 47.9%.

Conclusion: Lower decrease in total serum bilirubin levels with phototherapy in newborns with both pathologic hyperbilirubinemia and urinary tract infection in comparison to these with pathologic hyperbilirubinemia only in the percent study should raise the possibility of the diagnosis of urinary tract infection in jaundiced newborns with poor (or lower) phototherapy response. Considering that 40% of newborns with a decrease of $<47.9\%$ in total serum bilirubin levels after high-intensity phototherapy may have urinary tract infection and 90% of those with a decrease of $\geq 47.9\%$ in total serum bilirubin levels after phototherapy do not have urinary tract infection, further urine examinations towards the diagnosis of urinary tract infection should be performed in newborns with poor (or lower) phototherapy response.

Keywords: Hyperbilirubinemia, urinary tract infection, newborn

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
SUMMARY.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sarılık	3
2.2. Bilirubin Metabolizması.....	3
2.2.1 Bilirubin sentezi	3
2.2.2 Bilirubinün plazmada taşınması	5
2.2.3. Bilirubinün karaciğere alınması.....	6
2.2.4 Bilirubinün konjugasyonu.....	6
2.2.5. Bilirubinün atılımı ve enterohepatik dolaşımı	7
2.3. Epidemiyoloji	8
2.3.1. Genetik, etnik ve ailesel faktörler.....	8
2.3.2. Maternal ve obstetrik faktörler	10
2.3.3. Bebeğe ait faktörler	10
2.3.4. Çevresel faktörler	11
2.4. Yenidoğan Sarılıklarında Nedenler.....	12
2.4.1 Fizyolojik sarılık	13
2.4.2. Patolojik sarılıklar	13
2.4.3. İzoinmünizasyon.....	15
2.4.3.1 Rh uygunsuzluğu:	15
2.4.3.2 ABO uygunsuzluğu	16
2.4.4. Eritrosit enzim defektleri	17
2.4.5. Geçici familyal neonatal hiperbilirubinemi (Lucey-Driscoll sendromu)	18
2.4.6. Anne sütü sarılığı.....	18

2.4.6.1. Anne sütüyle yetersiz beslenmeye bağlı sarılık (Erken tip):	18
2.4.6.2. Anne sütü sarılığı (Geç tip):	18
2.4.7. Karaciğerin bilirubini alma, konjügasyon ve transport işlevlerinde bozukluklar	19
2.4.7.1. Crigler-Najjar sendromu tip I:	19
2.4.7.2. Crigler-Najjar sendromu tip II (Arias hastalığı):	19
2.4.8. Damar dışına kanama	20
2.4.9. Hipotiroidi	20
2.4.10. Doğumsal metabolizma hastalıkları	20
2.4.11. Sepsis.....	20
2.5. Bilirubin Toksisitesi	20
2.5.1 Kernikterus/akut bilirubin ensefalopatisi	21
2.5.2 Kronik bilirubin ensefalopatisi	23
2.6. Hiperbilirubineminin Öngörülmesi ve Önlenmesi	24
2.7. Sarılıklı Yenidoğana Tanısal Yaklaşım	29
2.8.1. Fototerapi	30
2.8.2. Farmakolojik tedavi.....	33
2.8.3. Kan değişimi.....	33
2.9. Yenidoğan Sarılığı ve İdrar Yolu Enfeksiyonu	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Veri Analizi	41
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR	61

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: İndirekt hiperbilirubinemi nedenleri.....	12
Tablo 2: Akut bilirubin ensefalopatisinin majör klinik özellikleri	22
Tablo 3: Akut bilirubin ensefalopatisinin başlangıç, şiddet ve ilerlemesinin (evrelerinin) klinik belirtilerle ilişkisi ve bilirubin tetiklediği nörolojik disfonksiyon skoru	24
Tablo 4: Sarılık ve buna bağlı komplikasyonların gelişimini önleyici öneriler ...	25
Tablo 5: 35 hafta ve üzeri gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişimi açısından önemli risk faktörleri.....	26
Tablo 6: Ciddi sarılığı olan yenidoğanda yapılması gereken laboratuvar testleri	29
Tablo 7: Ciddi sarılığı olan yenidoğanlarda tedavi yaklaşımı	30
Tablo 8: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen fototerapi sınırları.....	32
Tablo 9: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen kan değişimi sınırları*	34
Tablo 10: Kan değişimi ihtiyacına karar vermede kullanılacak molar bilirubin/albumin oranları	35
Tablo 11: Kan değişimi için kullanılacak kan grupları.....	36
Tablo 12: Preterm yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri	36
Tablo 13: Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda kan değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri	37
Tablo 14: Düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda önerilen fototerapi ve kan değişimi sınırları	37
Tablo 15: Prematüre bebeklerde fototerapi ve kan değişimi uygulanacak total serum bilirubin düzeyleri.....	37
Tablo 16: Çalışma gruplarının demografik veriler ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması	45
Tablo 17: Çalışma gruplarının fototerapi cevaplarının karşılaştırılması.....	46
Tablo 18: Grup l’de sürekli değişken parametrelerin korelasyon analizleri	48
Tablo 19: Yüksek sensitivite değerlerine göre spesifisite ve total serum bilirubin düzeyinde % olarak azalmayı gösteren değerler	49
Tablo 20: Yüksek spesifisite değerlerine göre sensitivite ve total serum bilirubin düzeyinde % olarak azalmayı gösteren değerler	49
Tablo 21: Patolojik hiperbilirubinemili olgular içinde idrar yolu enfeksiyonu olan olguları öngörmede en uygun sensitivite ve spesifisite değerine sahip % olarak azalma (%47.9; ≤45-≤56.5) (en ideal “cut off” değeri) ile ilgili veriler	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hem'den bilirubin oluşumu	4
Şekil 2: Yenidoğan sarılığına yaklaşım	14
Şekil 3: Gebelik haftası, taburculuk öncesi bilirubin düzeyi ve varsa diğer risk faktörlerinin kombinasyonu ile taburculuk sonrası takip ve kontrol için oluşturulan algoritma.....	27
Şekil 4: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen fototerapi sınırları.....	32
Şekil 5: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen kan değişimi sınırları.....	34
Şekil 6: Olguların TİT ve idrar kültürü sonuçlarına göre çalışma gruplarına dahil edilme akış şeması.....	44
Şekil 7: Çalışma gruplarında total serum bilirubin değerlerindeki fototerapi sonrası % olarak azalmanın karşılaştırılması.....	47
Şekil 8: ROC eğrisi.....	50
Şekil 9: %47.9 “cut off” değerine göre grupların karşılaştırılması.....	50

KISALTMALAR

İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
AAP	: American Academy of Pediatrics
TSB	: Total serum bilirubin
UDPGT	: Uridin difosfoglukuronil transferaz
G-6PD	: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
UGT1A1	: Uridin difosfoglukuronil transferaz enzim A1
OATP-2	: Organik anyon taşıyıcı protein-2
SLCO1B1	: Solute carrier organic anion transporter 1B1
IVIG	: İntravenöz immunglobülin
TİT	: Tam idrar tetkiki
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
ROC	: Receiver Operating Characteristic
AUC	: Area under the ROC curve

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan sarılığı konjuge olmamış bilirubin ciltte birikmesinden kaynaklanan ve yenidoğanların %60-80'inde yaşamın ilk haftasında görülebilen bir problemdir. Bu hiperbilirubinemi yenidoğanlarda ciddi bakteriyel enfeksiyonun ilk bulgusu olabilir (1) ve idrar yolu enfeksiyonunun (İYE) önemli ve bazen ilk ortaya çıkış bulgusu olabileceği de bildirilmiştir (2). İdrar yolu enfeksiyonu ve sarılık arasındaki fizyopatolojik ilişkiyi araştıran çeşitli güncel çalışmalar mevcuttur. İYE ile sarılık arasındaki ilişki daha ziyade geç (≥ 8 gün) (3-5), uzamış (≥ 15 gün) (5-7) yenidoğan sarılıklı veya direkt hiperbilirubinemili (5) yenidoğanlarda incelenmiştir. Fakat bu ilişki erken (≤ 7 gün) yenidoğan sarılıklarında sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir (2,8-10). Öte yandan Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) gibi uluslararası kuruluşlarca da yenidoğan sarılıklarında idrar analizi ve idrar kültürü ile idrar yolu enfeksiyonunun rutin olarak araştırılması önerilmemektedir (11).

İYE'nin eşlik ettiği sarılıklı bebeklerde fototerapi cevabının ana karşılaştırma kriteri olarak araştırıldığı çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte fototerapi sonrası total serum bilirubin (TSB) düzeyinin bu bebeklerde İYE'si olmayan hiperbilirubinemili bebeklere göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (8,10). Başka bir çalışmada ise İYE'si olan hiperbilirubinemili bebeklerde fototerapi sonrası TSB düzeyinin İYE'nin eşlik etmediği sarılıklı bebeklere göre farklılık göstermediği bildirilmiştir (2). Ancak bu çalışmaların hiçbirinde fototerapi alan hiperbilirubinemili yenidoğanlarda İYE'si olanları öngörmede kullanılabilecek kritik bilirubin azalmasını belirlemeye yönelik parametreler araştırılmamıştır.

Tarafımızca erken (≤ 10 gün) ve fototerapi gerektirecek düzeyde (patolojik) hiperbilirubinemisi olan ve bu nedenle fototerapi alan bazı bebeklerde yeterli fototerapi cevabı elde edilemediği, hatta bu bebeklerde sıklıkla uzamış sarılığa gidiş tespit edildiği ve sonrasında da bu bebeklerde başlangıçta araştırılmamış İYE ortaya konduğu gözleminde bulunulmuştur. Bu gözlemden yola çıkarak bu çalışmada patolojik sarılık etiolojisinde diğer nedenlerin

dışlandığı ve İYE saptanan yenidoğanlar ile sadece hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi alan ve İYE'si olmayan yenidoğanların fototerapi sonrası TSB düzeylerindeki yüzde olarak azalma yani fototerapi cevabı açısından karşılaştırılması, olası bir yetersiz fototerapi cevabının hiperbilirubinemili bebeklerde İYE varlığını öngörmeye kullanılıp kullanılmayacağına araştırılması ve fototerapi gerektirecek düzeyde (patolojik) hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlar içinde İYE'si olan bebekleri öngörmeye kullanılacak serum bilirubin değeriindeki % olarak azalmanın kritik kesim ("Cut-off") değeri belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sarılık

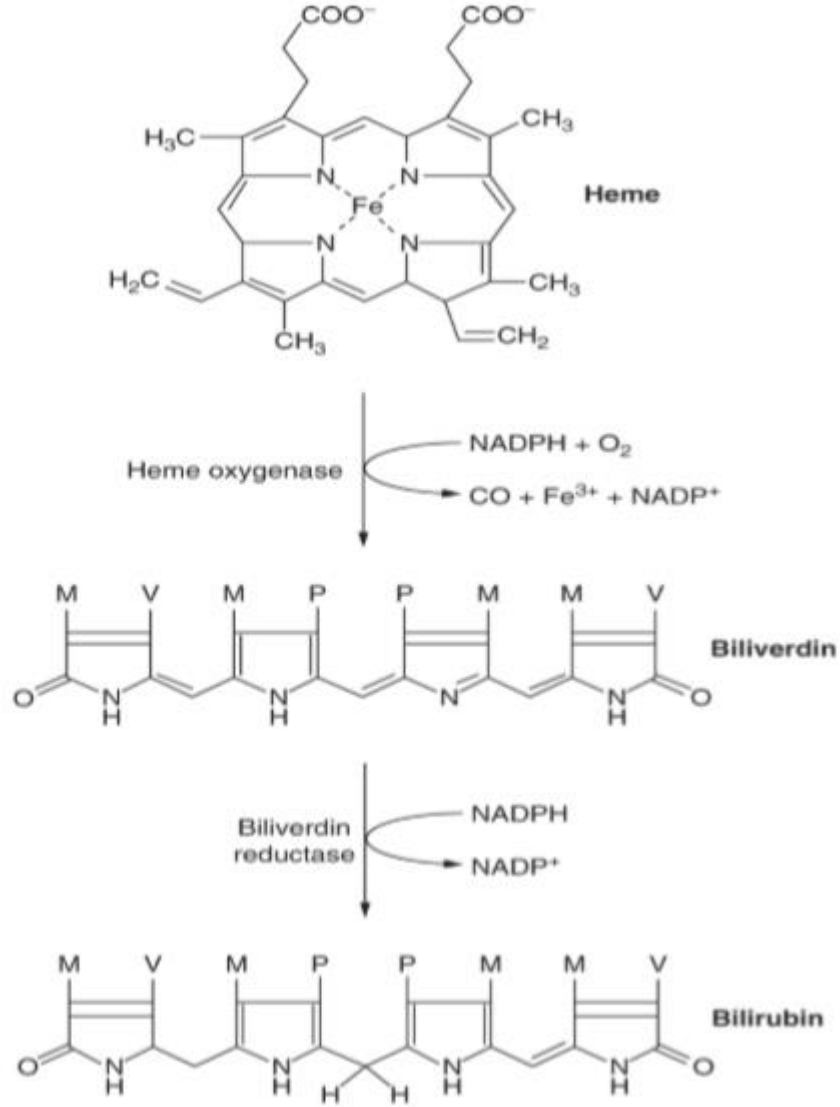
Bilirubinun serum düzeyinin artması nedeniyle deri ve skleralarda gözle görünür hale gelmesine sarılık denir. TSB düzeyi yenidoğanlarda 5-7 mg/dl'yi aştığında sarılık gözle görünür hale gelir. Sarılık yenidoğan döneminde sık karşılaşılan fakat çoğu zaman komplikasyonsuz seyreden bir durumdur (12). Hayatın ilk haftasında yenidoğanların %60-80'inde, prematürelerin %80'inden daha fazlasında sarılık görülür. Hiperbilirubinemili hastaların %10-15'i fototerapiye ihtiyaç duyar. Prematüre bebeklerde TSB yüksekliği term bebeklere göre daha fazla görülür ve nörolojik hasar birlikteliği daha fazladır (12-14).

2.2. Bilirubin Metabolizması

2.2.1 Bilirubin sentezi

Dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retiküloendotelial hücreler tarafından eritrositlerin parçalanması sonucunda ortaya çıkan hemoglobin, hem ve globin şeklinde katabolize edilir. Globin kısmı yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem kısmı bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar. Bilirubinun meydana gelmesinde ilk adım hem'in karaciğer, dalak ve makrofajlarda bulunan hem oksijenaz enzimi tarafından biliverdine oksitlenmesidir. Bu olay sırasında ortamda oksijen (O₂) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaza (NADPH) gereksinim vardır. Mikrozomal enzim sisteminin katalize ettiği bir dizi oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sonucu alfametan köprüsü açılırken karbon monoksit (CO) ve demir (Fe) açığa çıkar. Suda eriyebilen ve kolay atılabilen bir molekül olan biliverdin memelilerde enerji gerektiren bir basamak olan sitozolik NADPH bağımlı biliverdin redüktaz enzimi ile hızla bilirubine dönüştürülür (Şekil 1). Ortaya çıkan bilirubin indirekt bilirubindir ve lipofilik olduğu için lipid hücre membranlarını kolayca geçebilme ve normal pH'da suda erimeme özelliklerine sahiptir. Bir gram hemoglobinin katabolizması sonucu 34 miligram bilirubin oluşur. Yenidoğanda doğumu takiben kemik iliği, dalak ve karaciğer

dokusundaki eritrosit öncülleri yıkıma uğrayarak bilirubin oluşumuna erişkindekinden daha fazla oranda katkıda bulunur (15,16).



Şekil 1: Hem'den bilirubin oluşumu

Bilirubin üç tek karbon köprüsüyle birbirine bağlanmış dört pirol halkasından oluşur. Ortadaki karbon köprüsü, iki pirol halkasına tek olarak bağlanır, yanlardaki iki karbon köprüsü ise diğer iki pirol halkasına çift bağla bağlanır. Bu çift bağlarda iki farklı konfigürasyon olabilir. Bunlardan birine Z (Almanca zusammen = beraber), diğerine E (Almanca entgegen = karşılıklı) denir. Ana molekül olan hemde bu çift bağlar Z konumunda olduğu için bilirubin de 4Z, 15Z bilirubin IX α adını alır. Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar

molekül içinde bulunduğundan hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır. Membranlardan geçişi kolaylaştıran bu lipofilik özellik intramoleküler hidrojen bağları sayesinde ortaya çıkar. Lipofilik özellik intrauterin dönemde plasenta yoluyla temizlenmeyi sağlarken postnatal dönemde kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (17).

2.2.2 Bilirubin plazmada taşınması

Retiküloendotelial sistemden dolaşıma salınan nonkonjuge bilirubin zayıf asit yapısındadır ve pH 7.4'te suda çözünmez. Bu nedenle hızla albümine bağlanır. Her albümin molekülü birincisi daha sıkı, ikincisi daha gevşek olmak üzere en az iki bilirubin molekülüne bağlanır. Bir gram albümin yaklaşık 8,5 mg bilirubin bağlayabilme kapasitesine sahiptir. Ancak ortamda bağlanmayı engelleyen ve bilirubin ile yarışmaya giren maddelerin bulunması bağlanma miktarını azaltır (15,16). Albümin ile bağlanmayı etkileyen pH düşüklüğü, uzun zincirli yağ asitleri, safra asitleri, bazı antibiyotikler (penisilin, oksasilin, sefalotin gibi), analjezikler, antiinflamatuvarlar, diüretikler (furosemid) ve heparin gibi maddeler serbest bilirubini artıracakları için kernikterus riskini artırır. Bu maddelerin albümin bağlanma yetenekleri bilirubinden çok daha az olduğundan, bilirubini albüminden ayıramazlar ancak açıkta bulunan bağlanma bölgelerini kapatarak serbest bilirubinin artmasına yol açarlar. Bilirubin bağlanması dinamik bir süreçtir ve her zaman albümine bağlı olan ve olmayan bilirubin miktarı dengededir (18,19).

Bilirubin serumda dört değişik halde bulunabilir:

1. Albümine bağlı nonkonjuge bilirubin
2. Albümine bağlanmamış serbest bilirubin
3. Konjuge bilirubin (Safra ve böbrek yoluyla atılabilir)
4. Albümine kovalan bağlı konjuge bilirubin (Delta bilirubin).

Serumda bilirubin analizi sırasında delta bilirubin ölçülemez. Konjuge bilirubin direkt bilirubin olarak ölçülürken, albümine bağlı ve serbest olan nonkonjuge bilirubinin tamamı indirekt bilirubin olarak ölçülür (17). Yenidoğanlar diğer yaş gruplarından daha düşük pH'ya ve hayatın ilk günlerinde daha düşük serum

albümin konsantrasyonuna sahip olmaları nedeniyle yenidoğan döneminde albüminin bilirubine afinitesi daha düşüktür. Düşük pH bilirubin albümin bağlanma bölgesinden ayrılmasını kolaylaştırır ve serbest bilirubin çözünürlüğünü de azaltarak kolayca hücrelere girişine olanak sağlar (20). Plazmada çok düşük düzeylerde bulunan serbest bilirubin fizyolojik rolü çok önemlidir. Kan beyin bariyeri, karaciğer sinüzoidal membranı gibi biyolojik membranlardan geçebilen bu form, kernikterus oluşmasından sorumlu olan formdur (18,21,22).

2.2.3. Bilirubin karaciğere alınması

Bilirubin dolaşımdan ve vücuttan uzaklaştırılması için hepatositlere alınması gereklidir. Karaciğere gelen albümine bağlı nonkonjuge bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albüminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Bu enerji gerektirmeyen bir basamaktır. Hepatosit içine geçen bilirubin sitozolde bulunan ligandin veya Y protein (glutasyon S-transferaz B) adı verilen reseptöre bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınır. Hepatosit içindeki bir diğer reseptör olan Z proteininin (yağ asidi bağlayıcı protein) bilirubine afinitesi zayıftır. Z proteini fetal hayatta tam gelişmiş olmasına karşın, Y proteininin ancak doğumdan sonraki ikinci haftada erişkin düzeyine ulaşması yenidoğan sarılığı sebeplerinden biridir. Diğer taraftan fenobarbital gibi bazı farmakolojik maddeler de hücre içerisindeki ligandin miktarını artırır (23)

2.2.4 Bilirubin konjugasyonu

Bilirubin safra içerisine salgılanması ve vücuttan atılımı için suda çözünür hale gelmesi gerekmektedir. Düz endoplazmik retikuluma gelen bilirubin, uridin difosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi yardımıyla suda eriyen iki glukuronil grubunun bilirubin bir veya her iki propiyonik ucuna eklenmesi ile mono ve diglukuronid şekline dönüşür. Enzim eşliğinde meydana gelen bu glukuronidasyon vücuttaki en önemli detoksifikasyon mekanizmalarından biridir (24). UDPGT aktivitesini divalan katyonlar (magnezyum, kalsiyum gibi), fenobarbital, klofibrat, etanol ve ksenobiyotiklerin yanı sıra seks hormonları, glukagon, sekretin, tiroksin ve kortizol gibi hormonlar da etkilemektedir (25).

Yenidoğanda, özellikle prematürelde UDPGT aktivitesinin azlığı ya da yokluğu nedeniyle konjugasyon işlevi yetersiz olabilir, ancak UDPGT enzim aktivitesi 4-8 haftada artarak erişkin düzeyine ulaşır. Doğumdan sonraki ilk 48 saatte meydana gelen konjuge bilirubinin tamamı monoglukuronid şeklindedir, ancak üçüncü günden itibaren safraya salgılanabilen şekli olan diglukuronidler ön plana çıkarlar. Yaşamın ilk günlerinde konjuge bilirubin, total bilirubinin %12'sinden azdır. Yenidoğan bebekte total bilirubin düzeylerinin yüksek olması nedeniyle konjuge bilirubin düzeyi de erişkine göre yüksektir (26,27). UDPGT'nin total glukuronizasyon kapasitesi karaciğerin bilirubin yükünün 100 katıdır. Bu sebeple enzim aktivitesi ancak %1'e indiği zaman nonkonjuge bilirubin retansiyonu olur. Bu durumun klinik örnekleri Crigler Najjar Sendromu ve yenidoğanda görülen sarılıklardır (23,28).

2.2.5. Bilirubinin atılımı ve enterohepatik dolaşımı

Glukuronidle konjugasyon, bilirubin atılımının %90'ını oluşturur. Kalan bilirubin ise glukoz, ksiloz, taurin gibi başka maddelerle konjuge olarak veya oksidasyon, hidroksilasyon veya redüksiyon reaksiyonlarına girerek suda erir hale gelerek vücuttan atılır. Konjugasyonu tamamlanarak suda çözünebilir hale gelen bilirubin, ATP bağımlı olarak çalışan anyonik transport proteinlerinin yardımı ile safra içine salgılanarak vücuttan atılır. Enerji gerektiren bu işlem sonunda safra kanalındaki bilirubin konsantrasyonu, hepatosit içindekinin 100 katına kadar ulaşır (29). Safra kanalı aracılığıyla bağırsağa geçen konjuge bilirubin tekrar emilemez ancak nonkonjuge bilirubin safra, safra tuzları, kolesterol, fosfolipidler, tiroksin ve diğer bazı maddelerle birlikte enterohepatik dolaşıma geçer. Bilirubinin monoglukuronid ve diglukuronid formları stabil olmayan moleküllerdir, bu yüzden kolayca nonkonjuge şekle hidrolize olabilirler. Yenidoğanlarda başlangıçta mukozal bir enzim olarak bulunan β -glukuronidaz ile enzimatik olarak hemen nonkonjuge bilirubin haline geri dönüşebilir. Oluşan bu bilirubin de enterohepatik dolaşımla karaciğere geri döner. Bağırsaktaki bilirubin en çok duodenum ve kolondan emilir. Emilen miktar, diyetin cinsine ve miktarına göre değişmekle birlikte, bağırsağa geçen bilirubinin yaklaşık %25'inin geri emildiği düşünülmektedir. Yenidoğanlarda β -glukuronidaz enziminin yüksek

konsantrasyonda olması nedeniyle enterohepatik dolaşım erişkinlere oranla daha fazla olmaktadır. Yenidoğanda, enterohepatik dolaşımı artıran diğer faktörler arasında; bağırsak motilitesinin az olması, içinde bol bilirubin bulunan mekonyum pasajının gecikmesi ve bilirubini, ürobilinojene çevirecek bağırsak bakterilerinin bulunmaması yer almaktadır. Oral agar, kolestiramin ve aktif kömür verilmesi, bağırsaktaki bilirubini bağlayarak sarılığın artmasını önleyebilir (23). Yenidoğanın distal bağırsak kesimlerinde E. Coli, C. perfringens gibi bakteriler aracılığıyla bilirubin ürobilinoide (ürobilin, ürobilinojen, sterkobilinojen, sterkobilin) dönüşür. Kalın bağırsağa ulaşan ürobilinojen, bağırsak bakterileri tarafından sterkobilinojene dönüştürülerek dışkı ile atılırken, bir kısmı ise kolondan geri emilerek genel dolaşıma geçer ve ürobilinojen olarak idrarla atılır. Yaşamın ilk günlerinde yenidoğan bağırsağının henüz bakteriler tarafından kolonize olmamış olması ürobilinoide oluşumunu geciktirir. Bu nedenle yenidoğan ciddi bir şekilde bilirubinin artmış enterohepatik dolaşımı riski ile karşı karşıyadır (23,27,30).

2.3. Epidemiyoloji

Herhangi bir sarılıklı yenidoğanın tanı ve tedavisinde serum bilirubin düzeyini etkileyen faktörleri bilmek ilk adımdır (31).

2.3.1. Genetik, etnik ve ailesel faktörler

Term bebeklerde fizyolojik hiperbilirubinemi bilirubin piki beyaz ırktan Avrupa/Amerikalılarda ve Afrika kökenlilerde 5-6 mg/dl düzeyleri ile 48.-120. (sıklıkla 72.-96.) saatlerde olurken, Asya kökenlilerde 10-14 mg/dl düzeyleri ile 72.-120. saatlerde ortaya çıkmaktadır. Bu faz 1 hiperbilirubinemi takiben beyaz ırktan Avrupa/Amerikalılarda ve Afrika kökenlilerde 5. güne kadar, Asya kökenlilerde 7.-10. güne kadar bilirubin düzeyleri yaklaşık 3 mg/dl'ye iner ve fizyolojik hiperbilirubinemi sona erer. Hayatın 3. haftası sonuna doğru tamamlanan faz 2 hiperbilirubinemi ise bilirubin düzeyleri 2 mg/dl'nin altına iner. Nispeten büyük prematüre bebeklerde fizyolojik hiperbilirubinemi bilirubin piki 5. güne kadar 10-12 mg/dl'ye ulaşır ve bilirubin düzeylerinin normal (erişkin) düzeylere inmesi, hepatik UDPGT aktivitesinin daha geç

matüre olması nedeniyle 1. ayın sonunu bulur. Daha küçük prematüre bebeklerde bilirubin piki daha yüksek düzeylere ulaşırken, normal düzeylere inmesi daha da gecikir (32).

Fizyolojik sarılığın şiddetinde genetik, coğrafi, etnik, çevresel ve kültürel etkiler de belirleyicidir. Asya kökenlilerde, Avrupalı/Amerikalı beyazlara ve Afrika kökenlilere göre daha yüksek bilirubin düzeyleri izlenir. Öte yandan ırksal etkinin bir sonucu olarak Afrika kökenlilerde Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6PD) eksikliği görülme riski daha fazladır. Coğrafi etkilere örnek olarak Yunan Rodos ve Midilli adalarında yaşayanlarda diğer Yunan topluluklarından farklı olarak hem G-6PD eksikliği ve hem de hemolitik faktörlerden bağımsız ciddi hiperbilirubinemi görülme sıklığının daha fazla olması verilebilir (32).

Uridin difosfoglukuronozil transferaz 1A1 (UGT1A1) gen mutasyonları:

Birçok formu olan uridin difosfoglukuronozil transferaz enziminin A1 izoformu (UGT1A1) bilirubin konjugasyonunu sağlar. Gendeki ekson veya promoter bölgedeki herhangi bir mutasyon bilirubin konjugasyonunun etkilenmesine neden olur (33). Gendeki çeşitliliklerin ırksal farklılığı desteklediği gösterilmiştir. Asyalılar, Afrikalılar ve beyaz ırktan olan bireyler arasında genin promoter bölgesindeki timin-adenin tekrarlarının sayısındaki farklılıklardan dolayı polimorfizmler saptanmıştır (34-36). Genin promoter bölgesindeki TATAA biriminde timin-adenin tekrarlarında artış olması sonucu genin ürünü olan enzim aktivitesinde azalma olur (36). Genin promoter bölgesindeki çeşitliliklerin yenidoğan döneminde ilk 96 saatte daha yüksek serum bilirubin düzeyi ve uzamış hiperbilirubinemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (31,34). Karaciğer hücresi içine bilirubin molekülünün taşınmasını sağlayan protein molekülünün (Organik anyon taşıyıcı protein-2 [OATP-2] veya "Solute carrier organic anion transporter 1B1" [SLCO1B1]) geninde oluşan polimorfik mutasyonlar da özellikle UDPGT 1A1 mutasyonları ile kombine olduğunda ciddi hiperbilirubinemiye neden olur (32). Anne sütüyle beslenen bebeklerde uzamış hiperbilirubinemi gelişimi ile de UGT1A1 genindeki polimorfizm arasında ilişki bulunmuştur (37).

2.3.2. Maternal ve obstetrik faktörler

Sigara: Sigara içen annelerin bebeklerinde hiperbilirubineminin daha az görüldüğü öne sürülmüştür. Bu durumun sigara içen annelerde emzirme oranının düşük olmasıyla veya sigaranın içerdiği maddelerin enzim indüksiyonu yapması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (38).

Diyabet: Diyabetik anne bebeklerinde insülinin anabolik etkisi nedeniyle eritropoetin artması sonucu polisitemi oluşur ve hiperbilirubinemi görülme sıklığında artışa neden olur. Ayrıca diyabetik annelerin sütündeki β -glukuronidaz aktivitesi normalden daha yüksektir. Bu da enterohepatik dolaşımı arttırarak hiperbilirubinemiye katkıda bulunur (39,40).

İlaçlar: Epidural anestezi (özellikle bupivakain ile yapılan) ve indüksiyon için kullanılan oksitosin ile yenidoğan sarılığı arasında ilişki vardır. Bir antikonvülzan olan fenobarbital de anneye verildiğinde enzim indüksiyonu yaparak bebekte ilk haftadaki bilirubin düzeylerini düşürür (38).

Doğum şekli: Vajinal yolla doğan bebeklerde bilirubin düzeyleri sezaryen ile doğanlara göre daha yüksektir (38).

Plasental transfüzyon ve hiperviskozite: Parsiyel kan değişimi uygulanan semptomatik hiperviskozitesi olan bebeklerde parsiyel kan değişimi uygulanmayan polisitemik bebeklere göre hiperbilirubinemi sıklığında artış saptanmamıştır (41).

Kordon kanı bilirubin düzeyleri: Kordon kanındaki bilirubin düzeyinin daha sonraki düzeylerle ilişkili olduğu bilinmektedir (38).

2.3.3. Bebeğe ait faktörler

Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı: Düşük doğum ağırlığı ve gestasyon yaşının küçük olması hiperbilirubinemi riskinde artışa neden olmaktadır (42,43). Gestasyon yaşı 36-37 hafta olan yenidoğanlar, 39-40 haftalık doğanlar ile karşılaştırıldığında, 5-7 kat daha fazla hiperbilirubinemi geliştirme riskine sahiptirler. Her gestasyon haftası düşüşünde, hiperbilirubinemi riski 0,6 kat

artar. Preterm yenidoğanlarda ise daha yavaş artan ancak daha uzun süren sarılık görülür (44).

Cinsiyet: Erkek bebeklerin kızlara göre daha yüksek bilirubin seviyesine sahip olduğu bildirilmiştir (45).

Mekonyum pasajı: Mekonyum pasajının erken dönemde başladığı bebeklerde tepe total bilirubin düzeylerinin 1 mg/dl daha az olduğu gösterilmiştir. Üç kiloluk bir bebeğin mekonyumunda 100-200 mg bilirubin olduğu tahmin edilmektedir. Bu miktar günlük hem katabolizması sonucunda ortaya çıkan bilirubinden 3-4 kat fazladır ve mekonyum pasajındaki gecikme bilirubinde artışa sebep olur (46,47).

Yetersiz kalori alımı ve tartı kaybı: Doğum sonrası ilk günlerde görülen kilo kaybıyla serum bilirubin düzeyleri arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmaktadır ve bunun nedeninin artmış enterohepatik dolaşım olduğu düşünülmektedir (32,48).

Beslenme şekli: Kazein hidrolizatlı formüllerle beslenen bebeklerde 10-18. günlerdeki bilirubin düzeyleri, standart kazeinli ya da whey proteinlerini içeren formüllerle beslenen bebeklere göre daha düşük bulunmuştur (49).

2.3.4. Çevresel faktörler

Fenolik deterjanlar: Dezenfeksiyonun fenolik deterjanlarla yapılması hiperbilirubinemi epidemilerine yol açmıştır (38).

Deniz seviyesinden yükseklik: Deniz seviyesinden yükseldikçe artan hematokrit düzeyleri hiperbilirubinemi artırabilir (38).

İlaçlar: Panküronyum ve kloralhidrat verilmesi hiperbilirubinemi riskini artırır. Seftriakson, sefaperazon, sulfonamidler ve aspirin gibi albümine yüksek oranda bağlanan ilaçlar bilirubinle yarıştıklarından sarılığı olan yenidoğanlarda kullanılmamalıdır (38).

2.4. Yenidoğan Sarılıklarında Nedenler

Yenidoğan sarılıkları artan bilirubin cinsine göre direkt ve indirekt hiperbilirubinemi olarak ikiye ayrılır ve indirekt hiperbilirubinemi daha sık görülür. Fizyolojik sarılık dışında bilirubin yapımının arttığı durumlarda ve karaciğere alımın veya konjugasyonun azaldığı patolojik durumlarda indirekt hiperbilirubinemi görülebilir. Sarılık, yenidoğan bebeklerde sefalokaudal ilerleme gösterir ve bilirubin 5 mg/dl düzeyine ulaşınca gözle görülür hale gelir (43).

Erken başlangıçlı (72. saatten önce ortaya çıkan) hiperbilirubinemi genelde aşırı bilirubin üretimine bağlı olarak oluşurken (çoğunlukla ABO uygunsuzluğu), geç başlangıçlı (72. saatten sonra ortaya çıkan) hiperbilirubinemi ise yetersiz beslenme, dehidratasyon, enterohepatik dolaşımın artışı gibi bilirubin eliminasyonunu geciktiren durumlarla ilişkilidir (50,51). Yenidoğanda patolojik (ciddi) indirekt hiperbilirubinemi nedenleri bilirubin metabolizması basamaklarında oluşan patolojilerin temelinde sınıflandırılabilir (Tablo 1) (52).

Tablo 1: İndirekt hiperbilirubinemi nedenleri

Bilirubin üretimindeki patolojiler (Hemoliz) İzoimmünizasyon (Rh uygunsuzluğu, ABO uygunsuzluğu, diğer kan grup uygunsuzlukları) Eritrositlerin biyokimyasal defektleri (G-6PD eksikliği, pirüvat kinaz eksikliği, heksokinaz eksikliği, konjenital eritropoietik porfiriya) Eritrositlerin yapısal defektleri (Hereditör sferositoz, hereditör elliptositoz, infantil piknositoz) Enfeksiyon (Bakteriyel, viral, protozoal) Sekestrasyon (Subdural hematoma ve sefal hematoma, ekimozlar, hemanjiyomlar) Polisitemi
Bilirubin karaciğer hücresi içine alınması ("uptake") bozuklukları
Konjugasyon bozuklukları Crigler-Najjar sendromu tip I Crigler-Najjar sendromu tip II Geçici familial neonatal hiperbilirubinemi (Lucey-Driscoll sendromu) Pilor stenozu Hipotiroidizm
Ekskresyon bozuklukları
Enterohepatik dolaşımda artış Anne sütü ile ilgili sarılıklar (Anne sütü yetmezliği ve anne sütü sarılığı)

2.4.1 Fizyolojik sarılık

Normalde umbilikal kordon kanındaki indirekt bilirubin miktarı 1-3 mg/dl'dir ve doğumun hemen sonrasında günde 5 mg/dl'den daha düşük bir hızla artmaya başlar. Yükselen indirekt bilirubin 2-4. günlerde 5-6 mg/dl seviyesinde zirve yaparak sonrasında giderek düşmeye başlar. İndirekt bilirubin 5-7. günlerde 2 mg/dl'nin altına düşer. Term bebeklerde indirekt bilirubin seviyeleri 10-14. günde erişkin değeri olan 1 mg/dl'nin altına düşer. Bu durum 'fizyolojik sarılık' olarak tanımlanmıştır ve karaciğerdeki geçici bilirubin konjugasyon yetersizliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (32).

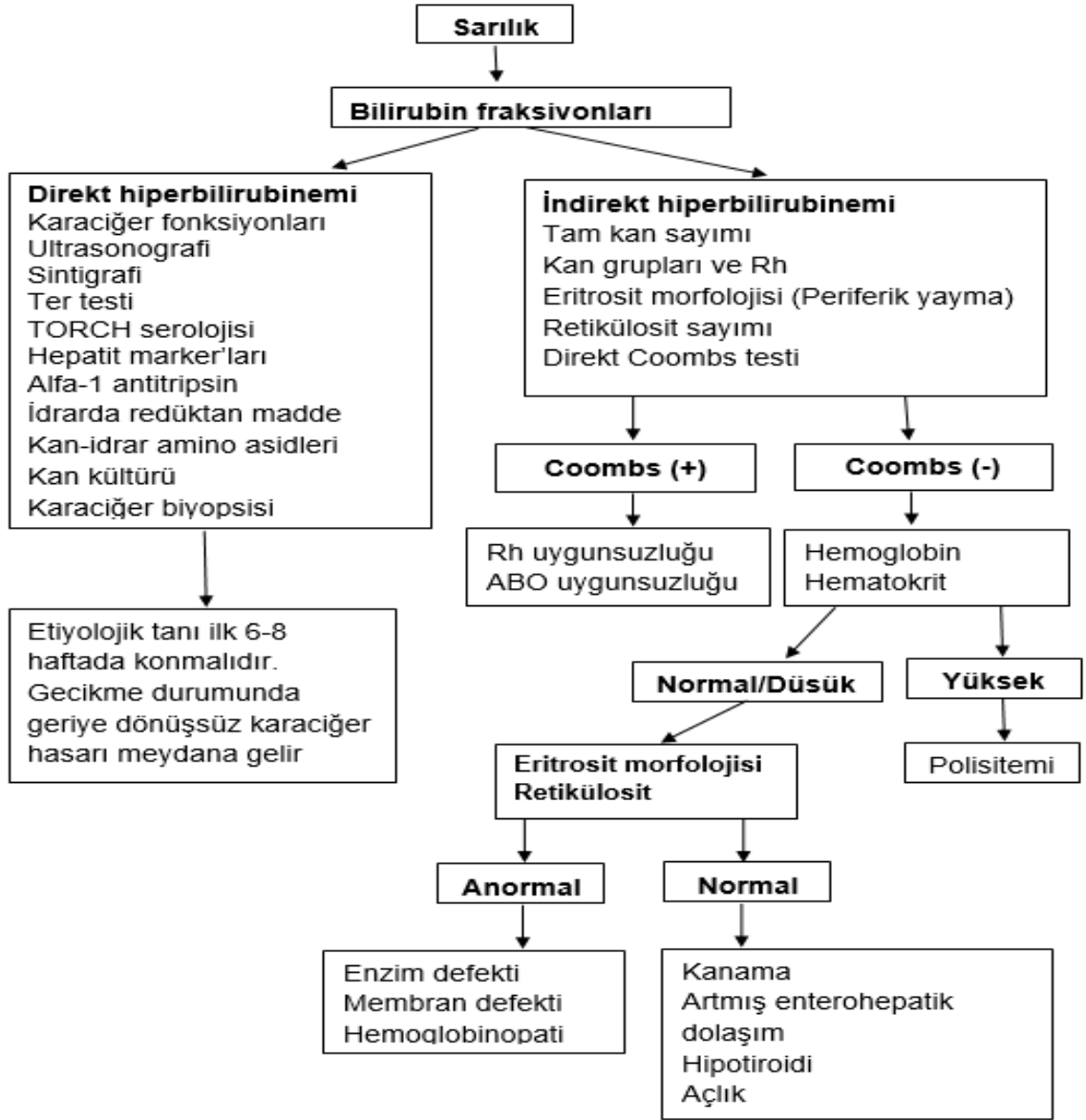
Yenidoğanda fizyolojik sarılık için kriterler (11):

1. Sarılığın ilk 24-36. saatten sonra başlaması
2. TSB seviyesinin artış hızının 5 mg/dl/gün'den az olması
3. TSB seviyesinin term bebeklerde 12 mg/dl'yi, prematürelere 15 mg/dl'yi geçmemesi
4. Serum direkt bilirubin seviyesinin <2 mg/dl olması
5. Sarılığın term bebeklerde 7 günden, prematüre bebeklerde 10-14 günden kısa sürmesidir.

2.4.2. Patolojik sarılıklar

İndirekt hiperbilirubinemi ilk 24-36 saatten önce başlamış ve TSB'nin artış hızı 5 mg/dl/gün'den fazlaysa, TSB seviyesi termelerde 12 mg/dl'yi, prematürelere 15 mg/dl'yi geçmişse, serum direkt bilirubin seviyesi >2 mg/dl ise veya sarılık term bebeklerde 7 günden, prematüre bebeklerde 10-14 günden fazla sürüyorsa patolojik hiperbilirubinemi düşünülmelidir. Bu bulguların dışında ailede hemolitik hastalık öyküsü, yenidoğanda solukluk, anemi, hepatomegali, splenomegali, kusma, letarji, beslenme problemleri, aşırı tartı kaybı, apne, bradikardi, vital bulgularda bozukluk, açık renkli dışkılama, kernikterus bulguları varlığında, idrarda bilirubin varlığında patolojik yenidoğan sarılığı düşünülmelidir. Fototerapiye rağmen bilirubin seviyesinin yetersiz düşüşü veya yükselmesi de patolojik sarılığı düşündürmelidir (53).

Sarılıklı bir yenidoğanı değerlendirirken etiyolojik faktörleri göz önüne alacak şekilde aşağıdaki gibi bir klinik ve laboratuvar yaklaşım şeması kullanılabilir (Şekil 2) (52).



Şekil 2: Yenidoğan sarılığına yaklaşım

2.4.3. İzoimmünizasyon

İzoimmünizasyon klasik olarak Rh ve ABO uygunsuzluklarında görülür.

2.4.3.1 Rh uygunsuzluğu:

Rh kan grup antijenlerinden C (Cc), D (Dd) ve E (Ee) içinde en antijenik olanı D antijenidir. Bu antijeni taşıyan (Rh (+)) 0.1 ml kadar fetal kanın fetomaternal yol ile Rh (-) gebeye geçmesi sonucunda maternal sensitizasyon, antikor oluşumu ve annenin sonraki Rh (+) bebeklerinde intrauterin olarak başlayan hemoliz ile hidrops (eritroblastozis) fetalise kadar varan ağırlıkta tablolar oluşur. Günümüzde anti-D immünglobulin G'nin (Rhogam) maternal profilakside yaygın olarak kullanımı ile birlikte Rh uygunsuzluğu daha az karşılaşılabilmektedir.

Rh uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalıkta ağır anemiye bağlı olarak gelişen fetal veya erken neonatal ölümün önüne geçebilmek için erken tanı ve uygun tedavi çok önemlidir. Öyküde ölü doğum, neonatal ölüm, daha önceki gebeliklerde sarılık öyküsü araştırılmalı ve her gebe ile doğan bebeğinde mutlaka kan grubu bakılmalıdır. Anne-baba arasında uygunsuzluk varsa Anti-D immünglobulin G titresi belirli aralıklarla (12-16, 28-32 ve 36. gebelik haftalarında) ölçülmelidir. Titrenin 1/64 ve üzerinde yükselmesi ciddi hemoliz belirtisi anlamına gelir ve bu bebekler çok yakın izlem gerektirir. Doğum sonrası Rh (-) gebeden Rh (+) bebek dünyaya gelirse ve Coombs (-) ise anneye doğum sonrası 72 saat içinde 300 µg RhD-İmmünglobulin uygulanmalıdır (52).

Anne immünize ise gebeliği süresince 2-4 hafta aralarla Anti-D immünglobulin G titrelerine bakılarak antikor titresi 1/16 ve üzerinde ise umbilikal kan örnekleme yapılmalı, ultrasonografide hidrops bulguları (deride ödem, asit, plevral veya perikardiyal effüzyon) araştırılmalı ve ciddi anemi durumunda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmalıdır.

Antenatal kanamaya bağlı sensitizasyonu ve Rh hemolitik hastalık riskini önlemek için eşleri Rh (+) olan Rh (-) gebelere gebeliğin 28. haftasında (Coombs (-) ise) rutin olarak 300 µg RhD-İmmünglobulin uygulanmalıdır.

2.4.3.2 ABO uygunsuzluğu

Günümüzde izoimmünizasyonun pratikte en sık karşılaşılan nedeni ABO uygunsuzluğudur. ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık genellikle anne O ve bebek A veya B kan grubunda olduğu durumlarda görülür. Bu kan grubu olasılıkları tüm gebeliklerin %15 kadarında görülse de, böyle bebeklerin az bir kısmında (%4 kadarında, yani tüm gebeliklerin %0.6 kadarında) anlamlı hiperbilirubinemi/hemolitik hastalık gelişir. O-B grup uygunsuzluğunun O-A grup uygunsuzluğuna göre daha fazla oranda anlamlı hiperbilirubinemi ve semptomatik ABO hemolitik hastalığına yol açtığı gösterilmiştir. ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık gelişen bebeklerde hiperbilirubinemi genellikle yoğun fototerapi ile tedavi edilebilir ve nadiren kan değişimine ihtiyaç duyulur. ABO uygunsuzluğu genellikle Rh uygunsuzluğuna göre daha hafif hastalık tablosuna yol açar. ABO hemolitik hastalığına bağlı hidrops fetalis son derece nadirdir, klinik olarak anlamlı hemoliz sık değildir ve hemoliz bulgusu olan bebeklerin binde 1'inden azında kan değişimine gereksinim duyulur. ABO hemolitik hastalığının karakteristik periferik yayma bulgusu (Rh uygunsuzluğunun aksine) mikrosferositozdur. Direkt Coombs testi zayıf pozitif olabilir. Ancak A ve B antijenlerinin yenidoğan eritrositleri üzerindeki zayıf ekspresyonu nedeniyle direkt Coombs testi pozitif olmadan da ABO hemolitik hastalık gelişebilir (52).

ABO sistemi ve Rh-D dışındaki eritrosit antijenlerine "Minör Eritrosit Antijenleri" veya "Minör Kan Grubu Antijenleri" denir. Bu antijenlere bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı erken ortaya çıkan hafif hiperbilirubinemi ile seyredebileceği gibi, hidrops fetalis veya çok sayıda kan değişimi gerektiren ağır hemolitik hastalık tablolarına da yol açabilir. Minör kan grubu antijenlerinden hemolitik hastalık oluşturma riski en yüksek olanlar anti-c, anti-E ve anti-K (Kell)'dir. Anti-K hemolitik hastalığında hem hemoliz, hem de eritroid

progenitör hücrelerde oluşan süpresyona bağlı olarak gelişen ağır anemi nedeniyle intrauterin tedavi (transfüzyon) gerekebilir (52).

2.4.4. Eritrosit enzim defektleri

Yenidoğanda hemoliz ve sarılığa yol açan enzim defektlerinin en sık karşılaşılanı eritrositlerin enerji kaynağı olan pentoz fosfat yolunda görevli glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6PD) enziminin eksikliğidir. G-6PD eksikliğinde NADPH sentezlenemediği için antioksidan sistemin en önemli kaynağı oksidlenmiş glutatyon sentezlenemez ve eritrositler oksidan strese karşı çok duyarlı hale gelir. Oksidan stres, asidoz, hipoglisemi, enfeksiyon, yüksek doz sentetik K3 vitamini (menadion), deodorantlar (oda, banyo), bakla, antimalaryal ilaçlar (primakin, klorokin), sulfonamidler, metilen mavisi, naftalin, aspirin gibi analjeziklerle karşılaşan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi görülebilir. Yenidoğan hemolitik ajanı transplasental olarak veya anne sütü ile de alabilir. Akdeniz, kuzey Afrika ve Asya kökenlilerde daha sık görülür. Bu hastalık X'e bağlı resesif geçiş gösterdiği için, mutant geni taşıyan erkekler potansiyel olarak hastalık belirtilerini gösterebilir, dişilerde ise hastalık belirtilerinin ortaya çıkışı X kromozomu inaktivasyonu ve liyonzasyon derecesine bağlıdır. Klinik tablo heterojendir ve şiddeti çevresel faktörler ile genotipik etkilenmenin tipine bağlıdır. G-6PD-A mutasyonu Afrikalılarda en sık görülen mutasyondur ve hemoliz hafiftir. Akdeniz ve Asyalılarda en sık mutasyon olan G-6PD-B mutasyonunda ise hemoliz daha şiddetlidir ve fatal olabilir. G-6PD eksikliğinde hiperbilirubinemi tipik olarak, izoimmünizasyonun aksine, ilk 24 saatten sonra ve fizyolojik hiperbilirubineminin başlangıcından önce (genellikle 72.-96. saatler) görülür. Periferik yaymada Heinz cisimlerinin dalak tarafından ortadan kaldırılması sonucu eritrositler "bite cell" denilen ısırılmış hücreler gibi görülebilir. Kesin tanı G-6PD aktivitesi ve DNA analiziyle G-6PD mutasyonunun ortaya konmasıyla konur (52).

2.4.5. Geçici familyal neonatal hiperbilirubinemi (Lucey-Driscoll sendromu)

Anne ve bebek kanında tanımlanamayan bir UDPGT enzim inhibitörü bulunur ve bu yenidoğanlarda doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde kan değişimi gerektirecek düzeylerde ve hemolizin olmadığı şiddetli hiperbilirubinemi tablosu görülür. Doğumdan sonra 14. güne doğru bu inhibitörün düzeyinin azalması ile beraber serum bilirubin düzeyleri de azalma gösterir (32).

2.4.6. Anne sütü sarılığı

2.4.6.1. Anne sütüyle yetersiz beslenmeye bağlı sarılık (Erken tip):

Uygunsuz emzirme yöntemleri, memelerde şişkinlik-tıkanma, çatlak meme uçları ve bitkinlik-halsizlik gibi maternal faktörler ve emmenin yeterli olmaması gibi neonatal faktörlerin etkisiyle uygun sıklıkta emzirme sağlanamaz, yeterli uyarı olmadığı için süt üretimi azalır ve yetersiz beslenme tablosu oluşur. Genellikle ilk 4 gün içerisinde sık görülür. Bu nispi açlık tablosu mekonyum çıkışının yavaşlamasına, bilirubin enterohepatik dolaşımında artışa ve sonuçta hiperbilirubinemiye neden olur (52).

2.4.6.2. Anne sütü sarılığı (Geç tip):

Sadece anne sütü ile beslenen yenidoğanların %2'sinde 7. günden sonra başlayan ve 2-3. haftalarda 10-30 mg/dl'ye ulaşan indirekt hiperbilirubinemi gelişmektedir. Geç tip anne sütü sarılığının nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da ön planda artmış enterohepatik dolaşımın neden olduğu düşünülmektedir. Gecikmiş mekonyum pasajı, değişen bağırsak kolonizasyon yapısı ve bağırsakta yüksek β -glukuronidaz düzeyine ikincil olarak bu bebeklerde enterohepatik dolaşım artmaktadır. Ayrıca anne sütünde bulunan serbest yağ asitleri, steroidler, nükleotidler gibi maddelerle UDPGT enziminin inhibisyonunun olayı hızlandırdığı ileri sürülmektedir (53).

2.4.7. Karaciğerin bilirubini alma, konjügasyon ve transport işlevlerinde bozukluklar

2.4.7.1. Crigler-Najjar sendromu tip I:

Familyal nonhemolitik indirekt hiperbilirubinemi olarak adlandırılır. Otozomal resesif geçiş gösteren, yaşamın ilk 3 gününde ortaya çıkan indirekt hiperbilirubinemi ile karakterize hastalıktır. Hiperbilirubinemi giderek artar ve ilk ay içerisinde 25-35 mg/dl düzeylerine ulaşır. UDPGT enzim aktivitesinin tam eksikliği söz konusudur. Karaciğerde histolojik açıdan bir patoloji eşlik etmez. Yenidoğan döneminde sürekli fototerapi uygulanarak serum bilirubin düzeyi 20 mg/dl altında tutulmalı ve kernikterus gelişmesi önlenmelidir. Daha sonra da aralıklı fototerapi uygulanarak bebek aşırı hiperbilirubinemiden korunmalıdır. Kalay-protoporfirin ve kalay-mezoporfirin kullanımı bilirubin düzeylerini ve fototerapi ihtiyacını azaltabilir.

Karaciğer biyopsisi ile bilirubin glukuronid formasyonunun olmadığı gösterilebilir. Direkt enzimatik tayin veya indirekt glukuronid formasyonunun anne ve babada kısmen yetersiz (%50) olduğu ve safra bilirubin konsantrasyonunun 10 mg/dl'den düşük (normal dağılım 50-100 mg/dl) olduğu gösterilebilir. Tedavide karaciğer transplantasyonu yeterli UDPGT aktivitesi sağlayabilmektedir. Bu sendrom UDPGT aktivitesini sağlayan hücrelerin transplantasyonu ile replasman tedavisi gerektiren tek enzim eksikliğidir.

2.4.7.2. Crigler-Najjar sendromu tip II (Arias hastalığı):

Nonhemolitik indirekt hiperbilirubineminin daha hafif formu olan bu hastalık otozomal dominant geçişli olup UDPGT aktivitesi kısmen azalmıştır. Hiperbilirubinemi genellikle ilk 3 günde ortaya çıkar ve daha uzun süre devam eder. Kernikterus oluşumu nadirdir. Tedavide fenobarbitalin enzim indükleyici etkisinden faydalanılır. Fenobarbitalin 1-8 mg/kg/gün dozunda verilmesiyle bilirubin düzeyleri azalır veya normale iner.

2.4.8. Damar dışına kanama

Sefal hematoma, ekimoz, intrakraniyal/pulmoner kanama ya da vücudun herhangi bir yerindeki gizli kanama eritrositlerin damar dışına çıkarak burada yıkılmasına ve serum bilirubin değerinde yükselmeye neden olur (52).

2.4.9. Hipotiroidi

Uzamış indirekt hiperbilirubinemi, doğumsal hipotiroidinin klinik özelliklerinden biridir. 2-3 haftadan uzun süren indirekt hiperbilirubinemi olgularında bu olasılık mutlaka araştırılmalıdır (38).

2.4.10. Doğumsal metabolizma hastalıkları

Galaktozemiye bağlı hiperbilirubinemili bebeklerde genelde kusma, tartı alamama, hepatomegali gibi belirtiler de eşlik etmekte birlikte sadece indirekt hiperbilirubinemi ile de gelebilir. Tirozinemi, hipermetiyoninemi gibi daha nadir durumlarda karaciğer hastalığı varlığında çoğu kez kolestaz vardır (38).

2.4.11. Sepsis

İndirekt hiperbilirubineminin sepsisin tek bulgusu olması çok nadirdir. Ayrıca indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanda kan ya da idrar kültüründe üreme olması sarılık nedeninin sepsis olduğu anlamına gelmez. Ancak hasta görünümlü bir bebekte sarılık, düzeldikten sonra tekrar ortaya çıkan sarılık ya da direkt hiperbilirubinemi varlığı sepsis açısından uyarıcı olmalıdır (38).

2.5. Bilirubin Toksisitesi

Bilirubin düzeyinin aşırı yükselmesi sonucunda akut bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus, kronikleşince de kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi tabloları oluşur (54). Bilirubin toksisitesinde glial hücrelerden ziyade nöronlar etkilenir, bilirubine bağlı nöronal hasar bölgesel topografi gösterir ve klasik olarak globus pallidus ve subtalamik nükleuslar, 8. kraniyal sinir ve koklear nükleuslar, dorsal orta beyin periakuaduktal gri cevher, hippokampal CA2 nöronları, serebellum dentat nükleuslar (Purkinje hücreleri)

tutulan bölgelerdir. Toksik etkilerin hangi bilirubin düzeyinde ortaya çıktığı net olarak belirli değildir. Ancak, nörotoksik etkilerin ortaya çıkışını kolaylaştıran bazı (majör ve minör) faktörler bilinmektedir (gestasyonel yaşın 35-38 hafta olması, hipoalbuminemi, asfiksi ve travma gibi kan-beyin bariyerinin bozulduğu durumlar, hipoglisemi, enfeksiyon, albumin-bilirubin bağlanmasını etkileyen durumlar) (11). Beynin nörotoksik etkilere duyarlılığı hücre tipine, beyin matüritesine ve metabolizmasına bağlıdır (18). Kernikterus gelişen yenidoğanların %90'ında TSB düzeylerinin 25 mg/dL'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (55). Tedavi edilmemiş ciddi hiperbilirubinemide kernikterus riski 1-3/100000 arasında değişir (46).

2.5.1 Kernikterus/akut bilirubin ensefalopatisi

Bilirubin toksisitesinin santral sinir sistemi üzerinde akut olarak görülen klinik ve patolojik etkileri bilirubin ensefalopatisi, kronik veya kalıcı sekelleri kernikterus olarak tanımlanır (11). Kernikterus Almanca bir kelime olup ileri düzey sarılık sonucu ölen bebeklerin, bazal ganglionlarının sarı renge boyanması durumları için kullanılmıştır. Nonkonjuge bilirubin beyini sarıya boyadığı ilk kez 1847'de Harvieux tarafından tanımlanmıştır. Kernikterus terimi ise bazal ganglionların sarıya boyanması anlamında ilk kez 1903'te Schmorl tarafından kullanılmıştır (56). Kernikteruslu/akut bilirubin ensefalopatili bebeklerin %85'inde belirgin bir nörolojik sendrom tablosu ortaya çıkarken, %15'inde tablo oldukça silik ve "non-spesifik"tir. Ortaya çıkan nörolojik sendrom tablosu hiperbilirubineminin yüksekliği, yüksek bilirubin düzeylerine maruz kalma süresi ve bebeğin gebelik haftası ile yakın ilişkili görünmektedir. Akut bilirubin ensefalopatisinde esas nörolojik anormallikler bilinç düzeyindeki değişiklikler, tonüs ve hareket anormallikleri, başta beslenme ve ağlamayı içermek üzere beyin sapı fonksiyonlarında oluşan bozukluklardır. Akut bilirubin ensefalopatisi, şiddeti bilirubin düzeyleriyle korelasyon göstermek üzere 3 majör evrede görülür ve günler içinde ilerleme gösterir (Tablo 2) (54).

Tablo 2: Akut bilirubin ensefalopatisinin majör klinik özellikleri

İlk faz

Hafif stupor (“Letarjik”, “Uykulu”)
Hafif hipotoni, hareket azlığı/hareketsizlik
Emmede azalma; hafif “yüksek tonda” ağlama

Orta (Ara) faz

Orta derecede stupor: irritabilite
Tonüs değişkendir, ancak genellikle artmıştır: bazı bebeklerde retrokollis-opistotonüs görülür
Beslenme (Emme) iyice bozulmuştur; “yüksek tonda” ağlama belirgindir, apne görülebilir
Ateş

İleri faz

Derin stupor-koma görülür
Tonüs genellikle artmıştır: çok belirgin retrokollis-opistotonüs görülür
Emme yoktur; tiz sesli-kulak tırmalayıcı ağlama görülür
Konvülziyonlar

İlk (erken) faz bulguları spesifik değildir, ancak mutlaka santral sinir sisteminin primer veya sekonder bozukluklarını akla getirmelidir. Bu bulguların erken farkedilerek uygun müdahale ve tedavinin düzenlenmesi oldukça önemlidir. Bulguların farkedilmediği durumlarda sendrom hızlıca ilerler ve prognoz da buna paralel olarak kötüleşir.

Orta (ara) faz bulguları genellikle 2-3 gün içinde gelişir ve özellikle uyarı ile ortaya çıkmaya meyillidir. Uyku ve hipotoninin birbirlerinin izlediği ataklar görülebilir. Tonüsteeki artış özellikle ekstensör kas gruplarını tutar ve böylece boyunda (retrokollis) veya sırtta (opistotonüs) görülür. Bu fazda da tedavi uygulanmazsa bebek hızla (birkaç gün içinde) 3. faz olan ileri faza ilerler.

Bebek eğer ileri faza gelmişse, sıklıkla geri dönüşümsüz hasar gelişmiş ve bir sonraki aşama olan kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi gelişecek demektir. Bu fazda sıklıkla olmasa bile konvülziyonlar da görülebilir ve muhtemelen eş zamanlı oluşan hipoksik-iskemik bir hasarın sonucudur. Burada unutulmaması gereken nokta başta prematüre yenidoğanlar olmak üzere bazı bebeklerde bu fazın bulguları görülmediği halde ileride kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi gelişebileceğidir.

Orta ve ileri faz bulguları nispeten bilirubin nörotoksitesine daha özgüdür ve kalıcı hasar riskinin arttığını düşündürür. Ancak 34 haftalıktan küçük prematüre

bebeklerde bu klasik bulgular görülmeyebilir ve hatta apne/desatürasyon atakları akut bilirubin ensefalopatisinin tek bulgusu bile olabilir (54).

2.5.2 Kronik bilirubin ensefalopatisi

Bilirubin ensefalopatisi ilk 1 yıl içinde değişkenlik gösterir. Neonatal hipertoni yerini hipotoniye bırakır, derin tendon refleksleri aktiftir ve motor becerilerin kazanılması gecikir. Bu bulgular daha ciddi motor bozuklukların gelişeceğini gösterir. Postkernikterik tipte karakteristik kronik bilirubin ensefalopatisi bulgularının yerleşmesi 6 ay-1 yıldan önce görülmez. Ekstrapiramidal motor bozukluklar yıllarca ortaya çıkmayabilir. Tam yerleşmiş ensefalopatinin majör klasik bulguları ekstrapiramidal hareket anormallikleri, bakış anormallikleri ve işitme bozukluklarıdır. Zeka nispeten korunur. Dental displazi de çok sık bir bulgudur ve diğer 3 klasik bulgu ile beraber “Bilirubin hasarının klinik tetradı” olarak anılır (54).

AAP geri dönüşümlü olabilen orta ve ileri faz akut bilirubin ensefalopatisi tablosundaki (hipertoni, retrokollis, opistotonüs, ateş, kaba sesli ağlama gibi bulguları olan) bebeklerde kalıcı hasarı önlemek açısından TSB düzeyleri azalmaya başlamışsa bile acilen kan değişimi yapılmasını önermektedir. Bu nedenle kalıcı hasar oluşturan kronik bilirubin ensefalopatisine gidişin önlenmesi açısından en riskli olan orta (Ara) ve ileri faz akut bilirubin ensefalopati tablosundaki bebekleri saptamak ve acil tedaviye başlamak büyük önem arz etmektedir (11). Bu bebeklerin belirlenebilmesi ve acil tedavi girişimlerinin başlatılabilmesi amacıyla bir skora sistemi geliştirilmiştir (Tablo 3) (57). Bu rakamsal puanlama sisteminde 1-3 arası puanlar hafif akut bilirubin ensefalopatisi tablosunu gösterirken, 4-6 arası puanlar orta dereceli akut bilirubin ensefalopatisi tablosunu işaret eder ve acil bilirubin azaltıcı tedavilerin başlanmasını gerektirir. 7-9 arası puanlar ise ileri akut bilirubin ensefalopatisi tablosunu gösterir ve daha ileri beyin hasarının oluşmasının önlenmesine, oluşan hasarın azaltılmasına yönelik tedbirler alınmalıdır (57).

Tablo 3: Akut bilirubin ensefalopatisinin başlangıç, şiddet ve ilerlemesinin (evrelerinin) klinik belirtilerle ilişkisi ve bilirubin tetiklediği nörolojik disfonksiyon skoru

Klinik bulgular	Bilirubine bağlı nörolojik disfonksiyon skoru	Akut bilirubin ensefalopatisi evresi
Mental durum		
Normal	0	Hiç yok
Uykuya eğilimli fakat uyandırılabilir, emme azalmış	1	Hafif
Letarjik, emme azalmış ve/veya güçlü emme ile beraber irritable/"jittery"	2	Orta
Semikoma, apne, beslenememe, konvulziyonlar, koma	3	İleri
Kas tonüsü		
Normal	0	Hiç yok
İnatçı hafif-orta hipotoni	1	Hafif
Hipotoni ile değişim gösteren hafif-orta hipertoni, uyarı ile birlikte boyun ve gövdenin kemer (yay) şeklini alması	2	Orta
İnatçı retrokollis ve opistotonüs, el ve ayakların bisiklet pedalı çevirir veya seğirir tarzda hareketleri	3	İleri
Ağlama şekli		
Normal	0	Hiç yok
Uyandırıldığında/uyarıldığında "yüksek tonda" ağlama	1	Hafif
Tiz sesle sürekli ağlama, sakinleştirmek zordur	2	Orta
Sakinleştirilemeyen ağlama veya ağlama yoktur veya zayıftır	3	İleri
Total bilirubine bağlı nörolojik disfonksiyon (Akut bilirubin ensefalopatisi) skoru*		

*: 1-3 arasındaki skorlar hiperbilirubinemili bebeklerde akut bilirubin ensefalopatisinin hafif bulguları ile uyumludur. 4-6 arasındaki skorlar orta şiddette akut bilirubin ensefalopatisini gösterir ve bu evre muhtemelen acil/hızlı uygulanan bilirubin azaltıcı müdahaleler ile geri dönüşümlüdür. 7-9 arasındaki skorlar ileri (derece) akut bilirubin ensefalopatisini düşündürür, daha ileri beyin hasarının önlenmesi, sekellerin şiddetinin azaltılması ve mümkünse akut hasarın geri döndürülmesi için acil ve hızlı müdahale gerekir.

2.6. Hiperbilirubineminin Öngörülmesi ve Önlenmesi

Yenidoğanlarda sarılık ve ilişkili komplikasyonların gelişiminin önlenmesi açısından bazı temel yaklaşımların bilinmesi ve uygulanması gereklidir (Tablo 4) (32). Özellikle koyu tenli yenidoğanlarda inspeksiyonla bilirubin düzeyinin tahmini yanıltıcı olabileceği için bu şekilde hasta takibi önerilmez (58,59). Sarılığın sefalokaudal yönde yayılım gösterdiği bilinmekle birlikte özellikle kasıkların altına inen sararma durumunda ebeveynler ve hekimlerin dikkatli

olması gerektiği ve bilirubin düzeyi ölçümü gerekebileceği unutulmamalıdır. Deri yüzeyinden bilirubin ölçüm metodu girişimsel olmayan bir tarama yöntemidir ve son yıllarda bu yöntemle TSB değerinin tahminine veya bebeklerin bu cihazlarla yapılan ölçümlerle ayaktan takibine yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur (60,61). Ancak deri yüzeyinden yapılan ölçümlerde 12 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde venöz ölçüm değerleri ile uyumun zayıf olduğu, deri yüzeyi ölçümlerinin TSB ölçümüne göre daha düşük değerler verdiği ("underestimation") ve sonuç olarak 12-13 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde TSB değerlerinin biyokimyasal olarak ölçülmesi gerektiği unutulmamalıdır (62). Kapiller kandan spektrofotometrik kolorimetrik olarak yapılan ölçümler de bir tarama yöntemi sayılabilir. Bu yöntemle yapılan ölçümlerde 15 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde hassasiyet azalmaktadır (63).

Tablo 4: Sarılık ve buna bağlı komplikasyonların gelişimini önleyici öneriler

-
- Anne sütü ile yeterli ve başarılı bir şekilde beslenme desteklenmeli
 - Hiperbilirubineminin tespiti ve değerlendirilmesi için uygun protokoller hazırlanmalı
 - İlk 24 saatte sarılık ortaya çıkan yenidoğanlarda transkütan bilirubin veya venöz total serum bilirubin düzeyleri ölçülmeli
 - Özellikle koyu ten rengi olan bebeklerde sarılık düzeyinin inspeksiyon ile tahmininin yanıltıcı olabileceği dikkate alınmalı
 - Bilirubin düzeyleri hastanın yaşına (saat olarak) uygun olarak yorumlanmalı
 - Özellikle anne sütü ile beslenen 38. gebelik haftasından önce doğmuş bebeklerin hiperbilirubinemi açısından yüksek risk taşıdıkları bilinmeli
 - Tüm yenidoğanlara hastaneden taburcu edilmeden önce ciddi hiperbilirubinemi riskine yönelik olarak sistematik bir değerlendirme yapılmalı
 - Aileler yenidoğan sarılığı konusunda sözel ve yazılı olarak bilgilendirilmeli
 - Taburcu edilme yaşına göre uygun bir takip planı yapılmalı
 - Endikasyon bulunan yenidoğanlar uygun tedavi yöntemleriyle (fototerapi ve gerekiyorsa kan değişimi) tedavi edilmeli
 - Klinisyenler annelere bebeklerini ilk günlerde, günde en az 8-12 kez emzirmelerini önermeli
 - Anne sütü ile beslenen bebeklere su ve dekstroz verilmesine gerek yoktur (hiperbilirubinemi gelişmesini önlemez, bilirubin düzeylerini azaltmaz)
-
- İzomünizasyon riski bulunan bebeklerin tespit edilmesi
 - Tüm gebelerde ABO ve Rh uygunsuzluğuna yönelik antikor tاینleri yapılmalı
 - Eğer anneye gebelik esnasında kan grubu tayini yapılmamış veya anne Rh (-) ise kord kanından Coombs testi, kan grubu tayini ve Rh grup tayini yapılmalıdır.
 - Anne kan grubu O Rh (+) ise, kord kanından kan grubu tayini ve Coombs testi yapılması faydalıdır.
 - Tüm bebekler her 8-12 saatte birden az olmamak şartıyla rutin olarak sarılık açısından monitörize edilmelidir.
-
- İlk 24 saat içerisinde sarılık ortaya çıkan tüm yenidoğanlarda transkütan bilirubin ve/veya total serum bilirubin düzeyleri ölçülmelidir
-

Taburcu edilmeden önce tüm yenidoğanlar ciddi hiperbilirubinemi gelişme riski açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme özellikle taburculuk esnasında 72 saatten küçük olan yenidoğanlar açısından çok büyük önem taşır. Ciddi hiperbilirubinemi ile ilgili risk faktörlerinin (majör ve minör) bilinmesi ve bunların sonradan hiperbilirubinemi gelişecek bebeklerin saptanmasına olanak sağlayan risk alanları içeren nomogramlar ile kombine edilmesi, ciddi hiperbilirubinemi ve onunla ilişkili komplikasyonların gelişimini önleyecektir. Bu değerlendirme için transkütan bilirubin veya venöz TSB düzeyleri ölçülebilir (11). AAP'nin 2004 yılında yayınladığı klinik uygulama kılavuzuna göre (11) gestasyon haftası ≥ 35 hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri tanımlanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: 35 hafta ve üzeri gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişimi açısından önemli risk faktörleri

Majör risk faktörleri

- Taburculuk öncesi total serum bilirubin veya transkütan bilirubin düzeylerinin nomogramda yüksek risk alanında olması
- Sarılığın ilk 24 saat içinde ortaya çıkması
- Direkt Coombs testi pozitifliği ile beraber kan grup uygunsuzluğu veya G-6PD eksikliği gibi diğer hemolitik hastalıklar bulunması
- Gestasyonel yaşın 35-36 hafta olması
- Fototerapi öyküsü pozitif olan kardeş varlığı
- Sefal hematom veya diğer kapalı kanamalar
- Özellikle emzirme başarılı değil ve kilo kaybı aşırı iken sadece anne sütü ile beslenme
- Doğu Asya ırkından olma

Minör risk faktörleri

- Taburculuk öncesi total serum bilirubin ve transkütan bilirubin düzeylerinin nomogramda yüksek orta risk alanında olması
- Gestasyon yaşının 37-38 hafta olması
- Taburcu olmadan önce sarılığın fark edilmesi
- Önceki kardeşte sarılık öyküsü
- Diyabetik annenin makrozomik bebeği
- Anne yaşının ≥ 25 yıl olması
- Erkek cinsiyet

Düşük risk (Bu faktörlerin varlığında ciddi hiperbilirubinemi riski normalden düşüktür)

- Total serum bilirubin veya transkütan bilirubin düzeylerinin nomogramda düşük risk alanında olması
- Gestasyon yaşının ≥ 41 hafta olması
- Sadece formül mama ile beslenme
- Siyah ırktan olma
- Hastaneden 72. saatten sonra taburcu edilme

(American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316.)

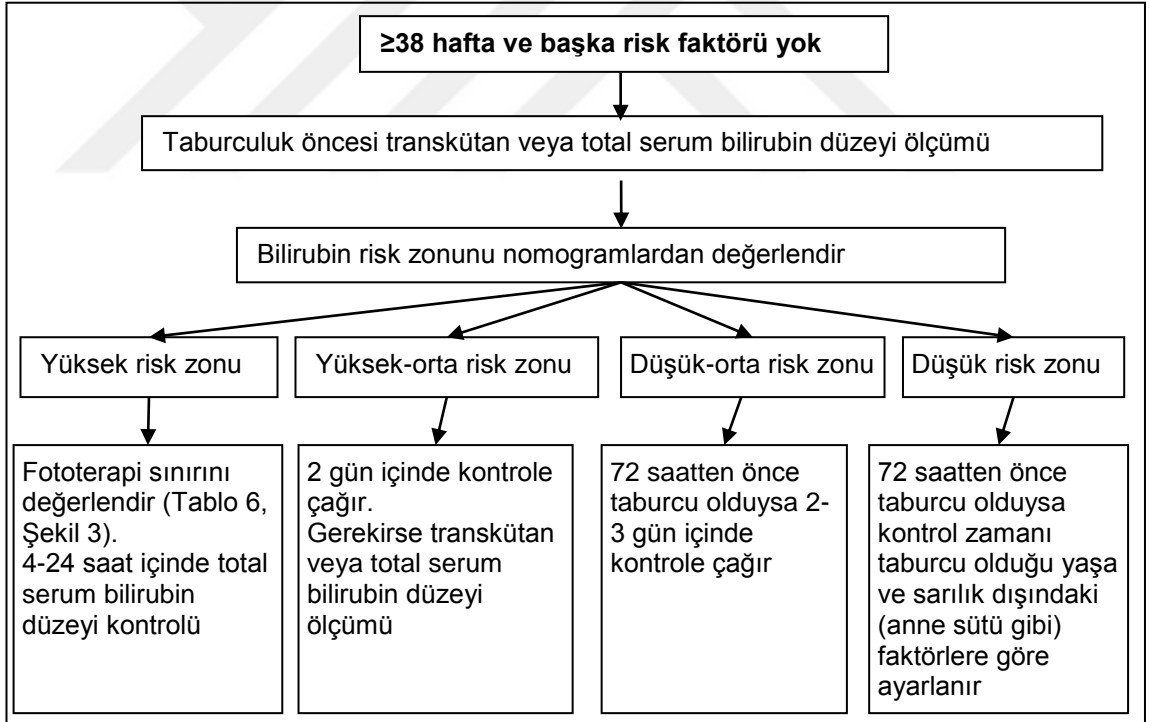
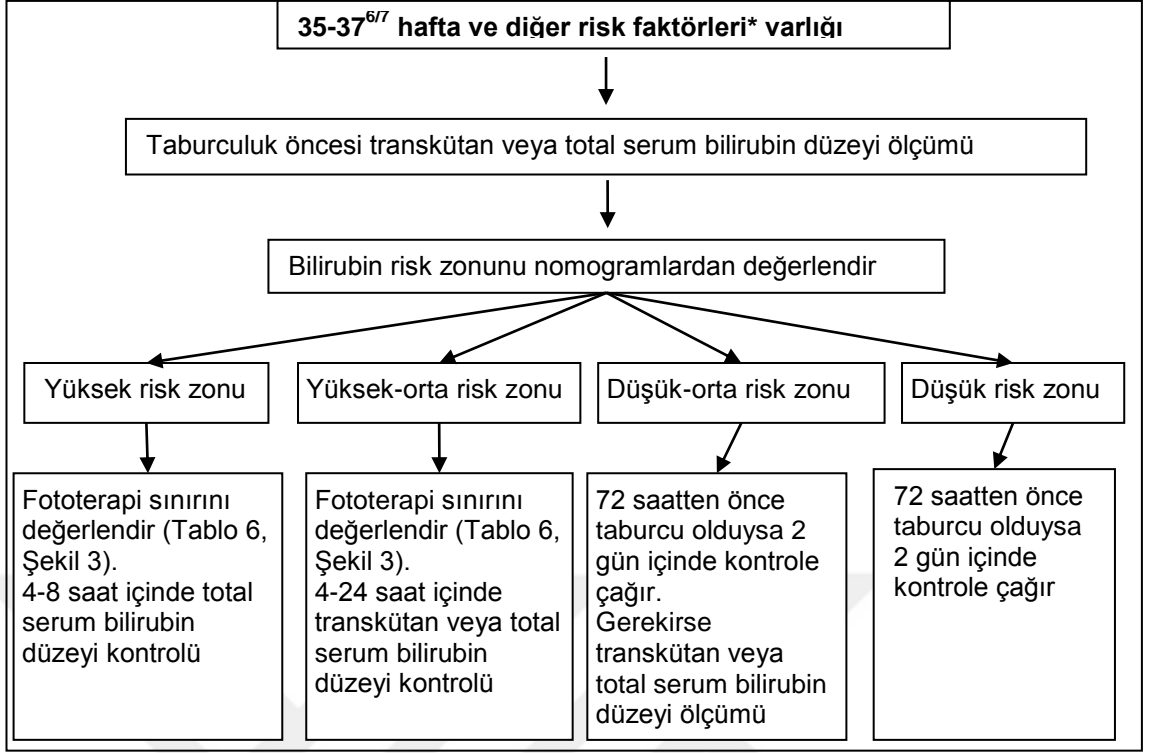
Yenidoğan bebeklerin doğumdan sonra anneleriyle birlikte mümkün olan en kısa süre içinde taburcu edildiği günümüzde, bebekler taburcu edildikten sonraki ilk günlerde de yeterli bilgi ve beceriye sahip bir sağlık personeli tarafından görülmelidir. Hastaneden taburcu edilen bebekler taburcu edilmeden önce daha sonradan gelişebilecek hiperbilirubinemi açısından değerlendirilmelidir. İlk kontrole çağırılma zamanı/ne yapılacağı konusunda karar vermede en önemli risk faktörleri olan gebelik haftası, taburculuk öncesi bilirubin düzeyi ve varsa diğer risk faktörlerinin kombinasyonu ile takipte esas alınacak algoritmalar oluşturulabilir (Şekil 3) (64).



*Diğer risk faktörleri: Sadece anne sütü ile beslenme (özellikle emzirme yetersizse ve kilo kaybı aşırıysa (>%8-10), izoimmün veya diğer hemolitik hastalıkların (Örn. G6PD eksikliği, herediter sferositoz) varlığı, sarılıklı kardeş öyküsü, sefal hematoma veya yaygın ekimoz, Doğu Asya ırkından olma

Şekil 3: Gebelik haftası, taburculuk öncesi bilirubin düzeyi ve varsa diğer risk faktörlerinin kombinasyonu ile taburculuk sonrası takip ve kontrol için oluşturulan algoritma

(Maisels MJ, 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: 1193-1198.)



*Diğer risk faktörleri: Sadece anne sütü ile beslenme (özellikle emzirme yetersizse ve kilo kaybı aşırıysa (>%8-10), izoimmün veya diğer hemolitik hastalıkların (Örn. G6PD eksikliği, hereditör sferositoz) varlığı, sarılıklı kardeş öyküsü, sefal hematoma veya yaygın ekimoz, Doğu Asya ırkından olma

Şekil 3: (Devam) Gebelik haftası, taburculuk öncesi bilirubin düzeyi ve varsa diğer risk faktörlerinin kombinasyonu ile taburculuk sonrası takip ve kontrol için oluşturulan algoritma (Maisels MJ, 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: 1193-1198.)

2.7. Sarılıklı Yenidoğana Tanısal Yaklaşım

Sarılıklı bir yenidoğanda etiyolojik yaklaşım ve gerekiyorsa acil tedavi için yol gösterici olması açısından Tablo 6'daki gibi bir laboratuvar yaklaşımı uygulanabilir (11).

Tablo 6: Ciddi sarılığı olan yenidoğanda yapılması gereken laboratuvar testleri

Total serum bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri
Kan grubu (ABO, Rh)
Direkt Coombs testi
Serum albümin
Tam kan sayımı, periferik yayma ve eritrosit morfolojisi
Retikülosit sayımı
G-6PD (fototerapiye yetersiz yanıt veya etnik-coğrafik yatkınlık varsa)
Tarama amaçlı TSH mevcut değilse sT4, sT3, TSH
Öykü ve prezentasyon ile sepsis düşünülüyorsa kan kültürü, idrar kültürü, BOS incelemesi
Uzamış sarılıklarda tiroid fonksiyonları, idrar kültürü, idrarda redüktan madde ve direkt bilirubin düzeyleri (kolestaz ekarte edilmelidir)

(American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316.)

Direkt bilirubin yüksekliği olan yenidoğanlarda mutlaka kolestaz yönünden ayırıcı tanı yapılmalıdır. Fizik muayene ve anamnez bulgularına göre gereken olgularda idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis araştırılmalıdır. Hasta görünümlü olan ve sarılığı üç haftadan uzun süren yenidoğanlarda direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri ölçülmeli, tiroid fonksiyonları ile galaktozemi taraması ve idrarda redüktan madde araştırması yapılmalıdır (11).

2.8. Yenidoğan Sarılığında Tedavi

Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi tedavisinde farmakolojik olmayan tedavi (beslenme, fototerapi), farmakolojik tedavi ve kan değişimi gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır (Tablo 7) (11).

Tablo 7: Ciddi sarılığı olan yenidoğanlarda tedavi yaklaşımı

Fototerapi

Postnatal yaşa göre eşik değerlerin üzerindeki bilirubin değerlerinde yoğun fototerapi ve/veya kan değişimi uygulayın

Yoğun fototerapi uygulanan yenidoğanlarda

2-3 saat aralarla besleyin

Total serum bilirubini ≥ 25 mg/dL ise 2-3 saat içinde total serum bilirubin ölümünü tekrarlayın

Total serum bilirubini 20–25 mg/dL arasında ise 3-4 saat içinde total serum bilirubin ölümünü tekrarlayın. Total serum bilirubini < 20 mg/dL ise total serum bilirubin ölümünü 4–6 saat içinde tekrarlayın. Total serum bilirubini düşme eğiliminde ise 8–12 saat içinde tekrarlayın

Total serum bilirubin düzeyi düşmüyorsa veya kan değişimi sınırına yaklaşıyorsa veya total serum bilirubin/albumin oranı kritik sınırı geçiyorsa kan değişimi yapmayı düşünün

Total serum bilirubini 13-14 mg/dL altına indiğinde fototerapiyi sonlandırın

Taburcu edildikten 24 saat sonra "rebound" olup olmadığının tespiti için total serum bilirubin düzeyinin ölümü, hiperbilirubineminin nedenine bağlı olarak tercihe kalmış bir durumdur

Kan değişimi ve diğer tedaviler

Total serum bilirubini ≥ 25 mg/dL ise veya hasta görünümlü ya da gestasyon yaşı 38 haftadan küçük bir yenidoğanda total serum bilirubini ≥ 20 mg/dL ise, kan değişimi için hazırlık yapın

İzoimmün hemolitik hastalığı olan yenidoğanda yoğun fototerapiye rağmen total serum bilirubini yükseliyor veya kan değişim sınırının 2-3 mg/dL altında ise 0.5–1 gr/kg intravenöz immünglobulini (IVIG) 2 saatte verin ve gerekirse 12 saat içinde tekrarlayın

Bebek doğum kilosuna göre %12'den fazla ağırlık kaybetmiş veya dehidratasyonun klinik veya laboratuvar bulguları varsa, formüla veya sağılmış anne sütü ile besleyin. Oral alım iyi/yeterli değilse intravenöz sıvı verin

2.8.1. Fototerapi

Fototerapi, hiperbilirubinemi tedavisinde ilk seçenek tedavi yöntemidir. Fototerapi cilt kapillerlerinde dolaşan bilirubin molekülüne etki ederek şekilsel izomerizasyon (konfigürasyonel/şekilsel fotoizomerizasyon; %25 oranında etkili), fotooksidasyon (yavaş ve en az katkısı olan yol) ve yapısal

izomerizasyon (yapısal fotoizomerizasyon; lumirubin oluşumu ile en hızlı olarak ve en fazla katkıda bulunan yol) yolları ile bilirubin eliminasyonu sağlar (32).

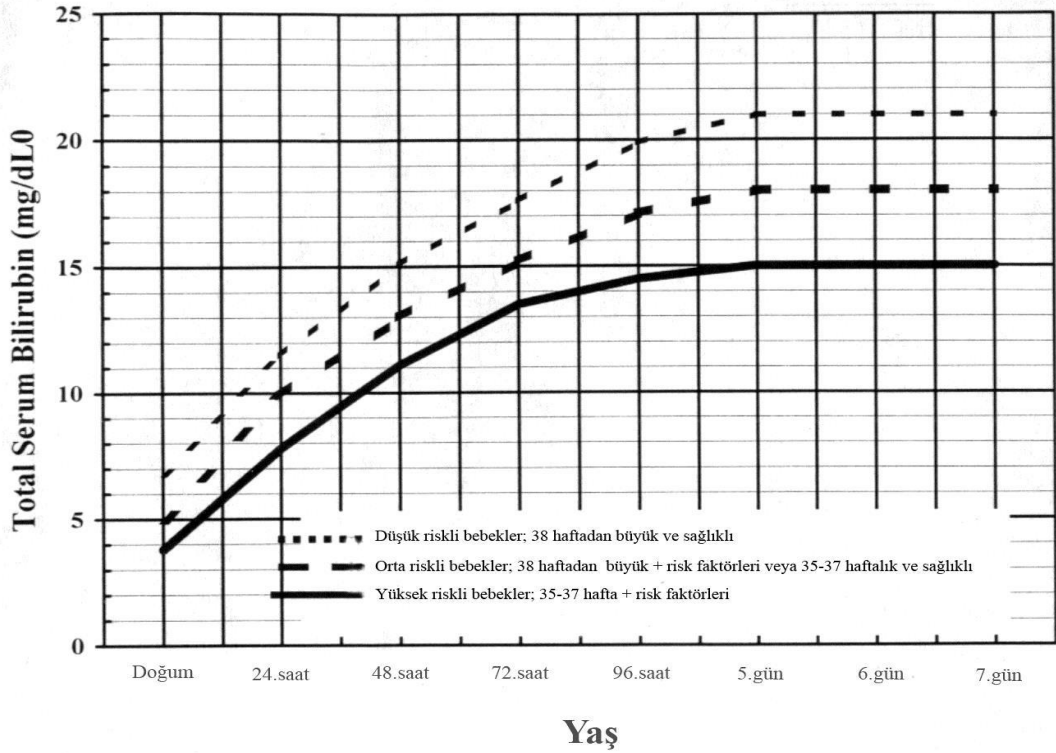
Fototerapi için belirlenmiş standart bir uygulama yöntemi mevcut değildir. Kullanılacak lamba/ışık tipleri arasında en etkili olanı mavi-yeşil spektrumlu 430-490 nm arasındaki ışıktır (65,66). Özel mavi ışık veren floresan lamba ve fiberoptik fototerapi ile galyum nitrit LED tamamen veya kısmen bu spektruma uyarak etkili fototerapi sağlar. Kullanılan ışığın dalga boyu yanı sıra, ışığın şiddeti, fototerapi uygulanan alan, uygulanan ışığın bebeğe uzaklığı gibi faktörler tedavinin etkinliği üzerinde rol oynar. Belirli bir dalga boyundaki (Örneğin mavi-mor spektrumda) ışığın şiddeti (irradiyans) spektral irradiyans (Birimi $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) olarak isimlendirilir. Spektral irradiyansın belirli bir mesafeden uygulanması sonucu ortaya çıkan etki spektral güç olarak tanımlanır (Fototerapide uygulanan ışık mesafesi azalırsa spektral güç artar). Fototerapide halojen lambalar kullanılıyorsa, bu lambaların aşırı ısı yaydığı unutulmamalıdır. Fototerapiye yanıt olarak bilirubin düzeylerinde düşme miktarı farklılıklar göstermekle birlikte, eğer başlangıç bilirubin değeri 30 mg/dl düzeyinde ise yoğun ve etkili fototerapi ile ilk birkaç saat içinde 10 mg/dl düşme sağlanabilir, ilk 4-8 saatte 0.5-1 mg/dl/saat azalma tatmin edicidir (67). Yoğun fototerapi ile ışık şiddeti en az 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olmalıdır ve böylece ilk 24 saat içinde başlangıç bilirubin değerine göre %30-40 azalma sağlanabilir. Fototerapiye son verilme zamanı ile ilgili kesin bir görüş birliği bulunmamakla birlikte, TSB düzeyi 13-14 mg/dl altına indiğinde fototerapi kesilebilir. Eğer yenidoğana hemolitik hastalık nedeniyle fototerapi uygulanmışsa veya bebek 3-4 günlük olmadan taburcu edilmiş ise, taburculuk sonrası 24 saat içinde bilirubin düzeyinin kontrolü yapılmalıdır. Fototerapi 30 yılı aşkın süredir güvenle kullanılan bir tedavi yöntemidir. En ciddi sayılabilecek komplikasyonu, kolestatik sarılıklarda oluşan bronz bebek sendromudur. Fototerapiye hangi serum bilirubin düzeylerinde başlanacağı sadece bebeğin gebelik haftasına ve postnatal yaşına göre değil, aynı zamanda taşıdığı risk faktörlerine göre belirlenmelidir (Tablo 8) (Şekil 4) (11).

Tablo 8: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen fototerapi sınırları

(American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316'den uyarlanmıştır)

	12. saat	24. saat	36. saat	48. saat	60. saat	72. saat	84. saat	96. saat	108. saat	≥120. saat
Düşük riskli yenidoğan (≥38 hafta ve sağlıklı)	>9	>11.5	>13.5	>15	>16.5	>18	>19	>20	>20.5	>21
Orta riskli yenidoğan (≥38 hafta+risk faktörleri* veya 35 ^{1/7} -37 ^{6/7} hafta ve sağlıklı)	>8	>10	>11.5	>13	>14.5	>15.5	>16.5	>17	>18	>18
Yüksek riskli yenidoğan (35 ^{1/7} -37 ^{6/7} hafta ve risk faktörleri*)	>6	>8	>9.5	>11	>12.5	>13.5	>14	>14.5	>15	>15

*Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, G-6PD eksikliği, asfiksi, ciddi letarji, ısı dengesizliği, sepsis, asidoz veya serum albumininin <3 g/dL olması



Şekil 4: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen fototerapi sınırları

(American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316'den uyarlanmıştır)

2.8.2. Farmakolojik tedavi

Hiperbilirubinemide farmakolojik tedavi nadiren kullanılır. Fenobarbital tedavisinin serum bilirubin düzeylerinde azalma yaptığı gösterilmişse de, uzamış sarılıklar da dahil olmak üzere günlük kullanımda artık önerilen bir tedavi yöntemi değildir. Kalay-mezoporfirin, hem oksijenaz enzim inhibisyonu yapan bir ajandır; pratik uygulama yolları ile rutin kullanıma girerse kan değişim tedavisine gereksinimi azaltması beklenmektedir. İzimmün hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda yoğun fototerapiye rağmen TSB düzeyi yükseliyorsa veya kan değişimi için belirlenen değere (2-3 mg/dL kadar) yakın ise intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi 0.5-1 gr/kg 2 saatte verilebilir. Bu tedavi, 12 saat içinde tekrarlanabilir. IVIG tedavisinin Rh ve ABO uygunsuzluğu bulunan yenidoğanlarda kan değişimi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (68).

2.8.3. Kan değişimi

Kan değişimi (“exchange tranfusion”), TSB düzeyi yaşa göre belirlenmiş sınır değerlere ulaştığında ve TSB düşük olsa bile akut bilirubin ensefalopatisi bulguları (hipertoni, retrokollis, opistotonüs, ateş, kaba sesle ağlama) olan hastalarda acil olarak uygulanmalıdır. Kan değişimi, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, hasta monitörize edilmiş ve resüsitasyon için tüm hazırlıklar yapılmış bir ortamda yeterli bilgi ve beceriye sahip sağlık personeli tarafından uygulanması gereken bir tedavi şeklidir. Kan değişimi ile ilişkili olan mortalite oranı %0.3 civarındadır. Hastaların %5 kadarında da apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm, tromboz, nekrotizan enterokolit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Kan değişimine karar vermede kullanılacak serum bilirubin düzeyleri de bebeğin gebelik haftasına, postnatal yaşına ve taşıdığı risk faktörlerine göre belirlenmelidir (Tablo 9) (Şekil 5) (11).

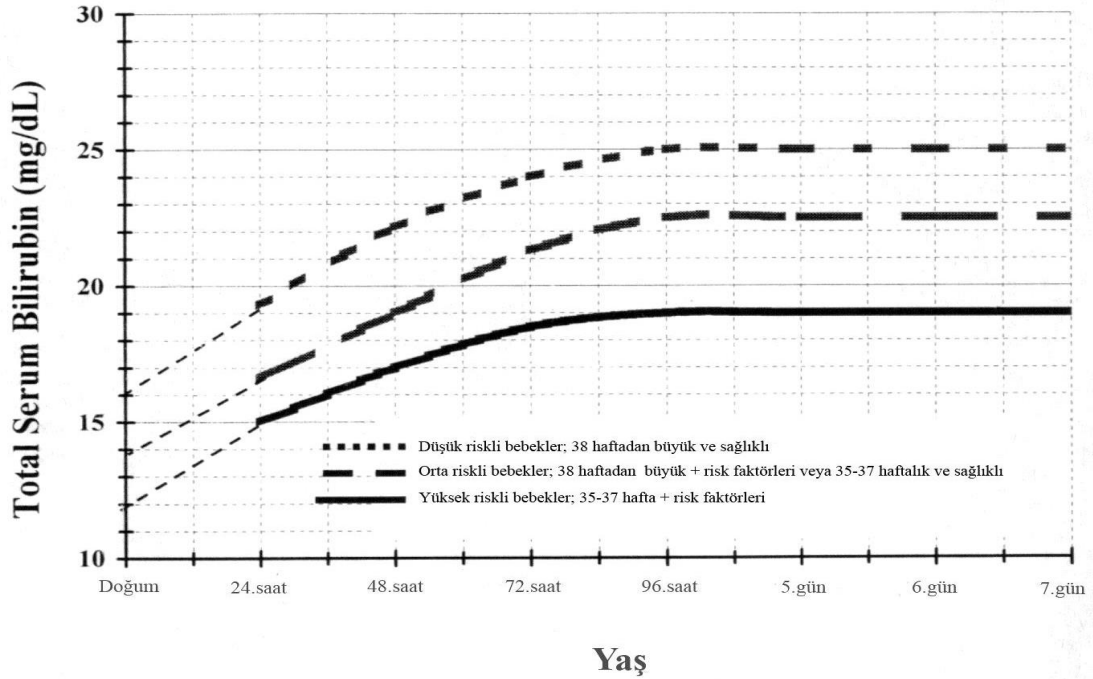
Tablo 9: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen kan değişimi sınırları*

(American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316'den uyarlanmıştır)

	24. saat	36. saat	48. saat	60. saat	72. saat	84. saat	≥96. saat	Bilirubin/albumin oranı
Düşük riskli yenidoğan (≥38 hafta ve sağlıklı)	>19	>21	>22	>23	>24	>24.5	>25	>8.0
Orta riskli yenidoğan (≥38 hafta+risk faktörleri** veya 35 ^{1/7} -37 ^{6/7} hafta ve sağlıklı)	>16.5	>18	>19	>20	>21	>22	>22.5	>7.2
Yüksek riskli yenidoğan (35 ^{1/7} -37 ^{6/7} hafta ve risk faktörleri**)	>15	>16	>17	>18	>18.5	>19	>19	>6.8

* Akut bilirubin ensefalopatisi bulguları (hipertoni, retrokollis, opistotonüs, ateş, yüksek tonda ağlama) gelişirse veya bu değerlerin 5 mg/dL ve üzerindeki değerlerde acilen kan değişimi yapılmalıdır

**Risk faktörleri: izoimmün hemolitik hastalık, G-6PD eksikliği, asfiksi, ciddi letarji, ısı dengesizliği, sepsis, asidoz



Şekil 5: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen kan değişimi sınırları

(American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316'den uyarlanmıştır)

Dolaşımda 1 gram/dl albumin 7-8 mg/dl bilirubin bağıladığı ve bilirubin toksisitesinde en riskli bilirubin fraksiyonu albumine bağlı olmayan serbest indirekt (konjüge olmamış) bilirubin olduğu için, molar bilirubin/albumin oranları albumine bağlı olmayan (serbest) indirekt bilirubin düzeylerini yansıtmada ve kan değişimi gereksinimini belirlemede kullanılabilir. Hatta günümüzde kolay, hızlı, uygun ve ucuz yöntemler mevcut olmaması sebebiyle, albumine bağlı olmayan serbest bilirubin fraksiyonunu pratik olarak hesaplamada molar bilirubin/albumin oranı en sık kullanılan yöntemdir. Hasta yenidoğanlarda serum albumin düzeyleri ve bilirubin bağlama kapasitesi düşüktür. Albuminin bilirubin bağlama kapasitesi artan gebelik yaşı (haftası) ve postnatal yaş ile doğru orantılıdır. Serum albumin düzeyinin 3 g/dl altında olmasının bilirubin nörotoksitesisi açısından önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

Gebelik yaşına ve risk faktörlerinin varlığına göre kan değişimine karar vermede faydalanılabilecek bilirubin/albumin oranları Tablo 10'da görülmektedir (11).

Tablo 10: Kan değişimi ihtiyacına karar vermede kullanılacak molar bilirubin/albumin oranları

Risk kategorisi	Kan değişimi düşünülmesi gereken molar total bilirubin (mg/dl)/albumin (g/dl) oranları
• $\geq 38^{0/7}$ gebelik haftasında bebekler	8.0
• $35^{0/7}$ - $37^{0/7}$ gebelik haftasında ve iyi olan bebekler • $\geq 38^{0/7}$ gebelik haftasında yüksek riskli veya izoimmün hemolitik hastalığı olan veya G-6PD eksikliği olan bebekler	7.2
• $35^{0/7}$ - $37^{0/7}$ gebelik haftasında yüksek riskli veya izoimmün hemolitik hastalığı olan veya G-6PD eksikliği olan bebekler	6.8

Kan değişimi uygulanacak yenidoğanlarda uygun kan grubunun seçimi, özellikle hemolitik durumlarda daha da önem kazanır. Kan değişiminde kullanılacak kan grupları Tablo 11'de verilmiştir (52).

Tablo 11: Kan değişimi için kullanılacak kan grupları

<i>ABO uygunsuzluğu</i>					
Anne kan grubu	Bebek kan grubu	1. seçenek		2. seçenek	
O	A	O eritrosit A grubu plazma		O	
O	B	O eritrosit B grubu plazma		O	
<i>Rh uygunsuzluğu</i>					
Anne kan grubu	Bebek kan grubu	1. seçenek	2. seçenek	3. seçenek	4. seçenek
A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-)	A Rh (+)	A Rh (-)	O Rh (-) eritrosit A grubu plazma	O Rh (-)	-
A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-)	B Rh (+)	B Rh (-)	O Rh (-) eritrosit B grubu plazma	O Rh (-)	-
A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-)	AB Rh (+)	AB Rh (-)	A Rh (-) eritrosit AB grubu plazma [yoksa A Rh (-)]	B Rh (-) eritrosit AB grubu plazma [yoksa B Rh (-)]	O Rh (-) eritrosit AB grubu plazma [yoksa O Rh (-)]
O Rh (-)	A Rh (+)	O Rh (-) eritrosit A grubu plazma	O Rh (-)	-	-
O Rh (-)	B Rh (+)	O Rh (-) eritrosit B grubu plazma	O Rh (-)	-	-
A Rh (-) B Rh (-) O Rh (-)	O Rh (+)	O Rh (-)	-	-	-

Prematüre yenidoğanlarda uygulanacak fototerapi ve kan değişimi sınırları, bu konuda kanıta dayalı çalışmalar bulunmasa da, daha ziyade tecrübeye dayalı olarak ve bebeğin doğum ağırlığı ve/veya gebelik haftası gibi kriterleri göz önüne alınarak belirlenir. Bu bebeklerde bulunabilecek olası risk faktörleri de dikkate alınarak aşağıdaki tablolar bu amaçla kullanılabilir (Tablo 12) (69), (Tablo 13) (70), (Tablo 14) (71), (Tablo 15) (72).

Tablo 12: Preterm yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri

Gebelik haftası	Fototerapi (mg/dl)	Kan değişimi	
		Riskli*	Sağlıklı
36	5-8	17.5	20.5
32	6-10	14.6	17.5
28	8-10	11.7	14.6
24	10-12	8.8	11.7

*Riskli prematüre bebek: İzoimmün hemolitik hastalık, perinatal asfiksi, hipoksi, asidoz ve hiperkapni gibi risk faktörleri olan yenidoğanlar

Tablo 13: Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda kan değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri

	<1250 gr	1250-1499 gr	1500-1999 gr	2000-2499 gr
Standart risk				
TSB	13	15	17	18
B/A oranı	5.2	6.0	6.8	7.2
Yüksek risk				
TSB	10	13	15	17
B/A oranı	4.0	5.2	6.0	6.8

Tablo 14: Düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda önerilen fototerapi ve kan değişimi sınırları

Ağırlık (gr)	Total serum bilirubin (mg/dL)	
	Fototerapi	Kan değişimini düşünün
500-750	5-8	12-15
750-1000	6-10	>15
1000-1250	8-10	15-18
1250-1500	10-12	17-20

Tablo 15: Prematüre bebeklerde fototerapi ve kan değişimi uygulanacak total serum bilirubin düzeyleri

Gebelik haftası	Fototerapi (mg/dl)	Kan değişimi (mg/dl)
27 ^{0/7}	5-6	11-14
28 ^{0/7} -29 ^{6/7}	6-8	12-14
30 ^{0/7} -31 ^{6/7}	8-10	13-16
32 ^{0/7} -33 ^{6/7}	10-12	15-18
34 ^{0/7} -34 ^{6/7}	12-14	17-19

2.9. Yenidoğan Sarılığı ve İdrar Yolu Enfeksiyonu

Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde yaygın görülen bir problemdir. Term doğan bebeklerin yaklaşık %60'ı, prematüre doğan bebeklerin ise yaklaşık %80'i yaşamın ilk haftası içerisinde sarılık geçirir. Genellikle masum karakterli olsa da çok az bir kısmında hemolitik hastalık, metabolik ve endokrin bozukluklar, enzim eksiklikleri ve enfeksiyonlar gibi altta yatan ciddi bir hastalık bulunmaktadır. Açıklanamayan hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda altta yatan neden olarak İYE gibi enfeksiyonların bulunabileceği iddia edilmiştir (73).

Yenidoğan döneminde lokal savunma mekanizmalarında immatürite, üroepitelial bakterisidal aktivitenin az olması, lokal Ig A düzeyinin düşük

olması, üriner asidifikasyonun yetersiz olması ve periüretal kolonizasyonun bu dönemde fazla olması İYE için zemin hazırlamaktadır (73).

Tüm ateşli çocukların %10'unu, ateşli bebeklerin %13.6'sını ve ateşli yenidoğanların %7'sini İYE oluşturmaktadır. Yenidoğan ve erken bebeklik döneminde erkeklerde kızlara oranla daha sık görülür. Yaşla birlikte erkeklerde görülme sıklığı azalır (3).

Yenidoğan döneminde İYE'nin tanısı, ateş, irritabilite, kusma, beslenme intoleransı, diyare, büyüme geriliği, letarji, oligüri ya da poliüri, kötü kokulu idrar ve sarılık gibi özgül olmayan semptomlarının varlığı nedeniyle oldukça zordur (73). Öte yandan erken tanı ve tedavi ile renal skar, hipertansiyon ve hatta böbrek yetmezliği gibi ciddi sonuçlar önlenmektedir (6).

Yenidoğanlardaki immatür konjugasyon mekanizmaları nedeniyle az miktarda hemoliz bile serum bilirubin seviyelerini yükseltebilmekte ve klinik olarak hafif şiddette olanlar da dahil olmak üzere İYE'lerde bilirubin seviyeleri uyarıcı bir işaret vererek yükselebilmektedir. İYE ile ilişkili direkt hiperbilirubineminin ise kolestaz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İYE'nin nasıl kolestaza yol açtığı tam olarak bilinmese de karaciğerdeki mikrodolaşım bozuklukları, direkt bakteri ürünleri ve endotoksin aracılı mediatörler etiolojide suçlanmaktadır (73).

Başta AAP olmak üzere (11) çeşitli kuruluşlar yenidoğan sarılıklarında idrar analizi ve idrar kültürü ile idrar yolu enfeksiyonunun rutin olarak araştırılmasını önermemektedir. Ayrıca erken yenidoğan sarılığı ve İYE arasındaki ilişki sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır (2,8-10). Bu çalışmaların bazılarında İYE'nin erken neonatal hiperbilirubinemi etiolojisinde rol oynadığı gösterilmişse de (8,10), bildiğimiz kadarı ile İYE olan ve olmayan yenidoğanlarda fototerapi cevabı esas karşılaştırma kriteri olarak değerlendirilmemiş ve yetersiz fototerapi cevabı ile hangi düzeydeki kritik azalma cevabının İYE'yi öngörmede ve etiolojik değerlendirmede İYE araştırılmamış fototerapi cevabı yetersiz yenidoğanlarda İYE araştırmasının gerekli olup olmadığını belirlemedeki rol ve yararlılığı araştırılmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı ile Ocak 2016 ile Kasım 2019 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı'nda indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile fototerapi alan bebeklerin dosya taramaları yapılarak gerçekleştirilmiştir. Yenidoğan sarılığı tanısı konmuş ve fototerapi amacıyla yatışına karar verilmiş olan indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlardan patolojik sarılığın nedeni olarak İYE olup olmadığını belirlemek amacıyla mikroskopik inceleme ve bakteriyolojik inceleme (kültür) için torba ile idrar örnekleri alındı. Torba ile alınan idrar örneklerinde tam idrar analizi sonucunda enfeksiyonu düşündürür bulgular (lökosit esteraz pozitifliği, nitrit pozitifliği, 40'lık büyütmede her sahada en az 10 lökosit görülmesi) varlığında veya 100.000 CFU/ml ve üzerinde tek bir bakteri üremesi durumunda tüm hastaların ebeveynleri aydınlatılarak ailenin onayı dahilinde mesane kateterizasyonu ile idrar kültürü tetkiki tekrarlandı. İYE tanısı bu yöntemle alınan idrar örneğinde 1000 cfu/ml ve üzerinde tek bakterinin üremesi durumunda konuldu (74). Sarılık etiolojisinde İYE varlığı kanıtlanmış hiperbilirubinemili olgular Grup I, İYE saptanmayan olgular Grup II olarak belirlendi.

Çalışmaya gebelik haftası 35 hafta ve üzerinde olup sarılık nedeniyle fototerapi alan yenidoğanlar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olgulardaki fototerapi endikasyonu TSB değerlerinin AAP'nin 2004 ve 2009 önerilerindeki sınırları aşması durumunda konuldu (11,64).

Çalışmamızda sarılık nedeni İYE olan ve olmayan yenidoğanların 24 saatlik fototerapiye olan yanıtlarının karşılaştırılması amaçlandığı için bu yanıtta etki edebilecek diğer indirekt hiperbilirubinemi nedenlerine sahip yenidoğanlar (35 haftanın altındaki preterm yenidoğanlar, erken tip hiperbilirubinemi (<10 gün) dışında hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlar, sepsisi (laboratuvarda beyaz küre yüksekliği, CRP yüksekliği olan, klinik olarak sepsis bulguları gösteren yenidoğanlar), izoimmün hemolitik hastalığı (ABO-Rh-Subgrup uygunsuzluğu),

nonimmün hemolitik hastalığı (Eritrosit enzim defektleri, eritrosit membran defektleri), kapalı alan kanamaları (sefal hematoma, sürrenal hemoraji, intrakraniyal kanama ve ekimozlar), konjenital malformasyonu, solunum sıkıntısı ve buna bağlı olarak oral-enteral beslenememe problemi olan ve tiroid fonksiyon bozuklukları olan yenidoğanlar) alışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların cinsiyetleri, gebelik haftaları, doğum Őekilleri, doğum ağırlıkları, başvuru (tanı konma) esnasındaki doğum ağırlıklarına göre yüzde olarak kilo kayıpları, tanı konma yaşı, anne yaşları, hemogloblin düzeyleri, anne ve bebek kan grupları, retikülosit ve direkt Coombs testi sonuçları, serbest T4 (sT4), TSH ve serum direkt bilirubin düzeyleri, fototerapi başlangıcındaki ve 24 saatlik fototerapi tedavisi sonrasındaki TSB düzeyleri, 24 saatlik fototerapi sonrası TSB düzeylerindeki yüzde olarak azalma, alınan idrar kültürlerinde bakteriyolojik üreme olup olmadığı, varsa mikroorganizmanın tipi ve koloni sayısı, tam idrar tetkiki (T T) sonuçları ve ultrasonografik olarak tespit edilen genitoüriner anormallik olup olmadığı kaydedildi.

Fototerapi tedavisi EO Baby Led Force (110-240 VAC, Max. 0,3 A., 50/60 Hz., Tip B, class 2) marka fototerapi cihazı ile verildi. Çalışma süresince kullanılan fototerapi cihazlarının ışık Őiddetleri haftada bir özel mavi ışık spektrumuna uygun ölçüm yapan bir radyometre ile (Minolta Air-Shields Vickers Fluoro-Lite Meter 451) periyodik olarak ölçülerek kaydedildi. Kullanılan 4 fototerapi cihazının haftada bir ölçüm sonucu belirlenen ışık Őiddetlerinin ortalama±standart sapma değerleri $101.2\pm 5.4 \mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olarak belirlendi. ışık Şiddeti $80 \mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ altına indiğinde LED ışık kaynakları yenileri ile değiştirildi ve böylece çalışma süresi boyunca "yüksek yoğunluklu" (yoğun) fototerapi verilmesi sağlandı. Fototerapi tedavisine alınan her hastaya göz bandı takıldı. Gonadları koruyacak Şekilde bağlanan bez haricinde ıplak Şekilde (giysisiz) fototerapi uygulandı. Fototerapi cihazı 45 santimetre uzakta olacak Şekilde ve cihazın odak noktası vücudun merkezine gelecek Şekilde ayarlandı. Her 2 saatte bir hastanın pozisyonu değiştirildi ve tüm vücut bölgelerinin fototerapi cihazının ışınlarından fayda görmesi sağlandı. Beslenme ve bez değiştirme gibi

fototerapiye zorunlu ara vermeler dışında toplamda 24 saat fototerapi süresi tamamlanana kadar tedaviye devam edildi.

Torba ile idrar örnekleme aseptik teknik (Genital bölgenin, üretral meatus merkez olarak alındığında merkezden periferine doğru %10'luk povidon iyod solüsyonu ile üst üste 3 kez sterilizasyonu) ve cinsiyete uygun olan steril pediatrik idrar torbası kullanılarak gerçekleştirildi. Mesane kateterizasyonu yine aseptik teknik ve steril malzeme (Üretral meatusun büyüklüğüne göre 4 veya 6 Fr beslenme sondası ve enjektör) kullanılarak gerçekleştirildi. İdrar örnekleri standart idrar analizi için Multistix 10 (Bayer, Germany) kullanılarak test edildi. İdrar örneği mikroskopik analiz için 2000 devir altında 5 dakika santrifüj edilip bekletildikten sonra yüksek büyütmede değerlendirildi ve 10'dan fazla beyaz küre görülmesi piyüri olarak kabul edildi. İdrar örnekleri standart kantitatif kültüre gönderildi ve kültür vasatında 1000 cfu/ml ve üzeri sayıda tek tip patojen izole edilmesi İYE olarak kabul edildi (74).

Hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar testleri Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Araştırma ve Uygulama Hastanesi Laboratuvarları'nda yapıldı. Tam kan sayımı EDTA'lı tüpe alınan 2 ml kan örneğinden Beckman Coulter Gen-S cihazında otomatik olarak gerçekleştirildi. Serum total ve direkt bilirubin düzeyleri direkt kolorimetrik yöntemle otoanalizörde ölçüldü.

Çalışma süresince tüm hastalara etiyolojide rol alan sürrenal hemoraji gibi kapalı alan kanamalarını gösterebilmek veya ekarte edebilmek açısından rutin olarak abdominal ultrasonografi uygulandı ve renal ultrasonografi sonuçları kaydedildi. Ultrasonografik görüntüleme Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ve Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda General Electrics LOGIQ 7 cihazı ile 4000 Mhz konveks prob ve 10000 Mhz lineer prob kullanılarak yapıldı.

3.1. Veri Analizi

Çalışma verileri analizinde İYE saptanan hiperbilirubinemili olgular Grup I, İYE saptanmayan hiperbilirubinemili olgular Grup II olarak sınıflandırıldı ve bu

iki grup demografik veriler, laboratuvar ve radyolojik bulgular açısından karşılaştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) 18.0 paket programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılım olup olmadığının anlaşılması için Sapiro Wilk testi uygulandı. Anne yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı, tanı yaşı, kilo kaybı, serum direkt bilirubin düzeyi, fototerapi öncesi TSB düzeyi, fototerapi sonrası TSB düzeyi, fototerapi sonrası TSB’deki yüzde olarak azalma ve hemoglobin değerleri Independent Sample T testi ile karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırmak için paired t testi uygulandı. Cinsiyet, antenatal öyküde genitoüriner enfeksiyon varlığı, ultrasonografide genitoüriner anormallik ve doğum şekli ise Chi-Squared testi ile karşılaştırıldı.

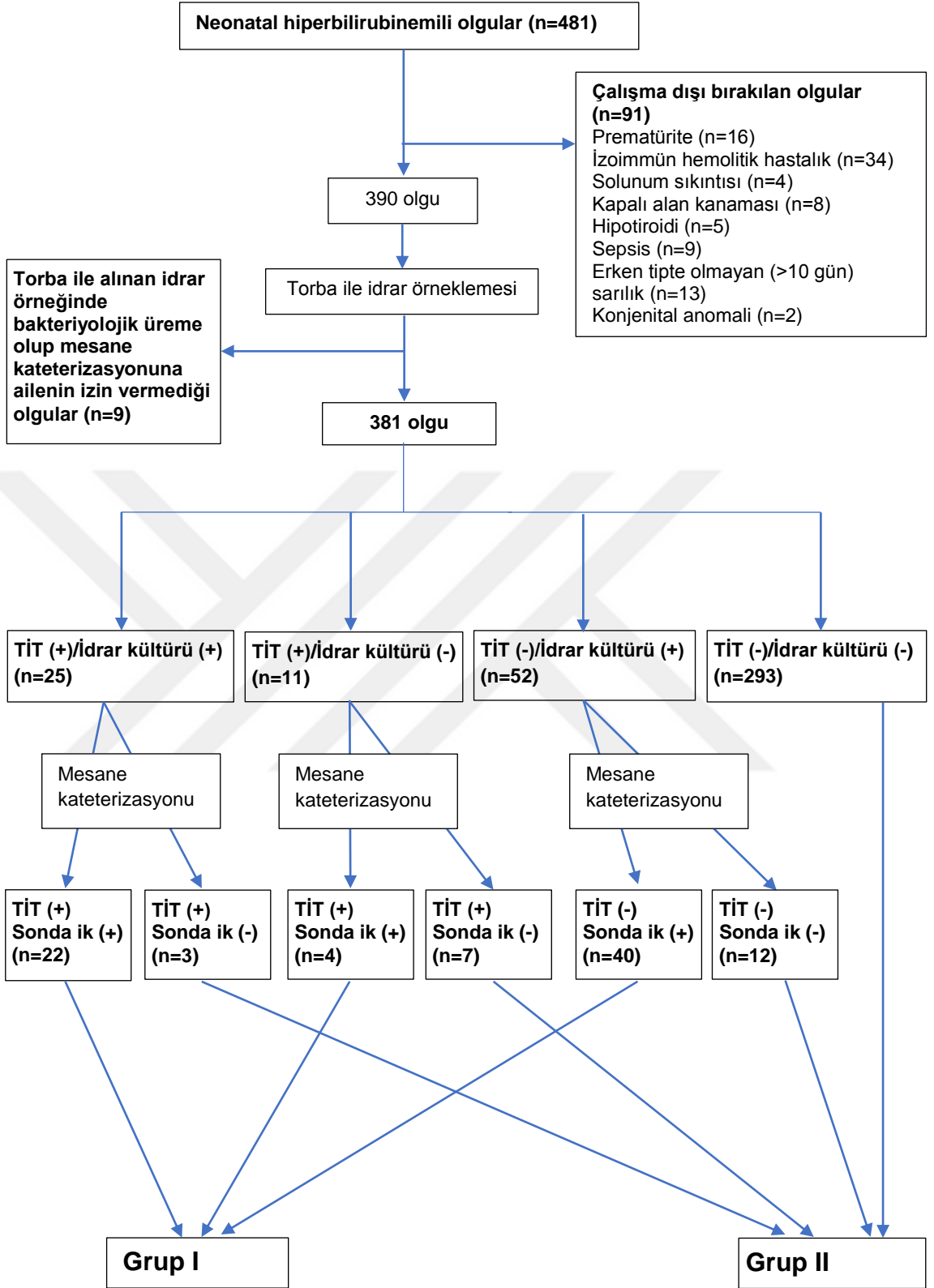
Grup I’de TSB düzeyinde % olarak azalma ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi uygulandı.

Patolojik hiperbilirubinemili (fototerapi gerektiren) olgular içerisinde İYE’ye sahip olanları öngörmede kullanılacak olan en ideal TSB azalma yüzdesini (kesim noktası, “cut off” değer) belirlemek amacıyla “Receiver Operating Characteristic” (ROC) eğrisi analizi kullanıldı ve TSB azalma yüzdesinin İYE olan ve olmayan olguları ayırt etmedeki tanısallık performansı eğri altında kalan alan (“Area under the ROC curve”, “AUC”) hesaplanarak belirlendi. Bu hesaplamalar MedCalc versiyon 15.8 kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar ortalama±standart sapma ve ortanca %25-75 aralık olarak sunuldu. Tüm testlerde önem düzeyi 0.05 olarak alındı (p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi).

4. BULGULAR

Çalışmamızda yenidoğan sarılığı tanısı konmuş ve tedavi (fototerapi) endikasyonu ile hastaneye yatışına karar verilen 481 olgunun dosyaları incelendi. Bu olgulardan 91'i indirekt hiperbilirubinemi etiyolojisinde yer alan diğer faktörlere (prematürite=16, izoimmün hemolitik hastalık=34, erken tipte sarılık (<10 gün) dışında sarılığı olan yenidoğanlar=13, solunum sıkıntısı ve buna bağlı olarak oral enteral beslenmeye geç başlanan yenidoğanlar=4, kapalı alan kanaması=8, hipotiroidi=5, sepsis=9, konjenital anomali=2) sahip olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 390 olgudan torba ile idrar örnekleme alındı. Torba ile alınan idrar örneğinde bakteriyolojik üreme olup ailenin mesane kateterizasyonuna izin vermediği 9 olgu çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 381 olgudan 293'ünde TİT pozitifliği yoktu ve idrar kültüründe üreme mevcut değildi. TİT pozitifliği olup idrar kültüründe üremesi olan (n=25), TİT pozitifliği olup idrar kültüründe üreme olmayan (n=11) ve TİT pozitifliği olmayıp idrar kültüründe üreme olan (n=52) olgulardan mesane kateterizasyonu yöntemi ile idrar kültürü alındı. TİT pozitifliği olup idrar kültüründe üremesi olan 25 olgunun 22'sinde sonda ile alınan idrar kültüründe üreme varken 3 olguda üreme saptanmadı. TİT pozitifliği olup idrar kültüründe üreme olmayan 11 olgunun 4'ünün sonda ile alınan idrar kültüründe üreme varken 7 olguda üreme saptanmadı. TİT pozitifliği olmayıp idrar kültüründe üreme olan 52 olgunun ise 40'ında sonda ile alınan idrar kültüründe üreme varken 12 olguda üreme tespit edilmedi. Mesane kateterizasyonu ile alınan idrar örneklerinde üreme olan olgular (n=66) Grup I'e dahil edildi. Torba ile alınan idrar örneğinde TİT'i normal olan ve idrar kültüründe üreme olmayan olgular (n=293) ile mesane kateterizasyonu ile alınan idrar kültüründe üreme saptanmayan olgular (n=22) Grup II'ye (n=315) dahil edildi. Olguların TİT ve idrar kültürü sonuçlarına göre çalışma gruplarına dahil edilme akış şeması Şekil 6'da verilmiştir.



TİT: Tam idrar tetkiki, İk: İdrar kültürü

Şekil 6: Olguların TİT ve idrar kültürü sonuçlarına göre çalışma gruplarına dahil edilme akış şeması

Grup I ve Grup II'deki olguların demografik veriler ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16: Çalışma gruplarının demografik veriler ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması

Parametre	Grup I (n=66)	Grup II (n=315)	p değeri
Cinsiyet (Erkek/Kız)*	56/10	159/156	<0.0001
Doğum şekli (Sezaryen/Vajinal)*	28/38	169/146	0.0970
Antenatal öyküde genitoüriner enfeksiyon varlığı (Var/yok)*	21/45	114/201	0.4995
Gebelik yaşı (Gün)**	265.45±11.27	263.22±10.49	0.1222
Anne yaşı (Yıl)**	29.54±6.10	29.19±5.43	0.6402
Tanı konma yaşı (Gün)**	6.37±1.82	6.01±1.74	0.1286
Doğum ağırlığı (Gram)**	3144.24±499.84	3047.56±471.65	0.1349
Tanı esnasındaki kilo kaybı (%)**	5.74±4.31	5.95±3.80	0.6818
Hemoglobin (g/dl)**	17.11±1.92	17.18±1.69	0.7541
Serum direkt bilirubin düzeyi (mg/dl)**	0.6694±0.1345	0.6252±0.1556	0.0328
Ultrasonografide genitoüriner anormallik (var/yok)*	22/44	6/309	<0.0001

*: Değerler chi-square testi ile karşılaştırılmıştır.

** : Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir ve t testi ile karşılaştırılmıştır.

Her iki grup arasında doğum şekli, antenatal öyküde genitoüriner enfeksiyon varlığı, gebelik haftası, anne yaşı, tanı konma yaşı, doğum ağırlığı, tanı esnasındaki kilo kaybı ve hemoglobin düzeyi gibi parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Grup I'de Grup II'ye göre erkek cinsiyetli hasta sayısı kız cinsiyetli hasta sayısından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla idi (56/10'a karşılık 159/156) ($p < 0.0001$). Fototerapi öncesi serum direkt bilirubin değeri Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde daha yüksek olarak bulundu ($p = 0.0328$). Ultrasonografide herhangi bir genitoüriner anormallik sıklığı Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulundu (22/44'e karşılık 6/309) ($p < 0.0001$). Grup I'de 4 hastada bilateral evre I pelviyektazi, 12 hastada unilateral evre I pelviyektazi, 2 olguda bilateral evre II pelviyektazi, 2 olguda unilateral evre II pelviyektazi, 1 olguda sol böbrekte hidronefroz, 1 olguda ise üreteropelvik bileşke darlığı tespit edildi. Grup II'de ise 3 olguda unilateral evre I pelviyektazi, 1 olguda bilateral evre I pelviyektazi, 2 olguda nefrokalsinozis tespit edildi.

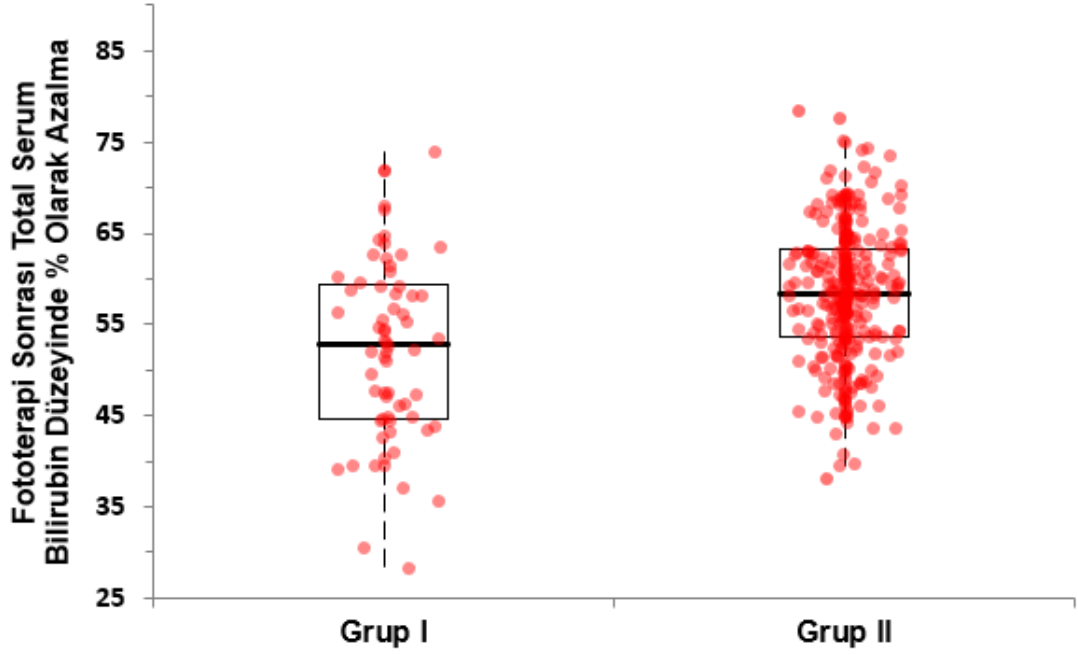
Grup I'de mikrobiyolojik olarak izole edilen bakterilerin patojenik tiplendirilmesi açısından bakıldığında 48 olguda Gram (-) üreme ve 18 olguda Gram (+) üreme saptandı. Gram (-) mikroorganizmalar Klebsiella spp. (23/66=%34.8), Escherichia coli (24/66=%36.3) ve Serratia species (1/66=%1.51) olarak tespit edildi. Gram (+) mikroorganizmalar Enterokok (7/66=%10.6), Koagülaz negatif stafilokok (2/66=%3.03), Staphylococcus aureus (4/66=%6.06), Staphylococcus epidermidis (4/66=%6.06), A Grubu Beta Hemolitik Streptokok (1/66=%1.51) olarak tespit edildi. Grup I'de ortalama koloni sayısı 85606 ± 27519.4 olarak belirlendi. Grup I'de 26 hastada piyüri tespit edildi (26/66) (%39). Grup II'de 10 hastada piyüri tespit edildi (10/315) (%3.17), ancak idrar kültüründe üreme olmadı.

Grupların 24 saatlik fototerapiye olan yanıtlarının karşılaştırılması Tablo 17'de sunulmuştur. Fototerapi öncesi TSB değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ($p=0.2322$), fototerapi sonrası TSB düzeyi Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde daha yüksek olarak bulundu ($p=0.0002$). TSB düzeyindeki fototerapi sonrası yüzde olarak azalma Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde düşük olarak bulundu ($p<0.0001$) (Tablo 17) (Şekil 7).

Tablo 17: Çalışma gruplarının fototerapi cevaplarının karşılaştırılması

Parametre	Grup I (n=66)	Grup II (n=61)	p değeri
Fototerapi öncesi total serum bilirubin düzeyi (mg/dl)*	19.90±2.83	20.39±3.06	0.2322
Fototerapi sonrası total serum bilirubin düzeyi (mg/dl)*	9.52±2.53	8.49±1.92	0.0002
Fototerapi sonrası total serum bilirubinde % olarak azalma*	52.38±9.99	58.37±7.35	<0.0001

*: Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir ve t testi ile karşılaştırılmıştır.



Şekil 7: Çalışma gruplarında total serum bilirubin değerlerindeki fototerapi sonrası % olarak azalmanın karşılaştırılması

Grup I'de gebelik haftası, anne yaşı, doğum ağırlığı, kilo kaybı, doğum ağırlığı, tanı konma yaşı, hemoglobin düzeyi, fototerapi öncesi TSB, fototerapi sonrası TSB ve fototerapi sonrası TSB'deki yüzde olarak azalma gibi sürekli değişken parametreler arasındaki korelasyon analizi Tablo 18'de sunulmuştur.

Grup I'de değişkenler arası korelasyon analizinde fototerapi sonrası TSB düzeyindeki yüzde olarak azalma ile hemoglobin düzeyi, doğum ağırlığı, gebelik haftası ve fototerapi sonrası TSB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Hemoglobin değeri ile gebelik haftası, fototerapi öncesi ve sonrası TSB düzeyleri arasında pozitif korelasyon, kilo kaybı ile anne yaşı arasında pozitif korelasyon, doğum ağırlığı ile gebelik haftası, fototerapi öncesi ve sonrası TSB düzeyleri arasında pozitif korelasyon, gebelik haftası ile anne yaşı arasında negatif korelasyon, fototerapi öncesi ve sonrası TSB ile pozitif korelasyon, anne yaşı ile serum direkt bilirubin düzeyleri arasında pozitif korelasyon, serum direkt bilirubin değeri ile tanı konma yaşı arasında pozitif korelasyon, fototerapi öncesi ve sonrası TSB arasında pozitif korelasyon, fototerapi sonrası TSB ile TSB'de % olarak azalma arasında negatif korelasyon olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur (Tablo 18).

Tablo 18: Grup l’de sürekli değişken parametrelerin korelasyon analizleri

	TSB azalması (%)*	Hemoglobin (g/dl)*	Kilo kaybı (%)*	Doğum ağırlığı (gram)*	Gebelik yaşı (gün)*	Anne yaşı (yıl)*	Serum direkt bilirubin (mg/dl)*	TSB (fototerapi öncesi) mg/dl*	TSB (fototerapi sonrası) mg/dl*	Tanı konma yaşı (gün)*
TSB azalması (%)*	-	-0.256 0.0382^a	0.084 0.5032	-0.306 0.0125^a	-0.283 0.0215^a	0.148 0.2346	0.033 0.7904	-0.149 0.2314	-0.839 <0.0001^a	0.197 0.1121
Hemoglobin (g/dl)*	-0.256 0.0382^a	-	-0.168 0.1781	0.185 0.1371	0.293 0.0169^a	0.125 0.3184	0.159 0.2013	0.284 0.0206^a	0.344 0.0046^a	-0.101 0.4199
Kilo kaybı (yüzde)*	0.084 0.5032-	-0.168 0.1781	-	0.030 0.8102	-0.240 0.0521	0.366 0.0025^a	0.081 0.5201	-0.032 0.7995	-0.081 0.5161	0.111 0.3744
Doğum ağırlığı (gram)*	-0.306 0.0125^a	0.185 0.1371	0.030 0.8102	-	0.568 <0.0001^a	-0.090 0.4747	0.077 0.5409	0.425 0.0004^a	0.466 <0.0001^a	0.029 0.8142
Gebelik yaşı (gün)*	-0.283 0.0215^a	0.293 0.0169^a	-0.240 0.0521	0.568 <0.0001^a	-	-0.323 0.0081^a	-0.062 0.6197	0.350 0.0039^a	0.395 0.0010^a	-0.068 0.5889
Anne yaşı (yıl)*	0.148 0.2346	0.125 0.3184	0.366 0.0025^a	-0.090 0.4747	-0.323 0.0081^a	-	0.335 0.0060^a	-0.027 0.8291	-0.121 0.3348	0.223 0.0717
Serum direkt bilirubin (mg/dl)*	0.033 0.7904	0.159 0.2013	0.081 0.5201	0.077 0.5409	-0.062 0.6197	0.335 0.0060^a	-	0.129 0.3026	0.052 0.6809	0.324 0.0080^a
TSB (fototerapi öncesi) mg/dl*	-0.149 0.2314	0.284 0.0206^a	-0.032 0.7995	0.425 0.0004^a	0.350 0.0039^a	-0.027 0.8291	0.129 0.3026	-	0.652 <0.0001^a	0.183 0.1405 ^a
TSB (fototerapi sonrası) mg/dl*	-0.829 <0.0001^a	0.344 0.0046^a	-0.081 0.5161	0.466 <0.0001^a	0.395 0.0010^a	-0.121 0.3348	0.052 0.6809	0.652 <0.0001^a	-	-0.073 0.5629
Tanı konma yaşı (gün)*	0.197 0.1121	-0.101 0.4199	0.111 0.3744	0.029 0.8142	-0.068 0.5889	0.223 0.07117	0.324 0.0080^a	0.183 0.1405 ^a	-0.073 0.5629	-

*: Pearson korelasyon analizine göre ilk değerler korelasyon katsayısını (r değeri), ikinci değerler p değerini göstermektedir.

^a: Kalın işaretli olanlar istatistiksel olarak anlamlı olan karşılaştırmaları göstermektedir.

Patolojik hiperbilirubinemili olgular içerisinde İYE olan olguları öngörmek için yapılan ROC analizi sonuçlarında yüksek duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifisite) değerlerine göre belirlenen “cut off” değerler ve güven aralıkları Tablo 19, 20’de verilmiştir.

Tablo 19: Yüksek sensitivite değerlerine göre spesifisite ve total serum bilirubin düzeyinde % olarak azalmayı gösteren değerler

Sensitivite	Spesifisite	%95 “Confidence interval”	“Cut off”
80.00	35.62	19.75-50.53	≤60.98
90.00	19.56	2.22-30.48	≤64.44
95.00	10.48	1.57-25.46	≤68.07
97.50	2.86	0.95-20.96	≤71.86
99.00	1.90	0.32-3.81	≤73.80

Tablo 20: Yüksek spesifisite değerlerine göre sensitivite ve total serum bilirubin düzeyinde % olarak azalmayı gösteren değerler

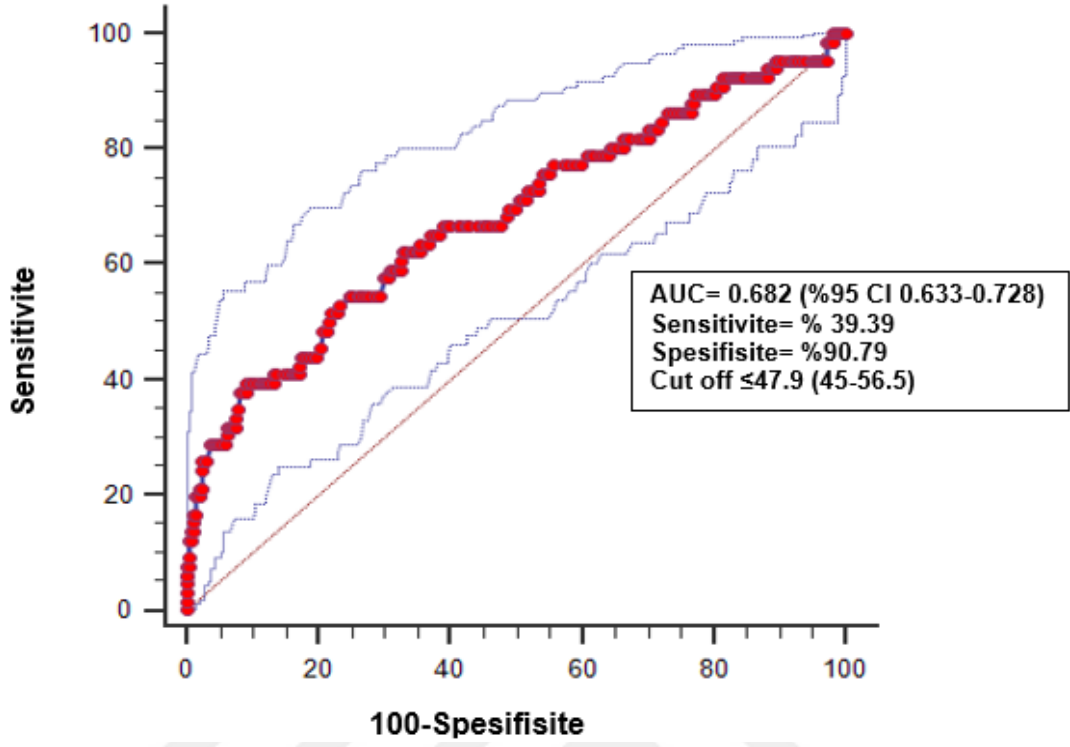
Spesifisite	Sensitivite	%95 “Confidence interval”	“Cut off”
80.00	44.70	28.98-57.58	≤51.95
90.00	39.39	28.79-53.03	≤48.25
95.00	28.79	18.18-41.77	≤45.47
97.50	21.21	0.00-0.00	≤44.16
99.00	13.64	0.00-0.00	≤40.56

İYE’yi öngörmeye TSB düzeyindeki % olarak azalma için “cut off” değer ROC analizi kullanılarak “Youden Index J” aracılığıyla sensitivite ve spesifisite toplamının en ideal olduğu nokta olarak belirlendi ve “cut off” değer %47.9 olarak bulundu. Bu “cut off” değerinde duyarlılık için 39.39, özgüllük için 90.79 değerleri elde edildi. AUC 0.682 olarak hesaplandı. “Youden Index J” verileri Tablo 21’de, ROC eğrisi ve “cut off” değerine göre grupların karşılaştırılması Şekil 8,9’da verilmiştir.

Tablo 21: Patolojik hiperbilirubinemili olgular içinde idrar yolu enfeksiyonu olan olguları öngörmeye en uygun sensitivite ve spesifisite değerine sahip % olarak azalma (%47.9; ≤45-≤56.5) (en ideal “cut off” değeri) ile ilgili veriler

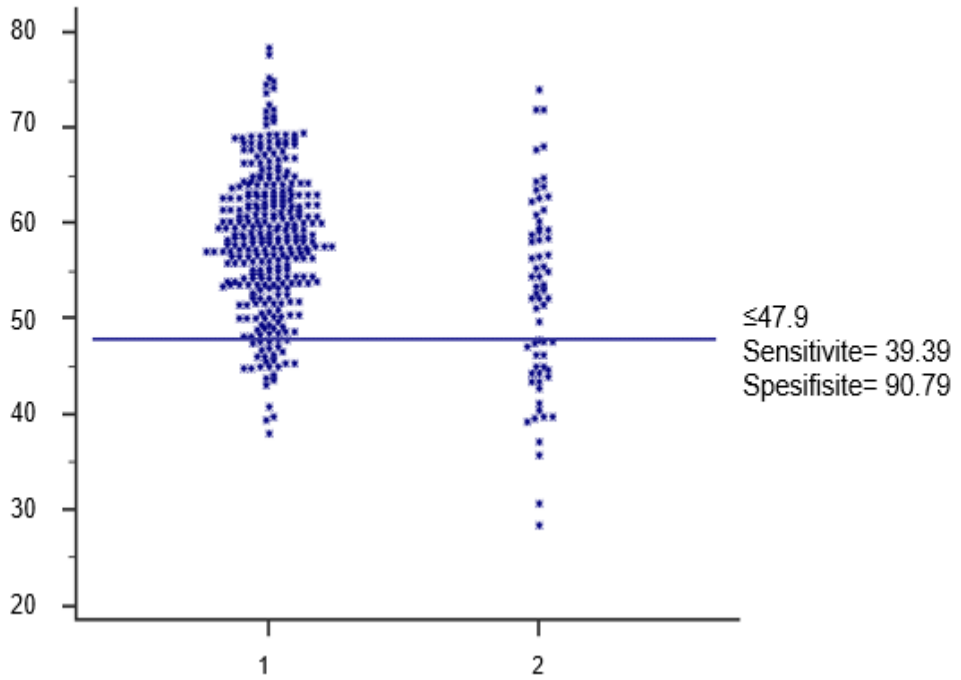
“Youden Index J”	0.3019
%95 “Confidence interval”	0.1715-0.3864
Sensitivite (%)	39.39
Spesifisite (%)	90.79

Total Serum Bilirubin Düzeyinde % Olarak Azalma



Şekil 8: ROC eğrisi

Total Serum Bilirubin Düzeyinde % Olarak Azalma



Şekil 9: %47.9 “cut off” değerine göre grupların karşılaştırılması

Analiz sonuçlarına göre patolojik hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi uygulanan ve tedavi sonrası TSB düzeyinde %47.9'un altında azalma olan olguların %40 oranında eş zamanlı İYE tanısının bulunabileceği, %47.9 üzerinde TSB azalması olan olgularda ise %90 olasılıkla İYE'nin eşlik etmeyeceği sonucuna varılmıştır.



5. TARTIŞMA

Hiperbilirubinemi ve İYE arasındaki ilişki net olarak aydınlatılamamakla birlikte son yıllarda yapılan bazı çalışmalar açıklanamayan hiperbilirubinemili yenidoğanlarda idrar yolu enfeksiyonu (İYE) gibi enfeksiyonların etiyolojide rol oynayabileceğini ortaya çıkarmıştır (2,4-10,73,75-80). İndirekt hiperbilirubineminin E.coli ve diğer gram (-) bakterilerin neden olduğu hemolize bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. Yenidoğan döneminde lokal savunma mekanizmalarında immatürite, üroepitelial bakterisidal aktivitenin az olması, lokal Ig A düzeyinin düşük olması, üriner asidifikasyonun yetersiz olması ve periüretal kolonizasyonun bu dönemde fazla olması İYE için zemin hazırlamaktadır. Yenidoğanlardaki immatür konjugasyon mekanizmaları nedeniyle az miktarda hemoliz bile serum bilirubin seviyelerini yükseltebilmekte ve klinik olarak hafif şiddette olanlar da dahil olmak üzere İYE'lerde bilirubin seviyeleri uyarıcı bir işaret vererek yükseltebilmektedir. İYE ile ilişkili direkt hiperbilirubineminin ise kolestaz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İYE'nin nasıl kolestaza yol açtığı tam olarak bilinmese de karaciğerdeki mikrodolaşım bozuklukları, direkt bakteri ürünleri ve endotoksin aracılı mediatörler etiyolojide suçlanmaktadır (73).

Yenidoğan sarılığı ve İYE arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda İYE sıklığının %5.5-21.1 arasında değiştiği bildirilmiştir (2,4-10,75,76). Bilgen ve arkadaşlarının 2 haftalıktan küçük 102 asemptomatik indirekt hiperbilirubinemili hasta ile yaptığı çalışmada İYE sıklığı %8 (2), Omar ve arkadaşlarının 4 haftalıktan küçük 152 indirekt hiperbilirubinemili hastayı inceledikleri çalışmada İYE sıklığı %21.1 (4), Garcia ve arkadaşlarının 8 haftalıktan küçük 160 bebeği inceledikleri çalışmada İYE sıklığı %7.5 (5), Pashapour ve arkadaşlarının 2-4 haftalık 100 bebeği incelediği çalışmada İYE sıklığı %6 (6), Ghaemi ve arkadaşlarının 10 günden küçük 400 sarılıklı yenidoğan ile yaptıkları çalışmada İYE sıklığı %5.8 (7), Mutlu ve arkadaşlarının yaşları 4 ile 14 gün arasında değişen 104 olgu ile yaptıkları çalışmada İYE sıklığı %18 (8), Shahian ve arkadaşlarının 4 haftalıktan küçük 120 asemptomatik sarılıklı yenidoğan ile 122 sağlıklı yenidoğanı karşılaştırdıkları çalışmada İYE sıklığı %12.5 (9), Özcan ve arkadaşlarının 10 günden küçük erken yenidoğan sarılıklı 155 hastayı

inceledikleri çalışmalarında İYE sıklığı %16.7 (10), Chen ve arkadaşlarının 8 haftadan küçük indirekt hiperbilirubinemili 217 hastayı inceledikleri çalışmalarında İYE sıklığı %5.5 (75), Malla ve arkadaşlarının erken (2-9 gün) ve geç (>10 gün) sarılıklı 85 hastayı incelediği çalışmada ise İYE sıklığı %12.9 (76) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ise yenidoğan sarılığının diğer tüm etiyolojik nedenleri dışlanmış erken yenidoğan sarılıklı 381 olguda İYE sıklığı %17.3 olarak tespit edilmiştir. Bu oran daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumlu görünmektedir.

Yapılan çalışmalarda İYE'nin özellikle uzamış sarılık etiyolojisinde rol oynayabileceği üzerinde durulmuş ancak açıklanamayan erken neonatal sarılıklı yenidoğanlarda İYE'nin etiyolojideki rolü kısıtlı sayıda çalışmada araştırılmıştır. Garcia ve Nager sarılık şikayeti sekiz günlükten sonra başlayan olguların büyük olasılıkla İYE tanısına sahip olduklarını (5), benzer şekilde Pashapour ve arkadaşları da 2-4 haftalıkken başvuran sarılıklı olguların büyük olasılıkla İYE tanısına sahip olduklarını (6) bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise 10 günden daha büyük olan sarılıklı yenidoğanlar çalışma dışı bırakılmış ve İYE'nin etiyolojideki rolü sadece erken tipte sarılıklı olan yenidoğanlarda araştırılmıştır.

Yenidoğan sarılığı ve İYE ilişkisini inceleyen birçok çalışmada İYE'nin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (2,6,8-10,76-78). Bilgen ve arkadaşları İYE tanısı koydukları 8 sarılıklı yenidoğanın 6'sının erkek olduğunu (2), Pashapour ve arkadaşları İYE'ye sahip 6 olgunun 4'ünün erkek olduğunu (6), Mutlu ve arkadaşları 19 İYE'ye sahip olgunun 17'sinin erkek olduğunu (8), Shahian ve arkadaşları 15 İYE'li olgunun 13'ünün erkek olduğunu (9), Özcan ve arkadaşları 26 İYE saptadıkları yenidoğanın 23'ünün erkek olduğunu (10), Malla ve arkadaşları İYE olan 11 yenidoğanın 7'sinin erkek olduğunu (76), Rashed ve arkadaşları İYE'ye sahip 25 yenidoğanın 20'sinin erkek olduğunu (77) ve Lee ve arkadaşları 50 uzamış sarılık ve İYE birlikteliği olan yenidoğanın 46'sının erkek olduğunu (78) bildirmişlerdir. Bu çalışmada literatür verileriyle benzer şekilde İYE'nin erkek yenidoğanlarda daha sık görüldüğü (56/66) tespit edilmiştir.

Garcia ve Nager 160 yenidoğan ile yaptıkları çalışmada konjuge hiperbilirubinemi tespit ettikleri vakalarının tamamının İYE'ye sahip olduğunu

bildirmişlerdir (5). Özcan ve arkadaşlarının çalışmasında konjuge bilirubin yüksekliği görülme de serum direkt bilirubin düzeyinin İYE olan grupta İYE olmayan gruba göre daha yüksek olduğu ($p=0.0001$) bildirilmiştir (10). Lee ve arkadaşları 50 sarılık ve İYE'ye sahip yenidoğanı inceledikleri çalışmalarında konjuge hiperbilirubinemi olan grupta E.coli üreyen hasta sayısının konjuge hiperbilirubinemi olmayan gruba göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (78). Emamghorashi ve arkadaşları ise direkt bilirubin düzeyinin 1.6 mg/dl'nin üstünde olmasının İYE riskinde artışa neden olduğunu belirtmişlerdir (79). Bu çalışmada ise konjuge bilirubin yüksekliği olan vaka tespit edilmese bile serum direkt bilirubin düzeyi Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde yüksek olarak bulunmuştur ($p=0.0328$).

Bilgen ve arkadaşları İYE tespit ettikleri 8 vakanın 3'ünde (2), Omar ve arkadaşları 32 İYE'ye sahip vakanın 7'sinde (4), Garcia ve arkadaşları 11 İYE'ye sahip vakanın 6'sında (5), Mutlu ve arkadaşları 19 İYE'ye sahip vakanın 5'inde (8), Shahian ve arkadaşları 15 İYE'ye sahip vakanın 3'ünde (9), Özcan ve arkadaşları 26 İYE'ye sahip vakanın 7'sinde (10), Nickavar ve arkadaşları ise 40 İYE'ye sahip vakanın 15'inde (80) ultrasonografide genitoüriner anormallik tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada literatürde mevcut diğer çalışmalardan farklı olarak abdominal ultrasonografi yapılan tüm vakalarda genitoüriner anormallik sıklığı Grup I'de Grup II'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak bulundu (22/66'e karşılık 6/315) ($p<0.0001$). %33.3 oranındaki bu ultrasonografik anormallik sıklığı İYE'li yenidoğanlara ultrasonografik görüntüleme yapılması gerekliliği gerçeğini teyit etmektedir (74). Tüm sarılıklı yenidoğanlar içerisinde ultrasonografik anormallik sıklığı %7.34 (26/381) olup bu oran dikkate alındığında hiperbilirubinemili yenidoğanların evaluasyonunda abdominal ultrasonografi gerekliliği dikkate alınmalıdır.

Sarılık ve İYE birlikteliği gözlenen vakalarda neden olan patojene yönelik farklı görüşler bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda en sık etkenin E.coli olduğu (5-8,75-77,79,80) bildirilirken bazı çalışmalarda ise Klebsiella pneumoniae (4,9,10) olduğu bildirilmiştir. Bilgen ve arkadaşları ise 102 sarılıklı bebeği inceledikleri

çalışmalarında en sık etken olarak *Enterobacter aerogenes* tespit ettiklerini bildirmişlerdir (2). Bu çalışmada ise neden olan mikroorganizmalar Gram (-) ve (+) olarak iki alt başlıkta değerlendirilmiş ve 48 olguda Gram (-), 18 olguda Gram (+) üreme saptanmıştır. Tüm mikroorganizmalar göz önüne alındığında ise en sık karşılaşılan etken olarak *E.coli* (%36.3) tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda İYE olan sarılıklı olgularda piyüri sıklığının %11-85 arasında değiştiği bildirilmiştir (2,8,9,10,75,77,80). Bilgen ve arkadaşları İYE olan olgularda piyüri sıklığını %50 (2), Mutlu ve arkadaşları %11 (8), Shahian ve arkadaşları %33 (9), Özcan ve arkadaşları %12.5 (10), Chen ve arkadaşları %58.3 (75), Rashed ve arkadaşları %52 (77) ve Nickavar ve arkadaşları %85 (80) olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise İYE olan olgularda piyüri sıklığı %39.3 olarak belirlenmiştir. Piyüri sıklığının yapılan çalışmalarda geniş aralıkta belirtilmesi (%11-85) bize İYE için duyarlılığı çok yüksek bir kriter olmadığını ve şüpheli bebeklerde mutlaka idrar kültürü ile desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Nitekim İYE tanısında piyüri varlığının zorunlu olmadığı, tanıda altın standart kriterin "idrar kültüründe üreme" olduğu bildirilmiştir (74).

İYE olan ve olmayan sarılıklı yenidoğanların karşılaştırıldığı birçok çalışmada tedavi öncesi TSB düzeyinde anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (2,5,6,8,9,75). Bilgen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İYE olan ve olmayan sarılıklı iki grubun başlangıç bilirubin düzeylerinde farklılık olmadığı bildirilmiştir ($p=0.73$) (2). Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başlangıç bilirubin düzeyleri karşılaştırılmış ancak iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir ($p=0.92$) (5). Pashapour ve arkadaşlarının çalışmasında başlangıç TSB düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir ($p=0.99$) (6). Mutlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iki grup arasında başlangıç TSB düzeyleri arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir (8). Shahian ve arkadaşlarının İYE olan ve olmayan sarılıklı iki grubu karşılaştırdığı çalışmada ortalama TSB düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (19.88 ± 5.5 'e karşılık 19.88 ± 6.57) (9). Benzer şekilde Chen ve arkadaşlarının İYE olan ve olmayan sarılıklı iki grubu karşılaştırdığı çalışmasında TSB düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir ($p=0.914$) (75). Bu literatür verilerinden farklı olarak

Nickavar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TSB düzeyinin İYE'ye sahip olgularda daha düşük olduğu ($p=0.001$) (8), Özcan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bunun aksine tedavi öncesi TSB düzeylerinin İYE olan grupta daha yüksek olduğu ($p=0.005$) bildirilmiştir (10). Özcan ve arkadaşları başlangıç TSB düzeyleri ile birlikte tedavi sonrası TSB düzeylerini de İYE olan grupta daha yüksek olarak tespit etmiştir ($p=0.0001$) (10). Bu çalışmada ise tedavi öncesi TSB düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına karşın tedavi sonrası TSB düzeyi İYE olan grupta İYE olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur. Mutlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada başlangıç TSB düzeyleri arasında farklılık olmadığını belirtmekle birlikte "rebound" bilirubin düzeylerinin İYE olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak bulunduğunu bildirmişlerdir ($p<0.005$) (8). Özcan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada İYE olan sarılıklı olgular ile sadece sarılıklı olan olguların 24 saatlik fototerapi sonrası TSB düzeyinde % olarak azalmayı karşılaştırmış ve İYE olan grupta % olarak azalmanın istatistiksel olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır ($p=0.022$) (10). Bu çalışmada benzer şekilde 24 saatlik fototerapi sonrası TSB düzeylerindeki % olarak azalma İYE ve sarılıklı olan olgularda daha düşük olarak saptanmıştır. İYE'nin fototerapi yanıtını azalttığı gözlemimizden yola çıkarak yaptığımız bu çalışmada patolojik hiperbilirubinemili (fototerapi gerektiren) olgular içerisinde İYE'ye sahip olanları öngörmede kullanılacak olan en ideal TSB azalma yüzdesini (kesim noktası, "cut off" değer) belirledik. Bu "cut off" değeri sensitivite ve spesifisite toplamının en ideal olduğu nokta olarak belirlendi ve "cut off" değer %47.9 olarak bulundu. Buna göre bu çalışmada olduğu gibi yüksek yoğunluklu (yoğun) fototerapi uygulanıp tedavi sonrası TSB düzeyinde %47.9'un altında azalma olan olgularda %40 oranında eş zamanlı İYE tanısının bulunabileceği, %47.9 üzerinde TSB azalması olan olgularda ise %90 olasılıkla İYE'nin eşlik etmediği sonucuna varılmıştır. Tedavi (fototerapi) gerektiren düzeyde ciddi hiperbilirubinemi ile başvuran ve nedeni diğer araştırmalarla gösterilemeyen erken (≤ 10 gün) yenidoğan sarılıklarında etiolojide İYE'nin rol oynayabileceği unutulmamalı, özellikle yüksek yoğunluklu (yoğun) fototerapi sonrası TSB düzeyinde %47.9'dan daha az azalma olan

olgulardaki bu azalma yetersiz fototerapi cevabı olarak değerlendirilip İYE varlığı açısından ileri idrar incelemeleri yapılmalıdır.

Yenidoğan döneminde yüksek hemoglobin konsantrasyonunun artmış hiperbilirubinemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (11,15-17,23,25,52,53,69,81). Bu çalışmada da Grup I'de sürekli değişken parametrelerin korelasyon analizi sonucuna göre hemoglobin düzeyi ile tedavi öncesi TSB ve tedavi sonrası TSB düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuca göre hemoglobin miktarı arttıkça bilirubin düzeylerinde artış görülmektedir. Hemoglobin düzeyi ile TSB azalma yüzdesi arasında ise negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuç hemoglobin düzeyi daha yüksek olan yenidoğanlarda nispi olarak artmış hemoglobin yüküne bağlı olarak fototerapiye olan bilirubin azalma cevabının daha az olduğunu göstermektedir.

Emzirmeye olumsuz etki eden faktörler arasında artmış anne yaşının olduğu bildirilmiştir. Anne yaşı arttıkça emzirme alışkanlığı ve buna bağlı olarak anne sütü azalmakta, emzirme teknikleri ile ilgili de sorunlar yaşanmaktadır (82). Bu çalışmada saptanan anne yaşı ve kilo kaybı arasındaki pozitif korelasyonun artmış anne yaşına bağlı olarak azalmış anne sütü ve yeterli olmayan emzirme nedeniyle oluşan artmış kilo kaybı sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Topçu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gestasyonel yaş arttıkça doğum ağırlığının arttığı ve doğum ağırlığının erkek yenidoğanlarda kızlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (83). Benzer şekilde Oken ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gebelik yaşı arttıkça doğum ağırlığının arttığı bildirilmiştir (84). Bu çalışmada yapılan korelasyon analizinde literatür verilerini destekleyecek şekilde gebelik yaşı ve doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Artmış anne yaşının gebelik üzerine olan etkilerinin araştırıldığı retrospektif bir kohort çalışmasında artmış anne yaşının preterm doğuma ve düşük doğum ağırlığına neden olduğu bildirilmiştir (85). Bu çalışmadaki

korelasyon analizinde Londero ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olacak şekilde anne yaşı ve gebelik yaşı arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Özcan ve arkadaşları sarılıklı yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada İYE olan olgularda İYE olmayan olgulara göre tedavi sonrası TSB değerinin daha yüksek olduğunu ve tedavi sonrası TSB düzeyindeki % olarak azalmanın daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (10). Bu çalışmada da benzer şekilde İYE olan olgularda tedavi sonrası TSB değeri daha yüksek, TSB düzeyindeki % olarak azalma ise daha düşük olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası TSB düzeyindeki % olarak azalma tedavi öncesi ve sonrası TSB düzeylerinden etkilenmektedir (TSB düzeyinde % olarak azalma= $\frac{\text{Tedavi öncesi TSB}-\text{Tedavi sonrası TSB}}{\text{Tedavi öncesi TSB}} \times 100$). Tedavi sonrası TSB düzeyinin daha yüksek olması TSB düzeyindeki yüzde olarak azalmanın nispeten düşük olmasına neden olmaktadır. Bu çalışmada da bu verileri destekleyecek şekilde tedavi sonrası TSB ve TSB düzeyindeki % olarak azalma arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Fototerapi öncesi TSB düzeyleri ile fototerapi sonrası TSB düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon genel olarak fototerapinin etkili olduğunu ve fototerapi alan tüm vakalarda gözlenen TSB'deki yüzde olarak azalma ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Hiperbilirubineminin diğer nedenlerinin dışlandığı 381 olguda İYE sıklığı %17.3 olarak bulunmuştur. Bu yüksek oran erken yenidoğan sarılıkları etiolojisinde idrar yolu enfeksiyonunun araştırılması gerekliliğini göstermektedir.

2- İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda İYE saptanan 66 olgunun 56'sı erkek cinsiyete sahiptir. %84.8'lik bu oldukça yüksek oran hiperbilirubinemili erkek yenidoğanlarda İYE varlığı açısından daha dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır.

3- Erken yenidoğan sarılığı ve İYE olan olgularda direkt bilirubin düzeylerinin istatistiksel olarak daha yüksek olarak saptanması direkt bilirubin düzeyleri daha yüksek olan sarılıklı yenidoğanlarda İYE araştırılması gerekliliğini göstermektedir.

4- Hiperbilirubinemi ve İYE birlikteliği olan yenidoğanlarda %33.3 oranında radyolojik (Ultrasonografik) olarak genitoüriner anormallik varlığı tespit edilmiştir. Tüm sarılıklı yenidoğanlar içinde genitoüriner anormallik bulunma sıklığı %7.34'tür. Bu oranlar beraberinde İYE tanısı bulunan sarılıklı yenidoğanlarda genitoüriner anormallik araştırılması zorunluluğunu göstermektedir. %7.34'lük oran dikkate alındığında hiperbilirubinemili yenidoğanların evaluasyonunda rutin olarak abdominal ultrasonografi istenmesi gerekliliği dikkate alınması ve tartışılması gereken bir konudur.

5- Hiperbilirubinemi ve İYE birlikteliği olan olgularda mikrobiyolojik olarak en sık saptanan etken E.Coli olarak bulunmuştur.

6- Etiyolojide İYE saptanan hiperbilirubinemili yenidoğanlarda piyüri varlığı ile beraber tam idrar testi pozitifliği %39.3 hastada saptanmıştır. Bu oran hiperbilirubinemili yenidoğanlarda tam idrar analizi ile İYE tanısı koymanın yanıltıcı olabileceğini göstermekte ve tanıda idrar kültürünün altın standart olarak kabul edilmesi gerektiği bilgisini desteklemektedir.

7- Sarılıklı yenidoğanlarda hemoglobin düzeyleri ile tedavi öncesi TSB düzeyleri arasında pozitif korelasyon ve fototerapi ile TSB azalma yüzdesi arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. Hemoglobin düzeyi yüksek yenidoğanlarda zayıf fototerapi cevabı görülebileceği dikkate alınmalıdır.

8- Hiperbilirubinemili yenidoğanlarda kilo kaybı ile anne yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmış olup anne yaşı arttıkça kilo kaybının patolojik sınırlara ulaşabileceği ve bunun da patolojik hiperbilirubinemiye neden olabileceği dikkate alınmalıdır.

9- Hiperbilirubinemili yenidoğanlarda gebelik yaşı ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon ve anne yaşı ile gebelik yaşı arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

10- Hiperbilirubinemi ve İYE birlikteliği olan yenidoğanlarda sadece hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlara göre yüksek yoğunluklu (yoğun) fototerapi ile gerçekleştirilen fototerapi tedavisi öncesi TSB düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen bu olgularda tedavi sonrası TSB değerleri daha yüksek, fototerapi ile TSB düzeyindeki % olarak azalma daha düşük olarak bulunmuştur. Bu bulgulardan yola çıkarak patolojik hiperbilirubinemili olgular içerisinde İYE'ye sahip olanları öngörmede/ belirlemede kullanılacak en ideal TSB azalma yüzdesi ("cut off" değeri) %47.9 olarak bulunmuştur. Yüksek yoğunluklu (yoğun) fototerapi ile yeterli TSB azalması sağlanamayan sarılıklı yenidoğanlarda İYE mevcut olabileceği dikkate alınmalı, tedavi sonrası TSB düzeyinde %47.9'un altında azalma olan olgularda %40 oranında eş zamanlı İYE tanısının bulunabileceği, %47.9 üzerinde TSB azalması olan olgularda ise %90 olasılıkla İYE'nin eşlik etmeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Linder N, Yatsiv I, Tsur M, Matoth I, Mandelberg A, Hoffman B, Yevin R, Tamir I. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of septicemia in the newborn. *J Perinatol* 1988; 8: 325-327.
2. Bilgen H, Ozek E, Unver T, Bıyıklı N, Alpay H, Cebeci D. Urinary tract infection and hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr* 2006; 48: 51-55.
3. Nickavar A, Sotoudeh K. Treatment and prophylaxis in pediatric urinary tract infection. *Int J Prev Med* 2011; 2: 4-9.
4. Omar C, Hamza S, Bassem AM, Mariam R. Urinary tract infection and indirect hyperbilirubinemia in newborns. *N Am J Med Sci* 2011; 3: 544-547.
5. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002; 109: 846-851.
6. Pashapour N, Nikibakhsh AA, Golmohammadlou S. Urinary tract infection in term neonates with prolonged jaundice. *Urol J* 2007; 4: 91-94.
7. Ghaemi S, Fesharaki RJ, Kelishadi R. Late onset jaundice and urinary tract infection in neonates. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 139-141.
8. Mutlu M, Çayır Y, Aslan Y. Urinary tract infections in neonates with jaundice in their first two weeks of life. *World J Pediatr* 2014; 10: 164-167.
9. Shahian M, Rashtian P, Kalani M. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e487-490.
10. Özcan M, Sarıcı SÜ, Yurduğül Y, Akpınar M, Altun D, Özcan B, Serdar MA, Sarıcı D. Association between early idiopathic neonatal jaundice and urinary tract infections. *Clin Med Insights Pediatr* 2017; 11: 1179556517701118.

11. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
12. Madan A, MacMahon JR, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. In Taeush HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. 8 th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2005: 1226-1256.
13. Cohen SM. Jaundice in the full-term newborn. *Pediatr Nurs* 2006; 32: 202-208.
14. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: Pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F455-F458.
15. Gürsoy T, Yigit S. Yenidoğan sarılığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 143-153.
16. Sarıcı SÜ. Sarılık. İçinde: Yurdakök M (ed). *Yurdakök Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi 2017: 1060-1074.
17. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt hiperbilirubinemi. İçinde: Dağoğlu T (ed). *Neonatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd 2000: 453-455.
18. Ostrow JD, Pascolo L, Brites D, Tiribelli C. Molecular basis of bilirubin induced neurotoxicity. *Trends Mol Med* 2004; 10: 65-70.
19. Robertson A, Karp W, Borderson R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. *Acta Pediatr Scand* 1991; 80: 1119-1127.
20. Notronianni L. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 20-36.
21. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 581-590.
22. Ahlfors CE, Wennberg RP. Bilirubin-albumin binding and neonatal jaundice. *Semin Perinatol* 2004; 28: 334-339.

23. Hansen R. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. In: Maisels MJ, Watchko JF (eds). Neonatal Jaundice: Monographs in Clinical Pediatrics. Singapore: Harward Academic Publishers 2000: 3-20.
24. Hisham N. Unconjugatedhyperbilirubinemia.
<https://emedicine.medscape.com/article/178841-overview>. (Son erişim tarihi: 21 mayıs 2019).
25. Sarıcı SÜ. Yenidoğan sarılığı. İçinde: Karaböcüoğlu M, Yılmaz HL, Duman M (eds). Çocuk Acil Tıp. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi 2012: 1543-1553.
26. Fujiwara R, Haag M, Schaeffeler E, Nies AT, Zanger UM, Schwab M. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: Potential benefits of hyperbilirubinemia. Hepatology. 2018; 67: 1609-1619.
27. Stevenson DK, Dennery PA, Hintz SR. Understanding newborn jaundice. J Perinatol 2001; 21: S21-S24.
28. Tiribelli C, Ostrow JD. New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism. Report of the international bilirubin workshop, April 6-8, 1989 Trieste, İtaly. Hepatology 1990; 11: 303-313.
29. Koolman J, Roehm KH. Color Atlas of Biochemistry, New York: Thieme Flexibook 1996: 181.
30. Crawford JL, Houser SC, Gollan JL. Formation, hepatic metabolism and transport of bile pigments: a status report. Semin Liver Dis 1998; 8: 105-118.
31. Gartner LM. Neonatal jaundice. Pediatr Rev 1994; 15: 422-432.
32. Kaplan M, Wong RJ, Sibley E. Neonatal jaundice and liver disease. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. 10th ed Philadelphia: Elsevier Saunders 2015: 1617-1673.

33. Mi XX, Yan J, Ma XJ, Zhu GL, Gao YD, Yang WJ, Kong XW, Chen GY, Shi JP, Gong L. Analysis of the *UGT1A1* genotype in hyperbilirubinemia patients: differences in allele frequency and distribution. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 6272174.
34. Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongenetics: Hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics* 2003; 111: 886-893.
35. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr* 1998; 132: 656-660.
36. Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B. Genetic variation in bilirubin UDP glucuronosyl transferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996; 347: 578-581.
37. 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.
38. Maisels MJ. Jaundice. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds). *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005: 768-846.
39. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S, Beyersdorff E, Poser H, Hopp H. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1989; 360: 101-107.
40. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, Hertzberg V, Valuck J. Macrosomia in infants of insulin dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989; 83: 1029-1034.
41. Black VD, Lubchenco LO, Koops BL, Poland RL, Powell DP. Neonatal hyperviscosity: randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on longterm outcome. *Pediatrics* 1985; 75: 1048-1053.

42. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75: 770-774.
43. Melton K., Akinbi HT. Neonatal jaundice, strategies to reduce bilirubin-induced complications. *Postgrad Med* 1999; 106: 167-168, 171-174, 177-178.
44. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M, Yigit S. Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113: 775-780.
45. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 1140-1147.
46. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organisation. *Pediatrics* 1999; 104: 1198-1203.
47. Cotterell BH, Anderson GC. Rectal or axillary temperature measurement effect on plasma bilirubin and intestinal transit of meconium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 734-739.
48. Weismann LE, Meremstein GB, Digirol M. The effect of early meconium evacuation on early onset hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child* 1983; 137: 666-668.
49. Gourley R, Kreamer B, Cohnen M, Kosorok MR. Neonatal jaundice and diet. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 184-188.

50. 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; 51: 843-861.
51. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of predischage hour-specific bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14.
52. Sarıcı SÜ. Yenidoğan sarılıkları. İçinde: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (eds). *Temel Pediatri. İkinci baskı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2010: 491-497.
53. Shaughnessy EE, Goyal NK. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21th edition. 2019: 4097-4124.
54. Volpe JJ (ed). *Bilirubin and brain injury. Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008: 619-651.
55. Stanley Ip, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicken S, Maisels MJ, Lau J; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114: 130-153.
56. Juretschke LJ. Kernicterus: Still a concern. *Neonatal Netw* 2005; 24: 7-19.
57. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol* 2009; 29: S25-S45.
58. Maisels JM, Giffort K. Neonatal jaundice in fullterm infants. *Am J Dis Child* 1983; 137: 561-562.
59. Sarıcı SÜ, Candemir G, Alpay F. How reliable is clinical assessment in neonatal jaundice? *Acta Paediatr* 2004; 93: 857-858.

60. Carceller-Blanchard A, Cousineau J, Delvin EE. Point of care testing: Transcutaneous bilirubinometry in neonates. *Clin Biochem* 2009; 42: 143-149.
61. Sarıcı SÜ, Köklü E, Babacan O. Comparison of two transcutaneous bilirubinometers in term and nearterm neonates. *Neonatal Netw* 2014; 33: 138-142.
62. Rodríguez-Capote K, Kim K, Paes B, Turner D, Grey V. Clinical implication of the difference between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin for the classification of newborns at risk of hyperbilirubinemia. *Clin Biochem* 2009; 42: 176-179.
63. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, Kadow I, Müller C, Goerlach-Graw A, Nauck M, Küster H. Bilirubin measurement for neonates: Comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 2006; 117: 1174-1183.
64. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko FJ. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009; 124: 1193-1198.
65. Sarıcı SÜ, Alpay F, Dünderöz MR, Özcan O, Gökçay E. Fiberoptic phototherapy versus conventional daylight phototherapy for hyperbilirubinemia of term newborns. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 280-285.
66. Sarıcı SÜ, Alpay F, Ünay B, Özcan O, Gökçay E. Double versus single phototherapy in term newborns with significant hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2000; 46: 36-39.
67. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants with bilirubin levels of 30 mg/dL or more in a large managed care organization. *Pediatrics* 2003; 111: 1303-1311.
68. Alpay F, Sarıcı SÜ, Okutan V, Erdem G, Özcan O, Gökçay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr* 1999; 88: 216-219.

69. Ives NK. Neonatal jaundice. In: Rennie JM (ed). *Robertson's Textbook of Neonatology*. New York: Elsevier Churchill Livingstone 2005: 661-678.
70. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994; 93: 488-494.
71. Cashore WJ. Bilirubin and jaundice in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 171-179.
72. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012; 32: 660-664.
73. Kasap B, Soylu A, Kavukçu S. Relation between hyperbilirubinemia and urinary tract infections in the neonatal period. *J Nephrol Therapeutic* 2014; S11: 009.
74. Stein R, Doğan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Rijman RJM, Radmary C, Tekgül S. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *Eur Urol* 2015; 67: 546-558.
75. Chen HT, Jeng MJ, Soong WJ, Yang JF, Tsao PC, Lee YS, Chen SJ, Tang RB. Hyperbilirubinemia with urinary tract infection in infants younger than eight weeks old. *J Chin Med Assoc* 2011; 74: 159-163.
76. Malla T, Sathian B, Karmacharya Malla K, Adhikari S. Urinary tract infection in asymptomatic newborns with prolonged unconjugated hyperbilirubinemia: A hospital based observational study from Western region of Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2016; 14: 41-46.
77. Rashed YK, Khtaband AA, Alhalaby AM. Hyperbilirubinemia with urinary tract infection in infants younger than eight weeks old. *J Pediatr Neonatal Care* 2014; 1: 00036.

78. Lee HC, Fang SB, Yeung CY, Tsai JD. Urinary tract infections in infants: Comparison between those with conjugated vs unconjugated hyperbilirubinaemia. *Ann Trop Paediatr* 2005; 25: 277-282.
79. Emamghorashi F, Zendegani N, Rabiee S, Tagarod Z. Evaluation of urinary tract infection in newborns with jaundice in South of Iran. *Iran J Med Sci* 2008; 33: 17-21.
80. Nickavar A, Khosravi N, Doaei M. Early prediction of urinary tract infection in neonates with hyperbilirubinemia. *J Renal Inj Prev* 2015; 4: 92-95.
81. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* 2017; 78: 699-704.
82. Colombo L, Crippa BL, Consonni D, Bettinelli ME, Agosti V, Mangino G, Bezze EN, Mauri PA, Zanotta L, Roggero P, Plevani L, Bertoli D, Gianni ML, Mosca F. Breastfeeding determinants in healthy term newborns. *Nutrients* 2018; 10.pii: E48.
83. Topçu HO, Güzel Aİ, Özgü E, Yıldız Y, Erkaya S, Uygur D. Birth weight for gestational age: a reference study in a tertiary referral hospital in the middle region of Turkey. *J Chin Med Assoc* 2014; 77: 578-582.
84. Oken E, Kleinman KP, Rich-Edwards J, Gillman MW. A nearly continuous measure of birth weight for gestational age using a United States national reference. *BMC Pediatr* 2003; 3: 6.
85. Londero AP, Rossetti E, Pittini C, Cagnacci A, Driul L. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19: 261.