

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HİPERBİLİRUBİNEMİ NEDENİYLE 2009-2011 YILLARI  
ARASINDA KAN DEĞİŞİMİ UYGULANAN  
YENİDOĞANLARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Halime DAĞGEZ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Ahmet KARADAĞ**

**MALATYA - 2012**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HİPERBİLİRUBİNEMİ NEDENİYLE 2009-2011 YILLARI  
ARASINDA KAN DEĞİŞİMİ YAPILAN  
YENİDOĞANLARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Halime DAĞGEZ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. AHMET KARADAĞ**

**MALATYA 2012**

## ÖNSÖZ

Tezimin yazılması aşamasında anlayış ve sabır göstererek hiçbir emeğini esirgmeden çözüm üreten tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ahmet Karadağ'a, uzmanlık eğitimim süresince bilimsel, güncel, hoşgörülü bir ortamda öğrenme, beceri ve tecrübelerinden istifade etme olanağı sağlayan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu ve onun şahsında anabilim dalımızdaki tüm kıymetli hocalarıma, tezimin istatistiği konusundaki katkılarından dolayı Prof Dr Saim Yoloğlu'na, ayrıca uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, özveriyle çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, uzun ve yorucu asistanlık döneminde her zaman yanımda olduğunu bildiğim sevgili eşim Cihat Dağgez' e ve desteğini esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Yenidoğan Sarılığının Tanımı.....	3
2.2 Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi.....	3
2.3 Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi.....	10
2.4 Yenidoğan Sarılığının Sınıflaması.....	11
2.5 Yenidoğan Sarılığında Tanı ve Labaratuvar Testleri.....	18
2.6 Yenidoğan Sarılığında Tedavi.....	21
2.7 Taburculuk Öncesi Bilirubin Ölçümü ve Takip.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7. ÖZET.....	48
8. SUMMARY.....	49
9. KAYNAKLAR.....	50
10. EKLER.....	56
10.1. Ek 1. Kan Değişimi Yapılan Yenidoğanların Çalışma Formu.....	56
10.2. Ek 2. Hastaların isimleri ve dosya numaraları.....	57

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi nedenleri.....	11
<b>Tablo 2.</b> Hiperbilirubinemide risk faktörleri.....	13
<b>Tablo 3.</b> Hiperbilirubinemide tanı testleri.....	21
<b>Tablo 4.</b> Doğum kilosuna göre fototerapi ve kan değişim değerleri.....	26
<b>Tablo 5.</b> ABO ve Rh uyumsuzlığında kan değişiminde tercih edilecek kan grupları.....	28
<b>Tablo 6.</b> Kan değişiminin komplikasyonları.....	31
<b>Tablo 7.</b> APA'nin izlem protokolü.....	33
<b>Tablo 8.</b> Risk durumuna göre fototerapiye başlanan TSB değerleri.....	35
<b>Tablo 9.</b> Risk durumuna göre kan değişimi uygulanan TSB değerleri.....	35
<b>Tablo 10.</b> Temel demografik veriler.....	38
<b>Tablo 11.</b> Kan değişimi tekrarlanan hastaların özellikleri.....	39
<b>Tablo 12.</b> Kan değişimi öncesi ve sonrası hemoglobin, bilirubin, kalsiyum ve trombosit değerlerinin karşılaştırılması.....	40

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hem'den bilirubin sentezi.....	4
Şekil 2. Bilirubin metabolizması.....	7
Şekil 3. Bilirubin toksisitesinin patofizyolojisi.....	10
Şekil 4. Saat olarak yaşa göre bilirubin persentil eğrileri.....	12
Şekil 5. Hiperbilirubinemide ayırıcı tanı.....	20
Şekil 6. Fototerapinin bilirubine etkisi.....	22
Şekil 7. 35 hafta ve daha büyük yenidoğanlarda fototerapi eğrisi.....	23
Şekil 8. 35 hafta ve daha büyük yenidoğanlarda kan değişim eğrisi.....	25
Şekil 9. Prematüre bebeklerde fototerapi ve kan değişim eğrileri.....	27

## KISALTMALAR

<b>APA</b>	: Amerikan Pediyatri Akademisi
<b>BARTrial</b>	: Bilirubin albümin oranı çalışma grubu
<b>BIND</b>	: Bilirubinün indüklediği nörolojik disfonksiyon
<b>C/S</b>	: Sezaryenle doğum
<b>CN</b>	: Crigler-Najjar
<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>CPAD</b>	: Sitrat fosfat dextroz adenin
<b>DC</b>	: Direkt coombs
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>EMR</b>	: Erken membran rüptürü
<b>ER</b>	: Endoplazmik retikulum
<b>G6PD</b>	: Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz
<b>HO</b>	: Hem oksijenaz
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>İVİG</b>	: İntravenöz immun globülin
<b>KD</b>	: Kan değişimi
<b>LED</b>	: Light emitting diode
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>NVY</b>	: Normal vajinal yol
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b>RES</b>	: Retikulo endotelial sistem
<b>RhIG</b>	: İnsan anti-D globülin
<b>TcB</b>	: Trans kutanöz bilirubin
<b>TSB</b>	: Total serum bilirubin
<b>TSB/ALB</b>	: Total serum bilirubini albümin oranı
<b>UDPGT</b>	: Üridil difosfat glukuronil transferaz

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan kliniklerinde en sık karşılaşılan problemlerin başında yenidoğan sarılıkları gelir. Sağlıklı term bebeklerin yaklaşık üçte ikisinde ve pretermde hemen hemen hepsinde yaşamın ilk haftasında klinik olarak sarılık gelişir. Morbiditesi ve mortalitesi yüksek olması ve bu durumların önlenemez olması nedeniyle yenidoğan sarılığı uzun yıllar olduğu gibi günümüzde de önemini korumaktadır (1,2).

Dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında Amerika Birleşik Devletleri ve Singapur'un ardından üçüncü sırada Türkiye'nin bulunması ülkemizde yenidoğan sarılığı üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya çıkarmaktadır (3).

Total bilirubin seviyesinin yenidoğanın nöroprotektif koruyucu mekanizmalarının üzerine çıkması halinde bilirubin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BIND) olarak isimlendirilen durum ortaya çıkar. BIND hafif ve belirsiz nörolojik bozukluklar (izole işitsel nöropati, hareket bozuklukları, distoni, bilişsel bozukluklar, hafif zeka geriliği), akut bilirubin ensefalopatisi ve post ikterik sekelleri de (nöromotor/işitsel) içine alan geniş bir spektumdur (1,4). Hatta bazı çalışmalarda yeterli veri olmamasına rağmen artmış ekstrapiramidal sistem refleksleri, parmak tremorları, öğrenme güçlüğü ve davranış problemlerine yol açan gizli klinik durumların da bilirubin hasarına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (5,6).

Bebeklerin farklı özelliklerinden dolayı (erken doğum, hemoliz, hasta/sağlıklı bebek vb.) ensefalopati gelişimi için riskli bilirubin sınırının tanımlanması zordur. Halen hangi bilirubin düzeyinin bebekte hasar gelişimine neden olduğu tam olarak bilinmemektedir (5,7).

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) indirekt hiperbilirubinemiye bağlı yatışları ve kernikterus riskini azaltmak için ciddi hiperbilirubinemi gelişme riskini belirlemede taburculuk öncesi total serum bilirubinine (TSB) veya transkutanöz



bilirubine (TcB) bakılmasını önermiştir (5). Güncellenmiş yeni önerilerinde ise tedavi ve takipte taburculuk öncesi TSB veya TcB ölçümü, gestasyonel hafta ve hiperbilirubineminin diğer risk faktörlerinin de birlikte dikkate alınarak oluşturdukları yaklaşımlar yer almaktadır (8).

Hiperbilirubinemi tedavisinde en sık kullanılan yöntem fototerapidir. Fototerapiye yanıt alınamayan, indirekt bilirubin seviyeleri çok yüksek seyreden ve nörotoksisite riski yüksek olan hastalarda uygulanacak acil tedavi girişimi kan değişimidir (KD). Tedavi kararının verilmesinde TSB düzeyleri, gestasyonel hafta, sepsis, hemoliz, asfiksi, letarji, albümin düzeyleri, TSB/albümin (TSB/Alb) oranı gibi birçok faktör etkilidir (1,2). KD hiperbilirubinemi tedavisinde etkili bir yöntem olmasına karşın, uygulama sırasında mortaliteye kadar varabilen bir takım komplikasyonlar (hipokalsemi, hipoglisemi, hiponatremi, trombositopeni, enfeksiyon, renovasküler hipertansiyon, tromboz ve emboli vb.) gelişebilir (7). Bu çalışmada bölgemizde ciddi hiperbilirubinemi nedeniyle KD uygulanan bebeklerde, klinik özelliklerin, hiperbilirubinemi nedenlerinin ve KD uygulaması sonucu saptanan yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Yenidoğan Sarılığının Tanımı**

Sarılık hiperbilirubineminin gözle görünür hale gelmesiyle oluşan, yenidoğan kliniklerinde sık karşılaşılan ve genellikle iyi seyirli yenidoğan problemlerinden biridir. Yaşamın ilk haftasında yaklaşık olarak term bebeklerin %60'ı, preterm bebeklerin ise %80'inde görülür. Cilt, sklera ve mukozalardaki renk; retiküloendotelial sistem (RES) hücrelerinde hemoglobinin yıkım ürünü olan bilirubin pigmentinin birikiminden kaynaklanır (9). Sarılığın görünür hale gelebilmesi için TSB'nin erişkinde 2 mg/dl'nin, yenidoğanlarda ise 5-7mg/dl'nin üzerinde olması gerekmektedir. Bu farklılık yenidoğanların damarsal dağılım özelliğinden kaynaklanır (10,11).

Yenidoğan sarılıkları; bilirubinün konjugasyonu ile oluşan direkt bilirubinün birikimine bağlı, konjuge olmamış bilirubinün (indirekt bilirubin) birikimine bağlı olarak iki farklı şekilde veya her ikisinin birlikte artması şeklinde görülebilir. İndirekt bilirubinemi en sık görülen tiptir. Fizyolojik sarılık, bilirubin yapımının arttığı veya direkt bilirubine dönüşümün azaldığı durumlarda görülür. Direkt hiperbilirubinemi her zaman patolojiktir. Sepsis gibi bazı durumlarda ise her iki bilirubinün artışı gözlenir (1,12).

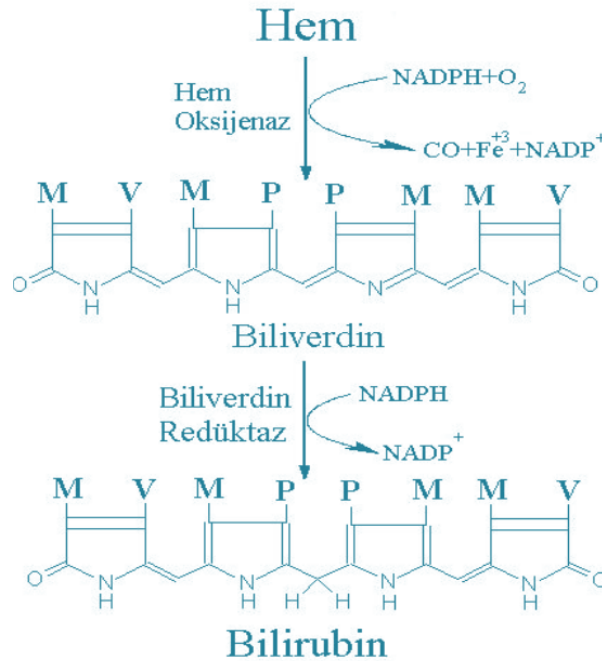
### **2.2 Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi**

Bilirubinün oluşumu ve metabolizması; bilirubinün sentezi, plazmada taşınması, karaciğere transportu, karaciğerdeki konjugasyonu, safraya atılması ve barsaktan geri emilmesinden oluşur. Bu basamaklardaki çeşitli değişikliklerden farklı sarılık nedenleri ortaya çıkar (13).

### 2.2.1 Bilirubin Sentezi

Bilirubinün %80-%90'ı fetal eritrositlerin yıkılmasıyla açığa çıkan hemoglobinin parçalanmasından oluşan hem'den kaynaklanır. Bir miktar bilirubin ise hem içeren; peroksidaz, myoglobin, katalaz, pirolaz, nitrik oksit sentetaz, mitokondriyal ve mikrozomal sitokromlar gibi hemoproteinlerin yıkımından kaynaklanır (14,15).

Eritrositlerin RES'de yıkılmasıyla açığa çıkan hemoglobin önce hem ve globulin şeklinde katabolize edilir. Ortaya çıkan globulin aminoasit havuzuna geri dönerken, hem bir dizi enzimatik reaksiyonla yıkıma uğrar. İlk basamak hem'in hem oksijenaz (HO) enzimi tarafından biliverdine oksitlenmesidir. Mikrozomal bir enzim olan HO karaciğer parankim ve sinuzoid hücrelerinde, dalak, kemik iliği, beyin, böbrek, akciğer hücreleri ve makrofajlarda bulunur. Bu olaylar endoplazmik retikulum (ER) da gerçekleşir (1,12). Bu basamakta hem'in alfa metilen bağı açılır, karbon monoksit (CO) ve demir açığa çıkar. Bu reaksiyonun gerçekleşebilmesi için ortamda oksijen (O<sub>2</sub>) ve nikotin adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaza (NADPH) ihtiyaç vardır. Bu basamak aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamaktır. Oluşan biliverdinden biliverdin redüktaz katalizörlüğünde NADPH ile birlikte bilirubin meydana gelir. Bilirubinün sentezi, şekil 1'de özetlenmiştir (16).



Şekil 1: Hem'den bilirubin sentezi (16)

Bilirubin, üç tek karbon köprüsüyle birbirine bağlanmış dört pirol halkasından oluşur. İnamoleküler hidrojen bağları, polar grupları molekül içinde tutar. Üç boyutlu yapıda, bilirubinün bütün polar grupları molekül içinde bulunduğundan hidrofobik ve

lipofilik bir özellik kazanılır. Membranlardan geçişi kolaylaştıran bu özellik intrauterin dönemde temizlenmede, postnatal dönemde ise kan beyin bariyerinden geçiş ve zararlı etkilerin ortaya çıkmasında etkili olur (13,16).

### **2.2.2 Bilirubin Plazmada Transportu**

Bilirubin RES'ten plazmaya geçer. Serbest bilirubin pH'nin 7,8'in altında olduğu durumlarda çözünürlüğünün az olması nedeni ile plazmada taşınmaz, karaciğer ya da böbrek tarafından atılamaz. Plazmada transportu için taşıyıcıya bağlanması gerekmektedir. Bu taşıyıcı albümin ve alfa-fetoproteindir. Albümin üzerinde düşük afiniteli ve yüksek afiniteli olmak üzere iki bağlanma bölgesi vardır ve 1 gr albümin 8,5 mg bilirubin bağlayabilir. Bununla beraber asidoz, serbest yağ asitlerinin miktarı, düşük albümin konsantrasyonu, bazı ilaçlar, albümindeki molar bağlama kapasitesinin düşüklüğü gibi nedenlerle bilirubin albümine bağlanması azalarak plazmadaki serbest miktarı artar (1,17,18).

Bilirubin kanda 4 değişik halde bulunabilir: 1) Albümine geri dönüşümlü olarak bağlı konjuge olmamış bilirubin, 2) Albümine bağlanmamış serbest bilirubin (yağda erir, hücre membranını geçebilir, *invivo* ve *invitro* nörotoksiktir), 3) Konjuge bilirubin (safra ve böbrek yoluyla atılabilir), 4) Albümine kovalan bağlarla bağlı konjuge bilirubin (delta bilirubin). Konjuge bilirubin direk bilirubin olarak ölçülürken, albumine bağlı olan ve serbest olan konjuge olmamış bilirubin tamamı indirek bilirubin olarak ölçülür (1,16).

### **2.2.3 Bilirubin Karaciğere Alınması ve Konjugasyonu**

Albumine bağlı olan konjuge olmamış bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılarak membran reseptörlerine bağlanır. Hepatosit içine geçen bilirubin Y proteine (ligandin), Z proteine ve diğer glutation S-transferazlara bağlanmasıyla hepatositte tekrar dolaşıma kaçışı engellenir. Z proteinin bilirubine afinitesi daha düşüktür. Z proteini fetal hayatta tam gelişmiş olmasına karşın, Y proteini erişkin düzeyinden düşüktür. Bununla beraber bilirubin bu proteinlere gerek duymaksızın membran-membran transferi ile de ER'a geçebilir (16,19).

Düz ER'a gelen bilirubin uridil difosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enziminin yardımıyla glukuronil grubunun bilirubine eklenmesi ile mono ve diglukuronid şekline dönüşür (13,17,20).

Ksenobiyotikler, fenobarbital, divalan katyonlar ( $Mg^{+2}$ ,  $Mn^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$ ), etanol ve klofibrat gibi kimyasal maddelerle, seks hormonları, glukagon, sekretin, tiroksin, kortizol gibi hormonlar enzimin aktivitesini etkilemektedir. Özellikle prematüre yenidoğanlarda UDPGT aktivitesinin azlığı ya da yokluğu nedeniyle konjugasyon işlevi yetersiz olabilir. Gebelik haftasıyla beraber enzim aktivitesi de artarken 30. ve 40. gebelik haftaları arasında bu aktivite on kat artarak erişkinin %1'ine ulaşır. Doğumdan sonra, ancak 6-14. haftalarda artarak erişkin düzeyine ulaşır (1,20,21).

Glukronidle konjugasyon, bilirubin atılımının %90'ını oluşturur. Kalan bilirubin ise glukoz, ksiloz, taurin gibi başka maddelerle konjuge olarak veya oksidasyon, hidroksilasyon veya redüksiyon reaksiyonlarına girerek suda erir hale gelir ve atılır (21). Şekil 2'de bilirubinün oluşumu, taşınması ve metabolizması kısaca özetlenmiştir.

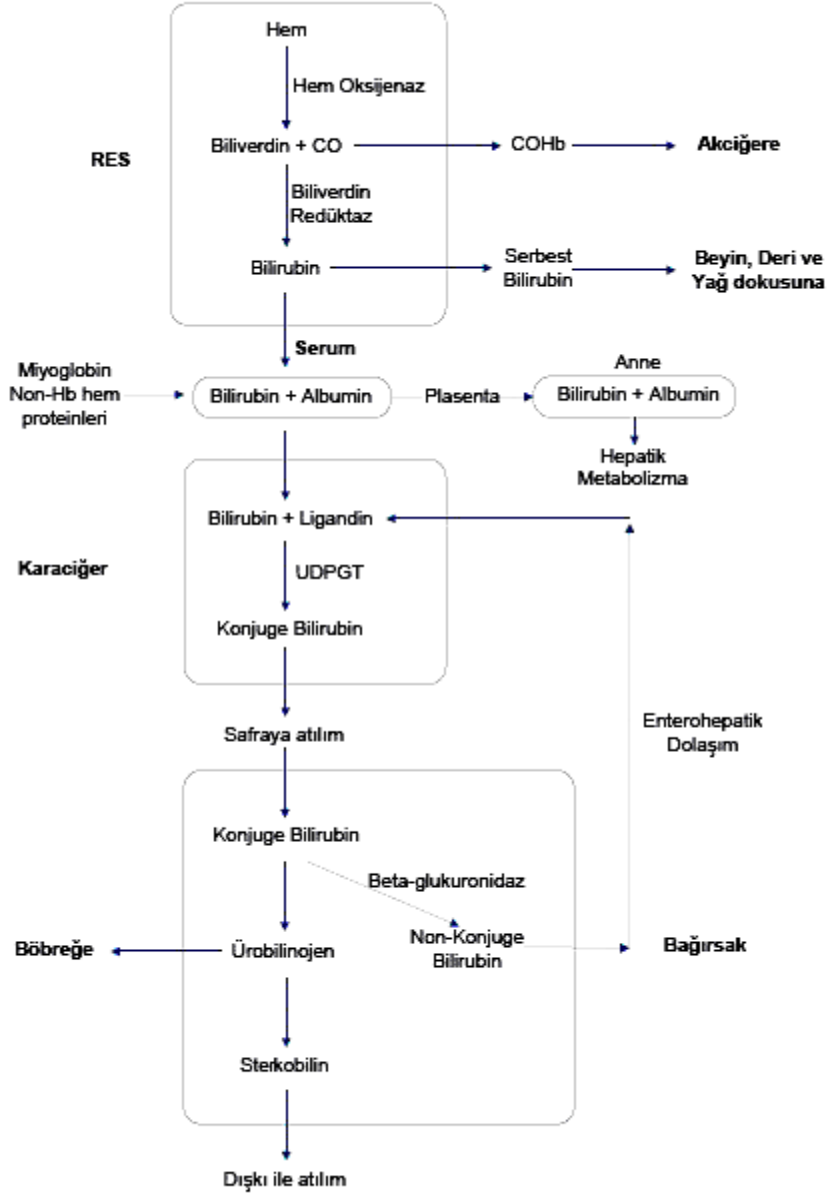
#### **2.2.4 Bilirubinün Atılımı**

Konjuge olan bilirubin kanaliküler membrandan bir taşıyıcı yardımıyla safra içine konsantrasyon farkına rağmen enerji gerektiren aktif bir sistemle atılır. Sonunda safra kanalındaki bilirubin konsantrasyonu, hepatosit içindekinin 100 katına kadar ulaşır. Bilirubinün transhepatik taşınmasında konjuge bilirubinün hepatositte kanaliküllere taşınması hız kısıtlayıcı bir basamaktır (21).

#### **2.2.5 Enterohepatik Dolaşım**

Barsağa geçen konjuge bilirubin tekrar emilmez ancak konjuge olmamış bilirubin, safra, safra tuzları, fosfolipidler, kolesterol, tiroksin ve diğer bazı maddelerle birlikte enterohepatik dolaşıma girer (21,22). Safra ile ince barsağa atılan konjuge bilirubin, suda çözünbilme özelliğindedir ve bunlar stabil olmayan moleküllerdir, bu yüzden kolayca nonkonjuge şekle hidroliz olabilirler. Bilirubinün monoglukronid ve diglukronid formları yenidoğanlarda başlangıçta mukozal bir enzim olarak bulunan ve daha ileriki dönemlerde bakterilerce oluşturulan beta glukuronidaz ile enzimatik olarak hidrolize edilir. Ayrıca bağırsaktaki alkali pH nonenzimatik hidrolize neden olur. Oluşan konjuge olmamış bilirubin muhtemel pasif mekanizmalarla geri emilerek portal sirkülasyon ile tekrar karaciğere gelmektedir. Artmış enterohepatik dolaşım, immatür yenidoğan karaciğerinin metabolize ve ekskrete edebileceğinin üzerinde bir bilirubin yükü oluşur. Bilirubin metabolizmasındaki bu enterohepatik faz, bazı yenidoğanlardaki sarılığın patofizyolojisinde yer alır (1). Distal barsak kesimlerine gelen bilirubin ise burada *E.coli*, *C.perfringens* gibi bakteriler aracılığıyla bir seri hidroksilasyon ve

redüksiyon işlemleri ile ürobilinoidlere (ürobilin, ürobilinojen, sterkobilinojen, sterkobilin) dönüşür. Kalın barsağa ulaşan ürobilinojen, barsak bakterileri tarafından sterkobilinojene dönüştürülerek dışkı ile atılırken, bir kısmı ise kolondan geri emilerek enterohepatik dolaşıma geçer ve idrarla atılır. Böylece ekskrete edilen hepatic bilirubinun hemen hepsi fekal yolla atılırken, çok küçük bir kısmı idrarla ürobilinojen olarak atılır (21,22,23).



Şekil 2: Bilirubin metabolizması

### 2.2.6 Bilirubin Toksisitesi ve Kernikterus

Kernikterus Almanca bir kelime olup, ileri düzey sarılık sonucu ölen bebeklerin, bilirubin toksisitesine bağlı beyinlerindeki patolojik bulguları tanımlamak üzere kullanılmıştır. Bazal ganglionlar sarı renge boyanmıştır. Her ne kadar bu konudaki ilk otopsi sonuçları, 1847 yılında Jagues Hervieux ve 1875 yılında Johannes Orth tarafından yayınlandıysa da, asıl tanımlama ve “Kernikterus=nucleus’un sarılığı” teriminin kullanımı 1903 yılında Christian Schmorl tarafından olmuştur (24).

Total bilirubin seviyeleri bebeğin nöroprotektif korumasının üzerine çıkması halinde beyinde özellikle bazal ganglionlarda, santral ve periferik işitme yollarında, hipokampusta, diensefalonda, suptalamik nükleusta, orta beyinde, ponsta ve beyin sapında okülomotor fonksiyonu, respiratuar, nörohumoral ve elektrolit dengesi kontrol eden çekirdekçiklerde, serebellumda özellikle vermisteki nöronal hücrelerde hasar oluşturur (1,5).

Zamanla kernikterus ve bilirubin ensefalopatisi eş anlamlı olarak kullanılmaya başlansa da, nöronal hasarın mikroskopik bulgusu olmadan da beyin yapılarının sarıya boyanabileceği gösterilmiştir. Bu tanım karışıklığını önlemek için APA'nın hiperbilirubinemi alt komitesi; doğumdan sonraki ilk bir haftada görülen bilirubin toksisitesi bulguları için "akut bilirubin ensefalopatisi" terimini, kronik ve kalıcı sekeli tanımlamak içinse "kernikterus" terimini kullanmayı önermektedir (5).

Son yıllarda ise bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikleri tanımlamak için hafif ve belirsiz nörolojik bozukluklardan (izole işitsel nöropati, hareket bozuklukları, distoni, bilişsel bozukluklar, hafif zeka geriliği), akut bilirubin ensefalopatisi ve post ikterik sekelleri de (nöromotor/işitsel) içine alan geniş bir spektrumunu içeren, bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BIND) terimi kullanılması önerilmiştir (1,4).

Serbest bilirubin lipofilik özelliğinden dolayı kan beyin bariyerini geçebilir, albumine bağlı olan bilirubin ise geçemez. Asidoz bilirubinin çözünürlüğünü artırarak nöronal dokuya geçişini artırır. Asfiksi, hipertermi, vasküler bozukluk, hiperosmolarite durumlarında kan beyin bariyerinin geçirgenliği artar, böylece albumine bağlı olan bilirubin, kan-beyin bariyerinden geçerek toksisitede artışa neden olur (25).

BIND gelişiminde predispozan olan klinik durumlar, prematürite, bilirubin artışının hızlı olması (genellikle hemolizle ilişkili), asfiksi, sepsis, hipoalbuminemi, letarji, ısı instabilitesini içerir. (2,8)

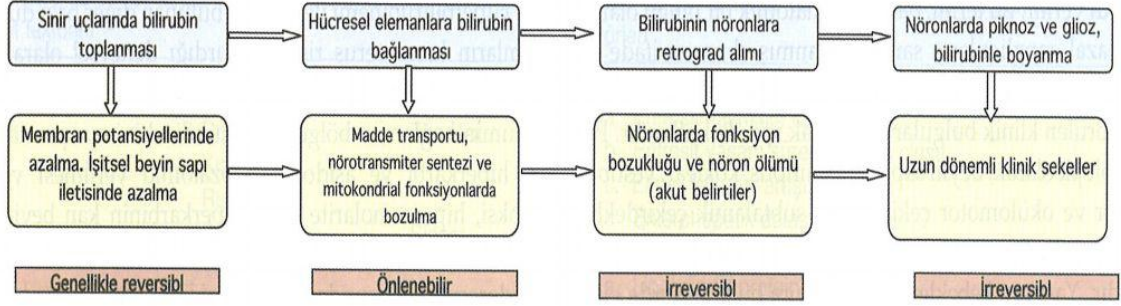
Bilirubine bağlı nöronlarda oluşan fonksiyon bozukluğunun patofizyolojisi tam olarak anlaşılacakla beraber, bilirubinin protein fosforilasyonunu inhibe ettiği

düşünülmektedir. Aynı zamanda mitokondrial disfonksiyon, enzim aktivitesinin inhibisyonu, sinir iletiminin kesilmesi, selüler ve intraselüler membranda bozukluk yapma gibi teoriler de bulunmaktadır (5,26,27). Şekil 3'te bilirubin toksisitesinin patofizyolojisi özetlenmiştir.

Bilirubinün nörotoksik etkileri TSB değeri ile iyi korele değildir. Yenidoğan dönemindeki orta derecedeki hiperbilirubinemi (13,6–26 mg/dl) olguların 12. aydaki değerlendirilmelerinde minör nörolojik disfonksiyonlarının varlığı da saptanmıştır (21). Çünkü bilirubinün tama yakını albüminle bağlanır ve unkonjuge bilirubinün albümine bağlanmayan serbest fraksiyonu düşük konsantrasyonlarda bile toksik seviyelere ulaşabilir. İnsan albümin molekülü 2 molekül bilirubin bağlayabilir, ancak ilki daha sıkı bağlanır. Molar oran 1 olduğunda her 1 gr albümin 8,5 mg bilirubin bağlar. Bilirubinün albüminün yüksek afiniteli bölgesine bağlanmasını etkileyen faktörler vardır. Bu oran hipoalbüminemi, asidoz, düşük gestasyonel yaş, postnatal yaş (özellikle 1-3 gün) sülfonamid veya sefalosporin gibi ilaçlardan etkilenir. Bu yüzden özellikle farklı riskli term ve preterm bebeklerde hiperbilirubinemi tedavisinde TSB/Alb oranı (mg/dl/g/dl) yol göstericidir (1,2,5).

Akut bilirubin ensefalopatisinde bulgular mental durumda progresif değişiklikler, kas tonusunda azalma uykuya meyil, tiz sesle ağlama, beslenme güçlüğü ile başlar ve sonrasında hipotoni özellikle ekstensör kaslarda belirginleşen hipertoniye geçişerek opistotonus ve retrokollis oluşur. Başlangıçta aralıklı oluşan bu tablo sıklaşarak sürekli ve kalıcı hale gelir. Bu evrede yaklaşık %7 oranında görülen mortalite, respiratuvar yetmezlik, ilerleyici koma ve durdurulamayan nöbetlere bağlı olarak gelişir. Bu bulguların ortaya çıkış hızı bilirubin artış hızı, hiperbilirubinemi süresi, konak direnci ve eşlik eden faktörlerin varlığıyla ilişkilidir. Kernikterus akut bilirubin ensefalopatisi sonrasında geri dönüşümsüz sekele bağlı olarak gelişen distoni, atetoid serebral palsy, yukarı bakışta kısıtlılık, değişik seviyelerde işitme kaybını ve diş minesini hipoplazisini içerir. Bilinç değişik derecelerde etkilenir (2). Bununla beraber bazı araştırmacılar yeterli veriler olmamasına rağmen, artmış ekstrapiramidal sistem refleksleri, motor inkordinasyondaki değişik derecelerdeki etkilenmeler, postür değişiklikleri, parmak tremorları, öğrenme güçlüğü ve davranış problemlerine yol açan gizli klinik durumların bilirubin hasarına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (6).





Şekil 3: Bilirubin Toksisitesinin Patofizyolojisi (21)

### 2.3 Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

Araştırmalar göstermiştir ki, bazı ırk ve toplumlarda hiperbilirubineminin süresi ve ağırlığı topluma özgü farklılıklar gösterir. Bu farklılıklarsa gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, coğrafi bölge, genetik yapı, ırk, beslenme alışkanlığı ve beslenme durumundan etkilenmektedir (17,28,29).

Coğrafi dağılım, ırk ve ailevi özellikler yeni doğan sarılığının şiddet ve süresini etkileyen önemli faktörlerdir. Özellikle TSB'yi 15 mg/dl'nin üzerinde olan term yenidoğanlarda, daha önceki kardeşte fototerapi ile tedavi edilme öyküsü varsa hiperbilirubinemi için risk oluşmaktadır (5,30). Khoiry ve arkadaşlarının Amerikada 3300 kişilik bir grupta yaptığı başka bir çalışmada, önceki kardeşte 12 mg/dl üzerinde bilirubin yüksekliği varlığında diğer kardeşte hiperbilirubinemi gelişme riski belirgin olarak artmaktadır (31). Newman ve arkadaşları (32) Asya'lı term yenidoğanlarda ilk hafta 20 mg/dl'yi geçen hiperbilirubinemi oranını %3.9, Shu-Chiung Chou ve arkadaşları (33) %1.3 olarak bulmuştur.

Beyaz, siyah ve Latin ırk karşılaştırıldığında Asya ırkında fizyolojik sarılık daha uzun ve belirgin seyreder. Avrupa ve Afrika ırkında fizyolojik sarılığın klasik paterni görülürken; Amerikan yerlileri ve doğu Asya ırkında sarılık daha erken pik yapar ve daha uzun süre yüksek seyrederek daha geç normal değerlere iner (16,34). Ayrıca APA'nın 35 hf ve üzerindeki yenidoğanların tedavisiyle ilgili yaklaşımında ciddi hiperbilirubinemi gelişimi için önemli risk faktörleri içerisinde Doğu Asya ırkı yer almaktadır (8). Bilirubinün konjugasyonunda rol alan UDPGT enzimini kodlayan gen sekanslarındaki varyasyonlar hiperbilirubinemi gelişmesine katkıda bulunur. Bu varyasyonların Gilbert sendromu, Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz G6PD eksikliği, Crigler-Najjar sendromu ve ABO uyuşmazlındaki indirekt hiperbilirubinemi şiddetinde rol aldığı belirtilmektedir (30,35,36).

## 2.4 Yenidoğan Sarılığının Sınıflaması

Yenidoğan bebeklerde unkonjuge bilirubin artışı birçok faktöre bağılı olarak oluşmakta veya artmaktadır. Bu faktörler; karaciğer tarafından metabolize edilen bilirubin yükünün artması, transferaz enzim aktivitesinin azalması veya hiç olmayışı, transferaz enzimi ile yarış veya enzimin bloke edilmesi, enzimin olmayışı, azalmış miktarı veya karaciğer hücreleri tarafından bilirubin alımının azalmış olması şeklinde sıralanabilir (21,37). Tablo 1 de indirekt hiperbilirubinemi kısaca özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Yenidoğanda İndirekt Hiperbilirubinemi Nedenleri

1-Yenidoğanın fizyolojik sarılığı
2-Anne sütü sarılığı
3-Bilirubin yapımında artma
a. İzimmünizasyon: Rh, ABO, minör kan grup uyumsuzluğu
b. Eritrosit enzim defektleri: G6PD, piruvat kinaz, heksokinaz eksikliği, konjenital eritropoietik porfiria
c. Eritrosit yapısal defektleri: Herediter sferositoz, herediter eliptositoz, infantil piknositoz
d. Hemoglobinopatiler: Alfa talasemi, beta talasemi, gamma talasemi
e. Vit K'ya bağılı hemoliz
f. İnfeksiyon: Bakteriyel, viral, protozoal
g. Kan sekestrasyonu: Subdural hematoma, sefal hematoma, ekimoz hemanjiyom
h. Polistemi
i. Makrozomi, diyabetik anne bebeği
j. Artmış bilirubin enterohepatik dolaşımı
4-Bilirubin temizlenmesinde azalma
a. Prematürite
b. Gilbert sendromu
c. Crigler Najjar sendromu
d. Lucey-Driscoll sendromu
e. Hipotiroidi

### 2.4.1 Fizyolojik Sarılık

Yenidoğanların birçoğunda ilk haftada meydana gelen geçici hiperbilirubinemi fizyolojik sarılık olarak adlandırılır. Fizyolojik sarılık, yenidoğan karaciğerinin bilirubini tutma, transport etme ve konjugasyonundaki olgunlaşma eksikliğinden kaynaklanır. Bu durum yaşamın ilk haftasında serum indirekt bilirubin düzeylerinde artışa yol açar (16,37,38).

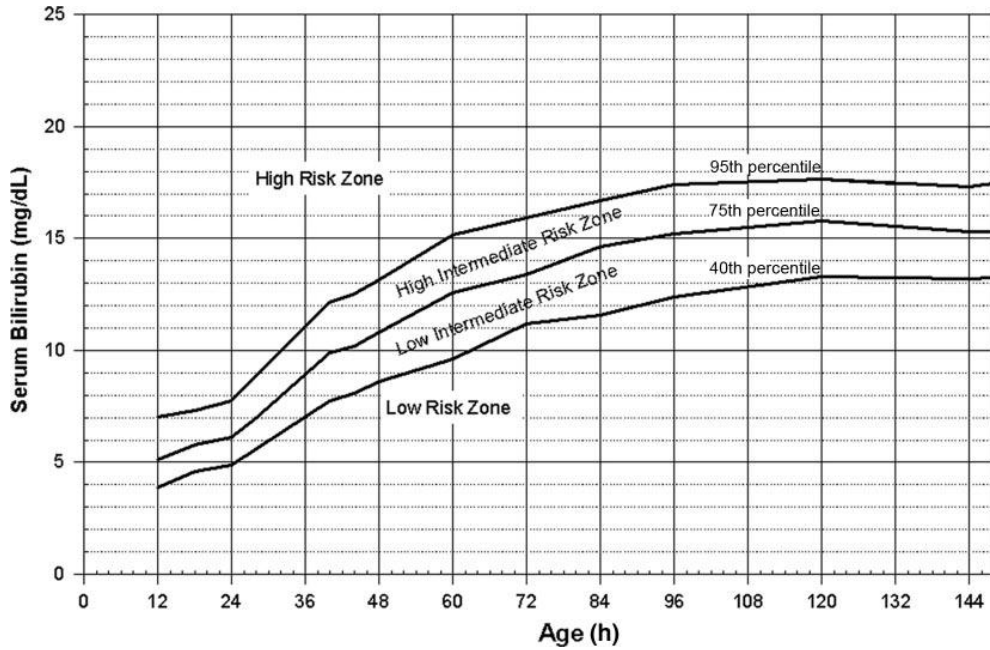
Fizyolojik sarılık iki fazdan oluşur. Faz I, ilk üç gün içinde pik değerine ulaşarak beşinci güne kadar bilirubin değerinin azaldığı dönemdir. Faz II ise bilirubin iki hafta kadar 2 mg/dl civarında sabit kaldığı dönemdir. Bu geçici durum, preterm doğanlarda biraz daha yavaş artarken, daha uzun süren ve daha yüksek düzeylere (~15 mg/dl) ulaşan sarılık görülür. Faz I, fazla miktarda olan bilirubin yapımının

konjugasyon eksikliği ile birlikte olması nedeniyle görülür. Faz II fizyolojik sarılığının mekanizması daha az bilinmekle birlikte bilirubinün hepatik alımındaki eksiklik ile birlikte devam eden aşırı bilirubin yükünden kaynaklandığı düşünülmektedir. (37,38)

Tanı kriterleri:

1. Sarılığın ilk 24 saatten sonra başlaması
2. Total bilirubin artış hızının 5 mg/dl/gün'den fazla olmaması
3. Total bilirubin düzeyinin term bebekte 12-13 mg/dl'yi, prematüre bebekte 15 mg/dl'yi geçmemesi
4. Direkt bilirubin düzeyinin 1.5-2 mg/dl'yi geçmemesi
5. Sarılığın term bebeklerde iki haftadan, preterm bebeklerde üç haftadan uzun sürmemesi (9).

TSB değeri normal sınırlarda olan bebeklerdeki sarılık için kullanılan “fizyolojik sarılık” terimi yenidoğanlarda bilirubin düzeyinin birbirinden çok farklı olabilmesi nedeniyle “normal veya fizyolojik” tanımını güçleştirmiştir. Bu nedenle 35 hafta ve üzerindeki bebeklerin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere saat olarak yaşa göre TSB düzeylerinin persantil dağılımını gösteren normogramlar hazırlanmıştır (şekil 4) .



Şekil 4: Saat olarak yaşa göre bilirubin persantil eğrisi (5)

Şekil 4'te en alttaki eğri 40. persantili, ortadaki eğri 75. persantili en üstteki eğri ise 95. persantili göstermektedir. Yaşa göre 95. persantil üzeri değerler yüksek riski, 95-40. persantil arası değerler orta riskli, 40 persantil altı ise düşük riski göstermekte ayrıca 40-95. persantilde kendi arasından da 75. persantil üstü ve altında risk olarak ayrılmaktadır.

APA 2004 yılında yayınladığı klinik uygulama kılavuzuna göre gestasyon haftası >35 hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk

faktörleri tanımlamıştır. Major, minör ve azalmış risk grubu olarak tanımlanan faktörler tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2:** Hiperbilirubinemide risk faktörleri (5)

<b>Major Risk Faktörleri</b>	<b>Minör Risk Faktörleri</b>	<b>Azalmış Risk Faktörleri</b>
1- Hastaneden taburcu edilmeden önceki TSB/TcB düzeyinin yüksek riskli zonda olması,	1- Hastaneden taburcu edilmeden önceki TSB veya TcB düzeyinin yüksek-orta riskli zonda olması,	1- TSB veya TcB düzeyinin düşük riskli zonda olması,
2- Sarılığın ilk 24 saatte görülmesi,	2- Gestasyonel yaşın 37-38 hafta arası olması,	2- Gestasyonel yaşın >41 hafta olması,
3- Kan grubu uyumsuzluğu bulunması,	3- Hastaneden taburcu edilmeden önce sarılık gözlemlenmesi,	3- Sadece formül süt ile beslenme,
4- Gestasyonel yaşın 35–36 hafta arası olması,	4- Daha önceki kardeşle sarılık öyküsü olması,	4- Siyah ırk,
5- Daha öncesinde başka kardeşin fototerapi almış olması,	5- Diyabetik annenin makrozomik bebeği,	5- Hastaneden taburculuğun doğum sonrası 72. saatten sonra yapılmasıdır
6- Sefal hematoma veya belirgin ezilmeler,	6- Anne yaşının >25 yaş olması,	
7- Sadece anne sütü ile beslenme (özellikle emzirme iyi gitmiyor ve aşırı tartı kaybı varsa)	7- Erkek cinsiyet	
8- Doğu Asya ırkı		

APA 2009 yılında güncellediği yayında laboratuvar ve klinik faktörleri de dikkate alarak ciddi hiperbilirubinemi için ve nörotoksitite gelişimi için risk faktörleri belirlemiştir. Bu faktörlerin saat olarak yaşa göre persantil değerleriyle kombine edilmesiyle taburculuk öncesi ciddi hiperbilirubinemi gelişiminde risklerin belirlenmesi, hastanın tedavisi ve takibinde önerilerde bulunmuştur ( 8);

#### Ciddi hiperbilirubinemi risk faktörleri

1. Taburculuk öncesi bilirubin yüksek ve orta-yüksek risk zonunda olması
2. Küçük gebelik haftası

3. Tek başına anne sütü ile beslenme (özellikle bebekte emzirme sorunu var ve aşırı kilo kaybı mevcutsa )
4. İlk 24 saatte sarılık çıkması
5. İzimmün veya diğer hemolitik hastalık (ör. G6PD)
6. Önceki kardeşte sarılık öyküsü
7. Sefal hematoma veya ciddi yaralanma
8. Doğu Asya ırkı

Nörotoksisite için risk faktörleri

1. İzimmün hemolitik hastalık
2. G6PD eksikliği
3. Asfiksi
4. Sepsis
5. Asidoz
6. Albumin <3 mg/dl

Birden fazla risk birlikteyse ileri test ve izlem planı için değerlendirilmesi gerekmektedir. Mevcut risk faktörleri arasında gebelik haftası, taburculuk öncesi bilirubin ve emzirme başarısı en önemli faktörlerdir (8).

#### **2.4.2 Anne Sütü Sarılığı**

Nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte, anne sütüyle beslenme ile hiperbilirubinemi arasında bir ilişki olduğu ve bunun erken ve geç olmak üzere iki tipi olduğu eskiden beri bilinmektedir (21,27). Birincisi; anne sütüyle beslenmeyle ilişkili sarılık ya da erken başlangıçlı anne sütü sarılığı, hayatın ilk günlerinde ortaya çıkan anormal bir durumdur. Uygun ve yeterli anne sütü veremeyen, çoğunlukla ilk kez anne olanların bebeklerinde görülmektedir. Yeterince kalori alamayan bebeklerde, aynı zamanda mekonyum pasajının gecikmesine ve bilirubinün enterohepatik dolaşımına geri emiliminin artmasına bağlı olarak sarılık gelişir. İkincisi, geç başlangıçlı anne sütü sarılığı, anne sütü ile beslenenlerin %10-30'unda, 5-6. gün sonrasında başlayan, çoğunlukla 2-3 hafta bazen 4-12 haftaya uzayabilen sarılıktır (1,21,37).

Geç anne sütü sarılığının nedenleri arasında, pregnandiol, lipaz, beta glukuronidaz etkisi ile artmış enterohepatik dolaşım olarak düşünülse de hiçbiri tam ispatlanmamıştır. Total bilirubin düzeyleri 22-24 mg/dl üzerine çıkabilir. Diğer kardeşlerde benzer öykü vardır. Bu bebeklerin de yaklaşık üçte ikisinde anlamlı düzeyde hiperbilirubinemi saptanmaktadır. Oysa aynı özellikleri taşıyan, fakat mama ile

beslenen bebeklerde bu düzeyde sarılık görülmemektedir. Genellikle üçüncü haftada bu bebeklerde 1.5-15 mg/dl arasında değişen bilirubin değerleri saptanır. Seyrek olarak bu düzey, sağlıklı miadında doğmuş bebeklerde, 25 mg/dl üzerine çıkarak bilirubin ensefalopatisi riskini artırmaktadır. (21,37,38)

### **2.4.3 Patolojik Sarılık ve Sebepleri**

Patolojik sarılıkların büyük çoğunluğundan bilirubin metabolizma basamaklarında normal fizyolojinin dışında gelişen süreçler sorumludur. Ancak anne sütü ile beslenen pek çok sağlıklı bebekte patolojik serum bilirubin sınırı aşıldığından, günümüzde term bebeklerde serum bilirubin konsantrasyonlarının 17 mg/dl'den daha yüksek olduğu durumlarda fizyolojik olmadığını düşünülmesi ve sarılık süresinin iki haftadan daha uzun sürdüğü durumlarda uzamış olarak kabul edilmesi giderek kabul görmüştür (1,17). Aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin saptandığı bebeklerde sarılığın patolojik olduğu kabul edilir (1,21).

Patolojik sarılık tanı kriterleri;

1. Hasta bir yenidoğanda sarılık görülmesi
2. Klinik olarak sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması,
3. Total bilirubin artış hızının günde 5 mg/dl'yi geçmesi,
4. Bilirubin normogramına göre TSB'nin 95. persantili geçmesi
5. Direk bilirubin düzeyinin TSB  $\leq$  5 mg/dl olanlarda 1 mg/dl, TSB  $>$  5 mg/dl olanlarda TSB'nin %20'sinden fazla olması,
6. Klinik olarak sarılığın term bebeklerde iki haftadan, prematürelere 3 haftadan uzun sürmesi,
7. Dışkıının renksiz ve idrarının koyu renkte olması (1)

Ayrıca ailede hemolitik hastalık hikayesi, hepatomegali, splenomegali, fototerapi başarısızlığı, kusma, letarji, zayıf emme, aşırı tartı kaybı, apne, bradikardi, tiz sesli ağlama, anormal vital bulgu, akolik gaita, idrarda bilirubin ya da kernikterus bulguları varsa yine patolojik bir sarılık düşünülmelidir (37).

#### **2.4.3.1 Rh Uyuşmazlığı**

Rh immünizasyonu Rh (-) bir annenin, Rh (+) bir bebek taşıması sırasında, maternal immunizasyon için fetal eritrositlerin anne kanına geçmesi sonucu oluşur. C,c,D,d,E,e olarak isimlendirilen Rh sistemindeki antijenlerin her biri spesifik antikor

cevabına yol açarken, %90 oranında antikor yanıtı D antijenine bağlı oluşur. Anti D antikoru ile kaplanan eritrositler karaciğer ve dalakta parçalanır.

Hastalık insidansı ırklar arasında değişir. Beyaz ırkta bu oran %15'tir. Gebeliklerin %9'unda Rh negatif bir anne Rh pozitif bir fetus taşır. Annenin sensitizasyonunu en iyi İndirek Coombs reaksiyonunda antikorların titresi gösterir. (1)

Eğer anne ve fetus arasında ABO uyumsuzluğu da varsa anne dolaşımına geçen Rh (+) fetal hücreler, annenin doğal anti-A veya anti-B antikorları tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılır. Bu nedenle Rh uyumsuzluğu ile birlikte ABO uyumsuzluğu da varsa Rh sensitizasyonu daha az görülür (14).

Hastalığın kliniği bulgu vermeyen minimal hemolizden, hidrops fetalis tablosuna kadar değişkenlik gösterir. Etkilenen infantların yaklaşık yarısında tedaviye ihtiyaç göstermeyen hafif bir anemi görülür ve hiçbir zaman şiddetli hiperbilirubinemi gelişmez. Geri kalan % 25-30 kadarında fototerapi ve/veya KD gerekirken, % 20-25 kadarında intrauterin dönemde hidrops geliştirecek kadar şiddetli klinik tablo gelişir (1,40).

Doğum sırasında fetomaternal kanamalara bağlı gelişen sensitizasyonu önlemek için Rh (+) bebeği olan tüm Rh (-) annelere doğumdan sonraki ilk 72 saat içerisinde 300 mikrogram (1 ml) insan anti-D globülin (RhIG) uygulanmalıdır. Antenatal kanamalar bağlı sensitizasyonu tamamiyle ortadan kaldırmanın yolu ise, eşleri Rh(+) olan Rh (-) annelere gebeliğin 28. haftasında Direkt Coombs (DC) testi negatifse RhIG uygulamaktır (1).

#### **2.4.3.2 ABO Uyuşmazlığı**

Anne ile fetus arasındaki ABO kan grubu uyumsuzlukları genellikle Rh uyumsuzluklarından daha hafif seyredir. Bunun nedeni A ve B antijenlerinin ekspresyonunun zayıf olması, A veya B antijenlerinin eritrositler dışında diğer dokularda da bulunmasıdır. ABO uyumsuzluklarında ortaya çıkan hemoliz, duyarlanmaya bağlı olmayıp var olan antikorum plasentadan geçişine bağlıdır. Eğer annenin kan grubu A ise B'ye karşı, eğer B ise A'ya karşı annede antikorlar oluşur. Bununla birlikte ABO hemolitik hastalıkta genellikle anne O, bebek A veya B grubundandır. DC testi vakaların ancak %33'ünde pozitif saptanır (1,37).

Hafif vakalarda yalnız sarılık mevcuttur. Hidrops fetalis çok nadirdir. Sarılık ilk 24 saatte görülür. Hemoglobün genelde normaldir. Bilirubin %10-20 vakada 20 mg/dl'nin üstüne çıkar. Tanıda; ABO uyumsuzluğunun yanında, hafif pozitif DC testinin

ve yaymada sferositlerin saptanması, ABO hemolitik hastalığını destekleyen bulgulardır. Tanının kesinleştirilmesi için diğer hiperbilirubinemi nedenleri ekarte edilmelidir (41).

#### **2.4.3.3 G6PD Eksikliği**

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği X'e bağılı resesif geçiş gösteren, 90'dan fazla mutasyonu olan genetik bir hastalıktır. Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Arap yarımadası, Güneydoğu Asya ve Afrika bu enzim eksikliğinin en çok görüldüğü yerlerdir (42). Enzimin bu kadar varyantının bulunması, hemolitik hastalığın geniş bir spektruma sahip olmasına yol açar.

G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi iki şekilde ortaya çıkabilir. Birincisi TSB değerinde çevresel faktörlerin etkisiyle (örn: ilaçlar, enfeksiyonlar, göbek sterilizasyonunda kullanılan maddeler, naftalin inhalasyonu, K vitamini gibi) ani ve şiddetli artış olur. İkinci ortaya çıkış şekli, UGT1A1 geninde UGT1A1 gen ekspresyonunu engelleyen ve bu nedenle hepatik bilirubin konjugasyonunu sınırlayan genetik polimorfizmle birlikte hafif bir hemolizin eşlik ettiği durumdur (43).

#### **2.4.3.4 Crigler-Najjar Sendromu**

UGT1A1 genini kodlayan birçok mutasyon vardır ve mutasyonlarla oluşan hastalık bir spektrumdur. Crigler-Najjar (CN) sendromu Tip1'de hiç enzim yoktur, otozomal resesif geçer ve çok nadirdir. Yenidoğan döneminde ciddi sarılık, kernikterus ve ölüme kadar ilerleyen klinik tablo görülür. CN Tip II'de hafif sarılık vardır ve genelde fototerapi sınırını aşar. Oral fenobarbitale 7-10 gün içinde cevap alınmasıyla Tip 1'den ayırt edilebilir.

#### **2.4.3.5 Gilbert Sendromu**

Gilbert sendromu UGT1A1 mutasyonlarının oluşturduğu en hafif hastalıktır. Enzim düzeyi normalin 1/3- 1/10 u kadardır. Adölesan ve erişkinde Gilbert Sendromlu hastalarda açlık, hastalık ve yorgunlukla ortaya çıkan sarılık görülürken, sarılık kendini sınırlayan bir durumdur. Erişkinde nadiren >3mg/dl bilirubin görülür. Yenidoğanlarda ise sarılık ilk haftada görülür. Birlikte G6PD eksikliği, ABO uyuşmazlığı, herediter sferositoz varsa sarılık daha belirgin olur. Emzirilen bebekte formula alana göre daha



belirgin sarılık olur. Anne sütü, mutasyonla kombine etki yaparak daha yüksek sarılık düzeyi ve daha yavaş düzelmeye neden olur (44,45).

## 2.5 Yenidoğan Sarılığında Tanı ve Labaratuvar Testleri

Sarılık, yenidoğanlarda etiyojolojiye göre doğumdan, neonatal dönemin herhangi bir zamanına kadar görülebilir. Çok sık görülmesine rağmen hangi bebeklerin kalıcı hasar açısından riskli olduğunu belirlemek ve hangi bebeklerin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek büyük önem taşır.

Sarılıklı bir yenidoğanda öykü çok önemlidir. Antenatal ve perinatal bakım ile doğum anamnezi, beslenme şekli ve miktarı mutlaka incelenmelidir. Anne, baba ya da kardeşlerden birinde sarılık öyküsü bulunan yenidoğanlar herediter hastalıklar veya kan grubu uyumsuzluğu, anne sütü sarılığı ve metabolik hastalıklar açısından araştırılmalıdır. Annenin gebeliğinde geçirdiği sitomegalovirus, rubella, toksoplazmozis gibi infeksiyonlar ile diyabet, preeklampsi gibi rahatsızlıklar soruşturulmalıdır. (16,37)

Sarılık yüzden başlayarak göbeğe ordan ayağa doğru sefalokaudal bir yayılım gösterir (21). Muayenede sarılık düzeyi inspeksiyonla ve parmakla bastırılınca ortaya çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılır. Transkutanöz bilirubinometreler de aynı amaçla kullanılabilir. Transkutanöz bilirubinometrelerle ilgili yapılan son çalışmalarda TSB ile lineer bir korelasyon gösterdiği, tarama için kullanışlı olduğu, serum bilirubin ölçümü için kan alma gereğini azalttığı gösterilmiştir (46). Bununla beraber, fototerapi için önerilen TSB değerinin %70'ine ulaşıldığında, saat olarak yaşa göre persantil değerlerinin 75. persantil üzerinde olduğunda ya da taburculuk öncesinde TcB ile ölçülen bilirubin 13 mg/dl üzerindeyse TSB ile doğrulanması gerekir (8).

Tanıda ayrıca, serum direkt ve indirekt bilirubin düzeyi, anne ve bebek kan grubu, hemoglobin, retikülosit tayini, DC testi ve periferik kan yayma incelenmesi yapılmalıdır. Bu tetkiklerle tanıya varılamayan, atipik klinik gidişli veya uzamış sarılıklarda ileri laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (1).

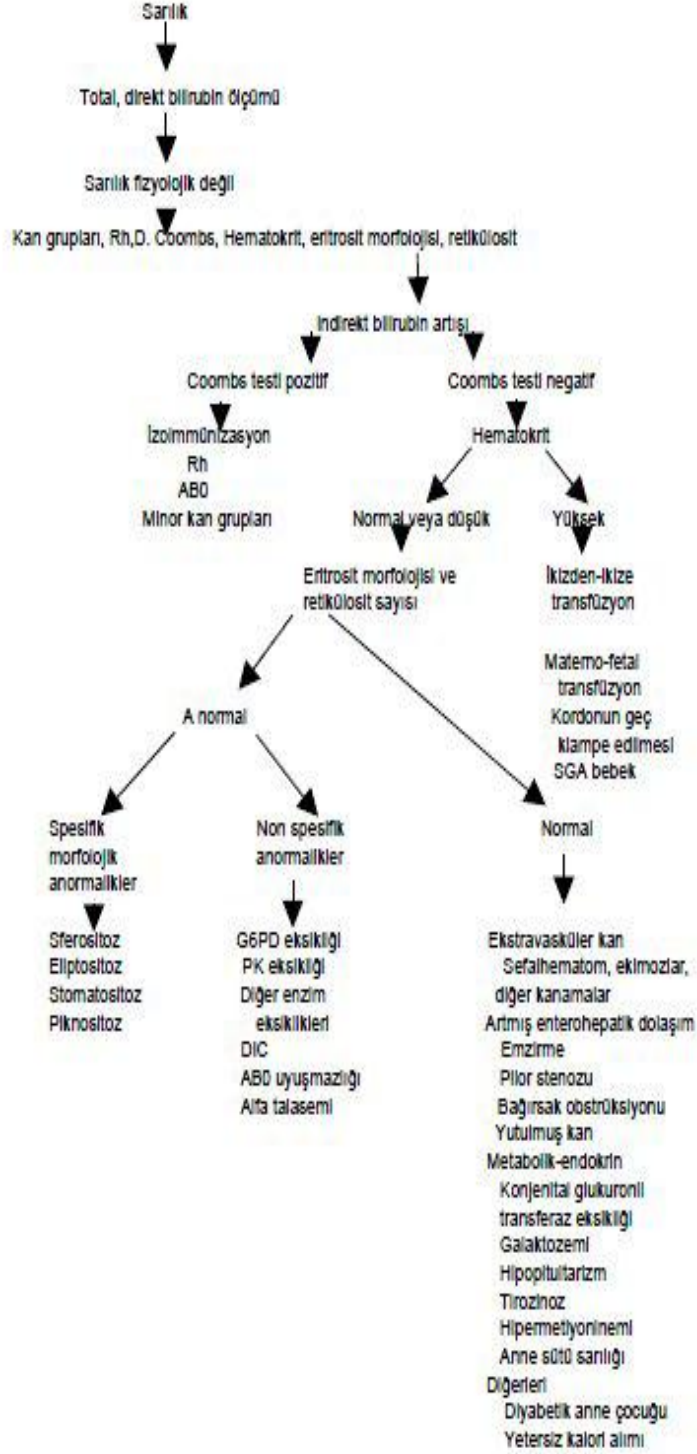
Ailede hemolitik hastalık öyküsü, sarılığın yaşamın ilk 24 saati içerisinde başlaması, total bilirubin seviyesinde 0.5 mg/dl/saatten fazla artış, solukluk ve hepatosplenomegali bulunması, fototerapiye cevapsızlık, total bilirubin seviyesinin 24-48 saatten sonra ani artması (G6PD eksikliği) durumunda hastada hemolitik hastalık düşünülür (1,8,9).

Kusma, letarji, kötü beslenme, hepatosplenomegali, aşırı ağırlık kaybı, apne, vücut ısı dengesizliği (hipotermi, hipertermi), takipne, sarılığın 3. günden sonra

başlaması durumunda ise sarılıklı hastada sepsis, galaktozemi gibi eşlik eden sorunları düşünmemiz gerekir. (1,8,9)

Yenidoğanda nedene yönelik incelemelerle değerlendirilmeye karşın vakaların %40'ından fazlasında hiperbilirubineminin nedeni belirlenmemektedir. Yenidoğanlarda bilirubin değerlerinin obstetrik, genetik veya iatrojenik birçok nedenden etkilenebileceği göz önünde bulundurularak gerekirse daha ileri testler çalışılmalıdır.

Yenidoğan sarılığının ayırıcı tanısına düşünülecek hastalıklar aşağıda şekil 5'te kısaca özetlenmiştir (1,17)



Şekil 5: Hiperbilirubinemide Ayırıcı Tanı (1)

APA gebelik haftası 35 hafta ve üzerinde olan sarılıklı bebeklerde hangi laboratuvar incelemelerinin hangi durumlarda yapılması gerektiğini yayınlamıştır (5). Tablo 3'te kısaca özetlenmiştir.

**Tablo 3:** Hiperbilirubinemide Tanı Testleri

Sarılık ilk 24 saatte çıkıyorsa	TcB ve /veya TSB ölç
Sarılık yaşa göre fazlaysa	TcB ve /veya TSB ölç
Fototerapi almasına rağmen bilirubin hızlı yükseliyor ve klinik olarak açıklanamıyorsa	Tam kan sayımı ve periferik yayma Kan grubu ve direkt coombs Direkt bilirubin veya konjuge bilirubin ölçümü Eğer yapılabiliyorsa retikülosit, G6PD, ETCOc ölçümü TSB ve güne bağlı olarak TSB yi 4-24 saat sonra tekrarlar
Kan değişimi sınırında veya fototerapiye cevap vermeyen bilirubin varsa	Eğer yapılabiliyorsa retikülosit G6PD Albümin ETCOc
Direkt bilirubin yüksekse	İdrar tetkik ve kültürü Sepsis değerlendirmesi
Sarılık 3 haftadan uzun sürerse veya bebek hasta görünüyorsa	Total ve direk bilirubin ölçümü, eğer direk bilirubin yükselmiş ise kolestaz nedenleri yönünden araştır. Tiroid ve galaktozemi tarama sonuçlarını kontrol et ve bebeği hipotiroidizm bulguları yönünden değerlendir.

## 2.6 Yenidoğan Sarılığında Tedavi

Yenidoğan sarılığında tedavinin ana amacı bilirubin ensefalopatisi önlemektir. Bugün için bilirubin ensefalopati riskini kesin olarak gösteren bir laboratuvar yöntemi olmamakla beraber APA'nin önerileri sıklıkla kullanılmaktadır. Tedavide fototerapi, KD ve farmakolojik ajanlar kullanılabilir (12,21).

### 2.6.1 Fototerapi

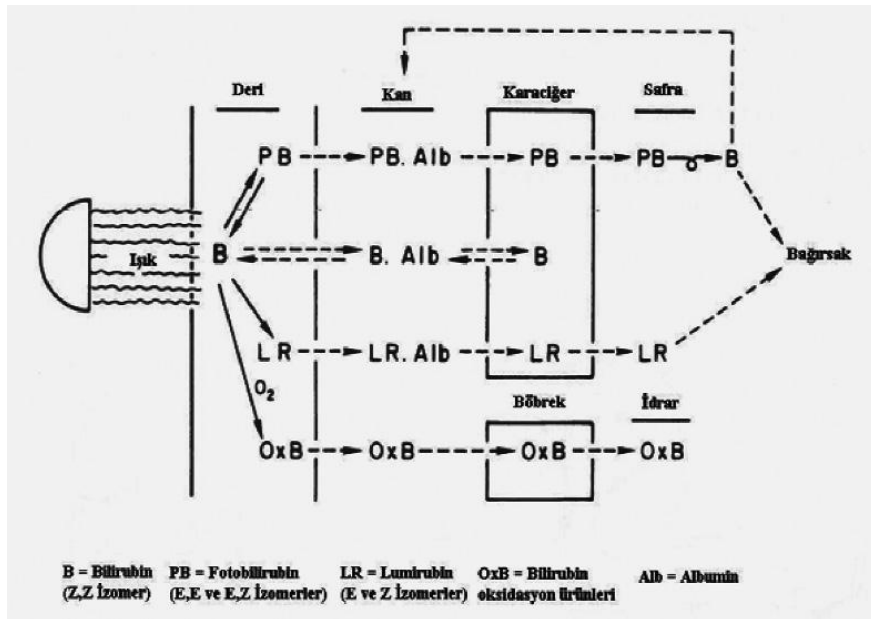
Fototerapi serum indirekt bilirubin düzeylerini azaltan etkin bir yöntemdir. Yaklaşık 50 yıl kadar önce, güneş ışınları alan sarılıklı bebeklerin deri renginde sarılığın azalması gözlemine dayanan ve günümüzde modern cihazlarla belirli dalga boylarındaki ışık ve ışık enerjisinin tedavi amacıyla kullanılması esasına dayanan bir tedavi yöntemidir. Tedavi ve profilaksi amacı ile sık kullanılır. Bilirubini daha az lipofilik olan ürünlerine dönüştürerek detoksifiye eder (21,47).

Bilirubin ışık spektrumununun mavi-yeşil bölgesindeki fotonu absorbe eder, absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış hale gelir, ancak bu durumda fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönebilmek için enerji kaybeder. Bu enerji kaybı çok nadir olan

foton emisyonu (floresans), en sık olan ısı üretimi, foto kimyasal reaksiyon olmak üzere üç şekilde olur. İlk iki olay sonucu bilirubin molekülünde herhangi bir değişiklik olmazken, fotokimyasal reaksiyonlar sonucu bilirubin molekülü daha az lipofilik, suda eriyebilen ve vücuttan uzaklaştırılması için konjugasyona ihtiyaç göstermeyen moleküllere dönüşürler. Bu dönüşüm 3 şekilde oluşur.

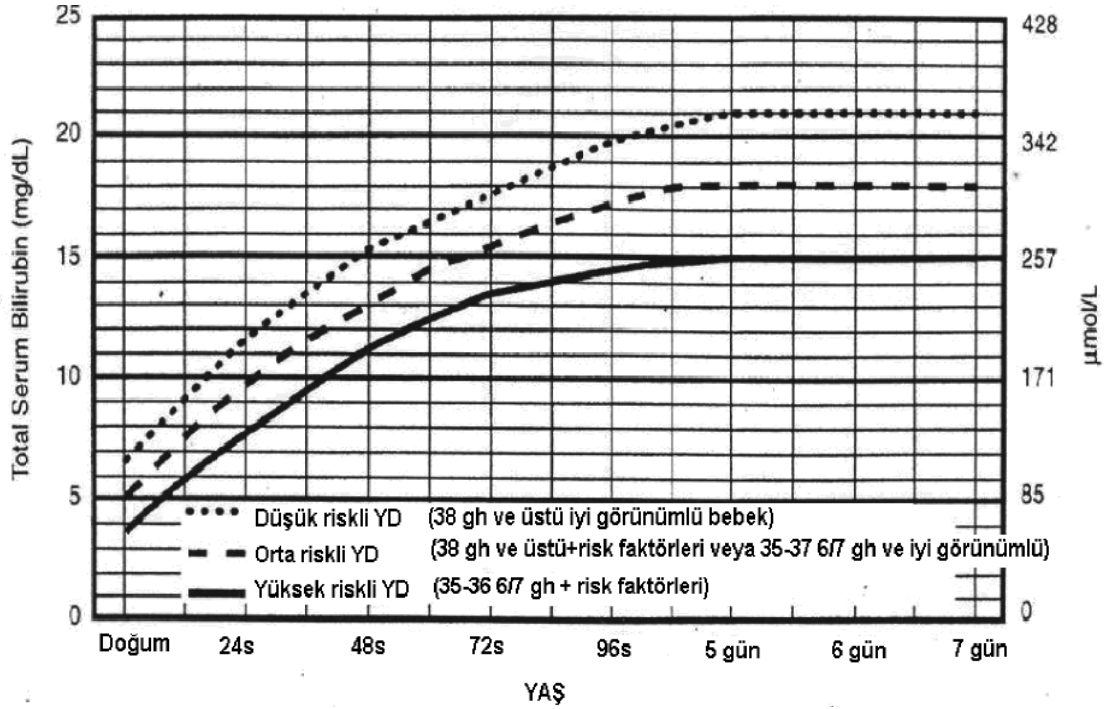
- 1) Konfigürasyonel (geometrik) izomerizasyon
- 2) Yapısal izomerizasyon
- 3) Foto oksidasyon

Şekil 6’da fotobilirubinin oluşumu ve atılımı özetlenmiştir (21).



Şekil 6: Fototerapinin Bilirubine Etkisi

APA'nın gestasyonel yaşı 35 haftadan büyük bebekler için fototerapi önerdiği bilirubin değerleri şekil 7’de verilmiştir.



Şekil 7: 35 Hafta ve daha büyük yenidoğanlarda fototerapi eğrisi (5)

Günümüzde fototerapinin standart bir uygulama şekli yoktur. Etkili fototerapi sağlayan farklı cihazlar vardır. Etkili bir fototerapinin sağlanmasında birçok faktör rol alır. En belirgin olanı ışık spektrumdur ki en etkili ışık mavi–yeşil spektrumdaki dalga boyunda olanlardır. Işınlama yoğunluğu (irradiyans) bebekle ışık arasındaki mesafeden etkilenen bir diğer faktördür. Mavi ışığın irradiyansı  $4\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  dir ve en önemli fotoizomer olan lamirubin oluşumu için  $25\text{-}30\ \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  ye erişilmesi gerekmektedir. Dozu arttırmak için standart fototerapide bebeğin  $15\text{-}20\ \text{cm}$  üzerine yerleştirilmelidir (1,48).

Fototerapi dozunu ve etkinliğini belirleyen diğer faktörler, ışığın bebeğin fototerapi uygulanan vücut alanı, fototerapiye başlanan serum bilirubin değeri ve sarılığın sebebidir.

Tedavi etkinliğini artırmak için bazı yeni sistemler geliştirilmiştir. Bebeğin sarıldığı bir örtü içerisinden geçen fiberoptik yollarla halojen lambadan gelen ışığın bebeğin cildine uygulanması prensibine dayanan fiberoptik fototerapi ile yüksek spektral irradiyans sağlanmış olur. Ayrıca yüksek yoğunluklu ışık yayan diod, LED (light emitting diode) teknolojisi kullanılarak geliştirilen cihazlarda infrared ve ultraviole ışınları yaymadığı için yanma riski olmadan deriye çok yaklaştırılarak kullanılabilirler. Ayrıca Cochrane çalışmalarında gösterilmiştir ki fiberoptik fototerapi

güvenlidir, konvansiyonel ve fiberoptik fototerapi kombinasyonu kullanımı tek başına konvansiyonel fototerapiye göre daha etkindir (49).

Yoğun fototerapi (430-490) arası dalga boyunda ve bebeğin fototerapi ünitesinin merkezinin hemen altında kalan deri bölgesi ölçüldüğünde en az 30  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  lik irradiyans) ile, en belirgin düşüş 4-6 saatte olmak üzere, 24 saatte TSB başlangıç değerinin %30-40'ı azalır (1).

Fototerapi uygulanan preterm ve term bebeklerde morbidite ve mortalitede artış saptanmamakla beraber bazı yan etkiler görülebilir. Çok seyrek olarak kolestatik sarılığı olan bazı bebeklerde bronz bebek sendromu, eritemli maküler döküntü, purpura, bülloz erupsiyonlar, deride yanıklar (kızarıklık, renk değişikliği), gözlerde retinal hasarlanma, ishal, dehidratasyon, hipokalsemi, trombositopeni, hipertermi ve patent duktus arteriosus gibi yan etkiler bildirilmiştir. Nadir görülen bu etkilerin yanında son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki fototerapi; fototerapi süresiyle paralel olarak DNA hasarına yol açmaktadır (50). Hasarlı DNA replikasyonunun sitogenetik bir belirteci olan kardeş kromatid değişikliği ölçümüne dayanarak yapılan bir başka çalışmada da konvansiyonel ve LED kullanılarak uygulanan yoğun terapinin birbirinden farksız olarak kardeş kromatid artışına yol açtığı gösterilmiştir. Buda yüksek TSB'ye bağlı olan hasarı daha da artırmaktadır (51). Fakat bu hasarın kalıcılığı ya da kansere yol açıp açmadığı konusunda yeterli çalışma olmamakla beraber gelecekteki etkilerine dair yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (50,51). Bununla beraber fototerapinin bilinen tek kontrendikasyonu porfiria varlığıdır (1,21).

## **2.6.2 Kan Değişimi**

Serum bilirubin düzeyini düşürmek, dolaşımda bulunan duyarlı eritrositleri uzaklaştırarak, aşırı bilirubin oluşumunu önlemek ve hemolizin yol açtığı anemiye önlemek için yapılan acil bir tedavidir. Bununla beraber sepsis, metabolik hastalık gibi klinik durumlarda da metabolitlerin kandan uzaklaştırılmasında kullanılabilir (12,14,48).

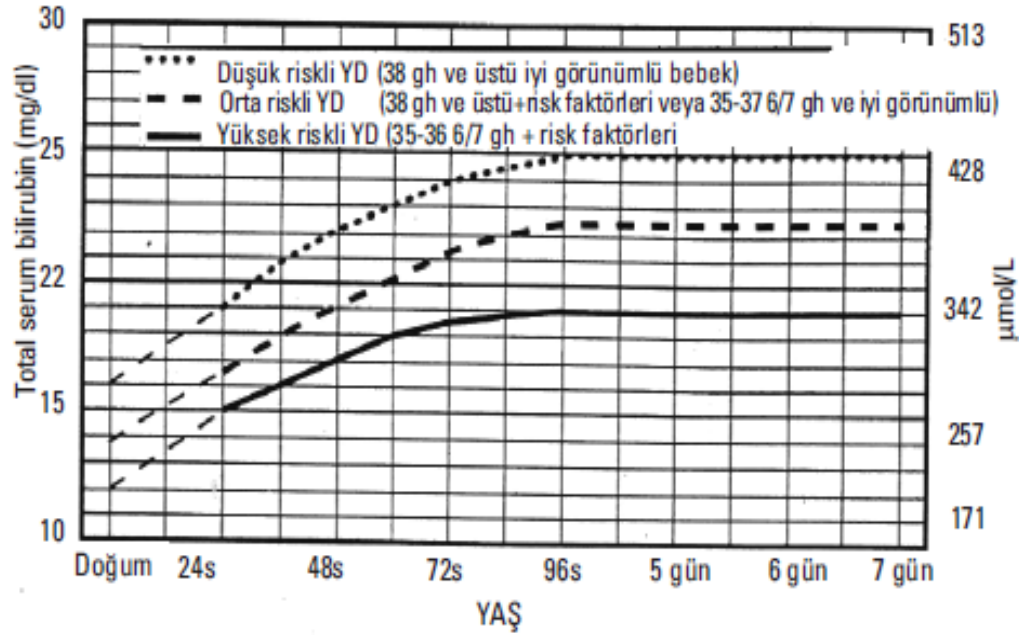
Bebeğin kan volümünün iki katı miktarla yapılan KD ile bebeğin eritrositlerinin %85'den fazlası yenilenirken, serum bilirubin değerleri de yaklaşık %50 düşürülmüş olur. Bilirubin damar dışı alanlarda da bulunması ve KD sırasında plazma ile bu alanlar arasında sürekli dengeleme nedeniyle kan bilirubin düzeyindeki düşme sınırlı kalır. KD'den sonra da devam eden bu dengeleme süreci değişim tamamlandıktan 30-

60 dakika sonra bilirubinde görülen yükselmenin (rebound) nedenidir. Bu dengelenme ile bilirubin KD öncesi değerin yaklaşık % 60'na kadar erişebilir (1,48).

KD'ye bebeğin doğum ağırlığı, gebelik haftası, hemogloblin değeri, bilirubin düzeyi, bilirubinin yükselme hızı ve TSB/Alb oranı gibi faktörler dikkate alınarak karar verilmelidir (1,5,21).

Erken KD ile sensitize eritrositlerin uzaklaştırılması, var olan bilirubinin uzaklaşmasından daha etkin olduğundan KD'ye karar verilme zamanı çok önemlidir. Yoğun fototerapiye rağmen total serum bilirubini düşmüyor ya da yükseliyorsa, kernikterus riski işlemin riskinden daha yüksekse, ya da kernikterus bulguları varsa KD yapılması önerilmektedir (1,5).

APA'nın 35 hafta ve üzerindeki yenidoğanlarda KD için önerdiği bilirubin değerleri ve değerlendirmede dikkat edilmesi gereken durumlar şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 8: 35 hafta ve daha büyük yenidoğanlarda kan değişim eğrisi (1)

1) Kesik kesik (- -) çizgiler ilk 24 saatteki klinik durumun ve fototerapiye verilen cevabın oldukça değişken olmasından dolayı belirsizliği ifade eder.

2) En üstteki eğri gestasyon yaşı 38 hafta veya daha fazla olan sağlıklı bebeklerde; ortadaki eğri 38 haftalık veya daha büyük riskli bebekler ile 36-37 haftalık riskli olmayan bebeklerde; en alttaki eğri ise 35-37 haftalık riskli bebeklerde kan değişim kararı için bilirubin sınır değerini göstermektedir.

3) Yenidoğanda akut bilirubin ensefalopati bulguları (hipertoni, retrokollis, ateş, opistotonus, tiz sesli ağlama) görülürse veya TSB bu çizgilerden 5 mg/dl daha yüksekse acil KD uygulanmalıdır.

4) Değerlendirmede TSB kullanılır ve risk faktörleri de dikkate alınır. Risk faktörleri: izoimmün hemolitik anemi, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin laterji, vücut ısısı düzensizliği, asidoz, sepsis olarak sıralanabilir.

5) Serum albümin düzeyleri de saptanmalı, TSB/Alb oranı hesaplanmalıdır. Bu oran için sınır değerler gestasyon yaşı 38 hafta ve daha yüksek ve iyi durumda olan bebekler için 8,0, gestasyon yaşı 35-37 hafta arası ve iyi durumda olan pretermiler ile yüksek riskli term bebekler için 7,2, gestasyon yaşı 35-37 hafta arası ve yüksek riskli pretermiler için 6,8 kabul edilir.



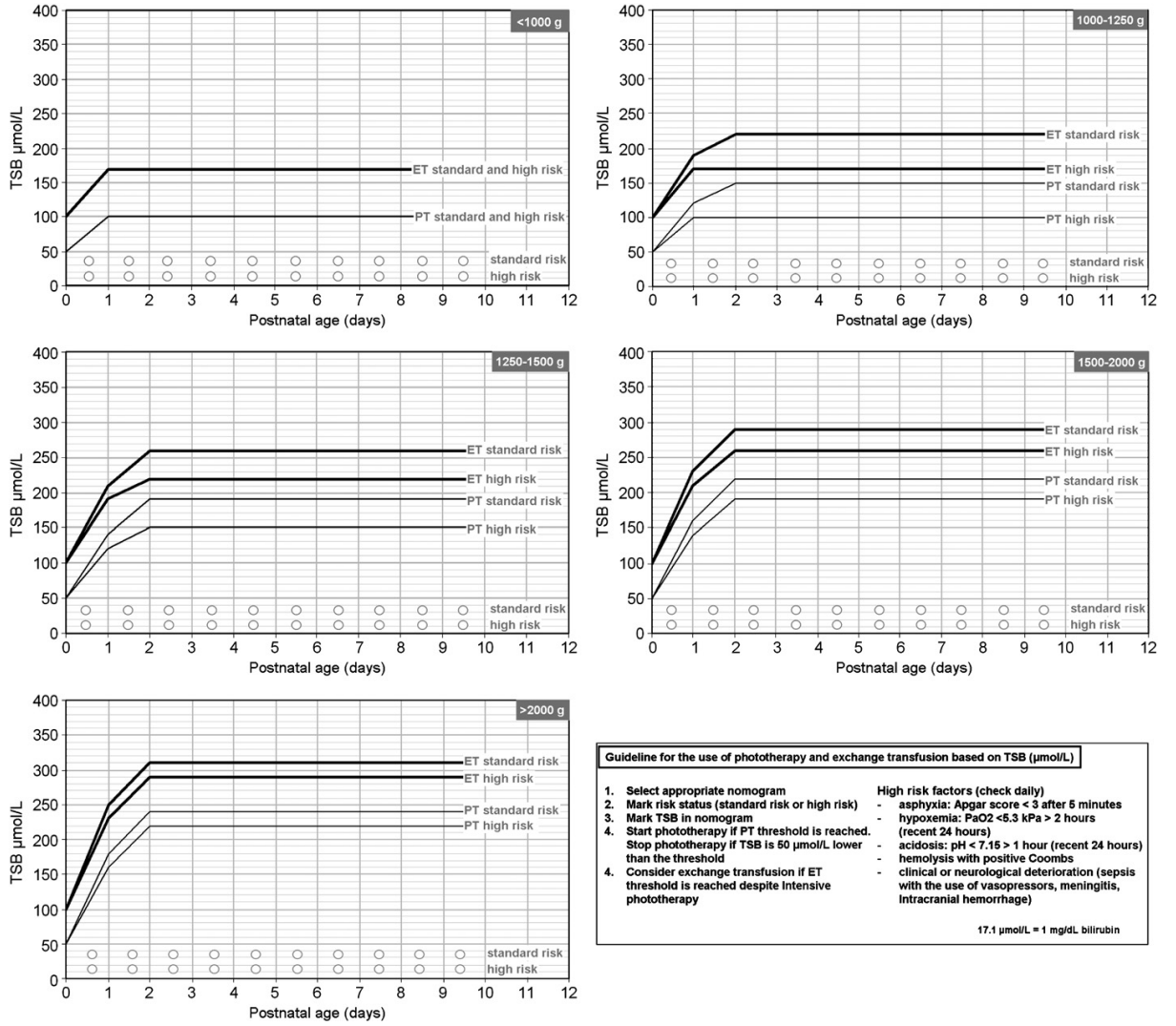
- 6) TSB eğrilere göre KD sınırında ise veya herhangi bir zamanda TSB 25 mg /dl veya üzerinde ise bu acil bir durumdur ve bebek hemen yatırılarak KD başlatılana kadar yoğun fototerapi uygulanır tedavinin başlaması gecikeceğinden bu bebekler mümkünse başka bir hastaneye sevk edilmemelidirler.
- 7) 35 haftaya yakın olanlara daha düşük TSB, 37<sup>6/7</sup> haftaya yakın olanlara daha yüksek TSB seviyeleri kullanılabilir (1,5).

Düşük doğum tartılı ve prematüre yenidoğanlara güvenli sayılabilecek bilirubin düzeyleri bilinmemektedir. Birçok farklı ülkede farklı bilirubin kılavuzları kullanılmakla beraber BARTrial (bilirubin albümin oranı çalışmaları) grubunun <32hf 614 prematüre üzerinde yapılan çalışmaları ve önerileri mevcuttur. BARTrial'in ilk verileri 32 haftanın altındaki bebeklerde TSB ek olarak TSB/Alb oranına bakılmasının önemini vurgulamaktadır. Ayrıca çalışmada risk faktörleri belirlenip, TSB ye göre fototerapi başlanıp, TSB fototerapiye rağmen yükselirse KD düşünülmesi gerektiği söylenmektedir. BARTrial çalışmasında önerilen kiloya göre fototerapi ve KD eğrileri şekil 9 ve tablo 4'te özetlenmektedir (52,53).

**Tablo 4:** Doğum kilosuna göre fototerapi ve kan değişimi değerleri

	<b>24-48 saat</b>	<b>49-72 saat</b>	<b>&gt;72 saat</b>
<b>&lt;1000gr</b>	<b>4 (10)</b>	<b>5 (11)</b>	<b>6 (12)</b>
<b>1000-1499 gr</b>	<b>5 (12)</b>	<b>7 (14)</b>	<b>8 (16)</b>
<b>1500-1999 gr</b>	<b>7 (15)</b>	<b>9 (16)</b>	<b>10 (17)</b>
<b>2000-2500 gr</b>	<b>8 (17)</b>	<b>12 (18)</b>	<b>14 (19)</b>
<b>&gt;2500gr</b>	<b>12 (20)</b>	<b>15 (23)</b>	<b>17 (25)</b>

\*Parantez dışındaki değerler fototerapi, içindeki değerler kan değişimi sınırlarıdır



Şekil 9: Prematüre bebeklerde fototerapi ve kan değişim eğrileri (52)

KD için seçilecek kanın optimal eritrosit fonksiyonunun ve düşük potasyum düzeyinin sağlanması için tercihen taze olması (<5 gün) ve sitrat fosfat dekstroz adenin (CPDA) ilavesi ile saklanmış olması gerekmektedir. Olanak dahilinde ise nadir ancak ciddi bir durum olan “graft versus host hastalığı”nın önlenmesi için ışınlanmalıdır. KD için seçilecek kan grubu, hemolitik hastalığın cinsine göre değişir. Kan çapraz aglütinasyon (cross-matching) yapılarak bebeğin kanına uygun olup olmadığı kontrol edilir (1,21). ABO ve Rh uyumsuzluğunda KD’de tercih edilecek kan tablo 5’te izlenmektedir (1).

**Tablo 5:** ABO ve RH uyumsuzluğunda kan değişiminde tercih edilecek kan grupları

Anne	Bebek	1.Seçenek	2.Seçenek	3.Seçenek
A Rh (-)	A Rh (+)	A Rh (-)	O Rh (-)	Yok
B Rh (-)	B Rh (+)	B Rh (-)	O Rh (-)	Yok
AB RH (-)	B Rh (+)	B Rh (-)	O Rh (-)	Yok
AB RH (-)	A Rh (+)	A Rh (-)	O Rh (-)	Yok
AB RH (-)	AB Rh (+)	AB RH (-)	A Rh (-)/B Rh (-)	O Rh (-)
O Rh (-)	O Rh (+)	O Rh (-)	Yok	Yok
O Rh (-)	A Rh (+)/B Rh (+) AB Rh (+)	O Rh (-)	Bebeğin kan grubu/O Rh (-)	Yok
A Rh (-)	AB Rh (+)	A Rh (-)	O Rh (-)	AB Rh (-)
B Rh (-)	AB Rh (+)	B Rh (-)	O Rh (-)	AB Rh (-)
A Rh (-)	B Rh (+)	O Rh (-)	B Rh (-)	Yok
B Rh (-)	A Rh (+)	O Rh (-)	A Rh (-)	Yok

### 2.6.2.1 İşlem Yapılacak Ünitenin, Personelin ve Bebeğin Hazırlığı

İşlem öncesi oda, araç ve gereçler kontrol edilmeli, oda ısısı 30 C° olmalıdır. Odada steril bir tromelin içinde gömlekler, maskeler, eldivenler, başlıklar, delikli ve düz kompresler, küçük gaz ve pamuk tamponlar hazır olmalıdır. Damar yolunu açmanın gerekli olduğu durumlarda steril set içerisinde; damar seti (cut-down), bisturi, makas, pens, penset, çamaşır pens, portegü, iğne, iplik hazır olmalıdır. Ayrıca, değişik boyda enjektörler, polietilen atılabilir göbek kateteri, serum ve kan setleri steril ve hazır bir biçimde bulunmalıdır (54,55).

Acil durumlarda gerekli olabilecek, kullanabilir durumda sodyum bikarbonat, kalsiyum, heparin, adrenalin vb. ilaçlar, endotrekeal tüp, oksijen, aspirator gibi araç ve gereçler de hazır olmalıdır. Odada ayrıca, değişik boyda tüpler, antiseptik solüsyonlar, çocuğu tespit masası, stetoskop (monitor tercih edilir), ışık kaynağı ve gezici röntgen cihazı da olmalıdır (54,55).

KD için en uygun yol umbilikal vendir. Fakat yapılan çalışmalarda periferik arter veya ven kullanımının eşit güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (56).

Bebek radyant ısıtıcı altına alınır, monitörize edilir. Asepsi kurallarına dikkat ederek yıkanan ve giyinen hekim bebeğin başına gelir. Bebeğin göbek kordonunu ve etrafını antiseptik solüsyon ile temizler ve kompresleri örterek alanı küçültür. Göbek güdüğü karın cildinden yaklaşık 0.5-1.5 cm uzaktan kesilir. Kordondaki 3 damardan küçük ve kalın cidarı olan 2 tanesi arter, biri vendir. Ven daha geniş ve ince cidarlıdır. Venin önünde genellikle bir pıhtı parçası bulunur, bu alınarak işleme başlanılır (54,55).

Önceden ölçümü yapılmış polietilen göbek kateteri venden içeri yavaş yavaş itilir. Yenidoğanın büyüklüğüne göre kateterin mesafesi 4.75-10.5 cm arasında değişir. Karın duvarı geçilirken dirençle karşılaşılabilir, göbek güdüğünü hafifçe aşağı çekilerek ilerledikten sonra portal sistemde ikinci bir dirençle karşılaşılır. Hesaplanan mesafeye ulaşmadan önce kataterin ilerletilememesi, duktus venozusa girilemediğini, portal sistemde olduğunu gösterir. Bu durumda katater 1-2 cm çekilerek döndürülüp tekrar itilir (1).

Üçlü musluk açılarak kordon kanı enjektöre çekilir ve akımın varlığına bakılır. Alınan ilk kan örneğinden hematokrit, bilirubin, sodyum, potasyum, kalsiyum ve kan şekeri ölçümü ve kan kültürü örneği alınır. Birbirine bağlı olan iki adet üçlü musluğun diğer uçlarına atık kan torbası ve donör kan torbası da bağlanarak bir sistem oluşturulur. Enjektöre bebekten alınan kan, atık kan torbasına atılır; donör kan torbasından alınan kan bebeğe verilir. KD sırasında her defada alınıp verilen kan miktarı 3-5 ml/kg (en az 5ml en çok 20 ml) kadardır. Miadında yenidoğanlarda 20 ml, 2500 g olan pretermelerde 10 ml, 1500 g'dan küçük pretermelerde ise 5 ml kan alınıp verilerek işleme devam edilir. Kan verilme hızı 2-4 ml/kg/dk'dır. Her 50 ml'lik infüzyonda kan torbası sallanarak hücrelerin çökmesi önlenir. Kan değişim süresi toplamda 1-1,5 saat olmalıdır (1,21).

Hızlı KD bebekte ağır hemodinamik ve kafa içi basınç değişikliklerine neden olabilmektedir. Bu işlem esnasında yenidoğanda huzursuzluk, taşikardi, bradikardi, aritmi, solunum güçlüğü, siyanoz veya kusma gibi durumlar görülürse işlem durdurulur.

KD'ye başlama zamanı, anne ve bebeğin kan grupları, verilen kan grubu ve torba numarası, verilen ve alınan kan miktarları, verilen ilacın cinsi ve miktarı, KD formuna işlenir. CPDA'li kan kullanıldığında kalsiyum glukonat verilmesi önerilse de rutin kullanım ve gerekliliği tartışmalıdır. Bebek değerlendirilerek her 100 ml. KD'den sonra 1 ml %10' luk kalsiyum glukonat verilir (1,54,55).

Değişim bitmeden önce tekrar hematokrit ve bilirubin düzeylerini değerlendirmek için örnek kan alınır. İşlemden sonra değişim 24 saat içinde tekrarlanmayacaksa katater çıkarılır. Göbek kordonu dikilerek steril pansuman ile kapatılır. Profilaktik antibiyotik başlanmasına gerek yoktur (1).

KD'den sonra bebeğin vital bulguları ilk saatte her 15 dakikada bir, sonraki 3 saatte ise her 30 dakikada bir izlenmelidir. Bebek 24-48 saat gözlem altında tutulur ve kanama kontrolü yapılır. Bebeğin durumu uygun ise işlemden 1-2 saat sonra beslenme başlatılabilir. Değişimden sonra her 1-2 saatte bir bebek kan glukoz yönünden ve her 4-6 saatte bir de bilirubin yönünden kontrol edilmelidir (1,9).

KD yapılmadan 1-2 saat önce, albümin infüzyonu (1 gr/kg) yapılabilir, özellikle albümin düzeyi düşük ise (<3.4 g/dl) bilirubinin intra vasküler bağlanmasını artırarak, ekstravasküler alandaki bilirubinin damar içine geçişini sağladığı, uzaklaştırılan bilirubinin artacağı öne sürülmüştür. Hiperbilirubinemi ABO veya Rh uyuşmazlığına bağlı ise immunglobulin (İVİG) desteği yapılabilir (1,48).

### **2.6.2.2 Kan Değişiminin Komplikasyonları**

Kan değişimi tedavisi risksiz değildir ancak mortalite günümüzde % 1'in, hatta % 0,5'in altındadır. KD uygun şekilde yapıldığında ve hasta dikkatle izlendiğinde, özellikle term bebeklerde komplikasyon olasılığı azdır. Düşük doğum ağırlığı, asfiksi, solunum güçlüğü, sepsis, metabolik bozukluk gibi ek sorunları olan bebeklerde mortalite ve morbidite insidansı artmaktadır (1,48,55).

Apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm, hipotermi, tromboz ve nekrotizan enterokolit gibi anlamlı morbidite %5 oranında görülür. Ayrıca kan ürünü kullanımı ile ilişkili riskler her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Komplikasyonların görülme sıklığı ise, bir ünite de KD yapılma sıklığı, personelin becerisi gibi faktörlerle yakından ilişkilidir (5,17).

KD komplikasyonları kandan (transfüzyon reaksiyonu, metabolik dengesizlik, infeksiyon), kataterden (damar yırtılması, kanama) ya da girişime (hipotansiyon, nekrotizan enterekolit) bağlı oluşan sorunlardır. KD sırasında görülebilen komplikasyonlar tablo 6'da özetlenmiştir (1,17,57).

**Tablo 6:** Kan Değişimi Komplikasyonları

<b>1.Kardiovasküler Sistem</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bradikardi(&lt;100/dk)</li><li>- Taşikardi (&gt;200 /dk )</li><li>- Ventriküler fibrilasyon</li><li>- Kardiyak arrest</li><li>- Hipervolemi</li><li>- Miyokard infarktüsü</li></ul>	<b>5.Gastrointestinal sistem</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kusma, aspirasyon</li><li>- Nekrotizan enterokolit</li><li>- Portal ven trombozu</li><li>- Portal hipertansiyon</li><li>- Hepatik nekroz</li><li>-Akut gastrik dilatasyon</li></ul>
<b>2.Solunum sistemi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Takipne</li><li>- Siyanoz</li><li>- Solunum arresti</li></ul>	<b>6.Santral Sinir Sistemi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kafa içi basınç değişikliği</li><li>- Küçük prematürelde kafa içine kanama</li></ul>
<b>3.Hematolojik sistem</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Anemi</li><li>- Koagülopati</li><li>-Trombositopeni</li></ul>	<b>7. Enfeksiyon</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bakteriyemi</li><li>- Sepsis</li><li>- Hepatit</li><li>- AİDS</li><li>- CMV</li></ul>
<b>4.Metabolik problemler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hiperpotasemi</li><li>- Hipernatremi</li><li>- Hiperglisemi</li><li>-Hipoglisemi</li><li>- Rebound hipoglisemi</li><li>- Hipokalsemi</li><li>- Asidoz</li><li>- Alkaloz</li><li>- Hipomagnezemi</li></ul>	<b>8.Diğer</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Umbilikal katetere bağlı hemoperitonium</li><li>- Organ laserasyonu</li><li>- Tromboemboli</li><li>- Hava embolisi</li><li>- Graft versus host hastalığı</li><li>-Hipotermi</li></ul>

### 2.6.3 Farmakoterapi

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar, bilirubin klirensinin normal metabolik yolunun hızlandırarak ve bilirubin yapımının azaltılmasını sağlayarak etki gösterirler. En çok kullanılan ajanlar fenobarbital, İVİG ve metalloporfirinlerdir. Bunların dışında klinik kullanımları rutin önerilmemekle beraber serum bilirubin düzeyini azaltan etanol, orotik asit, aspartik asit, dietinilkotinamid, agar ve aktive kömür gibi ajanlarda vardır (1,37,48).

#### 2.6.3.1 İntravenöz İmmun Globülin (İVİG)

Hemolizi engelleyerek bilirubin yapımını azaltan İVİG'in Rh uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalığı olanlarda kullanımının KD gereksinimini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Rh izoimmunizasyonu olan bebeklere doğumdan hemen sonra 0,5g/kg dan İVİG verilmesi bilirubin yükselme hızını da düşürür. KD gibi invaziv ve komplikasyonlara yol açabilecek bir uygulamayı, anlamlı şekilde azalttığı için Rh

izoimmunizasyonu vakalarında giderek daha fazla tercih edilmektedir. ABO uyuşmazlığının gidişatında hafifletebilir. Anti-E, anti-C tipi Rh uyuşmazlıklarında da İVİG faydalı olabilir (5,16,58).

APA 2004 yılında yayınladığı klavuzda izoimmun hemolitik hastalık varlığında total serum bilirubin değeri yoğun fototerapiye rağmen yükseliyorsa ya da total serum bilirubin seviyesi KD sınırının 2-3 mg/dl içindeyse İVİG kullanımını ve eğer gerekirse 12 saat içinde tekrarlanabileceğini önermektedir (5).

### **2.6.3.2 Fenobarbital:**

Güçlü bir mikrozomal enzim indüksiyonu yapan fenobarbitalin hiperbilirubinemiye, bilirubinün karaciğere alınması ve ekskresyonunu artırıcı etkisi vardır. Proflaktik kullanımında doğumdan 2 hf öncesinde 60 mg/kg dozunda anneye başlanması, bebeğe doğumdan sonra veya sarılık görüldüğü anda verilmesinden daha etkilidir. Fakat yan etkileri sebebiyle fenobarbitalin sadece yüksek riskli durumlarda kullanımı önerilmektedir. CN sendromu dışında rutin kullanımı önerilmez (1).

### **2.6.3.3 Metalloporfirinler**

Metalloporfirinler (Sn-mezoporfirin, Zn-protoporfirin) hem oksijenaz enzimini ve hem metabolizmasını kompetitif olarak inhibe ederek bilirubin yapımını azaltırlar. Bunlardan Sn-mezoporfirinün özel mavi ışıklı fototerapiden daha etkili olduğu, hiperbilirubinemiye etkin bir şekilde önleyebileceği veya tedavi edebileceği kanıtlanmıştır (59). Herhangi bir alete gereksinim olmadan ve anneden ayrılmadan uygulanabilmesi tedaviyi çekici kılsada; bilinen yan etkisi olan doza bağlı olmadan gelişen ilaç sonrası fototerapiye bağlı ciltte eritem gelişmesi nedeni ile hala kullanımı yaygın değildir (1,60).

### **2.6.3.4 Klofibrat**

UDPGT enzim aktivitesini arttırarak bilirubin eliminasyonunu hızlandırır. Fenobarbitalden daha etkilidir. Klofibrat 50 mg/kg tek doz uygulama ile 6 saat içerisinde bilirubinün klirensini %100 arttırır (61).

## **2.7 Taburculuk Öncesi Bilirubin Ölçümü ve Takip**

APA 2009'da güncellediği yaklaşımında, taburculuk öncesi TSB/TcB değeri, gestasyon haftası ve risk faktörlerini dikkate alarak tedavi ve takipte faydalı olabilecek

akış şemaları önermiştir. Risk faktörleri; doğu Asya ırkı, sefalhematom, kardeşle sarılık öyküsü, hemolitik hastalık öyküsü, yeterli emzirilmemidir (8). Tablo 7’de izlem protokolü özetlenmiştir.

**Tablo 7:** APA'nın izlem protokolü

35-37 6/7 hf ve diğer hiperbilirubinemi risk faktörleri varsa;			
Taburculuk öncesi TcB / TSB ölç			
Bilirubin risk zonunu belirle			
Yüksek risk	Yüksek –orta risk	Düşük-orta risk	Düşük risk
Fototerapi açısından değerlendir* TSB değerine bak 4-8 saat içinde	Fototerapi açısından değerlendir* TSB/TcB 4-24 saat içinde bak	Eğer <72 saat önce taburcu ise 2 gün içinde tekrar gör Takipte TSB/TcB öner	Eğer taburculuk <72 saatse, 2 gün içinde tekrar gör
35-37 6/7 hf ve diğer hiperbilirubinemi risk faktörleri yok Veya >38 hf ve diğer hiperbilirubinemi risk faktörleri varsa			
Taburculuk öncesi TcB / TSB ölç			
Bilirubin risk zonunu belirle			
Yüksek risk	Yüksek –orta risk	Düşük-orta risk	Düşük risk
Fototerapi açısından değerlendir* TSB değerine 4-24 saat içinde bak	Fototerapi açısından değerlendir* TSB/TcB 24 saat içinde bak	Eğer <72 saat önce taburcu ise 2 gün içinde tekrar gör	Eğer taburculuk <72 saatse, 2-3 gün içinde tekrar gör
>38 hf ve diğer hiperbilirubinemi risk faktörleri yoksa;			
Taburculuk öncesi TcB / TSB ölç			
Bilirubin risk zonunu belirle			
Yüksek risk	Yüksek –orta risk	Düşük-orta risk	Düşük risk
Fototerapi açısından değerlendir* TSB değerine bak 4-24 saat içinde	2 gün içinde gör, TSB/TcB ile takip öner	Eğer <72 saat önce taburcu ise 2-3 gün içinde tekrar gör	Eğer taburculuk <72 saatse taburculuk sonrasındaki yaşa ve sarılık dışındaki diğer faktörlere göre izle



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, retrospektif kesitsel bir çalışma olup 01 Mayıs 2009 ile 30 Aralık 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım 1-2-3 servislerinde sarılık nedeniyle yatırılarak APA 2004 kriterlerine göre KD planlanan 75 hastanın kayıtlarının incelenmesiyle yapıldı. İşlem öncesi uygulanan etkin fototerapi sonrasında yeterli yanıt alınan ve KD uygulanmayan 50 hasta dışlanarak, 25 hastaya uygulanan 35 KD işlem kayıtları ve hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Etik kurul onayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 01.11.2011 tarihinde 2011/162 protokol numarası ile alındı.

Hastanemizde KD uygulanan tüm bebeklerin bilgisayar kayıtlarından ayrıntılı öykü ve sistemik muayene bilgilerine ulaşıldı. Hiperbilirubinemi nedenine yönelik anne ve bebek kan grupları, DC testi, periferik kan yayması, tam kan sayımı, idrar analizi, idrar kültürü, kan kültürü, tiroid fonksiyon testleri sonuçlarına ulaşıldı. Bahsedilen periyotta hastanemizde G6PD enzim düzeyi bakılmadığı için bu sonuçlara ulaşılamadı. Fototerapi uygulama ve KD kararı APA önerilerinde bildirilen TSB değerlerine göre alındı (tablo 8, tablo 9) (1).

Çalışma periyodu süresince hastanemizde TSB ölçümü Abbott ARCHITECT C16000 otoanalizör biyokimya cihazında Ehrlich yöntemiyle spektrofotometrik olarak çalışılmıştı. Her bebekten KD öncesi ve sonrasında gönderilen kan numunelerinden TSB bakıldı.

Hastaların: cinsiyet, doğum tartısı, başvuru günü, anne yaşı, kaçınıcı gün yatırıldığı, kaçınıcı çocuk olduğu, kardeşlerde sarılık öyküsü, doğum yeri, doğum şekli (NVY/sezaryen), beslenme özellikleri, eşlik eden diğer yakınmalar, yatış esnasındaki TSB değeri (mg/dl), yattığı gün sayısı ile ilgili bilgiler, KD öncesi, sonrası biyokimyasal

parametreleri ve kan kültür sonuçları kaydedildi. Çalışmadaki bebeklerin bilgisayar kayıtlarında ulaşılabilen parametreleri Ek-1’de sunulmuştur.

**Tablo 8:** Risk durumuna göre fototerapiye başlanan TSB değerleri (mg/dl)

Risk düzeyi	< 24 saat	25-48 saat	49-72 saat	> 72 saat
<b>Düşük riskli yenidoğan (≥ 38 hafta ve sağlıklı)</b>	9 – 11.5	11.5 - 15	15 - 18	> 18
<b>Orta riskli yenidoğan (≥ 38 hafta+ risk faktörleri *veya 35<sup>1/7</sup>-37<sup>6/7</sup> hafta ve sağlıklı)</b>	8 -10	10 - 13	13- 15.5	> 15.5
<b>Yüksek riskli yenidoğan (35<sup>1/7</sup>-37<sup>6/7</sup> hafta ve risk faktörleri)</b>	6- 8	8- 11	11- 13.5	> 13.5

,iğilizsegned ısı ,ijratel iddic ,iskifsa ,iğilkiske HDP6G ,kılatsah kitilomeh nümiozİ :irelrötkaf ksiR\* sepsis, asidoz veya serum albumininin < 3gr/dl olması.

**Tablo 9:** Risk durumuna göre kan değişimi uygulanan TSB değerleri

Risk düzeyi	< 24 saat	25-48 saat	49-72 saat	> 72 saat
<b>Düşük riskli yenidoğan (≥ 38 hafta ve sağlıklı)</b>	> 19	19 - 22	22 - 24	> 24
<b>Orta riskli yenidoğan (≥ 38 hafta+ risk faktörleri *veya 35<sup>1/7</sup>-37<sup>6/7</sup> hafta ve sağlıklı)</b>	> 16.5	16.5- 19	19 - 21	> 21
<b>Yüksek riskli yenidoğan (35<sup>1/7</sup>-37<sup>6/7</sup> hafta ve risk faktörleri)</b>	> 15	15 - 17	17 - 18.5	> 18.5

,iğilizsegned ısı ,ijratel iddic ,iskifsa ,iğilkiske HDP6G ,kılatsah kitilomeh nümiozİ :irelrötkaf ksiR\* sepsis, asidoz veya serum albumininin < 3gr/dl olması.

KD protokolümüz gereği tüm bebeklere KD yapılana kadar yoğun fototerapi uygulandı. Bebeklerin klinik durumları uygunsa enteral beslenmeleri kesilmedi. Kan değişim öncesi mide içeriği orogastrik sonda takılarak boşaltıldı.

KD nedenleri tanımlanırken Rh uyuşmazlığı tanısı: Rh negatif anneden doğan Rh pozitif ve beraberinde hemoliz bulgusu olan bebekler kabul edildi. ABO uyuşmazlığı tanısı: O kan grubu anneden doğan A veya B kan grubu antijeni taşıyan ve birlikte hemoliz bulgusu olan bebekler kabul edildi. Subgrup uyuşmazlığı ise ABO veya Rh kan grubu uyuşmazlığı olmayıp DC (+) olan olgular kabul edildi. Sepsis tanısı fizik

muayene, CRP değeri, kan kültürü sonucuna göre konularak üreme tespit edilmeyenler de şüpheli sepsis olarak kabul edildi.

KD uygulaması sırasında ve sonrasındaki takipte bebekler protokolümüz gereği kalp ve solunum hızları, periferik oksijen doygunluğu ve kan basınçları yönünden takip edildi. KD, steril koşullar altında göbek veninden kateter takılarak ve taze tam kan ile yapıldı. KD işlemi 160-170 ml/kg'dan ve her kan alıp verme süresi 3-5 dakika olacak şekilde yapıldı. Her defasında 10 ml kan alınıp verilerek ve her 100 ml'de 1 ml Ca glukonat intravenöz (İ.V) yapılarak uygulandı. KD öncesi; biyokimya (Na, K, Klor, Ca, Glu, üre, kreatin, ALT, AST, total protein, albümin) ve tamkan sayımı çalışılması için göbek kataterinden kan ayrıldı. KD öncesi ve sonrasında tüm bebeklerden kan kültürü alındı, sepsis şüphesi olan bebeklere antibiyotik tedavisi başlandı. Kanıtlanmış sepsis ve üriner enfeksiyon tanıları kültürde üreme olması ile kondu. KD sonrası; CRP, biyokimya, tam kan sayımı için kan örnekleri ve periferik kan yayması alındı.

KD'ye bağlı komplikasyon olarak kabul edilen bulgular: Apne (solunumun 20 sn den fazla durması ve bradikardi eşlik etmesi), bradikardi, hipotermi, trombosit sayısının  $<100.000/mm^3$  olması trombositopeni, sodyum düzeyinin  $<135$  mEq/L olması hiponatremi, kalsiyum düzeyinin  $<7$  mg/dl olması hipokalsemi,  $>10$  olması hiperkalsemi, kan potasyum düzeyinin  $>6,5$  mmol/l olması hiperpotasemi ve kan şekerinin  $<50$  mg/dl olması hipoglisemi,  $>200$  mg/dl olması hiperglisemi olarak kabul edildi. Ayrıca, KD esnasında ve iki saat sonrasında apne, bradikardi ve resüsitasyon gereksinimi, KD sonrasında yedi gün içerisinde kültürde üreme olması, KD sonrası antihipertansif tedavi gerektiren hipertansiyon, hematüri ve nekrotizan enterokolit ve omphalit gelişmesi KD'ye bağlı komplikasyonlar olarak değerlendirildi.

### **3.1. İstatistiksel değerlendirme**

Çalışmadan elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows version 16.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Verilerin dağılımları normalite testiyle belirlendikten sonra, nicel verilere ilişkin değişkenler normal dağılım gösteren veriler ortalama,  $\pm$  standart sapma (SD), anormal dağılım gösteren veriler medyan (minimum-maximum) ile belirtildi. Nitel verilere ilişkin değişkenler ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Normal dağılım gösteren grup içi değişkenlerin karşılaştırılmasında paired t testi; anormal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p<0,05$  olması durumu anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Bu çalışmada; 01 Mayıs 2009 ile 30 Aralık 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun bakım 1-2-3 servislerinde sarılık nedeniyle KD uygulanan yenidoğan bebekler retrospektif olarak değerlendirildi. APA önerilerine göre kan değişim sınırının üstünde hiperbilirubinemisi olan 75 hastanın kayıtları incelendiğinde prosedürlere uygun başlanan etkin fototerapiye yanıt alınan 50 hastanın verileri dışlanarak çalışmaya 9 kız (%36), 16 erkek (%64) olmak üzere toplam 25 hasta alındı. Hastalardan 2'sine (%8) 3 kez, 6'sına (%24) 2 kez olmak üzere toplam 35 kan değişimi uygulandı.

Hastaların tamamı hastanede doğmuştu ve hastaların 9'u (%36) başka bir hastaneden sevk edilmiş, 16'sı (%64) ise aileleri tarafından sarılık fark edilmesi üzerine getirilmişti. Hastalardan 12'si (%48) anne sütüyle, 6'sı (%24) mamayla, 7'si (%28) de annesütü ağırlıklı besleniyordu. Sarılıklarının ailelerince ilk fark edilmeleri ortalama  $2,24 \pm 1,7$  gündü. Hastanede kalma süreleri ise  $6,44 \pm 4,98$  gündü. Hastaneye başvuru yaşları  $3,4 \pm 2,6$  gün olup, başvuru şikayetlerine bakıldığında 19 hasta sarılık şikayeti, 2 hasta sarılık ve ödem, 3 hasta solunum güçlüğü, 1 hasta ise emmeme şikayeti ile getirilmişti. Hastaların geliş fizik muayene bulgularında 17 (%68) hastada tonus değişikliği, 18 (%72) hastada emmede zayıflık, 3 (%12) hastada dehidratasyon bulguları ve 2 (%8) hastada hidrops tespit edilmişti.

Hastalardan annelerinden dördünde gestasyonel DM, birinde DM ve HT, birinde HT, birinde HT ve EMR, birinde ise sadece idrar yolu enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Hastalardan 10 (%40) tanesi hastanemize başvurmadan önceki son 3gün içinde fototerapi olarak gelmişti. Hastaların ortalama gebelik haftası  $36,7 \pm 2,4$  hafta (en küçük 32 en büyük 40 hafta), 10 (%40) hasta ise 37 haftadan küçüktü. Hastalardan 6 tanesi birinci gebelik, 9 tanesi ikinci gebelik geriye kalan 10 tanesi ise >2 gebelikten doğmuştu. Üçüz eşi olan bir hasta haricinde çoğul gebelik yoktu. Anne yaş ortalaması  $26,9 \pm 5,5$  yıldır. Hastaların 15'i

(%60) C/S'le, 10'u (%40) NVY'le doğurtulmuştu. Hastaların doğum kilosu 2790±630 gramdı.

Başvuru anındaki TSB düzeyleri 4,8 ile 49,9 mg/dl arasında değişmekle beraber TSB düzeyi ortalama 27,9±10,5 mg/dl idi. Hastaların TSB değerleri KD sınırının ortalama 10,9±10,0 mg/dl üzerindeydi. Hastaların %40'ının (n=10) TSB düzeyi 30 mg/dl üzerinde idi. Hastaların temel demografik verileri tablo 10'da sunulmuştur.

**Tablo 10:** Temel demografik veriler

Term	n (%)	15 (%60)
Preterm	n (%)	10 (%40)
Cinsiyet	Kız n (%)	9 (%36)
	Erkek n (%)	16(%64 )
Anne sütü ile beslenme		19 (%76)
Başvuru yaşı ± SD		3,4 ± 2,6
Anne yaşı ± SD		26,92 ± 5,51
Yatış süresi ± SD		6,44 ± 4,98
Doğum kilosu ± SD		2790± 630 gram
Başvuradaki en yüksek TSB değeri		49,9 mg/dl
Yatış hemoglobini mg/dl ± SD		14,24 ± 4,19
Çıkış hemoglobini mg/dl ± SD		12,98 ± 1,82
Yatış total serum bilirubin mg/dl ± SD		27,9 ± 0,57
Çıkış total serum bilirubin mg/dl ± SD		8,41 ± 5,05
Kan değişimine başlama saati maximum minimum median		Max:60,4 saat min: 1,5 saat median : 5,5 saat

Hastalardan 6 (%24) tanesinde ABO uyumsuzluğu, 2 (%8) tanesinde ABO + hipotiroidi, 7 (%28 ) tanesinde Rh uyumsuzluğu, 2 (%8) tanesinde sepsis, 1 (%4) tanesinde prematürite+polisitemi, 2 (%8) subgrup uyumsuzluğu mevcut olup 5 (%20) hastanın hiperbilirubinemi etiyolojisi aydınlatılamadı. Rh uyumsuzluğu olan 7 hastanın ikisinin 2. gebeliği, diğerlerinin ise ikiden daha fazla gebelikleri olmasına rağmen sadece 2 hastaya gebeliklerinde RhIG uygulanmıştı. Hastaların 13 tanesinde DC (+), bunların 5 tanesinde DC (3+,4+) idi. Hastaların 6 tanesi İVİG aldı. İkinci kez KD yapılan 6 hastanın 3'ü Rh uyumsuzluğu, 2'si ABO uyumsuzluğu, birinin ise sebebi tespit edilememişti. Üçüncü kez KD ihtiyacı olan 2 hastanın biri ABO diğerinde ise Rh uyumsuzluğu vardı. KD tekrarlanan hastaların özellikleri tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 11:** Kan değişimi tekrarlanan hastaların özellikleri

	Cinsiyet	ET uygulama zamanı(h)	Majör kan grubu uyumsuzluğu	Direkt coombs	Gebelik Haftası	ET öncesi anemi	Albümin değeri mg/dl	Cinsiyet
Bebek 1	Erkek	4,20	Rh	+4	38	VAR	3,1	Erkek
Bebek 2	Erkek	5,40	Rh	+	36	YOK	2,5	Erkek
Bebek 3*	Erkek	7,40	Rh	+	39	VAR	1,3	Erkek
Bebek 4	Erkek	5,50	ABO	+	38	VAR	2,6	Erkek
Bebek 5	Kız	8,50	Rh	+4	36	VAR	4,1	Kız
Bebek 6*	Erkek	23,50	ABO	+	34	VAR	3,2	Erkek
Bebek 7	Kız	5,35	ABO	+	35	YOK	4,6	Kız
Bebek 8	Kız	1,50	YOK	-	37	YOK	2,4	Kız

\* : üç kez kan değişimi uygulananlar

Tüm hastalara kan değişim hazırlıkları tamamlanıncaya kadar yoğun fototerapi uygulandı. Hastaların yatış TSB değerleri  $27,92 \pm 10,57$  mg/dl iken etkin fototerapi sonrası birinci KD öncesi TSB değeri  $24,93 \pm 8,29$  mg/dl ve anlamlı idi ( $p=0,02$ ). Kan değişimi öncesi ve sonrası bilirubin, kalsiyum, glukoz, hemoglobin düzeyi arasında anlamlı fark bulunurken ( $p=0,01$ ,  $p=0,03$ ,  $p=0,01$ ,  $p=0,03$ ); potasyum düzeyi ve trombosit sayıları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p=0,06$ ,  $p=0,15$ ). Hastaların albümin değerleri  $3,07 \pm 0,693$  g/dl iken TSB/Alb oranları  $9,44 \pm 3,89$  mg/dl/g/dl idi.

Hastalardan 20 (%80) tanesinde çeşitli komplikasyonlar gelişmiş olup; komplikasyon olarak sepsis %8 ( $n=2$ ), trombositopeni %12 ( $n=3$ ), anemi %24 ( $n=6$ ), hiperkalsemi %32 ( $n=8$ ), hipokalsemi %12 ( $n=3$ ), hiperpotasemi %4 ( $n=1$ ), hipoglisemi %4 ( $n=1$ ), hiperglisemi %20 ( $n=5$ ) olguda saptanmış; hiçbir olguda apne, nöbet, bradikardi ve hiponatremi saptanmamıştır. Hastalardan 2 tanesinde yatışında trombositopeni mevcuttu. Kan kültüründe üreme olan 2 hastada da metisilin dirençli stafilokok üremesi oldu ve takibinde hastalardan birinde omfalit gelişti. KD yapılan bir hastada hipertansiyon nedeniyle ACE inhibitörü kullanma ihtiyacı oldu. Hastalardan biri KD sonrası aynı gün içerisinde exitus oldu. Bu hastanın geliş bilirubini 49,4 mg/dl olup, başvuruda ağır ensefalopati bulguları ve septik görünümü mevcuttu. Hastanın CRP pozitifliği olmasına rağmen kan kültüründe mikroorganizma üretilmedi.

Hastaların ileriki izlemlerinde, 3 tanesi takiplerinde hastanemizin pediyatrik nöroloji polikliniğinde takibe alınmış, 6'sında takibinde hemoglobin düşüklüğü olması nedeni ile eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılmış, 3 tanesinde direkt hiperbilirubinemide eşlik etmesi nedeniyle başlanmış olan fenobarbital tedavileri devam edilmişti.

**Tablo 12:** Kan değişimi öncesi ve sonrası hemoglobin, bilirubin, kalsiyum ve trombosit değerlerinin karşılaştırılması.

	Kan değişimi		P değeri
	ncesi	Sonrası	
Hemoglobin gr/dl	13,73 ± 3,1	12,6 ± 1,73	P=0,03
Bilirubin mg/dl	23,84 ± 7,4	13,72 ± 5,72	P=0,01
Kalsiyum mg/dl	8,72 ± 1,36	9,84 ± 2,94	P=0,03
Potasyum mmol/l	4,1 ± 0,89	3,7 ± 1,15	P=0,06
Trombosit 10 <sup>3</sup> /ml	191,9 ± 114,23	170,31 ± 71,65	P=0,15
Glukoz mg/dl	93,2 ± 46,48	146,3 ± 85,94	p=0,01

## 5. TARTIŞMA

Yenidoğan sarılığı yaşamın ilk haftasında yaklaşık olarak term bebeklerin %60'ında, preterm bebeklerin ise %80'ninde görülmesine rağmen, ciddi hiperbilirubinemi 1:2480 canlı doğum oranlarında görülmektedir (62,63). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda yüksek değerlerdeki hiperbilirubinemi sıklığı %10-25,3 olarak bulunmuştur (64,65).

Yüksek bilirubin seviyelerinin erken tanı ve tedavisinin yapılmadığı durumlarda gelişen bilirubin ensefalopatisinin, özellikle zamanında doğmuş sağlıklı bebeklerde uygun izlem ve klinik yaklaşımla büyük oranda engellenebilir olması konunun önemini artırmaktadır (5). Hiperbilirubinemi tedavisinin ana amacı bilirubinin zararlı etkilerini önlemektir. Hiperbilirubineminin tedavisinde en sık fototerapi, yanıt alınmadığında, ciddi hastalık ve risk faktörü eşlik ettiğinde ise KD uygulanmaktadır. Kanada'da 2002-2004 yılları arasında yapılan ve Rh uyuşmazlığı olan bebeklerin yakın takip edildikleri için çalışmaya alınmadıkları 258 bebeğin dahil edildiği bir çalışmada, %22,1 oranında KD uygulandığı bildirilmiştir (63). İran'da yapılan başka bir çalışmada ise hiperbilirubinemi nedeniyle yatırılan hastaların yaklaşık %10'unda KD ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (65,66). Bolat ve arkadaşlarının Türkiyede yaptığı bir başka çalışmada ise bu oran %7,25, Kılıç ve arkadaşlarının 140 sarılıklı yenidoğanda yaptıkları çalışmada ise kan değişim oranı %13,6 olarak bulunmuştur (67,68).

Fototerapi, yenidoğan hiperbilirubinemisi tedavisinde halen en etkili ve ilk başvuru olan yöntemdir (1,9,63). Uygun ve etkili bir fototerapi tedavisiyle KD gereksinimi yıllar içinde giderek azalmıştır (57). Kliniğimizde çalışma tarihleri içerisinde bilirubin düzeyleri exchange transfüzyon sınırının üzerinde olan 75 hastadan 25 (%33,3) tanesine KD uygulanmış olup, geri kalan 50 hastada ise işlem öncesinde uygulanan etkin fototerapi ile yeterli bilirubin düşüşü sağlanmış ve işlem yapılmamıştır.



Bununla beraber çalışmamızda yer alan hastalardan 10'u (%40) farklı merkezde fototerapi olarak getirilmiştir.

Bebeklerin farklı özelliklerinden dolayı (hemoliz, hasta/sağlıklı bebek, prematür bebek vb.) ensefalopati için riskli bilirubin sınırının tanımlanması zordur. Halen hangi bilirubin düzeyinin bebekte hasar gelişimine neden olduğu bilinmemektedir (5,7). Bununla beraber hiperbilirubineminin erkek bebeklerde daha sık görüldüğü, ancak bir risk faktörü olmadığı bildirilmektedir (69). Hastalarımızın %64'ünün erkek olması diğer çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (70,71). İlk bebek olma, anne sütü ile beslenme, annede hipertansiyon ve diyabet olmasının da hiperbilirubinemi için birer risk faktörü olduğu belirtilmektedir (15,72,73,74). Hastalarımızın %24'ü ilk bebektir ve %48'i sadece anne sütüyle, %28 anne sütü ve mama destekli besleniyordu. Annelerin %20'sinin diyabetes mellitusu, %12'sinin ise hipertansiyonu mevcuttu. Hiperbilirubinemi gelişmesinde risk faktörleri açısından bakıldığında bir çok farklı çalışmada da KD yapılan hastalardaki ilk bebek olma sıklığı %21,4- %55,8, anne sütü ile beslenme %17,8- 100, erkek cinsiyet %52-64 arasında değişmekte olup, olgularımız literatürle uyumluydu (66,70 ,75,76).

Albümin değerinin <3 g/dl olması hiperbilirubinemide nörotoksisite gelişiminde risk faktörüdür ve hastaların KD kararında TSB/Alb oranı etkilidir (5,8). Hastalarımızın başvurudaki albümin değeri  $3,07 \pm 0,693$  g/dl iken TSB/Alb oranları  $9,44 \pm 3,89$  mg/dl/g/dl idi. Hastaların %76'sında oran 7'nin üzerindedir. Birden fazla KD uygulanan hastaların albümin değerlerine bakıldığında 8 hastadan 5'inde değer 3 g/dl'nin altında olduğu görüldü. Shahian ve arkadaşlarının İran'da yaptığı randomize kontrollü çalışmada, 50 sağlıklı term yenidoğan çalışmaya dahil edilmiş olup hastalar istatistiksel anlamlı olmayan iki gruba ayrılmış, gruplardan birine KD öncesinde %2'lik albümin 1 g/kg olacak şekilde albümin verilmiştir. Çalışma sonucunda KD sonrası 6. ve 12. saatte bakılan TSB değerlerinin ve fototerapi sürelerinin belirgin azaldığını belirlemişlerdir. Bununla beraber albümin verilen grupta tekrar kan değişim ihtiyacı olmamıştır (77). Term bebeklerde Hosono ve arkadaşları, Tomaoki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (78,79). Prematürlerde ise benzer çalışmayı %5 konsantrasyonlu albüminle Mitra ve arkadaşları yapmış, bu sonuçlara ek olarak hastanede yatış süresinde azalma tespit edilmiş olup; albümin infüzyonuyla ilişkili komplikasyona rastlamamışlardır (80). Cochrane verilerine bakıldığında albümin infüzyonuna bağlı komplikasyonlarla karşılaştırıldığında kan değişim öncesi albümin infüzyonu uygulaması için yeterli veri olmadığı yer almaktadır (81).

Çalışmalarda KD uygulanan zamanında ve zamanından önce doğmuş bebeklerde sarılık nedenleri arasında en sık %34-49,3 oranında ABO uyumsuzluğu tespit edilmiştir (66,70). Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da en sık olarak ABO uyumsuzluğu tespit edilmiştir. İkinci sıklıkta %28'le Rh uyumsuzluğu yer alırken, %20 sıklıkta sebebi aydınlatılamayan hastalar, %8 sıklıkta sepsis bulundu.

Rh uyumsuzluğuna bağlı hiperbilirubinemi, son yıllarda RhIG uygulanmasıyla insidansı azalmıştır. Ancak Rh uyumsuzluğu olan 7 hastamızın ikisinin 2. gebelikten, diğerlerinin ise >2. gebelikten olmalarına rağmen sadece 2 anneye gebeliklerinde Anti-D immunglobulinin uygulanmış, %71,4 anneye uygulanmamıştı. Bu durum hastaların gebelik takiplerinin yapılmamış olmasına, eğitim düzeyinin düşüklüğüne ve sağlık kuruluşlarındaki takiplerin yetersizliğine bağlanabilir.

Yüksek hiperbilirubinemi nedenlerinin coğrafi ve genetik dağılıma göre değiştiği bilinmekle beraber en önemli nedenlerden birini de G6PD enzim eksikliği oluşturur. Çalışmalarda G6PD enzim eksikliği %9-13,4 arasında değişen sıklıkta bildirilmektedir (7,70 ,82). Hastanemizde çalışmamızda belirtilen dönemde teknik nedenlerle G6PD enzim aktivitesi ölçülemediğinden bu çalışmanın eksik yanlarından biri gibi durmaktadır. Katar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Güneydoğu Anadolu Bölgesinde KD uygulanan term infantların %18'inde G6PD eksikliği tespit edilmiştir (83). Sarılığın nedenini belirleyemediğimiz hastaların, bir kısmının G6PD eksikliğinin geri kalan kısmının ise herediter sferositoz, piruvat kinaz eksikliği, kararsız hemoglobinler ve diğer minör kan grubu uyumsuzlukları olduğunu tahmin etmekteyiz.

KD'de etiolojide yer alan G6PD dışındaki diğer nedenlere bakıldığında çalışmalarda prematurite %5,6-8, sepsis, hipotiroidi, SGA+polisitemi, sefal hematoma, polisitemi, sferositoz, böbreküstü bezine kanama gibi nedenlerle %3,7-%22,2 arasında değişen sıklıkta bildirilmektedir (7,70,82).

Ciddi hiperbilirubinemide, bilirubini vücuttan mekanik olarak uzaklaştıran KD, bilinen birçok komplikasyonuna (hipokalsemi, hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi trombositopeni, enfeksiyon, kateter kopması, renovasküler hipertansiyon, tromboz ve emboli vb.) rağmen hızlı ve etkili bir yöntemdir (16). Bununla beraber son yıllarda yapılan çalışmalarda KD'ye bağlı mortalite sıklığı %0,3-2 arasında değişmektedir (3,7,84). Hatta bazı çalışmalarda KD'ye bağlı mortalite gözlenmemiştir (65,76). Çalışmamızda KD'ye bağlı mortalite %4 olarak bulunmuştur. Mortalite oranımızın yüksek olmasını, KD yapılan hasta sayısının az olmasına ve exitus olan hastanın gelişinde septik bulgularının hiperbilirubinemisine eşlik etmesine rağmen kültürle kanıtlanamamış sepsise bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu bebekte bebeğin exitus nedeni KD işlemiyle ilişkili gibi durmamaktadır.

Çalışmamızda KD bağlı anemi %24 hastada görülürken, Tıraş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %37,9 oranında anemi saptanmıştır (71). Anemi komplikasyonu sıklığı; KD uygulanırken verilen ve alınan kan volümlerinin dikkatle kaydedilmesiyle azaltılabilir.

Trombosit süspansiyonu dışında hazırlanan kan ürünlerindeki trombosit sayısının yeterli olmaması ve donörlerdeki antitrombosit antikörlerin ürünle beraber alıcıya verilmesine bağlı olarak hastalarda trombositopeni görülebilir. Genellikle sekiz, oniki saatte düzelen bu komplikasyonu önlemek için kan ürünleri ışınlanmalı ve taze olmalıdır. Farklı çalışmalarda trombositopeni gelişme sıklığı %6,3'ten %36,4'lere varan oranlarda bildirilmiştir (66,76). Çalışmamızda ise %12 oranında trombositopeni saptanmıştır.

CPDA ilaveli kanla yapılan KD'de hipokalsemiyi önlemek için işlem sırasında dışardan kalsiyum glukonat uygulaması önerilmekle beraber, rutin olarak gerekli veya yararlılığı tartışmalıdır (1). Çalışmamızda hiperkalsemi sıklığı %32 olarak saptanmış olup, başka bir çalışmada ki %36,7 oranına benzerdi. Literatürde KD'de hiperkalsemi komplikasyonuna başka rastlanmamış olup hipokalsemi çok sıklıkla (%2,5 ile %25,5 arasında değişen sıklıkta) bildirilmiştir (66,71,76). Ayrıca hastalarından birinde antihipertansif tedavi gerektiren hipertansiyon, birindeyse omfalit gelişmiştir.

Ülkemizde doğumun sağlık kuruluşunda yapılma sıklığı halen gelişmiş ülkelere göre düşüktür. KD uygulanan zamanında doğmuş bebeklerin hastanede doğum oranlarını; Bülbül ve arkadaşları %89,9, Katar ve arkadaşları ise %70 oranında tespit etmişlerdir. Çalışmamızdaki bütün bebekler hastanede doğmuştu. Bununla beraber sarılığın farkedilme zamanı ortalama 2,24 gün, hastaneye başvuru yaşı ise 3,4 gündü. Çayönü ve arkadaşlarının 10 yıllık bir periyoda 1335 bebek üzerinde yaptığı bir çalışmada ailelerin bebekteki sarılığı üç ile dördüncü gün fark etmelerine rağmen bebeklerin ortalama 2 gün evde bekletildikleri ve 5. gün hastaneye getirildiğini görmüşler (85). Bu veriler değerlendirildiğinde doğum sonrası hastanede iken ailelerin sarılık gelişimi ve komplikasyonları konusunda bilgilendirilmesi ve sarılık saptandığında bebeğin hastaneye erken getirilmesinin öneminin vurgulanması gerektiğinin iyi bir göstergesidir.

Gelişmiş ülkelerde özellikle son yıllarda hastaların doğum sonrası hastanede kalış süreleri kısalmıştır (86). Sürenin kısalmasının infeksiyondan korunma, bebek ile anne iletişiminin daha erken sağlanarak rahat bir ortama erken kavuşma gibi iyi yanları olmakla beraber; hastaneden taburcu olan bebeklerin indirekt hiperbilirubinemiyle tekrar hastaneye yatışlarının önemli oranda arttığı bildirilmiştir (87). Günümüzde indirekt hiperbilirubinemi

yenidoğan döneminde hastaneye yatışların en sık nedeni olmakla beraber yapılan çalışmalarda erken taburcu edilen bebeklerde hiperbilirubinemi tanısı ile yine hastaneye yatış oranının %0.17 ile %5 arasında olduğu bildirilmiştir (86,87,88). Bunun nedeni olarak anne ile hekim arasında yeterli iletişimin olmaması, aileye yeterince eğitim verilememesi, yeterli ve uygun desteğin sağlanamamasının olduğu düşünölmektedir.

Ciddi hiperbilirubinemi gelişen bebeklerin büyük çoğunluğunun bir sağlık kuruluşunda doğurtulmuş olması, halen ülkemizde zamanında doğmuş sağlıklı bebeklerin doğum sonrası izlemlerinin yetersiz olduğunun ve ciddi hiperbilirubinemi gelişiminde rol alan risk etmenlerinin yeterince dikkate alınarak gerekli önlemlerin alınmasında yetersiz kalındığının iyi bir göstergesidir.

APA 2009 yılında güncellediği önerilerinde taburculuk öncesinde gestasyonel hafta ve risk faktörlerini belirleyip, taburculuk öncesinde TSB/TcB değerleriyle saat spesifik bilirubin normogramındaki persantil değerine göre tedavi ve takipte kullanılacak yaklaşıma karar verilebileceği yer almaktadır. Böylece KD uygulama sıklığı ve hiperbilirubinemi nedeniyle gelişen kernikterus olgularının sayısı azalacaktır. Ancak, alışmamızda olduğu gibi risk etmeninin çoğunun tanımlanamamış olması ve diğer çalışmalarda da benzer sonuçların bildirilmiş olması aslında, taburcu olan zamanında doğmuş her bebeğin risk altında olduğunu gösterir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında üst sıralar içerisinde Türkiye'nin bulunması ülkemizde yenidoğan sarılığı üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya çıkarmaktadır.
2. Hiperbilirubinemide etiyolojik nedenler arasında bulunan %10'dan fazla kilo kaybının önlenmesiyle taburculuk öncesi başarılı emzirme başlatılarak, emzirmenin sürdürülmesinin sağlanmasıyla indirekt hiperbilirubinemi gelişimi azaltılabilir.
3. Çalışmamızda bebeklerin tamamının hastanede doğmuş olması, hiperbilirubinemi gelişme riski açısından gebelik haftası dışındaki, faktörlerden taburculuk öncesi bilirubin ( TSB /TcB ölçümü ile) kontrolü ve emzirme eğitimi gibi hastane politikaları hiperbilirubineminin azalmasında önemli rol alabilir.
4. Çalışmamızda olduğu gibi aileler sarılık fark edildikten 1-2 gün daha geç sürede başvurmaktadır. Ailelere taburculuk öncesi sarılık ve komplikasyonları hakkında yazılı ve sözlü bilgi verilerek erken başvuru sağlanıp tedavi gecikmelerine bağlı riskler azaltılabilir.
5. G6PD enzim eksikliğinin sık görüldüğü ülkeler arasında yer almamız nedeniyle, hastanelerde bu enzimin çalışılmasının yaygınlaştırılması ile tanı konulamamış sarılıklı hastalarda ayırıcı tanıda başarı artırılabilir.
6. Bilirubine bağlı nörotoksisite gelişim riskini değerlendirmede tek başına TSB bakmaktan çok TSB/Alb oranına bakmak daha anlamlıdır ve istenecek tetkikler arasında yer almalıdır.
7. Çalışmamızda olduğu gibi sarılıkla yatırılan hastaların albümin değerlerinin düşük ve TSB/Alb oranının yüksek olmasını dikkate aldığımızda, albümin infüzyonu ile ilgili daha çok çalışma yapıp tedavide daha etkin kullanılabilir.
8. Çalışmamızda gösterdiğimiz gibi RhIG uygulamada yetersizlik vardır. Gebelik öncesi ve sonrası takiplerde anne ve bebeğin kan grubu tespit edilerek ABO, Rh uyumsuzluğu

açısından riskli grubu belirleyip RhIG uygulaması hiperbilirubinemi gelişme riskini azaltmaktadır.

9. Çalışmamızda kan değişim öncesinde kan grup uyumsuzluğu olan hastalarda İVİG kullanılmasına rağmen ikiden fazla KD gerek duyulması İVİG'in etkinliği hakkındaki güvenilirliğinde soru işareti oluşmuştur.
10. KD'de hiperkalsemi, hiperglisemi, hiperpotasemi çalışmamızda da sık gözlenen komplikasyonlar arasında yer almasına rağmen, KD bilirubin düzeyini düşürmede etkili bir yöntemdir.
11. APA'nın önerdiği taburculuk öncesinde bebeklerin ciddi hiperbilirubinemi ve nörotoksisite gelişimi açısından risk gruplarını belirleyerek, taburculuk sonrası takipte ve tedaviye yön vermede kullanmak indirekt hiperbilirubineminin zararlı etkilerini önlemede en akılcı yaklaşım olarak yerini korumaktadır.

## 7. ÖZET

### HİPERBİLİRUBİNEMİ NEDENİYLE 2009-2011 YILLARI ARASINDA KAN DEĞİŞİMİ YAPILAN YENİDOĞANLARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

**Amaç:** Sarılık yenidoğan bebeklerin çoğunluğunda fizyolojik olarak da görülebilen problemlerden biridir. Erken tanı ve tedavi BIND gelişimini engellenmede önemlidir. İndirekt hiperbilirubineminin acil tedavisinde yer alan kan değişimi etkili bir tedavi yöntemi olmasına rağmen işleme bağlı birtakım komplikasyonlar görülebilir. Bu çalışmada, hastanemizde hiperbilirubinemi nedeniyle KD yapılan hastaların klinik özellikleri, risk faktörleri, sarılık nedenleri ve KD'ye bağlı komplikasyonlar araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada Mayıs 2009 ile Aralık 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım 1-2-3 servislerinde sarılık nedeniyle yatırılarak APA 2004 kriterlerine göre KD uygulanan 25 hastanın, yapılan 35 işlem kayıtları ve hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. İstatistiksel analiz SPSS 16.0 (Statistical Program in Social Sciences) yazılım programı kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Kan değişimi uygulanan hastaların 16'sı (%64) erkek, 9'unu (%36) ise kızdı. Hastalardan 6 (%24) tanesinde ABO uyuşmazlığı, 2 (%8) tanesinde ABO uyuşmazlığı ve hipotiroidi, 7 (%28) tanesinde Rh uyuşmazlığı tespit edilmiş olup 5(%20) etiyoloji aydınlatılamadı. Rh uyuşmazlığı olan 7 bebeğin annelerinden sadece 2 tanesine RhIG uygulanmıştı. Komplikasyonlardan en sık biyokimyasal bozukluklar tespit edildi.

**Sonuç:** Kan değişimi indirekt hiperbilirubineminin acil tedavisinde etkili bir yöntem olmasına rağmen, indirekt hiperbilirubinemiye bağlı nörolojik sekellerin önlenmesinde en iyi tedavi yöntemi taburculuk öncesi riskli bebekleri belirleyerek, belirli aralıklarla kontrol edip erken müdahale etmektir.

**Anahtar kelimeler:** hiperbilirubinemi, kan değişimi, komplikasyon, ABO uyuşmazlığı

## **8. SUMMARY**

### **RETROSPECTIVE ANALYSIS OF NEWBORNS WHO HAD EXCHANGE TRANSFUSION BECAUSE OF HYPERBILIRUBINEMIA IN 2009-2011**

***Aim:*** Jaundice is the common problem of newborns problems which may be seen also physiologically. It is important that early diagnosis and treatment of hyperbilirubinemia to prevent the BIND. Although exchange transfusion that is used for immediate therapy of indirect hyperbilirubinemia is an effective treatment method; sometimes complications may occur. In present study, the etiology of hyperbilirubinemia, related complications and risk factors of exchange transfusion, clinical characteristics of patients were studied in our hospital.

***Materials and methods:*** We describe our experience retrospectively of 35 exchange transfusions performed from May 2009-December 2011 in 25 newborns with hyperbilirubinemia who had been hospitalized in neonatal intensive care units 1-2-3. Statistical analysis has been done using SPSS 16.0 software program.

***Results:*** The patients who had performed exchange transfusions of 16 were male and 9 female. The etiologies for indirect hyperbilirubinemia were ABO immunization in 6 newborns, ABO plus hypothyroidism in 2, Rh isoimmunization in 7 and unknown causes in 5 newborns. RhIG was performed only 2 mothers of babies who were diagnosed with Rh isoimmunization. Biochemical abnormalities were the most detected complications.

***Conclusions:*** Although exchange transfusion that is used for immediate therapy of indirect hyperbilirubinemia is an effective treatment method; the best approach for preventing neurological sequelae related to indirect hyperbilirubinemia is detecting the babies which have risk factors of hyperbilirubinemia before discharge and periodic controls in case of early interventions.

***Keywords:*** Hyperbilirubinemia, exchange transfusion, complications, ABO isoimmunization



## 9. KAYNAKLAR

- 1- Can G, Çoban A, İnce Z, Yenidoğanda sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T (ed), Pediatri, 4. Baskı, Nobel Tıp, İstanbul. 2010:467- 90.
- 2- Bhutani VK, Vilms RJ, Hamerman-Johnson L, Universal bilirubin screening for severe neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol.* 2010;30:Suppl:6-15.
- 3- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia, An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004;114:130-53.
- 4- Shapiro SM, Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol.* 2005;25:54–9.
- 5- American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia, Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114:297-316.
- 6- Shapiro SM, Bhutani VK, Johnson L, Hyperbilirubinemia and kernicterus. *Clin Perinatol.* 2006;33:387–410.
- 7- Jackson CJ, Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics.* 1997;99:7-13.
- 8- Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko J, Hyperbilirubinemia in the newborn infant  $\geq 35$  weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics.* 2009;214:1193–8.
- 9- Piazza AJ, Stoll BJ, Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Kliegman RM, Jenson HB, Berhman RE, Stanton BF (ed), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed, WB Saunders Comp, Philadelphia. 2007:756-65.
- 10- Gilmoore MM. Hyperbilirubinemia, In: Gomella TL, Cunningham DM, Eyal FG (ed), *Neonatology; Procedures, On-call Problems, Diseases, Drugs*, 5th ed. Lange Medical Books, Mc Graw-Hill Publishers, New York. 2004:381-8.
- 11- Oski FA. Neonatal hyperbilirubinemia, In: Cashore WJ (ed), *Principles and Practice of Pediatrics*, 2th ed, Lippincott Company, Philadelphia. 1994: 446-55..
- 12- Alpay F, Öztürk A, Yenidogan sarılığı. *Türkiye Klinikleri.* 2004;2:689-97.
- 13- Oran O, Gürakan B, Bilirubin metabolizması. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1995;16:667-9.
- 14- Özalp İ. Yenidoğan sarılıkları. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1995;16:667-744.
- 15- Alpay F. Sarılık, İç: Yurdakök M, Erdem G (ed), *Neonatoloji*, 2.baskı, Türk Neonatoloji Derneği, Alp Ofset, Ankara. 2004:559-79.
- 16- Dağoğlu T, Ovalı F, İndirekt hiperbilirubinemi. İç: Dağoğlu T (ed). *Neonatoloji*, Nobel Tıp, İstanbul. 2000:443-60.

- 17- MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA, Bilirubin. In: Taeusch HM, Ballard RA (ed), Avery's Diseases of the Newborn, 7th ed, A Division of Horcourt Brace Company, Philadelphia.1998:995-1043.
- 18- Schmid R, Bilirubin metabolism in man. N Eng J Med 1972;287:703-9.
- 19- Hansen R, Fetal and neonatal bilirubin metabolism. In: Maisels MJ, Watchko JF(ed), Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics, Harward Academic Publishers, Singapore. 2000:3-20.
- 20- Maisels MJ, Jaundice. In: Mhairi G, MacDonald MD, Mullet M, Seshia MK (ed), Avery's Neonatology, 6th ed, Lippincott&Wilkins ,Philadelphia. 2005:768-846.
- 21- Ovalı F, İndirekt Hiperbilirubinemi. Dağoğlu T, Ovalı F(ed). Neonatoloji, 2. baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 2007:517-36.
- 22- Champe PC, Harvey RA Biochemistry Lippincott's Illustrated Reviews, Amino Asitlerin Özgün Ürünler Çevrilişi, Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E (ed), Biyokimya, 2. baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 1997:261-4.
- 23- Cowford JL, House SC, Gollan JL, Formation, hepatic metabolism and transport of bile pigments: A status report. Semin Liver Dis. 1998;8:105-18.
- 24- Hansen TW, Pionners in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. Pediatrics. 2000;106:15.
- 25- Vural M, Bilirubin Nörotoksitesisi. Güncel pediatri. 2008;3:112-3.
- 26- Madan A, McMahon JR, Stevenson DK, Neonatal Hyperbilirubinemia.In:Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA(ed), Avery's Disease of the Newborn, 8 th ed, WB Saunders,Philadelphia. 2005:1226-56.
- 27- Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK, Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med. 2001;344:581-90.
- 28- Maisels MJ, Gifford KL, Antle CE, Lieb GR, Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. Pediatrics. 1988;81:505-11.
- 29- Bracci R, Bounocore G, Bruchi S, Berni S, Epidemiologic study of neonatal jaundice. Acta Paediatr Scand. 1989;360Suppl:87-92.
- 30- Watchko JF, Identification of neonates risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. Pediatr Clin of North Am. 2009;56:671-87.
- 31- Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM, Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. Am J Dis Child 1988;142:1065-69.
- 32- Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. Pediatrics. 1999;104:1198-203.

- 33- Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, Newman C, Pradell-Boyd B, Maisels MJ, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics*.2003;112: 1264-73.
- 34- Setia S, Villaveces A, Dhillon P, Mueller BA, Neonatal jaundice in Asian, white and mixed-race infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:276-9.
- 35- Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS, Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res*. 2004;56:682-9.
- 36- Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ, Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*.1985;75:770-4.
- 37- Stoll BJ, Kliegman RM, Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn.In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(ed) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th. Ed, Saunders Comp, Philadelphia. 2004:592-6.
- 38- Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev*. 1994;15:422-32.
- 39- Gourley RG. Breast feeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Semin Neonatol*. 2002;7:135-141.
- 40- Bowman JM. The management of alloimmune fetal hemolytic disease.In: Maisels JM, Watchko JF (ed), *Neonatal Jaundice*. UK:Harwood Academic Publishers,London. 2000:23-6.
- 41- Moise KJ Jr. Diagnosing hemolytic disease of the fetus--time to put the needles away?. *N Engl J Med*. 2006;355:192-4.
- 42- Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E, The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis*. 2009;42:267-78.
- 43- Jennifer E Frank, Maj MC, Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician*. 2005;72:1277-82.
- 44- Rudolph JA, Balistreri WF, Metabolic diseases of the liver.In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed, Saunders Comp, Philadelphia. 2003:1319-23.
- 45- Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, Li Volti S, Mollica F, Salemi I, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr*. 1999;134:441-6.
- 46- Hartshorn D, Buckmaster A, 'Halving the heel pricks': evaluation of a neonatal jaundice protocol incorporating the use of a transcutaneous bilirubinometer. *J Pediatr Child Health*. 2010;46:595-9
- 47- McDonagh AF. Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium. *J Perinatol*. 2001;21Suppl1:7-12.
- 48- Acunaş B, Hiperbilirubinemide tedavi. *Güncel Pediatri*. 2008;6:114-8.

- 49- Mills JF, Tudehope D, Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;1:CD002060.
- 50- Tatlı MM, Minnet C, Koçyiğit A, Karadağ A. Phototherapy increases DNA damage in lymphocytes of hiperbilirubinemic neonates. *Mutat Res.* 2008;654:93-5.
- 51- Karadag A, Yesilyurt A, Unal S, Keskin I, Demirin H, Uras N, et al. A chromosomal-effect study of intensive phototherapy versus conventional phototherapy in newborns with jaundice. *Mutat Res.* 2009;676:17-20.
- 52- Imhoff E, Dijk PH, Hulzebos CV, BARTrial study group, Netherlands Neonatal Research Network, Uniform treatment thresholds for hyperbilirubinemia in preterm infants: Background and synopsis of a national guideline: *Early Hum Dev.* 2011;87:521-5.
- 53- Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:459-63.
- 54- Kavaklı A. Kan Değişimi, Çocuk Hastalıkları Hemşireliği. Yüce Yayım, İstanbul. 1998:436-42.
- 55- Tekinalp G. Kan değişimi. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1995;5:745-59.
- 56- Chen H, Lee M, Tsao L, Exchange transfusion using peripheral vessels is safe and effective in newborn infants. *Pediatrics.* 2008;122:905-10.
- 57- Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality. *Pediatrics.* 2007;120:27-32.
- 58- Rubo J, Albrecht K, Lasch P, Laufkötter E, Leititis J, Marsan D, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr.* 1992;121:93-7.
- 59- DeSandre GH, Wong RJ, Morioka I, Contag CH, Stevenson DK. The effectiveness of oral tin mesoporphyrin prophylaxis in reducing bilirubin production after an oral heme load in a transgenic mouse model. *Biol Neonate.* 2006;89:139-146.
- 60- Stevenson DK, Wong RJ, Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:164-8.
- 61- Mohammadzadeh A, Farhat AS, Iranpour R. Effects of Clofibrate in jaundiced term newborns. *Indian J Pediatr.* 2005;72:123-6.
- 62- Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics.* 1999;103:6-14.
- 63- Sgro M, Campbell D, Shah V, Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ.* 2006;175:587-90.

- 64- Sarıcı SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004;113:775-80.
- 65- Sarıcı SU, Yurdakök M, Serdar MA, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high risk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics*. 2002;109:53-9.
- 66- Sakha SH, Manizheh MG, Exchange transfusion in severe hyperbilirubinemia: an experience in northwest Iran. *Turk J Pediatr*. 2010;52:367-71.
- 67- Bolat F, Uslu S, Bülbül A, Yenidoğan ünitemizde indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile yatırılan term yenidoğan bebeklerin değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi*. 2010;10:69-74.
- 68- Kılıç İ, Ergin H, Çakalöz İ, Yenidoğan dönemi indirekt hiperbilirubinemi olgularımızın değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Pediatri*. 2005;14:20-25.
- 69- Bülbül A, Okan F, Uslu S, İşçi E, Nuhoğlu A. Term bebeklerde hiperbilirubineminin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin araştırılması. *Türk Pediatri Arşivi*. 2005;40:204-10
- 70- Katar S, Devecioğlu C, Özel K, İcelal Sucaklı İ, Kan değişimi yapılan yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etyolojisinin değerlendirilmesi, *Dicle Tıp Dergisi*. 2006;33:174-7.
- 71- Tıraş Ü, Yılmaz R, Dallar Y, Yenidoğan kan değişimi: dört yıllık Ankara Hastanesi deneyimi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;9:5-10.
- 72- Adams JA, Hey DJ, Hall RT, Incidence of hyperbilirubinemia in breast-vs. Formula-fed infants. *Clin Pediatr (Phila)*.1985;24:69-73.
- 73- Peevy KJ, Landow SA, Gross SJ, Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics*.1980;66:417-9
- 74- Özkan H, Hiperbilirubinemde Risk Faktörleri. *Güncel Pediatri* 2008;6:119-20.
- 75- Bülbül A, Okan F, Çiğerci N, Nuhoğlu A, Hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi uygulanan zamanında doğmuş bebeklerin klinik özellikleri ve kan değişim nedenleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2007;42:107-11.
- 76- Davutoğlu M, Garipardıç M, Güler E, Karabiber H, The etiology of severe neonatal hyperbilirubinemia and complications of exchange transfusion. *Turk J Pediatr*. 2010;52:163-6.
- 77- Shahian M, Moslehi MA, Effect of albumin administration prior to exchange transfusion in term neonates with hyperbilirubinemia--a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2010;241-4.

- 78-** Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Nagoshi R, Shimizu M, Nozawa MH, Effects of albumin infusion therapy on total and unbound bilirubin values in term infants with intensive phototherapy. *Pediatr Int.* 2001;43:8-11.
- 79-** Tomoaki I, Masaaki K, Hiroyasu U, Effects of albumin administration on unbound bilirubin concentration in low birth weight infants with a birth weight above 1500 gm with hyperbilirubinemia. *J Jap Soc Perinatal Neonatal Med.* 2005;41:569-75.
- 80-** Mitra S, Samanta M, Sarkar M, Pre-exchange 5% albumin infusion in low birth weight neonates with intensive phototherapy failure--a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2011;57:217-21.
- 81-** Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW, Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2004;3:CD004208.
- 82-** Sanpavat S, Exchange transfusion and its morbidity in ten-years period at King Chulalongkorn Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2005;88:588-92
- 83-** Katar S, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and kernicterus of South-East Anatolia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:284-6.
- 84-** Badiie Z, Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia: experience in Isfahan, Iran. *Singapore Med J.* 2007;48:421-3.
- 85-** Çayönü N, Bülbül A, Uslu S, Bolat F, Güran Ö, Nuhoglu A, Yenidoğan bebeklerde son on yılda hiperbilirubinemi değişimi. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni.* 2011;45:85-93.
- 86-** Burgos AE, Schmitt SK, Stevenson DK, Phibbs CS, Readmission for neonatal jaundice in California, 1991-2000: trends and implications. *Pediatrics.* 2008;121:864-9.
- 87-** Kaplan M, Bromiker R, Schimmel MS, Algur N, Hammerman C, Evaluation of discharge management in the prediction of hyperbilirubinemia: The Jerusalem experience. *J Pediatr.* 2007;150:412-7.
- 88-** Liu LL, Clemens CJ, Shay DK, Davis RL, Novack AH, The safety of newborn early discharge. The Washington State experience. *JAMA.* 1997;278:293-8.

## 10. EKLER

### Ek 1. Kan Değişimi Yapılan Yenidoğanların Çalışma Formu

VAKA NO :		
AD SOYAD:		
CİNSİYET:		
DOSYA NO :		
DOĞUM TARİHİ:		
TELEFON :		
YATIŞ SÜRESİ:		
KAÇ GÜNLÜK :		
NEZAMAN SARARMIŞ:		
GESTASYON HAFTASI :		
DAHA ÖNCE FATOTERAPİ ALMIŞMI:		
BESLENME ŞEKLİ:		
DOĞUM AĞIRLIĞI:		
DOĞUM ŞEKLİ:		
ÇOĞUL GEBELİK:		
ANNE YAŞI :		
ANNE KAN GRUBU:		
BEBEK KAN GRUBU:		
HİPERBİLURBİNEMİ SEBEBİ:		
DC:		
RETİKÜLOSİT :		
YATIŞ BİLURİBİN DEĞERİ:		
ÇIKIŞ BİLURİBİN DEĞERİ		
YATIŞ HEMOGLOBİN DEĞERİ:		
ÇIKIŞ HEMOGLOBİN DEĞERİ:		
EXCHANGE SAATİ:		
EXCHANGE SAYISI:		
IVIG VERİLDİMİ :		
IVIG SAYISI:		
ANTİBİYOTİK BAŞLANDIMI:		
KARDEŞTE EXCHANGE ÖYKÜSÜ:		
KARDEŞTE SARILIK ÖYKÜSÜ:		
FM:		
<b>EXCHANGE KOMPLİKASYONLARI :</b>		
<b>HASTANEYE İKİNCİ KEZ YATMA :</b>		
<b>HASTANEYE 2 DEN FAZLA YATMA :</b>		
	<i>EXCHANGE ÖNCESİ</i>	<i>EXCHANGE SONRASI</i>
BK		
HGB		
PLT		
CA		
NA		
K		
BUN/CRE		
TBİL/DBİL		
TPRO/ALB		
KK		
GLU		
AST		
ALT		
İK		
sT4		
TSH		
AMONYAK		

**Ek 2. Hastaların isimleri ve dosya numaraları**

Vaka no	ADI	SOYADI	DOSYA NO
1	MERT EMİR	YILDIZ	2077277
2	BEBEK	BORAN	2082141
3	İSMAİL	YOĞURTÇU	2096698
4	ERDEM	SALİK	2100427
5	SEDAT	ALTIN	2106794
6	BEBEK HATİCE	ÖZBARAN	2108938
7	CESUR	ÖZERDİL	2112171
8	BEBEK	ULUÇAY	2112572
9	ŞEYDA	YAĞMUR	2112548
10	BEBEK	ÖZPERÇİN	2124762
11	BEBEK	ÖZDEMİR	2125577
12	FERHAT	AVCI	2130293
13	BEBEK	BULUT	2145891
14	BEBEK	GEDİKLİ	2164894
15	BEBEK	MEFTUN KAYA	2178483
16	BEBEK	ÖNER	2214705
17	BEBEK	ATAMAN	2003904
18	HAYRUNİSA	DEĞER	2038398
19	FIRAT ASLAN	BİRİŞİK	2036114
20	BEBEK	KARAŞAHİN	2008334
21	BEBEK	DÜNDAR	2008278
22	BEBEK	SALMAN	2009382
23	BEBEK	AYDIN	2241834
24	BEBEK NESLİHAN	BİÇER	2224233
25	ELİF NAZ	KIZIL	2038823