



**T.C.**

**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI**

**ANABİLİM DALI**

**İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ NEDENİYLE  
KAN DEĞİŞİMİ UYGULANAN YENİDOĞANLARIN  
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Uz. Dr. Aysun Atay GÜNEŞ**

**ARALIK-2019**

**T.C.**  
**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ NEDENİYLE**  
**KAN DEĞİŞİMİ UYGULANAN YENİDOĞANLARIN**  
**RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Uz. Dr. AYSUN ATAY GÜNEŞ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. OĞUZ TUNCER**

**ARALIK-2019**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgilerini bizlerle paylaşılan, bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz TUNCER hocama,

Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle çalışmayı yönlendiren, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Uzm. Öğr. Üyesi Murat BAŞARANOĞLU'na,

Yine asistanlık sürem boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden büyük ölçüde yararlandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet Fayik ÖNER'e, Doç. Dr. Kamuran Karaman'a, Doç. Dr. Mecnun Çetin'e, Doç. Dr. Gülsüm İclal Bayhan'a, Uzm. Öğr. Üyesi Burcu GÜVEN'e, Uz. Dr. Akkız ŞAHİN YAŞAR'a, Uz. Dr. Serap KARAMAN'a, Uz. Dr. Eda ÇELEBİ BİTKİN'e, Uz. Dr. Hadi GEYLAN'a, Uz. Dr. İbrahim DEĞER'e,

İstatistik aşamasında değerli vaktini ayırıp ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e,

Asistanlık sürem içinde her türlü yardım ve desteklerini benden esirgemeyen dönem arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. N. Burçin TURAN, Arş. Gör. Dr. Elif YÜCEL ÇEÇEN, Arş. Gör. Dr. Mevsim DEMİR'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım yan dal asistanları, başasistanlar, uzman doktorlar ve tez çalışmam süresince büyük özveriyle katkı sunan tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi en yakın destekçilerim annem Hatice AYDIN, babam Ali AYDIN ve kardeşim Muhammed Aziz AYDIN'a,

Bu değerli ve zorlu süreçte, iyi ve kötü günümde daima yanımda olan, sabır ve sevgiyle bana destek olan sevgili eşim Dr. Güven GÜNEŞ'e, ona ayıracağı vaktin bir kısmını çalışmalarım için üzülerken harcadığı güzel kızım Zehra Bilge GÜNEŞ'e ve onunla gözüm arkada kalmayacak şekilde ilgilenen kayınvalidem Sakine GÜNEŞ ve görümcem Özlem GÜNEŞ'e sonsuz teşekkürler...

# İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR/SİMGELER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. YENİDOĞAN SARILIĞI.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Fizyoloji.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Sınıflaması.....	6
2.2. YENİDOĞAN İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİSİ KLİNİĞİ VE YAKLAŞIM.....	18
2.3. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TANI.....	23
2.3.1. Venöz Bilirubin Ölçümü.....	25
2.3.2. Kapiller Bilirubin Ölçümü.....	25
2.3.3. Transkutan (TcB) Bilirubin Ölçümü.....	25
2.3.4. Ayırıcı Tanı.....	26
2.4. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ.....	27
2.4.1. Fototerapi.....	29
2.4.2. Kan Değişimi.....	31
2.4.3. Farmakoterapi.....	34
2.4.3.1. İVİG.....	34
2.4.3.2. Fenobarbital.....	34
2.4.3.3. Metalloporfirinler.....	35
2.5. BİLİRÜBİN ENSEFALOPATİSİ VE NÖROTOKSİSİTE.....	36
2.5.1. Bilirubin Kaynaklı Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu (BIND).....	38
2.6. TABURCULUK ÖNCESİ BİLİRÜBİN ÖLÇÜMÜ VE TAKİP.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
7. KAYNAKLAR.....	73

## KISALTMALAR/SİMGELER DİZİNİ

<b>APA:</b>	Amerikan Pediatri Akademisi
<b>DNA:</b>	Deoksiribo Nükleik asit
<b>ETCO:</b>	End-tidal karbon monoksit
<b>G6PD:</b>	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
<b>HSM:</b>	Hepatosplenomegali
<b>İVİG:</b>	İntravenöz immünglobülin
<b>NEK:</b>	Nekrotizan enterokolit
<b>SnMP</b>	Sn-mesoporfirin
<b>SPSS:</b>	Statistical package for social sciences
<b>TSB:</b>	Serum total bilirubin
<b>TcB:</b>	Transkutanöz ölçüm
<b>UGT:</b>	Üridin difosfoglukuronat glukuronosiltransferaz
<b>LGA:</b>	Large for gestational age
<b>DDA:</b>	Düşük doğum ağırlığı
<b>KD:</b>	Kan değişimi

## TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1. Bilirubin Metabolizması Bozukluğuna Bağlı Gelişen Patolojiler
- Tablo 2.  $\geq 35$  Hafta Bebeklerde Ciddi Hiperbilirubinemi Gelişimi Riskini Etkileyen Faktörler
- Tablo 3. Gebelik Haftası 35 Haftanın Altında Olan Bebeklerde Fototerapi Ve Kan Değişimi Sınırları
- Tablo 4. Fototerapi Tedavisinde TSB İzlem Önerileri
- Tablo 5. Kan Grubu Uyuşmazlığı Durumunda Kan Değişimi Sırasında Kullanılacak Kan Grupları
- Tablo 6. 35 Hafta Ve Üzeri Bebeklerde Postnatal Yaşa Göre Kan Değişimi Sınırları
- Tablo 7. Kernikterusun Klinik Özellikleri
- Tablo 8. BIND (Bilirubin Kaynaklı Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu) Skorlaması
- Tablo 9. Cinsiyet ve Doğum Şeklinin Başvuru TSB'si ile Karşılaştırılması
- Tablo 10. Başvuru Yaşı (saat) ile Başvuru TSB Düzeylerinin Karşılaştırılması
- Tablo 11. Etiyolojide Hemolitik Hastalık Olan ve Olmayanların Başvuru Hgb ve Başvuru Yaşı Değerlerinin Karşılaştırılması
- Tablo 12. Yatış Süreleri-Sepsis İlişkisi
- Tablo 13. Patolojik Kilo Kaybı – Başvuru TSB İlişkisi
- Tablo 14. Hipernatremik Dehidratasyon ve Kilo Kaybı Yüzdesi Oranı
- Tablo 15. Başvuru  $TSB \geq 25$  ve  $TSB < 25$  Olanların Karşılaştırılması
- Tablo 16. Risk Gruplarına Göre TSB Düzeyi Dağılımı
- Tablo 17. Sarılık Etiyolojisi – Başvuru TSB ve Başvuru Yaşı Oranları
- Tablo 18. Hastaneye Başvuru ve Kan Değişimi Öncesi TSB Oranı
- Tablo 19. Direk Coombs Testi Pozitif Olan Hastaların Özellikleri
- Tablo 20. Çalışma Grubunun Özellikleri
- Tablo 21. Birden Çok Kan Değişimi Yapılan Olguların Özellikleri
- Tablo 22. Olguların Komplikasyon Dağılımı
- Tablo 23. Kan Değişimi Öncesi ve Sonrası Parametreler
- Tablo 24. ABE Olan ve Olmayan Olguların Karşılaştırması

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bilirubin metabolizmasının fizyolojisi

Şekil 2. Yenidoğan bebeklerde yaşamın ilk 24-72 saati içinde saat spesifik bilirubin değerlerine göre fizyolojik sarılık gelişme riski

Şekil 3. 35 hafta ve üzeri bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları

Şekil 4. Bebekler için, kanıta-dayalı yönetim akış şeması

Şekil 5. Olguların hastaneye başvuru yaşı dağılımları

Şekil 6. Başvuru TSB Düzeylerinin Dağılımı

Şekil 7. Komplikasyon-Hasta Sayısı Dağılım Grafiği

## ÖZET

**GÜNEŞ A. A, İndirekt Hiperbilirubinemi Nedeniyle Kan Değişimi Uygulanan Yenidoğanların Retrospektif Analizi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van, 2019. Amaç:** Bu çalışmada yedi yıllık süre içerisinde hastanemize başvuran, kan değişimi yapılmış indirekt hiperbilirubinemili hastaların sarılık nedenleri, klinik özellikleri, risk faktörleri, kan değişimine bağlı komplikasyonların araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'ne 01.05.2012 ve 30.09.2019 tarihleri arasında indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan ve hastaneye kabul edildiğinde total serum bilirubin değeri kan değişimi yapılmasını gerektirecek sınırdan veya sınırın üstünde olan 214 yenidoğan retrospektif olarak araştırılmıştır. Hastalarda bebek kan grubu, anne kan grubu, Rh alt grupları, kan değişimi öncesi ve sonrası hemoglobin, platelet, kalsiyum ve total bilirubin değerleri, G6PD aktivitesi, direk coombs, albümin, total bilirubin/albümin oranı, başvuru yeri, doğum şekli, doğum haftası, cinsiyet, kaçınıcı gebelik ve kaçınıcı yaşayan çocuk olduğu, doğum ağırlığı, eşlik eden ek patoloji varlığı, beslenme şekli, kan değişimi öncesi kilosu, kilo kaybı yüzdesi, beslenme şekli, çoğul gebelik olup olmadığı, doğum travması varlığı, hastaya IVIG verilip verilmediği, hastada başvuru esnasında akut bilirubin ensefalopatisi bulgusu olup olmadığı, kardeşlerde sarılık, fototerapi, kan değişimi öyküsü, kan değişimi sayısı, anne yaşı, anne baba arası akrabalık, hastaneye başvuru yaşı, doğumunun kaçınıcı saatinde kan değişimi yapıldığı, hastaneye yatışının kaçınıcı saatinde kan değişimi yapıldığı, hastanede kaç gün yattığı, kan değişimi şekli, kan değişimi esnasında veya sonrasında komplikasyon gelişimi, etiyoloji bulunamayan hastalarda metabolik panel sonucu, beyin MR sonucu ve olgunun kan değişimi sonrası nörolojik durumu gibi demografik ve klinik bulgular araştırılmıştır. Verilerin analizinde SPSS paket programı kullanılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların %55,6'sı erkek, %60,7'si NSVY ile doğmuş, doğum ağırlıkları ortalaması 2884±608 gr idi. Etiyolojik nedenlere bakınca %36'sında ABO uyumsuzluğu, %27,1'i Rh uyumsuzluğu, %2,3'ünde ABO ve Rh uyumsuzluğu, %8,8 prematürite, %5,1'inde Rh subgrup uygunsuzluğu, %2,8'inde hipernatremik



dehidratasyon, %2,8'inde G6PD eksikliği, %1,8'inde konjenital hipotiroidi, %4'ünde idrar yolu enfeksiyonu, galaktozemi, herediter sferositoz, sefal hematoma, polisitemi ve sepsis olduğu görüldü. Olguların %9,3'ünün etiyojisi aydınlatılamamıştır. NSVY ile doğan bebeklerde, sezeryanla doğan bebeklere göre total serum bilirubini istatistiksel açıdan daha yüksek bulunmuştur (p:0.01). Erkek olguların başvuru TSB değerlerinin kızlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p<0.05). Etiyojisinde hemolitik hastalık olan olguların başvuru hemoglobin düzeyi ve başvuru yaşı, hemolitik hastalık olmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır (p<0.01). Yatış süreleri kıyaslandığında, sepsis tanısı alan vakaların, sepsis olmayan vakalara göre hastanede yatış sürelerinin anlamlı derecede fazla olduğu saptandı (p<0.01). Olguların doğum ağırlıkları, hastaneye başvuru ağırlıkları ile karşılaştırıldığında, doğum ağırlıkları anlamlı derecede fazla bulundu (p<0.01). Patolojik kilo kaybı olan olguların, olmayanlara göre hastaneye yatış tartılarının daha düşük olduğu ve yatış total serum bilirubin değerinin daha yüksek olduğu bulundu (p<0.05). Hipernatremik dehidratasyon tanısı olan vakaların, diğer tanı vakalara göre tartı kaybı oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p<0.05). Olguların başvuru total serum bilirubin değeri, fototerapi sonrası bilirubin değerine göre anlamlı derecede düşüş gösterdi (p<0.01). Hastaneye geç başvuranların istatistiksel olarak anlamlı şekilde, ciddi hiperbilirubinemi (TSB  $\geq$ 25 mg/dl) ile yattığı gösterilmiştir (p<0,01). En sık görülen kan değişimi komplikasyonları; trombositopeni (%26,1), hipokalemi (%24,7) ve hiperkalsemidir (%23,8). İşlem sırasında 2 olgu solunum arresti geçirmiştir, birisi ex olmuş ve çalışmamızda kan değişimine bağlı mortalite oranı %0,5 bulundu. Yüksek risk grubundaki hastaların orta ve düşük risk grubundaki hastalara göre daha düşük bilirubin düzeyi ile hastaneye başvurduğu görüldü (p:0.01). Akut bilirubin ensefalopatisi tanısı ile başvuran olguların başvuru TSB düzeyi ve başvuru yaşı değerlerinin, akut bilirubin ensefalopatisi olmayan olgulara göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p:0.01).

**Sonuç:** Hiperbilirubinemi ülkemizde hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Kan değişimi indirekt hiperbilirubineminin acil tedavisinde etkili bir yöntem olmasına rağmen, nörolojik sekellerin önlenmesinde en iyi tedavi yöntemi taburculuk öncesi riskli bebekleri belirleyerek, belirli aralıklarla kontrol edip erken müdahale etmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Sarılık, Yenidoğan Sarılığı, Yenidoğan, Akut Bilirubin Ensefalopatisi, Kan Değişimi



## ABSTRACT

**Aim:** This study aimed to investigate the causes of jaundice, clinical features, risk factors and complications secondary to exchange transfusion in patients with indirect hyperbilirubinemia who were admitted to our hospital within a seven-year period and who underwent exchange transfusion.

**Material and Methods:** A total of 214 neonates who were hospitalized with the diagnosis of indirect hyperbilirubinemia in the Neonatal Intensive Care Unit of Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine between 01.05.2012 and 30.09.2019 and whose total serum bilirubin value was at or above the limit requiring exchange transfusion when admitted to the hospital were retrospectively investigated.

Demographic and clinical findings in patients such as blood type of infant, blood type of mother, Rh subgroups, hemoglobin values before and after exchange transfusion, platelet count, calcium and total bilirubin values, G6PD activity, direct coombs, albumin, total bilirubin/albumin ratio, place of admission, type of birth, week of birth, gender, rank of pregnancy among others and rank of child among others who live, birthweight, presence of concurrent additional pathology, type of nutrition, weight before exchange transfusion, weight loss percentage, whether it was multiple pregnancy or not, presence of birth trauma, whether the patient received IVIG, whether the patient had a finding of acute bilirubin encephalopathy, jaundice in siblings, phototherapy, history of exchange transfusion, number of exchange transfusion, age of mother, consanguinity between mother and father, age at admission to the hospital, in which hour of the birth the exchange transfusion was performed, duration of hospital stay, type of exchange transfusion, development of a complication during or after exchange transfusion, result of metabolic panel in patients whose etiology could not be found, result of brain MRI and neurological status of the patient after exchange transfusion were investigated. SPSS software was used in data analysis.

**Results:** Of the patients, 55.6% were male, 60.7% were born by spontaneous vaginal delivery and mean birthweight was  $2884\pm 608$  gr. When the etiologic causes were evaluated, it was found that 36% had ABO incompatibility, 27.1% had Rh incompatibility, 2.3% had ABO and Rh incompatibility, 8.8% had prematurity, 5.1% had Rh subgroup incompatibility, 2.8% had hypernatremic dehydration, 2.8% had

G6PD deficiency, 1.8% had congenital hypothyroidism, and 4% had urinary tract infection, galactosemia, hereditary spherocytosis, cephalohematoma, polycythemia and sepsis. Etiology of 9.3% of the patients could not be found. Total serum bilirubin was statistically higher in infants born by SVD than in infants born by cesarean section ( $p:0.01$ ). TSB values of male patients at admission were significantly higher than those of female patients ( $p<0.05$ ). Hemoglobin levels and ages of patients with a hemolytic disease in their etiology were significantly lower at admission than those of patients without a hemolytic disease ( $p<0.01$ ). When the durations of hospital stays were compared, the duration of hospital stay in patients with sepsis was longer than that of patients without sepsis ( $p<0.01$ ). Weights at birth were compared with weights at admission and found significantly higher ( $p<0.01$ ). Weights at admission to the hospital in patients who had pathological weight loss were lower and their total serum bilirubin values at admission were higher ( $p<0.05$ ). The rates of weight loss in patients diagnosed with hypernatremic dehydration were significantly higher than those in patients diagnosed with other diseases ( $p<0.05$ ). There was a significant fall in total serum bilirubin values at admission in patients compared to bilirubin values after phototherapy ( $p<0.01$ ). Patients who were admitted to hospital late were hospitalized with statistically significantly serious hyperbilirubinemia (TSB  $\geq$  25 mg/dL) ( $p<0.01$ ). The most common exchange transfusion complications were thrombocytopenia (26.1%), hypokalemia (24.7%), and hypercalcemia (23.8%). Two patients developed respiratory arrest during the procedure and 1 patient was exitus. The rate of mortality due to exchange transfusion was recorded as 0.5% in our study. Patients in high risk groups were admitted to hospital with lower bilirubin levels compared to the patients in medium and low risk groups ( $p:0.01$ ). TSB level at admission and age at admission were significantly higher in patients admitted with acute bilirubin encephalopathy than in patients without acute bilirubin encephalopathy ( $p:0.01$ ).

**Conclusion:** Hyperbilirubinemia is still an important health problem in our country. Although exchange transfusion is an effective method in the emergency treatment of indirect hyperbilirubinemia the best treatment method in the prevention of neurological sequelae is to detect infants at risk before discharge, periodically follow them up and intervene early.

**KeyWords:** Jaundice, Neonatal Jaundice, Neonate, Acute Bilirubin Encephalopathy, Exchange Transfusion



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde sık karşılaşılan, yaşamın ilk haftası, term yenidoğanların %60'ında, pretermelerin %80'inde görülen, genellikle iyi seyirli bir klinik durumdur (1). Hiperbilirubinemi yenidoğanların küçük bir bölümünde geri dönüşümsüz ciddi beyin hasarı için tehdit oluşturabilen düzeylere erişebilir. Şiddetli hiperbilirubineminin erken ve hızla tedavisinde yoğun fototerapi ve/veya kan değişimi hayat kurtarıcıdır ve kernikterus gelişimini engelleyebilmektedir (2). Kan değişimi, invaziv bir işlemdir, kan ürünleri kullanımı gerektirdiği ve ciddi yan etkileri nedeniyle, hayat kurtarıcı durum oluşturmadıkça kaçınılması önerilmektedir (3).

Günümüzde bilirubine bağlı nörolojik hasar hala önemli bir sağlık sorunudur. Yüksek bilirubin düzeyleri uygun tedavi yapılmadığı zaman kalıcı nörolojik sekele neden olabilmektedir. Erken tanı ve tedavi ile mortalite ve morbiditenin önüne geçilebilmekle birlikte, ne yazık ki ülkemiz için bilirubin ensefalopatisi hala sık karşılaşılan bir sorundur (4).

Kan değişimi yapılan hastaların hiperbilirubinemi etiyolojisi araştırıldığında hastaların %21,4'ünde Rh uygunsuzluğu, %34'ünde ABO uygunsuzluğu, %4'ünde Rh ve ABO uygunsuzluğu, %1,8'inde minör kan grubu uyumsuzluğu, %4'ünde sepsis, %9'unda G6PD enzim eksikliği, %1,8'inde sefal hematom, %3,6'sında hipotroidi, %5'inde SGA (polistemi) ve %1,8'inde diabetik anne bebeği olduğu görülmüştür (5). Kan değişimi sonrası komplikasyonlara bakıldığında ise anemi oranı %37,9, hiperkalsemi %36,7, trombositopeni %25,3, %2,5 sepsis, %1 kardiyopulmoner arrest görülmüştür (6).

Bu çalışmada, yenidoğan kliniğinde yedi yıllık süre içinde hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi (KD) yapılan bebeklerin demografik özellikleri, etiyolojisi, kan değişimine bağlı komplikasyonlar ve hastaların nörolojik durumlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Araştırma sonuçları Van ili ve çevresindeki yerleşim yerlerindeki yenidoğanların kan değişim nedenleri ve demografik bulgularının araştırılması; yine bu bölgedeki ailelerin düşük sosyoekonomik düzeyi göz önünde tutularak, ailelerin hastaneden taburculuk öncesi sarılık ve oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmesi, riskli gruptaki bebeklerin sık aralıklarla kontrole çağrılıp, sarılığa erken müdahale edilmesi noktasında katkı sağlayacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. YENİDOĞAN SARILIĞI

#### 2.1.1. Tanım

Sarılık genellikle başka sağlık sorunu olmayan yenidoğan bebeklerde tıbbi ilgi ve dikkat gerektiren en sık klinik bulgulardan biridir. “Sarılık” terimi bilirubin deri ve mukozalarda birikimi sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesini ifade eder; bu duruma vücutta bilirubin yükselmesi, yani “hiperbilirubinemi” neden olur. Total serum bilirubin (TSB) düzeyi ancak 5 mg/dl’yi aştığında sarılık görülür (2). Yenidoğan sarılığı, zamanında doğan bebeklerin %60-80’inde olur ve bu ekstrauterin hayata adaptasyonu yansıtan normal hiperbilirubinemi göreceli bir durumdur ve en iyi, yenidoğan popülasyonu için verilen saat spesifik TSB düzeyinin 95. persentilin üzerinde olması ile tanımlanır (7, 8).

Fizyolojik olarak; artmış bilirubin üretimi ile bilirubin alım, konjesyon ve atılımında gerekli olan karaciğer enzim ve proteinlerinin matürasyonunda gecikmeden kaynaklanır (7, 8). Doğumdan önce konjuge olmamış bilirubin fetal dolaşımdan alınıp itrah edilmesi plasenta tarafından olur. Doğumdan sonra bilirubin üretiminin artması, göreceli olarak büyük eritrosit kütesine ve eritrosit yaşam süresinin kısa olmasına ikincil gelişir. Bilirubin metabolizmasının mutlaka bebeğin karaciğerinde olması ve itrahının dışkı yolu ile olmasından dolayı, dışkılamadaki herhangi bir gecikme itrahının azalması ve bilirubin enterohepatik dolaşımının artması ile sonuçlanır. Bu faktörlerin her biri doğum sonrasında TSB düzeyinin artışına yol açar (7-9).

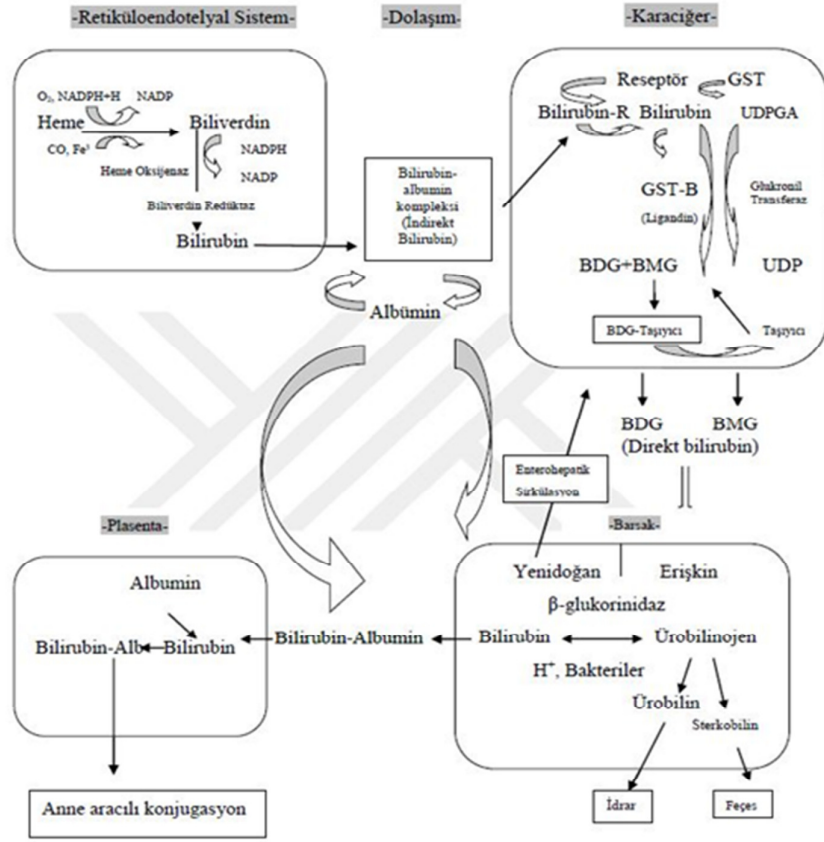
Bazı önemli durumlarda; lipitte çözünen konjuge olmamış bilirubin, kan beyin engelini geçer ve beyinde bazal gangliyalarda depolanır; bu da akut bilirubin ensefalopatisi ya da kernikterus ile sonuçlanır (7, 9). Akut bilirubin ensefalopatisinin gelişmesinde birçok faktör ilişkili ise de en önemlisi konjuge olmamış serum bilirubin düzeyidir. Kernikterus geniş bir klinik spektrumda ortaya çıkar. Erken dönemde letarji, zor beslenme, hipotoni ve Moro refleksinin kaybı izlenir. Ağır vakalarda bu bulguları hipertoni, opistotonus, tiz sesli ağlama, ateş ve konvulziyonlar izler. Hayatta kalanlarda genellikle koreoatetoid tipte serebral palsi, sağırılık, mental retardasyon ve diğer nörolojik bulgular olur (10)

Hiperbilirubinemi yenidoğanda sık görülen ve olguların çoğunda selim seyreden bir problemdir. Sarılık term bebeklerin yaklaşık %60'ında, pretermilerin %80'inde hayatın ilk haftasında görülmektedir. Sarı renk genellikle yağda çözünebilir, polarize olmayan konjuge olmamış bilirubin pigmentinin ciltte birikmesinden kaynaklanmaktadır. Bu konjuge olmamış bilirubin (van den Bergh reaksiyonuna göre indirekt-etkili olarak tanımlanır); hem oksijenaz, biliverdin redüktaz ve enzimatik olmayan redüktan ajanlar tarafından retikuloendotelial hücrelerde oluşan bir seri enzimatik reaksiyonu içeren hem-protein katabolizmasının bir son ürünüdür (7, 8). Konjuge olmamış veya indirekt bilirubin, karaciğer hücresi mikrozomlarında, üridindifosfoglukronik asit (UDP)-glukuronil transferaz enzimi tarafından konjuge olarak; polar, suda çözünen ester olan bilirubin glukuronide (direkt reaksiyon veren) dönüşmesinden sonra konjuge bilirubin pigmentinin birikmesi sonucunda da görülebilir. Bilirubin fizyolojik olarak antioksidan bir rol oynasa da, indirekt, konjuge olmamış bilirubin yüksekliği potansiyel olarak nörotoksiktir. Konjuge formu nörotoksik olmasa da, direkt hiperbilirubinemi potansiyel olarak ciddi karaciğer bozukluklarının veya sistemik bir hastalığın belirticidir (7, 8, 11).

### **2.1.2. Fizyoloji**

Yenidoğan ve fetusta bilirubin metabolizmasının fizyolojisi Şekil 1'de gösterilmiştir. Bilirubin, yaşlanmış eritrositlerden elde edilen heminin yıkılması ve hem içeren enzimlerin dönüşümü ile üretilir. Hem oksijenaz, hemi biliverdin ve karbon monoksit olarak iki eşit parçaya katalizler. Biliverdinden biliverdin redüktaz aktivitesi ile konjuge olmamış bilirubin üretilir. Konjuge olmamış bilirubin, albumine bağlanır ve karaciğere taşınır. Bağlanmamış ya da serbest bilirubin beyin ve deri gibi çeşitli dokulara gider. Bağlanmamış bilirubinin dokularda depolanması; albumin bağlanma kapasitesine, doku affinitesine ve kanın pH'ına bağlıdır (7, 8, 11). Karaciğer hücre membranında konjuge olmamış bilirubin albuminden ayrılır, hepatosite girer ve hücre içi proteine bağlanır. Uridin difosfoglukronat glukroniltransferazın katalitik aktivitesi ile suda çözünebilir monoglukronid ya da diglukronide konjuge edilir, safra kanallarına salınır ve son olarak bağırsaklara safra yolu ile atılır. Konjuge bilirubin ya da onun bakteriyel yıkım ürünü olan sterkobilin mekonyum ve dışkı ile atılır. İntestinal enzim olan beta-glukronidaz bilirübini ankongjuge edebilir; bu da onun tekrar emilip dolaşıma katılmasını sağlar (enterohepatik dolaşım) (7, 8, 11).





**Şekil 1.** Bilirubin metabolizmasının fizyolojisi (12, 13)

Yenidoğanda total serum bilirubin düzeyi, bilirubin üretimi, transportu, karaciğer hücresi içine alınması, konjugasyonu, ekskresyonu ve bağırsaklardan reabsorbsiyonu basamakları arasındaki hassas dengeye bağlı olarak oluşur (1). Bu hassas denge üzerine kurulu karışık sistemde yenidoğan döneminde hızlı ve dikkat çekici fizyolojik değişiklikler oluşur. Yenidoğanın hemoglobin tipi, aşırı hemoglobin yükü, eritrosit ömrünün kısalığı, plasentanın ayrılması ile maternal detoksifikasyon işleminin devreden çıkması, erişkinin yaklaşık iki kat kadar olan (6-10 mg/kg/gün) bilirubin oluşum hızı, karaciğerde yetersiz alım (Y ve Z protein düzeyleri) ve konjugasyon, enteral beslenmenin gecikmesi veya yetersiz kalması, fetal intestinal glukuronidaz enzim aktivitesinin devam etmesi, intestinal (mikrobiyota) floranın oluşmasındaki gecikme ve sonuçta ortaya çıkan enterohepatik dolaşım artışı preterm yenidoğanlarda daha fazla olmak üzere tüm yenidoğanların %20-80'inde sarılık görülmesine neden olur(1, 12, 14). İlk günlerde oluşan hızlı fizyolojik değişiklikler ve 1 gram hem'den 34 mg bilirubin oluşumuyla ortaya çıkan bilirubin yükü sonucu 4.-5. günlerde 'fizyolojik' olarak

nitelendirilen ve zaman zaman bunlara katkıda bulunan çeşitli patolojik faktörlerin etkisiyle 'patolojik' olarak nitelendirilen sarılık oluşur (1, 12).

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Hiperbilirubinemi yenidoğanların yaklaşık %8'inde gelişir. Bunların %6-7'sinde TSB düzeyi 12 mg/dl'nin üzerine çıkar, %2'den azında da düzey 20 mg/dl ve üzerindedir. Hiperbilirubinemi prematüre bebeklerde ve 35-37 haftalık sınırdaki matür bebeklerde daha sıktır. Aynı zamanda; zamanında doğmuş anne sütü alan bebeklerde, kan grubu uyumsuzluğuna ikincil hemolizi olan bebeklerde, Doğu Asya ya da Akdeniz bebeklerinde, diyabetik anne bebeklerinde, enfekte bebeklerde, polisitemik bebeklerde ve kardeşinde sarılık öyküsü olan bebeklerde daha sıktır (1, 12, 15).

Patolojik sarılıkların tanımında; daha önce postnatal yaşa (güne) göre belirlenen sınırlardan ziyade, günümüzde total serum bilirubin düzeyinin yaşa (saate) göre belirlenen persentil eğrilerinde %95 değerlerin üzerinde olması sınır olarak kabul edilmektedir. Türk toplumunda yapılmış çalışmalarda neonatal (patolojik) hiperbilirubinemi sıklığı %10 ile %25,3 arasında değişmektedir (1, 12, 15).

Farklı ırklardaki değişik tepe TSB düzeyini bilmek sarılıklı bebeklerin tedavisinde önemlidir. Avrupa ya da Afrikalılarda TSB düzeyi, 72-96 saatte tepe değerine ulaşır ve ardından birkaç haftada kademeli olarak erişkin değerlerine düşer. Amerikan yerlileri ve Doğu Asyadaki bebeklerinse daha farklı karakteristiktir; TSB düzeyinde ilk birkaç yükselme ve ortalama en fazla bir haftada sonra ulaşılan, daha yüksek tepe değeri olan fizyolojik sarılıkları olur (1, 3, 15).

Patolojik kriterlere göre kernikterus, tedavi edilmemiş hemolitik hastalığı olan ve bilirubin düzeyi >25-30 mg/dl olan bebeklerin (tüm gestasyonel yaşlarda) %30'unda görülür. Hiperbilirubinemik prematüre bebeklerde otopside insidans %2-16'dır ve risk faktörleriyle ilgilidir. Klinik sendromun sıklığı hakkında güvenilir tahminler mevcut değildir, çünkü belirtiler çok çeşitlidir. Aşırı nörolojik bulgular kötü bir prognoz gösterir; böyle bebeklerin %75'i ölmekte ve hayatta kalanların %80'inde istemsiz kas kasılmalarıyla birlikte bilateral koreatetoz olmaktadır. Zeka geriliği, sağırılık, spastik kuadripleji sık görülmektedir (1, 3, 11, 16).

#### 2.1.4. Sınıflaması

Bilirubin metabolizmasındaki denge genetik, çevresel ve ırksal faktörlerden etkilenmektedir. Yenidoğanda patolojik (ciddi) indirekt hiperbilirubinemi nedenleri, bilirubin metabolizması basamaklarında oluşan patolojilere bağlı olarak sınıflandırılabilir .

**Tablo 1.** Bilirubin Metabolizması Bozukluğuna Bağlı Gelişen Patolojiler (1)

<b>Heme Kaynaklı İndirekt Bilirubin Üretiminde Artış</b>
Hemolitik hastalıklar (herediter veya edinsel)
İzoimmün hemoliz: Rh Uyuşmazlığı, ABO uyuşmazlığı, diğer kan grubu uyumsuzlukları
Konjenital sferositoz, Kalıtsal eliptositoz, İnfantil piknositoz
Eritrosit enzim eksiklikleri
Hemoglobinopati: Orak hücre anemisi, talasemi
Sepsis
Mikroanjyopati: HÜS, hemanjiyom, mekanik travma
Etkisiz eritropoez
İlaçlar
Enfeksiyon
Kapalı hematom
Polisitemi: DAB, fetal transfüzyon (alıcı), göbek kordonunun geç klemplenmesi
<b>Plazmadan Hepatosite İndirekt Bilirubin Geçişinin Azalması</b>
Sağ kalp yetmezliği
Portakaval şant
<b>Hepatosit Membranından Bilirubin “Uptake” Azalması</b>
Enzim taşıyıcı eksikliği
Kompetitif inhibisyon: Anne sütü sarılığı, Lucey-Driscoll sendromu, ilaç inhibisyonu
Hipotiroidizm, hipoksi, asidoz
<b>İndirekt Bilirubin Depolanmasında Azalma (Y ve Z proteinlerinde azalma):</b>
Kompetitif inhibisyon, ateş
<b>Konjugasyonda Azalma</b>
Yenidoğan sarılığı(fizyolojik)

İnhibisyon (ilaçlar)
Hereditör (Crigler-Najjar) Tip 1, 2
Gilbert hastalığı
Hepatosellüler disfonksiyon
<b>Enterohepatik Geri Dolaşım</b>
Anne sütü sarılığı
Bağırsak tıkanıklığı: İleal atrezi, Hirschsprung hastalığı, kistik fibroz, pilor stenozu
Antibiyotik uygulaması

#### 2.1.4.1. Fizyolojik Sarılık

Yenidoğanların hemen hepsinde hayatın ilk haftasında total bilirubin düzeyinin yükselmesi ve bunların üçte ikisinde de klinik olarak sarılık görülmesi nedeniyle bu geçici hiperbilirubinemiye “fizyolojik sarılık” denmektedir (2). Normal koşullarda, göbek kordonu serumundaki indirekt reaksiyon gösteren bilirubin miktarı 1-3 mg/dl'dir ve yükselme hızı <5 mg/dl/24 saattir. Bu nedenle sarılık 2-3. günde gözle görülür bir hale gelir ve genellikle 2. ve 4. günler arasında 5-6 mg / dl'ye ulaşarak zirve yapar, ardından yaşamın 5. ve 7. günleri arasında <2 mg/dl olur. Bu değişikliklerle birlikte olan sarılık, fizyolojik olarak nitelendirilmektedir ve fetal kırmızı kan hücrelerinin yıkımı ile birlikte, immatür yenidoğan karaciğeri tarafından bilirubin konjugasyonundaki geçici kısıtlanmayı takiben, artmış bilirubin yapımının sonucu olduğuna inanılmaktadır (1, 8, 17).

Fizyolojik sarılık tanı kriterleri (1)

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

Genellikle, miadında bebeklerin %6-7'sinde >13 mg/dl ve %3'ünden daha azında da >15 mg/dl indirekt bilirubin değerleri bildirilmiştir. İndirekt hiperbilirubinemi için risk faktörleri şunlardır (1, 8, 17). Anne yaşı, ırk (Çinli, Japon, Koreli, Yerli Amerikan), maternal diyabet, prematürite, ilaçlar (K3 vitamini, novobiosin), rakım, polisitemi, erkek cinsiyet, trizomi 21, ciltte ekimozlar, kan ekstrevasasyonu (sefal hematoma), oksitosin indüksiyonu, anne sütü ile beslenme, kilo kaybı (dehidratasyon veya kalori azlığı), gecikmiş barsak hareketleri, fizyolojik sarılığı olan kardeş varlığı öyküsü (Tablo 2). Bu değişkenlerin olmadığı bebeklerde indirekt bilirubin seviyeleri çok nadir olarak 12 mg/dl'nin üzerine çıkar, oysa birkaç risk faktörü olan bebeklerde daha yüksek bilirubin seviyeleri görülür (1, 8). Anne sütü ile beslenme, glukuronil transferaz enzim aktivitesi değişkenliği (1A1) ve organik anyon transporter 2 geninde değişiklik kombinasyonu; Asya'lı bebeklerde sarılık riskini artırmaktadır. Yenidoğan bebeklerin hangilerinin ağır fizyolojik sarılık riski taşıdığı, yaşamın ilk 24-72 saati içinde saat spesifik bilirubin değerlerine bakılarak öngörülebilir (1, 8, 17) (Şekil 2). Transkutanöz bilirubin ölçümü, serum bilirubin seviyeleri ile lineer korelasyon gösterir ve tarama amacıyla kullanılabilir. Miadında bebeklerde hayatın 10-14. gününde indirekt bilirubin seviyeleri erişkin seviyesine (1 mg/dl) iner (1). İki haftayı geçen kalıcı indirekt hiperbilirubinemi; hemoliz, kalıtsal glukuronil transferaz eksikliği, anne sütü sarılığı, hipotiroidi veya barsak tıkanmasını düşündürür. Pilon stenozu ile ilişkili olan sarılık; kalori yoksunluğuna, hepatik UDP-glukuronil transferaz eksikliğine veya ileus durumunda bilirubinin artmış enterohepatik dolaşımına bağlı olabilir (1). Prematüre bebeklerde, serum bilirubin değerindeki artış, term bebeklerdeki ile aynı veya biraz daha yavaş ama daha uzun süreli olma eğilimindedir. En yüksek seviyeye (8-12 mg/dl) genellikle 4-7. günlerden önce ulaşamaz ve 10. günden sonra sarılığın görülmesi çok nadirdir, bu durumda bilirubinin metabolizması ve atılımı için gereken mekanizmaların olgunlaşması için gereken zamana uymaktadır (1).

**Tablo 2.**  $\geq 35$  Hafta Bebeklerde Ciddi Hiperbilirubinemi Gelişimi Riskini Etkileyen Faktörler

(1)

**Major risk faktörleri**

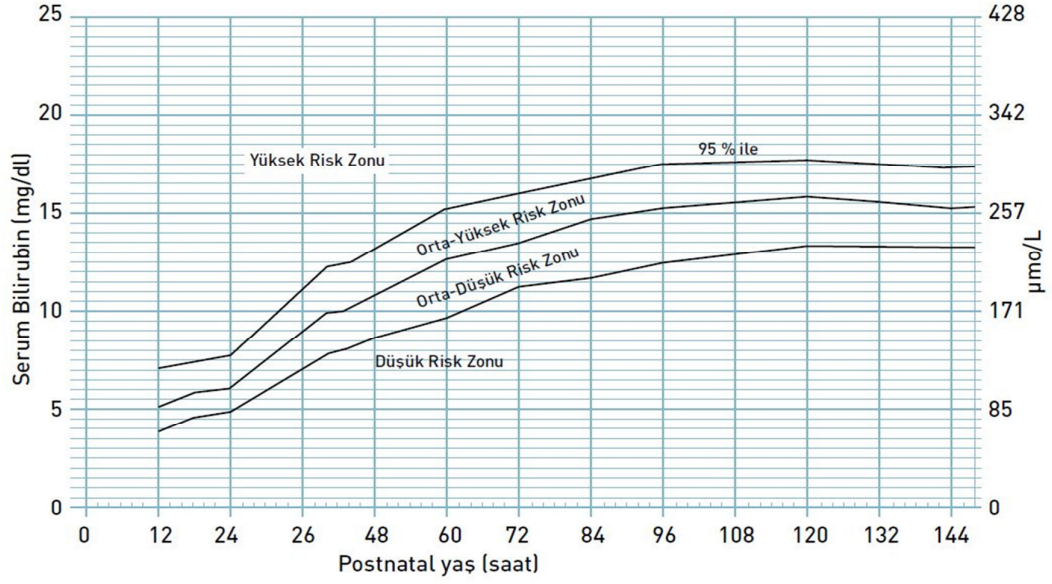
- Taburculuk öncesi TSB/TcB düzeylerinin yüksek risk zonunda olması (Şekil 2)
- İlk 24 saat içinde sarılık
- Pozitif direkt Coombs testi ile kan grubu uyumsuzlukları, diğer hemolitik hastalıklar (G6PDH eksikliği), yüksek end tidal CO konsantrasyonu
- 35-36 gestasyonel haftada doğma
- Fototerapi uygulanmış kardeş öyküsü
- Sefal hematoma veya ekimoz
- Anne sütü ile beslenme (yetersiz, patolojik kilo kaybı)
- Doğu Asya ırkı

**Minör risk faktörleri**

- Taburculuk öncesi TSB/TcB düzeylerinin orta-yüksek risk zonunda olması (Şekil 2)
- Taburculuk öncesi sarılık
- 37-38 gestasyonel haftada doğma
- Sarılıklı kardeş öyküsü
- Makrozomik diabetik anne bebeği
- Annenin  $\geq 25$  yaş olması
- Erkek cinsiyet

**Azaltan faktörler**

- Taburculuk öncesi TSB/TcB düzeylerinin düşük risk zonunda olması (Şekil 2)
- $\geq 41$  gestasyonel haftada doğma
- Formül mama ile beslenme
- Siyahi ırk
- Hastaneden 72 saatten sonra taburcu olmak



**Şekil 2.** Yenidoğan bebeklerde yaşamın ilk 24-72 saati içinde saat spesifik bilirubin değerlerine göre fizyolojik sarılık gelişme riski (1)

Preterm ve term bebeklerde fizyolojik sarılığın tanısı; öykü, klinik ve laboratuvar bulgularına bakılarak bilinen sebeplerin ekarte edilmesi ile konulabilir. Genel olarak sarılığın nedenlerini bulmaya yönelik bir araştırma şu durumlarda yapılmalıdır (1, 7, 12):

- (1) Hayatın ilk 24-36. saatinde ortaya çıkmışsa
- (2) Serum bilirubin seviyesi 5 mg/dl/24 saatten daha hızlı bir artış göstermişse
- (3) Serum bilirubin seviyesi term bebekte >12 mg/dl (özellikle risk faktörlerinin olmadığı durumlarda) veya preterm bebekte 10-14 mg/dl ise
- (4) Hayatın 10-14. gününden sonra sarılık devam ediyorsa veya
- (5) Herhangi bir zamanda direkt bilirubin >2 mg/dl ise.

Sarılığın fizyolojik olmayan sebeplerini gösteren diğer faktörler ise; aile öyküsünde hemolitik hastalık, solukluk, hepatomegali, splenomegali, fototerapinin bilirubin düzeylerini düşürmede başarısız olması, kusma, halsizlik, yetersiz beslenme, aşırı kilo kaybı, apne, bradikardi, anormal vital bulgular (hipotermiyi de içerir), açık renkli dışkı, bilirubin pozitif olan koyu idrar ve kernikterus bulgularıdır (7, 18).

#### 2.1.4.2. Anne Sütü Sarılığı

**Erken Tip:** Anne sütü yetmezliğine bağlı hiperbilirubinemi özellikle ilk çocuğunu doğuran annelerin yenidoğanlarında ilk 4 gün içinde görülür. Uygunsuz emzirme yöntemleri, memelerde şişkinlik-tıkanma, çatlak meme uçları ve bitkinlik-halsizlik gibi maternal faktörler ve emmenin yeterli olmaması gibi neonatal faktörlerin etkisiyle uygun sıklıkta emzirme sağlanamaz ise, yeterli uyarı olmadığı için süt üretimi azalır ve yetersiz beslenme tablosu oluşur. Bu nispi açlık tablosu mekonyum çıkışının yavaşlamasına, bilirubinın enterohepatik dolaşımında artışa ve sonuçta hiperbilirubinemiye neden olur.

**Geç tip:** Anne sütü sarılığı 4 günden sonra ortaya çıkar, hayatın 3. haftası ve sonrasına (3. aya) kadar sürebilir. Genellikle 2. haftada 5-10 mg/dl'ye varan ve sonrasında birkaç hafta-ay içerisinde normale dönen bilirubin düzeyleri tespit edilir (7, 15). Bununla birlikte 20-30 mg/dl'ye ulaşan ve kan değişimi gerektiren bilirubin düzeyleri de görülebilir. Böyle bebeklerde hemoliz bulgusu yoktur, sağlıklı görünürler, kilo alımları ve intestinal fonksiyonları normaldir (7, 15). Anne sütü sarılığının etyolojisi kesin olarak aydınlatılmamış olsa da, anne sütünde bulunan "pregnane-3- $\alpha$ , 20- $\beta$ -diol", "esterlenmemiş uzun zincirli yağ asitleri" ve " $\beta$ -glukuronidaz" gibi bilirubin konjügasyonunu inhibe eden ve/veya direkt bilirubini dekonjüge eden maddelerin varlığı sorumlu tutulmaktadır (7, 15, 19). Anne sütü sarılığının tanısı, anne sütüne 1-3 gün süreyle ara verilmesiyle ve böylece serum bilirubin düzeylerinde başlangıç değerlerine göre en az yarısı ve altında azalma sağlanmasıyla konur. Anne sütüne tekrar başlandığında serum bilirubin düzeylerinde 1-3 mg/dl'lik bir artış görülebilir. Emzirmeye ara verildiğinde serum bilirubin düzeylerinde azalma görülmemesi hiperbilirubinemiden sorumlu başka nedenlerin araştırılmasını gerektirir. Bununla beraber anne sütüne ara verilmesi ve bu süreçte formül mama ile beslenme rutin olarak uygulanacak bir yöntem olmamalı ve sadece serum bilirubin düzeyleri kan değişimi sınırına yaklaşan ve kernikterus riski taşıyan yenidoğanlarda başvurulacak bir uygulama olarak saklı tutulmalıdır (1, 20, 21).

Bu sendrom; erken başlangıçlı, yaşamın birinci haftasında ortaya çıkan ve formula ile beslenen bebeklere göre daha yüksek bilirubin değerlerinin görüldüğü, indirekt hiperbilirubinemi olarak bilinen anne sütü ile beslenmeye bağlı sarılıktan ayırt edilmelidir (7, 21). Hiperbilirubinemi (>12 mg/dl), anne sütüyle beslenen bebeklerin %13'ünde yaşamın ilk 1. haftasında görülür ve az miktarda süt alımına bağlı dehidratasyon ve/veya düşük kalori alımına bağlı gelişebilir. Anne sütüyle beslenen bebeklere profilaktik olarak şekerli su



verilmesi de yüksek kalorili anne sütü alımını azaltacağından bilirubin değerlerinin yükselmesine neden olabilir (22, 23). Sık anne sütü ile besleme (>10/24 saat), bebeğin gece anne ile birlikte aynı odada bulunması ve gece beslemeleri, laktasyon desteğine devam edilmesi, bu erken anne sütü sarılığı sıklığını azaltabilir. Anne sütü sarılığı gelişse bile, eğer mümkünse anne sütünün verilmesine devam edilmelidir. Geçici olarak bir iki gün süre ile anne sütünü keserek formula ile bebeği beslemek ise bir diğer seçenektir. Ek olarak, eğer alımın yetersiz olduğu düşünülüyorsa, aşırı kilo kaybı varsa veya bebek dehidrate görülüyorsa, sık besleme ve formula desteği veya anne sütünün sağılarak verilmesi uygun olacaktır (1, 22, 23).

Yaşamın ilk 24-36. saatinde görülen, serum bilirubin artışının 5 mg/dL/gün'den hızlı, term infantlarda TSB düzeyinin >12 mg/dL veya pretermelerde 10-14 mg/dL olduğu, sarılığın postnatal 10-14 güne kadar uzadığı, direk bilirubin düzeyinin her hangi bir zamanda >2 mg/dL olduğu durumlar patolojik olarak değerlendirilir (1).

#### Patolojik Sarılık Tanı Kriterleri (24)

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

Yenidoğan dönemi süresince, bilirubin metabolizması; yağda eriyen, konjuge olmamış bilirubin başlıca eliminasyon yolunun plasenta olduğu fetal dönemden, suda çözünen konjuge formun hepatik hücrelerden biliyer sisteme oradan gastrointestinal yola atıldığı yetişkin döneme geçiş göstermektedir (4, 12). İndirekt hiperbilirubinemi, aşağıdaki faktörlerden birine bağlı olarak oluşmakta veya artmaktadır (1, 7, 8, 12).

- 1) Karaciğer tarafından metabolize olacak bilirubin yükünün artması (hemolitik anemi, polisitemi, ekimozlar veya iç kanama, immatürite veya transfüze edilen hücelere bağlı olarak eritrosit ömrünün kısalması, artmış enterohepatik dolaşım, enfeksiyon)
- 2) Transferaz enzim aktivitesinin azalması veya hiç olmayışı (genetik eksiklik, hipoksi, enfeksiyon, olası hipotermi ve tiroid yetersizliği)
- 3) Transferaz enzimi ile yarış veya bloke edilmesi (atılım için glukuronik asitle konjugasyona ihtiyaç duyan ilaç veya başka maddeler)
- 4) Enzimin olmayışı veya azalmış miktarı veya karaciğer hücreleri tarafından bilirubin alımının azalmış olması (genetik defekt ve prematürite).

İndirekt bilirubinin serumda artmış miktarıyla oluşan toksik etki, dolaşımda bilirubin retansiyonunu azaltan faktörlerle artar (hipoproteinemi, sülfisoksazol veya moksalaktam gibi kompetitif bağlanma ile bilirubini albümindeki bağlanma yerinden uzaklaştıran ilaçlar, asidoz, hipoglisemiye sekonder artmış serbest yağ asidi konsantrasyonu, açlık, hipotermi) (7, 12). Nörotoksik etkiler, kan-beyin bariyerinin ve sinir hücre membranlarının geçirgenliğine olduğu kadar hasara karşı nöronal duyarlılık ile de direkt olarak ilişkilidir. Bunların hepsi de asfiksi, prematürite, hiperosmolalite ve enfeksiyon varlığı ile ters ilişkilidir. Bilirubinin serum seviyeleri erken ve sık besleme ile azalırken, emzirme ve dehidratasyon varlığı ile artar. Mekonyum pasajında gecikme, enterohepatik dolaşımda intestinal glukuronidazla dekonjuge edildikten sonra enterohepatik yeniden dolaşım yolu ile sarılığa yol açmaktadır (7, 12). Oksitosin (anneye verilen) gibi ilaçlar ve bebek odalarında kullanılan fenolik deterjanlar gibi kimyasallar da, indirekt hiperbilirubinemiye neden olabilir. Diğer risk faktörleri ise polisitemi, enfeksiyon, prematürite ve diabetik anne bebeği olarak sıralanabilir (1, 12).

Sarılık ve altta yatan hiperbilirubinemi, görülme zamanları, süreleri ve seri olarak alınan serum bilirubin konsantrasyonları fizyolojik sarılığın özelliklerinden belirgin olarak ayrılıyorsa veya ilerleyişi fizyolojik sarılık ile uyumlu olduğu halde, başka sebeplerden dolayı bebeğin indirekt bilirubin nörotoksitesisi için özel bir risk taşıdığından şüphe ediliyorsa, patolojik olarak değerlendirilir (1, 12, 25). İndirekt bilirubinin anormal yükselişinin nedenine kesin olarak karar vermek mümkün olmayabilir, fakat bu bebeklerin çoğu Asyalı olma, prematürite, anne sütü ile beslenme, kilo kaybı gibi risk faktörleri göstermektedirler. Bundan dolayı yenidoğan ağır fizyolojik sarılığı ve yenidoğan hiperbilirubinemisi terimleri; atılım için aşırı bilirubin yükünden ziyade, temel problemi bilirubin glukuronil transferaz enzimi eksikliği ya da inaktivitesi olan (örn. Gilbert sendromu) bebekler için kullanılır (25, 26).

Hemoliz bulguları yokluğunda, G6PD eksikliğinin ve UDP-glukuronil transferaz-1 genindeki mutasyon kombinasyonu, indirekt hiperbilirubinemi nedeni olabilir. Fizyolojik olmayan hiperbilirubinemi, bilirubin UDP-glukuronil transferaz genindeki mutasyonlar nedeni ile de görülebilir (1, 12, 25).

#### **2.1.4.3.1. Safra Kanalının Konjenital Atrezisi**

İki haftadan daha uzun süren sarılık veya akolik dışkı ve koyu renkli idrar biliyer atreziyi düşündürür. Bu bulguları gösteren tüm bebekler direkt bilirubinemi nedenleri yönünden hızlıca tetkik edilmelidir (1, 12).

#### **2.1.4.3.2. RH ve ABO Uyuşmazlığı**

Hiperbilirubineminin ikinci en sık nedeni; ABO, Rh ya da minör kan grubu uyuşmazlığı, polisitemi veya ekstravaze olmuş kanın yıkımına ikincil artmış bilirubin üretimidir. ABO uyuşmazlığına ikincil hemoliz, O pozitif anneden doğan A-pozitif ya da B-pozitif bebeklerin yaklaşık %10'unda görülür (1, 19, 27). Rh sensitizasyonuna ikincil hemoliz daha az görülür; ancak tipik olarak ABO uyuşmazlığından daha ağır seyreder. Hemoliz aynı zamanda eritrosit enzim bozukluğu G6PD ya da piruvat kinaz eksikliği ve eritrosit membranının yapısal bozukluklarına (kalıtsal sferositoz) bağlı gelişebilir (19, 27). Sitomegalovirus, rubella ya da toksoplazmozis gibi konjenital enfeksiyonlar artmış hemolizle ilişkilidir ve sarılık yaparlar, bu da genellikle kendini doğumda gösterir (12).

İzoimmünizasyon klasik olarak Rh ve ABO uygunsuzluklarında görülür. Rh kan grup proteinlerinden C (Cc), D (Dd) ve E (Ee) içinde en antijenik olanı D antijendir. Bu antijeni taşıyan (Rh +) 0,1 ml kadar fetal kanın fetomaternal hemoraji ile Rh (-) gebeye geçmesi sonucunda maternal sensitizasyon, antikor oluşumu ve sonraki gebeliklerde Rh (+) fetuslarda intrauterin olarak başlayan hemoliz ile hidrops (eritroblastosis) fetalise kadar varan ağırlıkta tablolar oluşur (16, 17). Anti-D immünglobulin G (RhoGAM)'m yaygın olarak maternal profilakside kullanımı ile beraber Rh uygunsuzluğu daha az görülür hale gelmiştir. Rh uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalıkta ağır anemi sonucu fetal veya erken neonatal ölüm olabilir. Bunun için erken tanı ve uygun tedavi çok önemlidir (16, 17). Öyküde ölü doğum, neonatal ölüm, daha önceki gebeliklerde sarılık öyküsü araştırılmalı ve her gebede ve doğan

bebeğinde kan grubu bakılmalıdır. Anne-baba arasında uyumsuzluk varsa anti-D Ig titresi 12-16, 28-32, 36 gebelik haftasında ölçülmelidir. Titrenin 1/64 ve üzerinde yükselmesi ciddi hemoliz belirtisi olup çok yakın izlem yapılmalıdır. Doğum sonu Rh(-) gebeden Rh(+) bebek dünyaya gelirse ve Coombs (-) ise anneye doğum sonrası 72 saat içinde 300 mg Rh Ig (i.m) yapılmalıdır (1, 16, 17).

Anne immunize ise gebeliği süresince 2-4 hafta aralarla anti-D Ig titrelerine bakılarak antikor titresi 1/16 ve üzerinde ise fetal hastalığın ağırlığı Doppler velosimetrisi ile izlenerek umbilikal kan örnekleme yapılmalıdır. Ultrasonografide hidrops bulguları (deride ödem, asit, plevral veya perikardiyal effüzyon) araştırılmalı ve ciddi anemi varlığında eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmalıdır (1, 12).

Antenatal kanamaya bağlı sensitizasyonu ve Rh hemolitik hastalık riskini önlemek için eşleri Rh(+) olan Rh(-) kadınlara gebeliğin 28. haftasında (Coombs - ise) rutin olarak 300µg Rh Ig i.m yapılmalıdır (1, 12).

Günümüzde izoimmünizasyonun pratikte en sık karşılaşılan nedeni ABO uygunsuzluğudur. O kan grubuna sahip gebelerde anti-A ve anti-B antikorlar fetal dolaşıma ilk gebelikte de geçebildiği için, ABO uygunsuzluğunda izoimmünizasyonun oluşması için bir sonraki gebeliğin beklenmesi şart değildir. Teorik olarak ABO uygunsuzluğunda aşırı hemoliz, hiperbilirubinemi ve kernikterus tablosu görülebilir de, genellikle hafif-orta şiddette hiperbilirubinemi, zayıf direkt Coombs testi pozitifliği, hafif anemi, periferik kan yaymasında sferositlerin varlığı ile karakterize zayıf bir izoimmünizasyon hakimdir (1, 19, 27).

#### **2.1.4.3.3. RH Alt Grup Uyuşmazlığı**

Hemolizle seyreden sarılıklı olguların %3'ünden sorumlu bu antijenler Kell, Duffy, Kidd ve MNS sistemi antijenleri ile Rh sisteminin daha az antijenik komponentleridir (C, c, E, e). Hafif hemolizden kan değişimi gerektiren ciddi sarılığa kadar tablo farklı seyir gösterir. Anti-Kell hemolitik hastalığa bağlı hidrops fetalis olguları bildirilmiştir (1).

#### 2.1.4.3.4. Eritrosit Enzim Bozukluğu (G6PD ve Piruvat Kinaz Eksikliği)

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinin dünyadaki prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Dünyada 400 milyondan fazla insanda bu enzimin eksik olduğu düşünölmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1989 yılında yayınladığı G6PD'nin sık göröldüğu bölgeler arasında ölkemiz de bulunmaktadır (28). Ölkemizde G6PD enzim eksikliği prevalansı çalışmalarda %2.3-8.5 arasında bulunmuştur (29). Eritrositlerin biyokimyasal enzim defektleri içinde en sık karşılaşılanı glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğidir. G6PD, eritrositlerin enerji kaynağı olan pentoz fosfat yolunda görevli bir enzimdir. Bu enzimin geni X kromozomunun uzun kolu üzerindedir ve 300'den fazla alleli tanımlanmıştır. Akdeniz, kuzey Afrika ve Asya kökenlilerde daha sık görölr. Bu hastalık X'e bağlı resesif geçiş gösterdiği için, mutant geni taşıyan erkekler potansiyel olarak hastalık belirtilerini gösterebilir, dişilerde ise hastalık belirtilerinin ortaya çıkışı lokal doku X kromozomu inaktivasyonu ve liyonzasyon derecesine bağlıdır. Klinik tablo heterojendir ve şiddeti çevresel faktörler ile genotipik etkilenmenin tipine bağlıdır, nadir de olsa kızlarda da hemolitik kriz ve hiperbilirubinemi yapabileceği unutulmamalıdır (1, 23, 30). G6PD-A mutasyonu Afrikalılarda görölen en sık mutasyon olup hemoliz hafiftir. Akdeniz ve Asya ırkında en sık mutasyon ise G6PD-B mutasyonunda hemoliz daha şiddetlidir ve fatal olabilir. Oksidan stres, asidoz, hipoglisemi, enfeksiyon ve yüksek doz sentetik K3 vitamini (menadion) deodorantlar (oda, banyo), farmakolojik ajanlar veya naftalin gibi ilaçlarla karşılaşılan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi görölebilir (1, 23). Yenidoğan hemolitik ajanı transplasental veya anne sütü ile de alabilir. G6PD eksikliğinde hiperbilirubinemi tipik olarak, izoimmünizasyonun aksine, ilk 24 saatten sonra fakat fizyolojik hiperbilirubineminin başlangıcından önce (genellikle 72.-96. saatler) görölr. Hafif veya şiddetli bir hemolitik kriz içinde olan yenidoğanlarda tarama amaçlı ölçölen G6PD düzeylerinin "yanlış yüksek" bulunabileceği unutulmamalıdır. Periferik yaymada Heinz cisimlerinin dalak tarafından ortadan kaldırılması sonucu eritrositler "bite cell" denen ısırılmış hücreler gibi görölebilir. Kesin tanı G6PD aktivitesi ve DNA analiziyle G6PD mutasyonunun belirlenmesiyle konur (1, 12, 23).

Geçici familial neonatal hiperbilirubinemide (Lucey- Driscoll sendromu), anne ve bebek kanında tanımlanamayan bir uridin difosfoglukuronil transferaz enzim irihibitörü bulunur. Böyle yenidoğanlarda doğumdan sonraki ilk 48 saatlerinde kan değişimi gerektirecek düzeylerde ve hemolizin olmadığı şiddetli hiperbilirubinemi tablosu görölr (12, 23).

Doğumdan sonra 14. güne doğru yenidoğan serumunda bu inhibitörün düzeyinin azalması ile beraber serum bilirubin düzeyleri de azalma gösterir (12, 23).

Pirüvat Kinaz eksikliği, otozomal resesif kalıtımı olan, Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık görülen, süt çocukluğu veya yenidoğan döneminde sarılıkla beraber görülen bir eritrosit membran defektidir. G6PD eksikliğine göre daha seyrek görülmekte ve G6PD eksikliğinin aksine anemi, sarılık, retikülositoz başından itibaren görülmektedir. Sarılık kan değişimine neden olabilecek kadar yüksek seviyede olabilir. Uzamış sarılık ve sferositozu olmayan, coombs testi negatif hemolitik anemili bebeklerde pirüvat kinaz enzim eksikliği düşünülmesi gerekir (31).

#### **2.1.4.3.5. Crigler Najjar Sendromu**

**Crigler Najjar Sendromu I:** Familial nonhemolitik indirekt hiperbilirubinemi olarak da adlandırılır. Otozomal resesif geçişlidir. Yaşamın ilk üç gününde ortaya çıkan indirekt hiperbilirubinemi giderek artar ve ilk ay içinde 25-35 mg/dl düzeylerine erişir. UGT aktivitesinin tam eksikliği söz konusudur (1). Dışkı açık renktedir. Karaciğerde histolojik açıdan bir patoloji saptanamaz. Yenidoğan döneminde kan değişimi ile hiperbilirubineminin tedavi edilmesi gerekir. Bunu izleyerek özellikle yenidoğan döneminde sürekli fototerapi uygulanarak serum bilirubin düzeyi 20 mg/dl altında tutulmalı ve kernikterus gelişmesi önlenmelidir (1). Daha sonra da aralıklı fototerapi ile (örneğin uyurken) çocuk aşırı hiperbilirubinemiden korunmalıdır. Kalay-protoporfirin ve kalay-mezoporfirin kullanımı bilirubin düzeylerini ve fototerapi gereksinimini azaltabilir (1).

Karaciğer biyopsisi ile bilirubin glukuronid formasyonunun olmadığı gösterilebilir. Direkt enzimatik tayin veya indirekt glukuronid formasyonunun anne ve babada kısmen yetersiz (%50 normal) olduğu ve safra bilirubin konsantrasyonunun 10 mg/dl den düşük (normal dağılım 50-100 mg/dl) olduğu gösterilebilir. Fenobarbitalin tedavide etkisi yoktur. Bu sendrom UGT aktivitesini yapan hücrelerin transplantasyonu ile replasman tedavisi gerektiren tek enzim eksikliğidir. Karaciğer transplantasyonu yeterli UGT seviyesini sağlayabilmektedir (1, 12).

**Crigler Najar Sendromu II:** Otozomal dominant geçişlidir. Nonhemolitik indirekt hiperbilirubineminin daha hafif şeklidir. UGT aktivitesi azalmıştır. Yenidoğan döneminde sarılığa yol açtığında hiperbilirubinemi ilk 3 günde ortaya çıkar ve uzar. Bilirubin düzeyleri 15 mg/dl ile 22 mg/dl arasında değişir (1, 12). Kernikterus oluşumu enderdir. Tedavide fenobarbitalin enzim indükleyici etkisinden yararlanır. Fenobarbitalin 1-8 mg/kg/gün dozunda verilmesiyle bilirubin düzeyleri azalır veya normale iner (1, 12).

## **2.2. YENİDOĞAN İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİSİ KLİNİĞİ VE YAKLAŞIM**

Hiperbilirubinemi riski ile bebeğin tek başına anne sütü ile beslenmesi arasında güçlü bir ilişki belirtilmiştir. Bu nedenle başlıca birincil önleme girişimi yeterli ve başarılı bir emzirmenin sağlanmasıdır. Anne sütünün faydaları iyi bilinmektedir ve anneler bebeklerini emzirmeleri için desteklenmelidir. Mümkün olduğu kadar erken, tercihen doğumdan sonraki ilk saat içinde emzirme başlatılmalıdır. Herhangi bir nedenle bebek annesini direkt memeden ememiyorsa, yeterli süt üretimini uyarmak için anneler sütlerini sağlamalıdır. Sağılan süt en kısa sürede bebeğe verilmelidir (2). Yenidoğan bebeklere hiçbir koşulda su veya şekerli su desteğine gerek yoktur. Anne sütü ile beslenen bebeğe su, dekstrozlu mayi verilmesi hiperbilirubinemiye önlemez veya bilirubin düzeyini düşürmez (2).

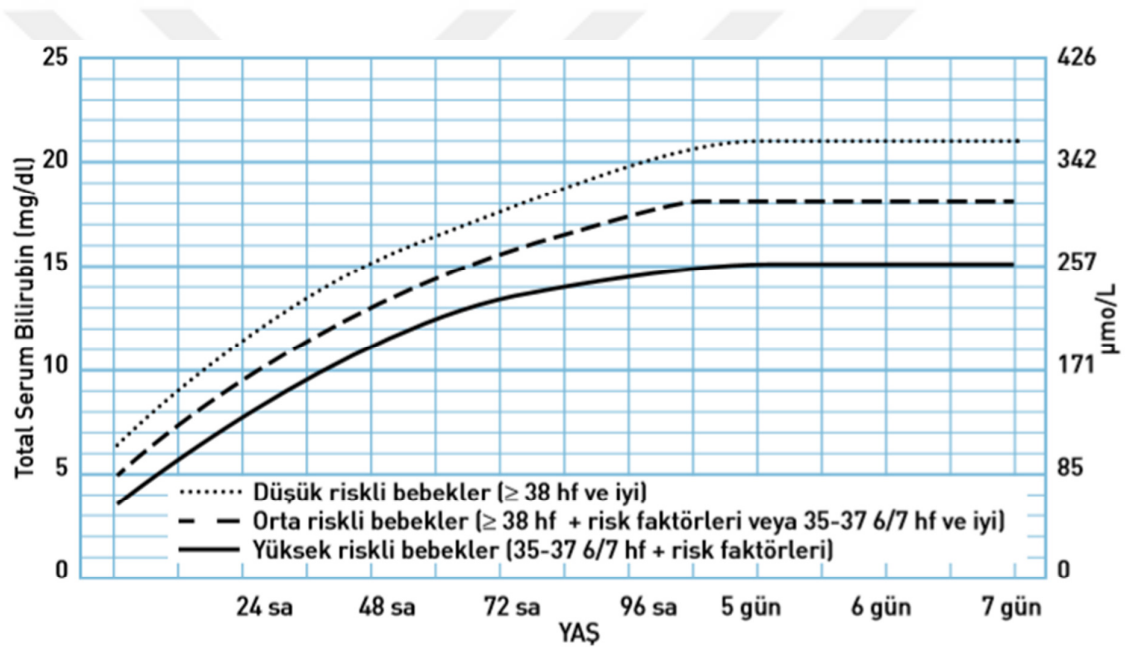
Yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişme riskinin belirlenmesi açısından bazı önlemler alınmalıdır (2).

1. Tüm gebe kadınların ABO ve Rh (D) kan gruplarına ve olağan dışı izoimmün antikorlarına bakılmalıdır.

2. Anne kan grubu bilinmiyor veya anne kan grubu 0 veya Rh (-) ise, kordon kanında direkt Coombs testi, ABO ve Rh (D) kan grubuna bakılmalıdır.

Sarılık sebebine bağlı olarak doğumda mevcut olabilir veya yenidoğan döneminde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Sarılık genellikle sefalokaudal ilerleme gösterir; yüzde başlar ve serum seviyelerinin artmasına bağlı olarak karın ve ayaklarda da görülebilir. Cilde basılarak sarılığın anatomik olarak seyri izlenebilir (yüz: ~5 mg/dl, karın ortası: ~15 mg/dl, ayak tabanı: ~20 mg/dl) fakat klinik muayene ile kan seviyelerini tahmin etmek doğru değildir (1, 32). Orta-karında sarılığı olan, fizyolojik olmayan sarılık veya hemoliz belirti ve bulguları ve yüksek risk faktörleri bulunan bebekler ayrıntılı olarak incelenmelidirler. Bilirubin

serumdaki değerleriyle uyumluluk gösteren, transkutanöz ölçüm (TcB) gibi invazif olmayan tetkikler de, bebeklerin taramasında kullanılabilir (1, 32, 33). Fakat transkutan ölçüm ile yaşa özel yüksek değerler elde edildiğinde, ilerleyici sarılığı olan, semptomları olan, hemoliz veya sepsis riski taşıyan hastalarda serum bilirubin değerlerinin saptanması gereklidir (32, 33). İndirekt bilirubinin deride birikmesiyle oluşan sarılık, parlak sarı veya turuncu görülme eğilimindedir. Obstrüktif tipte sarılık (direkt bilirubin), yeşilimsidir veya çamurlu sarı kümeler halindedir. Şiddetli sarılığı olan bebekler letarjik olabilir veya beslenme isteksizliği gösterebilirler ve tedavi edilmezlerse akut bilirubin ensefalopatisi (kernikterus) gelişebilir (32, 33).



**Şekil 3.** 35 hafta ve üzeri bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları (3)

**Tablo 3.** Gebelik Haftası 35 Haftanın Altında Olan Bebeklerde Fototerapi Ve Kan Değişimi Sınırları (2)

Doğum ağırlığı (gr)	24-48 saat	49-72 saat	72. saatten sonra
< 1000	4 (10)*	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500 - 1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥ 2000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

\*İlk rakam fototerapi sınırını parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dl). Risk faktörü varsa bu değerlerin 2 birim altı kabul edilir. Risk faktörleri: İzomimn hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin <3 gr/dl (eğer ölçülürse).<sup>29</sup>



Bilirubin düzeyi alınan bebeklerde ( $\geq 2$  farklı zamanda), bu değerler nomogram üzerine işaretlenip, bilirubin yükselme hızı değerlendirilir. Eğer bilirubin düzeyi üst persantil eğrilerine doğru yükseliyorsa hemoliz düşünülür ve buna göre takip ve tetkik edilir (9, 34).

Etkin korunma, zararsız yenidoğan sarılığına, potansiyel olarak zararlı ve seyri daha az tahmin edilebilen sanlıklardan ayırabilmek için devamlı uyanık ve dikkatli olmayı ve sistemli ve pratik bir yaklaşım metodunu benimsemeyi gerektirmektedir (35). Saat-spesifik bilirubin nomogramlarının, fizik muayenenin ve klinik risk faktörlerinin kullanıldığı protokoller, hiperbilirubinemi açısından riskli hastaları saptamakta ve tedavi uygulanacak adayları belirlemede başarılı olmuştur.

Amerikan Pediatri Akademisi'nin (AAP), yenidoğanın sarılık yönünden değerlendirilmesindeki önerileri aşağıdadır (3)

- ✓ Yenidoğanı her 8-12 saatte bir sarılık açısından değerlendir
- ✓ İlk 24 saatte tüm yenidoğanlardan en az 1 kez TSB/TcB bak
- ✓ “72 saatten erken taburcu” olan tüm yenidoğanlara;

Taburculuk <24 saat yapılıyor ise ilk 72 saatte doktor kontrolü

Taburculuk 24-47 saatlerde yapılıyor ise 96. saatte doktor kontrolü

Taburculuk 48-72 saat içinde yapılıyor ise 120. saatte doktor kontrolü önerilmekte ve eğer izlemi uygulayabileceğinden emin olunamıyorsa erken taburcu önerilmemektedir.

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) kernikterusun önlenebilir nedenlerini tanımlamıştır. Bunlar: (3)

(1) herhangi bir erken takip yapmadan (taburcu olduktan sonraki ilk 48 saat içinde) erken taburculuk (<48 saat); bu problem özellikle terme yakın (gestasyonun 35-37. haftasında) bebeklerde önemlidir.

(2) ilk 24 saat içinde sarılığı olduğu kaydedilen bebeğin bilirubin seviyesinin kontrol edilmemesi;

(3) hiperbilirubinemi için risk faktörlerinin varlığının fark edilmemesi;

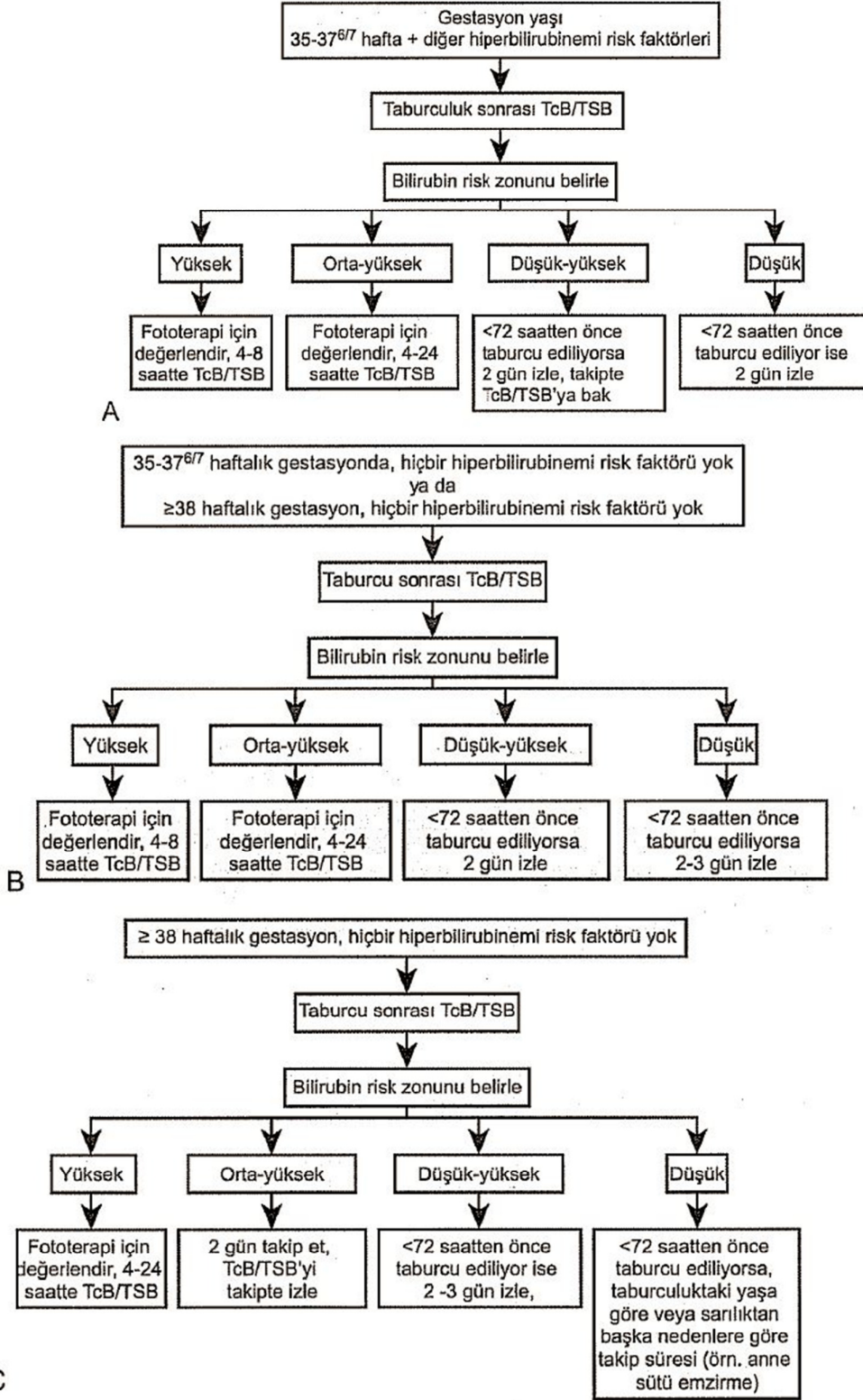
(4) sarılığın ciddiyetinin klinik (görsel) değerlendirilme ile olduğundan daha az olarak değerlendirilmesi;

(5) sarılığın olup olmamasına dair ilginin olmaması;

- (6) belirgin sarılık varlığında serum bilirubin değerlerinin ölçülmesinde gecikme veya yükselmiş bilirubin değerleri olanlarda fototerapiye başlamada gecikme;
- (7) sarılık, yetersiz beslenme ve halsizlik ile ilgili olarak ebeveynlerin endişelerine cevap vermekte yetersizlik.

Bebekler için, kanıta-dayalı yönetim akış şeması Şekil 4'te gösterilmiştir. Ek olarak, taburculuktan önce, protokollere göre, her bebek için risk faktörlerinin belirlenmesi önerilmektedir (7, 36).





Şekil 4. Bebekler için, kanıta-dayalı yönetim akış şeması (1)

Aşağıdaki yaklaşımlar şu durumlarda önerilir (1, 7, 36)

- (1) 24 saatten önce sarılığı olan her bebekte serum bilirubin seviyesi ölçülmeli ve eğer yüksekse bebek olası hemolitik hastalık için değerlendirilmelidir
- (2) doğumdan sonra 48 saatten önce taburcu edilen bebeklerde taburculuktan sonraki 2-3 gün içinde takip sağlanmalıdır.

Otuz sekizinci haftadan önce doğan her bebek için erken takip çok önemlidir. İzlemin süresi ve zamanı taburcu edilen yaşa ve risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Bazı vakalarda 24 saat içinde kontrol gereklidir (18, 27, 37). Taburculuk sonrası izlem, hiperbilirubinemiye bağlı problemlerin erken tanınması ve hastalığın seyri açısından önemlidir. Ailenin bebeğin cilt rengi, aktivitesi konusundaki endişeleri önemsenmeli, erken ve hızlı yönlendirme yapılmalı, hastalığın potansiyel riskleri, nörotoksisite konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Laktasyonun desteklenmesi, eğitim, destek ve izlem neonatal dönemde temeldir (18, 27).

Annelere, 2-3 saatte bir beslenme önerilmeli, yeterli kalori ve hidrasyon desteğini sağlamak için rutin su veya şekerli su verilmesinden kaçınılmalıdır (1).

Kernikterusun geçmişte kalmış olan bir hastalık olduğu düşünülse de, taburcu olurken tamamen sağlıklı olan term ve terme yakın bebeklerde, bilirubin nörotoksik etkilerinin saptandığına dair bildirimler mevcuttur. Hepsisi olmasa da bazı uzmanlar, hayatın ilk 24-48 saatinde, ciddi sarılık ve nörotoksisite açısından yüksek riskli bebekleri saptamak için, evrensel hiperbilirubinemi taramaları yapılmasını önermektedir (1, 7).

### **2.3. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TANI**

Birincil bakımı sağlayan kişinin hedefi, fizyolojik sarılığı patolojik hiperbilirubinemiden ayırt etmek, uygun bir öykü ile sarılığın nedenini saptamak, fizik muayene yapmak, uygun laboratuvar testlerini istemek, hiperbilirubineminin zamanında ve uygun tedavisi ile kernikterusu engellemektir (1, 7). Hiperbilirubineminin yenidoğanda hızlı tanı ve tedavisi nörotoksisiteyi ve kernikterusu engellemek için gereklidir. Ayrıntılı bir yenidoğan öyküsü, hiperbilirubinemi gelişimine neden olan risk faktörlerini belirlemek açısından alınmalıdır (1, 7). Önemli risk faktörleri; 38 hafta öncesi doğum, doğum indüksiyonu için hipotonik solüsyonda oksitosin kullanımı, doğum esnasındaki enstrümasyon, kan grubu uygunsuzluğu, Doğu Asya ya da Akdeniz ırkı, sarılıklı kardeş öyküsü, aile öyküsünde splenektomi ya da

sarılık ve anne sütü ile beslenmedir. Anne sütünün uygunluğu incelenmelidir; buna bebeğin 24 saat boyunca aldığı bakım sayısı, emmenin etkinliği, dışkı sayısı ve idrar çıkışının frekansı dahildir (1, 7, 38).

Anemi, kapalı kanamalar, ezilmeler ve HSM fizik muayenede önemlidir. Şekil'de sarılığın sefalokaudal dağılımını; yüz ve skleradan başlayıp (4-8 mg/dl'de), el ve ayak içlerini de içerecek (15 mg/dl) şekilde göstermektedir (12, 39). Tek başına vizüel değerlendirme özellikle koyu tenli bebeklerde sıklıkla hatalıdır. Deri rengi sarılığın gidişinde önemli bir belirteç değildir ve hızlı yükselen TSB düzeyi açısından risk altında olan bebekleri tanımlamada yardımcı değildir. Fototerapi başlandığında, sarılığın derecesini değerlendirmek için deri renginin kullanmak yanlıştır. Umbilikus altındaki sarılık TSB düzeyinin en az 12 mg/dl olduğunu gösterir ve hemen direkt ile indirekt serum bilirübin ölçülmelidir (12, 39).

Laboratuvar testleri; serum total ve direkt bilirübin düzeyi, tam kan sayımı, hemoliz açısından periferik yayma, retikülosit sayımı, kan grubu, direkt Coombs testi ve nefeste end-tidal karbon monoksit (ETCO) ölçümünü içerir (3, 12). Coombs testi hemoliz derecesini belirtmez. ETCO ölçümü, hem ya da karboksihemoglobin katabolizması sonucu üretilen ekimolar düzeyde bilirübini, hemoliz derecesini ve artmış bilirübin üretimini gösteren faydalı bir indekstir. Enfeksiyondan şüpheleniliyorsa idrar incelemesi ve tam bir sepsis çalışması gereklidir. Direkt bilirübin fraksiyonu artmışsa; metabolik ya da genetik hastalık veya biliyer atreziye ikincil kolestaz açısından çalışma başlatılmalıdır (3, 12).

Ağır hiperbilirübinemi riskini gösterecek tarama yöntemleri gereklidir. Metabolik hastalık açısından yenidoğan taraması zamanında ve tekrar taburculukta yapılan TSB ölçümü persentil bazlı normogramlarla karşılaştırılabilir (1, 3). Bu karşılaştırma bebekleri, fototerapi ya da kan değişimi açısından hafif orta veya yüksek risk (TSB düzeyinin saatlik yaşa göre > 95. persentil olarak tanımlanır) gruplarına ayırır. Yüksek bilirübin üretenleri (özellikle sararmış ve 48 saatten önce taburcu edilmiş bebekler) tanımlamak önemlidir (1, 3). TSB düzeyi hemolizi doğru olarak ayırt ettirmez ya da bilirübin üretim hızını öngöremez. Uluslararası çok merkezli çalışmalarda TSB düzeyi ile ETCO'nun birlikte değerlendirilmesinin 30±6 saatlik yaşta kullanımı, hiperbilirübinemiye öngörmede daha etkin olduğunu göstermiştir (1, 3). Yüksek hızda bilirübin üreten ve saate özgü TSB düzeyi yükselen bebekler daha yakından izlenmelidir. ETCO kullanımı hemolizin varlığını ya da yokluğunu belirtmede faydalıdır. Şu anda kullanılan testlerden direkt coombs testi, retikülosit

sayımı ve periferik kan yayması hemolizin derecesini göstermede iyi belirteç değildir. İnvazif bir yöntem olmayan; bilirübinin transkütanöz ölçümünü yapan, çoklu dalga boyu ışığın yansması ile çalışan yeni aletler, kan alma ihtiyacını azaltır ve bebeklerin evde izlemine sağlayabilir (1, 3).

### **2.3.1. Venöz Bilirübin Ölçümü**

Serum ya da plazmada diazo kimyasal reaksiyonu veya spektrofotometrik yöntemle total bilirubin konsantrasyonunun ölçülmesi altın standart olarak kabul edilir. Ancak bu ölçüm yönteminde venöz kan alınma gerekliliği olması, invaziv bir işlem yapılması ve yenidoğanlardan her zaman yeterli kan elde edilememesi gibi sıkıntılar vardır. Ayrıca laboratuvarlar arasında anlamlı düzeyde farklılıklar saptanmıştır (2, 40).

### **2.3.2. Kapiller Bilirübin Ölçümü**

Hasta başında, çoğu zaman topuktan alınan az miktarda kan ile bilirubini spektrofotometrik olarak ölçme yöntemidir. Bu yöntemle standart kimyasal bilirubin ölçümü arasında uyum yüksektir. Ancak TSB düzeyinin 14,6 mg/dl'nin üstüne çıkması halinde bu uyum bozulur. Bilirubin düzeyinin standart laboratuvar yöntemlerle kontrolü gerekir (2, 41). Bu yöntemin bir diğer sınırlılığı ise sadece total bilirubin düzeyinin ölçülmesidir. Direkt, indirekt hiperbilirubinemi tanısı konulamaz. Daha az invaziv olması ve daha hızlı sonuç alınması ise en büyük avantajlarıdır (42).

### **2.3.3. Transkutan (TcB) Bilirübin Ölçümü**

Cilt yüzeyinden ölçüm yapan, noninvaziv, hızlı sonuç veren ve hasta başı kullanılan bir yöntemdir. Alından veya sternum üstünden 3-4 kez cihazın teması sağlanarak tekrarlayan ölçümlerin ortalaması alınmaktadır. Alın ve sternum ölçümlerinde anlamlı fark bulmayan çalışmalar (43, 44) olduğu gibi alın üstünden ölçümün (45) veya sternum üstünün (46) daha başarılı olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır. Cilt renginden etkilenir ve yanlış sonuç verebilir. 24 saat içinde fototerapi almış olan yenidoğanlarda da yanlış sonuç vereceği için

kullanımı önerilmemektedir (2, 47). Açık ten renkli bebeklerde bilirubin düzeyini olduğundan daha düşük, koyu ten renklilerde ise daha yüksek gösterdiği saptanmıştır (48).

Birçok yayında, değişik etnik gruplardan oluşan term ve preterm bebeklerde TcB ile TSB ölçümleri arasında yakın bağıntı gösterilmiştir (9, 49) ancak Türk Neonatoloji Derneği Klavuzu'nda TcB >12 mg/dl olması, sarılığın ilk 24 saat içinde görülmesi, tedavi kararı verme aşaması, önceden fototerapi tedavisi görmüş olma ve Bhutani nomogramında TcB'nin 75 persantili aştığı hallerde TcB ile değerlendirmeyi önermemektedir. Bu durumlarda hastanın sarılık durumu serum bilirubini ölçülerek doğrulanmalıdır (2). Avrupa'da 6 farklı hastanenin katıldığı çok merkezli bir çalışmada; kesim noktası 11 mg/dl alındığında TSB ile benzer sensitivite ve spesifite saptanmıştır (TcB için %95-%73, TSB için %95-%76) (50).

APA'nın 2004 yılı klavuzunda TcB ölçümü tarama yöntemi olarak önerilmektedir. Özellikle TSB düzeyinin 15 mg/dl'nin altında olduğu pek çok durumda TcB ölçümünün, serum bilirubin ölçüm yönteminin yerini alabileceği belirtilmiştir. İlk 24 saat içinde tüm yenidoğanların TSB veya TcB düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir (Kanıt düzeyi: C). Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeylerinin ölçümü ve/veya klinik risk faktörlerinin belirlenmesi önerilmektedir (3).

#### **2.3.4. Ayırıcı Tanı**

Doğumda mevcut olan veya hayatın ilk 24 saatinde görülmeye başlayan sarılık (indirekt veya direkt) acil dikkat gerektirir ve eritroblastozis fetalis, gizli kanama, sepsis veya konjenital enfeksiyona (sifilis, sitomegalovirus, rubella, toksoplazmozis gibi) bağlı olabilir (3). Hemoliz; serum bilirubin konsantrasyonunda hızlı artış (>0,5 mg/dl/saat), anemi, solukluk, retikülositoz, hepatosplenomegali ve pozitif aile öyküsü varlığında düşünülmelidir. Olağan dışı yüksek direkt reaksiyon veren bilirubin değerleri, eritroblastozis fetalis nedeniyle intrauterin transfüzyon alan bebeklerde görülebilir (3). İkinci veya 3. günde ortaya çıkan sarılık genellikle fizyolojiktir, fakat daha ciddi bir formu da gösterebilir. Ailesel hemolitik olmayan sarılık (Crigler-Najjar Sendromu) ve erken başlayan anne sütü sarılığı, ilk olarak 2. veya 3. günde görülmeye başlar (1, 3). Üçüncü günden sonra ve ilk 1 hafta içinde başlayan sarılık, öncelikle bakteriyel sepsisi veya üriner sistem enfeksiyonunu düşündürmelidir; ama özellikle sifilis, toksoplazmozis, sitomegalovirus, enterovirus gibi başka enfeksiyonlara da bağlı olabilir. Yaygın ekimoza veya hematoma sekonder sarılık, özellikle prematüre

bebeklerde, ilk günde veya daha sonra ortaya çıkabilir. Polisitemi erken sarılığa yol açabilir (1, 3).

İlk defa birinci haftadan sonra beliren sarılık için uzun bir ayırıcı tanı listesi vardır. Bunlar arasında; anne sütü sarılığı, septisemi, konjenital atrezi veya safra kanalları yetersizliği, hepatit, galaktozemi, hipotiroidi, kistik fibrozis, kırmızı seri morfolojisi ve enzim yetersizlikleri ile ilgili konjenital hemolitik anemi krizleri sayılabilir (11). Hayatın ilk 1. ayında halen sebat eden sarılığın ayırıcı tanısında; fazla beslenme ile ilişkili (hiperalimentasyon) kolestaz, hepatit, sitomegalik inklüzyon hastalığı, sifilis, toksoplazmozis, ailesel hemolitik olmayan sarılık, safra kanallarının konjenital atrezisi ve galaktozemi ve yenidoğan hemolitik hastalığını takiben oluşan koyulaşmış safra sendromu düşünülmelidir (1, 27). Fizyolojik sarılık nadiren, hipotiroidi ve pilor stenozu olan bebeklerde olduğu gibi, birkaç haftaya kadar uzayabilir (1, 27).

Miadında doğan, düşük-riskli, semptomsuz sarılıklı bebekler, serum total bilirubin düzeyleri izlenerek değerlendirilebilir. Gestasyonel yaş ve sarılığın görülmeye başlama zamanına bakılmaksızın, belirgin hiperbilirubinemi olan ve bulgu veya belirtiler gösteren bebeklere, tam tanısal değerlendirme yani ayrıntılı tetkik yapılmalıdır (7, 12). Bu amaçla; direkt ve indirek bilirubin değerlerinin belirlenmesi, hemoglobin, retikülosit sayımı ve kan grubu, Coombs testi ve periferik kan yaymalarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Kan grubu uyumsuzluğu yoksa, immünolojik yolla olmayan hemoliz araştırılmalıdır. Eğer, retikülosit sayımı, Coombs testi ve direkt bilirubin değerleri normalse, fizyolojik ya da patolojik indirek hiperbilirubinemi varlığı düşünülmelidir (7, 12). Eğer direkt reaksiyon gösteren hiperbilirubinemi varsa; hepatit, konjenital safra yolu bozuklukları (safra yolu atrezisi, azlığı, Byler hastalığı), kolestaz, doğumsal metabolik hastalıklar, kistik fibröz ve sepsis olası tanılardır (7, 12).

#### **2.4. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ**

24 saatten önce sararan bütün bebeklerin TSB düzeyi ölçülmelidir. 48 saatten önce taburcu edilen tüm sarılıklı bebeklerde, ETCO ya da diğer belirteçler hemolizi ayırt ettirmek için önerilmektedir. ETCO'nun arttığı durumlarda, kordon kanından kan grubu ve direkt Coombs testi yapılmalıdır (1, 51). Başlangıçta TSB düzeyi ve izlemdeki seri TSB ölçümleri



kernikterus açısından risk altındaki bebekleri tanımlar. Sarılığın erken izlemi özellikle prematüre olan, 48-72 saatten önce taburcu edilen, anne sütünü az alan ve mama ile desteklenilmeyen, ABO uyumsuzluğu ya da berelenmesi olan ve klinik olarak sarılığı olan bebeklerde önemlidir (1, 51). Orta riskli olarak sınıflandırılan bebekler için erken izlem düzenlenmelidir. Yüksek riskli kategorideki bebekler içinse daha etraflı bir değerlendirme ile taburculukta gecikme ve taburculuk öncesi tedavi yapılmalıdır. Taburcu edilirse bu bebeklerin TSB'nin 12-24 saatte bir izlemi gerekmektedir. Herhangi bir bebek 24 saatten önce taburcu edilirse veya ağır hiperbilirubinemi geliştirmek için risk faktörü varsa 24 saat içinde tekrar görülmesi gerekli olabilir. Yetmiş ikinci saatinde taburcu edilen bebekler, kendi risk profillerine göre daha uzun bir aradan sonra görülebilirler. İzlem; uygun alım, kilo, dışkılama ve işeme özelliklerini içermelidir. TSB düzeyi tedaviye cevap verse de sarılığın nedeninin tanısı gereklidir (1, 51).

Az idrar çıkarımı öyküsü ve dehidratasyon işareti olan her bebekte serum elektrolitleri izlenmelidir. Uygun sıvılar intravenöz ya da mama desteği ile sağlanmalıdır (1, 26, 51). Bebek fototerapi ışığından çok uzun süre ayrı kalmayacak şekilde anne sütü devam edilebilir. Ağır anemiler düzeltilmelidir. Sepsisten şüphe ediliyorsa antibiyotik ile tedavi edilmelidir. Laboratuvarlar arasında TSB düzey ölçümlerinde geniş varyasyonlar olması nedeniyle başvuruda total ve direkt bilirubin düzeyi ölçülmelidir. Fototerapi başlandığında her 2- 6 saatte bir bilirubin düzeyi bakılması gerekli olabilir. Başlangıç fototerapiye rağmen TSB düzeyi düşmezse ek fototerapi ışıkları ve bebeğin altına fiberoptik battaniye ya da yatak eklenebilir (7, 12).

Tüm patolojik indirekt hiperbilirubinemi vakalarında fototerapi uygulaması ilk basamak tedavidir (7, 12). Kernikterus açısından risk faktörleri olan bebeklerde tedavi erkenden başlatılmalıdır. Prematürite, asidoz, sepsis, hipoksi veya hipoalbuminemi olan bebeklerde daha düşük TSB düzeylerinde kan değişimi gerekli olabilir. Yeniden gözden geçirilen parametrelerde ağır hiperbilirubinemi geliştirmek açısından yüksek risk altında olan iki grup bebeğin 35 haftadan büyük bebekler ve kan grubu uyumsuzluğu veya G6PD eksikliğinden kaynaklanan hemolitik anemisi olan bebekler tedavisini göstermektedir (7, 12). Bununla birlikte 24-48 saatlik bebeklerde fototerapi başlamak için önerilen TSB düzeylerinin o yaşa göre 95. persentilin üzerinde olması gerekir. ABO hemolitik hastalığı olan ve hemolizi olmayan zamanında doğmuş ve 35-37 haftalık bebeklerde, şu anda önerilen düzeylerin 2-3

mg/dl altındaki TSB düzeylerinde de fototerapi başlanabilir. Bu bebeklerde TSB düzeyi 18-20 mg/dl düzeyine ulaşınca kan değişimi akılda tutulmalıdır (1, 45).

#### **2.4.1. Fototerapi**

Fototerapi, hiperbilirubinemi tedavisinde ilk seçenек tedavi yöntemidir. Fototerapide kullanılacak lamba/ışık tipleri arasında en etkili olanı mavi-yeşil spektrumlu 430-490 nm arasındaki ışıktır (7, 17). Özel mavi ışık veren flörsan lamba, fiberoptik fototerapi ve galyum nitrit LED tamamen veya kısmen bu spektruma uyarak etkili fototerapi sağlar. Kullanılan ışığın dalga boyu yanı sıra, ışığın şiddeti, fototerapi uygulanan alan, uygulanan ışığın bebeğe uzaklığı gibi faktörler tedavinin etkinliği üzerinde rol oynar. Yoğun ve etkili fototerapi uygulanması istenen durumlarda ışık şiddeti en az  $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  olmalıdır ve böylece ilk 24 saat içinde başlangıç bilirubin değerine göre %30-40 azalma sağlanabilir (7, 17). Fototerapiye son verilme zamanı ile ilgili kesin bir görüş birliği bulunmamakla birlikte, TSB düzeyi 13-14 mg/dl altına indiğinde fototerapi kesilebilir. Eğer yenidoğana yoğun fototerapi uygulanmışsa veya bebek 3-4 günlük olmadan taburcu edilmiş ise taburcu sonrası 24 saat içinde bilirubin düzeyinin kontrolü yapılmalıdır (7, 17). Fototerapiye hangi serum bilirubin düzeylerinde başlanacağı sadece bebeğin doğum ağırlığına göre değil, aynı zamanda taşıdığı risk faktörlerine ve postnatal yaşa göre belirlenmelidir (tablo 4), bu amaçla toplumumuzda yapılmış çalışmalarda ortaya konmuş değerler ve nomogramlar da kullanılabilir (7, 17).

Geniş spektrumlu beyaz, mavi ve özel dar spektrumlu (süper) mavi ışık bilirubin seviyesini azaltmakta etkin bulunmuştur. Derideki bilirubin, birkaç fotokimyasal reaksiyona yol açarak, ışık enerjisini absorbe eder (7, 17). Fototerapinin ana etkilerinden biri; reversibl foto-izomerizasyon reaksiyonu ile, toksik doğal konjuge olmamış 4Z,15Z-bilirubini, yine konjuge olmamış özellikte yapısal olarak izomeri olan 4Z,15E-bilirubine dönüştürmek ve bu şekilde konjuge olmadan safra ile atılabilmesini sağlamaktır (7, 17). Fototerapinin diğer bir ana ürünü ise; doğal bilirubinın geri dönüşümsüz yapısal izomeri olan ve böbreklerden atılabilen indirekt özellikteki lumirubindir (7, 17).

**Tablo 4.** Fototerapi Tedavisinde TSB İzlem Önerileri (2, 3)

<b>TSB <math>\geq</math> 25 mg/dl</b>	2-3 saat sonra tekrar bak
<b>TSB 20-25 mg/dl</b>	3-4 saat sonra tekrar bak
<b>TSB <math>&lt;</math> 20 mg/dl</b>	4-6 saat sonra tekrar bak
<b>TSB düşme eğiliminde</b>	8-12 saat sonra tekrar bak
<b>TSB aynı ve kan değişimine yakın</b>	Kan değişimini dışın
<b>TSB <math>&lt;</math> 13-14 mg/dl</b>	Fototerapiyi kesmeyi dışın
<b>Fototerapi sonrası</b>	12-24 saat sonra TSB bak (rebound için)*

\*Hemoliz, direkt Coombs pozitifliği,  $<$ 37 hafta doğum, ilk 3 gününde fototerapi almış bebeklerde FT kesildikten sonra TSB kontrolü önerilir. Bebeğin hastanede kalması gerekmez.

Mevcut olan ticari fototerapi üniteleri; gerek spektral verim gerekse yayılan radyasyonun şiddeti açısından büyük farklılıklar gösterirler. Bu nedenle, vat miktarı yalnızca hastanın deri yüzeyinden doğru olarak ölçülebilir (8, 17). Derinin koyu renkte olması fototerapinin etkinliğini azaltmaz. Böyle bir tedavide "özel mavi ışıklı" floresan tüpleri kullanılır, bunlar bebeğin 15-20 cm uzağına yerleştirilir ve bebeğin sırtının altına fiberoptik fototerapi battaniyesi konularak ışığa maruz kalan yüzey sahası genişletilir. Yoğun fototerapi  $<$ 1000 g bebeklerin nörogelişimsel açıdan prognozuna olumlu etki eder (7, 8).

Fototerapinin kullanımı, zamanında veya erken doğmuş, hemolitik ve hemolitik olmayan sarılıklı bebeklerde kan değişimi ihtiyacını azaltır. Transfüzyon endikasyonu varsa alternatif olarak fototerapi uygulanmamalıdır, ancak fototerapi hemolizli bebeklerde tekrarlayan kan değişimi gereksinimini azaltır. Konvansiyonel fototerapi, sürekli uygulanmak ve maksimum deri yüzeyi teması için bebek sık sık döndürülmelidir (7, 8). İndirekt bilirubin konsantrasyonu hastanın yaşı ve durumuna göre güvenli sınırlara ulaştığında fototerapi sonlandırılmalıdır. Hemolitik hastalığı olan veya bilirubin seviyeleri toksik boyutlara ulaşan bebeklerde serum hematokrit ve bilirubin seviyeleri her 4-8 saatte bir değerlendirilmelidir. Daha büyük bebeklerde, daha az sıklıkla bakılabilir. Serum bilirubin takibi, hemolitik hastalığı olan çocuklarda fototerapi kesildikten sonra en az 24 saat devam etmelidir, çünkü beklenmedik yükselmeler görülebilir ve yine tedavi gerekebilir (7, 8). Cilt rengi fototerapinin etkisini değerlendirmek için güvenilir değildir, ışığa maruz kalan bebeklerin derileri belirgin hiperbilirubinemi durumlarında bile, hemen hemen tamamen sarıksız olarak görülebilir. Tüm bebeklerde gerekli olmamakla birlikte, dehidrate olan veya bilirubin değeri kan değişimi sınırına yakın olan bebeklerde oral beslenmeye ek olarak, intravenöz sıvı desteğinin yararlı olduğu bilinmektedir (1, 45).

Fototerapinin komplikasyonlarını; yumuşak dışkı, eritematöz maküler döküntüler, geçici porfirinemi ile birlikte purpurik döküntü, aşın ısınma ve dehidratasyon (insensibl sıvı kaybı artışı, ishal), maruziyet sebebiyle hipotermi ve bronz bebek sendromu (direkt bilirubin yüksek olduğunda) oluşturur (1, 45). Porfiri varlığında fototerapi kontrendikedir. Fototerapiye başlamadan önce, bebeğin gözleri korneal hasarı ve ışıkla teması önlemek amacıyla kapatılmalıdır. Vücut sıcaklığı izlenmeli ve çocuk lamba kınmasına karşı korunmalıdır. Mümkünse irradians (parlaklık) direkt olarak ölçülmelidir (1, 45). Hemolitik hastalığı olan bebekler transfüzyon gerektiren anemiye gözden kaçırmamak için dikkatle izlenmelidir. Düşük bilirubin seviyelerine rağmen anemi gelişebilir. Klinik tecrübelerle göre fototerapinin uzun dönemde biyolojik yan etkisi yoktur, çok azdır veya tanımlanmamıştır (1, 45).

**Bronz bebek sendromu**, fototerapiye giren bebeklerde bazen görülebilen, cildin koyu, gri kahve renge dönüşmesi sendromudur. Bu sendromun görüldüğü tüm bebeklerde, belirgin artışın görüldüğü direkt hiperbilirubinemi ve çoğunlukla obstrüktif karaciğer hastalıklarının diğer bulguları görülür. Renk değişimi genellikle, kolestatik sarılıkla birlikte bulunan porfirilerinin ışıkla değişmesinden oluşur ve aylarca sürebilir. Eğer gerekli ise, bronz bebek sendromuna rağmen fototerapiye devam edilmelidir (1).

#### **2.4.2. Kan Değişimi**

Kan değişimi gerekli olacaksa (istemi yapılmalıdır), uygun kroslanmış ve yapılandırılmış olmalıdır. Kan olabildiğince taze olmalıdır ve sitrat fosfat dekstrozu ile antikoagüle edilmelidir. Bebek başka bir yere nakledilecekse işlemin yapılmasındaki herhangi bir gecikmeyi engellemek için kan istemi koordine edilmelidir. Teknik, bebeğin dolaşımdaki kan hacminin iki katına eş kan hacmini (term bebeklerde 160 ml/kg, prematüre bebeklerde 200 ml/kg) plazma ile yeniden yapılandırılmış donör eritrositleriyle santral venöz kateter üzerinden eşit miktarda değiştirmektir. İşlem ışınlanmış, lökosit azalmış, bebek ile uyumlu kan ile gerçekleştirilir (Tablo 5). Rh hemolitik hastalığı için, ABO uygun Rh negatif veya 0 grubu Rh negatif ve salin ya da yenidoğana uyumlu plazmada çözülmüş eritrosit süspansiyonu tercih edilmelidir. ABO uygunsuzluğu için kan değişiminde ise 0 grubu Rh uyumlu eritrositler kullanılmalıdır (52).

Kan değişiminde kullanılacak kan ek solüsyonu uzaklaştırılmış eritrosit ve eritilmiş taze donmuş plazma içermelidir ve ortalama hematokrit değeri %45-60 arasında olmalıdır. Eritrosit 0

grubu veya maternal ABO grubu il uyumlu Rh negatif, plazma tercihen AB grubundan olmalı ve annenin antikör geliştirdiği herhangi bir eritrosit antijenini içermemeli ve anne serumu ile çapraz karşılaştırması uyumlu olmalıdır (52).

En uygun eritrosit fonksiyonu için 5 günden daha taze olmalıdır. CMV seronegatif veya lökofiltrasyon yapılmış eritrosit süspansiyonu kullanılmalı ve intrauterin transfüzyon uygulanan bebeklerde mutlaka ısınlama yapılmalıdır. Kanın ısıtılarak verilmesi gerekmektedir (52).

Bu işlem aynı zamanda iki giriş noktası (arteryel ve venöz) kullanarak sürekli bir yöntem üzerinden izovolumetrik olarak da yapılabilir (1, 3, 12). Kalsiyumuda içerecek serum elektrolitleri, TSB, trombosit sayımı ve arteriyel kan gazı periyodik olarak ölçülmelidir. Kan değişimi, bilirübinin dokulardan dolaşıma yeniden dağılımını sağlar. Bazı vakalarda tekrar kan değişimi gereklidir. Kan değişimine başlamadan bir saat önce 1 gr/kg'dan tuzdan fakir albümin verilmesi ve asidozu düzeltmek için bikarbonat infüzyonu; bilirübin atılımını artırır. Bunlar ensefalopati riskini azaltmak için faydalı olabilir, ancak rutin kullanımları önerilmemektedir (1, 3, 12).

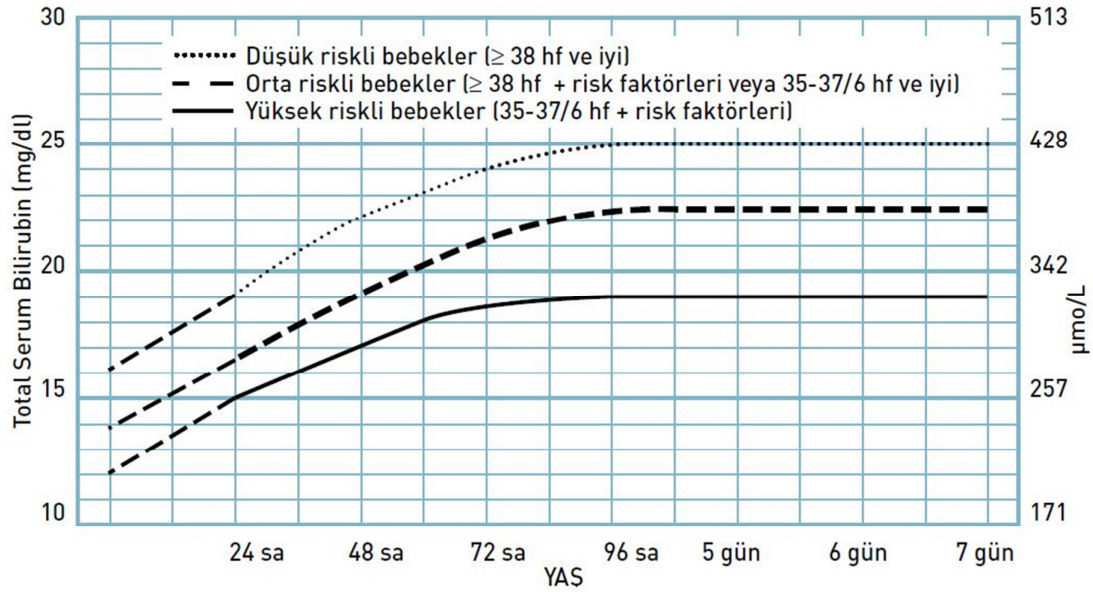
**Tablo 5.** Kan Grubu Uyuşmazlığı Durumunda Kan Değişimi Sırasında Kullanılacak Kan Grupları (2)

Bebek kan grubu	Anne kan grubu	Kullanılacak kan
A Rh (+)	A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-) O Rh (-)	A Rh (-) O Rh (-) A Rh (-) O Rh (-) eritrosit A grubu plazma
B Rh (+)	A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-) O Rh (-)	B Rh (-) O Rh (-) B Rh (-) O Rh (-) eritrosit B grubu plazma
AB Rh (+)	A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-)	B Rh (-) O Rh (-) B Rh (-) O Rh (-) eritrosit B grubu plazma
O Rh (+)	A Rh (-) B Rh (-) O Rh (-)	O Rh (-)

Kan değişimi yüksek riskli bir işlemdir; ölüm, apne, bradikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, sepsis, omfalit, elektrolit dengesizliği (hipokalsemi, hiperkalemi), hipo/hiperglisemi, metabolik asidoz, hava embolisi, portal ven trombozu, kardiyak yüklenme,

tromboflebit, trombositopeni, nötropeni, koagulopati, DİK (yaygın damar içi pıhtılaşma), beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit ve kan yoluyla enfeksiyon ajanı bulaşı sayılmaktadır (2). Sadece; yoğun fototerapinin TSB düzeyinin hızlı artışının kontrolünde işe yaramadığı ve ensefalopati riski, işleminden dolayı ölüm ile komplikasyon riskinin önüne geçtiği vakalarda yapılmalıdır (1, 3, 12). Komplikasyonlardan en sık olarak trombositopeni ve hipokalsemi gözlenmektedir (53, 54).

**Tablo 6.** 35 Hafta Ve Üzeri Bebeklerde Postnatal Yaşa Göre Kan Değişimi Sınırları



Kan değişimi, TSB düzeyi yaşa göre belirlenmiş sınır değerlere ulaşıldığında ve TSB düzeyi düşük olsa bile akut bilirubin ensefalopatisi bulguları olan hastalarda acil uygulanmalıdır. Kan değişimi, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, hasta monitörize edilmiş ve resüsitasyon için tüm hazırlıklar yapılmış bir ortamda yeterli bilgi ve beceriye sahip sağlık personeli tarafından uygulanması gereken bir tedavi şeklidir (1, 3, 12). Kan değişimi ile ilişkili olan mortalite oranı %0,3 civarındadır ve hastaların %5 kadarında da apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm, tromboz, NEK gibi komplikasyonlar gelişebilir. Kan değişimine karar vermede kullanılacak serum bilirubin düzeyleri de bebeğin gebelik haftasına ve taşıdığı risk faktörlerine göre belirlenmelidir. Prematüre yenidoğanlarda uygulanacak fototerapi ve kan değişimi sınırları ise bebeğin doğum ağırlığı ve/veya gebelik haftası göz önüne alınarak belirlenir (1, 3, 12). Kan değişimi uygulanacak yenidoğanlarda uygun kan grubunun seçimi, özellikle hemolitik durumlarda daha da önem kazanır (1, 12, 19).

Eğer yoğun fototerapi bilirubin seviyelerini güvenli sınırlara düşürmede etkili olmazsa ve kernikterus riski yapılacak işlemin riskinden daha fazla ise, çift volümlü kan değişimi uygulanır. Yaygın olarak kullanılan bu tedavi eğer gerekirse indirekt bilirubin seviyelerini güvenli seviyede tutabilmek için tekrarlanabilir (1, 12, 19).

Her hastada çift volümlü kan değişim tedavisi kararını birçok farklı faktör belirlemektedir. Kernikterusu düşündüren klinik bulguların görülmesi, serum bilirubininin herhangi bir seviyesinde kan değişimi için bir endikasyondur. Fizyolojik ya da anne sütü sarılığı olan sağlıklı, zamanında doğmuş bir bebek, hiçbir hastalık belirtisi olmaksızın 25 mg/dl'nin hafif üstündeki bilirubin değerlerini tolere edebilirken, hasta prematüre bir bebekte oldukça düşük seviyelerde bile kernikterus gelişebilir (1, 3, 7). Hayatın ilk veya ikinci gününde her bebek için kritik sayılan değerlere yaklaşılması, daha da yükseleceği tahmin edildiğinde, transfüzyon için endikasyondur; ancak bu durum karaciğerdeki konjugasyon merkezinin daha etkili hale gelmesiyle kısa zamanda düşeceği beklenen, normal bebekler için 4. prematüre bebekler için 7. gününde geçerli değildir (1, 3, 7).

### **2.4.3. Farmakoterapi**

#### **2.4.3.1. IVIG**

İntravenöz immünglobülin, izoimmün hemolitik hastalığa bağlı hiperbilirubineminin tedavisinde adjuvan olarak kullanılır. Coombs (+) Rh veya ABO uygunsuzluğu, subgrup uyumsuzlukları, intrauterin transfüzyon yapılmış bebeklerde IVIG kullanılabilir (52). Fototerapiye rağmen kan değişimi düzeylerine yaklaşan bilirubin değerlerinde kullanılması önerilmektedir. Retikülo-endotelyal sistemde Fc reseptörlerini bloke ederek hemolizi engellediği düşünülmektedir. İntravenöz immünglobulinin (0,5-1 gr/kg/doz 12 saat içinde tekrar), gerek ABO ve gerekse Rh hemolitik hastalığında hemolizi azaltarak kan değişimi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (2, 3, 55).

#### **2.4.3.2. Fenobarbital**

Fenobarbital, bilirubin molekülünü konjuge eden uridin difosfoglukuronil transferaz enzim alt grubuna değil de farklı enzim alt gruplarına etki ettiği için, uzamış sarılıklar da dahil

olmak üzere günlük kullanımda önerilen bir tedavi yöntemi değildir. Tin-mezoporfirin, hem oksijenaz enzim inhibisyonu yapan bir ajandır; pratik uygulama yolları ile rutin kullanıma girse kan değişim tedavisine gereksinimi azaltması beklenmektedir. Crigler Najjar Sendromu'nda fenobarbitalin 1-8 mg/kg/gün dozunda verilmesiyle bilirubin düzeyleri azalır veya normale iner. Fenobarbital bilirubin konjugasyonunu ve atılımını arttırabilir, ancak acil olarak etkin değildir (1, 7, 12).

### **2.4.3.3. Metalloporfirinler**

Metalloporfirinler, hiperbilirubinemi tedavisinde önemli bir alternatiftir. Sn-mesoporfirin (SnMP), hiperbilirubinemi tedavisinde umut vaat etmektedir. Etki mekanizması olarak, hem oksijenaz tarafından, hem proteinin biliverdine (unkonjuge bilirubinin ara metaboliti) dönüşümünün enzimatik inhibisyonu sorumlu tutulmaktadır (1, 7, 17). Hayatın ilk gününde uygulanacak intramusküler tek doz tedavi, daha sonradan gelişebilecek fototerapi ihtiyacını azaltabilir. Böyle bir tedavi sarılık gelişme olasılığı yüksek olduğunda, (özellikle ABO uygunsuzluğu veya G6PD eksikliği veya Yahova Şahitleri'nde olduğu gibi kan ürünü kullanımına karşı olunduğunda) yararlı olabilir. Eğer bebek fototerapi de alıyorsa komplikasyon olarak geçici kızarıklık görülebilir (1, 7, 17). SnMP verilimi, bilirubin düzeylerini düşürebilir ve fototerapi ihtiyacını, hastanede kalış süresini kısaltır, bununla birlikte indirekt hiperbilirubinemide metalloporfirin tedavisinin kernikterus riskini ve uzun dönem nörogelişimsel bozukluğu değiştirip değiştirmeyeceği henüz açıklık kazanmamıştır. Etkinliği, toksisite ve uzun dönem yararları hakkındaki veriler son zamanlarda daha fazla değerlendirilmektedir (1, 7, 17).

Metalloporfirin, kalay mezoporfirin (SnMP); hem oksijenaz ile potansiyel olarak yarışır ve bilirubin üretimini inhibe eder. Bu sarılığı olan bebeklerin fototerapi ihtiyaçlarını engellemek için ümit vermektedir. 84 zamanında doğmuş bebeği kapsayan randomize çalışmada, 6 µmol/kg tek doz SnMP intramusküler olarak doğum sonrası 48-96 saatte TSB düzeyi 15-18 mg/dl'ye ulaşanlara uygulanmış; kontrol grubundaki bebeklerin %27'si ile tedavi alan bebeklerin hiçbirinde fototerapi ihtiyacı olmadığı görülmüştür. Metalloporfirinlerin günümüzde yenidoğanda kullanımı onaylanmamıştır (7, 17).



## 2.5. BİLİRÜBİN ENSEFALOPATİSİ VE NÖROTOKSİSİTE

Akut bilirubin ensefalopatisi, doğumdan sonraki ilk haftada görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtileri; kernikterus ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekellerini tanımlamak için kullanılır (3).

Hiperbilirubinemi ile ilişkili en önemli risk; bilirubine bağlı nörolojik fonksiyon bozukluğunun gelişmesidir ki, bu tipik olarak yüksek indirekt bilirubin seviyelerinde oluşur. Kernikterus gelişimi (bilirubin ensefalopatisi); indirekt bilirubin seviyelerine, bilirubinin yüksek seviyelerde seyrinin süresine, sarılığın nedenine ve bebeğin genel durumuna bağlıdır (1, 56). Kernikterustaki nörolojik hasar; preterm bebeklerde daha düşük seviyelerde ve asfiksi, intraventriküler kanama, hemoliz varlığında veya bilirubini albüminden ayıran ilaç varlığında oluşmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için zararlı olan kesin serum bilirubin düzeyleri belli değildir (1, 56).

Kernikterus veya bilirubin ensefalopatisi. konjuge olmamış (indirekt) bilirubinin bazal gangliyonlar ve beyin sapı çekirdeklerinde birikmesiyle oluşan nörolojik bir sendromdur. Kernikterusun patogenezinde birçok faktör yer almaktadır ve indirekt bilirubin seviyeleri, albümine bağlı ve bağlı olmayan bilirubin seviyeleri, kan beyin bariyerinden geçebilme ve hasara karşı sinirsel duyarlılık, arasındaki etkileşim ile ilişkilidir. Kan-beyin bariyerinin hastalıklar, asfiksi veya diğer faktörlerle bozulması ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğindeki gelişimsel değişiklikler, riski etkiler (1, 12).

Her bir bebek için, indirekt reaksiyon gösteren bilirubin ya da serbest bilirubinin, hangi seviyenin üzerinde kesinlikle toksik olacağı özgün değer öngörülemez, fakat geniş çaplı araştırmalarda, kernikterus yalnızca serum bilirubin değerinin >20 mg/dl olduğu bebeklerde görülmektedir (1, 20). Kernikterus gelişen olguların %90'ı, önceden sağlıklı olan, başlıca anne sütü ile beslenen term ve terme yakın bebeklerdir. Yüksek bilirubin seviyelerinin toksik ürünlerini oluşturmak için gereken süre tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte bebek ne kadar az matürse, kernikterusa duyarlılık o kadar fazladır (1, 8, 12, 20).

Kernikterusun belirti ve bulguları, term bebeklerde genellikle doğumdan 2-5 gün sonra, prematüre bebeklerde de 7. güne kadar ortaya çıkmaktadır, fakat hiperbilirubinemi yenidoğan dönemindeki herhangi bir zamanda ensefalopatiye yol açabilir. Erken bulgular spesifik

değildir ve sepsis, asfiksi, hipoglisemi, intrakraniyal kanama ve yenidoğan dönemindeki diğer akut sistemik hastalıkların bulgularından ayırt edilemeyebilir. Letarji, zayıf beslenme, Moro refleksinin kaybı en sık görülen başlangıç belirtileridir. Daha sonra, bebek azalmış derin tendon refleksi ve solunum güçlüğü bulguları ile birlikte ciddi olarak hasta ve bitkin görünebilir. Bunu, şişkin fontanel, yüzün veya kol ve bacakların seğirmesi ve tiz yüksek sesli ağlama ile beraber opistotonus takip edebilir. İlerlemiş vakalarda, konvülziyonlar ve spazm görülür, etkilenen bebekler yumruklan içe dönük şekildeyken kollarını sıkıca ekstansiyon haline getirirler. Bu geç fazda katılık çok nadirdir (1, 3, 12, 56).

**Tablo 7.** Kernikterusun Klinik Özellikleri (1)

<b>AKUT BİLİRUBİN ENSEFALOPATİSİ</b>
<b>Faz 1 (ilk 1-2 gün):</b> emmede azalma, stupor, hipotoni, konvülziyon
<b>Faz 2 (1. Haftanın ortaları):</b> ekstansör kas hipertoni, retrokolis, opistotonus, ateş
<b>Faz 3 (1. Haftadan sonra):</b> hipertoni
<b>KRONİK BİLİRUBİN ENSEFALOPATİSİ</b>
<b>İlk yıl:</b> Hipotoni, derin tendon reflekslerinde aktifleşme, obligatuar tonik boyun refleksi, motor gecikme
<b>İlk yıldan sonra:</b> Hareket bozuklukları (koreoatetoz, ballismus, tremor), yukarı bakış kısıtlılığı, sensorinöral işitme kaybı

Bu şiddetli nörolojik belirlileri gösteren birçok bebek ölür; yaşayanlar ciddi şekilde zarar görmüştür, fakat düzelmeye gösterebilirler ve 2-3 aylıkken bir miktar anomalileri vardır. Daha sonraki bir yıl içinde opistotonus, düzensiz hareketler, kas rijiditesi ve konvülziyonlar görülebilir. İkinci senede opistotonus ve nöbetler azalır, fakat düzensiz istemsiz hareketler, kas sertliği veya bazı bebeklerde hipotoni gittikçe artar. Üç yaşında sıklıkla tam bir nörolojik sendrom belirgindir ve bilateral koreoatetoz, istemsiz kas spazmları, ekstrapiramidal bulgular, nöbet, zeka geriliği, dizartrik konuşma, yüksek şiddette işitme kaybı, şaşılık, gözlerin yukarı bakış bozukluğu ve diş minesini hipoplazisi ile karakterizedir (3, 56, 57). Piramidal bulgular, hipotoni ve ataksi çok az bebekte görülür. Orta derecede etkilenmiş bebeklerde, sendrom sadece hafif ila orta derece arasında değişen şiddette nöromusküler koordinasyon bozukluğu, kısmi sağırılık veya "minimal beyin disfonksiyonu" ile karakterizedir ki, bu bulgular tek başına ya da birlikte görülebilir. Bu problemler çocuk okula başlayana kadar fark edilemeyebilir (1, 3, 12, 56).

### 2.5.1. Bilirubin Kaynaklı Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu (BIND)

BIND yani “bilirubin induced neurologic dysfunction” (bilirubin kaynaklı nörolojik fonksiyon bozukluğu) santral sinir sisteminin bilirubine akut veya sürekli maruz kalması sonucu oluşan 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. Bu spektrumun içine geri dönüşümsüz hasarı ve en ağır tabloyu tanımlayan kernikterus girdiği gibi, akut, geri dönüşümlü bilirubin ensefalopatisi de dahil edilmiştir. Beyin sapı işitsel yolağının bilirubin nörotoksitesine duyarlı olduğu bilinmektedir. İşitsel yolaktaki hasar işitmede hafif bozukluktan sağırlığa kadar uzanabilmekte, işitsel sistem hasarının klasik kernikterus semptomları olmadan ve zararsız olduğu düşünülen total bilirubin düzeylerinde de meydana gelebildiği bilinmektedir. Etkilenen olgular daha çok, düşük doğum ağırlıklı, prematüre doğum, asfiksi öyküsü gibi riskleri olan yenidoğanlardır (58-60). BIND skorlaması 1999 yılında geliştirilmiştir. BIND tanısı MR veya ABR testi yapılmaksızın klinik semptomlara dayanarak konulmaktadır (61). BIND skorlamasından 1 ila 3 puan alanlar ensefalopati için minimal bulgulara sahip olarak, 4 ila 6 puan alanlar ise progresif ancak tedavi ile geri dönebilir olarak değerlendirilir. 7 ila 9 puan alınması halinde ise vaka ileri düzeyde, büyük ölçüde geri dönüşümsüz, ancak tedavi ile şiddeti azaltılabilir olarak değerlendirilmektedir. Aşağıdaki tabloda BIND skorlaması gösterilmiştir (59).

**Tablo 8.** BIND (Bilirubin Kaynaklı Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu) Skorlaması (59)

<b>BIND SKORLAMASI</b>	<b>1 puan</b>	<b>2 puan</b>	<b>3 puan</b>
<b>Bilinç durumu</b>	Uyku hali, emmede azalma	Letarji, irritabilite	Semikoma, nöbet
<b>Kas tonusu</b>	Tonusta hafif azalma	Hiper veya hipotoni, uyarılmaya bağlı, hafif kemerlenme	Belirgin şekilde artmış veya azalmış tonus, opistotonus, pedal çevirme hareketi
<b>Ağlama</b>	Çok tiz sesli ağlama	Tiz veya çok sık ağlama	Avutulamayan veya sadece uyarı ile ağlama

## 2.6. TABURCULUK ÖNCESİ BİLİRÜBİN ÖLÇÜMÜ VE TAKİP

Sonuç; sarılığın süresi ile ağırlığına ve altta yatan hiperbilirubinemi nedenine bağlıdır. Kernikterus önceleri az gelişen bir durumken, günümüzde risk faktörü olmayan anne sütü alan bebeklerde bile meydana gelebilir. Muhtemelen, hastanede kalmanın kısalması, dikkatin az olması, güncel rehberlere uyumun eksikliği ve pratisyen hekimler tarafından bilirubin toksisitesinin algılanmasında azalma olmaktadır (1, 22, 35). Her ne kadar daha yüksek TSB düzeyinde daha fazla risk olsa da hiperbilirubinemi ile kötü nörolojik sonuçlar arasındaki ilişki kesin değildir. Hayatın ilk bir yılındaki nörogelişim, en yüksek serum bilirubin konsantrasyonu ile ilişkilidir (56). Hollanda'dan gelen çoklu merkez çalışma sonuçları da; iki yaşına kadar gelişmede gecikme riski olsa da, çocuklar beş yaşına geldiğinde bu etkinin devam etmediğini göstermektedir. 17 yıl izlemli bir çalışmada, ağır hiperbilirubinemi ile düşük IQ'nun erkeklerde ilişkili, kızlarda ise ilişkisiz olduğu kanıtlanmıştır (7, 12). Orta derecede hiperbilirubinemisi (10-20 mg/dl) olan 50 zamanında doğmuş bebekte yapılan bir çalışmada beyin sapı uyarılmış cevaplarının latansının, daha düşük düzeyde olanlarda, daha uzun olduğu görülmüştür. Birçok bebekte beyin sapı uyarılmış cevapları alta aylık olunca normale dönmektedir, ancak odituar nöropati olasılığı bilinmemektedir (7, 12).

Aile eğitimi ve beslenme hatalarının engellenmesini sağlamak önemlidir, özellikle TSB düzeyi nörotoksik düzeyde olmayan vakalarla, bilirubinün neden olduğu nörolojik disfonksiyonun gözlemlendiği vakalarda, uzun dönem iyi sonuçlar için kendilerine özgü bilgiler verilmesi önemlidir (12).

Hiperbilirubinemiye engellemede risk altındaki bebeklerin erken izlemi ve dikkatli olunması gereklidir. Kalori açığını engellemek için annelere bakım desteği ve eğitimi veren etkin programlar sağlanmalıdır. Laktasyon eğitimi, erken izlem ve ev sağlık ziyaretleri hiperbilirubinemi vakalarının sayısını azaltabilir. Anne sütünün az gelmesi ve sarılık durumunda sık besleme ve azar azar mama ile destekleme hastaneye yatmayı engelleyebilir. Su ve dekstroz ile desteklemenin etkisiz olduğu gösterilmiştir (1, 12).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı**

Bu araştırma Mayıs 2012-Eylül 2019 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan ve hastaneye kabul edildiğinde total serum bilirubin değeri Amerikan Pediatri Akademisi 2004 kılavuzuna göre kan değişimi yapılmasını gerektirecek sınırdan veya sınırın üstünde olan yenidoğanlarda retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

#### **3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi**

Araştırma evrenini Mayıs 2012-Eylül 2019 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan ve hastaneye kabul edildiğinde total serum bilirubin değeri sınırdan veya sınırın üstünde olan bütün yenidoğanlar oluşturmaktadır. Araştırma kesitsel tipte bir epidemiyolojik çalışma olması yönüyle, Mayıs 2012-Eylül 2019 tarihleri arasında ilgili Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan hastaları temsil özelliği taşımaktadır. Bununla birlikte araştırmada yapılacak istatistiksel testlerde gruplar arası karşılaştırmalarda var olan farkı saptayabilmek için, ilgili test ve çalışmanın gücü (power) %90 ve üzeri olacak şekilde hesaplan (n=172) yeterli örneklem sayısına ulaşılmıştır.

#### **3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri**

Araştırma kesitsel tipte epidemiyolojik bir çalışmadır. Bu açıdan analitik bir çalışmadır ve belirlenen tarihlerde ilgili kliniğe benzer şikayetle yatırılan hastalar açısından temsili bulgular içermektedir. Araştırmanın değişkenlerini;

1. Bebek kan grubu, anne kan grubu, majör kan grup uyumsuzluğu olmayanlarda Rh alt grupları, hastaneye yatış esnasında ve kan değişimi sonrası hemoglobin, platelet, kalsiyum ve total bilirubin değerleri, G6PD aktivitesi, direk coombs, periferik yayma, albümin, total bilirubin/albümin oranı,
2. Hastanın hangi ilden başvurduğu, doğum şekli, doğum haftası, cinsiyet, kaçınıcı gebelik ve kaçınıcı yaşayan çocuk olduğu, doğum ağırlığı, eşlik eden ek patoloji

varlığı, beslenme şekli, kan değişimi öncesi kilosu, kilo kaybı yüzdesi, beslenme şekli, takipli gebelik olup olmadığı, çoğul gebelik olup olmadığı, doğum travması varlığı,

3. Hastaya IVIG verilip verilmediği, hastada başvuru esnasında akut bilirubin ensefalopatisi bulgusu olup olmadığı, kardeşlerde sarılık öyküsü, kardeşlerde fototerapi-kan değişimi öyküsü, kaç kez kan değişimi uygulandığı, anne yaşı, anne baba arası akrabalık,
4. Hastaneye başvuru yaşı, doğumunun kaçınıcı saatinde kan değişimi yapıldığı, hastaneye yatışının kaçınıcı saatinde kan değişimi yapıldığı, hastanede kaç gün yattığı, kan değişimi şekli, kan değişimi esnasında veya sonrasında komplikasyon gelişimi,
5. Beyin MR sonuçları, olgunun kan değişimi sonrası nörolojik durumu ve etioloji bulunamayan hastalarda metabolik panel sonucu gibi demografik ve klinik bulgular oluşturmaktadır.

Araştırmada ilgili değişkenler yardımıyla, yenidoğan kliniğinde yedi yıllık süre içinde hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi (KD) yapılan bebeklerin demografik özellikleri, etiyojisi, kan değişimine bağlı komplikasyonlar, başvuruda ABE olan olguların özellikleri ve hastaların son nörolojik durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### **3.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri**

Hastalara ait veriler hastanemiz bilgisayar veri tabanından, hastaların geçmiş epikrizlerinden, arşivlerimizden çıkarılan hasta dosyalarından ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı E-Nabız sisteminden elde edildi. Yenidoğan kliniğinde yedi yıllık süre içinde hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi (KD) yapılan bebeklerin demografik özellikleri, etiyojisi, kan değişimine bağlı komplikasyonlar ve hastaların son nörolojik durumlarının belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada;

- ✓ Kan değişimi öncesi etkin fototerapiye yanıt alınan hastalar,
- ✓ Metabolik hastalık nedeniyle dirençli metabolik asidozu olup kan değişimi yapılan hastalar,
- ✓ Yenidoğan lösemisi nedeniyle yüksek lökosit sayısını düşürmek için kan değişimi yapılan hastalar,
- ✓ Polisitemi tanısı ile parsiyel kan değişimi yapılan hastalar

araştırmaya dahil edilmemiştir.

### 3.5. Çalışmada Kullanılan Kavramlar

Prematürelilik: Gebelik haftası 38+0 hafta altı olan olgular.

Term: Doğum haftası 38<sup>0/7</sup> ile 41<sup>6/7</sup> hafta arası olan olgular.

Düşük Doğum Ağırlığı (DDA): Doğum ağırlığı 2500 gr altında olan olgular.

Makrozomi: Doğum ağırlığı 4000 gr üzeri olan olgular.

LGA: Gestasyon yaşına göre >90. persentil veya + 2 SD olan olgular (62).

Polisitemi: Çalışmamızda polisitemi; periferik venöz hemoglobin >22 g/dl veya periferik venöz hematokrit >%65 olarak tanımlandı (63).

Patolojik Kilo Kaybı: 2004 yılı APA kılavuzuna göre; yenidoğanlarda kilo kaybı en fazla 3. günde ve ortalama %6,1±2,5 olmaktadır (3). Çalışmamızda ilk 24 saatte >%5 ve 24 saatten sonraki herhangi bir dönemde >%10 kilo kaybı patolojik kilo kaybı olarak değerlendirilmiştir.

Hipernatremik Dehidratasyon: Serum sodyum değerinin >150 mmol/L olması durumu (64).

Trombositopeni: Yaştan bağımsız olarak trombosit sayısının 150.000/mm<sup>3</sup> altındaki değerler trombositopeni olarak değerlendirildi. Kan değişimi öncesi trombosit değeri 150.000/mm<sup>3</sup> üstünde olup kan değişimi sonrası bu değer altına düşenlerde trombositopeni kan değişimi komplikasyonu olarak alınmıştır.

Hipokalsemi: Çalışmamızda serum kalsiyumunun term bebekte 8,0 mg/dl'nin altı, preterm bebekte 7.0 mg/dl'nin altı hipokalsemi olarak kabul edildi (64).

Hiperkalsemi: Serum Kalsiyum düzeyinin 11 mg/dL üstünde olması hiperkalsemi olarak kabul edildi.

Hipopotasemi ve Hiperpotasemi: Serum potasyum düzeyinin 3.5 mEq/L altında olması hipopotasemi ve 6 mEq/L üzerinde olması hiperpotasemi olarak değerlendirildi (2).

Akut Bilirubin Ensefalopatisi Tanı Kriterleri: Bebeğin hipotonik veya hipertonic olması, emmesinin azalması, tiz sesle ağlama, başını arkaya atma veya opistotonus pozisyonu olarak değerlendirildi.

Düşük Riskli Bebekler: 38 hafta üzerinde olan, risk faktörü olmayan ve iyi durumda olan olgular (3).

Orta Riskli Bebekler: 38 hafta ve üzerinde olan olgular risk faktörleri ile beraber veya 35-37/6 hf ve iyi durumda risk faktörü olmayan olgular (3).

Yüksek Riskli Bebekler: 35-37/6 hf haftada ve risk faktörleri eşlik edenler (3).

Risk Faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin < 3 gr/dl (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır (3).

### **3.6. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı**

Araştırmada veri kaynağı olarak tez sahibi araştırmacı ve ilgili öğretim üyesi danışmanlığında literatür doğrultusunda hazırlanan bir veri formu kullanılmış ve hasta verilerine ilgili izinler doğrultusunda hasta kayıtlarından retrospektif olarak ulaşılmıştır. Hastaların total bilirubin seviyesi hastanemiz biyokimya laboratuvarında venöz kan örneğinde diazo yöntemi ile ABott Architecth c8000 cihazında ölçüldü. Veriler önce Microsoft Excel dosyasına sonrasında da .sav uzantılı SPSS dosyasına aktarılmış ve araştırma analizleri en son bu dosya üzerinden gerçekleştirilmiştir.

### **3.7. Verilerin Analizi**

Veri analizlerinde SPSS 23.0 (IBM) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, minimum, maksimum, ortalama, ortanca, standart sapma gibi ortalama merkez ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanılmıştır. Gruplar birbirleri ile Kruskal Wallis testi, post hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farkın saptanmasında Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik (Shapiro-Wilk) ve görsel olarak (histogram) test edilmiş ve normal dağılım kuramına uyan bağımsız değişkenler arasındaki farkın saptanmasında Student t testi, bağımlı değişkenler arasındaki farkın saptanmasında ise Paired t testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.



#### 4.1.7. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilerine erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Çalışmada oluşacak kırtasiye giderleri ise tez sahibi tarafından karşılanmıştır.

(*)Exchange Nedeni:			
(*)Ad-Soyad:		(*)Dosya No:	TC Kimlik No:
Adres:		Tel:	
Doğum Tar: / /	Başvuru Tar: / /	Taburcu Tar: / /	
Anamnez:	Cinsiyet: ERKEK <input type="checkbox"/> KIZ <input type="checkbox"/>	Çoğul gebelik: EVET <input type="checkbox"/> HAYIR <input type="checkbox"/>	
Akut Bilurubin Ensefalopatisi: Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>			
Gestasyonel yaş: ..... hf		Başvuru yaşı: ..... gün (saat)	
Doğum Şekli: NSVY <input type="checkbox"/> C/S: <input type="checkbox"/>	(*)Doğum Ağırlığı:	Başvuru Ağırlığı:	
Nasıl başvurdu: Sevk <input type="checkbox"/>	Ayaktan: <input type="checkbox"/>	Kadın Doğum Anne yanı: <input type="checkbox"/>	
(*)Bebek Kan Grubu:		(*)Anne Kan Grubu:	
Doğum Travması? Sefal hematom EVET <input type="checkbox"/> HAYIR <input type="checkbox"/>	Beslenme şekli: Anne sütü <input type="checkbox"/> , Anne sütü+Mama <input type="checkbox"/> , Mama <input type="checkbox"/>		
(*) Kardeşlerde sarılık öyküsü: <input type="checkbox"/>		Kardeşte fototerapi/kan değişimi öyk: <input type="checkbox"/>	
Anne gebelik yaşı:		Anne-baba Akrabalık: <input type="checkbox"/>	
Yatış TSB:	Yatış: Hgb	Yatış K:	Yatış Plt:
Exc Sonr TSB:	Exc sonr Hgb:	Exc sonr K:	Exc Sonr Plt:
Kaç gün hastanede yattı:	Yatışın kaçınıcı saatinde exchange yapıldı:	Kaç kez kan değişimi yapıldı:	
Komplikasyonlar: Trobositopeni: <input type="checkbox"/>	Anemi: <input type="checkbox"/>	Hipokalsemi: <input type="checkbox"/>	Hiperkalsemi: <input type="checkbox"/>
Hiperkalemi: <input type="checkbox"/>	Hipokalemi: <input type="checkbox"/>	Apne? Arrest?: <input type="checkbox"/>	
Direk Coombsu:	(*)Rtc yüzdesi:	G6PD:	Subgrup uyuşmazlığı:
Metabolik panel:	Hipotiroidi:	TİT-İdrar kültürü:	
Albumin:	Total Bilürubin/Albumin oranı:	Exchange şekli: Tam Kan <input type="checkbox"/> Es+TDP <input type="checkbox"/>	
Rh subgrupları:		G6PD düzeyi:	
(*) İdrarda redüktan madde (Etyoloji bulunamıyorsa zorunlu)			
(*)Metabolik panel (Etyoloji bulunamıyorsa zorunlu)			
Beyin MR sonuç:		Olgunun Sonucu:	

#### 4.1.8. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Araştırma için etik kurul onayı Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 24.05.2019 tarihli oturumunda, 2019/10-01 karar numarası ile

alınmıştır. Araştırma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılacak ve hastalara ait tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmayacaktır.



## 4. BULGULAR

Bu çalışmada; 01.05.2012 ile 30.09.2019 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nin 1, 2 ve 4. servislerinde indirek hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi uygulanan 214 yenidoğan retrospektif olarak değerlendirildi. Bu süre zarfında yenidoğana yatan hasta sayısı 8120 idi. Sarılık ile takip edilen hasta sayısı 1851'dir ve bunların %11,5'ine kan değişimi yapılmıştır.

APA 2004 önerilerine (3) göre kan değişimi sınırının üstünde hiperbilirubinemisi olan hastaların kayıtları incelendiğinde prosedürlere uygun başlanan etkin fototerapiye yanıt alınan hastaların verileri dışlanarak çalışmaya dahil edilen 214 olgunun %55,6'sı (n:119) erkek, %44,4'ü (n:95) kızlardan oluşmaktadır. Erkeklerin başvuru TSB değeri kızlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ )

Hastaların %78'i (n:168) Van ve ilçelerinden başvurmuştu, %22'si (n:46) civar illerden (Ağrı, Bitlis, Hakkari, Iğdır, Siirt, Mardin) sevk yoluyla gelmişti.

Olguların %39,3'ü (n:84) C/S, %60,7'si (n:130) NSVY ile doğmuştur. NSVY ile doğanların başvuru TSB değerinin, C/S ile doğanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p:0,001$ ). Olguların doğum şekil, cinsiyet ve başvuru TSB arasındaki ilişki Tablo 8'de gösterilmiştir. Olguların anne yaşı ortalaması  $29\pm 7$  (min:18, max:43) idi. Ortalama gestasyonel yaşı  $37,6\pm 2,2$  hafta olup (min:30, max:41); bunların %27,5'i (n:59) prematüre doğumdur. Prematüre doğumlarının (n:58) ortalama gestasyonel yaşları  $34,6\pm 2$  hafta, başvuru TSB değeri  $20,7\pm 10,5$  mg/dl ve (min:30 , max:37 ) ortalama doğum ağırlıkları  $2413\pm 605$  gr idi (min: 1300, max: 3750).

Vakaların kardeş öyküleri incelendiğinde %46,2'sinde (n=99) tedavi gerektirmeyen sarılık olduğu, %18,2'sinin (n=39) fototerapi aldığı, %7,5'ine (n=16) fototerapi ve kan değişimi yapıldığı gözlenmiştir. Hastaların %4,2'si (n:9) ikiz eşiydi ve %11,2'sinin (n:24) anne ile babasında akrabalık mevcuttu. Hastaların %28'i (n:48) birinci çocuk, %12,6'sı (n:27) ikinci çocuk, geriye kalan 139 hasta (%59,4) ise >2 gebelikten doğmuştu.

**Tablo 9.** Cinsiyet ve Doğum Şeklinin Başvuru TSB'si ile Karşılaştırılması

	Hasta sayısı (n%)	Başvuru TSB	p
<b>NSVY</b>	130 (%60,7)	26,2±7,6	0.01
<b>C/S</b>	84 (%39,3)	20,3±10	
<b>Erkek</b>	119 (%55,6)	24,5±9,8	<0.05
<b>Kız</b>	95 (%44,4)	23,3±8	

Hastaneye başvuru yaşları 111±102 saat (4,6±4,2 gün) olup, en erken doğum sonrası sıfırıncı saatte, en geç 21. gün başvurulmuştu. Olguların %23,3'ü (n:50) postnatal ilk 24 saatte, %7,9'u (17/214) 25-47 saatte, %7,4'ü (n:16) 48-71 saatte, %5,6 (n:12) 72-95 saatte, %55,6'sı (119/214) ise postnatal 96. saatten sonra sarılık nedeniyle hastaneye başvurmuştu. Olguların etiyojik nedene göre hastaneye başvuru saatleri değerlendirildiğinde: Rh uyumsuzluklu hastaların en erken başvurduğunu (p<0.01), bunu sırasıyla ABO uyumsuzluğu, G6PD eksikliği, özgün etiyojisi bulunamayanlar, prematürite, hipernatremik dehidratasyon ve hipotiroidi, sefal hematom-sepsis-iye-galaktozemi-polisiteminin oluşturduğu diğer nedenlerin takip ettiğini ve en geç başvuranların Rh subgrup uyumsuzluğu olduğu görüldü.

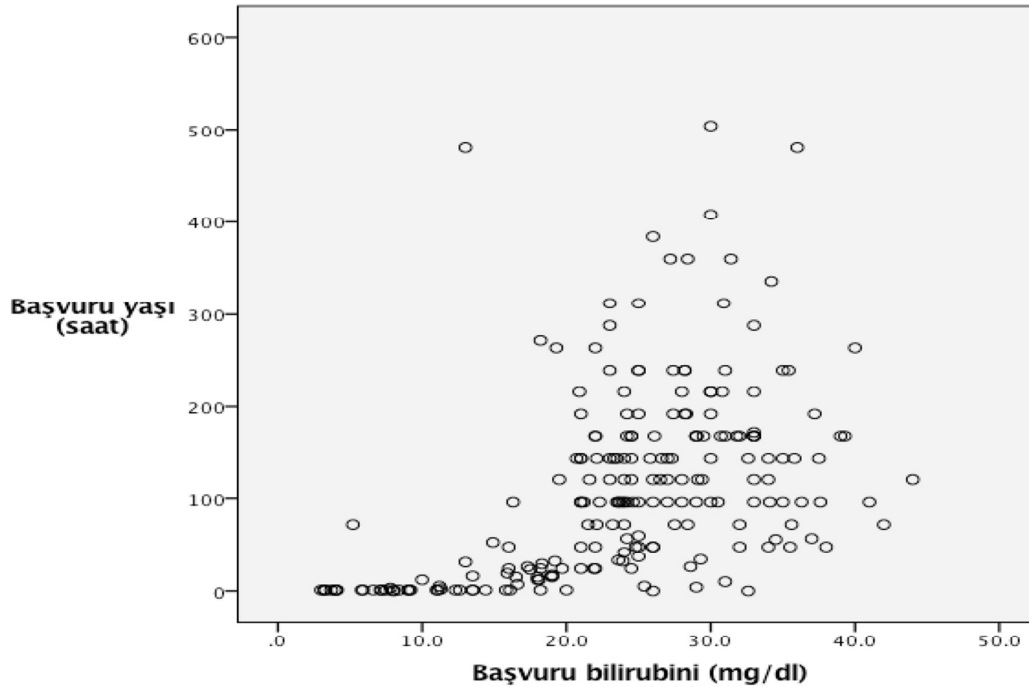
Başvuru yaşı ile TSB düzeyinin karşılaştırıldığı analizde; geç başvuruların istatistiksel olarak anlamlı şekilde ciddi hiperbilirubinemi ile yattığı gösterilmiştir. (p<0.001). 0-24 saat arası başvuran olguların total serum bilirubin düzeyleri 25-47, 48-71, 72-95 ve 96. saatten sonra sonra başvuran olguların total serum bilirubin düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p<0.001). 25-47 saat arası başvuran olguların total serum bilirubin düzeyleri 96. saat sonrası başvuran olguların total serum bilirubin düzeylerinden anlamlı olarak daha düşüktür (p<0.001). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 10).

**Tablo 10.** Başvuru Yaşı (saat) ile Başvuru TSB Düzeylerinin Karşılaştırılması

	<b>BAŞVURU TSB</b>		
Başvuru yaşı	Hasta sayısı (n:214)	Ort±SS	P*
0-24 saat	50 (%23,3)	13±1*	<0,001
25-47 saat	17 (%8)	21,5±1,05 <sup>#</sup>	
48-71 saat	16 (%7,5)	27,2±1,8	
72-95 saat	12 (%5,6)	26±2,7	
≥96 saat	119 (%55,6)	28,1±0,5	

\* 25-47, 48-71, 72-95 ve ≥96. saat başvuran gruplara göre anlamlı olarak düşük

<sup>#</sup> ≥96. saat başvuranların grubuna göre anlamlı olarak düşük



**Şekil 7.** Başvuru yaşı (saat) -Başvuru Bilirubini (mg/dl) Arasındaki İlişki

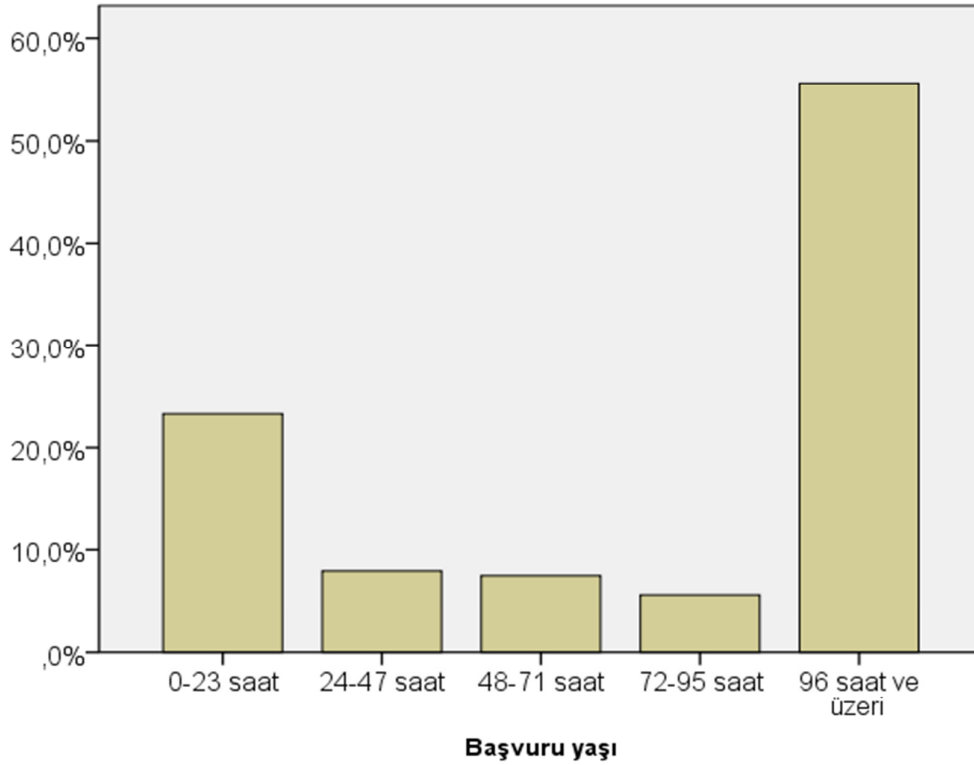
Başvuru yaşı ile başvuru bilirubin düzeyleri arasında pozitif yönde orta kuvvette bir korelasyon bulunmaktadır ( $r=0.468$ ,  $p<0.001$ ). Başvuru yaşı arttıkça başvuru anındaki bilirubin düzeyleri artmaktadır (şekil 7).

Etiyolojisinde hemolitik hastalık olan olguların başvuru hemoglobin düzeyleri hemolitik olmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Hemolitik hastalık olanların başvuru yaşı, olmayanlara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Başvuru TSB'leri arasında anlamlı fark bulunamadı.

**Tablo 11.** Etiyolojide Hemolitik Hastalık Olan ve Olmayanların Başvuru Hgb ve Başvuru Yaşı Değerlerinin Karşılaştırılması

Hemolitik hastalık	Hasta Sayısı (%)	Başvuru Hgb $\pm$ SS	p	Başvuru yaşı $\pm$ SS (saat)	p
Var	160 (%74,8)	13,3 $\pm$ 3,8	<0.01	92,4 $\pm$ 94,7	<0.01
Yok	54 (%25,2)	17 $\pm$ 3,2		158,5 $\pm$ 108	

Olguların hastaneye başvuru yaşlarının dağılımı şekil 7'de verilmiştir. Hastanede kalma süreleri ise 7 $\pm$ 6 gündü (min:3, max:32). Yatış süreleri kıyaslandığında, sepsis tanısı alan vakaların, sepsis tanısı almayan vakalara göre hastanede yatış sürelerinin anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ( $p<0.01$ ) (Tablo 11)



**Şekil 5.** Olguların hastaneye başvuru yaşı dağılımları

**Tablo 12.** Yatış süreleri-Sepsis İlişkisi

Sepsis	Hasta sayısı	Yatış süresi ort (saat)	p
Var	15 (%7)	21,4±15	P<0.01
Yok	199 (%93)	5,8±3,3	

Hastaların ortalama doğum ağırlıkları 2884±608 gr'dır. Kan değişimi öncesi vücut ağırlıkları 2776±568 gr'dır. Doğum ağırlığına göre tartı kaybı ortalaması %4,6±6,1 (min: %0, max:%25) olarak hesaplandı. Doğum ağırlıkları, başvuru ağırlıkları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede fazla bulundu (p<0.01).

Olgularımızın %20'inde (n:44) patolojik kilo kaybı mevcuttu. Patolojik kilo kaybı olanların, olmayanlar ile karşılaştırıldığında; patolojik kilo kaybı olanların hastaneye yatış tartılarının anlamlı derecede daha düşük olduğu ve yatış TSB değerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (p<0.05).

**Tablo 13.** Patolojik Kilo Kaybı – Başvuru TSB İlişkisi

Patolojik kilo kaybı	Hasta sayısı (n%)	Başvuru TSB ortalaması	p	Yatış ağırlığı (gr)	p
Var	44 (%20)	26,6±6,7	<0.05	2634±531	<0.05
Yok	171 (%80)	23,1±9,4		2821±574	

Hipernatremik dehidratasyon tanısı olan vakaların diğer tanıli vakalara göre tartı kaybının yüksek olduğu saptandı (p<0.05). Hipernatremik dehidratasyon olan ve olmayan olgular arasında başvuru bilirubini, başvuru kilosu ve başvuru yaşı arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

**Tablo 14.** Hipernatremik Dehidratasyon ve Kilo Kaybı Yüzdesi Oranı

Hipernatremik Dehidratasyon	Hasta sayısı (n%)	Kilo kaybı oranı (%)	p
Var	6 (%2,8)	14,7±5,6	<0.05
Yok	208 (%97,2)	4,05±5	

Olguların %84'ü (n:181) başvuru sırasında sadece anne sütü, %6'sı (n:13) anne sütü ve formula, %5,1'ü (n:11) sadece formula alıyordu. Çalışma grubundaki bebeklerin %3,2'si LGA (n:7) ve %22,4'ü (n:48) düşük doğum ağırlığında idi. Olguların %46,2'sinin (n:99) kardeşlerinde sarılık öyküsü, %18,2'sinde (n:39) fototerapi, %5,6'sının (n:12) kardeşinde kan değişimi öyküsü bulunmaktaydı.

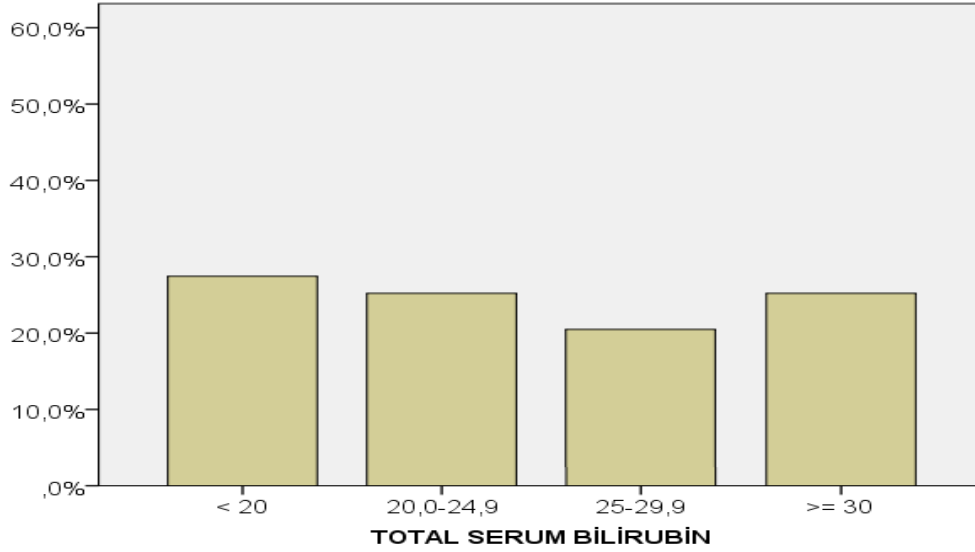
Başvuru anındaki TSB düzeyleri 7,1 ile 55,1 mg/dl arasında değişmekle beraber TSB düzeyi ortalama 22,7±9,3 mg/dl idi. Hastaların TSB değerleri KD sınırının ortalama 5,4±5,6 mg/dl üzerindeydi. Başvuru TSB'si olguların %25,7'sinde (n:55) 30 mg/dl'nin üzerinde, %21'inde (n:45) 25-29,9 mg/dl, %25,7'sinde (n:55) 20-24,9 mg/dl ve %27,5'nde (n:59) 20 mg/dl'nin altındaydı. Olguların başvuru TSB düzeylerinin dağılımı Şekil 6'da verilmiştir.

Çalışmamızda 101 hastanın (%47,2) başvuru bilirubini 25 mg/dl üzerinde ve 113 olgunun (%52,8) başvuru bilirubini 25 mg/dl altındaydı. Başvuru bilirubini 25 mg/dl ve üzerinde (ciddi hiperbilirubinemi) ve altında olanların karşılaştırıldığı analizde, TSB 25 mg/dl üzerinde olanlar olanlara göre başvuru yaşları saat bazında anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.01$ ). Başvuru kiloları arasında anlamlı fark yokken, kilo kaybı yüzde bakımından TSB 25 mg/dl üstünde olanlar anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Başvuru bilirubini 25 ve üstü olan hastaların %54'ü erkeklerden oluşuyordu, %93'ü başvuruda sadece anne sütü ile besleniyordu, %73,2'si NSVY ile doğmuştu ve %30'u birinci çocuktü.

**Tablo 15.** Başvuru  $TSB \geq 25$  ve  $TSB < 25$  Olanların Karşılaştırılması

	Başvuru yaşı	p	Kilo kaybı yüzdesi	p
<b>Başvuru bil <math>\geq 25</math></b>	154,2±101	<0.01	6±7,1	<0.05
<b>Başvuru bil <math>\leq 25</math></b>	82,5±135		4,2±5,4	





**Şekil 6.** Başvuru TSB Düzeylerinin Dağılımı

APA 2004 kılavuzuna (3) göre olguların %9,3'ü (n:20) düşük risk, %69,6'sı (n:149) orta risk ve %21'i (n:45) yüksek risk grubundaydı. Beklendiği gibi düşük risk grubundaki olgular daha yüksek, yüksek risk grubundaki olgular ise daha düşük TSB değerleri ile hastaneye yatmıştı.

**Tablo 16.** Risk Gruplarına Göre TSB Düzeyi Dağılımı

Risk Grubu	TOTAL BİLİRUBİN			KW*	p*
	Sayı	Med	Min/Max		
Düşük	20	24,8 <sup>a</sup>	7,5/37,2	19,3	<0.01
Orta	149	25 <sup>a</sup>	3,7/55,1		
Yüksek	45	13,5 <sup>b</sup>	3/36		

\*Kruskal Wallis H Testi (post hoc Mann Whitney U testi, Bonferroni düzeltmeli)

Med: Ortanca

<sup>a,b</sup>: ortancaları farklı harfle gösterilen gruplar arasındaki düzey farkı anlamlıdır

Sarılık etiyojisinde sırasıyla; %74,7'sinde (n:160) hemolitik hastalık, %8,8'inde (n:19) prematürelilik, %2,8'inde (n:6) hipernatremik dehidratasyon, %1,8'inde (n:4) konjenital hipotiroidi, %0,9'unda (n:2) İYE, % 0,4'ünde (n:1) sepsis, %0,4'ünde (n:1) sefal hematom, %0,4'ünde (n:1) polisitemi saptandı. Olguların %35,9'unda (n:77) ABO uygunsuzluğu, %27,1'inde (n:58) Rh uygunsuzluğu, %5,1'inde (n:11) Rh subgrup uygunsuzluğu, %2,8'inde

(n:6) G6PDH eksikliği, %2,3'ünde (n:5) ABO ve Rh uygunsuzluğu ve %0,4'ünde (n:1) herediter sferositoz saptandı (Tablo 15). Hastaların %9,3'ünde (n:20) özgün etioloji saptanmadı. Hastaların %64'ünde (n:137) tek etioloji, %21,5'inde (n:46) iki etioloji, %4,2'sinde (n:9) üç etioloji saptandı.

Rh subgrup uygunsuzluğu olan 11 hastanın dağılımına bakınca %36,3'ünün 'c' uygunsuzluğu (4/11), %27,2'sinin 'E' (3/11) uygunsuzluğu, %18,1'inin (2/11) 'C ve e' uygunsuzluğu, %9'unun (1/11) 'C', %9'unun (1/11) 'e' uygunsuzlukları olduğu görüldü.

**Tablo 17.** Sarılık Etiyolojisi – Başvuru TSB ve Başvuru Yaşı Oranları

	n (%)	Başvuru TSB	Başvuru Yaşı
<b>HEMOLİTİK HASTALIK</b>	160 (%74,7)	23,3±9,5	93±95
<b>ABO uygunsuzluğu</b>	77 (%36)	26,7±8	103,81±89,8
<b>Rh uygunsuzluğu</b>	58 (%27,1)	18,2±9,8	56,2±81,5
<b>ABO + Rh uygunsuzluğu</b>	5 (%2,3)	17,8±6	33,5±43,3
<b>Rh subgrup uygunsuzluğu</b>	11 (%5,1)	28±5,3	200,7±113,2
<b>G6PD eksikliği</b>	6 (%2,8)	34±2,42	133,5±61,6
<b>Herediter Sferositoz</b>	1 (%0,4)	11,2±0	196±65,1
<b>PREMATÜRİTE</b>	19 (%8,8)	24±9,3	155,5±113
<b>HİPERNATREMİK DEHİDRATASYON</b>	6 (%2,8)	23,6±3,2	180±81,4
<b>KONJENİTAL HİPOTİROİDİ</b>	4 (%1,8)	23,4±11,6	180±49,8
<b>SEPSİS + İDRAR YOLU ENFEKSİYONU</b>	3 (%1,4)	23,8±4,6	149±118,5
<b>GALAKTOZEMİ</b>	2 (%0,9)	29,1±10,1	180±118,8
<b>SEFAL HEMATOM</b>	1 (%0,4)	35±0	240±0
<b>POLİSİTEMİ</b>	1 (%0,4)	24,5±0	144±0
<b>ÖZGÜN ETİYOLOJİ SAPTANAMAYAN</b>	20 (%9,3)	26,6±5	147,6±112

Hipernatremik dehidratasyonu; 6 vakada tek başına etiyojideyken, 4 vakada diğer tanılara eşlik ettiği görüldü. Prematürelilik; 19 vakada tek başına görülürken, 36 vakada diğer tanılara eşlik ettiği görüldü. Konjenital hipotiroidinin; 4 vakada tek neden olduğu, 4 vakada diğer tanılara eşlik ettiği görüldü. Sepsis; 1 vakada tek başına görülürken, 14 vakada diğer

tanılara eşlik ettiği görüldü. Polisitemisi olan olgu C/S ile doğmuş olup, vakum kullanma öyküsü yoktu.

Olgulara eşlik eden ek hastalıklara bakınca; immun hidrops fetalis, down sendromu, metabolik hastalık, fankoni sendromu, osteogenezis imperfekta, a1 antitripsin eksikliği, pes ekinovarus, aort koarktasyonu, vsd, asd, pda, duodenal atrezi, renal tubuler asidoz, iktiyozis, hirsprung hastalığı olduğu görüldü.

Olgulara hastaneye yatışlarının 7,1±5 (min:3, max:31) saatinde kan değişimi yapıldı. Olguların %10,7'sine (n:23) iki kez, %1,4'üne (n:3) üç kez, %1,8'ine (n:4) dört kez olmak üzere toplamda 255 kan değişimi uygulandı. Kan değişimlerinin %90,6'sı (231/255) tam kan ile, %9,4'ü (24/255) eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma ile yapıldı.

Olguların hastaneye başvuru TSB oranı 24±9, kan değişimi öncesi ölçülen TSB 22,8±7,2 olarak ölçüldü. Olguların %68'inde fototerapi sonrası TSB değerinde düşme olmuştur (n:146). Hastaneye başvuru TSB değeri, fototerapi sonrası kontrol TSB düzeyine göre anlamlı derecede (p<0.05) düşüş gösterdi (Tablo 16). Bu düşüş ortalama %8±9,6 (min:0, max:50,8) oranındaydı. Etkin fototerapi ile TSB değerinde yeterince düşüş olmayıp, kan değişimi sınırı üzerinde olan bebeklere kan değişimi yapıldı; akut bilirubin ensefalopatisi veya ağır hemoliz bulgusu olan hastalara kan değişimi sınırına bakılmaksızın acil kan değişimi yapıldı.

**Tablo 18.** Hastaneye Başvuru ve Kan Değişimi Öncesi TSB Oranı

	<b>Total TSB</b>	<b>p</b>
<b>Hastaneye başvuru TSB</b>	24,6±13	<0.05
<b>Kan değişimi öncesi TSB</b>	22,8±7,2	

Olguların %47,6'sında (n:100) direk coombs testi pozitif; bunların 49 tanesi (%23) 1 pozitif, 11 tanesi (%5,1) 2 pozitif, 18 tanesi (%8,4) 3 pozitif ve 23 tanesi (%10,8) 4 pozitifdi. Direk coombs testi 4 pozitif olan hastaların %95,6'sı (22/23) Rh uygunsuzluğu idi. Direk coombs testi pozitif olan hastaların dağılımlarına bakınca %51.5'i (52/101) Rh uyumsuzluğu, %42,5'i (43/101) ABO uyumsuzluğu, %2'si nedeni bulunmayan, %1'i (1/101) subgrup uyumsuzluğu, %1'i prematürel ve nedeni bulunmayan immun hemolitik hastalık ve %1'inin

(1/101) hipernatremik dehidratasyon olduğu görüldü. 113 olgunun (%52,8) direk coombs testi negatifti.

Rh uygunsuzluğu olan olguların (n:58) %67'sinde (39/58) anemi mevcuttu ve ABO uygunsuzluğu olan olguların (n:75) %52'sinde (39/75) anemi mevcuttu.

Olguların %10,7'sinde (n:23) immun hidrops fetalis veya ağır hemoliz bulguları mevcuttu. Bu hastalara IVIG uygulandı.

**Tablo 19.** Direk Coombs Testi Pozitif Olan Hastaların Özellikleri

	<b>Direk coombs pozitif olanlar n:100 (%46,7)</b>	<b>Direk coombs 4 pozitif n:23 (%10,7)</b>	<b>Direk coombs 3 pozitif n:18 (%8,4)</b>	<b>Direk coombs 2 pozitif n:11 (%5,1)</b>	<b>Direk coombs 1 pozitif n:49 (%23)</b>
<b>Rh Uyuşmazlığı</b>	52	22	13	2	15
<b>ABO Uyuşmazlığı</b>	43	(-)	4	7	32
<b>Subgrup Uyuşmazlığı</b>	1	(-)	(-)	(-)	1
<b>Prematüre</b>	1	1	(-)	1	(-)
<b>Hipernatremik dehidratasyon</b>	1	(-)	1	(-)	(-)
<b>Nedeni bilinmeyen</b>	2	(-)	(-)	1	1

**Tablo 20. Çalışma Grubunun Özellikleri**

<b>Hasta sayısı</b>	<b>n: 214</b>	
<b>Gestasyonel yaş (hafta), ortalama±SS</b>	37,6±2,2	
<b>Term</b>	156 (%72,8)	
<b>Preterm</b>	58 (%27,1)	
<b>Cinsiyet</b>	Kız	95 (%44,4)
	Erkek	119 (%55,6)
<b>Doğum ağırlığı (gr), ortalama±SS</b>	2884±608	
<b>Kan değişimi öncesi ağırlık (gr), ortalama±SS</b>	2785±572	
<b>LGA, n (%)</b>	7 (%3,2)	
<b>DDA, n (%)</b>	48 (%22,4)	
<b>Patolojik kilo kaybı, n (%)</b>	36 (%16,8)	
<b>Başvuruda kilo kaybı %10-15</b>	28 (%13)	
<b>Başvuruda kilo kaybı &gt;%15</b>	8 (%3,7)	
<b>Başvuru yaşı (saat) ±SS</b>	111±102	
<b>Anne yaşı (yıl), ortalama ±SS</b>	29±7	
<b>İlk çocuk, n(%)</b>	54 (%25,2)	
<b>Sadece anne sütü ile beslenme, n, (%)</b>	181 (%84)	
<b>C/S, n (%)</b>	84 (%39,2)	
<b>Kardeşte bilinen sarılık öyküsü, n (%)</b>	99 (%46,2)	
<b>Sarılıkla hastane yatışı olan kardeş öyküsü</b>	39 (%18,2)	
<b>Başvuru TSB (mg/dl), ortalama ±SS</b>	22,7±9,3	
<b>Total serum bilirubin/albumin (mg/dl)*, ortalama ±SS</b>	6,5±2,6	
<b>Kan değişimine kadar geçen süre (saat), ortalama ±SS</b>	7,1±5	

(\*: 94tane hastanın albumin değerine bakılamamış)

Kan değişimi tekrarlanan 30 hastanın %60'ı (18/30) Rh uyuşmazlığı, %30'u (9/30) ABO uyuşmazlığı, %6,6'sı (2/30) G6PD eksikliği ve %3,3'ünün (1/30) nedeni bilinmiyordu. Hastaların %33,3'ünde (10/30) immün hidrops fetalis mevcuttu. Kan değişimi tekrarlanan olguların gestasyonel yaşları 37,2±2,8 hafta idi. Hastaların %60'ında (18/30) kan değişimi öncesi anemi bulunmaktaydı ve %76,6'sının (23/30) direk coombs testi pozitif. Hidrops fetalisli olguların hepsi Rh uyuşmazlıklı hastalardan oluşuyordu. Kan değişimi tekrarlanan Rh

uyuşmazlıklı hastaların %59'u (10/17) hidrops fetalisti. Hastaların özellikleri Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 21. Birden Çok Kan Değişimi Yapılan Olguların Özellikleri

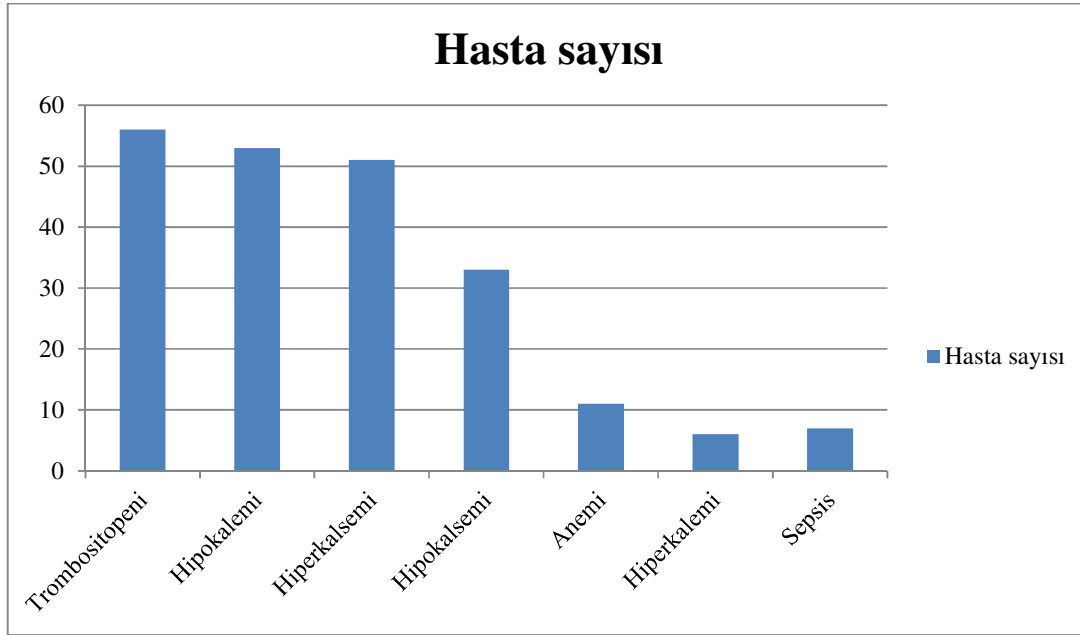
	Hasta sayısı: 30 (%)	2 kan değişimi	3 kan değişimi	4 kan değişimi	Hidrops fetalis: 10 (%)	Anemi olanlar (18)	Direk coombs+ olanlar:23 (%)
<b>Rh Uyuşmazlığı</b>	18 (%60)	14	(-)	4	10 (%100)	12 (%66,6)	18 (%78,2)
<b>ABO Uyuşmazlığı</b>	9 (%30)	6	3	(-)	(-)	5 (%27,7)	4 (%17,4)
<b>G6PD eksikliği</b>	2 (%6,6)	2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
<b>Nedeni bilinmeyen</b>	1 (%3,3)	1	(-)	(-)	(-)	1 (%6,6)	1 (%4,3)

Kan değişimi işleminin başlangıcında ve bitişinde kan kültürü örnekleri alınmış, kan kültüründe üremesi olup (41/214), kliniği ile uyumlu olan 17 hastaya intravenöz antibiyoterapi başlanmıştır. Bu hastalardan 10 tanesi sepsis dahil ek hastalıklar nedeniyle takip edilmekteydi.

Olguların 2 tanesinde idrar yolu enfeksiyonu görülmüş olup, suprapubik idrar kültürü alınan birinci hastada *Escherchia Coli*, ikinci hastada *Klebsiella Pneumoniae* üretildi. Başvuru yaşları 8 ve 10. günlerdi. Cinsiyet dağılımları biri kız, biri erkekti.

Hastalardan 159 (%27.5) tanesinde çeşitli komplikasyonlar gelişmiş olup (Şekil 10); komplikasyon olarak trombositopeni 26,1 (n=56), hipopotasemi %24,7 (n=53), hiperkalsemi %23,8 (n=51), hipokalsemi %15,4 (n=33), anemi %5,1 (n=11), sepsis %3,2 (n=7), solunum arresti %0,9 (n=2) oranında görülmüştü. Elektrolit ve hematolojik komplikasyonlar geçici olup, müdahale edilmeksizin 48 saat içerisinde normale dönmüştür. Sepsis olan hastalara antibiyoterapi verilmiş, 1 hasta solunum ve kardiyak arrest sonucu ex olmuştur. Hastaların

major komplikasyon dağılımı Tablo 19'da verilmiştir, 3'lü ve 4'lü görülen komplikasyonlar sadece 2 bozukluk şeklinde tabloya eklenmiştir.



Şekil 7. Komplikasyon-Hasta Sayısı Dağılım Grafiği

Tablo 22. Olguların Komplikasyon Dağılımı

	Hipokalemi: 53	Hiperkalsemi: 51	Trombositopeni: 56	Hipokalsemi: 33	Anemi: 11	Hiperkalemi: 6	Sepsis: 7
Hipokalemi: 53	25	9	8	7	2	(-)	1
Hiperkalsemi: 51	9	22	7	3	1	(-)	2
Trombositopeni: 56	8	7	29	5	1	(-)	1
Hipokalsemi: 33	6	(-)	5	13	1	1	1
Anemi: 11	2	1	1	1	6	(-)	(-)
Hiperkalemi: 6	(-)	(-)	(-)	1	(-)	5	1
Sepsis: 6	1	2	1	1	(-)	1	1

Kan değişimi işlemi sırasında 1 hasta santral apne nedeniyle kısa süreli entübe izlendi, bir hasta santral apne ve kardiyak arrest nedeniyle ex oldu. 5 hasta ağır immun hidrops ve multi organ yetmezliği nedeniyle; 2 hasta multipl konjenital anomali, sepsis nedeniyle ex oldu.

Olguların E-Nabız'dan edinilen bilgilerine göre, 3 olgu taburcu olduktan sonra çeşitli nedenlerle ex olmuş, bunlardan bir tanesi meningomyelose ve hidrops tanılı, bir diğeri prematürite ve etiyojisi aydınlatılamamış immün hemolitik anemi idi ve sonuncu bebek etiyojisi aydınlatılamayan, ek anomalisi olmayan bir hastaydı. Hastaların iletişim bilgilerinin değişmesi ve E-Nabız'da ex olan hastanın epikrizi kaldırılması nedeniyle ölüm nedenleri öğrenilemedi.

Hastalarda kan değişimi öncesi ve sonrası hemoglobin, bilirubin, kalsiyum, potasyum ve trombosit sayılarının karşılaştırılması Tablo 20'de verilmiştir. Buna göre araştırmada kan değişimi öncesi ve sonrası hemoglobin, bilirubin, kalsiyum, potasyum ve trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Hastalarda kan değişimi sonrası hemoglobin, bilirubin, potasyum ve trombosit düzeyleri, öncesine göre anlamlı düzeyde azalırken, kalsiyum düzeyleri anlamlı düzeyde artmıştır. TSB/Alb oranları  $6,5 \pm 2,7$  mg/dl/g/dl idi.

**Tablo 23.** Kan Değişimi Öncesi ve Sonrası Parametreler

	KAN DEğİşİMİ		t*	p*
	Öncesi	Sonrası		
Değişken	Ort	Ort		
<b>Hemoglobin</b>	14,3±4	13,7±1,8	2,7	0,02
<b>Bilirubin</b>	22,7±7,5	10,3±4,5	37,5	<0,01
<b>Kalsiyum</b>	9,3±1,1	9,7±1,8	-2,6	0,01
<b>Potasyum</b>	4,7±0,6	3,9±0,7	12,4	<0,01
<b>Trombosit (10<sup>3</sup>)</b>	282±145	204±116	9,3	<0,01

\*Paired testi

Hastalarımızın uzun dönem nörolojik sekelleri, pediatrik nörolojik kliniğimizin olmaması ve hastaların önemli bir kısmının şehirdişından başvurması ve takibe gelmemesi nedeniyle ayrıntılı değerlendirilemedi. Hastaların tıbbi geğmişine ulaşmak için Sağlık Bakanlığı E-Nabız veri sistemi kullanıldı.

Çalışmamızda hastaların retrospektif nörolojik gelişimleri araştırıldı. Hastaların bilgilerine hastanemiz otomasyon sistemi üzerinden ve Sağlık Bakanlığı E-Nabız sistemi



üzerinden ICD 10 kodlarına, başvurdukları polikliniklere, epikrizlerine, radyolojik görüntülerine ve reçetelerine ulaşılarak son durumları öğrenilmeye çalışıldı.

ABE görülen 50/214 olgunun (%23,3), %66'sı erkeklerden oluşuyordu ve gestasyonel yaşları  $37,7\pm 1,8$  hafta idi. Başvuru bilirubinleri  $28,5\pm 7$  mg/dl idi, ABE olmayanlarda bu oran  $22,5\pm 9,1$  mg/dl idi. ABE olanlarda başvuru yaşı  $150\pm 86$  saat, olmayanlarda  $99\pm 103,6$  saat idi. ABE gelişen olguların başvuru TSB değeri ve başvuru yaşı, ABE olmayan olgulara göre anlamlı derecede yüksekti. ABE gelişen olguların %20'sinde (n:10) kalıcı nörolojik hasar geliştiği görülmüştür.

**Tablo 24.** ABE Olan ve Olmayan Olguların Karşılaştırması

ABE	n (%)	Başvuru TSB (mg/dl)	p	Başvuru yaşı (saat)	p
Var	50 (23,3)	$28,5\pm 7$	0.001	$150\pm 86$ saat	<0.05
Yok	164 (76,7)	$22,5\pm 9,1$		$99\pm 103,6$	

Kan değişimi yapılmış her hastaya taburculuk sonrası genel çocuk polikliniği, çocuk nöroloji polikliniği, kulak burun boğaz polikliniği ve göz polikliniği kontrolü önerilerinde bulunulmasına rağmen hastaların sadece 44 tanesi (%20,5) çocuk nöroloji polikliniklerine başvurmuş, bunların 38 tanesi beyin MR çekmiştir. Çekilen beyin MR'ların 24 tanesi (%63,1) normal MR bulguları, 7 tanesinde (%18,4) kernikterus sekeli olan bazal ganglionlarda hiperintens odaklar bulunuyordu, 2 hastada (%0,9) intraventriküler kanama ve malazi bulguları, 2 hastada (%0,9) hipoksi bulgusu, 1 hastada (%0,4) hipokampal skleroz ve 1 hastada (%0,4) dismiyelinizan metabolik hastalık bulguları olduğu görüldü. Hastaların tıbbi geçmişleri incelendiğinde 23 (%10,7) hastanın nörolojik olarak etkilendiği; çocuk nöroloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, kulak burun boğaz polikliniklerinden takipli olduğu ve bir çoğunun antiepileptik ilaç aldığı görüldü. 3 tanesinde (%1,4) işitme kaybı olduğu görüldü. TC kimlik numarasında problem bulunan 2 olgu haricinde kalan 189 olgunun nörolojik anomali nedeniyle ilgili polikliniklere başvurmadığı ve major anomalisinin olmadığı görüldü.

## 5. TARTIŞMA

Ciddi hiperbilirubinemiye bağlı (TSB >25 mg/dl) yılda 481.000 geç preterm ve term yenidoğanda etkilenme, bunların 114.000'inde ölüm ve 63.000 fazlasında uzun dönemde orta/ciddi nörolojik bozukluk meydana geldiğini belirtmiştir (65). Vakaların büyük çoğunluğunun düşük/orta sosyoekonomik ülkelerde olduğu vurgulanmıştır. Global 2016 ocuk ölümleri raporunda ise yenidoğan sarılığının dünyada postnatal ilk 6 günde 7. en sık ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (66). Ciddi hiperbilirubinemi insidansı Amerika ve Avrupa bölgelerinde 10.000 canlı doğumda sırasıyla 4,4 ve 3,2, Afrika bölgesinde 667,8 iken ülkemizin de içinde bulunduğu Güney Akdeniz bölgesinde 165,7 idi. Ülkemizin içinde bulunduğu bölgede; kan değişimi insidansı da benzer şekilde Afrika bölgelerinin çok gerisinde ancak Avrupa bölgelerinin ilerisindedir ve sistemik değerlendirme ve metaanaliz çalışmalarında 10 bin canlı doğumda yaklaşık 17,8 olarak bildirilmiştir (67).

Olguların 119 (%55,6) tanesi erkek, 95 tanesi (%44,4) kızlardan oluşmaktadır. Literatürde de erkek cinsiyet ciddi hiperbilirubinemi için risk faktörü olarak görülmekte ve minor risk faktörleri (Tablo 2) arasında gösterilmektedir (68-70). Yapılan çalışmalarda erkek bebeklerin başvuru TSB değerinin kızlardan yüksek olduğu grlmştir (37, 71, 72). Bizim alışmamızda da erkeklerin başvuru TSB'leri, kızlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,01). Becu-Villabos ve ark. (73) erkek cinsiyet varlığında, bilirubin ilişkili etkilenime yatkınlık olduğunu ve bu durumun kesin olarak açıklanamamış olsa da intrauterin gonadotropinden kaynaklanabileceğini, geç embriyonik ve erken postnatal yaşamda santral sinir sistemi gelişimi üzerinde etkilerinin olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda, ABE gelişen bebeklerin, %66'sının erkek olduğu ve nörolojik olarak etkilendiği kesinleşen (n:18) olguların %88,8'inin erkek olduğu görüldü.

Olguların 130 tanesi (%60,7) NSVY ile, 84 tanesi (%39,3) C/S ile doğmuştu. NSVY ile doğan bebeklerde başvuru TSB değeri anlamlı derecede (p<0.05) daha yüksekti. NSVY ile doğan hastalarda vakum kullanma öyküsü yoktu. Doğum şekli ile hiperbilirubinemi riskinin araştırıldığı çalışmalarda sezaryen ile doğan bebeklerde sarılık gelişme riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (74).

Olguların anne yaşı ortalaması 29±7'ydi. Anne yaşı ilerledikçe indirek hiperbilirubineminin daha sık gözlendiği grlmştir (37, 75) ve annenin 25 yaşın üzerinde bulunması sarılık gelişmesinde minor risk faktörleri arasında bulunmaktadır (1).

Olguların %11,2'sinin anne ve babasında akrabalık mevcuttu. Akraba evliliklerinin sık görülmesi G6PD eksikliği, herediter sferositoz, galaktozemi gibi kalıtsal hastalıkların görülme riskini artıran bir durumdur.

Türkiye'deki gebe kadınlarda yapılan bir çalışmada (76) en sık görülen kan grubu 0 pozitifdir (%38.7) ve Rh negatiflik oranı %15,4 idi. Nitekim Rh negatif grupta alloimmünizasyon prevalansı %8.7 olarak bulunmuştur. Ciddi hiperbilirubineminin KD ile tedavi edilmeye başlandığı 1940'lı yıllarda Rh Uyumsuzluğu en sık kan değişimi nedeni olarak gösterilmektedir (60). Rh uyumsuzluğunda Anti D immunglobulin uygulaması ile ciddi hiperbilirubinemi ve KD gereksiniminin azaldığı bildirilmiştir, ancak profilaksiye rağmen rhesus hastalığı, yetersiz takip olan olgular nedeni ile halen hastanemizde Rh uyumsuzluğuna bağlı kan değişimi yapılmaktadır. Çalışmamızda olguların %27,1'inde Rh uyumsuzluğu saptanmıştır. Literatürde Rh uyumsuzluğuna bağlı kan değişimi oranı %12,6 ile %38 arasında değişmektedir (77-81).

Kan değişimi yapılan olguların %27,1'i (n:58) prematüre doğumlardan oluşuyordu. Prematürelilik sarılık risk faktörleri arasında bulunuyor (1). Prematürelere bilirubin artışı termlere göre daha yavaş hızda, fakat daha uzun sürede, genellikle daha yüksek düzeylerde olur (82). Prematüredeki sarılığın yüksek olmasında majör faktör karaciğerde glukuronil transferaz enziminin yetersiz oluşudur. Kanama, hemoliz, ilaçlar, hipoksi ve diğer hastalıklar da prematürelere sarılığın artmasına katkıda bulunur (83). Bizim çalışmamızda prematüre bebeklerin başvuru TSB değerlerinin, term doğumlara göre anlamlı derecede ( $p<0,001$ ) düşük olduğu görüldü. Bunun nedeni olarak, prematüre bebeklerin eşlik eden ek hastalıklar ve gözlemlenmek nedeniyle daha erken hastaneye yatırılması ve TSB değeri fazla yükselmeden kan değişimi yapılması olarak düşünülmüştür.

Olguların %28'i (n:48) yaşayan birinci yaşayan çocuktur. Ailenin bebeğinin bakımı ve beslenmesi konusunda deneyimsiz olması, ilk doğumdan sonra anne sütünün artış hızının yavaş olması nedeniyle, ilk çocukta yenidoğan sarılığının görülme sıklığı daha yüksektir (84). Hiperbilirubinemi gelişmesinde risk faktörleri açısından bakıldığında KD yapılan hastalardaki ilk bebek olma sıklığını, Katar S ve ark %21,4 (5), Bülbül A ve ark %26,7 (85), Sakha SH ve ark %55,8 (86) olarak bulmuştur.

Hastaneye başvuru yaşları  $111\pm 102$  saat (ort 4,6 gün) olup, en erken doğum sonrası sıfırıncı saatte, en geç 21. gün başvurulmuştur. Literatüre bakılınca Badie'nin (87) çalışmasında başvuru yaşı 4.4 gün, Sgro ve Ark (68) çalışmasında 4.6 gün olduğu görülmüştür. Başvuru yaşı büyüdükçe, daha yüksek TSB değerleri ile hastaneye yatış sıklığı artmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaneye geç başvuran olguların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek TSB ile yattığı gösterilmiştir ( $p<0,001$ ).

Olguların etiyolojik nedene göre hastaneye başvuru saatleri değerlendirildiğinde: Rh uyumsuzluklu hastaların en erken başvurduğu görüldü. Yu ve ark (88) da Rh uygunsuzluğu olan olguların en erken hastaneye başvurduğu görülmüştü.

Çalışmamızda olguların %55,6'sını 4 günden büyük bebekler oluşturmaktadır. En yüksek TSB düzeyi genellikle doğumdan 3 ila 4 gün sonra ortaya çıkar. Bu hastalar malesef, tedavi için en uygun zamanı kaçırmışlardır. Bunun nedeni olarak; bebeklerin anne babasının eğitim ve sosyoekonomik düzeyinin düşüklüğü, hasta bilgilendirmesinin yetersiz oluşu, taburculuktan sonraki 48 saat içinde kontrol edilme sisteminin yeterince uygulanmaması, kontrollerin yenidoğan sağlığı konusunda donanımlı olmayan hekimlerce yapılması, sağlık kurumu dışında doğum yapmanın hastaların başvuru zamanını geciktirmesidir. Fototerapi ile tedavi edilebilecek hastalar ne yazık ki KD' ne maruz kalmaktadır.

Etiyolojisinde hemolitik hastalık olan olguların, hemoglobin düzeyleri hemolitik olmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük ( $p<0.01$ ) ve başvuru yaşlarının da hemolitik hastalık olmayanlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Olguların hastanede kalma süreleri  $7\pm 6$  gündü. Sepsis tanısı alan vakaların diğer tanıli vakalara göre hastanede yatış sürelerinin anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ( $p<0.01$ ). Bunun nedeninin bu olguların, major hastalıklarına eşlik eden sarılıklarının olması ve antibiyotik tedavisinin tamamlanması için beklenen süre olduğunu düşünüyoruz.

Hipernatremik dehidratasyon yenidoğan döneminde yetersiz beslenme ve iyi emmeme nedeniyle sık görülür. Amerikan Pediatri Akademisi, %10 üzerinde tartı kaybı olduğunda yüksek bilirübin değeri gelişme riskinin arttığını bildirmektedir (3). Patolojik kilo kaybı bebeğin yetersiz beslendiğini ve enterohepatik bilirübin döngüsünün arttığını dolaylı olarak gösterir. Yetersiz beslenen bebeklerde mekonyum çıkışının azalması sarılık gelişmesine

katkıda bulunmaktadır (84). Bizim çalışmamızda hipernatremik dehidratasyon tek başına 6 olguda (%2,8) görülürken, 4 olguda diğer tanılara eşlik etmiştir (toplam %4,6). İçinde bulunduğumuz bölgede geçmiş yıllarda halk arasında daha yaygın olan, yenidoğan bebeği kokmaması için tuzlama uygulamasından dolayı hipernatremik dehidratasyon olgularına sık rastlanmaktadır (89, 90). Literatüre baktığımızda Bülbül ve ark. (53) %4,1 oranında, Tıraş ve ark. (91) %6,2 oranında bulmuştur. Olgularımızın %20'sinde (n:44) patolojik kilo kaybı mevcuttu. Patolojik kilo kaybı olanların, olmayanlar ile karşılaştırıldığında; patolojik kilo kaybı olanların hastaneye yatış tartılarının daha düşük olduğu ve yatış TSB değerinin daha yüksek olduğu bulundu ( $p<0.05$ ).

Hipernatremik dehidratasyon tanısı olan olgular, hipernatremik dehidratasyon olmayan olgularla karşılaştırıldığında, hipernatremik dehidratasyon olanların tartı kaybı oranlarının daha yüksek olduğu saptandı. Özer ve ark. çalışmasında hipernatremik dehidratasyon olan olguların kilo kaybı yüzdesi, olmayanlara göre, anlamlı derecede yüksekti (92).

Olguların %84'ü (n:181) başvuru sırasında sadece anne sütü, %6'sı (n:13) anne sütü ve formula, %5,1'i (n:11) sadece formula alıyordu. Sadece anne sütü alan bebeklerde hiperbilirubinemi görülme riskinin formül mama ile beslenen bebeklere göre daha fazla olduğu bilinmektedir (1) ve literatürde hiperbilirubinemi sıklığını arttırdığını gösteren çalışmalar (68, 93) bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, hiperbilirubinemi nedeniyle yatırılan bebeklerde anne sütü ile beslenme oranı (74, 94) %80-90 olarak bildirilmektedir. Emzirme sıklığının artması anlamlı hiperbilirubinemi gelişme olasılığını azaltır. Bu nedenle yaşamın ilk günlerinde annelere günde en az 8-12 kez emzirmeleri önerilir (3).

Olguların %46,2'sinin (n:99) kardeşlerinde sarılık öyküsü, %18,2'sinde (n:39) fototerapi, %5,6'sinin (n:12) kardeşinde kan değişimi öyküsü bulunmaktaydı. Bilindiği gibi ciddi hiperbilirubinemi için; fototerapi almış kardeş öyküsü majör, sarılık geçirmiş kardeş öyküsü minör risk faktörleri arasındadır (Tablo 2) (1). Sarılıklı kardeş öyküsü bulunan olgular, alta yatan herediter bir nedenin olabileceği düşünülerek, ilk bakışta riskli kabul edilmektedir (95). İlk çocuktaki zirve bilirubin düzeyi ne kadar yüksek ise daha sonraki çocuklarda yüksek sarılık görülme riskinin de o kadar arttığı gösterilmiştir (96). Literatüre bakınca kan değişimi yapılan yenidoğanlarda sarılık geçirmiş kardeş öyküsü oranı %10 ile %50 (86, 97-99) arasında değişmekte olduğu görüldü.

Çalışmamızda sarılık etiolojisinde ilk 3 sırada sırasıyla; %74,7'sinde (n:160) hemolitik hastalık, %8,8'inde (n:19) prematürelilik, %2,8'inde (n:6) hipernatremik dehidratasyon saptandı. Erdeve ve ark. çalışmasındaki olguların en sık nedeni hemolitik hastalık (%28,9), bunların içinde de %21,3 ile ABO uygunsuzluğu idi (97). Yu ve ark. 614 ciddi hiperbilirubinemili olguyla yaptığı çalışmada da %59,9 ile en sık görülen etyoloji ABO hemolitik hastalık saptanmıştır (88). Bizim çalışmamızda da hemolitik hastalık içinde %35,9 ile (n:77) ABO uygunsuzluğu en sık görüldü. APA 2004 klavuzunda tüm gebelerin kan grubu tayininin yapılmasını önermektedir (Kanat düzeyi: B). Anne kan grubunun 0 Rh (+) saptanması halinde bebek kan grubu ve Coombs testinin yapılmayabileceğini ancak taburculuk öncesi risk değerlendirmesi ve uygun izlemin yapılacağından emin olunmasını önermektedir (Kanat düzeyi: C).

Çalışmamızda 20 olgunun (%9,3) etiolojisi aydınlatılamamıştır. Bu hastaların Rh subgrup uygunsuzluğu, pirüvat kinaz eksikliği, anne sütü sarılığı olduğunu düşünmekteyiz. Literatüre baktığımızda Türkiye'de yapılan çalışmalarda etiolojisi aydınlatılamayan olguların %16,8 ve %22,3 arasında değiştiği görüldü (77, 79, 88, 91). Bunun nedeninin sarılık için risk faktörü olan prematüreliliğin etiyojisi olarak çalışmamıza dahil edilmesi ve bu çalışmalarda dahil edilmemesidir. Prematüreliliğin tek başına neden olarak gösterildiği olgular çıkarılınca oran literatür ile uyumlu olarak %18 olmaktadır.

Ciddi hiperbilirubineminin KD ile tedavi edilmeye başlandığı 1940'lı yıllarda Rh Uygunsuzluğu en sık kan değişimi nedeni olarak gösterilmekteydi (60). Rh uygunsuzluğuna bağlı hiperbilirubinemi ve kan değişimi insidansı, son yıllarda anti-D immünglobulinin uygulanması ile azalmıştır. Ancak yetersiz takip olan olgular nedeni ile halen hastanemizde Rh uygunsuzluğuna bağlı kan değişimi yapılmaktadır.

Johnson ve ark.'ları (100) kernikterus gelişen olguların %31,5'inde G6PD eksikliği saptamışlardır. Ülkemiz coğrafi olarak G6PDH eksikliğinin sık görüldüğü bir bölgededir. Bölgelere ve etnik gruplara göre değişen oranlarda (%0,5- %20) görülen hastalık Ankara'da 1965 yılında yapılan çalışmaya (101) göre erkek nüfusta %0,5 sıklıktadır. 1989 yılında Dünya Sağlık Örgütü, bir ülkenin erkek nüfusunda G6PDH prevalansı %3'ün üstünde olması halinde tüm yenidoğanların taranmasını önermiştir (102). Yenidoğan sarılığı risk faktörlerinde olduğu bilinen G6PDH eksikliği; bizim çalışmamızda %2,8 oranında bulunmuştur. Literatüre

bakıldığında; Erdeve ve ark. %0,5, Katar ve ark. %18, Bülbül ve ark. (53) %2,2 oranında G6PD eksikliğini tespit etmiştir (103).

İndirekt hiperbilirubineminin bilinen majör ve minör risk faktörleri (Tablo 2) dışında ek olarak polistemi, enfeksiyon, diabetik anne bebeği olmak sayılmaktadır (1). Polistemik bebeklerin sıklıkla hiperbilirubinemi sorunu yaşadığı bilinmektedir (104). Çalışmamızda etiolojide polistemi %0,5 iken, Erdeve ve ark. çalışmasında %1,8 saptanmıştır. Alkhotani ve ark. 239 yenidoğanla yaptığı çalışmada (105) indirekt hiperbilirubinemili olguların %2,6'sında polistemi saptanmıştır.

Bakteriyel sepsiste gerek endotoksinler aracılığıyla olan hemoliz, gerekse bilirubin metabolizmasının bozulmasıyla birlikte indirekt hiperbilirubinemi görülebilir (106). Sepsis; 1 olguda tek başına görülürken (%0,5), 14 olguda diğer tanılara eşlik ettiği görüldü (%7). Yapılan çalışmalarda kan değişimi yapılan hastalarda sepsis oranı %5,8-14,2 oranında bulunmuştur (5, 53, 91). Sepsisin azaltılabilmesi için doğumhanelerde sterilite şartlarına dikkat edilmesi ve ailelere hijyen konusunda eğitim verilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

İdrar yolu enfeksiyonu uzamış sarılık nedeni olarak bilinmektedir. Çalışmamızda olguların %1'inde (2/214) idrar yolu enfeksiyonu görülmüştür. Heydarian ve ark. nın yaptığı çalışmada, 118 kan değişimi yapılmış olgunun etiolojisinde %5,1 oranında idrar yolu enfeksiyonu bulunmuştur (107). Mutlu ve ark. çalışmasında da postnatal ilk 14 günde sarılık ile yatan olguların %18'inde (19/104) idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır (108).

Çalışmamızdaki olguların %1,8'inde (n:4) konjenital hipotiroidi görülmüştür. Tiwari ve ark çalışmasında ise 113 hiperbilirubinemili olgunun %4,4'ünde, Tıraş ve ark kan değişimi yapılan olgulardan oluşan çalışmasında %0,89 olarak konjenital hipotiroidi saptanmıştır (91, 109). Bu hastalarda UGT1A1 aktivitesinde düşüklük, bilirubinün karaciğere alınımının bozulması ve ligandin konsantrasyonlarındaki düşüklük sebep olarak ileri sürülmektedir (110, 111). Erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu konjenital hipotiroidi insidansının ülkemizde yüksek olduğu, tarama testlerinin yaygınlaştırılması ve patolojik sarılıklı bebeklerde araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Hastalarda en sık görülen komplikasyonların trombositopeni 26,1 (n=56), hipopotasemi %24,7 (n=53), hiperkalsemi %23,8 (n=51) olduğu görüldü. Kan değişimi komplikasyonu

olarak; Bülbül ve ark. (53) en sık trombositopeni ve hipokalsemi Yu ve ark. (88) çalışmalarında trombositopeni ve hiperglisemi saptamıştır. Çalışmamızda, KD ile ilişkili nekrotizan enterokolit ve böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar izlenmedi ve hiçbir olguda bu komplikasyonlara bağlı kalıcı sekel ve ölümle karşılaşılması.

Kan değişimi işlemi sırasında 2 olguda (%0,9) santral apne izlendi, bunlardan bir tanesi apne ve kardiyak arrest nedeniyle ex olurken, diğeri kısa süre entübe takip edildikten sonra normale dönmüştür. Apne nadir görülen bir komplikasyondur, Yu ve ark. çalışmasında (88) %3,3 oranında görülürken, Bülbül ve ark. çalışmasında (53) %1,3 oranında görülmüştür. Literatürde (112) kan değişimine bağlı mortalite %0,3-1,5 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda %0,5 oranında görülmüştür.

Buna göre araştırmada kan değişimi öncesi ve sonrası hemoglobin, bilirubin, kalsiyum, potasyum ve trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Olguların kan değişimi sonrası hemoglobin, bilirubin, potasyum ve trombosit düzeyleri, kan değişimi öncesine göre anlamlı düzeyde azalırken; kalsiyum düzeyleri anlamlı düzeyde artmıştır. Kaçınılmaz olan komplikasyon oluşumunu azaltmak için hastaneden çıktıktan sonra yakın takip, hasta bilgilendirmesinin yapılması ve sarılığa zamanında fototerapi ile müdahale edilerek kan değişimini önlemek olduğunu düşünüyoruz.

Albümin değerinin  $<3$  g/dl olması hiperbilirubinemi de nörotoksisite gelişiminde risk faktörüdür ve olguların KD kararında TSB/Alb oranı etkilidir (3, 34). Olguların başvurudaki albümin değeri  $3,4\pm 0,5$  g/dl iken TSB/Alb oranları  $6,5\pm 2,6$  mg/dl idi. Literatüre baktığımızda, Bozkurt ve ark  $7,9\pm 2,2$  (77) olarak bulmuştur. Ardakani ve ark yaptığı çalışmada BIND görülen hastalarda total bilirubin/albumin oranını  $10\pm 1,6$  bulurken, BIND görülmeyen grupta  $6,1\pm 2,4$  olarak bulmuştur.

Hastalarımızın uzun dönemde nörolojik sekel takibi, pediatrik nörolojik kliniğimizin olmaması ve hastaların önemli bir kısmının il dışından başvurması nedeniyle düşük kaldı. Hastaların tıbbi geçmişine ulaşmak için Sağlık Bakanlığı E-Nabız Veri Sistemi kullanıldı.

Çalışmamızda kan değişimi yapılan 214 olgunun %23,8'inde (51/214) akut bilirubin ensefalopatisi bulguları görülmüştür. Tiker ve ark TSB  $\geq 25$  mg/dL olan 93 olguda kernikterus oranını %6,5 bulmuştur. Katar ve ark Diyarbakır bölgesinde kan değişimi yapılan 21 bebeği



incelemiş ve %76'sında klinik ensefalopati bulguları olduğunu görmüştür (113). Başvuru esnasında ABE olan hastaların başvuru TSB'leri, ABE olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.01$ ). Literatüre bakınca da ABE görülen olguların, ABE olmayan olgulara göre başvuru TSB değerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (88, 97). Bu durum başvuru TSB değeri arttıkça nörolojik komplikasyon gelişme riskinin arttığını gösteriyor. Arun Babu T. ve ark'ları (114) postnatal 7. günden sonra TSB>15 olan 66 bebeği 6 ay boyu izleyip, TSB yükselmesi ile nörogelişimsel bozukluğun arttığını bulmuştur.

Olguların sadece 44 tanesi (%20,5) çeşitli çocuk nöroloji polikliniklerine başvurmuş, bunların 38 tanesi (%17,7) beyin MR çekirmiştir. Çekilen beyin MR'ların (24/38) %63,1'inde normal MR bulguları, %18,4'ünde (7/38) kernikterus sekeli olan bazal ganglionlarda hiperintens odaklar görüldü. Çalışmamıza benzer olarak, Çin'de 11 yıl boyunca kan değişimi yapılan 614 bebeğin incelendiği çalışmada (88), olguların %17'sine kranial görüntüleme yapılmış, MR çekilen hastaların %26,6'sında kernikterus bulgusu olduğu görüldü.

Olguların tıbbi geçmişleri incelendiğinde 23 (%10,7) olgunun nörolojik olarak kalıcı etkilendiği çocuk nöroloji, fizik tedavi rehabilitasyon, kulak burun boğaz polikliniklerinden takipli olduğu görüldü. 3 tanesinde (%1,4) işitme kaybı olduğu görüldü. TC kimlik numarasında problem bulunan 2 olgu haricinde kalan 189 olgunun sağlık kuruluşuna başvurmasına neden olacak major nörolojik anormallik olmadığı görüldü.



**T.C.**  
**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**  
**KARAR FORMU**

Prof. Dr. Oğuz TUNCER sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "İndirel Hiperbilirubinemi Nedeniyle Kan Değişimi Uygulanan Yenidöğünlerin Retrospektif Analizi" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Araştırmacıların Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun Çalışma Esasları Hakkında Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup çalışmalarını ile ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.

**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	Prof. Dr. Yasin TULÜCE

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Yasin TULÜCE	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Y. T.</i>
Prof. Dr. Hülya ÖZDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>H. Ö.</i>
Prof. Dr. Süddik KESKİN	İstatistik Uzmanı	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>S. K.</i>
Prof. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ	Dermatoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammed BATUR	Göz Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>M. B.</i>
Doç. Dr. Hülya GUNBATAR	Goğus Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>H. G.</i>
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>O. A.</i>
Dr. Öğr. Üyesi Zehra KAYA	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sermin ALGÜL	Fizyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>S. A.</i>
Dr. Öğr. Üyesi Özgür GENÇ ŞEN	Endodonti	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>O. Ş.</i>
Nazlı AKTAŞ YILMAZ	Avukat	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>N. A.</i>
Lutfu POLAT	Eczacı	Van Polat ECZANESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>L. P.</i>
Özge Burak DIĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayiciler ve İş Kadınları Derneği	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Adnan SEİÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışma grubumuzda, 01.05.2012 ve 30.09.2019 tarihleri arasında, APA kriterlerine göre kan değişimi sınırında veya üzerinde total serum bilirubini olan 214 kan değişimi yapılan olgu retrospektif olarak incelenmişlerdir.
2. Çalışmaya alınan olguların 119'u erkek (% 55,6), 95'i kız (%44,4) idi. 130'u (%60,7) normal spontan vajinal yolla, 84'ü (%39,2) sezaryen ile doğmuştu. Doğum ağırlıkları  $2884 \pm 608$  gr arasında değişmekteydi
3. Çalışma grubumuzdaki olguların %36'sında ABO uyuşmazlığı, %27,1'i Rh uyuşmazlığı, %2,3'ünde ABO ve Rh uyuşmazlığı, %8,8 prematürite, %5,1'inde Rh subgrup uygunsuzluğu, %2,8'inde hipernatremik dehidratasyon, %2,8'inde G6PD eksikliği, %1,8'inde konjenital hipotiroidi, %4'ünde idrar yolu enfeksiyonu, galaktozemi, herediter sferositoz, sefal hematom, polisitemi ve sepsis olduğu görüldü. Olguların %9,3'ünün etiyojisi aydınlatılamamıştır.
4. NSVY ile doğan bebeklerde, sezaryenla doğan bebeklere göre TSB değerleri istatistiksel açıdan daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,01$ ).
5. Erkek olguların başvuru TSB değerlerinin kızlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).
6. Etiyojisinde hemolitik hastalık olan olguların başvuru hemoglobin ve yaş düzeyleri hemolitik hastalık olmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır ( $p<0,01$ ).
7. Yatış süreleri kıyaslandığında, sepsis tanısı alan vakaların, olmayan vakalara göre hastanede yatış sürelerinin anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ( $p<0,01$ ).
8. Olguların doğum ağırlıkları, hastaneye başvuru ağırlıkları ile karşılaştırıldığında, doğum ağırlıklarının anlamlı derecede fazla olduğu bulundu ( $p<0,01$ ).
9. Patolojik kilo kaybı olan olguların hastaneye yatış tartılarının daha düşük olduğu ve hastaneye yatış TSB değerinin daha yüksek olduğu bulundu ( $p<0,05$ ).
10. Hipernatremik dehidratasyon tanısı olan olguların, diğer olgulara göre tartı kaybı oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).
11. Olguların başvuru TSB değeri, fototerapi sonrası TSB değerine göre anlamlı derecede düşüş gösterdi ( $p<0,01$ )

12. Başvuru yaşı büyüdükçe daha yüksek TSB değerleri ile hastaneye yatış sıklığı artmaktadır. Hastaneye geç başvuranların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sıklıkla ciddi hiperbilirubinemi (TSB  $\geq$ 25 mg/dl) ile yattığı gösterilmiştir (p<0,001).
13. Çalışmamızda en sık görülen kan değişimi komplikasyonları; trombositopeni (%26,1), hipokalemi (%24,7) ve hiperkalsemidir (%23,8). Kan değişimi işlemi esnasında solunum arresti gelişen 2 olgudan birisi ex olmuştur ve çalışmamızda kan değişimine bağlı mortalite oranı %0,5 olarak bulunmuştur.
14. Yüksek risk grubundaki olguların orta ve düşük risk grubundaki olgulara göre daha düşük bilirubin düzeyi ile hastaneye başvurduğu görüldü.
15. Kan değişimi komplikasyonu olarak en sık trombositopeni, hipopotasemi ve hiperkalsemi görülmüştür.
16. Akut bilirubin ensefalopatisi tanısı ile başvuran olguların başvuru TSB düzeyi ve hastaneye başvuru yaşı değerleri; ABE olmayan olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.
17. Hiperbilirubinemiye önlemek için tüm yenidoğanların emzirilmesi desteklenmelidir. Bebekler yaşamın ilk günlerinde günde 8-12 kez emzirilmelidir.
18. İlk 24 saatte gelişen sarılık aksi kanıtlanana kadar patolojik kabul edilmelidir. Bu bebeklerde hemolitik hastalık ve diğer patolojik nedenler araştırılmalıdır.
19. G6PD enzim eksikliğinin sık görüldüğü ülkeler arasında yer almamız nedeniyle, hastanelerde bu enzimin çalışılmasının yaygınlaştırılması ve indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile yatan tüm yenidoğanlarda etyolojiye yönelik olarak G6PD enzim düzeyine de bakılmalıdır.
20. Çalışmamızda olduğu gibi ailelerin, sarılık fark edilen bebekleri hastaneye getirmede geç kaldıkları görülmektedir. Ailelere taburculuk öncesi sarılık ve komplikasyonları hakkında yazılı ve sözlü bilgi verilerek erken başvuru sağlanıp tedavi gecikmelerine bağlı riskler azaltılabilir.
21. Bilirubine bağlı nörotoksisite gelişim riskini değerlendirmede tek başına TSB bakmaktan çok, TSB/Alb oranına bakmak daha anlamlıdır ve istenecek tetkikler arasında yer almalıdır.
22. APA'nın önerdiği taburculuk öncesinde bebeklerin ciddi hiperbilirubinemi ve nörotoksisite gelişimi açısından risk gruplarını belirleyerek, taburculuk sonrası

takıpte ve tedaviye yön vermede kullanmak indirekt hiperbilirubineminin zararlı etkilerini önlemede en akılcı yaklaşım olarak yerini korumaktadır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Kliegmassn R, Stanton B, Geme J, Schor N, Behrman R. Nelson textbook of pediatrics. New York: Elsevier Health Sciences; 2015.
2. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği. 2014;1-39.
3. Burke B, Robbins J, Hobbs C. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004;114(1):297-316.
4. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicken S, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics. 2004;114(1):e130-53.
5. Katar S, Devocioğlu C, Özel AK, Sucaklı İ. Kan değişimi yapılan yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etiyolojisinin değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi 2006; 33: 174. 2006;7.
6. Tıraş Ü, Yılmaz R, Dallar Y. Yenidoğan kan değişimi: dört yıllık ankara hastanesi deneyim. 2008.
7. Osborn LM DT, First LR, Zenel JA, editörler. Copyright. İçinde: Pediatrics [Internet]. Philadelphia: Mosby; 2005. s. iv. Erişim adresi: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323011990500013> 2005.
8. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. New England Journal of Medicine. 2001;344(8):581-90.
9. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics. 1999;103(1):6-14.
10. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Pediatrics. 1994;94(4 Pt 1):558-65.
11. Johnson L, Bhutani VK. Guidelines for management of the jaundiced term and near-term infant. Clinics in perinatology. 1998;25(3):555-74.
12. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Türkiye Milli Pediyatri Derneği, Temel Pediyatri. Güneş Kitapevi. 2010.
13. Hansen TWR. Core concepts: bilirubin metabolism. NeoReviews. 2010;11(6):e316-e22.
14. Kültürsay N ÇŞ. İndirekt Hiperbilirubinemi/Nedenler ve Tanı. The Journal of Current Pediatrics;4(1):21-25 2006.
15. Yu Z-B, Han S-P, Chen C. Bilirubin nomograms for identification of neonatal hyperbilirubinemia in healthy term and late-preterm infants: a systematic review and meta-analysis. World Journal of Pediatrics. 2014;10(3):211-8.
16. Ives NK. Neonatal jaundice. Current Paediatrics. 1997;7(2):67-72.
17. Woodgate P, Jardine LA. Neonatal jaundice: phototherapy. BMJ clinical evidence. 2015;2015.
18. Sarici SÜ, Yurdakök M, Serdar MA, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. Pediatrics. 2002;109(4):e53-e.
19. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. Pediatrics. 1994;93(3):488-94.
20. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. Pediatr Clin North Am. 2004;51(4):843-61, vii.

21. Kaplan M, Wong R, Sibley E, Stevenson D. Neonatal jaundice and liver disease. *Neonatal-perinatal medicine*. 2011;1443-96.
22. Karagol BS, Erdeve O, Atasay B, Arsan S. Efficacy of light emitting diode phototherapy in comparison to conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2007;60(1):31-4.
23. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Yenidoğan bakımında Hacettepe uygulamaları. *Ankara: Güneş Kitabevi*. 2001;48.
24. Can G ÇA, İnce Z, Yenidoğanda sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T (ed), *Pediyatri*, 4. Baskı, Nobel Tıp, İstanbul. 2010:467- 90. 2010.
25. Cashore WJ. Bilirubin and jaundice in the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27(1):171-9, vii.
26. Ennever JF. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. *Clinics in perinatology*. 1990;17(2):467-81.
27. Sarici SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004;113(4):775-80.
28. Organization WH. Working group glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull WHO*. 1989;67:601-11.
29. Bilgin BS, Gönülal D, Ünal S. Uzamış Sarılıklı Bebeklerin Etiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2017;12(3):200-4.
30. Albayrak C AD. Red Cell Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in the Northern Region of Turkey: Is G6PD Deficiency Exclusively a Male Disease? *Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;32:85-91.
31. Alpay F. Sarılık. Yurdakök M EGe. *Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Dergisi*, Birinci baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevi,;559-578. 2004.
32. Alpay F, Sarici S, Okutan V, Erdem G, Özcan O, Gökçay E. High dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatrica*. 1999;88(2):216-9.
33. Yigit S, Gursoy T, Kanra T, Aydın M, Erdem G, Tekinalp G, et al. Whole blood versus red cells and plasma for exchange transfusion in ABO haemolytic disease. *Transfusion Medicine*. 2005;15(4):313-8.
34. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant  $\geq$  35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009;124(4):1193-8.
35. Erdeve O. Rebound bilirubin: on what should the decision to recommence phototherapy be based? *Archives of disease in childhood*. 2006;91(7):623-.
36. Gottstein R, Cooke R. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2003;88(1):F6-F10.
37. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics*. 1999;104(Supplement 6):1198-203.
38. Maisels M, Kring E, editors. Bilirubin rebound following intensive phototherapy-Are follow-up measurements necessary? *PEDIATRIC RESEARCH*; 2000: INT PEDIATRIC RESEARCH FOUNDATION, INC 351 WEST CAMDEN ST, BALTIMORE, MD ....
39. Sarici S, Alpay F, DüNDARÖZ M, Ozcan O, Gökçay E. Fiberoptic phototherapy versus conventional daylight phototherapy for hyperbilirubinemia of term newborns. *The Turkish journal of pediatrics*. 2001;43(4):280-5.

40. Vreman HJ, Verter J, Oh W, Fanaroff AA, Wright LL, Lemons JA, et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clinical chemistry*. 1996;42(6):869-73.
41. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, Kadow I, Müller C, Goerlach-Graw A, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics*. 2006;117(4):1174-83.
42. Chen S-D, Wang C-M, Lee W-L, Wang W-C, Chen C-J. Two Different Tests for Total Bilirubin In Neonates and Infants. *Pediatrics & Neonatology*. 2009;50(6):291-3.
43. Hassan Shabuj M, Hossain J, Dey S. Accuracy of transcutaneous bilirubinometry in the preterm infants: a comprehensive meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(5):734-41.
44. Rylance S, Yan J, Molyneux E. Can transcutaneous bilirubinometry safely guide phototherapy treatment of neonatal jaundice in Malawi? *Paediatrics and international child health*. 2014;34(2):101-7.
45. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Effect of phototherapy on the reliability of transcutaneous bilirubin devices in term and near-term infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2016;109(3):203-12.
46. Ho E, Lee S, Chow C, Chung J. BiliCheck transcutaneous bilirubinometer: a screening tool for neonatal jaundice in the Chinese population. *Hong Kong Medical Journal*. 2006;12(2):99.
47. Lucanova LC, Matasova K, Zibolen M, Krcho P. Accuracy of transcutaneous bilirubin measurement in newborns after phototherapy. *Journal of Perinatology*. 2016;36(10):858.
48. Olusanya BO, Imosemi DO, Emokpae AA. Differences between transcutaneous and serum bilirubin measurements in black African neonates. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20160907.
49. Kaynak-Türkmen M, Aydogdu SA, Gökbulut C, Yenisey C, Söz Ö, Çinkaya-Çakmak B. Transcutaneous measurement of bilirubin in Turkish newborns: comparison with total serum bilirubin. *The Turkish journal of pediatrics*. 2011;53(1):67.
50. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Roth-Kleiner M, Sender A, et al. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics*. 2001;107(6):1264-71.
51. Kamiya H, Kallenbach K, Halmer D, Özsöz M, Ilg K, Lichtenberg A, et al. Comparison of ascending aorta versus femoral artery cannulation for acute aortic dissection type A. *Circulation*. 2009;120(11\_suppl\_1):S282-S6.
52. Atasay YPPDB, Çetinkaya M. KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYON REHBERİ ÖNERİSİ 2016.
53. BÜLBÜL A, OKAN FF, ÜNSÜR EK, NUHOĞLU A. Adverse events associated with exchange transfusion and etiology of severe hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2011;41(1):93-100.
54. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *The Journal of pediatrics*. 2004;144(5):626-31.
55. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*. 2015;15:192.
56. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, Newman TB, Phibbs C, Stark AR, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *Journal of perinatology*. 2004;24(10):650.
57. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn tEPW*, Saunders. 2001.
58. Olds C, Oghalai JS, editors. *Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage*. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2015: Elsevier.
59. Johnson L, Brown A, Bhutani V. BIND-a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics*. 1999;104(3):746-7.



60. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *Journal of perinatology*. 2005;25(1):54.
61. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(1):6-13.
62. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 2003;3:13.
63. Oski FA, Naiman JL. Hematologic problems in the newborn. Third edition. *Major Probl Clin Pediatr*. 1982;4:1-360.
64. Baltimore GTC. *Lange Neonatology 7. ed*. Maryland: Mc Graw Hill Education. 2013.
65. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatric research*. 2013;74(S1):86.
66. Olusanya BO, Teeple S, Kassebaum NJ. The contribution of neonatal jaundice to global child mortality: findings from the GBD 2016 study. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20171471.
67. Slusher TM, Zamora TG, Appiah D, Stanke JU, Strand MA, Lee BW, et al. Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *BMJ paediatrics open*. 2017;1(1).
68. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *Cmaj*. 2006;175(6):587-90.
69. Bhutani VK, Meng N, Knauer Y, Danielsen B, Wong R, Stevenson D, et al. Extreme hyperbilirubinemia and rescue exchange transfusion in California from 2007 to 2012. *Journal of Perinatology*. 2016;36(10):853.
70. Maisels M, Watchko J. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2003;88(6):F459-F63.
71. Chou S-C, Palmer RH, Ezhuthachan S, Newman C, Pradell-Boyd B, Maisels MJ, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics*. 2003;112(6):1264-73.
72. Johnson C, Liese B, Hassanein R. Factors predictive of heightened third-day bilirubin levels: a multiple stepwise regression analysis. *Family medicine*. 1989;21(4):283-7.
73. Becú-Villalobos D, Iglesias AG, Díaz-Torga G, Hockl P, Libertun C. Brain sexual differentiation and gonadotropins secretion in the rat. *Cellular and molecular neurobiology*. 1997;17(6):699-715.
74. Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics*. 2001;107(3):e41-e.
75. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2000;154(11):1140-7.
76. Altuntas N, Yenicesu İ, Himmetoglu Ö, Kulali F, Kazanci E, Unal S, et al. The risk assessment study for hemolytic disease of the fetus and newborn in a University Hospital in Turkey. *Transfusion and Apheresis Science*. 2013;48(3):377-80.
77. Bozkurt Ö, Yücesoy E, Oğuz B, Akinel Ö, Palali M, Ataş N. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the south-east region of Turkey. *Turkish journal of medical sciences*. 2019.
78. Özdemir SA, Özer EA, İlhan Ö, Sütçüoğlu S. İndirekt hiperbilirubinemi nedeni ile kan değişimi yapılan yenidoğan bebeklerin değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi.
79. Hakan N, Zenciroglu A, Aydın M, Okumus N, Dursun A, Dilli D. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: an 8-year single center experience at a tertiary neonatal intensive care unit in Turkey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015;28(13):1537-41.

80. Davutoğlu M, Garipardıç M, Güler E, Karabiber H, Erhan D. The etiology of severe neonatal hyperbilirubinemia and complications of exchange transfusion. *Turk J Pediatr.* 2010;52(2):163-6.
81. Bujandric N, Grujic J. Exchange transfusion for severe neonatal hyperbilirubinemia: 17 years' experience from Vojvodina, Serbia. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* 2016;32(2):208-14.
82. Pintov S, Kohelet D, Arbel E, Goldberg M. Predictive inability of cord zinc, magnesium and copper levels on the development of benign hyperbilirubinemia in the newborn. *Acta Pædiatrica.* 1992;81(11):868-9.
83. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev.* 1994;15(11):422-32.
84. Bülbül A, Okan F, Uslu S, İşçi E, Nuhoglu A. Term bebeklerde hiperbilirubineminin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin araştırılması Orijinal Araştırma. *Türk Pediatri Arşivi.* 2005;40(3):204-10.
85. Bülbül A, Okan F, Cığerci N, Nuhoglu A. Hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi uygulanan zamanında doğmuş bebeklerin klinik özellikleri ve kan değişimi nedenleri Orijinal Araştırma. *Türk Pediatri Arşivi.* 2007;42(3):107-11.
86. Sakha SH, Gharehbaghi MM. Exchange transfusion in severe hyperbilirubinemia: an experience in northwest Iran. *The Turkish journal of pediatrics.* 2010;52(4):367.
87. Badiee Z. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia: experience in Isfahan, Iran. *Singapore medical journal.* 2007;48(5):421.
88. Yu C, Li H, Zhang Q, He H, Chen X, Hua Z. Report about term infants with severe hyperbilirubinemia undergoing exchange transfusion in Southwestern China during an 11-year period, from 2001 to 2011. *PloS one.* 2017;12(6):e0179550.
89. Peker E, Kirimi E, Tuncer O, Ceylan A. Severe hypernatremia in newborns due to salting. *European journal of pediatrics.* 2010;169(7):829-32.
90. Peker E, Temel H, Tuncer O, Başaranoglu M, Acar MN, Ceylan A. Yenidoğanda Tuzlamaya Bağlı Gelişen Fournier Gangreni: Vaka Sunumu. *Çocuk Dergisi.* 2010;4:204-6.
91. TIRAŞ Ü, CAN Ö, DALLAR Y. Altı Yıllık Süre İçerisinde Kan Değişimi Yapılan 112 Yenidoğanın Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.* 2009;18(4):353-7.
92. Arun Özer E, Turan Ö, Bal A, Yıldırım M, Kanar B, Aydınoglu H, et al. Yenidoğan Sarılığı Nedeni İle Yatırılan Olgularda Hipereatremi Sıklığı.
93. Jangaard KA, Fell DB, Dodds L, Allen AC. Outcomes in a population of healthy term and near-term infants with serum bilirubin levels of  $\geq 325 \mu\text{mol/L}$  ( $\geq 19 \text{ mg/dL}$ ) who were born in Nova Scotia, Canada, between 1994 and 2000. *Pediatrics.* 2008;122(1):119-24.
94. Huang M-J, Kua K-E, Teng H-C, Tang K-S, Weng H-W, Huang C-S. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatric research.* 2004;56(5):682.
95. MacMahon JR SD, Oski FA. Bilirubin. In: Taeusch HM, Ballard RA, (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*, 7th ed, Philadelphia: A Division of Horcourt Brace Company, 1998, pp 995-1020. 1998.
96. Sarılık AF, Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji* de Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 2004:560-78.
97. Erdeve O, Okulu E, Olukman O, Ulubas D, Buyukkale G, Narter F, et al. The Turkish Neonatal Jaundice Online Registry: A national root cause analysis. *PloS one.* 2018;13(2):e0193108.
98. Taheri PA, Sadeghi M, Sajjadian N. Severe neonatal hyperbilirubinemia leading to exchange transfusion. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran.* 2014;28:64.
99. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, Gustafson P, Norman M. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden. *JAMA network open.* 2019;2(3):e190858-e.

100. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(4):396.
101. SAY B, OZAND P, BERKEL I, ÇEVİK N. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Acta Pædiatrica*. 1965;54(4):319-24.
102. Group WHO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ*. 1989;67(6):601-11.
103. Katar S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and kernicterus of South-East Anatolia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2007;29(5):284-6.
104. Wiswell TE, Cornish JD, Northam RS. Neonatal polycythemia: frequency of clinical manifestations and other associated findings. *Pediatrics*. 1986;78(1):26-30.
105. Alkhotani A, Eldin EEMN, Zaghoul A, Mujahid S. Evaluation of neonatal jaundice in the Makkah region. *Scientific reports*. 2014;4:4802.
106. McMahon J, Stevenson D, Oski F. Management of neonatal hyperbilirubinemia. *Avery's Disease of the Newborn*, Philadelphia, WB Saunders. 1998:1033-43.
107. Heydarian F, Majdi M. Severe neonatal hyperbilirubinemia; causes and contributing factors leading to exchange transfusion at Ghaem Hospital in Mashhad. *Acta Medica Iranica*. 2010:399-402.
108. Mutlu M, Çayır Y, Aslan Y. Urinary tract infections in neonates with jaundice in their first two weeks of life. *World journal of pediatrics*. 2014;10(2):164-7.
109. Tiwari P, Bhutada A, Agarwal R, Basu S, Raman R, Kumar A. UGT1A1 gene variants and clinical risk factors modulate hyperbilirubinemia risk in newborns. *Journal of Perinatology*. 2014;34(2):120.
110. Dağoğlu T, Ovalı F, Dağoğlu T, Ovalı F. 'İndirekt Hiperbilirubinemi. *Neonatoloji*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 2000:443-60.
111. Macmillian J, De angelis CD, Feigin RD. Oski's pediatrics In: Cashore JW *Jaundice* lippincott Co. 2000:197-206.
112. Watchko JF, Maisels MJ, editors. *Enduring controversies in the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates*. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2010: Elsevier.
113. Katar S, Akay HO, Taskesen M, Devecioglu C. Clinical and cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings of 21 patients with serious hyperbilirubinemia. *Journal of child neurology*. 2008;23(4):415-7.
114. Arun Babu T, Bhat BV, Joseph NM. Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in term babies with hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr*. 2012;79(2):202-6.