

**T.C.PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**COOMBS (-) ABO UYUŞMAZLIĞI VE NEDENİ  
BİLİNMEYEN SARILIĞI OLAN YENİDOĞANLARDA  
HİPERBİLİRÜBİNEMİ İLE UDP GLUKURONİL  
TRANSFERAZ (UGT1A1) PROMOTER  
POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MEVLÜT BİCAN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. HACER ERGİN**

**DENİZLİ-2006**

## TEŐEKKÜR

Eğitimimin ve tezimin her aşamasında katkılarından dolayı öncelikle tez danışmanım Prof. Dr. Hacer ERĐİN'e, her zaman saygıyla anacağım hocalarım, Prof. Dr. Aziz POLAT, Prof. Dr. İlknur KILIÇ'a, Doç. Dr. Serap SEMİZ, Yrd.Doç. Dr. Mine CİNBIŐ, Yrd.Doç. Dr. Dolunay GÜRSES, Yrd.Doç. Dr. Ahmet AKÇAY ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümü çalışanlarına, ayrıca tez ve tıbbi konularda desteğini gördüğüm Prof. Dr. Ö.Erol ATALAY, Yrd.Doç. Dr. Ayfer ATALAY, Biyofizik Anabilim Dalı çalışanlarına, son olarak sabır ve desteklerinden dolayı eşim Fazilet BİCAN'a ve aileme TEŐEKKÜR EDERİM.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
<b>TABLolar ÇİZELGESİ</b>	<b>IV</b>
<b>ŞEKİLLER ÇİZELGESİ</b>	<b>VI</b>
<b>KISALTMALAR ÇİZELGESİ</b>	<b>VII</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1. BİLİRÜBİN METABOLİZMASI</b>	<b>3</b>
2.1.1 Bilirubin Sentezi ve Yapısı	3
2.1.2.Bilirubin Plazmaya Transportu	4
2.1.3.Bilirubin Karaciğere Alınması	4
2.1.4.Bilirubin Konjugasyonu	5
2.1.5.Bilirubin Bilier Eksresyonu ve İntestinal Geri Emilimi	5
<b>2.2.İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİ</b>	<b>7</b>
2.2.1. Fizyolojik Sarılık	7
2.2.2.Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi	7
2.2.2.1.Genetik, Irk ve Ailesel Faktörler	7
2.2.2.2.Maternal Nedenler	8
2.2.2.3.Bebeğe Ait Faktörler	8
2.2.2.4.Anne Sütü Sarılığı	8
2.2.3. Patolojik İndirekt Hiperbilirubinemi	9
2.2.3.1.Hemolitik Hastalıklar	12
2.2.3.2.ABO Uyuşmazlığı	12
2.2.3.3.Rh Uyuşmazlığı	13
2.2.3.4.Subgrup Kan Grup Uyuşmazlığı	14
2.2.3.5. Eritrosit Enzim Eksiklikleri	14
<b>2.3. BİLİRÜBİN ENSEFALOPATİSİ VE KERNİKTERUS</b>	<b>15</b>
2.3.1.Bilirubin Toksisitesinin Patofizyolojisi	15
2.3.1.1.Kan-beyin Bariyerini Geçişİ	15
2.3.1.2.Bilirubin Hücresel Düzeydeki Toksik Etkileri	16
2.3.2.Bilirubin Toksisitesini Etkileyen Faktörler	17
2.3.3.Kernikterusun Klinik Bulguları	17

<b>2.4.YENİDOĞANIN İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİSİNİN TANI VE TEDAVİSİ</b>	<b>18</b>
2.4.1. Tedavi Kararında Kullanılan Kriterler	18
2.4.2.Yenidoğan Sarılığının Değerlendirilmesi	20
2.4.3.Tedavi Seçenekleri	21
2.4.4.Serum Bilirubin Konsantrasyonunu Azaltma Yöntemleri	22
<b>2.5.YENİDOĞAN SARILIKLARINDA GENETİK FAKTÖRLER</b>	<b>25</b>
2.5.1. Üridin Difosfat Glukuronil Transferaz (UGT) Gen Yapısı	25
2.5.2.UGT1A1 Genindeki Mutasyonlar ve Polimorfizmler	27
2.5.3.Kalıtsal Bilirubin Metabolizma Bozuklukları	28
2.5.3.1.Gilbert Sendromu	28
2.5.3.2.Crigler Najjar Sendromu	28
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>30</b>
<b>3.1.ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ</b>	<b>30</b>
<b>3.2.UGT1A1 GEN MUTASYONLARININ MOLEKÜLSEL DÜZEYDE TESPİTİ</b>	<b>33</b>
3.2.1.Kan Örneklerinin Alınması	33
3.2.2.DNA İzolasyonu	33
3.2.3.Polimeraz Zincir Reaksiyonu	35
3.2.4.Agaroz Jel Elektroforezi	39
3.2.5.DNA Dizi Analizi İçin Uygulanan PCR Yöntemi	40
3.2.6.DNA Dizi Analiz Sistemi	41
3.2.7.Allel Sıklığının Hesaplanması	42
3.2.8.İstatistiksel Yöntemler	43
<b>4. BULGULAR</b>	<b>45</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>53</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>62</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>64</b>
<b>8. SUMMARY</b>	<b>66</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>69</b>
<b>10.EKLER</b>	<b>78</b>

## TABLULAR ÇİZELGESİ

- Tablo I** :Hem Yıkımı ve Bilirubin Oluşumunun Metabolik Yolu
- Tablo II** :İndirekt Hiperbilirubinemi Nedenleri
- Tablo III** :Hiperbilirubinemi Tedavi Kararında Kullanılabilecek Kriterler
- Tablo IV** :Şiddetli Hiperbilirubinemi Gelişimi ile İlgili Risk Faktörleri
- Tablo V** :Sağlıklı Term Bebeklerde Yaşa Göre (Saatlik) Hiperbilirubinemi Tedavisi
- Tablo VI** :Doğum Ağırlığı ve Sağlık Durumlarına Göre Hiperbilirubinemi Tedavi Planı
- Tablo VII** :Serum Bilirubin Düzeylerini Azaltma Yöntemleri
- Tablo VIII** :UGT1A1 Gen Polimorfizmi Tespitine Yönelik Uygulanan Metodlar Sonucunda Çalışmaya Alınabilen Vaka Sayıları
- Tablo IX** :UGT1A1 Geninde Dizi Analizi ve PCR İçin Kullanılan Primerler
- Tablo X** :UGT1A1 Promoter Bölgeye Ait Gen Dizisi
- Tablo XI** :Patolojik Sarılık ve Kontrol Gruplarının Tanımlayıcı Bulguları
- Tablo XII** :Grupların Tanımlayıcı Bulguları
- Tablo XIII** :Patolojik Sarılık ve Kontrol Gruplarındaki Vaka Sayılarının Genotiplerle Karşılaştırılması
- Tablo XIV** :Sarılık, Kontrol, ABO (+) Sarılık ve ABO (+) Kontrol Gruplarının Genotip Özellikleri

**Tablo XV** :Sarılık, Kontrol, ABO (+) Sarılık ve ABO (+) Kontrol Grupları Arasında UGT1A1 Geninin Promoter Bölgesindeki Genotiplerin ve A(TA<sub>7</sub>)TAA Allel Sıklığının Karşılaştırılması

**Tablo XVI** :Sarılık ile ABO (+) Sarılık Gruplarının Pik Bilirubin Düzeylerinin Genotiplere Göre Karşılaştırılması

**Tablo XVII** :Kontrol Gruplarındaki Yenidoğanların Genotiplere Göre Ortalama Pik STB Düzeylerinin Karşılaştırılması

**Tablo XVIII** :Kontrol ile ABO (+) Kontrol Gruplarının Pik Bilirubin Düzeylerinin Genotiplere Göre Karşılaştırılması

**TabloXIX** :Sarılık, ABO (+) Sarılık, Kontrol ve ABO (+) Kontrol Gruplarının Ortalama Pik Sürelerinin Genotiplere göre Karşılaştırılması

## ŞEKİLLERİN ÇİZELGESİ

- Şekil 1** :UGT1A1 Geni Ekson 1'in Şematik Görünümü.
- Şekil 2** :Bir PCR Döngüsü, Farklı Sıcaklıklarda Gerçekleşen 3 Aşamının Görünümü
- Şekil 3** :Polimeraz Zincir Reaksiyonunun Şematik Görünümü
- Şekil 4** :UGT1A1 Genindeki TATA Kutusundaki PCR ve Dizi Analizi İçin Kullanılan Primerlerin Yeri
- Şekil 5** :UGT1A1 Genine Ait Promoter Bölgenin (495 Baz Çifti Uzunluğunda) PCR'da Görünümü
- Şekil 6** :UGT1A1 Genine Ait Promoter Bölgedeki Genotiplerin DNA Dizi Analiz Sistemindeki Görünümü

## KISALTMALAR ÇİZELGESİ

<b>APA</b>	:Amerikan Pediatri Akademisi
<b>UGT</b>	:Üridin difosfoglukuronil transferaz
<b>UGT1A1</b>	: Üridin difosfoglukuronil transferaz A1 izoformu
<b>STB</b>	:Serum total bilirubin
<b>TA</b>	:Timin-Adenin
<b>G6PD</b>	:Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
<b>IQ</b>	: Intelligence quotient
<b>BMG</b>	:Bilirubin Monoglukuronid
<b>BDG</b>	:Bilirubin Diglukuronid
<b>HO</b>	:Hem oksijenaz
<b>CO</b>	:Karbon monoksit
<b>Fe<sup>+3</sup></b>	:Ferrik
<b>Fe<sup>+2</sup></b>	:Ferröz
<b>PCR</b>	:Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
<b>COHb</b>	:Serum Karboksihemoglobin
<b>ETCOc</b>	:End-tidal respiratuar karbonmonooksid
<b>BAİP</b>	:Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri
<b>NMRG</b>	:Nükleer Magnetik Rezonans Görüntüleme
<b>TcB</b>	:Transkutanöz bilirubin konsantrasyonu
<b>O-ATP</b>	:Organik anyon transporter protein
<b>G71R-Gly71Arg</b>	: 71. kodonda, glisinin arjininle yer değiştirmesi



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık yenidoğan döneminde sık görülen ve bilirübinin potansiyel nörotoksik etkileri nedeniyle hekimleri endişelendiren klinik bir sorundur. Term yenidoğanların yaklaşık %60'ında, prematürelerin ise %80'inde yaşamın ilk günlerinde klinik olarak sarılık gözlenir (1,2). Yenidoğan sarılıklarının büyük kısmı fizyolojik olup, vakaların %5-15'inde hiperbilirübinemi patolojik sınırlardadır. Yenidoğanda en sık patolojik hiperbilirübinemi nedeni Rh ve ABO kan grubu uyumsuzluklarıdır.

ABO uyumsuzluğu tüm gebeliklerin %15-20'sinde görülmekte ve bebekte hafif sarılıktan ağır hemolitik hastalığa kadar değişen bir klinik tabloya yol açmaktadır (3). Semptomatik ABO hemolitik hastalığı, ABO uygunsuzluğu olan anne bebeklerinin sadece %4'ünde görülmektedir. ABO uyumsuzluğu saptanan ancak direkt Coombs (-) olan yenidoğanların bir kısmında fizyolojik sarılık görülürken; bir kısmında patolojik sarılık saptanması genetik ve kalıtsal nedenleri düşündürmektedir. Ülkemizde şiddetli hiperbilirübinemi sıklığı sağlıklı term yenidoğan bebeklerde %10.5-25.3 (4); ABO uyumsuzluğu olan term yenidoğanlarda ise %21.3 olarak rapor edilmiştir (5). Ülkemizde hem normal popülasyonda, hem de ABO uyumsuzluğu olan bebeklerde şiddetli hiperbilirübinemi gelişme riskinin başka ülkelerin (6-8) sonuçlarından yüksek bulunması etnik ve coğrafi özelliklere bağlanmıştır (4).

Patolojik sarılık oluşumunu ve süresini etkileyen bazı risk faktörleri bilinmesine rağmen vakaların %50'sinde sebep bulunamaz (2). Asya ırkına sahip olma ve kardeşlerinde sarılık öyküsü bulunması gibi etnik ve ailevi özellikler sarılık gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (2,9). Hiperbilirübinemi sıklığının ve en yüksek bilirübin düzeyinin ırklara göre farklılık göstermesi, bilirübin konjugasyonundan sorumlu üridin difosfoglukuronil transferaz (UDPGT) enzim genindeki mutasyonlara bağlanmaktadır. UDPGT enzim geninde promoter polimorfizminin eşlik eden bir ikterojen varlığında patolojik sarılık oluşumunu etkilediğini destekleyen çalışmalar rapor edilmiştir (10). Benzer şekilde direkt Coombs (-) ABO uyumsuzluğu olan yenidoğanlarda UDPGT enzim geninde

homozigot promoter polimorfizmi bulunmasının yenidoğanlarda şiddetli sarılık riskini arttırdığı gösterilmiştir (11).

Bu çalışmada, Denizli yöresinde nedeni bilinmeyen patolojik sarılık ve direkt Coombs (-) ABO uyumsuzluğu saptanan ve sarılık için anne sütüyle beslenme dışında ek bir risk faktörü taşımayan term bebeklerde UDPGT enzim geninde promoter polimorfizminin rolü araştırılmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

Zamanında doğan yenidoğan bebeklerin yaklaşık %60'ında, prematüre bebeklerin ise %80'inde yaşamın ilk 5 gününde klinik olarak sarılık görülür (1,2). Yenidoğanların çoğunda sarılık genellikle tedavi gerektirmeden gerilerken; yüksek bilirübin seviyelerinde erken tanı ve tedavinin yapılmadığı durumlarda bilirübin ensefalopatisi (kernikterus) gelişmektedir. Sarılık; deri ve/veya skleraların gözle görülür şekilde sararmasıdır. Bu durum, plazma bilirübin düzeyi 5-7 mg/dL'nin üzerine çıktığında görülür (2,9). Fizyolojik sarılık, fizyolojik nedenlerle fazla miktarda eritrosit yıkımı sonucunda oluşan bilirübinin, karaciğerin "uptake", konjugasyon ve direkt bilirübini salgılama kapasitesini aşması ile yaşamın ilk günlerinde yetersiz beslenen yenidoğanın enterohepatik dolaşımının artması sonucu meydana gelmektedir (9). Sarılık, yenidoğan döneminde; hemolitik hastalıklar, metabolik hastalıklar, endokrin bozukluklar, karaciğer hastalıkları ve enfeksiyonlarla ilişkili olabilir (9).

### **2.1.BİLİRÜBİN METABOLİZMASI**

Bilirübin metabolizmasındaki ana basamaklar; bilirübinin sentezi, plazmada taşınması, karaciğere alınması, hepatik konjugasyonu, safraya atılması ve barsaktan geri emilmesidir. Bu basamakların herhangi birinde oluşan bir patolojide kan bilirübin seviyesi artarak sarılık oluşmasına neden olmaktadır.

#### **2.1.1.Bilirübin Sentezi ve Yapısı**

Hem, hemoglobinin oksijen taşıyan komponenti olup, katabolizması sonucu bilirübin oluşur (9,12). Bilirübin metabolizmasının ilk basamağını oluşturan hem'in büyük kısmı (%80-90) yaşlı eritrositlerin parçalanmasıyla, kalanı (%10-20) ise sitokrom, miyoglobin, peroksidazlar ve katalaz gibi doku proteinlerinin degradasyonu ile oluşur (13).

Bilirübin oluşumunda hız kısıtlayıcı basamak, ilk reaksiyon olan hem'in mikrozomal hem oksijenaz enzimi ile biliverdine dönüştüğü reaksiyondur (12). Hem oksijenazın (HO) etkisiyle gerçekleşen bu basamakta heminin alfa metilen halkası açılır, vücutta tekrar kullanılabilen demir ve solunum yoluyla uzaklaştırılan karbon

monoksit (CO) açığa çıkar (12,13). Hem'in biliverdine dönüştüğü bu reaksiyon sırasında açığa çıkan demir'in bir kısmı transferrin'e bağlanırken, bir kısmı da yeniden hem sentezine girer. Lipit peroksidasyonda olduğu gibi bazı başka endojen olaylarda da CO oluşursa da, bu miktar çok az olduğundan, CO atılımın ölçülmesi hem yıkımı, dolayısıyla bilirubin sentez düzeyini yansıtmaktadır (2,12,13).

Bir gram hemoglobinin katabolizmasıyla 34 mg bilirubin (1 mg/dL = 17.2 µmol/L bilirubin) oluşur (12,14). Sağlıklı term yenidoğanlarda günde 6-8 mg/kg/gün (erişkinlerde 3-4 mg/kg/gün) bilirubin yapılır. Hem yıkımı ve bilirubin oluşumunun metabolik yolu Tablo I'de gösterilmiştir (15).

### **2.1.2.Bilirubin Plazmaya Taşınması**

İndirekt bilirubin suda erimediği için plazmaya transportunda albümin ve alfa fetoprotein (AFP) rol alır. İndirekt bilirubini taşıyan asıl molekül albümindir. Bir gram albümin 8.3 mg bilirubin bağlar. Sekonder bağlanma bölgeleriyle birlikte 3.5 gr albümine sahip bir yenidoğan 58 mg bilirubin bağlayabilir (13).

### **2.1.3.Bilirubin Karaciğere Alınması**

İndirekt bilirubinün hepatosit içine alınışı kolaylaştırılmış difüzyon şeklinde olur. İndirekt hiperbilirubinemde bilirubinün hepatik alımı normalden, plazmaya geri dönüşü artmıştır. Hücre duvarını geçtikten sonra indirekt bilirubin hücre içi proteinlere bağlanır. Bu proteinlerden en önemlisi Y protein olarak bilinen ligandindir. Ligandin miktarı yaşamın ilk günlerinde az olup, zamanla artmaktadır. Fenobarbital gibi bazı ilaçlar hücre içindeki ligandin miktarını artırarak etki etmektedirler (9,12-14).

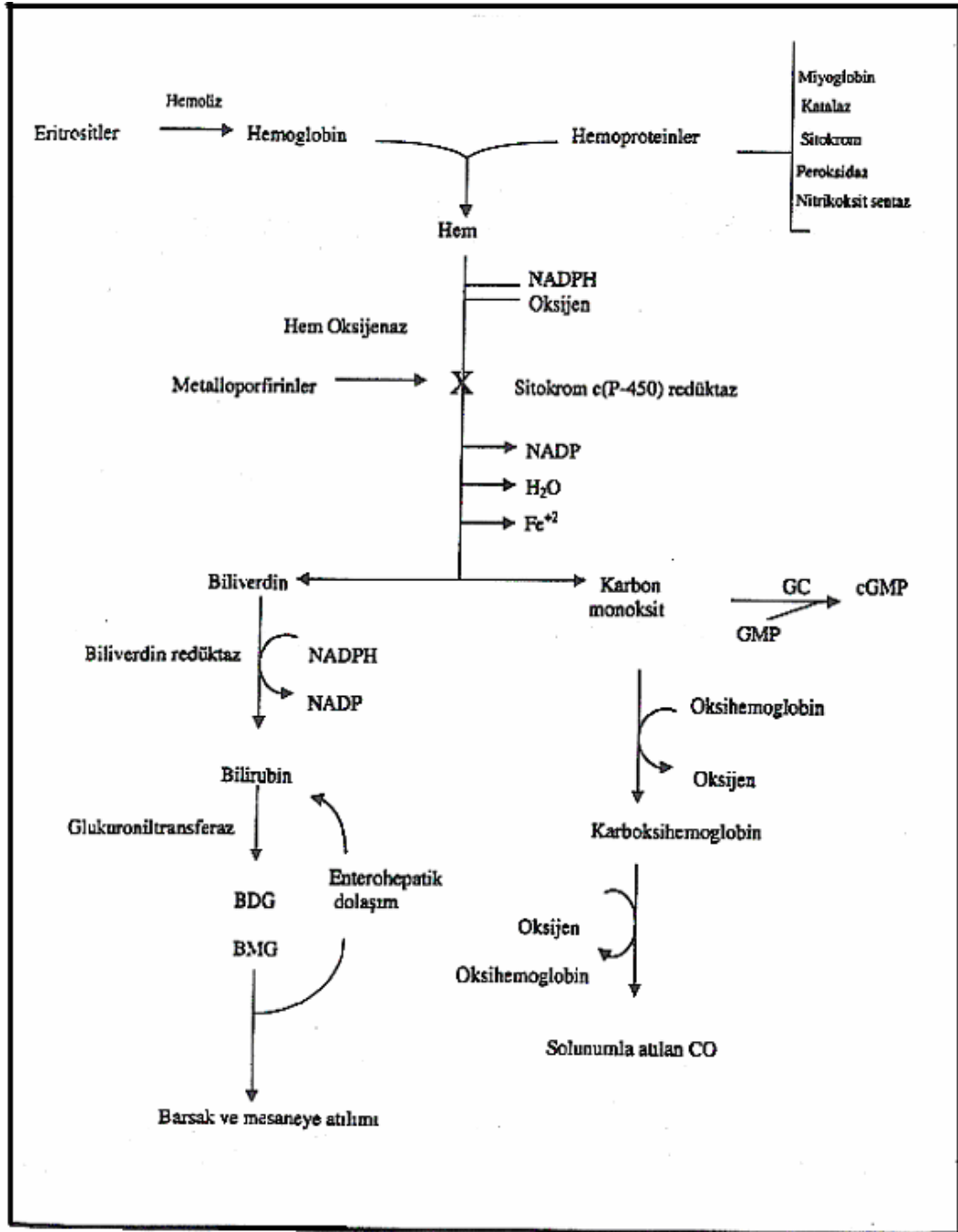
### **2.1.4.Bilirubin Konjugasyonu**

Bilirubin karaciğer hücresine alındıktan sonra üridil glukuronil transferaz (UGT) tarafından glukuronik asit ile konjuge edilerek suda eriyen ve vücuttan atılabilen, mono- ve diglukuronidlere çevrilir (9,12). UGT enzimi konjugasyondan sorumlu olup, endoplazmik retikulumda bulunur. Bu enzim başta karaciğer olmak üzere böbrek, mide, ince barsak, kolon ve deride bulunur. Üridil difosfat glukuronil transferazın total glukuronidasyon kapasitesi bilirubin yükünün 100 katıdır. Bu

nedenle enzim aktivitesi ancak %1'e indiği zaman indirekt bilirubin retansiyonu olur ve sarılığa neden olur. Bu durumun klinik örnekleri Crigler Najjar ve yenidoğan döneminde görülen sarılıklardır (1,9,13).

### **2.1.5.Bilirubin Bilier Eksresyonu ve İntestinal Geri Emilimi**

Direkt bilirubin bilier konsantrasyonu plazmanın 40 katı kadardır. Bu nedenle kanaliküler boşluğa bilirubin sekresyonu bu konsantrasyon gradientine karşı enerji gerektiren bir işlemdir. Direkt bilirubin eksresyonu, bilirubin metabolizmasının hız kısıtlayıcı basamağıdır. Klinikte, bilirubin yapımının arttığı durumlarda, eksresyon kapasitesindeki fizyolojik kısıtlanma nedeniyle, orta derecede direkt bilirubin artışı görülebilir. Bağırsağa ulaşan direkt bilirubin geri emilmez. Yenidoğanlarda başlangıçta mukozal bir enzim olarak bulunan ve daha ileri dönemlerde bakterilerce oluşturulan beta glukuronidaz enzimi bulunur (12). Bu enzim sayesinde, bilirubin kolayca geri emilebilen indirekt bilirubin haline çevrilir. Direkt bilirubin, barsak lümenindeki bakteriler tarafından; sterkobilin, sterkobilinojen, ürobilin ve ürobilinojene redükte olur. Ancak ilk günlerde yenidoğanın barsağının steril olması bu dönüşümü geciktirir. Ayrıca, duodenum ve jejunumun hafif alkali olması nedeniyle bilirubin kolayca hidroliz olmakta ve enterohepatik dolaşımı artmaktadır. Ürobilinojenin büyük bir kısmı karaciğer tarafından atılırken, kalanı idrarla atılır (9,12,13).



Tablo I- Hem Yıkımı ve Bilirubin Oluşumunun Metabolik Yolu

## 2.2.İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİ

### 2.2.1.FİZYOLOJİK SARILIK

Yenidoğanın fizyolojik sarılığı karaciğerin bilirübini tutma, transport ve konjugasyon basamaklarındaki yetersizlik nedeniyle meydana gelir. Doğumda UDPGT enzim aktivitesi erişkinin %1'i kadar olup, ilk hafta içerisinde giderek artar ve 14. haftada erişkin değerlerine ulaşır. Yaşamın ilk haftasında yenidoğanların büyük bir çoğunluğunda patolojik olmayan, fizyolojik sarılık gözlenmektedir (13,14).

Yenidoğanlarda fizyolojik sarılık iki fazda gözlenir. Erken yenidoğan dönemde görülen sarılığa, “faz 1 fizyolojik sarılık” denir. Karaciğerde bilirübin yükünün fazla olması ve UGT enzim aktivitesindeki eksiklik faz 1 fizyolojik sarılıktan sorumludur (12). Geç yenidoğan dönemde görülen fizyolojik sarılık ise “faz 2 fizyolojik sarılık” olarak tanımlanır. Faz 2 fizyolojik sarılıktan, bilirübünün karaciğere alımındaki yetersizlik, aşırı bilirübin yükü, ligandin eksikliği ve enterohepatik dolaşımın artması sorumlu tutulmaktadır (12,13).

Beyaz ve Afrikalı term yenidoğanlarda serum indirekt bilirübin düzeyinin doğumda kord kanında 2 mg/dL, 60-72. saatlerde 5-6 mg/dL, Asyalı bebeklerde ise 72-120. saatlerde 10-14 mg/dL arasında olması fizyolojiktir (12).

### 2.2.2.YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Fizyolojik sarılıkların süresini ve bilirübin düzeylerini etkileyen çeşitli faktörler söz konusudur (2,9). Coğrafik dağılım, çeşitli etnik ve ailevi özellikler, gebelik yaşı, anneye verilen ilaçlar, annenin hastalıkları gibi faktörler etkilidir (9-14).

#### 2.2.2.1.Genetik, Irk ve Ailesel Faktörler

Coğrafik dağılım, etnik ve ailevi özellikler yenidoğan sarılığını etkileyen önemli faktörlerdir. Fizyolojik sarılık insidansı farklı etnik gruplarda değişkenlik göstermekte ve şiddetli sarılık insidansı %6.1-32.7 arasında değişmektedir (9). Asya ırkında fizyolojik sarılık, şiddetli hiperbilirubinemi ve uzamış sarılık daha sık görülmektedir (12,16). Irklar arasında UGT enzim aktivitesi ve bilirübin

metabolizması farklılığı, UGT1A1 geninde oluşan polimorfizm farklılığından kaynaklanmaktadır (2). Yapılan çalışmalarda Doğu Asyalılarda UDPGT enzim geninde oluşan bazı mutasyonların konjugasyonda yetersizliğe yol açtığı bildirilmektedir (9).

Diğer taraftan yenidoğan sarılığının ailesel özelliği olduğu yönünde bazı kanıtlar vardır. Önceki çocuklarında sarılık olan ailelerin daha sonraki çocuklarında bilirübin düzeylerinin üç kat daha yüksek olabileceği bildirilmektedir (9). Yapılan bir çalışmada kardeşlerinde şiddetli sarılık olanlarda serum bilirübin düzeyinin 15 mg/dL'nin üzerinde olma olasılığının, kardeşlerinde şiddetli sarılık olmayanlara oranla 12.5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (17).

Sarılığın bazı aileler ve ırklarda ağır seyretmesi UGT enzim aktivitesine, bilirübin metabolizmasındaki farklılığa ve UGT1A1 geninde oluşan polimorfizme bağlanmıştır (2).

#### **2.2.2.2. Maternal Nedenler**

Diabetik anne bebeklerinde sarılık daha sık görülmekte ve eritropoetin düzeylerinin yüksek olması ve polisitemi nedeniyle bilirübin yapımının artması sorumlu tutulmaktadır. Anne yaşının ileri olması, doğumda oksitosin, epidural anestezi, forceps ya da vakum kullanımı hiperbilirübinemi riskini artıran nedenlerdir (13).

#### **2.2.2.3. Bebeğe Ait Faktörler**

Yetersiz kalori alma (90 kal/kg/gün'den az), anne sütü ile beslenme, beslenmenin gecikmesi, erkek cinsiyet, bebeğe verilen sentetik K vitamini, kloral hidrat preparatları, intrauterin transfüzyon, epidural anestezi ve hipervizkosite sarılığı arttıran faktörler olarak sayılabilir (12,13).

#### **2.2.2.4. Anne Sütü Sarılığı**

Sarılığının nedeni bulunamayan, anne sütü ile beslenen term ve sağlıklı bebeklerde formula ile beslenenlere göre çok daha yüksek oranda hiperbilirübinemi görülmektedir. Yapılan bir çalışmada anne sütü ile beslenenlerin %2'sinde, formula



ile beslenenlerin ise %0.3'ünde bilirubin düzeyleri 15 mg/dL üzerinde bulunmuştur (18). Başka bir çalışmada ise anne sütü ile beslenen term yenidoğanlarda şiddetli hiperbilirubinemi riski %6.8 mg/dL bulunmuştur (19). Anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda, formula ile beslenen yenidoğanlara göre orta derecede sarılık [serum total bilirubin (STB)> 12.9 mg/dL] gelişme riski üç kat, şiddetli sarılık (STB> 15 mg/dL) gelişme riski altı kat fazla bulunmuştur (20).

**Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı;** anne sütü ile beslenen bebeklerde yaşamın ilk 2.-4. günlerinde görülen sarılığa *erken başlangıçlı anne sütü sarılığı* denir (2,9). Erken başlangıçlı anne sütü sarılığından; anne sütünde bulunan bir maddenin glukuronil transferaz enzimini inhibe etmesi, yetersiz beslenme ve dehidratasyon sonucu bağırsak motilitesinin azalması ve bilirubinün enterohepatik dolaşımının artması sorumlu tutulmaktadır (2,9).

**Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı;** anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda yaşamın 3.-5. gününden sonra başlayan ve üç aya kadar uzayabilen sarılığa anne sütü sarılığı ya da *geç başlangıçlı anne sütü sarılığı* denir (2,9). Anne sütü ile beslenen bebeklerin yaklaşık %10-30'unda görülür. Yaşamının 5.-6. günlerinden sonra ortaya çıkar, 6.-14. günlerde en yüksek düzeylerine ulaşır. Serum total bilirubin düzeyleri genellikle 12-20 mg/dL arasında olup nadiren 20 mg/dL'nin üzerine çıkar (<%1) ve bilirubin ensefalopatisine neden olabilir (2,14,21). Çoğunlukla 2-3 hafta, bazen de üç aya kadar uzayabilmektedir (9).

Anne sütü sarılığının mekanizması hakkında çeşitli hipotezler vardır. Anne sütündeki esterife olmamış yağ asitleri, lipazın artışı, 3 alfa-20 beta pregnandiolün hepatik konjugasyonu azaltarak, beta glukuronidazın enterohepatik sirkülasyonu artırarak sarılığa neden olduğu ifade edilmektedir (2,9). Günümüzde en çok kabul edilen teori ise bilirubinün intestinal geri emiliminin artması nedeniyle anne sütü sarılığının ortaya çıktığıdır (9).

### **2.2.3.PATOLOJİK İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİ**

Yenidoğan bebeklerde bilirubinün aşırı üretimi, bilirubinün alımında ya da konjugasyon mekanizmalarındaki kısmi veya tam eksiklik sonucunda meydana gelir

(2,12). STB konsantrasyonu term yenidoğanlarda, ilk gün 5 mg/dL'den, ikinci gün 10 mg/dL'den, daha sonraki günlerde 12-15 mg/dL'den fazla olursa patolojik indirekt hiperbilirubinemi olarak kabul edilir (2). STB düzeyi term yenidoğanlarının %6-7'sinde 12.9 mg/dL, %3'ünde 15 mg/dL'in üzerindedir (1).

Patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri Tablo II'de gösterilmiştir.

**Patolojik sarılık kriterleri şunlardır (1,2,12):**

1. Sarılığın ilk 24 saatte görülmesi.
2. Kord kanında bilirubin 4 mg/dL veya daha fazla olması.
3. STB artış hızının, saatte 0.2 mg/dL, günde 5 mg/dL'den fazla olması.
4. STB düzeyinin term bebeklerde beyaz ırkta >12 mg/dL, Asyalı yenidoğanlarda >15 mg/dL, prematüre bebeklerde 10-14 mg/dL'nin üzerinde olması. STB düzeyinin doğum saatine göre >95.persantilin (P) olması.
5. Term yenidoğanlarda sarılığın 14 günden uzun sürmesi.
6. Direkt bilirubin düzeyinin 1.5-2 mg/dL'nin üzerinde ya da STB konsantrasyonunun %20'sinden fazla olması.

---

**Tablo II-İndirekt Hiperbilirübinemi Nedenleri (2,12,14)**

---

## **1- ARTMIŞ BİLİRÜBİN ÜRETİMİ**

### **A-Fizyolojik Sarılık**

### **B-Hemolitik Bozukluklar**

#### 1)Kan Grubu Uyuşmazlıkları

Rh uyuşmazlığı, ABO uyuşmazlığı, Minör kan grubu uyuşmazlıkları

#### 2) Eritrosit enzim defektleri

G6PD enzim eksikliği, Pirüvat kinaz eksikliği, Heksokinaz eksikliği, Konjenital Eritropoetik Porfiria, Diğer biyokimyasal defektler

#### 3) Eritrosit Membran Defektleri

Hereditör sferositoz, Hereditör eliptositoz, İnfantil piknositozis

#### 4)Hemoglobinopatiler

Alfa talasemi, diğer talasemiler

#### 5)İlaca bağlı (Kvitamini)

### **C-Kanama**

### **D-Polisitemi**

### **E-Sepsis\***

### **F- Kronik fetal hipoksi**

### **G-Diyabetik anne bebeği**

## **2-BİLİRÜBİNİN KONJUGASYONU YA DA ATILIMINDA BOZUKLUKLAR**

### **A-Hormonal Eksiklikler**

Hipotiroidi, Hipopituitarizm

### **B-Bilirübin Metabolizma Bozuklukları**

Crigler Najjar TipI ve tip II, Gilbert hastalığı, Lucey-Driscoll sendromu

### **C-Enterohepatik sirkülasyonun arttığı durumlar**

İntestinal tıkanıklık, Pilor stenozu, İleus, Mekonyum tıkaçı, Kistik fibrozis, Hirschsprung hastalığı

### **D- Metabolik Hastalıklar**

Galaktozemi\*\*, Tirozinemi\*\*, Hipermetioninemi\*\*

---

\*Bilirübin klirensi azalmış, aynı zamanda direk bilirübin de artmış olabilir.

\*\*Genellikle direk bilirübin de artmıştır.

### 2.2.3.1.HEMOLİTİK HASTALIKLAR

Eritrositlere karşı oluşan antikorlara bağlı gelişen anemilere immün hemolitik anemiler denir. Antikorlar eritrosit antijenleri ile birleşerek, hücre yüzeyine yapışırlar. Aktive olan serum komplemanı hücre zarına yapışarak eritrositlerin yıkılmasına neden olur. Eritrosit antikorları doğal veya immün, sıcak veya soğuk, komplet veya inkomplet olabilirler. ABO uyumsuzluğundaki Anti-A ve Anti-B doğal antikorlar iken, Rh uyumsuzluğundaki anti-D ve diğer bütün subgrup antikorları immün antikorlardır. Doğal antikorlar genellikle soğuk bazen sıcak, immün antikorlar ise sıcak tiptedir. Maksimum etkiyi, soğuk antikorlar 0-4°C, sıcak antikorlar vücut ısısında (37°C) gösterirler. Anti-A, anti-B, anti-D ve diğer subgrup antikorları inkomplet antikorlara örnektir. Yenidoğanda, hemolitik hastalıklara bağlı gelişen sarılığın tanısının erken konması, acil tedavi yaklaşımı yönünden önemlidir.

**COOMBS TESTİ:** Hemolitik hastalık tanısında önemlidir. Eritrosit üzerine yapışmış ya da serumda serbest dolaşan inkomplet antikorların ortaya konması için sık kullanılan bir laboratuvar yöntemidir. Anti-globulin testi (AGT) adı da verilir. Bu testin yapılabilmesi için insan gamaglobulinlerine karşı tavşanlardan elde edilen antiserumun kullanılması gerekir. Coombs testi ikiye ayrılır.

**Direkt Coombs Testi:** Eritrosite yapışmış olan inkomplet antikorların saptanmasında kullanılır. Hasta eritrositlerinin tuzlu sudaki suspansiyonu üzerine birkaç damla Coombs serumu eklenmesi suretiyle yapılır. Bu işlem sonucunda agglutinasyon oluyorsa “*Direk Coombs testi*” pozitif denir.

**İndirekt Coombs Testi:** Hasta serumunda bulunan eritrositlere yapışmamış serbest inkomplet antikorların aranmasında kullanılır. Hasta kan grubu ile aynı gruptan test eritrositleri ile hastanın serumu karşılaştırılır. Bu işlem sonucunda agglutinasyon olursa “*İndirekt Coombs testi*” pozitif denir.

### 2.2.3.2.ABO UYUŞMAZLIĞI

Anne kan grubunun O, bebeğin kan grubunun ise A ya da B olması sonucunda olan uyumsuzluklara denir. Tüm gebeliklerin %15-25’inde ABO uyumsuzluğu görülürken, bunların sadece %33’ünde direkt Coombs testinde pozitiflik

saptanmaktadır (4,20). Anne ile fetus arasındaki ABO kan grubu uyumsuzlukları genellikle Rh uyumsuzluklarından daha hafif seyredir. Bunun nedenleri A ve B antijenlerinin ekspresyonunun zayıf olması ve bu antijenlerin eritrositler dışında diğer dokularda da bulunmasıdır. Böylece plasentayı geçen anti-A ve anti-B antikorlarının önemli bir kısmı eritrositler dışındaki doku antijenlerine, yalnızca küçük bir miktarı ise eritrositlere bağlanmaktadır. ABO uyumsuzluklarında ortaya çıkan hemoliz, duyarlanmaya bağlı olmayıp var olan antikorun plasentadan geçişine bağlıdır. O grubunda olan bir kişi primer olarak 19S (IgM) yapısında anti A ve anti B antikorları meydana getirir. O ve B grubundaki kişilerde antiA aktivitesinin bir kısmının 7S (IgG) yapısında olduğu gösterilmiştir. Daha sonraki gebeliklerde plasentayı sadece 7S (IgG) yapısında antikorlar geçer. O ve B grubundaki kişilerde anti-A antikorlarının bir kısmının doğal olarak bulunduğu gösterilmiştir. Bu doğal antikorlar, yiyeceklerde ve gram negatif bakterilerde bulunan A ve B maddelerinin sürekli immun uyarısı sonucu oluşmaktadır. Bazı kişilerde saptanan yüksek antikor titrelerinin tekrarlayan asemptomatik bakteriüri ya da parazit enfestasyonlarına bağlı olduğu düşünülmektedir. IgG yapısındaki doğal antikorlar nedeni ile ABO uyumsuzluğuna bağlı immun hemolitik hastalık ilk bebekte görülebilir. Kan grubu antijenlerinden A1, en kuvvetli antijenik yapıya sahiptir. Fetus ve yenidoğanda A ve B antijenlerinin ekspresyonu zayıftır. Antijen dansitesi erişkine göre azdır. Bu nedenle ABO uyumsuzluğunda hemoliz hafif seyredebilir. ABO uyumsuzluğunda sensitizasyona gerek olmadığından ilk gebelikte de görülebilir. Takip eden gebeliklerde hastalığın şiddeti artmaz (22).

### **2.2.3.3.RH UYUŞMAZLIĞI**

Anne kan grubunun Rh (-), bebeğin kan grubunun ise Rh (+) olması sonucunda olan uyumsuzluklara denir. En sık sarılık yapan immun hemolitik hastalık Rh uyumsuzluğudur. Son yıllarda annelerin izoimmunizasyonunu engelleyen anti-D immunglobulinin yaygın kullanılmasıyla Rh uyumsuzluğuna bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığına daha az rastlanmaktadır. Eritrosit üzerinde bulunan Rh proteini büyük bir molekül olup, kişinin genetik yapısına göre taşıdığı antijenler CC, Cc, cc, DD, Dd, dd olabilir. Bu antijenler içinde en önemlisi D antijeni olup, fetal eritrosit membranında 11. gebelik haftasından itibaren oluşmaya başlar. Eritrosit üzerinde D antijeni varsa (homozigot D/D ya da heterozigot D/d) Rh (+) olarak kabul edilir. Anti

D antikorları 19S (IgM) ve 7S (IgG) yapısındadır. Yedi S yapısında olanlar plasentayı geçerek fetusta hemolize sebep olurlar. Duyarlanmada anne dolaşımına fetal kanın geçme zamanı ve miktarı önemlidir (9). Primer stimulus için 0.5 ml veya daha fazla fetal kanın maternal dolaşıma geçmesi gereklidir (12). Ancak asıl duyarlanma doğum sırasındaki daha fazla miktardaki fetomaternal kanama ile oluşur. Doğumdan 3-6 ay sonra anne dolaşımında Rh antikorları saptanır. Daha sonraki antijenik uyarılma için 0.1 ml gibi çok az miktardaki kanın anne dolaşımına geçmesi yeterlidir. Annede önce 19S yapısındaki IgM, daha sonra 7S yapısındaki IgG Anti-D antikorları oluşur. Böylece indirek Coombs reaksiyonu pozitif olur. Oluşan 7S yapısındaki Anti-D antikorları plasentayı geçerek fetusun Rh pozitif eritrositlerine bağlanır ve direk Coombs reaksiyonu pozitifleşir. Antikorla kaplı fetal eritrositler karaciğer ve dalakta hemolize olur. Bu vakalarda plazma hemoglobininde azalma olması, intravasküler hemoliz olduğunu da göstermektedir (22).

#### **2.2.3.4.SUBGRUP KAN GRUP UYUŞMAZLIĞI**

Minör (subgrup) kan grup uyumsuzluğu, yenidoğan hemolitik hastalığının % 2'sinden azından sorumludur. Annedeki antikor düzeyi her zaman hemoliz derecesiyle uyumlu olmayabilir. Olguların %50'sinde direkt Coombs pozitifliği saptanır. Minör kan grubu uyumsuzluklarının çoğu anti-E veya anti-Kell'e bağlıdır. Anti-M, anti-Duffy (Fy<sup>a</sup>), anti-Jk<sup>a</sup>, anti-U çok daha az görülmektedir. Klinik tablo hafif anemiden şiddetli hemolitik hastalığa kadar değişebilir. Anti-Kell hemolitik hastalığa bağlı hidrops fetalis vakaları tanımlanmıştır. Tanıda yenidoğanın kanında spesifik antikorların tayini önemlidir (2).

#### **2.2.3.5.ERİTROSİT ENZİM EKSİKLİKLERİ**

Eritrosit enzim eksiklikleri içinde en sık rastlanana Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği olup, X'e bağlı resessif geçiş gösterir (12). Akdeniz Bölgesi, Ortadoğu, Güney Doğu Asya'da prevalansı yüksektir (9). Göçler ve ırklar arası evlilikler nedeni ile tüm dünyada görülebilen ve tarama testleriyle tanısı konulabilen bir hastalıktır. Yenidoğanlarda G6PD eksikliğinin klinik bulguları anemiden daha çok hiperbilirübinemidir. Yenidoğanda dolaşımdaki eritrositlerin ancak %10'u yaşlı eritrositlerdir. Daha çok yaşlı eritrositlerin parçalanması sonucu ve fizyolojik olarak karaciğerde konjugasyon yetersizliği nedeniyle sarılık ön plana

çıkan klinik bir bulgudur (9). G6PD çeşitli etnik gruplarda %0-27 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (9,23). Şiddetli sarılığı olan beyaz ve Asyalı bebeklerin %5'inde G6PD eksikliği saptanmaktadır (2). Türkiye'de ise insidansı %11 olarak bildirilmektedir (24). Ülkemizde olduğu gibi G6PD insidansı yüksek olan ülkelerde yenidoğanların en az 72 saat süreyle gözlem altında tutulması önerilmektedir (19,25).

### **2.3.BİLİRÜBİN ENSEFALOPATİSİ VE KERNİKTERUS**

Yenidoğan sarılığı genellikle benign bir durum olmasına rağmen bilirübinin santral sinir sistemine toksik etkileri olması nedeniyle acil yaklaşım gerektirir.

Kernikterus terimi, santral sinir sisteminde bilirübin toksisitesinin neden olduğu klinik ve nöropatolojik bulguları tanımlar (2,9). Kernikterusta bazal ganglia, talamus, kraniyal sinir nukleusları, pons, serebellum hipokampal korteks, serebral hemisferlerin beyaz ve gri cevherleri tutulabilir (2,9,12).

*Bilirübin ensefalopatisi terimi*, bilirübinin santral sinir sistemi üzerindeki klinik bulguları olarak tanımlanır (9).

### **2.3.1.BİLİRÜBİN TOKSİSİTESİNİN PATOFİZYOLOJİSİ**

#### **2.3.1.1.Bilirübinin kan-beyin bariyerini geçişi**

Nöronlarda bilirübine bağlı oluşan fonksiyon bozukluğu, bilirübinin protein fosforilasyonunu inhibe etmesi ile açıklanmaya çalışılmakta, fakat mekanizması henüz tam bilinmemektedir (9). Nöronal disfonksiyon ile şu hipotezler öne sürülmektedir:

*1.Serbest bilirübin geçişi*; Bilirübinin toksik etki yapabilmesi için plazmadan nörona geçmesi gerekir. Lipofilik özelliği nedeniyle direkt olmamış serbest bilirübin kan-beyin bariyerini geçebilir, albümine bağlı bilirübin ise serebral dolaşımdan beyin dokusuna geçemez. Bilirübinin beyne geçişinde, bilirübin yapımının kan ve dokuların normal tamponlama kapasitesini aşması, albümin ve diğer proteinlerin bilirübin bağlama kapasitesini aşması, albümin ve diğer proteinlerin bilirübin bağlama kapasitelerinde azalma, kan-beyin bariyerinde geçirgenliğin artması gibi

mekanizmaların rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Bu mekanizmalardan biri veya bir kaçında olan bozulma sonucunda serbest bilirubin kan beyin bariyerini geçip beyin dokusunda birikir (2,26).

**2.Asidozun bilirubin çözünürlüğünü azaltarak bilirubin asit formunda dokulara geçişini kolaylaştırılması;** Bu teoride asıl risk asidotik bebeklerdir. Alkali pH'da bilirubin dokulardan kolayca uzaklaştırılırken, asidozu olan yenidoğanlarda bilirubin dokulara çökerek bilirubin toksisitesini oluşturabilir (2).

**3.Kan beyin bariyerinin bozulması ile albümine bağlı bilirubin geçmesi;** Bu teori lokal olarak oluşan bilirubin toksisitesini açıklamak için kullanılır. Vasküler bozukluklar, asfiksi, hipertermi, septisemi, asidoz, hiperosmolarite durumlarında kan beyin bariyerinin geçirgenliği artarak toksisite oluşmaktadır (2,15).

### **2.3.1.2.Bilirubin Hücresel Düzeydeki Toksik Etkileri**

Hücresel düzeyde toksik etkilerin mekanizması tam bilinmemekle birlikte şu teoriler öne sürülmektedir (2):

1. Normal sinir iletiminin kesilmesi
2. Mitokondriyal disfonksiyon
3. Sellüler ve intrasellüler membran bozukluğu
4. Enzim aktivitelerinin engellenmesi

**1.Normal sinir iletiminin kesilmesi;** yapılan çalışmalarda orta dereceli bilirubin (10-20 mg/dL) düzeylerinde beyin sapı işitsel uyarı testlerinde geri dönüşümlü olarak etkilenme olması (N-metil-D-aspartate fonksiyonunu inhibe ederek membran potansiyel değişikliğine neden olur) erken dönemde sinir iletiminin bilirubin toksisitesinin hedefi olduğunu düşündürmektedir (2).

**2.Mitokondriyal disfonksiyon;** Bilirubin fosfolipit membrana çökerek mitokondriyal disfonksiyona sebep olur. Mitokondriyal disfonksiyon bilirubin ensefalopatisi patogenezindeki geri dönüşümsüz en önemli basamaktır (2).



**3.Sellüler ve intrasellüler membran bozukluğu;** bilirubin hücrelere ve mitokondrilere asit formunda bağlandığından, sellüler ve intrasellüler membranlarda bozulma olunca nörotransmitter salınımı bozularak bilirubin toksisitesi başlamaktadır (2).

**4.Enzim aktivitelerinin engellenmesi;** bilirubin spesifik enzimlerdeki reseptör bölgelerine bağlanarak enzim aktivitelerini azaltır, enzimlerin çalışamaz duruma gelmesine yol açar (2).

Bilirubin toksisitesinin hangi bilirubin düzeyinde meydana geldiği hala tam olarak bilinmemektedir (27). Bilirubin ensefalopatisi multifaktöriyel bir olay olup, buradaki en önemli aşama serbest bilirubinün hasarlanmış santral sinir sisteminde (SSS) nöronlarda toksik etki oluşturma aşamasıdır.

### **2.3.2.BİLİRÜBİN TOKSİSİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Bilirubin ensefalopatisinde en önemli etkenler, bilirubinün üretim hızı ve SSS maturasyonudur (2). Bilirubin toksisitesini etkileyen faktörler; asfiksi, hiperbilirubineminin uzaması, kalori yetersizliği, hipertermi, düşük doğum ağırlığı, düşük gestasyonel yaş, sepsis, hipoalbuminemi ve aşırı hemoliz olarak sayılabilir (2).

1960'dan günümüze kadar 14 farklı ülkeden term ve terme yakın (gebelik yaşı 34 haftadan büyük) olmak üzere 123 kernikterus vakası bildirilmiştir. STB düzeyi bunların %2'sinde 20 mg/dL ve üzerinde, %0.15'de 25 mg/dL ve üzerinde, %0.01'inde 30 mg/dL nin üzerinde bulunmuştur (28).

### **2.3.3.KERNİKTERUSUN KLİNİK BULGULARI**

1990'lı yıllarda kernikterus sıklığı binde 3.75 ve ölüm oranı %4-8 arasında iken (15), 2004 yılında kernikterusun %10 mortaliteye ve %70 morbiditeye neden olduğu belirtilmektedir (28).

Kernikterusun klinik bulguları oldukça değişken ve nonspesifik olup; sepsis, intrakraniyal kanama, asfiksi, hipoglisemi ve yenidoğanların diğer akut sistemik hastalıkları ile kolayca karışabilmektedir (1,12). Erken dönemdeki değişiklikler

geriye dönüşümlüdür (1,2). Eğer hiperbilirubinemi devam ederse semptomlar ağırlaşır ve hastalar ikinci faza geçer. Bu fazda primer olarak kasların ekstansör yüzeyi tutularak hipertoni gelişir (1,2). Bebeklerin %80'inde hipertoni ile beraber ateş, konvulsiyon, tiz sesli ağlama, boyun hipertoni (retrokollis), gövde hipertoni (opustotonus) ile ön fontanelde bombelik görülür (1,2,12). Üçüncü faz birinci haftadan sonra görülür. Hipertoni ile belirgin retrokollis, opustotonus, stupor ve koma görülür (2). Görme ve işitme bozuklukları ve atetozis daha da belirginleşir. Akut bilirubin toksisitesi bulguları ikinci fazdan sonra geri dönüşümsüz olup; kranial manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilir (2).

## **2.4.YENİDOĞANIN İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİSİNİN TANI VE TEDAVİSİ**

Yenidoğan indirekt hiperbilirubinemisi, sebep olduğu kalıcı nörolojik sekeller nedeniyle, acil yaklaşım gerektiren bir sorundur.

### **2.4.1.HİPERBİLİRÜBİNEMİ TEDAVİ KARARINDA KULLANILAN KRİTERLER**

Hastalara uygulanacak tedavinin karar aşamasında bazı tetkikler ve kriterler bize yardımcı olabilir. Bu kriterler Tablo-III'de gösterilmiştir.

**Tablo III- Tedavi Kararında Kullanılabilecek Potansiyel Kriterler (2)**

---

---

•	STB düzeyi
•	Transkutanöz bilirubin düzeyi
•	İndirekt serum bilirubin düzeyi
•	Plazma serbest bilirubin düzeyi (albüminle bağlı olmayan)
•	Rezerv albümin bağlama kapasitesi
•	Bilirubin üretim hızı
	Serum karboksihemoglobin (COHb) düzeyi
	End-tidal respiratuar karbonmonoksit (ETCOc) düzeyi
•	Nörofizyolojik kriterler
•	Görsel uyarılmış potansiyeller
•	Somatosensöriyel potansiyeller
•	İşitsel uyarılmış potansiyeller

---

---

**Plazma serbest bilirübi ölçümü;** serbest bilirübin düzeyi bilirübin ensefalopatisinden asıl sorumlu olan formdur. Serbest plazma bilirübinini ölçecek basit ve güvenilir bir yöntem yoktur (2). Serbest plazma bilirübinini 1 µg/dL'nin üzerinde olduğunda bilirübin ensefalopati riski artmaktadır (2).

**Bilirübin üretim hızının ölçümü;** hemoglobin sentezinde ilk enzimatik basamak olan hem'in biliverdin IX'ya dönüştüğü reaksiyonda CO oluşur. Ekspiryum havasında ölçülen CO ya da serum COHb düzeyi hemoliz ve bilirübin üretim hızını yansıttığından, bilirübin ensefalopatisi gelişimini göstermede iyi bir markır olduğu düşünülmektedir (2). Yapılan bir çalışmada direkt Coombs negatif ABO uyumsuzluğu olan ve olmayan yenidoğanların ekspiryum havasında CO düzeyleri arasında fark bulunmazken; direkt Coombs negatif ABO uyumsuzluğu olan yenidoğanlarla karşılaştırıldığında, direkt Coombs pozitif ABO uyumsuzluğu olan bebeklerin ekspiryum havasında CO düzeyinin arttığı gösterilmiştir (29).

**Bilirübin artış hızının ölçülmesi;** İlk 72 saatten önce taburcu edilen term yenidoğanların %0.36'sında şiddetli hiperbilirübinemi gelişmektedir (4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ABO uyumsuzluğu saptanan olgularda, doğumdan sonra 6. saatteki bilirübin düzeyinin 4 mg/dL olması şiddetli hiperbilirübinemi, 6 mg/dL olması ağır hiperbilirübinemi ile ilişkili bulunmuştur (4).

**Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri (BAEP);** İndirekt hiperbilirübineminin akut döneminde klinik bulguların ortaya çıkmadığı vakalarda da beyin sapı uyarılma potansiyelleri (BAEP) bozulmakta ve bu bozukluk özellikle serum indirekt bilirübin değerinin 12-15 mg/dL olmasından itibaren görülmektedir. Bu değişikliklerin geçici olduğu söylenmekle birlikte, hangi vakalarda kalıcı olacağı henüz kesin bilinmemektedir (13).

**Nükleer Magnetik Rezonans Görüntüleme (NMRG);** Nükleer Magnetik Rezonans Görüntüleme (NMRG) yöntemi ile anatomik yapısal değişiklikler gösterilebilir. Kernikterustaki simetrik ve spesifik dağılım özellikle globus pallidusda hiperintens olarak görülmektedir (30). Difüzyon MRG ile beyin metabolik değişiklikleri ve erken nöronal hasar gösterilebilir (2).

## 2.4.2.YENİDOĞAN SARILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yenidoğanda sarılığın değerlendirilmesi, altta yatan nedenlerin bulunması ve uygun tedavinin başlanması açısından önemlidir. Amerikan Pediatri Akademisi (APA) 2004 yılında aşağıdaki önerilerde bulunmuştur (31).

1. Anne sütü ile beslenme desteklenmelidir.
2. Hiperbilirubinemi tanı ve değerlendirme protokolleri uygulanmalıdır.
3. İlk 24 saatte sarılığı fark edilen bebeklerde transkütanöz bilirubin (TcB) ve/veya STB düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir.
4. Tüm bebekler sarılık gelişimi açısından klinik olarak takip edilmelidir. Sarılığın şiddetinin gözle derecelendirilmesi, özellikle koyu pigmentli bebeklerde yanlış sonuçlar doğurabilir.
5. Anne sütü ile beslenen gebelik yaşı 38 haftadan küçük bebekler hiperbilirubinemi açısından risk taşıdıklarından sıkı takip edilmelidir.
6. Tüm bilirubin düzeyleri saatlik bilirubin normlarına göre değerlendirilmelidir .
7. Hastaneden çıkmadan önce şiddetli hiperbilirubinemi risk faktörleri tayin edilmelidir. Term ve terme yakın bebeklerde (35-38. gestasyonel hafta) şiddetli hiperbilirubinemi gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo IV’de belirtilmiştir. Takip süreleri, hastaneden çıkış zamanı ve risk faktörlerinin varlığına göre belirlenmelidir.
8. Tüm aileler yenidoğan sarılığı hakkında yazılı ve sözel olarak bilgilendirilmelidir.
9. Gerekliyse fototerapi ve kan değişimi uygulanmalıdır.
10. Erken taburcu edilen hastalar tekrar kontrole çağrılmalıdır.

**Tablo IV: Şiddetli Hiperbilirubinemi Gelişimi ile İlgili Risk Faktörleri (31)**

<b>MAJOR RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>MİNOR RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>RİSKİ AZALTAN FAKTÖRLER</b>
*STB ya da TcB düzeyinin yüksek risk zonunda olması	*STB ya da TcB düzeyinin orta risk zonunda olması	*STB ya da TcB düzeyinin düşük risk zonunda olması
*Sarılığın ilk 24 saatte görülmesi	*Daha önceki kardeşlerinde sarılık öyküsü olması	*Gebelik yaşının >41 hafta olması
*Kan grubu uyumsuzluğu ile beraber direkt Coombs pozitifliği ya da diğer hemolitik hastalıklarla yüksek ETCOc	*Diabetik annenin makrozemik bebeği	*Sadece formula mama ile beslenmek
*35-36. gestasyonel haftada olmak	*Anne yaşının >25 yaş olması	*Siyah ırk
*Daha önceki kardeşlerine fototerapi verilmiş olması	*Erkek cinsiyet	*Doğumdan 72 saatten sonra hastaneden ayrılmak
*Sefal hematoma ya da şiddetli travma		
*Sadece anne sütü ile beslenme, özellikle kilo kaybının olması ya da iyi beslenememe		
*Doğu Asya ırkı°		

° Annenin ırkı kabul edilir

### **2.4.3. TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) sağlıklı term yenidoğanlarda önerdiği tedavi seçenekleri Tablo V ve VI'de sunulmuştur (32).

**Tablo V: Sağlıklı Term Bebeklerde Yaşa Göre (Saatlik) Hiperbilirubinemi Tedavisi**

Yaş ( saat)	Total serum bilirubin düzeyi mg/dL ( $\mu$ mol/L)			
Saat	Fototerapi düşünülebilir*	Fototerapi	Yoğun fototerapi, yanıt alınmazsa kan değişimi**	Kan değişimi ve yoğun fototerapi
<24 ***	-----	-----	-----	----
25-48	$\geq 12$ (170)	$\geq 15$ (260)	$\geq 20$ (340)	$\geq 25$ (430)
49-72	$\geq 15$ (260)	$\geq 18$ (310)	$\geq 25$ (430)	$\geq 30$ (510)
>72	$\geq 17$ (290)	$\geq 20$ (340)	$\geq 25$ (430)	$\geq 30$ (510)

\*Fototerapi kararı hekimin kendi klinik düşüncesine bağlıdır.

\*\* İntensif fototerapi ile 4-6 saat içerisinde total serum bilirubin düzeyinde 1-2 mg/dL düşüş sağlanmalıdır. Bu azalma kan değişim sınırının altında süreklilik göstermelidir. Bunun sağlanamaması fototerapi yetersizliğinin göstergesidir.

\*\*\* Term yenidoğanlarda ilk 24 saatte sarılığın görülmesi normal değildir ve ileri araştırma gerekir.

**Tablo VI: Doğum Ağırlığı ve Sağlık Durumlarına Hiperbilirubinemi Göre Tedavi Planı (12)**

	Total serum bilirubin düzeyi (mg/dL)			
	SAĞLIKLI		HASTA	
PREMATÜR	Fototerapi	Kan değişimi	Fototerapi	Kan değişimi
<1000 g	5-7	değişken	4-6	değişken
1001-1500 g	7-10	değişken	6-8	değişken
1501-2000 g	10-12	değişken	8-10	değişken
2001-2500 g	12-15	değişken	10-12	değişken
TERM				
> 2500 g	15-18	20-25	12-15	18-20

## 2.4.4.SERUM BİLİRÜBİN KONSANTRASYONUNU AZALTMA YÖNTEMLERİ

Amerikan Pediatri Akademisi serum bilirubin düzeylerini azaltmaya yönelik Tablo VII’da belirtilen yöntemleri önermektedir (31).

**Tablo VII: Serum Bilirubin Düzeylerini Azaltma Yöntemleri**

<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hidrasyon</li><li>▪ Fototerapi</li><li>▪ Kan değişimi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Bilirubin geri emiliminin azaltılması</li><li>▪ Bilirubin üretiminin inhibisyonu</li><li>▪ Konjugasyonu artırıcı ilaç kullanımı</li></ul>
---	---

**Hidrasyon:** Fazla sıvı verilmesiyle serum bilirubin düzeyinin düşmediği çalışmalarda gösterilmiştir (2,32). Anne sütü ile beslenen infantlarda yetersiz kalori nedeniyle orta dereceli dehidratasyon meydana gelmekte, sarılık artmaktadır. Bu bebeklerin oral beslenmelerinin artırılması ile intestinal motilite artmakta ve sonuç olarak sarılık düşmektedir.

**Fototerapi:** Fototerapide kullanılan ışık kaynağının yaydığı ışığın dalga boyu, bebekle ışık kaynağı arasındaki uzaklık ve ışık alan deri yüzeyinin genişliği önemlidir. Bilirubin, deri, cilt altı doku ve yüzeysel kapiller tarafından absorbe edilince birbirlerinden bağımsız üç kimyasal reaksiyonla (geometrik izomerizasyon, yapısal izomerizasyon ve foto-oksidasyon) suda çözünen ürünler ortaya çıkar (2,13). Bu reaksiyonlar arasında en hızlı ve en fazla (%80) olanı geometrik izomerizasyondur. Fotoizomerlerin oluşumunda, aydınlanma şiddetinden daha çok, kullanılan ışığın dalga boyu önemlidir. Deri pigmentasyonu fototerapinin etkinliğini azaltmamaktadır. Fototerapide en etkili ışık, dalga boyu 450-460 nm olan mavi ışıktır. En iyi uygulama olarak yan yana beyaz ve mavi lambaların konulması önerilmektedir. Işık kaynağı ile bebek arasında 40 cm’lik uzaklık olmalıdır. Fototerapi uygulaması mortalite ve morbiditede artışa yol açmamaktadır.

Belirgin hemolizi saptanmayan term bebeklerde 8-12 saatlik fototerapi uygulamasıyla serum indirekt bilirübin düzeyinin 1-2 mg/dL azalması beklenmektedir (33). Fototerapi tedavisi sırasında, bilirübin düzeyi yüksek veya hemoliz saptanan term yenidoğanlarda tedavi sırasında hematokrit ve serum bilirübin düzeyinin 4-8 saatte bir, diğer bebeklerde ise 12-24 saatte bir takibi önerilmektedir (1). Genellikle 4 günden büyük term yenidoğanlarda STB düzeyi 15 mg/dL'nin altına indiğinde ya da önceki serum bilirübin düzeyinde en az 4-5 mg/dL azalma olduğunda fototerapinin kesilmesi önerilmektedir (15,32). Hemoliz bulgusu olmayan yenidoğanlarda fototerapi kesildikten sonra (rebound bilirübin) bilirübin düzeyindeki artış 1 mg/dL'nin altında olduğundan, takip için hastaların hastanede yatışlarının uzatılması önerilmemektedir (2,25,33).

Fototerapinin kontrendikasyonu, direkt hiperbilirübinemi nedeniyle görülen kolestaz ve konjenital eritropoetik porfiriadır. Komplikasyonları; deri yanıkları, deri döküntüleri, bronz bebek sendromu, sıvı kaybı ve dehidratasyon, retinal hasarlanma, ishal, ısı düzensizlikleri, ilk iki haftada büyümenin yavaşlaması, hücre zedelenmesi, hemoliz, patent duktus arteriozus, intestinal organlarda kan akımı değişiklikleri olarak sayılabilir (9,12).

**Kan değişimi:** Kan değişiminde amaç anneden geçen IgG tipi antikorların bebek eritrositlerini yıkması nedeniyle yükselen bilirübin düzeylerini düşürmek, dolaşımda bulunan duyarlı eritrositleri uzaklaştırarak aşırı bilirübin oluşumunun devam etmesini önlemek ve hemolizin yol açtığı anemiyi düzeltmektir (1,2).

Bebekte değiştirilen kan miktarı 85-90 cc/kg'dan iki hacim olacak şekilde ayarlanır ve bu şekilde dolaşımdaki eritrositlerin %85'i dolaşımdan uzaklaştırılmış olur. Kan değişimi ile serum bilirübin düzeyi %50 oranında azalır (2,12). Term yenidoğanlarda kan değişimi sırasında mortalite oranı %0.1-0.5 arasında değişmektedir (12).

Kan değişimi sırasında komplikasyon oranı %2-12 arasında olup, bunlar apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm, hipotermi, koagülasyon bozuklukları, trombositopeni, nekrotizan enterokolitis, portal ven trombozu, enfeksiyon, umbilikal



ve portal ven perforasyonu, Graft Versus Host hastalığı, hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, respiratuvar ve metabolik asidoz, rebound metabolik alkaloz, kardiyak arrest ve ani ölüm olarak sayılabilir (1,2,12).

**Konjugasyonu artırmaya yönelik ilaçlar:** Fenobarbital ve nikotinamid hiperbilirubinemi de ilk seçilecek ilaçlar olup, UGT enzim aktivitesini artırarak bilirubinün ekskresyonuna yardımcı olurlar. Gilbert sendromu ve Crigler Najjar Tip II' de etkilidir. Fenobarbital 2.5 mg/kg/doz birkaç gün kullanılır (2). Fototerapiye ek olarak verilen fenobarbital bilirubin eliminasyonunu artırmamaktadır (13).

**Enterohepatik dolaşımdaki bilirubinün azaltılması:** Mekonyumda çok fazla bilirubin olduğundan; erken ve sık emzirme ile barsak motilitesi artırılarak mekonyumla birlikte bilirubin vücuttan uzaklaştırılabilir (2). Aktif kömür, kolestramin ve agar gibi ilaçlar tek başlarına hiperbilirubinemi tedavisinde fazla yararlı olmasalar da, fototerapi ile birlikte kullanıldıklarında, fototerapinin süresini kısaltmaktadırlar (13).

**Bilirubin üretiminin inhibisyonu:** Hem analogları olan çeşitli metalloporfirinler (kalay-protoprofrin, kalay-metalloporfirin), hem oksijenaz enzimine hem'den daha kuvvetli bağlanarak, onu kompetitif olarak inhibe ettiklerinden hem yıkımını, dolayısıyla bilirubin oluşumunu %20-40 oranında azaltırlar (2,13).

## **2.5.YENİDOĞAN SARILIKLARINDA GENETİK FAKTÖRLER**

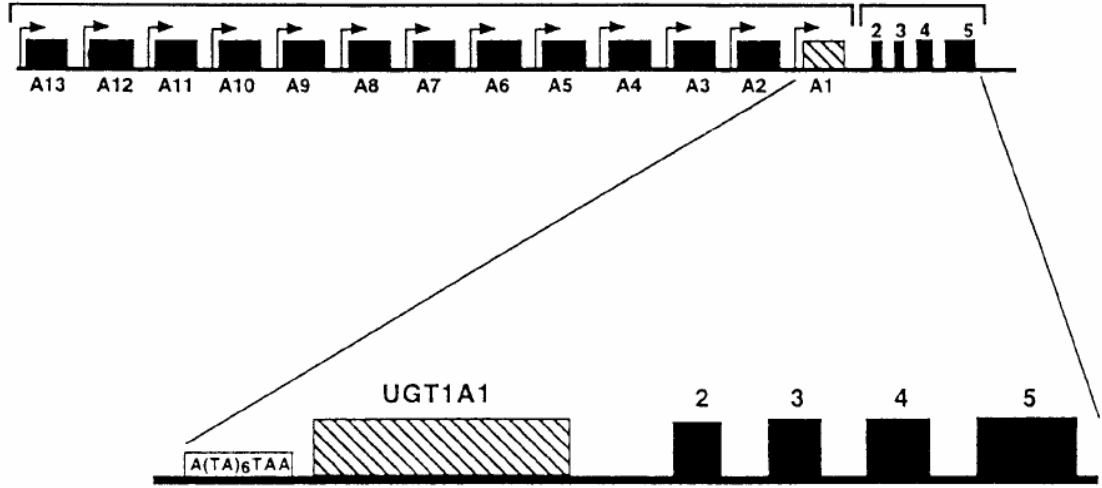
### **2.5.1.Üridin difosfat (UDP) glukuronil transferaz (UGT) gen yapısı**

Vücutta üretilen endojen maddelere endobiyotikler, dışardan alınanlara ksenobiyotikler denir. Endobiyotikler ve ksenobiyotikler sitokrom P-450 vasıtasıyla faz-I (oksidasyon, redüksiyon, asetilasyon) ve faz-II (glukuronidasyon) reaksiyonlarıyla toksik maddeleri nontoksik hale getirerek idrar ve dışkı ile vücuttan atılmasını sağlarlar (34). Bilirubin, endobiyotik bir madde olup mikrozomal bir enzim olan UGT vasıtasıyla glukuronik asitle direkt edilerek vücuttan uzaklaştırılır.

Üridil glukuronil transferazlar endoplazmik retikulumda yerleşmiş transmembran proteinlerdir. Bugüne kadar 30 tane UGT izoformu tanımlanmıştır (35). UGT izoformları UGT1 ve UGT2 olmak üzere başlıca 2 aileye ayrılabilir (34,35). UGT1 gen kompleksi 2q37 kromozomunda, UGT2 geni ise 4q13 kromozomunda lokalizedir (34,36,37) (Şekil:1).

*Promoter bölge;* Timin ve Adenin baz çiftlerinden oluşur ve TATA kutusu olarak adlandırılır (27). UGT1A1 promoter bölgesi, transkripsiyonun başlatılması için gerekli olan bölgeyi temsil eder ve başlatılabilmesi için transkripsiyon faktör IID gereklidir (36,37). UGT1A1 geninin transkripsiyonu TATA kutusundaki TA tekrarlarının sayısı ile ters orantılıdır (35). Promoter bölgedeki polimorfizmler hepatik bilirubin glukuronidasyon aktivitesini %30-70 oranında azaltarak hiperbilirubinemiye neden olmaktadır (18,37,38).

*Ekson;* bir genin transkripsiyona uğrayan ve proteine dönüştürülen kısmı olarak ifade edilir. UGT geninde 5 ekson vardır ve bunlardan sadece ekson 1'deki mutasyonlar hiperbilirubinemi etyolojisinde önemlidir. Diğer eksonlardaki mutasyonlar bilirubin dışındaki diğer endojen ve eksojen substratların glukuronidasyonundan sorumludur (39). Ekson 1'deki mutasyonlar genel popülasyonda <%1, Asyalı toplumlarda ise %3 oranında meydana gelmekte ve oluşan mutasyonlar enzim aktivitesinde değişen derecelerde azalmaya neden olmaktadır (39,40).



Şekil 1: UGT1A1 Geni Ekson 1'in Şematik Görünümü.

## 2.5.2.UGT1A1 GENİNDEKİ MUTASYONLAR VE POLİMORFİZMLER

**UGT1A1 genine ait promoter bölgedeki polimorfizmler:** Polimorfizm genetik farklılıklardır. Bu farklılık; nükleotid tekrarları, insersiyonlar, tek nükleotid değişimi, delesyon şeklinde meydana gelebilir (34). En sık görüleni nükleotid tekrarları olup, DNA sekansında tek bir nükleotidin (A;T;C veya G ) farklı olmasıdır.

Üridil glukuronil transferaz geninin her iki allelinde promoter bölgede (TA)<sub>6</sub>TAA dizilimi olması normal homozigotları, (TA)<sub>7</sub>TAA dizilimi olması varyant homozigotları, allelin birinde (TA)<sub>6</sub>TAA, diğerinde (TA)<sub>7</sub>TAA, dizilimi olması varyant heterozigotları tanımlamaktadır (10,27). UGT1 genindeki promoter bölgede oluşan mutasyonlarda ırklar arasında farklılıklar göze çarpmaktadır.

**UGT1A1 Genindeki Gilbert Sendromu İle İlişkili Diğer Mutasyonlar:** Gilbert sendromundan bazı ırklarda promoter bölgedeki TA tekrar sayısı, bazı ırklarda ise eksondaki G71R (Gly71Arg) mutasyonu sorumlu tutulmaktadır (10). Uzak doğulularda Gly71Arg mutasyonu sıklığı %19 oranında saptanırken, Almanya'da yapılan bir çalışmada bu mutasyona rastlanmamıştır (41). Yine bazı ırklarda sarılık oluşumuna yol açan Pro229Gln, Arg367Gly ve Tyr486Asp mutasyonları bildirilmiştir (41).

### **2.5.3.KALITSAL BİLİRÜBİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI**

Üridil glukuronil transferaz enzim geninin protein kodlayan bölgesindeki (ekson) mutasyonlar gende yapısal bozukluğa ve sonuç olarak konjugasyonun azalması veya yokluğuna (Crigler–Najjar Sendromları), protein kodlamayan bölgesindeki mutasyonlar (promoter bölge) ise genin ekspresyonunda (fonksiyonunda) azalmaya sebep olarak Gilbert Sendromuna yol açmaktadır (10).

#### **2.5.3.1.Gilbert Sendromu**

En sık görülen genetik geçişli indirekt hiperbilirubinemi nedenidir. UGT1A1 geninin promoter bölgesindeki fonksiyonel bozukluk sonucu meydana gelmektedir (10). Homozigot yenidoğanlarda yaşamının ilk 2 gününde hiperbilirubinemi gelişebilirken genellikle tanı yenidoğan döneminde konulmaz (2). Otozomal resessif ve dominant olarak geçebilir (37). Hafif, kronik veya rekürren non-hemolitik indirekt hiperbilirubinemi ile karakterizedir. Karaciğer fonksiyon testleri normaldir (9). Toplumda görülme sıklığı %2-6 arasındadır. Gilbert sendromunda bilirubin karaciğere alımında ve UGT aktivitesinde yetersizlik söz konusudur (12).

Gilbert sendromu puberte dönemine kadar genellikle bulgu vermezken puberte döneminde hafif indirekt hiperbilirubinemi ile kendini gösterir. Gilbert sendromunda serum bilirubin yüksekliği tek biyokimyasal anormallikdir. Serum bilirubin konsantrasyonu genellikle 17 ile 102 µmol/L (1-6 mg/dL) arasındadır. Tedavide fenobarbital kullanılabilirken genellikle özel bir tedavi uygulanmaz (2).

#### **2.5.3.2.Crigler Najjar Sendromu**

Crigler-Najjar Sendromu, ilk kez 1952 yılında şiddetli seyirli, kronik, fakat non- hemolitik indirekt hiperbilirubinemi olarak tanımlanmıştır. UGT1A1 genindeki yapısal değişikliğe bağlı konjugasyon azalmakta veya hiç oluşmamaktadır. İki tipe ayrılır (2).

*Crigler-Najjar Sendromu Tip I*, UGT enzim aktivitesinin tam yokluğu ile karakterizedir ve genellikle bilirubin düzeyleri 20 mg/dL'nin çok üzerinde seyreder (9). Otozomal resessif geçişli ve oldukça nadir (insidansı 1/1 milyon) rastlanan bir

sendromdur (1,2). Başlıca tedavi yöntemi fototerapi olup, günümüzde kesin tedavisi karaciğer ya da hepatosit transplantasyonu ile mümkün olmaktadır (9).

Serum indirekt bilirübin düzeyi genellikle hayatın ilk üç gününde 25-35 mg/dL'ye, nadiren 45 mg/dL'ye kadar çıkabilmektedir (2,12). Hemoliz olmaksızın bilirübin düzeyleri çok yüksek ve karaciğer fonksiyon testleri normal olduğunda düşünülmelidir. Dışkı açık renktedir, karaciğerde histolojik açıdan bir patoloji saptanmaz (14). Biopsi ile hepatik glukuronil transferaz aktivitesi ölçülerek tanı konulur (1,12). Bilirübinin karaciğere alınması ve depolanması normaldir. Tedavideki amaç, kernikterusun önlenmesi amacıyla bilirübin düzeyini azaltmaya yöneliktir. Serum bilirübin düzeyini ilk 2-4 haftada 20 mg/dL'nin altında tutmak amacıyla tekrarlayan kan değişimi ve fototerapi tedavisi uygulanabilir. Tedavide fenobarbital etkili değildir (1,12).

***Crigler-Najjar Sendromu Tip II (Arias Sendromu);*** Crigler-Najjar Sendromu Tip I'den daha sık görülüp, otozomal dominant ve resessif geçiş gösteren hepatik glukuronil transferaz enziminde parsiyel eksiklik nedeniyle oluşur (12).

Crigler Najjar Tip I'den daha hafif olup bilirübin düzeyleri 8-25 mg/dL arasındadır (2). Genellikle ilk üç gün içinde hemoliz olmaksızın gelişen indirekt hiperbilirübinemi görülür (2). Fenobarbital (5 mg/kg/gün) tedavisi ile STB düzeyi %30-80 oranında azalır ve 7-10 gün içinde 2-3 mg/dL'ye düşer (1,2).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1.ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ

Ocak 2005 - Mayıs 2006 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Servergazi Devlet Hastanesi ve Denizli Devlet Hastanesi'nde doğan ve anne sütüyle beslenen 104 term yenidoğan çalışmaya alındı.

Ailelere yapılan çalışmanın içeriği anlatıldı ve yazılı onayları alındı. Bebeklerin prenatal, natal, postnatal özellikleri sorgulandı. Maternal diabetes mellitus ve doğumda asfiksi öyküsü olan, fizik muayene ve laboratuvar incelemesi ile konjenital malformasyon, kromozom hastalığı, sefal hematoma, Rh ve Coombs + ABO uyumsuzluğu, hemoliz, polisitemi, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, hipotiroidi, sepsis, üriner enfeksiyon ve karaciğer hastalığı, dehidratasyon, ilk haftada doğum ağırlığında %10 kayıp saptanan yenidoğanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm bebeklerde tam kan sayımı, periferik yayma, anne ve bebek kan grubu, direkt Coombs testi, serum indirekt, direkt ve total bilirübin (STB) düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, STB> 12.9 mg/dL olan bebeklerde tam idrar tahlili ve idrar kültürü, karaciğer fonksiyon testleri, retikülosit ve G6PD enzim düzeyi çalışıldı. Coombs testi jel elektroforez yöntemi ile çalışıldı.

Anne sütüyle beslenen bebeklerde başka bir nedene bağlı olmaksızın STB düzeyi 14.8 mg/dL'ye kadar çıkabildiği, nadiren 15 mg/dL'yi geçtiği bilindiğinden; çalışmamıza hayatın ilk haftasında STB> 15 mg/dL olan yenidoğanlar alındı. Hayatın ilk haftasında indirekt hiperbilirübinemi nedeniyle fototerapi veya kan değişimi için hastaneye yatırılan ve STB≥ 17 mg/dL saptanan yenidoğanlar patolojik sarılık grubunu oluşturdu. Patolojik sarılık grubundaki bebekler Coombs (-) ABO uyumsuzluğunun varlığına göre ikiye ayrıldı:

**Sarılık grubu:** Anne ile bebek arasında ABO uyumsuzluğu olmayan ve hayatın ilk haftasında bir nedene bağlanamayan patolojik sarılığı saptanan (STB≥ 17 mg/dL) 26 sağlıklı term yenidoğandan oluştu.

**ABO (+) sarılık grubu:** Anne kan grubu 0, bebek kan grubu A ya da B, direkt Coombs testi (-) olan ve hayatın ilk haftasında bir nedene bağlanamayan patolojik sarılığı (STB $\geq$  17 mg/dL) olan 24 sağlıklı term yenidoğandan oluştu. Coombs (+) ABO uyumsuzluğu olan yenidoğanlar bu gruba dahil edilmedi.

Kontrol grubundaki bebekler Coombs (-) ABO uyumsuzluğunun varlığına göre ikiye ayrıldı:

**Kontrol grubu:** Anne ile bebek arasında ABO uyumsuzluğu olmayan, hayatın ilk haftasında gözle farkedilir sarılığı olmayan ya da sarılığı fark edilerek ölçümü yapıldığında bilirubin düzeyi fizyolojik sınırlar altında (< 12.9 mg/dL) (42) saptanan ve iki haftalık izlemde uzamış sarılık saptanmayan 26 sağlıklı term yenidoğan bu gruba dahil edildi.

**ABO (+) kontrol grubu:** Anne kan grubu 0, bebek kan grubu A ya da B, direkt Coombs testi (-) olan, hayatın ilk haftasında gözle farkedilir sarılığı olmayan ya da sarılığı fark edilerek ölçümü yapıldığında bilirubin düzeyi fizyolojik sınırlar altında (< 12.9 mg/dL) (42) saptanan ve iki haftalık izlemde uzamış sarılık saptanmayan 28 sağlıklı term yenidoğan bu gruba dahil edildi. Coombs (+) ABO uyumsuzluğu olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların en yüksek serum bilirubin düzeyleri pik bilirubin düzeyi, pik bilirubin düzeyine kadar geçen süre ise pik süresi olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan hiperbilirubinemi grubundan 74, kontrol grubundan 74 yenidoğanın DNA izolasyonu yapılabilirdi. Hiperbilirubinemi grubundaki yenidoğanların 41'i sarılık, 33'ü ABO (+) sarılığı olan yenidoğanlardı. Kontrol grubundaki yenidoğanların 41'i kontrol, 33'ü ABO (+) kontrol grubundaki yenidoğanlardı. DNA izolasyonu yapılan bebeklerden, hiperbilirubinemi grubunda 50, kontrol grubunda 54 yenidoğanın PCR ve DNA dizi analizi sonucu elde edilebilirdi. PCR ve DNA dizi analizi yapılan hiperbilirubinemi grubundaki bebeklerden 26'sı sarılık, 24'ü ABO (+) patolojik sarılığı olan yenidoğanlardı. PCR ve DNA dizi analizi yapılan kontrol grubundaki bebeklerden 26'sı kontrol, 28'i ABO

(+) kontrol grubundaki yenidoğanlardı. Sonuç olarak çalışmaya alınan 148 yenidoğandan 104 tanesinin TA tekrar sayısı değerlendirildi. Kan alınmasından sonra UGT1A1 gen polimorfizmi tespiti için uygulanan metodlar sonucunda çalışmaya alınabilen vakaların sayısı Tablo VIII’de belirtilmiştir.

**Tablo VIII: UGT1A1 Gen Polimorfizmi Tespitine Yönelik Uygulanan Metodlar Sonucunda Çalışmaya Alınabilen Vaka Sayıları**

	<b>Sarılık</b>	<b>Kontrol</b>	<b>ABO(+)</b>	<b>ABO(+)</b>
	<b>(vaka sayısı)</b>	<b>(vaka sayısı)</b>	<b>Sarılık</b>	<b>Kontrol</b>
	<b>(vaka sayısı)</b>	<b>(vaka sayısı)</b>	<b>(vaka sayısı)</b>	<b>(vaka sayısı)</b>
<b>Kan alınan</b>	<b>41</b>	<b>41</b>	<b>33</b>	<b>33</b>
<b>DNA izolasyonu</b>	<b>41</b>	<b>41</b>	<b>33</b>	<b>33</b>
<b>yapılan</b>				
<b>PCR (+) olan</b>	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>29</b>	<b>30</b>
<b>Dizi analizi (+)</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>24</b>	<b>28</b>
<b>olan</b>				
<b>TOPLAM</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>24</b>	<b>28</b>

Tam kan sayımı venöz kandan otomatik kan sayım cihazı “Beckman Coulter STKS Hematology Flow Cytometer” (Beckman Coulter, İngiltere) ile yapıldı. Biyokimyasal ve hormonal tetkikler için alınan kan bir saat içinde santrifüj edildikten sonra serumdan total, direkt bilirübin ölçümü, karaciğer enzimleri, tiroid hormon testleri çalışıldı. Total, direkt bilirübin, karaciğer enzim analizi “Beckman Synchron LX20 kimya analizörü” (Beckman Coulter, Amerika Birleşik Devletleri) cihazı ile yapıldı. Tiroid hormon testleri, G6PD enzim düzeyinin ölçümü “TOSOH İmmünlöçüm analizörü (TOSOH, Japonya)” ile yapıldı. Kapiller bilirübin düzeyleri ise “B-105 markalı bilirübinometre (Erma İnc, Japonya)” cihazı ile ölçüldü.



### **3.2.UGT1A1 GEN MUTASYONLARININ MOLEKÜLER DÜZEYDE TESPİTİ**

UGT1A1 genine ait promoter bölgedeki TATA kutusundaki TA tekrarlarına dayalı polimorfizmin gösterilmesinde aşağıdaki aşamalar sırasıyla uygulandı;

1. Kan örneklerinin elde edilmesi
2. Kandan DNA izolasyonu
3. UGT1A1 gen dizisinin primerlerle *in vitro* amplifikasyonu
4. Elde edilen PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforezinde yürütülüp görüntülenmesi
5. Görüntülenen PCR ürününün clean-up kiti ile temizlenmesi
6. Bu ürünlerin DNA dizi analizi için kullanılacak primerler ile *in vitro* amplifikasyonu
- 7.En son elde edilen PCR ürününün non-radyoaktif DNA dizi analiz sistemi aracılığıyla UGT1A1 gen dizisinde TA tekrar sayısının tespit edilmesi.

#### **3.2.1.KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI**

Çalışmaya alınan vakalardan EDTA'lı tüpe 2 cc kan alındı. Kanlar bekletilmeden DNA izolasyonu işlemine geçildi.

#### **3.2.2.DNA İZOLASYONU**

- EDTA'lı tüpe alınan kan örneği DNA izolasyonu için taze olarak çalışıldı.
- Kan örneği üzerine (1ml), 5 hacim (5ml) 1X retikülosit tuz çözeltisi eklenip hafif şekilde karıştırıldı. Örnekler 2000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilip üst sıvı atıldı.
- Santrifüj sonrası elde edilen çökelti en az üç kez 1X retikülosit tuz çözeltisi ile yıkandı ve her seferinde örnekler 2000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilip üst sıvı atıldı.
- Temiz 15 ml'lik santrifüj tüpü içerisine aktarılan son çökelti üzerine üç ml soğuk çözücü (lizat) eklendi ve 15-30 dakika soğuk buz içinde bekletildi. Bu bekleme süresi çözeltinin berraklaşmasına kadar uzatıldı.
- Tüp 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi ve üst sıvı atıldı.

- Bu çökelti üzerine bir ml steril 1XSTE çökeltisi eklendi, 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra üst sıvı atıldı. Bu yıkama işlemi iki kez tekrarlandı.
- Elde edilen nükleer pellet üzerine 0.45 ml 1XSTE çökeltisi eklenip vortekslendi ve steril mikrosantrifüj tüpüne alındı.
- Örnek üzerine 100 µg/ml derişimde olacak şekilde proteinaz-K ve %1.0 olacak şekilde SDS eklenerek karıştırıldı.
- Tüp 37°C de gece boyu bekletildi.
- Tüp üzerine eşit miktarda doymuş fenol eklenerek karıştırıldı. Bu karışım 11.000 rpm'de 15 dakika santrifüj yapıldı ve üst faz (su fazı) steril bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı.
- Su fazı üzerine eşit miktarda kloroform/izoamil alkol (24:1) eklenip karıştırıldı. Bu karışım 11.000 rpm'de 15 dakika santrifüjlenerek üst faz alındı.
- Alınan su fazı üzerine hacminin 1/10'u kadar 3M Sodyum asetat (pH:5) eklendi. Saf etanol ile 20 kat hacmine kadar çoğaltıldı. DNA çökünceye kadar karıştırıldı ve birkaç dakika içerisinde, DNA'nın ipliksi görünümde çökeldiği izlendi. Pastör pipeti yardımı ile DNA steril mikrosantrifüj tüpü içine alındı.
- Mikrosantrifüj tüpü içinde bulunan DNA üzerine %70'lik etanol eklenip karıştırıldı. Bu tüp 11.000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek etanol atıldı.
- Bu şekilde yıkanan DNA uygun miktarda (200-500 µl) steril saf suda çözüldü.
- Elde edilen çözeltinin DNA derişimini hesaplayabilmek için steril saf su ile seyreltildi ve 260 nm'deki optik yoğunluk (OD260) değeri eppendorf fotometrede değerlendirildi.

Kullanılan çökeltilerin içerikleri;

- 5X Retikülosit Tuz (Salin) Çözeltisi

Sodyum klorür - 686 mM

Potasyum klorür - 25 mM

Magnezyum klorür - 35 mM

- Soğuk (çözücü) çökelti (Lizat çözeltisi);

Amonyum klorür - 155.0 mM

Potasyum bikarbonat - 10.0 mM

Disodyum EDTA – 0.1 mM ya da Amonyum klorür - 131.0 mM

Amonyum bikarbonat - 0.9 mM

- STE çökeltisi;

Sodyum klorür - 100.0 mM

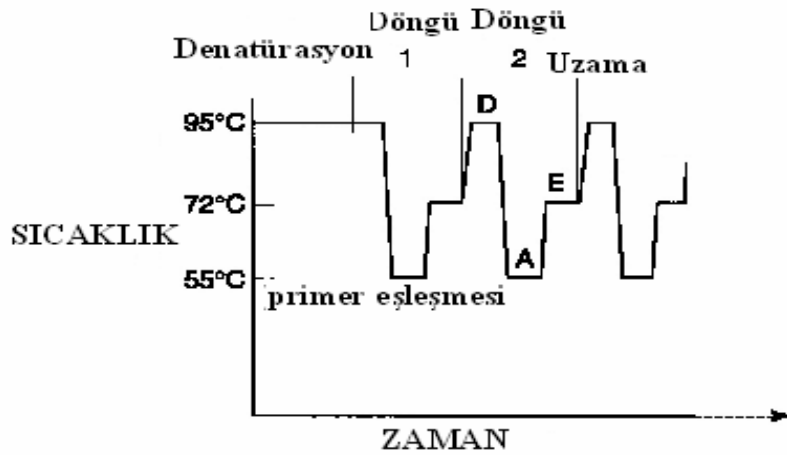
Tris HCL - 10.0 mM

EDTA (Disodyum tuzu) - 1.0 mM

### **3.2.3.POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (Polymerase Chain Reaction-PCR)**

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), hedef DNA bölgelerinin in vitro biçimde laboratuvar koşullarında reaksiyonudur. Her PCR, istenilen sayıda tekrarlanabilen döngülerden oluşur. Bir PCR döngüsü sırasıyla, deoksiribonükleik asidin (DNA) iki zincirinin yüksek sıcaklıkta birbirinden ayrılması ("denaturation"); yapay oligonükleotidlerin hedef DNA'ya bağlanması ("annealing") ve zincirin yeni çift zincirli DNA'lar oluşturacak şekilde uzaması ("extension") aşamalarından meydana gelir. Bu aşamaların her biri farklı sıcaklıklarda gerçekleştirilir (sırasıyla 94°C-98°C; 37°C-65°C; 72°C). PCR tekniği, tek ve çift sarmallı DNA, ya da RNA için kullanılabilir. PCR ile bir hedef DNA parçasından milyonlarca kez çoğaltmak mümkündür. Yöntemin temeli, çoğaltılmak istenen bölgenin iki ucuna özgü, bu bölgedeki baz dizilerine tümleyici olan, 18-20 baz uzunluğunda bir çift sentetik oligonükleotid primer kullanılarak, bu iki primer ile sınırlandırılan bölgenin

enzimatik olarak sentezlenmesine dayanır. PCR'ın en önemli özelliği çok az miktarda DNA ile çalışmaya olanak sağlamasıdır. Bir PCR döngüsü için gerekli olan beş ana aşama vardır: DNA örneği, genelde genomik DNA; çoğaltılacak bölgeyi sağdan ve soldan çevreleyen bir çift yapay primer; deoksi-nükleotit-trifosfatlar (dNTP); yüksek ısıya dayanıklı DNA polimeraz enzimi; uygun pH ve iyon koşullarını (Mg<sup>2+</sup>) sağlayan tampon karışımı, genelde MgCl<sub>2</sub> kullanılır (Şekil-2 ve Şekil-3).

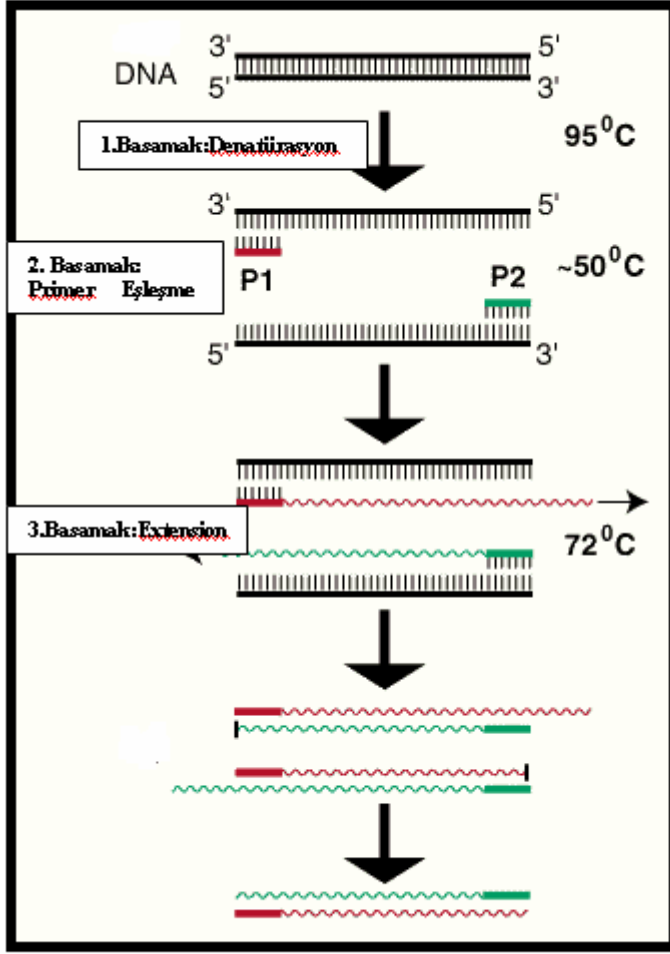


**Şekil 2: Bir PCR Döngüsü, Farklı Sıcaklıklarda Gerçekleşen 3 Aşamının Görünümü**

**Denatürasyon;** DNA'nın bağlarının yüksek ısıda ayrılarak tek zincirli hale gelmesidir.

**Annealing (primer eşleşmesi);** Primerler, çoğaltılacak bölgenin uçlarında yer alan kendilerine özgü dizileri tanıyarak hidrojen bağları ile eşleşmektedirler. Bu eşleşme, birbirlerini tümleyen oligo ve kalıp DNA'sı arasında, her primer için özgün bir sıcaklıkta genellikle 40 °C – 60 °C arasında gerçekleşmektedir.

**Extension (uzama);** DNA polimeraz enziminin en yüksek aktiviteye sahip olduğu 72°C'de gerçekleşir. Bu aşamada Taq polimeraz ortamdaki dNTP'leri kullanarak eşleşen primerleri 5' → 3' doğrultusunda uzatır. Tek iplikli DNA çift iplikli forma gelir. Mg<sup>2+</sup> iyonu da işlemde kofaktör olarak önemlidir.



**Şekil 3: Polimeraz Zincir Reaksiyonunun Şematik Görünümü**

PCR uygulamasında üç evre bir döngü olarak kabul edilir ve hedef DNA'nın çoğaltılması 20-40 döngü arasında gerçekleşir. Bir döngü sonunda sentezlenen ürün öncekinin iki katı kadardır. Döngü sayısı "n" kabul edilirse " $2^n$ " çoğaltılmış DNA materyali miktarını verir.

Çalışmamızda; UGT1A1 gen bölgesine ait promoter bölgenin çoğaltılması amacıyla her bir örnek için uygulanan PCR protokolü;

1. DNA-1µl
2. Buffer (tampon) - 5µl
3. dNTP miks (0.5mM) -5µl
4. Primer 1 (10pmol/µl ) -3µl
5. Primer 2 (10pmol/µl ) -3µl
6. Magnezyum (16µM) -5µl
7. Taq DNA polimeraz enzimi (1U/µl) - 5µl
8. Distile su

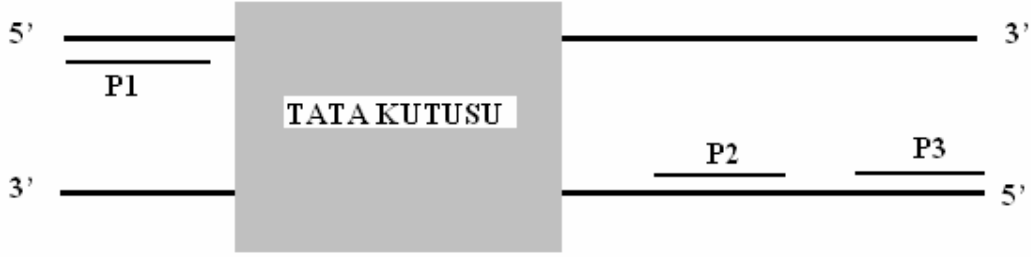
Tüpler thermocycler'a yerleştirilip aşağıdaki PCR programı uygulandı:

Sıcaklık (°C)	Zaman	
94 °C	30 saniye	} 30 döngü
55 °C	15 saniye	
72 °C	1 dakika	
72 °C	3 dakika	

UGT1A1 genine ait promoter bölgesinin değerlendirilmesi amacıyla uygulanan PCR programı ve DNA dizi analizi için kullanılan primerler Tablo IX'da belirtilmiştir (18) (Şekil- 4).

**Tablo IX: UGT1A1 Geninde Dizi Analizi ve PCR İçin Kullanılan Primerler**

PROMOTER BÖLGE	Primer	Dizi	Baz çiftinin uzunluğu (bp)
PCR	PRİMER 1	5' GAGTATGAAATTCCAGCC'3	495
PCR	PRİMER 2	5' ACTCTTTCACATCCTCCCTT'3	495
DİZİ ANALİZİ	PRİMER 3	5' ATGGCACAGGGTACGTCTTC'3	495

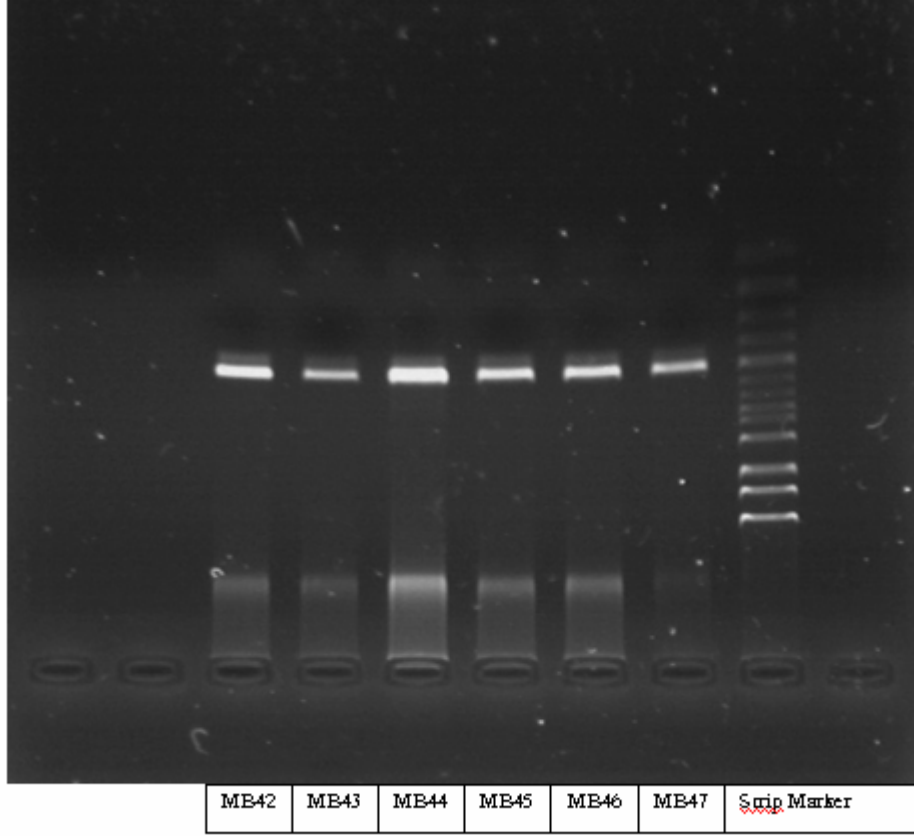


**Şekil 4: UGT1A1 Genindeki TATA Kutusundaki PCR ve Dizi Analizi İçin Kullanılan Primerlerin Yeri**

### **3.2.4.AGAROZ JEL ELEKTROFOREZİ**

Elektroforez, yüklü moleküllerin, bir elektriksel alan uygulandığında, sıvı içeren bir ortamda hareket hızlarının ölçüldüğü bir yöntemdir. Moleküllerin büyüklüklerine göre ayrılabilme özellikleri, jel elektroforezin pek çok amaç için kullanımına olanak sağlamıştır. Nükleik asit parçalarının tanımlanması, saflaştırılması ve ayrılması için kullanılan en uygun yöntem agaroz jel elektroforezidir. Agaroz sıcak sulu ortamda çözünür ve soğutulduğu zaman jel yapısı oluşur. DNA'nın agaroz jelde görünür hale gelmesinde kullanılan etidyum bromürün (EtBr) DNA bağları arasında bağlanarak U.V. dalga boyunda ışımaya yapması prensibi kullanılır.

Elde edilen PCR ürünleri agaroz jelde EtBr ile boyanıp analiz edildi. 0.37 gr agaroz, 25 ml 1X TBE ve 1 µl EtBr ile hazırlanan %1.5'lük agaroz jel çözeltisi elektroforez kabına döküldükten sonra katılaşması beklendi. Katılaştıran agaroz jelin elektroforez tarakları yardımıyla oluşturulan kuyulardan en baştakine strip marker, diğerlerine 5 µl PCR ürünü, 1 µl bromfenol mavisi ile karıştırılarak yüklendi ve 90 V'da 30 dakika yürütüldükten sonra jel U.V. ışın kaynağında (transilluminatör) incelenerek UGT1A1 geninde TATA kutusunda 495 baz çifti uzunluğundaki bölgenin PCR ile çoğalıp çoğalmadığı incelendi (Şekil 5). Elde edilen ürünlerin optik yoğunluğu spektrofotometrik olarak değerlendirildi.



**Şekil 5: UGT1A1 Genine Ait Promoter Bölgenin (495 Baz Çifti Uzunluğunda) PCR'da Görünümü**

#### **Clean-up kitinin kullanımı;**

Elde edilen PCR ürünleri clean-up kiti (E.Z.N.A, Cyle Pure kit, D6492-02, USA) aracılığıyla ve kit içerisinde önerilen yöntemle göre temizlendi. Bu kit sayesinde 100 bazdan küçük, 10 kilobazdan büyük protein artıkları temizlendi.

#### **3.2.5.DNA DİZİ ANALİZİ İÇİN UYGULANAN PCR YÖNTEMİ**

DNA dizi analizi için yapılan PCR'da Dye Terminator Cycle Sequencing kiti ( Beckman Coulter Genome Lab<sup>™</sup> Methods Development kit, USA) ve kit içerisinde önerilen yöntemle göre primer 3 kullanıldı.



Dye Terminator Cycle Sequencing kitinin içeriği;

1. 10X Sequencing reaksiyon buffer - 200µL
2. dNTP miks - 100µL
3. ddUTP Dye Terminator - 200µL
4. ddGTP Dye Terminator - 200µL
5. ddCTP Dye Terminator - 200µL
6. ddATP Dye Terminator - 200µL
7. Polimeraz enzim - 100µL

DNA dizi analizi için yapılan PCR'da her bir örnek için;

- Dye Terminator Cycle Sequencing kiti -12 µL
- Primer 3 - 2µL
- Elde edilen PCR örneği - 5µL eklendi.

Tüpler thermocycler'e yerleştirilip aşağıdaki PCR programı kullanıldı. Bu program;

Sıcaklık(°C)	Zaman	
96 °C	20 saniye	} 30 döngü
50 °C	20 saniye	
60 °C	4 dakika	

Çalışmamızda; DNA dizi analiz öncesi elde edilen PCR ürünlerine (dizi analiz reaksiyonu) "etanol çöktürme" uygulandı. Her dizi analiz reaksiyonuna fresh stop solution/glikojen mixture kiti uygulandı. İçeriği;

- Sodyum asetat 3 M (pH:5.2) - 2 µL
- Sodyum EDTA 100 mM (pH:8.0) - 2 µL
- Glikojen 20 mg/ml - 1 µL

Bu karışımın üzerine 60 µL soğuk %95'lik etanol ve distile su eklenip, 14.000 rpm'de 15 dakika santrifuj edildi.

### 3.2.6. DNA DİZİ ANALİZ SİSTEMİ

Elde edilen ürünler DNA dizi analiz sistemi, CEQ-8000 Genetik Analiz Sistemi (Genetic Analysis System, Beckmancoulter) ile analiz edildi.

UGT1A1 genine ait promoter bölge; dizi analiz sistemi ile ayrıntılı olarak analiz edildi (Tablo X). Promoter bölgede bulunan TATA kutusundaki TA tekrar sayısı değerlendirildi. UGT1A1 geninde her iki allelde altı TA tekrarının bulunması normal *homozigot*  $TA_6/TA_6$ , her iki allelde yedi TA tekrarının bulunması  $[A(TA_7)TAA]$  *homozigot*  $[TA_7/TA_7 A(TA_7)TAA /A(TA_7)TAA]$  olarak yorumlandı. Bir allelde altı, diğer allelde yedi TA tekrarının tespiti ise *heterozigot*  $TA_6/TA_7$  olarak kabul edildi. Elde edilen dizi analiz ürünü 5' ucundan 3' ucuna doğru (ileri) ve 3' ucundan 5' ucuna (geri) olarak okunarak sonuçlar değerlendirildi. UGT1A1 genine ait promoter bölgedeki homozigot normal allel ( $TA_6/TA_6$ ), heterozigot ( $TA_6/TA_7$ ), anormal homozigot allellin ( $TA_7/TA_7$ ) DNA dizi analiz sistemindeki görünümü Şekil 6'da verilmiştir.

**Tablo X: UGT1A1 Promoter Bölgeye Ait Gen Dizisi**

---

1TCGTCCTTCTCTCTCTCTGGTAACACTTGTGGTCTGTGGAAATACTAATTTAATGGATC  
 61CTGAGGTTCTGGAAGTACTTTGCTGTGTTCACTCAAGAATGTGATTTGAGTATGAAATTC  
 121CAGCCAGTTCAACTGTTGTTGCCTATTAAGAAACCTAATAAAGCTCCACCTCTTTATCT  
 181CTGAAAGTGAACCTCCCTGCTACCTTTGTGGACTGACAGCTTTTTACAGTCACGTGACACA  
 241GTCAAACATTAACCTGGTGTATCGATTGGTTTTTGCCATATATATATATATAAGTAGG  
 301AGAGGGCGAACCTCTGGCAGGAGCAAAGGCGCCATGGCTGTGGAGTCCCAGGGCGGACGC  
 361CCACTGTCTGGCCTGCTGCTGTGTGTGCTGGGCCAGTGGTGTCCCATGCTGGGAAG  
 421ATACTGTTGATCCCAGTGGATGGCAGCCAC TGGCTGAGCA TGCTTGGGGC CATCCAGCAG  
 481 CTGCAGCAGA GGGGACATGA AATAGTTGTC CTAGCACCTG ACGCCTCGTT G

---

### 3.2.7.ALLEL SIKLIĞININ HESAPLANMASI (ALLEL FREQUENCY)

Allel sıklığı; bir toplumda belirli bir alleli taşıyan bireylerin oranı olarak tanımlanır. UGT1A1 geninde,  $A(TA_7)TAA$  allel sıklığının değerlendirilmesinde;

Heterozigot genotipte ( $TA_6/TA_7$ ) bir  $A(TA_7)TAA$  allelli, anormal homozigot genotipte ise ( $TA_7/TA_7$ ) iki  $A(TA_7)TAA$  allel bulunmaktadır. Tüm genotiplerdeki  $A(TA_7)TAA$  allel sayısı sayılır, anormal homozigot genotipteki vakalarda iki, heterozigot genotiptekiler için ise bir allel olarak kaydedilir. Tespit edilen sayı tüm vakalardaki allel sayısına bölünerek, allel sıklığı hesaplanır. Tüm vakalardaki allel sayısı ise; bir vakada iki allel olduğu için vaka sayısının iki ile çarpımı sonucu elde edilir.

### **3.2.7.İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER**

Tüm istatistikler SPSS 10 (Statistical Packages for Social Sciences) paket programı ile analiz edildi. Dört gruptaki cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum haftasına ait verilerin değerlendirilmesinde “ki kare” testi kullanıldı. Bağımsız dört grup arasında ölçümle belirtilen sürekli bir değişken yönünden istatistiksel olarak farklılık olup olmadığını belirlemek için “t” testi kullanıldı.



## 4.BULGULAR

Çalışmaya, 50'si patolojik sarılık, 54'ü kontrol grubunda olmak üzere 104 yenidoğan alındı. Bu bebeklerin 26'sı sarılık, 24'ü ABO (+) sarılık, 26'sı kontrol, 28'i ABO (+) kontrol gruplarında yer almaktaydı.

Çalışmaya alınan yenidoğanların 53'ü erkek (%50.9), 51'i kız (%49.1) idi. Patolojik sarılık gruplarındaki 50 bebeğin 30'u (%60.0) erkek, 20'si (%40.0) kız, kontrol gruplarındaki 54 bebeğin 23'ü (%42.5) erkek, 31'i (%57.5) kız idi.

Sarılık grubundaki 26 bebeğin 17'si (%65.4) erkek, 9'u (%34.6) kız, kontrol grubundaki 26 bebeğin 10'u (%38.5) erkek, 16'sı (%61.5) kız, ABO (+) sarılık grubundaki 24 bebeğin 13'ü (%54.1) erkek, 11'i (%45.9) kız, ABO (+) kontrol grubundaki 28 bebeğin 13'ü (%46.4) erkek, 15'i (%53.6) kız idi.

Anne yaşı patolojik sarılık gruplarında ortalama  $26\pm 2.7$  (21-36) yıl, kontrol gruplarında  $27\pm 3.0$  (20-36) yıl olarak saptandı. Doğum ağırlığı patolojik sarılık gruplarında ortalama  $3393\pm 276$  (2650-3880) gr, kontrol gruplarında  $3391\pm 274$  (3000-3880) gr bulundu. Gebelik yaşı ise patolojik sarılık gruplarında ortalama  $38.8\pm 0.6$  (38-40) hafta, kontrol gruplarında  $38.8\pm 0.7$  (38-40) hafta olarak saptandı. Her iki grup arasında anne yaşı, doğum ağırlığı, gebelik yaşı bakımından istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo XI).

Pik bilirubin düzeyi patolojik sarılık gruplarında ortalama  $19.7\pm 1.6$  (17.0-25.0) mg/dL iken kontrol gruplarında  $9.1\pm 1.3$  (5.3-11.4) mg/dL olarak saptandı. Patolojik sarılık gruplarında pik bilirubin düzeyleri belirgin yüksekti ( $p<0.001$ ). Patolojik sarılık gruplarında bilirubin pik süresi ortalama  $3.6\pm 0.8$  gün, kontrol gruplarında ise  $5.0\pm 1.0$  gün olarak bulundu. Patolojik sarılık gruplarında bilirubin pik süresi belirgin kısaydı ( $p<0.05$ ) (Tablo XI).

**Tablo XI: Patolojik Sarılık ve Kontrol Gruplarının Tanımlayıcı Bulguları**

Parametre	Patolojik Sarılık	Kontrol	p
	Ort (±SS) (n=50)	Ort. (±SS) (n=54)	
Anne yaşı (yıl)	26±2.7	27±3.0	> 0.05
Gebelik yaşı (hafta)	38.8±0.6	38.8±0.7	> 0.05
Doğum ağırlığı (gr)	3393±276	3391±274	> 0.05
Pik bilirubin düzeyi (mg/dL)	19.7±1.6	9.1±1.3	< <b>0.001</b>
Pik süresi (gün)	3.6±0.8	5.0±1.0	< <b>0.05</b>

Anne yaşı ortalama olarak sarılık grubunda 26.0±2.5 (21-32), kontrol grubunda 26.4±2.6 (20-35), ABO (+) sarılık grubunda 25.9±2.9 (21-34), ABO (+) kontrol grubunda 27.5±3.3 (20-31) yıl olarak saptandı. Yenidoğanların gebelik yaşı ortalama olarak sarılık grubunda 38.6±0.7 (38- 42), kontrol grubunda 39.1±0.7 (38-42), ABO (+) sarılık grubunda 38.9±0.5 ( 38-42), ABO (+) kontrol grubunda 38.7±0.8 (38-40) hafta olarak saptandı. Doğum ağırlığı ortalama olarak sarılık grubunda 3334±309 (2800-3850), kontrol grubunda 3398±239 (3100-3800), ABO (+) sarılık grubunda 3457±225 (3100-3880), ABO (+) kontrol grubunda 3385±307 (2900-3680) gr olarak saptandı. Anne yaşı, doğum ağırlığı, gebelik yaşı açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo XII) .

Pik bilirubin düzeyi ortalama olarak sarılık grubunda 19.3±1.4 (17.0-23.0) mg/dL, kontrol grubunda 9.0±1.4 (5.5-11.5) mg/dL, ABO (+) sarılık grubunda 20.1±1.7 (18.2-25) mg/dL, ABO (+) kontrol grubunda 9.3±1.5 (5.3-11.4) mg/dL olarak saptandı. Sarılık ve ABO (+) sarılık gruplarında, kontrol gruplarına göre pik bilirubin düzeyleri belirgin yüksekti (p<0.001). Sarılık ile ABO (+) sarılık grupları pik bilirubin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, ABO (+) sarılık grubunda ortalama pik bilirubin düzeyi daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Kontrol grubu ile ABO (+) kontrol grubunun ortalama pik bilirubin düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamli fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Sarılık grubunda bilirubin pik süresi ortalama  $3.7\pm 1.0$  gün, kontrol grubunda  $4.7\pm 1.1$  gün, ABO (+) sarılık grubunda  $3.5\pm 0.5$  gün, ABO (+) kontrol grubunda  $5.3\pm 0.9$  gün olarak bulundu. Bilirubin pik süresi açısından sarılık ile ABO (+) sarılık grupları arasında ve kontrol ile ABO (+) kontrol grupları arasında istatistiki fark saptanmazken, sarılık gruplarında kontrol gruplarına göre pik süresi daha kısaydı ( $p<0.05$ ) (Tablo XII).

**Tablo XII: Grupların Tanımlayıcı Bulguları**

Parametre	Sarılık	Kontrol	ABO (+)	ABO (+)	p
	Ort( $\pm$ SS) (n=26)	Ort( $\pm$ SS) (n=26)	Sarılık Ort( $\pm$ SS) (n=24)	Kontrol Ort( $\pm$ SS) (n=28)	
Anne yaşı (yıl)	26.0 $\pm$ 2.5	26.4 $\pm$ 2.6	25.9 $\pm$ 2.9	27.5 $\pm$ 3.3	>0.05
Doğum ağırlığı (gr)	3334 $\pm$ 309	3398 $\pm$ 239	3457 $\pm$ 225	3385 $\pm$ 307	>0.05
Gebelik yaşı (hafta)	38.6 $\pm$ 0.7	39.1 $\pm$ 0.7	38.9 $\pm$ 0.5	38.7 $\pm$ 0.8	>0.05
Pik bilirubin düzeyi (mg/dL)	19.3 $\pm$ 1.4*	9.0 $\pm$ 1.4	20.1 $\pm$ 1.7*	9.3 $\pm$ 1.5	<0.001
Pik süresi (gün)	3.7 $\pm$ 1.0**	4.7 $\pm$ 1.1	3.5 $\pm$ 0.5**	5.3 $\pm$ 0.9	<0.05

\*Sarılık ve ABO (+) sarılık gruplarının kontrol gruplarıyla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamli fark saptandı ( $p<0.001$ ).

\*\* Sarılık ve ABO (+) sarılık gruplarının kontrol gruplarıyla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamli fark saptandı ( $p<0.05$ ).

### UGT1A1 genine ait promoter bölgede tespit edilen genotipler;

Çalışmaya alınan toplam 104 vakanın; 59'unda (%56.7) TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi (normal homozigot allel), 39'unda (%37.5) TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi (heterozigot), 6'sında (%5.8) TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> (anormal homozigot allel) genotipi tespit edildi.

Patolojik sarılık gruplarındaki 50 yenidoğanın 11'inde (%22.0) UGT1A1 geninin promoter bölgesinde TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi, 33'ünde (%66.0) TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi, 6'sında (%12.0) ise TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi saptandı. Kontrol gruplarındaki 54

yenidoğanın 48'inde (%88.8) TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi, 6'sında (%11.2) TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi saptandı. Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında patolojik sarılık gruplarında anormal genotiplerin istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu saptandı (p<0.05) (Tablo XIII).

**Tablo XIII: Patolojik Sarılık ve Kontrol Gruplarındaki Vaka Sayılarının Genotiplerle Karşılaştırılması**

	Promoter polimorfizmi						p
	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>		TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>		TA <sub>7</sub> /TA <sub>7</sub>		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>Patolojik Sarılık (n:50)</b>	11	22	33*	66	6*	12	<b>&lt;0.05</b>
<b>Kontrol Grupları (n:54)</b>	48	88.8	6*	11.2	0	0	

\*Gruplar genotipler bakımından karşılaştırıldığında, patolojik sarılık gruplarında TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipinin istatistiki olarak belirgin yüksek olduğu saptandı (p<0.05).

Sarılık grubundaki 26 yenidoğanın 7'sinde (%26.9) UGT1A1 geninin promoter bölgesinde TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi, 17'sinde (%65.4) TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi, 2'sinde (%7.7) ise TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi saptandı. ABO (+) sarılık grubundaki 24 yenidoğanın 4'ünde (%16.7) UGT1A1 geninin promoter bölgesinde TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi, 16'sında (%66.7) TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi, 4'ünde (%16.7) ise TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi saptandı. Kontrol grubundaki 26 vakanın 21'inde (%80.8) TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi, 5'inde (%19.2) TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi saptandı. ABO (+) kontrol grubundaki 28 yenidoğanın 27'sinde (%96.4) TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi, 1'inde (%3.6) TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi saptandı. Sarılık grubu ile ABO (+) sarılık grubunun, kontrol grubu ile ABO (+) kontrol grubunun karşılaştırılmasında genotipler bakımından istatistiki fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo XIV). Sarılık ve ABO (+) sarılık gruplarında kontrol gruplarına göre anormal heterozigot promoter polimorfizminin belirgin yüksek olduğu görüldü (p<0.05) (Tablo XIV).



**Tablo XIV: Sarılık, Kontrol, ABO(+) Sarılık ve ABO (+) Kontrol Gruplarının Genotip Özellikleri**

	Promoter polimorfizmi					
	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>		TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>		TA <sub>7</sub> /TA <sub>7</sub>	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Sarılık</b> (n:26)	7	26.9	17	65.4*	2	7.7
<b>ABO (+) Sarılık</b> (n:24)	4	16.7	16	66.7*	4	16.7
<b>Kontrol</b> (n:26)	21	80.8	5	19.2	0	0
<b>ABO (+) Kontrol</b> (n:28)	27	96.4	1	3.6	0	0

\*Sarılık ve ABO (+) sarılık gruplarında anormal heterozigot promoter polimorfizminin belirgin yüksek olduğu görüldü (p<0.05)

**Sarılık, kontrol, ABO (+) sarılık ve ABO (+) kontrol ile UGT1A1 gen polimorfizmi arasındaki ilişki;**

Sarılık grubunda; TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi (normal homozigot allel) vakaların 7'sinde (%26.9); TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi (heterozigot) 17'sinde (%65.4); TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi (anormal homozigot allel) ise 2'sinde (%7.7) tespit edildi. Kontrol grubunda; TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi vakaların 21'inde (%80.8); TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi 5'inde (%19.2) tespit edildi. ABO (+) sarılık grubunda; TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi vakaların 4'ünde (%16.7); TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi 16'sında (%66.7); TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi ise 4'ünde (%16.7) tespit edildi. ABO (+) kontrol grubunda; TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi vakaların 27'sinde (%96.4); TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi 1'inde (%3.6) tespit edildi.

A(TA<sub>7</sub>)TAA allel sıklığı; ABO (+) sarılık grubunda 0.50, sarılık grubunda 0.40, kontrol grubunda 0.09, ABO (+) kontrol grubunda ise 0.01 olarak bulundu. Patolojik sarılık gruplarında A(TA<sub>7</sub>)TAA allel sıklığının kontrol gruplarından daha fazla olduğu saptandı (p< 0.001) (Tablo XV).

**Tablo XV: Sarılık, Kontrol, ABO (+) Sarılık ve ABO (+) Kontrol Grupları Arasında UGT1A1 Geninin Promoter Bölgesindeki Genotiplerin ve A(TA<sub>7</sub>)TAA Allel Sıklığının Karşılaştırılması**

	TATA kutusunda mutasyon						Allel sayısı	A(TA <sub>7</sub> )TAA %
	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>		TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>		TA <sub>7</sub> /TA <sub>7</sub>			
	n	%	n	%	n	%		
<b>ABO (+) sarılık</b>	4	16.7	16	66.7	4	16.7	48	0.50
<b>Sarılık</b>	7	26.9	17	65.4	2	7.7	52	0.40
<b>Kontrol</b>	21	80.8	5	19.2	0	0	52	0.09
<b>ABO (+) kontrol</b>	27	96.4	1	3.6	0	0	56	0.01

Sarılık grubunda ortalama pik bilirubin düzeyi TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipinde 18.4±1.0 (17.0-19.1) mg/dL, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipinde 19.3±0.6 (18.5-22.0) mg/dL, TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipinde 22.1±3.5 (21.5-23) mg/dL olarak saptandı. ABO (+) sarılık grubunda ortalama pik bilirubin düzeyi TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipinde 18.9±1.1 (18.2-19.5) mg/dL, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipinde 19.7±0.9 (18.5-22.0) mg/dL, TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipinde 23.1±2.8 (19.2-25) mg/dL olarak saptandı. Sarılık ve ABO (+) sarılık gruplarının ortalama pik bilirubin düzeyleri genotiplere göre karşılaştırıldığında istatistiki fark saptanmadı (p>0.05). Sarılık gruplarında normal genotipten heterozigot ve anormal homozigot genotipe doğru pik bilirubin düzeylerinin arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0.05) (Tablo XVI).

**Tablo XVI : Sarılık ile ABO (+) Sarılık Gruplarının Pik Bilirubin Düzeylerinin Genotiplere Göre Karşılaştırılması**

	Ortalama Pik Bilirubin Düzeyleri mg/dL			
	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>	TA <sub>7</sub> /TA <sub>7</sub>	p
<b>Sarılık</b>	18.4±1.0	19.3±0.6	22.1±3.5	
<b>ABO (+) Sarılık</b>	18.9±1.1	19.7±0.9	23.1±2.8	>0.05

Kontrol gruplarının ortalama bilirubin düzeyleri genotiplere göre karşılaştırıldığında; genotipi TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> normal homozigot olanlarda ortalama pik bilirubin düzeyi 9.0±1.3 (5.5-11.5) mg/dL, genotipi TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> heterozigot olanlarda

9.5±0.6 (6.3-11.5) mg/dL olarak saptandı. Normal genotip ile heterozigot polimorfizm saptanan grupların karşılaştırılmasında, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> grubunda bilirubin düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen istatistiki fark saptanmadı (p >0.05) (Tablo XVII).

**Tablo XVII: Kontrol Gruplarındaki Yenidoğanların Genotiplere Göre Ortalama Pik STB Düzeylerinin Karşılaştırılması**

	Ortalama Pik Bilirubin Düzeyleri mg/dL			p
	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>	TA <sub>7</sub> /TA <sub>7</sub>	
<b>Kontrol grupları</b>				
(n:54)	9.0±1.3	9.5±0.6	-	>0.05

Kontrol gruplarının ortalama pik bilirubin düzeyleri incelendiğinde; kontrol grubunda pik bilirubin düzeyleri TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipinde 8.8±1.4 (5.5-11.5) mg/dL, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipinde 9.3±1.1 (7.7-10.7) mg/dL olarak saptandı. ABO (+) kontrol grubunda ise pik bilirubin düzeyleri TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipinde 9.1±1.3 (5.3-11.4) mg/dL, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipinde 9.6±0 (9.6) mg/dL olarak saptandı. Kontrol gruplarında TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi taşıyan yenidoğanlarda pik bilirubin düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p >0.05) (Tablo XVIII).

**Tablo XVII: Kontrol ile ABO (+) Kontrol Gruplarının Pik Bilirubin Düzeylerinin Genotiplere Göre Karşılaştırılması**

	Bilirubin düzeyi ortalaması (mg/dL)		p
	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>	
<b>Kontrol Grubu</b>	8.8 ±1.4	9.3±1.1	
<b>ABO (+)Kontrol Grubu</b>	9.1±1.3	9.6±0	> 0.05

Sarılık grubunda pik bilirubin düzeyine ulaşma süresi (pik süresi) ortalama 3.7±1.0 ortalama gün saptandı. Genotiplere göre incelendiğinde TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipinde ortalama 3.7±0.7 (3-6) gün, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipinde 3.4±0.7 (3-5) gün,

TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipinde 4.0±1.4 (3-5) gün olarak saptandı. ABO (+) sarılık grubunda pik süresi 3.5±0.5 gün saptandı. Genotiplere göre incelendiğinde TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipinde ortalama 3.5±1.0 (3-5) gün, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipinde 3.5± 0.5 (3-4) gün, TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipinde 3.4±0.5 (3-4) gün olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo XIX ).

Kontrol grubunda bilirübinin pik süresi 4.7±1.1 gün saptandı. Genotiplere göre incelendiğinde TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipinde ortalama 5.0±0.9 (3-6) gün, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipinde 4.4± 0.8 (3-5) gün olarak saptandı. ABO (+) kontrol grubunda pik süresi 5.3±0.9 gün saptandı. Genotiplere göre incelendiğinde TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipinde ortalama 5.4±0.8 (4-6) gün, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipinde 3.0±0.0 (3) gün olarak saptandı. Bilirübinin pik süresi açısından kontrol grupları arasında istatistiki fark saptanmazken (p>0.05), sarılık ve ABO (+) sarılık gruplarında kontrol gruplarına göre pik süresi daha kısaydı (p<0.05). Genotip pik süresini etkilemedi (p>0.05). (Tablo XX).

**Tablo XIX: Sarılık, ABO (+) Sarılık, Kontrol ve ABO (+) Kontrol Gruplarının Ortalama Pik Sürelerinin Genotiplere göre Karşılaştırılması**

	<b>Ortalama pik günü</b>	<b>TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub></b>	<b>TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub></b>	<b>TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub></b>
<b>Sarılık</b> (gün)	3.7±1.0*	3.7±0.7	3.4±0.7	4.0±1.4
<b>ABO (+) Sarılık</b> (gün)	3.5±0.5*	3.5±1.0	3.5± 0.5	3.4±0.5
<b>Kontrol</b> (gün)	4.7±1.1	5.0±0.9	4.4± 0.8	-
<b>ABO (+) Kontrol</b> (gün)	5.3±0.9	5.4±0.8	3.0±0.0	-

\* Sarılık ve ABO (+) sarılık gruplarında kontrol gruplarına göre ortalama pik süresi daha kısa iken (p<0.05); genotip pik süresini etkilemedi (p>0.05).

## 5.TARTIŞMA

Sarılık, yenidoğan döneminde sık görülen ve bilirubin potansiyel nörotoksik etkileri nedeniyle hekimleri endişelendiren klinik bir sorundur. Günümüzde mevcut tanı yöntemleriyle yenidoğan sarılıklarının %50'sinde etyoloji aydınlatılamamaktadır. Coğrafik dağılım, Asya ırkından olma, kardeşinde sarılık mevcudiyeti gibi etnik ve ailevi özellikler hiperbilirubinemi etyolojisinde genetik nedenlerin yattığını düşündürmektedir (9,43).

Ülkemizde hem normal popülasyonda, hem de ABO uyumsuzluğu olan bebeklerde şiddetli hiperbilirubinemi gelişme riski yüksek bulunmuştur (4,44). Amerikan Pediatri Akademisininin 2004 yılında yayınlanan bildirisinde 1955- 2001 yılları arasında gelişen kernikterus sayısı 123 olarak bildirilmiş olup, kernikterus sıklığı bakımından ülkemiz %16 ile ABD (%27) ve Singapur'dan (%19) sonra üçüncü sırada yer almıştır (28). Alpay ve arkadaşlarının 2000 yılında sağlıklı term yenidoğanlarda yaptıkları prospektif bir çalışmada şiddetli hiperbilirubinemi oranı %12 olarak rapor edilmiştir (44). Direkt Coombs (+) ABO uyumsuzluğu olan bebeklerde şiddetli indirekt hiperbilirubinemi hemolize bağlanmaktadır. Direkt Coombs (-) ABO uyumsuzluğu olan bebeklerin bir kısmında şiddetli hiperbilirubinemi gözlenirken, bir kısmında sarılık gözlenmemesi araştırmacıları genetik nedenlere yöneltmiştir. Ülkemizde 2002 yılında Sarıcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ABO uyumsuzluğu olan sağlıklı, term bebeklerde şiddetli hiperbilirubinemi oranı %21.3 olarak rapor edilmiştir (5). Ülkemizde hem normal popülasyonda, hem de ABO uyumsuzluğu olan bebeklerde şiddetli hiperbilirubinemi gelişme riskinin, Seidman ve arkadaşlarının İsrail'de (7), Bhutani ve arkadaşlarının ABD'de (8) yaptığı çalışmaların sonuçlarından yüksek bulunması etnik ve coğrafi özelliklere bağlanmıştır (4).

Odell (45) ve arkadaşları, 1980 yılında patolojik sarılığı olan bazı bebeklerin Gilbert Sendromu bulguları gösterdiğini ve Asya ırkında daha sık görülen nedeni aydınlatılamayan patolojik yenidoğan sarılığının gelişimine genetik faktörlerin katkıda bulunabileceğini rapor etmişlerdir. Sonraki yıllarda 1992 yılında Aono ve arkadaşları (46) tarafından UGT1A1 geninin kodlayan bölgesindeki Gly71Arg

mutasyonu; 1995 yılında Monaghan ve arkadaşları (36), Bosma ve arkadaşları (37) tarafından UGT1A1 genindeki polimorfizm tanımlanmış ve bu genetik değişiklerin patolojik sarılıkla ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır.

Anormal varyant polimorfizmlerle bilirubin düzeylerinin ilişkili ve ilişkisiz olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Bancroft ve arkadaşlarının (47) 151 sağlıklı beyaz term yenidoğanda yaptıkları bir çalışmada, homozigot promoter polimorfizminin (7/7) hayatın ilk iki gününde sarılık riskini arttırdığı bildirilmiştir. Roy-Chowdhury ve arkadaşları (48) tarafından Yunanistanda yapılan bir çalışmada 139 term yenidoğanın doğumdan itibaren bilirubin düzeyleri izlenmiş ve TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi (%9) saptanan yenidoğanlarda 96. saatte pik bilirubin düzeyinin TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi saptanan yenidoğanlardan belirgin yüksek olduğu bulunmuştur. Maruo ve arkadaşları (43) patolojik sarılığı olan 25 Japon yenidoğanda, beyazlarda görülen TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> promoter polimorfizminin aksine, UGT1A1 geninde heterozigot ve homozigot G71R mutasyonunu sarılık için risk faktörü olarak saptamışlardır.

Ülkemizde İzmir (42), Ankara (4) ve Denizli (49) bölgesinde yapılan ve yenidoğan sarılığı ile genetik ilişkisini araştıran üç çalışmada, UGT1A1 geninde promoter polimorfizmi ile yenidoğan sarılığı arasında ilişki saptanmamıştır. Ülgenalp ve arkadaşlarının (42) çalışmasında TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub>, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub>, TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> sıklığı sarılık grubunda sırasıyla %47, %40 ve %13; kontrol grubunda ise %40, %54 ve %6 olarak bulunmuş ve promoter polimorfizminin sarılık oluşumunda etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (42). Çakaloz'un (49) tez çalışmasında ise TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub>, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub>, TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> sıklığı sarılık grubunda sırasıyla %73.9, %17.4, %8.7; kontrol grubunda ise %52.2, %26.1 ve %21.7 olarak bulunmuş ve promoter polimorfizminin yenidoğan sarılığında etkili olmadığı bildirilmiştir. Bahis konusu her iki çalışmada bebekler anne sütüyle beslenmiş ve patolojik sarılık kriteri olarak STB ≥ 12.9 mg/dL alınmıştır. Sarılık gruplarında pik bilirubin düzeyleri Ülgenalp ve arkadaşlarının (42) çalışmasında 16.5-16.6 mg/dL, Çakaloz'un çalışmasında (49) ise 15.3 mg/dL olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub>, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> ve TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> sıklığı sarılık grubunda sırasıyla %26.9, %65.4, %7.7; kontrol grubunda ise %80.8, %19.2 ve %0 olarak saptanmış olup; heterozigot ve homozigot polimorfizmin yenidoğanda sarılık riskini arttırdığı görülmüştür. Benzer şekilde TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub>, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> ve TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> sıklığı

ABO (+) sarılık grubunda sırasıyla %16.7, %66.7, %16.7; ABO (+) kontrol grubunda ise %96.4, %3.6 ve %0 olarak saptanmış ve UGT1A1 promoter polimorfizmi ile direkt Coombs (-) ABO uyuşmazlığı birlikteliğinin yenidoğan sarılığını arttırdığı görülmüştür. Çalışmamızda patolojik sarılık kriteri olarak  $STB \geq 17$  mg/dL alınması sonuçları etkilemiş olabilir.

Ankara'da Babaoğlu ve arkadaşlarının (4) çalışmasında  $TA_6/TA_6$ ,  $TA_6/TA_7$  ve  $TA_7/TA_7$  sıklığı sarılık grubunda sırasıyla %59.2, %32.6, %8.2; kontrol grubunda ise %56.3, %34.4, %9.3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada bebekler ağırlıklı olarak anne sütüyle beslenmiş ve patolojik sarılık kriteri olarak  $STB \geq 17$  mg/dL alınmıştır. Sarılıkla promoter polimorfizmi arasında ilişki saptanmadığı belirtilen bu çalışmada pik bilirubin düzeyleri verilmemektedir. Çalışmamızda sarılık ve ABO (+) sarılık gruplarındaki hastaların ortalama pik bilirubin düzeyleri sırasıyla  $19.3 \pm 1.4$  mg/dL ve  $20.1 \pm 1.7$  mg/dL olup ağır hiperbilirubinemik bebeklerdir. Genotiplere göre pik bilirubin düzeyleri incelendiğinde; çalışmamızda sarılık grubunda  $TA_6/TA_6$ ,  $TA_6/TA_7$ ,  $TA_7/TA_7$  genotipleri için pik bilirubin düzeyleri sırasıyla  $18.4 \pm 1.0$  mg/dL,  $19.3 \pm 0.6$  mg/dL,  $22.1 \pm 3.5$  mg/dL bulunmuş ve heterozigot ve homozigot polimorfizmin sarılığın şiddetini arttırdığı görülmüştür. Benzer şekilde ABO (+) sarılık grubunda  $TA_6/TA_6$ ,  $TA_6/TA_7$ ,  $TA_7/TA_7$  genotipleri için pik bilirubin düzeyleri sırasıyla  $18.9 \pm 1.1$  mg/dL,  $19.7 \pm 0.9$  mg/dL,  $23.1 \pm 2.8$  mg/dL bulundu. ABO (+) sarılık grubunda heterozigot ve homozigot promoter polimorfizmin sarılık şiddetini daha da arttırdığı görüldü. Çalışmamızda sarılık ve ABO (+) sarılık gruplarının pik bilirubin düzeyleri Ülgenalp ve arkadaşları (42) ile Çakaloz'un (49) çalışmalarında belirtilen pik bilirubin düzeylerinden yüksek olup, ağır hiperbilirubinemik vakalar seçilmiştir. Bu sonuçlar UGT1A1 promoter polimorfizminin ağır hiperbilirubinemi oluşumuyla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Irklar arasında bilirubin düzeyleri arasında şiddetli farklar olduğu öteden beri bilinmektedir. Populasyon çalışmalarında Asyalı (Japan, Kore, Çin) term yenidoğanlarda, patolojik sarılığın beyaz ırka oranla iki, siyah ırka oranla beş kat fazla görüldüğü ve pik serum bilirubin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12,20). UGT1A1 genindeki mutasyonlar da ırklar arasında farklılık göstermektedir (40,50).  $TA_7/TA_7$  genotip insidansı Afrika populasyonunda %36,

Kanada Eskimo populasyonunda %17-19, İskoç populasyonunda %12, İspanya populasyonunda %9, Asya populasyonunda %3, Tayvan populasyonunda %14, Çin populasyonunda %16.2, Japon populasyonunda (%10-16.8) olarak bildirilmektedir (51).  $TA_7/TA_7$  genotip insidansı en düşük olan Asyalılarda sarılık riski ve STB düzeylerinin, siyah ve beyaz ırktan daha yüksek,  $TA_7/TA_7$  genotip insidansı en yüksek olan Afrikalılarda ise sarılık riski ve STB düzeylerinin diğer etnik gruplardan düşük olması sarılık etyolojisinin multifaktöryel olmasına ve ırklar arasında bilirubin metabolizması açısından UGT1A1 promoter polimorfizminden ayrı genetik farklar olmasına bağlanmıştır (10,38). Coğrafi olarak Asya ile Avrupa arasında bulunan ülkemizde  $TA_7/TA_7$  genotipi sıklığı Çakaloz (49), Babaoğlu (4) ve Ülgenalp'in (42) çalışmalarında sırasıyla %7, %7.5, %9, bizim çalışmamızda ise %5.8 olarak saptanmıştır.

Literatürde beyazlarda homozigot promoter polimorfizmi varlığının ABO uyuşmazlığı, G6PD eksikliği, herediter sferositoz, orak hücreli anemi, talassemi gibi ikterojenik faktörlerle etkileşiminin şiddetli sarılık oluşumuna yol açtığı belirtilmektedir (27,52-54). Heterozigot promoter polimorfizmi ve ikterojenik faktör etkileşiminin sarılık riskini arttırmadığı rapor edilmektedir. İsrail'den Kaplan ve arkadaşlarının (10) çalışmasında ise G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda heterozigot ve homozigot promoter polimorfizmi varlığında, anormal allel sayısına paralel olarak şiddetli hiperbilirubinemi ( $STB > 15$  mg/dL) riskinin arttığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada  $TA_6/TA_6$  normal allel varlığında G6PD eksikliği olan yenidoğanların %10'unda şiddetli sarılık görülürken;  $TA_6/TA_7$  heterozigot allel taşıyanların %35'inde,  $TA_7/TA_7$  homozigot allel taşıyanların %50'sinde şiddetli hiperbilirubinemi bildirilmiştir. G6PD eksikliği olmayan yenidoğanlarda UGT1A1 geninde heterozigot veya homozigot polimorfizmin şiddetli hiperbilirubinemiye yol açmadığı görülmüştür. Yazarlar, bu iki faktörün birlikteliğinin, G6PD eksikliği ve UGT1A1 gen polimorfizmi etkileşiminin, şiddetli hiperbilirubinemi riskini arttırdığı sonucuna varmışlardır.

İtalyada yapılan bir çalışmada, erişkinlerde heterozigot beta-talasemi veya G6PD eksikliği ile homozigot varyant promoter polimorfizmi birlikteliğinin bilirubin düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (55,56). İtalyada yapılan başka bir



çalışmada ise, G6PD eksikliği ile homozigot varyant promoter polimorfizmi birlikteliğinin yenidoğanlarda hiperbilirubinemiye yol açmadığı gösterilmiştir (56,57). İsrail ve İtalya'dan yapılan çalışmalardaki farklılık, çalışılan populasyonlar arasındaki genetik farklılıklara ve hiperbilirubinemi tanımlamasındaki farklılıklara bağlanmıştır. İsrail çalışması populasyon çalışması iken, İtalyan çalışmasına hiperbilirubinemi saptanan olgular alınmıştır. Çalışmamızda, literatürden farklı olarak hem sarılık grubunda, hem de ABO (+) sarılık grubunda G6PD eksikliği gibi ek bir ikterojen faktör olmaksızın, heterozigot promoter polimorfizminin sarılık riskini arttırdığı gösterilmiştir (10). Homozigot promoter polimorfizminin UGT1A1 enzim aktivitesini %52, heterozigot promoter polimorfizminin ise UGT1A1 enzim aktivitesini %37 oranında azalttığı bilgisi sonuçlarımızı desteklemektedir (58).

Kaplan ve arkadaşları (10) homozigot promoter polimorfizmi saptanan direkt Coombs (-) ABO uyumsuzluğu olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi riskinin arttığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada ABO uyumsuzluğu ve homozigot promoter polimorfizmi (TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub>) olan yenidoğanlarda şiddetli hiperbilirubinemi insidansı %43, ABO uyumsuzluğu olan ancak promoter polimorfizmi saptanmayan (TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub>) bebeklerde şiddetli hiperbilirubinemi insidansı %0 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ABO (+) sarılık grubunda normal genotip (TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub>) sıklığı %16.7 saptanırken; heterozigot promoter polimorfizmi sıklığı %66.7 ve homozigot promoter polimorfizmi sıklığı %16.7 bulunmuştur. Kontrol grubunda normal genotip, heterozigot ve homozigot promoter polimorfizmi sıklığı sırasıyla %80.8, %19.2, %0; ABO (+) kontrol grubunda ise %96.4, %3.6 ve %0 olarak bulunmuştur. ABO (+) sarılık grubunda heterozigot ve homozigot promoter polimorfizmi sıklığı kontrol ve ABO (+) kontrol gruplarından belirgin yüksek bulunmuştur. Literatürden farklı olarak ABO uyumsuzluğu olan yenidoğanlarda heterozigot promoter polimorfizmi varlığının da şiddetli hiperbilirubinemiye neden olduğu sonucuna varılmıştır.

Herschel ve arkadaşlarının (29) çalışmasında, direkt Coombs (-) ABO uyumsuzluğu olan dört yenidoğanda hemolizin objektif bir göstergesi olan end tidal CO düzeyi yüksek bulunmuş ve bu vakaların ikisinde G6PD eksikliği ve eliptositoz saptanmış. Bizim çalışmamızda direkt Coombs (-) ABO uyumsuzluğu olan

yenidoğanlarda end tidal CO ölçümü yapılmadı; ancak G6PD eksikliği ve periferik yaymada hemoliz bulguları olan bebekler çalışmaya alınmadı.

İsrail, Amerika, İtalya, İngiltere ve İspanya gibi ülkelerde TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> polimorfizminin, Uzak Doğu ülkelerinde ise UGT1A1 geninin protein kodlayan bölgesindeki mutasyonların yenidoğan sarılığını arttırdığı rapor edilmiştir (10,18,47,48,57-62). Japon, Kore ve Çin gibi Uzak Doğu populasyonlarında TATA kutusundaki polimorfizm nadir olup (%0.1) UGT1A1 geninin protein kodlayan bölgesindeki mutasyonlar (%29.3) ağır Crigler Najjar sendromuna, aynı mutasyonların heterozigot formları Gilbert sendromuna yol açmaktadır (10,38). Uzak Doğu'lu yenidoğanlarda en sık Gilbert sendromuna yol açan mutasyon 211. nükleotidde Arginin'in Glisin ile yer değiştirmesi sonucu oluşan G71R olup, diğerleri Pro229Gln, Arg367Gly, Tyr486Asp, Arg209Trp'dir. Yamamoto ve arkadaşlarının (63) invitro çalışmasında homozigot Gly71Arg mutasyonunun enzim aktivitesini %60.2, heterozigot Gly71Arg mutasyonunun ise %32.2 oranında azalttığı gösterilmiştir. Beyazlarda TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> mutasyonu eşlik eden bir ikterojenik faktör varlığında şiddetli sarılığa yol açarken, homozigot G71R mutasyonu olan Tayvan'lı yenidoğanlarda şiddetli sarılık oluşumu için ilave ikterojenik faktöre gerek olmadığı bildirilmektedir (54). Homozigot G71R mutasyonuna G6PD eksikliği gibi ek bir ikterojenik faktörün eşlik etmesi hiperbilirubinemi riskini ve sarılığın şiddetini arttırmaktadır (54).

UGT1A1 geninde protein kodlayan bölgede homozigot missense mutasyon, çift homozigot missense mutasyon, heterozigot nonsense mutasyon, farklı iki heterozigot mutasyon (compound heterozigot mutasyon) ve promoter bölgede heterozigot/homozigot polimorfizmle kodlayan bölgede heterozigot missense mutasyon birlikteliğinin Crigler Najjar Tip II'ye yol açtığını rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (64). Toplumların yaklaşık %50'sinin promoter bölge allellerinden birisinin Gilbert tipinde olduğu (6/7) düşünülür ve Gilbert promoter ve UGT1A1 heterozigot yapısal mutasyon gen sıklığı temel alınır, en azından 1/3300 bebeğin Gilbert ve UGT1A1 kodlayan bölge mutasyonları bakımından compound heterozigot olacakları ve ağır hiperbilirubinemi riski taşıyacakları öngörülebilir (65-68). Ülkemizde Asya ırklarında sık görüldüğü rapor edilen UGT1A1 geninin protein

kodlayan bölgesindeki mutasyonları araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim alışmamızda da UGT1A1 geninin protein kodlayan bölgesindeki mutasyonlar araştırılmamıştır. Çalışmamızda hem sarılık, hem de ABO (+) sarılık grubundaki yenidoğanlarda, heterozigot promoter polimorfizminin hiperbilirubinemi riskini arttırmaması, UGT1A1 geninin protein kodlayan bölgesindeki heterozigot/homozigot bir mutasyonun eşlik etmesiyle speküle edilebilir.

Varyant promoter polimorfizmi varlığında TA<sub>7</sub> allel sıklığı arttıka sarılık riskinin de arttığı rapor edilmektedir (10). Bir toplumdaki belirli bir alleli taşıyan bireylerin oranını ifade eden allel sıklığı ırklara göre farklılık göstermektedir. TA<sub>7</sub> allel sıklığı Afrikalılarda 0.42, beyaz ırkta 0.38-0.47, Asyalılarda 0.16, Japonlarda 0.12-0.15 olarak bildirilmektedir (18,36-38,43,69,70). A(TA<sub>7</sub>)TAA allel sıklığı en fazla olan Afrika populusyonunda UGT1A1 gen promoter polimorfizminin yenidoğan sarılığına etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Promoter polimorfizminin seyrek, G71R mutasyonunun sık olduğu bildirilen nedeni açıklanamayan sarılığı olan Japon bebeklerde A(TA<sub>7</sub>)TAA allel sıklığı 0.04, Tayvanlı bebeklerde 0.089 olarak bildirilmiştir (18,43). İsrailde 40'ı direkt Coombs (-) ABO uyumazlığı olan 384 bebeği kapsayan bir cohort çalışmada varyant UGT promoter polimorfizmi için allel sıklığı 0.35 olarak rapor edilmiştir (11). Çalışmamızda A(TA<sub>7</sub>)TAA allel sıklığı sarılık grubunda 0.40, ABO (+) sarılık grubunda 0.50 olup; kontrol (0.09) ve ABO (+) kontrol grubunun (0.01) allel sıklığından belirgin olarak yüksekti. Allel sıklığına paralel olarak sarılık ve ABO (+) sarılık grubunda pik STB düzeyleri sırasıyla 19.3±1.4 ve 20.1±1.7 mg/dL olup; kontrol (9.0±1.4 mg/dL) ve ABO (+) kontrol grubunun (9.3±1.5 mg/dL) pik STB düzeylerinden yüksekti. Bu bulgular A(TA<sub>7</sub>)AA allel sıklığı artışının, nedeni bulunamayan patolojik sarılıklıkların ve özellikle direkt Coombs (-) ABO uyumazlığı ile birlikte olan sarılıklıkların etyolojisinde önemli olduğunu desteklemektedir.

Afrikalılarda (TA)<sub>5</sub>TAA ve A(TA)<sub>8</sub>TAA allellerinin de oldukça sık, beyaz ırka oranla 9 kat fazla olduğu gösterilmiştir (38,71). A(TA)<sub>5</sub>TAA ve A(TA)<sub>8</sub>TAA allel sıklığı Afrikalılarda sırasıyla 0.035 ve 0.069 olarak bildirilmiş olup; beyaz ırkta erişkinlerde A(TA)<sub>5</sub>TAA allel sıklığı 0.007, genotipi A(TA)<sub>8</sub>TAA olarak tanımlanan

vaka sayısı ise üçtür (38,69,72,73). Asyada ise A(TA)<sub>5</sub>TAA ve A(TA)<sub>8</sub>TAA allelleri henüz tespit edilmemiş olup bizim çalışmamızda da adı geçen polimorfizmler saptanmamıştır.

Düşük kalorili beslenmenin yenidoğanlarda sarılık gelişiminde önemli rol oynadığı ve kalorinin düşük (90 kal/kg/gün'den daha az) olduğu durumlarda sarılığın arttığı gösterilmiştir (13). Doğumdan sonraki ilk günlerde anne sütünün yetersizliği (caloric deprivation) ve anne sütünün enterohepatik sirkülasyonu artırması yenidoğanlarda sarılık riskini arttırmaktadır (74,75). Bir erişkin çalışmasında UGT1A1 geninde mutasyon varlığı ile düşük kalorili beslenmenin (400 kcal/24 saat) ilişkisi araştırılmış ve heterozigot, homozigot promoter polimorfizmi, kodlayan bölgede heterozigot mutasyon (G71R, Y486D), compound mutasyon (6/7 + heterozigot G71R) saptanan olgularda serum bilirubin düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır (76). Çalışmalarda düşük kalorili beslenme ve açlığın hepatosit membranında bilirubin yakalanmasından (uptake) sorumlu organik anyon transporter polipeptidin (OATP-2) fonksiyonunu bozduğu, açlıkta artan serbest yağ asitlerinin bilirubin uptake'ni kompetitif olarak inhibe ettiği, açlıkta Gilbert sendromlu olgularda bilirubin üretiminin arttığı gösterilmiştir (77-80). Çalışmamızda bütün bebekler anne sütü ile besleniyordu ve ilk hafta içinde ağırlık kaybı  $\geq$  %10 olan bebekler çalışmaya alınmadı. UGT1A1 geninde heterozigot, homozigot promoter polimorfizmi saptanan bebeklerde bilirubin konjugasyonunda azalmaya ilave olarak anne sütünün bilirubinini hepatik uptake'ini azaltıcı ve bilirubin üretimini arttırıcı etkileri sarılık riskini arttırmış olabilir.

Bilirubinini hepatik uptake ve konjugasyonundaki genetik bozukluklar ağır hiperbilirubinemi oluşumunda etkili faktörlerdir. Bilirubinini hepatik uptake'inde görevli bir enzim olan OATP-2'nin 388. pozisyonunda genetik polimorfizmin, serum bilirubin düzeyinin  $\geq$  20 mg/dL olma riskini 3 kat arttırdığı rapor edilmiştir (51,77,80,81). OATP gen polimorfizmi UGT1A1 geninde G71R mutasyonu ile birlikteyse bu risk 22 kat, her iki mutasyona anne sütüyle beslenme eşlik ediyorsa STB  $\geq$  20 mg/dL olma riski 88 kat artmaktadır (51). Anne sütüyle beslenen bebeklerde UGT1A1 polimorfizminin yenidoğan sarılığına etkisinin araştırıldığı çalışmamızda OATP-2 gen mutasyonları çalışılmamıştır; ancak hem sarılık, hem de

ABO (+) sarılık grubunda UGT1A1 geninde heterozigot ve homozigot promoter polimorfizmi saptanan bebeklerde, anne sütünün şiddetli sarılık riskini arttıran bir ikterojenik faktör olduğu yorumu yapılabilir.

Sonuç olarak Denizli bölgesinde UGT1A1 geni promoter polimorfizmlerinin nadir olmadığını, heterozigot promoter polimorfizmin fototerapi ve kan değişimi gerektirecek kadar şiddetli neonatal hiperbilirubinemiye yol açan nedeni bilinmeyen sarılık ve Coombs (-) ABO uyumsuzluğına bağlı sarılıklarda risk faktörü olduğunu, hiperbilirubineminin şiddetini arttırdığını ve pik süresini kısalttığını saptadık.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan toplam 104 vakanın; 59'unda (%56.7) TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi, 39'unda (%37.5) TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi, 6'sında (%5.8) TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi tespit edildi.
2. TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi sarılık grubunda %7.7, ABO (+) sarılık grubunda %16.7, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi sarılık grubunda %65.4, ABO (+) sarılık grubunda %66.7 olarak bulundu.
3. TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi kontrol grubunda %80.8, ABO (+) kontrol grubunda %96.4, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi kontrol grubunda %19.2, ABO (+) kontrol %3.6 olarak bulundu.
4. Sarılık ve ABO(+) sarılık grupları arasında pik bilirübin düzeyleri ve pik süresi açısından istatistiki fark saptanmadı.
5. Kontrol ve ABO (+) kontrol grupları arasında pik bilirübin düzeyleri ve pik süresi açısından istatistiki fark saptanmadı.
6. Sarılık ve ABO(+) sarılık gruplarında, kontrol ve ABO (+) kontrol gruplarına göre pik süresi kısaydı.
7. Sarılık ve kontrol grupları genotipler açısından karşılaştırıldığında; TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipinin kontrol gruplarında, TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> ve TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotiplerinin sarılık gruplarında fazla olduğu görüldü.
8. Sarılık ve ABO (+) sarılık gruplarında homozigot normal polimorfizmden homozigot anormal polimorfizme doğru pik bilirübin düzeylerinin arttığı ve bu artışın istatistiki olarak anlamlı olduğu saptandı.

9. En yüksek bilirubin düzeyi ABO (+) sarılık grubunda  $TA_7/TA_7$  genotipinde saptandı. En düşük bilirubin düzeyi ise kontrol grubunda  $TA_6/TA_6$  genotipinde bulundu.
10. A( $TA_7TAA$ ) allel sıklığı sarılık grubunda 0.40, ABO (+) sarılık grubunda 0.50, kontrol grubunda 0.09, ABO (+) kontrol grubunda ise 0.01 olarak bulundu. Sarılık ve ABO (+) sarılık gruplarında allel sıklığı belirgin yüksekti.

## 7. ÖZET

### COOMBS (-) ABO UYUŞMAZLIĞI VE NEDENİ BİLİNMEYEN SARILIĞI OLAN YENİDOĞANLARDA HİPERBİLİRÜBİNEMİ İLE UDP GLUKURONİL TRANSFERAZ (UGT1A1) PROMOTER POLİMORFİZMİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Patolojik sarılık oluşumunu ve süresini etkileyen bazı risk faktörleri bilinmesine rağmen olguların %50'sinde sebep bulunamaz. Asya ırkına sahip olma ve kardeşlerinde sarılık öyküsü bulunması gibi etnik ve ailevi özellikler sarılık gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Semptomatik ABO hemolitik hastalığı, sıklıkla Coombs pozitifliğiyle birlikte. ABO uyumsuzluğu saptanan ancak direkt Coombs (-) olan yenidoğanların bir kısmında da patolojik sarılık saptanması genetik nedenlere bağlanmıştır. Üridil difosfoglukuroniltransferaz (UGT1A1) enzim geninde promoter bölgede ve protein kodlayan bölgede oluşan mutasyonların enzim aktivitesinde değişen oranlarda azalmaya ve sarılık riskinde artışa yol açtığı rapor edilmektedir. UGT1A1 genindeki mutasyon ve polimorfizmlerin ırklar arasında değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Bu çalışmada yöremizde nedeni bilinmeyen patolojik sarılık ve direkt Coombs (-) ABO uyumsuzluğu olgularında şiddetli sarılık oluşumunda promoter polimorfizminin etkisi araştırıldı.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmaya Ocak 2005 - Mayıs 2006 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Servergazi Devlet Hastanesi ve Denizli Devlet Hastanesi'nde doğan, maternal diabet ve asfiksi öyküsü olmayan, Rh-subgrup uyumsuzluğu, G6PDH eksikliği, hemoliz, polisitemi, enfeksiyon, dehidratasyon bulguları, hipotirodi, karaciğer hastalığı, kromozom anomalisi saptanmayan ve anne sütüyle beslenen 104 term yenidoğan alındı. İlk bir haftalık izlemde serum total bilirubin düzeyi (STB)  $\geq 17$  mg/dL olan 26 bebek sarılık, direkt Coombs (-) ABO uyumsuzluğu ve serum total bilirubin düzeyi (STB)  $\geq 17$  mg/dL olan 24 bebek ABO(+) sarılık, STB  $< 12.9$  mg/dL olan 26 bebek kontrol, STB  $< 12.9$  mg/dL ve direkt Coombs(-) ABO uyumsuzluğu olan 28 bebek ABO(+) kontrol



gruplarını oluşturdu. Periferik kan örneğinden DNA izolasyonu yapıp, PCR amplifikasyonu kullanılarak, UGT1A1 geninin promoter bölgesindeki A(TA)<sub>n</sub>TAA dizi analizi incelendi. PCR ürünleri DNA dizi analiz sistemi ile yorumlandı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 104 olgunun 59'unda (%56.7) TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> (homozigot normal) genotipi, 39'unda (%37.5) TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> (heterozigot anormal) genotipi, 6'sında (%5.8) TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> (homozigot anormal) genotipi tespit edildi. Sarılık grubunda 26 yenidoğanın %26.9'unda TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi, %65.4'ünde TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi, %7.7'sinde ise TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi saptandı. ABO (+) sarılık grubundaki 24 yenidoğanın %16.7'sinde TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi, %66.7'sinde TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi, %16.7'sinde ise TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi saptandı. Sarılık gruplarında normal genotipten heterozigot ve anormal homozigot genotipe doğru pik bilirübin düzeylerinin arttığı saptandı (p<0.05). Kontrol grubundaki 26 vakanın %80.8'inde TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi, %19.2'sinde TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi, ABO (+) kontrol grubundaki 28 yenidoğanın %96.4'ünde TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotipi, %3.6'sında TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi saptandı. Kontrol gruplarında TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotipi tespit edilmedi. Heterozigot promoter polimorfizminin sarılık ve ABO (+) sarılık gruplarında belirgin yüksek olduğu ve pik süresini kısalttığı görüldü (p<0.05).

**Sonuç:** Denizli yöresinde UGT1A1 geni promoter polimorfizmlerinin nadir olmadığı; önceki çalışmaların aksine, anne sütüyle beslenen yenidoğanlarda UGT1A1 genindeki heterozigot promoter polimorfizminin ek ikterojen olmaksızın nedeni bilinmeyen şiddetli sarılıklarda ve direkt Coombs (-) ABO uyumsuzluğuna bağlı sarılıklarda risk faktörü olduğu, hiperbilirübineminin şiddetini arttırdığı ve pik süresini kısalttığı saptandı.

## 8. SUMMARY

### AN EVALUATION FOR THE ASSOCIATION OF DIRECT COOMBS (-) ABO INCOMPATIBLE AND NEONATAL HYPERBİLİRUBİNEMIA WITH UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE(UGT1A1) GENE POLYMORPHISM

**Aim:** Although some risk factors that affect the development and duration of pathologic jaundice are known, the reasons for it cannot be found in 50% of the cases. The ethnic and familial properties like belonging to the Asian race and having a jaundice story in brothers/sisters are thought that genetic factors have a role in developing jaundice. Symptomatic ABO hemolytic disease usually occurs with Coombs positive status. It is reported that the mutations which develop at the protein enhancer and promoter region of UGT1A1 enzyme gene cause a decrease in the enzyme activity and an increase in jaundice risk at various ratios. It is known that the mutations and polymorphisms at UGT1A1 gene change among ethnic groups. In this study, the effect of promoter polymorphism at the development of severe jaundice has been observed in our region. This affect has been observed in the cases that have idiopathic pathologic jaundice and direct Coombs (-) ABO incompatible.

#### **Method:**

#### **Participants**

One hundred and four full term newborn babies have been included in this study in terms of the following criteria: The newborn babies were born between January 2005 – May 2006 in Pamukkale University, The Research Hospital of The Faculty of Medicine, Servergazi State Hospital and Denizli State Hospital. They were fed with mother milk and they did not have Rh subgroup incompatible, hemolysis, polistemia, asphyxia, infection, dehydration symptoms, G6PDH defect, hypothyroidism, liver disease, chromozomal anomalia or maternal diabetes.

In the first week, depending on the test results, we have formed the experiment and control groups. We have formed the jaundice group with 26 babies

whose serum total bilirubin levels were higher than 17 mg/dL, the ABO + jaundice group with 24 babies who had direct Coombs (-) ABO incompatible and whose serum total bilirubin levels were higher than 17 mg/dL, the control group with 26 babies whose serum total bilirubin levels were lower than 12.9 mg/dL, and the ABO incompatible group with 28 babies who had direct Coombs (-) ABO incompatible and whose serum total bilirubin levels were lower than 12.9 mg/dL. DNA isolation was performed from peripheral blood sample. Then, A(TA)<sub>n</sub>TAA sequence analysis at the promoter region of UGT1A1 gene was observed by using PCR amplification. The PCR products were interpreted with DNA sequence analysis system.

### **Result:**

Among the 104 cases in the study, the following genotypes were detected: 59 cases (56.7%) with TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotype (homozygot normal genotype), 39 cases (37.5%) with TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotype (heterozygot abnormal genotype), and 6 cases (5.8%) with TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotype (homozygot abnormal genotype). Among the 26 newborns in the jaundice group, the following genotypes were detected: 26.9% TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotype, 65.4% TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotype, and 7.7% TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotype. Among the 24 newborns in the ABO (+) jaundice group, the following genotypes were detected: 16.7% TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotype, 66.7% TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotype, and 16.7% TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotype. In the jaundice groups, peak bilirubin levels increased from the normal genotype to heterozygot and abnormal homozygot genotype ( $p < 0.05$ ). Among the 26 cases in the control group, the following genotypes were found: 80.8% TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotype and 19.2% TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotype. Among the 28 newborns in the ABO (+) control group, the following genotypes were found: 96.4% TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub> genotype, 3.6% TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub> genotype. On the other hand, TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> genotype was not detected in the control groups. In the jaundice and the ABO (+) jaundice groups, it was seen that the heterozygot promoter polymorphism significantly higher and it decreases the peak time ( $p < 0.05$ ).

### **Conclusion:**

According to the results, the UGT1A1 gene promoter region polymorphisms are not seldom in Denizli region. In contrast with the recent studies, in newborns

feeding with mother milk, the heterozigot promoter polymorphisms at UGT1A1 gene was a risk factor for the ethiology idiopatic severe jaundices without additional icterogenic factor and in cases with direct Coombs (-) ABO incompatible and it increases severity of hyperbilirubinemia and decreases peak time of hyperbilirubinemia.

## 9.KAYNAKLAR

1-Stoll BJ, Kliegman RM. The fetus and the neonatal infant. In: Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia:WB Saunders Company, 2004: 592-598.

2- Madan A, McMahon JR, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA eds. Avery's Disease of the Newborn, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005:1226-1256.

3- Zipursky A, Bowman JM. Isoimmune hemolytic disease. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1993: 44-74.

4- Babaoglu MO, Yigit S, Aynacioglu AS, Kerb R, Yurdakok M, Bozkurt A. Neonatal jaundice and bilirubin UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene polymorphism in Turkish patients. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006; 98(4):377-380.

5- Sarici SU, Yurdakok M, Serdar MA, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yigit S. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. Pediatrics 2002; 109:53.

6- Bhutani VK, Johnson LH, Sivieri EM. Universal newborn bilirubin screening (abstract). Pediatr Res. 1997; 41:191.

- 7- Seidman DS, Ergaz Z, Paz I, et al. Predicting the risk of jaundice in fullterm healthy newborns : a prospective population based study. J Perinatol 1999; 19(8,pt1):564-567.
- 8- Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant bilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics 1999; 103:6-14.
- 9- Alpay F. Sarılık. In: Türk Neonatoloji Derneği. Yurdakök M, Erdem G, eds. Neonatoloji. Ankara: Alp Ofset, 2004; 559-578.
- 10- Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. Pediatrics. 2003;111(4): 886-893.
- 11- Kaplan M, Hammerman C, Renbaum P, Klein G, Levy-Lahad E. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinaemia in ABO-incompatible neonates. Lancet 2000; 356:652-653.
- 12- Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease, In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Newborn. St Louis; Mosby 2002; 1309-1350.
- 13- Oran O, Gürakan B. Bilirubin metabolizması. In: Özalp İ, Tunçbilek E, Tuncer M (eds). Katkı Pediatri Dergisi: Yenidoğan Sarılıkları. Takav Yayıncılık Ankara 1995; 16:667-679.
- 14- Can G, Çoban A, İnci Z. Yenidoğan Sarılıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt:1 Nobel İstanbul 2002; 402-420.

- 15- Phyllis A, Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344:581-590.
- 16- Setia S, Villaveces A, Dhillon P, Mueller BA. Neonatal jaundice in Asian, white and mixed-race infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156:276-279.
- 17- Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *AJDC* 1988; 142:1065-1069.
- 18- Huang CS, Chang PF, Huang MJ, Chen ES, Hung KL. Relationship between bilirubin UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 2002; 52:601–605.
- 19- Gourley GR. Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Semin Neonatol.* 2002; 7(2):135-141.
- 20- Hay MW, Hayward AR, Levin MJ, Sondheimer MJ. In: Thilo EH, Rosenberg AA. *Current Pediatric Diagnosis & Treatment.* 2003; 82-126.
- 21- American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994;94:558-565.
- 22- Özkaya H. İndirekt Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda ABO, Rh ve Subgrup (Kell, C,E) Uyuşmazlıkları. *Uzmanlık Tezi, İstanbul* 1997; 1-22.
- 23- Mohanty D, Mukherjee MB, Colah RB. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in India. *Indian J Pediatr.* 2004; 71:525-529.
- 24- Oner R, Gumruk F, Acar C, Oner C, GurgeyA, Aktay C. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Haematologica* 2000; 85: 320-321.

- 25- Bülbül A, Okan F, Uslu S, İşçi E, Nuhuğlu A. Term bebeklerde hiperbilirubineminin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin araştırılması. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40:199- 203.
- 26- Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician* 2002; 65:599-606.
- 27- Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert's syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:12128–12132.
- 28- Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicken S, Maisels MJ, Lau J. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Hyperbilirubinemia. Pediatrics* 2004; 114:130-153.
- 29- Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B. Isoimmunization is unlikely to be the cause of hemolysis in ABO-incompatible but direct antiglobulin test-negative neonates. *Pediatrics*. 2002; 110(1):127-130.
- 30- Kaplan M, Hammerman C. Understanding severe hyperbilirubinemia and preventing kernicterus: adjuncts in the interpretation of neonatal serum bilirubin. *Clin Chem Acta*. 2005; 356(1-2):9-21.
- 31- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.
- 32- American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia Practice parameter:



management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994;94:558-565.

33- Yetman RJ, Parks DK, Huseby V, Mistry K, Garcia J. Rebound bilirubin levels in infants receiving phototherapy. *J Pediatr* 1998; 133:705-707.

34- Wells PG, Mackenzie PI, Chowdhury RJ, Guillemette C, Gregory PA, Ishii Y, Hansen AJ, Kessler, Kim PM, Chowdhury NR, Ritter JK. Glucuronidation And The UDP-Glucuronosyltransferases In Health and Disease. *Drug Metab Dispos.* 2004; 32(3):281-290.

35- Karakurt Ö, Melli M . Antineoplastik Kemoterapinin Bireyselleştirilmesi ve Farmakogenetik. *International Journal of Hematology and Oncology.* 2005; 3(15): 156-164.

36- Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996; 47:578-581.

37- Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, Lindhout D, Tytgat GN, Jansen PL, Elferink RO, Chowdhury NR. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 333:1171 -1175.

38- Beutler E, Gelbert T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(14):8170-8174.

39- De Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Glucuronidation in humans. Pharmacogenetic and developmental aspects. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36(6):439-452.

- 40- Burchell B, Hume R. Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 14(10): 960-966.
- 41- Akaba K, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Wakabayashi T, Hiroi M, Yasumura S, Maki K, Aikawa S, Hayasaka K. Neonatal hyperbilirubinemia and a common mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese. *J Hum Genet*. 1999; 44(1):22-25.
- 42- Ulgenalp A, Duman N, Schaefer FV, Whetsell L, Bora E, Gulcan H, Kumral A, Oren H, Giray O, Ercal D, Ozkan H Analyses of Polymorphism for UGT1\*1 Exon 1 promoter in neonates with pathologic and prolonged jaundice. *Biol Neonate*. 2003; 83:258-262.
- 43- Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics* 1999; 103:1224–1227.
- 44- Alpay F, Sarıcı SU, Tosuncuk HD, Serdar MA, İnanc N, Gökçay E. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000; 106:16.
- 45-Odell GB: Neonatal Hyperbilirubinemia. New York, Grune & Stratton, 1980, pp 39–41.
- 46- Aono S, Adachi Y, Uyama E, Yamada Y, Keino H, Nanno T, Koiwai O, Sato H: Analysis of genes for bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase in Gilbert's syndrome. *Lancet* 1995; 345:958-959.
- 47- Bancroft JD, Kremer B, Gourley GR. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr* 1998; 132:656-660.
- 48- Roy-Chowdhury N, Deocharan B, Bejjanki HR, Roy-Chowdhury J, Koliopoulos C, Petmezaki S, Valaes T. Presence of the genetic marker for Gilbert syndrome is

associated with increased level and duration of neonatal jaundice. *Acta Paediatr.* 2002; 91(1):100-101.

49- Çakaloz İ. Yenidoğan sarılığı ile üridin difosfoglukuronil transferaz geninin polimorfizmi arasındaki ilişki. *Uzmanlık Tezi*, 2005;1-67.

50- Koiwai O, Nishizawa M, Hasada K, Aono S, Adachi Y, Mamiya N, Sato H. Gilbert's syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in the gene for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase. *Hum Mol Genet* 1995;4:1183-1186.

51- Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res.* 2004; 56:682-689.

52- Chaar V, Keclard L, Diara JP, Leturdu C, Elion J, Krishnamoorthy R, Clayton J, Romana M. Association of UGT1A1 polymorphism with prevalence and age at onset of cholelithiasis in sickle cell anemia. *Haematologica* 2005 ; 90(2):188-199.

53- Huang YY, Huang CS, Yang SS, Lin MS, Huang MJ, Huang CS. Effects of variant UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and thalassemia on cholelithiasis. *World J Gastroenterol.* 2005; 28;11(36):5710-5713.

54- Huang CS, Chang PF, Huang MJ, Chen ES, Chen WC. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, the UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene, and neonatal hyperbilirubinemia. *Gastroenterology.* 2002; 123(1):127-133.

55- Sampietro M, Lupica L, Perrero L, Comino A, Martinez di Montemuros F, Cappellini MD, Fiorelli G. The expression of uridine diphosphate glucuronosyltransferase gene is a major determinant of bilirubin level in

heterozygous -thalassaemia and in glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency. Br J Haematol. 1997; 99: 437–439.

56- Galanello R, Perseu L, Melis MA, Cipollina L, Barella S, Giagu N, Turco MP, Maccioni O, Cao A. Hyperbilirubinemia in heterozygous-thalassaemia is related to co-inherited Gilbert's syndrome. Br J Haematol. 1997;99:433–436.

57- Iolascon A, Faienza MF, Perrotta S, Meloni GF, Ruggiu G, del Giudice EM. Gilbert's syndrome and jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient neonates. Haematologica 1999; 84:99-102.

58- Kaplan M, Hammerman C, Beutler E. Heterozygosity for a polymorphism in the promoter region of the UGT1A1 gene. Journal of Hepatology 2001;35: 148-151.

59- Galanello R, Cipollina MD, Carboni G, Perseu L, Barella S, Corrias A, Cao A. Hyperbilirubinemia, glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency and Gilbert's syndrome. Eur J Pediatr. 1999; 158:914-916.

60- Strassburg CP, Manns MP. Jaundice, genes and promoters. J Hepatol. 2000; 33(3):476-479.

61- Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, Li Volti S, Mollica F, Salemi I, Din Z, Cassidy A, Hume R, Burchell B. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. J Pediatr. 1999; 134:441–446.

62- Seco ML, del Rio E, Barcelo MJ, Remacha A, Ginovart G, Moliner E, Baiget M. Interest in the study of genetic variants of the promoter region of the UGT1A1 gene in neonatal jaundice. An Esp Pediatr. 2002; 56:139-143.

- 63- Yamamoto K, Sato H, Fujiyama Y, Doida YU, Bamba T. Contribution of two missense mutations (G71R and Y486D) of the bilirubin UDP glycosyltransferase (UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1406: 267–273.
- 64- Huang CS, Luo GA, Huang MJ, Chen ES, Young TH, Chao YC. A novel compound heterozygous variation of the uridine-diphosphoglucuronosyl transferase 1A1 gene that causes Crigler-Najjar syndrome type II. *Pharmacogenetics*. 2001 Oct;11(7):639-642.
- 65- Watchko JF, Daood MJ, Biniwale M. Understanding neonatal hyperbilirubinaemia in the era of genomics. *Semin Neonatol*. 2002 Apr;7(2):143-152.
- 66- A Kadakol, BS Sappal, SS Ghosh, M Lowenheim, A Chowdhury, S Chowdhury, A Santra, IM Arias, J Roy Chowdhury and MR Roy Chowdhury. Interaction of coding region mutations and the Gilbert-type promoter abnormality of the UGT1A1 gene causes moderate degrees of unconjugated hyperbilirubinaemia and may lead to neonatal kernicterus. *Journal of Medical Genetics* 2001: 38 , 244–249.
- 67- KS Lee, M Perlman, M Ballantyne, I Elliot and T To, Association between duration of neonatal hospital stay and readmission rate. *Journal of Pediatrics* 1995: 758–766.
- 68- TB Newman, GJ Escobar, VM Gonzales, MA Armstrong, MN Gardner and BF Folck, Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999;104;1198–1203.

- 69- Fertrin KY, Goncalves MS, Saad ST, Costa FF. Frequencies of UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) gene promoter polymorphisms among distinct ethnic groups from Brazil. *Am J Med Genet.* 2002; 108(2):117-119.
- 70- Biondi ML, Turri O, Dilillo D, Stival G, Guagnellini E. Contribution of the TATA-box genotype (Gilbert syndrome) to serum bilirubin concentrations in the Italian population. *Clin Chem.* 1999; 45:897-898.
- 71- Skarke C, Grosch S, Geisslinger G, Lotsch J. Single-step identification of all length polymorphisms in the UGT1A1 gene promoter. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004; 42:133-138.
- 72- Iolascon A, Faienza MF, Centra M, Storelli S, Zelante L, Savoia A. (TA)<sub>8</sub> allele in the UGT1A1 gene promoter of a Caucasian with Gilbert's syndrome. *Haematologica.* 1999; 84:106-109.
- 73- Tsezou A, Tzetis M, Kitsiou S, Kavazarakis E, Galla A, Kanavakis E A Caucasian boy with Gilbert's syndrome heterozygous for the (TA)<sub>(8)</sub> allele. *Haematologica* 2000; 85:319.
- 74- Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics.* 1986; 78(5): 837-843.
- 75- Watchko JF. Genetics and the risk of neonatal hyperbilirubinemia: commentary on the article by Huang et al. on page 682. *Pediatr Res.* 2004; 56(5):677-678.
- 76- Ishihara T, Kaito M, Takeuchi K, Gabazza EC, Tanaka Y, Higuchi K, Ikoma J, Watanabe S, Sato H, Adachi Y. Role of UGT1A1 mutation in fasting hyperbilirubinemia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16(6):678-682.

- 77- Laperche Y, Praux AM, Feldman G, Mahu JL, Berthelot P. Effect of fasting on organic anion uptake by isolated rat liver cells. *Hepatology* 1981; 1: 617–621.
- 78- Sorrenito D, Stump DD, Zhou S, Ness KV, Isola LM, Berki PD. The hepatocellular uptake of free fatty acid is selectively preserved during starvation. *Gastroenterology* 1994; 107: 1415–1424.
- 79- Kutz K, Egger G, Bachofen H, Preisig R. Effect of fasting on endogenous carbon monoxide production in normal subjects and those with constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's syndrome). In: Berk PD, ed. *Proceedings of the Fogarty International Symposium on the Chemistry and Physiology of Bile Pigments*. NHI-77-110, Washington DC: Department of Health, Education and Welfare, 1977; 156–167.
- 80-Tirona RG, Leake BF, Merino G, Kim RB. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allele variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem* 2001; 276:35669–35675.
- 81-Nozawa T, Nakajima M, Tami I, Noda K, Nezu J, Sai Y, Tsuji A, Yokoi T. Genetic polymorphisms of human organic anion transporter OATP-C (SLC21A6) and OATP-B (SLC21A9): allele frequencies in the Japanese population and functional analysis. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302:804–813.

Hasta sıra no	Grup	Cinsiyet	Doğum ağırlığı (gr)	Gebelik yaşı (hafta)	Anne yaşı	Direkt bilirubin (mg/dL)	Pik bilirubin (mg/dL)	Pik süresi (gün)	UGT1A1 genindeki genotipler
1	Sarılık	Erkek	3600	39	22	0.3	19.0	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
2	Sarılık	Erkek	3500	39	27	0.4	21.9	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
3	Sarılık	Erkek	3350	40	30	0.5	17.0	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
4	Sarılık	Erkek	3300	39	23	0.3	21.5	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
5	Sarılık	Erkek	3030	38	25	0.6	21.0	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
6	Sarılık	Erkek	3850	40	22	0.6	19.6	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
7	Sarılık	Erkek	3400	39	28	0.7	20.0	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
8	Sarılık	Erkek	3310	38	29	0.5	21.0	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
9	Sarılık	Erkek	3060	38	29	0.8	18.5	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
10	Sarılık	Erkek	2950	38	22	1.1	22.0	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
11	Sarılık	Erkek	3150	39	27	0.9	20.2	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
12	Sarılık	Erkek	3230	40	25	0.4	19.6	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
13	Sarılık	Erkek	3400	38	26	0.5	21.5	3	TA <sub>7</sub> /TA <sub>7</sub>
14	Sarılık	Erkek	3500	39	27	1.2	19.1	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
15	Sarılık	Erkek	3800	40	22	0.4	19.2	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
16	Sarılık	Erkek	2900	39	28	0.4	18.9	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
17	Sarılık	Erkek	3600	38	30	0.7	18.6	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
18	Sarılık	Kız	3060	38	27	0.9	20.5	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
19	Sarılık	Kız	3750	38	29	0.7	17.5	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>



20	<b>Sarılık</b>	Kız	2800	38	24	1.1	19.2	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
21	<b>Sarılık</b>	Kız	3350	38	27	0.8	19.1	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
22	<b>Sarılık</b>	Kız	3300	39	25	1.0	20.3	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
23	<b>Sarılık</b>	Kız	3800	38	24	1.2	23.0	3	TA <sub>7</sub> /TA <sub>7</sub>
24	<b>Sarılık</b>	Kız	3150	39	26	0.5	17.9	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
25	<b>Sarılık</b>	Kız	2850	38	29	0.7	19.3	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
26	<b>Sarılık</b>	Kız	3700	39	24	0.5	19.5	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
1	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Erkek	3350	40	26	0.9	20.5	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
2	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Erkek	3400	39	25	1.1	25.0	3	TA <sub>7</sub> /TA <sub>7</sub>
3	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Erkek	3500	38	22	0.8	19.7	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
4	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Erkek	3400	39	21	1.0	23.2	3	TA <sub>7</sub> /TA <sub>7</sub>
5	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Erkek	3400	40	30	1.2	20.1	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
6	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Erkek	3500	38	23	0.8	18.9	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
7	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Erkek	3720	39	28	0.6	20.2	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>

8	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Erkek	3400	39	24	0.3	19.9	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
9	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Erkek	3500	38	26	0.6	20.2	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
10	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Erkek	3600	39	28	0.9	25.0	4	TA <sub>7</sub> /TA <sub>7</sub>
11	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Erkek	3880	38	28	0.5	18.9	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
12	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Erkek	3830	39	32	0.3	20.8	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
13	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Erkek	3400	39	25	0.3	19.9	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
14	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Kız	3210	39	23	1.1	19.0	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
15	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Kız	3800	39	29	0.8	22.0	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
16	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Kız	3100	39	29	0.6	18.9	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
18	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Kız	3300	39	26	0.5	19.2	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
19	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Kız	3300	39	21	0.7	19.1	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>

20	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Kız	3450	39	26	0.5	18.5	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
21	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Kız	3200	39	26	0.4	19.1	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
22	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Kız	3600	38	23	0.6	19.2	4	TA <sub>7</sub> /TA <sub>7</sub>
23	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Kız	3250	39	26	1.0	18.2	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
24	<b>ABO(+)</b> <b>Sarılık</b>	Kız	3100	39	25	0.9	19.5	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
1	<b>Kontrol</b>	Erkek	3200	40	26	0.2	5.5	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
2	<b>Kontrol</b>	Erkek	3590	39	31	0.4	8.2	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
3	<b>Kontrol</b>	Erkek	3650	39	27	0.2	9.6	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
4	<b>Kontrol</b>	Erkek	3200	39	26	0.1	7.2	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
5	<b>Kontrol</b>	Erkek	3390	39	27	0.5	6.1	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
6	<b>Kontrol</b>	Erkek	3800	39	31	0.3	6.5	6	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
7	<b>Kontrol</b>	Erkek	3300	38	28	0.4	7.2	6	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
8	<b>Kontrol</b>	Erkek	2900	40	25	0.1	10.7	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
9	<b>Kontrol</b>	Erkek	3300	38	28	0.3	10.1	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
10	<b>Kontrol</b>	Erkek	3100	39	24	0.4	7.1	6	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
11	<b>Kontrol</b>	Kız	3150	39	23	0.5	9.7	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
12	<b>Kontrol</b>	Kız	3450	40	28	0.4	9.5	6	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>

13	<b>Kontrol</b>	Kız	3180	38	25	0.8	11.5	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
14	<b>Kontrol</b>	Kız	3400	39	29	0.4	9.4	6	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
15	<b>Kontrol</b>	Kız	3800	38	20	0.1	9.2	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
16	<b>Kontrol</b>	Kız	3400	40	28	0.2	9.2	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
17	<b>Kontrol</b>	Kız	3200	39	26	0.4	8.5	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
18	<b>Kontrol</b>	Kız	3700	40	26	0.8	11.3	6	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
19	<b>Kontrol</b>	Kız	3550	38	24	0.5	9.7	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
20	<b>Kontrol</b>	Kız	3500	39	28	0.6	11.5	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
21	<b>Kontrol</b>	Kız	3400	38	28	0.4	9.6	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
22	<b>Kontrol</b>	Kız	3700	40	26	0.7	10.7	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
23	<b>Kontrol</b>	Kız	3600	40	21	0.6	9.2	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
24	<b>Kontrol</b>	Kız	3500	39	29	0.2	8.9	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
25	<b>Kontrol</b>	Kız	3000	38	27	0.4	7.7	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>
26	<b>Kontrol</b>	Kız	3400	39	26	0.2	9.5	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
1	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Erkek	3620	38	30	0.3	7.5	2	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
2	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Erkek	3000	38	26	0.2	5.3	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
3	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Erkek	2650	38	24	0.5	7.8	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
4	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Erkek	3600	39	27	0.3	9.7	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
5	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Erkek	3700	38	27	0.3	9.6	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>

6	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Erkek	3300	40	32	0.6	9.8	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
7	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Erkek	3400	39	34	0.2	9.3	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
8	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Erkek	3810	38	28	0.3	10.2	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
9	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Erkek	3350	38	26	0.5	8.8	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
10	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Erkek	3420	38	28	0.4	8.2	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
11	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Erkek	3850	40	31	0.8	10.5	3	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
12	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Erkek	3320	39	27	0.4	9.5	7	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
13	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Erkek	2900	38	25	0.1	9.3	6	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
14	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Kız	3080	40	24	0.9	11.4	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
15	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Kız	3380	40	26	0.5	8.8	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
16	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Kız	3650	39	25	0.6	8.5	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
17	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Kız	3800	39	23	0.3	9.1	6	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
28	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Kız	3880	38	29	0.4	9.9	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
19	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Kız	3350	40	36	0.2	8.7	6	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
20	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Kız	3400	40	29	0.5	8.9	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
21	<b>ABO(+) Kontrol</b>	Kız	3180	40	27	0.4	8.4	7	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>

22	<b>ABO(+) Kontrol</b>	K1z	3600	38	24	0.9	10.1	6	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
23	<b>ABO(+) Kontrol</b>	K1z	3150	39	30	0.7	10.8	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
24	<b>ABO(+) Kontrol</b>	K1z	2980	39	25	0.5	9.6	6	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
25	<b>ABO(+) Kontrol</b>	K1z	3150	39	24	0.2	9.4	6	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
26	<b>ABO(+) Kontrol</b>	K1z	3250	38	30	0.1	8.5	6	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
27	<b>ABO(+) Kontrol</b>	K1z	3400	38	26	0.4	9.9	5	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>
28	<b>ABO(+) Kontrol</b>	K1z	3620	38	26	0.3	7.8	4	TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

### Araştırmanın Konusu:

Yenidoğan bebeklerin yaklaşık %60-80'inde yaşamın ilk günlerinde sarılık görülür. Bu bebeklerin %5-15'inde sarılık ciddi olup, beyne toksik etkili olabilmektedir. Sarılıklı bebeklerin yarısında neden bulunamamaktadır. Sarılıklı bebeklerin kardeşlerinde de sarılık görülmesi genetik nedenleri düşündürmüş olup bu nedenlerden biri de UGT1A1 geninde promoter polimorfizmidir. Tanı için bebeğinizden 2 cc kandan DNA izolasyonu gereklidir. Kan alma işlemi öncesinde bebeğinizin ayrıntılı fizik muayenesi yapılacak ve sonuç hakkında size bilgi verilecektir. Bebeğinizde bu incelemenin yapılmasını istiyorsanız, formu imzalayınız.

### Araştırmanın Yürütücüleri:

Prof. Dr. Hacer ERGİN

Prof. Dr.Ö. Erol ATALAY

Dr: Mevlüt BİCAN

Araştırmadan önce gerekli bilgileri dinledim ve yukarıdaki metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırma'ya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

### Gönüllünün

*Adı Soyadı:*

*İmzası:*

*Adresi:*

*Tel:*

### Açıklamayı yapan araştırmacının

*Adı Soyadı: Dr: Mevlüt Bican*

*İmzası :*