



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

**ERKEN YENİDOĞAN SARILIKLARINDA İDRAR YOLU
ENFEKSİYONLARININ ETİYOLOJİDEKİ YERİ**

Dr. Murat ÖZCAN

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

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

**ANKARA
2016**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım, katkı ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, destek ve yakınlığını her zaman hissettiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum, tezimin her aşamasında bilimsel katkılarıyla bana yardımcı olan tez danışmanım ve değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı'mız sayın Prof.Dr. S.Ümit Sarıcı'ya en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek ve yardımını gördüğüm, eğitimime katkılarını esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Cüneyt Ensari'ye, asistanlık eğitimimin ilk yıllarında kendilerinden çok şeyler öğrendiğim Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarıma, tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan sayın Prof.Dr. Muhittin A. Serdar'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bilgisinden faydalandığım sayın Uzm.Dr. Demet Altun'a, uzmanlık eğitimim süresince dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma ve hastanemizde birlikte çalışma fırsatı bulduğum çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca destekleri ile beni bugünlere getiren, eğitimimin her aşamasında yanımda olan aileme, sevgisini ve sabrını hiçbir zaman esirgemeyen ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Dr. F.Begüm Tokatlıoğlu Özcan'a, gelişini heyecanla beklediğim biricik kızıma teşekkür ederim.

Dr. Murat ÖZCAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Yenidoğan sarılığı: tanım, epidemiyoloji ve etiyoloji.....	2
2.1.1 İzoimmünizasyon.....	6
2.1.2 Eritrosit enzim defektleri.....	8
2.1.3 Geçici familial neonatal hiperbilirubinemi (Lucey-Driscoll sendromu).....	8
2.1.4 Anne sütü ile ilgili sarılıklar.....	9
2.1.4.1 Anne sütüyle yetersiz beslenmeye bağlı sarılık (Erken tip).....	9
2.1.4.2 Anne sütü sarılığı (Geç tip).....	9
2.1.5 Karaciğerin bilirubini alma, konjügasyon ve transport işlevlerinde bozukluklar.....	10
2.1.5.1 Crigler-Najjar sendromu tip I	10
2.1.5.2 Crigler-Najjar sendromu tip II (Arias hastalığı).....	10
2.2. Bilirubin toksisitesi.....	11
2.2.1 Kernikterus/akut bilirubin ensefalopatisi.....	11
2.2.2 Kronik bilirubin ensefalopatisi.....	13
2.2.3 Bilirubin ensefalopatisi gelişecek bebeklerin tespiti.....	14
2.3. Ciddi hiperbilirubinemiye erken tespit, tarama, korunma.....	15
2.4. Sarılıklı yenidoğanda tanı yaklaşımı.....	19
2.5. Sarılıklı yenidoğanda tedavi.....	20
2.5.1 Beslenme	20
2.5.2 Fototerapi.....	21
2.5.3 Farmakolojik tedavi.....	23
2.5.4 Kan değişimi.....	23
2.6. Yenidoğan sarılığı ve idrar yolu enfeksiyonları.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Muayene ve ölçüm.....	28

3.2. Veri analizi.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	38
ÖZET.....	39
ABSTRACT.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41
EK. BİLGİLENDİRME VE RIZA FORMU.....	47

KISALTMALAR

İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
AAP	: American Academy of Pediatrics
UDPGT	: Uridin difosfoglukuronil transferaz
G-6PD	: Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz
OATP-2	: Organik anyon taşıyıcı protein-2
SLCO1B1	: Solute carrier organic anion transporter 1B1
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri.....	4
Tablo 2. Akut bilirubin ensefalopatisinin majör klinik özellikleri.....	12
Tablo 3. Akut bilirubin ensefalopatisinin başlangıç, şiddet ve ilerlemesinin klinik bilirubinin tetiklediği nörolojik disfonksiyon skoru.....	14
Tablo 4. Sarılık ve buna bağlı komplikasyonların gelişimini önleyici öneriler.....	16
Tablo 5. 35 hafta ve üzeri gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişimi açısından önemli risk faktörleri.....	17
Tablo 6. Ciddi sarılığı olan yenidoğanda yapılması gereken laboratuvar testleri.....	19
Tablo 7. Ciddi sarılığı olan yenidoğanlarda tedavi yaklaşımı.....	20
Tablo 8. Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen fototerapi sınırları.....	22
Tablo 9. Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen kan değişimi sınırları.....	23
Tablo 10. Kan değişimi ihtiyacına karar vermede kullanılacak molar bilirubin/albumin oranları.....	25
Tablo 11. Kan değişimi için kullanılacak kan grupları.....	25
Tablo 12. Preterm yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri.....	26
Tablo 13. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda kan değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri.....	26
Tablo 14. Düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda önerilen fototerapi ve kan değişimi sınırları.....	26
Tablo 15. Prematüre bebeklerde fototerapi ve kan değişimi uygulanacak serum total bilirubin düzeyleri.....	26
Tablo 16. Çalışmada yer alan tüm olgulara (n=64) ait demografik ve laboratuvar veriler.....	31
Tablo 17. İdrar yolu enfeksiyonu saptanan hiperbilirubinemili olgulara ait demografik ve laboratuvar özellikler.....	32
Tablo 18. İdrar yolu enfeksiyonu olan (Grup I) ve olmayan (Grup II) hiperbilirubinemili olguların demografik ve laboratuvar verileri açısından karşılaştırılması.....	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa
No:

Şekil 1. Yenidoğan sarılığına yaklaşım.....	5
Şekil 2. Gebelik haftası, taburculuk öncesi bilirubin düzeyi ve varsa diğer risk faktörlerinin kombinasyonu ile taburculuk sonrası takip ve kontrol için oluşturulan algoritma.....	18
Şekil 3. Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen fototerapi sınırları.....	22
Şekil 4. Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen kan değişimi sınırları.....	24
Şekil 5. Çalışma gruplarında ortalama serum total bilirubin değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Şekil 6. Çalışma gruplarında fototerapinin 24. saatinde serum total bilirubin değerlerindeki % olarak azalmanın karşılaştırılması.....	34

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğanların %60-80'inde hayatın ilk günlerinde görülebilen indirekt hiperbilirubinemi ciddi bir bakteriyel enfeksiyonun ilk bulgularından birisi olabilir (1). Bu sarılığın idrar yolu enfeksiyonunun (İYE) önemli ve hatta bazen ilk ortaya çıkış bulgusu da olabileceği bildirilmiştir (2). Yenidoğan sarılığı ve idrar yolu enfeksiyonu arasındaki fizyopatolojik ilişki merak konusu olmuş ve son yıllarda çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. İYE ile sarılık arasındaki ilişki daha ziyade geç (≥ 8 gün) (3-6), uzamış (≥ 15 gün) (5,7-9) yenidoğan sarılıklı veya direkt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda (5) incelenmiştir. Fakat bu ilişki erken (≤ 7 gün) yenidoğan sarılıklarında sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir (2,10,11). Ayrıca Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) gibi uluslararası saygın kuruluşlarca da ne erken, ne de geç/uzamış yenidoğan sarılıklarında idrar analizi ve idrar kültürü ile idrar yolu enfeksiyonunun araştırılması önerilmemektedir (12).

Bu çalışmada etiyolojide diğer faktörlerin dışlandığı idiyopatik ve sebebi açıklanamayan, erken (≤ 10 gün) yenidoğan sarılıklarında İYE'nin etiyolojik rolünün, sıklığının, demografik özelliklerinin, üriner sistem anormallikleri ile ilişkisinin ve tedaviye cevap özelliklerinin prospektif bir şekilde incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan sarılığı: tanım, epidemiyoloji ve etiyoloji

Yenidoğanda serum total bilirubin düzeyi; bilirubin üretimi, transportu, karaciğer hücresi içine alınması, konjügasyonu, ekskresyonu ve bağırsaklardan reabsorbsiyonu aşamaları arasındaki hassas denge sonucu belirlenir. Bu hassas dengede yenidoğan döneminde hızlı ve dikkat çekici fizyolojik değişiklikler oluşur. Yenidoğanın fetustan devraldığı hemoglobin tipi, yaşa özgü aşırı hemoglobin yükü, eritrosit ömrünün kısalığı, doğumla beraber plasentanın fetal bilirubin uzaklaştırıcı katkısının devreden çıkması, erişkinin 2-3 katı miktarda bilirubin oluşum hızı, karaciğerde yetersiz alım (düşük Y [ligandin] ve Z protein düzeyleri) ve yetersiz konjügasyon (Term bebekte erişkindekinin %1'i kadar aktivitede olan ve 6-12 haftada erişkin düzeylerine ulaşan uridin difosfoglukuronil transferaz [UDPGT] aktivitesi), enteral beslenmenin başlanmasının gecikmesi veya yetersiz kalması, fetal intestinal β glukuronidaz enzim aktivitesinin devam etmesi, intestinal floranın oluşmasındaki gecikme ve sonuçta ortaya çıkan enterohepatik dolaşım artışı preterm yenidoğanlarda daha fazla olmak üzere tüm yenidoğanların %65-85'inde sarılık görülmesine neden olur. Hayatın ilk günlerinde 1 gram hemoglobinden 6-10 mg/kg/gün hızında 34 mg bilirubin oluşumuyla ortaya çıkan bilirubin yükü sonucunda 3.-5. günlerde pik yapacak şekilde "fizyolojik" olarak nitelendirilen ve zaman zaman bunlara katkıda bulunan çeşitli patolojik faktörlerin etkisiyle "patolojik" olarak nitelendirilen sarılık oluşur. Term bebeklerde fizyolojik hiperbilirubinemide 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 hiperbilirubinemiye 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 hiperbilirubinemide ise bilirubin düzeyleri 2 mg/dl'nin altına iner. Nispeten büyük prematüre bebeklerde fizyolojik hiperbilirubinemide 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 (13).

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. Genetik etkiler açısından; Asyalılarda daha fazla rastlanan UDPGT genindeki Gly71Arg mutasyonu ile Gilbert sendromu arasındaki ilişki dikkat çekicidir. Öte yandan UDPGT geni 1A1 “promoter” polimorfizmleri ve sonuçta genin “promoter” bölgesinde timidin-adenin tekrar sayısında ortaya çıkan farklılıklar ile UDPGT enzim aktivitesindeki azalma hem bilirubin düzeylerinde bağımsız olarak artma ve hem de Gilbert sendromu ile ilişkili olup, beyaz ırkta daha fazla ve Asya kökenlilerde daha seyrek görülür. 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. Bazı bölgelerde kültürel etkilerle gebe kadınlar veya lohusalar tarafından tüketilen bitkisel ürün ve yiyeceklerin yenidoğanda serum bilirubin düzeylerinde artışa neden olduğu da bilinmektedir (13).

Yenidoğanda ortaya çıkan sarılıkların büyük çoğunluğu “masum” karakterli olsa da, sarılıklı yenidoğanlar bilirubinin potansiyel toksik etkileri nedeniyle ciddi hiperbilirubinemi, bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus riski açısından erken dönemde saptanmalı ve yakından takip edilmelidirler (12,14). Çünkü hiperbilirubinemi sağlıklı yenidoğanlarda hayatın ilk haftası içinde ortaya çıkmakta ve öte yandan bu bebeklerin çoğunluğu sarılığın en fazla görüldüğü 72-120. saatlerde hastaneden taburcu edilmiş olmaktadır (14). Sonuç olarak hiperbilirubinemi hayatın ilk 1-2 haftası içinde gerek çocuk acil servislerine, gerekse de normal polikliniklere en sık neonatal başvuru ve yeniden hastaneye yatış nedenlerinden birisidir (15,16).

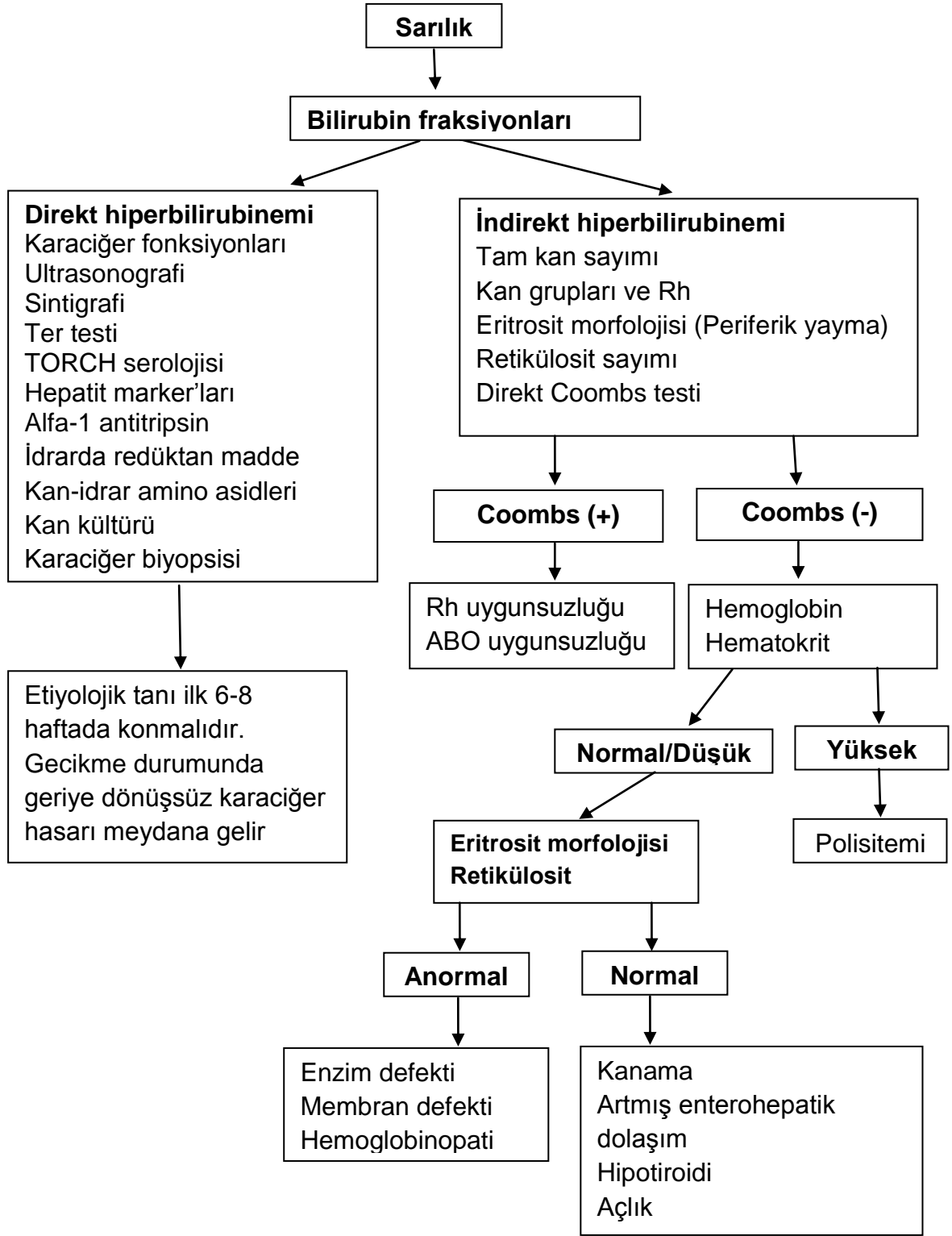
Hiperbilirubinemi tanımında daha önceden kullanılan postnatal yaşa (güne) göre belirlenen serum bilirubin düzeyi sınırları artık kullanılmamaktadır ve günümüzde

total serum bilirubin düzeyinin belirli bir popülasyonda yaşa (saate) göre oluşturulan nomogram değerlerinde 95 persentilin üzerinde olması halinde ciddi (patolojik; “significant”) hiperbilirubinemi tanısı konulur (12,17). Ciddi hiperbilirubinemi yaşamın ilk haftası içinde yenidoğanların %8-9 kadarında görülür ve yaklaşık %4’ü 72. saatten sonra ortaya çıkar (14,17). Toplumumuzda yapılmış çalışmalarda neonatal hiperbilirubinemi sıklığı %10 ile %25.3 arasında değişmektedir (18-21).

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 bilirubinün eliminasyonunu geciktiren durumlarla ilişkilidir (15,17). Yenidoğanda patolojik (ciddi) indirekt hiperbilirubinemi nedenleri bilirubin metabolizması basamaklarında oluşan patolojilerin temelinde sınıflandırılabilir (Tablo 1) (22). Sarılıklı bir yenidoğanı değerlendirirken etiyolojik faktörleri göz önüne alacak şekilde aşağıdaki gibi bir klinik ve laboratuvar yaklaşım şeması kullanılabilir (Şekil 1) (22).

Tablo 1: Patolojik indirekt 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 porfiria) Eritrositlerin yapısal defektleri (Hereditör sferositoz, hereditör elliptositoz, infantil piknositoz) Enfeksiyon (Bakteriyel, viral, protozoal) Sekestrasyon (Subdural hematoma ve sefal hematoma, ekimozlar, hemanjiyomlar) Polisitemi
Bilirubinün karaciğer hücresi içine alınması (“uptake”) bozuklukları
Konjügasyon 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)



Şekil 1: Yenidoğan sarılığın yaklaşım

Bazı klinik ve laboratuvar bulguların varlığı halinde patolojik hiperbilirubinemi tanısı kuvvetle muhtemel olarak düşünölmeli ve gerekli yaklaşım planı oluşturulmalıdır (23). Bu bulgular; sarılığın ilk 24 saat içinde ortaya çıkması, serum total bilirubin değeri yaşa (saat) göre belirlenen bilirubin nomogramında 95 persentilin üzerinde olması, konjüge bilirubin değeri serum total bilirubin değeri 5 mg/dl altında iken 1 mg/dl'nin üzerinde olması veya serum total bilirubin değeri 5 mg/dl üzerinde iken konjüge bilirubin değeri total bilirubin %20'sinden fazla olması, serum total bilirubin değeri 0.2 mg/dl/saat'ten daha fazla artış olması ve term yenidoğanda 2 haftadan fazla süren sarılığın bulunmasıdır.

2.1.1 İzoimmünizasyon

İzoimmünizasyon klasik olarak Rh ve ABO uygunsuzluklarında görülür. Rh kan grup antijenlerinden C (Cc), D (Dd) ve E (Ee) içinde en antijenik olanı D antijendir. Bu antijeni taşıyan (Rh (+)) 0.1 ml kadar fetal kanın fetomaternal hemoraji ile Rh (-) gebeye geçmesi sonucunda maternal sensitizasyon, antikor oluşumu ve sonraki gebeliklerde Rh (+) fetuslarda intrauterin olarak başlayan hemoliz ile hidrops (eritroblastozis) fetalise kadar varan ağırlıkta tablolar oluşur. Anti-D immünglobulin G'nin (Rhogam) maternal profilakside yaygın olarak kullanımı ile beraber Rh uygunsuzluğu daha az görülür hale gelmiştir.

Rh uygunsuzluğuna bağılı hemolitik hastalıkta ağır anemi sonucu fetal veya erken neonatal ölüm gelişebilir. Bunun 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 kan grubu bakılmalıdır. Anne-baba arasında uygunsuzluk varsa Anti-D immünglobulin G titresi 12-16, 28-32 ve 36. gebelik haftalarında ölçülmelidir. Titrenin 1/64 ve üzerinde yükselmesi ciddi hemoliz belirtisi olup, çok yakın izlem yapılmalıdır. Doğum sonrası Rh (-) gebeden Rh (+) bebek dünyaya gelirse ve Coombs (-) ise anneye doğum sonrası 72 saat içinde 300 µg RhD-İmmünglobulin uygulanmalıdır (22).

Anne immünize ise gebeliği süresince 2-4 hafta aralarla Anti-D immünglobulin G titrelerine bakılarak antikor titresi 1/16 ve üzerinde ise fetal hastalığın ağırlığı Doppler velosimetrisi ile izlenerek umbilikal kan örnekleme yapılmalıdır. Ultrasonografide

hidrops bulguları (deride ödem, asit, plevral veya perikardiyal effüzyon) araştırılmalı ve ciddi anemi varlığında eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmalıdır.

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

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 durumlara sınırlı olarak görülür. Bu kan grubu olasılıkları (anne O ve bebek A veya B) 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. Semptomatik ABO 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. Oluşan hemoliz esasen ekstrasvasküler alanda gerçekleşir. ABO hemolitik hastalığının karakteristik periferik yayma bulgusu (Rh uygunsuzluğunun aksine) mikrosferositozdur. Direkt Coombs testi zayıf pozitif olabilir ve fakat A ve B antijenlerinin yenidoğan eritrositleri üzerindeki zayıf ekspresyonu nedeniyle direkt Coombs testi pozitif olmadan da ABO hemolitik hastalık gelişebilir (22).

ABO sistemi ve Rh-D dışındaki eritrosit antijenlerine "Minör Eritrosit Antijenleri" veya "Minör Kan Grubu Antijenleri" de 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 (22).

2.1.2 Eritrosit enzim defektleri

Eritrositlerin biyokimyasal enzim defektleri içinde en sık karşılaşılanı glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6PD) eksikliğidir. G-6PD eritrositlerin enerji kaynağı olan pentoz fosfat yolunda görevli bir enzimdir. G-6PD eksikliğinde G-6PD etkisiyle NADPH sentezlenemeyince 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 analjezikler ve kına gibi maddelerle karşılaşan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi görülebilir. Yenidoğan hemolitik ajanı transplasental olarak veya anne sütü ile de alabilir. G-6PD enziminin geni X kromozomunun uzun kolu üzerindedir ve 300'den fazla alleli tanımlanmıştır. 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 lokal doku X kromozomu inaktivasyonu ve lyonizasyon 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. Hafif veya şiddetli hemolitik bir kriz içinde olan yenidoğanlarda tarama amaçlı ölçülen G-6PD düzeylerinin "yanlış yüksek" bulunabileceği unutulmamalıdır. 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 (22).

2.1.3 Geçici famiyal neonatal hiperbilirubinemi (Lucey-Driscoll sendromu)

Anne ve bebek kanında tanımlanamayan bir UDPGT enzim inhibitörü bulunur. Böyle yenidoğanlarda doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde kan değişimi gerektirecek düzeylerde ve hemolizin olmadığı şiddetli hiperbilirubinemi tablosu görülür. Doğumdan

sonra 14. güne doğru yenidoğan serumunda bu inhibitörün düzeyinin azalması ile beraber serum bilirubin düzeyleri de azalma gösterir (13).

2.1.4 Anne sütü ile ilgili sarılıklar

2.1.4.1. Anne sütüyle yetersiz beslenmeye bağlı sarılık (Erken tip): Anne sütü yetersizliğine bağlı hiperbilirubinemi özellikle ilk çocuğunu doğuran annelerin yenidoğanlarında ilk bir hafta (en sık ilk 4 gün) içinde görülür. 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. Bu nispi açlık tablosu mekonyum çıkışının yavaşlamasına, bilirubin enterohepatik dolaşımında artışa ve sonuçta hiperbilirubinemiye neden olur.

2.1.4.2 Anne sütü sarılığı (Geç tip): Anne sütü sarılığı 4. günden sonra ortaya çıkar, hayatın 3. haftası ve sonrasına (12 haftaya) kadar sürebilir. Genellikle 2. haftada 5-10 mg/dl'ye varan (pik yapan) ve sonrasında birkaç hafta-ay içerisinde normale dönen bilirubin düzeyleri tespit edilir. Bununla birlikte 20-30 mg/dl'ye ulaşan ve kan değişimi gerektiren bilirubin düzeyleri de görülebilir. Böyle bebeklerde hemoliz bulgusu yoktur, sağlıklı görünürler, kilo alımları ve intestinal fonksiyonları normaldir. Anne sütü sarılığının etiyolojisi kesin olarak aydınlatılamamış olsa da, anne sütünde bulunan "pregnane-3- α , 20- β -diol", "esterlenmemiş uzun zincirli yağ asitleri" ve " β -glukuronidaz" gibi bilirubin konjügasyonunu inhibe eden ve/veya direkt bilirubini dekonjüge eden maddelerin varlığı sorumlu tutulmaktadır. Anne sütü sarılığının tanısı, anne sütüne 1-3 gün süreyle ara verilmesiyle ve böylece serum bilirubin düzeylerinde başlangıç değerlerine göre en az yarısı ve altında azalma sağlanmasıyla konur. Anne sütüne tekrar başlandığında serum bilirubin düzeylerinde 1-3 mg/dl'lik bir artış görülebilir. Emzirmeye ara verildiğinde serum bilirubin düzeylerinde azalma görülmemesi, hiperbilirubinemiden sorumlu başka nedenlerin araştırılmasını gerektirir. Bununla beraber anne sütüne ara verilmesi ve bu süreçte formül mama ile beslenme rutin olarak uygulanacak bir yöntem olmamalı ve sadece serum bilirubin düzeyleri kan değişimi sınırına yaklaşan ve kernikterus riski taşıyan yenidoğanlarda başvurulacak bir uygulama olarak saklı tutulmalıdır.

2.1.5 Karaciğerin bilirubini alma, konjügasyon ve transport işlevlerinde bozukluklar

2.1.5.1 Crigler-Najjar sendromu tip I: Familyal nonhemolitik indirekt hiperbilirubinemi de olarak adlandırılır. Otozomal resesif geçişlidir. Yaşamın ilk 3 gününde ortaya çıkan indirekt hiperbilirubinemi giderek artar ve ilk ay içinde 25-35 mg/dl düzeylerine erişir. UDPGT aktivitesinin tam eksikliği söz konusudur. Dışkı açık renktedir. Karaciğerde histolojik açıdan bir patoloji saptanamaz. Yenidoğan döneminde hiperbilirubineminin kan değişimi ile tedavi edilmesi gerekir. Yenidoğan döneminde sürekli fototerapi uygulanarak serum bilirubin düzeyi 20 mg/dl altında tutulmalı ve kernikterus gelişmesi önlenmelidir. Daha sonra da aralıklı fototerapi uygulanarak (örneğin uykuda) çocuk 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. Fenobarbitalin tedavide etkisi yoktur. Bu sendrom UDPGT aktivitesini sağlayan hücrelerin transplantasyonu ile replasman tedavisi gerektiren tek enzim eksikliğidir. Karaciğer transplantasyonu yeterli UDPGT aktivitesi sağlayabilmektedir.

2.1.5.2 Crigler-Najjar sendromu tip II (Arias hastalığı): Otozomal dominant geçişlidir. Nonhemolitik indirekt hiperbilirubineminin daha hafif şeklidir. UDPGT aktivitesi azalmıştır. Yenidoğan döneminde sarılığa yol açtığında hiperbilirubinemi ilk 3 günde ortaya çıkar ve uzar. Bilirubin düzeyleri 1.5 mg/dl ile 22 mg/dl arasında değişir. Kernikterus oluşumu nadirdir. Tedavide fenobarbitalin enzim indükleyici etkisinden faydalanılır. Fenobarbitalin 1-8 mg/kg/gün dozunda verilmesiyle bilirubin düzeyleri azalır veya normale iner.

Özellikle yenidoğan bakımı ve izlemi ile ilgilenen hekimlerin öncelikli görevi riskli (toksikite riski) olan yenidoğanları tanıyıp tespit etmek ve gerekli olanlarda da acil tanı/tedavi yaklaşımlarını hızla uygulamak olmalıdır. Yazının bundan sonraki bölümünde hiperbilirubinemi gelişimini önleyici, hiperbilirubinemi ve toksisite

gelişen/gelişecek bebekleri mümkünse önceden tespit edici/tarayıcı klinik ve laboratuvar yöntemler ve tedavi gereken durumlarda da tedavi yaklaşımları ile ilgili temel prensipler üzerinde yoğunlaşılacaktır.

2.2. Bilirubin toksisitesi

Yenidoğan muayenesi yapan hekim, klinik belirti ve bulguları pek çok tabloyla karışabilen akut bilirubin ensefalopatisi ile karşılaştığında mutlaka bu klinik tabloyu göz önüne almalı ve tanısını koymalıdır. Bilirubin düzeyinin aşırı yükselmesi sonucunda akut bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus, kronikleşince de kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi tabloları oluşur (24). Bilirubin toksisitesinde glial hücrelerden ziyade nöronlar etkilenir, bilirubine bağlı nöronal hasar bölgesel topografi gösterir ve klasik olarak globus pallidus ve subtalamik nükleuslar, 8. kranial sinir ve koklear nükleuslar, dorsal orta beyin periakvaduktal 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) (12). Kernikterus gelişen yenidoğanların %90'ında serum total bilirubin düzeylerinin 25 mg/dL'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (25). Tedavi edilmemiş ciddi hiperbilirubinemide kernikterus riski 1-3/100000 arasında değişir (26).

2.2.1 Kernikterus/akut bilirubin ensefalopatisi

Kernikteruslu/akut bilirubin ensefalopatili bebeklerin %55-65'inde çok belirgin olmak üzere %85'inde aşikar ve 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) (24).

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 akut bilirubin ensefalopatisi sinyali olarak algılanması önemlidir, çünkü uygun müdahale ve tedavi devreye girmezse, sendrom hızla ilerler ve prognoz da 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. Tonüste artış özellikle ekstensör kas gruplarını tutar ve böylece boyunda (retrokollis) veya sırtta (opistotonüs) ortaya çıkar. Bu tonüs artışı kortikospinal değil, ekstrapiramidal kökenlidir ve bu yüzden spastisite olarak isimlendirilmemelidir. Bu fazda ortaya çıkan ateş, diensefalik kökenli olabilir. Bu fazda da tedavi uygulanmazsa bebek hızla (birkaç gün içinde) 3. faz olan ileri faza ilerler.

İleri fazda az sayıda vakada konvülziyonlar da görülebilir ve muhtemelen eş zamanlı oluşan hipoksik-iskemik bir hasarın sonucudur. Bebek bu faza gelmişse, sıklıkla geri dönüşümsüz hasar gelişmiş ve bir sonraki aşama olan kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi gelişecek demektir. Ancak şu nokta da unutulmamalıdır ki; özellikle prematüre yenidoğanlar olmak üzere bazı bebeklerde bu fazın bulguları görülmediği halde ileride kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi gelişebilir.

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.

2.2.2 Kronik bilirubin ensefalopatisi

Ensefalopati ilk yıl içinde ilginç bir gelişim gösterir: neonatal hipertoni yerini hipotoniye bırakır, derin tendon refleksleri aktiftir, tonik boyun refleksi persiste eder 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 (24).

Kalıcı hasar oluşturan kronik bilirubin ensefalopatisine gidişin önlenmesi açısından en riskli olan orta (Ara) ve ileri faz akut bilirubin ensefalopati tablosundaki bebekleri saptamak bilirubin azaltıcı acil tedavilerin bir an önce başlatılması açısından çok önemlidir, çünkü Amerikan Pediatri Akademisi 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 total serum bilirubin düzeyleri azalmaya başlamışsa bile acilen kan değişimi yapılmasını önermektedir (12). Orta (Ara) ve ileri fazdaki bebeklerin belirlenebilmesi ve acil tedavi girişimlerinin başlatılabilmesi amacıyla bir skora sistemi geliştirilmiştir (Tablo 3) (27). 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 geriletilmesine yönelik tedbirler alınmalıdır (27).

Tablo 3: Akut bilirubin ensefalopatisinin başlangıç, şiddet ve ilerlemesinin (evrelerinin) klinik belirtilerle ilişkisi ve bilirubinin 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 irritabl/"jittery"	2	Orta
Semikoma, apne, beslenemez, konvulzyonlar, 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.

2.2.3 Bilirubin ensefalopatisi gelişecek bebeklerin tespiti

Total serum bilirubini albumine bağlı olan bilirubinin ölçümüdür. Serbest bilirubin (albumine veya diğer serum proteinlerine bağlı olmayan konjüge edilmemiş bilirubin konsantrasyonu) ise bilirubin nörotoksitesitesi açısından en tehlikeli komponenttir ve santral sinir sistemi başta olmak üzere ekstrasvasküler dokularla dinamik denge halindedir ve belirli bir total serum bilirubin düzeyinde vasküler alanı terk edecek bilirubin miktarının nispi bir ölçüsü olarak kabul edilir. Bilirubin ensefalopatisi gelişecek bebeklerin tespitinde serum serbest bilirubin düzeyini, albuminin bilirubin bağlama kapasitesini ve albuminin bilirubin bağlama afinitesini ölçmeye yönelik olarak çeşitli testler ve çalışmalar denenmişse de, yüksek duyarlılığı olan ve klinik olarak hızlı uygulanabilir yöntemler henüz geliştirilmemiştir.

Beyin sapı işitsel uyarılmış yanıtlarının ölçülmesi, özellikle akut bilirubin ensefalopatisinin ilerleyen evrelerinde ilerleme ve kötüleşme gösteren bulgularla birlikte bilirubin ensefalopatisi gelişecek bebeklerin tespitinde yardımcı olabilir. Ancak çok yüksek bilirubin düzeylerinde saptanan beyin sapı işitsel uyarılmış yanıtlarındaki anormallikler hem geçici olabilir, hem de kalıcı nöronal hasar gelişeceğinin %100 göstergesi değildir.

Manyetik rezonans görüntüleme: Hem akut, hem de kronik bilirubin ensefalopatisinin tanımlanmasında çok değerli bulgular verir. Globus pallidus ve subtalamik nükleuslardaki anormallikler, putamen ve talamusun hipoksik iskemik ensefalopatideki tipik tutulumundan ayırt edilmelidir. Akut lezyonlar geçici olabilir ve klinik iyileşmeyle beraber düzelebilir. Manyetik rezonans spektroskopisi akut dönemde ilave bilgi sağlayabilir. Bazal gangliyonlarda N-asetilaspargat/kolin oranında ve glutamat/glutamin'in kreatine oranında artış nöronal hasarın göstergeleri olarak kabul edilebilir (24).

2.3. Ciddi hiperbilirubinemiği erken tespit, tarama, korunma

Yenidoğanlarda sarılık ve ilişkili komplikasyonların gelişiminin önlenmesi açısından bazı temel yaklaşımların bilinmesi ve uygulanması gereklidir (Tablo 4) (13). İncelemeyle bilirubin düzeyinin tahmini özellikle koyu tenli yenidoğanlarda yanıltıcı olabilir, bu şekilde tahmin ile hasta takibi önerilmez (28,29). Yine de, serum bilirubin artışı ile beraber deride bilirubin ve dolayısıyla sarılığın sefalokaudal yönde yayılım göstereceği ve özellikle kasıkların altına inen sararma durumunda ebeveynler ve hekimlerin dikkatli olması gerektiği ve bilirubin düzeyi ölçümü gerekebileceği unutulmamalıdır. Transkütan bilirubin ölçüm metodu noninvaziv bir tarama yöntemidir ve son yıllarda bu yöntemle total serum bilirubin değerinin tahminine veya bebeklerin bu cihazlarla yapılan ölçümlerle ayakta takibine yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur (30,31). Ancak transkütanöz bilirubinometre ile yapılan ölçümlerde 12 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde venöz ölçüm değerleri ile korelasyonun zayıf olduğu, transkütanöz bilirubinometrenin serum total bilirubin ölçümüne göre daha düşük değerler verdiği ("Underestimation") ve sonuç olarak 12-13 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde serum total bilirubin değerlerinin biyokimyasal olarak ölçülmesi gerektiği dikkate alınmalıdır (32). Kapiller kandan spektrofotometrik kolorimetrik nonkimyasal

olarak yapılan ölçümler de bir tarama yöntemi sayılabilir. Çünkü bu yöntemle yapılan ölçümlerde 15 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde hassasiyet azalmaktadır (33).

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 antikör tayınları 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 total serum bilirubin düzeyleri ölçülebilir. Ciddi hiperbilirubinemi gelişimi için belirlenebilen bazı risk faktörleri Tablo 5’de belirtilmiştir (12).

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 hematoma veya diğer kapalı kanamalar
- Özellikle emzirme başarılı değil ve kilo kaybı aşırı iken sadece anne sütü ile beslenme
- Doğu Asya ırkından olma

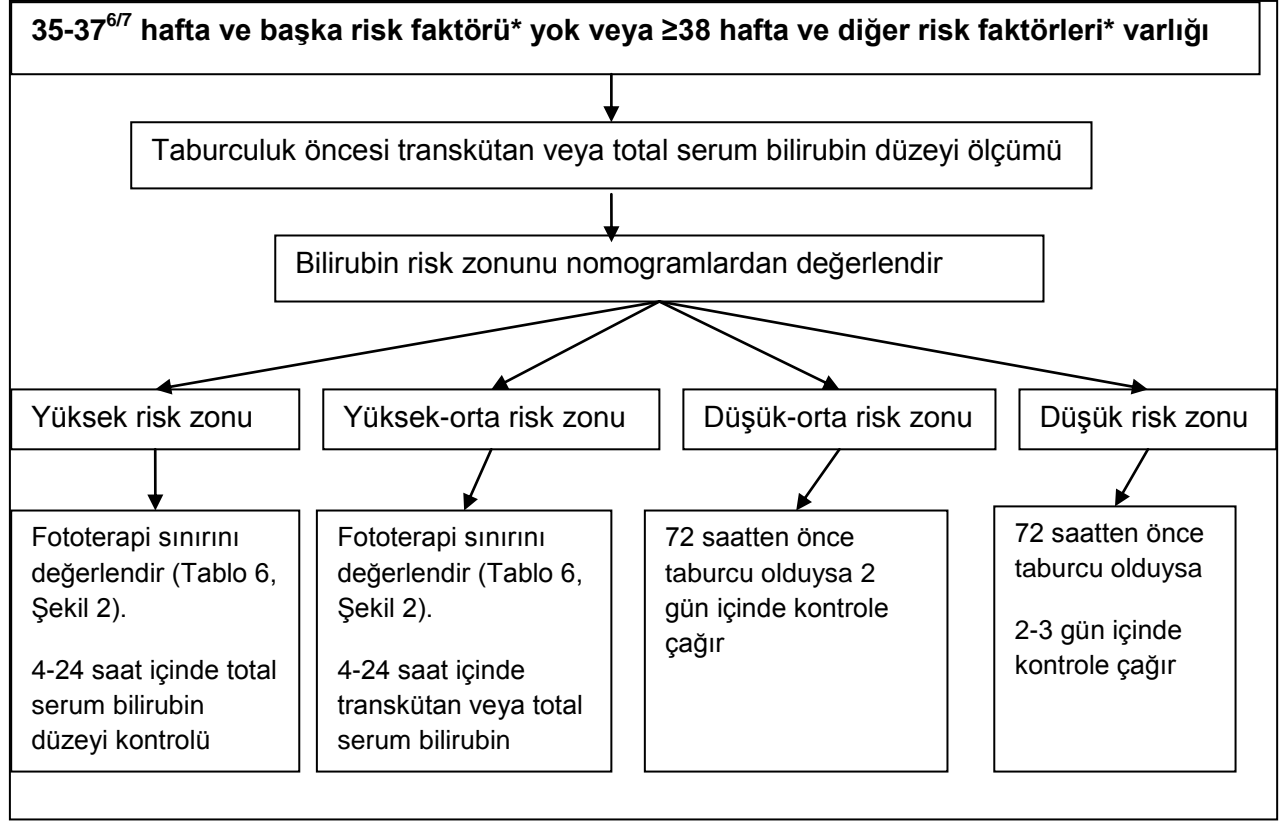
Minör risk faktörleri

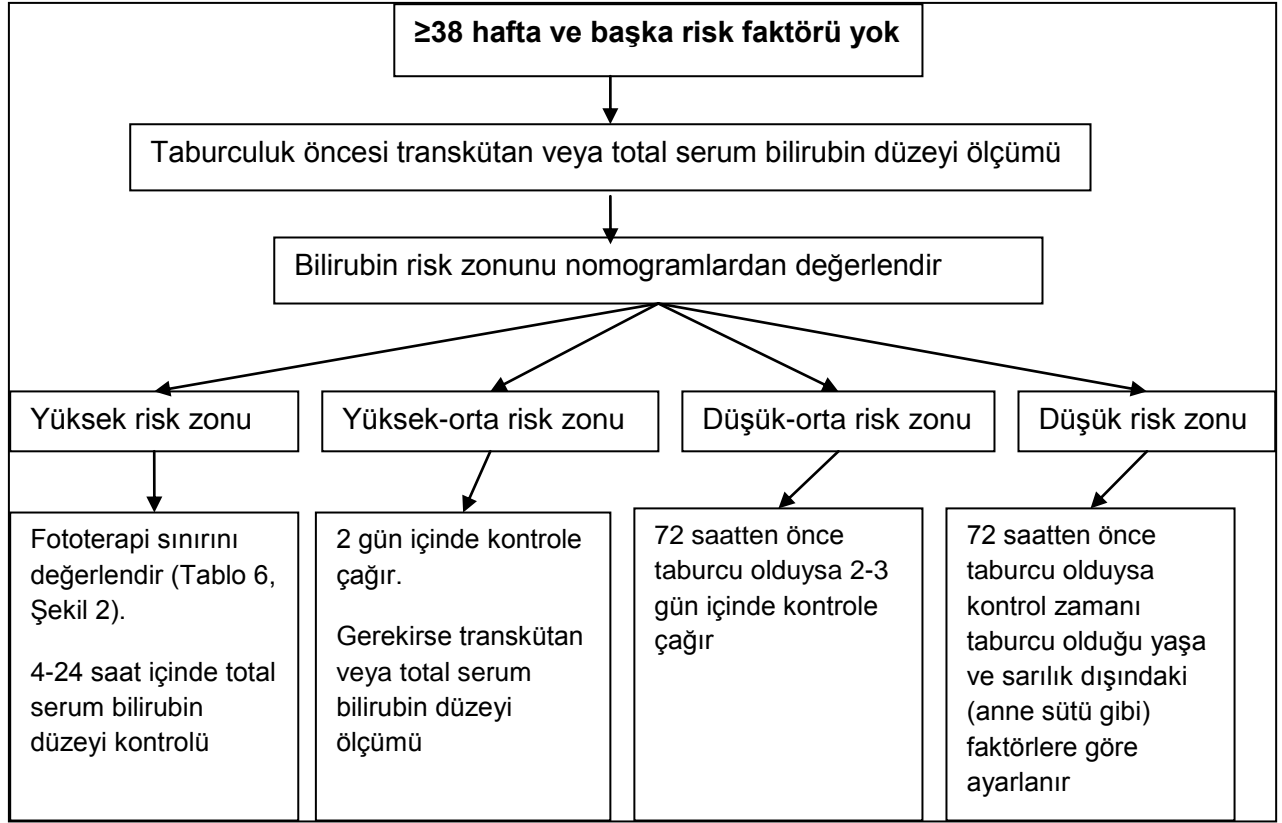
- Taburculuk öncesi total serum bilirubin ve transkütan bilirubin düzeylerinin nomogramda yüksek orta risk alanında olması
- Gestasyon yaşının 37-38 hafta olması
- Taburcu olmadan önce sarılığın fark edilmesi
- Önceki kardeşte sarılık öyküsü
- Diyabetik annenin makrozomik bebeği
- Anne yaşının ≥ 25 yıl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

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 bebeklerin taburcu edilmeden önce daha sonradan gelişebilecek hiperbilirubinemi açısından en duyarlı bir şekilde değerlendirilebilmesi ile ilk 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 2) (34).





***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 hematom veya yaygın ekimoz, Doğu Asya ırkından olma

Şekil 2: 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).

2.4. Sarılıklı yenidoğanda tanı yaklaşımı

Sarılıklı bir yenidoğanda etiyolojik yaklaşım ve gerekiyorsa acil tedavi için yol gösterici olması açısından Tablo 6'daki gibi bir laboratuvar yaklaşımı uygulanabilir (12).

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 albumin
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, drarda redüktan madde ve direkt bilirubin düzeyleri (kolestaz ekarte edilmelidir)

Direkt bilirubin yüksekliği olan yenidoğanlarda mutlaka idrar analizi yapılmalı ve idrar kùltürü alınmalıdır. Fizik muayene ve anamnez bulgularına göre gereken olgularda idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis araştırılmalıdır (5). Hasta görünümlü olan ve sarılığı 3 haftadan uzun süren yenidoğanlarda kolestaz olup olmadığının tespiti için, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri ölçülmeli, tiroid fonksiyonları ile galaktozemi taraması ve idrarda redükten madde araştırması yapılmalıdır.

2.5. Sarılıklı yenidoğanda tedavi

Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi tedavisinde farmakolojik olmayan tedavi (beslenme, fototerapi), farmakolojik tedavi ve kan değişimi gibi tedavi seğenekleri bulunmaktadır (Tablo 7) (12).

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 ölçümünü tekrarlayın

Total serum bilirubini 20–25 mg/dL arasında ise 3-4 saat içinde total serum bilirubin ölçümünü tekrarlayın. Total serum bilirubini < 20 mg/dL ise total serum bilirubin ölçümünü 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 geğiyorsa 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 ölçümü, 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, formùla veya sağılmış anne sùtü ile besleyin. Oral alım iyi/yeterli değilse intravenöz sıvı verin

2.5.1 Beslenme

Erken dönemde anne sùtü ile beslenmenin ısrarla önerilmesi ve beslenmenin düzenlenmesi önemlidir. Yeterli miktarda beslenmenin göstergesi olarak günde 4-6

kez idrar ve 3-4 kez gaita çıkışının olması kabul edilebilir. Etiyolojide anne sütüne bağlı sarılık düşünülse bile, anne sütünün kesilmesi önerilmez. Anne sütü yetersizliği mevcutsa (erken anne sütü sarılığı), bebek doğum kilosuna göre %12'den fazla ağırlık kaybetmiş veya dehidratasyonun klinik veya laboratuvar bulguları varsa, formüla veya sağılmış anne sütü ile oral yoldan beslenme desteği düşünülebilir. Oral alım iyi/yeterli değilse intravenöz sıvı verilebilir.

2.5.2 Fototerapi

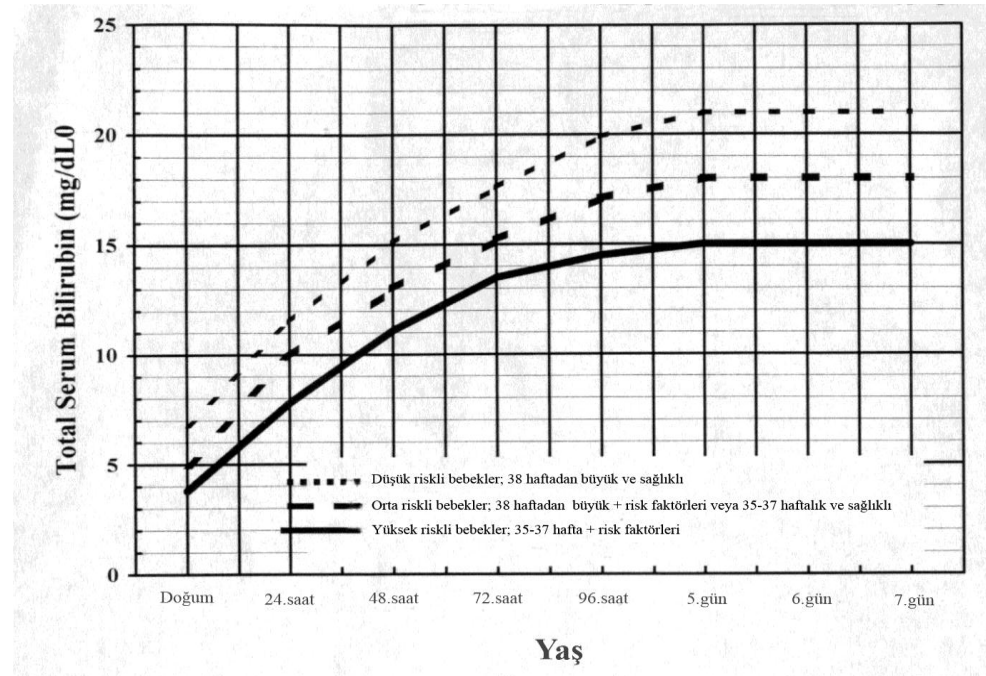
Fototerapi, hiperbilirubinemi tedavisinde ilk seçenek tedavi yöntemidir. Fototerapi cilt kapillerlerinde dolaşan bilirubin molekülüne etki ederek şekilsel izomerizasyon (Konfigürasyonel/şekilsel fotoizomerizasyon; %25 oranında etkili), fotooksidasyon (Yavaş ve en az katkısı olan yol) ve yapısal izomerizasyon (Strüktürel fotoizomerizasyon; lumirubin oluşumu ile en hızlı olarak ve en fazla katkıda bulunan yol) yolları ile bilirubin eliminasyonu sağlar (13). 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 (35-37). Özel mavi ışık veren flüoresan 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 (Birim $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) olarak isimlendirilir. Spektral irradiyansın belirli bir mesafeden uygulanması sonucu ortaya çıkan etki spektral güç olarak tanımlanır (Fototerapide uygulanan ışık mesafesi azalır 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 (38). 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, total serum bilirubin 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 3) (12).

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 3: 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*)

2.5.3 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 total serum bilirubin 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 (39).

2.5.4 Kan değişimi

Kan değişimi ("exchange transfusion"), total serum bilirubin düzeyi yaşa göre belirlenmiş sınır değerlere ulaştığında ve total serum bilirubin düzeyi 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 4) (12).

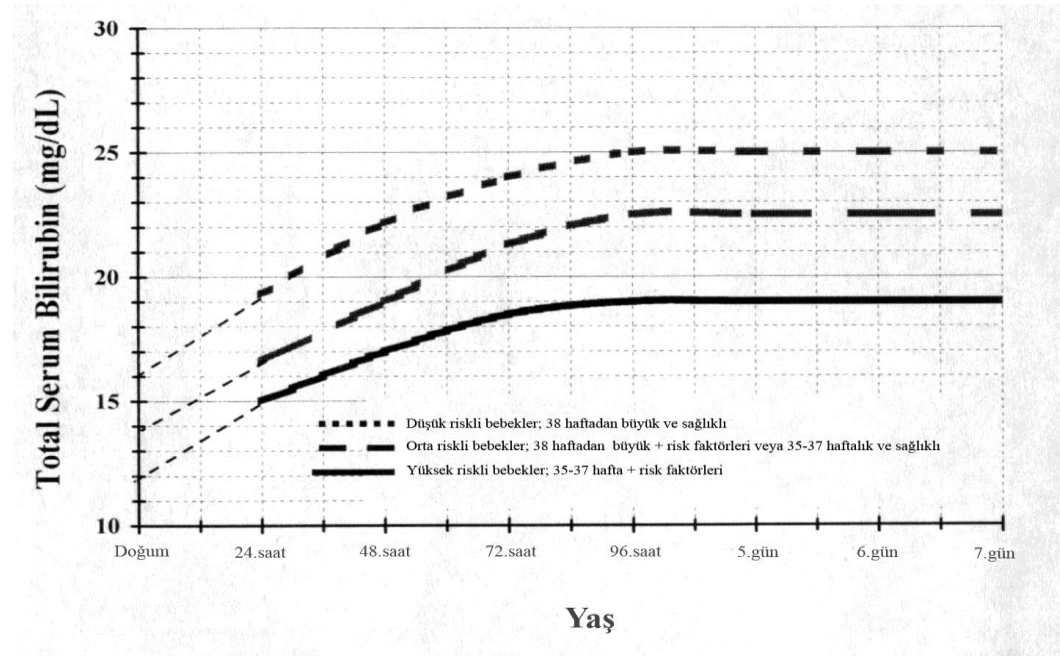
Tablo 9: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen kan değişimi sınırları* (*American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics_2004; 114: 297-316'den 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: izimmün hemolitik hastalık, G-6PD eksikliği, asfiksi, ciddi letarji, ısı dengesizliği, sepsis, asidoz

Dolaşımda 1 gram/dl albumin 7-8 mg/dl bilirubin bağladığı 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 nörotoksitesi açısından önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.



Şekil 4: 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*)

Gebelik yaşına ve risk faktörlerinin varlığına göre kan değişimine karar vermede faydalanılabilecek bilirubin/albumin oranları Tablo 10'da görülmektedir (12).

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

Risk kategorisi	Kan deęiřimi dūřunūlmesi gereken molar total bilirubin (mg/dl)/albumin (g/dl) oranları
• $\geq 38^{0/7}$ gebelik haftasında bebekler	8.0
• $35^{0/7}$ - $37^{6/7}$ gebelik haftasında ve iyi olan bebekler	
• $\geq 38^{0/7}$ gebelik haftasında yūksek riskli veya izoimmūn hemolitik hastalıęı olan veya G-6PD eksiklięi olan bebekler	7.2
• $35^{0/7}$ - $37^{6/7}$ gebelik haftasında yūksek riskli veya izoimmūn hemolitik hastalıęı olan veya G-6PD eksiklięi olan bebekler	6.8

Kan değişimi uygulanacak yenidoğanlarda uygun kan grubunun seğimi, özellikle hemolitik durumlarda daha da önem kazanır. Kan değişiminde kullanılacak kan grupları Tablo 11'de verilmiştir (22).

Tablo 11: Kan değişimi için kullanılacak kan grupları

<i>ABO uygunsuzluğu</i>					
Anne kan grubu	Bebek kan grubu	1. seçenek	2. seçenek	3. seçenek	4. 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) (40), (Tablo 13) (41), (Tablo 14) (42), (Tablo 15) (43).

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

Gebelik haftası	Fototerapi (mg/dL)	Kan değişimi (mg/dL)	
		Riskli*	Sağlıklı
36	14.6	17.5	20.5
32	8.8	14.6	17.5
28	5.8	11.7	14.6
24	4.7	8.8	11.7

*Riskli prematüre bebek: İzimmün 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)	Serum total 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 serum total 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

2.6. Yenidoğan sarılığı ve idrar yolu enfeksiyonları

Yaşamanın ilk haftasında zamanında doğan bebeklerin %60'ında, prematüre doğan bebeklerin ise %80'inde görülen sarılık yenidoğan döneminde en sık hastaneye başvuru nedenleri arasındadır. 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 (4,44). Neonatal hiperbilirubinemi bakteriyemi ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonların ana bulgularından birisi olabilir ve son zamanlarda İYE'nin ilk ortaya çıkış ve geliş bulgusu olabileceği yönünde de yayınlar mevcuttur. Yenidoğan sarılığı ve İYE arasındaki sebep-sonuç veya eş zamanlı birliktelik ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genel görüş bilirubin değerlerinin idrar yolu enfeksiyonu sonucunda yükseldiği yönündedir (44).

Yenidoğan döneminde lokal savunma mekanizmalarında immatürite, üroepitelial bakterisidal aktivitenin az olması, lokal Ig A düzeyinin düşük olması, üriner asidifikasyonun yetersiz olması ve periüretral kolonizasyonun bu dönemde fazla olması İYE için zemin hazırlamaktadır (44).

Yenidoğan döneminde İYE'nin tanısı, ateş, irritabilite, kusma, beslenme intoleransı, diyare, büyüme geriliği, letarji, oligüri ya da poliüri, kötü kokulu idrar ve sarılık gibi nonspesifik semptomlarının varlığı nedeniyle oldukça zordur (44,45). Öte yandan erken tanı ve tedavi ile renal skar, hipertansiyon ve hatta böbrek yetmezliği gibi ciddi sonuçlar önlenabilmektedir (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı ile Haziran 2015 ile Şubat 2016 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Yenidoğan sarılığı tanısı konmuş ve tedavi (fototerapi) endikasyonu ile hastaneye yatışına karar verilen hiperbilirubinemili yenidoğanlarda İYE'nin patolojik sarılık nedeni olup olmadığını belirlemek amacıyla mesane kateterizasyonu ile mikroskopik inceleme ve bakteriyolojik (kültür) değerlendirmeler için idrar örnekleri alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olgulardaki fototerapi ve hastaneye yatış kararı; serum total bilirubin değerlerinin AAP'nin 2004 ve 2009 önerilerindeki sınırları aşması durumunda konulmuştur (12,34). Çalışmaya gebelik haftası 35 hafta ve üzeri olan (term ve geç preterm) bebekler dahil edilmiş, prematüreliliğin kendisi hiperbilirubinemi etiyolojisinde majör bir risk faktörü olduğu için 35 haftalıktan küçük prematüre bebekler çalışmaya alınmamıştır. İYE'nin tek başına bir hiperbilirubinemi nedeni olup olmadığının araştırılması amaçlandığı için, izoimmünizasyonu (ABO, Rh veya subgrup uygunsuzlukları) olmayan yenidoğan bebekler dahil edilmiş, direkt Coombs testi pozitif olan, periferik yaymasında hemoliz bulguları (anizositoz, sferositoz, polikromazi, poikilositoz), anemisi veya retikülositozu olan ve G-6-PD eksikliği saptanan olgular çalışma dışında tutulmuştur.

Konjenital anomalisi, sepsisi olan, solunum sıkıntısı olup yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen veya herhangi bir nedenle oral beslenmesi gecikmiş olgular ile total beslenme miktarının %25'inden fazlasını formül mama olarak alan bebekler çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışma kapsamında rutin yaklaşımlardan farklı olarak uygulanacak olan mesane kateterizasyonunun ayrıntıları çalışmaya alınan tüm olguların ebeveynlerine anlatılarak aydınlatılmış hasta onam formlarını doldurmaları sağlanmıştır.

3.1. Muayene ve ölçüm

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan ve Sağlam Bebek Polikliniği'nde yapılan muayenelerde hiperbilirubinemi nedeniyle tetkik edilen, yapılan transkütanöz ve biyokimyasal ölçümlerle patolojik neonatal hiperbilirubinemi tanısı

konularak tedavi (fototerapi) amaçlı hastaneye yatışına karar verilen tüm olguların cinsiyetleri, gebelik haftaları, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, geliş ağırlıkları, varsa doğum ağırlıklarına göre yüzde olarak kilo kayıpları, geliş yaşları (saat olarak), anne yaşları, serum total ve direkt bilirubin düzeyleri, hemogloblin ve hematokrit düzeyleri, anne ve bebek kan grupları, retikülosit ve direkt Coombs testi sonuçları, serbest T3 (st3), serbest T4 (st4), TSH düzeyleri, beslenmede formül mama desteği alıp almadıkları ve alıyorsa hesaplanan total beslenme miktarının yüzde kaçını formül mama ile aldıkları, sünnetli olup olmadıkları, mesane kateterizasyonu ile alınan idrar kültürlerinde bakteriyolojik üreme olup olmadığı, varsa mikroorganizmanın tipi ve koloni sayısı ile tam idrar tetkiki sonuçları kaydedildi.

Mesane kateterizasyonu yardım ile bebeğin sakinleşmesi ve hareketsiz kalması sağlandıktan sonra aseptik teknik (Genital bölgenin, üretral meatus merkez olarak alındığında merkezden periferine doğru %10'luk povidon iyod solüsyonu ile üst üste 3 kez sterilizasyonu) ve steril malzeme (Üretral meatusun büyüklüğüne göre 4 veya 6 Fr beslenme sondası ve enjektör) kullanılarak gerçekleştirildi.

Fototerapiye başlanan tüm olgularda tedaviye cevabı değerlendirmek ve fototerapiyi sonlandırma kararı vermek açısından tedavinin 24. saatinde serum total ve direkt bilirubin düzeyleri ölçülerek kaydedildi. Tedavinin 24. saatinde serum total bilirubin düzeylerindeki azalma % olarak hesaplanarak kaydedildi.

İYE tanısı konulan tüm hastalara renal ultrasonografi yapılarak ve renal fonksiyon testleri çalışılarak sonuçları kaydedildi. Bu hastaların tamamına voiding sistoüretrografi (idrara kültürü steril hale geldikten sonra, 1. ayda) ve dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi (3. ayda) tetkikleri yapıldı.

Laboratuvar testleri Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Araştırma ve Uygulama Hastanesi Laboratuvarları'nda yapıldı. Tam kan ve retikülosit sayımı EDTA'lı tüpe alınan 2 ml kan örneğinden Beckman Coulter Gen-S cihazında otomatik olarak gerçekleştirildi, aynı tüpteki kan örneğinden direkt Coombs testi Diamed-ID Micro Typing System (DiaMed AG, 1785 Cressier S/Morat, Switzerland) kiti kullanılarak çalışıldı. Kan grubu ve Rh tayini Jel santrifüj yöntemiyle manuel olarak çalışıldı. Serum total ve direkt bilirubin, BUN ve kreatinin düzeyleri direkt kolorimetrik yöntemle otoanalizörde ölçüldü.

sT3, sT4, TSH düzeyleri kemilüminesan mikropartikül enzim yöntemi ile çalışıldı. Kapiller tüpe alınan venöz kandan hemen lama yayılıp havada kurutulup Giemsa boyası ile boyanarak hazırlanan periferik yayma immersiyon objektifi ile X100 büyütmede özellikle eritrosit morfolojisi açısından değerlendirildi. Mesane kateterizasyonu ile alınan idrar 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 10000 cfu/ml ve üzeri sayıda tek tip patojen izole edilmesi İYE olarak kabul edildi.

İYE tanısı alan olgularda üriner 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.

3.2. Veri analizi

Çalışma verileri analizinde öncelikli olarak çalışmada yer alan tüm olgulardaki İYE sıklığı, yani diğer hiperbilirubinemi nedenleri dışlanmış bu olgulardaki hiperbilirubinemi nedeni olarak İYE sıklığı belirlendi. Daha sonra 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. Normal dağılım olup olmadığını anlamak için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Cinsiyet, doğum şekli, piyüri olup olmadığı ve olguların mama desteği alıp almadığı gibi nominal değerlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Fisher's Exact χ^2 testi kullanıldı. Sürekli değişken parametrelerden gebelik haftası, geliş yaşı ve serum direkt bilirubin değerleri Mann-Whitney U testi ile ve anne yaşı, doğum ağırlığı, geliş ağırlığı, serum total bilirubin, sT3, sT4, TSH, hemoglobin, hematokrit, fototerapinin 24. saatindeki serum total bilirubin ve varsa kilo kaybı değerleri ise Independent Sample T testi ile karşılaştırıldı. Tedavinin 24. saatinde serum total bilirubin düzeylerindeki % olarak hesaplanan azalma, Grup I ve Grup II'de fototerapinin

etkinliğini ve fototerapiye cevabı değerlendirmek amacıyla Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. 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

Çalışmaya yenidoğan sarılığı tanısı konmuş ve tedavi (fototerapi) endikasyonu ile hastaneye yatışına karar verilen 32'si erkek, 32'si kız olmak üzere toplam 64 yenidoğan alındı. Çalışma grubunun tümüne ait demografik ve laboratuvar veriler Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16. Çalışmada yer alan tüm olgulara (n=64) ait demografik ve laboratuvar veriler

PARAMETRE	DEĞER
Gebelik haftası (Hafta)*	37.9±1.44 (37-39)
Anne yaşı (Yıl)*	27.8±4.73 (25-31.75)
Geliş yaşı (Saat)*	123±72.1 (62-162)
Doğum ağırlığı (Gram)*	3145±478 (2842-3412)
Geliş ağırlığı (Gram)*	2961±450 (2657-3190)
Varsa % olarak kilo kaybı*	-5.66±3.84 (2.5-7.58)
Serum total bilirubin (mg/dl)*	17.9±2.96 (15.9-19.9)
Serum direkt bilirubin (mg/dl)*	0.547±0.109 (0.5-0.6)
Hemoglobin (g/dl)*	17.8±2.31 (16.2-19.4)
Hematokrit (%)*	51.4±6.74 (46.6-56.6)
Serbest T4	1.39±0.234 (1.25-1.52)
TSH	4.70±2.79 (2.74-6.15)
İdrar kültüründe üreme (Var/yok) (Sıklık)	8/56 (%12.5)
Piyüri varlığı (Var/yok) (Sıklık)	4/60 (%6.25)
Doğum şekli (Vajinal/Sezaryen)	25/39
Formül mama desteği (Var/yok)	13/51
Cinsiyet (kız/erkek)	32/32

*: Değerler ortalama±standart sapma (median; %25-75) olarak verilmiştir.

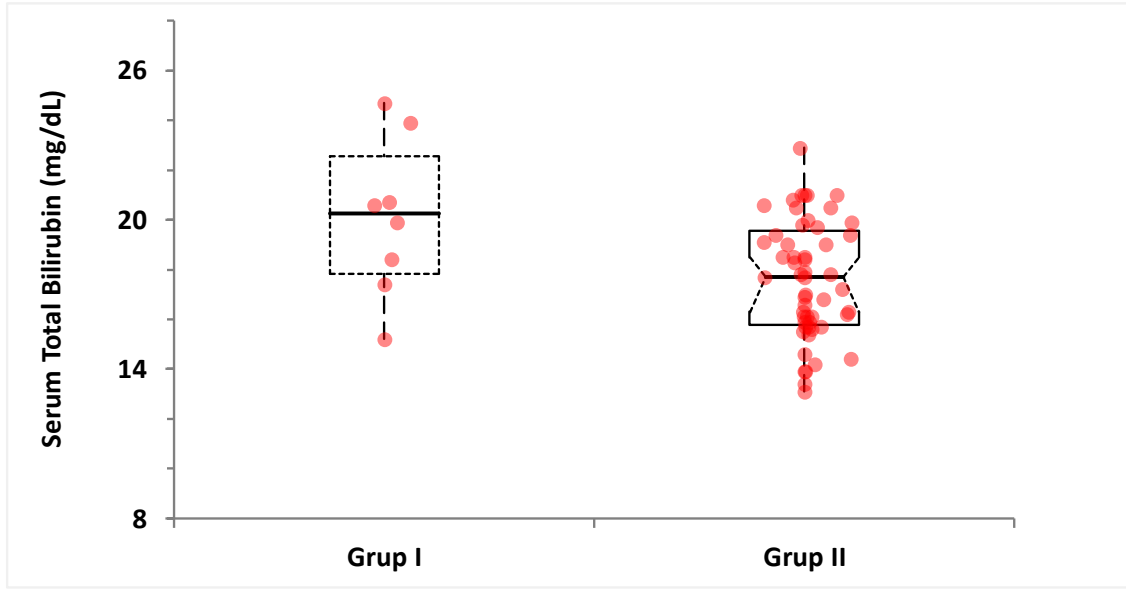
Fototerapi endikasyonu ile yatırılan olguların tamamının tedavisinde fototerapi uygulandı ve kan değişimi ya da IVIG uygulanması gibi ileri tedavilere gereksinim duyulmadı. Çalışmaya dahil edilen 64 hastanın 8'inde (%12.5) İYE tespit edildi. Bunların 2'si (%25) kız, 6'sı (%75) erkek olup, etken mikroorganizmalar Klebsiella spp (4/8: %50), Enterococcus spp (2/8: %25), Escherichia coli (1/8: %12.5), koagülaz negatif stafilkoklar (1/8: %12,5) olarak tespit edildi. Bu olguların hepsinde renal fonksiyon testleri normal sınırlarda bulundu. Erkek olguların tamamının sünnetsiz olduğu tespit

edildi. Üriner ultrasonografik incelemede 8 olgunun 4'ünde (%50) üriner sistem anormallikleri saptandı; bunların 2'sinde sol pelviyektazi, 1'inde unilateral kortikal kist ve 1'inde bilateral renal pelviste minimal belirginleşme olduğu görüldü. Bu olguların tamamına voiding sistoüretogram ve DMSA tetkikleri yapıldı ve hiçbirinde vezikoüreteral reflü ya da renal skar tespit edilmedi. İYE saptanan olgulara ait özellikler Tablo 17'de verilmektedir (Tablo 17).

Tablo 17. İdrar yolu enfeksiyonu saptanan hiperbilirubinemili olgulara ait demografik ve laboratuvar özellikler

Hasta	Geliş Yaşı (Saat)	Doğum Ağırlığı (gram)	Cinsiyet	İdrar Kültürü (CFU/ml) ve mikroorganizma tipi	Total Bilirubin (mg/dl)	Renal Ultrasonografi
1	260	2830	Kız	30.000 Klebsiella	20.7	Sol pelviyektazi
2	126	2910	Erkek	100.000 Stafilokok	19.9	Normal
3	99	3680	Erkek	100.000 Klebsiella	18.4	Unilateral kortikal kist
4	168	3240	Erkek	100.000 Enterokok	24.7	Sol pelviyektazi
5	121	4170	Erkek	100.000 Klebsiella	20.6	Bilateral renal pelviste belirginleşme
6	162	2110	Erkek	50.000 Klebsiella	15.2	Normal
7	120	3260	Kız	10.000 E.coli	23.9	Normal
8	78	3260	Erkek	100.000 Enterokok	17.4	Norma

Hiperbilirubinemili ve İYE'li olgularla (n=8) (Grup I) hiperbilirubinemili ve İYE olmayan olguların (n=56) (Grup II) demografik veriler ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo 18'de sunulmuştur. İki grup arasında gebelik haftası, anne yaşı, geliş yaşı, doğum ağırlığı, geliş ağırlığı, doğum ağırlıklarına göre yüzde olarak kilo kaybı, hemogloblin ve hematokrit değerleri, doğum şekli, formül mama desteği alıp almadığı ve cinsiyet gibi parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Öte yandan serum total ve direkt bilirubin düzeyleri ile fototerapinin 24. saatindeki serum total bilirubin düzeyleri Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde daha yüksek olarak bulundu (Sırasıyla p=0.026, p=0.011 ve p=0.003) (Şekil 5). Grup II'de fototerapinin 24. saati sonunda % olarak hesaplanan serum total bilirubinde azalmanın, Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu saptandı (p=0.023) (Tablo 18) (Şekil 6).

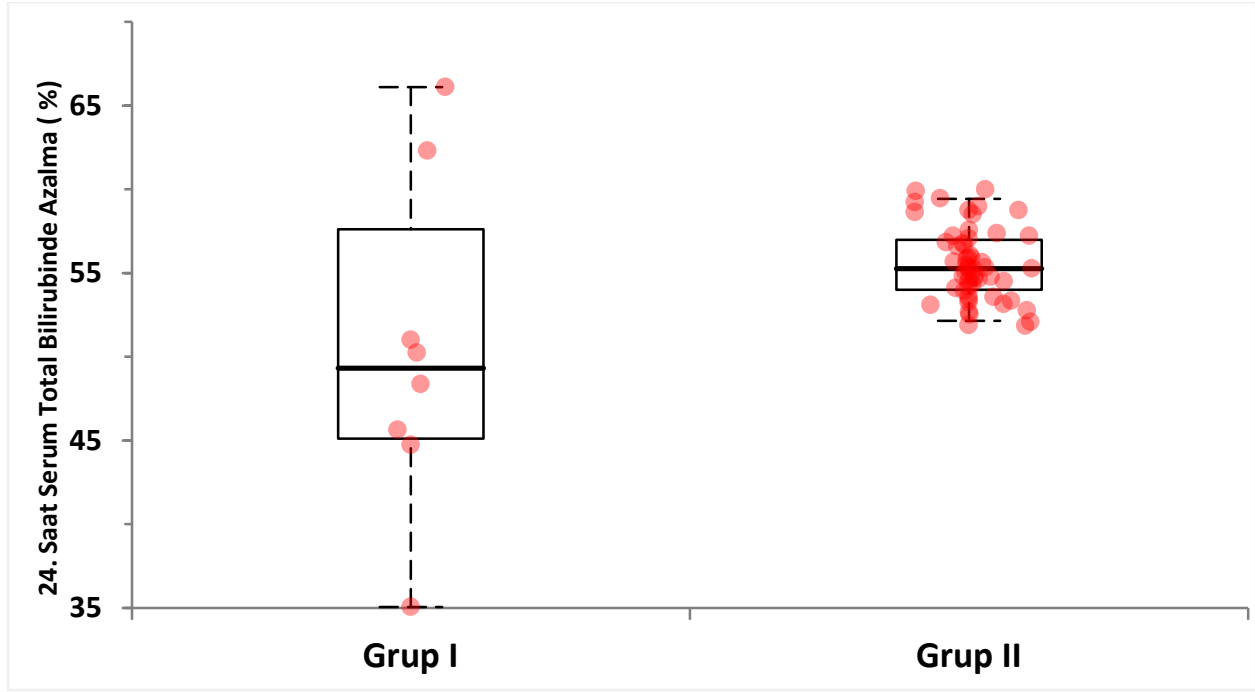


Şekil 5. Çalışma gruplarında ortalama serum total bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 18. İdrar yolu enfeksiyonu olan (Grup I) ve olmayan (Grup II) hiperbilirubinemili olguların demografik ve laboratuvar verileri açısından karşılaştırılması

Parametre	Grup I (n=8)	Grup II (n=56)	p değeri
Gebelik haftası (Hafta)*	37.4±1.30 (36.2-38)	38.04±1.45 (37-39)	0.328
Anne yaşı (Yıl)*	27.8±2.49 (26.2-29.7)	27.9±4.99 (25-32.7)	0.831
Geliş yaşı (Saat)*	142±56.2 (104-166)	120.4±74.2 (61-162)	0.440
Doğum ağırlığı (Gram)*	3182±608 (2850-3575)	3139±463 (2842-3412)	0.813
Geliş ağırlığı (Gram)*	2967±535 (2540-3202)	2960±443 (2657-3190)	0.967
Gelişte kilo kaybı (%)*	6.53±4.51 (3.10-10.6)	5.54±3.77 (2.27-7.57)	0.499
Serum total bilirubin (mg/dl)*	20.1±3.17 (17.6-23.1)	17.6±2.83 (15.7-19.6)	0.026
Serum direkt bilirubin (mg/dl)*	0.638±0.140 (0.5-0.8)	0.534±0.099 (0.5-0.6)	0.011
24. saat serum total bilirubin (mg/dl)*	9.80±1.69 (8.23-11.2)	7.83±1.27 (7.10-8.63)	0.003
24. saat serum total bilirubinde % olarak azalma	50.4±9.88 (45.1-57.6)	55.5±2.14 (54.0-57.0)	0.023
Hemoglobin (g/dl)*	18.1±3.28 (15.1-21.3)	17.7±2.19 (16.2-19.3)	0.720
Hematokrit*	52.1±7.84 (45.5-58.5)	51.3±6.64 (46.8-56.6)	0.791
Serbest T4*	1.41±0.137 (1.28-1.54)	1.38±0.248 (1.25-1.50)	0.740
TSH*	5.52±2.50 (3.6-7.1)	4.58±2.84 (2.6-6.1)	0.410
Piyüri varlığı (Var/yok)	1/7	3/53	0.422
Doğum şekli (Vajinal/Sezaryen)	3/5	22/34	0.620
Formül mama desteği (var/yok)	1/7	12/44	0.480
Cinsiyet (kız/erkek)	2/6	30/26	0.130

*: Değerler ortalama±standart sapma (median; %25-75) olarak verilmiştir.



Şekil 6. Çalışma gruplarında fototerapinin 24. saatinde serum total bilirubin değerlerindeki % olarak azalmanın karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Hiperbilirubinemi ile İYE arasındaki fizyopatolojik ilişki henüz tam olarak aydınlatılamasa da, indirekt hiperbilirubineminin E.coli ve diğer gram (-) bakterilerin sebep olduğu hemolize bağlı geliştiği düşünülmektedir. 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 etiyolojide suçlanmaktadır (44). Öte yandan yenidoğan sarılığı ve İYE ilişkisinin tamamen tesadüfi bir birliktelik olduğunu savunan yazarlar da mevcuttur (46).

Yenidoğan sarılıklarında İYE'nin etiyolojideki rolünü araştıran çalışmalarda İYE sıklığının %5.8-21 arasında değiştiği bildirilmiştir (2,5,6,9). Ghaemi ve arkadaşları 400 hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada İYE sıklığını %5.8 olarak bildirmişlerdir (9). Garcia ve Nager sarılık dışında herhangi bir şikayeti olmayan 8 haftalıktan küçük 160 olgu ile yaptıkları çalışmada İYE sıklığını %7.5 olarak bildirmişlerdir (5). Bilgen ve

arkadaşları 102 asemptomatik indirekt hiperbilirubinemili hastada İYE sıklığını %8 olarak bildirmişlerdir (2). Omar ve arkadaşları ise geriye dönük olarak inceledikleri 152 asemptomatik sarılıklı hastada İYE sıklığını %21 olarak bildirmişlerdir (6). Bu çalışmada yenidoğan hiperbilirubinemisinin diğer tüm etiyolojik nedenleri dışlanmış erken yenidoğan sarılıklı 64 olguda İYE sıklığını %12.5 olarak saptadık.

Yenidoğanda sarılık ve İYE birlikteliğine neden olan üriner mikroorganizmaların profili hakkında farklı görüşler mevcuttur. Yüz yirmi asemptomatik sarılıklı bebeğin geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada en sık karşılaşılan etkenin (6/15) *Klebsiella pneumoniae* olduğu bildirilmiştir (11). Öte yandan 217 asemptomatik sarılıklı bebeğin geriye dönük olarak incelendiği başka bir çalışmada ise İYE'nin en sık etkeninin *E.coli* (5/12) olduğu bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda ise en sık etken olarak *Klebsiella spp* (4/8; %50) tespit edildi.

İYE olan olgularda piyüri sıklığını Rasheed ve arkadaşları %52 (8), Chen ve arkadaşları %58.3 (4) ve Shahian ve arkadaşları ise %33 (11) olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise İYE tespit edilen olgularda piyüri sıklığını %12.5 olarak belirledik.

Garcia ve Nager konjuge bilirubin yüksekliği olan vakaların tamamında İYE tespit edildiğini bildirmişlerdir (5). Singh-Grewal ve arkadaşları da *E.coli*'ye bağlı İYE ile konjuge hiperbilirubinemi arasındaki ilişkinin konjuge olmayan hiperbilirubinemiye göre daha güçlü olduğunu bildirmişlerdir (47). Bu çalışmada ise konjuge bilirubin yüksekliği olan olgu tespit edilmediyse de, İYE ve hiperbilirubinemi birlikteliği olan Grup I olgularda serum direkt bilirubin düzeyleri İYE'si olmayan Grup II olgulara göre istatistiksel olarak farklılık oluşturacak şekilde daha yüksek olarak bulundu.

Yenidoğan sarılığı ve İYE birlikteliği ilişkisine yönelik olarak yapılan birçok çalışmada yenidoğan döneminde İYE'nin erkeklerde daha sık olduğu gösterilmiştir (8,9,48,49). Bu çalışmada literatür verileriyle benzer biçimde yenidoğan döneminde İYE'nin erkeklerde daha sık (6/8) olduğu tespit edildi. Ghaemi ve arkadaşları İYE olan erkek olguların yaklaşık %60'ının sünnetsiz olduğunu (9), Singh-Grewal ve arkadaşları ise sünnetin İYE riskini önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir (47). Bazı çalışmalarda ise sünnetsiz erkek hastalarda yüksek üropatojenik bakteri kolonizasyonu olduğu ve 10

kat artmış İYE prevalansı bulunduğu bildirilmiştir (50). Bu çalışmada erkek olguların tamamı sünnetsiz olduğu için böyle bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Garcia ve Nager sarılık şikayetleri sekiz günden sonra başlayan olguların büyük olasılıkla İYE'ye sahip olduğunu bildirirken, bizim çalışmamızda İYE tespit edilen olguların %87.5'inde sarılığın ilk yedi gün içerisinde başladığı saptanmıştır (5). Benzer bir şekilde Bilgen ve arkadaşları da vakalarının birçoğunda sarılığın yedinci günden önce başladığını bildirmişlerdir (2). Bu çalışma çok erken (≤ 7 gün) yenidoğan sarılıklı olguların çalışılmış olması nedeniyle, bu konuda literatürde mevcut diğer çalışmalardan farklılık arz etmektedir.

Ghaemi ve arkadaşları formül mama ile beslenen bebeklerde İYE görülme sıklığının anne sütü ile beslenenlere göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (9). Benzer şekilde Chen ve arkadaşları da İYE olan grubun İYE olmayan gruba göre daha yüksek oranda formül mama ile beslenme oranına ve daha düşük hemoglobin değerlerine sahip olduğunu bildirmişlerdir (4). Bu çalışmada ise İYE olan ve olmayan olgu gruplarında anne sütü/formül mama ile beslenme oranları ve hemoglobin düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel farklılıklar saptanmamıştır.

Shahian ve arkadaşları idrar kültürü pozitif olan sarılıklı olgular ile idrar kültürü negatif olan olguların ortalama serum total bilirubin değerleri arasında farklılık saptamadıklarını bildirmişlerdir (11). Bazı çalışmalarda ise uzamış sarılıklı yenidoğanlarda serum bilirubin düzeyleri İYE'li olgularda daha düşük bulunmuştur (3,51). Bu çalışmada ise serum total bilirubin düzeyleri İYE olan grupta İYE olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak tespit edildi. Benzer bir biçimde İYE ve hiperbilirubinemi birlikteliği olan Grup I olgularda 24. saat serum bilirubin düzeyleri de sadece hiperbilirubinemisi olan Grup II olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada literatürde bu alanda daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak ilk defa fototerapinin etkinliği veya başka bir ifadeyle fototerapiye cevap İYE'si olan ve olmayan sarılıklı yenidoğanlarda karşılaştırılmış ve 24. saatin sonunda fototerapi ile elde edilen serum total bilirubin azalmasının İYE ve hiperbilirubinemili olgularda daha az olduğu saptanmıştır. Hemolitik yenidoğan sarılıklarındakine benzer

bu daha zayıf fototerapi cevabı dikkat çekicidir ve herhangi bir nedenle fototerapi almakta olan ve fakat yeterli bilirubin azalması sağlanamayan olgularda altta yatan neden olarak İYE bulunabileceği düşünölmeli ve bu yönde araştırmalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak ciddi hiperbilirubinemi ile başvuran ve sebebi açıklanamayan, idiyoPATİK erken (≤ 10 gün) yenidoğan sarılıklarında İYE'nin etiolojide rol oynayabileceği unutulmamalı, bu hastalarda rutin idrar analizi ve mikrobiyolojik inceleme (idrAR kÖltürü) yapılmalı ve de tedavi (fototerapi) sonrası daha az azalma gösteren yüksek serum bilirubin değerleri açısından dikkatli olunmalıdır.

6- SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Etiyolojide diğer faktörlerin dışlandığı idiyopatik ve sebebi açıklanamayan, erken (≤ 10 gün) yenidoğan sarılıklarında İYE'nin etiyojideki rolünü, sıklığını, demografik özelliklerini, üriner sistem anormallikleri ile ilişkisini ve tedaviye cevap özelliklerini araştıran çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

1- Bu çalışmada erken yenidoğan sarılıklı yenidoğanlarda etiyojide %12.5 oranındaki İYE sıklığı dikkate alındığında ciddi ve sebebi açıklanamayan hiperbilirubinemi olan yenidoğanlarda sarılık etiyojisinde İYE'nin araştırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

2- Bu çalışmada yer alan olgulardaki sarılığın büyük oranda erken (ortalama başvuru yaşı 123 ± 72.1 saat) başlangıçlı sarılık olduğu göz önüne alındığında İYE araştırmasının sadece uzamış (≥ 15 gün) veya konjuge hiperbilirubinemili yenidoğanlarda değil, aynı zamanda erken ($\leq 7-10$ gün) yenidoğan sarılıklı olgularda da evaluasyon şemasında rutin olarak yer alması düşünülebilir.

3- Bu çalışmada fototerapinin 24. saati sonunda fototerapiye yanıtın hiperbilirubinemi ve İYE'li grupta (Grup I) İYE'si olmayan sarılıklı gruba (Grup II) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha zayıf olduğu dikkate alındığında, hiperbilirubinemi tedavisi esnasında fototerapiye yeterli yanıt alınamayan veya tedavi süresi uzayan olgularda etiyojide İYE'nin sorumlu olabileceği akılda tutulmalıdır.

ÖZET

Erken yenidoğan sarılıklarında idrar yolu enfeksiyonlarının etiyolojideki yeri

Amaç: Etiyolojide diğer faktörlerin dışlandığı idiyopatik ve sebebi açıklanamayan, erken (≤ 10 gün) yenidoğan sarılıklarında idrar yolu enfeksiyonunun etiyolojik rolünün, sıklığının, demografik özelliklerinin, üriner sistem anormallikleri ile ilişkisinin ve tedaviye cevap özelliklerinin prospektif bir şekilde incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Yenidoğan hiperbilirubinemisinin diğer tüm etiyolojik nedenleri dışlanmış erken yenidoğan sarılıklı 64 olguda mesane kateterizasyonu ile mikroskopik inceleme ve bakteriyolojik (kültür) değerlendirmeler için idrar örnekleri alındı. İdrar örnekleri standart kantitatif kültüre gönderildi ve kültür vasatında 10000 cfu/ml ve üzeri sayıda tek tip patojen izole edilmesi idrar yolu enfeksiyonu olarak kabul edildi. 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, laboratuvar verileri ve tedaviye cevap özellikleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubunun tümünde idrar yolu enfeksiyonu sıklığı %12.5 olarak bulundu. Serum total ve direkt bilirubin düzeyleri ile fototerapinin 24. saatindeki serum total bilirubin düzeyleri Grup I'de Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde daha yüksek olarak bulundu (Sırasıyla $p=0.026$, $p=0.011$ ve $p=0.003$). Grup II'de fototerapinin 24. saati sonunda % olarak hesaplanan serum total bilirubinde azalmanın, Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.023$).

Sonuç: Ciddi ve sebebi açıklanamayan hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda sarılık etiyojisinde idrar yolu enfeksiyonunun araştırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonu araştırmasının sadece uzamış (≥ 15 gün) veya konjuge hiperbilirubinemili yenidoğanlarda değil, aynı zamanda erken ($\leq 7-10$ gün) yenidoğan sarılıklı olgularda da evaluasyon şemasında rutin olarak yer alması düşünülebilir. Hiperbilirubinemi tedavisi esnasında fototerapiye yeterli yanıt alınamayan veya tedavi süresi uzayan olgularda etiyolojide idrar yolu enfeksiyonunun sorumlu olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hiperbilirubinemi, idrar yolu enfeksiyonu, yenidoğan

ABSTRACT

The role of urinary tract infections in the etiology of early neonatal jaundice

Objective: Etiological role, frequency and demographic characteristics of urinary tract infections, and their relationship with urinary tract abnormalities and characteristics associated with response to therapy were aimed to prospectively investigate in cases of early (≤ 10 days), idiopathic and unexplained neonatal jaundice in whom all other causes of neonatal hyperbilirubinemia were excluded.

Materials and Methods: Urine samples for microscopic and bacteriologic (culture) examination were obtained with bladder catheterization from 64 newborns with early neonatal jaundice in whom all other etiological factors were excluded. Urine samples were sent to laboratory for standard quantitative culture, and grow of one type of pathogen with a number of 10000 cfu/ml were considered as urinary tract infection. Newborns with a positive urine culture and with a negative urine culture were defined as Group I and Group II, respectively. The frequency of urinary tract infection was investigated in whole of the study group, and two groups were compared with respect to demographic characteristics, laboratory data and response to treatment.

Results: The frequency of urinary tract infection in whole of the study group was 12.5%. Serum total and direct bilirubin levels and serum total bilirubin level at the 24th hour of the phototherapy were statistically significantly higher in Group I when compared to Group II ($p=0.026$, $p=0.011$ and $p=0.003$, respectively). Decrease in serum total bilirubin level at the 24th hour of phototherapy calculated as percent decrease was statistically significantly higher in Group II in comparison to Group I ($p=0.023$).

Conclusion: It is concluded that urinary tract infection should be investigated in the etiologic evaluation of jaundice in newborns with significant and idiopathic hyperbilirubinemia. It is considered that search of urinary tract infection investigation should take place not only in the evaluation scheme of prolonged (≥ 15 days) or conjugated hyperbilirubinemia, but also in that of early ($\leq 7-10$ days) neonatal jaundice. The possibility of urinary tract infection should be considered in the etiology of hyperbilirubinemia in newborns who do not respond to phototherapy well or have a prolonged duration of phototherapy treatment.

Keywords: Hyperbilirubinemia, urinary tract infection, newborn

8. KAYNAKLAR

- 1- Linder N, Yatsiv I, Tsur M, et al. 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, et al. 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- Chen HT, Jeng MJ, Soong WJ, et al. Hyperbilirubinemia with urinary tract infection in infants younger than eight weeks old. *J Chin Med Assoc* 2011; 74: 159-163.
- 5- Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002; 109: 846-851.
- 6- Omar C, Hamza S, Bassem AM, et al. Urinary tract infection and indirect hyperbilirubinemia in newborns. *North Am J Med Sci* 2011; 3: 544-547.
- 7- Pashapour N, Nikibakhsh AA, Golmohammadi S. Urinary tract infection in term neonates with prolonged jaundice. *Urol J* 2007; 4: 91-94.
- 8- 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.
- 9- Ghaemi S, Fesharaki RJ, Kelishadi R. Late onset jaundice and urinary tract infection in neonates. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 139-141.
- 10- 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.
- 11- 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.

- 12- 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.
- 13- Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. 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.
- 14- Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 214-224.
- 15- 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.
- 16- Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24: 650-662.
- 17- Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of predischarge hour-specific bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14.
- 18- Alpay F, Sarıcı SÜ, Tosuncuk HD, et al. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000; 106: e16.
- 19- Sarıcı SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113: 775-780.
- 20- Sarıcı SÜ, Yurdakök M, Serdar MA, et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with

ABO incompatibility. Pediatrics 2002; 109: e53.

21- Sarıcı SÜ. Incidence and etiology of neonatal hyperbilirubinemia. J Trop Pediatr 2010; 56: 128-129.

22- Sarıcı SÜ. Yenidoğan sarılıkları. İçinde: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (ed). Temel Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 491-497.

23- Sarıcı SÜ. Yenidoğan sarılığı. İçinde: Karaböcüoğlu M, Yılmaz HL, Duman M (ed). Çocuk Acil Tıp. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2012: 1543-1553.

24- Volpe JJ (ed). Bilirubin and brain injury. Neurology of the Newborn (5th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 619-651.

25- Stanley Ip, Chung M, Kulig J, et al, and the Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 2004; 114: 130-153.

26- Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. Pediatrics 1999; 104: 1198-1203.

27- 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 Suppl 1: S25-45.

28- Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. J Pediatr 2002; 93: 488-494.

29- Sarıcı SÜ, Candemir G, Alpay F. How reliable is clinical assessment in neonatal jaundice? Acta Paediatr 2004; 93: 857-858.

30- Carceller-Blanchard A, Cousineau J, Delvin EE. Point of care testing: transcutaneous bilirubinometry in neonates. Clin Biochem 2009; 42: 143-149.

- 31- Sarıcı SÜ, Köklü E, Babacan O. Comparison of two transcutaneous bilirubinometers in term and near-term neonates. *Neonatal Netw* 2014; 33: 138-142.
- 32- 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.
- 33- Grohmann K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 2006; 117: 1174-1183.
- 34- 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.
- 35- Sarıcı SÜ, Alpay F, DüNDARÖZ MR, Özcan O, Gökçay E. Fiberoptic phototherapy versus conventional daylight phototherapy for hyperbilirubinemia of term newborns. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 280-285.
- 36- Sarıcı SÜ, Alpay F, Ünay B, Özcan O, Gökçay E. Comparison of the efficacy of conventional special blue light phototherapy and fiberoptic phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1249-1253.
- 37- 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.
- 38- 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.
- 39- Alpay F, Sarıcı SÜ, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gökçay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr* 1999; 88: 216-219.
- 40- Ives NK. Neonatal jaundice. In: Rennie JM (ed). *Robertson's Textbook of*

Neonatology. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 661-678.

41- Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994; 93: 488-494.

42- Cashore WJ. Bilirubin and jaundice in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 171-179.

43- Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, et al. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012; 32: 660-664.

44- Kasap B, Soylu A, Kavukçu S. Relation between hyperbilirubinemia and urinary tract infections in the neonatal period. *J Nephrol Therapeutic* 2014; S11: 009.

45- Xinias I, Demertzidou V, Mavroudi A, et al. Bilirubin levels predict renal cortical changes in jaundiced neonates with urinary tract infection. *World J Pediatr* 2009; 5: 42-45.

46- Sarıcı SÜ, Kul M, Alpay F. Neonatal jaundice coinciding with or resulting from urinary tract infections? *Pediatrics* 2003; 112: 1212-1213.

47- Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies *Arch Dis Child* 2005; 90: 853-858.

48- Lee HC, Fang SB, Yeung CY, et al. Urinary tract infections in infants: Comparison between those with conjugated vs unconjugated hyperbilirubinaemia. *Ann Trop Paediatr* 2005; 25: 277-282.

49- Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53: 379-400.

50- Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics* 2005; 116: 644-648.

51- Abourazzak S, Bouharrou A, Hida M. Jaundice and urinary tract infection in neonates: simple coincidence or real consequence? *Arch Pediatr* 2013; 20: 974-978.

EK. BİLGİLENDİRME VE RIZA FORMU

Erken yenidoğan sarılığında idrar yolu enfeksiyonlarının nedensellikteki rolü ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "Erken İdiopatik Neonatal Hiperbilirubinemde İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Etiyolojideki Rolü"dür.

Sizin çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni: Yapılan çalışmalarla uzamış sarılık etiolojisinde idrar yolu enfeksiyonunun rolü bilinmektedir. Öte yandan erken(<7-10 gün) yenidoğan sarılıklarında üriner enfeksiyonunun etiyolojide rol alıp almadığı konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bu çalışmalarda prospektif/retrospektif olması, idrar örneğinin alınma yöntemi, hastaların başvuru anındaki bilirubin düzeyleri de çok farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmada bilirubin düzeyleri evrensel olarak kabul edilmiş sınırların üzerinde (ciddi) sarılıkla başvuran yenidoğanlarda yenidoğan sarılığının diğer nedenleri ekarte edildikten sonra, idrar yolu enfeksiyonunun tanı konmasındaki sıkıntılara ve soru işaretlerine meydan bırakmayacak şekilde alınan idrar örneğinde kanıtlanmış idrar yolu enfeksiyonunun yenidoğan sarılığındaki etiyolojik rolü, sıklığı, demografik özellikleri, üriner sistem anormallikleri ile ilişkisi, tedaviye cevap özellikleri, prospektif kontrollü bir şekilde incelenecek ve erken yenidoğan sarılığında idrar yolu enfeksiyonlarının nedensellikteki rolü belirlenecektir. Toplamda yetmiş çocuk üzerinde çalışma yapılacaktır. Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya çocuğunuzun katılmasını kabul ederseniz çocuğunuz Dr. Murat Özcan tarafından muayene edilecektir ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için çocuğunuzdan sonda ile steril şartlarda idrar örneği alınacaktır.

İdrar alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İdrar kanalından kanama olabilir 2-) Enfeksiyon gelişebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Dr.Murat Özcan tarafından Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında çocuğumla ilgili tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum “katılımcı” olarak davet edildi.

Eğer bu araştırmaya çocuğum katılırsa hekim ile aramızda kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgileri ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından çocuğum araştırma dışı tutulabilir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, çocuğuma her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğum “katılımcı” olarak yer alması kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Hastanın Adı- Soyadı:

Veli Adı- Soyadı:

Tarih ve İmza:

Adresi (varsa telefon numarası):

Açıklamaları Yapan Araştırmacı Hekimin Adı- Soyadı:

Tarih ve İmza: