

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



ABO UYGUNSUZLUĞU OLAN YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ
İHTİYACININ ERKEN BELİRLEYİCİSİ OLARAK KAN
KARBOKSİHEMOGLOBİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çisem DİLBAZ AKYÜZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sema ARAYICI

Çanakkale/2019

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ABO UYGUNSUZLUĞU OLAN YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ
İHTİYACININ ERKEN BELİRLEYİCİSİ OLARAK KAN
KARBOKSİHEMOGLOBİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çisem DİLBAZ AKYÜZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sema ARAYICI

Çanakkale/2019

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr.Çisem Dilbaz Akyüz' ün **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:17/09/2019

TEZ KONU BAŞLIĞI
ABO Uygunluğu Olan Yenidoğanlarda Fototerapi İhtiyacının Erken Belirleyicisi Olarak Kan Karboksihemoglobin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Sema Arayıcı

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Doç.Dr. Sema Arayıcı

Doç.Dr. Nafiz Kaymaz

Dr. Öğr. Üyesi Sadrettin Ekmen

İmzası

İmzası

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 03.10.2019 tarih ve 1...33/...2... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan

İmzası
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, hastaya yaklaşımda bize örnek olan, her türlü desteği sağlamaya çalışan Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri değerli hocalarım Doç. Dr. Nazan KAYMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Fatih BATTAL, Dr. Öğr. Üyesi Turgay ÇOKYAMAN, Dr. Öğr. Üyesi Taylan ÇELİK, Dr. Öğr. Üyesi Durmuş DOĞAN'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecim boyunca desteğini, bilgi ve becerilerini hiç esirgmeden her konuda yol gösteren, klinik pratikte gelişimime büyük katkı sağlayan sevgili hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Sema ARAYICI' ya,

Tez sınavım misafir jüri üyesi Dr. Öğr. Üyesi Dr. Sadrettin EKMEN'e,

Her zaman her saatte her türlü bilgiyi, desteği sağlayan, yılmadan her türlü sabrı gösteren, çocuk doktoru olarak rol model aldığım anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Hakan AYLANÇ 'a,

Asistanlık sürecim boyunca kısa zamanda çok şey öğreten, çalışma prensibi kazanmama yardımcı olan Doç. Dr. Himmet Haluk AKAR, Doç. Dr. Şule YILDIRIM, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Burcu AKINCI 'ya,

İstatistik eğitimi konusunda yardımını esirgemeyen, Arş. Gör. Dr.Esen EKER'e,

Yol arkadaşlarım tüm asistan ve intern arkadaşlarıma, tüm hemşire arkadaşlarıma,

Her zaman karşılıksız destek, sabır ve anlayışla yanımda olan, başarılı olduğum her konuda katkısını büyük minnetle hissettiğim çok sevgili eşim, değerlim Hakkı AKYÜZ'e,

Daima desteklerini hissettiğim, daima başucumda olduklarını hissettiğim kıymetlilerim babacım Muzaffer Dilbaz, annecim Nevin Dilbaz, ablacım, kardeşim, en yakın arkadaşım Neslihan Dilbaz Yamaner, biricik yeğenim, yaşam güneşim Ali'm, sevgili ağabeyim Tünay Yamaner 'e, tüm fedakârlıkları için ikinci anne ve babam Ülkiye ve Celalettin AKYÜZ'e, sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunuyorum.

Çisem Dilbaz AKYÜZ,

Ekim 2019

ÖZET

Amaç: ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda hemolizin göstergesi ve fototerapi ihtiyacının erken belirleyicisi olarak kan karboksihemoglobin düzeylerini değerlendirmektir.

Yöntem: Prospektif olarak, gestasyon haftası ≥ 37 hafta olup anne yanında takip edilen yenidoğan bebekler çalışmaya dahil edildi. Anne kan grubu O, bebek kan grubu A ya da B grubu olan yenidoğanlar çalışma grubu (Grup 1), anne kan grubu O olmayan yenidoğanlar da kontrol grubu (Grup 2) olarak belirlendi. Grup 1' de kord kanında karboksihemoglobin, hemoglobin, serum total bilirubin ile kan grubu, postnatal 6, 24 ve 48. saatlerde karboksihemoglobin, hemoglobin, serum total bilirubin değerleri çalışıldı. Grup 2' de ise kord kanı ve 24. saatte karboksihemoglobin ve serum total bilirubin düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan yenidoğanlarda ABO uygunsuzluğu olan ve olmayan gruplar arasında kord kanı ve 24. saatteki ortalama karboksihemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla **p:0,042**, **p:0.,002**). ABO uygunsuzluğu olan ve direkt coombs pozitif olan bebeklerde kord kanı ile 6, 24 ve 48. saatlerdeki karboksihemoglobin-hemoglobin ve karboksihemoglobin-serum total bilirubindüzeylerinin değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi (sırasıyla $r:0,381$, $p:0,352$, $r:0,103$ $p:0,808$, $r:0,381$ $p:0,352$ ve $r:0,190$ $p:0,779$, $r:0,205$ $p:0,627$, $r:0,275$ $p:0,579$).

Sonuç: Verilerimiz kan gazı analizatörleri tarafından az miktarda kan ile kısa sürede belirlenen karboksihemoglobin değerlerinin ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda ABO uygunsuzluğu olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak sonuçlarımız, ABO uygunsuzluğu olan bebeklerde hemolizin doğrulanması ve fototerapi ihtiyacının erken dönemde

karboksihemoglobin değerleri ile öngörülebilmesi için daha fazla vaka sayısı ile yapılacak olan prospektif çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: ABO uygunsuzluğu, Karboksihemoglobin düzeyi, Hiperbilirubinemi



ABSTRACT

Objective: To evaluate blood carboxyhemoglobin levels as an indicator of hemolysis and early predictor of phototherapy requirements in newborns with ABO incompatibility.

Methods: Prospective, newborn infants with gestational week ≥ 37 weeks were included in the study. Newborns with maternal blood group O, infant blood group A or B group were defined as the study group (Group 1) and newborns without maternal blood group O as the control group (Group 2). In group 1, carboxyhemoglobin, hemoglobin, serum total bilirubin and blood group, postnatal 6, 24 and 48 hours of carboxyhemoglobin, hemoglobin, serum total bilirubin values were studied in cord blood. In Group 2, cord blood and carboxyhemoglobin and serum total bilirubin levels were evaluated at 24 hours.

Results: A statistically significant difference was found between the groups with and without ABO in terms of cord blood and mean carboxyhemoglobin values at 24 hours ($p: 0.042$, $p: 0.$, 002). No statistically significant correlation was observed between the cord blood and the changes in carboxyhemoglobin-hemoglobin and carboxyhemoglobin-serum total bilirubin levels at 6, 24 and 48 hours in infants with ABO incompatibility and positive coombs positive (respectively; $r: 0.381$, $p: 0.352$, $r: 0.110$ $p: 0.808$, $r: 0.381$ $p: 0.352$ and $r: 0.190$ $p: 0.779$, $r: 0.205$ $p: 0.627$, $r: 0.275$ $p: 0.579$).

Conclusion: Our data showed that carboxyhemoglobin values determined by blood gas analyzers with a small amount of blood in a short period of time were higher in the newborns with ABO incompatibility than those without ABO incompatibility. However, our results should be supported by more prospective studies with more cases in order to confirm hemolysis and predict the need for phototherapy with carboxyhemoglobin values in infants with ABO incompatibility.

Key words: ABO incompatibility, Carboxyhemoglobin level, Hyperbilirubinemia

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1.Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi	3
2.Bilirubin Metabolizması	4
2.1.Bilirubin Sentezi	4
2.2.Bilirubin Taşınması	6
2.2.1.Bilirubin Karaciğere Alınması	7
2.2.2.Bilirubin Konjugasyonu ve Ekstraksiyonu	7
3.Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi	9
3.1.Genetik, Etnik ve Ailesel Faktörler	9
3.2.Maternal ve Obstetrik Faktörler	9
3.3.Anne sütü ile beslenme	10
3.5.Çevresel Faktörler	10
3.6.Diğer Nedenler	10
4.Yenidoğan Sarılığının Sınıflandırılması	11
4.1.Yenidoğanlarda Fizyolojik Sarılık	11
4.2.Anne Sütü Sarılığı	12
4.3.Yenidoğanlarda Patolojik Sarılıklar:	13

4.3.1.Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri:	14
4.3.2.Azalmış Konjugasyon, Bozulmuş Ekskresyon, Azalmış Hepatik Uptake'e Neden Olan Durumlar	16
4.3.3.Uzamış Sarılık	18
5.Yenidoğan Sarılıklarında Tanı	19
5.1.Fizik Muayene	19
5.2.Laboratuvar Değerlendirme	19
5.3.Korunma	20
6.Yenidoğan Sarılıklarında Tedavi	22
6.1.Fototerapi	22
6.2.Fototerapi Komplikasyonları	25
6.3.Kan Değişimi	26
6.4.Kan Değişimi Komplikasyonları	28
6.5.Farmakolojik Tedavi	28
6.6.Bilirubin Yapımını Azaltılması	29
7.Bilirubin Ensefalopatisi ve Tedavisi	30
TARTIşMA	63
SONUÇLAR	68
KAYNAKÇA	69

KISALTMALAR

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
AS	Anne sütü
B/A	Bilirubin Albumin Oranı
BIND	Bilirubin İndüklediği Nörolojik Disfonksiyon
Ca	Kalsiyum
CO	Karbonmonoksit
COHb	Karboksihemoglobin
C/S	Sezeryan ile doğum Şekli
DC	Direkt Coombs
DB	Direkt Bilirubin
DDA	Düşük Doğum Ağırlığı
DM	Diyabetes Mellitus
ETCO	End Tidal Karbonmonoksit
FFA	Serbest Yağ Asitleri
FKU	Fenil Ketonüri
FM	Formula Mama
FT	Fototerapi
G6PD	Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
Hb	Hemoglobulin
Hct	Hematokrit
İB	İndirekt Bilirubin
İVİG	İntravenöz İmmunglobulin
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NSVY	Normal Spontan Vajinal Yol ile doğum Şekli
NPV	Negatif Prediktif Değer
PPV	Pozitif Prediktif Değer
RES	Retiklo Endotelyal Sistem
STB	Serum Total Bilirubin
TcBil	Transkutan Bilirubin
TND	Türk Neonatoloji Derneği
TORCH	Toksoplazma, Rubella, Sitomogelavirus
TSB	Total Serum Bilirubin
TSH	Tiroit Stimulan Hormon
sT4	Serbest Tiroksin
UDPGT	Uridin Difosfat Glukuranil Transferaz

ŞEKİLLER

Şekil 1 Hem katabolizması ve bilirubin oluşumu.....	5
Şekil 2 Yenidoğan hiperbilirubinemi riskinin belirlenmesi için nomogram.....	22
Şekil 3 ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları..	23
Şekil 4 ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları.....	27



TABLULAR

Tablo 1. Hiperbilirubinemili yenidoğanda değerlendirme, TND önerileri (2014).	20
Tablo 2. Gebelik haftası 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değişim sınırları.	24
Tablo 3. Fototerapi alan bebeklerde takip.	25
Tablo 4. Çalışmaya alınan bebeklerin demografik özellikleri.	36
Tablo 5. Çalışmaya alınan bebeklerin kord kanı ve 24. saat COHb ve STB düzeylerinin Grup 1 ve Grup 2' ye göre değerlendirilmesi.	37
Tablo 6. Fototerapi alan bebeklerin fototerapi süresi, fototerapi başlangıç saati, fototerapi başlangıcındaki Na düzeyi ve tartı kayıplarının Grup 1 ve Grup 2' ye göre değerlendirilmesi.	38
Tablo 7. Fototerapi alan bebeklerin kord kanı ve 24. saat COHb ve STB düzeylerinin Grup 1 ve Grup 2 ye göre değerlendirilmesi.	39
Tablo 8. Fototerapi almayan bebeklerin kord kanı ve 24. saat COHb ve STB düzeylerinin Grup 1 ve Grup 2' ye göre değerlendirilmesi.	40
Tablo 9. Çalışmaya alınan Grup 1' deki bebeklerin demografik özellikleri.	41
Tablo 10. Çalışmaya alınan Grup 1' deki bebeklerin COHb, STB ve Hb kord kanı-6-24-48. saat değerlerinin alt gruplara göre değerlendirilmesi.	43
Tablo 11. Fototerapi alan bebeklerin fototerapi süresi, fototerapi başlangıç saati, fototerapi başlangıcındaki Na düzeyi ve tartı kayıplarının alt gruplara göre değerlendirilmesi.	44
Tablo 12. Fototerapi alan bebeklerdeki COHb, STB ve Hb kord kanı-6-24-48. saat değerlerinin alt gruplara göre değerlendirilmesi.	46
Tablo 13. Fototerapi almayan bebeklerdeki COHb, STB ve Hb kord kanı-6-24-48. saat değerlerinin alt gruplara göre değerlendirilmesi.	48
Tablo 14. Grup 1a' daki COHb, STB ve Hb kord kanı-6-24-48. saat değerlerinin fototerapi alma durumlarına göre değerlendirilmesi.	50
Tablo 15. Grup 1b' deki COHb, STB ve Hb kord kanı-6-24-48. saat değerlerinin fototerapi alma durumlarına göre değerlendirilmesi.	52
Tablo 16. 6. saat retikülosit düzeylerinin Grup1a ve Grup1b'ye göre değerlendirilmesi.	53

Tablo 17. Grup1a' da fototerapi tevasi alan ve almayan bebeklerde kord kanı, 6, 24 ve 48. saatlerdeki COHb, STB ve Hb ölçümlerinin arasındaki farkların değerlendirilmesi.	54
Tablo 18. Grup 1a' daki bebeklerin kord kanı, 6, 24 ve 48. saatlerdeki COHb, STB ve Hb ölçümlerinin arasındaki farkların korelasyonları.	57
Tablo 19. Grup 1b' de fototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı, 6, 24 ve 48. saatlerdeki COHb, STB ve Hb ölçümlerinin arasındaki farkların korelasyonları.	62



GİRİŞ ve AMAÇ

İndirekt hiperbilirubinemi, hayatın ilk haftasında değerlendirilmesi ve gerektiğinde tedavi edilmesi gereken en sık klinik durum olup tekrar hastaneye yatışın da en sık sebeplerinden biridir. Genel olarak selim seyirli bir durum olmasına karşın bazı yenidoğanlarda bilirubin düzeyleri beyin hasarı için risk oluşturabilecek potansiyel tehlikeli seviyelere ulaşabilmektedir. Ciddi hiperbilirubinemi, akut bilirubin ensefalopatisi ve distoni ve / veya koreoatetoz gibi hareket bozuklukları ve işitme kaybı ile karakterize kalıcı bir nörolojik durum olan kernikterusa neden olabileceğinden yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubineminin erken tanı ve tedavisi için yakın takip edilmesi gerekmektedir(1,2).Erken tanı ve önleyici tedavi kernikterusu önlemede en etkin yöntemdir. Altta yatan hemolitik hastalık, prematürite, hipoalbuminemi ya da emzirme sorunları olması durumlarında ciddi hiperbilirubinemi ve kernikterus riski artmaktadır. Ayrıca ülkemizde sezaryen (C/S) doğum oranlarının yüksekliği, doğumdan sonra çok erken taburculuk (<24 saat), taburcu olduktan sonraki 48 saat içinde kontrol muayene sisteminin yeterince uygulanmaması ve yenidoğan bakımındaki mahalli uygulamalar nedeniyle sarılıklı bebeklerin sağlık kurumlarına başvurusunun gecikmesi tedavi gerektiren ve tehlikeli sınırlara erişen hiperbilirubinemi sıklığının yüksek olmasına sebep olmaktadır (3).

Anne kan grubunun O grubu ve bebek kan grubunun A ya da B grubu olması durumuna bağlı olarak bebekte ortaya çıkan hemoliz durumu ABO uygunsuzluğu olarak tanımlanır. ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlar, immun kaynaklı hemolize bağlı olarak ciddi hiperbilirubinemi açısından risk altındadır. ABO uygunsuzluğu ile doğan bebeklerde, semptomatik ABO hemolitik hastalığı tüm yenidoğan bebeklerin %1 inden azında ortaya çıktığı halde, yenidoğanda görülen hemolitik hastalık vakalarının yaklaşık üçte ikisini oluşturur (4). Ciddi ABO hemolitik hastalığı olan bebeklerin zamanında tanısı ve uygun tedavisi, herhangi bir olası morbiditeyi veya şiddetli hemolitik anemiyi ve buna ikincil

hiperbilirubinemi, kan değişimi ile ilişkili riskleri, kan ürünleri kullanımına bağlı riskleri önleyebilir (5).

Yapılan alışmalarda, ABO uygunsuzluğunda Direkt Coombs (DC) testinin hemolitik durumu göstermede prediktif değerinin düşük olduğu gösterilmiştir(6).DC testinin ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolizi olanlarda yanlış negatiflik oranlarının yüksek olduğu, pozitiflik oranının sadece %26 olduğu da rapor edilmiştir (6,7). Ayrıca hemolizi göstermek için kullanılan hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) değerindeki düşüş düzeyinin takibi, retikülositoz ve periferik yayma değerlendirilmesi gibi birçok test indirekt olup güvenilirliği düşük testlerdir (8). Buna karşın, karbonmonoksit(CO) üretiminin ölçümü bilirubin üretiminin dolayısıyla hemolizin objektif bir ölçümü olarak tanımlanmıştır. Endojen CO; hem katabolizma sürecinde bilirubin ile eşit mol miktarında üretilir. Üretilen CO vücutta hemoglobine sıkıca bağlanarak karboksihemoglobin (COHb) şeklinde taşınır ve daha sonra akciğerlerden atılır (9). Son yıllarda yapılan az sayıda çalışmada da yenidoğan bebeklerde kanda COHb düzeyleri değerlendirilmiş, yüksek bilirubin değerleri ve fototerapi (FT) ihtiyacı ile kan COHb düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (10,11,12,13).

Çalışmamızda ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda hemolizin erken göstergesi ve FT ihtiyacının erken belirleyicisi olarak kan COHb düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1. Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi

Sarılık plazma bilirubin düzeyinin artması sonucu gelişir (1). Yenidoğanda serum total bilirubin düzeyi (STB) bilirubin üretimi, transportu, karaciğer hücresi içine alınarak konjugasyonu, ekskresyon ve intestinal reabsorbsiyonu arasındaki denge sonucu belirlenir. Bu dengedeki fizyolojik değişiklikler yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemiye sebep olmaktadır (14,15). Yenidoğanda serum bilirubin değeri 4-5 mg/dl üzerinde olduğunda sarılık gözle görülür hale gelir (16). Serum bilirubin düzeyi yaşamın ilk 24 saatinde <5 mg/dl olacak şekilde yükselir. 2-4. günlerde 5-6 mg/dl'yi bulur ve 5-7. günlerde 2 mg/dl'ye kadar düşme eğilimi gösterir (17). Bu sarılık, fizyolojik sarılık olarak adlandırılır ve yaşamın ilk 24 saatinden sonra başlar (1,18).

Sarılıklı bebekler için Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) pratik bir klavuz oluşturmuştur. Bu kılavuzun amacı bebekleri sarılığın santral sinir sistemi üzerine olan olası komplikasyonlarından korumaktır. Bu klavuzda emzirmenin başarılı bir şekilde sağlanması ve yüksek riskli bebeklerin taburcu edilmeden önce sistematik değerlendirilmesi önerilmektedir (19). AAP' ye göre, sarılıklı bir yenidoğana yaklaşımda dikkat edilmesi gereken başlıca noktalar:

- Annelerin prenatal dönemde kan grubu (ABO ve Rh) tayinlerinin yapılması,
- Annelere prenatal kan grubu tayini yapılmadığı veya annenin Rh negatif olduğu durumlarda, kordon kanında DC testi ve kan grubu tayini yapılması,
- Kordon kanının gerektiğinde değerlendirilmek üzere saklanması,
- Sarılığın ortaya çıkış zamanı, ailevi ve etnik orijinin hemolitik hastalığı düşündürdüğü durumlarda uygun ileri araştırmalar yapılması,
- İlk 24 saat içerisinde sarılığı fark edilen bir yenidoğanda STB düzeyinin mutlaka değerlendirilmesi,

- STB seviyesinin arttığı oranda, sarılığın vücutta sefalokaudal dağılımının da artacağı göz önünde bulundurularak bu gibi durumlarda STB düzeyinin ölçülmesi,
- Beslenme güçlüğü, apne veya vücut ısı dengesizlikleri olan bebeklerde sarılık göz önüne alınmaksızın inceleme yapılması,
- Erken taburcu edilen (<48 saat) bebeklerin, taburculuğu takiben 2-3. günlerde tekrar değerlendirmesi önerilmektedir.

Yenidoğan sarılığını doğru değerlendirebilmek için bilirubin metabolizmasının, hepatobilier, enzimatik ve hormonal yönleriyle iyi bilinmesi gerekir (20,21).

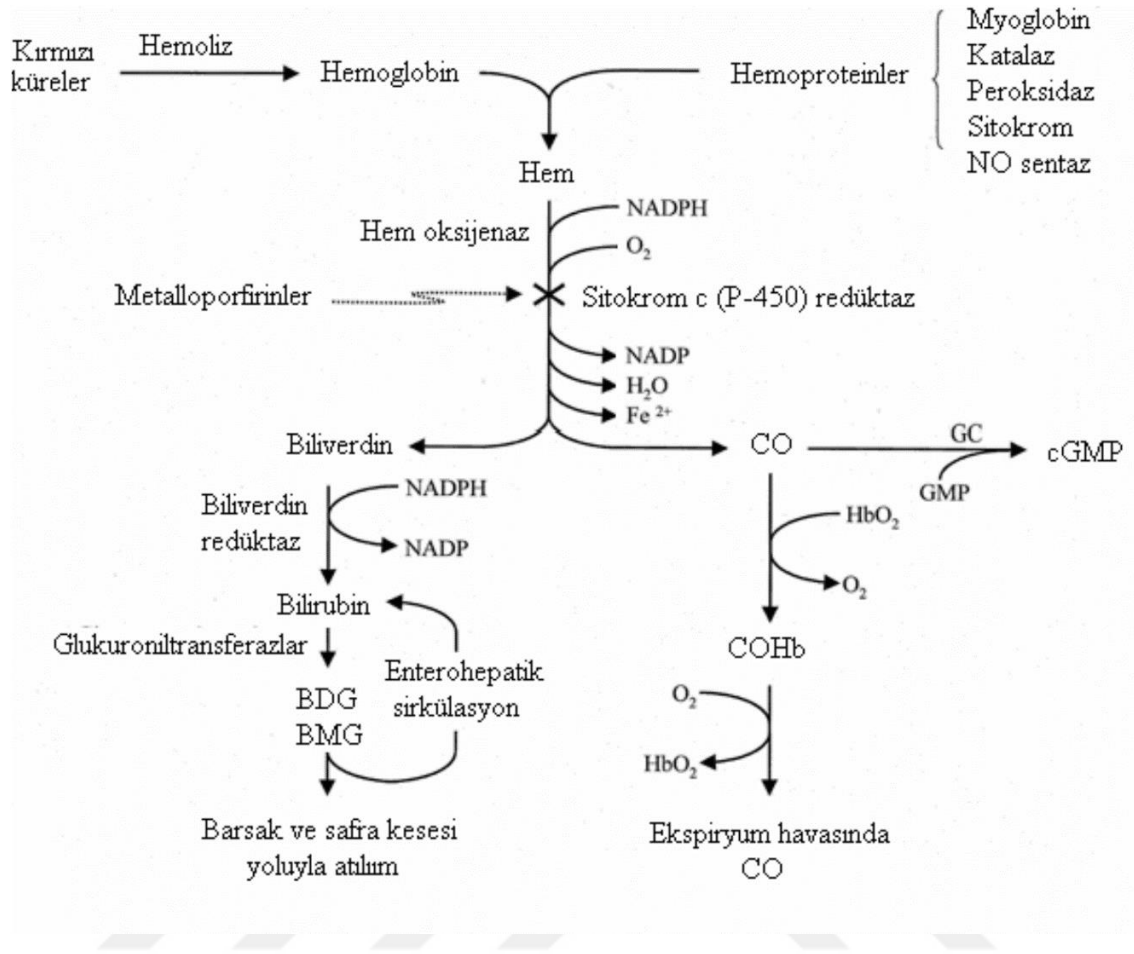
2. Bilirubin Metabolizması

2.1. Bilirubin Sentezi

Bilirubin %80-90'ı fetal eritrositlerin hemolizi sonucunda Hb'nin parçalanmasıyla açığa çıkan hem'den meydana gelir. Geri kalan %10-20'lik kısmı ise miyoglobin, sitokromlar, katalaz, guanilsiklaz, siklooksijenaz ve peroksidaz gibi hemoproteinlerin yıkımından oluşmaktadır (14).

Bir gram Hb yıkımından 35 mg bilirubin oluşur. Dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retiküloendotelyal hücreler tarafından eritrositlerin parçalanması sonucunda ortaya çıkan Hb, hem ve globin şeklinde katabolize edilir. Globin yıkılarak amino asit havuzuna katılırken, hem bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar(22).

Hem'in bilirubine dönüşme basamakları içindeki hız kısıtlayan basamak hem-oksijenaz tarafından katalize edilir. Hem yıkımındaki ilk aşama mikrozomal hem-oksijenaz sistemi tarafından retiküloendotelyal sistem (RES) hücrelerinde katalizlenir. Enzim, Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) ve oksijen (O₂)varlığında porfirin halkasının açılmasına neden olur. Ferrik demir ve CO serbest kalması ile yeşil pigment biliverdin oluşur. Biliverdin redüklenerek sarı-kırmızı renkteki bilirubini oluşturur (Şekil 1) (22).



Şekil 1 Hemkatabolizması ve bilirubin oluşumu (22).

Endojen CO; hem katabolizma sürecinde bilirubin ile eşit mol miktarında üretir. Üretilen CO vücutta Hg ye sıkıca bağlanarak COHb şeklinde taşınır ve daha sonra akciğerden atılır. Alternatif yollardan elde edilen CO miktarı, hem katabolizması tarafından elde edilen miktara göre çok az olduğundan CO üretimi hem parçalanması ve bilirubin üretiminin göstergesi olarak kullanılabilir (9,22).

Endojen CO üretimi iki yolla ölçülebilir. İlk olarak, yenidoğanlarda end-tidal CO (ETCO) olarak ölçülmesi; ikinci olarak da COHb şeklinde gaz kromatografisi analizi ile ölçülmesidir (7,11). ETCO, hemoliz nedeniyle bilirubin

üretim oranı için bir indeks olarak doğrulanmıştır ve yeni geliştirilen tarama cihazları ile klinik önem kazanmıştır (12, 23).

Kan gazı analizörleri her yenidoğan yoğun bakım ünitesinin bir parçasıdır. Bu analizörlerin çoğu günümüzde COHb'yi ko-oksimeetre veri setinin bir parçası olarak ölçme fırsatı sunmaktadır. Bu nedenle COHb ölçümü, pahalı laboratuvar testleri ya da ek ekipman desteği gerektirmeden klinik bakımda kolayca kullanılabilir bir yöntem olabilir (10).

2.2. Bilirubin Taşınması

Bilirubin dolaşımında dört farklı formda bulunur:

1. Hem yıkımı sonucu oluşan bilirubin indirekt bilirubin (İB) dir. İB, albumine reversibl olarak bağlıdır ve dolaşımdaki bilirubinün büyük bölümünü oluşturur, fizyolojik pH' da ve plazmada çözünmez. İB' nin çözünürlüğü 0,01 mg/dl'den azdır ve RES hücreleri tarafından dolaşıma bırakıldığında hızla albumine bağlanır (20). 1 gr albümin 8,3 mg bilirubin bağlar. Albuminin bağlama kabiliyetini azaltan faktörler; düşük serum albumini, asfiksi, asidoz, enfeksiyon, prematürite ve hipoglisemiyi içermektedir. Ayrıca bilirubin; bağlama alanları için birçok faktör ile de yarışmaktadır. Bunlar arasında; açlık, soğuk, stres, serbest yağ asitleri (FFA) ve ilaçlar (sülfonamidler, sefalosporinler, sodyum benzoat, diazepam, furosemid ve tiazid grubu diüretikler) sayılabilir (24). Albumine bağlı bilirubinün genellikle merkezi sinir sistemine giremediği ve toksik olmadığı düşünülmektedir (24).

2. Plazmada çok düşük düzeylerde bulunan serbest İB ise kan beyin bariyeri, karaciğer sinuzoidal membranı gibi biyolojik membranlardan geçebilir ve nöronlarda hasara neden olabilir. Bağlanmamış bilirubinün laboratuvarında ölçümü henüz standardize olmadığı için rutin kullanıma girmemiştir. Bilirubinün albumine oranı yenidoğanlarda bağlanmamış bilirubin ile orantılıdır; bu yüzden bilirubin/albumin oranı bağlanmamış bilirubin yerine kullanılmaktadır (14,24).

3. Direkt Bilirubin (DB) ise hepatositte dolaşıma çıkan ve böbrek veya safra sistemleri yoluyla kolayca atılabilen esas itibarıyla monoglukuronidler ve diglukuronidlerden oluşan bilirubindir (25).

4. Delta bilirubin ise hepatit ve kolestatik sarılıklarda saptanmıştır. Serum albuminine sıkı bağlandığı için hücre membranlarını ve kan beyin bariyerini geçemez; bu anlamda toksik değildir (26).

2.2.1. Bilirubinün Karaciğere Alınması

Karaciğere gelen albumine bağlı konjuge olmayan bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Hepatosit içine geçen bilirubin ligandin veya Y proteini adı verilen sitozolik bir proteine bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınır. Hepatosit içindeki diğer reseptör olan Z proteininin bilirubine afinitesi zayıftır. Z proteini fetal hayatta tam gelişmiş olmasına karşın, Y proteininin ancak doğumdan sonraki 2. hafta erişkin düzeyine ulaşması yenidoğan sarılığı sebeplerinden biridir (27,28).

2.2.2. Bilirubinün Konjugasyonu ve Ekstraksiyonu

Konjuge olmayan bilirubin yapısındaki hidrojen köprülerinden dolayı, nonpolar bir molekül olup pH 7,4'te çözünmez durumdadır. Düz endoplazmik retikuluma giren bilirubin üridin difosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi yardımıyla suda eriyen iki glukuronil grubunun eklenmesiyle mono ve diglukuronid şekline dönüşür (20).

Divalent katyonlar (magnezyum, kalsiyum gibi), fenobarbital, klofibrat, etanol ve ksenobiyotiklerin yanısıra seks hormonları, glukagon, sekretin, tiroksin ve kortizol gibi hormonlar UDPGT aktivitesini etkilemektedir (18).

UDPGT nin total glukuronizasyon kapasitesi karaciğerin bilirubin yükünün 100 katıdır. Bu sebeple enzim aktivitesi ancak %1'e indiği zaman konjuge olmayan bilirubin retansiyonu ortaya çıkar (25,29).

Konjuge bilirubinun hem monoglukuronid hem de diglukuronid biçimleri konsantrasyon gradyanına karşı safra kanalına atılmaktadır. Bu ekskresyon aşaması bilirubin metabolizmasının hız kısıtlayıcı basamağıdır (14).

Karaciğerden safra yoluyla intestinal lümene atılan konjuge bilirubinun önemli bir bölümü burada tekrar konjuge olmayan şekle hidroliz edilir. Yenidoğan bebeklerin barsak mukozasında yüksek miktarlarda bulunan beta glukuronidaz konjuge bilirubinun dekonjugasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca üst intestinal sistemdeki alkali pH' da non-enzimatik hidrolize yol açmaktadır. Oluşan konjuge olmayan bilirubin enterohepatik dolaşım ile tekrar karaciğere gelir (14,15).

Distal barsak kesimlerine gelen bilirubin ise buradaki *Escherichia coli* ve *Clostridium difficile* gibi bakterilerce ürobilin, ürobilinojen, sterkobilinojen ve sterkobilin redükte olur. Oluşan ürobilinojenin çok büyük bir kısmı karaciğer tarafından anyonik transport sistemi ile ekskrete edilirken, kalan kısmı idrarla atılır (18,30).

Yaşamın ilk günlerinde yenidoğan barsağının henüz bakteriler tarafından kolonize olmamış olması ürobilinojenlerin oluşumunu geciktirir. Bu nedenle yenidoğan ciddi bir şekilde bilirubinun enterohepatik emilim riski ile karşı karşıyadır (31).

Enterohepatik dolaşımın artmasına yol açan patolojik durumlar İB seviyesinin artmasına neden olur. Enteral alımın azalması, bağırsak atrezileri, Hirschsprung hastalığı ve kistik fibroz hastalığı gibi mekonyum geçişinin geciktiği durumlarda da serum bilirubin düzeyleri enterohepatik dolaşımdaki artışa bağlı olarak daha da fazla yükselebilir (2,30).

3. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

3.1. Genetik, Etnik ve Ailesel Faktörler

Yenidoğan sarılığı görülme oranlarında etnik farklılıklar kabul edilmiş olup; AAP'ın 2004 klinik uygulama kılavuzuna göre Doğu Asya atasına sahip olmak hiperbilirubinemi için majör risk faktörleri arasına alınmıştır (32). Kızılderili, Eskimo, Akdeniz (Yunanistan, Türkiye, Sardunya), Sefardik Yahudi, Nijerya ve Doğu Asya kökenlerde yenidoğan sarılığı riski fazladır. Glukoz 6 Fostat Dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, bu grupların çoğunda daha sıktır ve kısmen yenidoğan sarılığından sorumlu olabilir. Siyah ve beyaz ırkla karşılaştırıldığında Asya ırkında fizyolojik sarılık daha belirgin ve daha uzamıştır (32). Bunun başlıca nedeni olarak, bazı Asya grupları arasında hiperbilirubinemiye neden olabilecek üretim fazlalığı ve atılımın yavaş olması ile ilgili gen mutasyonları tanımlanmıştır (33). Doğu Asya'lılarda UDPGT enzim geninde bazı mutasyonlar mevcuttur ve %20 bireyde yüksek sarılık düzeyine neden olmaktadır (34,35).

G6PD gen varyantları, hem oksijenaz geninin kısa alelleri de sarılığa yatkınlık yaratmaktadır (32,33).

Yenidoğan sarılığının ailesel yönü de vardır. Sarılıklı kardeş öyküsü olması, hiperbilirubinemi riskini arttırdığı bilinmektedir (29).

3.2. Maternal ve Obstetrik Faktörler

Sigara içme: Sigara içen kadınların bebeklerinde hiperbilirubineminin daha az görüldüğü öne sürülmüştür. Bu sigara içen annelerde emzirme oranlarının daha düşük olmasıyla ilgili olabilir (36).

Diyabet: İnsulin bağımlı diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde hiperbilirubinemi daha sık görülür. Bu bebeklerde bilirubin üretimi daha fazladır çünkü yüksek eritropoetin düzeyleri nedeniyle kırmızı seri hücrelerinin üretimi artmıştır (37).

İlaçlar: Epidural anestezipler (özellikle bupivakain) ve indüksiyon için kullanılan oksitosinin neonatal hiperbilirubinemiye arttırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (25).

3.3. Anne sütü ile beslenme

Anne sütü yenidoğan bebekler için en önemli besin kaynağıdır, fakat yapılan çalışmalarda sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde patolojik kilo kaybının daha fazla olduğu ve kilo kaybı fazla olan bebeklerde indirekt hiperbilirubineminin daha sık olduğu bildirilmiştir (38,39). Beslenme şekli ile hiperbilirubinemi karşılaştırıldığında anne sütüyle beslenen bebeklerde formula mama ile beslenen bebeklere göre daha fazla ve daha uzun süre hiperbilirubinemi görüldüğü rapor edilmiştir (40).

3.4. İlaçlar

Yenidoğanlara sentetik K vitamini preparatlarının uygulanması, pankuronyum'un ve kloral hidratin verilmesi hiperbilirubinemi riskini artırır(27).

3.5. Çevresel Faktörler

Deniz seviyesinden yükseklik: Deniz seviyesinden 3100 metre yüksekte doğanlarda, 1600 metre yüksekte doğanlara göre iki kat fazla hiperbilirubinemi görülmüştür. Buna neden olarak yüksek rakımda doğan bebeklerde hematokrit değerlerinin daha yüksek olabileceği düşünülmesine karşın iki grup arasında hematokrit değerleri yönünden fark bulunamamıştır (27).

Fenolik deterjanlar: Yenidoğan ünitesinde dezenfeksiyonun fenolik deterjanla yapılması sonucu iki hastanede hiperbilirubinemi epidemisi yaşanmıştır (27).

3.6. Diğer Nedenler

Kordonun geç klemlenmesi, maternofetal transfüzyon ya da ikizler arası transfüzyon sonucu oluşan polisitemi, sefal hematoma ve iç organlara kanama gibi sebepler hiperbilirubinemi riskini artırır (31).

Hiperbilirubinemi görülen bazı bebeklerde ve annelerinde çinko düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur. Çinko eksikliğinin eritrosit membranında bir bozukluğa ve hemolize yol açtığı, bu sebeple çinko eksikliği olan bebeklerde hiperbilirubineminin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (41).

4. Yenidoğan Sarılığının Sınıflandırılması

4.1. Yenidoğanlarda Fizyolojik Sarılık

Yenidoğanların hemen hemen hepsinde yaşamın ilk haftasında total bilirubin düzeyinin yükselmesi ve üçte ikisinde de klinik olarak sarılık görülmesi nedeniyle bu geçici hiperbilirubinemiye 'fizyolojik sarılık' denmektedir (1,2). Miadında veya miada yakın yenidoğanlarda bilirubin düzeylerinin genetik, etnik, beslenme, obstetrik faktörler, çevresel faktörler gibi pek çok faktörden etkilenmesi nedeniyle 'normal veya fizyolojik' bir STB düzeyi tanımlanamamıştır. Sağlıklı miadında bir yenidoğanda STB düzeyi; saat olarak ya da bilirubin persentil dağılımını gösteren nomogramda değerlendirilerek risk bölgesi belirlenmeli, tedavi gerekip gerekmediği saptanmalı ve ancak bundan sonra 'fizyolojik' olabileceği düşünülmelidir (19,21).

Fizyolojik sarılık tanı kriterleri (19):

- Sarılığın ilk 24-36 saatten sonra başlaması,
- STB artışının günde 5 mg/dl'den az olması,
- STB düzeyinin term bebeklerde 12 mg/dl'yi, preterm bebeklerde 15 mg/dl'yi geçmemesi,
- Serum direkt bilirubin düzeyinin <2 mg/dl olması,
- Sarılığın term bebeklerde bir haftadan az, preterm bebeklerde 10-14 günden az sürmesidir.

Yenidoğan döneminde fizyolojik hiperbilirubinemi gelişimine katkıda bulunan faktörler arasında; polisitemi ile ilişkili kısalmış eritrosit ömrü (term bebeklerde; 80 gün, hasta pretermelerde; 30 gün), hemoglobin dışı hem proteinlerin yıkımının fazla oluşu, olgunlaşmamış hepatik alım ve konjugasyon işlemleri ile artmış enterohepatik dolaşım sonucu görülen artmış bilirubin yükü

suçlanmaktadır (39, 42). En sık görülen neden, karaciğer hücrelerinde bilirubin bağlayıcı protein olan ligandin azalmasıdır. Bilirubin konjugasyonu; UDPGT tarafından meydana getirilir. Bu enzim, suda çözünmeyen İB'i bilirubin glukuronide dönüştürmekte ve suda çözünür DB halinde atılımını sağlamaktadır (34,35).

4.2. Anne Sütü Sarılığı

4.2.1. Erken Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı

Anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda, yaşamın ilk 2 ile 5 gün arasında yeteri kadar beslenmemeye ve artmış enterohepatik dolaşımına bağlı gelişen sarılığa erken başlangıçlı anne sütü sarılığı denir. Azalan kalori alımı ile mekonyum çıkışında gecikme, gaita üretiminde azalma, enterohepatik dolaşımda ve sarılık riskinde artış olur(20). Anne sütü ile beslenen bebeklerin, formula mama ile beslenen yenidoğan bebeklerle karşılaştırıldığında, orta sarılık veya şiddetli sarılık geçirme riskinin daha fazla olduğu görülmüştür (39). Bu nedenle sarılık riskini azaltmak için annelere emzirmenin önemi anlatılıp emzirme danışmanlığı verilmelidir. Emzirmeye doğumdan sonraki 1. saatte başlanıp günde en az 10-12 defa emzirilmesi ve kilo kaybının <8 olması hedeflenmektedir (19).

4.2.2. Geç Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı

Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde yaşamın 1. haftasından sonra başlayan, 2. haftada pik yapan ve 3 aya kadar uzayabilen sarılığa "anne sütü sarılığı sendromu" denmektedir (43). Yenidoğan diğer yönlerden tamamen sağlıklıdır. Tanısı diğer nedenlerin ekarte edilmesiyle konabilir (21). Anne sütü sarılığının altındaki neden tam anlaşılamamıştır. Anne sütünde bulunan pregnane 3 alfa 20 beta diol, esterlenmemiş uzun zincirli yağ asitleri ve beta glukuronidaz gibi bilirubin konjugasyonunu inhibe eden ve/veya DB dekonjuge eden maddelerin varlığı sorumlu tutulmaktadır (1). Ayrıca anne sütündeki yüksek B-glukuronidaz aktivitesi intestinal absorpsiyon artışından sorumlu tutulmaktadır (44). Bilirubin seviyesi genellikle 6-14. günlerde pik yapar. Bu

durum anne sütü ile beslenen sağlıklı yenidoğanların 1/3' ünde görülebilir. STB seviyeleri 12-20 mg/dl arasında değişebilir, genellikle 5 mg/dl' nin üzerindedir. Bilirubin değerleri genellikle iki haftalık olduktan sonra düşme eğilimine geçer, fakat 1-3. aylara kadar yüksek de kalabilir (45).

4.3. Yenidoğanlarda Patolojik Sarılıklar:

Fizyolojik ve anne sütü sarılıkları dışındaki sarılıkların tümü patolojik olarak sınıflandırılmıştır. Yenidoğan sarılıklarının %4,8-15.5'i patolojiktir (46).

Patolojik sarılıklar arasında eskiden Rh uyuşmazlıklarına bağlı hiperbilirubinemi sık görülürken, günümüzde anti-D gamaglobülin kullanımının artmasıyla buna bağlı hiperbilirubinemi azalmış, ABO uyumsuzluğu ve subgrup uyuşmazlıklarına bağlı hiperbilirubinemi sıklığı ise artmıştır (4,47).

Patolojik sarılık tanı kriterleri (19):

- İlk 24 saat içinde çıkması,
- Kord kanında serum bilirubin değerlerindeki artış 5 mg/dL/gün üzerinde (saatlik 0,2mg/dl üzerinde artış olması) olması,
- Uzamış sarılık varlığı (term bebekte iki haftadan, preterm bebekte üç haftadan uzun sürmesi),
- Direkt bilirubinemi varlığı (STB değerinin <5 mg/dl iken DB nin >1 mg/dl olması ve STB değerinin >5 mg/dl iken totalin %20'sinden fazla olması),
- STB değerinin fototerapi tedavi sınırını aşmasıdır.

Patolojik sarılık gelişebilmesi için aşağıdaki durumların bir veya birden fazla olması gerekir (48).

- Artmış üretim
- Azalmış hepatik uptake
- Azalmış konjugasyon
- Bozulmuş ekskresyon
- Bozulmuş safra akımı (kolestaz)
- Artmış enterahepatik sirkülasyon

4.3.1. Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri:

a. İzimmünizasyon (49,50)

- Rh uygunsuzluğu
- ABO uygunsuzluğu
- Diğer kan grubu uyuşmazlıkları

b. Eritrosit İçi Biyokimyasal Defektleri (1,47)

- G6PD eksikliği
- Piruvat kinaz eksikliği
- Heksokinaz eksikliği
- Konjenital eritropoetik porfiri
- Diğer biyokimyasal defektleri

c. Eritrosit Yapı Bozuklukları (1)

- Herediter sferositoz
- Herediter eliptositoz
- İnfantil piknositoz
- Diğer

d. Enfeksiyon (18,48)

- Bakteriyal
- Viral
- Protozoal

e. Sekestrasyon (46)

- Subdural hematom veya sefal hematom
- Ekimozlar
- Hemanjiomlar
- Akciğer, beyin, karın içi kanamalar

f. ABO Uygunsuzluğu

Tanım: Anne kan grubunun O grubu ve bebek kan grubunun A ya da B grubu olması durumu ABO uygunsuzluğu olarak tanımlanmaktadır. Maternal izoantikörlerin aktif plasental geçişinin sonucu olarak hemolitik süreç doğum öncesi başlar. Kan grubu O olan annelerde, izoantikör çoğunlukla 7S-IgG (immünglobulin G)'dir ve plasental membranları geçebilir. Kan grubu A veya B olan annelerde sıklıkla bulunan 19S-IgM (immünoglobulin M) izoantikörü ise daha büyük olduğundan plasental membranları geçemez. Genellikle doğum sonrasına kadar belirti vermeyen semptomatik klinik hastalık, kompanse hafif bir hemolitik anemi olup, retikülositoz, mikrosferositoz ve erken başlangıçlı konjuge olmayan hiperbilirubinemi ile birlikte dir (50).

Sıklık: ABO uygunsuzluğu tüm gebeliklerin yaklaşık %15'inde görülürken, yaklaşık %4'ünde neonatal hemolitik hastalık ortaya çıkmaktadır (51). Semptomatik ABO hemolitik hastalık, tüm yenidoğan bebeklerin %1'inden azında ortaya çıkar, fakat yenidoğanda görülen hemolitik hastalık vakalarının yaklaşık üçte ikisini oluşturur (6,50).

Patofizyoloji: Maternal izoantikörlerin transplasental geçişi, fetal eritrositler üzerindeki A veya B antijenleriyle immün bir reaksiyona; bu da tipik mikrosferositlerin oluşumuna neden olur. Bu süreç, son evredeki sferositlerin ekstravasküler hemolizi ile sonuçlanır. Devam eden hemoliz, retikülositoz ve hücre döngü süresinin kısaltılması ile dengelendiğinden eritrosit indeksleri fizyolojik sınırlar içinde kalabilmektedir. Fetal eritrositlerde (erişkinlerin tersine) A veya B antijenik bölgelerinin azlığı ve izoantikörlerin diğer dokularda bulunan sayısız antijenik bölgelere bağlanması, hemolitik sürecin sıklıkla hafif seyretmesini ve sonraki gebeliklerde genellikle ilerleyici hastalığın gelişmemesini açıklayabilir (49,52).

Klinik: Etkilenen bebekler genellikle doğumda asemptomatiktir, Hb düzeyleri normal seviyede ya da hafif düşük olabilir. Genellikle doğumdan sonraki ilk 12-24 saat içinde hiperbilirubinemi gelişir. Hiperbilirubinemi sıklıkla sadece yoğun FT ile kontrol edilebilmesine karşın bazı vakalarda kan değişimi gerektirecek kadar yüksek bilirubin seviyeleri görülebilir (2).

Tanı: O kan grubu anneden doğan kan grubu A veya B olan yenidoğanların yaklaşık 1/3'ünde DC testi pozitifdir. Ancak DC testi pozitif olan birçok bebekte devam eden hemoliz kanıtı, erken sarılık veya hiperbilirubinemi gelişmediğinden DC testinin pozitif olması mutlaka ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık olduğunu göstermemektedir. ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık tanısını desteklemek için aşağıdaki kriterlerin bazıları veya tamamının bulunması gerekmektedir (53):

- Hayatın ilk 24 saatinde ortaya çıkan hiperbilirubinemi
- Anne kan grubunun O, bebek kan grubunun A veya B grubu olması
- Periferik yaymada sferositoz
- Retikülosit sayısında artış
- Artan endojen CO üretimine dayanan hemoliz kanıtı

g. Diğer (39)

- Dissemine intravasküler koagülasyon
- Alfa talasemi

4.3.2. Azalmış Konjugasyon, Bozulmuş Ekskresyon, Azalmış Hepatik Uptake'e Neden Olan Durumlar

a. Crigler-Najjar Sendromu Tip 1

Otozomal resesif geçen bu hastalıkta UDPGT aktivitesinin tam eksikliği sonucu, yaşamın ilk üç gününde kan değişimi gerektiren bilirubin düzeyleri görülür (54).

b. Crigler-Najjar Sendromu Tip 2

Tip 1'den sık görülür ve Tip 1'in aksine UDPGT aktivitesi kısmen var olduğu için daha iyi seyirlidir (54).

c. Gilbert Sendromu

UDPGT aktivitesinin %50 azalması ve karaciğere bilirubin alımında bozukluk ile karakterizedir (55).

d. Hipotiroidizm

UGT1A1 aktivitesinde düşüklük, bilirubin karaciğere alınımının bozulması ve ligandin konsantrasyonlarındaki düşüklük sarılığa neden olabilmektedir (43).

e. Lucey Driscoll Sendromu

Geçici ailevi neonatal hiperbilirubinemi olarak da adlandırılan bu sendromda, nedeni tam bilinmemekle birlikte, annede glukuronil transferazı inhibe eden bir faktör bulunduğu üzerinde durulmaktadır (43).

f. Metabolik Bozukluklar

Tirozinemi, galaktozemi, hipermetioninemi ve alfa-antitripsin eksikliği, zellweger sendromu gibi daha nadir hastalıklarda da karaciğer hasarına bağlı direk ve indirek bilirubinemi gelişebilir (56).

g. Enfeksiyonlar

Direkt ve indirek hiperbilirubineminin birlikte görüldüğü durumlarda, başta intrauterin viral enfeksiyonlar (toksoplasma, sitomegalovirus, rubella, konjenital sifiliz) olmak üzere konjenital enfeksiyonlar akla gelmelidir (57).

h. Bilirubininin Enterohepatik Sirkülasyonunun Artmasından Kaynaklı Gelişen Hiperbilirubinemi

Pilor stenozu, mekonyum ileusu, hirschsprung hastalığı gibi enterohepatik dolaşımın artmasına neden olan barsak patolojilerinde de hiperbilirubinemi gelişebilir (15).

4.3.3. Uzamış Sarılık

Term bebeklerden iki haftada, preterm bebeklerde üç haftadan uzun süren sarılıklar uzamış sarılık olarak tanımlanır (15).

Uzamış sarılıkların büyük çoğunluğu anne sütü sarılığıdır. Ancak anne sütü sarılığı demek için diğer nedenlerin dışlanması gerekir. Yenidoğanda uzamış indirekt hiperbilirubinemi nedenleri (3):

- Anne sütü sarılığı
- Hemolitik hastalıklar
- Konjenital hipotiroidi
- Pilor stenozu
- Crigler Najjar sendromu
- Gilbert sendromu
- Ekstravasküler kan
- Sepsis ve idrar yolu enfeksiyonu
- Konjenital enfeksiyonlar (Tokso plasma, Sitomegalovirus, Rubella (TORCH))
- Konjenital sifiliz
- Konjenital hipopituitarizm

Uzamış sarılığı olan bebekte öykü ve fizik muayeneden sonra aşağıdaki başlangıç testleri yapılmalıdır (3):

- DB, İB tayini
- Anne-bebek kan grubu, DC testi
- Tam kan sayımı, periferik yayma
- G6PD enzim düzeyi
- Tiroid fonksiyon testleri (Tiroid Stimulan Hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4))
- İdrar tetkiki, idrar kültürü
- İdrarda indirgen madde

- DByüksekliği yoksa karaciğer enzim düzeylerinin bakılmasına gerek yoktur.

5. Yenidoğan Sarılıklarında Tanı

5.1. Fizik Muayene

Bebekte sarılığın olup olmadığı iyi aydınlatılmış bir odada bebeği tamamen soyduktan sonra tüm vücudu inceleyerek ve parmakla vücuda bastırınca çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılmalıdır. Yenidoğan bebeklerin gözle görülür şekilde sarılık olup olmadığı anlaşılması için STB seviyesinin 5 mg/dl'nin üzerinde olması gerekmektedir. Artan STB seviyesi, kandaki yayılım derecesine göre klinik olarak tahmin edilebilse de sarılığın gözle değerlendirilmesi önerilmemektedir (58).

Sarılıktan şüphelenilen tüm yenidoğanlarda; risk faktörlerine (ABO uygunsuzluğu, sefal hematom, fototerapi alan kardeş öyküsü, prematürite, patolojik tartı kaybı gibi) göre değerlendirilip STB veya transkutan bilirubin (TcBil) düzeyleri ölçülmelidir (59).

5.2. Laboratuvar Değerlendirme

Sarılıklı yenidoğanlarda laboratuvar değerlendirilmesinde Türk Neonatoloji Derneği (TND) 2014 önerileri kullanılmaktadır (Tablo 1 (3)).

Tablo 1. Hiperbilirubinemili yenidoğanda değerlendirme, TND önerileri (2014).

Endikasyonlar	Değerlendirme
İlk 24 saatte ortaya çıkan sarılık	STB ölçün
Bebeğin normalden daha sarı görülmesi	TcB ve/veya STB ölçün
Fototerapi alan veya STB hızla yükselen ve öykü ve fizik muayene ile nedeni açıklanamayan sarılık	Kan grubu ve Coombs testi Tam kan sayımı ve periferik yayma Direkt bilirubin ölçümü Retikulosit sayısı, G6PD, idrarda redüktan madde Bebeğin yaşı ve STB'ye göre 4-24 saat içinde tekrarlar
Kan değişimi gerektirecek düzeyde olan veya fototerapiye yanıt vermeyen STB	Albumin
Direkt hiperbilirubinemi	İdrar tetkiki ve idrar kültürü, sepsis araştırması (öykü ve fizik muayene düşündürüyorsa)

5.3. Korunma

5.3.1. Birincil Korunma

Emzirme sıklığının artması anlamlı hiperbilirubinemi gelişme olasılığını azaltır. Bu nedenle yaşamın ilk günlerinde annelere günde en az 10-12 kez emzirmeleri önerilir (19).

Anne sütü ile beslenen bebeğe su, dekstrozlu mayi verilmesi hiperbilirubinemiği önlemez veya bilirubin düzeyini düşürmez (40).

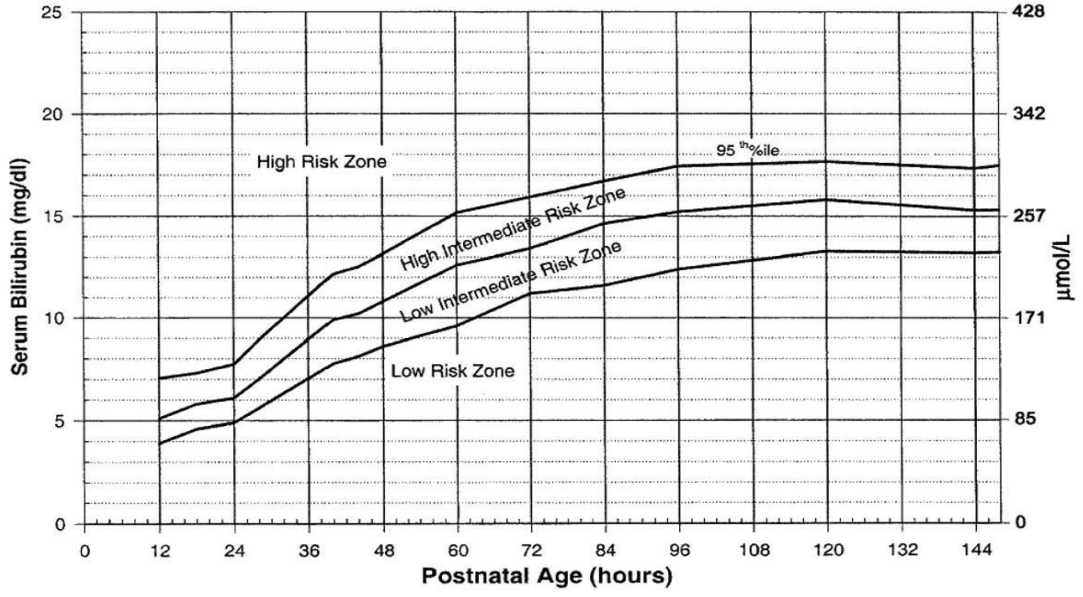
5.3.2. İkincil Korunma

Yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişme riskinin belirlenmesi için önlemler alınmalıdır (19):

- Tüm gebe kadınların ABO ve Rh(D) kan gruplarına ve olağan dışı izoimmun antikorlarına bakılmalıdır.
- Anne kan grubu bilinmiyor veya anne kan grubu O veya Rh (-) ise; kordon kanından DC testi, ABO ve Rh(D) kan gruplarına bakılmalıdır.
- Tüm yenidoğanlarda 10-12 saat ara ile vital bulgularla birlikte sarılık varlığı değerlendirilmelidir.
- İlk 24 saatte gelişen sarılık aksi kanıtlanana kadar patolojik kabul edilmelidir. Bu bebeklerin STB düzeyleri değerlendirilmelidir ve bebekler hemolitik hastalık ve diğer patolojik nedenler açısından değerlendirilmelidir.

Bilirubin düzeyinin yükselme oranına bağlı olarak yenidoğan hiperbilirubinemi risk nomogramına göre (Şekil 2) izlem yapılmalı, tedavi gerektiren hastalara aşağıdaki tetkikler yapılmalıdır (19):

- Anne ve bebek kan grupları
- DC testi
- Tam kan sayımı ve periferik yayma
- Retikülosit sayısı
- STB, DB, İB düzeyleri
- G6PD düzeyi
- İdrarda redükten madde
- STB kan değişimi sınırına yaklaşıyorsa serum albümin düzeyi
- Patolojik tartı kaybı varsa serum elektrolitleri
- DB artışı veya geç başlangıçlı sarılık varsa tam idrar incelemesi, idrar kültürü, sepsis göstergeleri
- Uzamış sarılıkta yukarıdaki testlere ek olarak tiroid işlevleri, direkt bilirubin artışı varsa kolestaz incelemeleri



Şekil 2 Yenidoğan hiperbilirubinemi riskinin belirlenmesi için nomogram (19)

6. Yenidoğan Sarılıklarında Tedavi

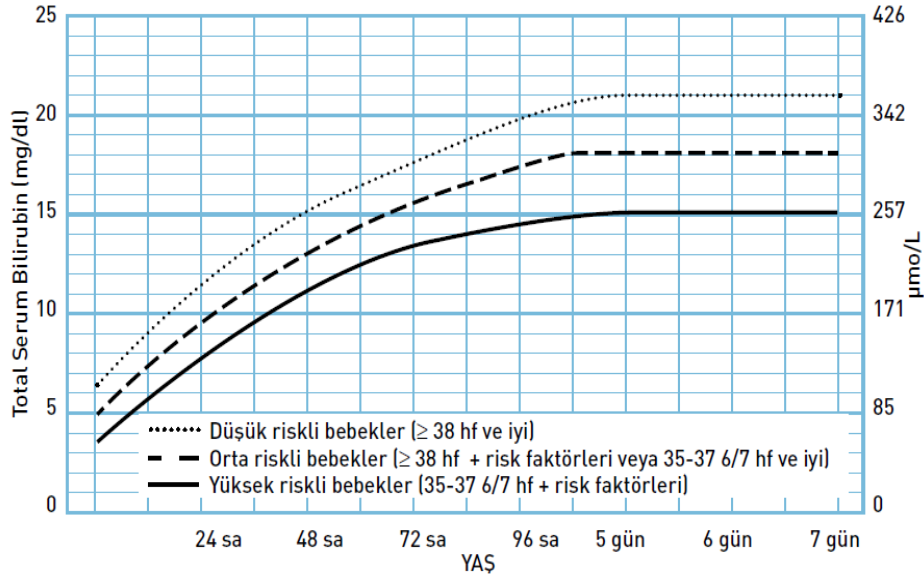
Yenidoğan sarılığının en ciddi komplikasyonu olan bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus konjuge olmayan serbest bilirubin kan beyin bariyerini geçmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (60). Bu nörotoksik durumun önlenmesi için bebeğin aralıklı fizik muayenesinin yapılması, risk değerlendirmesine göre uygun izlem ve tedavi yöntemleri seçilmelidir (61).

6.1. Fototerapi

Fototerapinin amacı indirek bilirubin düzeyini düşürüp kan değişimi ihtiyacını azaltmak ve bilirubin ensefalopatisi gelişmesini engellemektir (62). Bilirubin FT ile daha az lipofilik olan foto-ürünlere dönüştürülerek detoksifiye olur. Bu yolla dönüşüme uğrayan bilirubin karaciğerin konjugasyon sisteminden kurtulur ve daha fazla metabolik olaylar gerekmeden ekskrete olur. İzomerlere dönüşüm foto-oksidasyon, konfigürasyonel izomerizasyon ve yapısal izomerizasyon şeklinde olur. Bilirubinün eliminasyonu çoğunlukla konfigürasyonel izomerizasyon yolu ile olmaktadır, FT etkinliği esas olarak

lumirubin denen yapısal izomer yapımıyla yakından ilişkilidir. Lumirubin oluşum hızınıda ışık spektrumu ve ışığın total dozu belirler. Yeşil ışık kullanıldığında lumirubin oluşumu daha fazla olmaktadır (63). Bilirubin en iyi absorbe ettiği ışık günümüzde en çok kullanılan 460-490 nm dalga boyundaki mavi ışıktır. Etkili bir FT nin en az 5 uw/cm²/nm enerji vermesi gerekir. Bunun için de ideal olarak 460-490 nm dalga boyunda mavi ışık, 30-40 cm uzaktan ve 40uw/cm²/nm şiddetinde verilmelidir (64).

Serum total bilirubin düzeyi, bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında FT başlanır (61). Bu eşik değerler, 35 hafta üzerindeki bebeklerde STB düzeyi, bebeğin doğum ağırlığı, gebelik haftası ve postnatal yaşı ve risk faktörlerinin varlığına göre hazırlanmış nomograma bakılarak belirlenir (Şekil 3 (19)). 35 hafta altındaki bebekler de ise doğum ağırlığı, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre hazırlanan tabloya (Tablo 2) bakılarak değerlendirilir (3).



Şekil 1 ≥35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları.

* Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin laterji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 gr/dl (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı total bilirubin düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz (19).

Tablo 2. Gebelik haftası 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değişim sınırları (3).

Doğum ağırlığı (gr)	24-48 saat	49-72 saat	72. saatten sonra
< 1000	4 (10)*	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500 - 1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥ 2000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

*İlk rakam fototerapi sınırını, parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dl). Risk faktörü varsa bu değerlerin 2 birim altı kabul edilir. Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin laterji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 gr/dl (eğer ölçülürse).

Fototerapi etkinliğini ışığın dalga boyu ve yoğunluğu/gücü, ışığa maruz kalan vücut yüzeyi ve bilirubin düzeyinde düşüş hızı belirler. FT de en az 8-10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ gücünde cihazlar kullanılır (65). FT sırasında bebeğin ışığa maruz kalan yüzey alanı mümkün olduğu kadar geniş tutulur. Tek yönlü FT kullanılırken bebeğin ışığa maruz kalan vücut yüzeyi %35 iken, çok yönlü FT kullanıldığında bu oran %80'lere ulaşır. FT'yi etkin kullanmak için bilirubin düzeyine göre bebekler değerlendirilir. Bilirubin düzeyi kan değişimi sınırının 3 mg/dl altına kadar olan vakalarda yoğun FT, bilirubin düzeyi daha düşük olanlarda ise tek yönlü FT kullanılır (66,67).

Aralıklı (intermitan) veya sürekli FT konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bilirubin düzeyleri kan değişimi sınırına yakınsa FT sürekli uygulanır. Daha düşük düzeylerde beslenme sırasında FT'ye ara verilip bebeğin annesini emmesine izin verilir. STB <13-14 mg/dl veya FT başlama sınırının 2-3 mg/dl altına düştüğünde FT kesilir. Profilaktik FT kullanımı ise önerilmez (66).

Fototerapinin klinik etkinliği tedavi başlandıktan 4-6 saat sonra bilirubin düzeyinin ölçümü ile değerlendirilir. Bilirubin düzeyinde 2 mg/dl'nin üzerinde düşüş beklenir (65). Bilirubin düzeylerinde düşüş kullanılan lambanın spektrumuna, irradyansına, gücüne, sarılığın etiyolojisine ve FT başlandığında STB düzeyine bağlıdır (65,66).

Bilirubin düzeylerinin tekrarlayan ölçümleri FT' ye verilen yanıtı ölçmek için kullanılır. Bilirubin üretimi ve atılımında görülebilecek değişiklikler ve FT kesildikten sonra bilirubin düzeyinde oluşabilecek ani yükselme ("rebound") açısından dikkat etmek gerekir. Seri ölçümlerin zaman aralıkları klinik değerlendirmeye bağlı olmakla birlikte Tablo 3'ün kullanılması önerilir (62).

Tablo 3. Fototerapi alan bebeklerde takip (62).

STB=20-25 mg/dl	3-4 saatte tekrar
STB<20 mg/dl	4-6 saatte tekrar
STB düşüyor	8-12 saatte tekrar
STB aynı ve KD yakın	Kan değişimini düşün
STB <13-14 mg/dl	Fototerapiyi kes
Fototerapi sonrası	12-24 saat sonra STB bak?*

STB: serum total bilirubini
KD: kan değişimi

*Hemoliz, DC pozitifliği, gebelik haftası <37 hafta, ilk 3 günde FT alan bebeklerde FT kesildikten sonra STB kontrol edilir ("Rebound" bakılır). Ancak bunun için bebeğin hastanede kalması gerekmez.

6.2. Fototerapi Komplikasyonları

Yenidoğan bebeklerde FT ile insensible sıvı kaybı artar ve gaita kıvamında yumuşama görülür. Ciltte FT döküntüleri olur ve tedavi kesildikten sonra düzelir. Yeterli hidrasyon, beslenme ve ısı kontrolü önemlidir (68).

Retina hasarını engellemek için gözler kapatılmalıdır (69). Göz bantlarının uzun süreli kullanımına bağlı olarak gözlerde pürülan konjunktivit bildirilmiştir (70). Ayrıca prematüre bebeklerde antioksidan bir madde olan bilirubin düzeyinin FT ile düşürülmesinin 32 gebelik haftasının altında doğan bebeklerde prematüre retinopatisini artırdığına dair yayınlar vardır (68).

Özellikle 1500 gramın altındaki prematüre bebeklerde yüksek güçte FT cihazları kullanıldığında PDA insidansı artabilir (68).

Fototerapi Cry1 gen ekspresyonunu artırıp, plazma melatonin düzeylerini düşürerek gece gündüz sirkadyan ritmi bozabilir, sık ağlama ve jitteriness yol açabilir (71).

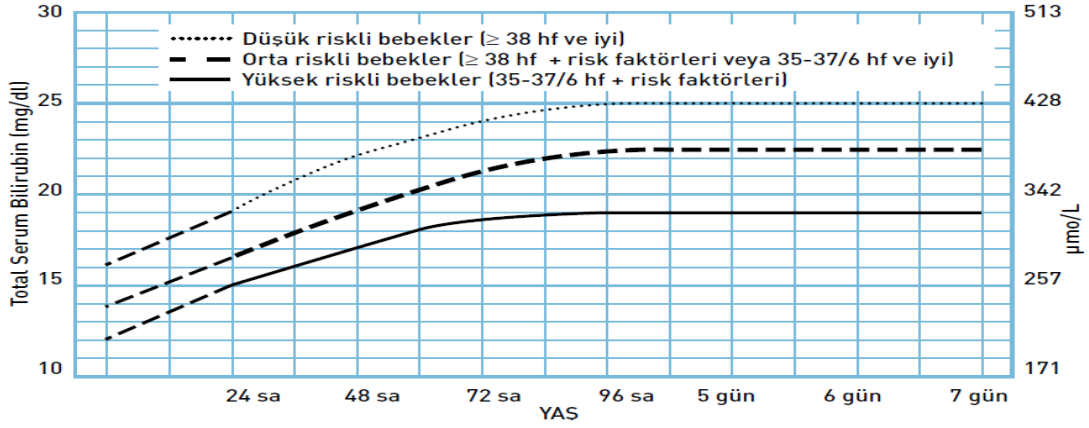
Direkt bilirubin düzeyi yüksek olan bebeklerde bronz bebek sendromu görülür (72). Bu sendroma yol açan DB düzeyi bilinmemektedir. Zararsızdır ve FT kesildikten sonra normale döner. Ancak bronz bebek sendromu kernikterus için risk faktörü olabilir (73).

Konjenital porfirisi olan veya fotosensitizan ilaçlar kullanan bebeklerde FT kullanımı kontraendikedir (74). Uzun süreli FT kullanımı oksidatif stresi, lipid peroksidasyonunu ve riboflavin eksikliğini artırır (75).

6.3. Kan Değişimi

Amaç kernikterus gelişimini engellemektedir. Kan değişimi ile bilirubin düzeylerini düşürmenin yanısıra, maternal antikorları uzaklaştırmak, hemolizin yol açtığı anemiyi düzeltmek, üzerine antikor bağlı eritrositleri ve diğer toksik maddeleri temizlemek de amaçlanır (76).

Serum bilirubin düzeyi yoğun fototerapi ve gerekli durumlarda intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisine rağmen bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesisi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında kan değişimi uygulanır (Şekil 4 (19)).



Şekil 2 ≥35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları. Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin <3 gr/dl (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır. Tedavi kararı verilirken direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz, total bilirubin düzeyi kullanılır (19).

Bebek işlem boyunca monitorize edilir ve kan değişimi öncesi, işlem sırasında ve sonrasında yoğun FT'ye devam edilir (77).

Kan grubu uyumsuzluklarında O eritrosit, AB plazma kullanılır. Kan değişimi için tam kan kullanılacaksa taze tam kan olmalıdır (<24 saatlik). Verici kan ile eşleştirme ("cross"), kan değişimi acil olarak bebeğe doğum odasında yapılacaksa ve intrauterin transfüzyon durumunda anne kanı ile diğer tüm durumlarda bebeğin kanı ile yapılır (61). Kan değişimi için kullanılacak kan ışınlanıp filtrelendir. Hiperbilirubinemi tedavisinde çift hacimli kan değişimi yapılır. Term bebekte 2x80 ml/kg, preterm bebekte 2x100 ml/kg; çift hacimle bebek kanının %86'sı değiştirilir. STB düzeyi başlangıçtaki düzeyinin yaklaşık %50'sine iner. Kan değişim süresi 1-2 saattir (77). Kan değişim öncesi; tam kan sayımı, periferik yayma, DC, STB, DB, kalsiyum (Ca), kan şekeri bakılır. G6PD, fenilketonüri (FKU) ve TSH taraması için kan alınır. Değişim sonrası; özellikle Ca olmak üzere, serum elektrolitleri ve bilirubin ölçümü, kan şekeri bakılır (78).

6.4. Kan Değişimi Komplikasyonları (78)

1. Ölüm: sağlıklı bebeklerde %1 iken hasta bebeklerde %12 oranında görülür.

2. Apne, bradikardi

3. Hipotansiyon, hipertansiyon

4. Hipokalsemi, hipo/hiperglisemi, hiperkalemi

5. Trombositopeni, nötropeni, koagülopati, dissemine intravasküler koagülasyon

6. Metabolik asidoz

7. Vasküler spazm, tromboz, emboli

8. Beslenme intoleransı, iskemik hasar, nekrotizan enterokolit

9. Omfalit, sepsis

Bu nedenle kan değişiminin, yoğun FT'nin yetersiz kaldığı veya serum bilirubin konsantrasyonunun 48 saat içinde 25 mg/dl'ye ulaşması beklenen hemolizli bebeklerde, işleme bağlı komplikasyon ve ölüm riskinin bilirubin ensefalopatisi riskini aşacağı durumlarda kullanılması önerilmektedir (76).

6.5. Farmakolojik Tedavi

6.5.1. Bilirubin Klirensinin Normal Metabolik Yolunun Hızlandırılması

Kan lipilerini düşürmek için kullanılan klofibrat aynı zamanda glukuroniltransferaz enzimini uyarır ve bilirubin klirensini hızlandırır. Term ve preterm bebeklerde etkinliği gösteren çalışmalar olsa da günümüzde kullanılmamaktadır (79).

6.5.2. Glukuronil Transferaz Enziminin İndüksiyonu (Fenobarbital)

Fenobarbital mikrozomal enzimlerin güçlü bir indükleyicisidir. Bilirubin konjugasyonunu, atılımını ve safra akışını arttırır. Crigler Najjar tanı ve tedavisinde kullanılabilir (80).

6.5.3. Enterohepatik Dolaşımın Azaltılması

Oral agar bilirubinün enterohepatik dolaşımını engellemektedir (81).

6.6. Bilirubin Yapımını Azaltılması

6.6.1. Hem Oksijenazın İnhibisyonu

Metalloporfirinler bilirubin üretiminde hız kısıtlayıcı basamak olan hem oksijenaz enzimini inhibe ederler ve aşırı bilirubin oluşumunu engellerler (74). Kalay (Sn)- ve çinko (Zn)-protoporfirin ve mezoporfirin hem oksijenaz enzimini ve hem metabolizmasını kompetitif olarak inhibe ederek bilirubin yapımını azaltırlar. Tedavide 6 µmol/kg tek doz halinde kullanılır. Sn-mezoporfirinbirlikteFT uygulanan bazı bebeklerde geçici eritemler gözlenmiştir. Ancak halen rutin kullanımda değildirler (80).

6.6.2. Hemolizin İnhibe Edilmesi

İntravenöz immünoglobulin, DC pozitif Rh veya ABO uygunsuzluğu, subgrup uyumsuzlukları, intrauterin transfüzyon yapılmış bebeklerde IVIG kullanılabilir. RES de Fc reseptörlerini bloke ederek hemolizi engellediği düşünülmektedir. Bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi maksimum bilirubin düzeylerini de düşürerek kan değişimi ihtiyacını azaltır. 2004 AAP kılavuzuna göre yoğun FT'ye rağmen yükselen serum bilirubin düzeyi, kan değişim sınırına yakın (2-3 mg/dL) bilirubin düzeyi ya da STB düzeyi kan değişim sınırında olan bebeklere standart IVIG (0.5-1 gr/kg 2 saatte) mümkün olan en kısa sürede verilir, gerekirse 12 saat sonra tekrarlanır. Kan değişimi yapılan bebeklerde değişim sonrası IVIG aynı dozda tekrarlanır (19,50,52).

Hiperbilirubinemi tedavisinde farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılmaz. IVIG tedavisi dışında yenidoğan sarılığında farmakolojik tedavi önerilmemektedir (3).

7. Bilirubin Ensefalopatisi ve Tedavisi

Kernikterus, bilirubin toksisitesinin beyinde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlayan bir terimdir ve bilirubin ensefalopatisi ile genellikle eşanlamlı olarak kullanılır (82). Bu tanım karışıklığını önleme amacıyla AAP 'akut bilirubin ensefalopatisi' teriminin doğumdan sonraki ilk haftada görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtilerini, "kernikterus" teriminin ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekellerini tanımlamak için kullanılmasını önermiştir (60). Son yıllarda bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikleri tanımlamada bilirubinün indüklediği nörolojik disfonksiyon (BİND) teriminin kullanılması önerilmektedir (83). BİND hafif ve belirsiz nörolojik bozukluklardan (izole işitsel nöropati, hareket bozuklukları, distoni, bilişsel bozukluklar, hafif zekâ geriliği), akut bilirubin ensefalopatisi ve post-ikterik sekelleri (nöromotor/işitsel) de içine alan geniş bir spektrum gösterir (83,84).

En sık etkilenen bölgeler bazal ganglionlar (özellikle globus pallidus, subtalamik çekirdek), hipokampus, substantia nigra, çeşitli kraniyal sinirler (özellikle okülomotor, vestibüler, koklear, fasiyal sinir çekirdekleri), çeşitli beyin sapı çekirdekleri, özellikle ponsun retiküler yapısı, serebellar çekirdekler ve medulla spinalisin ön boynuz hücreleridir. Patofizyolojisi ve bilirubinün özellikle beynin bazal gangliyonlarına depolanmasının nedeni, bilirubinün hücre içine girdikten sonra oluşan nöron hasarının mekanizması da tam olarak bilinmemektedir (85).

Akut bilirubin ensefalopatisi: İleri derecede sarılığı olan bebek üç klinik evreden geçer. İlk birkaç günde bebek letarjik ve hipotoniktir, emmesi zayıftır.

Bu bulgular özgül değildir, ancak varlığında bilirubin ensefalopatisi düşünülmelidir. İlk haftanın sonuna doğru orta derecede strupor, hipertoni, tiz sesle ağlama, ateş ve konvülsiyonlar ile ikinci evre bulguları ortaya çıkar. Ateş diensefalik tutulma ile ilgili olabilir. Çoğu bebekte retrokollis ve opistotonus görülür. Moro refleksi kaybolur, apne, derin strupor, koma, bazen konvülsiyon ve ölüm olabilir. Rijidite, solunum düzensizliği ve pulmoner kanamalar terminal belirtilerdir. Hayatta kalanlarda birinci haftanın sonunda, hipertoni geriler ve

hastanın durumu iyileşiyor izlenimini verir, bu bebeklerde daha sonra kronik ensefalopati bulguları ortaya çıkar (60).

Kronik bilirubin ensefalopatisi:Kronik bilirubin ensefalopatisindeilk bir yıl içinde hastalar iyi beslenemezler, hipotondurlar, motor gelişimleri geridir. Kronik bilirubin ensefalopatisinin diğer tipik bulguları 1 yaştan önce görülmez, sık olarak da yıllar sonra ortaya çıkar. Klasik sekel tetradı ekstrapiramidal bozukluklar, yüksek frekanslı sensorinöral işitme kaybı, özellikle yukarı bakış anormalliği olmak üzere bakış anormallikleri ve diş minesini hipoplazisidir. Mental retardasyon daha az sıklıkla görülür. Bazı vakalarda tek bulgu izole sensorinöral işitme kaybıdır (85).

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Bu araştırma prospektif metodolojik tipte bir epidemiyolojik çalışmadır.

Araştırmanın Evreni-Grupların Seçimi

Çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Kliniği tarafından Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi Yenidoğan Kliniği'ndeki bebekler de dahil edilerek 01.04.2019-31.07.2019 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yürütüldü. Çalışmaya 01.04.2019-31.07.2019 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi'nde doğan ≥ 37 haftalık anne kan grubu O, bebek kan grubu A ya da B grubu olan 41 bebek (Grup 1) dahil edildi. Kontrol grubu (Grup 2) olarak da ≥ 37 haftalık, 1 ve 5. dakika APGAR'ı ≥ 7 olan ve doğar doğmaz anne yanına verilip anne yanında takip edilen anne kan grubu O olmayan, herhangi bir nedenle (patolojik tartı kaybı, dehidratasyon, beslenememe, klinik sarılık, TcBil takiplerinde patolojik bilirubin yüksekliği ya da patolojik bilirubin artışı saptanması ($>0.5\text{mg/dl/saat}$), plasenta previa ya da plasenta dekolmanı ile kanamalı doğum olması, metabolik tarama gibi) venöz kan örneği alınmış olan 59 bebek dahil edildi. Dışlanma kriterleri; doğum ağırlığının $<2000\text{gr}$, solunum destek tedavisi ya da yoğun bakım desteği gereksinimi, sepsis, konjenital enfeksiyon, ciddi ekimoz ya da hematoma, ciddi/hayatı tehdit eden major konjenital anomali, konjenital hipotiroidi, karaciğer hastalığı ya da G6PD enzim eksikliği, annenin son trimesterde ya da doğum sonrasında sigara kullanması olarak belirlendi.

Araştırma Verileri

Doğum öncesi hastaneye yatışı yapılan gebelerden (servis yatışı ya da travay izlemlerinde) ve eşlerinden doğacak bebeklerinin dahil edileceği çalışma için sözlü ve yazılı onam alındı.

Çalışmaya kabul edilen tüm bebeklerden doğum salonunda doğuma giren deneyimli çocuk sağlığı ve hastalıkları asistan doktoru tarafından, göbek kordonu klemplenmeden önce steril bir enjektör ile umbilikal venden total bilirubin ölçümü ve kan COHb ölçümü için 1,1 ml kan örneği alınarak 30 dakika içerisinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalıştırıldı. Annesi O kan grubu olan bebeklerden ayrıca hemogram, kan grubu ve DC tayini için 1 ml ek kord kan örneği alındı. ABO uygunsuzluğu olmayan bebeklerden ise kan örnekleme sırasında COHb ve STB (ya da TcBil) düzeyleri için kan örnekleri alındı. ABO uygunsuzluğu olan bebeklerden hemoliz değerlendirilmesi amacıyla rutin takiplerimiz sırasında postnatal 6. saatlerinde venöz kan örneği alınırken ek olarak kan COHb düzeyi için 0,1 ml, retikülosit yayması ve periferik yayma için ise 0,25 ml (5 damla) kadar ek kan örneği alındı. ABO uygunsuzluğu olan bebeklerden ayrıca postnatal 24. ve 48. saatlerinde rutin takiplerde alınan kanlara ek olarak kan COHb düzeyi için 0,1 ml kan örneği alındı. Anne yanı takipleri sırasında ya da taburculuklarında polikliniğimize çağrılan bebeklerden alınmış olan tüm kanlar, sterilite kurallarına uyularak minimal invaziv şekilde alındı.

Total bilirubin ölçümü: Otomatik analizör (Cobas c501) üzerinde yapılan standart bir diklorofenil-diazonyum yöntemi uygulanarak çalışıldı.

Transkutan bilirubin ölçümü: M&B marka MBJ20 model Transcutaneous Jaundice Detector cihazı kullanıldı. Transkutan bilirubin cihazı ile ölçümler sternum bölgesinden yapılan 3 ölçümün ortalaması alınarak sonuçlar değerlendirildi.

Kan karboksihemoglobin düzeyi: 0.1 ml kan kapiller kan gazı tüplerine alınarak radiometer ABL-800 kan gazı analizöründe çalışıldı. Kandaki CO, toplam hemoglobinin yüzdesi olarak ifade edildi.

Kan grubu ve DC testi: Kan örnekleri EDTA lı tüpe alınarak; Orthavisyon Diagnostic Biodpc kullanılarak tam otomatik jel santrifüjleme yöntemi ile çalışıldı.

Retikülosit yayması: Alınan bir damla kan örneği ChemBio retikülosit boyası ile boyanarak yayması yapıldı. Retikülosit yayması çalışmayı yürüten Doç. Dr. Sema Arayıcı ve Arş. Gr. Dr. Çisem Dilbaz Akyüz tarafından birlikte değerlendirildi.

Periferik yayma: Alınan bir damla kan örneği lam üzerine yayılarak May-Grünwald ve Giemsa Stain boyaları kullanılarak yapıldı. Periferik yayma çalışmayı yürüten Doç. Dr. Sema Arayıcı ve Arş. Gr. Dr. Çisem Dilbaz Akyüz tarafından birlikte değerlendirildi.

İstatistik

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde dağılımları) olarak ortak değerlerin karşılaştırılmasında değişkenler arasında ilişki, ortalama değer ve standart deviasyonları ölçüm değerlendirilmesi ve gözlem değerlendirilmesinde parametrik ve non-parametrik testler (t-Testi, Friedman Testi, Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi, Mann Whitney U Testi) ile ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.005$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı ile yapıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare

testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



BULGULAR

Çalışılan zaman dilimi içinde çalışma grubuna (Grup 1) 41, kontrol grubuna (Grup 2) 59 bebek olmak üzere toplam 100 bebek dahil edildi.

Gruplar arasında demografik veriler karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Ortalama gestasyon yaşı; Grup 1 için 38±2 (min: 37, max: 41), Grup 2 için 39±1 (min: 37, max: 41) hafta idi. Çalışmaya alınan bebeklerin cinsiyetlerine bakıldığında; Grup 1 için 23'ünün (%56) erkek, Grup 2 için ise 30'unun (%51) olduğu saptandı. Doğum şekli yönünden değerlendirildiğinde Grup 1'de sezaryen (C/S) oranı %63 (n=26), Grup 2'de ise %56 (n=33) idi. Beslenme şekillerine bakıldığında ise sadece anne sütü ile beslenme oranları; Grup 1 için %85, Grup 2 için ise %90 saptandı (p>0.05) (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya alınan bebeklerin demografik özellikleri.

	Grup 1 (n=41)	Grup 2 (n=59)	p
Gestasyon haftası, ortalama ± SD	38 ± 2	39 ± 1	0,126*
Doğum ağırlığı, g, ortalama ± SD	3190 ± 524	3308 ± 407	0,232*
Cinsiyet, E, n (%)	23 (56)	30 (51)	0,605 ^a
Sezeryan, n (%)	26 (63)	33 (56)	0,454 ^a
Beslenme, n (%)			
Anne sütü	35 (85)	53 (90)	
Mama	1 (2)	1 (2)	0,796 ^a
Anne sütü ve mama	5 (12)	5 (9)	
Annede pasif sigara içiciliği, n (%)	39 (95)	54 (92)	0,488 ^a

^aKi-kare testi

*Bağımsız t testi

*Mann-Whitney U testi

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin kord kanı COHb değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,042**) (Tablo 5).

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin 24. saat COHb değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,002**) (Tablo 5).

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin kord kanı total bilirubin değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama kord kanı total bilirubin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,070) (Tablo 5).

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin 24. saat STB değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,911) (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya alınan bebeklerin kord kanı ve 24. saat COHb ve STB düzeylerinin Grup 1 ve Grup 2'ye göre değerlendirilmesi.

	Grup 1 (n=41)	Grup 2 (n=59)	P*
COHb, %Hb			
Kord kanı, ortalama ± SD	0,55±0,46	0,48±0,84	0,042
24. saat, ortalama ± SD	0,69±0,67	0,36±0,23	0,002
STB, mg/dl			
Kord kanı, ortalama ± SD	2,22±0,95	1,93±0,67	0,070
24. saat, ortalama ± SD	5,87±1,64	5,74±1,38	0,911

*Mann-Whitney U testi

Çalışmaya alınan fototerapi ile tedavi edilen tüm bebeklerin aldıkları fototerapi süreleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama fototerapi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,052) (Tablo 6).

Çalışmaya alınan fototerapi ile tedavi edilen tüm bebeklerin fototerapiye başlama anındaki postnatal yaşları (saat olarak) incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama fototerapiye başlama saatleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,009**) (Tablo 6).

Çalışmaya alınan fototerapi ile tedavi edilen tüm bebeklerin fototerapiye başlama anındaki sodyum (Na) değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama fototerapi başlangıcındaki Na değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,040**) (Tablo 6).

Çalışmaya alınan fototerapi ile tedavi edilen tüm bebeklerin fototerapiye başlama anındaki %tartı kayıpları incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama %tartı kayıpları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,187$) (Tablo 6).

Tablo 6. Fototerapi alan bebeklerin fototerapi süresi, fototerapi başlangıç saati, fototerapi başlangıcındaki Na düzeyi ve tartı kayıplarının Grup 1 ve Grup 2'ye göre değerlendirilmesi.

Fototerapi,	Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
<i>n</i> (%)	7 (17)	8 (14)	0,628^a
Süre, <i>saat</i> , ortalama ± SD	20,6±9,1	12±6,4	0,052*
Başlangıç postnatal yaş, <i>saat</i> , ortalama ± SD	48±19,6	90±30,8	0,009*
Başlangıç Na düzeyi, <i>mmol/L</i> , ortalama ± SD	146±4,8	152±4,7	0,040*
Başlangıç tartı kaybı, %, ortalama ± SD	2,2±1	1,9±0,7	0,183 ⁺

^aKi-kare testi

*Bağımsız t testi

⁺Mann-Whitney U testi

Çalışmaya alınan fototerapi ile tedavi edilen tüm bebeklerin kord kanı COHb değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama COHb

değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,446$) (Tablo 7).

Çalışmaya alınan fototerapi ile tedavi edilen tüm bebeklerin 24. saat COHb değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,035$) (Tablo 7).

Çalışmaya alınan fototerapi ile tedavi edilen tüm bebeklerin kord kanı total bilirubin değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama kord kanı total bilirubin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,182$) (Tablo 7).

Çalışmaya alınan fototerapi ile tedavi edilen tüm bebeklerin 24. saat STB değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,011$) (Tablo 7).

Tablo 7. Fototerapi alan bebeklerin kord kanı ve 24. saat COHb ve STB düzeylerinin Grup 1 ve Grup 2 ye göre değerlendirilmesi.

	Grup 1 (n=7)	Grup 2 (n=8)	P*
COHb, %Hb			
Kord kanı, ortalama \pm SD	0,69 \pm 0,60	0,41 \pm 0,29	0,446
24. saat, ortalama \pm SD	0,91 \pm 0,59	0,35 \pm 0,30	0,035
STB, mg/dl			
Kord kanı, ortalama \pm SD	2,40 \pm 0,75	1,91 \pm 0,69	0,182
24. saat, ortalama \pm SD	8,06 \pm 2,13	5,46 \pm 1,00	0,011

*Mann-Whitney U testi

Çalışmaya alınan ve fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin kord kanı COHb değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p=0,062$) (Tablo 8).

Çalışmaya alınan ve fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin 24. saat COHb değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,021**) (Tablo 8).

Çalışmaya alınan ve fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin kord kanı total bilirubin değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,176) (Tablo 8).

Çalışmaya alınan ve fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin 24. saat STB değerleri incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,304) (Tablo 8).

Tablo 8. Fototerapi almayan bebeklerin kord kanı ve 24. saat COHb ve STB düzeylerinin Grup 1 ve Grup 2' ye göre değerlendirilmesi.

	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=51)	P*
COHb, %Hb			
Kord kanı, ortalama ± SD	0,52±0,43	0,49±0,90	0,062
24. saat, ortalama ± SD	0,65±0,68	0,36±0,23	0,021
STB, mg/dl			
Kord kanı, ortalama ± SD	2,19±1,00	1,94±0,68	0,176
24. saat, ortalama ± SD	5,42±1,11	5,79±1,44	0,304

*Mann-Whitney U testi

Grup 1'deki DC pozitif olanlar (Grup1a) ve DC negatif olanlar (Grup 1b) olmak üzere iki alt gruba ayrılıp değerlendirildiklerinde ortalama gestasyon haftaları Grup 1a'da 38,5±1,4 (min: 37, max: 40), Grup 1b' de 38,2±1,5 (min: 37, max: 39) hafta olarak saptandı. Ciniyete göre değerlendirildiklerinde ise Grup1a'nın %63' ünün, Grup 1b'nin %55' inin erkek olduğu görüldü (Tablo 9).

Alt gruplar doğum şekli yönünden değerlendirildiklerinde C/S oranları Grup 1a'da %50, Grup 1b'de ise %67 idi (Tablo 9).

Alt grupları beslenme şekillerine göre sınıflandırdığımızda; anne sütü ile beslenme oranları Grup 1a için %88, Grup 1b için ise %85 idi (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya alınan Grup 1' deki bebeklerindemografik özellikleri.

	Grup 1a (n=8)	Grup 1b (n=33)	p
Gestasyon haftası, ortalama ± SD	38,5 ± 1,4	38,2 ± 1,5	0,669*
Doğum ağırlığı, g, ortalama ± SD	3051 ± 641	3224 ± 496	0,409*
Cinsiyet, E, n (%)	5 (63)	18 (55)	0,684 ^a
Sezeryan, n (%)	4 (50)	22 (67)	0,380 ^a
Beslenme, n (%)			
Anne sütü	7 (88)	28 (85)	
Mama	0 (0)	1 (3)	0,883 ^a
Anne sütü ve mama	1 (13)	7 (12)	
Annede pasif sigara içiciliği, n (%)	8 (100)	31(94)	0,475 ^a

^aKi-kare testi

*Bağımsız t testi

*Mann-Whitney U testi

Alt gruplardaki bebeklerin kord kanı COHb değerleri incelendiğinde iki grup arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,418) (Tablo 10).

Alt gruplardaki bebeklerin 6. saat COHb değerleri incelendiğinde Grup 1a ve Grup 1b arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,014**) (Tablo 10).

Alt gruplardaki bebeklerin 24. saat COHb değerleri incelendiğinde iki grup arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,145$) (Tablo 10).

Alt gruplardaki bebeklerin 48. saat COHb değerleri incelendiğinde iki grup arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,301$) (Tablo 10).

Alt gruplardaki bebeklerin kord kanı total bilirubin değerleri incelendiğinde iki grup arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,668$) (Tablo 10).

Alt gruplardaki bebeklerin 6. saat STB değerleri incelendiğinde iki grup arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,172$) (Tablo 10).

Alt gruplardaki bebeklerin 24. saat STB değerleri incelendiğinde iki grup arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,383$) (Tablo 10).

Alt gruplardaki bebeklerin 48. saat STB değerleri incelendiğinde iki grup arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,463$) (Tablo 10).

Alt gruplardaki bebeklerin kord kanı Hb değerleri incelendiğinde iki grup arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,974$) (Tablo 10).

Alt gruplardaki bebeklerin 6. saat Hb değerleri incelendiğinde iki grup arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,974$) (Tablo 10).

Alt gruplardaki bebeklerin 24. saat Hb değerleri incelendiğinde iki grup arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,869$) (Tablo 10).

Alt gruplardaki bebeklerin 48. saat Hb değerleri incelendiğinde iki grup arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,260$) (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışmaya alınan Grup 1' deki bebeklerin COHb, STB ve Hb kord kanı-6-24-48. saat değerlerinin alt gruplara göre değerlendirilmesi.

	Grup 1a (n=8)	Grup 1b (n=33)	p
COHb, %Hb			
Kord kanı, ortalama \pm SD	0,37 \pm 0,62	0,32 \pm 0,62	0,418*
6. saat, ortalama \pm SD	1,22 \pm 1,15	0,55 \pm 0,49	0,014⁺
24. saat, ortalama \pm SD	0,80 \pm 0,37	0,61 \pm 0,77	0,145*
48. saat, ortalama \pm SD	1,08 \pm 1,41	0,51 \pm 0,49	0,301 ⁺
STB, mg/dl			
Kord kanı, ortalama \pm SD	2,44 \pm 1,63	2,16 \pm 0,73	0,668*
6. saat, ortalama \pm SD	4,39 \pm 1,73	3,54 \pm 1,07	0,172*
24. saat, ortalama \pm SD	6,49 \pm 2,40	5,72 \pm 1,41	0,383*
48. saat, ortalama \pm SD	8,32 \pm 2,20	8,87 \pm 4,99	0,463*
Hb, g/dl			
Kord kanı, ortalama \pm SD	17,05 \pm 1,56	17,08 \pm 2,15	0,974*
6. saat, ortalama \pm SD	17,46 \pm 1,37	17,92 \pm 2,49	0,974*
24. saat, ortalama \pm SD	16,72 \pm 1,50	16,74 \pm 2,45	0,869*
48. saat, ortalama \pm SD	16,50 \pm 1,84	17,61 \pm 2,11	0,260*

*Bağımsız t testi

⁺Mann-Whitney U testi

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin aldıkları fototerapi süreleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,074$) (Tablo 11).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin fototerapiye başlama anındaki postnatal yaşları (saat olarak) incelendiğinde gruplar arasında ortalama fototerapiye başlama saatleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,306$) (Tablo 11).

Alt gruptaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin fototerapiye başlama anındaki Na değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama fototerapi başlangıcındaki Na değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,245$) (Tablo 11).

Alt gruptaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin fototerapiye başlama anındaki % tartı kayıpları incelendiğinde gruplar arasında ortalama % tartı kayıpları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,245$) (Tablo 11).

Tablo 11. Fototerapi alan bebeklerin fototerapi süresi, fototerapi başlangıç saati, fototerapi başlangıcındaki Na düzeyi ve tartı kayıplarının alt gruplara göre değerlendirilmesi.

Fototerapi,	Grup 1a	Grup 1b	<i>p</i>
<i>n</i> (%)	2 (25)	5 (15)	0,507 ^a
Süre, saat, ortalama \pm SD	30 \pm 8,5	16,8 \pm 6,6	0,074*
Başlangıç postnatal yaş, saat, ortalama \pm SD	36 \pm 17	53 \pm 0,7	0,306 ⁺
Başlangıç Na düzeyi, mmol/L, ortalama \pm SD	144 \pm 5,7	147 \pm 4,7	0,245 ⁺
Başlangıç tartı kaybı, %, ortalama \pm SD	4,1 \pm 2,8	9,6 \pm 10	0,245 ⁺

^aKi-kare testi

*Bağımsız t testi

⁺Mann-Whitney U testi

Alt gruptaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin kord kanı COHb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,844$) (Tablo 12).

Alt gruptaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin 6. saat COHb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,434$) (Tablo 12).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin 24. saat COHb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,434$) (Tablo 12).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin 48. saat COHb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,699$) (Tablo 12).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin kord kanı total bilirubin değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,699$) (Tablo 12).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin 6. saat STB değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,699$) (Tablo 12).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin 24. saat STB değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,439$) (Tablo 12).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin 48. saat STB değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,439$) (Tablo 12).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin kord kanı Hb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,121$) (Tablo 12).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin 6. saat Hb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,241$) (Tablo 12).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin 24. saat Hb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$) (Tablo 12).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin 48. saat Hb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,699$) (Tablo 12).

Tablo 12. Fototerapi alan bebeklerdeki COHb, STB ve Hb kord kanı-6-24-48. saat değerlerinin alt gruplara göre değerlendirilmesi.

	Grup 1a (n=2)	Grup 1b (n=5)	P ⁺
COHb, %Hb			
Kord kanı, ortalama \pm SD	0,85 \pm 0,92	0,62 \pm 0,56	0,844
6. saat, ortalama \pm SD	1,05 \pm 0,35	0,90 \pm 0,80	0,434
24. saat, ortalama \pm SD	1,10 \pm 0,40	0,86 \pm 0,69	0,434
48. saat, ortalama \pm SD	1,08 \pm 1,41	0,90 \pm 0,70	0,699
STB, mg/dl			
Kord kanı, ortalama \pm SD	2,55 \pm 0,21	2,34 \pm 0,90	0,699
6. saat, ortalama \pm SD	4,90 \pm 1,40	4,70 \pm 2,00	0,699
24. saat, ortalama \pm SD	8,77 \pm 3,59	7,78 \pm 1,80	0,439
48. saat, ortalama \pm SD	10,30 \pm 2,70	11,40 \pm 1,80	0,439
Hb, g/dl			
Kord kanı, ortalama \pm SD	17,70 \pm 1,98	14,74 \pm 1,69	0,121
6. saat, ortalama \pm SD	17,85 \pm 1,34	16,70 \pm 1,75	0,241
24. saat, ortalama \pm SD	15,25 \pm 1,48	15,86 \pm 2,63	1,000
48. saat, ortalama \pm SD	16,10 \pm 3,39	16,52 \pm 2,73	0,699

⁺Mann-Whitney U testi

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin kord kanı COHb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,454$) (Tablo 13).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin 6. saat COHb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,101$) (Tablo 13).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin 24. saat COHb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,237$) (Tablo 13).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin 48. saat COHb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,432$) (Tablo 13).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin kord kanı total bilirubin değerleri incelendiğinde alt gruplar arasında ortalama kord kanı total bilirubin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,892$) (Tablo 13).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin 6. saat STB değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,354$) (Tablo 13).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin 24. saat STB değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,587$) (Tablo 13).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin 48. saat STB değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,409$) (Tablo 13).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin kord kanı Hb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,403$) (Tablo 13).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin 6. saat Hb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,752$) (Tablo 13).

Alt gruplardaki fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin 24. saat Hb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,587$) (Tablo 13).

Alt gruptaki fototerapi ile tedavi edilmeyen bebeklerin 48. saat Hb değerleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,177) (Tablo 13).

Tablo 13. Fototerapi almayan bebeklerdeki COHb, STB ve Hb kord kanı-6-24-48. saat değerlerinin alt gruplara göre değerlendirilmesi.

	Grup 1a (n=6)	Grup 1b (n=28)	P*
COHb, %Hb			
Kord kanı, ortalama ± SD	0,58±0,35	0,51±0,46	0,454
6. saat, ortalama ± SD	1,30±1,40	0,60±0,30	0,101
24. saat, ortalama ± SD	0,72±0,38	0,63±0,74	0,237
48. saat, ortalama ± SD	1,10±1,60	0,50±0,40	0,432
STB, mg/dl			
Kord kanı, ortalama ± SD	2,41±1,93	2,14±0,72	0,892
6. saat, ortalama ± SD	4,20±1,90	3,30±0,70	0,354
24. saat, ortalama ± SD	5,74±1,67	5,36±0,98	0,587
48. saat, ortalama ± SD	7,70±1,80	8,40±1,60	0,409
Hb, g/dl			
Kord kanı, ortalama ± SD	16,83±1,54	17,50±1,96	0,403
6. saat, ortalama ± SD	17,33±1,48	18,13±2,56	0,752
24. saat, ortalama ± SD	17,22±1,24	16,90±2,44	0,587
48. saat, ortalama ± SD	16,63±1,53	17,84±1,96	0,177

*Mann-Whitney U testi

Grup 1a' dakibebeklerin kord kanı COHb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,737) (Tablo 14).

Grup 1a' dakibebeklerin 6. saat COHb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,306) (Tablo 14).

Grup 1a' dakibebeklerin 24. saat COHb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,314$) (Tablo 14).

Grup 1a' dakibebeklerin 48. saat COHb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,314$) (Tablo 14).

Grup 1a' dakibebeklerin kord kanı total bilirubin değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama kord kanı total bilirubin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,495$) (Tablo 14).

Grup 1a' dakibebeklerin 6. saat STB değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,505$) (Tablo 14).

Grup 1a' dakibebeklerin 24. saat STB değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,317$) (Tablo 14).

Grup 1a' dakibebeklerin 48. saat STB değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,241$) (Tablo 14).

Grup 1a' daki bebeklerin kord kanı Hb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,317$) (Tablo 14).

Grup 1a' daki bebeklerin 6. saat Hb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,1000$) (Tablo 14).

Grup 1a' daki bebeklerin 24. saat Hb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,182$) (Tablo 14).

Grup 1a' daki bebeklerin 48. saat Hb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,739) (Tablo 14).

Tablo 14. Grup 1a' daki COHb, STB ve Hb kord kanı-6-24-48. saat değerlerinin fototerapi alma durumlarına göre değerlendirilmesi.

	Fototerapi alan (n=2)	Fototerapi almayan (n=6)	P*
COHb, %Hb			
Kord kanı, ortalama ± SD	0,85±0,92	0,58±0,35	0,737
6. saat, ortalama ± SD	1,05±0,35	1,30±1,40	0,306
24. saat, ortalama ± SD	1,10±0,40	0,72±0,38	0,314
48. saat, ortalama ± SD	1,08±1,41	1,10±1,60	0,314
STB, mg/dl			
Kord kanı, ortalama ± SD	2,55±0,21	2,41±1,93	0,495
6. saat, ortalama ± SD	4,90±1,40	4,20±1,90	0,505
24. saat, ortalama ± SD	8,77±3,59	5,74±1,67	0,317
48. saat, ortalama ± SD	10,30±2,70	7,70±1,80	0,241
Hb, g/dl			
Kord kanı, ortalama ± SD	17,70±1,98	16,83±1,54	0,317
6. saat, ortalama ± SD	17,85±1,34	17,33±1,48	1,000
24. saat, ortalama ± SD	15,25±1,48	17,22±1,24	0,182
48. saat, ortalama ± SD	16,10±3,39	16,63±1,53	0,739

*Mann-Whitney U testi

Grup 1b' deki bebeklerin kord kanı COHb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,561) (Tablo 15).

Grup 1b' deki bebeklerin 6. saat COHb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,495) (Tablo 15).

Grup 1b' deki bebeklerin 24. saat COHb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,349$) (Tablo 15).

Grup 1b' deki bebeklerin 48. saat COHb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,131$) (Tablo 15).

Grup 1b' deki bebeklerin kord kanı total bilirubin değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama kord kanı total bilirubin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,546$) (Tablo 15).

Grup 1b' deki bebeklerin 6. saat STB değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,138$) (Tablo 15).

Grup 1b' deki bebeklerin 24. saat STB değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**$p=0,010$**) (Tablo 15).

Grup 1b' deki bebeklerin 48. saat STB değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama STB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**$p=0,006$**) (Tablo 15).

Grup 1b' deki bebeklerin kord kanı Hb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**$p=0,010$**) (Tablo 15).

Grup 1b' deki bebeklerin 6. saat Hb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,145$) (Tablo 15).

Grup 1b' deki bebeklerin 24. saat Hb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,183$) (Tablo 15).

Grup 1b' deki bebeklerin 48. saat Hb değerleri incelendiğinde fototerapi tedavisi alan ve almayanlar arasında ortalama Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,133) (Tablo 15).

Tablo 15. Grup 1b' deki COHb, STB ve Hb kord kanı-6-24-48. saat değerlerinin fototerapi alma durumlarına göre değerlendirilmesi.

	Fototerapi alan (n=5)	Fototerapi almayan (n=28)	P*
COHb, %Hb			
Kord kanı, ortalama ± SD	0,62±0,56	0,51±0,46	0,561
6. saat, ortalama ± SD	0,90±0,80	0,60±0,30	0,495
24. saat, ortalama ± SD	0,86±0,69	0,63±0,74	0,349
48. saat, ortalama ± SD	0,90±0,70	0,50±0,40	0,131
STB, mg/dl			
Kord kanı, ortalama ± SD	2,34±0,90	2,14±0,72	0,546
6. saat, ortalama ± SD	4,70±2,00	3,30±0,70	0,138
24. saat, ortalama ± SD	7,78±1,80	5,36±0,98	0,010
48. saat, ortalama ± SD	11,40±1,80	8,40±1,60	0,006
Hb, g/dl			
Kord kanı, ortalama ± SD	14,74±1,69	17,50±1,96	0,010
6. saat, ortalama ± SD	16,70±1,75	18,13±2,56	0,145
24. saat, ortalama ± SD	15,86±2,63	16,90±2,44	0,183
48. saat, ortalama ± SD	16,52±2,73	17,84±1,96	0,133

*Mann-Whitney U testi

Grup 1'deki bebeklerin postnatal 6. saatlerinde bakılan retikülosit yaymalarında, ortalama retikülosit yüzdelerinin alt gruplara göre değerlendirildiklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,058) (Tablo 21).

Grup 1'deki bebeklerin 6. saat COHb değerleri ile retikülosit yüzde değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (r:0,239 p:0,133).

Tablo 16. 6. saat retikülosit düzeylerinin Grup1a ve Grup1b'ye göre değerlendirilmesi.

	Grup 1a n=8	Grup 1b n=33	p
Retikülosit %, ort±SD	% 5,1±2,1	% 3,5±1,4	0,058 ⁺

⁺Mann-Whitney U testi

Grup 1a'dakifototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı-6-24-48. saat COHb ölçümlerinin arasındaki farklar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,919$) (Tablo 17).

Grup 1a' daki fototerapi tedavisi almayan bebeklerin kord kanı-6-24-48. saat COHb ölçümlerinin arasındaki farklar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,149$) (Tablo 17).

Grup 1a' daki fototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı-6-24-48. saat STB ölçümlerinin arasındaki farklar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**$p=0,002$**) (Tablo 17).

Grup 1a' daki fototerapi tedavisi almayan bebeklerin kord kanı-6-24-48. saat STB ölçümlerinin arasındaki farklar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**$p=0,0001$**) (Tablo 17).

Grup 1a' daki fototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı-6-24-48. saat Hb ölçümlerinin arasındaki farklar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,157$) (Tablo 17).

Grup 1a' daki fototerapi tedavisi almayan bebeklerin kord kanı-6-24-48. saat Hb ölçümlerinin arasındaki farklar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**$p=0,001$**) (Tablo 17).

Tablo 17. Grup1a' da fototerapi tevasi alan ve almayan bebeklerde kord kanı, 6, 24 ve 48. saatlerdeki COHb, STB ve Hb ölçümlerinin arasındaki farkların değerlendirilmesi.

	Fototerapi alan (n=2)	p^b	Fototerapi almayan (n=6)	p^b
COHb, %Hb				
Kord kanı-6. saat, ortalama \pm SD	0,58 \pm 0,61		0,16 \pm 0,62	
Kord kanı-24. saat, ortalama \pm SD	0,56 \pm 0,67		0,24 \pm 0,98	
Kord kanı-48. saat, ortalama \pm SD	0,62 \pm 0,97		0,23 \pm 0,51	
6.- 24. saat, ortalama \pm SD	-0,02 \pm 0,11	0,919	0,07 \pm 1,01	0,149
6.- 48. saat, ortalama \pm SD	0,04 \pm 0,47		-0,08 \pm 0,39	
24.- 48. saat, ortalama \pm SD	0,06 \pm 0,37		-0,08 \pm 0,79	
STB, mg/dl				
Kord kanı, ortalama \pm SD	2,32 \pm 1,28		1,21 \pm 0,49	
6. saat, ortalama \pm SD	5,45 \pm 1,32		3,22 \pm 1,05	
24. saat, ortalama \pm SD	9,10 \pm 1,46		6,21 \pm 1,65	
48. saat, ortalama \pm SD	3,13 \pm 0,95	0,002	2,01 \pm 0,87	0,0001
24. saat, ortalama \pm SD	6,78 \pm 1,37		5,04 \pm 1,56	
48. saat, ortalama \pm SD	3,66 \pm 0,44		3,03 \pm 1,28	
Hb, g/dl				
Kord kanı-6. saat, ortalama \pm SD	1,96 \pm 1,28		0,63 \pm 2,65	
Kord kanı-24. saat, ortalama \pm SD	1,12 \pm 1,97		-0,61 \pm 2,74	
Kord kanı-48. saat, ortalama \pm SD	1,78 \pm 2,07		0,48 \pm 2,47	
6.- 24. saat, ortalama \pm SD	-0,84 \pm 1,05	0,157	-1,24 \pm 2,26	0,001
6.- 48. saat, ortalama \pm SD	-0,18 \pm 1,02		-0,25 \pm 1,60	
24.- 48. saat, ortalama \pm SD	0,66 \pm 0,64		1,11 \pm 2,13	

^bFriedman testi

Grup 1a' dakibebeklerin kord kanı ve 6. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,119$ $p=0,779$) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin kord kanı ve 6. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,381$ $p=0,352$) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin kord kanı ve 6. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,310$ $p=0,456$) (Tablo 18).

Grup 1a' daki bebeklerin kord kanı ve 24. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,205$ $p=0,627$) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin kord kanı ve 24. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,103$ $p=0,808$) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin kord kanı ve 24. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,371$ $p=0,365$) (Tablo 18).

Grup 1a' daki bebeklerin kord kanı ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,275$ $p=0,579$) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin kord kanı ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,381$ $p=0,352$) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin kord kanı ve 48. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,563$ $p=0,146$) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin 6 ve 24. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,120$ $p=0,778$) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin 6 ve 24. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,156$ $p=0,713$) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin 6 ve 24. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,690$ $p=0,058$) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin 6 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,132$ $p=0,756$) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin 6 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,241$ $p=0,565$) (Tablo 18).

Grup 1a' daki bebeklerin 6 ve 48. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,156$ $p=0,713$) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin 24 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,469$ $p=0,241$) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin 24 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptandı (**$r=0,723$ $p=0,043$**) (Tablo 18).

Grup 1a' dakibebeklerin 24 ve 48. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,278$ $p=0,570$) (Tablo 18).

Tablo 18. Grup1a' daki bebeklerin kord kanı, 6, 24 ve 48. saatlerdeki COHb, STB ve Hb ölçümlerinin arasındaki farkların korelasyonları.

Ölçüm Saatleri	Karşılaştırılan Ölçümler	Korelasyon katsayısı	P^c
Kord kanı-6	COHb/STB	-0,119	0,779
	COHb/Hb	0,381	0,352
	STB/Hb	-0,310	0,456
Kord kanı-24	COHb/STB	-0,205	0,627
	COHb/Hb	-0,103	0,808
	STB/Hb	-0,371	0,365
Kord kanı-48	COHb/STB	-0,275	0,579
	COHb/Hb	0,381	0,352
	STB/Hb	-0,563	0,146
6-24	COHb/STB	-0,120	0,778
	COHb/Hb	-0,156	0,713
	STB/Hb	-0,690	0,058
6-48	COHb/STB	0,132	0,756
	COHb/Hb	0,241	0,565
	STB/Hb	0,156	0,713
24-48	COHb/STB	0,469	0,241
	COHb/Hb	0,723	0,043
	STB/Hb	0,278	0,570

^cSpearman korelasyon testi

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı ve 6. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile bebeklerin STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,667$ $p=0,219$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı ve 6. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,718$ $p=0,172$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı ve 6. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,800$ $p=0,104$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı ve 24. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,821$ $p=0,089$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı ve 24. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,718$ $p=0,172$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı ve 24. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyonsaptandı (**$r=0,900$ $p=0,037$**) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,800$ $p=0,104$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,800$ $p=0,104$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı ve 48. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,700$ $p=0,188$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin 6 ve 24. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,671$ $p=0,215$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin 6 ve 24. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=-0,447$ $p=0,450$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin 6 ve 24. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,100$ $p=0,873$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin 6 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,200$ $p=0,747$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapitedavisi alan bebeklerin 6 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,500$ $p=0,391$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin 6 ve 48. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,300$ $p=0,624$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin 24 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,200$ $p=0,747$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin 24 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,300$ $p=0,624$) (Tablo 19).

Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin 24 ve 48. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonsaptanmadı ($r=0,300$ $p=0,624$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin kord kanı ve 6. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile bebeklerin STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,229$ $p=0,240$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin kord kanı ve 6. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,332$ $p=0,085$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin kord kanı ve 6. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,122$ $p=0,536$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin kord kanı ve 24. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,210$ $p=0,285$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin kord kanı ve 24. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,097$ $p=0,622$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin kord kanı ve 24. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (**$r=0,518$ $p=0,005$**) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin kord kanı ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,083$ $p=0,708$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin kord kanı ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,045$ $p=0,838$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin kord kanı ve 48. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,364$ $p=0,081$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin 6 ve 24. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,057$ $p=0,775$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin 6 ve 24. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,287$ $p=0,139$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin 6 ve 24. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,068$ $p=0,731$) (Tablo 19).

Grup 1b'de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin 6 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,298$ $p=0,167$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapitedavisi almayan bebeklerin 6 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,110$ $p=0,619$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin 6 ve 48. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (**$r=0,451$ $p=0,027$**) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin 24 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,097$ $p=0,659$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin 24 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,198$ $p=0,366$) (Tablo 19).

Grup 1b' de fototerapi tedavisi almayan bebeklerin 24 ve 48. saat ölçümlerinde STB değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,323$ $p=0,116$) (Tablo 19).

Tablo 19. Grup1b'de fototerapi tedavisi alan bebeklerin kord kanı, 6, 24 ve 48. saatlerdeki COHb, STB ve Hb ölçümlerinin arasındaki farkların korelasyonları.

Ölçüm Saatleri	Karşılaştırılan Ölçümler	Fototerapi	Alan	Fototerapi	Almayan
		Korelasyon katsayısı	<i>P</i> ^c	Korelasyon katsayısı	<i>P</i> ^c
Kord kanı-6	COHb/STB	-0,667	0,219	0,229	0,240
	COHb/Hb	-0,718	0,172	0,332	0,085
	STB/Hb	0,800	0,104	0,122	0,536
Kord kanı-24	COHb/STB	-0,821	0,089	0,210	0,285
	COHb/Hb	-0,718	0,172	-0,097	0,622
	STB/Hb	0,900	0,037	0,518	0,005
Kord kan-48	COHb/STB	-0,800	0,104	-0,083	0,708
	COHb/Hb	-0,800	0,104	0,045	0,838
	STB/Hb	0,700	0,188	0,364	0,081
6-24	COHb/STB	0,671	0,215	-0,057	0,775
	COHb/Hb	-0,447	0,450	0,287	0,139
	STB/Hb	0,100	0,873	-0,068	0,731
6-48	COHb/STB	0,200	0,747	-0,298	0,167
	COHb/Hb	0,500	0,391	0,110	0,619
	STB/Hb	0,300	0,624	0,451	0,027
24-48	COHb/STB	0,200	0,747	-0,097	0,659
	COHb/Hb	0,300	0,624	-0,198	0,366
	STB/Hb	0,300	0,624	0,323	0,116

^cSpearman korelasyon testi

TARTIŞMA

Yenidoğanda hiperbilirubinemi sık görülen bir durumdur. Term bebeklerin %60-70' inde prematüre bebeklerinde yaklaşık %80' inde yaşamın ilk haftasında sarılık görülür. STB seviyesindeki hızlı artışlar akut ensefalopati ya da kernikterus gibi nörolojik sistem üzerinde geri dönüşümsüz sonuçlar ve hatta ölüme sebep olabilmektedir. Ciddi komplikasyonların önlenmesi erken tanı ve tedaviye bağlıdır. Genellikle doğumdan sonra erken taburculuk uygulamaları hiperbilirubineminin tanı ve tedavisinde gecikmelere sebep olabilmektedir. Bu nedenle erken taburculukta ciddi hiperbilirubinemi riski ile ilgili endişeler bulunmaktadır. Yenidoğanda ciddi hiperbilirubineminin en sık nedeni kan grubu uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalıktır. Hemolitik sürece bağlı hiperbilirubinemi için DC testinin öngörü değerinin düşük olduğu bildirilmiştir (transfüzyonlar için %9, fototerapi için %13,5-23) (6,8,86). Hemoliz tanısında kullanılan laboratuvar testlerinden, retikülositoz, azalmış hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonu, periferik yayma bulguları, artmış indirekt hiperbilirubinemi gibi değerlerin çoğu dolaylı ve güvenilirliği net değildir (5,10). Buna karşılık, CO üretiminin belirlenmesi hemolizin dolayısıyla bilirubin üretiminin nesnel bir ölçüsü olarak tarif edilmiştir. 2004 AAP rehberi, özellikle ETCOc ölçümlerinin bebeklerde hemoliz varlığını ve daha sonraki hiperbilirubinemi riskini tanımlamak için kullanılmasını önermektedir(19,11). ETCOc yöntemi ile CO üretiminin belirlenmesi karmaşık ve zaman alıcı bir yöntemdir. Buna karşılık, COHb geleneksel ve invaziv oranı düşük olan bir kan gazı CO-oksimetriyle ölçmek basittir ve cihaz çoğu kurumda kolayca bulunur. Yapılan çalışmalarda, ETCOc ve COHb ölçümleri arasında güçlü doğrusal korelasyon olduğu gösterilmiştir (10). Bhutani ve ark.'nın ABO uyumsuzluğu olan bebeklerde çok merkezli olarak yaptığı prospektif bir çalışmada, ETCOc ölçümleri ile STB yükseliş hızı değerlendirilmiş olup, saate özgü bilirubin nomogramının daha yüksek kuarterlerindeki bebeklerin daha yüksek ETCOc ölçümlerine sahip olduklarını göstermişlerdir. STB \geq %75 ve seri ölçümleri ile bir

ETCOc \geq 2.0 ppm eşik seviyelerinin birlikte kullanılarak hemolitik hiperbilirubinemi olan bebeklerin tanımlanabileceklerini göstermişlerdir (11).

Yenidoğanlarda hemolitik hastalığın erken dönemde öngörülmesini sağlamak amacıyla COHb düzey ölçümü ile ilgili literatür bilgileri oldukça kısıtlıdır. Uetani ve ark.tarafından 1989'da rapor edilen bir çalışmada indirekt coombs pozitif anneden doğan ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda postnatal 24, 72 ve 120. saatlerde bakılan COHb düzeyinin ABO uygunsuzluğu olmayan yenidoğanlara göre anlamlı yüksek olduğu saptanmış, hemolitik hastalığın erken dönemde tanısı ve sarılığın öngörülebilmesini kolaylaştıracak bir parametre olabileceği belirtilmiştir (87). Yine 2006'da PU ve ark. tarafından rapor edilen bir çalışmada sarılığı olan 189 yenidoğan değerlendirilmiş, COHb düzeyinin özellikle hemolitik hastalık ve intrakranial kanaması olan yenidoğanlarda artmış bilirubin yapımını göstermek için bir belirteç olarak kullanılabileceği saptanmıştır (88). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, bebeklerin kord kanı ve 24. saat COHb değerleri incelendiğinde ABO uygunsuzluğu olan ve olmayan gruplar arasında ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (sırasıyla p:0,042, p:0,002).

Schutzman ve ark.'nın 2015 yılında yaptığı bir çalışmada; ABO uygunsuzluğu olan DC pozitif olan bebeklerin ortalama COHb değerleri ABO uygunsuzluğu olan, DC negatif olan bebeklerden belirgin olarak daha yüksek bulunmuşsa da önemli hiperbilirubinemi riskini belirlemede DC ve COHb düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (CoHb için PPV:0,81, DC için PPV:0,79) (23). Çalışmamızda ise ABO uygunsuzluğu olan bebekler DC durumuna göre değerlendirildiklerinde, DC pozitif ve negatif olan gruplar arasında kord kanı ortalama COHb değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemişken (p=0,418), postnatal 6.saat ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,014). Ancak takip eden 24. saat ve 48. saat ölçüm değerleri karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (sırasıyla p:0,145, p:0,301). Bunun

nedeni olarak çalışma grubu sayımızın az olması ve çalışılan gruplarda ağır hemolitik hastalığın bulunmaması olduğunuda düşünmekteyiz.

Krivec ve ark.'nın 2016' da yaptığı bir çalışmada; ABO uygunsuzluğu olan bebeklerin, hemolizi olmayan hiperbilirubinemili bebeklere kıyasla CO-oksümetresi ile ölçülen COHb değerlerinin hemoliz nedeniyle daha yüksek miktarda üretim sağladığı gösterilmiştir. COHb' nin ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda hemoliz göstergesi olup olmadığı incelenmiş, ABO uygunsuzluğu ve hemoliz ile hiperbilirubinemiye neden olan ve Hb, Hct değeri azalmış veya retikülositozu olan bebeklerde COHb' nin %1,7 ve daha yüksek olduğu bulunmuştur (9). Karabulut ve ark.' nın yaptığı, 2019' da yayımlanan retrospektif bir çalışmada ise COHb düzeyi için %2,2 değerinin %80,8 sensitivite ve %95,5 spesifite ile hemolizi saptamada sensitif ve spesifik bir metod olduğu, hemolitik hastalık erken tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir (89). Çalışmamızda ise ABO uygunsuzluğu olan grupta kord kanı ve 24. saat ortalama COHb düzeyleri sırasıyla $0,55 \pm 0,46$ ve $0,69 \pm 0,67$ olarak saptanmıştır. Varal ve ark.' nın 2019'da yaptığı retrospektif çalışmada preterm bebeklerde COHb düzeyinin $\geq 0,95$ olmasının %90 sensitivite ve %88 spesifite ile fototerapi ihtiyacını öngörmede kullanılabileceği raporlanmıştır (90). Çalışmamızda ise ABO uygunsuzluğu olan grupta retikülosit ortalamasının %3,57 olması, izlemde ciddi hiperbilirubinemi ve Hb/Htc değerlerinde hızlı düşüş olmaması çalışmaya alınan hastalarda ağır hemolitik hastalığın bulunmadığını göstermektedir. Dolayısıyla COHb değerlerinin literatürde verilen değerlerin altında olması hastalarımızda ağır hemoliz olmamasının bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

COHb değerlerinin hemoliz olmadığı durumlarda postnatal yaşam süresi uzadıkça azalması ise beklediğimiz bir sonuçtur.

ABO uygunsuzluğu olan ve olmayan 100 bebekten takiplerinde 15 bebeğin fototerapi ihtiyacı olup gruplar arasında fototerapi ihtiyacı açısından fark saptanmamıştır. Ancak fototerapi başlangıç zamanına bakıldığında ABO uygunsuzluğu olan grupta anlamlı olarak daha erken fototerapiye başlandığı saptanmıştır (p:0,009). Bunun nedeni olarak da her ne kadar ağır hemoliz

bulgusu saptanmasa da hafif hemolize bağlı olarak hiperbilirubineminin erken dönemde ortaya çıktığı, hastaların yakın takip edilmesi, risk grubunda olmaları ve postnatal yaşları nedeniyle fototerapi eşiklerinin düşük olmasından kaynaklandığı düşünölmüştür. Ayrıca ABO uygunsuzluğu olmayan grupta ortalama Na düzeyinin ABO uygunsuzluğu olan gruba göre anlamlı yüksek saptanması, bu grupta hiperbilirubineminin nedeni olarak altta yatan yeterli beslenememe ve dehidratasyonun olduğunu düşöndürmektedir (p:0,040). Ortalama fototerapi süresi gruplar arasında sırasıyla 20,6±9.1 ve 12±6.4 saat olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da ABO uygunsuzluğu olan grupta daha uzun süreli fototerapi ihtiyacının olması altta yatan hafif hemolize bağlanmıştır (p:0,052). ABO uygunsuzluğu olan ve fototerapi alan bebeklerde kan değişimi ya da ek tedavi yöntemlerine gerek duyulmamıştır. Bu durum da ağır hemoliz olmamasının bir sonucu olarak yorumlanmıştır. Yine ABO uygunsuzluğu olan grupta DC pozitif ve DC negatif olan bebekler karşılaştırıldığında fototerapi ihtiyacı, fototerapi başlangıç zamanı ve süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır (sırasıyla p:0,507, p:0,306, p:0,074). Kord bilirubin ve kord COHb değerlerinin fototerapi ihtiyacı üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (sırasıyla p:0,182, p:0,446). Çalışmamız boyunca takip edilen hiçbir hastada ek tedavi gereksinimi olmamıştır. Bunun nedeni olarak da hemoliz bulgularının ağır olmaması ve bebekleri yakın takip etmemize bağlı olduğu düşünölmüştür.

Knupfer ve arkadaşları, kord bilirubin değeri ile fototerapi arasında doğrudan bir oran olduğunu ve kord bilirubin seviyesinin artmasıyla fototerapinin gerekliliğini göstermişlerdir. Kord bilirubin değeri için eşik değeri 1,75 mg/dl için duyarlılık %90 ve NPV %99 olarak tanımlamışlardır (91). Çalışmamızda ABO uygunsuzluğu olan ve olmayan grupta kord kanı bilirubin düzeyleri sırasıyla 2,22±0,95 ve 1,93±0,67 saptandı ve aralarında anlamlı farklılık bulunmadı (p:0.182).

Çalışmamızın kısıtlılığı ilimizde doğum oranının düşük olması nedeniyle hedeflenen zaman aralığında çalışmaya alınan bebek sayısının az olmasıdır.

Aynı zamanda ABO uygunsuzluğu olan hasta grubumuzda ağır hemoliz bulgularının olmaması da çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarından biridir.

Çalışmamızın kuvvetli yanı ise literatürde kısıtlı sayıda yayının bulunduğu, yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubineminin en sık nedeni olan ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolizi göstermede COHb düzeyinin değerlendirilmesi ile ilgili olarak literatüre katkı sunmuş olup farkındalık yaratmış olmamız ve çeşitli grupları aynı zaman diliminde değerlendirme olanağımızın olmasıdır.

Çalışmamızda dikkat çekici bir bulgu ise, her iki çalışma grubumuzda da annelerdeki yüksek pasif sigara içiciliği oranıdır (grup 1: %95, grup 2: %92). Bu durum ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Çalışmamızda hem degradasyonunun dolayısıyla hemolizin indirekt göstergesi olan kan gazında kolay ve hızlı bir şekilde ölçüm imkânı bulduğumuz COHb düzeyinin; yenidoğanların yönetiminde bakılması gereken önemli bir parametre olduğu düşünülmüştür. Ayrıca COHb ölçümünün hemoliz riski bulunmayan sağlıklı bebeklerde de hiperbilirubinemi mekanizmalarının anlaşılmasına katkıda bulunabileceği öngörülmektedir.

Sonuç olarak, verilerimiz kan gazı analizatörleri tarafından az miktarda kan ile kısa sürede belirlenen karboksihemoglobin değerlerinin ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda, ABO uygunsuzluğu olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak sonuçlarımız ABO uygunsuzluğu olan bebeklerde hemolizin doğrulanması ve fototerapi ihtiyacının erken dönemde öngörülebilmesi amacıyla karboksihemoglobin değerlerinin kullanılması için daha fazla vaka sayısı ile yapılacak olan prospektif çalışmalar ile desteklenmelidir. Bu şekilde etiyolojide hemolizi olan yenidoğanların erken fark edilerek ciddi bir sekel olan kernikterus gelişiminin önlenmesine katkı sağlanabilecektir.

SONUÇLAR

1. ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanların %8' inde DC pozitifliği saptandı.
2. ABO uygunsuzluğu olan ve olmayan grupları arasındaki kord ve 24. saat COHb değerleri incelendiğinde ortalama COHb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla **p=0,042 ve p=0.002**).
3. ABO uygunsuzluğu olan ve DC pozitif olan bebeklerde kord kanı ve 6. saat ölçümleri ile, kord ile 24 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile STB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi (sırasıyla $r=0,119$ $p=0,779$, $r=0,205$ $p=0,627$, $r=0,275$ $p=0,579$).
4. ABO uygunsuzluğu olan ve DC pozitif olan bebeklerde kord kanı ve 6. saat ölçümleri ile, kord ile 24 ve 48. saat ölçümlerinde COHb değişimleri ile Hb değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi ($r=0,381$ $p=0,352$, $r=-0,103$ $p=0,808$, $r=0,381$ $p=0,352$).
5. Çalışmaya katılan bebeklerin %15' inde fototerapi ihtiyacı oldu. ABO uygunsuzluğu olan grupta fototerapiye başlama saati diğer gruba göre anlamlı olarak daha erkendi (**p=0,009**).
6. Fototerapi alan bebeklerde ABO uygunsuzluğu olan grupta toplam fototerapi süresi uygunsuzluk olmayan gruba göre daha uzun bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,052$).
7. Kord bilirubin ve kord COHb değerlerinin fototerapi üzerine anlamlı etkisi saptanmadı ($p=0,182$).
8. Çalışmaya alınan tüm bebekler için hiperbilirubinemi tedavisinde fototerapi uygulaması dışında ek tedavi yöntemine gerek duyulmadı.

KAYNAKÇA

1. Yurdakök M, Sarıcı SÜ, Sarılık. Yurdakök M, editör. Yurdakök Pediatri. 1. Basım Türkiye: Güneş Tıp Kitapevleri Ltd. 2017. sf.1060-1066.
2. Watckho JF, Neoneatal Indirect Hyperbilirubinemia and Kernicterus. Gleason CA, Juul SA, editors. Neonatal Hyperbilirubinemia In Avery's Diseases of the Newborn. 10th ed. Washington, USA: Elsevier; 2018. pp.1198-1211.
3. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri, Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzleme ve Tedavi Rehberi. 2014.
4. Sarici SU, Yurdakök M, Serdar MA, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yiğit S. 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: p53.
5. Bhat YR, Kumar CG. Morbidity of ABO hemolytic disease in newborn. Pediatric Int Child Health 2012; 32: 93-96.
6. Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B. Isoimmunization is unlikely to be the cause of hemolysis in ABO-incompatible but direct antiglobulin test-negative neonates. Pediatrics 2002; 110: 127-130.
7. Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B. Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs') test for identifying newborns at risk for hemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc); and comparison of the Coombs' test with ETCOc for detecting significant jaundice. J Perinatol. 2002; 22: 341-347.
8. Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson MD. Hemolysis and hyperbilirubinemia in antiglobulin positive, direct ABO blood group heterospecific neonates. J Pediatr 2010; 157: 772-777.
9. Krivec LJ, Bratanic B, Paro-Panjan D. The role of carboxyhemoglobin measured with CO-oximetry in the detection of hemolysis in newborns with ABO alloimmunization. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 29: 452-456.
10. Stevenson DK, Vreman HJ, Wong RJ, Contag CH. Carbon monoxide and bilirubin production in neonates. Semin Perinatol. 2001; 25: 85-93.
11. Bhutani VK, Maisels MJ, Schutzman DL, Cuadrado MEC, Aby JL, Bogen DL, Christensen RD, Watchko JF, Wong RJ, Stevenson DK. Identification of risk for neonatal haemolysis. Acta Paediatr. 2018; 107: 1350-1356.

12. Stevenson DK, Vreman JH, William OH, Fanaroff AA, Wright LL, Lemons JA, Verter J, Shankaran S, Tyson JE, Korones SB, Bauer CR, Stoll BJ, Papile LA, Okah F, Ehrenkranz RA. Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. *General Clinical Chemistry* 1994; 10: 1934-1939.
13. Javier MC, Krauss A, Nesin M. Corrected end-tidal carbon monoxide closely correlates with the corrected reticulocyte count in coombs' test-positive term neonates. *Pediatrics*. 2003; 112: 1333-1337.
14. Cashore W. Neonatal bilirubin metabolism. In: Polin RA, Abman H, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2017.
15. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda Sarılık. In Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediyatri*. İstanbul: Nobel Tıp; 2010. 467-490.
16. Szabo P, Wolf M, Bucher HU, Fauchere JC, Haensse D, Arlettaz R: Detection of hyperbilirubinemia in jaundiced full-term neonates by eye or bilirubinometer. *Eur J Pediatr*. 2004; 163:722-727.
17. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician* 2002; 65: 599-606.
18. Çoban A. O, Ertugrul T. Yenidoğanda Sarılık. *Pediyatri*, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd., 3.Baskı 2002; 402-421.
19. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Clinical Practice Guideline*. American Academy of Pediatrics 2004; 114: 297-316.
20. Hansen TWH, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF. *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill, 2012: 65-95.
21. 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.
22. Geaghan SM. Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization. *Semin Perinatol*. 2011; 35: 148-154.
23. Cuadrado MEC, Bhutani VK, Aby JL, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Evaluation of a new end-tidal carbon monoxide monitor from the bench to the bedside. *Acta Paediatrica* 2015; 104: 279-282.
24. Ahlfors C, Wennberg R. Bilirubin-albumin binding and neonatal jaundice. *Semin Perinatol* 2004; 28 (5): 334-339.

25. Kaplan M, Ronald WJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff & Martin's Neonatal prinal medicine disease of the fetus and infant. Missouri: Elsevier; 2011. 1443-96.
26. Ostrea EM, Ongtengco EA, Tolia VA, Apostol E. The occurence and significance of the bilirubin species, including delta bilirubin in jaundiced infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 511-516.
27. Maisels MJ. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 768–71.
28. Gregory MLP, Martin CR, Cloherty JP. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR. *Manuel of neonatal care*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 304-39.
29. Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: Hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics* 2003; 111: 886-893.
30. Cohen RS, Wong RJ, Stevenson DK. Understanding Neonatal Jaundice: A Perspective on Causation. *Pediatr Neonatol* 2010; 51(3): 143–148.
31. Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson H.B. (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Saunders Comp. (17th edition) 2003; 592-596.
32. Setia S, Villaveces A, Dhillon P, Mueller BA. Neonatal jaundice in Asian, White and mixed-race infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(3): 276-279.
33. Watchko JF, Zhili L. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2010; 15:169-170.
34. Long J, Zhang S, Fang X, Luo Y, Liu J. Neonatal hyperbilirubinemia and Gly71Arg mutation of UGT1A1 gene: a Chinese case-control study followed by systematic review of existing evidence. *Acta Paediatr* 2011; 100:966.
35. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Ikegami T, Hashimoto M, Umeda H, Yoshida, Umetsu K, Chiba, Yuasa I, Hayasaka K. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate glucuronyl transferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46: 21-26.
36. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubbleield PG, Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75(4): 770-774.
37. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Peadiatr Scand* 1989; Suppl 360:101-107.

- 38.** Bolat F, Uslu S, Bülbül A, Cömert S, Can E, Nuhoğlu A. Yenidoğan ünitemizde indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile yatırılan term yenidoğan bebeklerin değerlendirilmesi. *J Child* 2010;10(2):69-74.
- 39.** Watchko JF. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(3):671-687.
- 40.** Gourley GR, Li Z, Kreamer BL, Kosorok MR. A controlled, randomized, double – blind trial of prophylaxis against jaundice among breastfed newborns. *Pediatrics* 2005; 116: 385.
- 41.** Pintov S, Kohelet D, Arbel E, Goldberg M. Predictive inability of cord zinc, magnesium and copper levels on the development of benign hyperbilirubinemia in the newborn. *Acta Paediatr* 1992; 81(11): 868- 869.
- 42.** Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks gestation: an update with clarification. *Pediatrics* 2009; 124: 1193-1198.
- 43.** Sivaslı E. Yeni doğan bebeklerde uzamış sarılık. *Gaziantep Medical Journal* 2009;15(2):49-55.
- 44.** Gourley GR, Arend RA. Beta-Glucuronidase and hyperbilirubinaemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet* 1986; 1: 644.
- 45.** Meredith L. Hyperbilirubinemia in the Term Newborn. *Am Fam Physician* 2002; 65: 599-606.
- 46.** Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004; 56: 682-689.
- 47.** Murray NA, Roberts IA. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: 83–88.
- 48.** Kahveci M, Çeltik C, Acunaş B. Yenidoğan dönemindeki patolojik sarılıklı olguların değerlendirilmesi. *Sepsis* 2004;14(6):215-219.
- 49.** Aktas S, Dogan C, Okmen ZH, Gulec SG. Is Cord Blood Bilirubin Level a Reliable Predictor for Developing Significant Hyperbilirubinemia? *Am J Perinatol*. 2018 Aug 6. doi: 10.1055/s-0038-1667368.
- 50.** Wagle S. Hemolytic disease of the newborn. <http://emedicine.medscape.com/article/974349-overview>. Accessed September 21, 2011.
- 51.** McDonnell M, Hannam S, Devane SP. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78:F220.

- 52.** Miqdad AM, Abdelbasit OB, Shaheed MM, Seidahmed MZ, Abomelha AM, Arcela OR. Intravenous immunoglobulin G (IVIg) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. *J Matern Fetal Neonat Med.* 2004; 125: 139-144.
- 53.** Martin JR, Fanaroff AA, Walsh CM. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 2104; 17: 1632.
- 54.** Gren RM, Gollan JL. Crigler- Najjar disease type I: therapeutic approaches to genetic liver disease into the next century. *Gastroenterology* 1997; 112:649-651.
- 55.** Bancroft JD, Kreamer B, Gourley G. Gilbert syndrom accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr* 1998; 132:656-660
- 56.** Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008; 28: 389-397.
- 57.** Telega GW. Jaundice. In: Kliegman, Lye P, Bordini BJ, Toth, Basel. *Nelson pediatric symptom-based diagnosis.* Philadelphia: Elsevier, Inc; 2018. 255-274.
- 58.** Stevenson DK, Dennery PA, Hintz SR. Understanding newborn jaundice. *Perinatol* 2001; 21: 521-524.
- 59.** Dağoğlu T. Yenidoğan sarılıkları. *Neonatoloji, Nobel Tıp Kitabevleri* 2000; 443-461.
- 60.** Hansen TW, Nietsch L, Norman E, Bjerre JV, Hascoet JM, Mreihil K, Ebbesen F. Reversibility of acute intermediate phase bilirubin encephalopathy. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1689 –1694.
- 61.** Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114(1): 297-316.
- 62.** National Institute of Child Health and Clinical Excellence: 2011. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/neonatal-jaundice>.
- 63.** Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol* 2004; 28: 326.
- 64.** Bhutani VK; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2011; 128: e1046-1052.
- 65.** Shinwell ES, Sciaky Y, and Karplus M. Effect of position changing on bilirubin levels during phototherapy. *J Perinatol* 2002; 22: 226-229.

- 66.** Chen CM, Liu SH, Lai CC, Hwang CC, Hsu HH. Changing position does not improve the efficacy of conventional phototherapy. *Acta Paediatr Taiwan* 2002; 43: 255-258.
- 67.** Mohammadzadeh A, Bostani Z, Jafarnejad F, Mazloom R. Supine versus turning position on bilirubin level during phototherapy in healthy term jaundiced neonates. *Saudi Med J* 2004; 25: 2051-2052.
- 68.** Xiong T, Qu Y, Cambier S, Mu D. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do? *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1247-1255.
- 69.** Paludetto R, Mansi G, Rinaldi P, Saporito M, De Curtis M, Ciccimarra F. Effects of different ways of covering the eyes on behavior of jaundiced infants treated with phototherapy. *Biol Neonate*. 1985; 47: 1– 8.
- 70.** Fok TF, Wong W, Cheung KL. Eye protection for newborns under phototherapy: comparison between a modified headbox and the conventional eyepatches. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17: 349–354.
- 71.** Chen A, Du L, Xu Y, Chen L, Wu Y. The effect of blue light exposure on the expression of circadian genes: *bmal1* and cryptochrome 1 in peripheral blood mononuclear cells of jaundiced neonates. *Pediatr Res* 2005; 58: 1180–1184.
- 72.** De Luca D, Picone S, Fabiano A, Paolillo P. Images in neonatal medicine. Bronze baby syndrome: pictorial description of a rare condition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: 325.
- 73.** Bertini G, Dani C, Fonda C, Zorzi C, Rubaltelli FF. Bronze baby syndrome and the risk of kernicterus. *Acta Paediatr* 2005; 94: 968–971.
- 74.** Stevenson DK, Wong RJ. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 164–168.
- 75.** Sisson TR. Photodegradation of riboflavin in neonates. *Fed Proc*. 1987; 46: 1883–1885.
- 76.** Flaherman VJ, Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Total serum bilirubin exceeding exchange transfusion thresholds in the setting of universal screening. *J Pediatr* 2012; 160: 796.
- 77.** Horacio S. Falciglia and Corryn S. Double Volume Exchange Transfusion: A Review of the “Ins and Outs”. *Neoreviews* 2013; 14; 513.
- 78.** MacDonald MG, Ramasethu J. Atlas of procedures in neonatology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, 2007.

- 79.** Sharafi R, Mortazavi Z, Sharafi S, Parashkouh RM. The effect of clofibrate on decreasing serum bilirubin in healthy term neonates under home phototherapy. *Iran J Pediatr* 2010; 20: 48-52.
- 80.** Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonatol* 2002; 7: 111-119.
- 81.** Caglayan S, Candemir H, Aksit S, Kansoy S, Asik S, Yaprak I. Superiority of oral agar and phototherapy combination in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1993; 92: 86-89.
- 82.** Raimondi F, Maffucci R, Milite P, Ferrara T, Borrelli AC, Sodano A, Capasso L. Why should we care about neonatal hyperbilirubinemia in 2011 *Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 83-84.
- 83.** Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005; 25: 54-59.
- 84.** Shapiro SM. Kernicterus. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill, 2012: 229-242.
- 85.** Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
- 86.** Schutzman DL, Gatién E, Ajayi S, Wong RJ. Carboxyhemoglobin levels as a predictor of risk for significant hyperbilirubinemia in African-American DAT+ infants. *Journal of Perinatology* 2016; 1–3.
- 87.** Uetani Y, Nakamura H, Okamoto O, Yamazaki T, Vreman HJ, Stevenson DK. Carboxyhemoglobin measurements in the diagnosis of ABOhaemolytic disease. *Acta Paediatr Jpn.* 1989;31:171-176.
- 88.** Pu XH, Li Q, Guo XQ, An T, Qiu M, Wang XQ. [Value of carboxyhemoglobin in the diagnosis of neonatal jaundice]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2006 Aug;8(4):291-4.
- 89.** Karabulut B, Arcagok BC. A Neglected and Promising Predictor of Severe Hyperbilirubinemia Due to Hemolysis: Carboxyhemoglobin. *Fetal Pediatr Pathol.* 2019 Jul 19:1-8. doi: 10.1080/15513815.2019.1641862. [Epub ahead of print]
- 90.** Guney Varal I, Mengi S, Dogan P, Tutanc M, Bostanci M, Nevzat Cizmeci M. Elevated blood carboxyhemoglobin levels as an early predictor of phototherapy requirement in moderate and late preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Oct 29:1-131. doi: 10.1080/14767058.2018.1542675. [Epub ahead of print]

91. Knupfer M, Pulzer F, Gebauer C, Robel-Tiling E, Voggman C. Predictive value of umbilical cord bilirubin for postnatal hyperbilirubinemia. *Acta paedatr* 2005;94(05):581-587).

