

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



YENİDOĞAN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİNDE BEBEK KAN GRUBU  
DOMİNANSININ ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Cem ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Nazan KAYMAZ

Çanakkale 2017

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİNDE BEBEK KAN GRUBU  
DOMİNANSININ ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Cem ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Nazan KAYMAZ

Çanakkale 2017

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tıpta Uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Cem Özdemir'in **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.




Tez Savunma Tarihi: 28.04.2017

**TEZ KONU BAŞLIĞI**  
**Yenidoğan indirekt hiperbilirubinemisinde bebek kan grubu dominansının araştırılması**

**Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Nazan Kaymaz**

**Tez Jürisi Üyeleri:**  
**Adı Soyadı**

**İmzası**

Yrd. Doç. Dr. Halim İbrahim Taş	
Yrd. Doç. Dr. Nübelet Açıkdoruk	
Yrd. Doç. Dr. Nazan Kaymaz	

**ONAY:**

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim kurulunun 04.05.2017 tarih ve / 23 / 4 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Halim İbrahim TAŞ  
Dekan V.

Dekan

## TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemize katkıda bulunan, değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Yrd. Doç. Dr. Hakan AYLANÇ'a, tezimin oluşmasında ve eğitimimde çok değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım hocam Yrd. Doç. Dr. Nazan KAYMAZ' a, asistanlığım boyunca eğitimime katkı sağlayan kıymetli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Fatih BATTAL'a, Yrd. Doç. Dr. şule YILDIRIM'a, Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Coşkun BAKAR'a, tez hazırlamam esnasında yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Atila GÜRGEN ve Arş. Gör. Dr. Buse YÜKSEL' e, asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Uzm. Dr. Burçin GÖNÜLLÜ, Arş. Gör. Dr. Fehime Erdem SÜRECEK'e ve diğer değerli asistan arkadaşlarıma, özveriyle çalışan tüm hemşire, sağlık memuru, laborant, teknisyen ve diğer hastane personeline, her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve desteğini esirgemeyen eşim Nergiz Çakmak ÖZDEMİR' e ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cem ÖZDEMİR

Nisan, 2017

## ÖZET

### YENİDOĞAN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİNDE BEBEK KAN GRUBU DOMİNANSININ ARAŞTIRILMASI

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Anne ile bebeğin kan grubu uyumsuzluklarının hemolize yol açarak indirekt hiperbilirubinemiye neden olduğu bilinmektedir, ancak bebeğin tek başına kan grubunun hiperbilirubinemi gelişimi açısından bir etmen olup olmadığı konusunda henüz bir araştırma yoktur. Bu çalışmanın amacı, indirekt hiperbilirubinemiye neden olabilecek altta yatan hastalığı olmayan yenidoğan bebeklerde, indirekt hiperbilirubinemi ile ABO kan grupları arasındaki ilişkiyi incelemektir.

**YÖNTEM:** Bu çalışmada Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı yenidoğan yoğun bakım veya servisinde fototerapi tedavisi alıp etyolojide patoloji saptanmayan 37 hasta ve benzer tarihler içerisinde poliklinikliniğe başvuran sağlıklı 50 term yenidoğan kontrol grubu olarak seçilip, retrospektif olarak dosyalarında katılımcıların cinsiyetleri, yaşadıkları yerler, doğum tarihleri, kaç günlükken tedaviye başlandığı, anne yaşı, annenin gebelik sayısı, doğum kilosu, doğum şekli, doğum haftası, geliş kilosu, intravenöz mayi alıp almadığı, beslenme şekli, geliş bilirubin ve hematokrit değerleri, çıkış bilirubin ve hematokrit değerleri, direkt coombs testi, anne ve bebeklerin kan grubuna bakılarak aralarındaki ilişki araştırıldı. Elde edilen veriler SPSS 20.0 programı ile analiz edildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya 87 yenidoğan dahil edildi. Vaka grubu 37, kontrol grubu 50 bebekten oluşmaktaydı. Vaka grubunun %48,6'sı kız, %51,4'ü erkek, kontrol grubunun %44'ü kız, %56'sı erkekti. Vaka grubunun %32,4'ü 0 kan grubuna, %40,6'i A kan grubuna, %18,9'u B kan grubuna ve %8,1'i AB kan grubuna sahipti. Kontrol grubunun %28'i 0 kan grubuna, %36'sı A kan grubuna, %26'sı B kan grubuna ve %10'u AB kan grubuna sahipti. Gruplar arasında istatistiksel olarak kan gruplarında anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p=0,847$ ).

**TARTIŞMA VE SONUÇ:** Bu çalışmada sağlıklı term yenidoğan nonpatolojik sarılığının kan gruplarıyla ilişkisinin olmadığı görüldü. Vaka sayısı az olmakla birlikte 0 ve A kan grupları indirekt hiperbilirubinemi hastalarında daha sık, B ve AB kan grupları daha nadirdi. Daha fazla katılımcının olduğu çalışmalarla istatistiksel anlam çıkabileceğini düşünmekteyiz.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Yenidoğan, indirek hiperbilirubinemi, kan grupları



## SUMMARY

### RESEARCH ABOUT BLOOD TYPE DOMINANCE ON INDIRECT HYPERBILIRUBINEMIA IN THE NEWBORNS

**INTRODUCTION AND AIM:** It is known that, blood type incompatibility between mother and newborn causes indirect hyperbilirubinemia by giving rise to hemolysis however, there is no research yet about newborn blood type itself only being a driver on the development of indirect hyperbilirubinemia. The aim of this study is to investigate the relationship between ABO blood types and indirect hyperbilirubinemia in the newborns which have no underlying disease that may cause indirect hyperbilirubinemia.

**METHODS:** In this study 37 patients, taking phototherapy treatment in neonatal intensive care unit or service and in the same period 50 healthy newborns applied to the polyclinics of Çanakkale Onsekiz Mart University Medical Faculty Department of Pediatrics, has been chosen as the control group and parameters in participants' files such as gender, place of living, date of birth, on which day after birth the treatment has been started, age of the mother, time of pregnancy of the mother, birth weight, delivery method, week of birth, bilirubine at apply, whether or not fluid taken, nutrition method, bilirubine at apply and hematocrit values, bilirubine at discharge and hematocrit values, direct coombs test, blood types of mother and newborns, has been viewed retrospectively. Achieved data has been analyzed with SPSS 20.0 program.

**FINDINGS:** 87 newborns have been included in this study. Case group was made up of 37 newborns and control group was made up of 50 newborns. 48,6% of the case group was baby girls and 51,4% of the group was baby boys, 44% of the control group was baby girls and 56% of the group was baby boys. 32,4% of the case group had blood type 0, 40,6% of the group had blood type A, 18,9% of the group had blood type B and 8,1% of the group had blood type AB. 28% of the control group had blood type 0, 36% of the group had blood type A, 26% of the group had blood type B

and 10% of the group had blood type AB. There was no meaningful statistical variance detected between the groups ( $p=0,847$ )

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** In this study, it was observed that there is no relation between blood group and non-pathologic term and healthy newborn. With the number of cases being low, blood types O and A were more frequent, B and AB blood types were less frequent in patients. We think that more participants may have statistical significance in their work.

**KEYWORDS:**Newborn, indirect hyperbilirubinemia, blood types



# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iii</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>viii</b>
<b>TABLolar</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>x</b>
<b>1 GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1 Yenidoğan Sarılığı	2
2.2 Bilirubin Metabolizması	2
2.2.1 Bilirubin yapısı ve oluşması	2
2.2.2 Bilirubin taşınması	3
2.2.3 Bilirubin karaciğere gelmesi	4
2.2.4 Konjugasyon	4
2.2.5 Bilirubin ekskresyonu	4
2.2.6 Enterohepatik Sirkülasyon	5
2.3 Yenidoğan Sarılıklarının Sınıflandırılması	6
2.3.1 İndirekt hiperbilirubinemi	7
2.4 Bilirubin Toksisitesi	28
2.5 Hiperbilirubinemide Tedavi	31
2.5.1 Fototerapi	31
2.5.2 Kan Değişimi	32
2.5.3 Medikal tedaviler	34
2.6 Kan Grubu Dominansının Araştırıldığı Diğer Çalışmalar	35
<b>3 YÖNTEM VE GEREÇLER</b>	<b>40</b>
3.1 Etik İzin	40
3.2 Örneklem Seçimi	40
3.3 Çalışmaya Alım Ölçütleri	40
3.4 Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri	40
3.5 Uygulama	41
3.6 İstatistiksel analiz	41
<b>4 BULGULAR</b>	<b>42</b>
<b>5 TARTIŞMA</b>	<b>50</b>
<b>6 SONUÇ</b>	<b>54</b>
<b>7 KAYNAKLAR</b>	<b>54</b>

## KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ABR:	Auditore brainstem response
AMI:	Akut miyokard infarktüsü
C/S:	Sezaryen
CHC:	HCC bulunmayan kronik hepatit
CMV:	Sitomegalovirüs
DDT:	Dikloro difenil trikloroethan
DFS:	Hastalısız sağkalım
ER:	Endoplazmik retikulum
ESCC:	Özofagus skuamoz hücreli kanser
G6PDH:	Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz
Gd:	Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz geni
H2O2:	Hidrojen peroksit
HCC:	Hepatoselüler kanser
IHB:	İndirekt hiperbilirubinemi
IVIG:	İntravenöz immunglobulin
KAH:	Koroner arter hastalığı
KAK:	Koroner arter kalsiyumu
LRFS:	Lokorejyonel relapssız sağkalım
NADPH:	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate'ın redükte biçimi
NSCLC:	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
NSVY:	Normal spontan vajinal yolla
PE:	Pulmoner Embolizm
RES:	Retiküloendotelial sistem
RhoGAM:	Anti-D gamaglobülin
SB:	Serbest bilirubin
TSB:	Total serum bilirubin seviyesi
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
UDPGT:	Üridil difosfo glukronil transferaz
vWf:	Von Willebrand Faktör

## TABLULAR

Tablo 1. Patolojik İndirekt hiperbilirubinemi nedenleri	28
Tablo 2. Vaka ve kontrol gruplarına göre demografik özelliklerin dağılımı	43
Tablo 3. Vaka ve kontrol grubunun başvuru yaşı ve ağırlık dağılımı	45
Tablo 4. Beslenme durumunun vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı	45
Tablo 5. Vaka grubunda anne sütü alımı ile başvuru ve taburculuk bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki	46
Tablo 6. Kan gruplarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı	46
Tablo 7. Rh gruplandırması açısından vaka-kontrol karşılaştırması	47
Tablo 8. Vaka ve kontrol grubunda kan grubu dağılımı	48
Tablo 9. Vaka ve kontrol gruplarının anne kan grubu dağılımı	48
Tablo 10. Vaka grubunda fototerapi alma süreleri ve bilirubin değerlerinin kan gruplarına göre karşılaştırılması	50

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Yenidoğan sarılığın yaklaşım	6
Şekil 2. Bilirubin metabolizması	8
Şekil 3. Serum bilirubin değerlerinin zamana göre risk değerleri	10
Şekil 4. Hekzos monofosfat yolu reaksiyonları	23
Şekil 5. Bilirubin toksisitesinin fizyopatolojisi	30
Şekil 6. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre fototerapi başlanacak serum bilirubin düzeyleri	33
Şekil 7. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre kan değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri	34
Şekil 8. Kan gruplarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı	47



## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Term yenidoğan bebeklerde indirekt ve direkt hiperbilirubinemi nedenleri hemolitik hastalıklar, anne sütü sarılığı, enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, ilaçlar ve primer karaciğer hastalıkları olarak sayılabilir. İndirekt hiperbilirubineminin düzeyine göre tedavi yaklaşımları da değişmektedir. Fototerapi, ilaç uygulaması ve kan değişimi yapılabilmektedir. Anne ile bebeğin kan grubu uyumsuzluklarının hemolize yol açarak indirekt hiperbilirubinemiye neden olduğu bilinmektedir, ancak bebeğin tek başına kan grubunun hiperbilirubinemi gelişimi açısından bir etmen olup olmadığı konusunda henüz bir araştırma yoktur. Bu çalışmanın amacı, indirekt hiperbilirubinemiye neden olabilecek altta yatan hastalığı olmayan yenidoğan bebeklerde, indirekt hiperbilirubinemi ile ABO kan grupları arasındaki ilişkiyi incelemektir.

## **2 GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Yenidoğan Sarılığı**

Yenidoğan sarılığı hayatın ilk bir ayında sık karşılaşılan sorunların birisidir. Term olan bebeklerin %70' inde, preterm olan bebeklerin ise %80' inde ilk haftada sarılık gözlenmektedir. Genellikle bu sarılık doğumdan 2-3 gün sonra başlayıp, 7 ila 10 gün içerisinde kaybolmaktadır. Sarılığa neden olan indirekt bilirubin artışının başlıca nedenleri arasında eritrosit yaşam süresinin kısa olması ve eritrosit sayısının fazla olması sayılabilir. Bunun yanında karaciğerde bilirubin konjugasyonunun yetersizliği de bilirubin artışına neden olabilmektedir (1,2).

Yenidoğan bebeklerin yaklaşık olarak %90' ında ilk haftada serum indirekt bilirubin düzeyleri 2 mg/dL üzerine çıkabilmektedir. Klinik görünümde cilt ve sklerada sarılığın gözlenebilmesi için bu değerlerin 5-7 mg/dL' ye yükselmesi gerekmektedir (3,4). Bu görünüm retikuloendotelial sistem (RES) hücrelerinde indirgeyici ajanlar (hem oksijenaz, biliverdin redüktaz ve nonenzimatik diğer indirgeyici ajanlar) tarafından hemoglobin aracılığı ile oluşturulan, indirekt reaksiyon veren ve yağda eriyebilen bilirubin pigmentinden ileri gelmektedir.

Bilirubin düzeylerinde yükseklik olması sonucunda beyinde kalıcı hasar meydana gelebilmektedir. Bu nedenden dolayı erken tanı ve tedavi için uzun yıllar boyunca çalışmalar yapılmaktadır (5). Yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemiye anlayabilmek bilirubin metabolizmasını ve fizyolojik sarılığı kavrayarak mümkün olmaktadır.

### **2.2 Bilirubin Metabolizması**

#### **2.2.1 Bilirubin yapısı ve oluşması**

Bilirubin hem yıkımının son ürünü olan bir pigmenttir (6). Hemoglobin yapısal olarak bir protein bölümünden (globülin) ve iki değerli demir içeren porfirin halkası olan hem'den meydana gelmektedir (3). Hem; toplam hemoglobinin %3.8' ini oluşturmaktadır (7). Hem aynı zamanda matür ve immatür eritrosit öncüllerinin parçalanması ve sitokrom, miyoglobin, peroksidaz

ve katalaz'ın yıkılması sonucunda oluşan bilirubinin metabolizmasının birinci basamağını oluşturmaktadır (3,4,8,9). Diğer yandan globülin yıkılarak aminoasit havuzuna katılmakta iken hem bir dizi reaksiyona uğramaktadır. Siklik bir tetrapirrol halkası olan hemin porfirin halkası, hem oksijenaz enziminin katalizörlüğü ile açılıp ortama demir, karbonmonoksit ve biliverdin çıkarmaktadır. Bu basamakta katalizör görevi üstlenen hem oksijenaz enzimi karaciğer parankim ve sinuzioid hücreleri, dalak, beyin, böbrek, kemik iliği, makrofaj ve akciğer hücrelerinde bulunmaktadır. Bu reaksiyonlar hücrelerin endoplazmik retikulumunda (ER) gerçekleşmektedir (3,6).

Biliverdin, toksik olmayan, suda erime özelliğine sahip olan; özel bir taşıma mekanizması gerekmeksizin böbrekten ve karaciğerden atılabilen bir maddedir. Bunun yanında biliverdin toksik olan ve suda erime özelliği olmayan bilirubine dönüşmektedir. Toksik olmayan bir yapıda olmasına rağmen neden toksik bir yapıya dönüştüğü henüz netleştirilmiş değildir. Bu konuda iki yorum gözlenmektedir. Birinci neden intrauterin dönemde bilirubinin transplasental geçişinin mümkünlüğü; ikinci neden ise biliverdinin tamamının böbrekten atılması halinde tübüller ve toplayıcı kanallar üzerinde tıkanıklık yapması durumudur.

Biliverdin redüksüyona uğrayarak sarı-kırmızı renkte olan bilirubini oluşturmaktadır. Bilirubin ve türevleri daha sonra safra pigmenti adını almaktadır (10,11). Yaklaşık 1000 mg hemogloblin yıkılması sonucunda 35 mg hem açığa çıkmaktadır. Yenidoğanlarda eritrosit yaşam süresi kısa olduğu için bilirubin seviyesi 2-3 kat daha fazladır (3). Bu nedenle oluşan günlük bilirubin miktarı erişkin seviyesinin 2 katı kadardır (6,9) .

### **2.2.2 Bilirubin taşınması**

Hem yıkımı sonrasında oluşan bilirubin RES' den çıkarak plazmaya geçmektedir (3). Bu esnada konjuge halde olmadığı için albümin ve alfa fetoprotein isimli taşıyıcı aracılığı ile plazmada taşınmaktadır. Albüminin üzerinde birisi yüksek afiniteli, diğeri düşük afiniteli iki adet bağlanma bölgesi bulunmakta olup 1 gr albümin bu yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri ile 8,5 mg

bilirubini bağlayabilmektedir (3,6,8). Bilirubin; albümine bağlı olarak konjuge olmayan, albümine bağlanmamış serbest halde, konjuge halde ve albümine kovalan bağlı olarak serumda 4 farklı şekilde bulunabilmektedir. Konjuge haldeki bilirubin direkt bilirubin olarak ölçülürken, albümine bağlı olan ve serbest olan nonkonjuge bilirubin indirekt bilirubin olarak ölçülmektedir (10).

### **2.2.3 Bilirubinün karaciğere gelmesi**

Bilirubin-albumin kompleksinin karaciğerdeki hücre zarında olan bağlanma bölgesine bağlandığı ve sonrasında albuminin sirkülasyonuna geri döndüğü düşünülmektedir.

Bilirubin; karaciğere hücrelerine Y proteini (ligandin) ve protein Z aracılığı ile bağlanmaktadır. Y proteinin bilirubin afinitesi daha güçlü iken Z proteininin afinitesi daha zayıftır. Yenidoğanlarda ligandin seviyesi erişkinlerden daha düşüktür (3,6,8,10,12).

### **2.2.4 Konjugasyon**

ER'de bilirubin konjugasyonu, üridil difosfo glukronil transferaz(UDPGT) enzimi katalizörlüğünde meydana gelir. Divalan katyonlar ( $Mg^{+2}$ ,  $Mn^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$ ), DDT(dikloro difenil trikloroethan), etanol, klofibrat, ksenobiyotikler, fenobarbital ve glukagon, tiroksin, seks hormonları, sekretin, kortizol gibi hormonlar enzim aktivitesine etki etmektedir. Yaş ve beslenme iki önemli faktördür (3,5,6,8,10,12).

Serbest bilirubini arttıran sülfonamidler, penisilinler, sefalotin gibi antibiyotikler, uzun zincirli yağ asitleri, asidoz, antiinflamatuvar ajanlar kernikterus riskini arttırmaktadırlar (3,5,8).

### **2.2.5 Bilirubin ekskresyonu**

Bilirubin diglukuronid, aktif olarak konsantrasyon farkına karşı yönde safraya ve safra kanallarına atılır. Bu basamak enerji gerektiren ve hız kısıtlayıcı bir basamaktır ve karaciğere hastalıklarında aksaklığa neden olur (11).

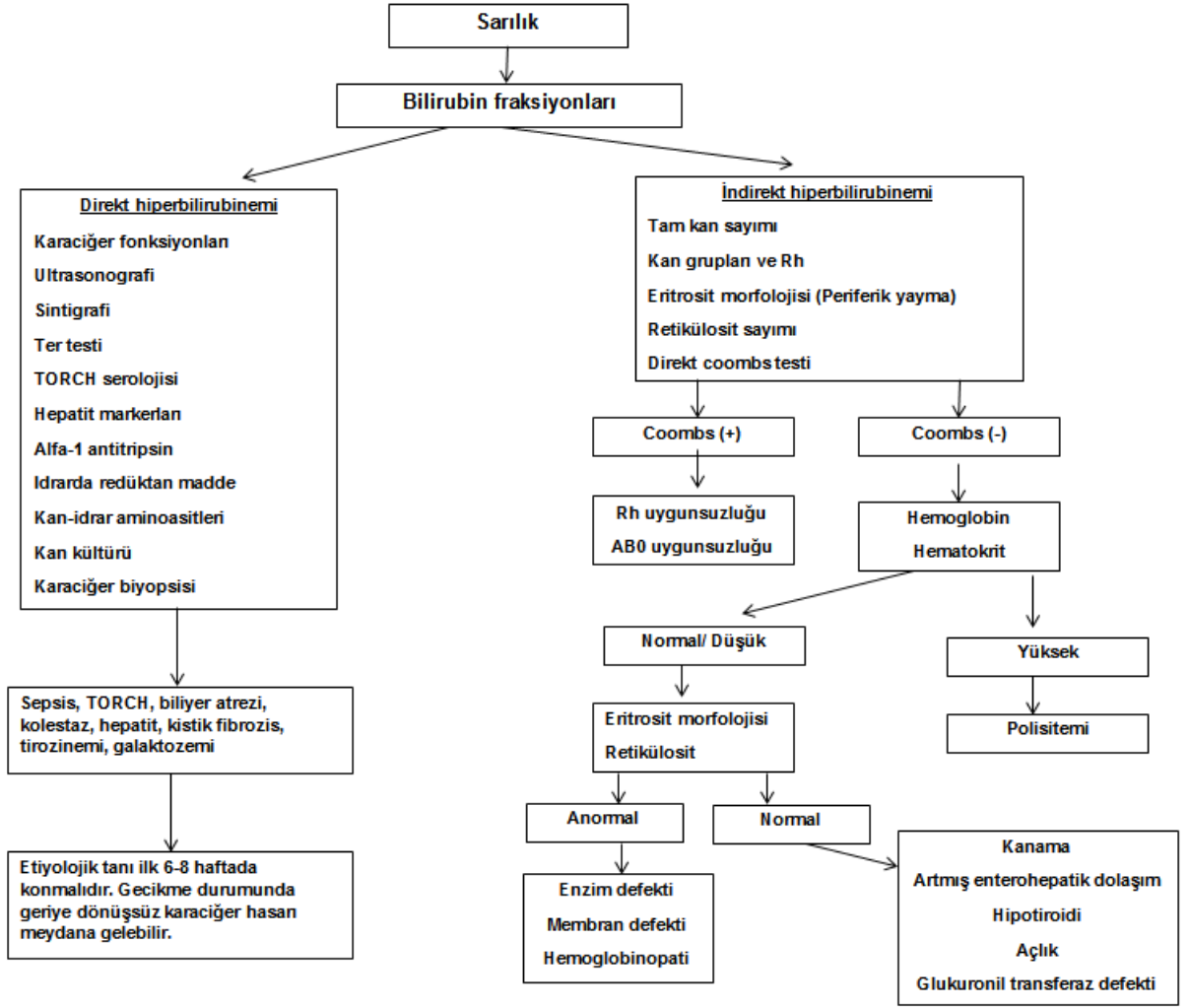


Endoplazmik retikulumda glukuronize olan ankonjuge bilirubin daha sonra mikrotübüler bir sistem içinden geçer. Safra oluşumu ve atılmasındaki azalma nedeniyle safranin içeriğini oluşturan ürünlerin geri alımı ve bunların plazmada artması sonucunda kolestaz gelişir (3,5,8).

### **2.2.6 Enterohepatik Sirkülasyon**

Bağırsak lümeninde konjuge bilirubin kolayca konjuge olmayan şekle hidrolize olabilir. Hidrolize olan bilirubin diglukuronid intestinal lümeninde bakteriler tarafından indirgenerek ürobilinojene dönüşür. Bir kısmı intestinal sistemden geri emilen ürobilinojen portal dolaşıma geçer ve oradan böbreğe gelir, burada ürobiline çevrilerek atılır. Böylece idrara sarı rengini verir.

Bağırsak bakterileri tarafından okside olan dışkıdaki ürobilinojen, sterkobiline dönerek dışkının rengini verir (8,11). Bağırsakta bilirubini oksitleyen bakteriler, yenidoğan barsağında bulunmamaktadır. Betaglukuronidaz başlangıçta yenidoğanda mukozal enzim olarak bulunur ve daha da sonradan bakterilerce yapılmaya başlar. Bunun yanında üst gastrointestinal sistemdeki alkali pH'ın da enterohepatik sirkülasyonda rolü vardır (3,6,8,10,12).



Şekil 1. Yenidoğan sarılığına yaklaşım (5).

### 2.3 Yenidoğan Sarılıklarının Sınıflandırılması

Bilirubin biriken cinsine göre yenidoğan sarılıkları, indirekt bilirubin ve direkt bilirubin olarak ikiye ayrılır. Yenidoğanda en sık olarak indirekt hiperbilirubinemi görülür. İndirekt hiperbilirubinemi fizyolojik sarılıkta ve bilirubin yapımının arttığı, karaciğer hücrelerine alınmasının ya da konjugasyonunun azaldığı durumlarda görülür. Direkt hiperbilirubinemi daima patolojik sayılır ve yenidoğan döneminde nadiren görülür. Karaciğeri tutan metabolik hastalıklar, safra yolu patolojileri, idiopatik neonatal hepatit, intrauterin enfeksiyonlara bağlı hepatitte ((Sitomegalovirüs) CMV, Herpes, Toksoplazmozis, Sfiliz) ve sepsiste

direkt bilirubinun tek başına ya da indirekt bilirubinle beraber artışı olur (6). Çalışmamızda indirekt hiperbilirubinemi incelenecektir.

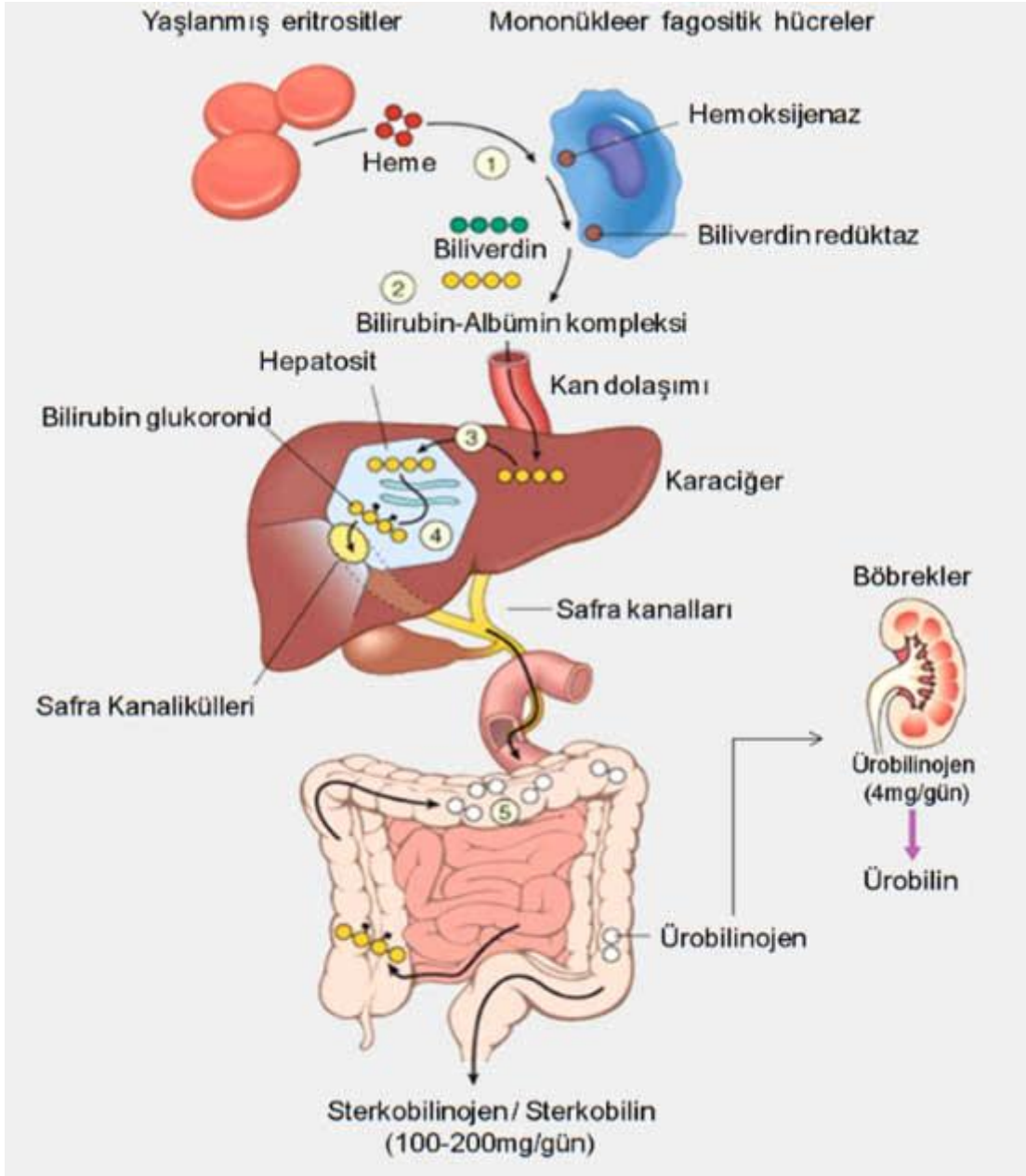
## **2.3.1 İndirekt hiperbilirubinemi**

### **2.3.1.1 İndirekt Hiperbilirubineminin Fizyolojik Nedenleri**

#### **2.3.1.1.1 Fizyolojik Sarılık**

Kordon kanındaki bilirubin düzeyi doğumda ortalama 1-3 mg/dL, 2-4. günde ise 5-6 mg/dL'ye kadar yükselir ve 5-7. günlerde 2-3 mg/dL'ye kadar iner. Bilirubin artış hızı ise 5 mg/dL/gün'ü geçmez. Doğum sonrası ilk haftada ortaya çıkan geçici hiperbilirubinemi fizyolojik bir durum olarak kabul edilir. Normal bir fizyolojik sarılıkta en yüksek bilirubin sınırı 12.9 mg/dL olarak kabul edilir. Prematürlerde ise en yüksek değere ulaşma daha geç (5-7. günlerde) ve kaybolma süresi de daha uzun olur. En yüksek bilirubin değeri 15 mg/dL'ye ulaşabilir (3,5). Klinik sarılık term yenidoğanların yaklaşık yarısında mevcuttur; ancak bu oran prematürlerde daha yüksektir (4). Prematürlerde sarılık 2-3 hafta, termlerde 7-14 güne kadar devam edebilir (6).

Yenidoğan indirekt hiperbilirubinemisi esasen bilirubin konjugasyonundaki yetersizlikten kaynaklanmakta olup neonatal ve fetal karaciğerde glukronil transferaz enziminin düzeyi düşük olarak bulunmaktadır (6,9,13).



Şekil 2. Bilirubin metabolizması (3).

Annenen geçen steroidlerin glukuronil transferaz aktivitesinin inhibisyonunda rolü olabileceği düşünülmektedir. Fizyolojik sarılıktaki diğer önemli faktörler aşağıdadır:

1-Duktus venozus'un kapanmamış olması, indirekt bilirubinün bir bölümünün karaciğere henüz ulaşmadan dolaşıma geçmesine yol açar (13).

2-Doğum ile birlikte bilirubin detoksifikasyonu ve atılımını sağlayan plasentayla ilişkili mekanizmalar devre dışı kalır (13).

3-Yenidoğan döneminde karaciğere gelen bilirubin yükü artmıştır. Eritrosit ömrü kısa (erişkinde 120 gün, yenidoğanda 45-90 gün, prematürede 35- 50 gün), hacmi fazla; hemoglobinin dışındaki hem proteini yıkımı da fazla olmaktadır (6,9).

4-Neonatal albumine indirekt bilirubin daha az oranda bağlanmaktadır (13).

5-İndirekt bilirubinin karaciğerdeki hücrelere uptake'i için gerekli olan akseptör proteinler tam gelişmemiştir. Burada Y proteini (Ligandin) ve Z proteininin yetersiz üretimi söz konusu etkindir (6).

6-Organik anyonların kanallıklara atılımında yeni gelişmeye başlayan organizmada bozukluk mevcuttur (13).

7- Yenidoğanda bilirubin önemli miktarda enterohepatik siklusa girmektedir (9,13). Yenidoğan intestinal sisteminde bakteri sayısı çok az, beta glukuronidaz enziminin (bilirubini dekonjuge eder) aktivitesi ise yüksek düzeydedir. Bu durum konjuge bilirubinin bağırsakta ürobilinojene dönüştükten sonra dışkı ile atılmayıp onun yerine bu enzim ile hidrolize edilerek konjuge olmamış bilirubine dönüşmesine ve bağırsaktan reuptake'ine yol açar (6,9). Mekonyum atılımında herhangi bir gecikme olması, enterohepatik sirkülasyonu artırır ve bu da sarılıkta artmaya neden olur. Yenidoğanın erken beslenmesi bağırsak florasını erken oluşturacağından ve karaciğere glikoz sağlanacağından dolayı fizyolojik sarılıktan korunmada önemi büyüktür.

8-Bilirubinin konjugasyonunda yetersizlik mevcuttur. Bir erişkinle oranla term bebeğin UDPGT aktivitesi %1'i kadardır. Bu aktivite doğum sonrası giderek artarak 14-18. haftalarda erişkin düzeyine çıkar (6,9).

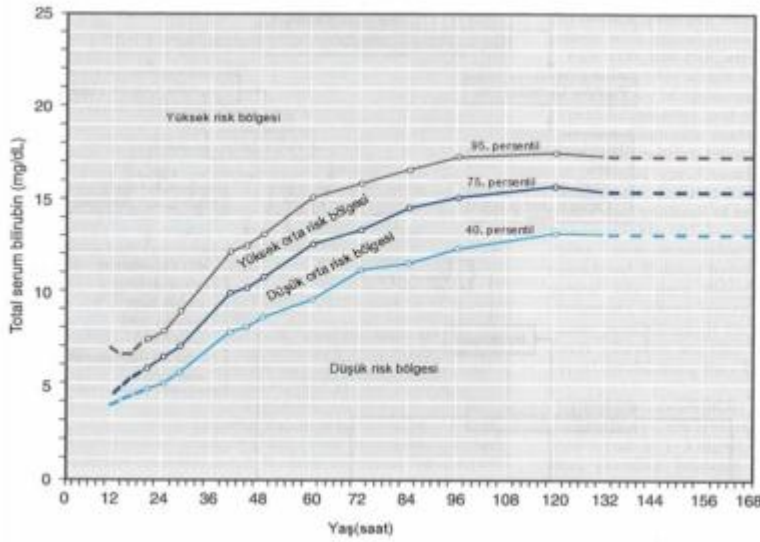
Serum bilirubin düzeyi 5 mg/dL'yi geçtiğinde yenidoğanda deri ve skleralarda sarılık fark edilmeye başlar. Çoğu zaman fizyolojik sarılıkta bilirubin düzeyi ortalama değerlerin altındaysa fark edilmez. Sarılık, serum bilirubin düzeyi 10-12 mg/dL civarında olanlarda kolayca fark edilir. Bu bebeklerde ayırıcı tanıya giderken beslenme şekline, anne-bebek arasında minör kan grubu uyumsuzlukları olup olmadığına, hematoma ya da enfeksiyon gibi bulguların olup olmadığına, sarılığın başlangıç gününe ve 3. günden sonra sarılığın nasıl seyrettiğine bakmak gereklidir (13).

Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi sınırı olarak 13-15 mg/dL kabul edilirse yaklaşık %3'ünde takip ve tedavi gerektiren bir sebebe bağlı sarılık bulunacaktır (13).

Bilirubin ensefalopatisi riskinden dolayı sarılıklı yenidoğanların incelenmesi ve takibinde hekimlerce tutarlı bir yaklaşım geliştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle fizyolojik sayılmayan patolojik sarılıkların önceden belirlenmesi önem arz etmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi, fizyolojik sınırları aşan hiperbilirubinemi geliştirebilecek riskli bebekleri önceden tespit etmek için iki strateji önermiştir.

1.Sarılığı olan bebeklerin bilirubin konsantrasyonunu belirlemek ve postnatal yaş (saate göre) bilirubin nanogramında hangi bölgede yer aldığını tespit etmek,

2.Ciddi hiperbilirubinemi ile ilişkili olan klinik risk faktörlerinin varlığını tespit etmek (14). Total serum bilirubin düzeyinin yaşa (saat) göre belirlenmiş değerlerin %95'in üstünde olması durumunda ciddi hiperbilirubinemiden söz edilir (15).



Şekil 3. Serum bilirubin değerlerinin zamana göre risk değerleri (5,10,12)

Bhutani ve arkadaşları(16) tarafından geliştirilen bu yöntemde bebekler taburcu edilmeden önce serum bilirubinlerinin ölçülmesi ve nanogramda işaretlenmesi ile risk belirlenmektedir. Taburculuk sonrası bir bebekte hiperbilirubinemi gelişme ihtimali taburculuk öncesi bilirubin değeri eğer düşük

risk bölgesindeyse %0.6, düşük-orta risk bölgesinde %3, orta-yüksek risk bölgesinde %21 ve yüksek risk bölgesinde bulunuyorsa %54'tür (5,10,12). (Şekil-2)

Newman ve arkadaşları (19), hiperbilirubinemi risk faktörleri arasında en yüksek riskli olanının sadece anne sütü ile beslenme, kardeşlerde sarılık öyküsü olması, vücutta morluklar olması, Asya ırkı, Sefalhematom, anne yaşının 25 ve üzeri olması, düşük gestasyonel yaş olduğunu belirlemişlerdir.

Sarıca ve arkadaşları(17), toplumumuzda yapılan araştırmalarda elde edilmiş olan term, sınırda preterm ve ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlardan toplanan verilere dayanarak risk haritalarını çıkarmışlardır.

Fizyolojik sarılığın ekarte edilmesini sağlayan önemli kriterler:

- 1.Yaşamın ilk günü içindeki klinik sarılık,
- 2.Total serum bilirubin düzeyinin günde 5 mg/dL'den fazla artması,
- 3.Term bir bebekte 12 m/dL'yi aşan, pretermde ise 10-14 mg/dL'yi aşan serum bilirubin düzeyi,
- 4.Sarılığın 10-14 günden daha fazla devam etmesi,
- 5.Direkt serum bilirubin düzeyinin 2 mg/dL'nin üzerinde olması (5).

### 2.3.1.1.2 Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

Her yenidoğanda fizyolojik sarılık görülme ihtimali olmakla birlikte sarılığın şiddetini ve süresini etkileyen faktörler vardır (3,5,6,9).

- 1) **Genetik ve etnik faktörler:** Irksal farklılıklarla hiperbilirubinemi arasında olan ilişki yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (4). Örneğin; Koreliler, Çinliler ve Japonlar'da diğer etnik gruplara oranla hiperbilirubinemi görülme oranı iki kat daha fazladır(3,18). Aynı şekilde başka çalışmalarda, siyah ırkta hiperbilirubinemi görülme oranı beyaz ırka göre daha düşük bulunmuştur (19,20).
- 2) **Coğrafi faktörler:** Moore ve arkadaşları(21), hiperbilirubinemi insidansı ile yüksek rakım arasında bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. Hematokrit

yüksekliği nedeniyle bilirubin yükünde artış, bilirubin klirensinde gecikme, konjugasyonda ve bilirubin salgısında bozulma olası mekanizmalar olarak gösterilebilir (22).

**3) Yenidoğana ait nedenler:** Beslenme şekli ve zamanı; anne sütüyle beslenen bebeklerde, formül süt ile beslenenlere oranla daha fazla sarılık görülmektedir (23,24).

I. Yenidoğanın sık ve erken beslenmesi; sık ve erken beslenme, sıvı ve kalori alımını teşvik ederek kilo kaybını azaltır. Bu durum aynı zamanda bağırsak geçiş süresini de azaltıp, mekonyum çıkışı enterohepatik dolaşımında azalmaya katkıda bulunacaktır (3).

II. Cinsiyet; kız bebeklerde erkek bebeklere oranla daha az hiperbilirubinemi görülmektedir (25,26).

III. Gestasyon yaşı; prematürlerde daha uzun süren ve daha yavaş artan sarılık görülür. Bu durumun maturasyonla ilişkisi vardır (25).

IV. Doğum ağırlığı; hiperbilirubinemi, 2500 gramın altındaki yenidoğanlarda daha sık görülür (26,27). Doğum sonrası kilo kaybının hiperbilirubinemide artışa neden olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (26,28,29).

V. Prezentasyon şekli; makat prezentasyonda, doğum travmasına bağlı ekimoz ve hematoma bağlı olarak daha fazla hiperbilirubinemi görülmüştür (3).

VI. Mekonyumun doğumdan sonra geç çıkması; sezaryenle doğan yenidoğanlarda mekonyumun geç çıkması halinde bilirubin yüksek bulunmuştur. Bunun mekanizması sezaryen sırasında anneye verilen anesteziğin fetusun sinir sistemine olan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

VII. Umbilikal kordun klampe edilmesinde gecikme; yenidoğanlarda bilirubin seviyesinde ve eritrosit hacminde artışa neden olmaktadır (3,6).

VIII. Yüksek kord bilirubini; İsveç'te 291 bebekle yapılan bir çalışmada, kordondan alınan kandaki bilirubin seviyesinin sonraki günlerde ortaya çıkacak sarılığın derecesiyle orantılı olduğu bulunmuştur. Kordon



bilirubin seviyesi 1,16 mg/dL'den düşük ise %2.9'luk sarılık riski varken, 2,33 mg/dL'den yüksek değerlerde risk %85'e çıkmaktadır (22).

IX. Anne sütü sarılığı; yaşamın ilk haftası içinde (3-4. gün) anne sütü ile beslenen bebeklerin bazılarında diğer nedenlere bağlanamayan erken anne sütü sarılığı veya daha geç ortaya çıkan (4. günden sonra) ve üç aya kadar uzayabilen geç anne sütü sarılığı olabilmektedir (3,6,9).

1- Erken anne sütü sarılığı: Kalori eksikliği sonucunda anne sütünün yetersizliğine bağlı olarak gelişmektedir. Hafif ateş yüksekliği, dehidratasyon ve kilo kaybı olabilmektedir (3,6,9,20,23). Beslenmeye başlama zamanı ve sıklığı erken zamanda başlayan sarılıkta önemli faktördür (6). Hiperbilirubinemi, anne sütü alan bebeklerde %13 oranında bir hafta içerisinde gelişebilmektedir. Neden olarak kalori alım azlığı ya da anne sütünün az olmasına bağlı gelişen dehidratasyon öne sürülmektedir (5). Anne sütüne geç başlama, yanlış beslenme teknikleri, az ve seyrek beslenme, laktasyonun geç olması, mekonyum çıkışında gecikme bilirubin atılımının gecikmesine yol açar (13). Erken anne sütü sarılığını önlemekte sık besleme ve gece beslemesi, %5 dekstroz ve su verilmesinden kaçınmak, laktasyonun desteklenmesi önemlidir.

2- Geç anne sütü sarılığı: Yaşamın ortalama 7. gününden itibaren başlayan ve 10-15. günlerde 10-30mg/dl'ye ulaşan serum bilirubin seviyesi ile karakterizedir. Emzirmeye devam edildiğinde 3-10 hafta içerisinde giderek azalır ve düşer. Emzirme eğer kesilirse serum bilirubin seviyesi hızlı bir şekilde düşer. Birkaç gün sonrasında ise normal seviyelere iner. Anne sütü tekrar başladığında önceki yüksek düzeylere ulaşması beklenmez. Fototerapi verilmesi gerekebilir ve bundan fayda görebilir. Kernikterus anne sütü sarılığında nadiren görülür (5).

X. Formül süt ile beslenenlere göre anne sütü alanlarda, ortalama bilirubin seviyesi ve sarılığın süresi daha fazladır. Anne sütü alanlarda bir haftayı geçen sarılığın daha fazla ve sık olduğu görülmüştür. Anne sütü ile

beslenip başka rahatsızlığı bulunmayan ve kilo alımı normal olan bebeklerin %22'sinde orta düzeyde bir sarılık olduğu ve 2-8 hafta sürdüğü gözlenmiştir. Anne sütü sarılığı olan bebeklerde, anne sütlerindeki yüksek düzeyde bulunan 3-alfa, 20-beta-pregnandiol'ün bilirubinin karaciğerdeki konjugasyonunda azalmaya neden olduğu ve uzamış sarılığa sebep olduğu öne sürülmüştür. Ancak bundan sonra yapılan çalışmalarda, anne sütüyle birlikte yüksek düzey pregnandiol alanların tamamında sarılık gözlenmediği, anne sütü sarılığı olan bebeklerin ise tamamında pregnandiol'ün yüksek düzeyde olmayabileceği gösterilmiştir (9,13). Anne sütünde bulunan serbest yağ asitleri, nukleotidler, steroidler, metal iyonları gibi maddeler ve düşük kalori ile beslenme UDPGT enziminin inhibisyonunda rol oynadığı ileri sürülmektedir (6,9). Bu durum doymamış yağ asitlerinin bilirubininin konjugasyonunu inhibe etmesi ve hepatik Z proteininin yağ asitleri tarafından yarışmalı olarak bağlanması ile de açıklanmaktadır (3). Anne sütünün yeterli miktarda erken ve sık verilmesi geç anne sütü sarılığının şiddetini azaltacaktır (6).

Geç anne sütü sarılığı düşünülen bebeklerde total serum bilirubin seviyesi (TSB) seviyesi 20 mg/dL civarında ise tedavi verilmemeli; ancak TSB düzeyi 20-25 mg/dL arasında olduğu takdirde bu bebeklere 24-48 saat süreyle anne sütüne ek olarak formül süt başlanarak bağırsaktan bilirubinin absorbe edilmesi azaltılabilir. Eğer serum bilirubin düzeyi 25 mg/dL'yi geçerse bebeklere fototerapi verilmeli ve anne sütü kesilip 24 saat süreyle formül süt verilmelidir (9).

#### **4) Anneye ait nedenler**

- I. Annenin sigara içmesi; gebelikte sigara içmeyen annelerin bebeklerinde serum bilirubin düzeyleri içenlere göre daha yüksektir (19). Sigara içme uteroplesantal kan akımında azalmaya ve fetal karboksihemoglobin düzeyinde artmaya yol açar. Bu durumun da fetal dönemde glukuronil transferaz aktivitesindeki bir artışa ve doğumdan sonra bilirubinin etkin klirensine yol açtığı görülür (3).

- II. Anne yaşı; Bütün yaş grupları arasında 35 yaşın üzerindeki annelerin bebeklerinde yenidoğan sarılığı görülme oranı en yüksek, 19 yaşın altındaki annelerde ise en düşük oranda bulunmuştur (26,30).
- III. Annenin aldığı ilaçlar; Oksitosin; doğum sancısının başlatılmasında kullanılan oksitosinin hiperbilirubinemi insidasının yükselmesine yol açtığı bildirilmiştir (25,28,31). Çoğu olguda spontan doğan bebeklere göre, oksitosin kaynaklı sancı ile doğan bebeklerin daha erken doğdukları görülmektedir. Oksitosinin antidiüretik etkisi bilinmektedir ve infüzyonu için büyük miktarda elektrolitsiz dektroz çözeltiler kullanılır. Bu uygulama ile doğan annelerin bebeklerinde hipoozmolarite ve hiponatremi görülür (32). Normal sancı ile doğan bebeklere oranla bu bebeklerde hematokrit ve plazma haptoglobulin düzeyleri de daha düşük görülür. Araştırmacılar bu mekanizmayı göz önünde bulundurarak oksitosin alan annelere minimum düzeyde sıvı vermiştir. Bu denemeye bebeklerde hiperbilirubinemi meydana gelmediği gösterilmiştir (33). Ayrıca diazepam alındığında bilirubin düzeyinin yüksek olduğu, narkotik ajanlar, barbitürat, reserpin, asetil salisilik asit, kloralhidrat ve sodyum fenitoin alındığında ise düşük olduğu gözlemlenmiştir (3). Konsepsiyon döneminde oral kontraseptif kullanmış olan annelerin bebeklerinde de bilirubin düzeylerinin yüksek olduğu daha fazla görülmüştür (25).
- IV. Annenin hastalıkları; Diyabet; diyabet hastası olan annelerin bebeklerinde yenidoğan döneminde sarılık görülme oranı daha yüksektir (28,34,35).
  - 1) Gebelikte Hipertansiyon; gebelikte hipertansiyon varlığının bilirubin düzeyini yükseltebildiği gözlenmiştir (26).
  - 2) Annenin paraziter hastalıkları; annede paraziter hastalıkların bebekte düşük doğum ağırlığı veya prematüriteye ve bunun sonucunda daha yüksek oranda hiperbilirubinemiye neden olabildiği gösterilmiştir (36).

### **2.3.1.2 İndirekt Hiperbilirubineminin Patolojik Nedenleri**

#### **1) Artmış Bilirubin Yapımı**

##### **a) Kan Grubu Uyuşmazlıkları**

Hemoliz veya verimsiz eritropoez nedeniyle bilirubin üretimi artabilir. Yenidoğanlarda hemolizin büyük bir kısmını antikorlara bağılı oluşan hemolitik anemiler oluşturur. Yenidoğanlarda hemolitik anemide ilk akla gelen Rh uyuşmazlığıdır. ABO ve diğere alt grup uyuşmazlıkları da aynı şekilde benzer klinik tabloya neden olabilir. İmmun hemolitik anemi eritrositlere karşı oluşan antikorlarla oluşan hemolitik anemilere denir. Eritrosit antijenleri ile birleşen antikorlar hücre yüzeyine yapışırlar. Bu arada serum komplemanı aktive olur, hücre zarına yapışarak burada delikler açılmasına ve eritrositin parçalanmasına sebep olur. Eritrosit antikorları sıcak veya soğuk, komplet veya inkomplet, doğal veya immün olabilir. Rh uyuşmazlığında anti D antikorlar ve diğere alt grup antikorları immün antikorlar iken ABO uyuşmazlığındaki anti A ve anti B antikorlar doğal antikorlardır. İmmün antikorlar sıcak, doğal antikorlar ise genellikle soğuk, bazen sıcak tipte olur.

Sarılığın yaşamın ilk 24-48 saatinde ortaya çıkması, hemoglobinin düzeyinde düşme, eritrosit yapımında artma, eritrosit morfolojisinde değışiklikler ve hemoglobüri, annede indirekt coombs testi pozitifliği, bebekte direkt coombs testi pozitifliği bulguları yenidoğanda hiperbilirubineminin hemolitik anemiye bağılı olduğunu gösterir (5).

### *Rh Uyuşmazlığı*

Rh antijenleri Dd, Cc ve Ee olarak adlandırılır ve yalnızca eritrosit membranında yer alır (3,5,6,8,10). D antijenlerinin varlığı bireyin Rh pozitif, yokluğu Rh negatif olduğunu gösterir. Hastalığın en sık sarılık nedeni D antijeni ile oluşan uyuşmazlıktır. Diğere antijenlerin antijenik özellikleri daha zayıftır. Toplumlara göre sıklığı değışiklik göstermektedir. Bu oran beyaz ırkta %15'dir. Gebeliklerin %9 kadarında Rh pozitif bir fetus, Rh negatif bir anne vardır (3,10,15). Rh negatif bir annede anti D gelişmesi ve bu antikorun Rh pozitif olan bir fetusa geçmesi hemolitik hastalığa sebep olur (10). Annenin primer immunizasyonu için 0,05 ile 0,1 ml fetal eritrosit yeterli olur, ancak duyarlanma genellikle doğum sırasındaki fetomaternal kanama sonucunda meydana gelir. Oluşan ilk antikor yanıtı IgM anti D'dir ve oluşan immün cevap

yavaş gelişir. İkinci kez Rh pozitif hücrelerle karşılaşıldığında oluşan antikolar IgG anti-D olup immun cevap çok daha güçlü ve hızlıdır. Bu antikoların oluşması indirekt coombs reaksiyonunu pozitifleştirir. Rh hemolitik hastalık bazı koşulların varlığı ile gerçekleşir. Bu koşullar; Rh pozitif bir fetus, Rh negatif bir anne, fetal eritrositlerin anne dolaşımına geçmesi, annenin fetal eritrositler üzerindeki D anijenine karşı sensitizasyonu ve anti D antikoları yapımı, bu antikoların plasenta yolu ile fetal dolaşıma geçmesi ve fetal eritrositlere yapışması, antikorla kaplı fetal eritrositlerin yıkılmasıdır (6,10). IgG anti-D antikolarının fetusa geçmesi ve Rh pozitif eritrositlere bağlanması sonucunda direkt coombs testi pozitifleşir, geçen antikoların miktarına göre değişen oranda fetal eritrositlerde hemolize neden olur (6). Rh pozitif bir bebeğe hamile olan Rh negatif kan grubu olan ve ABO uyumsuzluğu bulunmayan annelerde %16 oranında anti-D antikoları gelişmektedir. Doğumu takiben bu annelerin pek çoğunda üç gün içerisinde anti-D gamaglobülin (RhoGAM) verilmesi ile duyarlılığın engelleneceği bildirilmiştir(5,6,10). Eşlik eden ABO uyumsuzluğu da varsa, anne dolaşımına geçen Rh pozitif fetal eritrositler annenin doğal anti-A ve anti-B antikoları tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılır (6).

Hastalığın kliniği laboratuvarca kanıtlanmış olan orta düzeyli hemolizden ( %15 'inde ) masif karaciğer dalak büyüklüğünün de mevcut olduğu eritropoetik doku hiperplazisinin geliştiği şiddetli anemiye kadar değişiklik gösterebilir (5). Anemiye yanıt olarak dalak ve karaciğerde meydana gelen ekstramedüller eritropoezde eritrosit matürasyonu tam olmadığı için periferik dolaşıma çekirdekli eritroid seri elemanları geçmeye başlamasıyla eritroblastozis fetalis gelişir (10). Kardiyak yetmezlik, masif ödem, anemiye bağlı solukluk (kordon kanı hemoglobini 3-4gr/dl) ve dolaşım kollapsı görülebilir. Sıvı birikimi deri, periton, perikard ve plevrada meydana gelebilir. Sıklıkla uterus içi ölümlerle sonuçlanan bu tablo hidrops fetalis olarak tanımlanır. Doğumda sarılık olmayabilir. Genellikle yaşamın birinci gününde hiperbilirubinemi görülmesi beklenir (5).

Gelişmiş ülkelerde Rh hemolitik hastalığı anti Rh immunglobülini (RhoGAM) kullanımının yaygınlaşmasıyla çok az görülmektedir. 28. gebelik haftasında, eşi Rh pozitif olan ve immunize olmamış tüm Rh negatif kadınlara indirekt coombs testi uygulanır. Test negatif ise anneye RhoGAM yapılır. Test pozitif ise eritroblastozis fetalis için değerlendirme yapılır. Anne plazmasında IgG anti-D titresine bakılır. Amniyotik sıvıda bilirubin düzeyi ölçülür. Amniyotik sıvıda pigment miktarı spektrofotometrik yöntemlerle tespit edilebilir (3,5,6). Ek olarak seri ultrasonografiler yapılır. İntrauterin aneminin gelişmesini engellemek amacıyla fetal hematokrit %30'un altına düştüğü durumlarda intrauterin eritrosit transfüzyonu yapılır (5,10). Rh uygunsuzluğunda en önemli iki sorunu sarılık ve anemi oluşturmaktadır. Acil kan değişimi direkt coombs'u pozitif, kord kanı bilirubini 5mg/dL veya üstünde, hemoglobini 10g/dL veya altında olan bebeklere uygulanmalıdır (5). Bunun dışındaki değerler fenobarbital ve fototerapi tedavisi gibi kan değişimi dışı yöntemlerle yakından takip edilmelidir. Rh uygunsuzluğunda sarılık, anemi ve kernikterus dışında akciğerlerde kanama, uzamış sarılık, hipoglisemi, koagülasyon bozuklukları görülebilmektedir (6).

### *ABO Uyuşmazlığı*

Yenidoğanlarda sık görülen hemolitik hastalıklardan biri de ABO uyuşmazlığıdır (5). Ancak sık görülmesine rağmen gerek postnatal, gerekse intrauterin dönemde ciddi sorunlara yol açmamaktadır (10). Gebeliklerin yaklaşık %15'inde bebek A veya B grubunda, anne ise 0 grubundadır (5,9). Gebeliklerin %0.3-2.2 kadarında hemolitik süreç gelişebilmektedir (5). Kan grubu A veya B olan kişilerde doğal olarak bulunmakta olan, çoğunlukla IgM yapısında olan anti A ve anti B antikörleri plasentayı geçmezler. Kan grubu 0 olanlardaki doğal antikörler ise çoğunlukla IgG tipindedir. Bu nedenle ABO hemolitik hastalıkta genellikle fetus A veya B grubunda, anne 0 grubundadır. Kan grubu 0 olan annelerde ilk gebelikte ve önceden duyarlanma olmadan da doğal olarak var olan IgG anti-A ve anti-B antikörleri ABO hemolitik hastalığının oluşmasını sağlar. Rh uyuşmazlığına kıyasla ABO uyuşmazlığı sonucu gelişen hemolitik hastalığın daha hafif geçmesinin nedenleri şunlardır:

- 1- Annede oluşan ABO antikorlarının IgM yapısında olduğundan plasentayı geçememesi, IgG yapısındaki A ve B gruplarına karşı oluşan antikorların plasentayı geçmesi,
- 2- Fetal A ve B antijenlerinin zayıf antijenik özellikte olması,
- 3- Plasentadaki A ve B antijenlerin annede oluşan antikorları tutması nedeniyle antikorların fetal dolaşıma geçememesi,
- 4- A ve B antijenlerinin eritrositlerin dışında diğer doku hücreleri üzerinde ve dolaşımda serbest olarak da bulunması nedeniyle fetusa geçen antikorların eritrositlere ulaşmadan diğer antijenler tarafından tutulmasıdır (10).

Anemi genellikle hafiftir, sarılık ilk 24 saatte başlar ve nadiren şiddetli olur, genellikle fototerapi ile kontrol altına alınabilir. Sarılık bazı vakalarda kısa sürede kernikterusa neden olabilecek düzeyde ağır olabilmektedir. Hidrops fetalis oldukça nadir görülür (5). Hastalarda retikülositoz (%10-15), polikromazi, hafif anemi (10-12g/dL) vardır ve direkt coombs zayıf pozitiftir. Etkilenen hastalarda %10-20 oranında serum bilirubin seviyesi 20 mg/dL'ye yükselebilir (5). Semptomatik ABO uyumsuzluğunu her zaman önceden tahmin etmek mümkün olmaz. Uyumsuzluğu olan bebeklerde coombs testi negatif gelebilmektedir (9).

#### *Minör Kan Grubu Uyuşmazlığı*

Eritrositlerin üstünde 100'den fazla antijen olmasına rağmen bunların çok az bir kısmında sarılık ve hemolitik anemi görülür (10). Kell, Duffy Kidd ve MNS sistemi antijenleri ile Rh sisteminin daha az antijenik komponentleri yenidoğan hemolitik anemi vakalarının yaklaşık %3'ünden sorumludur. Hemolizin patofizyolojisi Rh ve ABO uyumsuzlukları ile benzerlik gösterir. (5,6,9).

Hastalığın kliniği subklinik hemoliz bulgularından aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemiye kadar değişkenlik gösterir. Anti-Kell antikorlarının neden olduğu hemolitik hastalığa bağlı hidrops fetalis vakaları bildirilmiştir (6). Rh uyumsuzluğuna bağlı izoimmunizasyonunun RhoGAM kullanımıyla azalması sonucunda yenidoğanın hemolitik hastalığı içerisinde minör kan grubu uyumsuzlukları giderek ön plana çıkmaya başlamıştır (9).

## b) Eritrosit Enzim Defektleri

En sık görülen enzim defektleri glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD), glikoz fosfat izomeraz ve pürivat kinaz eksikliğidir. Eritrositlerde enerji üretimi temel olarak aerob ve anaerob glikolize bağlıdır ve oksidatif fosforilasyon kullanılmamaktadır. Glikoliz sürecinde meydana gelen aksamalar eritrosit ömrünü ve fonksiyonlarını etkiler (9,10).

Dünya çapında yaygın olan enzim eksikliklerinden birisi de G6PD enzim eksikliğidir (9). Yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi bulgusu verir. Hemoliz bulguları genellikle belirgin değildir, ilaca ve enfeksiyonlara bağlı ortaya çıkabilir. Genellikle Asya, Afrika, Akdeniz ülkeleri ve Ortadoğu insanlarını etkilemekte olan bu hastalık X'e bağımlı geçmektedir (6,9,10). Irklar arası evlilik ve göçler sebebi ile bütün dünyada görülen bir sorun olmuştur. G6PD geni (Gd) X kromozomu üzerinde yerleşiktir, enzim eksikliği tarama testleri ile gösterilebilmektedir ve Gd (-) olan erkeklerde eksiklik tamdır. Heterozigot kadınlarda enzim aktivitesi değişik derecelerde olduğundan (%5-95) tarama testleri ile gösterilmesi oldukça güçtür. Aynı zamanda eritrositler yaşlandıkça G6PD aktivitesi giderek azaldığından hemolize eğilim artmaktadır. Ancak yenidoğan döneminde enfeksiyon ve eksojen etkenlerin etkisi ile, eritrosit yaşı ne olursa olsun hemoliz gerçekleşebilir (9). Homozigot eksikliği olanlarda tipik olarak çok şiddetli olmak üzere, homozigot ve heterozigot formlarda olabilir.

G6PD heksos monofosfat yolunun önemli bir enzimidir (Şekil-3) (11). Heksos monofosfat yolunda ilk adımı G6PD katalize etmektedir (37). Heksos monofosfat yolunda iki irreversible oksidatif reaksiyon vardır ve bunu bir seri reversible olan şeker-fosfat dönüşümleri izlemektedir. Bu döngüde direkt olarak hiç ATP tüketilmez ve üretilmez. Bu reaksiyon hücrenin sitozolünde gerçekleşmektedir. Bu yol biyokimyasal bir redüktan olan (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate'ın redükte biçimi) NADPH'ın hücre gereksiniminin büyük kısmını oluşturmaktadır. NADPH glutatyon aracılığıyla hidrojen peroksit'in (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) detoksifikasyonunu sağlamaktadır. Heksos monofosfat yolu ayrıca nükleotid sentezlemek için gerekli olan riboz fosfatları



üretmekte ve diyet ile alınmakta olan beş karbonlu olan ribozların metabolik olarak kullanımını sağlamaktadır (11). Yetmezlik sonucunda oluşmuş olan oksidatif stres, eritrositin membranında bulunan lipidlerin peroksidasyona uğramasına ve hemoglobini okside ederek hemolize neden olur.

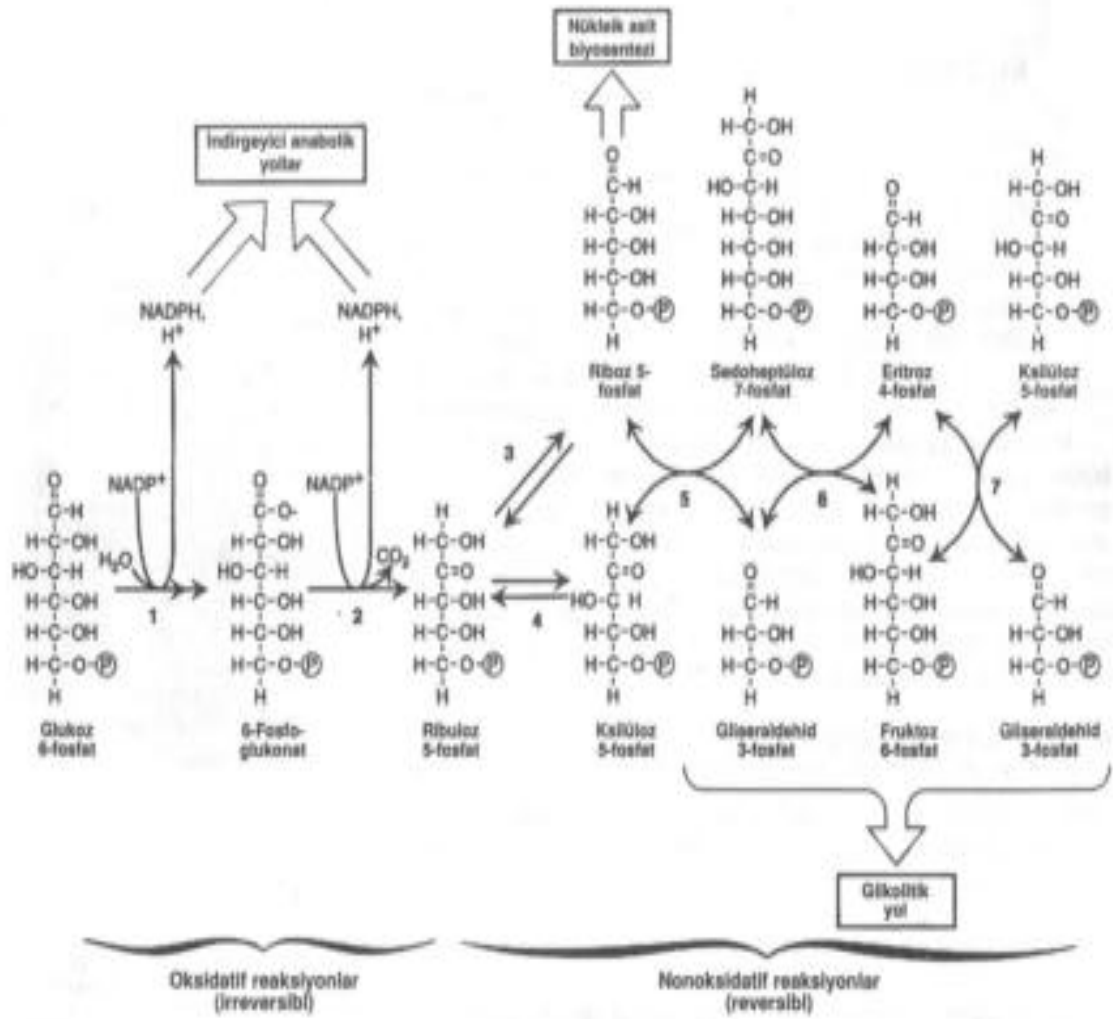
G6PD eksikliği ile ilişkili sarılığın, toplumlara göre hastalığın sıklığının ve ağırlığının değişiklik göstermesi sebebiyle geniş bir varyasyonu vardır. Batı Afrika ve Güneydoğu Asya da bütün yenidoğan sarılıklarının %30'undan fazlasında sebep olarak enzim eksikliği gösterilirken, açıklanamayan sarılıkların %50'sinden daha fazlasında neden olarak gösterilmiştir. Sarılık çoğunlukla 1-4. günlerde görülmektedir. Gebeliğin son trimestirinin sonuna doğru eritrosit kitlesinde hızlı artış sebebiyle dolaşımda genç eritrosit sayısı oldukça fazla olup bu sebeple kord kanında G6PD aktivitesi yüksek olarak bulunmaktadır. Diğer taraftan yenidoğanda dolaşımdaki eritrositlerin %10 kadarı yaşlı eritrositler olup bu erişkine kıyasla oldukça yüksek bir orandır. Bu sebeple çok sayıdaki yaşlı eritrositler parçalanıp yıkılmakta onun sonucu olarak bilirubin üretimi artmakta, yenidoğanın erken döneminde karaciğerde konjugasyon fizyolojik olarak yetersiz olduğu için bu bebeklerde sarılık ön plana çıkan bir bulgu olabilmektedir (9).

Enzim ekspresyon veya aktivitesinin yanı sıra çocuk ve annenin arasındaki eritrosit uyumsuzluğuna neden olan genetik farklılıklar, çevresel faktörler içinde yer alan annenin maruz kalmış olduğu bitkisel ilaçlar naftalin, kinin, mentol, oksidan ilaç ve göbek sterilizasyonunda kullanılan antiseptik solüsyonlar, anne sütü ile bakla alımı, K vitamin analogları gibi hemolitik ajanlar da sarılığı arttırabilmektedir. Yenidoğanlar bu maddelerle erken karşılaştığı takdirde hemoliz bulguları ve anemi hemen görülmez ancak ilk haftadan sonra hemoliz belirginleşir. Hiçbir oksidatif uyararla karşılaşmadan da G6PD eksikliği olan bazı yenidoğanlarda spontan hemoliz meydana gelebilir. Genellikle yaşamın ilk haftasında enzim eksikliği olan bebekler hiperbilirubinemiktir. Hiperbilirubinemi G6PD eksikliği olan bebeklerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2-4 kat daha fazla görülmektedir (9). Sarılık, nörolojik

etkilenme olmamasından, kernikterusa, spastik felç veya ölüme neden olabilecek ağırlığa kadar geniş spektrumda bozukluklara yol açabilir (38,39).

Yeni yapılan bazı çalışmalarda G6PD eksikliği olan bebeklerin %53'ünün Gilbert sendromu ile de ilişkisinin olabileceği ve bu ikisinin birlikteliğinde hiperbilirubinemi riskinin yalnız G6PD eksikliği olanlara göre daha fazla artacağı bildirilmiştir. Türkiye'nin farklı bölgelerinde G6PD eksikliği görülme oranı %0.5-8,5 arasında değişmektedir(40).

Sarılığa bağlı meydana gelebilecek nörotoksisiteden korunabilmek için G6PD eksikliğinin yaygın olduğu toplumlarda kordon kanında araştırma yapılarak etkilenmiş bebekler erken dönemde tespit edilebilir. G6PD eksikliğine bağlı meydana gelmiş kernikterus vakaları son yıllarda ABD'de de bildirilmiştir. Diğer taraftan doğum sonrasında erken taburculuk sebebiyle yenidoğanlar evde oksidan maddelerle karşılaşmakta ve erken dönemde hemolitik ataklar ortaya çıkmaktadır. Rh hastalığında görülen ile G6PD eksikliği olan bebeklerde görülen kernikterus benzer düzeydedir. Bu sebeple G6PD eksikliği olan bebeklerde görülen hiperbilirubinemi önemlidir ve ciddi bir şekilde tedavi edilmelidir (9).



Şekil 4. Hekzos monofosfat yolu reaksiyonları(11)

Yukarıda numaralandırılmış enzimler (1) glukoz 6-fosfat dehidrogenaz ve 6-fosfoglukonolakton hidrolaz, (2) 6-fosfoglukonat dehidrogenaz, (3) fosfopentoizomeraz, (4) fosfopentoz epimeraz, (5) ve (7) transketolaz (koenzim: tiamin pirofosfat), (6) transaldolaz

Pirüvat kinaz eksikliği Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık görülür. Otozomal resesif geçişi olan bu hastalıkta sarılık süt çocukluğu veya yenidoğan döneminde ortaya çıkabilmektedir (9,10). Pirüvat kinaz eksikliği G6PD eksikliğine göre daha seyrek görülmektedir. Anemi, retikülositoz ve sarılık G6PD eksikliğinin aksine başlangıçtan beri vardır. Sarılık kan değişimine neden

olabilecek kadar yüksek seviyede olabilir. Enzim eksikliği bazen niteliksel stabilite yetersizliği veya yapı bozukluğu şeklinde bazen de niceliksel şekilde ortaya çıkabilir ve hemolize neden olabilir. Uzamış sarılık ve sferositozu olmayan, coombs testi negatif hemolitik anemili bebeklerde pirüvat kinaz enzim eksikliği düşünülmesi gereken bir durumdur (9).

c) Hemoglobin Sentez Defektleri

Alfa Talasemi nadir olarak da beta Talasemi çok nadiren hiperbilirubinemiye neden olabilir.

d) Eritrosit Membran Defektleri

Piknositoz, herediter sferositoz, eliptositoz, stomatositoz karaciğerdeki bilirubin yükünde artışa neden olan hemolitik hastalıklardır ve yenidoğan sarılığının nadir nedenlerindedir (6,9). Yenidoğan eritrositleri normalde de bazı farklılıklar gösterdiğinden bu hücre bozukluklarını erken dönemde tanımak genellikle zordur. Özellikle preterm yenidoğanlarda görülen dismorfik hücreler (target hücre ve akantosit) genellikle normal şartlarda da görülebilmektedir.

Herediter sferositoz osmotik strese maruz kaldığında kolaylıkla hemolize olan sferositik eritrosit yapısıyla karakterizedir. Ankrin ve spektrin isimli proteinler eritrosit zarının iskeletini oluşturur ve bunların arasındaki ilişkide bozukluk olması sonucunda eritrositteki zar parçacıkları ayrılmakta, eritrosit yüzeyi/eritrosit hacmi oranı azalmakta, eritrosit de küre şeklini almaktadır. Periferik kan yayması yapıldığında sferositlerin görülmesi bu hastalığı düşündürmektedir (şekil 4) (41). Hastalık otozomal dominant geçiş gösterir ve %75 oranında görülür. Tanıyı destekleme açısından pozitif aile öyküsü önemlidir. Genellikle kalıtsal sferositozlu yenidoğanların yarısında sarılık meydana gelir ancak çoğunlukla fizyolojik sarılık gibi düşünüldüğünden gözden kaçabilir. İnkübasyonlu ozmotik frajilite testi ve kan yaymasında sferositik eritrositlerin görülmesi ile tanı konulur. İzoinmunizasyon ile ayrımı direkt coombs ile yapılır (9).

Yenidoğan bebekte seyrek görülen diğer hemoliz nedenleri kalıtsal eliptositoz ve stomatositozdur. Osmotik frajilitenin artmasıyla bu hastalıkta hemoliz meydana gelir ve hiperbilirubinemi ortaya çıkar. İnfantil piknositoz ise

geçici bir eritrosit membran bozukluğu olup yenidoğanlarda daha sık görülür. İnfantil piknositozda görülebilen hiperbilirubinemi kan değişimi gerektirecek düzeyde olabilir. Bununla birlikte infantil piknositoz geçici bir hastalık olup birkaç ay içerisinde kendiliğinden kaybolur (9).

e) İlaça Bağlı Sarılık

Sarılık ile yüksek doz K3 vitamini, novobisin, streptomisin, kloramfenikol ve oksitosin gibi ilaçlar arasında direkt bir ilişki bulunmuştur. (22,25,27,31,42). Gebelikte lityum kullanımı yenidoğanlarda bilirubin düzeyinde artışa neden olmaktadır (43).

f) Ekstravasküler kan toplanması

Sefalhematom, aşırı deri eziklerinde ya da anne kanının yutulmasıyla damar dışına çıkan kan, yenidoğanlarda karaciğerin bilirubin yükünü arttırabilmektedir. İntrakranial kanama küçük preterm bebeklerde bilirubin oluşumunu arttırır. Sarılık çoğunlukla 3-5.günlerde fark edilir.

g) Polisitemi

Umbilikal kordonun geç klempenmesi, ikizden ikize kanamalar, anneden fetusa kanamalar gibi durumlarda bebeğe gelen eritrosit volümünde artma olacağından bilirubin yükü artar. Diyabetik anne bebeklerinde de polisitemi görülür.

## 2) Bilirubinın Enterohepatik Sirkülasyonunun Artışı

Bağırsak pasajını azaltan nedenlerle veya bağırsak obstrüksiyonunun herhangi bir formuyla bilirubin reabsorpsiyonu ve dekonjugasyonu artmaktadır. Pilon stenozunda da uzamış şiddetli sarılık görülebilmektedir. Aşağı seviyelerdeki obstrüksiyonlarda sarılık daha hafifken, yukarı seviyelerdeki bağırsak obstrüksiyonlarında sarılık daha ciddi seyretmektedir.

## 3) Bilirubin Konjugasyonunda ve Atılımında Azalma

a) Konjenital Hipotiroidi

Hipotiroidili hastaların % 10 kadarında sarılık görülebilmekte ve hatta bu sarılık hipotiroididen şüphelenmek için ilk bulgu olabilmektedir. Hemoliz bulgusu yoktur, karaciğerin alım ve konjugasyon fonksiyonlarında etkilenme olmuştur

(10). Yine hipopituitarizmli çocuklardaki sarılık da hipotiroidizme sekonder olarak görülür (5).

b) Tip 1 Glukuronil Transferaz Eksikliği (Crigler–Najjar Sendromu Tip I)

Otozomal resesif olarak geçen bu nadir hastalıkta UDPGT enzimi hiç bulunmamaktadır. Bilirubin düzeyi hastalarda ilk üç gün içinde hızla yükselir, 25-35 mg/dL seviyesine kadar çıkabilir. Yoğun tedavi yapılmazsa kernikterus riski vardır. Uzun süren ve hemoliz olmayan, 20 mg/dL' nin üzerinde indirekt bilirubini olan olgularda bu sendrom düşünülmelidir (3,10).

c) Tip II Glukuronil Transferaz Eksikliği (Crigler–Najjar Sendromu Tip II)

Tip 1 den daha sık görülür, otozomal dominant geçer ve selim seyreder. Otozomal resesif de geçebilmektedir. Oluşan bilirubinin yarısından fazlası safra ile monoglukuronid şeklinde atılır. Hastalıkta UDPGT aktivitesi az da olsa vardır. Bilirubin seviyesi 8-25 mg/dL düzeyinde seyreder. UGT1A1'in 182' den fazla bildirilmiş mutasyonu vardır (5). Fenobarbital ile olan tedaviye cevap verir (6,10,13).

d) Gilbert Sendromu

Otozomal dominant olarak geçmektedir. %2-5 sıklığında görülür. Bilirubin alım ve hücre içine taşınmasında yetersizlik ile birlikte bilirubin UDPGT enziminin parsiyel eksikliği söz konusudur. UDPGT aktivitesi % 50 kadar azalmış fakat karaciğer fonksiyon testleri normaldir. Genellikle yenidoğan döneminde tanı konmaz (3,6,13).

e) Lucey–Driscoll Sendromu

Anne serum ve idrarında tanımlanamayan bir faktörden dolayı yenidoğan karaciğerinde UDPGT enziminin inhibe olmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. Bu bebekler kan değişimi ile tedavi edildikleri takdirde normal olarak gelişimini sürdürürler ve başka sarılık atakları oluşmaz (3,6,10).

f) Enfeksiyonlar

Sarılık bakteriyel sepsisin bulgularından birisidir. Sadece indirekt hiperbilirubinemi olması tamamen sağlıklı bir yenidoğanda enfeksiyonu düşündürmez. Konjenital sifiliz, rubella, herpes simplex, toksoplazma, sitomegalovirus ve koksaki virüs enfeksiyonları yenidoğanda indirekt ve direkt olarak hiperbilirubinemiye neden olabilmektedir. İndirekt ve direkt

hiperbilirubineminin birlikte görüldüğü durumlarda hastalar konjenital enfeksiyonlar açısından incelenmelidirler. İdrar yolu enfeksiyonları, sık karşılaşılan enfeksiyonlardır ve indirekt hiperbilirubinemiye sebep olurlar. Son 20 yıldır sarılık ile geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu tanımlanmakta olup birçok çalışmada %7-35 oranında görüldüğü bildirilmiştir. İndirekt hiperbilirubinemili hastalarda görülme sıklığı da dikkate alındığında rutin idrar tahlili ve idrar kültürünün gerekli olduğu söylenebilir (44). Enfeksiyon bilirubin klerensinin azalmasına ve bilirubin yükünün artmasına yol açarak neonatal hiperbilirubinemiye neden olur.

g) Metabolik Hastalıklar

Yenidoğan döneminde sarılık oluşturan metabolik hastalıklardan biri galaktozemidir. Kilo kaybı, kusma, splenomegali, hepatomegali gibi bulgular eşlik edebilir. Hipermetiyoninemi'de ve tirozinemi'de de yenidoğan döneminde sarılık görülür.

Tablo 1. Patolojik İndirekt hiperbilirubinemi nedenleri

<b>Patolojik İndirekt Hiperbilirubinemi Nedenleri</b>	
<u>Artmış bilirubin yapımı:</u>	<u>Enterohepatik dolaşımın artmış olması:</u>
a) Kan grubu uygunsuzlukları Rh AB0 Minör kan grupları	a) İntestinal obstrüksiyon
b) Eritrosit enzim bozuklukları G6PD Pirüvat kinaz	<u>Bilirubin konjugasyonunda ve atılımında azalma</u>
c) Hemoglobin sentez defektleri Alfa talasemi Beta talasemi	a) Hipotiroidizm
d) Eritrosit membran defektleri Sferositoz Eliptositoz Piknositoz	b) Crigler-Najjar sendomu Tip I
e) İlaça bağlı sarılık	c) Crigler-Najjar sendromu Tip II
f) Ekstravasküler kan toplanması	d) Gilbert hastalığı
g) Polisitemi	e) Lucey-Driscoll sendromu
	f) Enfeksiyonlar
	g) Doğumsal metabolizma hastalıkları Galaktozemi Tirozinemi Hipermetiyoninemi

#### 2.4 Bilirubin Toksisitesi

Almanca bir kelime olan kernikterus, ileri düzey sarılıktan dolayı ölen bebeklerin, bazal gangliyonlarının sarı renge boyanması için kullanılmıştır. Serum indirekt bilirubin düzeyleri obstrüktif sarılığın dışlanabildiği durumlarda total serum bilirubin (TSB) konsantrasyonu ölçümüyle değerlendirilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin yayınladığı rehberlerde TSB her ne kadar kernikterus riskini belirleyen en önemli faktör olarak kabul edilse bile TSB' nin 20 mg/dL olduğu durumlarda klinik olarak kişisel risk tayininde güçlü olmayan bir yol gösterici olduğu da bilinmektedir. Yenidoğan döneminde orta derecedeki hiperbilirubinemisi (13,6-26 mg/dL) olan vakaların 1 yaşındaki

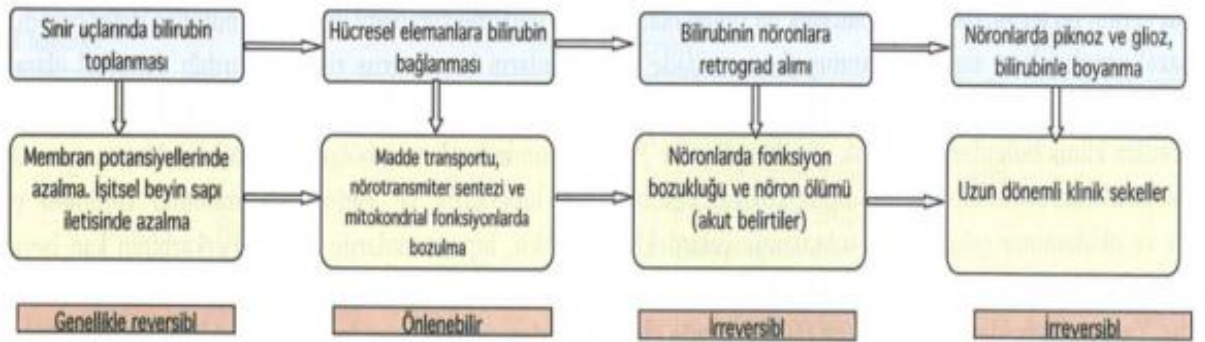


değerlendirilmelerinde minör nörolojik disfonksiyonların varlığı saptanmıştır (14).

Bilirubin beyin hücrelerinde toksik seviyelere çıktığı durumda, yenidoğan laterjik veya irritabl olur, anormal bir ağlama saptanır, emmesinde bozukluk olur ve işitme bozukluğunu ortaya koyan 'auditory brainstem response (ABR)' ta anormallikler saptanabilir. İrreversible ensefalopatiye doğru ilerledikçe nörolojik bulgu olarak hipertoni, tiz sesli ağlama, opistotonus, apne, ateş ve konvülsiyon ortaya çıkar. Hasta yaşadığı taktirde semptomlar bir miktar geriledikten sonra mental retardasyon, sinirsel sağırlık, yukarı bakış paralizisi, ekstrapiramidal serebral palsi ve bazen de dişlerde boyanma ile karşımıza çıkar. Bilirubin ensefalopatisinin tek sekeli işitme kaybı ve koreoatetoz olabilir. Klinik bulguların yanı sıra magnetik rezonans ve ABR kernikterus erken tanısında kullanılabilir. Kompleks bir patogenezi vardır. Bilirubin ensefalopatisi riski üzerine etkisi olan 4 adet parametre bulunmaktadır (Şekil - 5)(10).

- 1- İndirekt ve total serum bilirubin düzeyi: Primer olarak nörotoksisite serbest bilirubin(SB) seviyesi ile ilişkilidir. SB kan beyin bariyerini yavaş bir şekilde geçer. Bu nedenle yüksek SB düzeyleriyle karşılaşmak kadar karşılaşma süresi de önemlidir.
- 2- Bilirubinün serumda bağlanması: Albumine bağlanarak taşınmaktadır. Primer bağlanma yüzeyleri doyduğunda bağlanmamış SB konsantrasyonu artışa geçer.
- 3- Kan-beyin bariyerinin bilirubine geçirgenliği: İndirekt bilirubin oldukça lipofilik olduğundan albüminin bulunmadığı durumlarda kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçebilir. Hipoglisemi, asfiksi ve hiperozmolalite kernikterusa predispozan faktörlerdir. Proteinlerin kan-beyin bariyerine geçişini hipoksi arttırmaktadır.
- 4- Hedef hücrelerin hassasiyeti: Düşük konsantrasyonlarda bilirubinün antioksidan etkisi bilinmekle beraber yüksek düzeylerde toksiktir (14).

Sarılığı olan prematürlerin otopsilerindeki bulgulara dayanılarak bulunan insidans değeri %2-16 arasındadır. Ciddi nörolojik bozuklukla beraber olan kernikteruslu vakaların prognozu kötüdür. Bunların %75'inden daha fazlası kısa sürede ölmektedir. Yaşayanların %80'inde bilateral koreatetoz, kas spazmları mevcuttur. Sağırılık, spastik kuadriparaziler, mental retardasyon sık görülür. Serum total bilirubin düzeyi 25 mg/dL'nin altında sağlıklı term bebeklerde ve hemoliz yokluğunda nadir görülür. Serum bilirubin düzeyi 30 mg/dL'yi aştığında sağlıklı anne sütü alan term bebeklerde kernikterus görülür (5).



Şekil 5. Bilirubin toksisitesinin fizyopatolojisi (10).

Yenidoğan bebeklerin doğumdan sonra mümkün olan en erken zamanda anneleriyle beraber taburcu edildiği günümüzde, bebeklerin taburcu edildikten sonra ilk günlerde yeterli bilgi ve beceriye sahip bir sağlık personeli tarafından görülmesi gerekir. İlk muayene zamanı hiperbilirubineminin fizyolojik piki de dikkate alınarak planlanmalıdır.

Ciddi sarılığı olan yenidoğanlara yaklaşım (Şekil-6)(15);

- Laboratuvar testleri
- Direkt bilirubin ve TSB düzeyleri
- Bebek ve anne kan grubu (ABO, Rh)
- Direkt Coombs testi
- Serum albümini

- Tam kan sayımı, periferik yayma ve eritrosit morfolojisi
- Retikülosit sayımı
- Tarama amaçlı (Tiroid Stimulan hormon) TSH mevcut değilse serbest T4 ve serbest T3, TSH G6PD (etnik, coğrafik yatkınlık veya fototerapiye yetersiz yanıt)
- İdrarda redüktan madde
- Prezantasyon ve öykü ile sepsis düşünülüyorsa idrar kültürü, kan kültürü, BOS incelemesi
- Uzamış sarılıklarda tiroid fonksiyonları, idrar kültürü, UDPGT1A1 Polimorfizmi, kolestaz, G6PD düzeyi.

## **2.5 Hiperbilirubinemide Tedavi**

Yenidoğan hiperbilirubinemisi varlığında tedavi seçenekleri; medikal tedavi, fototerapi, kan değişimidir. Son yıllarda medikal tedavi kombinasyonları ile yoğun ve etkin fototerapi uygulamaları nedeniyle kan değişimi gereksinimi son derece azalmıştır.

### **2.5.1 Fototerapi**

Hiperbilirubinemi tedavisinde ilk seçenek tedavidir. En etkili lamba ışık tipi mavi yeşil spektrumlu 430-490 nm arasındaki ışıktır (özel mavi, galyum nitrit LED, fiberoptik fototerapi) (45,46). Burada meydana gelen olay bilirubin fotonu absorbe etmesidir. Bilirubin absorbe edilmiş foton ile uyarılmış hale döner; ancak bu halde fazla kalmaz ve enerji kaybederek tekrar eski haline geri döner. Fotokimyasal reaksiyon sonucunda bilirubin molekül yapısında değişiklik olur. Bu değişiklik 3 şekilde meydana gelmektedir;

1. Geometrik (konfigurasyon) izomerizasyon,
2. Yapısal izomerizasyon,
3. Fotooksidasyon.

Konfigürasyon izomerizasyonu sonucunda oluşan izomerler plazma ile karaciğere, oradan da safraya ulaşırlar. Yapısal izomerizasyon sonucu lumirubin oluşmaktadır. Bilirubinün esas atılma yolu fototerapi sırasında lumirubin şeklindedir. Lumirubin miktarı fototerapinin yoğunluğu arttıkça artmaktadır (47).

Işık kaynağının yenidoğana olan mesafesi ne kadar az ise (özellikle özel mavi lambaların) etkinliği o kadar artmaktadır. Bebeğin yüzey alanının da fototerapi etkinliği üzerine etkisi vardır. Bilirubin düzeyi aşırı yüksek seviyede ise (>30mg/dl) ve yoğun olarak fototerapi uygulanıyorsa, birkaç saat içerisinde 10mg/dl'ye varan azalma ve ilk 4-8 saat içerisinde en az 0.5-1mg/dl'lik bir düşüş beklenebilir. Fototerapi başladıktan sonraki 24 saat içerisinde 35 haftadan büyük yenidoğanlarda bilirubin değerinde başlangıca göre %30-40'lık bir düşüş olur. İlk 4-6 saat içinde en belirgin azalma gerçekleşir (46). Fototerapinin ne zaman sonlandırılacağına dair bir standart bulunmamaktadır.

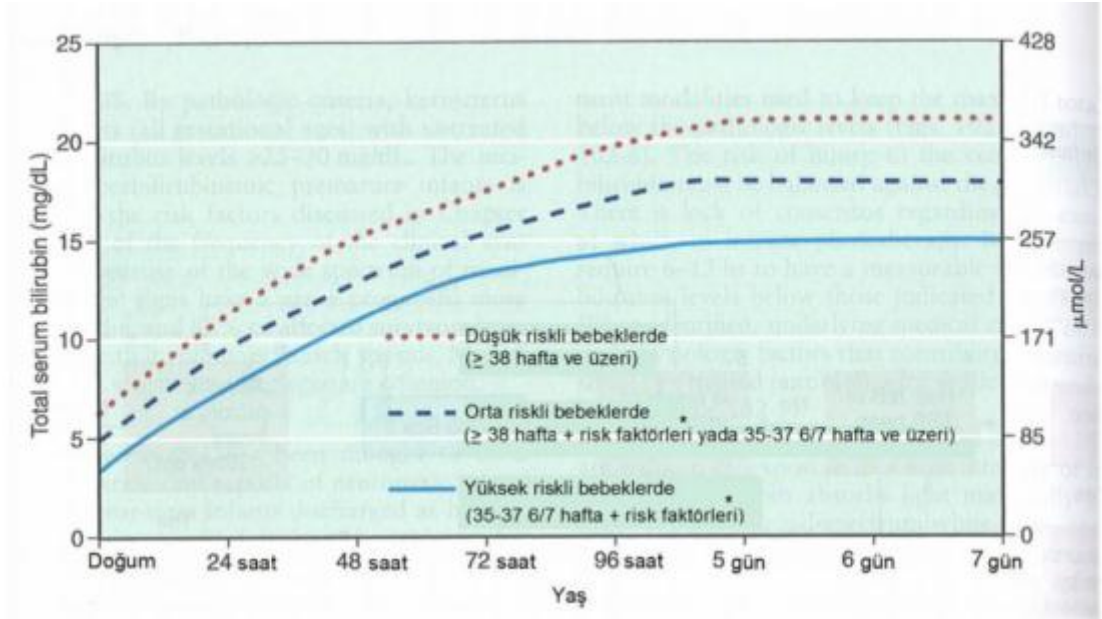
En önemli ancak nadir olarak görülen komplikasyon kolestatik sarılıklı yenidoğanda ortaya çıkar. Bu bebeklerde deri rengi, serum, idrar koyu kahverengi-bronz bir renk alır (bronz bebek sendromu). Fototerapinin tek kontrendike olduğu hastalık konjenital eritropoetik porfiridir (14).

Şekil 7'de fototerapi başlama sınırları görülmektedir.

### **2.5.2 Kan Değişimi**

Kan değişimi hiperbilirubinemiye bağlı ensefalopatinin önlenmesi için yapılacak acil girişimdir. Kan değişimi (KD) ile birlikte yenidoğanın eritrositlerinin %85'ten fazlası yenilenirken serum bilirubin değeri de %50 oranında düşürülmüş olur. Kan değişimi antikorla kaplı eritrositleri uzaklaştırır, varsa anemiyi düzeltir, bilirubin düzeyini hızla azaltır. Kan değişiminde, bir izovolemik prosedür gibi arteriyel yoldan kan alınıp aynı zamanda venöz yoldan infüzyon yapılmalıdır. İdeal iki kat volüm olmasıdır. Risk durumuna göre sınır değerleri değişmekle birlikte TSB>30mg/dL; yoğun fototerapiye rağmen, 4 saat içinde 2mg/dL'den daha az bir düşüşe neden olursa, TSB düzeyinde 0.5mg/dL/saat'den daha az düşüş olursa ya da yenidoğanın işitmesi genel olarak iyi iken ABR'de işitmede problem varsa düşünülmelidir (şekil-7) (5).

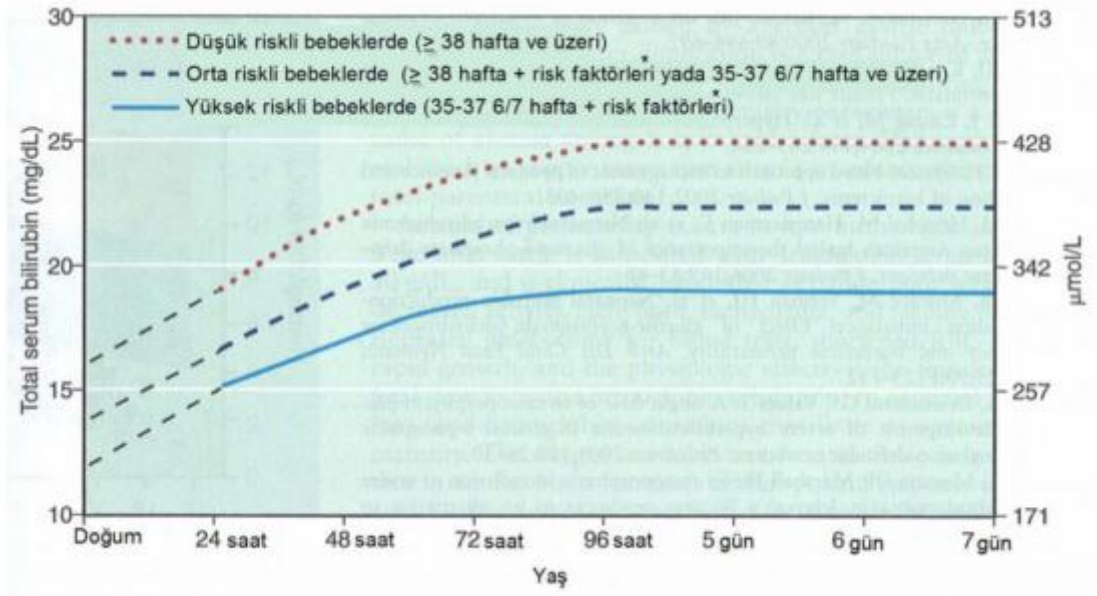
Kan değişimi için hemolitik hastalığın cinsine göre seçilecek kan grubu değişmektedir. Rh uyuşmazlığına bağlı hastalarda ABO kan grubu uyumlu Rh negatif kan verilebilir. ABO uyuşmazlığında ise O grubu bebeğin Rh kan grubuna uygun olarak kan verilmelidir.



Şekil 6. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre fototerapi başlanacak serum bilirubin düzeyleri (5).

\* Risk faktörleri; izoimmün hemolitik anemi, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, vücut ısısı düzensizliği, sepsis, asidoz, <3g/dl albümin

Oluşabilecek komplikasyonlar; katetere bağlı, kana bağlı, işleme bağlı olarak değişir. Şekil-8'de kan değişim sınırları gösterilmiştir (5).



Şekil 7. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre kan değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri (5)

\*Risk faktörler; izoimmün hemolitik anemi, G6PD eksikliği, asfiksi, vücut ısısı düzensizliği, belirgin letarji, sepsis, asidoz

### 2.5.3 Medikal tedaviler

- 1- Hemolizin engellenmesi
  - a. İntravenöz immunglobulin
- 2- Bilirubin atılımının hızlandırılması
  - a. Etanol
  - b. Klorokin
  - c. Fenobarbital
  - d. Antipirin
  - e. Antihistaminikler
  - f. Klofibrat
- 3- Bilirubin oluşumunun engellenmesi
  - a. Çinko protoporfirin ve mezoporfirin
  - b. Kalay protoporfirin ve mezoporfirin
- 4- Enterohepatik dolaşımın engellenmesi

- a. Aktif kömür
  - b. Kolestramin
  - c. Agar
  - d. Bilirubin oksidaz
  - e. Polivinil piroolidin
- 5- Diğer
- a. Sık beslenme

Fenobarbital; En etkili olan hepatik enzim uyarıcısıdır. Bilirubin dolaşımından alınması, hepatosit içerisinde bağlanma ve depolanması, glukronik asitle konjugasyonu, safraya ekskresyon safhalarına etkili bir ilaçtır. 5 gün süreyle 5 mg/kg/gün dozda verilir. Etkisi üçüncü günden itibaren başlar, maksimum etki 5. günde gözlenir (9,14).

İntravenöz İmmunglobulin; Rh immunizasyonu olan yenidoğanlara doğumdan hemen sonra yüksek doz (0.5-1.0 g/kg) intravenöz immunglobulin (IVIG) kullanılması maksimum bilirubin düzeylerini düşürdüğü gibi bilirubin yükselme hızını da yavaşlatarak kan değişimi ihtiyacını azaltır. (İntravenöz immunglobulin) IVIG kullanımının, ABO uygunsuzluğu vakalarında da yararlı olabileceği bildirilmiştir (5).

Metalloporfirinler; Hem oksijenaz enzimini yarışmalı olarak inhibe eder.

## **2.6 Kan Grubu Dominansının Araştırıldığı Diğer Çalışmalar**

Fototerapi almış indirekt hiperbilirubineminili bebeklerde kan grubu dominansı ile ilgili daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak diğer hastalıklarla kan grupları arasındaki ilişki aşağıdaki bazı çalışmalarda araştırılmıştır.

Capuzzo ve ark.(48), 2016 yılında kan grubu ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada, O olmayan kan grubu ile subklinik veya klinik kardiyovasküler olay gelişme riski arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p = 0.02$ )  $P = 0.033$ ). Bu çalışmanın sonuçları, hem kan grubunun arteriyel trombotik olay riskinin gelişmesinde anahtar rolünü, hem de trombotik riski değerlendiren puanlandırmaya modifiye edilemeyen değişkenlerin dahil edilmesinin gerekliliğinin altını çizmektedir.

Chen ve ark.(49), 2016 yılında kan grupları ile koroner arter hastalığı(KAH) arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada, ilgili çalışmaların güncellenmiş bir meta-analizini gerçekleştirmişler ve KAH için bir risk faktörü olarak kan grubunun potansiyel rolünü aydınlatmaya çalışmışlar. Bu güncellenmiş sistematik inceleme ve meta-analiz, hem A grubu olanların hem de O olmayan grupların KAH'ın risk faktörleri olduğunu göstermiş.

Asuquo ve ark.(50), 2014 yılında farklı kan gruplarındaki von Willebrand faktör(vWf) antigen seviyelerini Nijeryapopülasyonunda araştıran çalışmada vWf: Ag'nin non-O grubunda kan grubu O olan bireylerden anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ortaya koymuş ve cinsiyet VWf: Ag seviyesini etkilememiş.

Gill ve ark.(51), 1987 yılında kan gruplarının von Willebrand hastalığının tanısındaki etkisini araştıran çalışmada, Tip I vWd'li 114 hastanın 88'inde (% 77) kan grubu O, 21'inde (% 18) A grubu, 5'inde (% 4) grup B bulunmuş ve hiçbirinde (% 0) grup AB bulunmamış. Bu kan gruplarının normal popülasyondaki sıklığı anlamlı derecede farklıymış (sırasıyla% 45,% 45,% 7 ve % 3) ( $p<0.001$ ). Tip II veya III vWd'li hastalarda ABO kan grubu frekansları beklenen dağılımdan farklı değilmiş.

Hajizadeh ve ark.(52), 2016 yılında yaptığı kan grupları ile akut pulmoner embolizmin (PE) insidansı ve neticeleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada, PE hastalarında hastanede ve ara dönemde (6-36 ay takip) mortalitede ( $p = 0.36$  ve  $0.15$ ), kan gruplarına göre anlamlı bir fark bulunamamış. Kan grubu A, PE'li hastalarda belirgin anlamlı derecede yaygın ve kan grubu O anlamlı olarak daha az yaygın bulunmuş. Kan türüne, hastane içi sonuçlara ya da ara dönem ölüm riskine ilişkin bir ilişki bulunamamış.



Hu ve ark.(53), 2015 yılında yaptığı kan grupları ve Çin halkında akut miyokard infarktüsü arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada, A, B ve AB kan grupları; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sigara içimi ve serum kolestrol seviyesi gibi ortak kardiyovasküler risk faktörlerine göre ayarlandıktan sonra, O kan grubuna kıyasla artmış (Akut miyokard infarktüsü) AMI riski ile ilişkiliymiş ve fark A ( $P = 0.031$ ) ve B kan gruplarında ( $P = 0.032$ ) anlamlıymiş.

Lavarone ve ark. (54), 2016 yılında yaptığı hepatosellüler karsinoma riski ile kan grupları arasındaki ilişkiyi araştıran, (Hepatoselüler kanser) HCC'si olan 194 hastada ABO dağılımına dayanan retrospektif vaka-kontrol çalışmasında, Non-O kan grubu, HCC'siz sirotikler ve sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, daha yüksek hepatoselüler karsinom riskiyle ilişkiliymiş.

Li ve ark.(55), 2015 tarihinde yayınlanan çalışmada, 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2009 tarihleri arasında (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) NSCLC için küratif cerrahi uygulanan ardışık 1601 Çinli hastayı geriye dönük olarak incelemişler . ABO kanları ile sağ kalım arasındaki ilişki araştırılmış. ABO kan grupları ile rezeke edilen NSCLC'lı Çinli hastaların hayatta kalması arasında bir ilişki varmış. Kan grubu O veya B olan hastaların, A veya AB kan türlerine göre OS (ortalama sağkalım), (hastalısız sağkalım) DFS ve (lokorejyonel relapssız sağkalım) LRFS 'lerinin önemli derecede uzun olduğu görülmüş.

Li ve ark.(56), 2016 yılında yaptığı ABO kan grubunun hepatit C virüsüne (HCV) bağlı HCC'ye katkıda bulunup bulunmadığını araştırmak için retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında, HCC riski Çinli HCC bulunmayan kronik hepatit (CHC) hastalarında kan gruplarıyla ilişkili bulunmuş ve A kan grubuna sahip CHC hastaların, diğer kan türlerine sahip hastalara göre HCV ilişkili HCC'ye daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Meo ve ark.(57), 2016 yılında ABO kan grupları ve Rh kan grupları ile tip 2 diabetes mellitus arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, kan grubu "B"

olan kişiler yüksek risk altında iken, kan grubu "O" olan bireyler düşük tip 2 diabetes mellitus gelişme riski altındaymış. Bu kişilerde tip 2 diyabet riski daha yüksek olduğu için "B" kan grubuna sahip kişilerin hekim tarafından yakından izlenmesi önerilmiş.

Sun ve ark. (58), 2014 yılında yaptığı (özofagus skuamöz hücreli kanser)ESCC 'li hastaların ardışık bir kohortunda ABO kan grubunun klinikopatolojik özelliklerle korelasyonunu araştırmak ve ABO kan grubunun prognoz ile ilişkili olup olmadığını değerlendirme amaçlı çalışmada, hiç sigara içmeyen 321 hastanın alt grup analizinde B/O kan gruplarının A/AB kan gruplarına kıyasla daha zayıf bir OS varmış ( $p = 0.0245$ ). Çok değişkenli analiz, hiç sigara içmeyen ESCC'li hasta sağkalımı üzerine B/O kan gruplarının olumsuz ve bağımsız etkisini ortaya koymuş ( $p = 0.011$ ). Bulgular, şimdiye kadar sigara içen ESCC hastalarında B/O kan gruplarının mortalite belirteci olabileceğini göstermekteymiş. Gelecekte ileriye dönük olarak yapılan çalışmaların, bu çalışmayı doğrulaması ve altında yatan biyolojik mekanizmaları daha iyi açıklaması beklenmektedir.

Yang ve ark.(59), 2014 yılında yaptığı, ABO kan grupları ile özefageal skuamöz hücreli karsinomalı (ESCC) hastalarda ortalama sağkalım arasında bir ilişkinin olup olmadığının araştırıldığı çalışmada, çok değişkenli analizler, kan grubunu (O'ya karşı non-O;  $P = 0.034$ ) bağımsız bir prognostik faktör olarak göstermekteymiş. ESCC'li hastalarda kan grubu genel hayatta kalma süresi ile ilişkililiymiş. Kan grubu O olan hastaların genel olarak sağ kalımını, O olmayan kan gruplarınıninkilere göre anlamlı derecede daha kötü bulmuşlar.

Vasan ve ark.(60), 2016 yılında yaptığı ABO kan grubu ve tromboembolik ve arteriyel hastalık riskini araştırmak için 1.5 milyon kan vericisinin incelendiği çalışmada, kan grubu O olanlar ile karşılaştırıldığında, O olmayan kan grupları, hem venöz hem de arteriyel tromboembolik olayların görülme sıklığı ile ilişkililiymiş. Sağlıklı kan bağışçısı popülasyonunda, non-O kan grupları, venöz tromboembolik olayların  $> \% 30$ 'unu açıklamaktaymış.

Wang ve ark.(61), 2016 yılında yaptığı, koroner arter kalsiyumu ve ABO kan grubu dağılımlarının araştırıldığı çalışmada, tek değişkenli regresyon analizi, yaş, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein, kolesterol, yüksek sensitiviteli C reaktif protein ve A kan grubunun (koroner arter kalsiyumu) KAK ile pozitif korelasyon gösterdiğini, O kan grubunun KAK ile ters orantılı olduğunu göstermiş. Çok değişkenli regresyon analizi, iki grup arasında açıkça farklı olan değişkenlerin daha ileri derece ayarlanmasından sonra bile, A kan grubunun KAK ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu (odds oranı: 2.217,% 95 güven aralığı: 1.260-3.900, p = 0.006) göstermiş. Verilerinin, ilk kez A kan grubunun KAK için bağımsız bir risk belirleyicisi olduğu yönünde öneride bulunmaktaymış.

Çocuklarda ve yenidoğanlarda, ABO kan grupları ile astım, yenidoğan solunum yetmezliği ve özellikle psödomonas enfeksiyonları arasındaki ilişki araştırılmış olup gösterilen farklılıkların nedeni tam olarak ortaya konulamamıştır (62–64).

Anne ile bebek arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunda, hangi kan grubunun hemoliz açısından daha riskli olduğunu araştıran çalışma olmasına rağmen uyumsuzluk olmayan yenidoğanlarda kan gruplarına göre indirek hiperbilirubineminin oluşmasında farklılık olup olmadığı gösteren çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı, indirek hiperbilirubinemiye neden olabilecek altta yatan hastalığı olmayan yenidoğan bebeklerde, indirek hiperbilirubinemi ile ABO kan grupları arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu kapsamda anlamlı bir ilişki tespit edilmesi halinde hastalığa yaklaşımda çalışmanın farklılık yaratması mümkün olabilir.

### **3 YÖNTEM VE GEREÇLER**

#### **3.1 Etik İzin**

Çalışmamız Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.10.2016 tarih ve 18-08 sayılı etik kurul kararı ile onaylanıp, 01.12.2016 tarih ve 52/04 sayılı Fakülte Yönetim Kurulunda uygun görülerek uygulanmıştır.

#### **3.2 Örneklem Seçimi**

Çalışmamıza Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları yenidoğan yoğun bakım servis ve polikliniğine 18.09.2013-20.03.2017 tarihleri arasında indirekt hiperbilirubinemi nedeni ile başvuran 804 hasta, dışlama kriterleri gözetilerek taramaya alındı. Bu hastalardan dışlama kriterlerinden sonra kalan fototerapi tedavisi alan 37 term yenidoğan geriye dönük vaka grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Kontrol grubu olarak aynı tarih aralığında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine kontrol amaçlı başvuran sağlıklı term yenidoğan herhangi bir tanısı bulunmayan 50 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir.

#### **3.3 Çalışmaya Alım Ölçütleri**

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları yenidoğan yoğun bakım ve servisinde (İndirekt hiperbilirubinemi) IHB tanısıyla fototerapi tedavisi almış term yenidoğanlar vaka grubu için, çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı term yenidoğanlar ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

#### **3.4 Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri**

Çalışmaya alınan hastalar arasında;

Çocukların annelerinde;

- Tiroid hastalıkları,
- Diyabetes mellitus,

- Hipertansiyon gibi kronik bir hastalığın ve ilaç kullanımının bulunması,

Çocuklarda;

- 38 haftadan önce doğmuş olma,
- Doğum sonrasında indirekt hiperbilirubinemiye neden olabilecek sistemik bir hastalığının bulunması (sepsis, üriner sistem enfeksiyonu, metabolik hastalıklar, endokrinolojik hastalıklar )
- AB0 ve Rh uyumsuzluğu, subgrup uygunsuzluğu (hematolojik hastalıklar), enzim eksiklikleri, membran defektleri bulunması dışlama ölçütleri olarak kabul edilmiştir.

### **3.5 Uygulama**

Bu çalışma için Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul Başkanlığı'na yapılan başvuru sonucu 19.10.2016 tarihinde etik kurul onayı alındı. 18.09.2013-20.03.2017 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı yenidoğan yoğun bakım veya servisinde fototerapi tedavisi alan 37 hasta ve benzer tarihler içerisinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, sağlıklı 50 term yenidoğan kontrol grubu olarak seçilip, dosyaları geriye dönük olarak taranmıştır. Taramada katılımcıların cinsiyetleri, yaşadıkları yerler, doğum tarihleri, kaç günlükken tedaviye başlandığı, anne yaşı, annenin gebelik sayısı, doğum kilosu, doğum şekli, doğum haftası, geliş kilosu, intravenöz mayi alıp almadığı, beslenme şekli, geliş bilirubin ve hematokrit değerleri, çıkış bilirubin ve hematokrit değerleri, direkt coombs testi, anne ve bebeklerin kan grubu parametlerine bakıldı.

### **3.6 İstatistiksel analiz**

Veriler SPSS paket Program 20.0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare Testi kullanıldı. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında iki

ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann Whitney U Testi ve Wilcoxon Testi kullanıldı. İki den fazla grup verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  kabul edildi.

## 4 BULGULAR

### Vaka kontrol karşılaştırmaları

Çalışmaya 87 yenidoğan dahil edildi. Vaka grubu 37 , kontrol grubu 50 bebekten oluşmaktaydı. Vaka grubunun %48,6'sı kız, %51,4'ü erkek, kontrol grubunun %44'ü kız, 56'sı erkekti. Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,832$ ). Vaka grubunun %40,5'i normal spontan vajinal yolla (NSVY) ile %59,5'i sezaryen (C/S) doğmuştu. Vaka ve kontrol grupları arasında doğum şekli dağılımına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,319$ ). Vaka grubunun %65'i il merkezinde, %35'i ilçe merkezinde, kontrol grubunun %86'sı il merkezinde, %14'ü ilçe merkezinde yaşamaktaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,04$ ) (Tablo 2).

Vaka grubunun doğum kilosu ortalaması  $3195,7 \pm 534,3$  gram, kontrol grubunun doğum kilosu ortalaması  $3319,3 \pm 461,1$  gramdı ( $p=0,255$ ). Kontrol grubunun doğum haftası ortalaması, vaka grubunun doğum haftası ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,011$ ). Doğum haftasındaki farklılığın, testlerin kullandığı parametrelerin farklılığından kaynaklandığı düşünüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Vaka ve kontrol gruplarına göre demografik özelliklerin dağılımı

	Vaka		Kontrol		P*
	n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>					0,832
Kız	18	48,6	22	44,0	
Erkek	19	51,4	28	56,0	
<b>Doğum şekli</b>					0,319
NSVY	15	40,5	14	28,0	
Sezaryen	22	59,5	36	72,0	
<b>Yaşadığı yer</b>					0,040
İl merkezi	24	64,9	43	86,0	
İlçe merkezi	13	35,1	7	14,0	
Köy	0	0,0	0	0,0	
	Vaka		Kontrol		p
	Ortanca (min-maks)		Ortanca (min-maks)		
Doğum haftası	38,0 (37,0-41,0)		39,0 (37,0-41,0)		0,011**
Doğum ağırlığı (gram)	3122,5 (2020,0- 4200,0)		3300,0 (2400,0-4600,0)		0,255***

%%: sütun yüzdesi, p\*: Ki-Kare Testi, p\*\*::Mann Whitney U Testi, p\*\*\*: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, NSVY: Normal Spontan Vajinal Yolla

Vaka grubunun anne yaşı ortalaması 29,0±5,0 olup, 17-38 arasında değişkenlik göstermektedir. Bunun yanında kontrol grubunun anne yaş ortalaması 28,8±5,6 olup, 16-42 arasında değişkenlik göstermektedir. Gruplar arasında anne yaşı açısından anlamlı farklılığın olmadığı gözlemlendi (p=0,864). Vaka grubunun annelerinde başvuru esnasındaki gebelik sayısı ortalaması 2,1±0,9, ortanca değeri 2,0 olup 1-4 arasında değişkenlik göstermektedir. Bunun yanında kontrol grubunun annelerinin başvuru esnasındaki gebelik sayısı ortalaması 2,1±1,3, ortanca değeri 2,0 olup 1-6 arasında değişkenlik göstermektedir. Gruplar arasında başvuru esnasındaki gebelik sayısı ortanca değerleri arasında anlamlı farklılığın olmadığı görüldü (p=0,517).

Vaka grubunun başvuru yaşı ortalaması  $6,1 \pm 4,2$  gün, ortanca değeri 5,0 gün olup 0-21gün arasında değişmektedir. Kontrol grubunun başvuru yaş ortalaması  $6,3 \pm 5,1$  gün, ortanca değeri 6,0 gün olup 0-25 gün arasında değişkenlik göstermektedir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada başvuru yaşları açısından anlamlı farklılığın olmadığı gözlemlendi ( $p=0,789$ ). Vaka grubunun başvuru esnasındaki ağırlık ortalaması  $3105,3 \pm 522,1$  gram, kontrol grubunun başvuru esnasındaki ağırlık ortalaması  $3370,1 \pm 458,9$  gramdı. Vaka ve kontrol grupların arasındaki başvuru kilosu ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,017$ ). Vaka grubunun kilo kaybı ortalaması, kontrol grubunun kilo kaybı ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,002$ ). Vaka grubunun %67,5' inde (n:25), kontrol grubunun ise %62' sinde kilo kaybı gözlemlenmiştir. Vaka grubunda kilo kaybedenlerin %64' ünde (n:16), toplam vaka grubunun ise %43,2' sinde kilo kaybı yüzdesi %5'dan az, kilo kaybedenlerin %36' sında (n:9), toplam vaka grubunun %24,3' ünde %5 ve üzerinde kilo kaybı vardı. Kontrol grubunun %87,1' inde (n:27) kilo kaybı yüzdesi %5' den az, %12,9' unda (n:4) %5 ve üzerinde kilo kaybı gözlemlenmekteydi. Vaka ve kontrol grupları arasında kilo kaybı yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).



Tablo 3. Vaka ve kontrol grubunun başvuru yaşı ve ağırlık dağılımı

	Vaka		Kontrol		p
	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
<b>Bebeğin başvuru yaşı (gün)</b>	6,1±4,2	5,0 (0,0-21,0)	6,3±5,1	6,0 (0,0-25,0)	0,789**
<b>Başvuru ağırlığı (gram)</b>	3105,3±522,1	3010,0 (1985,0-4080,0)	3370,1±458,9	3405,0 (2330,0-4500,0)	<b>0,017***</b>
<b>Kilo kaybı yüzdesi</b>	5,0±4,2	4,3 (0,4-19,4)	2,3±2,1	1,8 (0,4-8,2)	<b>0,002**</b>
	Vaka		Kontrol		p
	n	%	n	%	
<b>Kilo kaybı</b>					
<b>%5'ten az</b>	16	64,0	27	87,1	0,086*
<b>%5 ve üzeri</b>	9	36,0	4	12,9	

Ss: standart sapma, p\*: Ki-kare testi p\*\*: Mann Whitney U Test, p\*\*\*: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi

Vaka grubunun 67,6'sı anne sütü ile, %2,7'si formül süt ile, %29,7'si anne sütü ve formül süt ile beslenmekte iken, kontrol grubunun %76'sı anne sütü ile, %24'ü anne sütü ve formül süt ile beslenmekteydi. Vaka ve kontrol grupları arasında beslenme durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Beslenme durumunun vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Beslenme Durumu	Vaka	Kontrol	p
	n (%)	n (%)	
<b>Anne Sütü</b>	25 (67,6)	38 (%76,0)	0,336
<b>Formül süt</b>	1 (2,7)	0 (0,0)	
<b>Anne sütü ve formül süt</b>	11 (29,7)	12 (24,0)	

%, sütun yüzdesi, p: Ki-Kare Testi

Vaka grubunda anne sütü alımının bilirubin düzeyinde etkisi olmadığı saptandı (p:0,542) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Vaka grubunda anne sütü alımı ile başvuru ve taburculuk bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki

	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>P*</b>
<b>Bilirubin (mg/dL)</b>	16,3 (8,4-28,0)	17,5 -	0,542

\*Mann Whitney U testi

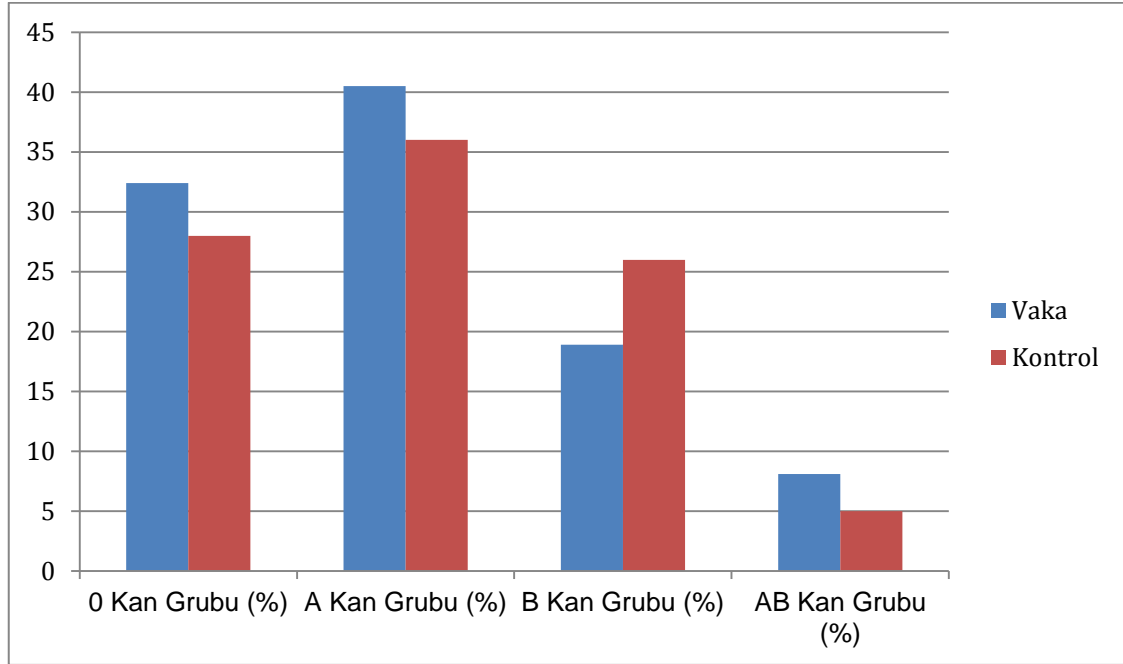
Vaka grubunun %32,4'ü 0 kan grubuna, %40,6'i A kan grubuna, %18,9'u B kan grubuna ve %8,1'i AB kan grubuna sahipti. Kontrol grubunun %28'i 0 kan grubuna, %36'sı A kan grubuna, %26'sı B kan grubuna ve %10'u AB kan grubuna sahipti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,847) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Kan gruplarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı

<b>Kan grubu</b>	<b>Vaka n (%)</b>	<b>Kontrol n (%)</b>	<b>p</b>
<b>0 kan grubu</b>	12 (32,4)	14 (28,0)	0,847
<b>A kan grubu</b>	15 (40,6)	18 (36,0)	
<b>B kan grubu</b>	7 (18,9)	13 (26,0)	
<b>AB kan grubu</b>	3 (8,1)	5 (10,0)	

%%: sütun yüzdesi, p: Ki-Kare Testi

**Şekil 8.** Kan gruplarının vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımı



Vaka grubunda Rh(+) olan katılımcılar %94,6 (n:35), Rh(-) olan katılımcılar %5,4 (n:2) oranında iken kontrol grubunda Rh(+) olan katılımcılar %98,0 (n:49), Rh(-) olan katılımcılar %2,0 (n:1) oranında saptanmıştır. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlenmiştir (p:0,572) (Tablo 6).

**Tablo 7.** Rh gruplandırması açısından vaka-kontrol karşılaştırması

Rh	Vaka		Kontrol		P
	n	%	n	%	
<b>Pozitif</b>	35	94,6	49	98,0	0,572
<b>Negatif</b>	2	5,4	1	2,0	

%%: sütun yüzdesi, p: Ki-Kare Testi

Vaka ve kontrol grupları ile katılımcıların annelerinin AB0 ve Rh kan grupları açısından dağılımları tablo 8 ve 9' da gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Vaka ve kontrol grubunda kan grubu dağılımı

<b>Bebek Kan Grubu</b>	<b>Vaka n (%)</b>	<b>Kontrol n (%)</b>
<b>0 Rh-</b>	2 (5,4)	0 (0,0)
<b>0 Rh+</b>	10 (27,0)	14 (28,0)
<b>A Rh-</b>	2 (5,4)	1 (2,0)
<b>A Rh+</b>	13 (35,1)	17 (34,0)
<b>B Rh-</b>	0 (0,0)	1 (2,0)
<b>B Rh+</b>	7 (18,9)	12 (24,0)
<b>AB Rh-</b>	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>AB Rh+</b>	3 (8,1)	5 (10,0)

**Tablo 9.** Vaka ve kontrol gruplarının anne kan grubu dağılımı

<b>Anne Kan Grubu</b>	<b>Vaka n (%)</b>	<b>Kontrol n (%)</b>
<b>0 Rh-</b>	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>0 Rh+</b>	8 (21,6)	9 (18,0)
<b>A Rh-</b>	1 (2,7)	0 (0,0)
<b>A Rh+</b>	22 (59,5)	21 (42,0)
<b>B Rh-</b>	0 (0,0)	1 (2,0)
<b>B Rh+</b>	4 (10,8)	12 (24,0)
<b>AB Rh-</b>	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>AB Rh+</b>	2 (5,4)	7 (14,0)

## Vaka grubuna ait bulgular

Vaka grubunda tedavi öncesi total bilirubin ortalaması  $16,4 \pm 3,9$  mg/dL (min-max 8,4-28) iken tedavi sonrasında  $10,9 \pm 2,1$  mg/dL (min-max 6,9-15,7) idi. Tedavi öncesi hemotokrit ortalaması  $\%51,3 \pm 7,9$  (min-max 41,2-67,0) iken, tedavi sonrası  $\%51,4 \pm 9,7$  (min-max 34,8-63,0) idi.

Vaka grubunda intravenöz mayi alım öyküsü  $\%18,9$  (n:7) olarak saptanmıştır.

Vaka grubunda intravenöz mayi alma durumunun kan grupların göre yapılan değerlendirmesinde 0 kan grubuna ait katılımcıların  $\%8,3'$  ü (n:1), A kan grubuna ait katılımcıların  $\%33,3'$  ü (n:5), B kan grubuna ait katılımcıların  $\%14,3'$  ü (n:1), AB kan grubuna ait katılımcıları  $\%0,0'$  ı (n:0) intravenöz mayi aldığı gözlenmiştir. Vaka grubunda intravenöz mayi alma sıklığı açısından anlamlı farklılığın olmadığı gözlemlendi ( $p=0,243$ ).

Vaka grubunun beslenme durumlarının kan gruplarına göre olan dağılımı değerlendirildiğinde 0 kan grubuna ait katılımcıların  $\%66,7'$  sinin (n:8) sadece anne sütü ile,  $\%8,3'$  ünün (n:1) sadece formül süt ile,  $\%25'$  inin (n:3) ise hem anne sütü hem de formül süt ile beslendiği gözlemlendi. A kan grubuna ait katılımcıların  $\%80'$  inin (n:12) sadece anne sütü ile,  $\%0,0'$  inin (n:0) sadece formül süt ile,  $\%20'$  sinin (n:3) hem anne sütü hem de formül süt ile beslendiği gözlemlendi. B kan grubuna ait katılımcıların  $\%42,9'$  unun (n:3) sadece anne sütü ile,  $\%0,0'$  inin (n:0) sadece formül süt ile,  $\%57,1'$  inin (n:4) hem anne sütü hem de formül süt ile beslendiği gözlemlendi. AB kan grubuna ait katılımcıların  $\%66,7'$  sinin (n:2) sadece anne sütü ile  $\%0,0'$  inin (n:0) sadece formül süt ile,  $\%33,3'$  ünün (n:1) hem anne sütü hem de formül süt ile beslendiği gözlemlendi. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada katılımcıların beslenme durumları ile kan grupları arasında anlamlı farklılığın olmadığı gözlemlendi ( $p=0,501$ ).

Vaka grubunun genel fototerapi alma süre ortalaması  $11,2 \pm 5,7$  (min 4, max 32) saat olduğu gözlenmiştir. 0 kan grubuna ait katılımcıların fototerapi alma süre ortalaması  $9,2 \pm 5,8$  saat (min 4, max 24), A kan grubuna ait katılımcıların fototerapi alma süre ortalaması  $12,4 \pm 6,9$  saat (min 4, max 32), B

kan grubuna ait katılımcıların fototerapi alma süre ortalaması  $10,9\pm 3,0$  saat (min 8, max 16), AB kan grubuna ait katılımcıların fototerapi alma süre ortalaması  $14,7\pm 2,3$  saat (min 12, max 16) olup grupların fototerapi alma süreleri açısından anlamlı farklılığın olmadığı gözlemlendi ( $p=0,089$ ). Buna ilaveten katılımcıların bilirubin düzeyleri ve kan gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 10' da özetlenmiştir. Bu karşılaştırmada bilirubin düzeyleri ve kan grupları arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı gözlemlenmiştir ( $p>0,05$ ). (Tablo 10).

Tablo 10. Vaka grubunda fototerapi alma süreleri ve bilirubin değerlerinin kan gruplarına göre karşılaştırılması

	<b>0 kan grubu</b>	<b>A kan grubu</b>	<b>B kan grubu</b>	<b>AB kan grubu</b>	
	<b>ortalama<math>\pm</math>ss</b>	<b>ortalama<math>\pm</math>ss</b>	<b>ortalama<math>\pm</math>ss</b>	<b>ortalama<math>\pm</math>ss</b>	<b>P</b>
<b>Fototerapi süresi (Saat)</b>	9,2 $\pm$ 5,8	12,4 $\pm$ 6,9	10,9 $\pm$ 3,0	14,7 $\pm$ 2,3	0,089
<b>Geliş Bilirubin</b>	15,8 $\pm$ 3,4	16,7 $\pm$ 4,3	15,1 $\pm$ 2,9	16,4 $\pm$ 1,1	0,896
<b>Çıkış Bilirubin</b>	11,1 $\pm$ 1,6	11,2 $\pm$ 2,6	9,2 $\pm$ 2,6	11,3 $\pm$ 0,5	0,470

ss: standart sapma, p: Kruskal Wallis Testi

## 5 TARTIŞMA

Bu çalışmada sağlıklı term yenidoğan nonpatolojik sarılığının kan gruplarıyla ilişkisinin olmadığı görüldü. Vaka sayısı az olmakla beraber 0 ve A kan grupları indirekt hiperbilirubinemi hastalarında daha sık, B ve AB kan grupları daha nadirdi. Bu karşılaştırmada vaka artırılması ile istatistiki fark çıkma ihtimalinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda cinsiyetler arasında vaka kontrol grubu açısından fark olmasa da her iki grupta erkek cinsiyet daha fazla idi. Özellikle vaka grubunda erkek cinsiyetin fazla olması (%51,4) Bolat ve ark. (65) çalışması ile benzerlik

göstermektedir. Diğer çalışmalarda da indirekt hiperbilirubineminin erkek çocuklarda daha fazla olduğu göstermiştir (66,67). Doğum haftası açısından ise term yenidoğanlar alındığı için ortalama  $38,3 \pm 0,8$  (37,0-41,0) hafta doğum haftası saptanırken Bolat ve ark. (65) çalışmasında da bu ortalamalar ( $38,1 \pm 1,0$  [38-42]) olarak saptanmıştır. Bunun yanında çalışmamızda vaka grubunun doğum haftası kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır. Bu durum yenidoğan doğum haftası ile indirekt hiperbilirubinemi gelişmesi arasında ters orantı olabileceğini gösterebilir (68–70). Çalışmamızda vaka grubundaki bireylerin daha kırsal alanda yaşadığı gözlemlendi. Hastalar ilçe merkezlerinden tedavi amaçlı il merkezine gelmesinin bunun nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Anne sütü bütün yenidoğanlar için kabul edilen en önemli besindir. Farklı çalışmalarda hiperbilirubinemi nedeniyle hastaneye yatan bebeklerde anne sütü ile beslenme oranlarının %80-90 gibi yüksek oranlarda olduğu gözlemlenmiştir (66,71,74). Bu çalışmalarda anne sütü ile ilişkili hiperbilirubineminin iki şekilde incelenmesi gerektiğine işaret edilmiştir. Birincisi anne sütünün azlığı ve emzirme tekniğindeki yanlışlıklardan dolayı ilk dört günde ortaya çıkan, yetersiz beslenme sonucunda mekonyum geçişinin azalması ve bilirubin enterohepatik geçişinin azalması nedeniyle oluşan bilirubin yükseklidir (anne sütü ile beslenme sarılığı) (15,72,73). İkincisi ise yaşamın ilk haftasında başlayıp üç ay kadar sürebilen; anne sütünde bulunan pregnan 3 alfa 20 beta diol, non esterifiye uzun zincirli yağ asitleri gibi bazı maddelerin üridil difosfo glukronil transferaz (UDPGT) enzimini engellemesi nedeniyle bilirubin metabolizmasının azalması sonucunda ortaya çıkan bilirubin yükseklidir (74,75). Çalışmamızda sadece anne sütü ile beslenme oranı %66,7 oranında olduğu gözlemlenmiştir. Sadece anne sütü, anne sütü ile beraber formül süt ile beslenen vakalar ile sadece formül süt ile beslenenler arasında ise bilirubin yüksekliliği açısından farklılığın olmadığı gözlemlenmiştir. Bu durum; vaka grubunda sadece bir hastanın sadece formül süt ile beslenmesi nedeniyle oluşan örneklem yetersizliği ile açıklanabilir. Daha geniş örneklem grubu ve anne sütünün dahil olmadığı hasta

sayısının artmış olduğu gruplarda bu oran ve anlamlılık düzeyi değişkenlik gösterebilir.

Bazı literatür verilerinde sadece anne sütü ile beslenen term bebeklerde patolojik kilo kaybı ve hiperbilirubineminin daha sık olduğu gözlenmiş (76). Bhat ve ark. (77) çalışmasında sadece anne sütü ile beslenenlerdeki patolojik kilo kaybı sıklığı %28 olarak bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Ünal ve ark. (78) tarafından 169 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada vücut ağırlığındaki azalma ile erken anne sütü sarılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Aynı çalışmada annenin birinci çocuğu olma, doğum ağırlığının ve gestasyonel doğum haftasının düşük olması ağırlık kaybına etki eden faktörler olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise vaka grubunda patolojik kilo kaybı sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde hiç gözlenmemiş olup; karışık veya sadece formül süt ile beslenen bebeklerde %28,6 oranında gözlenmiştir. Buna ilaveten literatürden farklı olarak anne sütü ile karışık veya sadece formül süt ile beslenen bebeklerin bilirubin değerleri açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Çalışmamızda vaka ve kontrol grubunda en sık A kan grubu, ikinci sıklıkta ise 0 kan grubunun olduğu gözlendi herhangi bir istatistiksel anlamlılık bulunmamakla birlikte B kan grubunun kontrol grubunda daha yaygın olduğu gözlendi. Ülkemizde 2012 yılında sağlıklı yenidoğanlarda yapılan kan grubunun araştırıldığı bir tarama çalışmasında, çalışmamıza benzer olarak en sık A kan grubu (%43,4), ikinci sıklıkta 0 kan grubu (%33,3) üçüncü sıklıkta ise B kan grubu (%17,3) oranında saptanmıştır (79). Hindistan'da 151 yenidoğanın hemolitik hastalığının değerlendirildiği başka bir çalışmada AB0 kan gruplarının yaygınlığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış (80). AB0 uygunsuzluğunun değerlendirildiği 254 katılımcının dahil edildiği bir çalışmada (81), Akgül ve ark. (82). yenidoğan sarılığının tüm etyolojik nedenlerinin dahil edildiği bir çalışmasında kan grubu dominansı ile patolojik yenidoğan sarılığı arasında farkın bulunmadığı gösterilmiş. Yine Akgül ve ark. (82), çalışmasında iki olgunun çok yüksek bilirubin düzeylerine sahip olduğu hatta kernikterus



belirtilerini gösterdiğine işaret edilip bu olguların B kan grubuna ait oldukları belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan bu çalışmada yenidoğanlarda kan gruplarının AB0 uyuşmazlığına bağlı hemoliz üzerinde anlamlı farkının olmadığı gösterilmiştir (82). AB0 hemolitik hastalık kan gruplarındaki dominansın değerlendirildiği, Afrika' daki bireylerin katıldığı çalışmada B kan grubunun dominansının daha fazla olduğu gösterilip hastalığın şiddetini arttırmadığı belirtilmiştir (83). Yine Afrika' daki bireylerin katıldığı bir çalışmada Anti-B antikorlarının neden olduğu hidrops fetalis vakaları bildirilmiştir (84,85). Çalışmamızda ise AB0 gibi kan uyuşmazlıkları olanlar yer almamış olup, bu literatür verilerinin tersi olarak B kan grubunun kontrol grubunda daha fazla olduğu gözlenmektedir. Bu durumda B kan grubunun Türkiye' deki yenidoğanlarda herhangi bir dominansının bulunmaması veya örneklem sayısının fazla olması halinde B kan grubunun koruyucu bir faktör olabileceği düşünülebilir.

Hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda dehidratasyon sarılık tablosunun şiddetlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu sebeple bilirubin düzeyinin düşmesinde intravenöz mayi alımının fototerapi tedavisinin yanında etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (86–88). Bunun yanında dehidratasyonu olmayan sağlıklı term yenidoğanlarda intravenöz mayi desteğinin serum bilirubin düzeyinde azalma ve fototerapi süresi üzerinde etkisinin bulunmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (89). Çalışmamızda vaka grubunda intravenöz mayi alma yaygınlığı %18,9 oranında gözlenmekte iken patolojik düzeyde kilo kaybı olan (%5 ve üzeri) olgular ise toplamın %24,3 ' ünü oluşturmakta idi. Bu kısımda oluşan %5,4' lük farkın nedeni, patolojik düzeyde (%5 ve üzeri) kilo kaybı olan bazı yenidoğanlarda belirgin dehidratasyon bulgularının olmamasından dolayı intravenöz mayi verilmemesidir. Çalışmamızda dehidratasyon bulguları olması nedeniyle intravenöz mayi uygulamasının fazla olması bu farklılığı açıklayabilir. Diğer çalışmalarda intravenöz mayi desteği sıklığı gözlenmemekle birlikte serum ozmolaritelerine göre bir değerlendirme yapıldığı gözlenmektedir (89,90).

Çalışmamız term, sağlıklı, indirekt hiperbilirubinemisi olan ve fetoterapi alan hasta grubunda kan grubu dominansını araştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak Türkiye'nin sadece bir bölgesini yansıtması ve örneklem sayısının yetersiz olması gösterilebilir.

## 6 SONUÇ

Bu çalışmada sağlıklı term yenidoğan nonpatolojik sarılığının kan gruplarıyla ilişkisinin olmadığı görüldü. Vaka sayısı az olmakla beraber 0 ve A kan grupları indirekt hiperbilirubineminin hastalarında daha sık, B ve AB kan grupları daha nadirdi. Bu karşılaştırmada vaka arttırılması ile istatistiki fark çıkma ihtimalinin olabileceğini düşünmekteyiz.

## 7 KAYNAKLAR

1. ABDELAZIZ, S. B., EL-SHAFEI, A. M. (2012). Health and Lifestyle Assessment among Medical Students of El Kasr El Aini, Faculty of Medicine, Cairo University. *Journal of American Science*, 8(2).
2. IVES, N. K. (2011). Management of neonatal jaundice. *Paediatrics and Child Health*, 21(6): 270-276.
3. MACMAHON, J, STEVENSON, D. (1998). Avery' s Diseases of the Newborn 7th ed. Philadelphia: A Division of Horcourt Brace Company. p.: 995–1020.
4. WONG, R., DESANDRE, G. (2006). Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant, 8 th edition. Mosby Elsevier. p.: 1419–65.
5. PIAZZA, A., STOLL, BJ., KLIEGMAN, RM. (2007). Nelson Textbook of Pediatrics, 18 th edition PA: Philadelphia: WB Saunders. p.: 756–65.
6. CAN, G., İNZE, Z., ÇOBAN, A. (2002). Pediatri, 3 baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. p.: 402–20.

7. BRANCH, D. R., MUENSCH, H. A., SY SİOK HİAN, A. L., PETZ, L. D. (1983). Disulfide bonds are a requirement for Kell and Cartwright (Yta) blood group antigen integrity. *Br J Haematol*, 54(4): 573-578.
8. SCHMID, R. (1972). Bilirubin metabolism in man. *New England Journal of Medicine*, 287(14): 703-709.
9. ALPAY, F. (2004). Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Dergisi, Birinci baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi. p.: 559–78.
10. OVALI, F. (2007). Neonatoloji, 2 baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. p.: 517–36.
11. CHAMPE, P., HARVEY, R. (1997). Biyokimya, 2 baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. p.: 261–4.
12. KÜLTÜRSAY, N. (2006). Nedenler ve Tanı. *Güncel Pediatri*. 2: 21-5.
13. CASHORE, W. (1994). Principles and Practice of Pediatrics, Second ed. Philadelphia: JB Lippincott Company. p.: 446–55.
14. VURAL, M. (2008) Bilürubin Nörotoksisitesi. *J Curr Pediat*. 6: 1.
15. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SUBCOMMITTEE ON HYPERBILIRUBINEMIA. (2004). Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 114(1): 297.
16. BHUTANI, V. K., JOHNSON, L., SIVIERI, E. M. (1999). Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 103(1): 6-14.
17. ALPAY, F., SARICI, S. Ü., TOSUNCUK, H. D., SERDAR, M. A., INANÇ, N., GÖKÇAY, E. (2000). The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics*. 106(2) :16.
18. YAMAUCHI, Y. (1990). Clinical application of transcutaneous bilirubin measurement. *Acta Paediatrica*, 79(4): 385-390.
19. LINN, S., SCHOENBAUM, S. C., MONSON, R. R., ROSNER, B., STUBBLEFIELD, P. G., RYAN, K. J. (1985). Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 75(4): 770-774.

20. NEWMAN, T. B., EASTERLING, M. J., GOLDMAN, E. S., STEVENSON, D. K. (1990). Laboratory evaluation of jaundice in newborns: frequency, cost, and yield. *American Journal of Diseases of Children*. 144(3): 364-368.
21. MOORE, L. G., NEWBERRY, M. A., FREEBY, G. M., CRNIC, L. S. (1984). Increased incidence of neonatal hyperbilirubinemia at 3,100 m in Colorado. *American Journal of Diseases of Children*. 138(2): 157-161.
22. GALE, R., SEIDMAN, D. S., DOLLBERG, S., STEVENSON, D. K. (1990). Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 10(1): 82-86.
23. ADAMS, J. A., HEY, D. J., HALL, R. T. (1985). Incidence of hyperbilirubinemia in breast-vs. formula-fed infants. *Clinical pediatrics*. 24(2): 69-73.
24. SCHNEIDER, A. P. (1986). Breast milk jaundice in the newborn: a real entity. *Jama*. 255(23): 3270-3274.
25. FRIEDMAN, L., LEWIS, P. J., CLIFTON, P., BULPITT, C. J. (1978). Factors influencing the incidence of neonatal jaundice. *Br Med J*. 1(6122): 1235-1237.
26. ÖZKAN, H. (2008). Hiperbilirubinemide Risk Faktörleri. *Güncel Pediatri*, 6, 119-20.
27. MAISELS, M. J., GIFFORD, K. (1983). Neonatal jaundice in full-term infants: role of breast-feeding and other causes. *American Journal of Diseases of Children*. 137(6): 561-562.
28. MAISELS, M. J., GIFFORD, K., ANTLE, C. E., LEIB, G. R. (1988). Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. *Pediatrics*. 81(4): 505-511.
29. MAISELS, M. J., GIFFORD, K. (1983). Breast-feeding, weight loss, and jaundice. *The Journal of pediatrics*, 102(1), 117-118.
30. SEIDMAN, D. S., ARMON, Y., ROLL, D., STEVENSON, D. K., GALE, R. (1988). Grand multiparity: an obstetric or neonatal risk factor?. *American Journal of obstetrics and gynecology*. 158(5): 1034-1039.

31. KIRIMI, E., TUNCER, O., KOÇER, M., CEYLAN, A. (2003). Doğum eylemi sırasında uygulanan farklı dozda oksitosin ve salin solüsyonunun yenidoğan sarılığına etkisi. *Med Netw.* 9:470.
32. SINGHI, S., CHOOKANG, E., HALL, J. (1984). Intrapartum infusion of aqueous glucose solution, transplacental hyponatraemia and risk of neonatal jaundice. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 91(10): 1014-1018.
33. JOHNSON, J. D., ALDRICH, M., ANGELUS, P., STEVENSON, D. K., SMITH, D. W., HERSCHEL, M. J., VALAES, T. (1984). Oxytocin and neonatal hyperbilirubinemia: studies of bilirubin production. *American Journal of Diseases of Children.* 138(11): 1047-1050.
34. PEEVY, K. J., LANDAW, S. A., GROSS, S. J. (1980). Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics.* 66(3): 417-419.
35. BARTOLETTI, A. L., STEVENSON, D. K., OSTRANDER, C. R., JOHNSON, J. D. (1979). Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production. I. Effects of gestational and postnatal age and some common neonatal abnormalities. *The Journal of pediatrics.* 94(6): 952-955.
36. STRATTON, J. A., MILLER, R. D., SCHMIDT, P. (1985). Effect of maternal parasitic disease on the neonate. *American journal of reproductive immunology and microbiology.* 8(4): 141-142.
37. ATAY, E., BOZAYKUT, A., IPEK, I. O. (2006). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *Journal of tropical pediatrics.* 52(1): 56-58.
38. BEUTLER, E. (1991). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *New England Journal of Medicine.* 324(3): 169-174.
39. BROWN, A. K. (1992). Hyperbilirubinemia in Black Infants Role of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Clinical pediatrics.* 31(12): 712-715.

40. SAY, B., OZAND, P., BERKEL, I., ÇEVİK, N. (1965). Erythrocyte Glucose- 6- Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Turkey. *Acta Paediatrica*. 54(4): 319-324.
41. JACQUELINE, H., BERNADETTE, F. (1999). Clinical Hematology. W.B. Phiadelphia: Saunders Company.
42. JEFFARES, M. J. (1977). A multifactorial survey of neonatal jaundice. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 84(6): 452-455.
43. CONNOLEY, G., MENAHEM, S. (1990). A possible association between neonatal jaundice and long-term maternal lithium ingestion. *The Medical journal of Australia*. 152(5): 272-273.
44. HANNAM, S., MCDONNELL, M., RENNIE, J. M. (2000). Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatrica*. 89(6): 694-697.
45. SARICI, S. Ü., ALPAY, F., ÜNAY, B., ÖZCAN, O., GÖKÇAY, E. (1999). Comparison of the efficacy of conventional special blue light phototherapy and fiberoptic phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatrica*. 88(11): 1249-1253.
46. SARICI, S. U., ALPAY, F., DÜNDARÖZ, M. R., OZCAN, O., GÖKÇAY, E. (2000). Fiberoptic phototherapy versus conventional daylight phototherapy for hyperbilirubinemia of term newborns. *The Turkish journal of pediatrics*. 43(4): 280-285.
47. ACUNAŞ, B. (2008). Hiperbilirubinemide Tedavi. *Güncel Pediatri*. 6:114–8.
48. CAPUZZO, E., BONFANTI, C., FRATTINI, F., MONTORSI, P., TURDO, R., PREVIDI, M. G., FRANCHINI, M. (2016). The relationship between ABO blood group and cardiovascular disease: results from the Cardiorisk program. *Annals of translational medicine*. 4(10).
49. CHEN, Z., YANG, S. H., XU, H., LI, J. J. (2016). ABO blood group system and the coronary artery disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*: 6.
50. ASUQUO, J. I., OKAFOR, I. M., USANGA, E. A., IDONGESIT, I. (2014). Von Willebrand Factor Antigen Levels in Different ABO Blood

Groups in a Nigerian Population. *International Journal of Biomedical Laboratory Science*. 3(1).

51. GILL, J. C., ENDRES-BROOKS, J., BAUER, P. J., MARKS, W. J., MONTGOMERY, R. R. (1987). The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood*. 69(6): 1691-1695.
52. HAJIZADEH, R., KAVANDI, H., NADIRI, M., GHAFFARI, S. (2016). Association of ABO blood group with incidence and outcome of acute pulmonary embolism. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 44(5): 397-403.
53. HU, X., QIAO, S., QIU, H., YE, S., FENG, L., SONG, L. (2015). Association between ABO blood group and acute myocardial infarction. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. 43(9): 785-787.
54. IAVARONE, M., DELLA CORTE, C., PELUCCHI, C., MARCONI, M., TROTTI, R., TRIOLO, M., LA VECCHIA, C. (2016). Risk of hepatocellular carcinoma in relation to ABO blood type. *Digestive and Liver Disease*. 48(1): 94-96.
55. LI, N., XU, M., LI, C. F., OU, W., WANG, B. X., ZHANG, S. L., WANG, S. Y. (2015). Prognostic role of the ABO blood types in Chinese patients with curatively resected non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 1601 cases at a single cancer center. *Chinese journal of cancer*. 34(3): 54.
56. LI, X., XU, H., DING, Z., JIN, Q., GAO, P. (2016). Association between ABO blood group and HCV-related hepatocellular carcinoma risk in China. *Medicine*. 95(49): 5587.
57. MEO, S. A., ROUQ, F. A., SURAYA, F., ZAIDI, S. Z. (2016). Association of ABO and Rh blood groups with type 2 diabetes mellitus. *European review for medical and pharmacological sciences*. 20(2): 237-242.
58. SUN, P., CHEN, C., ZHANG, F., AN, X., LI, X. Y., LI, Y. H., WANG, F. H. (2014). The ABO blood group predicts survival in esophageal squamous cell carcinoma in patients who ever smoked: a retrospective study from China. *Tumor Biology*. 35(7): 7201-7208.

59. YANG, X., HUANG, Y., FENG, J. F. (2014). Is there an association between ABO blood group and overall survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Med.* 7(8): 2214-2218.
60. VASAN, S. K., ROSTGAARD, K., MAJEED, A., ULLUM, H., TITLESTAD, K. E., PEDERSEN, O. B., HJALGRIM, H. (2016). ABO Blood group and risk of thromboembolic and arterial disease: a study of 1.5 million blood donors. *Circulation.* 115.
61. WANG, Y., ZHOU, B. Y., ZHU, C. G., GUO, Y. L., WU, N. Q., QING, P., LI, J. J. (2016). Distribution of ABO Blood Groups and Coronary Artery Calcium. *Heart, Lung and Circulation.*
62. EL-FERZLI, G. T., DREHER, M., PATEL, R. P., AMBALAVANAN, N. (2012). ABO blood group is associated with response to inhaled nitric oxide in neonates with respiratory failure. *PloS one.* 7(9): e45164.
63. KUO, K. C., KUO, H. C., HUANG, L. T., LIN, C. S., YANG, S. N. (2013). The clinical implications of ABO blood groups in Pseudomonas aeruginosa sepsis in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 46(2): 109-114.
64. BIJANZADEH, M., RAMACHANDRA, N. B., MAHESH, P. A., SAVITHA, M. R., MANJUNATH, B. S., JAYARAJ, B. S. (2009). Lack of association between asthma and ABO blood group. *Lung.* 187(6): 389-392.
65. BOLAT, F., USLU, S., BÜLBÜL, A., CÖMERT, S., CAN, E., NUHOĞLU, A. (2010). Evaluation of term newborns hospitalized in our NICU with the diagnosis of indirect hyperbilirubinemia. *Pediatrics J.* 10 (2): 69–74.
66. KATAR, S. D. C., ÖZEL, K., SUCAKLI, İ. (2006). Kan değişimi yapılan yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etiyolojisinin değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi.* 33: 174-7.
67. BÜLBÜL, A., OKAN, F., USLU, S., İŞÇİ, E., NUHOĞLU, A. (2005). Term bebeklerde hiperbilirubineminin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin araştırılması Orijinal Araştırma. *Türk Pediatri Arşivi.* 535: 204-10.



68. BRİTES, D., BRİTO, M. (2012). Care of the jaundiced neonate. 1. Edition. New York: McGraw Hill Professional. p.: 115–43.
69. MAISELS, M. J., WATCHKO, J. F., BHUTANI, V. K., STEVENSON, D. K. (2012). An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *Journal of Perinatology*. 32(9): 660-664.
70. GÜZOĞLU, N., TANDIRÇIOĞLU, Ü. A., ALİEFENDİOĞLU, D. (2016). Management of hyperbilirubinemia in preterm infants in Turkey. *Turkish journal of medical sciences*. 46(2): 401-403.
71. MADAM, A., MACMAHON, J., STEVENSON, D. (2005). Avery's Diseases of Newborn. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. p.: 1226–9.
72. HUANG, M. J., KUA, K. E., TENG, H. C., TANG, K. S., WENG, H. W., HUANG, C. S. (2004). Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatric research*. 56(5): 682-689.
73. KALKAN, I., HELJIĆ, S., DZINOVIĆ, A., KURTAGIĆ, S., MAKSIĆ, H. (1998). Neonatal hyperbilirubinemia: evaluation and treatment. *Medicinski arhiv*. 53(3 Suppl 2): 43-45.
74. GARTNER, L. M. (2001). Breastfeeding and jaundice. *Journal of Perinatology*. 21(S1): S25.
75. MAISELS, M. (1998). Neonatology : pathophysiology management of the newborn. 5 th ed. Philadelphia: Sage Publications. p. 765–819.
76. MARGOLIS, L. H. (1995). A critical review of studies of newborn discharge timing. *Clinical pediatrics*. 34(12): 626-634.
77. BHAT, S. R., LEWIS, P., DAVID, A., LIZA, S. M. (2006). Dehydration and hypernatremia in breast-fed term healthy neonates. *Indian journal of pediatrics*. 73(1): 39-41.
78. UNAL, S., ARHAN, E., KARA, N., UNCU, N., ALİEFENDİOĞLU, D. (2008). Breast-feeding- associated hypernatremia: Retrospective analysis of 169 term newborns. *Pediatrics International*. 50(1): 29-34.
79. KAYIRAN, S. M., OKTEM, O., KAYIRAN, P. G., PALOGLU, E., GURAKAN, B. (2012). Frequency of ABO and Rhesus blood groups

- among neonates born at a private hospital in Istanbul. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 43(2): 467.
80. BHAT, Y. R., PAVAN KUMAR, C. G. (2012). Morbidity of ABO haemolytic disease in the newborn. *Paediatrics and international child health*. 32(2): 93-96.
  81. DUFOUR, D. R., MONOGHAN, W. P. (1980). ABO hemolytic disease of the newborn: a retrospective analysis of 254 cases. *American journal of clinical pathology*. 73(3): 369-373.
  82. AKGÜL, S., KORKMAZ, A., YIĞIT, Ş., YURDAKÖK, M. (2013). Neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: does blood group matter?. *Turkish Journal of Pediatrics*. 55(5).
  83. PEEVY, K. J., WISEMAN, H. J. (1978). ABO hemolytic disease of the newborn: evaluation of management and identification of racial and antigenic factors. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 33(10): 666-668.
  84. STILLER, R. J., HERZLINGER, R., SIEGEL, S., WHETHAM, J. C. (1996). Fetal ascites associated with ABO incompatibility: case report and review of the literature. *American journal of obstetrics and gynecology*. 175(5): 1371-1372.
  85. MCDONNELL, M., HANNAM, S., DEVANE, S. P. (1998). Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 78(3): 220-221.
  86. YANG, W. C., ZHAO, L. L., LI, Y. C., CHEN, C. H., CHANG, Y. J., FU, Y. C., WU, H. P. (2013). Bodyweight loss in predicting neonatal hyperbilirubinemia 72 hours after birth in term newborn infants. *BMC pediatrics*. 13(1): 145.
  87. CHANG, R. J., CHOU, H. C., CHANG, Y. H., CHEN, M. H., CHEN, C. Y., HSIEH, W. S., TSAO, P. N. (2012). Weight loss percentage prediction of subsequent neonatal hyperbilirubinemia in exclusively breastfed neonates. *Pediatrics & Neonatology*. 53(1): 41-44.
  88. HUANG, H. C., YANG, H. I., CHANG, Y. H., CHANG, R. J., CHEN, M. H., CHEN, C. Y., TSAO, P. N. (2012). Model to predict

hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns with exclusive breast feeding. *Pediatrics & Neonatology*. 53(6): 354-358.

89. DEMIRSOY, U., NALBANTOĞLU, B., NALBANTOĞLU, A., CAKAN, M., SAY, A. (2011). Effect of Fluid Supplementation on Serum Bilirubin Level During Phototherapy of Exclusively Breastfed Term Infants with Hyperbilirubinemia. *Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*.
90. MEHTA, S., KUMAR, P., NARANG, A. (2005). A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *The Journal of pediatrics*. 147(6): 781-785.

