



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN SARILIĞI İLE VİTAMİN B12 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Meltem TURAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2019



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN SARILIĞI İLE VİTAMİN B12 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Meltem TURAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Hilal ÖZKAN

BURSA-2019

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Gereç ve Yöntem.....	19
Bulgular.....	22
Tartışma.....	31
Sonuç.....	38
Kaynaklar.....	39
Teşekkür.....	44
Özgeçmiş.....	45

ÖZET

Zamanında doğan yenidoğan bebeklerin yaklaşık %60'ında sarılık görülmekte ve bu bebeklerin bir kısmında patolojik düzeylerde seyretmekte veya uzayabilmektedir. Uzayan ve patolojik sarılık durumlarında etiyolojiye yönelik yapılan incelemelerin yaklaşık yarısında neden saptanamamaktadır. Eritrositlerin olgunlaşmasında, folik asitle birlikte hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli DNA sentezinde rolü olduğu bilinen B12 vitamininin eksikliği, kırmızı kan hücrelerinin yıkımı sonucunda aşırı miktarda hem üretime neden olur ve bu da hiperbilirubinemi ile sonuçlanır. Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan ünitemize başvuran patolojik sarılıklı olgularda ve annelerinde vitamin B12 düzeylerine bakılarak, yenidoğan sarılıklarında vitamin B12 eksikliğinin rolü, aynı zamanda anne ve bebek vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu prospektif çalışmaya 01/02/2018-31/05/2019 tarihleri arasında yenidoğan ünitemize sarılık nedeniyle başvuran 37 hafta ve üzeri bebekler alındı. Patolojik sarılığı olanlar hasta grubu, patolojik sarılığı olmayanlar ise kontrol grubu olarak alındı. Bilirubin düzeyi bilirubin nomogramında %95 persentil üzerinde olan veya sarılığı 2 haftadan uzun süren bebekler patolojik sarılık grubuna dahil edildi. Anne ve bebeklerde vitamin B12 düzeyinin 250 ng/l'nin altında olması düşük olarak kabul edildi ve tedavi planlandı.

Çalışmaya toplam 211 bebek dahil edildi. Dahil edilen bebeklerden 160 tanesi patolojik sarılık grubu, 51 tanesi ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Patolojik sarılık grubundaki 160 olgudan kan uyuşmazlığı, idrar yolu enfeksiyonu, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) eksikliği, hipotiroidi ve piruvat kinaz (PK) eksikliği olanlar dışlandı. Geri kalan 98 hastada herhangi bir neden bulunamadı ve bu grup ile kontrol grubu karşılaştırıldı. Çalışmada gruplar arasında cinsiyet, anne yaşı, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, doğum şekli açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. Hasta grubunda vitamin B12 eksikliği (%60,2), kontrol grubuna göre (%31,4) anlamlı olarak yüksek bulundu. Benzer şekilde vitamin B12 eksikliği olan bebeklerin annelerinde de

yüksek oranda B12 eksikliği saptandı. Vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan olgular arasında demografik özellikler, hiperbiliuribinemini şiddeti ve fototerapi gereksinimi açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç olarak; bu çalışma ile annedeki vitamin B12 eksikliğinin bebek vitamin B12 eksikliği ile ilişkisi olduğunu ve bebekteki vitamin B12 eksikliğinin anlamlı olarak sarılık gelişimine yol açtığı saptandı. Dolayısıyla hem gebelikte hem doğum sonrası anne ve bebeklerde vitamin B12 düzeylerine bakılması gerekli olduğu, gebelik ve laktasyon döneminde yeterli B12 vitamin alımının sağlanmasının önemi gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan sarılıkları, vitamin B12 eksikliği, izlem, risk faktörleri.

SUMMARY

Investigation Of The Relationship Between Newborn Jaundice And Vitamin B12 Levels

Jaundice is seen in approximately 60% of newborn infants born in time, and some of these babies may develop or progress at pathological levels. In cases of prolonged and pathological jaundice, about half of the studies on the etiology cannot be identified. The deficiency of vitamin B12, which is known to play a role in the DNA synthesis required for cell division and proliferation along with folic acid in maturation of erythrocytes, results in excessive production of both as a result of the destruction of red blood cells, resulting in hyperbilirubinemia. In this study, we aimed to investigate the role of vitamin B12 deficiency in newborn jaundice and to investigate the relationship between maternal and infant vitamin B12 levels in patients with pathological jaundice and their mothers who were admitted to Neonatal Unit of Uludag University.

This prospective study included infants aged 37 weeks and older who presented to Neonatal Unit of Uludag University with jaundice between February 2018 and May 2019. Patients with pathological jaundice were included in the patient group, and those without pathological jaundice as the control group. Infants whose bilirubin level was above 95% percentile on bilirubin nomogram or whose jaundice lasted longer than 2 weeks were included in the pathological jaundice group. It was considered that vitamin B12 level below 250 ng/l was low in the mother and infants and treatment was planned.

A total of 211 infants were included in the study. Among the included infants, 160 were accepted as pathological jaundice group and 51 as control group. Of 160 patients with pathological jaundice, blood incompatibility, urinary tract infection, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH)

deficiency, hypothyroidism and pyruvate kinase (PK) deficiency were excluded. In the remaining 98 patients, no cause was found and this group was compared with the control group. There was no significant difference between the groups in terms of gender, maternal age, gestational week, birth weight, delivery type. Vitamin B12 deficiency (60.2%) was significantly higher in the patient group than in the control group (31.4%). Similarly, high levels of B12 deficiency were found in mothers of infants with vitamin B12 deficiency. There was no significant difference between the patients with and without vitamin B12 in terms of demographic characteristics, severity of hyperbilirubinemia and phototherapy requirement.

As a result; In this study, it was found that vitamin B12 deficiency in the mother was associated with infant vitamin B12 deficiency and vitamin B12 deficiency in the baby caused significant jaundice development. Therefore, it was shown that vitamin B12 levels should be evaluated both in pregnancy and postpartum mothers and babies and the importance of providing adequate vitamin B12 intake during pregnancy and lactation was shown.

Keywords: Neonatal jaundice, vitamin B12 deficiency, follow-up, risk factors.

GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık genellikle başka sağlık sorunu olmayan yenidoğan bebeklerdeki en sık klinik bulgulardan biridir. Normal fizyolojik bir durum olarak kabul gören, çoğu kez serum total bilirubin konsantrasyonunun bebek için tehlike kaynağı olmayacak düzeylerde kalmasına rağmen, yenidoğanların küçük bir bölümünde geri dönüşümsüz ciddi beyin hasarı için tehdit oluşturabilen düzeylere erişebilir. Zamanında tanı konup tedavi edilmeyen yüksek bilirubin düzeylerinin yol açacağı bilirubin ensefalopatisi ciddi nörolojik sekellere neden olur (1).

Yenidoğanda serum total bilirubin düzeyi; bilirubin üretimi, transportu, karaciğer hücresi içine alınması, konjugasyonu, ekskresyonu ve bağırsaklardan reabsorpsiyonu aşamaları arasındaki hassas denge sonucu belirlenir. Bu hassas dengede yenidoğan döneminde hızlı ve dikkat çekici fizyolojik değişiklikler oluşur. Yenidoğanın fetustan devraldığı hemoglobin tipi, yaşa özgü aşırı hemoglobin yükü, eritrosit ömrünün kısalığı, doğumla beraber plasentanın fetal bilirubin uzaklaştırıcı katkısının devreden çıkması, erişkinin 2-3 katı miktarda bilirubin oluşum hızı, karaciğerde yetersiz alım ve yetersiz konjugasyon, enteral beslenmeye başlanmasının gecikmesi veya yetersiz kalması, fetal intestinal β -glukuronidaz enzim aktivitesinin devam etmesi, intestinal floranın oluşmasındaki gecikme ve sonuçta ortaya çıkan enterohepatik dolaşım artışı preterm yenidoğanlarda daha fazla olmak üzere tüm yenidoğanların %65-85'inde sarılık görülmesine neden olur (2).

Hiperbilirubinemi tanımında daha önceden kullanılan postnatal yaşa (güne) göre belirlenen serum bilirubin düzeyi sınırları artık kullanılmamaktadır. Günümüzde total serum bilirubin düzeyinin belirli bir popülasyonda yaşa göre oluşturulan nomogram değerlerinde 95 persentilin üzerinde olması halinde patolojik hiperbilirubinemi tanısı konulur (3).

Uzamış sarılık ise term bebeklerde iki haftadan, preterm bebeklerde üç haftadan uzun süren sarılıklar olarak tanımlanır. Anne sütü ile beslenen bebeklerin %15-40'ında uzamış sarılık görülür. Uzamış sarılıkların büyük

çoğunluğu anne sütü sarılığıdır. Ancak anne sütü sarılığı demek için diğer nedenlerin dışlanması gerekir (1).

Klasik olarak patolojik sarılığa yol açabilecek, ırk, etnik köken, maternal diyabet, düşük doğum ağırlığı, anne sütü ile beslenme, sarılıklı kardeş öyküsü gibi risk faktörleri tanımlanmasına rağmen olguların yaklaşık %50'sinde altta yatan neden tanımlanamamaktadır.

B12 vitamini suda eriyen, mikroorganizmalar tarafından sentezlenen, simetrik ve karmaşık yapıya sahip kırmızı renkli bir vitamindir. Tüm vitaminler içinde en büyük ve karmaşık yapıya sahip olanıdır. B12 vitaminin en önemli işlevi folik asitle birlikte hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli DNA sentezini sağlamasıdır. Eksikliğine en fazla duyarlı olan sistem, hücre çoğalma hızının yüksek olduğu hematopoietik sistem, özellikle eritropoietik seridir. DNA sentezindeki rolü nedeniyle, vitamin B12 gebelik sırasında hücre çoğalması için gereklidir. Vitamin B12 eksikliği, kırmızı kan hücrelerinin olgunlaşmasında hücre lizisine neden olan başarısızlığa neden olur. Kırmızı kan hücrelerinin yıkımı aşırı miktarda hem üretimine neden olur ve bu da hiperbilirubinemi ile sonuçlanır (4,5).

Yenidoğan bebeklerde vitamin B12 eksikliğinin en sık nedeninin maternal yetersiz alım olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmamızda sadece uzamış sarılıkta değil patolojik düzeyde sarılığı olan tüm olgularda ve annelerinde vitamin B12 düzeylerine bakılarak, yenidoğan sarılıklarında vitamin B12 eksikliğinin rolü, aynı zamanda anne ve bebek vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma sonucu ile annelere ve bebeklere yeterli vitamin B12 desteği sağlanmasıyla, sık görülen ve nadir de olsa ciddi nörolojik sorunlara yol açabilen yenidoğan sarılıklarının sıklığının azalması sağlanabilecektir.

GENEL BİLGİLER

Sarılık genellikle başka sağlık sorunu olmayan yenidoğan bebeklerde tıbbi ilgi ve dikkat gerektiren en sık klinik bulgulardan biridir (6). Yaşamın ilk haftasında yaklaşık olarak term bebeklerin %60'ı, preterm bebeklerin ise %80'inde görülür (7). Genellikle geçici bir durum olmasına rağmen yenidoğan sarılığı doğum sonrası ilk haftada hastaneye yatışların sık nedenlerinden biridir (8).

Yenidoğan bebeklerde, eritrositlerin yaşam süresinin kısa olması ve eritrosit sayısının fazlalığı bilirubin yapımının artmasının başlıca nedenleridir. Hiperbilirubinemi zamanında tanınıp tedavi edilmez ise ciddi nörolojik sekellere neden olabilir. Günümüzde bebeklerin erken taburcu edilmesi sarılığın ayaktan takip edilmesi gereğini oluşturmuştur. Erken taburculuk sonrası ciddi hiperbilirubinemi riskinin ve kernikterus riskinin arttığı bilinmektedir (6). Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi, doğum sonrası 72 saatten önce taburcu olmuş bebeklerin hiperbilirubinemi açısından yakın takip edilmesini önermektedir (7).

1. Yenidoğanda Bilirubin Metabolizması

Eritrositlerde mevcut olan oksijen taşımakla görevli hemoglobinin 'Hem' olarak adlandırılan kısmının katabolizması sonucu oluşan pigmente 'bilirubin' denilmektedir. Kırmızı kan hücrelerinin fizyolojik veya artmış düzeyde yıkımı sonucu ortaya çıkan hem, hem oksijenaz aracılığıyla biliverdine, sonrasında biliverdin redüktaz enzimi ile bilirubine dönüşür (2).

Yaşamın ilk dönemlerinde bilirubin'in %80'i fetal eritrositlerin hemolizi sonucu açığa çıkan hem katabolizması ile meydana gelmektedir. Geri kalan %20'si ise eritrosit öncül hücrelerinin ve hem içeren diğer proteinlerin (başlıca sitokrom ve katalaz) yıkımı sonucu oluşur. Hem'in hem oksijenaz ile girdiği reaksiyon sonucu oluşan ürünler CO₂, Fe⁺² ve biliverdindir. Karbonmonoksit

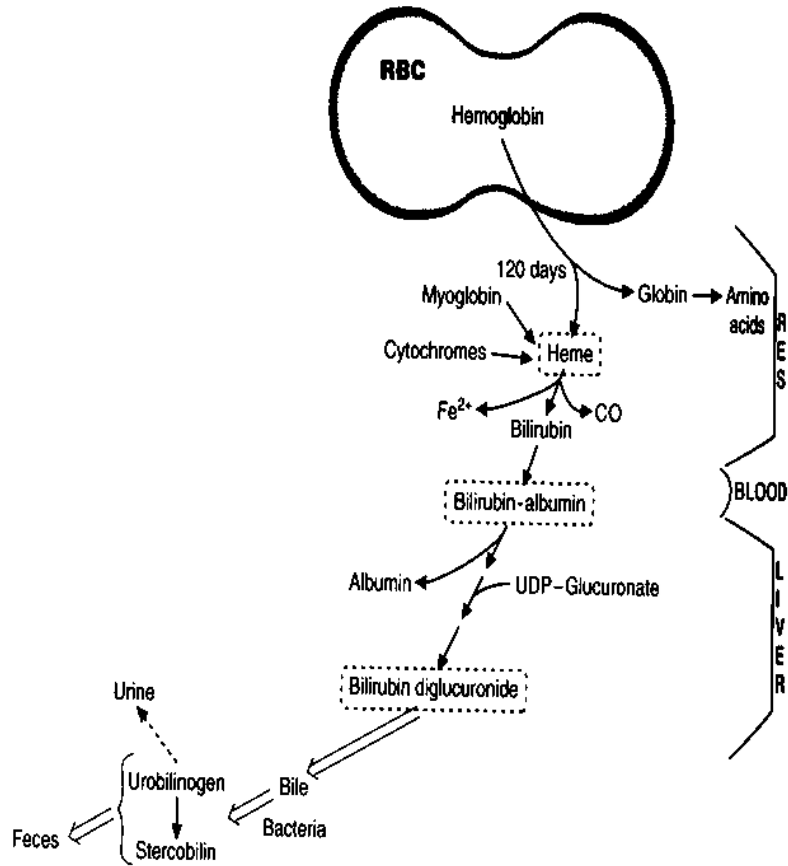
molekölü akciğerler tarafından atılır. Hem katabolizması esnasında oluşan demir vücut tarafından hemoglobin sentezi için tekrar kullanıma sokulur.

Özet olarak Hem'in bilirubine dönüşüm yolağında, önce mikrozomal bir enzim olan hem oksijenaz, sonrasında sitozomal bir enzim olan biliverdin redüktaz görev alır. Retiküloendotelial sistemde mevcut olan hem yıkım yolağının ilk basamağında görevli olan hem oksijenaz enzimi hız sınırlayıcı basamağı oluştururken, hem yükü arttıkça bu enzimin aktivitesinde artış görülmektedir. Hem oksijenaz başlıca hem tarafından indüklenmektedir (9). Yaşamın ilk günlerinde bilirubin üretimi erişkin yaşlara kıyasla yaklaşık olarak 2-3 kat fazla olduğu tahmin edilmektedir. Bilirubin üretimindeki artışı açıklayacak nedenler arasında eritrosit ömrünün kısalığı, artmış enterohepatik sirkülasyon, geniş hematopoietik doku havuzu, intrauterin hayattan ekstrauterin hayata geçiş olarak sıralanabilir.

Yenidoğanlar diğer yaş gruplarına göre daha az plazma bilirubin bağlama kapasitesine sahiptir. Bunun sebebi düşük albumin düzeyi ve azalmış molar bağlama kapasitesidir (9).

Bilirubin dolaşımında dört farklı şekilde bulunmaktadır. Bunlardan oransal olarak en büyüğünü albumine geri dönüşümlü bağlanan bilirubin oluşturmaktadır. Diğerleri ise albumine bağlı olmayan serbest bilirubin, monoglukronid veya diglukronid formda safra ve böbrekten atılıma uygun konjuge bilirubin, albumine kovalent olarak bağlı konjuge bilirubindir. Dolaşımında albumine bağlı olarak karaciğer hücrelerine taşınan bilirubin hücre dışı yüzeyinde albuminden ayrılarak hepatosit içine taşınır. Hepatosit içine taşınma kısmi olarak taşıyıcı aracılı pasif difüzyon aracılığıyla gerçekleştirilir. Hepatosit içinde ligandin veya beta-ligandine (Y protein) bağlanır. Bilirubin de novo sentez, enterohepatik sirkülasyon ve dokular arasındaki şifti ile hepatosit hücreleri tarafından alınışı, konjuge edilmesi ve eksresyonu arasında bir denge bulunmaktadır (9). Hepatosit içine giren bilirubin ligandin aracılığı ile düz endoplazmik retikuluma transfer edilir. Endoplazmik retikuluma transfer edilen bilirubin, Uridindifosfor-glukuronosiltransferaz (UDPGT), enzimi aracılığı ile konjuge edilir. UDPGT enzim aktivitesindeki %1'den azalma dahi hiperbilirubinemiye yol açabilmektedir. Konjuge bilirubin

safla asiti, fosfolipid ve kolesterolla birlikte miçelleri oluşturur. Eksresyon olarak adlandırılan bu işlem enerji gerektirir. Barsağa ulaşan konjuge bilirubin, nispeten unstabil olup kolayca unkonjuge bilirubine dönüşür. Term ve preterm bebeklerde bulunan enterik mukozal bir enzim olan beta-glukuronidaz'ın yüksek konsantrasyonlarda bulunması ve duodenum ve jejunumdaki hafif alkali ortam bilirubinde konjugasyonunda ve bilirubinin enterohepatik sirkülasyonunda artışa yol açarlar. Yenidoğanlar görece barsaklarında daha yüksek konsantrasyonda unkonjuge bilirubine ve beraberinde artmış enterohepatik sirkülasyona sahiptirler. Bunun sebepleri arasında artmış beta-glukuronidaz aktivitesi, bilirubinin ürobilinojene indirgenmesinde etkili olacak bakteriyel floranın erişkinlere kıyasla yokluğu ve gene erişkinlere kıyasla daha yüksek oranda bilirubin monoglukuronid eksresyonu sayılabilir (9).



Şekil 1: Hemoglobun yıkımı ve bilirubin oluşum yolu

2. Yenidoğan Sarılığı Epidemiyolojisi

Yapılan çalışmalara göre yenidoğan dönemindeki hiperbilirubineminin şiddeti ve süresi; doğum ağırlığı, gestasyon haftası, genetik faktörler, ırk, coğrafi bölge, beslenme durumu gibi birçok faktörden etkilenmektedir.

2.1. Genetik, Etnik, Ailesel Faktörler

Yaşamın ilk günlerinde hemen tüm yenidoğanlarda değişik derecelerde sarılık olur. Ancak bilirubin artış hızı ve süresi ırk ve coğrafik bölgelere göre farklılık gösterir. şiddetli hiperbilirubinemi ve uzamış sarılık Doğu Asya ırkında diğer ırklara göre daha fazla görülmektedir (10). ırklar arasındaki bu farklılık, UGT1A1 genindeki polimorfizmden kaynaklanmaktadır. Çalışmalarda Doğu Asya ırkında UGT enzim genindeki bazı mutasyonların konjugasyon yetersizliğine yol açtığı saptanmıştır (11). Genelde serum bilirubin değer en yüksek düzeye doğum sonrası 4-5. günde ulaşmaktadır. Beyaz ırkta ve Afrikan-Amerikan yenidoğanlarda 5. günde, Asyalı yenidoğanlarda ise 10. günde düzeyler gerilemektedir (12).

Term yenidoğanlarda sarılıklı kardeş öyküsünün de hiperbilirubinemi riskini anlamlı şekilde artırmaktadır. Bir nceki kardeşinde 12 ve 15 mg/dl'nin üzerinde bilirubin düzeyleri olan bebeklerde hiperbilirubinemi riskinin sırasıyla 3.1 ve 12.5 kat fazla olduğu bilinmektedir (12).

2.2. Maternal ve Obstetrik Faktörler

Anne yaşı ilerledikçe indirekt hiperbilirubineminin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Diyabetik anne bebeklerinde hiperinsülinemiye bağlı gelişen polisitemi ve diyabetik annelerin sütündeki beta glukuronidaz aktivitesinin yüksekliliği sebebi ile gestasyonel diyabetes mellitusu olan annelerin bebeklerinde hiperbilirubinemi sıklığı daha fazla görülmektedir (13).

Sigara içen annelerin bebeklerinde hiperbilirubineminin daha az görüldüğü tespit edilmiştir. Ancak bu sigara içen annelerde emzirme oranlarının daha düşük olmasıyla bağlantılı olabilir (14).

Çeşitli sebeplerle oluşan plasental yetersizliğe bağlı olarak da polisitemi ve sarılık gelişebilir (15).

Annenin maruz kaldığı bazı ilaçlar da yenidoğan hiperbilirubinemisini etkilemektedir. Anestezide kullanılan ilaçlar ve indüksiyon için kullanılan oksitosin ile yenidoğan sarılığı arasındaki ilişki olduğu tespit edilmiştir (14).

2.3 Bebeğe Ait Faktörler

36-37. gestasyon haftasında doğan yenidoğanların, 39-40. gestasyon haftasında doğan yenidoğanlara kıyasla belirgin hiperbilirubinemi geliştirme riskinin 5.7 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (16).

Cinsiyet açısından bakıldığında erkek bebeklerin hiperbilirubinemi riskinin kızlardan daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır (17).

Anne sütü ve mama ile beslenen yenidoğanlar karşılaştırıldığında ise; serum bilirubininin 12 mg/dl üzerine çıkması açısından anne sütü ile beslenen yenidoğanların daha riskli olduğu gösterilmiştir. Geç anne sütü sarılığı olarak adlandırılan bu durum yaşamın 4. gününden sonra başlar, nadiren 20 mg/dl'yi geçer, 3-12 haftada normale döner (13).

Polisitemi ve sefal hematom, surranal kanama gibi ekstravazasyon durumları da hiperbilirubinemi riskini arttırmaktadır.

2.4. Çevresel Faktörler

Deniz seviyesinden yüksekte doğarlarda hiperbilirubinemi riskinin arttığı gösterilmiştir.

Yenidoğanlara sentetik K vitamini preparatları verilmesi hiperbilirubinemi riskini artırır. Aspirin, bazı iyotlu kontrast maddeler, sefalosporin grubu gibi bazı antibiyotikler bilirubin ile yarışarak bilirubinin albümine bağlanmasını azaltırlar. Bu riskten dolayı bu ilaçlar yenidoğan döneminde kullanılmamalıdır (13).

Serbest radikal oluşumunun arttığı dolaşım yetersizliği, sepsis, aspirasyon, asfiksi durumlarında total serum bilirubin düzeylerindeki günlük artışın kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır (18).

3. Yenidoğan Sarılıklarında Etyoloji

Yenidoğan bebeklerde unkonjuge bilirubin artışı birçok faktöre bağılı olarak oluşmakta veya artmaktadır. Sarılık nedenleri tablo 1 'de özetlenmiştir (3).

Yenidoğan sarılıkları fizyolojik, patolojik ve uzamış sarılık olarak 3 gruba ayrılır.

3.1. Yenidoğanın Fizyolojik Sarılığı

Yenidoğanların hemen hepsinde hayatın ilk haftasında total bilirubin düzeyinin yükselmesi ve bunların 2/3'ünde klinik olarak sarılık görülmesi nedeni ile bu geçiçi hiperbilirubinemiye fizyolojik sarılık denilmektedir.

Yenidoğanda ilk 24 saatten sonra başlayan, 3-5. günlerde pik yapan ve ilk iki haftada kaybolan, artış hızı 5 mg/dl/gün veya 0,2 mg/dl/saatin altında olan, total bilirubin düzeyi bilirubin nomogramında saat olarak yaşa göre <95 percentil olan, direkt bilirubin 1 mg/dl ya da total bilirubin düzeyinin %20'si olduğu durumlar fizyolojik olarak tanımlanır (19).

3.2. Yenidoğanın Patolojik Sarılığı

Patolojik sarılıkların büyük çoğunluğuna bilirubin metabolizma basamaklarında normal fizyolojinin dışında gelişen durumlar sebep olmaktadır. Bu durumları; artmış bilirubin üretimi, hepatik alım eksikliği, yetersiz bilirubin konjugasyonu ve artmış bilirubin enterohepatik dolaşımı şeklinde sıralayabiliriz (20).

Aşağıdaki bulgulardan herhangi birisinin görüldüğü yenidoğanlarda patolojik sarılık düşünölmelidir (21);

1. Hasta bir yenidoğanda sarılık görülmesi,
2. Klinik olarak sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması,
3. Total bilirubin artış hızının günde 5 mg/dl'yi geçmesi,
4. Bilirubin nomogramına göre TSB'nin 95. persentili geçmesi,
5. Direkt bilirubin düzeyinin TSB \leq 5 mg/dl olanlarda 1 mg/dl, TSB >5 mg/dl olanlarda TSB'nin %20'sinden fazla olması
6. Klinik olarak sarılığın term bebeklerde iki haftadan, prematürelerde 3 haftadan uzun sürmesi

7. Dışkının renksiz ve idrarının koyu renkte olması.

Tablo 1. Yenidoganda indirekt hiperbilirubinemi nedenleri

1. Artmış bilirubin yükü
 - a. Hemolitik hastalık
 - i. Rh, ABO ve diğer kan grubu uyumsuzlukları
 - ii. Eritrosit membran defektleri (herediter sferositoz, eliptositoz vb)
 - iii. Eritrosit enzim eksiklikleri (G6PD eksikliği, PK eksikliği vb)
 - iv. Hemoglobinopatiler
 - b. Diğer nedenler
 - i. Sepsis
 - ii. Damar dışına kanama
 - iii. Polisitemi
 - iv. Diyabetik anne çocuğu
2. Artmış enterohepatik dolasım
 - a. Anne sütü sarılığı
 - b. Pilon stenozu
 - c. İnce ya da kalın barsak obstrüksiyonu
3. Azalmış bilirubin klirensi
 - a. Prematürite
 - b. G6PD eksikliği
4. Doğumsal metabolik hastalıklar
 - a. Crigler-Najjar sendromu tip1 ve 2
 - b. Gilbert sendromu,
 - c. Galaktozemi
 - d. Tirozinemi
 - e. Hipermetiyoninemi
5. Endokrin nedenler
 - a. Hipotiroidizm
 - b. Hipopituitarizm

3.3. Yenidoğanın Uzamış Sarılığı

Uzamış sarılık, term bebeklerde iki hafta, preterm bebeklerde üç haftadan uzun süren gözle görülebilen sarılık olarak tanımlanır. Uzamış sarılıklarda direkt bilirubin yüksekliği her zaman patolojiktir ve kolestaz nedenleri araştırılmalıdır. 14 günden uzun süren sarılığın altında çok ciddi bir patoloji olabilir (22).

Uzamış sarılığı olan bebekte öykü ve fizik muayeneden sonra aşağıdaki başlangıç testleri yapılmalıdır.

1. Direkt, indirekt bilirubin tayini,
2. Anne ve bebek kan grubu, direkt coombs testi,
3. Tam kan sayımı, periferik yayma,
4. G6PDH,
5. Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4),
6. İdrar tetkiki, idrar kültürü,
7. İdrarda indirgen madde,
8. Direkt bilirubin yüksekliği yoksa karaciğer enzim düzeylerinin bakılmasına gerek yoktur (23).

4. Bilirubin Toksisitesi

Hiperbilirubinemiye eşlik eden en önemli komplikasyon serumdaki yüksek indirekt bilirubin seviyelerine bağlı olarak görülen bilirubin ensefalopatisi ve kernikterustur. Prematürelde, asfiksi, intraventriküler hemoraji, hemoliz ve bilirubinün albümine bağlanmasını engelleyen ilaçların kullanılması durumlarında kernikterus daha düşük bilirubin seviyelerinde de meydana gelebilir. Yüksek bilirubin seviyesine maruziyet süresi ve beyin bariyerini geçen bilirubin konsantrasyonu nörotoksisite gelişimi için önemli faktörlerdir. Bebek ne kadar immatür ise kernikterus gelişme riski o kadar yüksektir (24).

4.1. Bilirubin Ensefalopatisi ve Kernikterus

Kernikterus, bilirubin toksisitesinin beyinde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlayan bir terimdir ve bilirubin ensefalopatisi ile genellikle eş

anlamli olarak kullanilir. Bu tanim karisikliğini önleme amaciyla artik Amerikan Pediatri Akademisi “akut bilirubin ensefalopatisi“ teriminin dogumdan sonraki ilk haftada gorülen bilirubin toksisitesinin akut belirtilerini, “kernikterus” teriminin ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalici klinik sekellerini tanımlamak için kullanilmasini önermistir (3).

Kernikteruslu bebeklerin %55-65’inde çok belirgin olak üzere %85’inde aşikar ve belirgin bir nörolojik sendrom tablosu ortaya çıkarken %15’inde tablo oldukça siliktir. Ortaya çıkan nörolojik sendrom tablosu hiperbilirubineminin yüksekliği, yüksek bilirubin düzeylerine maruz kalma süresi ve bebeğin gebelik haftası ile yakın ilişkilidir.

Son yıllarda bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikleri tanımlamada bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BİND) teriminin kullanılması önerilmektedir. BİND hafif ve belirsiz nörolojik bozukluklardan (izole işitsel nöropati, hareket bozuklukları, distoni, bilişsel bozukluklar, hafif zeka geriliği), akut bilirubin ensefalopatisi ve post-ikterik sekelleri (nöromotor/işitsel) de içine alan geniş bir spektrum gösterir (25). En sık etkilenen bölgeler bazal ganglionlar, hipokampus, substantia nigra, çeşitli kraniyal sinirler; çeşitli beyin sapı çekirdekleri, özellikle ponsun retiküler yapısı; serebellar çekirdekler ve medulla spinalisin ön boynuz hücreleridir. Patofizyolojisi ve bilirubinin özellikle beynin bazal ganglionlarına depolanmasının nedeni, bilirubinin hücre içine girdikten sonra oluşan nöron hasarının mekanizması da tam olarak bilinmemektedir (26).

4.1.1. Akut Bilirubin Ensefalopatisi

İleri derecede sarılığı olan bebek üç klinik evreden geçer. İlk birkaç günde bebek letarjik ve hipotoniktir, emmesi zayıftır. Bu bulgular özgül değildir, ancak varlığında bilirubin ensefalopatisi düşünölmelidir. İlk haftanın sonuna doğru orta derecede stupor, hipertoni, tiz sesle ağlama, ateş ve konvölziyonlar ile ikinci evre bulguları ortaya çıkar. Ateş diensefalik tutulma ile ilgili olabilir. Çoğu bebekte retrokollis ve opistotonus görölür. Moro refleksi kaybolur, apne, derin stupor, koma, bazen konvölziyon ve ölüm olabilir. Rijidite, solunum düzensizliği ve pulmoner kanamalar terminal belirtilerdir. Hayatta kalanlarda birinci haftanın sonunda, hipertoni geriler ve hastanın

durumu iyileşiyormuş izlenimi verir, bu bebeklerde daha sonra kronik ensefalopati bulguları ortaya çıkar. Kronik bilirubin ensefalopatisinin karakteristik klinik bulguları ancak bebek yaklaşık 6 haftalık olduğunda yerleşmeye başlar (1).

4.1.2. Kronik Bilirubin Ensefalopatisi

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

5. Sarılıklı Yenidoğanda Tanı Yaklaşımı

Sarılıklı bir yenidoğanda etyolojik yaklaşım ve gerekiyorsa acil tedavi açısından yol gösterici olması açısından yapılması gereken laboratuvar testleri;

1. Total serum bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri,
2. Kan grubu (ABO, Rh),
3. Direkt coombs testi,
4. Serum albümin,
5. Tam kan sayımı ve periferik yayma,
6. Retikülosit sayımı,
7. G6PD düzeyi,
8. Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4),
9. Sepsis düşünülüyorsa kan kültürü, idrar kültürü, BOS incelemesi,
10. Uzamış sarılıklarda tiroid fonksiyonları, idrar kültürü, idrarda

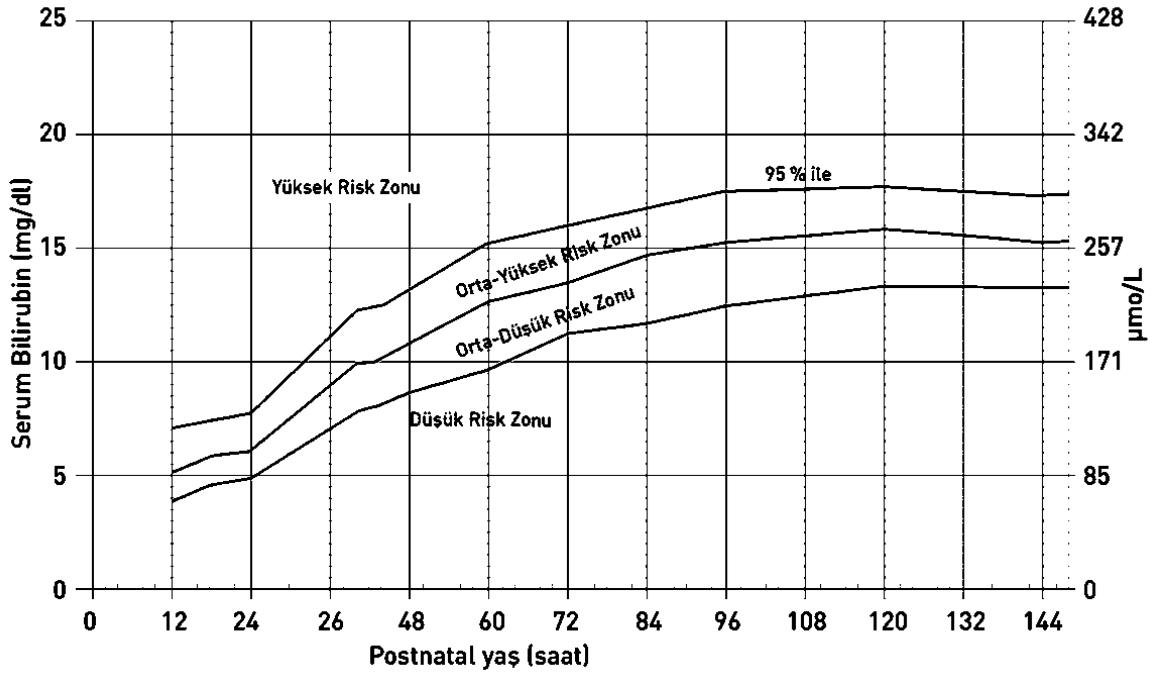
redüktan madde ve direkt bilirubin düzeyleridir (2).

5.1 Hiperbilirubineminin Öngörülmesi

Hiperbilirubinemi sağlıklı, term yenidoğanlarda bile nörolojik sekellere neden olabilir. Neonatal hiperbilirubineminin erken tanı ve tedavisiyle

olusabilecek komplikasyonlar önlenebilir. Riskli yenidoğanlar saptanabilirse bu yenidoğanlar izlenerek hiperbilirubineminin erken tanı ve tedavisi sağlanabilir (7).

Postnatal yaş ve total bilirubin değerlerine göre risk durumu şekil 2’de gösterilmiştir (1).



Şekil 2. Postnatal yaş ve transkutan veya total serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu. ≥ 2 farklı zamanda bilirubin düzeyi alınan bebeklerde, bu değerler nomogram üzerine işaretlenip, bilirubin yükselme hızı değerlendirilir. Eğer bilirubin düzeyi üst persantil eğrilere doğru yükseliyorsa hemoliz düşünülür ve buna göre takip ve tetkik edilir (1).

6. Tedavi

Yenidoğan sarılığında tedavinin ana amacı bilirubin toksisitesinin geçici veya kalıcı zararlarını ortadan kaldırmak ve bilirubin ensefalopatisini önlemektir. Yenidoğanda hiperbilirubinemi durumunda tedavi seçenekleri fototerapi, kan değişimi ve farmakolojik ajanlardır (1).

Hastaneden taburcu edilen bebeklerin taburcu edilmeden önce daha sonradan gelişebilecek hiperbilirubinemi açısından risk bölgesi belirlendikten sonra şekil 3'te gösterildiği şekilde algoritma izlenerek takip ve tedavilerine devam edilir.

7. B12 Vitamini (Kobalaminler)

7.1. B12 Vitamini Tanımı ve Yapısı

Vitamin B12 suda eriyen, 1355,42 dalton moleküler ağırlığı olan, başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenebilen kırmızı renkli ve çeşitli türevleri bulunan bir vitamindir. Yapısında korrin halkası ve merkezde kobalt iyonu vardır. Tüm vitaminler içerisinde en büyük ve kompleks yapıya sahip olanıdır. Çok düşük dozlarda bile etki yapması yönünden en güçlü etkinlik gösteren vitamin olarak kabul edilir (5).

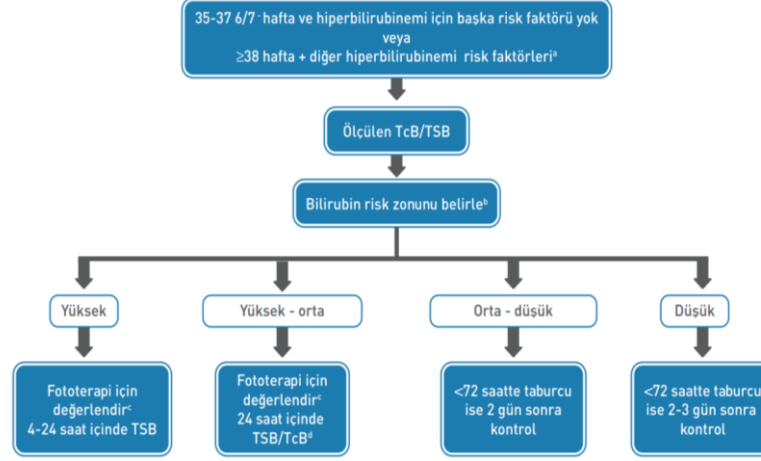
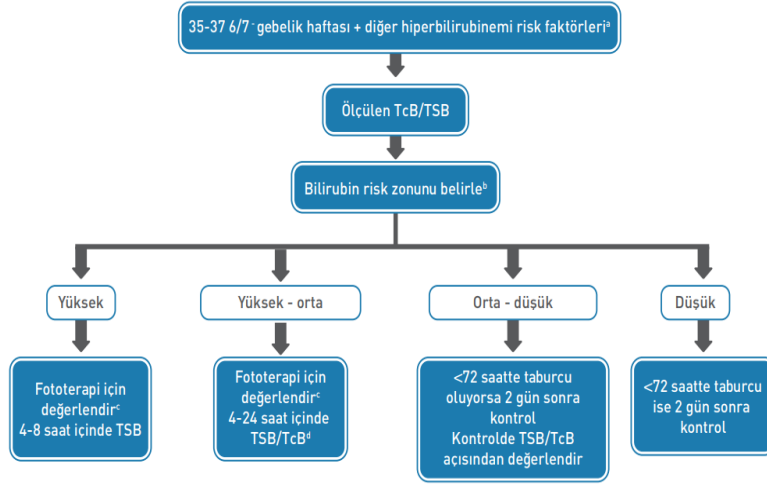
Siyanokobalamin, hidrokobalamin ve glutatyonilkobalamin biyolojik olarak aktif olan metilkobalamin ve adenoilkobalamin için öncül görevi görürler (28). Bu aktif koenzimler metabolik reaksiyonlara katılırlar. Siyanokobalamin bu grupta bulunan bileşikler içinde en dayanıklı formdur ve genellikle ticari olarak satılan vitamin B12 preparatları da bu bileşiği içermektedir (29).

7.2. Vitamin B12 İşlevleri

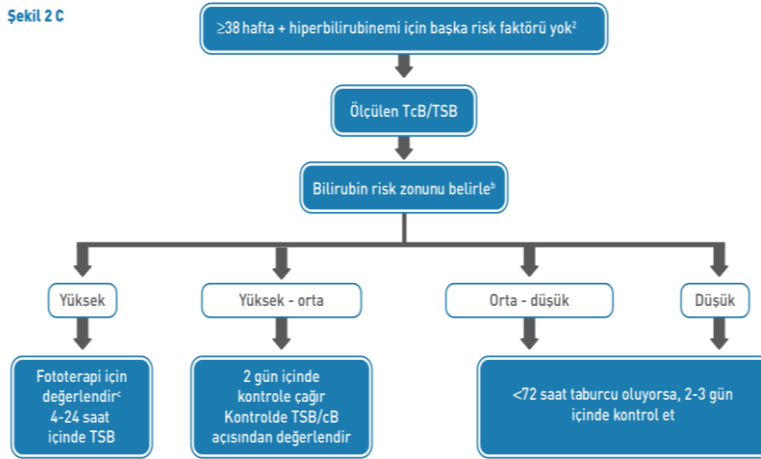
B12 vitamini; tetrahidrofolat (THF) üzerinden hücre bölünmesi için ihtiyaç duyulan DNA sentezinde görevlidir. Özellikle hızlı hücre döngüsünün olduğu hematopoetik ve gastrointestinal sistem üzerine olumsuz etkileri görülmektedir. Nörolojik sistemde hücrelerin mevcut yapısını ve işlevini düzenleyen vitamin B12 eksikliğinde ciddi yan etkiler görülebilmektedir (30).

7.3. Vitamin B12 Emilimi ve Depolanması

İnsan vücudunda toplam 1-4 mg B12 vitamini bulunmaktadır. Bulunan vitamin B12 nin %60'ı karaciğerde, %30'u ise kaslarda, kalan %10'luk miktar ise kemik, böbrek, kalp, beyin ve dalak gibi organlarda biriktirilir (31). B12 vitamini emilimi jejunum ve ileumda gerçekleşir (32).



Şekil 2 C



Şekil 3. Taburculuk öncesi TcB ve STB düzeylerine, gebelik haftası ve risk faktörlerine göre önerilen takip ve tedavi akış şeması (1).

7.4. Vitamin B12 Eksikliği Nedenleri

Vitamin B12'nin diyetsel kaynakları yalnızca hayvansal gıdalardır. Çocuklarda vitamin B12 eksikliğinin nedeni özellikle beslenme yetersizliğidir. Yenidoğan döneminde anneye bağımlı vitamin B12 eksikliği gözlenebilmektedir (33). Vitamin B12 eksikliği nedenleri tablo 2'de gösterilmiştir.

7.5. Vitamin B12 Eksikliği Sıklığı

B12 vitamini eksikliğinin ulusal düzeyde değerlendirildiği ülkelerde düşük serum B12 vitamin konsantrasyonları, örneğin Venezuela'da okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda %11–12, Almanya'da üreme çağındaki kadınlarda %15 oranında olduğu saptanmıştır. Yaşlı popülasyonda B12 eksikliği sıklığına bakıldığında, Birleşik Krallık'ta %31, Yeni Zelanda'da %12 oranında tespit edilmiştir. Prevalans ABD'de okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda, yetişkinlerde ve yaşlılarda %0-3 aralığında değiştiği görülmüştür. Bu oran diğer ülkelere göre daha düşük saptanmıştır (40).

7.6. Vitamin B12 Eksikliği Klinik Bulgular

Vitamin B12 eksikliğinin şiddeti ve süresine bağlı olarak birçok sistemde semptomlar ve prognoz yaşla değişmektedir (34). Nörolojik bulguların temel nedeni vitamin eksikliğine bağlı gelişen myelinizasyon defektidir. Yenidoğan döneminde eksikliğe bağlı bulgular daha erken ortaya çıkar (34). Süt çocukluğu döneminde semptomları arasında nöbet, gelişme geriliği, hipotoni, irritabilite, mikrosefali, başını tutamama, göz temasında azalma, kore veya myoklonus gibi anormal hareketler, beslenme güçlüğü, regürjitasyon, kusma, kilo kaybı, kronik ishal sayılabilir. Tedavisiz eksiklikte ilerleyen aylarda mental retardasyon gelişebilmektedir (35, 36).

Hematolojik olarak megaloblastik anemiye sebep olan vitamin B12 eksikliği anemiye bağlı solukluk, halsizlik gibi semptomların yanı sıra hepatomegali, kardiyomegali ve kalp yetmezliği gibi sistemik bulgulara da neden olmaktadır (36). Ciltte hiperpigmentasyon, glossit ve stomatit geişimi bildirilmiştir (37).

Diğer yandan B12 eksikliğine bağlı sarılık da görülebilmektedir. Bu durum hemolize bağlanmıştır. Hemolizin mekanizması, immatür eritrositlerin

kemik iliğinde parçalanması ve bunun sonucunda indirekt bilirubine dönüşen fazla miktarda biliverdin salınımına yol açan inefektif eritropoездir (42).

7.7. Vitamin B12 Eksikliği Tedavisi ve Koruma

Nutrisyonel vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda oral vitamin B12 (siyanokobalamin) tedavisinin etkinliği ile yapılan çalışmada; 2 yaşın altındaki çocuklarda oral olarak aç karnına 1 hafta her gün 1000 mikrogram/gün, 1 hafta gün aşırı 1000 mikrogram/gün, 2 hafta haftada 2 gün 1000 mikrogram/gün, idame olarak 4 ay haftada bir 1000 mikrogram/gün dozlarda vitamin B12'nin 8 ay idame tedavi verilen vakalar kadar etkili olduğu tespit edilmiş ve 4 aylık idame tedavinin yeterli olacağı saptanmıştır (41).

Parenteral vitamin B12 değişik doz ve sürede kullanılmaktadır. Bu çalışmaların birinde siyanokobalamin 1000 mikrogram/gün 1 hafta, daha sonra 100 mikrogram/gün haftada bir 1 ay verilmesi önerilmektedir. Diğer bir çalışmada ise; siyanokobalamin 100 mikrogram/gün 1 hafta, 100 mikrogram/gün gün aşırı 1 hafta, daha sonra 15 gün haftada 2 gün, sonra ayda 1 defa 100 mikrogram/gün kan tablosu düzelineye kadar önerilmektedir. Hatta 10 mikrogram/gün gibi dozlarda i.m. kobalamin verildiğinde klinik ve laboratuvar bulguların düzeldiği gözlenmiştir (42).

Diyetle alım ana kaynak olduğu için ilk altı ay annelerin beslenmesi 6 aydan sonra da çocukların beslenmelerine gerekli önem verilmeli ve vitamin B12'den zengin hayvansal gıdalar engel durum olmadıkça desteklenmelidir (39).

Tablo 2. Vitamin B12 eksikliği nedenleri.

<p>Yetersiz alım</p> <ul style="list-style-type: none">• Beslenme alışkanlıkları (vegan-vejeteryan beslenme, hayvansal gıdalardan zayıf beslenme, malnutrisyon, fenilketanüri diyeti)• Annedeki vitamin B12 eksikliği (anne sütü alanlarda)
<p>Emilim bozukluğu</p> <ul style="list-style-type: none">• IF salınım bozukluğu<ol style="list-style-type: none">1. Konjenital IF eksikliği2. Jüvenil Pernisiyöz Anemi3. Otoimmün poliendokrinopati ile beraber Jüvenil Pernisiyöz Anemi4. IgA eksikliği ile beraber Jüvenil Pernisiyöz Anemi5. Gastrik mukoza hasarı• İnce barsaktan Emilim bozukluğu<ol style="list-style-type: none">1. İzole vitamin B12 malabsorbsiyonu2. Crohn, Zollinger Ellison Sendromu, Çölyak, Tropikal Sprue gibi diğer malabsorbsiyon sendromları3. Enfeksiyöz etkenlerle ilişkili yarışmalı durumlar
<p>Vitamin B12 transport defekti</p> <ul style="list-style-type: none">• Konjenital transkobalamin defekti• Geçici transkobalamin defekti• Kısmi haptokorin defekti
<p>Vitamin B12 metabolizması bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none">• Konjenital<ol style="list-style-type: none">1. Adenozil kobalamin defekti2. Metil kobalamin mutaz defekti3. Metil kobalamin defekti4. Kombine metil kobalamin ve adenozil kobalamin defekti• Edinsel

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya 01/02/2018-31/05/2019 tarihleri arasında yenidoğan ünitemize sarılık nedeniyle başvuran bebekler alındı. Başvuran hastaların aileleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmayı kabul ettiklerine dair yazılı onay alındı. Bu bebeklerden patolojik sarılığı olan 37 hafta ve üzeri bebekler çalışmaya hasta grubu olarak dahil edildi. Otuz yedi hafta ve üzeri gestasyonel haftadaki sarılığı olmayan bebekler kontrol grubu olarak kabul edildi. Bilirubin düzeyi bilirubin nomogramında %95 persentil üzerinde olan veya sarılığı 2 haftadan uzun süren bebekler patolojik sarılık grubuna dahil edildi.

Çalışmaya toplam 211 bebek dahil edildi. Dahil edilen bebeklerden 160 tanesi patolojik sarılık grubu, 51 tanesi ise kontrol grubu olarak kabul edildi.

Tüm bebeklerin antenatal ve postnatal özellikleri, beslenme şekilleri kaydedildi. Anne ve bebeklerde vitamin B12 düzeyinin 250 ng/l'nin altında olması düşük olarak kabul edildi ve tedavi planlandı (37).

Hasta izlem formundaki bulgular şu şekilde sıralandı;

1. Bebeğin yaşı,
2. Bebeğin cinsiyeti,
3. Anne yaşı,
4. Kaçınıcı doğum olduğu,
5. Gestasyonel haftası,
6. Doğum şekli,
7. Doğumdaki ağırlığı, boyu ve baş çevresi,
8. Birinci ve beşinci dakika APGAR skoru,
9. Beslenme şekli,
10. Başvuru anındaki ağırlığı, boyu ve baş çevresi,
11. ABO ve Rh uyumsuzluğu varlığı,
12. Tanı anındaki hemoglobin, hematokrit, retikülosit, lökosit ve trombosit değerleri,

13. Sarılık nedeniyle yatış öyküsü varlığı ve kaç gün yattığı,
14. Total ve direkt bilirubin düzeyleri,
15. Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk varlığı,
16. İdrar kültür sonuçları,
17. İdrarda indirgen varlığı,
18. G6PDH ve piruvat kinaz düzeyleri,
19. Sadece vitamin B12 eksikliği varlığı,
20. Bebekte vitamin B12 eksikliği varlığı,
21. Bebek vitamin B12 düzeyi,
22. Annede vitamin B12 eksikliği varlığı,
23. Anne vitamin B12 düzeyi.

Taranan bebeklerden kan uyuşmazlığı bulunanlar, ilk 24 saatte sarılığı ortaya çıkanlar, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) ve piruvat kinaz (PK) eksikliği bulunanlar, idrarda indirgen madde pozitifliği olanlar, hipotiroidisi olanlar, üriner sistem enfeksiyonu olanlar ve hemoliz bulgusu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Bu etkenler dışlandığında kalan bebeklerde ve annelerinde saf B12 eksikliği tarandı.

Tam kan sayımı için 1 adet EDTA'lı tüpe alınan 2 ml kan numunesi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarlarında spektrofotometrik yöntemle Cell-Dyn Ruby kan sayım cihazında çalışıldı. Retikülosit sayımı için 1 adet EDTA'lı tüpe alınan 2 ml kan numunesi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarlarında Cell Dyn Sapphire cihazında optik impedans yöntemiyle çalışıldı. Kan grubu ve direkt coombs testi için 1 adet EDTA'lı tüpe alınan 2 ml kan numunesi Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunohematoloji laboratuvarlarında Bio-Rad IH-1000 cihazında jel santrifügasyon yöntemiyle çalışıldı. Total ve direkt bilirubin düzeyleri için 1 adet jelli tüpe alınan 3 ml kan numunesi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarlarında Abbott Architect C16000 cihazında spektrofotometrik ölçüm yöntemiyle çalışıldı. TSH, serbest T4, vitamin B12 için 1 adet jelli tüpe alınan 3 ml kan numunesi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarlarında Abbott Architect I2000 cihazında

kemilüminesan mikropartikül immunolojik test (CMIA) ile çalışıldı. İdrarda indirgen madde için spot idrardan 1 adet kuru tüpe alınan idrar örneği Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarlarında manuel yolla Benedict yöntemiyle çalışıldı. G6PDH ve PK için 1 adet EDTA'lı tüpe alınan kan örneği, dış laboratuvarında Roche cihazında spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. İdrar kültürü için steril kap içine sonda ile alınan 1 ml idrar, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışıldı.

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11/01/2018 tarih ve 2018-1/13 sayılı başvuru onayı alındıktan sonra başlatıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Windows tabanlı kullanılan "SPSS for Windows Version 25.0" programıyla yapıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (n, %); sürekli değer alan veriler ise ortalama \pm standart sapma (ort. \pm SD) olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare (chi-square) testi ile araştırıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için iki grup arasındaki ortalamalar student's t testi ile karşılaştırıldı. İki'den fazla grupların karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

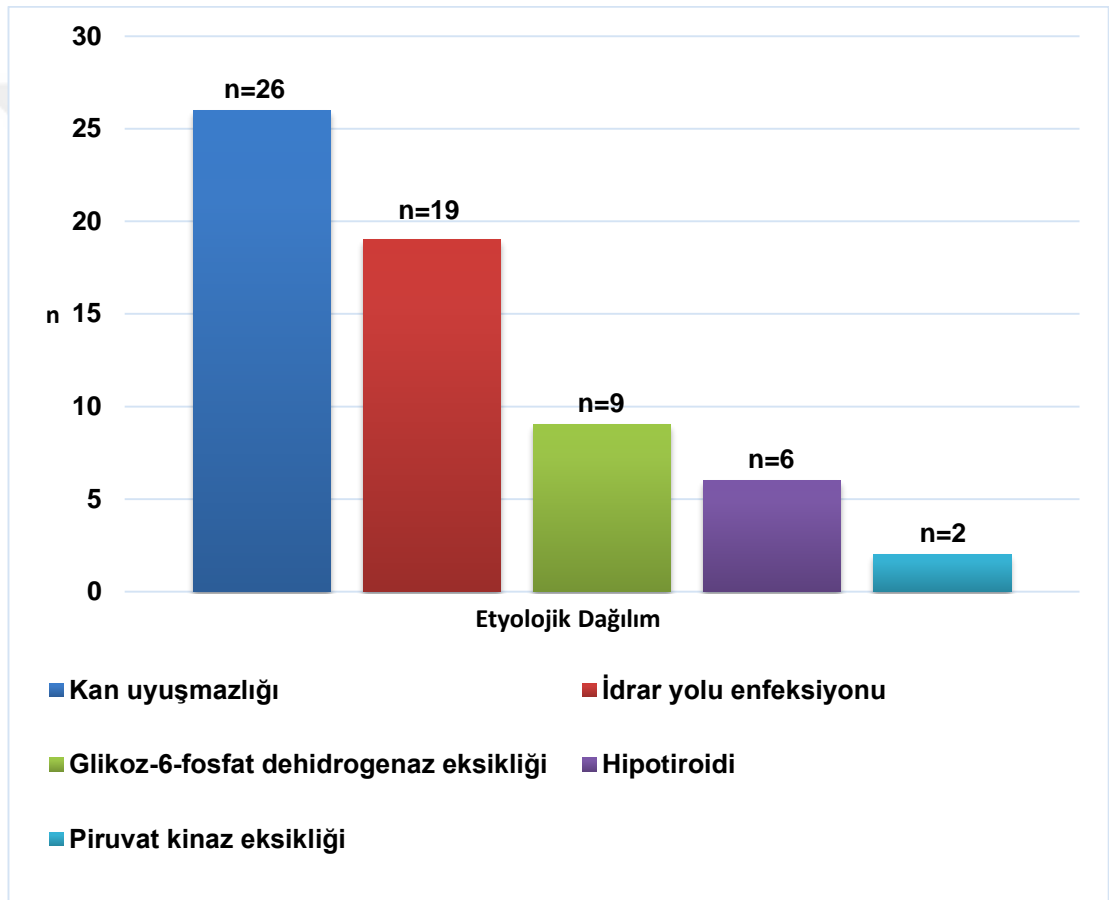
Çalışmada 01/02/2018-31/05/2019 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Yenidoğan Poliklinik ve Kliniğine başvuran 37 hafta ve üzeri 160'ı sarılıklı, 51'i kontrol olmak üzere toplam 211 hasta değerlendirmeye alındı.

Sarılığı olan ve olmayan olguların demografik özelliklerine bakıldığında başvuru yaşının kontrol grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Her iki grupta olguların yarıya yakınının anne sütü ile beslendiği saptandı. Diğer özellikler açısından ise anlamlı fark yoktu (Tablo-3).

Tablo-3: Sarılıklı tüm olgular ve kontrol grubu demografik özellikleri

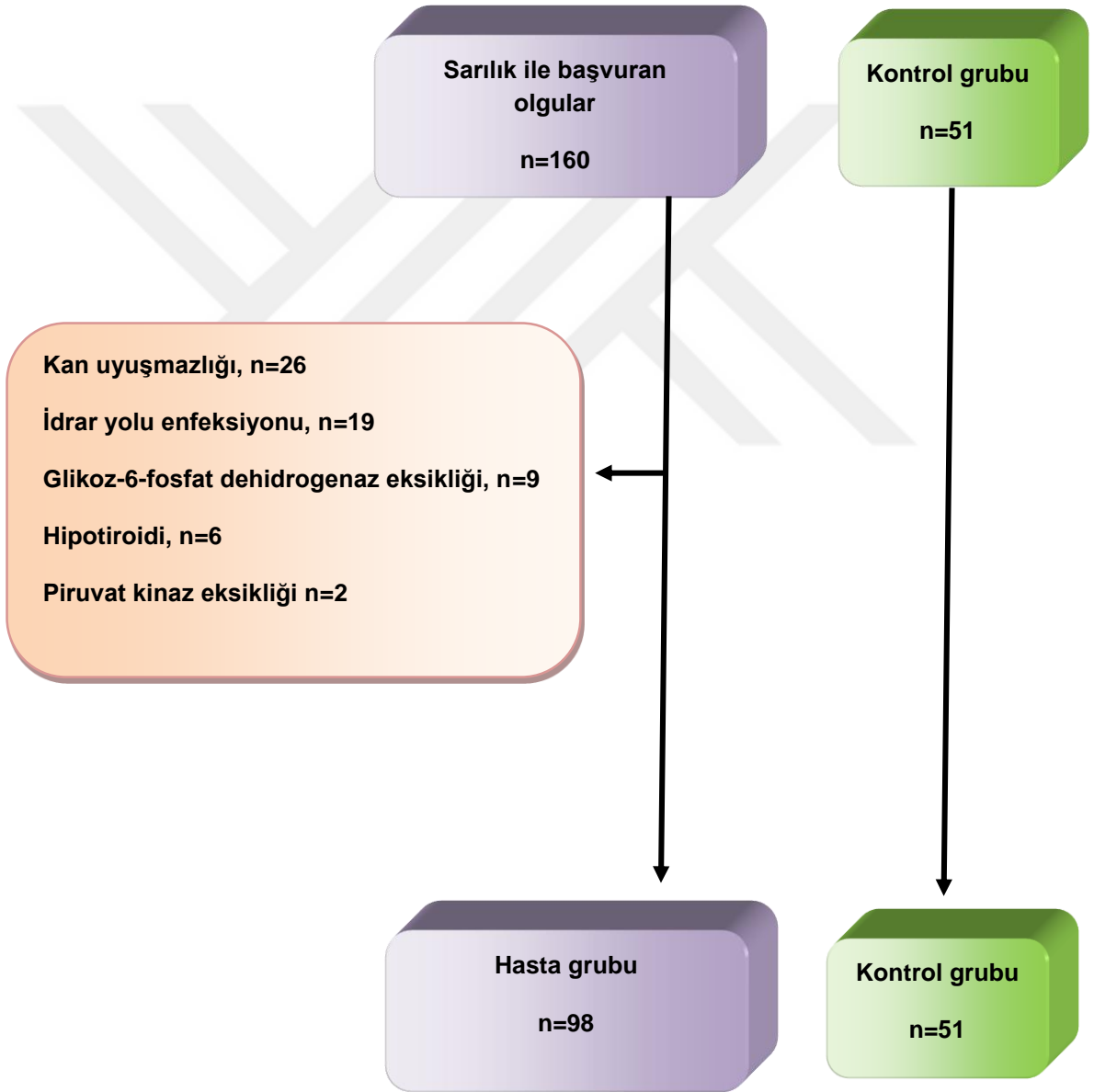
Demografik özellikler	Sarılıklı tüm olgular n=160	Kontrol n=51	p
Anne yaşı (yıl), ort±std	29,5±5,5	28,2±5,7	0,12
Erkek cinsiyet, n(%)	88(55)	31(60,8)	0,288
Gestasyonel hafta, ort±std	38,3±1,04	38,6±1,03	0,05
Doğum ağırlığı (g), ort±std	3203±450	3341±503	0,067
Sezaryen doğum, n(%)	98(61,3)	34(66,7)	0,300
APGAR skoru 1, ort±std	8,5±1,5	8,6±0,9	0,654
APGAR skoru 5, ort±std	9,4±1,0	9,4±0,6	0,972
Başvuru yaşı (gün), ort±std	10,6±8,7	4,7±2,6	0,0001
Beslenme Şekli	Anne sütü,n(%)	81(50,6)	24(47,1)
	Mama,n(%)	10(6,3)	3(5,9)
	Anne sütü ve mama, n(%)	69(43,1)	24(47,1)
Total bilirubin (mg/dl), ort±std	13,9±3,8	10,1±3,2	0,0001

Çalışmaya dahil edilen sarılıklı 160 hasta etyolojik nedenlere göre sınıflandırıldı. Hastaların 26'sında kan uyuşmazlığı (%16,3) mevcuttu. Kan uyuşmazlığı olan hastaların 24'ünde ABO uyuşmazlığı (%15), 2'sinde ise Rh uyuşmazlığı (%1,3) mevcuttu. Hastaların 19'unda idrar yolu enfeksiyonu (%11,9), 9'unda G6PDH eksikliği (%5,6), 6'sında hipotiroidi (%3,7) ve 2'sinde PK eksikliği (%1,3) saptandı. Geri kalan 98 hastada (%61,2) ise herhangi bir neden bulunamadı (Şekil-4).



Şekil-4. Sarılığı olan hastaların etyolojik dağılımı

Sarılık ile başvuran 160 olguda kan uyuşmazlığı, idrar yolu enfeksiyonu, hipotiroidi, G6PDH eksikliği, PK eksikliği saptananlar dışlandığında herhangi bir neden bulunamayan 98 olgu ile sarılığı olmayan 51 kontrol grubu karşılaştırıldı (Şekil-5). Sarılığı olan olgular hasta grubu olarak adlandırıldı.



Şekil-5. Sarılıklı nedeni bulunamayan olgular ve kontrol grubu

Hasta ve kontrol grubu anne yaşı, cinsiyet, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, APGAR skorları, doğum şekli gibi demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Başvuru yaşına bakıldığında ise kontrol grubunda 4,7±2,6 gün, hasta grubunda ise 10,7±9,2 gün saptandı ve anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,0001). Hastaların beslenme oranlarına bakıldığında hasta ve kontrol grubundaki olguların yarısı sadece anne sütü ile beslenmekteydi. Mama ile beslenme ise hasta grubunda %5,1, kontrol grubunda %5,9 gibi düşük bir oranda olduğu görüldü (Tablo-4).

Tablo-4: Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerine göre karşılaştırılması

Demografik özellikler		Hasta n=98	Kontrol n=51	p
Anne yaşı (yıl), ort±std		28,7±5,2	28,2±5,7	0,620
Erkek cinsiyet, n(%)		48(49)	31(60,8)	0,166
Gestasyonel hafta, ort±std		38,3±0,9	38,6±1,03	0,208
Doğum ağırlığı (g), ort±std		3179±448	3341±503	0,112
Sezaryen doğum, n(%)		59(60,2)	34(66,7)	0,361
APGAR skoru 1, ort±std		8,8±0,7	8,6±0,9	0,100
APGAR skoru 5, ort±std		9,6±0,5	9,4±0,6	0,108
Başvuru yaşı (gün), ort±std		10,7±9,2	4,7±2,6	0,0001
Beslenme Şekli	Anne sütü,n(%)	46(46,9)	24(47,1)	0,852
	Mama,n(%)	5(5,1)	3(5,9)	
	Anne sütü ve mama, n(%)	47(48)	24(47,1)	

Hasta ve kontrol grubu total bilirubin düzeyleri, bebek hemoglobin düzeyi, anne hemoglobin düzeyi, bebek retikülosit sayımı, anne ve bebek vitamin B12 düzeyleri gibi laboratuvar düzeylerine göre de karşılaştırıldı. Hasta grubunda total bilirubin düzeyi $12,8\pm 3,8$ mg/dl olmak üzere kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,0001$). Anne ve bebeklerin hemoglobin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü. Retikülosit sayımlarına bakıldığında ise hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek retikülosit sayımı olduğu görüldü ($p=0,034$).

Hasta grubunun %60,2'sinde ($n=59$) vitamin B12 eksikliği saptanırken, kontrol grubundaki olguların %31,4'ünde ($n=16$) vitamin B12 eksikliği olduğu tespit edildi ve bu farklılık anlamlı bulundu ($p=0,001$). Benzer şekilde hasta grubun ortalama vitamin B12 düzeyleri de kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda düşüktü ($p=0,002$). Annelerde vitamin B12 eksikliğine bakıldığında ise bebeklerle orantılı şekilde hasta grubunda %45,9 ($n=45$), kontrol grubunda ise %29,4 ($n=15$) olmak üzere anlamlı yüksek oranda vitamin B12 eksikliği saptandı ($p=0,037$). Benzer şekilde hasta grubunda annelerin vitamin B12 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla düşük düzeyde saptandı (Tablo-5).

Tablo-5: Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özelliklerine göre karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	Hasta n=98	Kontrol n=51	p
Total bilirubin (mg/dl), ort±std	12,8±3,8	10,1±3,2	0,0001
Hemoglobin(g/dl), bebek, ort±std	15,6±2,8	16,2±1,9	0,233
Retikülosit sayımı (%), ort±std	1,5±1	0,9±0,34	0,034
Hemoglobin (g/dl), anne, ort±std	12,2±1,6	10±0	0,153
Vitamin B12 eksikliği, bebek n(%)	59(60,2)	16(31,4)	0,001
Vitamin B12 düzeyi (ng/l), bebek, ort±std	262±151	345±167	0,002
Vitamin B12 eksikliği, anne n(%)	45(45,9)	15(29,4)	0,037
Vitamin B12 düzeyi (ng/l), anne, ort±std	284±130	321±137	0,104

Hasta grubunda vitamin B12 düzeyleri düşük ve normal olan hastalar demografik özelliklerine göre karşılaştırıldı. Gruplar arasında anne yaşı, cinsiyet, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, doğum şekli, APGAR skorları ve başvuru yaşı açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. Ancak beslenme şekillerine bakıldığında vitamin B12 düzeyi düşük olan grubun %61'i (n=36), vitamin B12 düzeyi normal olan grubun ise %28,2'si (n=11) anne sütü ile beslenmekteydi. Bu iki grup karşılaştırıldığında vitamin B12 düzeyi düşük olan grupta anne sütü alan olgu sayısı anlamlı oranda yüksek saptandı (p=0,02) (Tablo-6).

Tablo-6: Hasta grubunda vitamin B12 düzeyi normal ve düşük olan grubun demografik özelliklerine göre karşılaştırılması

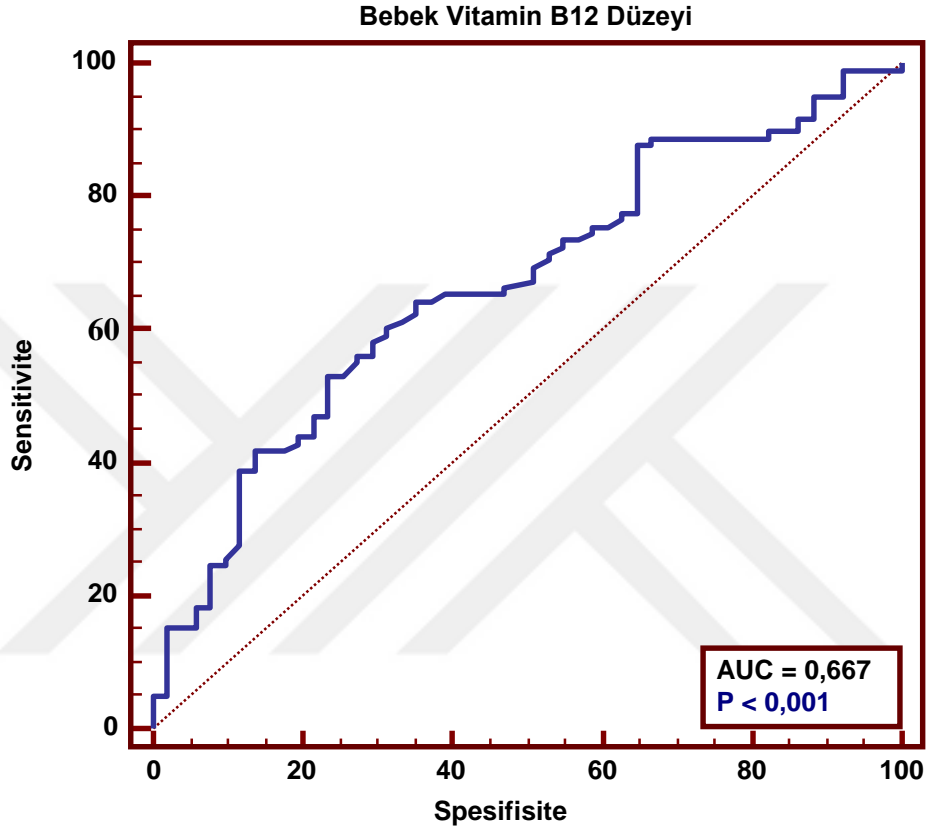
Demografik özellikler		Vitamin B12 düzeyi normal n=39	Vitamin B12 düzeyi düşük n=59	p
Anne yaşı (yıl), ort±std		29,4±4,6	28,2±5,6	0,270
Erkek cinsiyet, n(%)		18(46,1)	30(50,8)	0,421
Gestasyonel hafta, ort±std		38,3±0,8	38,4±1,0	0,748
Doğum ağırlığı (g), ort±std		3163±488	3190±424	0,780
Sezaryen doğum, n(%)		26(66,6)	33(55,9)	0,623
APGAR skoru 1, ort±std		8,8±0,8	8,8±0,7	0,846
APGAR skoru 5, ort±std		9,7±0,5	9,6±0,5	0,321
Başvuru yaşı (gün), ort±std		9,7±9,3	11,4±9,2	0,374
Beslenme Şekli	Anne sütü,n(%)	11(28,2)	36(61)	0,02
	Mama,n(%)	4(10,2)	1(1,7)	
	Anne sütü ve mama, n(%)	24(61,6)	22(37,3)	

Hasta grubunda vitamin B12 düzeyleri düşük ve normal olan hastalar laboratuvar özelliklerine göre karşılaştırıldığında bilirubin düzeyleri, bebeğin hemoglobin düzeyleri, retikülosit sayımı ve sarılık nedeniyle yatan hasta sayısı açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. Vitamin B12 düzeyi düşük bebeklerin annelerinde de vitamin B12 düzeylerinin anlamlı oranda düşük olduğu saptandı (p=0,0001). Vitamin B12 düzeyi düşük olan olguların %65,5'inde (n=38), vitamin B12 düzeyleri normal olan olguların ise %17,5'inde (n=7) annede de vitamin B12 eksikliği olduğu görüldü ve bu iki grup karşılaştırıldığında vitamin B12 düzeyi düşük olan grupta anlamlı oranda yüksek olgu sayısı saptandı (p=0,0001) (Tablo-7).

Tablo-7: Hasta grubunda vitamin B12 düzeyi normal ve düşük olan hastaların laboratuvar özelliklerine göre karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	Vitamin B12 düzeyi normal n=39	Vitamin B12 düzeyi düşük n=59	p
Total bilirubin (mg/dl), ort±std	13,1±3,7	12,7±3,8	0,589
Hemoglobin (g/dl), bebek, ort±std	15,8±3,1	15,5±2,6	0,546
Retikülosit sayımı (%), ort±std	1,7±1,2	1,4±0,9	0,240
Vitamin B12 düzeyi (ng/l), bebek, ort±std	396±150	169±43	0,0001
Vitamin B12 eksikliği olan anne sayısı, n(%)	7(17,5)	38(65,5)	0,0001
Vitamin B12 düzeyi (ng/l), anne, ort±std	354±129	235±107	0,0001
Sarılık nedeni yatan hasta sayısı, n(%)	12(30,7)	17(23,7)	0,558

Hasta ve kontrol grubunu içeren 149 olguda sarılığın ortaya çıktığı vitamin B12 düzeyini saptamak için ROC analizi yapıldı. Yapılan analiz sonucunda vitamin B12 düzeyi cut off değeri 218 ng/l saptandı ($p < 0,001$). Bu değer için %53,7 duyarlılık ve %76,4 özgüllük olduğu görüldü (Şekil-6, Tablo-8).



Şekil-6. Hasta ve kontrol grubu olgularının sarılık varlığına göre vitamin B12 düzeyi için ROC eğrisi

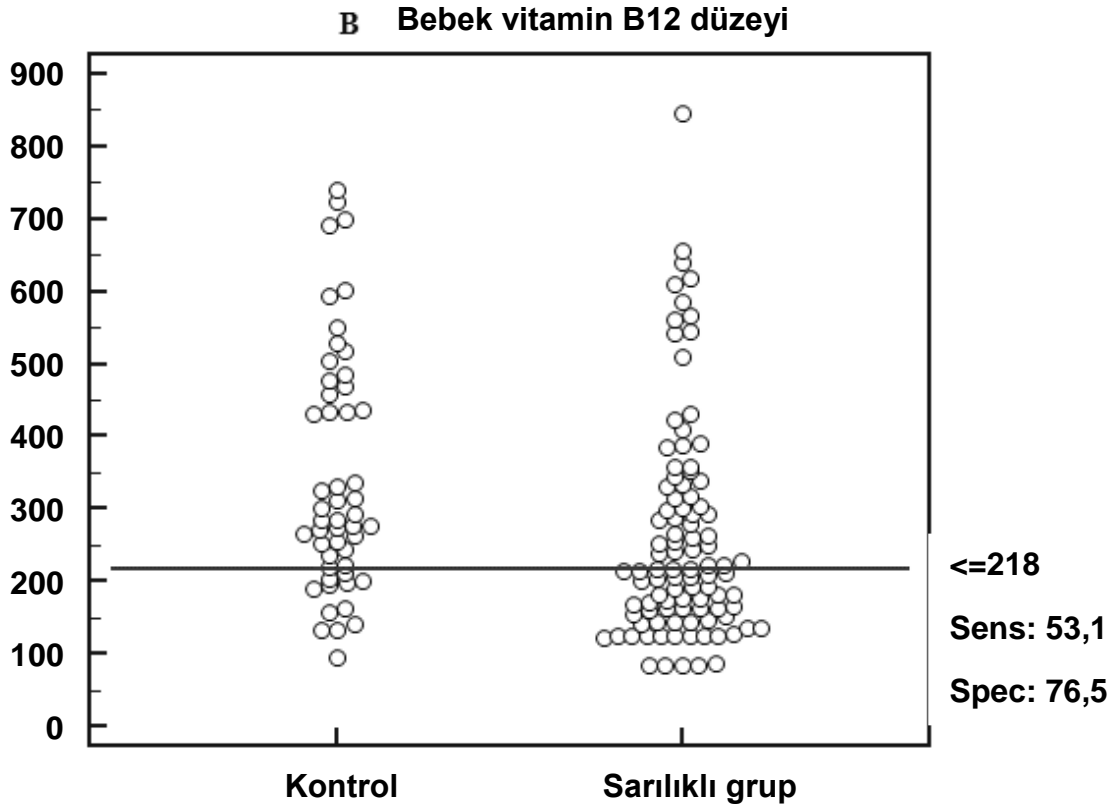
Tablo-8: ROC analizi sonucunda saptanan değerler

	Sensitivite, %	Spesifisite, %	Pozitif prediktif değer, %	Negatif prediktif değer, %
Vitamin B12 düzeyi ≤ 218 ng/l	53,06	76,47	81,2	45,9

Vitamin B12 düzeyi cut off değeri 218 ng/l kabul edildiğinde de hasta ve kontrol gruplarındaki vitamin B12 eksikliği karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo-9, Şekil-7).

Tablo-9: Yeni cut off değerine göre hasta ve kontrol grubu vitamin B12 eksikliğinin karşılaştırılması

Cut off =218 ng/l	Hasta grubu n=98	Kontrol grubu n=51	p
Vitamin B12 eksikliği olan bebek sayısı, n(%)	52(53,1)	12(23,5)	0,0001
Vitamin B12 eksikliği olan anne sayısı, n(%)	35(35,7)	7(13,7)	0,003



Şekil-7. Hasta ve kontrol grubunun vitamin B12 düzeyi cut off değerine göre dağılımları

TARTIŞMA

Sarılık yaşamın ilk haftasında term bebeklerin yaklaşık %60'ında, preterm bebeklerin ise %80'inde görülür (43). Doğum sonrası dönemde hastaneye yatışların en sık nedenlerinden biri olmaktadır. Patolojik sarılık çoğunlukla indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle görülmekte ve önemli bir kısmını anne sütü sarılığı oluşturmaktadır.

Bilindiği üzere vitamin B12 eksikliği özellikle gelişmiş ülkelerde tüm yaş gruplarında karşılaşılan bir problemdir (44). Yenidoğan taramaları sonucunda bebeklerde saptanan vitamin B12 eksikliğinin daha çok anneden kaynaklı olabileceği saptanmıştır (44). Bizim çalışmamızda sarılıklı olgularda ve annelerinde vitamin B12 düzeylerine bakılarak, vitamin B12 eksikliğinin sarılık nedenlerinde çoğunluğu oluşturan anne sütü sarılığındaki rolü, aynı zamanda anne ve bebek vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Sarılıklı olgularda öncelikle bir takım etyolojik nedenlerin dışlanması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda çalışmamızda patolojik sarılık saptanan hastaların %16,3'ünde kan uyuşmazlığı, %11,9'unda idrar yolu enfeksiyonu, %5,6'sında G6PDH eksikliği, %3,7'sinde hipotiroidi ve %1,3'ünde PK eksikliği saptanmıştır. Hastaların %61,2'sinde ise herhangi bir neden bulunamamıştır. Nedeni bulunamayan olguların ise %60,2'sinde vitamin B12 eksikliği saptanmıştır. Ünal ve ark. (45) uzamış sarılıklı olguların dağılımına baktıkları çalışmada %2 kan uyuşmazlığı, %3 konjenital hipotiroidi, %3 G6PDH eksikliği, %14 idrar yolu enfeksiyonu ve %78 oranında da etyolojisi belli olmayan grup saptamıştır. Bu çalışmaya benzer şekilde nedeni bulunamayan grup sayısı bizim çalışmamızda da en yüksek oranda bulunmuş, etyolojik faktör olarak da ikinci sırada idrar yolu enfeksiyonları saptanmıştır. Tiker ve ark. (46) hastaneye sarılık nedeniyle yatırılan bebeklerde nedenleri araştırdıklarında %20 izoimmünizasyon, %5 G6PDH eksikliği, %1.4 hipotiroidi, %65.6 vakada ise nedeni belirleyemediklerini bildirmişlerdir. Sgro ve ark. (47)

yaptığı çalışmada ise sarılıklı olguların %61'inde ABO uyumsuzluğu, %19,2'sinde G6PDH eksikliği saptanmıştır.

Çalışmamızda sarılıklı olgularda diğer etyolojik faktörler dışlandıktan sonra kalan olgularımızı genel özelliklerine göre gruplandırdığımızda erkek bebek oranı kız bebek oranına göre literatürle uyumlu olarak yüksek bulunmuştur (48).

Tevakolzadeh ve ark. (49) neonatal sarılıkta anneden kaynaklı risk faktörlerini incelediklerinde annenin yaş ortalamasının farklı bilirubin düzeyleri ile ilişkili olduğunu saptamışlar, dolayısıyla anne yaşı ile sarılık insidansı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ve hasta grup arasında anne yaşları açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Bu da hiperbilirubinemi nedeni olarak vitamin B12 eksikliğini araştırdığımız çalışmamızda anne yaşını karıştırıcı faktör olmaktan çıkarmıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunu gestasyonel haftasına göre gruplandırdığımızda iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Eroğlu ve ark. (6) yaptığı çalışmada da benzer şekilde gestasyonel hafta açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların başvuru yaşının kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır. Eroğlu ve ark. (6) yaptığı çalışmada ise başvuru yaşları arasında fark olmadığı görülmüştür.

Scrafford ve ark. (50) Nepal'de neonatal sarılık risk faktörleriyle ilgili yaptıkları çalışmada, doğum kilosunun 3000 gram üzerinde olması neonatal sarılık için risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Castillo ve ark. (51) sarılıklı olguları fototerapi alan ve almayan gruplar olarak karşılaştırdığında ortalama doğum kilosunu 3400 gram şeklinde bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubunda benzer şekilde ortalama doğum ağırlığı 3000 gram ve üzeri saptanmıştır. Sarılıklı olgularda vitamin B12 eksikliğini araştırdığımız çalışmamızda doğum kilolarının benzer olması vitamin B12 eksikliği için karıştırıcı faktörün dışlandığını göstermiştir.

Doğum şekline baktığımızda sezaryan doğum oranlarının hasta ve kontrol grubumuzda sırasıyla %60,2 ve %66,7 olmak üzere yüksek oranda

olduğu görülmüştür. Bu sonuç lkemizde Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştirması (TNSA) 2013 verileri ile uyumlu bulunmuştur. TNSA 2013 verilerine göre en yüksek eğitim ve refah düzeyinde yüzde 66 ve ya üzeri olan sezaryen oranı mevcuttur (52). zdemirci ve ark. (53) yaptığı çalışmada sezaryan ile doğumun neonatal hiperbilirubinemi ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Ancak bizim kontrol grubumuzda da sezaryan ile doğum oranları sarılıklı gruba benzer bulunmuş ve bu durumu karıştırıcı faktör olmaktan çıkarmıştır.

Çalışmamızda anne sütü ile beslenme oranları mama ile beslenmeye göre yüksek saptanmıştır. Bu da anne sütü sarılığı olarak kabul edilen grup için vitamin B12 eksikliğinin rolünü araştırmak için önem arz etmektedir. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda vitamin B12 eksikliği olan annelerin sütünde de vitamin B12 düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Specker ve ark. (54) yaptığı çalışmada vitamin B12 düzeyi 300 pmol/l'den düşük olan annelerin sütündeki vitamin B12 konsantrasyonu 360 pmol/l'den daha düşük saptanmıştır. Casterline ve ark. (55) Guatemalalı anneler ve onların bebeklerinde vitamin B12 eksikliğinin araştırıldığı çalışması sonucunda vitamin B12 eksikliğinin fetal dönemde tüketime bağlı olarak annelerde ve eksik olan annelerin bebeklerinde de görüldüğü saptanmıştır. oban ve ark. (56) yaptığı çalışmada anne sütü ile beslenen bebeklerin ek gıdaya geçişe kadar vitamin B12 düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda total bilirubin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Çetinkaya ve ark. (57) 154 uzamış sarılığı olan bebekle yaptığı çalışmada, tanı ortalama total bilirubin düzeyini 10,7 mg/dl olarak bulmuştur. Kahveci ve ark. (42) 170 patolojik sarılıklı bebekle yaptığı çalışmada başvuru sırasında saptanan ortalama total bilirubin düzeyini 15,9 mg/dl olarak bulmuştur. Eroğlu ve ark. (6) vitamin B12 eksikliği ve neonatal hiperbilirubinemi arasındaki ilişkiyi araştırdığı 40 olgulu çalışmasında sarılıklı grupta indirekt bilirubin düzeyini ortalama 9,91 mg/dl, kontrol grubunda ise 3,18 mg/dl olarak saptamıştır. Bizim alışmamızda kan uyuşmazlığı, idrar yolu enfeksiyonu, hipotiroidi, G6PDH eksikliği, PK eksikliği saptananlar dışlandığında geriye kalan sarılıklı olgulardaki total bilirubin düzeyi ortalama

12,8 mg/dl olarak saptanmıştır. Vitamin B12 düşüklüğü olan sarılıklı olgulara baktığımızda ise bu düzey 12,7 mg/dl olarak hasta grubumuzla benzer saptanmıştır.

Shah ve ark. (58) yaptığı 63 neonatal hiperbilirubinemi içeren çalışmada fizyolojik sarılık kabul edilen grupta ortalama hb düzeyini 14,8 g/dl ve ortalama retikülosit yüzdesini %2,53 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdaki sarılıklı olgularda ortalama Hb düzeyi 15,6 g/dl, retikülosit sayımı ise %1,5 olarak saptanmıştır. Bu düzeyler açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda hasta grubunda vitamin B12 eksikliği oranı %60,2, kontrol grubunda ise %31,4 saptanmıştır. Bu iki grup arasındaki fark anlamlı saptanmıştır. Sarılıklı olguların annelerine de baktığımızda kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda vitamin B12 eksikliği saptanmıştır. Finkelstein ve ark. (59) gebe adolesanlar ve onların bebeklerinde vitamin B12 düzeylerini araştırdığı çalışmada anne vitamin B12 düzeylerinin gebelik süresince düştüğü ve bunun bebeklerin vitamin B12 düzeyi ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda vitamin B12 düzeylerinin gebelik ilerledikçe daha fazla düştüğü de gösterilmiştir. Vicentin ve ark. (60) Kanadalı gebelerde vitamin B12 düzeyleri ile ilgili çalışmasında da benzer şekilde gebeliğin son dönemlerinde vitamin B12 eksikliğinin daha fazla arttığı gösterilmiştir. Hay ve ark. (61) yaptığı çalışmada maternal vitamin B12 düzeyinin doğumda bebeklerin kan vitamin B12 düzeyinin güçlü bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda gebelikte kullanılan vitamin B12 takviyelerinin kord kan vitamin B12 düzeyini artırdığını da göstermişlerdir. Çoban ve ark. (56) yaptığı çalışmada maternal vitamin B12 eksikliğinin yenidoğandaki vitamin B12 eksikliğinin majör sebebi olduğunu, anne ve bebek vitamin B12 düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonun anlamlı olarak saptanmasıyla göstermiştir.

Eroglu ve ark. (6) vitamin B12 eksikliği ve neonatal hiperbilirubinemi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında vitamin B12 düzeylerini hasta grupta ortalama 119,9 ng/l, kontrol grubunda ise 286,17 ng/l olarak saptamıştır. Bu çalışmada vitamin B12 düzeyi için alt sınır 200 ng/l olarak

kabul edilmiş. Aynı zamanda anne vitamin B12 düzeylerine bakılmamış ve hasta grubundaki vitamin B12 eksikliği saptanan olgu sayısı belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise sarılıklı bebeklerin vitamin B12 düzeyleri ortalama 262 ng/l, kontrol grubu vitamin B12 düzeyleri ise ortalama 345 ng/l olarak saptanmıştır. Bu iki düzey arasında anlamlı fark olduğu da görülmüştür. Literatürden farklı olarak bu ortalamalar arasında fark olma nedeni yaptığımız çalışmada cut-off değerinin 250 ng/l alınmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda anne vitamin B12 düzeyleri sarılıklı grupta kontrol grubuna göre düşük saptanmış ancak anlamlı oranda düşüklük olmadığı görülmüştür.

Katakam ve ark. (62) literatürde 12 yaşındaki bir vakada vitamin B12 eksikliğinin hiperbilirubinemi ile birlikteliğinden bahsetmiştir. Dasari ve ark. (63) ise tekrarlayan sarılık kliniği ile başvuran 41 yaşındaki bir vakada vitamin B12 eksikliği ile ilişkisini saptanmıştır. Keskin ve ark. (64) 15 yaşında ciddi vitamin B12 eksikliğinin indirekt bilirubin artışına yol açtığı bir olgudan bahsetmişlerdir.

Bu duruma tezat olarak Erdol ve ark. (65) yaptığı 215 infantı içeren çalışmalarında direkt bilirubin, indirekt bilirubin ve total bilirubin düzeylerinin vitamin B12 eksikliği ile ilişkisi olmadığını saptamışlardır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldıktan sonra hasta grubunu vitamin B12 eksikliği düşük ve normal grup olarak sınıflandırdık. Bu grupları genel özelliklerine göre de karşılaştırdık. Bu iki grup arasında anne yaşı, cinsiyet, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, doğum şekli, başvuru yaşı açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Sadece anne sütü alımının vitamin B12 düzeyi düşük olanlarda anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür.

Literatüre bakıldığında vitamin B12 eksikliği anne ve yenidoğanlarda araştırılmıştır. Ancak sarılıklı bebeklerde anne ve bebek vitamin B12 eksikliğini araştıran herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda vitamin B12 düzeyi düşük olan bebeklerin annesinde %65,5 oranında vitamin B12 eksikliği saptanmıştır. Bu vitamin B12 düzeyi normal olan bebeklerin anneleri ile kıyaslandığında aralarında anlamlı fark olduğu görülmüştür.

Önal ve ark. (66) yaptığı çalışmada gebelikte düşük sosyoekonomik durum nedeniyle yetersiz hayvansal protein tüketimi, hem annede hem de bebekte B12 vitamini eksikliği için önemli bir risk faktörü olarak görüldüğü belirtilmiştir ve çalışmalarıyla Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde hamilelik sırasında parenteral B12 vitamini kullanımına duyulan gereksinime dikkat çekmektedir.

Çok sayıda çalışma normal gebelikte vitamin B12 düzeylerinin düştüğünü bildirmiştir (67). Gebelikte görülen hemodilüsyon, değişen böbrek fonksiyonları, hormonal değişiklikler, vitamin B12 metabolizmasındaki değişiklikler, anneden bebeğe vitamin aktarımı gibi normal fizyolojik sonuçlar mevcuttur. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda gebelikte müdahaleyi gerektirecek beslenme bozuklukları ile giden vitamin B12 eksiklikleri de tanımlanmıştır (68). Duggan ve ark. (69) yaptığı çalışmada hamilelik sırasında maternal diyet ile vitamin B12 alımının bebek vitamin B12 düzeyi için güçlü bir belirleyici olduğunu öne sürmektedir.

Çalışmamızda vitamin B12 düzeyi normal ve düşük olan sarılıklı olguların yatış oranlarına baktığımızda iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür. Bu da vitamin B12 eksikliğinin yatışı gerektirecek kadar bilirubin artışına yol açmadığını göstermektedir. Vitamin B12 eksikliği ile neonatal hiperbilirubinemi ile ilişkili literatür tarandığında tek bir literatür bilgisi karşımıza çıkmaktadır (6). Bu çalışmada da sarılık nedeniyle yatış hakkında bilgi verilmemektedir. Ancak yine de daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda annelerin genel özelliklerine bakıldığında vitamin B12 takviyesi alıp almadığı sorgulanmamıştır. Bu da çalışmamızın eksik bir yönünü ortaya koymaktadır.

Yapılan çalışmalarda vitamin B12 düzeyi için bir çok farklı sınır değeri belirlenmiştir. Sukla ve ark. (70) Hindistan'da neonatal hiperbilirubinemili olgularla yaptığı çalışmada vitamin B12 değerini 201 pg/ml saptamışlar. Koç ve ark.'nın (71) Şanlıurfa'da yaptıkları çalışmada vitamin B12 değeri 207 pg/ml olarak saptanmıştır. Hay ve ark. (61) Norveç'te yaptığı çalışmada ise vitamin B12 düzeyi için sınırı 404 pg/ml saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise

tüm etyolojik faktörler dışlandığında geriye kalan sarılıklı olgularda vitamin B12 düzeyi için ROC analizi yapıldığında cut off değeri 218 ng/l saptanmıştır.



SONUÇ

Sonuç olarak;

- Hiperbilirubinemi yenidoğan dönemde sık görülen ve çoğu kez iyi seyirli, ancak izlem gerektiren bir durumdur.
- Yenidoğan sarılıklarının çoğu etyolojik faktörler dışlandığında anne sütü sarılığı olarak görülmektedir. Biz çalışmamızda bu grupta vitamin B12 eksikliği ilişkisini araştırdık. Çalışma sonucunda annedeki vitamin B12 eksikliğinin bebek vitamin B12 eksikliği ile ilişkisi olduğunu ve bebekteki vitamin B12 eksikliğinin anlamlı olarak sarılık gelişimine yol açtığı saptandı.
- Dolayısıyla hem gebelikte hem doğum sonrası anne ve bebeklerde vitamin B12 düzeylerine bakılması gerekliliği ortaya konmaktadır.
- Aynı zamanda beslenme alışkanlıkları ve yetersiz ekonomik koşullar nedeniyle vitamin B12 alımı az olan annelerde alması gereken günlük vitamin B12 miktarlarının diyetle eklenmesi ya da gebelikte takviye vitamin verilme gerekliliği ortaya konmaktadır.
- Ülkemizde uygulanan gebelikte profilaktik demir ve folik asit verilmesi gibi vitamin B12 desteği de gerekmektedir.
- Gebelikte profilaktik vitamin verilmesi yanında postnatal dönemde profilaktik vitamin B12 verilmesi ya da neonatal tarama programları içinde vitamin B12 eksikliğinin de taranması öneriler içinde kabul edilebilir.
- Vitamin B12 eksikliğinin yenidoğan döneminde düzeltilmesi sayesinde gelecekte daha ağır nörolojik bozuklukların ortaya çıkması önlenebilecektir.
- Aynı zamanda yapılan analizler sonucunda yenidoğan sarılığı için sınır vitamin B12 düzeyi 218 ng/l olarak saptanmıştır. Dolayısıyla yenidoğan sarılığı için sınır değer olarak bu düzeyin kullanılacağı ortaya konmuştur.

KAYNAKLAR

1. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2014.
2. Sarıcı S Ü, Sarılık. Yurdakök M (ed), Yurdakök Pediatri, Güneş Tıp, İstanbul. 2017: 1060-74.
3. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of the newborn 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316.
4. Coşkun T. B12 vitamini. Katkı Dergisi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara; 2003:19-43.
5. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji; Megaloblastik anemilerin tedavisi. 8.baskı, 2.Cilt Hacettepe Taş Kitapçılık: Ankara; 1998:1580-9.
6. Eroglu N, Kandur Y, Kalay S, Kalay Z, Guney O. Neonatal Hyperbilirubinemia in a Turkish Cohort: Association of Vitamin B 12 . J Clin Med Res. 2015;7:556-9.
7. Piazza AJ, Stoll BJ, Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Kliegman RM, Geme JS, Berhman RE, Stanton BF (ed), Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed, WB Saunders Comp, Philadelphia. 2015:756-65.
8. Melton K, Akinbi HT. Neonatal jaundice: Strategies to reduce bilirubin-induced complications. Postgraduate Medicine. 1999; 167-8.
9. Alonso EM, Whittington PF, Whittington SH, Rivard WA, Given G. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. J Pediatr. 1991; 425-30.
10. Watchko JF. Identification of Neonates at Risk for Hazardous Hyperbilirubinemia: Emerging Clinical Insights. Pediatric Clinics of North America. 2009; 671-87.
11. Madan A MJ, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW BR, Gleason CA, ed. Avery's Diseases of the Newborn. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1226-53.
12. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med 2001; 344-581.
13. Maisels MJ. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Care of the High-Risk Neonate, 5th ed, Klaus MH, Fanaroff AA (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2001. p.324.
14. Weiss AK, Vora P V. Conjugated Hyperbilirubinemia in the Neonate and Young Infant. Pediatr Emerg Care. 2018 ;280-3.
15. Hedderson M., Weiss S., Sacks A., Pettitt J. Pregnancy weight gain and risk of neonatal complications. Obstet Gynecol 2006;108:1153-61.
16. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000; 1140-7.
17. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. N Engl J Med 2008; 358:920-8.
18. Bervoets K, Schlenzig JS, Böhles H. Bilirubin in the early neonatal period.

- Is there a positive aspect of hyperbilirubinemia?--A medical hypothesis. *Fortschritte der Medizin*. 1994;112:192-4.
19. Kliegman S, McNeill K. Dechlorination of chloroethylenes by cob(I)alamin and cobalamin model complexes. *J Chem Soc Dalt Trans*. 2008;32:4191-201.
 20. Gartner L, Morton J, Lawrence R, Naylor A, O'Hare D. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2005;115:496-506.
 21. Ince Z, Coban A, Peker I, Can G. Breast milk beta-glucuronidase and prolonged jaundice in the neonate. *Acta Paediatrica*. 1995;84:237-9.
 22. Ratnavel N, Ives NK. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Curr Paediatr*. 2005;15:85-91
 23. Wright CJ, Posencheg MA. Neonatal hyperbilirubinemia. In: *Fundamentals of Pediatric Surgery, Second Edition*. 2016:561-6.
 24. Bhutani VK, Johnson-Hammerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015;20:6-13.
 25. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatric Neurology*. 2003;29:410-21.
 26. Jeffrey Maisels M. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15:129-135.
 27. Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM. Cobalamin, folic acid, and homocysteine. In: *Nutrition Reviews*. 2009;69-72.
 28. Harvey RA, Champe PC. *Pharmacology Lippincott's Illustrated Reviews*. Wolters Kluwer Health. 2012.
 29. Kayaalp SO. Antianemik ilaçlar II: Megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 8.baskı, 2.Cilt Hacettepe Taş Kitapçılık: Ankara; 1998;1580-8.
 30. Briddon A. Homocysteine in the context of cobalamin metabolism and deficiency states. *Amino Acids*. 2003;24:1-12.
 31. Doğan M, Demirci S. Vitamin B12 ve nörolojik hastalıklardaki etkisi. *S.D.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2010;1:23-9.
 32. Önal H, Adal E, Öner T, Önal Z, Aydın A, Gelişmekte olan ülkelerde önemli sorun: Anne ve bebeklerde vitamin B12 eksikliği. *TurkArchPed* 2010;45:242-5.
 33. Bjorke-Monsen AL, Ueland M. Cobalamin status in children. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2011;34:111-9.
 34. Cetinkaya F, Yildirmak Y, Kutluk G, Erdem E. Nutritional vitamin B12 deficiency in hospitalized young children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;15-21.
 35. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: Current knowledge and possible mechanisms. *Nutrition Reviews*. 2008;66:250-5.

36. Carmel R. Megaloblastic Anemias, Wittels. *Curr Opin Hematol.* 1994;1:107-12.
37. Whitehead VM, Rosenblatt DS, Cooper BA. Megaloblastic anemia. *Hematology of infancy and childhood.* 6. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003:419-55.
38. Herbert V. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin B-12 in humans. *Am J Clin Nutr.* 1987;45:671-8.
39. Meriardi M, Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, DiPietro JA. Adding zinc to prenatal iron and folate tablets improves fetal neurobehavioral development. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:483-90.
40. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clinical Medicine and Research.* 2006;4:236-41.
41. Bahadır A, Reis PG, Erduran E. Oral vitamin B12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B12 deficiency. *J Paediatr Child Health.* 2014;50:721-5.
42. Kahveci M., Celtik C., Acunas B. Yenidoğan Dönemindeki Patolojik Sarılıklı Olguların Değerlendirilmesi, *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi.* 2004;215-9.
43. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? In: *American Journal of Clinical Nutrition.* 2009;89:693-6.
44. Hinton CF, Ojodu JA, Fernhoff PM et al. Maternal and Neonatal Vitamin B12 Deficiency Detected through Expanded Newborn Screening-United States, *J Pediatr.* 2010;262-3.
45. Siyah Bilgin B, Gönülal D, Unal S. Evaluation of Etiologic, Clinical and Laboratory Findings in Infants with Prolonged Jaundice. *Turkish J Pediatr Dis.* 2017;200-4.
46. Tiker F, Gulcan H, Kilicdag H, Tarcan A, Gurakan B. Extreme hyperbilirubinemia in newborn infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2006;257-61.
47. Sgro M, Kandasamy S, Shah V, Ofner M, Campbell D. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Decreased after the 2007 Canadian Guidelines. *J Pediatr.* 2016;171:43-7.
48. Youssry MA, Radwan AM, Gebreel MA, Patel TA. The Impact of Third Trimester Maternal Serum Vitamin B12 and Folate Status on Fetal Birth Weight. Is Maternal Serum Homocysteine a Predictor of Low Birth Weight Infants? *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007;1102-15.
49. Tavakolizadeh R, Izadi A, Seirafi G, Khedmat L, Mojtahedi SY. Maternal risk factors for neonatal jaundice: A hospital-based cross-sectional study in Tehran. *Eur J Transl Myol,* 2018;28: 7618.
50. Scrafford CG, Mullany LC, Katz J, et al. Incidence of and risk factors for neonatal jaundice among newborns in southern Nepal. *Trop Med Int Heal.* 2013;18:1317-28.
51. Castillo A, Grogan TR, Wegrzyn GH, et al. Umbilical cord blood bilirubins, gestational age, and maternal race predict neonatal hyperbilirubinemia. *PLoS One.* 2018.

52. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013, Ana Rapor, http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf.
53. Ozdemirci S, Kut A, Salgur F. Late preterm and term birth: Neonatal hyperbilirubinemia and birth model. *Fetal Pediatr Pathol.* 2016;35: 213-9.
54. Specker BL, Black A, Allen L, Morrow F. Vitamin B-12: Low milk concentrations are related to low serum concentrations in vegetarian women and to methylmalonic aciduria in their infants. *Am J Clin Nutr.* 1990;1073-6.
55. Casterline JE, Allen LH, Ruel MT. Vitamin B-12 Deficiency Is Very Prevalent in Lactating Guatemalan Women and Their Infants at Three Months Postpartum. *J Nutr.* 1997;1966-72.
56. Çoban S, Yılmaz Keskin E, İğde M. Association between Maternal and Infantile Markers of Cobalamin Status During the First Month Post-Delivery. *Indian J Pediatr.* 2018;85:517-22.
57. Çetinkaya M, Özkan H, Köksal N, Akacı O, Uzamiş Sarılıklı Bebeklerde Etyolojik Dağılım – Özgün Araştırma ; *J Curr Pediatr* 2008;6:99-103.
58. Shah A, Shah V. Study of Hematological Parameters among Neonates Admitted with Neonatal Jaundice. *J Evol Med Dent Sci.* 2012;205-8.
59. Finkelstein JL, Guillet R, Pressman EK, et al. Vitamin B 12 status in pregnant adolescents and their infants. *Nutrients.* 2019;11:397.
60. Visentin CE, Masih SP, Plumptre L, et al. Low Serum Vitamin B-12 Concentrations Are Prevalent in a Cohort of Pregnant Canadian Women. *J Nutr.* 2016;146:1035-42.
61. Hay G, Clausen T, Whitelaw A, et al. Maternal Folate and Cobalamin Status Predicts Vitamin Status in Newborns and 6-Month-Old Infants. *J Nutr.* 2010;557-63.
62. Katakam PK, Hegde AP, Venkataramaiahyaappa M. Vitamin B₁₂ deficiency: unusual cause of jaundice in an adolescent. *BMJ Case Reports;* 2018.
63. Dasari S, Naha Dr. K, Prabhu M. An unusual cause for recurrent jaundice in an otherwise healthy male. *Australas Med J.* 2012;541-3.
64. Keskin EY, Keskin M. Severe vitamin B12 deficiency in a 15-year-old boy: Presentation with haemolysis and pancytopenia. *BMJ Case Rep.* 2015.
65. Erdol S, Ozgur T. Vitamin B12 deficiency associated with hyperbilirubinemia and cholestasis in infants. *Pakistan J Med Sci.* 2018;714-8.
66. Onal Z, Balkaya S, Ersen A, et al. Possible effects of neonatal vitamin B12 status on TSH-screening program: A cross-sectional study from Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;242-5.
67. Metz J, McGrath K, Bennett M, Hyland K, Bottiglieri T. Biochemical indices of vitamin B12 nutrition in pregnant patients with subnormal serum vitamin B12 levels. *Am J Hematol.* 1995;251-5.
68. Bondevik GT, Schneede J, Refsum H, et al. Homocysteine and methylmalonic acid levels in pregnant Nepali women. Should cobalamin

- supplementation be considered? *Eur J Clin Nutr.* 2001;856-64.
69. Finkelstein J, Duggan C, Thomas T, et al. Maternal anemia, iron deficiency, and pregnancy outcomes in India, 2014.
 70. Sukla KK, Tiwari PK, Kumar A, Raman R. Low Birthweight (LBW) and Neonatal Hyperbilirubinemia (NNH) in an Indian Cohort: Association of Homocysteine, Its Metabolic Pathway Genes and Micronutrients as Risk Factors. *PLoS One.* 2013.
 71. Koc A, Kocyigit A, Soran M, et al. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Sanliurfa province of Turkey. *Eur J Nutr.* 2006;45:291-7.

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan ve pediatri eğitimimde üzerimde çok emeği bulunan, desteğini benden esirgemeyen, hekimlik ahlakı konusunda çok şey öğrendiğim tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Hilal Özkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca hekimlik ahlakı ve tıp etiği konusunda ufkumu genişleten ve pediatri eğitimimde üzerimde emekleri olan sayın hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Nilgün Köksal'a ve tüm hocalarıma teşekkür ederim. Aynı zamanda eğitimime katkı sağlayan beraber çalışma imkanı bulduğum yandal uzmanlarıma ve her zaman desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu günlere erişmemde her daim koşulsuz, şartsız yanımda olan, desteğini, sabrını ve sevgisini esirgemeyen anneme, babama ve abime; tabiki en sıkıntılı dönemlerimde bile sabırla beni dinleyen, dertlerimin dermanı olan eşime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlköğretimimi Giresun Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise öğrenimimi ise Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi'nde tamamladım ve 2006 yılında mezun oldum. 2012 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum ve devlet hizmet yükümlüsü olarak Artvin Merkez Toplum Sağlığı Merkezi'ne atandım. Verem Savaş Dispanseri ve Artvin Devlet Hastanesi Evde Sağlık Hizmetleri'nde olmak üzere toplam iki yıl pratisyen hekim olarak görev yaptım. 29 Haziran 2015'ten itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmaktayım. Evliyim.