



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KAN DEĞİŞİMİ YAPILAN HİPERBİLİRUBİNEMİLİ
YENİDOĞANLARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Füsun Efsun Egeren ARCAK
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR - 2019



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KAN DEĞİŞİMİ YAPILAN HİPERBİLİRUBİNEMİLİ
YENİDOĞANLARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Füsun Efsun Egeren ARCAK
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Selahattin KATAR

DİYARBAKIR-2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Selahattin Katar'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Mehmet Celal Devecioğlu ve emeği olan diğer hocalarım; Prof.Dr. Yusuf Kenan Haspolat'a, Prof.Dr.Murat Söker'e, Prof. Dr. Ayfer Gözü Pirinçcioğlu'na, Prof. Dr. Mustafa Taşkesen'e, Doç.Dr. Meki Bilici'ye, Doç.Dr. Alper Akın'a, Doç.Dr. Müsemma Karabel'e, Doç.Dr. İlyas Yolbaş'a, Doç.Dr.Velat Şen'e, Doç.Dr. Sabahattin Ertuğrul'a, Doç.Dr. Fesih Aktar'a ve Dr.Öğr.Üyesi Kamil Yılmaz'a;

Hayatım boyunca bana her anımda destek olan canım anneciğim Gönül Egeren ve babacığım Metin Egeren'e;

Beni varlığıyla hep çok şanslı hissettiren biricik kardeşim Engin Egeren'e;

Yaşadığım, nefes aldığım her anın ne kadar kıymetli ve paha biçilmez olduğunu tam anlamıyla yaşatan canımdan öte evlatlarım Arın Arcak ve Alaz Arcak'a;

Bu zamana kadar bana desteğini esirgemeyen sevgili eşim Akan Arcak'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Füsun Efsun Egeren Arcak

Diyarbakır-2019

ÖZET

Giriş ve Amaç: Fizyolojik yenidoğan sarılığın kıyasla daha az sıklıkta görülen patolojik sarılık erken dönemde tedavi edilmediği takdirde kernikterus ile sonuçlanabilen önemli bir sağlık sorunudur. Yenidoğan sarılığının risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmesi ve etkili bir tedavi yöntemi uygulanması önemlidir. Ciddi yenidoğan sarılığında fototerapi (FT) ve kan değişimi (KD) en sık kullanılan tedavi yöntemleridir. Özellikle ciddi hiperbilirübinemide kan değişimi nörolojik sekellerin önlenmesinde hayati önem taşır. Bu çalışmada kan değişimi yapılan ciddi hiperbilirübinemili hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmamızda Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde kan değişimi uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların doğum yeri ve doğum şekli, anne yaşı, doğum sayısı, akraba evliliği durumu, ailenin yaşadığı yer, hastanın gestasyon yaşı, hastane başvuru yaşı, hastaneye başvuru nedenleri, cinsiyeti, doğum ağırlığı, fizik inceleme bulguları, laboratuvar inceleme sonuçları, fototerapi süresi, kan değişimi süresi, kan değişimi sayısı, kan değişimi sonrası gelişen komplikasyonlar değerlendirildi. Tüm veriler hasta dosyalarından retrospektif şekilde tarama yöntemi ile kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmaya yenidoğan sarılığı nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen ve kan değişimi uygulanan 29 (%60.4)'u erkek ve 19 (%39.6)'u kız olmak üzere toplam 48 bebek dahil edildi. Bebeklerin 32 (%66.7)'sinin normal spontan vajinal yol ile 16 (%33.3)'sının sezaryen yol ile doğduğu saptandı. Bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları 3134.38 ± 390.47 gr. olarak bulundu. Başvuru sırasında bebeklerin ortalama yaşı 3.69 ± 2.63 gün idi.

Hastaların tümünde ciltte ve gözlerde sararma şikayetinin olduğu, sarılığa ek olarak 10 bebekte emme zayıflığı şikayetinin eklendiği, 4 hastanın ise inleme şikayetlerinin olması üzerine hastaneye getirildiği saptandı. Hastaların 37'sinin (%90.2) hastanede, 4'ünün (%9.8) evde doğduğu öğrenildi.

Annelerin ortalama yaşının 29.56 ± 6.26 yıl (18-45) ve toplam gebelik sayısının 4 ± 2 ve ortalama toplam doğum sayılarının ise 3 ± 2 doğum olduğu saptandı. Ebeveynlerde akraba evliliği sorgulandığında ise 25 (%52.1)'inde akrabalık

ilişkinin olmadığı, 8 (%16.7) ailede akraba evliliği olduğu saptanmakla birlikte 15 (%31.2) ailede ise dosyalarında akrabalık durumu hakkında bilgiye ulaşılamadı

Hastaların hastaneye başvuruları sırasında bakılan ortalama hemoglobin değeri 13.9 ± 3.79 g/dL, ortalama hematokrit değeri: 41.93 ± 11.12 (%), ortalama toplam lökosit sayısı $17.72\pm 8.73(x10^3/mm^3)$ ve ortalama trombosit sayısı ise $258.33\pm 97.16(x10^3/mm^3)$ olarak bulundu. Hastaların başvuruları sırasında bakılan ortalama üre değeri 48.92 ± 38.59 mg/dL, kreatinin; 0.72 ± 0.42 mg/dL, ortalama sodyum; 141.83 ± 8.26 mEq/L ve ortalama potasyum değeri ise 4.69 ± 0.84 mEq/L olarak bulundu. Hastaların başvuruları sırasında bakılan ortalama CRP değeri ise 0.34 ± 0.42 mg/dL olarak saptandı. Hastalar sarılık etyolojisi açısından incelendiğinde; 10 hastada (%20.8) ABO uyumsuzluğu ve 8 hastada ise (%16.7) Rh uygunsuzluğu saptandı. Kan değişimi uygulanan yenidoğanların beyin MR görüntüleme tetkikleri değerlendirildiğinde; 6 (%12.5) hastanın normal saptandığı, 5 (%10.4)'ünde kernikterus ile uyumlu MR görüntüleme bulgularının olduğu ve 37 (%77.1)'ine de beyin MR görüntülemesi yapılmadığı saptandı. Hastalara uygulanan ortalama fototerapi süresi 4 ± 1.9 gün olarak bulundu. Hastalardan 46 (%95.8)'sına bir kez kan değişimi uygulanır iken; sadece 2 (%4.2) hastaya ikinci kez kan değişimi uygulanması gerektiği saptandı.

Yenidoğanların başvuruları sırasındaki yaşları ile kan değişimi sonrasında total bilirubin ve indirekt bilirubin düzeylerindeki azalış ile negatif yönlü ve orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla; $p=0.001$ ve $p<0.001$). Bununla birlikte hastanede yatış süresi, kan değişimi kullanılan kan hacmi, kan değişimi süresi ve uygulanan fototerapi süresi ile bilirubin düzeylerindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Hastalardan 3 (%6.3)'ünün kan değişimi sonrasında eksitus olduğu saptandı.

Sonuç: Patolojik hiperbilirubinemi halen önemli bir sağlık sorunu olarak devam etmektedir. Hiperbilirubineminin yenidoğanların önemli acillerinden biri olduğu bilinmelidir. Bu yüzden riskli bebeklerin tespit edilip, yakın takip edilmesi gerekmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin niteliksel ve niceliksel hızlı gelişimine rağmen hiperbilirubinemi nedeniyle yapılan kan değişim oranının yüksek olduğu görülmektedir. Bölgesel eğitim programları düzenlenerek hem sağlık personeli hem de ailelere gerekli bilgilendirmeler yapılması gerektiğini ve erken tanı

ve tedavi yaklaşımları ile hem bilirubin ensefalopatisi oranı hem de kan değişimi oranlarının dūřürülebileceęini dūřünüyoruz. Geç kalındığı taktirde kan değişimi yapılsa bile sonuç kronik ensefalopati yani kernikterus ile neticelenebilir. Hiperbilirubinemi yenidoğanların acillerinden biridir. Tüm yenidoğanların hiperbilirubinemi riskleri açısından yakın takip edilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: akut komplikasyonlar, yenidoğan sarılığı, kan değişimi, kernikterus



ABSTRACT

Background:The less common pathological jaundice compared to physiological neonatal jaundice is an important problem that can result in kernicterus if not treated early stage.It is important to evaluate neonatal jaundice together with risk factors and to apply an effective treatment method.In severe neonatal jaundice, phototherapy and exchange transfusion are the most commonly used treatment modalities. The aim of this study was to evaluate the demographic characteristics, clinical and laboratory findings of patients with severe hyperbilirubinemia.

Materials and Methods:In this study, we retrospectively reviewed the files of patients who were treated with exchange transfusion in the Neonatal Intensive Care Unit of Dicle University Medical Faculty Hospital between January 2013 and December 2015.Birth place of the patients, type of birth, maternal age, parity, consanguineous marriage, family residence, gestational age, patient age at admission to hospital, complaints of patients, gender, birth weight, physical examination findings, laboratory results, duration of phototherapy, the duration of exchange transfusion, the number of exchange transfusion, and the complications after exchange transfusion were assessed.

Results: A total of 48 babies, 29 (60.4%) male and 19 (39.6%) female, were included in the study in the neonatal intensive care unit for neonatal jaundice.32 (66.7%) of the babies were born normal vaginally route and 16 (33.3%) were born with ceasearean route.The mean birth weights of babies were 3134.38 ± 390.47 gr. found.The mean age of the infants was 3.69 ± 2.63 days.

All of the babies had yellowing of the skin and eyes. In addition to jaundice, it was determined that 10 infants complained of hassle and 4 children had complaints of groaning. It was learned that 37 (90.2%) of the patients were born in the hospital and 4 (9.8%) were born at home.

The mean age of the mothers was 29.56 ± 6.26 years (18-45) and the total number of pregnancies was 4 ± 2 and the mean total number of births was 3 ± 2 births. When the consanguineous marriage was questioned in parents, it was found that there was no relationship in 25 (52.1%), 8 (16.7%) had consanguineous marriages and 15 (31.2%) had no information about relationship status between mothers and fathers.

The mean hemoglobin value of the patients during hospital admission was 13.9 ± 3.79 g / dL, the mean hematocrit value was 41.93 ± 11.12 (%), the mean total leukocyte count was 17.72 ± 8.73 ($\times 10^3$ / mm³), and the mean platelet count was 258.33 ± 97.16 ($\times 10^3$ / mm³). was found. The mean urea value of patients was 48.92 ± 38.59 mg / dL, creatinine; 0.72 ± 0.42 mg / dL, average sodium; 141.83 ± 8.26 mEq / L and an average potassium value of 4.69 ± 0.84 mEq / L. Mean CRP values of the patients were 0.34 ± 0.42 mg / dL. When the patients were examined for the etiology of jaundice; 10 patients (20.8%) had ABO incompatibility and 8 patients (16.7%) had Rh incompatibility. When the brain MRI examinations of newborns who underwent exchange transfusion were evaluated; 2 (4.2%) patients were found to be normal MRI results, 5 (10.4%) had MRI findings consistent with kernicterus and 37 (77.1%) had no brain MRI result. The mean duration of phototherapy was 4 ± 1.9 days. 46 (95.8%) infants were treated with exchange transfusion once, whereas only 2 (4.2%) infants had to be treated with exchange transfusion for the second time.

Negative and moderate correlations were found with decreases in total bilirubin and indirect bilirubin levels after the admission of newborns at the time of admission ($p = 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). However, there was no significant relationship between the duration of hospital stay, the amount of exchange transfusion blood volume, the duration of exchange transfusion and the duration of phototherapy and the decrease in bilirubin levels ($p > 0.05$). Of the patients, 3 (6.3%) died after exchange transfusion.

Conclusions: Pathological hyperbilirubinemia is still an important health problem. It should be known that hyperbilirubinemia is one of the major emergencies of newborns. Risky infants should be identified and followed up closely. Despite the qualitative and quantitative rapid development of neonatal intensive care units, the rate of blood exchange due to hyperbilirubinemia is high. We believe that the regional education programs should be organized and necessary information should be provided to the health personnel and families, and the rate of bilirubin encephalopathy and exchange transfusion rates can be reduced with the early diagnosis and treatment approach. If it is delayed, it may result in chronic encephalopathy (kernicterus). Hyperbilirubinemia is one of the emergencies of

newborns. It is important that all neonates are closely monitored for hyperbilirubinemia risks.

Keywords: acute complications, exchange transfusion, kernicterus, newborn jaundice



İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VIII
TABLolar DİZİNİ	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
KISALTMALAR	XIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğan Sarılığı.....	3
2.2. Tanımlama ve Tarihçe	4
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Ülkemizdeki Durum.....	4
2.3. Yenidoğanda Hiperbilirubinemi Patofizyolojisi	5
2.3.1. Bilirubin Metabolizması.....	5
2.3.1.1. Feto-maternal Bilirubin Metabolizması:	7
2.4. Genetik ve Ailesel Özellikler	7
2.5. Yenidoğan Sarılığı.....	8
2.5.1. Fizyolojik Sarılık.....	8
2.5.1.1. Fizyolojik Sarılık Tanı Kriterleri (27,28):.....	8
2.5.1.2. Risk Faktörleri:	8
2.5.2. Patolojik Hiperbilirubinemi:	11
2.5.2.1. Patolojik Sarılık Tanı Kriterleri (32):	11
2.5.2.2. Öykü:.....	12
2.5.3. Anne Sütü Sarılığı.....	13
2.5.3.1. Anne Sütü İle Beslenememe Sarılığı:	13
2.5.4. Eritrosit Yıkımına Bağlı Hiperbilirubinemi Sebepleri.....	13
2.5.4.1. İzoinmunizasyon.....	13
2.5.4.2. Eritrosit İçi Biyokimyasal Defektler	16
2.5.4.3. Eritrosit Yapı Bozuklukları	16

2.5.5. Bilirubin Klirensinde Azalma.....	16
2.5.5.1. Crigler-Najjar Sendromu.....	16
2.5.5.2. Gilbert Sendromu.....	17
2.5.5.3. Konjenital Hipotiroidi.....	18
2.5.6. Metabolik Hastalıklar.....	18
2.5.7. Enfeksiyonlar.....	18
2.6. Yenidoğan Sarılığında Tanı.....	18
2.6.1. Bilirubin Toksisitesi.....	18
2.6.1.1. Akut Bilirubin Ensefalopatisi:.....	19
2.6.1.2. Kronik Bilirubin Ensefalopatisi (Kernikterus):.....	20
2.6.1.3. Term Bebeklerde Bilirubin Toksisitesi:.....	20
2.7. Yenidoğan Sarılığında Tedavi.....	21
2.7.1. Hiperbilirubinemiye Önleme:.....	21
2.7.2. Farmakolojik Tedavi:.....	21
2.7.2.1. Hiperbilirubinemi Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar: ..	21
2.7.3. Fototerapi.....	22
2.7.3.1. Fototerapi Tekniği:.....	22
2.7.3.2. Fototerapi Uygulama Şekilleri(66):.....	24
2.7.3.3. Fototerapi İçin Öneriler:.....	24
2.7.4. Kan Değişimi.....	25
2.7.4.1. Kan Değişimi Endikasyonları.....	26
2.7.4.2. Kan Değişiminde Teknik Özellikler.....	28
2.7.5. Kan Değişimi Komplikasyonları:.....	29
2.7.5.1. Kan Değişimi Sırasında veya Sonrasında En Sık Bildirilen Advers Olaylar:.....	29
2.7.5.2. Kan Değişimi İle İlişkili Potansiyel Komplikasyonlar:.....	29
2.7.6. İnfantın Kan Değişimine Hazırlanması:.....	30
2.7.7. Kan Değişimi İşlemi Prosedürü:.....	30
2.7.7.1. Dikkat Edilecek Hususlar:.....	31
2.7.7.2. Taze Donmuş Plazma İnfüzyonu:.....	31
2.7.7.3. Kan Değişimi Sonrasında İnfantların İzlemi:.....	31
3. MATERYAL ve METOD.....	33

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	33
3.2. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Yenidoğan Sarılığı Olan Hastaların Demografik Özellikleri.....	34
4.2. Yenidoğan Sarılığı Olan Hastaların Ailesi İle İlgili Özellikler.....	36
4.3. Fototerapi ve Kan Değişimi Uygulama Sonuçları	41
4.4. Kan Değişimi Öncesi ve Sonrasındaki Laboratuvar Değişimlerinin Değerlendirilmesi	42
4.5. Yenidoğan Sarılığı Olan Hastaların Laboratuvar Değişimleri İle Klinik Özelliklerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	42
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKÇA	54

TABLolar DİZİNİ

	Sayfalar
Tablo 1. ≥ 35 haftalık yenidoğanlarda kan değişimi uygulaması için APA klavuzusu önerisi(29).....	27
Tablo 2. Düşük doğum ağırlığına sahip infantlarda kan değişimi klavuzu(29).	28
Tablo 3. Kan değişimi sırasında kanın çekilme ve infanta verilmesinde kullanılan damar yolları.	30
Tablo 4. Yenidoğan sarılığı olan hastaların demografik özellikleri-1	34
Tablo 5. Yenidoğan sarılığı olan hastaların demografik özellikleri-2.	35
Tablo 6. Anneye ait özellikler.....	37
Tablo 7. Hastalara ait laboratuvar bulguları (Başvuru sırasında)	38
Tablo 8. Yenidoğan sarılığı olan hastaların klinik izlem ve sonlanım özellikleri.	39
Tablo 9. Tüm hastaların klinik bulguları ve sonlanımları.	40
Tablo 10. Exitus olan hastaların tanıları ve laboratuvar bulguları.	41
Tablo 11. Hastalara uygulanan fototerapi ve kan değişimi tedavileri.....	41
Tablo 12. Kan değişimi öncesi ve sonrasındaki kan değerlerindeki değişim.....	42
Tablo 13. Yenidoğan sarılığı olan hastaların laboratuvar değişimleri ile klinik ve tedavi özelliklerinin ilişkisinin değerlendirilmesi.	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfalar
Şekil 1. Hem katabolizması sonrasında bilirubin sentezini gösteren şekil.	6
Şekil 2. Yenidoğan sarılığında risk belirlenmesinde kullanılan persantil eğrileri.	10
Şekil 3. Yenidoğanların risk faktörlerine ve miadlarına göre değerlendirilen persantil eğrileri.....	11



KISALTMALAR

APA	: Amerikan pediatri akademisi (American Association of Pediatrics)
ASD	: Atriyal septal defekt
CO	: Karbonmonoksit
DCT	: Direkt coombs testi
DM	: Diabetes mellitus
EGF	: Epidermal growth faktör
FT	: Fototerapi
G6PD	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
HPLC	: High-performance liquid chromatography
İKH	: İntrakranial hemoraji
İVİG	: İntravenöz immunglobulin
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KD	: Kan değişimi
NEC	: Nekrotizan enterokolit
NSVYD	: Normal spontan vajinal yolla doğum
PDA	: Patent duktus arteriozus
RDS	: Respiratuar distress sendromu
RES	: Retiküloendoteliyal sistem
TB	: Total bilirubin
TcB	: Transkutan bilirubin
TFT	: Tiroid fonksiyon testi
TSB	: Total serum bilirubin
UDPGA	: Üridin difosfoglukuronik asit
UGT1A1	: Üridin difosfat glukuronil transferaz 1A1

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi yaygın bir sorun olarak günümüzde haladevam etmektedir. Yenidoğan sarılığı, skleranın ve yenidoğan bebeklerin cildinin sarı renklenmesi anlamında kullanılan bir tanımlamadır. Sarılık genelde tanımlanmış başka bir sağlık problemi olmayan yenidoğanlarda, erken tıbbi tanımlama ve tedavi gerektiren en önemli sorunlardan biri sayılmaktadır. Aynı zamanda, yenidoğan bebeklerin erken taburcu edilmesinden sonra hastaneye yeniden kabul edilmesinin yaygın bir nedenidir. Term dönemde doğan bebeklerin yaklaşık %60'ında ve preterm bebeklerin ise yaklaşık %80'inde yaşamın ilk günlerinde sarılık gelişmektedir (1,2).

Yenidoğan hiperbilirubinemisi halen önemli bir halk sağlığı problemi olarak tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de yüksek sıklıkta görülmeye devam etmektedir. Tanı ve tedavide geç kalındığında özellikle geç bilirubin ensefalopatisine bağlı olarak kernikterus denilen klinik durum ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte risk faktörleri erken dönemde belirlenerek gerekli önlem alınan ve tedavi uygulanan bebeklerde kronik ensefalopatiye bağlı gelişen morbiditeler engellenebilmektedir. Son yıllarda Anti-D'nın (Rhogam) yaygın olarak kullanılması Rh uygunsuzluğuna bağlı ciddi hiperbilirubinemi görülme oranını belirgin olarak azaltmıştır. Hiperbilirubinemi ile takip edilen bebeklerde FT uygulaması ve ciddi hiperbilirubinemisi olan hastalarda exchange kan transfüzyonu tedavisi gereksinimi olabilmektedir.

Ciddi hiperbilirubinemili yenidoğanlarda kan değişimi bilirubin vücuttan uzaklaştırılması amacıyla uygulanır. Kan değişimi ile bilirubin vücuttan hızla uzaklaştırılarak sinir sistemine olan toksik etkiler engellenebilir(3-5). KD uygulamaları, Rh uyuşmazlığı olan annelerin yakın takibi ve FT uygulamalarındaki gelişmeler sayesinde yüksek bilirubin değerlerinin neden olduğu akut bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus sıklığı azalmıştır. Term ve pretermelerde yenidoğan sarılığı nedeni ile KD yapılma sıklığı ve bebeklerin klinik özellikleri ile ilgili ülkemizde yeterli sayıda gözlemsel çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada amaç; ciddi hiperbilirubinemi nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitemizde KD uygulanan

hastaların klinik, laboratuvar ve tedavi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Sarılığı

Yenidoğan sarılığı serum total bilirübin düzeylerindeki fizyolojik artışın sonucu olarak genellikle selim, geçici bir durum olarak kabul edilmektedir. Bu durum çoğu kez bebek için önemli bir tehlike oluşturmayacak düzeylerde seyretmesine rağmen, bazı yenidoğanların önemli bir kısmında da geri dönüşümsüz ciddi nörolojik sekel gelişimi riski oluşturabilen düzeylere erişebilir. Yetişkinlerde serum total bilirubin düzeyi >2 mg/dL, yenidoğanlarda ise $>5-7$ mg/dL olduğunda sarılık fizik muayenede görünür hale gelir. Tüm term yenidoğanların yaklaşık %85'i ve preterm doğan bebeklerin büyük çoğunluğunda sarılık gelişebilir (6,7). Ayrıca, miadında doğan yenidoğanların %6,1'inde maksimum serum total bilirübin seviyesi >12.9 mg/dL, %3'ünde ise >15 mg/dL düzeylerine kadar ulaşabilmektedir (8).

Yenidoğanların neredeyse tamamında hayatın ilk haftasında serum total bilirübin düzeyinin yükselmesi ve her üç bebekten ikisinde klinik olarak sarılık tablosunun ortaya çıkması nedeni ile bu geçici hiperbilirubinemiye “fizyolojik sarılık” adı verilmiştir (9,10). “Fizyolojik sarılık” terimi STB'nin normal sınırlar içinde olduğu bebeklerde saptanan sarılık için kullanılmaktadır, ancak term veya terme yakın yenidoğanlarda bilirubin düzeylerinin birbirinden çok farklı seviyelerde olabilmesi nedeniyle “normal veya fizyolojik” bir serum total bilirübin düzeyini tanımlamak için net bir ayırım bulunmamaktadır. Anne sütü ile beslenmenin bu kadar yaygın şekilde uygulanmadığı ve FT'nin yapılamadığı dönemlerde yapılan çalışmalarda yenidoğanların yaklaşık %95'inde STB düzeylerinin 12.9 mg/dl sınırını aşmadığı görülmüş ve bu değer “fizyolojik sarılık” sınırı olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (8).

Günümüzde yenidoğan sarılığının doğal seyrini belirlemek çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bazı yenidoğanlara yaşamın ilk 24-72 saatinde yükselen bilirubin düzeyleri ve artmış kernikterus riski nedeniyle bu düzeylerde dahi FT uygulanması gerekebilmektedir. Uygun zamanda doğru tanı konularak uygun şekilde tedavi edilmeyen hiperbilirubineminin düzeylerinin yol açacağı bilirubin ensefalopatisi yenidoğanda ciddi nörolojik sekellere sebep olmaktadır (4,11). İleri düzeylerde ise kernikterus olarak bilinen kore-atetoz, yukarı bakış paralizisi, diş

minesi hipoplazisi, nörosensoriyal işitme kaybı tablosu gelişebilir. Yenidoğan sarılığının takip ve tedavisinde temel hedef bilirubin düzeylerinin ciddi seviyelere yükselmesini önlemek, nörolojik hasar riskini vekernikterus gelişiminin önüne geçmektir (12).

2.2. Tanımlama ve Tarihçe

2.2.1. Epidemiyoloji

Yenidoğan sarılığı ve sarılığın klinik şiddeti; gebelik yaşı, doğum ağırlığı, etnik köken, coğrafi bölge, beslenme özellikleri ve beslenme tipine göre önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Son yıllarda sıklıkla güncellenen tedavi önerileri ve klinik farkındalığın artırılması çabalarına rağmen özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda kernikterus sıklığı halen önemli bir sağlık sorunu olarak görünmektedir (13,14).

2.2.2. Ülkemizdeki Durum

Ülkemizde yenidoğanlarda hiperbilirubinemi sıklığı ile elde edilmiş ilgili kesin bilgiler bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada hastanede doğan bebeklerde tedavi gerektiren hiperbilirubinemi oranının termde doğan bebeklerde %10,5 ve terme yakın doğan bebeklerde ise %25,3 olduğu bildirilmiştir (15). Yapılmış başka bir çalışmada ise sarılık nedeniyle hastanede yatan bebeklerin %12'sinde STB düzeylerinin >25 mg/dl olduğu saptanmış; etiyoloji değerlendirildiğinde ise bebeklerin %20'inde izoimmünizasyon, %5'inde Glukoz-6 Fosfat Dehidrojenaz (G6PD) eksikliği, %7,5'inde sepsis, %1,4'ünde hipotiroidi, %65,6'sında ise nedenin kesin olarak belirlenemediği durumların olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada bildirilen kernikterus gelişim oranı ise %6,5 olarak bulunmuştur (16).

Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada yenidoğan hiperbilirubinemisi nedeni ile KD yapılan 21 hasta değerlendirildiğinde ortalama STB düzeylerinin 35 mg/dl olduğu ve bebeklerin %76'sında klinik olarak ensefalopati ile uyumlu bulguları olduğu bulunmuştur (17). Bu çalışmadaki bebeklerin %38'inde kan grubu uyumsuzluğu, %19,5'unda G6PD enzimi eksikliği saptanmakla birlikte bebeklerin %47,6'sında kesin bir etiyolojik nedenin ortaya konulamadığı bildirilmiştir(17). Ülkemizde bildirilmiş kısıtlı çalışmalara göre tedavi gerektiren hiperbilirubinemi ve

kernikterus sıklığı gelişmiş ülkelerden daha yüksek olduğu ve bu durumun ciddi bir sağlık problemi olduğu bildirilmektedir(18).

2.3. Yenidoğanda Hiperbilirubinemi Patofizyolojisi

Bilirubin, hem içeren proteinlerin retiküloendotelyal sistemde (RES) parçalanması ile üretilir. Normal yenidoğanlarda yetişkinlerin aksine ortalama 4-10 mg/kg/gün bilirubin üretilmektedir(19,20).

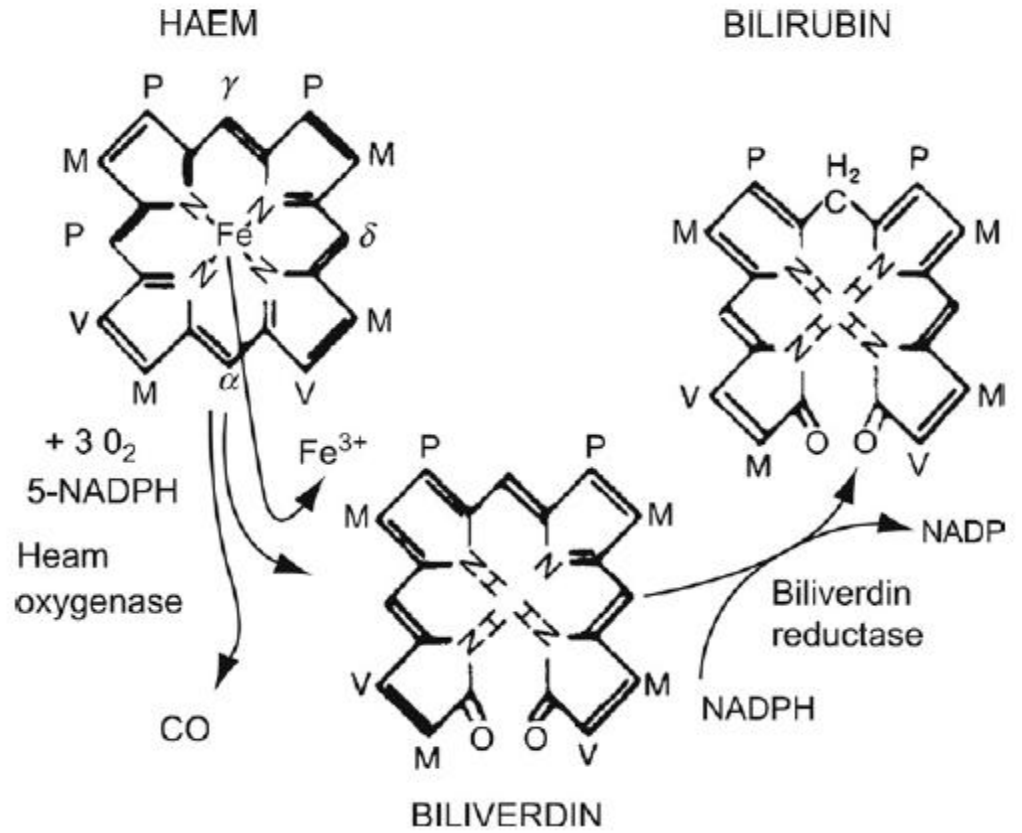
1. Hem içeren temel protein eritrositlerin içinde yer alan hemoglobindir. Retiküloendotelyal sistemde yaşlanan ve hasarlı eritrositlerden salınan hemoglobin, tüm bilirubin üretiminin %75'inin kaynağıdır. Bir gram (gr) hemoglobinden 34 mg bilirubin üretilir.
2. Geri kalan bilirubinin %25'i ise kemik iliğindeki inefektif eritropoez ile ortaya çıkan hemoglobinden, dokulardaki hem içeren diğer proteinler (örneğin; miyogloblin, sitokromlar, katalaz ve peroksidaz) ve dolaşımdaki serbest hem moleküllerinin metabolize edilmesi ile elde edilir.

2.3.1. Bilirubin Metabolizması

Hem içeren proteinlerden elde edilen hem halkası, retikülo-endotelyal sistem (RES) hücrelerindeki mikrozomal enzim olan hem oksijenaz ile biliverdin'e okside edilir. Bu reaksiyon, karbon monoksit (CO) (akciğerden atılır) ve demirin (yeniden kazanım) ortaya çıkmasına neden olur. Biliverdin ise biliverdin redüktaz enzimi aracılığı ile bilirubine indirgenir. 1 mol hemoglobin katabolizması 1'er mol CO ve bilirubin üretir(21).

- **Transport:** Bilirubin polar bir molekül değildir, suda çözünmez ve serumda albümine bağlı şekilde hepatositlere taşınır. Albümine bağlı olan bilirubin genellikle merkezi sinir sistemine (SSS) geçmez ve bu nedenle toksik olmadığı düşünülür. Bilirubinin albüminden ayrılmasını etkileyen sülfonamidler gibi ilaçlar ile veya serbest yağ asitleri ile etkileşmesi sonucunda artmış serbest bilirubin düzeyleri nedeni ile SSS toksisitesi artabilmektedir.
- **Geri emilim:** Non-polar olan, yağda çözünebilen bilirubin (albüminden ayrılmış halde), hepatosit hücre zarını geçer ve esas olarak endoplazmik retikulumta taşınması için sitoplazmik ligandine (Y proteini) ile bağlanır.

- **Konjugasyon:** Konjüge edilmemiş (indirekt bilirubin), endoplazmik retikulumda üridin difosfo glukuronil transferaz (UGT) ile suda çözüdür konjuge (direkt) bilirubine dönüştürülür.
- **Ekskresyon:** Biliyer sistemdeki DB, gastrointestinal (GİS) kanala girer ve daha sonra büyük miktarda bilirubin içeren dışkıda elimine edilir. Bağırsak enzimi beta-glukuronidaz tarafından tekrar UCB'ye dönüştürülmedikçe, DB normal olarak bağırsaktan emilmez. Bilirubinin GİS'ten emilimi ve tekrar konjugasyon için karaciğere geri alınması enterohepatik dolaşım olarak adlandırılır. Bağırsak bakterileri, konjuge bilirubini β -glukuronidaz için substrat olmayan ürobilinoidlere dönüştürerek bilirubinin enterohepatik dolaşımını azaltabilir. Enterohepatik dolaşımın artmasına neden olan patolojik durumlar arasında; enteral alımın azalması, intestinal atreziler, mekonyum ileusu ve Hirschsprung hastalığını sayılabilir.



Şekil 1. Hem katabolizması sonrasında bilirubin sentezini gösteren şekil.

2.3.1.1. Feto-maternal Bilirubin Metabolizması:

Fetusta oluşan ve büyük oranda konjuge olmamış bilirubin plasenta aracılığı ile maternal dolaşıma geçer. Fetal hepatik kan akımının azalması, hepatik ligandin düzeyinin azalması ve UGT aktivitesinin azalması nedeniyle fetüste direkt bilirubin oluşumu sınırlıdır. Fetal bağırsak içine atılan az miktarda D. Bilirubin genellikle β -glukuronidaz ile hidrolize edilir ve emilir. Bilirubin normalde amniyotik sıvıda 12 haftadan itibaren bulunur ve genellikle 37. haftada en yüksek düzeylerine ulaşır. Amniyotik sıvıda yüksek düzeylere ulaşan bilirubin düzeyleri yenidoğanın hemolitik hastalığını ve safra kanallarının distalindeki obstrüksiyonları akla getirmelidir.

2.4. Genetik ve Ailesel Özellikler

Üridin difosfat glukuronil transferaz 1A1 ekspresyonunda oluşan hatalar sonucunda hiperbilirubinemi ilişkili sendromlar ortaya çıkmaktadır (Crigler - Najjar Sendromu Tip 1 ve 2) (22). Genetik kökenler arasındaki total bilirubin düzeylerindeki farklılıkların ise konjugasyon kapasitesine etki eden diğer spesifik genetik varyasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (2). Örneğin UGT1A1 geninde yer alan promoter bölgedeki timin-adenin nükleotid tekrarlarına bağlı olarak ortaya çıkan polimorfizmlerin Asya, Afrika ve Kafkas kökenli bireylerde farklı fenotipik özellikler ile ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu polimorfizmler sonuç olarak enzim aktivitesinde farklı seviyelerde azalmalara yol açarak STB'de artışa neden olmaktadır (23). Sarılık oluşumunda farklılığa yol açan diğer neden ise önemli genetik farklılıklara sahip olan Asya kökenli kişilerde görülen UGT1A1 genindeki Gly71Arg mutasyon sonucunda bebeklerin %20'sinde yüksek STB düzeyleri ortaya çıkabilmektedir (24,25). Buradan yola çıkarak Amerikan Pediatri Akademisi (APA) Doğu Asya ırkını yenidoğan hiperbilirubinemi için majör risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bu ırkta ayrıca G6PD eksikliği de sıklıkla görülmektedir (26). Doğu Asya ırkında özellikle dört farklı UGT1A1 varyantı bildirilmiş olup bu varyantların enzim aktivitesinde ciddi azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (G211A, C686A, C1091T, T1456G). Bunların içinde en sık görülen varyant ise G211A olup sıklığı %13-23 arasında değişkenlik göstermektedir. Ayrıca SLCO1B1 (OATP2) gen polimorfizmleri de hepatik alımı bozmaktadır ve hem oksijenaz geninin kısa alelleri de sarılığa yatkınlığı önemli düzeyde etkileyebilmektedir (26).

2.5. Yenidoğan Sarılığı

2.5.1. Fizyolojik Sarılık

Yenidoğan bebeklerin çoğunda serum İ. Bilirubin düzeyi yaşamın ilk haftasında > 2 mg/dL'ye yükselir. Bu seviye genellikle term bebeklerde 5 güne kadar 6 8- mg/dL'lik bir zirveye yükselir ve ardından düşer (7,19,22).

2.5.1.1. Fizyolojik Sarılık Tanı Kriterleri(27,28):

- Sarılığın doğumdan 24-36 saat sonra başlaması,
- STB artış hızının günde 5 mg/dl'den daha az olması,
- STB düzeylerinin term bebeklerde; 12 mg/dl, preterm bebeklerde ise 15 mg/dl'yi geçmeyecek düzeyde yükselmesi,
- Direkt bilirubin düzeyinin <2 mg / dl olması,
- Sarılığın term bebeklerde bir haftadan daha kısa, preterm bebeklerde ise iki haftadan daha kısa sürmesi.

2.5.1.2. Risk Faktörleri:

2004 yılında APA tarafından yayınlanan klinik uygulama kılavuzunda gebelik süresi ≥ 35 hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Temel olarak; major, minör ve azalmış risk grubu olarak tanımlanan faktörler (29,30):

2.5.1.2.1. Major Risk Faktörleri:

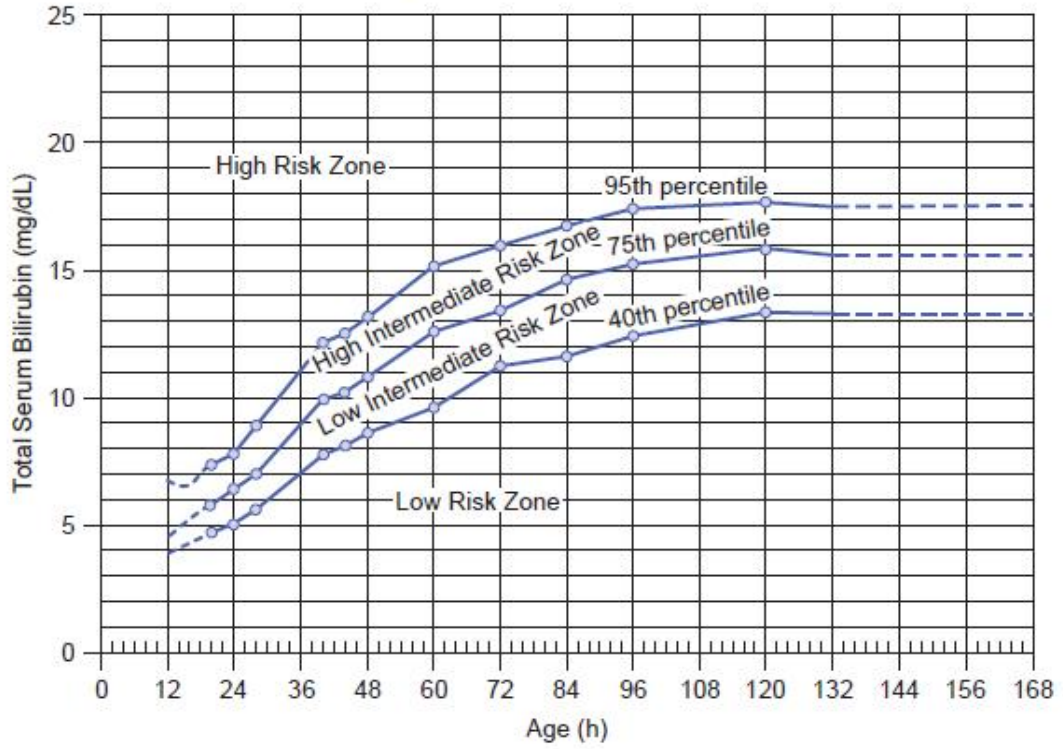
- Taburculuktan önce STB veya TcB'nin (Total Transkütan Bilirubin) yüksek risk zonunda yer alması,
- Gebelik yaşın 35-36 hafta arasında olması,
- Hiperbilirubineminin doğumu takip eden ilk 24 saate ortaya çıkması,
- Kan grubu uyumsuzluğu, direkt coombs testi (DCT) pozitifliği ve diğer hemolitik hastalıkların olması,
- Fototerapi uygulanan kardeş öyküsünün olması,
- Sefal hematom, aşırı ekimoz gibi durumların olması,
- Doğu Asya ırkına sahip olmak,
- Yetersiz anne sütü alımı gibi nedenler olarak sayılabilir.

2.5.1.2.2. Minor Risk Faktörleri:

- Taburculuktan önce bakılan STB veya TcB düzeylerinin orta ve yüksek riskli seviyede olması,
- Gebelik yaşının 37-38. hafta arasında olması,
- Taburculuk öncesinde sarılık gelişimi,
- Polisitemi olması,
- Diyabetik anne bebegi (Makrozomi),
- Annenin 25 yaşından büyük olması,
- Erkek cinsiyet olarak sayılabilir.

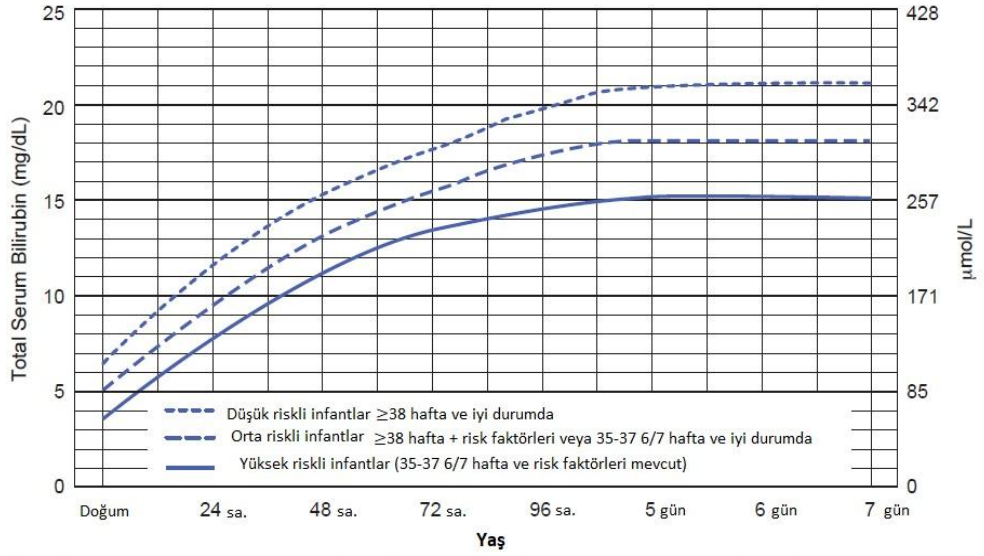
2.5.1.2.3. AzalmışRisk Faktörleri:

- Taburculuk öncesinde STB ve/veya TcB düzeylerinin düşük riskli zonda yer alması,
- Gebelik yaşının>41. hafta olması,
- Bebeğin yalnızca formül süt ile beslenmesi,
- Siyahi ırka sahip olması,
- Hastaneden doğumu takip eden 72 saat sonrasında sonra taburculuk yapılmasıdır.



Şekil 2. Yenidoğan sarılığında risk belirlenmesinde kullanılan persantil eğrileri.

Saatlik spesifik serum bilirubin değerlerine bağlı olarak term ve yakın dönem yenidoğanlarının risklerinin değerlendirilmesi: Yüksek risk 95 persantil aralığında bulunur. Orta düzeyde risk ise 75-95 persantil aralığında bulunur. Orta-düşük risk grubu ise 40-75 persantil aralığında bulunur. Düşük risk grubu ise 40 persantilin altında bulunan değerlere sahiptir. Bu ölçümler yenidoğanların topuklarından alınan venöz kan bilirubin düzeylerine göre düzenlenmiştir.



Şekil 3. Yenidoğanların risk faktörlerine ve miadlarına göre değerlendirilen persantil eğrileri.

2.5.2. Patolojik Hiperbilirubinemi:

Patolojik sarılık, fizyolojik sarılıktan ayırt edilmesi kolay olmayabilir. Fizyolojiksarılık ve/veya anne sütü sarılığı dışında gelişen tüm sarılıklar “patolojik sarılık” olarak kabul edilmektedir (31). Aşağıda özetlenen durumlar, büyük ihtimalle fizyolojik olmayan hiperbilirubinemiye gösterir ve detaylı değerlendirme gerektirir.

Yenidoğan sarılığı tipleri ve görülme sıklığı:

- Klinik sarılık (>5 mg/dl) %65-80,
- Ciddi sarılık (>20 mg/dl) %2,
- Aşırı sarılık (>25 mg/dl) %0,15,
- Tehlikeli sarılık (>30 mg/dl) ise %0,01 sıklıkta görülür.

2.5.2.1. Patolojik Sarılık Tanı Kriterleri (32):

- Sarılığın ilk 24 saatte başlaması,
- Fototerapi gerektirecek düzeye ulaşan serum bilirubin düzeyleri,
- Serum bilirubin düzeylerinde >0,2 mg/dL/saat hızında artış olması,
- Bebekte hiperbilirubinemiye neden olabilen hastalığın belirtileri (kusma, uyuşukluk, hipotoni, beslenme bozukluğu, aşırı kilo kaybı, apne, taşipne veya vücut sıcaklığı düzensizliği),
- Sarılık; term bir bebekte doğumdan 8 gün, preterm bebekte ise 14 günden fazla süreyle devam eder.

2.5.2.2. Öykü:

1. Ailede hiperbilirubinemi tanılı çocuk öyküsü varlığı (anemi, splenektomi veya erken yaşta safra kesesi hastalığı, kalıtsal hemolitik anemi; sferositoz, G6PD eksikliği).
2. Ailede karaciğer hastalığı öyküsü (galaktozemi, alfa (α)-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi, hipermetiyoninemi, Gilbert hastalığı, Crigler-Najjar sendromu tip I ve II veya kistik firozis).
3. Hiperbilirubinemi sıklığı ile ilişkili etnik veya coğrafi köken (Doğu Asya, Yunan ve Amerikan Kızılderilisi ırkına sahip olmak).
4. Sarılık veya anemi tanılı bir kardeş öyküsü (kan grubu uyumsuzluğu, anne sütü sarılığı veya Lucey-Driscoll sendromu gibi).
5. Hamilelik sırasında maternal hastalık öyküsü (viral enfeksiyon, toksoplazma ve diyabetik anne bebeği).
6. Maternal ilaç kullanımı; bilirubinin albümine bağlanmasını engelleyebilir, bilirubinnispeten düşük seviyelerde bile toksik etkiler gözlenebilir. Ayrıca sulfonamid, nitrofurantoin, antimalaryal türü ilaçların kullanımı özellikle G6PD eksikliği bebekte olan bebeklerde hemolize neden olabilir.
7. Doğum öyküsü: Ekstravasküler kanama ve hemoliz ile ilişkili travma, travaysırındaoksitosinuygulanması da hiperbilirubinemi ile ilişkili olabilir.
8. Hipoksik-iskemik yaralanmalı bebeklerde yüksek bilirubin seviyeleri gözlenebilmektedir.
9. Gecikmiş kord klemplenmesi yenidoğan polisitemisi ve artmış bilirubin yükü ile ilişkili olabilir.
10. Bebeğin öyküsü:düşük kalori alımı veya bağırsak tıkanması nedeniyle ortaya çıkan ve bilirubinin enterohepatik dolaşımının artmasına neden olabilecek gecikmeli veya seyrek dışkılama ile hiperbilirubinemi gözlenebilir.
11. Artmış kusma, sepsis, pilorik stenoz veya galaktozemi artmış bilirubin düzeyleri ile birlikte.

2.5.3. Anne Sütü Sarılığı

Anne sütü sarılığı; sarılığın anne sütündeki faktörlere bağlı olduğu düşünülen anne sütü sarılığı, emzirmenin iyi olmadığı durumlar ve alım yetersiz olduğunda görülen emzirme sarılığı arasında ayırım yapılması önemlidir (30,33).

2.5.3.1. Anne Sütü İle Beslenememe Sarılığı:

Emzirilen bebekler, hayatın 3. gününden sonra, formül mamalar ile beslenen bebeklere kıyasla daha yüksek bilirubin seviyelerine sahiptir. Bilirubin seviyelerindeki farklılıklar genellikle klinik olarak anlamlı değildir. Emzirilen bebeklerde pik bilirubin düzeyi >12 mg/dL olup görülme sıklığı %12-13 civarındadır. Emzirme sarılığından sorumlu olduğu düşünülen ana faktör, daha yavaş bilirubin eliminasyonuna ve enterohepatik dolaşımın artmasına neden olan süt alımındaki azalmadır (34,35).

Anne sütü ile alan bebeklerde doğum sonrası ilk 2-5. günlerinde gelişen sarılık olarak kabul edilir. Bu durumun en önemli nedeni ise uzamış açlık durumu ve enterohepatik dolaşım artışıdır (2). Yapılan çalışmalarda anne sütü ile beslenen bebeklerde hiperbilirubinemi gelişimi ve kernikterus riskinin formül mama ile beslenen bebeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (36–38). Bunun nedeni ise anne sütünün farklı bileşimi ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir.

Yapılan başka bir çalışmada ise kolostrumun içerdiği sitokin düzeylerinin yenidoğan sarılıkları ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Sarılıklı çocuğu olan annelerin sütünde IL-1 β seviyelerinin normal bebek annelerine göre yüksek olduğu saptanmıştır (39).

2.5.4. Eritrosit Yıkımına Bağlı Hiperbilirubinemi Sebepleri

2.5.4.1. İzoinmunizasyon

2.5.4.1.1. Rh Uyuşmazlığı

Rh sisteminde tanımlanmış 40'dan fazla antijen olmakla birlikte beş tanesi (D, C, c, E, e) yaygın şekilde kullanılmaktadır. Yenidoğanlarda gelişen hemolitik hastalıkların %30-35'inde Rh uyuşmazlığı vardır. Rh pozitifliği (+) D antijeninin dolaşımında olduğunu gösterir. Rh negatif (-) olan bir annenin sadece 0,1 ml Rh (+) olan eritrositlerle karşılaşmasıyla bile sensitizasyon oluşur (40,41). Anne kanının fetal

eritrositlerle karşılaşması ise; doğum sırasında, düşük veya feto-maternal transfüzyon sonucunda gelişir. Maternal duyarlılaşmanın en sık görüldüğü dönem ise doğum eylemidir (%50). feto-maternal transfüzyon ilişkili duyarlılaşma; gebeliğin ilk trimesterinde %7, ikinci trimesterinde %16 ve üçüncü trimesterinde ise yaklaşık %15 sıklıkta gelişmektedir (30). Rh (+) eritrositler ile anne kanının ilk karşılaşma anında genellikle oldukça yavaş bir immun yanıt oluşur. Karşılaşmanın ilk evresinde önce IgM yapısındaki antikor oluşumu sağlanır. Oluşan IgM yapısındaki bu antikorlar plasentayı geçemedikleri için fetüs üzerinde herhangi bir etki oluşturmazlar. Birinci immun yanıtın ardından bu karşılaşma ikinci kez olur ise gelişen immun yanıt daha hızlı ve güçlü olmakla birlikte IgG yapısındaki antikorlar plasentayı geçebilecek özelliklere sahiptirler.

Bu durumda fetal dolaşıma geçen IgG tipi antikorlar ile Rh (+) eritrositler hemolize uğrar ve fetüste ciddi hemolitik hastalık oluşur. Oluşan hemolitik hastalığın derecesi ise maternal antikor titresine, eritrosit membranına karşı oluşan antikoraaffinitesine ve fetüsün eritrosit yıkımını kompanse etme gücüne bağlıdır. Bu ciddi hemolitik sürece ABO kan grubu uyumsuzluğu da eşlik ediyor ise aktive olmuş hemolitik süreç maternal dolaşımda bulunan tüm fetal eritrositleri de ortadan kaldıracığı için Rh antijenleri maternal immun sistem tarafından tanınmayacağı için immun reaksiyon gelişimi de olmaz. Dolaşımdaki Anti-D antikorlar nedeni ile eritrositlerin yıkılması sonucunda fetal anemi gelişir ve bu durum da daha fazla eritrosit yapımını tetikler. Kemik iliğinde eritrosit yapım hızı yıkım hızını karşılayamaz duruma geldiği zaman öncelikle karaciğer ve dalak olmak üzere ekstramedüller hematopoez aktive olur. Ekstramedüller hematopoezde ise eritrosit matürasyonu eskikliğinin da eklenmesi ile birlikte periferik dolaşıma yoğun miktarda çekirdekli eritroid seri elementleri geçmeye başlar ve böylece hastalık klasik adı olan “*Eritroblastosis Fetalis*” adını alır (42). Hidropsfetalis gelişen hastalarda ise anemi ile birlikte asit, yaygın ödem, plevral ve perikardiyal efüzyon gelişebilir. Fetal dönemde oluşan bilirubin plasenta tarafından temizlendiği için bu bebeklerin doğumdaki bilirubin düzeyi genellikle 5 ml/dl’nin altında olup ilk yarım saat içinde STB düzeyleri hızla yükselmektedir. Bu durumdaki bebeklerde DCT pozitif olup retikulosit yüzdesi belirgin artmıştır.

Ağır eritroblastozis fetalis gelişiminde, indirekt bilirubine ek olarak direkt bilirubin de artmaktadır. Bunun nedeni ise bebekte ortaya çıkan konjestif kalp yetmezliğine sekonder oluşan karaciğer konjesyonu, ekstramedüller hematopoez nedeni ile karaciğer sinüzoidlerinde artmış basınç ve eşlik eden koyulaşmış safra sendromudur. Bebeklerin doğum sırasında kord kanında bakılan STB ve hemoglobinin (Hb) düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Bebeğin hematokrit (Hct) düzeylerinin %30'un altında olduğu durumlarda ise intrauterin dönemde kan transfüzyonu yapılmasını öneren kaynaklar vardır. Bu transfüzyonların belli aralıklarla tekrarlanması ile fetüsün sağlıklı şekilde doğuma hazırlanmasına çalışılmaktadır (32).

2.5.4.1.2. ABO Uyuşmazlığı

Yenidoğanda hemolize yol açan kan grubu uyumsuzlukları içinde en sık görülen ise ABO kan grubu uyumsuzluğudur (43). Oldukça sık görülmekle birlikte intrauterin ve postnatal dönemde ciddi sorunlara yol açmadığı bilinmektedir. Daha önce bilinen sensitizasyonu olmayan annenin ilk gebeliğinde de ortaya çıkabilmektedir. ABO kan grubu uyumsuzluğu ilişkili klinik bulgular Rh uyumsuzluğuna oldukça benzer şekilde olup gelişim seyri ve hızı farklılık gösterir. Sarılık genelde doğumu takip eden ilk 36 saatte ortaya çıkar ve bilirubin artış hızı Rh uyumsuzluğundan daha yavaştır. Bu uyumsuzluk tipi; hemolitik sürece, sarılık gelişimine ve kernikterusa nadiren neden olur. ABO uyumsuzluğu ile ilişkili hemolitik hastalığın, Rh uyumsuzluğuna göre daha hafif seyretmesinin başlıca nedenleri şunlardır:

Annede ABO antijenlerine karşı gelişen antikorların çoğu IgM yapısında olduğu için plasentadan fetusa geçemez. Bununla birlikte kan grubu O olan annelerde A ve B antijenlerine karşı gelişen antikorların bir kısmı IgG yapısında olduğu için plasentadan kolaylıkla geçebilir. Ayrıca bebeğe ait A ve B kan grubu antijenlerinin antijenik özellikleri görece daha zayıftır. Annede oluşan antikorlar ise plasentada bulunan A ve B antijenleri tarafından yoğun şekilde tutulduğu için fetal dolaşıma geçemez. Eritrositlerin yüzeyinde yer alan A ve B antijenleri ise diğer doku hücreleri üzerinde ve ayrıca dolaşımda serbest şekilde bulunduğu için fetusa geçen antikorlar eritrositlerden önce diğer antijenlerle bağlanmaktadır. Bu tabloda Hb seviyeleri genellikle normal veya normale yakın düzeylerde saptanır. Hastaların

yaklaşık üçte birinde DCT pozitifliği saptanabilir. Eşlik eden hafif bir retikülositoz (%10-15) beklenir. Periferik kan yaymasında ise sıklıkla sferositoz, polikromazi ve çekirdekli eritrosit saptanır. İndirekt bilirubin düzeyleri genellikle ilk 24 saat içinde yükselir (hastaların %10-20'sinde ise 20mg/dl'nin üzerine çıkabilmektedir) (44).

2.5.4.2. Eritrosit İçi Biyokimyasal Defektler

En sık görülen eritrosit içi biyokimyasal defektler; G6PD eksikliği, piruvat kinaz, 5' nükleotidaz, glutasyon sentetaz ve fruktokinaz eksikliğidir. G6PD eksikliği bu enzim eksiklikleri içinde en sık görülendir. X'e bağlı kalıtımgösterir veerkeklerde daha sık görülür. Klinik fenotipik bulgular belli farklılıklar gösterir. Yenidoğan döneminde maruz kalınan yoğun oksidan stres altında, asidoz durumunda, hipoglisemi veya ciddi enfeksiyon durumunda bebeklerde hemoliz ve bunun sonucunda sarılık klinik bulguları ortaya çıkar. Sarılık genelde yaşamın ilk 24-72 saati arasında gelişir. Diğer önemli enzim eksikliği ise otozomal resesif (OR) kalıtım özelliği gösteren, yenidoğan döneminde hemolitik sarılık gelişimi ile ortaya çıkan Pirüvat Kinaz enzim aktivitesi eksikliğidir. Hemolize bağlı hiperbilirubinemi olan hastalarda yapılan enzim tayini ile tanı konulabilir(26,45).

2.5.4.3. Eritrosit Yapı Bozuklukları

Hereditör sferositoz (HS), eliptositoz, infantil piknositoz ve diğer eritrosit yapı bozuklukları yenidoğan döneminde ortaya çıkan hemolitik anemi ve sarılık ile klinik bulgu verebilmektedir. Bu durumlarda tanı gecikebilmektedir ve daha geç dönemde konulabilmektedir. Bu durumda aile öyküsünün varlığı, periferik yaymada eritrosit morfolojisinde anormallik saptanması doğum sonrası ilk haftalarda tanıya yardımcı olmaktadır (46).

2.5.5. Bilirubin Klirensinde Azalma

2.5.5.1. Crigler-Najjar Sendromu

Tip 1:

Otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren bu hastalıkta ise neden hepatik glukuronil transferaz (UDP- glukuronil transferaz) enziminin olmamasıdır. Günümüzde 30'dan fazla genetik mutasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu mutasyonların çoğu nonsense veya stop mutasyonlardan oluşur. Hastalarda doğumu takip eden ilk üç gün içinde STB düzeyleri hızla artar ve 25-35

mg/dl seviyelerine ulaşır. Bilirubin değerleri hastanın özelliklerine göre değimekle birlikte 14-50 mg/dl aralığında olabilir.. Safra içeriğindeki total bilirubin düzeyi 10 mg/dl'nin altında saptanır ve bu düzey FT sonrasında artış gösterir. İlk günlerde yoğun bir tedavi uygulanmaz ise kernikterus gelişim riski oldukça yüksektir. Tanısı ise karaciğer biyopsisinde normal histolojik bulgular saptanır iken; enzimin eş zamanlı gösterilememesi aracılığı ile konulur. Bu sendrom genellikle ölümcül seyredir. Yenidoğan dönemindeki temel amaç kernikterus gelişimini önlemektir. Bu nedenle erken ve yoğun FTile gerekli durumlarda KD yapılır. Karaciğer transplantasyonu eksik enzimi yerine koyduğu için tek küratif tedavi seçeneği olarak bilinmektedir. Ancak nörolojik hasarın belirgin hale gelmesinden önce yapılması gerekir (47,48).

Tip 2:

Otozomal dominant geçişli bu sendrom ise tip 1'e göre daha sık görülmekle birlikte genellikle daha iyi bir prognoza sahiptir. Bu hastalarda UDP-glukuronil transferazenzim aktivitesi eksiktir. Bu sendromda yer alan mutasyonların büyük çoğunluğu missense mutasyonlardır. STB düzeyleri 5,3-37,6 mg/dl aralığında saptanır.Safra total bilirubin düzeyleri ise 50-100 mg/dl arasındadır. Fenobarbitale cevap vermesi nedeni ileTip 1'den ayrılır. Bu hastalarda nörolojik hasar nadiren gelişmektedir. Hastalarda oluşan bilirubinin %50'den fazlası monoglukuronid şeklinde konjüğe edilmektedir (47,48).

2.5.5.2. Gilbert Sendromu

STB düzeylerin 2-3 mg/dl civarında olup ılımlı ve yavaş bir yükseliş ile karakterizedir. Kişilere göre bilirubin düzeylerinde 0.8-10 mg/dl aralığında değişim izlenebilir. Safrada bakılan total bilirubin düzeyleri normal saptanır. Gilbert Sendromu sıklığının normal popülasyonda %2-6 civarındadır. Elektron mikroskopide saptanan minör değişiklikler dışında karaciğer histolojisi ve fonksiyonları normaldir. Bilirubinin karaciğere alımında bozulma ve glukuronil transferaz enzim aktivitesinde azalma vardır (yaklaşık %70). Özel bir tanı testi olmamakla birlikte; safra asidi koliglisilin düzeylerinin düşük olması ve kenodeoksikolik asit düzeylerinin normal olması ile tanı konulabilir.Gilbert Sendromu tanılı çocukların yenidoğan döneminde ağır hiperbilirubinemi riskine sahip olup olmadıkları konusunda kesin bir kanıt

yoktur. Postnatal 2 veya 3. gününde başlayan sarılık ise 2-3 hafta boyunca devam edebilir ve KD ihtiyacı oluşturabilir (49).

2.5.5.3. Konjenital Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi uzamış sarılığın önemli sebeplerindendir. Tarama programlarıyla erken dönemde saptanabilmektedir. Hipotiroidili hastaların yaklaşık %10'unda sarılık ortaya çıkabilir ve sarılık hipotiroididen şüphelenmek için ilk bulgu olarak kabul edilebilir. Bu hastalarda UGT1A1 aktivitesinde azalma, bilirubinin karaciğere alımında bozulma olması ve ligandin konsantrasyonlarında saptanan düşüklük ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda tiroid hormon replasmanı ile sarılığın hızla düzelmesi beklenir (50,51).

2.5.6. Metabolik Hastalıklar

Galaktozemi, tirozinemi ve hipermetiyoninemi yenidoğan döneminde sarılıkla ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalıklarda sarılık temel olarak karaciğer hasarına bağlı ortaya çıktığı başlangıçta konjuge olmamış bilirubin ve bunu takiben direkt bilirubin artar. Gelişen klinik tabloya; kusma, kilo kaybı,hepatosplenomegali gibi bulgular eşlik edebilmektedir. Tanı ise spesifik laboratuvar aracılığı ile konulur(52).

2.5.7. Enfeksiyonlar

Bakteriyel sepsis tablosu durumunda ortaya çıkan endotoksinler nedeni ile oluşan hemoliz ve ardından bilirubin metabolizmasının bozulmasıyla birlikte ciddi indirekt hiperbilirubinemi görülebilir. Direkt ve indirekt hiperbilirubinemi birlikteliği görülen hastalarda özellikle TORCH grubu enfeksiyonlar olmak üzere konjenital enfeksiyonlar mutlaka düşünülmelidir (53).

2.6. Yenidoğan Sarılığında Tanı

2.6.1. Bilirubin Toksisitesi

Erken dönemde veya erken doğmuş bebeklerde toksisite ile ilişkili olan bilirubin düzeyi belirsizdir ve bebekler arasında ve farklı klinik durumlarda değişebilir.Bilirubin beyine indirekt bilirubin veya bozulmuş bir kan-beyin bariyeri varlığında albümine bağlı bilirubin olarak girer. Bu durum bağlama kapasitesinin küçük ve hasta prematüre bebeklerde daha az olmasına rağmen 8,5 mg bilirubinin 1 g albümine (1 molar oranı) sıkıca bağlandığı düşünülmektedir. Serbest yağ asitleri ve

bazı medikal tedaviler, albüminin bilirubine bağlanmasını engeller, ancak asidoz durumunda bilirubin çözünürlüğünü ve bunun beyin dokusuna birikmesi etkilenir. Kan-beyin bariyerini bozan faktörler arasında hiperosmolarite, asfiksi ve hiperkarbi bulunur (29).

Erken doğan bebeklerde bariyer daha geçirgen olabilir. Kernikterus patolojik bir tanıdır ve nöronal hasarlanma kanıtı ile birlikte bilirubin ile beyin sarı renklenmesini ifade eder. Brüt olarak, bilirubin ile boyanma en sık bazal ganglionlarda, çeşitli kranial sinir çekirdeklerinde, diğer beyin sapı çekirdeklerinde, serebellar çekirdeklerde, hipokampüste ve omuriliğin ön boynuz hücrelerinde görülür. Mikroskopik olarak nekroz, nöron kaybı ve gliozis mevcuttur. Beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde anormal sinyal yoğunluğu görülebilmektedir. Kernikterus terimi ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı nörolojik sekellerini tanımlamak için kullanılabilir (54).

2.6.1.1. Akut Bilirubin Ensefalopatisi:

İleri düzeyde sarılığı olan bebek temel olarak üç klinik evreden geçmektedir. Doğumu izleyen ilk günlerde bebek letarjik ve hipotoniktir, emmesi zayıflamıştır. Bu bulgular kernikterusa spesifik olarak kabul edilmez, ancak bu bulguların varlığında mutlaka akla gelmelidir. Birinci haftanın sonuna doğru ise orta derecede stupor, hipertoni, tiz sesle ağlama, ateş ve konvülsiyonlar ile ikinci evre bulguları ortaya çıkmaktadır. Ateş var ise diensefalik tutulma akla gelmelidir. Çoğu bebekte retrokollis ve opistotonus görülebilir. Hastalarda moro refleksi azalır veya kaybolur, apne, derin stupor, koma, bazen konvülsiyon görülebilir. Rijidite, solunum düzensizliği ve pulmoner kanamalar önemli kardinal bulgular olarak sayılabilir. Hastaların bir kısmında ilk haftanın sonuna doğru, hipertoni tablosu geriler ve hastanın durumunda iyileşme olarak düşünülebilir. Bu bebeklerde daha sonra kronik ensefalopati ilişkili nörolojik hasar bulguları ortaya çıkabilmektedir. Kronik bilirubin ensefalopatisinin karakteristik klinik bulguları ise ancak hasta yaklaşık 6 haftalık olduğunda belirgin hale gelir (55).

Yenidoğan döneminde görülen bilirubin toksisitesinin klinik görünümüdür. Akut bilirubin ensefalopatisinin klinik sunumu üç faza ayrılabilir:

- 1- **Erken evre:** Hipotoni, uyuşukluk, yüksek perdeli ağlama ve kötü emmek.
- 2- **İntermediate (Orta) evre:** Ekstansör kaslarının hipertoni (opisthotonus, sertlik, okülogirik kriz ve retrokoleksi ile), sinirlilik, ateş ve nöbetler. Bu aşamada birçok bebek ölür. Bu aşamada hayatta kalan tüm bebeklerde kronik bilirubin ensefalopati gelişir (kernikterusun klinik teşhisi).
- 3- **İleri evre:** belirgin opisthotonus (hipotoni yaklaşık 1 haftalıktan sonra hipertoni yerini almasına rağmen), keskin ağlama, apne, nöbetler, koma ve ölüm.

2.6.1.2. Kronik Bilirubin Ensefalopatisi (Kernikterus):

Birinci yılda hastalar iyi beslenemez duruma gelirler, hipotonisite görülür, motor gelişim duraklar. Kronik bilirubin ensefalopatisinin diğer önemli bulguları genellikle bir yaşından önce gelişmez fakat yıllar sonra ortaya farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilir. Kronik bilirubin ensefalopatisi için tanımlanmış klasik sekel tetradı; ekstrapiramidal bozukluklar, yüksek frekanslı sensorinöronal işitme kaybının gelişmesi, yukarı bakış anormalliği ve diş minesini hipoplazisidir. Mental retardasyon gelişimi daha az sıklıkla bildirilmiştir. Bazı vakalarda ise saptanan tek bulgu izole sensorinöronal işitme kaybı olabilmektedir (2,12,56).

Kernikterus ise bilirubin toksisitesinin beyinde uzun dönemde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlayan genel bir terimdir ve sıklıkla bilirubin ensefalopatisi ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. APA “akut bilirubin ensefalopatisi” terimini doğumdan sonraki ilk haftada görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtilerini, “kernikterus” teriminin ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekellerini tanımlamak için kullanılması önerilmiştir (5).

2.6.1.3. Term Bebeklerde Bilirubin Toksisitesi:

Hemolitik hastalığı olan bebeklerin aksine, bilirubin düzeyi <25-30 mg/dL olan sağlıklı term yenidoğanlarda olumsuz nörolojik sonucu gösteren az sayıda çalışma vardır. Büyük bir prospektif kohort çalışması, bilirubin düzeyleri >20 mg/dL ile nörolojik bozukluklar, uzun süreli işitme kaybı ve zeka düzeylerindeki kötüleşme arasında klinik olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (57,58).

Tüm yenidoğanların taburcu olmasının ardından geçen ilk 48-72. saatlerinde mutlaka kontrol edilmesi gereklidir. Bu kontrollerde bebeğin ağırlığı, doğum tartısına göre ağırlık kaybı, beslenme yeterliliği, idrar ve gaita sayısı, sarılık gelişim durumu ve risk faktörlerinin sorgulanması gereklidir.

2.7. Yenidoğan Sarılığında Tedavi

2.7.1. Hiperbilirubinemi Önlene:

Hiperbilirubinemi gelişimi açısından riskli infantları saptamak, gruplandırmak ve gerektiğinde terapötik tedavilere başlamak gereklidir. Ciddi hiperbilirubinemi tanısı konulan infantlarda TSB düzeylerinin azaltılması, FT uygulaması, KD uygulaması, anne sütü alımının sıklığını ve etkinliğinin artırılması veya anne sütü yetersiz ise formül mama takviyesi sağlanmalıdır (59,60).

2.7.2. Farmakolojik Tedavi:

Yenidoğan sarılığı tedavisinde kullanılan farmakolojik tedaviler, bilirubin atılımını hızlandırıcı, enterohepatik dolaşımı azaltıcı veya yeni bilirubin oluşmasını engelleyici etki göstermektedirler (61).

2.7.2.1. Hiperbilirubinemi Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar:

A. Bilirubin atılımının hızlandırılması

1. Fenobarbital
2. Etanol
3. Klorakin
4. Antihistaminikler
5. Klofibrat
6. Antipirin

B. Bilirubin oluşumunun engellenmesi

1. Kalay protoporfirin ve mezoporfirin
2. Çinko protoporfirin ve mezoporfirin

C. Enterohepatik dolaşımın azaltılması

1. Agar
2. Aktif kömür
3. Kolestramin

4. Polivinil pironidil
5. Bilirubin oksidaz

D. Diğer

1. İntravenoz immunoglobulin
2. Sık aralıklar ile beslenme

2.7.3. Fototerapi

Yenidoğanda TSB seviyeleri 15-20 mg/dl düzeylerinde iken; 20 mg/dl'nin üzerine yükselmemesi için FT'ye başlanması önerilmektedir (30,41). FT'nin etki mekanizması konusunda genelgörüş söyledir: Bilirubin bir fotonu absorbe eder, absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış bilirubin haline gelir, ancak bu durumda fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönebilmek amacı ile enerjisini kaybeder.

Bu enerji kaybı 3 şekilde olmaktadır:

- 1) Foton emisyonu
- 2) Isı üretimi
- 3) Fotokimyasal reaksiyon oluşumu

Bu mekanizmalardan foton emisyonu ve ısı üretimi sonucunda bilirubin moleküllerinde herhangi bir değişiklik olmazken; ardışık fotokimyasal reaksiyonlar sonucunda bilirubin molekülleri daha az lipofilik, suda kolaylıkla çözünebilir ve vücuttan uzaklaştırılması için konjugasyona ihtiyaç duyulmayan moleküller haline dönüşürler (62).

Bu dönüşüm temel olarak üç şekilde oluşur:

- 1) Foto-oksidasyon
- 2) Foto-izomerizasyon
- 3) Yapısal izomerizasyon ve lumirubin oluşumu

2.7.3.1. Fototerapi Tekniği:

FT'de kullanılan ışığın dozu irradyans [$\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$] etkinliği tarafından belirlenir. Toplam doz ise kullanılan ışığın çeşidi, ışık ile hasta arasındaki mesafe ve hastanın ışığı absorbe ettiği yüzey alanı ile yakın ilişkilidir. Klasik (konvansiyonel) FT'de tedavi dozu genellikle yüzey alanı için nm başına 6-12 μW dalga boyu olarak belirlenir (425-475 nm) ve yoğun FT'de bu oran 30

$\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ düzeylerine kadar artırılabilir. Bilirubin en iyi absorbe ettiği ışık 440-460 nm dalgaboyundaki mavi ışık olarak bilinir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise 525 nm dalga boyundaki yeşil ışığın damavi ışık kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Etkili şekilde yapılan FT'nin en az $5 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ enerji oluşturması gerekmektedir. Bu nedenle ideal şekilde 440-460 nm dalga boyunda mavi ışığın, 30-40 cm mesafeden ve $40 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ şiddetinde verilmesi önerilmektedir. FT başlangıç zamanı ise; STB düzeyleri, gebelik haftası, risk faktörlerinin varlığına göre belirlenir (63-65).

FT uygulanan hastalarda; buharlaşma, dışkı kıvamında azalma ve dışkı miktarının artması ve vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP) artışına bağlı ishal nedeniyle önemli düzeyde sıvı kaybı olmaktadır. Ayrıca lumirubinun uzaklaştırılmaması nedeni ile oluşan bronz bebek sendromu, melanin sentezinde uyarılma ve ultraviyole (UV) ışınlarının saçılması nedeni ile bronzlaşma, mast hücrelerinin fotosensitizasyonu nedeni ile aşırı histamin salınmasına bağlı kızarıklık gözlenebilmektedir. Ayrıca eritrositlerde fotosensitizasyona bağlı hemoliz, villoz epitel hasarı nedeni ile laktoz intoleransı ve özellikle prematürelde hipokalsemi başlıca ciddi yan etkileri olarak sayılabilir. Bununla birlikte nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte LH düzeylerinde düşüş ve patent duktus arteriozus (PDA) riskinde artış olmaktadır. Gözler kapatılmadan yapılan FT'de ise retinal dejenerasyon gelişebilir. Deride şiddetli büllöz lezyonlara, hemoliz oluşumuna ve ölüme kadar ilerleyebilen FT uygulaması konjetinal eritropoetik porfiri tanılı bebeklerde ise kontrendikedir. Tüm bu ciddi yan etkilerine karşın FT uygulamasının standard bir yöntemi bulunmamaktadır.

FT uygulanacağı zaman şu durumlar değerlendirilmelidir:

- 1) Mavi spektrumdaki FT'nin enerji verimi mutlaka $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ olarak ölçülmelidir.
- 2) Işık kaynağının tipine göre belirlenen ve FT uygulamasında verilen ışığın spektrumunun uygun şekilde ayarlanmalıdır.
- 3) FT'ye maruz kalan yenidoğanın yüzey alanı belirlenmeli ve belli aralıklar ile güncellenmelidir.

2.7.3.2. Fototerapi Uygulama Şekilleri(66):

1. **Sürekli FT:** Aralıklı FT'den farklı olarak yenidoğanın beslenmesi sırasında ara verilir.
2. **Konvansiyonel FT:** Non-Hemolitik sarılıklarda veya serum bilirubin değerlerinin yavaş şekilde arttığı durumlarda konvansiyonel (geleneksel) veya fiber-optik FT tercih edilmelidir.
3. **Yoğun FT:** Hemolitik sarılıklarda veya hızlı bilirubin artışı durumlarında kullanılır. Mavi-yeşil spektrumda, 430-490 µm dalga boyunda ve en az 30 µW/cm²/nm irradilyasyon oluşturan özel mavi lambalar kullanılır. Son yıllarda fiber-optik özellikli sistemler de geliştirilmiştir. Bu sistemler yüksek yoğunluklu bir lambadan fiber-optik bir battaniyeye ışık verme prensibi ile çalışmaktadırlar. Bu cihazların büyük bir kısmı mavi-yeşil ışık spektrumunda çıkışa sahiptirler. Aralıklı veya sürekli FT uygulaması konusunda ise yeterli bilimsel veri yoktur. Hastaların büyük çoğunluğunda FT'nin sürekli yapılmasına gerek kalmamaktadır.

2.7.3.3. Fototerapi İçin Öneriler:

Hastaların beslenme zamanlarında FT'ye ara verilebilir. Ancak TSB düzeyleri >20 mg/dl olduğu durumlarda sürekli FT uygulanması önerilir. STB değerlerinin 20 mg/dl'nin altına düştüğü durumlarda ise beslenme için ara verilebilmektedir. FT uygulama alanının çevresinde beyaz perdelerin kullanılması etkinliği artırabilmektedir. FT yoğunluğu ise hastanın ciddiyeti göz önüne alınarak ayarlanmalıdır (29).

Çift FT uygulaması, eğer bilirubin değerleri düzenli FT uygulanmasına rağmen yüksek seyrediyor ise veya bilirubin değeri KD sınırına yaklaştığı durumlarda kullanılabilir. Hastaya yüksek miktarda sıvı takviyesi yapılmasının da TSB düzeylerini azalttığına yönelik bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak, bazı yenidoğanlarda yükselmiş TSB ile birlikte hafif-orta derecede dehidratasyon gözlenebilmektedir. Bu tür hastaların neredeyse tümü mama veya anne sütü takviyesi ile beslenmelidir. Dehidratasyon bulguları yoksa rutin uygulama şeklinde parenteral sıvı desteği verilmesi önerilmemektedir. FT'nin ne zaman sonlandırılacağı konusunda ortak bir görüş bulunmamaktadır. STB düzeylerinin 15 mg/dl'nin altına düşmesi durumunda FT sonlandırılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda non-

hemolitik sarılığı olan yenidoğanlarda ortalama TSB'nin tekrar yükselme hızının 1 mg/dl/gün'den daha az olacağı beklenmektedir. Rebound gelişimini takip etmek için taburculuğun geciktirilmesine gerek olmadığı belirtilmektedir (67). Ancak, hemolitik hastalık durumlarında ise DCT (+) veya erken FT uygulaması var ise bu durumlarda hastanın taburculuğunun ardından 24 saat içinde ayaktan bilirubin kontrolü yapılması önerilmektedir. Ayrıca etkin FT uygulaması için APA'nın klinisyenlere yardım amaçlı çıkardığı rehberinde(68):

1. Maviden yeşile olan değerlerde ışık kullanımı (460-490 nm) önerilmiştir
2. FT'de en az 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'de irradyans kullanılmalıdır.
3. Ulaşılabilecek maksimum vücut alanının ışınlanması gereklidir.
4. FT'nin ilk 4-6. saatinde STB değerindeki düşüşün objektif olarak gösterilmesi gereklidir.

2.7.4. Kan Değişimi

KD dolaşımında yeterli kan hacmini korurken, anormal kan bileşenlerini ve dolaşımdaki toksinleri gidermek için hasta kanındaki antikorları uzaklaştırmayı ve donör kanıyla değiştirmeyi içerir. Öncelikle izoimmün hastalıkta antikorları ve fazla miktarda bilirubini uzaklaştırmak için gerçekleştirilir, bununla birlikte önemli olan bilirubin düzeyinin KD gerektiren düzeye çıkmadan önlenmesini sağlamaktır (5,68).

KD, ciddi yenidoğan sarılığının gösterilmiş ilk başarılı tedavisi olarak bilinmektedir. Bu yöntem dolaşımdaki bilirubin hızla elimine edilmesine ek olarak eritrositleri hedef alan antikorların da uzaklaştırılması imkanını sağlar. KD özellikle herhangi bir nedenle hemolitik süreci devam eden hastalarda ve FT uygulamasına rağmen STB seviyelerinin azalmaması veya artmaya devam etmesi sonucunda akut ensefalopati bulgularının gözlenmesi durumunda yapılabilecek etkili bir tedavi yöntemidir. KD işlemi için en az bir veya iki santral katater takılır ve hastadan düzenli olarak alınan düşük kan hacimlerinin yerine donörlerden hazırlanmış aynı miktardaki eritrosit plazma bileşimi karıştırılarak ya da tam kan şeklinde hastaya verilir. Bu işlemin hastanın kan volümünün iki katına ulaşılacak şekilde değiştirilmesi tamamlanıncaya kadar sürdürülür. İşlem boyunca serum elektrolitleri ve bilirubin düzeyleri düzenli aralıklar ile ölçülmelidir. Donör kanında antikoagulan özelliği nedeni ile kullanılan sitrat fosfat dekstrozdaki sitratın hastanın kalsiyum

iyonları ile şelat oluşturması hipokalsemiye neden olabildiği için KD sırasında yakın kontrollü bir şekilde kalsiyum glukonat infüzyonu yapılması gereklidir (69). Bununla birlikte işlem sırasında replase edilen sıvıların içerdiği yüksek glukoz konsantrasyonlarına bağlı artmış insülin üretimi ise ciddi hipoglisemilere yol açabilir. KD uygulaması; dirençli trombositopeni, portal ven trombozu gelişimi, nekrotizan enterokolit (NEC) gelişimi, bazı elektrolit bozuklukları, graft versus host hastalığı (GVHD) ve sepsis gibi birçok komplikasyona yol açabilmektedir. KD ilişkili morbidite riski %5 civarında olup; en sık apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm ve hipotermi görülebilmektedir. Bu nedenle KD uygulamasının, yoğun FT'nin yetersiz kaldığı durumlarda veya STB konsantrasyonlarının 48 saat içinde 25 mg/dl'ye ulaşması beklenen artışa sahip hemolizli hastalarda yarar-zarar durumu göz önüne alınarak yapılması önerilmektedir (70,71).

Hangi bilirubin düzeyinin KD'i gerektirdiği ile ilgili belirsizlik günümüzde de devam etmektedir ve KD için hazırlıklar yapılırken mutlaka yoğun FT uygulanması önerilir. Hatta hiperbilirubinemi ciddi seviyede ise hastanın sevk edildiği, yani görüldüğü andan itibaren FT uygulanması gerektiği belirtilmektedir. Bu durum özellikle ilk görüldüğü sırada KD uygulanma sınırındaki bilirubin düzeyine sahip olan hastalar için önemli bir durumdur. Yoğun FT uygulamasıyla TSB düzeyinin 4-6 saat içinde 1-2 mg/dl civarında azalması beklenmektedir. Beklenen düşüş sağlanamaz ise ileri araştırma gerekmele birlikte genellikle KD uygulama ihtiyacı da ortaya çıkmaktadır.

TSB seviyeleri, hastanın sahip olduğu risk durumu veya sarılığın başladığı günün önemi olmaksızın hastanın nörolojik bulgularında kötüleşme eğer bilirubin ensefalopatisini düşündürüyor ise KD uygulamasının akla gelmesi gereklidir. Bu hastaları değerlendirilmesi; bilinç durumu, tonus ve ağlama özelliklerindeki değişimlere eşlik eden santral ateş ve konvülsiyon gelişimini de içermektedir. KD uygulaması ile STB düzeyleri yaklaşık %50 kadar azalabilmektedir (29).

2.7.4.1. Kan Değişimi Endikasyonları

Yenidoğanın alloimmün hemolitik hastalığına bağlı şiddetli hiperbilirubinemi, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde KD endikasyonlarının en sık sebebidir.

KD'nin temel hedefleri:

- A. Bilirubin düzeylerini düşürerek kernikterus gelişimini önlemek.
- B. Antikor ile kaplı eritrositleri antikor içermeyen donör kanı ile değiştirmek.
- C. Yoğun FT uygulaması başarısız olduğunda veya herhangi bir sebepten dolayı kernikterus riski olan önemli konjuge olmayan hiperbilirubinemi durumu,
- D. Şiddetli anemi,
- E. Maternal otoimmün hastalıklarda gözlenen yoğun antikor yükü olması,
- F. Polisitemi (hematokriti azaltmak için, genellikle normal salin replasmanı kullanılarak kısmi değişim transfüzyonu ile gerçekleştirilir),
- G. Bebeğe gözlenen ciddi kimyasal dağılım bozuklukları.

Tablo 1. ≥ 35 haftalık yenidoğanlarda kan değişimi uygulaması için APA klavuzusu önerisi (29).

Yaş (saat)	Yüksek riskli infant 35-37+6 haftalık + risk faktörleri mevcut	Orta riskli infant ≥ 38 hafta + risk faktörleri mevcut veya 35-37+6 haftalık ve iyi durumda	Düşük riskli infant 38 haftalık ve iyi durumda
	STB ($\mu\text{mol/L}$)	STB ($\mu\text{mol/L}$)	STB ($\mu\text{mol/L}$)
Doğumda	200	235	270
12 saat	230	255	295
24 saat	255	280	320
48 saat	290	320	375
72 saat	315	360	405
96 saat	320	380	425
5 gün	320	380	425
6 gün	320	380	425
7 gün	320	380	425

Tablo 2. Düşük doğum ağırlığına sahip infantlarda kan değişimi klavuzu(29).

Yaş (Saat)	D.A. <1500 gr.	D.A. 1550-2000 gr.	D.A.>2000 gr.
	STB (micromol/L)	STB (micromol/L)	STB (micromol/L)
<24	>170-255	>255	>270-310
24-48	>170-255	>255	>270-310
49-72	>170-255	>270	>290-320
>72	>250	>290	>310-340

Yukarıda belirtilen önerilerde yenidoğanda KD önerileri belirtilmekle birlikte nihai karar sorumlu neonatolog tarafından verilir ve aşağıda belirtilen değişkenlerin takibi planlanır:

- Serum bilirubin düzeylerinin tedaviye verdiği yanıt.
- İnfantın klinik prezentasyon bulguları.
- Altta yatan hastalıklar.
- Daha önceki sağlık kuruluşunda saptanan sorunlar (intrauterin sorunların ve peripartum patolojilerin varlığı gibi).

2.7.4.2. Kan Değişiminde Teknik Özellikler

2.7.4.2.1. Kan Değişimde Kullanılacak Kan Hacmi:

Değişim için kan hacmi, yenidoğanın dolaşımdaki kan hacmi yaklaşık olarak tahmin edilerek hesaplanır:

- Term infantlarda 80 ml/kg
- Preterm infantlarda 100 ml/kg

2.7.4.2.2. Double (çift) Kan Değişim Transfüzyonu:

- Sıklıkla bilirubin ve antikorların uzaklaştırılması için uygulanır.
- Dolaşımda bulunan kanın iki katı oranında KD yapılır (örn: term infant için 2 * 80 ml/kg= 160 ml/kg).
- Kan hacminin yaklaşık %85'inin değişimi yapılabilir.
- Bu işlem değişim öncesi bilirubin seviyesinde yaklaşık%50 kadar bir azalmaya neden olur (ancak transfüzyondan 4 saat sonra değişim öncesi seviyenin yaklaşık üçte ikisine kadar rebound durumu gözlenebilir.)

2.7.4.2.3. Single (Tekil) Kan Değişimi Transfüzyonu:

- Kan hacminin 1:1 oranında değişimi yapılır (term infatta 80 ml/kg)
- Kan hacminde yaklaşık %60 oranında değişim sağlanabilir.
- KD öncesinde altta yatan patolojinin hematolojik nedeni hiperbilirubinemi olmadığı saptanmalıdır.

2.7.4.2.4. Kan Ürünü Temini:

- KD öncesi tüm kan ürünlerinin detaylı şekilde test edildiğinden emin olunmalıdır.
- Uygun kan hacmi belirlenmeli ve mutlaka kontrol edilmelidir.
- KD sürecinin yarısında ve son kısmında kullanılması için taze donmuş plazma (TDP) temin edilmesi (her değişim için yaklaşık 10 ml/kg).
- KD’de kullanılacak kan ürünleri için gerekli koşullar:.
- Yaklaşık hematokrit (Hct) düzeylerinin %50-60 olmalıdır.
- Maternal ve fetal kan gruplarının ve antikor testlerinin yapılmış olmalıdır.
- Maternal antikorlara karşı negative olan kan ürünlerinin sağlanmalıdır.
- Lökositten arındırılmış olmalıdır.
- Işınlanmış olmalı ve ışınlanmasından 24 saat sonra kullanılmalıdır.
- CMV negatif olmalıdır.
- Mümkün olduğunca taze kullanılmalıdır (tercihen 5 gün içinde).

2.7.5. Kan Değişimi Komplikasyonları:

2.7.5.1. Kan Değişimi Sırasında veya Sonrasında En Sık Bildirilen Advers

Olaylar:

- Kateter ilişkili komplikasyonlar; hava embolisi, tromboz, hemoraji.
- Hemodinamik bozukluklar (yüksek hacimde KD nedeni ile), hipo-hipertansiyon, intraventriküler hemoraji (pretermelerde sık).
- Hipoglisemi veya hiperglisemi
- Hipokalsemi, hiperkalemi, metabolik asidoz.

2.7.5.2. Kan Değişimi İle İlişkili Potansiyel Komplikasyonlar:

- Aritmiler
- Bradikardi

- Nötropeni, dilusyonel koagülasyon bozuklukları
- Beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit
- Septisemi
- Hipotermi veya hipertermi

2.7.6. İnfantın Kan Değişimine Hazırlanması:

- Tansiyondaki büyük dalgalanmaları önlemek için değişim transfüzyonu yaklaşık 2 saat boyunca yavaşça yapılmalıdır.
- İşlem sırasında artan oksijen gereksinimi ihtiyacını tahmin edilmelidir (gerekirse kendi kendine nefes alan bebeklerde nazal kanül yoluyla oksijen verilmelidir).
- Transfüze edilen kanın sıcaklığının yaklaşık 41⁰C olarak ayarlanması.
- Aseptik koşullar sıkı şekilde sağlanmalıdır (kan setleri ve ısıtma sistemleri işlem öncesi ve işlem sırasında sürekli kontrol edilmelidir.)

2.7.7. Kan Değişimi İşlemi Prosedürü:

KD, periferik veya santral arteriyel ve venöz hatlar yoluyla, kan bileşenlerinin sıralı olarak çekilmesini ve enjeksiyonunu içerir. Arteriyel hatların (umbilikal veya periferik) donör kan enjeksiyonu için değil, sadece bebek kanının alınması için kullanılması gerektiği unutulmamalıdır.

Tablo 3. Kan değişimi sırasında kanın çekilme ve infanta verilmesinde kullanılan damar yolları.

Giriş	Çıkış
Umbilikal ven	Umbilikal ven
Umbilikal ven	Periferik arter
Periferik ven	Umbilikal ven
Periferik ven	Umbilikal arter
Periferik ven	Periferik arter

Kan değişiminde kan bileşenlerinin değiştirilme hızları:

- <1500 gramdan daha az kilolu: 5 ml.
- 1500-2500 gram: 10 ml.

- 2500-3500 gram: 15 ml.
- >3500 gram: 20 ml.

2.7.7.1. Dikkat Edilecek Hususlar:

- Kardiyovasküler hastalığı olan yenidoğanlarda KD hızının yavaş tutulması daha iyi tolere edilmesine yardımcı olur. Bu durumdaki infantlarda KD 5-10 dk.'lık aralar ile yapılmalıdır.
- Tüm KD işlemleri sırasında işlem öncesi, işlem sırasında ve sonrasında kan şekeri ve kan gazı ölçümleri mutlaka takip edilmelidir.
- Her 100 ml KD'i takiben 1 ml %10 kalsiyum glukonat ve izotonik ile verilmelidir. Kalsiyum glukonat kesinlikle donör kanı ile temas etmeyecek şekilde verilmelidir (koagülasyon riski nedeniyle). Ayrıca kalsiyum glukonat enjeksiyonu sırasında kalp hızı değişiklikleri ve aritmiler açısından hasta monitörize edilmelidir.
- KD bitiminde infanttan en son alınan kan örneği test yapılması amacı ile ayrılmalıdır.

2.7.7.2. Taze Donmuş Plazma İnfüzyonu:

KD işlemi sonunda TDP uygulanacak son kan bileşeni olarak 10 ml/kg hacminde uygulanmalıdır. TDP 15-20 dakikadan fazla sürede verilmeli ve hasta sıcaklığı sıklıkla izlenmelidir.

2.7.7.3. Kan Değişimi Sonrasında İnfantların İzlemi:

- İşlem sonrasında 4 saat boyunca her yarım saatte bir vital bulgular monitörize edilmelidir.
- İşlem sonrasında infantın stabil hale gelmesine kadar geçen sürede saatlik kan şekeri takibi yapılmalıdır.
- KD işleminden bir saat sonra bilirubin düzeyleri ölçülmeli ve 6 saatte bir tekrarlanmalıdır.
- İşlem sonrası fototerapiye devam edilmesi gereklidir. KD sonrasında 2-4. saatte rebound bilirubin artışı beklenir (değişim öncesi TSB değerinin %60'ına kadar yükselebilir.)
- Infantların kateter yerleri kanama ve tromboz açısından değerlendirilmelidir.

- İşlem sonrasında infantların renal fonksiyon testleri, hematokrit ve kan gazı parametreleri değerlendirilmelidir.



3. MATERYAL ve METOD

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2013–Aralık 2015 yılları arasında hiperbilirubinemi tanısı ile yatırılarak, KD tedavisi uygulanan miadında doğmuş yenidoğanların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Doğum yeri ve doğum şekli, anne yaşı, doğum sayısı, anne-baba akrabalığı, ailenin yaşadığı yer, anne ve bebek kan grubu, cinsiyet, gestasyonel yaş, hastaneye başvuru yaşı, hastaneye başvuru nedenleri, cinsiyeti, doğum ağırlığı, laboratuvar parametreleri; anne-kan grubu, DCT, total bilirubin, indirek bilirubin, ALT, AST, üre, kreatinin, Hb, Hct, toplam lökosit sayısı, CRP, beyin MR bulguları, FT uygulanma süresi, exchange süresi, exchange (KD) sonrası komplikasyon olup olmadığı, hiperbilirubinemi etyolojik nedenleri değerlendirildi. Tüm veriler hasta dosyalarından retrospektif şekilde tarama yöntemi ile kayıt edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunulacaktır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakılacaktır. Normal dağılım gösteren; gruplamaların karşılaştırmasında Bağımsız t testi kullanılacaktır. Normal dağılım göstermeyen; gruplamaların karşılaştırmasında Mann Whitney U Testi kullanılacaktır. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare (χ^2) testi ve McNemar testi kullanılacaktır. Hipotezler çift yönlü alınacak, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapılmıştır (Tarih: 15.03.2019 ve Sayı No: 123).

4. BULGULAR

4.1. Yenidoğan Sarılığı Olan Hastaların Demografik Özellikleri

Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesine 2013 Ocak ve 2015 Aralık tarihleri arasında toplam 2822 hasta yatırılmış, bu hastalardan 194 (%6.87)'ünün hiperbilirubinemi nedeni ile yoğun bakıma yatırıldığı ve bunların da term olan 48 (%1.7)'ine KD tedavisi uygulandığı saptandı.

Çalışmamıza yenidoğan sarılığı nedeni ile hastanemizde izlenen ve KD uygulanan 29 (%60.4)'u erkek ve 19 (%39.6)'u kız olmak üzere toplam 48 hasta dahil edildi.

Hastaların 32 (%66.7)'sinin vajinal yolla doğum ile 16 (%33.3)'sının sezaryen ile doğduğu saptandı. Hastaların ortalama doğum ağırlıkları 3134.38±390.47 gr. olarak saptandı. Başvuru sırasında hastaların yaşları değerlendirildiğinde ise ortalama yaşı 3.69±2.63 (1-11) gün olarak saptandı. Hastalara ait klinik ve demografik bulgular **Tablo 4** ve **Tablo 5**'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Yenidoğan sarılığı olan hastaların demografik özellikleri-1

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	29	60.4%
Kız	19	39.6%
Doğum Şekli		
NSVYD	32	66.7%
C/S	16	33.3%
	Ortalama±SS	Medyan (Min/ Max)
Başvuru sırasında bebeğin yaşı (Gün)	3.69±2.63	3 (1 / 11)
Bebeklerin güncel yaşı (ay)	49.56±14.70	53 (0 / 63)
Doğum ağırlığı (gr)	3134.38±390.47	3000 (2500 / 4200)
SS.: Standart sapma, Min.: Minimum, Max.: Maximum, NSVYD: Normal spontan vajinal yolla doğum, C/S: Sezaryen ile doğum		

Yenidoğan sarılığı nedeni ile hastanemize başvuran ve KD uygulanan hastaların yaşadıkları yerler ve ailelerine ait bilgiler **Tablo 5**'te belirtilmiştir. Hastanemize başvuran hastaların 18 (%37.5)'inin hastanemize doğrudan başvurduğu veya hastanemizde yatmakta iken; yenidoğan sarılığı geliştiği saptandı. Bununla birlikte hastalardan 30 (%62.5)'unun sevk aracılığı ile hastanemize başvurduğu ve KD'nin hastanemizde yapıldığı saptandı (**Tablo 5**).

Hastaların hastanemize başvurduğu sırada tanımladıkları şikayetler değerlendirildi. Hastaların tümünde (%100) ciltte ve gözlerde sararma şikayetinin olduğu, 10 hastada sarılığa ek olarak emmede zayıflık şikayetinin eklendiği ve 4 hastanın ise sarılığa ek olarak inleme şikayetlerinin olması üzerine hastaneye getirildiği saptandı. Hastaların hastaneye başvuruları sırasında yapılan muayene bulguları değerlendirildiğinde ise; 5 (%10.4) hastada deserebre postür olduğu ve 15 (%31.3) hastada ise yenidoğan reflekslerinde azalma olduğu saptandı.

Hastaların doğum yerleri değerlendirildiğinde ise 37 (%90.2) hastanın hastanede, 4 (%9.8) hastanın ise ev koşullarında doğduğu saptandı. Hastaların yaşadıkları yerler değerlendirildiğinde ise ailelerden 20 (%41.7)'sinin Diyarbakır'da yaşadığı, ayrıca ailelerin sıklık sırasında göre; Mardin (%18.8), Batman (%4.2) ve Siirt (%8.3) illeri ile daha az sıklıkta olmak üzere farklı diğer illerde (%27.1) ikamet ettikleri saptandı. Ailelerin yaşadığı kesimler değerlendirildiğinde ise 33 (%68.8) ailenin kırsal kesimde yaşadığı ve 15 (%31.3) ailenin ise şehir merkezinde yaşadığı saptandı (**Tablo 5**).

Tablo 5.Yenidoğan sarılığı olan hastaların demografik özellikleri-2.

	n	%
Başvuru Şekli		
Doğrudan Başvuru	18	37.5%
Sevk Aracılı	30	62.5%
Başvuru Şikayeti		
Ciltte ve Gözlerde Sarılık	48	100%
Emmede zayıflama	10	20.8%
İnleme	4	8.4%
İkamet Edilen Şehir		
Diyarbakır	20	41.7%
Mardin	9	18.8%
Batman	2	4.2%
Siirt	4	8.3%
Diğer	13	27.1%
Bebğin Doğum Yeri		
Hastane	37	90.2%
Ev	4	9.8%
Ailenin Yaşadığı Yer		
Kent Merkezi	15	31.3%
Kırsal Yerleşim	33	68.8%

4.2. Yenidoğan Sarılığı Olan Hastaların Ailesi İle İlgili Özellikler

Annelerin ortalama yaşının 29.56 ± 6.26 yıl olduğu (18-45) saptandı. Ortalama gestasyon haftasının 38 (38 / 41) hafta olduğu saptandı. Annelerin toplam gebelik sayısının 4(1-10) olduğu ve ortalama toplam doğum sayılarının ise 3 (1-8) doğum olduğu saptandı (**Tablo 6**).

Sarılıklı bebek öyküsü değerlendirildiğinde 29 (%60.4) annede daha önceki doğumlarda sarılıklı bebek öyküsü olmadığı, 6 (%12.5) annede ise daha önce de sarılıklı bebek öyküsü olduğu ve 13 (%27.1) annede ise ilk gebelik olduğu saptandı (**Tablo 6**).

Ebeveynler arasında akrabalık durumu sorgulandığında ise 25 (%52.1)'inde akrabalık ilişkisinin olmadığı, 8 (%16.7) ailede akraba evliliği olduğu saptanmakla birlikte 15 (%31.2) ailede ise dosyalarında akrabalık durumu hakkında bilgiye ulaşılamadı (**Tablo 6**).

Annelerin eğitim durumları sorgulandığında ise 29 (%60.4) annenin okur-yazar olmadığı, 16 (%33.3)'sının ilkokul mezunu olduğu, 3 (%6.3) annenin de ortaokul ve üstü düzeyde eğitim aldığı saptandı (**Tablo 6**).

Hastaların gestasyon yaşları $38,2 \pm 0,62$ hafta, doğum ağırlıkları $3134,38 \pm 390,47$ gram idi. Başvuru sırasında hastaların yaşları değerlendirildiğinde ise ortalama yaş 3.69 ± 2.63 gün olarak saptandı (**Tablo 6**).

Tablo 6. Anneye ait özellikler.

	Ortalama±SS	Medyan (Min/Max)
Gestasyon haftası (Hafta)	38.21±0.62	38 (38 / 41)
Toplam doğum sayısı (Parite)	3±2	3 (1 / 8)
Gebelik Sayısı (Gravida)	4±2	4 (1 / 10)
Anne Yaşı	29.56±6.26	29 (18 / 45)
Anne Özellikleri	n	%
Sarılıklı Bebek Doğum Öyküsü		
Var	6	12.5%
Yok	29	60.4%
Bilinmiyor	13	27.1%
Anne-Baba Akraba Evliliği		
Var	8	16.7%
Yok	25	52.1%
Bilinmiyor	15	31.2%
Annenin eğitim durumu		
İlkokul	16	33.3%
Ortaokul ve üzeri	3	6.3%
Okur-yazar değil	29	60.4%
Annenin kan grubu		
0 Rh (-)	7	14.6%
0 Rh (+)	14	29.2%
A Rh (-)	6	12.5%
A Rh (+)	11	22.9%
B Rh (-)	4	8.3%
B Rh (+)	2	4.2%
AB Rh (+)	3	6.3%
AB Rh (-)	1	2.1%
SS.: Standart sapma, Min.: Minimum, Max.: Maximum		

Hastalara ait laboratuvar bulguları **Tablo 7'**de gösterilmiştir. Hastaların hastaneye başvuruları sırasında bakılan ortalama Hb değeri 13.9±3.79 g/dL, ortalama Htc değeri: 41.93±11.12(%), ortalama toplam lökosit sayısı 17.72±8.73(x10³/mm³) ve ortalama trombosit sayısı ise 258.33±97.16(x10³/mm³) olarak bulundu.

Hastaların başvuruları sırasında bakılan ortalama üre değeri 48.92±38.59 mg/dL, kreatinin değeri 0.72±0.42 mg/dL, ortalama plazma sodyum değeri 141.83±8.26 mEq/L ve ortalama potasyum değeri ise 4.69±0.84 mEq/L olarak bulundu (**Tablo 7**).

Hastaların başvuruları sırasında bakılan tiroid fonksiyon testlerinden tiroid stimulan hormon (TSH) testi ortalama değeri 6.34±8.74 µU/mL (N=0.27-

4.20µU/mL) olarak saptanır iken; serbest T4 ortalama değeri ise 19.43±6.75 pmol/L (N=11-32 pmol/L) olarak bulundu (**Tablo 7**).

Hastaların karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildiğinde ise ortalama AST değerinin 81.23±92.32 IU/L ve ortalama ALT değerinin ise 26.40±44.81 IU/L olduğu bulundu. Hastaların başvuruları sırasında bakılan ortalama CRP değeri ise 0.34±0.42 mg/dL olarak saptandı (**Tablo 7**).

Tablo 7.Hastalara ait laboratuvar bulguları (Başvuru sırasında)

Laboratuvar bulguları	Ortalama±SS.
Hemoglobin (Başvuru) (g/dL)	13.9±3.79
Hematokrit (Başvuru) (%)	41.93±11.12
Toplam lökosit sayısı (Başvuru) ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	17.72±8.73
Trombosit sayısı (Başvuru) ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	258.33±97.16
Üre (mg/dL)	48.92±38.59
Kreatinin (mg/dL)	0.72±0.42
Sodyum (mEq/L)	141.83±8.26
Potasyum (mEq/L)	4.69±0.84
AST (IU/L)	81.23±92.32
ALT (IU/L)	26.40±44.81
LDH (IU/L)	689.73±496.90
TSH (µU/mL)	6.34±8.74
Serbest T4 (pmol/L)	19.43±6.75
CRP (mg/dL) (Başvuru)	0.34±0.42

Yenidoğan sarılığı nedeni 7 (%14.6) hastada beyin MR görüntülemesi yapıldığı, 41 (%85.4)'ine de beyin MR görüntülemesi yapılmadığı saptandı. MR görüntüleme yapılan hastalardan 2 (%4.2)'sinde normal MR bulguları saptanmakla birlikte, 5 (%10.4) hastada kernikterus ile uyumlu MR görüntüleme bulguları saptandı (**Tablo 8**).

Yenidoğan sarılığı ilişkili komplikasyonlar değerlendirildiğinde ise; 38 (%79.2) hastada tanımlanmış bir komplikasyon gelişmediği,5(%10.4) hastada bilirubin ensefalopatisi ile uyumlu nörolojik ve görüntüleme bulgularının geliştiği ve 2 (%4.2) hastada konvülziyon geliştiği saptandı (**Tablo 8**).

Hastaların beyin MR görüntüleme zamanları değerlendirildiğinde ise 7-30 günlük dönemlerinde çekildiği tespit edildi.Kernikterus ile uyumlu MR bulgusu saptanan çocukların ise 7-18 gün arasında mevcut bulgularının olduğu saptandı.

Hastaların 10'unda (%20.8) kan kültürlerinde üreme saptandı. Yenidoğan sarılığı olan hastalardan 5 (%10.4)'ine IVIG replasmanı uygulandığı tespit edildi. KD yapılan hiperbilirübinemili 3 (%6.3) hastanın hastane takibinde eksitus olduğu saptandı (**Tablo 8**).

Tablo 8. Yenidoğan sarılığı olan hastaların klinik izlemve sonlanım özellikleri.

		n	%
Bein MRG bulguları			
	Normal	2	4.2%
	Kernikterus	5	10.4%
	MR çekilmemiş	41	85.4%
Komplikasyon			
	Yok	38	79.2%
	Kernikterus	5	10.4%
	Konvülziyon	2	4.2%
	Exitus	3	6.3%
Kan Kültürü Pozitifliği (Var)		10	20.8%
İVİG uygulama (Var)		5	10.4%
		Ortalama±SS	Medyan (Min/Max)
Hastanede Kalış Süresi (Gün)		9.73±6.72	9.5 (1 / 40)
SS.: Standart sapma, Min.: Minimum, Max.: Maximum			

Yenidoğan sarılığı nedeni ile hastanemizde takip edilen hastaların yenidoğan sarılığı etiyojisi dosyalardan geriye dönük incelendiğinde ise 10 (%20.8) yenidoğanda AB0 uyuşmazlığı olduğu ve 8 (%16.7) yenidoğanda ise Rh uygunsuzluğu olduğu saptandı. Rh uygunsuzluğu olan hastalardan 6'sında DCT pozitif saptanır iken; ABO uygunsuzluğu olan hastalardan ise 4'ünde DCT pozitif saptandı. ABO+Rh uyuşmazlığı birlikte olan hastalardan 2'sinde DCT pozitifliği saptandı.Dosya kayıtlarından sefal hematom, G6PD eksikliği, sepsis, sub-grup uyuşmazlığı, sürrenal hematom, metabolik hastalıklar gibi nedenler saptanmadı. Hastalarımızın %62.5'inde hiperbilirubinemi etiyojisi saptanamadı.

Hastalardan 21 (%43.8)'inin CRP değerinde KD sonrası artış izlendiği görüldü. Bu hastalardan 15 (%31.3)'i sepsis tanısı almıştı. Sepsis tanılı hastalardan 2 (%13.3)'si izlemde eksitus olmuştur. Eksitus olan hastalardan birinin Rh uyuşmazlığı nedeni ile KD uygulandığı ve takipte CRP düzeyinin arttığı saptandı.

Çalışmamızdaki yenidoğan sarılığı nedeni ile yatarak KD uygulanan 48 hastanın klinik özelliklerini ve sonlanımları **Tablo 9**'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Tüm hastaların klinik bulguları ve sonlanımları.

Hasta	Etiyoloji	CRP (Başvuru)	CRP (KD Çıkış)	Total Bilirubin (Başvuru)	Total Bilirubin (KD Çıkış)	İndirekt Bilirubin (Başvuru)	İndirekt Bilirubin (KD Çıkış)	İVİG	Komplikasyon
1	Rh uyumsuzluğu	0,26	0,26	30,7	10,7	29,88	10,37	Yok	Yok
2*	Rh uyumsuzluğu*	1,12	3,49	42,6	18	31,16	6,5	Yok	Exitus*
3	ABO uyumsuzluğu	0,26	0,26	21,4	12,2	18,53	10	Yok	Yok
4	ABO uyumsuzluğu	0,07	0,07	29,3	10,8	28,37	10	Yok	Kernikterus
5		0,23	0,23	38,7	28,3	37,19	22	Yok	Yok
6	Rh uyumsuzluğu	0,31	5,05	18,3	2,5	17,43	1,67	Yok	Yok
7	ABO uyumsuzluğu	1,22	4,53	37,8	1,8	35,4	7,48	Yok	Konvülsiyon
8		0,33	0,35	43,3	4,7	31,55	2,24	Yok	Exitus*
9*		0,34	8,81	27,2	11	25,53	5	Yok	Yok
10		0,64	0,64	39,1	7	27,88	2,81	Var	Konvülsiyon
11	Beslenme boz.	0,16	0,16	30,5	8,9	29,34	8,36	Yok	Yok
12		0,33	0,33	32,4	5,2	30,26	4,63	Yok	Yok
13		0,42	1,66	33	5,8	23,8	3,72	Yok	Yok
14	Rh uyumsuzluğu	0,65	3,56	44,6	1,3	35,23	6,1	Yok	Yok
15	ABO uyumsuzluğu	0,02	0,02	10,4	13,1	9,93	12,65	Yok	Yok
16	Beslenme boz.	0,05	0,05	12	13,7	11,25	12,67	Yok	Yok
17	Rh uyumsuzluğu	0,02	0,02	13,5	9,9	12,67	9,2	Var	Yok
18	Beslenme boz.	0,26	2,51	30,5	5,2	28,96	4,66	Yok	Yok
19	ABO uyumsuzluğu	0,02	0,02	29,9	14,5	29,02	13,89	Yok	Yok
20*		0,02	24	38,8	20	36,97	6	Yok	Exitus*
21	Beslenme boz.	0,31	1	32,8	9	31,51	4,9	Yok	Yok
22	ABO uyumsuzluğu	0,1	0,1	32,8	13	31,29	12,38	Yok	Yok
23	ABO uyumsuzluğu	0,03	0,03	33,5	6,5	32	5,7	Yok	Yok
24		0,74	2,94	34,02	9,3	32,59	7,8	Yok	Yok
25	Beslenme boz.	0,02	0,02	40,4	2,1	38,2	1,15	Yok	Yok
26	Beslenme boz.	0,03	6,81	30,2	9	29,41	8,48	Yok	Yok
27	Beslenme boz.	0,4	3,54	18,73	5,2	17,7	4,64	Yok	Yok
28		0,09	0,09	32,6	7	31,11	4,3	Yok	Yok
29	Rh uyumsuzluğu	0,2	1,14	17,68	9,9	10,1	3,14	Var	Yok
30		1,98	2	23,4	4	20,66	2,99	Yok	Yok
31		0,57	1	37,6	10,6	29,53	7,14	Yok	Yok
32		0,19	1,07	39,2	3	35,41	0,99	Yok	Kernikterus
33		1,21	4,09	11,63	5,8	9,66	4,17	Yok	Yok
34	Beslenme boz.	0,02	0,02	41,9	18,8	40,49	18	Yok	Yok
35		0,02	2,37	42,4	8,49	40,74	7,28	Yok	Yok
36	Rh uyumsuzluğu	0,22	0,22	25,64	9,2	24,23	8,51	Var	Yok
37	Beslenme boz.	0,27	0,27	27,8	10,6	26,8	10	Var	Yok
38		1,32	1,32	39,94	3,9	19,53	1,13	Yok	Yok
39	Beslenme boz.	0,39	1,96	29,3	7,9	27,88	7,33	Yok	Yok
40	ABO uyumsuzluğu	0,19	0,19	35,04	9,12	34,25	8,78	Yok	Yok
41	Beslenme boz.	0,18	0,18	32,72	2,76	29,94	1,93	Yok	Yok
42	Rh uyumsuzluğu	0,06	0,06	15,38	8,53	14,46	8,13	Yok	Yok
43	Beslenme boz.	0,8	0,8	17,22	10,98	16,62	10,55	Yok	Yok
44	Beslenme boz.	0,01	0,01	45,01	10,81	43,48	10,27	Yok	Yok
45	Beslenme boz.	0,01	0,01	29,92	3,05	28,3	2,04	Yok	Yok
46	ABO uyumsuzluğu	0,01	0,69	32,35	2,53	30,8	2,02	Yok	Kernikterus
47	ABO uyumsuzluğu	0,17	0,17	9,59	10,54	9,24	10,15	Yok	Yok
48	Beslenme boz.	0,01	0,01	12,79	10,7	12,18	10,17	Yok	Yok

KD: Kan Değişimi, **CRP:** C-Reaktif Protein, **İVİG:** İntravenöz İmmünglobulin.

Exitus olan hastaların tanıları ve laboratuvar bulguları **Tablo 10**'da belirtilmiştir. Hastalardan birinde omfalite sekonder sepsis geliştiği, birinin solunum yetmezliği nedeni ile exitus olduğu, diğer hastada ise sepsis geliştiği ve kan ve idrar kültürlerinde üreme pozitifliği olduğu saptandı. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan eksitus olanların ortalama total bilirubin değerlerinin 41,56 mg/dL, indirekt bilirubin değerlerinin 33.2 mg/dL olduğu saptandı. Bununla birlikte bebek I ve bebek III 'ün CRP değerlerinin KD sonrasında anlamlı şekilde arttığı saptandı (**Tablo 10**).

Tablo 10. Exitus olan hastaların tanıları ve laboratuvar bulguları.

Parametreler	Eksitus Hasta I	Eksitus Hasta II	Eksitus Hasta III
Tanı	Omfalit + Sepsis	Solunum Yetmezliği	Sepsis
Total Bilirubin (Başvuru) (mg/dL)	42.6	43.3	38.8
İndirekt Bilirubin (Başvuru) (mg/dL)	31.16	31.55	36.97
Total Bilirubin (KD sonrası) (mg/dL)	-	4.7	-
İndirekt Bilirubin (KD sonrası) (mg/dL)	-	2.24	-
CRP (Başvuru) (mg/dL)	1.12	0.33	0.02
CRP (KD sonrası) (mg/dL)	3.49	0.35	24

4.3. Fototerapi ve Kan Değişimi Uygulama Sonuçları

Çalışmamıza alınan yenidoğan hiperbilirubinemisi olan tüm yenidoğan hastalara FT ve uygun endikasyon dahilinde KD uygulandı (**Tablo 11**). Hastalara uygulanan FT ortalama süresi 4±1.9 gün olarak bulundu. Hastalardan 46 (%95.8)'sına bir kez KD uygulanır iken; sadece 2 (%4.2) hastaya ikinci kez kan değişimi uygulanması gerektiği saptandı. KD uygulanması sırasında kullanılan ortalama kan hacmi ise 147.29±11.58 ml olarak bulundu (**Tablo 11**).

Tablo 11.Hastalara uygulanan fototerapi ve kan değişimi tedavileri.

		N
Kan değişimi uygulama sayısı		
	Bir kez	46
	İki kez	2
		Ortalama±SS
Yapılan exchange transfüzyon kan miktarı (ml)		147.29±11.58
Kan değişimi uygulama süresi (dakika)		92.19±27.38
Fototerapi uygulama süresi (gün)		4±1.9

4.4. Kan Değişimi Öncesi ve Sonrasındaki Laboratuvar Değişimlerinin Değerlendirilmesi

Yenidoğan sarılığı nedeni ile KD uygulanan hastaların yoğun bakıma kabul edildiği sıradaki Hb, Hct, direkt bilirubin ve indirekt bilirubin düzeylerinin KD sonrasındaki değişimi **Tablo 12**'de gösterilmiştir. Hastaların KD öncesinde bakılan ortalama total bilirubin değerleri 31.52 (9.59 / 45.01) mg/dl, ortalama indirekt bilirubin değerleri ortalaması ise 29.18 (9.24/43.48) mg/dL saptandı. KD sonrası bilirubin düzeyleri değerlendirildiğinde ise; T. Bilirubin ortalaması 8.95 mg/dL, İ. Bilirubin ortalaması ise 7.21 mg/dL saptandı. Hastalardan birinde başvuru anında bakılan T. Bilirubin değeri 9.59 mg/dL saptanmakla birlikte yoğun FT almasına rağmen izlemin 48. saatinde T. Bilirubin düzeyi 17.14mg/dL ve İ. Bilirubin düzeyinin 15.58 mg/dL'e yükselmesi nedeni ile KD uygulandı. Ayrıca başvurusu sırasında T. Bilirubin düzeyi 12 mg/dL olan diğer hastanın da yoğun FT'e rağmen bilirubin değerlerinde yükselme ve genel durumunda bozulma olması nedeni ile KD'ye alındığı saptandı. Hastaların başvurusu sırasındaki total bilirubin ve indirekt bilirubin düzeylerinde KD'nin ardından anlamlı düşme saptandı (p<0.001). Bununla birlikte Hb ve Hct değerlerinde KD sonrasında anlamlı değişiklik olmadığı saptandı (sırasıyla; p=0.092 ve p=0.091) (**Tablo 12**).

Tablo 12. Kan değişimi öncesi ve sonrasındaki kan değerlerindeki değişim.

	KD Öncesi (n=48)		KD Sonrası (n=48)	P
	Medyan (Min / Max)		Medyan (Min / Max)	
Total bilirubin (mg/dL)	31.52 (9.59 / 45.01)		8.95 (0 / 28.3)	<0.001
İndirekt bilirubin (mg/dL)	29.18 (9.24 / 43.48)		7.21 (0.99 / 22)	<0.001
Hb (g/dL)	13.52 (6.69 / 23.4)		13.02 (0 / 20.21)	0.092
Hct (%)	39.86 (20.5 / 68.2)		39.03 (0 / 65.7)	0.091
Wilcoxon Signed Ranks Test(Monte Carlo), Min.:Minimum, Max.:Maximum, Hb: Hemogloblin, Hct: Hematokrit				

4.5. Yenidoğan Sarılığı Olan Hastaların Laboratuvar Değişimleri İle Klinik Özelliklerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil edilen hiperbilirubinemili hastaların laboratuvar bulgularındaki değişimi ile hastaların klinik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 13**'te gösterilmiştir. Üre ve trombosit sayısının hastanın başvuru sırasındaki yaşı ile pozitif yönlü zayıf özellikte korelasyonu olduğu saptandı (sırasıyla; r=0.387,

p=0.007 ve r= 0.399, p=0.005). CRP düzeyi ile yenidoğanın hastanede kalması arasında pozitif yönlü zayıf ölçüde ilişki saptandı (r=0.376, p=0.008) (**Tablo 13**).

Başvuru sırasında yenidoğanın yaşı (gün), doğum ağırlığı, KD süresi, KD'de kullanılan kan ürünü miktarı, FT uygulama süresi ve hastanede kalış süreleri Hb ve Hct düzeylerindeki değişim arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 13**).

Yenidoğanların başvuruları sırasındaki yaşları ile KD sonrasında total bilirubin ve indirekt bilirubin düzeylerindeki azalış ile negatif yönlü ve orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla; p=0.001 ve p<0.001). Bununla birlikte hastanede yatış süresi, KD miktarı, KD süresi ve uygulanan FT süresi ile bilirubin düzeylerindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 13**).

Tablo 13. Yenidoğan sarılığı olan hastaların laboratuvar değişimleri ile klinik ve tedavi özelliklerinin ilişkisinin değerlendirilmesi.

		Bebeğin başvuru yaşı (Gün)	Hastanede Kalış Süresi (Gün)	Doğum ağırlığı (g)	Kan değişimi miktarı	Kan değişimi süresi (gün)	Fototerapi süresi (gün)
LDH düzeyleri							
	r	-0.280	0.099	-0.166	-0.007	-0.117	0.044
	P	0.054	0.503	0.260	0.961	0.429	0.769
Üre (mg/dL)							
	r	0.387	-0.017	0.045	0.069	0.234	-0.258
	P	0.007	0.911	0.761	0.640	0.109	0.077
Kreatinin							
	r	-0.312	-0.104	-0.004	0.139	0.119	-0.082
	P	0.031	0.480	0.981	0.346	0.421	0.582
CRP (mg/dL)							
	r	-0.198	0.376	0.144	0.116	0.227	-0.209
	P	0.177	0.008	0.330	0.431	0.120	0.153
Trombosit düzeyi (Başvuru)							
	r	0.399	-0.343	0.138	-0.222	-0.189	0.018
	P	0.005	0.017	0.349	0.129	0.197	0.903
T. Bilirubin (Değişim)							
	r	-0.466	-0.208	-0.027	0.129	-0.067	0.119
	P	0.001	0.156	0.854	0.381	0.649	0.420
İ. Bilirubin (Değişim)							
	r	-0.524	-0.103	0.097	0.128	-0.079	0.139
	P	<0.001	0.486	0.512	0.387	0.596	0.346
Hb (Değişim)							
	r	-0.009	-0.107	0.013	0.073	-0.048	-0.103
	P	0.952	0.470	0.930	0.622	0.747	0.487
Hct (Değişim)							
	r	-0.015	-0.122	-0.006	0.057	-0.034	-0.170
	P	0.918	0.411	0.965	0.702	0.818	0.248
Spearman's rho Test. r: Korelasyon Katsayısı							

5. TARTIŞMA

Yenidoğan miad ve miada yakın bebeklerin yaklaşık %60'ında, prematüre doğan bebeklerin ise yaklaşık %80'inde hayatın ilk haftasında sarılık ortaya çıkmaktadır. Bu bebeklerden ise sadece %5-6'sında tedavi gerektiren düzeyde sarılık gelişmektedir. Bu bebeklerindaha az bir kısmında ise hiperbilirubinemi ciddi yüksekliklere ulaşmakta ve bunun sonucunda da nörotoksisite bulguları ortaya çıkabilmektedir (29). Tedavide geç kalındığında kernikterus önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde kernikterus olguları düzenli olmayan kayıtlara rağmen yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (14). Bu çalışmadaki amaç, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ciddi yenidoğan sarılığı nedeni ile yatırılıp, KD uygulanan hastaların retrospektif olarak demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar inceleme sonuçlarını değerlendirmektir.

Albümine bağlı olmayan konjuge olmayan bilirubin nörotoksiktir ve beyin bazal ganglionlarının görünür sarı renklenmesi kernikterus olarak tanımlanır. Klinik bulgular koreoatetozis, bakış parezisi, nörosensoryal işitme kaybı ve diş minesini hipoplazisi ile kendini göstermektedir. Sarılık ve nörolojik bulguların birlikte görüldüğü yenidoğanlar yeni tanımla akut intermediate ile ileri derecede bilirubin ensefalopatisi olarak sınıflandırılmaktadır. Beyin toksisitesinin geri dönüşümünün bu koşullar altında mümkün olup olmadığı tartışılmaktadır (72,73).

İleri düzeyde sarılığı ve nörolojik bulguları olan bebeklerde FT acil bir yöntemdir. FT, toplam serum bilirubini değeri ne kadar yüksekse o kadar etkili olmaktadır ve fotoizomerlere dönüşüm hızının artması beklenir (74).

Hiperbilirubinemi tedavisi sırasında FT'den yeterli yanıt alınmıyor ise KD yapılmalıdır. Ciddi hiperbilirubinemilerin çoğunda altta önemli bir patoloji mevcuttur. Bununla birlikte ek risk faktörlerinin de bulunması durumunda hiperbilirubinemi sonuçları daha kötü olabilmektedir veya sarılık süresi uzayabilir (75).

Bu nedenle bütün sarılık olgularına ciddiyetle yaklaşılmalıdır. İndirekt hiperbilirubinemi; normal doğumun, anne sütü ile beslenmenin yaygınlaştırılması ve annenin kadın doğum-bebek izlem ünitesinden erken taburcu olması nedeni ile sık

görülmekte ve izlemi zorlaşmaktadır. Preterm doğum ve düşük doğum ağırlığının olması hiperbilirubinemi gelişimi ile çok sıkı ilişki içindedir (57). Bircan ve ark.yaptığı bir çalışmada oranında düşük doğum ağırlığının sarılık etyolojisinin yaklaşık %2,4'ünde etkili olduğunu göstermişlerdir (76). Osborn, Frisberg, Gale ve Phuapradit yaptıkları farklı çalışmalarda düşük doğum ağırlığıyla sarılık arasındaki sıkı bir ilişki olduğunu vurgulamışlardır (77,78). Gebelik haftasına göre 3 hafta erken doğanların, term doğan bebeklerden dört kat fazla sarılık riski taşıdığı gösterilmiştir (79). Prematürite oranı Vitrinel ve ark. (134) tarafından %19, Guaran ve ark. (80) tarafından ise %36 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların tümü term ve ortalama vücut ağırlıkları 3134+390.47 gram idi. Dört hastanın doğumunun ise evde sağlık personeli gözetimi olmadan gerçekleştiği saptandı.

Sağlıklı bebeklerin yaklaşık %7'sinde indirekt bilirubin düzeyi 13 mg/dl, yaklaşık %3'ünde ise indirekt bilirubin düzeyi 15 mg/dl'nin üzerinde tespit edilir. Serum bilirubininin oksidatif hasarlara karşı koruyucu, antioksidan özellikle bir madde olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte hiperbilirubineminin ciddi bir sonucu olan kernikterus dışında, düşük bilirubin seviyelerinin de hafif nörotoksisite ve mental geriliğe yol açabileceği de bildirilmiştir (81).

Yenidoğanda ağır hiperbilirubinemi gelişimi için risk faktörleri; ilk 24 saatte veya taburculuk öncesinde gelişen sarılık, FT uygulanmış sarılıklı kardeş öyküsü olması, 35-36.gebelik gebelik haftasında doğan bebekler, Asya ırkına ait olma, sefal hematoma benzeri doğum ilişkili travmalar, Rh ve ABO uyumsuzluğu, G6PDH enzim aktivitesi eksikliği olarak sayılabilir(45).Yapılan çalışmalarda yenidoğanda kernikterus gelişiminde G6PD eksikliğinin de önemli bir faktör (%31,5-34,4) olduğu bildirilmiştir(82).

Kalkan ve ark. (83), hiperbilirubinemi ile başvuran 185 yenidoğanın değerlendirilmesinde; erkek cinsiyet, erken doğum haftası ve erken kilo kaybı gibi sarılık üzerine etki eden faktörlerin anlamlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca hiperbilirubinemi gelişiminde genetik özelliklerin ve çevresel koşulların çok önemli bir rol oynadığı, risk faktörlerinin ise her toplumda farklılık gösterdiği bilinmektedir. Bu yüzden her toplum için risk faktörlerinin ve bilirubin eğrilerinin ayrı ayrı tanımlaması gerektiği vurgulanmaktadır (84,85). Hastalarımızın %68.8'inin kırsal

kesimde yaşadığı ve %12.5'inde kardeş sarılık öyküsü olduğu, %16.7'sinde anne-baba akrabalığı olduğu saptandı. Bu, hasta popülasyonumuzun özelliklerini yansıtmaktadır.

Yenidoğanın ciddi hiperbilirubinemi canlı doğumların 1:2480 gibi önemli oranında ortaya çıkmaktadır. Hiperbilirubinemi olan bebeklerin FT'den yarar görmediği ciddi bir hastalık ve risk faktörü olması durumunda KD mutlaka akla gelmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda KD uygulama oranı %0,24 olarak saptanır iken; bazı çalışmalarda oldukça yüksek oranlar (%7) bildirilmiştir. Kanada'da 367 hiperbilirubinemi yenidoğanın ciddi hiperbilirubinemi insidansı ve etiyojilerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %22,1'ine KD uygulandığı bildirilmiştir (86). Çalışmamızda yaklaşık iki yıllık süre içinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan hiperbilirubinemi tanısı alan hastalar içinde KD oranı %24,74 idi. Ancak prematüreleri dahil etmediğimiz için oranımızın daha yüksek olabileceğini düşünmekteyiz.

Hiperbilirubinemi için erkek cinsiyet risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Literatürde bu oran (E:K) 1-1,5 arasında değişmektedir. Yorulmaz ve ark. erkek cinsiyetini %55 ile Kılıç ve ark. %55, Narlı ve ark. %55,8 bulurken, Özkaya ve ark. erkek/kız oranını 61/39 olarak bildirmişlerdir (87,88). Bizim çalışmamızda da E/K oranı (29/19) 1,52 olarak bulunmuştur. Bu oran ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uygunluk göstermektedir. Literatürde erkek bebeklerin yatış serum bilirubin seviyeleri kızlara göre daha yüksek olduğu belirtilmekle birlikte çalışmamızda böyle bir bulgu saptanmadı.

Rh uyuşmazlığında Anti-D immunglobulin intravenöz uygulanması ile ciddi hiperbilirubinemi gelişiminde ve KD ihtiyacında azalma bildirilmiştir. Çalışmamızda KD uygulanan hastaların ancak %16,7'ünde Rh uygunsuzluğu saptandı. İlk gebelikten ilk bebek olarak doğma, hiperbilirubinemi için önemli risk faktörü olarak kabul edilir(89,90). Çalışmamızda ilk gebelikten ilk doğum olan bebek sayısı oldukça düşük saptanmıştır. Bu durumun hastanemizin bulunduğu bölge gereği; bölgemizdeki ortalama doğum sayısının ülkemizin ortalamasından oldukça yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Uygun şekilde tedavi edilmeyen ve geç kalman

sarılıklı olguların uzun süreli takiplerinde nörogelişimsel, davranış ve motor aktivitelerinde önemli eksiklikler olduğu bildirilmiştir(91,92).

Yapılan çalışmalarda normal spontan doğum (NSVYD) ile doğan bebeklerde bilirubin düzeyleri, sezaryen (C/S) ile doğanlara göre daha yüksek bulunmuştur (9,93). NSVYD sırasında gelişen travma (uzamış travay ve vakum ekstraksiyonu gibi yöntemler uygulanan bebekler) sarılık için risk faktörü oluşturmaktadır. Normal doğum sırasında oluşan travma ve komplikasyonlar hiperbilirubinemiye neden olmaktadır. Çalışmamızda KD uygulanan bebeklerin 32'sinin (%66.7) NSVYD ile 16'sının (%33.3) C/S ile doğduğu bulundu.

Literatürde düşük doğum ağırlığının sarılık etiyojisinde rol oynadığı bilinmektedir (94).Bircan ve ark. (76) sarılıklı bebeklerde DDA'yı %2,4 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki yenidoğanların tümü term dönemde olup doğum ağırlıkları ortalaması 3134.38 ± 390.47 gr. saptandı.

Bebeklerin ebeveynlerinin eğitim düzeylerinin ve sosyoekonomik düzeylerinin düşüklüğü, sağlık güvencelerinin olmayışı veya yeterli bilgiye sahip olunmaması, nitelikli sağlık kuruluşu dışında doğum yapılması hastaların başvuru zamanını geciktirir ve bu durum FT ile erken dönemde tedavi edilebilecek hastaların KD'e alınma sıklığını artırabilir (95). Çalışmamızda annelerin %60,4'ünün okur-yazar olmadığı, %9.8 'inin evde doğum yaptığı, %68.8'inin kırsal kesimde yaşadığı saptandı. Bu durumun, başvurudaki total bilirubin düzeyinin yüksekliğinin ve geç başvurunun önemli bir nedeni olabileceğini düşünmekteyiz.

İndirekt hiperbilirubineminin en sık rastlanan sebepleri kan grubu uygunsuzluklarına bağlı hemolitik hastalıklardır.Gale ve ark. 10122 bebekte yaptıkları çalışmada, yükselmiş bilirubin seviyesinin, kan grubu O olan annelerin %32.8'inde olmak üzere veABO kan grubu uyumsuzluğundan dolayıgeliştğini bildirmiştir. 1985 yılında Hindistan'da KD uygulanan hiperbilirubinemili 100 yenidoğanda en sık etiyolojik nedenlerin Rh uyuşmazlığı, ABO uyuşmazlığı ve sepsis olduğu belirtilmiştir (92,96). Bizim çalışmamızda %20.8 ABO ve %16.7 oranında Rh kan uygunsuzluğu saptandı.

ABO kan grubu uygunsuzluğu, ciddi hiperbilirubinemi nedeni ile KD uygulaması yapılan hastalarda en çok bildirilen yenidoğan sarılığı nedendir. Kanada,

İran ve Türkiye'den bildirilen çalışmalarda ise bu oranlar sırasıyla; %50, %22,5, %34 olarak bildirilmiştir (17,86,97,98). ABO kan grubu uygunsuzluğu gelişiminde pasif antikor geçişinin rol oynaması nedeniyle birinci gebelikte de gerçekleşme olasılığı yüksektir. ABO uyumsuzluğu Bircan ve ark. yaptıkları çalışmada %24,1, Guaran ve ark. %10, Vitrinel ve ark. %8,4, Polat ve ark. ise %8 olarak bildirmiştir (76,99). Bülbül ve ark. yaptığı çalışmada ise yenidoğan sarılığı gelişen bebeklerin %40'ında etiolojinin tam olarak ortaya konulmadığını belirtmişlerdir (100). İran'da yapılan bir çalışmada ise Boskabadi ve ark. (2015) yenidoğan sarılığı etiolojisini değerlendirdikleri bir çalışmada yenidoğan sarılığının; bilinmeyen nedenler, ABO uygunsuzluğu, Rh uygunsuzluğu, G6PD ve sepsis gibi sarılık risk faktörleri ile ortaya çıktığını bildirmiştir (101). Çalışmamızda yenidoğanların %20,8'inde ABO kan uyuşmazlığı ve %16,7'sinde ise Rh uyuşmazlığı saptanmakla birlikte bu değerler literatürdeki farklı dağılım oranları ile uyum göstermektedir.

Uygun zamanda yapılan etkili bir FT ile KD gereksinimi yıllar içinde giderek azalmıştır. Başvuru sırasında çok yüksek STB düzeyleri saptandığında ve hastaneye geç başvuran hastalarda KD gereksinimi ve kernikterus riski artabilir. Çalışmamızda dış merkezden sevkli gelen ve hastaneye uzak bölgelerden başvuru oranımız oldukça yüksektir. Bu nedenle kliniğimizde halen yüksek sıklıkta KD ihtiyacı olan hiperbilirubinemi yenidoğan takip edilmektedir.

Sağlıklı yenidoğanlarda ciddi yüksek STB düzeyleri kernikterus ile yakın ilişkilidir. Ancak daha düşük STB yüksekliklerinin kernikterus riski net olarak belirlenmiş değildir. Bu çelişki nedeniyle yayınlanan tedavi rehberlerinde KD için dikkate alınacak bilirubin değerleri önemli farklılıklar göstermektedir. APA'nın 2004 yılında yayımladığı rehberde sağlıklı term bebek için 25 mg/dl bilirubin değerinde KD uygulanması önerilir iken; güncel yenidoğan öneri klavuzlarında 20-25 mg/dl'den daha yüksek bilirubin değerlerinde KD uygulanabileceği belirtilmektedir(28). Bu konudaki öneriler bilirubin toksisitesinin önlenmesi ve KD risklerini dengelemeye yönelik farklı klinik uygulamalara neden olabilmektedir.

Son iki dekada yenidoğan yoğun bakımdaki iyileşmeye rağmen, KD yüksek riskli bir uygulama olmaya devam etmektedir. Yenidoğan bakımındaki önemli gelişmelere rağmen KD sonrası komplikasyon görülme sıklığı halen yüksektir.

Ölüm, konvülziyon, trombositopeni, elektrolit dengesizlikleri, kardiyak ve pulmoner arrest, apne, bradikardi, nekrotizan enterokolit (NEK), enfeksiyon, katetere bağlı perforasyon veya stenoz başlıca komplikasyonlar olarak sayılabilir. KD sırasında gelişebilen bu komplikasyonlar bilirubin ensefalopatisinden daha ciddi ve kötü sonuçlara yol açabilmektedir(105).

Yenidoğan sarılığında KD sırasındaki komplikasyonların değerlendirilmesinde nörolojik muayene ve laboratuvar bulgular değerli olmakla birlikte intrakraniyal duyarlı bir görüntüleme yöntemi olan beyin MR erken dönemde beyin parankimindeki değişiklikleri değerlendirmede sensitif bir araçtır. Bu yöntem uygulama zorluğu nedeni ile yenidoğanların değerlendirilmesinde kısıtlı olarak kullanılabilir(106,107). Benzer şekilde çalışmamızda KD uygulanan yenidoğanların sadece 7 (%14,6)'ine kraniyal MR görüntüleme yapılmış olup 5 (%10,4) hastada kernikterus saptanmıştır. Buradan yola çıkarak ciddi hiperbilirubinemisi olan yenidoğanların nörolojik bulgularının değerlendirilmesinde ve takibinde kraniyal MR görüntülemenin mümkün oldukça daha sık kullanılmasının klinik fayda sağlayacağını öngörmekteyiz.

KD uygulamaları, Rh uyuşmazlığı olan annelerin yakın takibi ve FT uygulamalarındaki gelişmeler sayesinde yüksek bilirubin değerlerinin neden olduğu akut bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus sıklığı azalmıştır. Ancak, KD uygulaması sırasında karşılaşılan bazı önemli yan etkiler (hipokalsemi, hipoglisemi, hiponatremi, trombositopeni, enfeksiyon, kateter kopması, renovasküler hipertansiyon gelişimi, tromboz ve emboli vb.) nedeni ile KD ihtiyacı gelişmeden hiperbilirubineminin tedavi edilmesi daha doğru olacaktır(105). Yakın zamanda yayımlanmış ve 15 yıllık takip içeren retrospektif bir çalışmada farklı hastalıkları olan 106 bebeğin %2'si KD sonrası exitus olur iken;%12'sinde ciddi komplikasyonlar geliştiği bildirilmiştir. Bu bebeklerin içinde diğer bakımdan sağlıklı olan 81 bebektan yalnızca birinde NEK geliştiği gözlenmiştir (69).

KD'de artan deneyime ve prosedürdeki iyileşmeye rağmen, kan transfüzyonu, yüksek yan etki riski olan zorlu bir prosedür olmaya devam etmektedir (108). KD ilişkili morbidite oranları (bakteriyemi, nekrotizan enterokolit, kateterle ilişkili komplikasyonlar) %24'e kadar ulaşabilir. Hipokalsemi, hipoglisemi, apne, siyanoz ve

bradikardi gibi geçici komplikasyonlar ise % 5.2-17 sıklıkta görülebilir (109). KD işlemi ile ilgili önde gelen ölüm nedeni, NEK, sepsis ve pulmoner kanamanın bir komplikasyonu olarak oluşan kardiyovasküler kollapstır. Gelişen bu komplikasyonlar sonrası ölüm oranı ise % 0,3 ile % 1,5 arasında değişmektedir (110). Çalışmamızda KD uygulanan yenidoğanlarda gelişen komplikasyonlar değerlendirildiğinde; 38 (%79.2) hastada tanımlanmış bir komplikasyon gelişmediği, 5 (%10.4) hastada kernikterus ile uyumlu nörolojik ve görüntüleme bulgularının geliştiği, 2 (%4.2) hastada konvülsiyon geliştiği ve bununla birlikte 3 (%6.3) hastanın hastane takibi sırasında eksitus olduğu saptandı. Kan değişimi sonrasında hastalardan 10'unun (%20.8) kan kültürlerinde üreme olduğu saptandı.

1990'larda intravenöz immün globulin (İVİG), Rh ve ardından ABO immünizasyonunun tedavisi olarak kullanılmaya başlandı ve günümüzde kan uyuşmazlığı nedeni hiperbilirubinemi sıklığı azalmakla birlikte IVIG kullanımı halen etkili bir seçenek olarak görünmektedir (111). Çalışmamızda yenidoğanlardan 5 (%10.4)'üne KD ve FT ile eş zamanlı IVIG uygulaması yapıldığını saptadık.

Çalışmamızda önemli kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmamızın retrospektif özellikte olması ve dosyalardan tarama yöntemi ile yapılması nedeni ile verilere ulaşmamızdaki zorluk çalışmanın detaylı şekilde yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte yenidoğanların hastane öncesinde ve hastaneye başvurusundaki nörolojik bulguları ve laboratuvar tetkiklerinin detaylı şekilde kayıtlı olmaması çalışmalarda önemli bir diğer eksiklik olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda KD'ne en sık neden olan durum ABO kan uyuşmazlığı olarak saptandı. Başvuru sırasında yenidoğanın yaşı (gün), doğum ağırlığı, KD süresi, KD'de kullanılan kan ürünü miktarı, FT uygulama süresi ve hastanede kalış süreleri Hb ve Hct düzeylerindeki değişim arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Yenidoğanların başvuruları sırasındaki yaşları ile KD sonrasında T. Bil ve İ. Bil düzeylerindeki azalış ile negatif yönlü ve orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla; $p=0.001$ ve $p<0.001$). Bununla birlikte hastanede yatış süresi, KD miktarı, KD süresi ve uygulanan FT süresi ile bilirubin düzeylerindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Kan değişimi sonrası T. Bil değerinin

yüksek olması; hastalarımızın hastaneye geç başvurması ve başvuruda T. Bil düzeyinin yüksek olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif özellikte olması yapılmış olmasıdır. Çalışmamızda hastane öncesinde ve hastaneye başvurusundaki nörolojik bulguları ve laboratuvar tetkiklerinin detaylı şekilde kayıtlı olmaması çalışmada önemli bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Ayrıca hastaların iletişim kayıtlarının yetersiz olması; veya iletişimin ciddi zorluğu nedeniyle hiperbilirubineminin kronik komplikasyonlarına yönelik ileri inceleme yapılamadı.



6. SONUÇ

Çalışmamızda yenidoğan sarılığı nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde iki yıllık sürede izlenen ve KD uygulanan 29 (%60.4)'u erkek ve 19 (%39.6)'u kız olmak üzere toplam 48 hastadeğerlendirildi.

Çalışmamızda sarılık nedeniyle getirilen bebeklerin büyük çoğunluğu doğumu takip eden ilk hafta içinde sarılık ile başvurmuştur. Bu durumda yenidoğanların hastaneden taburcu edildikten sonraki ilk hafta içinde rutinmuayenenin sarılık takibinde oldukça önemli olduğunu ve hiperbilirübünemi risk faktörlerinin belirtilmesi gerekmektedir.

Hastaların tümünde ciltte ve gözlerde sararma şikayetinin olduğu, 10 hastada ciltte ve gözlerde sararmaya emme zayıflığı şikayetinin eklendiği, 4 hastanın ise emmede zayıflama ve inleme şikayetlerinin olması üzerine hastaneye başvurduğu saptandı. Bu durum hastaların hastaneye başvurularının önemli oranda geç dönemde olduğunu düşündürmektedir.

Hastaların 18 (%37.5)'inin hastanemize doğrudan başvurduğu veya hastanemizde yatmakta iken; yenidoğan sarılığı geliştiği saptandı. Hastalardan 30'unun (%62.5) dış merkezlerden hastanemize sevk edildiği saptandı. Hastanemizin bölgedeki en kapsamlı üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması hastane dışı başvuruların yüksek oranda olmasına neden olarak gösterilebilir.

Çalışmamızda etiyolojik neden olarak en sık ABO uyuşmazlığı ve Rh uyuşmazlığı olduğu saptandı.

CRP düzeyi ile yenidoğanın hastanede kalması arasında pozitif yönlü zayıf ölçüde ilişki saptandı ($r=0.376$, $p=0.008$). Bu bulgu KD sırasında ve sonrasında hastaların hastane kaynaklı enfeksiyon nedeni ile hastanede kalış sürelerinin uzadığını düşündürmektedir.

Beş (%10.4) hastada kernikterus ile uyumlu nörolojik ve görüntüleme bulgularının geliştiği ve 2 (%4.2) hastada konvülziyon geliştiği ve 3 hastanın eksitus olduğu saptandı. Bu durum yenidoğan sarılığı ile hastanemize başvuran hastaların gecikmiş başvurusu ve il dışından yapılan başvuruların yoğunluğu nedeniyle olabileceğini düşünüyoruz.

Erken dönemde etkili FT uygulanması, ciddi hiperbilirubinemiği önleyebilir, KD ve kronik bilirubin ensefalopati oranlarını belirgin düşürebilir. Sevk edilen hastaların hiçbirine sevk öncesinde ve sevk sırasında FT uygulanmadığı görüldü. KD tedavisi hastanede kalış süresini ve bilirubin düzeyleri dışındaki labotaruvar bulgularını etkili şekilde etkilememekle birlikte yaşam süresini uzattığı ve nörolojik komplikasyonları azalttığı için fototerapiye yanıt vermeyen uzamış ciddi hiperbilirubinemi tanılı yenidoğanlarda halen önemli bir tedavi seçeneğidir. KD yapılan ciddi hiperbilirubinemi hastalar hakkında daha kapsamlı, özellikle uzun dönem sonuçlarının incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Hastalarımızın iletişim kayıtlarının uygun olmaması onlara ulaşmamızı engellediği için uzun süre hiperbilirubinemi etkilerini araştırmamızı engelledi. Bu yüzden kronik ensefalopati açısından yeterli hastaya ulaşamadı.

Sonuç olarak, hiperbilirubinemi dünyanın birçok yerinde olduğu gibi bölgemizde ve ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olarak devam etmektedir. Bölgesel özellikler göz önünde tutularak yeni programlar yapılarak, hastaların risk faktörleri değerlendirilerek ciddi hiperbilirubinemi için yakın takip ve zamanında tedavi ile morbidite ve mortalite oranı azaltılabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2018 Aug;2(8):610–20.
2. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med.* 2001 Feb;344(8):581–90.
3. Newman TB, Kuzniewicz MW, Liljestrand P, Wi S, McCulloch C, Escobar GJ. Numbers needed to treat with phototherapy according to American Academy of Pediatrics guidelines. *Pediatrics.* 2009 May;123(5):1352–9.
4. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am.* 2004 Aug;51(4):843–61, vii.
5. Burke BL, Robbins JM, Bird T Mac, Hobbs CA, Nesmith C, Tilford JM. Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics.* 2009 Feb;123(2):524–32.
6. Mesic I, Milas V, Medimurec M, Rimar Z. Unconjugated pathological jaundice in newborns. *Coll Antropol.* 2014 Mar;38(1):173–8.
7. Wennberg R. 50 Years Ago in *The Journal of Pediatrics*: Early versus Delayed Feeding of Low Birth Weight Infants: Effects on Physiologic Jaundice. *J Pediatr.* 2016 Jun;173:153.
8. Hodr R, Vondracek J, Kepertova M, Skutilova J. [Hyperbilirubinemia in normal neonates]. *Cesk Pediatr.* 1989 Mar;44(3):141–4.
9. Brits H, Adendorff J, Huisamen D, Beukes D, Botha K, Herbst H, et al. The prevalence of neonatal jaundice and risk factors in healthy term neonates at National District Hospital in Bloemfontein. *African J Prim Heal care Fam Med.* 2018 Apr;10(1):e1–6.
10. Bertini G, Pratesi S, Cosenza E, Dani C. Transcutaneous bilirubin measurement: evaluation of Bilitest. *Neonatology.* 2008;93(2):101–5.
11. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants with bilirubin levels of 30 mg/dL or more in a large managed care organization. *Pediatrics.* 2003 Jun;111(6 Pt 1):1303–11.
12. Shapiro S, K Bhutani V, Johnson L. Hyperbilirubinemia and Kernicterus. *Clin Perinatol.* 2006;33:387–410.

13. Olusanya BO, Ogunlesi TA, Slusher TM. Why is kernicterus still a major cause of death and disability in low-income and middle-income countries? *Arch Dis Child*. 2014 Dec;99(12):1117–21.
14. Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C. Severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus: are these still problems in the third millennium? *Neonatology*. 2011;100(4):354–62.
15. Selda Hızal, Gülten Tanyer, Ayşe Serdaroğlu, Yıldız Dallar DG. Kan Değişimi Uygulanmış Hiperbilirübinemili Bebeklerin Uzun Dönem Risk Faktörleri Yönünden İzlenmesi. 1998;159–65.
16. Katar S, Akay HO, Taskesen M, Devecioğlu C. Clinical and cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings of 21 patients with serious hyperbilirubinemia. *J Child Neurol*. 2008 Apr;23(4):415–7.
17. Katar S, Devecio C, Özel AK, Sucaklı İ. Kan Değişimi Yapılan Yenidoğan Bebeklerde Hiperbilirübinemi Etiyolojisinin Değerlendirilmesi. 2006;33(3):174–7.
18. Erdeve O, Okulu E, Olukman O, Ulubas D, Buyukkale G, Narter F, et al. The Turkish Neonatal Jaundice Online Registry: A national root cause analysis. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193108.
19. Lester R, Schmid R. Bilirubin metabolism. *N Engl J Med*. 1964 Apr;270:779–86.
20. Chee YY, Chung PH, Wong RM, Wong KK. Jaundice in infants and children: causes, diagnosis, and management. *Hong Kong Med J = Xianggang yi xue za zhi*. 2018 Jun;24(3):285–92.
21. Rubaltelli FF. Bilirubin metabolism in the newborn. *Biol Neonate*. 1993;63:133–8.
22. Valaes T. Bilirubin metabolism. Review and discussion of inborn errors. *Clin Perinatol*. 1976 Mar;3(1):177–209.
23. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jul;95(14):8170–4.
24. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Ikegami T, Hashimoto M, et al.

- Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int.* 1998 Sep;46(1):21–6.
25. Long J, Zhang S, Fang X, Luo Y, Liu J. Neonatal hyperbilirubinemia and Gly71Arg mutation of UGT1A1 gene: a Chinese case-control study followed by systematic review of existing evidence. *Acta Paediatr.* 2011 Jul;100(7):966–71.
 26. Watchko JF, Lin Z. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Jun;15(3):169–75.
 27. Kuzniewicz MW, Greene DN, Walsh EM, McCulloch CE, Newman TB. Association Between Laboratory Calibration of a Serum Bilirubin Assay, Neonatal Bilirubin Levels, and Phototherapy Use. *JAMA Pediatr.* 2016 Jun;170(6):557–61.
 28. Petrova A, Mehta R, Birchwood G, Ostfeld B, Hegyi T. Management of neonatal hyperbilirubinemia: pediatricians' practices and educational needs. *BMC Pediatr.* 2006 Mar;6:6.
 29. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):297–316.
 30. Schwartz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emerg Care.* 2011 Sep;27(9):884–9.
 31. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician.* 2002;65(4):599–606.
 32. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in Neonates : Types , Causes , Clinical Examinations , Preventive Measures and Treatments : A Narrative Review Article. 2016;45(5):558–68.
 33. Leung AK, Sauve RS. Breastfeeding and breast milk jaundice. *J R Soc Health.* 1989 Dec;109(6):213–7.
 34. Zhou S, Wang Z, He F, Qiu H, Wang Y, Wang H, et al. Association of serum bilirubin in newborns affected by jaundice with gut microbiota dysbiosis. *J Nutr Biochem.* 2019 Jan;63:54–61.

35. Ketsuwan S, Baiya N, Maelhacharoenporn K, Puapornpong P. The Association of Breastfeeding Practices with Neonatal Jaundice. *J Med Assoc Thai.* 2017 Mar;100(3):255–61.
36. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr.* 2002 Apr;140(4):396–403.
37. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics.* 1986 Nov;78(5):837–43.
38. Gourley GR, Kreamer B, Arend R. The effect of diet on feces and jaundice during the first 3 weeks of life. *Gastroenterology.* 1992 Aug;103(2):660–7.
39. Zanardo V, Golin R, Amato M, Trevisanuto D, Favaro F, Faggian D, et al. Cytokines in human colostrum and neonatal jaundice. *Pediatr Res.* 2007 Aug;62(2):191–4.
40. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res.* 2013 Dec;74 Suppl 1(Suppl 1):86–100.
41. N G, S S, Sr K. Evolving trends: hyperbilirubinemia among newborns delivered to rh negative mothers in southern India. *J Clin Diagn Res.* 2013 Nov;7(11):2508–610.
42. Hegyi T, Polin RA, Driscoll JMJ. Conjugated hyperbilirubinemia in infants with erythroblastosis fetalis. *Am J Gastroenterol.* 1979 Sep;72(3):297–301.
43. Akgul S, Korkmaz A, Yigit S, Yurdakok M. Neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: does blood group matter? *Turk J Pediatr.* 2013;55(5):506–9.
44. Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Hemolysis and hyperbilirubinemia in antiglobulin positive, direct ABO blood group heterospecific neonates. *J Pediatr.* 2010 Nov;157(5):772–7.
45. Atay E, Bozaykut A, Ipek IO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr.* 2006 Feb;52(1):56–8.
46. Moncrieff G. Bilirubin in the newborn: Physiology and pathophysiology. *Br J Midwifery.* 2018;26(6):362–70.

47. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Oct;24(5):555–71.
48. Lodoso Torrecilla B, Palomo Atance E, Camarena Grande C, Diaz Fernandez MC, Hierro Llanillo L, De la Vega Bueno A, et al. [Crigler-Najjar syndrome: diagnosis and treatment]. *An Pediatr (Barc).* 2006 Jul;65(1):73–8.
49. Saki F, Hemmati F, Haghghat M. Prevalence of Gilbert syndrome in parents of neonates with pathologic indirect hyperbilirubinemia. *Ann Saudi Med.* 2011;31(2):140–4.
50. Weldon AP, Danks DM. Congenital hypothyroidism and neonatal jaundice. *Arch Dis Child.* 1972 Jun;47(253):469–71.
51. B. S, R. E, P. K, A. N. Neonatal hyperbilirubinemia and its association with thyroid hormone levels and urinary iodine excretion. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2003;70(4 PG-311–5):311–5. Available from: NS -
52. Cai A, Qi S, Su Z, Shen H, Yang Y, Cai W, et al. A Pilot Metabolic Profiling Study of Patients With Neonatal Jaundice and Response to Phototherapy. *Clin Transl Sci.* 2016 Aug;9(4):216–20.
53. Siu SL, Chan LW, Kwong AN. Clinical and biochemical characteristics of infants with prolonged neonatal jaundice. *Hong Kong Med J = Xianggang yi xue za zhi.* 2018 Jun;24(3):270–6.
54. Watchko JF. Kernicterus and the molecular mechanisms of bilirubin-induced CNS injury in newborns. *Neuromolecular Med.* 2006;8(4):513–29.
55. Christensen RD, Agarwal AM, George TI, Bhutani VK, Yaish HM. Acute neonatal bilirubin encephalopathy in the State of Utah 2009-2018. *Blood Cells Mol Dis.* 2018 Sep;72:10–3.
56. Olds C, Oghalai JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015 Feb;20(1):42–6.
57. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician.* 2002 Feb;65(4):599–606.
58. Watchko JF. Hyperbilirubinemia and Bilirubin Toxicity in the Late Preterm Infant. 2006;33:839–52.
59. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J*

- Hosp Med (Lond). 2017 Dec;78(12):699–704.
60. Muchowski KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician*. 2014 Jun;89(11):873–8.
 61. Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonatol*. 2002 Apr;7(2):111–9.
 62. Stokowski LA. Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. *Adv Neonatal Care*. 2006 Dec;6(6):303–12.
 63. Xiong T, Qu Y, Cambier S, Mu D. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice : what do we know ? What should we do ? 2011;1247–55.
 64. Drew JH, Marriage K, Bayle V V, Bajraszewski E, McNammara JM. Phototherapy. Short and long-term complications. *Arch Dis Child*. 1976 Jun;51(6):454–8.
 65. John E. Complications of phototherapy in neonatal hyperbilirubinemia. *Aust Paediatr J*. 1975;11:53–5.
 66. Yurdakök M, Fanos Cagliari V, Mussap Genoa M, Del Vecchio Bari A, Sun Shanghai B. Phototherapy in the newborn: what's new? *J Pediatr Neonatal Individ Med [Internet]*. 2015;4(2):40255. Available from: www.jpnm.com
 67. Madlon-Kay DJ. Clinician adherence to guideline for phototherapy use in newborns. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(4):437–41.
 68. Olusanya BO, Ogunlesi TA, Kumar P, Boo N-Y, Iskander IF, de Almeida MFB, et al. Management of late-preterm and term infants with hyperbilirubinaemia in resource-constrained settings. *BMC Pediatr*. 2015;15:39.
 69. Bujandric N, Grujic J. Exchange Transfusion for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia: 17 Years' Experience from Vojvodina, Serbia. *Indian J Hematol blood Transfus an Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus*. 2016 Jun;32(2):208–14.
 70. Nester TA, Rumsey DM, Howell CC, Gilligan DM, Drachman JG, Maier R V, et al. Prevention of immunization to D+ red blood cells with red blood cell exchange and intravenous Rh immune globulin. *Transfusion*. 2004 Dec;44(12):1720–3.
 71. Olusanya BO, Imam ZO, Emokpae AA, Iskander IF. Revisiting the Criteria

- for Exchange Transfusion for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Resource-Limited Settings. *Neonatology*. 2016;109(2):97–104.
72. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmerman R, Polin RA. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2001 May;107(5):1075–80.
 73. Hansen TWR, Nietsch L, Norman E, Bjerre JV, Hascoet J-M, Mreihil K, et al. Reversibility of acute intermediate phase bilirubin encephalopathy. *Acta Paediatr*. 2009 Oct;98(10):1689–94.
 74. Mreihil K, McDonagh AF, Nakstad B, Hansen TWR. Early isomerization of bilirubin in phototherapy of neonatal jaundice. *Pediatr Res*. 2010 Jun;67(6):656–9.
 75. Bekmezian A, Vargas J, Krogstad P. Jaundice in a neonate with congenital diaphragmatic hernia. Vol. 14, *Paediatrics & child health*. 2009. p. 389–92.
 76. Bircan İ, Canatan D EH. Hiperbilirubinemili 140 yenidoğan bebeğin retrospektif değerlendirilmesi. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak Dergisi*. 1984;2:109–18.
 77. Gartner LM, Lee K, Keenan WJ, White NB, Bryla DA. Effect of Phototherapy on Albumin Binding of Bilirubin. *Pediatrics*. 1985;75(2):401–41.
 78. Osborn LM, Reiff MI, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate. *Pediatrics*. 1984 Apr;73(4):520–5.
 79. Heier HE, Fugelseth D, Lindemann R, Qvigstad E. [Maternal blood group 0 as a risk factor of neonatal hyperbilirubinemia requiring treatment]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1996 Jan;116(1):34–6.
 80. Tan KL, Dong F. Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy. *Acta Paediatr*. 2003;92(3):327–31.
 81. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics*. 1992 May;89(5 Pt 1):809–18.
 82. Slusher TM, Zipursky A, Bhutani VK. A global need for affordable neonatal jaundice technologies. *Semin Perinatol*. 2011 Jun;35(3):185–91.
 83. Kalkan I, Heljic S, Dzinovic A, Kurtagic S, Maksic H. [Neonatal hyperbilirubinemia: evaluation and treatment]. *Med Arh*. 1999;53(3 Suppl 2):43–5.

84. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics*. 1998 Jun;101(6):995–8.
85. Huang M-J, Kua K-E, Teng H-C, Tang K-S, Weng H-W, Huang C-S. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res*. 2004 Nov;56(5):682–9.
86. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ*. 2006 Sep;175(6):587–90.
87. Yorulmaz A, Yücel M, Sert S, Özdem S, İstanbullu H arif. Yenidoğan ünitesine sarılık nedeniyle yatırılan bebeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri ve risk faktörlerinin araştırılması. *J Contemp Med*. 2018;8(1):7–13.
88. Özkaya H, Bahar A, Özkan A, Karademir F, Göçmen İ, Mete Z. İndirekt hiperbilirübinemili yenidoğanlarda ABO RH vE subgrup Kell c e uyumsuzlukları. Vol. 35, *Türk Pediatri Arşivi*. Galenos Yayınevi; 2000. p.
89. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Wi S, Liljestrand P, McCulloch C, Newman TB. Risk factors for severe hyperbilirubinemia among infants with borderline bilirubin levels: a nested case-control study. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):234–40.
90. Siyah Bilgin B, Altun Koroglu O, Yalaz M, Karaman S, Kultursay N. Factors affecting bilirubin levels during first 48 hours of life in healthy infants. *Biomed Res Int*. 2013;2013:316430.
91. Kalakheti BK, Singh R, Bhatta NK, Karki A, Baral N. Risk of neonatal hyperbilirubinemia in babies born to “O” positive mothers: a prospective cohort study. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2009;7(25):11–5.
92. Bhutani VK, Wong RJ. Bilirubin neurotoxicity in preterm infants: risk and prevention. *J Clin Neonatol*. 2013 Apr;2(2):61–9.
93. Yazdiha MS, Naghibzadeh M, Ghorbani R, Emadi A. The Relationship between Types of Delivery and Methods of Anesthesia with Occurrence of Jaundice in Term Neonates. 2018;6(55):7959–64.
94. Gale R, Seidman DS, Dollberg S, Stevenson DK. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990 Jan;10(1):82–6.
95. Woodgate P, Jardine LA. Neonatal jaundice: phototherapy. *BMJ Clin Evid*.

- 2015;1(1):4–11.
96. Kurnetz R, Yang SS, Holmes R, Harrison DD. Neonatal jaundice and coagulopathy. *J Pediatr*. 1985 Dec;107(6):982–7.
 97. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 Nov;88(6):F459-63.
 98. Ghaemi S, Fesharaki RJ, Kelishadi R. Late onset jaundice and urinary tract infection in neonates. *Indian J Pediatr*. 2007 Feb;74(2):139–41.
 99. Guaran RL, Drew JH, Watkins AM. Jaundice: Clinical Practice in 88,000 Liveborn Infants. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 1992;32(3):186–92.
 100. Bülbül A, Okan FF, Kabakoğlu Ünsür E, Nuhoglu A. Adverse events associated with exchange transfusion and etiology of severe hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Turk J Med Sci*. 2011;41(1):93–100.
 101. Boskabadi H, Ashrafzadeh F, Azarkish F, Khakshour A. Complications of neonatal jaundice and the predisposing factors in newborns. *J Babol Univ Med Sci*. 2015;17(9):7–13.
 102. Kislal F, Cetinkaya S, Dilmen U, Yasar H, Tezic T. Cord blood thyroid-stimulating hormone and free T4 levels in Turkish neonates: is iodine deficiency still a continuing problem? *Pediatr Int*. 2010 Oct;52(5):762–8.
 103. Kor Y, Kor D. Current status of the congenital hypothyroidism neonatal screening program in Adana Province, Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Jun;31(6):619–24.
 104. Kusdal Y, Yesiltepe-Mutlu G, Ozsu E, Cizmecioglu FM, Hatun S. Congenital hypothyroidism screening program in Turkey: a local evaluation. *Turk J Pediatr*. 2012;54(6):590–5.
 105. Weisz B, Belson A, Milbauer B, Reif S. [Complications of exchange transfusion in term and preterm newborns]. *Harefuah*. 1996 Feb;130(3):170–3; 223.
 106. Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, Watchko JF. Magnetic resonance imaging of bilirubin encephalopathy: current limitations and future promise. *Semin Perinatol*. 2014 Nov;38(7):422–8.
 107. Parashari UC, Singh R, Yadav R, Aga P. Changes in the globus pallidus in

- chronic kernicterus. Vol. 4, Journal of pediatric neurosciences. 2009. p. 117–9.
108. Steiner L, J Bizzarro M, A Ehrenkranz R, G Gallagher P. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality. *Pediatrics*. 2007;120:27–32.
 109. Watchko JF, Jeffrey Maisels M. Enduring controversies in the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Jun;15(3):136–40.
 110. Smits-Wintjens VEJ, Rath MEA, van Zwet EW, Oepkes D, Brand A, Walther FJ, et al. Neonatal Morbidity after Exchange Transfusion for Red Cell Alloimmune Hemolytic Disease. *Neonatology*. 2013;103(2):141–7.
 111. Huizing K, Roislien J, Hansen T. Intravenous immune globulin reduces the need for exchange transfusions in Rhesus and AB0 incompatibility. *Acta Paediatr*. 2008 Oct;97(10):1362–5.