

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İNDİREK HİPERBİLİRUBİNEMİLİ  
YENİDOĞANLARDA  
HAZIRLAYICI FAKTÖRLER VE ETYOLOJİ**

**Dr. Ayőegöl OTUZBİR**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2010**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İNDİREK HİPERBİLİRUBİNEMİLİ  
YENİDOĞANLARDA  
HAZIRLAYICI FAKTÖRLER VE ETYOLOJİ**

**Dr. Ayşegül OTUZBİR**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Neslihan TEKİN**

**ESKİŞEHİR**

**2010**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ayşegül OTUZBİR'e ait "İndirek hiperbilirubinemili yenidoğanlarda hazırlayıcı faktörler ve etyoloji" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 13 Ocak 2010

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Neslihan TEKİN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. M. Arif AKŞİT Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Nejat A. AKGÜN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
.....tarih ve .....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Asistanlığımın ilk gününden son gününe kadar sürekli destek ve anlayış gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Neslihan TEKİN'e, başasistanlığım boyunca güvenini benden esirgemeyen Prof. Nejat A. Akgün'e, yardımlarından dolayı Biyoistatistik A.B.D.'dan Yrd. Doç. Dr. Canan Demirüstün'e sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Otuzbir A. İndirek hiperbilirubinemi yeni doğanlarda hazırlayıcı faktörler ve etyoloji. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.** Bu çalışmada amacımız, son 10 yılda tüm dünyada bildirilen kernikterus vakalarındaki artış nedeniyle, ülkemizde ve kendi bölgemizde hiperbilirubineminin şiddetini etkileyebilecek risk faktörlerini ve etyolojileri araştırmaktır. Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı'nda 2008 Şubat–2009 Ocak tarihleri arasında 12 aylık süre içerisinde izlenen ve fizik muayenesinde sarılık tespit edilen 328 (173 erkek, 155 kız) term bebek üzerinde yürütüldü. İlk ölçülen total serum bilirubin (TSB) düzeylerine göre hafif, orta, ciddi ve şiddetli bilirubinemiye sahip 4 grup oluşturuldu. Her bir vakada risk faktörleri ve etyoloji değerlendirildi, gruplar arası karşılaştırılma yapıldı. Doğum şekli, başvuru sırasındaki ağırlık, anne eğitim düzeyi, sarılıklı kardeş öyküsünün gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği bulundu ( $p<0.05$ ). Sarılığın fark edilme ve değerlendirmeye alınma günlerinin hafif hiperbilirubinemi olan grupta, ciddi ve şiddetli hiperbilirubinemi olan gruplara göre daha erken olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). TSB'nin ulaştığı en yüksek değer ve günün hiperbilirubineminin şiddetiyle arttığı saptandı ( $p<0.05$ ). Yetersiz beslenmenin bir göstergesi olan ve şiddetli hiperbilirubineminin major risk faktörlerinden biri olan tartı kaybının gruplar arasında önemli derecede farklılık gösterdiği, fizyolojik sınırlarda kabul edilen %5-10 tartı kaybının da gruplar arasında önemli farklılık gösterdiği saptandı ( $p<0.05$ ). Tartı kaybına eşlik edebilen dehidratasyon tablosunun, şiddetli hiperbilirubinemi için önemli bir hazırlayıcı faktör olduğunu saptandı ( $p<0.05$ ). İdrar yolu enfeksiyonlarının şiddetli hiperbilirubinemi için önemli bir etyolojik faktör olduğunu ve gruplar arasında önemli düzeyde farklılık gösterdiği saptandı ( $p<0.01$ ). ABO uyumsuzluğunun eşlik eden diğer faktörlerle birlikte ciddi hiperbilirubinemi için önemli bir etyolojik faktör olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Annenin eğitim düzeyi ve beslenme konusundaki eğitimi ile bebeklerin taburculuk sonrası takibinin şiddetli hiperbilirubineminin önlenmesinde en önemli yeri tuttuğu sonucuna vardık.

**Anahtar Kelimeler :** Hiperbilirubinemi, hazırlayıcı faktörler, etyoloji.

## ABSTRACT

**Otuzbir A. Contributory factors and etiology in neonates with indirect hyperbilirubinemia. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Speciality Thesis in Department of Pediatrics. Eskişehir, 2010.** Our aim is to investigate risk factors and etiology which effect the severity of neonatal jaundice in our region because increased incidence of kernicterus were reported in the last 10 years in worldwide. The present study was performed in the Neonatal Unit of Osmangazi University Medical Faculty, Department of Pediatrics, between February 2008 and January 2009. 328 (173 boys, 155 girls) term infants who had jaundice at physical examination were divided into four groups with respect to their bilirubin levels as mild, moderate, serious and severe hyperbilirubinemia. Risk factors and etiology of the unconjugated bilirubinemia were evaluated in each case and frequency of these factors were compared between the groups. Route of delivery, weight loss, education of the mother and sibling with neonatal jaundice were significantly different between the groups with an increased incidence in severe jaundiced group ( $p<0.05$ ). The time which jaundice was recognized and evaluated was significantly late in serious and severe jaundiced group than the first 2 groups ( $p<0.05$ ). As the severity of bilirubinemia increased, the time period that bilirubin reached peak value prolonged ( $p<0.05$ ). Weight loss due to impaired caloric intake and even 5-10% weight loss were significantly higher among the serious and severe jaundiced infants ( $p<0.05$ ). Dehydration accompanied weight loss and urinary tract infections were important in the etiology of severe jaundice ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). ABO blood group incompatibility when associated with other etiologic factors was an important cause for severe hyperbilirubinemia. We concluded that weight loss due to impaired feeding as well as dehydration, impaired follow up after discharge and urinary tract infections were contributed to serious and severe hyperbilirubinemia, the most important underlying risk factor was low education status of the mother

**Key words :** Neonatal hyperbilirubinemia, risk factors, etiology

## İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLOLAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Yenidoğan Sarılığı.....	4
2.2 Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi.....	4
2.2.1 Bilirubin Sentezi.....	4
2.2.2 Bilirubinin Plazmada Transportu.....	7
2.2.3 Bilirubinin Karaciğer Hücrelerine Alınması.....	8
2.2.4 Bilirubinin Konjugasyon.....	8
2.2.5 Bilirubinin Atılımı.....	9
2.2.6 Enterohepatik Dolaşım.....	9
2.4 Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi.....	11
2.4.1 Irk, Ailesel ve Genetik faktörler.....	11
2.4.2 Maternal ve Obstetrik Faktörler.....	11
2.4.3 Bebeğe Ait Faktörler.....	12
2.4.4 Çevresel Faktörler.....	13



2.5. Anne Sütü ve Sarılık.....	13
2.5.1. Erken Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı.....	14
2.5.2 Geç Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı.....	14
2.6. Fizyolojik Sarılık.....	15
2.7. Patolojik Sarılık ve Sebepleri.....	16
2.7.1. Rh Uyuşmazlığı.....	18
2.7.2. ABO Uyumsuzluğu.....	20
2.7.3. Minor Kan Grubu Uyuşmazlıkları.....	20
2.7.4. Eritrosit Enzim Defektleri.....	21
2.7.5. Eritrosit Membran Bozuklukları.....	22
2.7.6. Hemoglobinopatiler.....	22
2.7.7. Polisitemi.....	23
2.7.8. Enfeksiyonlar.....	23
2.7.9. Bilirubin Metabolizmasındaki Bozukluklar.....	23
2.7.10. Endokrin Nedenler.....	24
2.8. Uzamış Sarılık.....	25
2.9. Bilirubin Toksisitesi.....	25
2.9.1. Bilirubin Toksisitesinin Patofizyolojisi.....	25
2.9.2. Bilirubin Ensefalopatisi ve Kernikterus.....	26
2.10. Yenidoğan Sarılığının Tanısı ve Değerlendirilmesi.....	27
2.11. Şiddetli Hiperbilirubinemi ve Kernikterus'un Önlenmesi.....	30
2.11.1. TSB Düzeyi ve Risk Tayini.....	31
2.11.2. Taburculuk Sonrası Takiplerin Programlanması.....	33
2.12. Yenidoğan Sarılığı ve Tedavisi.....	33
2.12.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi.....	33

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. TSB Ölçümü, TSB Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Tedavi.....	41
3.2. Diğer Laboratuar Testleri.....	42
3.3. Hastaların Gruplandırılması.....	43
3.4. Tanılar.....	44
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR.....	76
KAYNAKLAR.....	81
EK-1. Değerlendirme formu.....	96

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>APA</b>	: Amerikan Pediatri Akademisi
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>CN</b>	: Crigler-Najjar
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirus (Cytomegalovirus)
<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>ETCO<sub>c</sub></b>	: Ekspirasyon havasındaki karbonmonoksit düzeyi
<b>FT</b>	: Fototerapi
<b>G6PD</b>	: Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz
<b>HbA</b>	: Erişkin hemoglobini
<b>HbF</b>	: Fetal hemoglobin
<b>HIV</b>	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus)
<b>HO</b>	: Hem oksijenaz
<b>IQ</b>	: Intelligence quotient
<b>İVİG</b>	: İntravenöz immünoglobulin
<b>İYE</b>	: İdrar yolu enfeksiyonu
<b>NADPH</b>	: Nikotin adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaz
<b>NEC</b>	: Nekrotizan enterokolit
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b>RES</b>	: Retiküloendotelyal sistem
<b>RhoGAM</b>	: Anti D immunglobulin
<b>TcB</b>	: Transkutan bilirubin
<b>TSB</b>	: Total serum bilirubin
<b>UDPGT</b>	: Üridildifosfat glukuronil transferaz
<b>UGT1A1</b>	: Üridil difosfoglukuronil transferaz A1 izoformu
<b>VY</b>	: Vajinal yol

## ŞEKİLLER

1.1. Hem'den bilirubin oluşumu.....	6
2.1. Kramer tarafından oluşturulan risk bölgeleri.....	28
2.2. Saate dayalı bilirubin nomogramı ve risk zonları.....	32
2.3. Gebelik haftası $\geq 35$ olan yenidoğanlarda fototerapi önerileri.....	35
2.4. Gebelik haftası $\geq 35$ olan yenidoğanlarda kan değişimi önerileri.....	37
4.1. Sarılığın fark edilme günlerinin gruplara göre dağılımı.....	49
4.2. Sarılığın değerlendirildiği günlerin gruplara göre dağılımı.....	50
4.3. TSB'nin en yüksek değerlerinin gruplara göre dağılımı.....	50
4.4. TSB'nin en yüksek değerine ulaştığı günlerin gruplara göre dağılımı.....	51
4.5. Beslenme şekline göre ortalama TSB değerleri.....	55

## TABLOLAR

2.1. Sarılıklı bebeklerde laboratuvar incelemesi, APA önerileri 2004.....	29
2.2. Yenidoğanların taburcu edilme saatine göre kontrol zamanı.....	33
2.3. Fototerapinin yan etkileri.....	36
2.4. Kan değişimi komplikasyonları.....	38
3.1. Postnatal yaşa göre anlamlı kabul edilen hiperbilirubinemi sınırları.....	41
3.2. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre fototerapiye başlanan bilirubin düzeyleri (mg/dl).....	42
3.3. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre kan değişimi uygulanan TSB düzeyleri (mg/dl).....	43
3.4. Bebekler değerlendirilirken dikkate alınan risk faktörleri.....	44
4.1. Çalışma gruplarındaki yenidoğan bebeklerin demografik özellikleri.....	47
4.2. Sarılığın fark edilme gününün gruplar arası karşılaştırılması.....	48
4.3. Sarılık nedenli değerlendirilmeye alınma günlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	49
4.4. Annelerin eğitim düzeylerinin gruplara göre dağılımı.....	52
4.5. Annedeki hastalıkların gruplara göre dağılımı.....	53
4.6. Sarılıklı kardeş öyküsünün gruplara göre dağılımı.....	53
4.7. Kardeşinde sarılık öyküsü bulunan bebeklerin tanıları.....	54
4.8. Beslenme şekillerinin gruplara göre dağılımı.....	54
4.9. Erken anne sütü sarılığı oranlarının gruplara göre dağılımı.....	55
4.10. Sarılık saptandığı sıradaki ağırlıkların gruplar arası karşılaştırılması.....	56
4.11. Kilo kayıplarının gruplara göre dağılımı.....	56
4.12. Kilo kayıplarının gruplar arası karşılaştırılması.....	57

4.13. Kilo kaybı olan hastaların tanılara göre dağılımı.....	57
4.14. Dehidratasyonu olan bebeklerin oranlarının gruplara göre dağılımı.....	58
4.15. Piyüri ve İYE saptanan bebeklerin gruplara göre dağılımı.....	59
4.16. İYE saptanan bebeklerin oranlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	59
4.17. Sadece İYE saptanan bebeklerin oranlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	60
4.18. ABO uygunsuzluğu saptanan hastaların gruplara göre dağılımı.....	60
4.19. ABO uygunsuzluğu ve ABO hemolitik hastalığı saptanan bebeklerin oranlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	61
4.20. Direk coombs (+) ve hemolitik anemi saptanan hastaların tanılara göre dağılımı.....	62
4.21. Kan değişimi yapılan hastaların tanılara göre dağılımı.....	63
4.22. Tanıların gruplara göre dağılımı.....	64

## 1. GİRİŞ

Sarılık, yenidoğanda en sık görülen klinik bulgulardan biridir. Sarılık, hemoglobinin hem parçasının yıkım ürünü olarak yapılan ve dolaşımdan karaciğer tarafından atılan bilirubinin plazma düzeyinin, cilt ve sklerayı sarıya boyayacak kadar yükselmesi olarak tanımlanır (1,2).

Yenidoğan döneminde sarılık ile çok sık karşılaşmakta, genellikle tedavi gerektirmeden kendiliğinden gerilemektedir. Sağlıklı term yenidoğan bebeklerin %50-%70'inde sarılık görülürken, bu oran preterm bebeklerde %80'lere çıkmaktadır (3). Ancak bilirubinin potansiyel toksik etkileri nedeniyle sarılıklı yenidoğanlar ciddi hiperbilirubinemi, bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus riski açısından yakın takip edilmelidir.

1950'li yıllarda indirek hiperbilirubinemi ve kernikterus, Rh hemolitik hastalığına bağlı olarak gelişen yaygın bir komplikasyondur. 1968'den itibaren anti D immunglobulin (RhoGAM) uygulamasına başlanmasıyla Rh hemolitik hastalığı görülme sıklığı ve buna bağlı kan değişimleri giderek azalmıştır (4). 1970'lerden itibaren fototerapi uygulamasının sıklaşması da kan değişimi gereksinimi azaltmış ve term yenidoğanlarda neredeyse kernikterus görülmemeye başlamıştır (4). Ancak 1990 ortasından sonra milenyumla birlikte sağlıklı term yenidoğanlarda daha yüksek serum total bilirubin değerlerinin saptanması ve kernikterus vakalarının artması klinisyenlerin dikkatini çekmiştir. Kernikterus vakalarında bildirilen bu artışın bir nedeni, annelerin anne sütü verme ve emzirme konusundaki davranışlarının değişmesi, diğer bir nedeni de sağlık uygulamalarındaki değişikliklerdir. Sağlık uygulamalarında en büyük değişiklik, 1990'lı yıllarda hastanede yatış sürelerinin kısalması ve erken taburculuktur. Sağlıklı term yenidoğanlarda 2. ve 3. güne kadar serum total bilirubin değerlerinde belirgin artış görülmez ve maksimum bilirubin değerlerine genellikle 3. ve 7. günlerde erişilir (4). Erken taburculuk terimi 48. saatten önce taburcu edilen bebekler için kullanılmaktadır ve bu dönemde taburcu edilen bebekler maksimum bilirubin değerlerinin görüldüğü günlerde evlerindedirler. Emziren annelerde maksimum süt hacmi doğum sonrası ancak 2. veya 3. günlerde sağlanmakta sezaryenle doğum sonrası bu süre daha da uzamaktadır. Erken taburculuk, yetersiz anne sütü alımı ve yetersiz kalori alımı özellikle 38 haftadan küçük bebeklerde hiperbilirubinemi gelişimi için risk oluşturmaktadır. Ayrıca,

anneninin emzirme sırasında yaşayacağı problemleri gözlemlemeyi, müdahale etmeyi ve bu konuda bilgilendirmeyi engellemekte, annelerde anksiyeteyi arttırmakta ve laktasyonda başarısızlıklara yol açabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1960'lı yıllarda taburcu işleminin sırasında emziren annelerin oranı %30 iken, 2001'de bu oran %65'e yükselmiştir (5). Son yıllarda kernikterus bildirilen vakaların birçoğunu anne sütüyle beslenen bebekler oluşturmaktadır (4).

1994 yılında Amerikan Pediatri Akademisi (APA), sağlıklı ve hemolizi olmayan term yenidoğanlarda bilirubin toksisitesi riskinin az olması nedeniyle tedavi kriterlerinde daha ılımlı bir yaklaşım sergilemiş, geçmişte kabul edilenden daha yüksek bilirubin düzeylerinde fototerapi ve kan değişimi kararı verilmeye başlanmıştır (6). Bu ılımlı yaklaşım sarılığın klinisyenler tarafından daha az önemsenmesine neden olmuştur. Brown ve Johnson 1989'dan sonra kernikterus görülen 23 term bebeğin bilirubin düzeylerinin 22-50 mg/dl olduğunu; biri dışında tüm bebeklerin anne sütü ile beslendiklerini, bebeklerde ek olarak dehidratasyon, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, ABO uyumsuzluğu, nedeni bilinmeyen hemoliz gibi çeşitli risk faktörlerinin de bulunduğunu bildirmişlerdir (7). Dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında ilk sırada ABD (%27), ikinci sırada Singapur (%19) ve üçüncü sırada Türkiye'nin (%16) bulunması ülkemizde yenidoğan sarılığı üzerinde daha fazla çalışılması gerektiğini göstermektedir (8).

Benzer vakaların yayınlanması, 2004 yılında APA'nın yenidoğan sarılığı ile ilgili önerilerin olduğu yeni bir rehber oluşturmasına neden olmuştur. Taburcu edilirken sağlıklı görünen term bebeklerde, hiperbilirubinemiye bağlı ciddi komplikasyonları bildiren çalışmalar, bu komplikasyonların taburcu sonrası takiple önlenebileceğine dikkat çekmekte, sarılık ortaya çıktığında risk faktörlerinin aşikar olmayabileceğini belirterek, yüksek riskli bebeklerin saptanmasının önemini vurgulamaktadır (9).

Hiperbilirubinemi, ölümler ve ciddi sekellere neden olabilir. Halen hangi bilirubin değerlerinin bebekte hasar gelişimine neden olduğu bilinmemektedir. Fizyolojik ve patolojik bilirubineminin ayrımının erken yapılması, hangi sarılığın tehlikeli olabileceğinin önceden tahmin edilebilmesi, yüksek bilirubin değerleri için risk faktörlerinin belirlenmesi gelişebilecek hasarları önleyecektir.



Tıpta birçok alanda tanı ve tedavi yöntemlerinin büyük bir aşama göstermesine rağmen kernikterus yenidoğan bebeklerde önlenebilir bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. Son yıllarda sağlıklı term bebeklerde daha yüksek bilirubin değerlerinin elde edilmesi yanında kernikterus olgularında artışa dikkat çeken yayınların varlığı nedeniyle kendi bölgemizdeki indirek hiperbilirubinemi olgularını değerlendirme gereği duyduk. Bu amaçla bir yıllık dönemde, klinik bulgusu sarılık olan indirek hiperbilirubinemili term yenidoğanlarda indirek hiperbilirubineminin şiddetini etkileyen risk faktörlerini belirledik, izlem ve tedavi uygulamalarımızı etkileyebilecek olası nedenleri araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yenidoğan Sarılığı

Sarılık, bilirubin miktarının artması ve bilirubinin dokularda birikmesi sonucu, deri ve mukoza renginin sarıya boyanmasıdır. Erişkinlerde total serum bilirubin (TSB)'in 2 mg/dl'den fazla olması durumunda, yenidoğanda ise damarsal dağılımın özelliği nedeniyle 5-7 mg/dl üzerindeki değerlerde sarılık görünür hale gelir (10, 11).

Fizyolojik yenidoğan sarılığı, bilirubin metabolizmasının temel basamaklarının gelişme sürecinde olmasından kaynaklanan aşırı bilirubin yükü nedeniyle ortaya çıkar (12). Bu tip sarılıklar araştırma ve tedavi gerektirmez ancak term bebeklerde 12.9 mg/dl'yi aşan durumlar patolojik olarak kabul edilir ve bu durumda etyolojiye yönelik ileri araştırmalar başlatılır (13).

Sarılıkların büyük bir kısmı selim seyirli olup sekelsiz iyileşir. Ancak yüksek indirekt bilirubin seviyesi nörotoksik etkisiyle yenidoğanda kalıcı hasarlara neden olmaktadır. Bu nedenle yenidoğanın indirekt hiperbilirubinemisinin erken tanınması, risk faktörlerinin belirlenmesi, risk faktörü taşıyan yenidoğanların yakın takip ve tedavisi önemlidir.

### 2.2. Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi

Bilirubin metabolizmasındaki ana basamaklar; bilirubin sentezi, plazmada transportu, karaciğere alımı, hepatik konjugasyon, safraya atılması ve barsaktan geri emilmesidir. Hepatik alım ve konjugasyon basamakları fizyolojik sarılığın oluşum mekanizmasına önemli ölçüde katkıda bulunur.

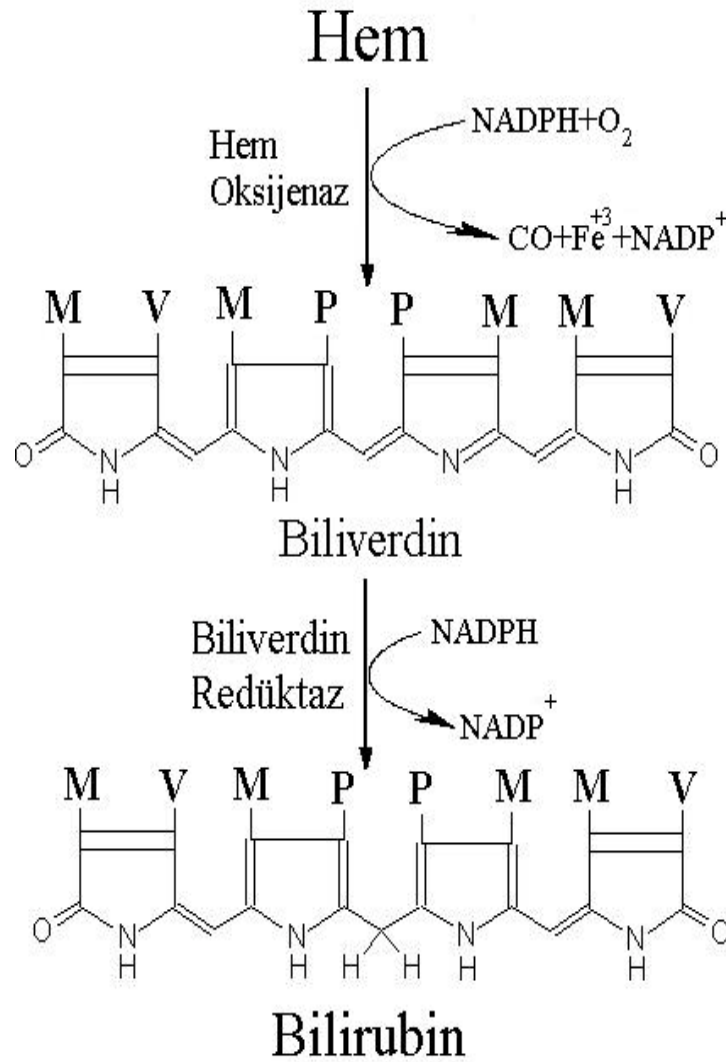
#### 2.2.1. Bilirubin Sentezi

Bilirubin, hem katabolizması sonucunda oluşan yeşil bir pigment olan biliverdinin indirgenmesi sonucunda oluşan yeşil-turuncu bir pigmenttir. Bilirubinin %80-90'ı fetal eritrositlerin hemolizi sonucunda hemoglobinin parçalanmasıyla açığa çıkan hem (demir protoporfirin IX)'den meydana gelir. Hem; myoglobin, katalaz, peroksidaz, nitrik oksit sentetaz, mitokondriyal ve mikrozomal sitokromlar gibi birçok hemoproteininde bulunan bir protoporfirin halkasıdır. Bu nedenle, elektron transportu, oksidasyon redüksiyon olayları, ilaç metabolizması ve detoksifikasyon için gerekli bir maddedir. Her hücre kendi hemini gereksinimleri

doğrultusunda sentez eder. Böylece hem sentez ve yıkımı dengede tutulur. Bir gram hemoglobinin yıkımından 35 mg bilirubin oluşur. Hemoglobin dışında hem içeren diğer hemoproteinlerden de bir miktar bilirubin meydana gelir (14,15). Yenidoğanda bilirubin oluşumuna doğumu izleyerek yıkım altında olan kemik iliği, dalak ve karaciğer dokusundaki eritrosit prekürsörleri erişkinlerden daha fazla oranda katkıda bulunur.

Dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retikuloendotelial hücreler tarafından eritrositlerin parçalanması sonucunda ortaya çıkan hemoglobin, hem ve globin şeklinde katabolize edilir. Globin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar. Hem molekülünün katabolik yolundaki ilk basamak aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamak olan biliverdin oluşumudur. Mikrozomal bir enzim olan hem oksijenazın etkisiyle gerçekleşen bu basamakta heminin alfa metilen bağı açılır, böylece vücutta yeniden kullanılabilen demir ve solunum yoluyla uzaklaştırılan karbon monoksit (CO) açığa çıkar. Bu olay sırasında ortamda oksijen (O<sub>2</sub>) ve nikotin adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaza (NADPH) gereksinim vardır. Hem oksijenaz (HO), karaciğer, dalak ve makrofajlarda bulunur ve hem yükü arttıkça enzimin aktivitesi de artar. Kalay, çinko, protoporfirin gibi metalloporfirinler ise hem oksijenazı inhibe eder. Buradan hareketle hiperbilirubineminin tedavisinde metalloporfirinler kullanılmıştır (16). İkinci aşamada biliverdin redüktaz enzimi katalizörlüğünde NADPH ile birlikte biliverdinden bilirubin meydana gelir. Biliverdinin özellikle IXa izomerine afinitesi olan biliverdin redüktaz yüksek hem oksijenaz aktivitesi olan dokularda fazla miktarda bulunduğu için, biliverdin hızla bilirubine dönüştürülür, serum yada safrada pek bulunmaz (Şekil 1.1).

Bilirubin, üç tek karbon köprüsüyle birbirine bağlanmış dört pirol halkasından oluşur. Ortadaki karbon köprüsü, orta 2 pirol halkasına tek olarak bağlanır, yanlardaki 2 karbon köprüsü ise diğer iki pirol halkasına çift bağla bağlanır. Bu çift bağlarda 2 farklı konfigürasyon olabilir. Bunlardan birine Z (Almanca zusammen = beraber), diğerine E (Almanca entgegen = karşılıklı) denir. Ana molekül olan hem'de bu çift bağlar Z konumunda olduğu için bilirubin 4Z, 15Z bilirubin IX  $\alpha$  adını alır. Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğundan hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır (16).



Şekil 1.1. Hem'den bilirubin oluşumu

Membranlardan geçişi kolaylaştıran bu lipofilik özellik intramoleküler hidrojen bağları sayesinde ortaya çıkar. Lipofilik özellik intrauterin dönemde plasenta yoluyla temizlenmeyi sağlarken postnatal dönemde kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur.

Bilirubinün oluşumu sırasında serbest kalan demirin büyük bir kısmı transferrine bağlanırken, oluşan eşit miktarda (CO) akciğerler tarafından değiştirilmeden atılır. CO ölçülmesi ile bilirubin üretim hızı tahmin edilebilir. Bu yöntemle yapılan değerlendirmelerde, yenidoğan bilirubin üretim hızı erişkinlerden iki kat fazla (yaklaşık 8.5 mg/kg/gün ) bulunmuştur (17).

### 2.2.2. Bilirubin Plazmada Transportu

Hemin yıkılması ile oluşan indirek bilirubin serumda taşınmaz, karaciğer ya da böbrek tarafından atılamaz, çünkü serbest bilirubin çözünürlüğü 7.8'in altındaki pH'larda oldukça düşüktür. Ancak konjuge hale gelen bilirubin plazma albumini veya hepatik ligandin gibi nonpolar, hidrofobik bileşikler için yüksek afiniteli proteinlere bağlandığında plazma gibi su içeren solüsyonlarda çözünür hale gelir. Bir gram albumin yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri ile 8.5 mg bilirubin bağlar (18). Albuminin konjuge olmamış bilirubin molekülüne yüksek afinitesi olsa da diğer bileşikler bağlanma bölgeleri için yarışa girer. Bilirubin serumda 4 değişik halde bulunabilir:

- 1) Albumine bağlı konjuge olmamış bilirubin,
- 2) Albumine bağlanmamış serbest bilirubin,
- 3) Konjuge bilirubin (Safra ve böbrek yoluyla atılabilir),
- 4) Albumine kovalan bağlarla bağlı konjuge bilirubin (Delta bilirubin).

Plazmada çok düşük düzeylerde bulunan serbest bilirubin fizyolojik rolü çok önemlidir. Kan beyin bariyeri, karaciğer sinuzoidal membranı gibi biyolojik membranlardan geçebilen bu fraksiyon, kernikterus oluşmasından sorumlu olan formdur. Ancak bağlanmamış bilirubin laboratuarda ölçümü henüz standardize olmadığı için rutin kullanıma girmemiştir. Bilirubin albumine oranı yenidoğanlarda bağlanmamış bilirubin ile orantılıdır; bu yüzden bilirubin/albumin oranı bağlanmamış bilirubin yerine kullanılmaktadır (19,20,21).

Konjuge bilirubin direk bilirubin olarak ölçülürken, albumine bağlı ve serbest olan konjuge olmamış bilirubin tamamı indirek bilirubin olarak ölçülür.

Yenidoğanlar diğer yaş gruplarından daha düşük pH'ya ve özellikle hayatın ilk günlerinde daha düşük serum albumin konsantrasyonuna sahip oldukları için yenidoğan döneminde albuminin bilirubine afinitesinin daha düşük olması beklenir. Düşük pH, bilirubin albumin bağlanma bölgesinden ayrılmasını kolaylaştırır. Ayrıca serbest bilirubin çözünürlüğünü de azaltarak kolayca hücrelere girişine olanak sağlar.

Bilirubin deri gibi değişik hücresel bölümlere taşınması çok iyi anlaşılamamıştır. Ancak bebeğin, bilirubin toksik etkilerine duyarlılığı ile ilişkili

linik bir önemi olabilir ve serum düzeyleri arttığında özellikle beyne girişini ve depolanmasını önlemek amacıyla vücut dokuları serbest bilirubin için bir depo olarak iş görebilir (12).

### **2.2.3. Bilirubin Karaciğer Hücrelerine Alınması**

Karaciğere gelen albumine bağlı konjuge olmamış bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Hepatosit içine geçen bilirubin ligandin veya Y proteini adı verilen sitozolik bir proteine bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınır. Hepatosit içindeki diğer reseptör olan Z proteininin bilirubine afinitesi zayıftır. Z proteini fetal hayatta tam gelişmiş olmasına karşın, Y proteininin ancak doğumdan sonraki 2. hafta erişkin düzeyine ulaşması yenidoğan sarılığı sebeplerinden biridir. Diğer taraftan fenobarbital gibi bazı farmakolojik maddeler de hücre içerisindeki ligandin miktarını artırır (16,22). Bilirubin bu proteinlere gerek duymaksızın membran-membran transferi ile de endoplazmik retikuluma geçebilir (12,23).

### **2.2.4. Bilirubin Konjugasyonu**

Bilirubin safra içerisine salgılanması ve vücuttan atılımı için daha suda çözünür hale gelmesi gerekmektedir. Düz endoplazmik retikuluma gelen bilirubin IX  $\alpha$  (ZZ) 'uridildifosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi' yardımıyla suda eriyen iki glukuronil grubunun bilirubinin bir veya her iki propiyonik ucuna eklenmesi ile mono ve diglukuronid şekline dönüşür. Enzim eşliğinde meydana gelen bu glukuronidasyon vücuttaki en önemli detoksifikasyon mekanizmalarından biridir (24). Bilirubin UDPGT aktivitesini dolayısıyla kendi konjugasyonunu indüklediği kabul edilir (12,13).

Yenidoğanda, özellikle prematüre yenidoğanlarda UDPGT aktivitesinin azlığı ya da yokluğu nedeniyle konjugasyon işlevi yetersiz olabilir, 17. ve 30. gebelik haftaları arasında UDPGT aktivitesi erişkinin %0.1'i iken, 30. ve 40. gebelik haftaları arasında bu aktivite on kat artarak erişkinin %1'ine ulaşır. Doğumdan sonra, ancak 6-14 haftada artarak erişkin düzeyine ulaşır (25).

### 2.2.5. Bilirubin Atılımı

Bilirubin konjuge olduktan sonra büyük konsantrasyon farkına karşın enerji gerektiren aktif bir süreçle safraya atılır. Bilirubin transhepatik taşınmasında konjuge bilirubin hepatosit kanaliküllere taşınması hız kısıtlayıcı bir basamaktır. Artmış bilirubin yapımı hallerinde ekskresyon kapasitesindeki fizyolojik kısıtlanma nedeniyle orta derecede konjuge bilirubin artışı görülebilir. Safra kanalındaki bilirubin konsantrasyonu hepatosit içindekinin 100 katına kadar ulaşır.

### 2.2.6. Enterohepatik Dolaşım

Safra kanaliküllerinden geçerek ince barsağa atılan bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronid, suda çözünebilme özelliğindedir ve bunlar stabil olmayan moleküllerdir. Bu yüzden kolayca konjuge olmamış şekle hidroliz olabilirler. Yenidoğanlarda başlangıçta mukozal bir enzim olarak bulunan ve daha ileri dönemlerde bakterilerce oluşturulan beta glukuronidaz enzimatik dekonjugasyona, yenidoğanın üst intestinal sistemindeki alkali pH'da nonenzimatik hidrolize neden olur. Oluşan konjuge olmamış bilirubin muhtemelen pasif mekanizma ile geri emilir. Geri emilen bilirubin portal sirkülasyon ile tekrar karaciğere gelmektedir. Bilirubin sentezindeki artış ile birlikte enterohepatik dolaşımdaki artış immatür yenidoğan karaciğerinin metabolize ve ekskrete edebileceğinin üzerinde bir bilirubin yüküne yol açar.

Distal barsak kesimlerine gelen bilirubin ise burada bir seri hidroksilasyon ve redüksiyon işlemleri ile ürobilinoidlere (ürobilin, ürobilinojen, sterkobilinojen, sterkobilin) dönüşür. Bu aşamada *E.coli* ve *Clostridyum perfringens* rol oynamaktadır. Oluşan ürobilinojenin de bir kısmı karaciğer tarafından reabsorbe olup enterohepatik dolaşıma girer. Böylece ekskrete edilen hepatic bilirubin hemen hepsi fekal yolla atılırken, çok küçük bir kısmı idrarla ürobilinojen olarak atılır (26).

Yaşamın ilk günlerinde yenidoğan barsağının henüz bakteriler tarafından kolonize olmaması ürobilinoidler oluşumunu geciktirir. Bu nedenle yenidoğan ciddi bir şekilde bilirubin enterohepatik emilim riski ile karşı karşıyadır (22,27). Ayrıca yetersiz kalori alımı ve mekonyum geçişinin geciktiği durumlarda da serum

bilirubin düzeyleri enterohepatik dolaşımdaki artışa bağlı olarak daha da fazla yükselebilir.

Yenidoğanda çeşitli fizyolojik mekanizmaların sonucu olarak hiperbilirubinemiye artmış eğilim vardır. Yenidoğandaki bilirubin metabolizmasının erişkinden farklı olan özellikleri şöyle sıralanabilir:

1. Fetus oksijen taşıma kapasitesini arttırabilmek için fetal hemoglobin (HbF) yapar ve fazla miktarda (18-19 gr/dl) hemoglobin taşır. Doğumdan sonra yenidoğan bebeğin oksijen taşımak için bu yardımcı mekanizmalara gereksinimi kalmaz. Erişkin hemoglobini (HbA) yapılmaya başlar ve dokulara daha kolay oksijen taşınır, bu nedenle yüksek miktarlardaki hemoglobine de gereksinim kalmaz. Yaşam süresi kısa olan (45-90 gün) fazla miktardaki eritrositlerin parçalanması sonucunda, erişkin üretiminin en az iki katı kadar bilirubin yapımı başlar (8-10 mg/kg/gün) (28).
2. Yenidoğanda konjuge olmamış bilirubinin serum albuminine bağlanma oranı ve transport kapasitesi daha düşüktür (19).
3. İndirek bilirubinin karaciğer hücresi tarafından alınması için gerekli olan proteinlerden Y proteini (ligandin) henüz tam gelişmemiştir. Ancak yaşamın ikinci haftasında erişkin düzeyine ulaşır (29).
4. Fetus ve yenidoğanlarda UDPGT enzimi immatürdür. Doğumda UDPGT aktivitesi erişkindekinin %0.1 ile %1'i kadardır. Aktivitenin erişkin düzeyine ulaşması postnatal 6-14. haftayı bulabilir (30).
5. Anneden bebeğe geçen östrojen ve pregnandiol, bilirubin konjugasyonunu önleyerek sarılığı arttırır (29).
6. Yenidoğan karaciğerinin ekskresyon yeteneği erişkine göre daha azdır.
7. Yenidoğanda direk bilirubini ürobilinojene indirgeyen anaerobik barsak florası tam gelişmemiştir ve bunun yerine konjuge olmamış hale dönerek yeniden emilir ve karaciğerin bilirubin yükünü arttırır (19).
8. Yenidoğanda dekonjuge edici enzim olan beta-glukuronidaz aktivitesinin fazla olması, daha fazla bilirubinin enterohepatik dolaşıma dönmesine neden olur.
9. Bazı yenidoğanlarda duktus venozusun açık kalması halinde, vena portadaki kanın bir kısmı karaciğere uğramadan dolaşıma geçerek hiperbilirubinemiye arttırır (19).



## 2.4. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

Her ne kadar yenidoğanların tamamına yakını fizyolojik sarılığa sahip olsa da epidemiyolojik çalışmalar hiperbilirubineminin şiddet ve süresinin; gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, ırk, coğrafi bölge, genetik yapı, beslenme durumu ve beslenme tipine göre belirgin olarak değişebileceğini göstermektedir (31).

### 2.4.1. Irk, Ailesel ve Genetik faktörler

Siyah ırkta beyazlara göre fizyolojik sarılığın pik serum bilirubin konsantrasyonu daha düşüktür. Doğu Asya ırkında hiperbilirubinemi sıklığının diğer etnik gruplara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Benzer şekilde APA'nın 2004 yılında yayınladığı klinisyenlere yönelik önerilerde, Doğu Asya ırkı major risk faktörü olarak belirtilmiştir (19).

Daha önceki kardeşle fototerapi ile tedavi edilme öyküsü, özellikle de TSB'i 15 mg/dl'nin üzerinde olan term yenidoğanlarda hiperbilirubinemi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (32,33). Bu ilişki, tekrarlayan ABO ve Rh hemolitik hastalığını veya aynı genetik geçmişi paylaşmanın çevresel bir risk faktörü olarak ortaya çıktığını yansıtmaktadır (32,34).

Hepatik bilirubin klirensinde rol oynayan UDPGT enzimini kodlayan gen sekansındaki varyasyonlarında özellikle Doğu Asya ırkındaki infantlarda hiperbilirubinemiye katkıda bulunduğunu belirten yakın zamanlı çalışmalar mevcuttur. Gilbert sendromu, G6PD eksikliği, Crigler-Najjar sendromu ve hatta ABO uygunsuzluğunda UDPGT enzimidaki genetik varyasyonların bu hastalıklardaki indirek hiperbilirubinemi şiddetini etkilediği belirtilmektedir (32,35).

### 2.4.2. Maternal ve Obstetrik Faktörler

İnsulin bağımlı diyabetik annelerin, makrozomik bebeklerinde hiperbilirubinemi daha sık görülür. Bu bebeklerde bilirubin üretimi daha fazladır çünkü yüksek eritropoetin düzeyleri nedeniyle kırmızı seri hücrelerinin üretimi

artmıştır (36,37). Ayrıca diyabetik annelerin sütündeki beta-glukuronidaz aktivitesi normalin 3 katıdır (38,36,37).

Anne yaşı ilerledikçe indirek hiperbilirubinemi daha sık görülür (24,38,33).

Sigara içen kadınların bebeklerinde hiperbilirubineminin daha az görüldüğü öne sürülmüştür. Bu, sigara içen annelerde emzirme oranının daha düşük olmasıyla ilişkili olabilir (39).

Epidural anestezipler (özellikle bupivakain) ve indüksiyon için kullanılan oksitosinin neonatal hiperbilirubinemi artırıldığı yönünde pek çok çalışma vardır (24). Aksi yönde etkileri olduğu ya da etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (39-41). Eroin bağımlısı annelerin bebeklerinde bilirubin düzeyleri daha düşüktür. Fenobarbital anneye yeterli dozda verildiğinde bebeğin ilk haftadaki bilirubin düzeylerini düşürür (13).

Vajinal yolla doğan bebeklerde bilirubin düzeyleri sezeryanla doğanlara göre daha yüksektir. Vakum ekstraksiyonu gibi enstrumantasyon uygulanan bebeklerde sarılık daha fazla görülür (13,42).

### **2.4.3. Bebeğe Ait Faktörler**

Düşük doğum ağırlığı ve küçük gestasyon yaşı hiperbilirubinemi riskini artırır. Kiloları  $\geq 2000$  g üzerinde olan 51387 yenidoğanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, gestasyon yaşı 36-37 hafta olan yenidoğanların belirgin hiperbilirubinemi geliştirme riskinin gestasyon yaşı 39-40 hafta olan yenidoğanlara göre 5.7 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ve her gestasyon haftası düşüşünde, hiperbilirubinemi gelişme riski 0.6 kat artmıştır (33). Geç preterm infantlarda UDPGT aktivitesinin term infantlara göre daha düşük oluşu, emme ve yutmada immatür iteleri nedenli laktasyon başarısızlıkları hiperbilirubinemi gelişme riskini arttırmaktadır (32).

Çalışmalar erkek infantlarda hiperbilirubinemi riskinin kızlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (43).

Yetersiz kalori alımı ve özellikle doğum sonrası ilk birkaç gün içinde olan kilo kayıplarının hiperbilirubinemi ile belirgin ilişkisi olduğu saptanmış ve bu durumlarda enterohepatik dolaşımın artması primer mekanizma olarak belirtilmiştir (38,40).

Kazein hidroksilat formulaları ile beslenen bebeklerin, standart kazein veya whey proteinin dominant olduğu formulalarla beslenen bebeklere göre TSB değerlerinin 10-18. günlerde belirgin olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (44).

Anne sütüyle beslenme ve hiperbilirubinemi arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda serum bilirubininin 12 mg/dl üzerine çıkması anne sütü ile beslenen bebeklerin %12.9'unda görülürken formül ile beslenen bebeklerin % 4'ünde görülmüştür ( 16,45-47).

Polisitemi ve damar dışına kanama (sefal hematoma, iç organlara kanama gibi) hiperbilirubinemi riskini artırır (15).

#### **2.4.4. Çevresel faktörler**

Deniz seviyesinden 3100 metre yüksekte doğanlarda, 1600 metre yüksekte doğanlara göre iki kat fazla hiperbilirubinemi görülmüştür. Neden olarak yüksek rakımda doğan bebeklerde hematokrit değerlerinin daha yüksek olabileceği düşünülmeye karşın iki grup arasında hematokrit değerleri yönünden fark bulunamamıştır (13).

Yenidoğan ünitesinde dezenfeksiyonun fenolik deterjanla yapılması sonucu iki hastanede hiperbilirubinemi epidemisi yaşanmıştır (13).

Yenidoğanlarda pankuronyum, sentetik K vitamini preparatlarının ve kloral hidratin verilmesi hiperbilirubinemi riskini artırır (13). Seftriakson, sefaperazon gibi antibiyotiklerle bazı iyodlu kontras maddeler albumine bağlanmak için bilirubinle yarıştığından sarılığı olan yenidoğanlarda kullanılmamalıdır (13).

Hiperbilirubinemi görülen bazı bebeklerde ve annelerinde plazma çinko düzeyleri kontrollere göre düşük bulunmuştur. Çinko eksikliğinin yenidoğanda eritrosit membranında bir bozukluğa ve hemolize yol açtığı, bu sebeple çinko eksikliği olan bebeklerde hiperbilirubineminin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (48).

#### **2.5. Anne Sütü ve Sarılık**

İlk kez 1960'lı yıllarda tanımlanmış olan anne sütü sarılığı çocuk hekimlerinin sık karşılaştığı bir sorundur (49). Yenidoğan sarılığının şiddetini ve paternini değiştiren en sık değişken beslenme metodudur. Asya ırkında daha belirgin

olmak üzere tüm ırklarda, anne sütü ile beslenen bebeklerde sarılığın şiddeti ve süresi formül mama ile beslenenlere göre artmıştır (50-52,17).

İki farklı, fakat ilişkili olay tanımlanmıştır. Birincisi; anne sütü ile beslenme ile ilişkili sarılık ya da erken başlangıçlı anne sütü sarılığı, hayatın ilk günlerinde ortaya çıkan anormal bir durumdur. İkincisi; geç başlangıçlı anne sütü sarılığı, hayatın beşinci gününden sonra başlayan ve birkaç hafta, hatta hayatın üçüncü ayına kadar sürebilen ve yenidoğan fizyolojik sarılığının normal bir varyasyonu olarak kabul edilen bir durumdur (50,52,36).

### **2.5.1. Erken Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı**

Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı, anne sütü ile yeterince beslenememe veya yetersiz anne sütü ile beslenme sarılığı olarak da adlandırılır. Bebeğin ilk 24-48 saatte emmeye adaptasyonuna özellikle ilk çocuğunu doğuran annenin emzirme konusundaki tecrübesizliği de eklenince ilk günlerde süt verimi düşer. Bu dönemde çocuk aç kalacak korkusuyla formülle beslenme yapılması, süt miktarının daha da azalmasına yol açar. Sonuçta bebek, yalnızca formül ile beslenen bir bebeğe kıyasla daha az beslenerek dehidratasyona girer ve mekonyum pasajı da gecikir. Artmış intestinal geri emilim ve azalmış kalorik alım mekanizmaları ile sarılığa yol açar (53).

Uygun hastane politikaları oluşturularak, barsaktaki kolostrum ve sütün yeterli hacim ve sıklığını sağlayacak şekilde erken emzirmeye başlanması, su, şekerli su gibi sıvılarla desteklenmeden emzirmenin öğretilmesi ve sürekliliğinin sağlanması erken başlangıçlı anne sütü sarılığını önleyebilir (17,37,39,50,52).

### **2.5.2. Geç Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı**

1963 yılında ilk tanımlandığında bir hastalık olduğuna ve tüm anne sütü ile beslenen bebeklerin yalnızca %1'inde ortaya çıktığına inanılmıştır (40). Epidemiyolojik çalışmalar anne sütü ile beslenen bebeklerin %10-30'unda 2-6. haftalar arasında sarılığın ortaya çıktığını, bazı bebeklerde bu sarılığın 3 ay devam ettiğini bildirmektedir (23). Burada tipik olarak sarılık yavaş yavaş yükselir ve yaklaşık 2. haftada 5-10 mg/dl düzeyine gelir, hayatın birinci ayından sonra yavaş yavaş düşer. Ancak bazı bebeklerde 20-30 mg/dl'yi geçen şiddetli etkilenmelerde

görülebilmektedir ve bunların bazıları beyin zedelenmesine neden olabilecek kadar tehlikeli olabilmektedir (54,55).

Anne sütü sarılığında bebekte hemoliz bulgusu yoktur, bebek hasta görünümü de değildir, vücut ağırlığı artışı ve intestinal fonksiyonları normaldir. Tanı ancak diğer patolojik nedenler dışlanarak konur.

Geç anne sütü sarılığına yol açan birçok faktör bildirilmiştir (49,55). Fetal hayatta barsağa atılan bilirubinin fetal dolaşıma geri emilerek plasentaya geçmesini sağlayan  $\beta$ -glukuronidaz kolostrumda yüksek düzeyde bulunmakta ve anne sütü sarılığında rol oynadığı düşünülmektedir (56-60). Yapılan bir çalışmada yenidoğan sarılığı olan ve olmayan bebeklerin annelerinin kolostrumları karşılaştırıldığında, sarılıklı yenidoğanların kolostrumunda daha yüksek düzeyde IL-1 $\beta$  saptandığı, bu inflamatuvar sitokinin intestinal sistemdeki enterositleri stimüle ederek  $\beta$ -glukuronidaz aktivitesini arttırdığını öne sürülmüştür (61).

Pregnan-3 $\alpha$ , 20  $\beta$  diol'ün anne sütü sarılığında sorumlu olduğu eskiden beri düşünülmektedir. Bu progesteron metabolitinin UDPGT enzimini inhibe ettiği in vitro olarak gösterilmiştir. Anne sütü sarılığı olan bebeklerin süt ve idrarında bu metabolitin izomerinin gösterilmesine karşın bu konudaki şüpheler devam etmektedir (54).

Anne sütündeki yüksek lipaz aktivitesi barsaktaki trigliseritleri parçalayarak nonesterifiye yağ asitlerinin oluşmasını sağlar. Yapılan çalışmalarda, sarılıklı bebeklerin anne sütünde nonesterifiye yağ asitlerinin arttığı, UDPGT enzim aktivitesini %79-100 inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu sütlerde yağ asitlerinin 10 kat fazla olduğu ve aynı zamanda lipaz aktivitesinin de yüksek olduğu saptanmıştır (62). Aynı zamanda karaciğere ulaşan bu yağ asitlerinin Y ve Z proteinlerine bağlanarak bilirubin konjugasyonunu inhibe ettiği öne sürülmüştür (54-56).

Anne sütü sarılığının etyolojisinde genetik nedenlerinde rol aldığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada UGT1A1 gen mutasyonu ile anne sütü sarılığı arasında ilişki olduğu, bu mutasyona sahip bebeklerde anne sütü sarılığının daha belirgin olduğu bildirilmiştir (63).

## 2.6. Fizyolojik Sarılık

Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan geçici hiperbilirubinemi fizyolojik sarılık olarak adlandırılır. Fizyolojik sarılık iki fazda gözlenir. Faz I, ilk üç gün içinde pik

değerine ulaşan beşinci güne kadar bilirubin azaldığı dönemi kapsar. Bu dönemden sonra bilirubin iki hafta kadar 2 mg/dl civarında sabit kaldığı dönem faz II olarak adlandırılır. Faz I, fazla miktarda olan bilirubin yapımının konjugasyon eksikliği ile birlikte olması nedeniyle görülür (64). Faz II fizyolojik sarılığın mekanizması daha az bilinmekle birlikte bilirubinün hepatik alımındaki eksiklik ile birlikte devam eden aşırı bilirubin yükünden kaynaklandığı düşünülmektedir (23).

#### **Fizyolojik sarılık tanı kriterleri (64)**

1. Sarılığın ilk 24 saatten sonra başlaması,
2. Total bilirubin artış hızının günde 5 mg/dl'den fazla olmaması,
3. Total bilirubin düzeyinin term bebeklerde 12.9 mg/dl'yi, preterm bebeklerde 15 mg/dl'yi geçmemesi,
4. Direkt bilirubin düzeyinin 2 mg/dl'yi geçmemesi,
5. Sarılığın term bebeklerde bir haftadan, preterm bebeklerde iki haftadan uzun sürmemesi.

Kordon kanında normal şartlarda 1-3 mg/dl seviyelerinde olan indirek bilirubin düzeyi, günde en fazla 5 mg/dl artarak, 2. ve 3. günde sarılık gözle görülür hale gelir. Ortalama olarak 4. günde en yüksek seviyeye çıkan bilirubin değeri (~12 mg/dl), ikinci haftanın sonunda 2 mg/dl düzeyine iner. Preterm yenidoğanlarda direk bilirubin değeri biraz daha yavaş artarken, daha uzun süren ve daha yüksek düzeylere (~15 mg/dl) ulaşan sarılık görülür (50).

Term ve preterm bebeklerde fizyolojik sarılık tanısı, hikaye, klinik ve laboratuvar bulguları ışığında, sarılığın bilinen sebepleri dışlanarak konabilir.

## **2.7. Patolojik Sarılık ve Sebepleri**

#### **Patolojik sarılık tanı kriterleri (64)**

1. Kord kanı bilirubin düzeyinin 5 mg/dl'nin üzerinde olması,
2. Klinik olarak sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması,
3. Total bilirubin artış hızının günde 5 mg/dl'yi geçmesi,
4. Total bilirubin düzeyinin term bebeklerde >12.9 mg/dl'yi, prematürelere ise yaşa ve gestasyona uygun sınırları geçmesi,
5. Direk bilirubin düzeyinin 1.5-2 mg/dl'yi veya TSB düzeyinin %10'unu aşması,

6. Klinik olarak sarılığın term bebeklerde bir haftadan, prematürelde iki haftadan uzun sürmesi,
7. Hemoliz bulguları ile birlikte olması.

Ayrıca ailede hemolitik hastalık hikayesi, hepatomegali, splenomegali, fototerapi başarısızlığı, kusma, letarji, zayıf emme, aşırı tartı kaybı, apne, bradikardi, tiz sesli ağlama, anormal vital bulgu, akolik gaita, idrarda bilirubin ya da kernikterus bulguları varsa yine patolojik bir sarılık düşünülmelidir (50).

Yenidoğanda patolojik indirek hiperbilirubinemi nedenleri aşağıda özetlenmiştir:

### **A- Bilirubin Yapımında Artış**

#### 1-Hemolitik hastalıklar

##### a. İmmün mekanizmalı

Rh uyumsuzluğu

ABO uyumsuzluğu

Subgrup uyumsuzluğu

##### b. Kalıtsal

Eritrosit membran defektleri ( herediter sferositoz, eliptositoz, stomatositoz)

Eritrosit enzim defektleri (G6PD eksikliği, pirüvat kinaz eksikliği)

Hemoglobinopatiler ( alfa talasemi, beta talasemi)

Anstabil hemoglobin

#### 2- Diğer nedenler

Sepsis

Dissemine intravasküler koagülasyon

Kanama; pulmoner, abdominal, serebral extravazasyon

Polisitemi

Makrozomik, diabetik anne bebeği

#### 3-Artmış bilirubinin enterohepatik dolaşımı

### **B-Bilirubin Atılımında Azalma**

#### 1- Prematürite

#### 2- Doğuştan metabolizma hastalıkları

a. Crigler Najjar sendromu tip1 ve tip 2

b. Gilbert sendromu

c. Tirozinemi

d. Hipermetiyonemi

3-Metabolik nedenler

a. Hipotiroidizm

b. Hipopituitarizm

### 2.7.1. Rh Uyuşmazlığı

Rh immünizasyonun olabilmesi için Rh (-) bir anne, Rh (+) bir bebek taşımalıdır. Maternal immünizasyon için fetal eritrositlerin anne kanına geçmesi gerekmektedir. Rh sistemindeki antijenler C,c,D,d,E,e olarak isimlendirilir. Her antijen uygun şartlar altında, spesifik bir antikor cevabına yol açarken, %90 oranında antikor yanıtı D antijenine bağlı oluşur. Eritrositler üzerinde D antijeni varsa (homozigot DD veya heterozigot Dd) Rh (+) olarak isimlendirilir. D antijeni fetal eritrosit üzerinde 11. haftadan itibaren belirmeye başlar. Anti D antikoru 19S ve 7S yapısında olup 7S yapısında olanlar plasentayı geçerek fetusta hemolize neden olurlar. Anti D antikoru ile kaplanan eritrositler karaciğer ve dalakta parçalanır. Fetal hücreler gebeliğin herhangi bir döneminde anne dolaşımına geçebilir. Ancak en fazla geçiş doğum sırasında ya da amniyosentez sırasındaki travma ile olur. İlk gebelik sırasında anti D antikoru oluşan annelerin genellikle Rh (+) annelerden doğdukları saptanmıştır. Bu anneler fetus iken kendi annelerinden geçen Rh (+) eritrositlerle sensitize oldukları düşünülmektedir. Rh (-) annenin Rh (+) gebelik sayısı arttıkça annenin sensitizasyonu artmaktadır (65).

Hastalık insidansı ırklar arasında değişir. Beyazların %85'i, siyahların %93'ü Rh (+)'tir. Bu nedenle Rh uygunsuzluğu beyaz ırkta üç kat fazladır.

Annenin primer immunizasyonu için 0.5-1 ml kan yeterli olabilmektedir. Annede ilk antikor yanıtı IgM tipi anti D oluşumudur, daha sonra IgG tipi anti D oluşur ve indirek Coombs reaksiyonu pozitifleşir. Yalnızca IgG tipi antikorlar plasentadan geçebildiğinden, annenin sensitizasyonunu en iyi bu antikorların titresi gösterir. Eğer anne ve fetus arasında ABO uygunsuzluğu da varsa anne dolaşımına geçen Rh (+) fetal hücreler, annenin doğal anti-A veya anti-B antikorları tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılır. Bu nedenle Rh uygunsuzluğu ile birlikte ABO uygunsuzluğu da varsa Rh sensitizasyonu daha az görülür (14,18).

Fetusa geçen IgG anti D antikorların Rh (+) eritrositlere bağlanması sonucu direkt Coombs testi pozitifleşir ve bu antikorların miktarlarına göre fetus



eritrositlerinde değişik derecelerde hemoliz olur. Uygun antijenik karşılaşmaya karşın, Rh (-) annelerin antikör oluşturma kapasitesi değişkendir. Yapılan çalışmalarda anti D varlığı tespit edilen Rh (-) annelerin izoimmunizasyon oranları %10'dan az tespit edilmiştir (50).

Hastalığın şiddeti klinik bulgu vermeyen minimal hemolizden derin anemi, eritroblastozis fetalis ve hidrops fetalis tablosuna kadar değişkenlik göstermektedir. Etkilenen infantların yaklaşık % 50 kadarında doğumda tedaviye ihtiyaç göstermeyen hafif bir anemi görülür ve hiçbir zaman şiddetli hiperbilirubinemi gelişmez. Yaklaşık % 25-30 kadarında fototerapi ve/veya kan değişimi gerekirken, % 20-25 kadarında intrauterin dönemde hidrops geliştirecek kadar şiddetli klinik tablo gelişir (66).

İntrauterin dönemde anemi, doğumdan sonra hiperbilirubinemi önemli sorunlardır. Etkilenen bebek eritrosit yapımını arttırarak hemolize yanıt verir. Bu nedenle kan periferik yaymasında çekirdekli eritrositler ve retikülosit düzeyinde yükselme görülür. Kemik iliği dışında aktif eritropoez olur ve hepatosplenomegali gelişir.

Fetal dönemde oluşan bilirubin plasenta tarafından temizlendiği için doğumda bu bebeklerin bilirubin düzeyleri 5 mg/dl altındadır. Ancak ilk yarım saat içinde bilirubin hızla yükselir. Ağır eritroblastozis fetaliste nonkonjuge bilirubinle birlikte konjuge bilirubin de artmış olarak bulunabilir. Bunun sebebi, hem konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişen karaciğer konjesyonu, hem de ekstramedüller hematopoezin sinuzoidlere yaptığı bası sonucu karaciğerin atılım fonksiyonunun azalmasıdır (16).

Prenatal dönemde immunize olmamış ve eşi Rh (+) olan tüm Rh (-) annelere 28. gestasyon haftasında 300 g anti D immunglobulin yapılır. Standart doz olarak uygulanan 300 g IgG 30 ml'ye kadar fetal kanda korumayı sağlayacak dozdur. Bu doz miyadında olan doğumların %99'unda profilaksi sağlamaya yeterlidir. Anti D IgG'nin doğumdan sonraki 72 saat içinde uygulanması ise ampirik bir uygulama olup, 13 güne kadar olan uygulamalarda kısmen de olsa koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir (67).

Bu bebeklerde kernikterus riskinin, hızla yükselen bilirubin değerleriyle arttığı ve kan değişimi ile riskin belirgin olarak azaldığı 1950'lerden beri

bilinmektedir. Kernikterus riskinin tedavisiz bırakılan hemolitik hastalıklı bebeklerde, hemolitik hastalığı olmayanlardan çok daha yüksek olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bu bebeklerde, total serum bilirubin değeri 20 mg/dl altında tutulduğunda kernikterus gelişme olasılığının olmadığı kabul edilir (13).

### **2.7.2. ABO Uygunsuzluğu**

Anti A ve anti B antikorları Ig A, Ig M, Ig G yapısındadır. A ve B kan grubunda olanlarda bulunan anti A ve anti B antikorlar çoğunlukla Ig M yapısında, O kan grubunda olanlarda ise çoğunlukla Ig G yapısındadır. Bu nedenle ABO hemolitik hastalığı olan bebeklerin annelerinin hemen tamamı O grubundadır.

ABO hemolitik hastalığı, APA'nın 2004 yılında yayınladığı öneriler rehberinde şiddetli hiperbilirubinemi için major risk faktörü olarak belirtilmiştir (19). ABO uygunsuzluğu gebeliklerin yaklaşık %15'inde görülsede, bu infantların çok küçük bir kısmında şiddetli hiperbilirubinemi gelişir (68,69). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde direk Coombs testi pozitifdir, bunlarında yaklaşık %15'inde TSB değeri 12,9 mg/dl ve hafif üzerinde seyredir. Direk Coombs testi negatif ABO uygunsuzluğu olan infantlarda şiddetli hiperbilirubinemi gelişme riski ABO uygunsuzluğu olmayan infantlara göre daha yüksek değildir (69). Yakın zamanda Herschel ve ark. (70) tarafından direk Coombs testinin ABO hemolitik hastalığının tanısında ve seyrinde önemli olduğu ve direk Coombs testi negatif olan, belirgin hiperbilirubinemi gelişen hastalarda izoimmünizasyon dışında başka nedenlerinin ekarte edilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Hayatın ilk 24 saati içerisinde TSB değerinin 10-15 mg/dl veya hafif üzerinde olmasını takiben 2. günde TSB değerinin hızlı artışla 15-20 mg/dl civarında plato çizmesi tipiktir (68). ABO hemolitik hastalığında hiperbilirubinemi kontrolünde özellikle mavi floresanlı devamlı yoğun fototerapi uygulaması birçok vakada tercih edilir (71). İntravenöz immunglobulin tedavisi direk coombs pozitif saptanan vakalarda hemolizi ve kan değişimi ihtiyacını azaltmaktadır (72).

### **2.7.3. Minor Kan Grubu Uyuşmazlıkları**

Yenidoğan hemolitik hastalığı vakalarının yaklaşık %3'ünden sorumlu olan Duffy, Kidd ve MNS antijenleri Rh sisteminin daha az antijenik komponentleridir. Patofizyoloji Rh ve ABO uygunsuzlukları ile eşitir. Hastalığın spektrumu subklinik

hemolizden, aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemiye kadar değişir. ABO ve Rh sistemi hariç tutulursa, anti K en sık meydana gelen antikordur. K(-) kişilerde anti K oluşumu sıklıkla K(+) kan uygulamasından sonra meydana gelmektedir. On üç bin gebede yapılan bir çalışmada, anti K'ya bağlı hemolitik hastalık sıklığı 1/1000 olarak bulunmuştur (73). Nadir de olsa anti Kell hemolitik hastalığa bağlı hidrops fetalis olguları bildirilmiştir.

#### **2.7.4. Eritrosit Enzim Defektleri**

Eritrositlerde enerji üretimi esas olarak aerob ve anaerob glikolize bağlı olup oksidatif fosforilasyon kullanılmaz. Bu sebeple glikoliz sürecinde meydana gelen aksamalar eritrosit ömrünü ve fonksiyonunu etkiler.

#### **G6PD Eksikliği**

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği dünya çapında şiddetli hiperbilirubinemi ve kernikterusa yol açan enzim defektleri arasında en sık görülenidir. X'e bağlı resesif geçiş gösterir. Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Arap yarımadası, Güneydoğu Asya ve Afrika bu enzim eksikliğinin en çok görüldüğü yerlerdir. X kromozomunda yerleşik olan G6PD geni üzerinde 90'dan fazla mutasyon tespit edilmiştir. Enzimin bu kadar varyantının bulunması, hemolitik hastalığın geniş bir spektruma sahip olmasına yol açar (50).

Diğer yaşı gruplarına göre yenidoğan döneminde G6PD eksikliğinin klinik bulguları daha ciddi bir şekilde ortaya çıkabilir ve yenidoğanlarda anemiden çok hiperbilirubinemi dikkat çekicidir. G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda klasik olarak hiperbilirubinemi iki şekilde ortaya çıkar. Birincisi TSB değerinde çevresel faktörlerin etkisiyle (örn: ilaçlar, enfeksiyonlar, göbek sterilizasyonunda kullanılan maddeler, naftalin inhalasyonu, K vitamini gibi) ani ve şiddetli artış olur ve bu ani artış öngörülemediğinden hiperbilirubinemiye önlemek ve tedavi etmek güçtür (74,75). İkinci ortaya çıkış şekli, UGT1A1 geninde UGT1A1 gen ekspresyonunu engelleyen ve bu nedenle hepatik bilirubin konjugasyonunu sınırlayan genetik polimorfizmle birlikte hafif bir hemolizin eşlik ettiği durumdur (32). G6PD eksikliğinin yaygın olduğu toplumlarda kordon kanında araştırma yapılarak etkilenmiş bebekler erken dönemde tespit edilerek sarılığa bağlı meydana gelecek nörotoksisiteden korunabilir.

### **Piruvat Kinaz Eksikliği**

Tüm etnik gruplarda görülebilen piruvat kinaz eksikliği, otozomal resesif geçişli, G6PD eksikliğine göre daha seyrek görülen bir enzim eksikliğidir. G6PD eksikliğinin aksine sarılık, anemi, retikülositoz bulguları başlangıçtan beri vardır. Sarılık kan değişimi gerektirecek kadar yüksek düzeylerde olabilir. Enzim eksikliği sadece niteliksel değildir, bazen de yapı bozukluğu ya da stabilizasyon yetersizliği şeklinde ortaya çıkar. Piruvat kinaz enzim eksikliği, uzamış sarılıklı ve sferositozu olmayan, Coombs testi negatif hemolitik anemili bebeklerde düşünülmesi gereken bir durumdur (12).

### **2.7.5. Eritrosit Membran Bozuklukları**

Hücre membranlarındaki lipid tabaka, integral proteinler aracılığıyla biyolojik fonksiyonların yapılmasından sorumludur. Bu aynı zamanda hücre iskeleti proteinlerinin yapışması için bir bölgedir. Böylece asıl membran fonksiyonu olan şekil ve stabilite sağlanmış olur. Membran hücre iskeleti bölümündeki bazı anormallikler eritrositlerdeki morfolojik defektler ile sonuçlanabilir. Anormal şekilli eritrositler dolaşımdan RES tarafından çekildiğinden bu defektlerin birçoğu bir dereceye kadar hemolitik anemiye neden olabilir. Herediter sferositoz, eliptositoz, piknositoz, piropoikilositoz ve stomatositoz sendromlarının tanıları yenidoğan döneminde zordur, çünkü bu dönemde eritrosit şekli ve boyutları oldukça farklılık gösterebilir (65).

Herediter sferositozların %75'i otozomal dominant kalıtım gösterdiği için ailede anemi, sarılık, safra kesesi taşı varlığı, splenektomi öykülerinin pozitifliği tanıyı destekler. Ağır anemi ve hidrops fetalis, herediter sferositoz ile band 3 ve spektrin proteinine ait defektif genler birlikteliğinde karşımıza çıkabilir (13). Kesin tanı, periferik kan yaymasında sferositik eritrositlerin görülmesi ve inkübasyonlu osmotik frajilite testleri ile konur. ABO hemolitik hastalığında da mikrosferositler görülebileceği için direk Coombs testi ile immunizasyondan ayırt edilmelidir (12).

### **2.7.6. Hemoglobinopatiler**

Genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkmazlar. Homozigot alfa talasemi erken yenidoğan döneminde anemi, hemoliz, hidrops fetalis, ölü doğum veya

doğumdan kısa bir süre sonra ölüme neden olabilir. Hb F’de beta zinciri bulunmadığı için beta talasemi yenidoğanlarda kendini göstermez.

Orak hücreli anemi de, Hb F’in Hb S üzerinde polimerizasyonu ve oraklaşmada inhibitör etkisi olduğundan yenidoğan döneminde klinik bulgu vermez (13).

### **2.7.7. Polisitemi**

Hematokrit sayısındaki artış yenidoğan sarılığı için risk faktörüdür, eritrosit kütleindeki artış karaciğerde bilirubin yapımında artışa sebep olur. Bununla birlikte semptomatik tedavi yada parsiyel kan değişimi uygulanan polisitemik infantların ortalama bilirubin değerleri, hiperbilirubinemi insidansı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (76). Doğumdan sonra çıkıştan 30 cm yukarıda tutulan infantlarda yapılan bir çalışmada, kord klemplenmesinin geciktiği infantlarda 72. saat ortalama bilirubin değeri 7,7 mg/dl olarak, erken klemplenen infantlarda ise bu değer 3,2 mg/dl olarak saptanmıştır (77).

### **2.7.8. Enfeksiyonlar**

Yenidoğan döneminde enfeksiyonlara sarılık eşlik eder. Özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve sepsis sık sarılık nedenlerindedir.

Sepsis eritrositlerde hemolize neden olarak bilirubin yükünü artırır, ayrıca karaciğerde konjugasyonda azalma sonucu bilirubin atılımında azalmaya neden olabilir. Bakteriyel, viral, fungal ve protozoal enfeksiyonlar aynı zamanda hepatite neden olarak direk bilirubin yüksekliğine de neden olabilirler. Yapılan çalışmalarda İYE enfeksiyonları, asemptomatik sarılık ve ateşi olan infantlarda % 5-11 oranında saptanırken, asemptomatik infantlarda %0.7-1.4 oranında saptanmış ve etkilenen sarılıklı infantların %55’inde üriner sistem anomalileri bulunmuştur (78-83).

### **2.7.9. Bilirubin Metabolizmasındaki Bozukluklar**

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

Crigler-Najjar (CN) sendromu tip 1 ve 2, UDPGT1A1 genindeki beş eksonda bir veya daha fazla mutasyon sonucu oluşur. CN-1 sendromunda 30’dan fazla genetik mutasyon belirlenmiştir ve genetik sıklığı 1/1000 oranındadır (84,85). UDPGT aktivitesinin tam eksikliği sonucu, yaşamın ilk üç gününde kan değişimi

gerektiren bilirubin düzeyleri görülür. Tedavisiz kalırsa ilk bir ay sonunda total serum bilirubini 25-35 mg/dl düzeyine ulaşır. Bu sebeple, bu hastalıkta bilirubin ensefalopatisi ve nörogelişimsel gerilik kaçınılmazdır. Ortotopik karaciğer transplantasyonu bazı vakalarda başarılı olurken, gelecekte kesin tedavi gen terapisi ve enzimin genetik olarak üretilip yerine konması olarak gözükmemektedir (86,87).

Crigler Najjar tip 2 sendromunda birkaç infantta kernikterus bildirilmesine rağmen genellikle daha hafif şiddette hiperbilirubinemi görülür. UDPGT1A1 geninde oluşan rastgele bir mutasyon sonucu olduğu düşünülmektedir ve UDPGT aktivitesi kısmen vardır. Oral fenobarbitale 7-10 gün içinde cevap alınmasıyla tip 1'den ayırt edilebilir (88).

### **Gilbert sendromu**

Gilbert sendromu olanlarda hafif, selim, kronik, tekrarlayan indirek hiperbilirubinemi vardır; ancak karaciğer hastalığı veya aşırı hemolizi destekleyen kanıtlar yoktur. Toplumda görülme sıklığı %6-9 arasındadır, otozomal dominant veya resesif olarak kalıtım gösterir. UGT1A1 promotor bölgesindeki mutasyonun neden olduğu gösterilmiştir (86,89,90).

Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda, Gilbert sendromunun yenidoğan hiperbilirubinemisinde her alanda rol oynadığı gösterilmiştir. Anne sütü sarılığı (91,63), G6PD eksikliği (92), ABO uygunsuzluğu (93), pılor stenozu (94) gibi ikterojenik faktörlerle birlikteğinde yenidoğan hiperbilirubinemisi riski dramatik olarak artmaktadır. Tedavide fenobarbital tedavisi total serum bilirubin konsantrasyonunu %30-80 oranında azaltabilir.

### **Galaktozemi**

Galaktozemi 1/ 35.000-60.000 sıklığında görülen nadir bir hastalıktır ve yenidoğan sarılığı hastalığının ortaya çıkışında tek bulgu olabilir. Ancak galaktozemili bir yenidoğanda anlamlı sarılık hemen her zaman kusma, aşırı kilo kaybı, yetersiz beslenme, letarji ve irritabilite gibi hastalığın diğer klinik belirtilerinin eşlik ettiği durumlarda gözlenir. Hayatın ilk haftasında indirek bilirubin hakimiyeti vardır, ikinci haftadan itibaren muhtemel karaciğer hasarı nedeniyle direkt bilirubin hakimiyeti olur. Aile öyküsünün pozitifliği, eşlik eden diğer bulgular, idrarda redüktan madde pozitifliği ve *E. coli* sepsisi tanıyı destekler (95).

## 2.7.10. Endokrin Nedenler

### Hipotiroidizm

Konjenital hipotiroidi de UDPGT aktivitesi azalmıştır ve bu durum birkaç hafta veya ay devam edebilmektedir. Konjenital hipotiroidi olan yenidoğanların yaklaşık % 10'unda uzamış, aşırı artmış sarılık görülebilir. Tiroid hormonu ile tedavi sarılığın hızla düzelmesine neden olur. İnsanlarda bu durumun mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak ratlarda yapılan çalışmalarda hepatik ligandin konsantrasyonlarında düşme ve bilirubin karaciğer tutulumunda azalma gösterilmiştir. Aynı zamanda tiroid hormonları UDPGT protein ekspresyonunda rol oynayabilmektedir (54).

### Hipopituitarizm

Konjenital hipopituitarizm bazı vakalarda indirek hiperbilirubinemiye sebep olsa da ağırlıklı olarak uzamış direk hiperbilirubinemiyle karakterizedir (96). Ancak sarılığın patogenezi halen bilinmemektedir.

## 2.8. Uzamış Sarılık

Sarılık, anne sütü ile beslenen bebeklerde 14 güne kadar görülebilir. Ancak 14 günden uzun süren sarılıkta altta ciddi bir patoloji olabileceği düşünülmelidir (97). Matür bebeklerde 14 günü, prematür bebeklerde ise 21 günü geçen 10 mg/dl üzerinde olan bir hiperbilirubinemi varlığında uzamış sarılıktan bahsedilir ve altta yatan ciddi bir patolojinin belirtisi olabilir. Burada yüksek olan bilirubin direk veya indirek bilirubin olabilir (98).

## 2.9. Bilirubin Toksisitesi

### 2.9.1. Bilirubin Toksisitesinin Patofizyolojisi

#### Bilirubin Kan Beyin Bariyerini Geçişi

Nöronlarda bilirubine bağlı oluşan fonksiyon bozukluğu, bilirubin protein fosforilasyonunu inhibe etmesi ile açıklanmaya çalışılmakta, fakat mekanizması henüz tam bilinmemektedir (19). Nöronal disfonksiyon için şu hipotezler öne sürülmektedir:

1. Serbest bilirubin geçişi; bilirubin toksik etki yapabilmesi için plazmadan nörona geçmesi gerekir. Lipofilik özelliği nedeniyle serbest bilirubin kan

beyin bariyerini geçebilir, albumine bağlı bilirubin ise serebral dolaşımdan beyin dokusuna geçemez.

2. Asidozun bilirubinin çözünürlüğünü azaltarak bilirubin asit formunda dokulara geçişini kolaylaştırılması; bu teoride asıl risk asidotik bebeklerdedir. Alkali pH'da bilirubin dokulardan kolayca uzaklaştırılırken, asidozu olan yenidoğanlarda dokulara çökerek bilirubin toksisitesini oluşturabilir (99).
3. Kan beyin bariyerinin bozulması ile albumine bağlı bilirubinin geçmesi; vasküler bozukluklar, asfiksi, hipertermi, septisemi, asidoz, hiperosmolarite durumlarında kan beyin bariyerinin geçirgenliği artarak toksisite oluşmaktadır (99,100).

### **Bilirubinin Hücresel Düzeydeki Toksik Etkileri**

Hücresel düzeyde toksik etkilerin mekanizması tam bilinmemekle birlikte şu teoriler öne sürülmektedir (99):

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

### **2.9.2. Bilirubin Ensefalopatisi ve Kernikterus**

Kernikterus, Almanca bir kelime olup, ileri düzeyde sarılık sonucu ölen bebeklerin, bazal ganglialarının sarı renge boyanması durumu için kullanılmıştır. 1847 yılında ilk kez Hervieux tarafından ilk otopsi sonuçları yayınlansa da, asıl tanımlama ve “Kernikterus=nucleus’un sarılığı” teriminin kullanımı 1903 yılında Schmorl tarafından yapılmıştır (101).

Bilirubinin toksik etkilerinin hangi bilirubin düzeyinde ortaya çıktığı net olarak belli değildir. Kernikterus gelişen yenidoğanların %90’ında serum total bilirubin düzeylerinin 25 mg/dl’nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (8).

Akut bilirubin ensefalopatisinin başlangıç bulguları oldukça silik ve “non-spesifik” dir. Erken fazda beslenme güçlüğü, letarji ve hipotoni görülür. Daha sonra irritabilite, orta derecede stupor, hipertoni, ateş ve yüksek sesle ağlama ile uyku ve hipotoninin birbirlerini izlediği ataklar görülür. Tedavi edilmediği takdirde bulgular ilerler ve tonus artışı, retrokollis ile opustetanus pozisyonu oluşur, beslenme



problemleri, apne, ateş, tiz sesle ağlama, konvülziyonlar, derin stupor ve koma tablosu gelişir; mortalite oranı yüksektir. Bu tür geç bulguların ortaya çıkması, ciddi kernikterus sekeli oluştuğunun göstergesidir fakat nörotoksisite halen geri dönüşümlü olabilir.

Nörotoksisitenin geri dönüşümlü evresinde iken bilirubin düzeyinin düşürülmemesi durumunda kronik bozukluklar; atetoid tipte serebral palsy, sensoryonöral işitme kaybı, dental dizplazi, yukarı bakış paralizisi, kognitif fonksiyonlarda bozukluk meydana gelir. Bu durumda mortalite oranı %10'a kadar yükselebilir (8,102).

ABD'de en geniş veri tabanını oluşturan 33272 canlı doğumu 8 yıl boyunca izleyen Ulusal Perinatal İşbirliği Projesi'nde <20 mg/dl bilirubin düzeyinin nörolojik, mental (IQ) ve işitsel gelişime olumsuz bir etkisinin olmadığı, daha yüksek bilirubin düzeylerinin ise minor motor bozuklukla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (103). On yedi yıllık takip yapılan bir çalışmada ise  $\geq 20$  mg/dl bilirubin düzeyinin, erkek bebeklerde daha düşük IQ'ya sebep olduğu tespit edilmiştir (104). Nitekim erkek bebeklerin neonatal hiperbilirubineminin yan etkilerine daha hassas olduğu, <20 mg/dl bilirubin düzeyi bulunan 31759 tedavi görmemiş bebeğin kohort incelemesinde de gösterilmiştir (105).

Yenidoğan döneminde belirgin nörolojik bulgu olmadan yaşanan orta derecede hiperbilirubinemiye ikincil beyin hasarı olasılığı pek çok araştırmaya konu olmuştur. 15-25 mg/dl seviyelerindeki TSB ile ilişkili beyin sapı uyarılmış potansiyelleri, davranış paterni ve ağlamadaki değişikliği gösteren birçok çalışmada, serum bilirubin seviyesi tedavili ya da tedavisiz normale geldiğinde, tespit edilmiş anormalliklerin kaybolduğu görülmüştür (19).

## **2.10. Yenidoğan Sarılığının Tanısı ve Değerlendirilmesi**

Sarılık, yenidoğanlarda çok sık görülmesine rağmen hangi bebeklerin kalıcı hasar açısından riskli olduğunu belirlemek ve hangi bebeklerin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek büyük önem taşır.

Sarılığın tanısında ilk bulgu vücut renginin sararmasıdır. Deriye parmakla bastırılınca ortaya çıkan renk daha iyi bilgi verir. Muayene gün ışığında veya beyaz ışık altında yapılmalıdır. Sarılık ilk olarak yüzde ortaya çıkar ve baştan ayağa doğru (sefalokaudal) yayılım gösterir. Kramer sarılığın sefalokaudal yayılımı ve serum

bilirubin düzeyleri arasında ilişki olduğunu yayınlamıştır (106). Kramer tarafından oluşturulan risk bölgeleri Şekil 2.1’de görülmektedir.

Vücut bölgesi	Bilirubin düzeyi (mg/dl)
1	4-8
2	5-12
3	8-16
4	11-18
5	>15

Şekil 2.1. Kramer tarafından oluşturulan risk bölgeleri.

Ciltte gözlenen sarılığın meme başı seviyesinin altında olması durumunda fizik bulgular ve bilirubin düzeyi arasındaki ilişkinin güvenilirliğinin azaldığı bildirilmiştir. Meme başı seviyesinin üzerinde ise TSB değerinin 12 mg/dl altında olduğu söylenebilir (107-109).

Sarılığın gözle değerlendirilmesi, ırklar arası cilt renginin değişmesi, hızlı yükselen bilirubin düzeylerinde henüz ciltte depolanmamış olması, gözlemciye göre değişkenlik göstermesi gibi nedenlerle TSB konsantrasyonunu tahmin etmede tek başına etkili bir yöntem değildir (108,110-112).

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

Sarılık nedeni araştırılırken laboratuvar incelemelerinden faydalanılabilir, ancak tüm yapılan laboratuvar çalışmalarına rağmen sarılıklı bebeklerin %95’inde neden bulunamaz (113). APA, gebelik haftası 35 haftanın üzerinde olan sarılıklı bebeklerde laboratuvar incelemelerinin hangi durumlarda yapılması gerektiğini belirten bir kılavuz yayınlamıştır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Sarılıklı bebeklerde laboratuvar incelemesi, APA önerileri 2004.

Endikasyonlar	Değerlendirmeler
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TcB* ve/veya TSB ölçümü</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaşa göre yüksek bilirubin değerleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TcB ve/veya TSB ölçümü</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fototerapi alıyorsa veya TSB hızlı yükseliyorsa hikaye ve fizik muayene ile açıklanamıyorsa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eğer kord kanından alınmadıysa kan grubu ve direk Coombs testi</li> <li>Tam kan sayımı ve periferik yayma</li> <li>Direk bilirubin ölçümü, Retikülosit sayımı, G6PDH testi ve yapılabiliyorsa ETCOc** bakılabilir</li> <li>TSB ölçümlerini bebeğin yaşına göre 4-24 saat aralıklarla tekrarlanması</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>TSB değerinin kan değişim düzeylerine yükselmesi veya fototerapiye yanıt vermemesi durumunda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retikülosit sayımı, G6PD, albumin ve yapılabiliyorsa ETCOc* yapılmalı</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Direk (konjuge) bilirubin yüksekse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İdrar incelemesi ve idrar kültürü alınması, eğer hikaye ve fizik muayene destekliyorsa sepsis yönünden değerlendirilmesi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sarılık 3 haftadan uzun sürmüştü veya bebek hasta ise</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Total ve direk bilirubin ölçümü</li> <li>Eğer direk bilirubin yükselmiş ise kolestaz nedenleri yönünden araştır</li> <li>Tiroid ve galaktozemi tarama sonuçlarını kontrol et ve bebeği hipotiroidizm bulguları yönünden değerlendir</li> </ul>

\*Transkutan bilirubin

\*\*Ekspirasyon havasındaki karbonmonoksit düzeyi

### **İzoimmünizasyon Riski Bulunan Bebeklerin Tespit Edilmesi (19)**

- Tüm gebelerde ABO ve Rh uygunsuzluğuna yönelik antikor taylorleri yapılmalıdır.
- Eğer anneye gebelik esnasında kan grubu tayini yapılmamış veya anne Rh (-) ise kord kanından Coombs testi, kan grubu tayini ve Rh tayini yapılmalıdır.
- Anne kan grubu O Rh (+) ise, kord kanından kan grubu tayini ve Coombs testi yapılmalıdır.
- Tüm bebekler her 8-12 saatte birden az olmamak şartıyla rutin olarak sarılık açısından monitorize edilmelidir.

### **2.11. Şiddetli Hiperbilirubinemi ve Kernikterus'un Önlenmesi**

Son on yılda bildirilen kernikterus vakalarının sayılarının artması, ABO veya Rh hemolitik hastalığı olan infantlarda değilde sağlıklı görülen term ve terme yakın infantlarda rapor edilmesi ve bu infantların TSB değerlerinin yaklaşık 30 mg/dl gibi yüksek değere sahip olması dikkat çekicidir (19).

#### **Olası nedenler; (114)**

- Erken taburcu edilme (<48 saat), taburculuk sonrası erken kontrol yapılmaması (taburculuk sonrası 48 saat içinde), bu problem özellikle de terme yakın (35-37 hafta) bebekler için önemlidir,
- İlk 24 saat içinde sararan bebekte bilirubin değerinin ölçülmemesi,
- Hiperbilirubinemi risk faktörlerinin belirlenmemiş olması,
- Klinik muayene ile (gözle değerlendirme) sarılığın ciddiyetinin fark edilememesi,
- Sarılığın önemsenmemesi,
- Belirgin sarılığa rağmen bilirubin ölçümünün geç yapılması veya yüksek bilirubin değerlerine rağmen fototerapinin geç başlanması,
- Ailenin sarılık, yetersiz beslenme ve letarji gibi konularda ki endişelerine yeterli karşılığın verilmemesi olarak sıralanmıştır.

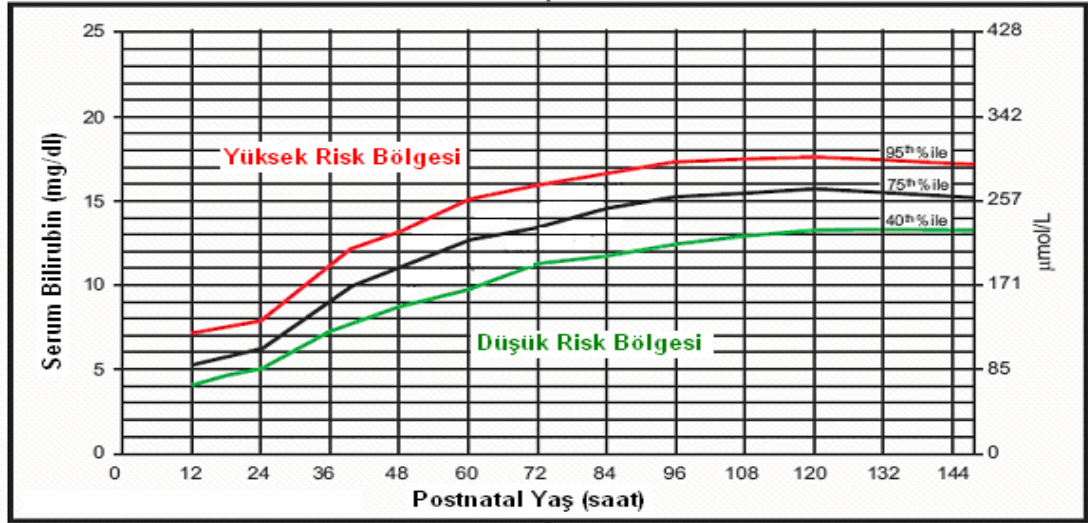
### 2.11.1. TSB Düzeyi ve Risk Tayini

1955-1961 yılları arasında yapılan Ulusal Perinatal İşbirliği Projesi'nde, 30000 bebeğin 48. saat total serum bilirubin konsantrasyonları bakılmış ve 95. persentil 12.9 mg/dl saptanmıştır, bu değer yıllarca fizyolojik sarılığın üst sınırı olarak kabul edilmiştir (115).

Maisels ve ark. 1976-1980 yılları arasında yaptıkları çalışmada ağırlıklı olarak anne sütü alan sağlıklı bebeklerde yaşamın birinci haftası için 95. persentil bilirubin değerlerini 15 mg/dl ile 17.5 mg/dl arasında saptamışlardır (116). Sağlıklı bebeklerde yapılan bu çalışmanın Coombs pozitif hemolitik anemi gibi risk faktörü taşıyan bebeklerde kullanılması güvenli değildir (117).

Hiperbilirubineminin tanımlanmasında farklı bir yaklaşımda Chou ve ark. tarafından tanımlanan ve 1994 yılında APA'nin modifiye ederek fototerapi uygulamasını önerdiği, postnatal yaşa göre bilirubin sınırlarının belirtildiği yaş (saat) spesifik yaklaşımdır. Buna göre hiperbilirubinemi; 25-48 saatlik yenidoğanda  $\geq 12$  mg/dl, 49-72 saatlik yenidoğanda  $\geq 15$  mg/dl, 72 saat üzeri yenidoğanda  $\geq 17$  mg/dl olarak, şiddetli hiperbilirubinemi ise  $\geq 20$  mg/dl kabul edilmiştir (19). 1994 yılında APA tarafından yayınlanan bu önerilerin hemolizi olan yenidoğanları kapsamaması uygulanabilirliğini sınırlandırmıştır (117).

Bhutani ve ark.'nın yaptığı çalışmada postnatal yaşa göre TSB düzeylerine bakılarak persentil eğrileri elde edilmiş ve bu eğrilere göre risk grupları belirlenmiştir (Şekil 2.2). Günümüzde kabul gören yaklaşım bebeğin postnatal yaşına göre ölçülen bilirubin değerlerinin bilirubin nomogramlarında işaretlenmesi ve özellikle taburculuk öncesi TSB değerinin bu nomogramlar üzerinde değerlendirilerek hangi risk grubunda olduğunun belirlenmesidir (117).



**Şekil 2.1 : Kramer tarafından oluşturulan risk bölgeleri.**

35 ve üstü gebelik haftasında doğan infantlarda şiddetli hiperbilirubinemi gelişimi açısından major risk faktörleri belirlenmiştir; (19)

1. Taburculuk öncesi TSB veya TcB yüksek risk bölgesi içinde olması,
2. Sarılığın ilk 24 saate görülmesi,
3. Pozitif direkt antiglobulin testi ile birlikte kan grup uyumsuzluğu, hemolitik hastalık (örn. G6PD eksikliği), yükselmiş ETCO
4. Gestasyonel yaşın 35-36 hafta arası olması,
5. Daha önceki kardeşin fototerapi almış olma öyküsü,
6. Sefal hematoma veya doğuma bağlı yenidoğanda belirgin incinme/zedelenme,
7. Özellikle emzirme yeterli olmuyorsa ve ağırlık kaybı belirgin ise, yalnızca anne sütü ile beslenme,
8. Doğu Asya ırkı.

Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeylerinin yüksek-orta riskli bölgede olması, gestasyonel yaşın 37-38 hafta arası olması, daha önceki kardeşte sarılık öyküsü, diabetik annenin makrozomik bebeği, 25 yaşın üzerinde anne, erkek cinsiyet minör risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (19).

### 2.11.2. Taburculuk Sonrası Takiplerin Programlanması

Tüm bebekler sarılığın varlığı veya yokluğu açısından değerlendirilmek üzere taburcu edildikten sonra ilk birkaç gün içinde deneyimli bir sağlık personeli tarafından muayene edilmelidir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Yenidoğanların taburcu edilme saatine göre kontrol zamanı (19)

Taburcu saati	Kontrol zamanı (st)
24 saatten önce	72 saat
24 ve 47,9 saat arası	96 saat
48-72 saat arası	120 saat

### 2.12. Yenidoğan Sarılığının Tedavisi

Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi tedavisinde farmakolojik olmayan tedavi (beslenme, fototerapi), farmakolojik tedavi ve kan değişimi gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

#### 2.12.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi

##### Beslenme

Erken dönemde anne sütü ile beslenmenin ısrarla önerilmesi ve beslenmenin düzenlenmesi önerilmelidir. Anne sütü alan ve ayrıca anne sütünün dışında destek almayan bebeklerin 3 güne kadar olan ağırlık kaybının ortalama olarak doğum ağırlıklarının %6.1±2.5 (SD) olduğu gösterilmiştir. Tamamen anne sütü alan bebeklerin %5-10'unda, 3 güne kadar ağırlık kaybı, doğum ağırlıklarının %10'u kadar olmaktadır. Eğer ağırlık kaybı %10'dan fazla ise bebek kontrol altında tutulmalıdır. Yeterli miktarda beslenmenin göstergesi ilk 24 saat içinde 4-6 kez idrarla tamamen ıslanmış bebek bezi ve doğumdan itibaren dördüncü güne kadar, günde 3-4 kez dışkılama sayısıdır (118). Anne sütüne bağlı sarılık düşünülse bile anne sütünün kesilmesi önerilmez. Anne sütü yetersizliği mevcutsa (erken), bebek doğum kilosuna göre %10 'dan fazla ağırlık kaybetmişse veya dehidrasyonun klinik veya laboratuvar bulguları varsa formula yada sağılmış anne sütü ile oral yoldan beslenme desteği düşünülebilir (119). Oral alım iyi değilse intravenöz sıvı verilebilir.

### **Fototerapi:**

Fototerapi (FT)'nin hiperbilirubinemi üzerine etkisi ilk olarak 1956 yılında İngiltere'de Miss. J. Ward tarafından sorumlu hemşire olarak çalıştığı prematüre servisinde rastlantısal olarak farkedilmiştir. Bebeklerin açık havada güneşe maruz kalmalarını takiben vücudun güneş ışınlarıyla temas eden yerlerinde sarılığın azaldığını, o bölgelerin beyazlaştığını farkederek. Bu konudaki ilk tıbbi yayın ise 1958 yılında Cremer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (15). Ancak fototerapinin yaygın olarak kullanılması, 1968 yılında Lucey ve arkadaşlarının fototerapinin yenidoğan sarılığı tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği konusunda yayın yapmalarından sonra başlamıştır (16).

Kullanılan ışığın dalga boyu yanı sıra, ışığın şiddeti, fototerapi uygulanan alan, uygulanan ışığın bebeğe uzaklığı gibi faktörler tedavinin etkinliğinde rol oynar. Fototerapide esas meydana gelen olay, bilirubinin foton absorbe etmesidir. En fazla absorbe edilen fotonlar 450 nm dalga boyundaki mavi fotonlardır. Absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış hale dönüşür, ancak bu durumda fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönebilmek için enerji kaybeder. Bu enerji kaybı üç şekilde olabilir: 1. Foton emisyonu (floresans), 2. Isı üretimi, 3. Fotokimyasal reaksiyon. İlk iki olay sonucunda bilirubin molekülünde herhangi bir değişiklik olmazken, fotokimyasal reaksiyonlar sonucu bilirubin molekülü değişir. Bu değişiklik de üç şekilde meydana gelebilir:

1. Konfigurasyonel (geometrik) izomerizasyon
2. Yapısal izomerizasyon
3. Foto oksidasyon

Geometrik izomerizasyon sırasında, dipirol halkalarını ortadaki halkalara bağlayan çift bağlardan biri bozulur, dıştaki halka 180 derece döner ve yeniden çift bağ oluşur. Bu izomerler reversibldır ve birbirlerine dönüşebilir. İzomerlerin hemen hepsi deri, derialtı ve kapillerler içinde oluşur (120). Bilirubin eliminasyonunun %80'i geometrik izomerizasyon yolu ile olur (16). Yapısal izomerizasyonda pirol halkası üzerindeki CH=CH<sub>2</sub> (vinil) grubu, komşu diğer pirol halkası ile birleşerek 7 karbonlu yeni bir halka oluşturur. Bu yapıya lumirubin, siklobilirubin veya fotobilirubin 2 adı verilir. Daha polar olan bu izomerlerin suda çözünürlüğü daha fazladır. Uzun süreli fototerapi sırasında bilirubinin esas atılma yolu irreversibl olan



lumirubin olur. Fotooksidasyon ise in vitro ortamda oldukça etkili olmasına rağmen, sarılıklı bir yenidoğanda etkisi oldukça sınırlıdır. Tek bir oksijen atomunu içeren bu reaksiyon sonucunda biliverdin, dipirol ve monopirol gibi ürünler açığa çıkar ve konjugasyona gerek kalmaksızın karaciğer ve dalaktan atılır (121).

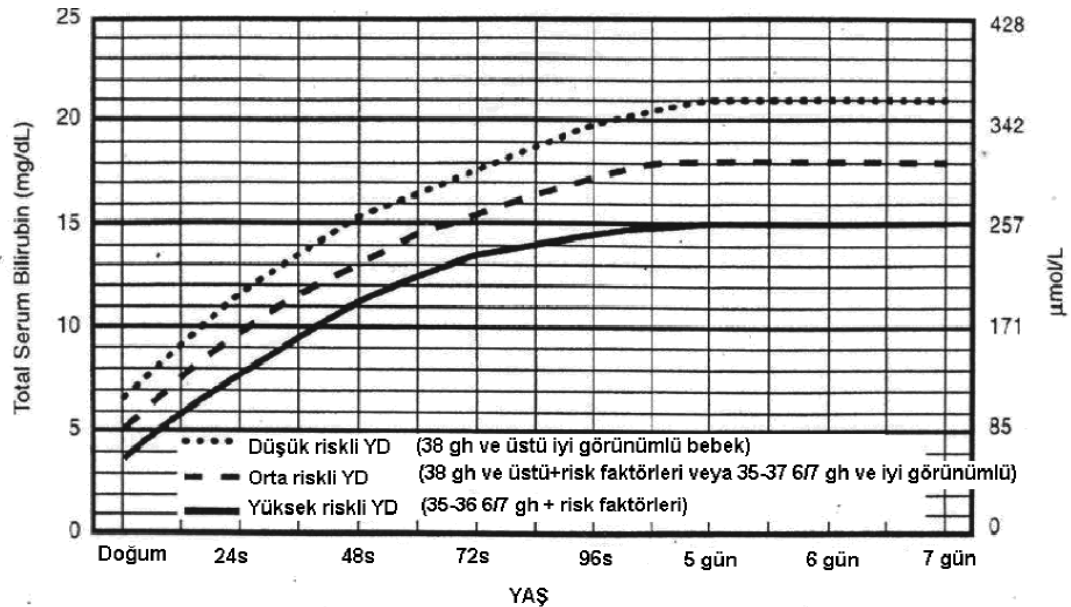
FT şiddeti hastanın gereksinimine göre ayarlanır. Aralıklı (intermitan) veya sürekli FT konusunda bilimsel bir gerekçe bulunmamaktadır.

Fazla sıvı vermenin TSB düzeyini etkilediğine dair bir kanıt yoktur (122). Ancak, bazı yenidoğanlar yüksek TSB ile birlikte, aynı zamanda hafif derecede dehidratasyona sahiplerdir. Rutin parenteral sıvı desteği, dehidratasyon bulguları yoksa gereksizdir (19).

Yoğun fototerapi ile 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 (121).

FT ve kan değişimi için geçerli kılavuzların kullanımında, total bilirubin değeri kullanılmalıdır. Direk bilirubin seviyesi total değerden çıkartılmamalıdır(19).

APA'nın gestasyonel yaşı 35 haftadan büyük bebekler için fototerapi önerdiği bilirubin değerleri Şekil 2.3' de verilmiştir.



Şekil 2.3. Gebelik haftası  $\geq 35$  olan yenidoğanlarda fototerapi önerileri (19).

Fototerapiye son verilme zamanı ile ilgili kesin bir görüş birliği bulunmamakla birlikte, TSB düzeyi 13-14 mg/dl altına düşünce fototerapi kesilebilir. Eğer yenidoğanda hemolitik hastalık nedeniyle fototerapi uygulanmışsa veya bebek

3-4 günlük olmadan taburcu edilmiş ise taburcu sonrası 24 saat içinde bilirubin düzeyinin kontrolü yapılmalıdır (123).

Fototerapi genel olarak etkili ve güvenilir bir tedavidir, pek az yan etkisi bulunmaktadır (Tablo 2.3).

Fototerapinin tek kontrendike olduğu hastalık konjenital eritropoetik porfiridir. Hemoliz, splenomegali ve kırmızı renkli idrarın bulunduğu bu hastalıkta ışık, ağır lezyonlara ve hemolize yol açar.

Tablo 2.3. Fototerapinin yan etkileri.

<b>Bronzlaşma</b>	Melanin sentezinin uyarılması ve/veya ultraviyole ışınların saçılması
<b>Bronz bebek Sendromu</b>	Lumirubinun atılmaması
<b>Kızarıklık</b>	Deri mast hücrelerinin fotosensitizasyon hasarı sonucu histamin salınması
<b>Dehidratasyon</b>	İnsensibl sıvı kaybının artması
<b>İshal</b>	VIP artışı
<b>Laktoz intoleransı</b>	Villöz epitelde mukoza hasarı
<b>Hemoliz</b>	Eritrositlerde fotosensitizasyon
<b>Deri Yanıkları</b>	Uzun süreli fototerapiye bağlı kısa dalgalar

\*VIP: Vazoaktif intestinal peptid

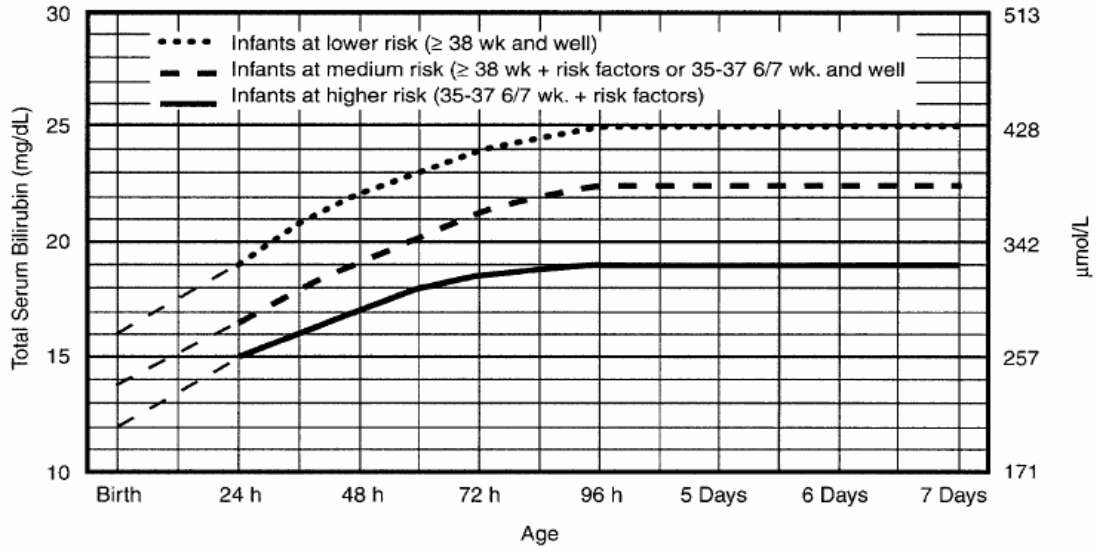
### **Kan Değişimi**

İlk kez Wallerstein tarafından ortaya konan ve 1951 yılında Diamond ve arkadaşları tarafından geliştirilen kan değişimi tekniği, Rh uygunsuzluğu nedeniyle meydana gelen hiperbilirubinemiye kontrol etmek ve kernikterustan korunmak için uygulanan ilk tedavi yöntemidir (124). Kan değişimi ile bilirubin düzeylerini düşürmenin yanı sıra, maternal antikorları uzaklaştırmak, hemolizin yol açtığı anemiyi düzeltmek, üzerine antikor bağlı eritrositleri ve diğer toksik maddeleri temizlemek de amaçlanır.

Hemolitik durumlarda, ciddi anemi varlığında, TSB'de hızlı yükselme olduğunda ve yoğun fototerapi tedavisine rağmen bilirubin değerinde düşme sağlanamaması durumunda kan değişimi önerilir (101,109,114).

Kan değişimi yapılmadan önce, albumin infüzyonu (1 gr/kg) yapılabilir, özellikle albumin düzeyi düşük ise (< 3.4 gr/dl) veya hiperbilirubinemi hemolize bağlı ise immunglobulin desteği yapılabilir.

APA'nın kan değişimi için önerdiği bilirubin değerleri Şekil 2.4'de verilmiştir.



Şekil 2.4. Gebelik haftası  $\geq 35$  olan yenidoğanlarda kan değişimi önerileri (19).

Kan değişimi sırasında bilirubin ekstravasküler alandan plazmaya çekilir ve ekstravasküler alan ve plazmada bulunan bilirubin arasındaki kısmi denge devamlı korunur. Çift hacim kanla yapıldığında (160-170cc/kg) eritrositlerin %85'i değiştirilir. Kan değişimi sonrasında serum bilirubin değeri kan değişimi öncesinin %45'i kadarken 30-60 dk içinde tekrar denge oluşur ve serum bilirubini tekrar yükselerek (rebound etki) kan değişimi öncesi değerlerin %60'ına ulaşır (114,125).

Mortalite %0.5 in altındadır, ancak ciddi komplikasyonlar gelişebilir (101,109,114). Deneyimli ellerde yapılan kan değişiminin mortalite ve morbiditesi son derece azdır. Kan değişimi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar Tablo 2.4'de belirtilmiştir.

Tablo 2.4. Kan değişimi komplikasyonları.

• Kana bağlı komplikasyonlar:	
Aşırı heparinizasyon	Hipoglisemi
Graft-versus host hastalığı	Hipokalsemi ve tetani
Hemoliz	Metabolik asidoz
Hiperpotasemi	Trombositopeni
Aritmi	Enfeksiyon (hepatit, CMV, HIV vb.)
• İşleme bağlı komplikasyonlar:	
Kanama	Hipotermi
Hava embolisi	Hipo/hipervolemi
İntrakranial kanama	Trombositopeni
• Katetere bağlı komplikasyonlar:	
Aritmi	Periferik iskemi ve nekroz
Emboli	Renovaskuler hipertansiyon
Enfeksiyon (sepsis, omfalit vb.)	Tromboz
NEC	Damar perforasyonu

### 2.12.2. Farmakolojik Tedavi:

**İntravenöz immünoglobulin (İVİG):** Kontrollü alışmalar Rh ve ABO hemolitik hastalıklarında İVİG uygulamasının, kan değişimi gereksinimini azalttığını göstermiştir (126-128). Veriler sınırlı olsa da anti C ve anti E gibi diğer Rh tipindeki hemolitik hastalıklarda da İVİG kullanımı yararlı olabilir. İVİG'in hemolitik hastalıkta retiküloendotelial Fc reseptörlerini bloke ederek hemolizi engellediği düşünülmektedir. APA, hemolitik hastalık varlığında total serum bilirubin değeri yoğun fototerapiye rağmen yükseliyorsa ya da total serum bilirubin seviyesi kan değişimi sınırının 2-3 mg/dl içindeyse İVİG kullanımını önermektedir.

**Fenobarbital:** Bilirubin karaciğere alımını, konjugasyonunu ve ekskresyonunu arttıran fenobarbital, hem profilaktik amaçlı olarak anneye, hem de tedavi amaçlı olarak bebeğe uygulanmaktadır. Antenatal dönemde 100 mg fenobarbitalin yenidoğan bebekte hiperbilirubinemiye %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (129). Yan etkileri sebebiyle fenobarbitalin yüksek riskli durumlarda kullanımı önerilmektedir.

**Metalloporfirinler:** Bazı metalloporfirinler hem oksijenaz enzimini ve hem metabolizmasını kompetitif olarak inhibe ederek bilirubin yapımını azaltırlar. Bunlardan Kalay(Sn)-mezoporfirin özel mavi ışıklı fototerapiden daha etkili olduğu, hiperbilirubinemiye etkin bir şekilde önleyebileceği veya tedavi edebileceği kanıtlanmıştır (130).

**Klofibrat:** Glukuronil transferaz aktivitesini artırarak bilirubin eliminasyonunu hızlandırır. Fenobarbitalden daha etkilidir. Klofibrat 50 mg/kg tek doz uygulama ile 6 saat içerisinde bilirubin klirensini %100 artırır (131).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2008 Şubat–2009 Ocak tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı'nda 12 aylık süre içerisinde izlenen ve fizik muayenesinde sarılık tespit edilen 328 term bebek üzerinde yürütülmüştür. Çalışmaya Etik Kurulun 4 Haziran 2008/ 42 sayılı onayı alınarak başlanmıştır.

Çalışmaya sadece 37 hafta ve üzeri olan, fizik muayenesinde sarılık tespit edilen, laboratuvar tetkiklerinde indirek hiperbilirubinemisi saptanan ve daha önceden herhangi bir hastalık tanısı almamış yenidoğan bebekler alındı.

Çalışma kapsamına alınan yenidoğan bebekler;

- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde doğup, anne yanındaki rutin izlemleri sırasında fizik muayenesinde sarılık tespit edilip, indirek hiperbilirubinemisi saptanan yenidoğanlar,
- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum servisinde doğup, taburcu olduktan sonraki izleminde sarılık tespit edilip indirek hiperbilirubinemisi saptanan yenidoğanlar,
- Başka bir sağlık kuruluşunda doğup, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Polikliniğinde kontrolü sırasında indirek hiperbilirubinemisi saptanan ve kliniğimize yatırılarak izlemi ve tedavisi yapılan yenidoğanlar,
- Eskişehir ve ilçeleri ile diğer il ve ilçelerde doğup indirek hiperbilirubinemi nedeniyle sevk edilen ve kliniğimizde yatırılarak takip ve tedavisi yapılan yenidoğanlardı.

Çalışma dışında bırakılan yenidoğan bebekler;

- Sarılık dışı nedenlerle yenidoğan servisine yatırılan ve yattığı süre içerisinde sarılığı tespit edilen bebekler,
- Konjenital anomalili bebekler,
- Prematüre bebeklerdi.

Serviste çalışan tüm sağlık personeline çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin takip ve tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı.

Çalışma ileriye dönük olarak yapıldı, belirtilen koşullara uyan 328 bebek çalışmaya alındı. Çalışma için bir değerlendirme formu oluşturuldu, bebeklerin demografik özellikleri, aile öyküsü, annelerin demografik özellikleri, çalışılan laboratuvar tetkik sonuçları, tedavi şekilleri, tedavi süreleri, yatış süreleri bu forma yattıkları süre içerisinde dolduruldu. Değerlendirme formu EK-1’ de verilmiştir.

### 3.1. TSB ölçümü, TSB Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Tedavi

Sarılık tespit edilen yenidoğan bebeklerden kuru biyokimya tüplerine alınan venöz kan örneklerinde TSB ölçümleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, kolorimetrik yöntemle (diazotize sulfanilik asid reaksiyonu, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) yapıldı.

Kadın-Doğum servisinde anne yanında izlenen bebeklerin günlük fizik muayenelerinde sarılık saptandığında TSB tayini için kan alındı. Anlamli hiperbilirubinemisi olanlar değerlendirildi ve yakın izleme alındı. Anlamli hiperbilirubinemi terimi yakın takip ve tetkik gerektiren bilirubin düzeyleri için kullanıldı, bu düzeyler Tablo 3.1’de belirtilmiştir (111,132). Anlamli hiperbilirubinemisi saptanmayan bebeklerden tekrarlanan fizik muayenesine göre gerekli görülürse TSB tayini tekrarlandı.

Tablo 3.1. Postnatal yaşa göre anlamli kabul edilen hiperbilirubinemi sınırları.

Postnatal yaş	Bilirubin (mg/dl)
24. saat	8
48. saat	12
72. saat	15
> 72. saat	17

Çalışma kapsamındaki diğer bebeklerin başvuru sırasındaki TSB değerleri esas alındı.

Fototerapi başlama kararı risk durumunun dikkate alındığı TSB düzeylerine göre verildi (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre fototerapiye başlanan bilirubin düzeyleri (mg/dl), (103).

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

\*Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, G6PDH eksikliği, asfiksi, ciddi letarji, ısı dengesizliği, sepsis, asidoz veya serum albumininin < 3gr/dl olması.

Kan değişimi kararı yenidoğan bebeklerin TSB düzeyleri ve risk durumları dikkate alınarak verildi (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre kan değişimi uygulanan TSB düzeyleri (mg/dl), (103).

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

\*Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, G6PDH eksikliği, asfiksi, ciddi letarji, ısı dengesizliği, sepsis, asidoz veya serum albumininin < 3gr/dl olması.

### 3.2. Diğer Laboratuvar Testleri

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin kan grubu, direkt coombs ve anne kan grubu tayinleri yapıldı.

Hastanemizde doğan bebeklerden, tedavi gerektiren anlamlı hiperbilirubinemisi saptananların retikülosit, tam kan sayımı, periferik yayma, serum albumini, serum elektrolit ve kan üre azotu tetkikleri çalışıldı. Bunlar arasında fototerapiye yetersiz yanıtı olan olgularda tarama amaçlı TSH bakılıyor olsa da tiroid



fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, G6PD enzim düzeyi tayini yapıldı. Gerekli olan olgularda idrarda redüktan madde çalışılarak galaktozemi ve kan grubu subgrup uyumsuzlukları bakımından değerlendirildi.

Başka bir sağlık kuruluşundan ve/veya polikliniğimizden indirek hiperbilirubinemi izlemi ve tedavisi için yatırılan hastalara yukarıda belirtilen tetkikler aynı şekilde uygulandı. Öykü yada enfeksiyon için kuşkulu fizik muayene bulguları olan hastalardan kan, göbek, kulak, gaita kültürleri için örnek alındı.

### 3.3. Hastaların Gruplandırılması

Çalışmaya alınan bebekler, TSB düzeylerine göre hiperbilirubinemi açısından derecelendirildi.

Bebeklerin TSB değerlerine göre derecelendirilmesinin nedenleri;

1. Halen normal bilirubin düzeyinin ne olduğu, hangi bilirubin değerlerinin bebek için tehlikeli olduğu konusunda görüş birliği olmaması,
2. Son 10 yılda kernikterus olarak rapor edilen vakaların sayısındaki artış,
3. Yakın zamanlı yayınlanan makalelerde TSB değerinin  $\geq 25$  mg/dl olması **şiddetli hiperbilirubinemi** olarak tanımlanması ve şiddetli hiperbilirubinemiye önlemeye yönelik yapılan çalışmalar,
4. APA tarafından kan değişimi için herhangi bir zamandaki TSB değerinin  $\geq 25$  mg/dl ve üzerinde olmasının acil bir durum olarak belirtilmesi

İlk çalışılan TSB düzeylerine göre bebekler 4 grupta toplandı:

- Grup 1: TSB değeri  $< 12.9$  mg/dl olan bebekler (hafif hiperbilirubinemi),
- Grup 2:  $12.9 \text{ g/dl} \leq \text{TSB değeri} < 17$  mg/dl olan bebekler (orta hiperbilirubinemi),
- Grup 3:  $17\text{g/dl} \leq \text{TSB değeri} < 25$  mg/dl olan bebekler (ciddi hiperbilirubinemi),
- Grup 4: TSB  $\geq 25$  mg/dl olan bebekler (şiddetli hiperbilirubinemi).

Gruplar risk faktörleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. Risk faktörleri belirlenirken APA' nın 2004 yılında yayınladığı 35 ve üstü gebelik haftasında doğan bebekler için kabul edilen şiddetli hiperbilirubinemi risk faktörleri esas alındı, Tablo 3.4'de esas aldığımız bebek ve anneye ait risk faktörleri belirtilmiştir.

Tablo 3.4. Bebekler değerlendirirken dikkate alınan risk faktörleri.

<b>Bebeğe ait</b>	<b>Anneye ait</b>
Cinsiyet	Yaşı
Doğum ağırlığı	Antenatal hastalık
Doğum şekli	Anne eğitim düzeyi
Beslenme şekli	Annenin ilk bebeği olma
Kan grup uyumsuzlukları	Akrabalık
Sarılıklı kardeş öyküsü	
Sarılık saptandığı sıradaki ağırlığı	
Kilo kaybı	
Dehidratasyon	
Kalori alım azlığı	
Enfeksiyonlar	

### 3.4. Tanılar

Etyolojik tanı aşağıdaki tanımlamalara uygun şekilde konuldu.

**ABO Hemolitik Hastalığı;** Annenin O, bebeğin A ya da B kan grubu, direk coombs testinin negatif ya da pozitif olduğu, hayatın ilk günlerinde artan indirek bilirubin düzeyine eşlik eden hemoglobin düşüklüğü, retikülosit yüksekliği ve periferik yaymada sferositlerin varlığı olan vakalar ABO hemolitik hastalığı olarak kabul edildi.

**Rh Hemolitik Hastalığı;** Annenin Rh (-), bebeğin Rh (+) kan grubu, direk coombs testi (+), hayatın ilk günlerinde artan indirek bilirubin düzeyine eşlik eden hemoglobin düşüklüğü, retikülosit artışı ve periferik yaymada hemoliz bulgularının varlığı (anizositoz, poikilositoz, polikromazi, normoblast artışı) ile karakterize olan vakalar Rh hemolitik hastalığı olarak kabul edildi.

**ABO + Rh Hemolitik Hastalığı;** Annenin O Rh (-), bebeğin A ya da B kan grubu ve Rh (+) olduğu, direk coombs testinin (+), hayatın ilk günlerinde artan indirek bilirubin düzeyine eşlik eden hemoglobin düşüklüğü, retikülosit artışı, periferik yaymada hemoliz bulguları varlığı (anizositoz, poikilositoz,

polikromazi,normoblast artışı) ve sferositozun varlığı ile karakterize olan vakalar ABO + Rh hemolitik hastalığı olarak kabul edildi.

**Subgrup Uyuşmazlığı;** Anne ve bebekte bakılan kan grubu ve Rh adına uyumsuzluk tespit edilmeyen, bebekte bakılan direk coombs testinin (+) ve annede indirek coombs testinin (+) saptanması, artan indirek bilirubin düzeyine eşlik eden hemoglobin düşüklüğü, retikülosit artışı ve periferik yaymada hemoliz bulgularının varlığı subgrup uyuşmazlığı kabul edildi.

**Dehidratasyon+Kalori Alım Azlığı;** Yaşamın ilk haftasında indirek bilirubin yüksekliği tespit edilip kan grubu, Rh uyuşmazlığı olmayan, hemoglobin düşüklüğü ve retikülosit artışı, periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmayan, direk coombs (-), anne sütüyle beslenen ve enfeksiyon bulgusu olmayıp, emmesi iyi fakat annelerinin öyküde yeterli emzirememesinin farkedildiği, cilt turgoru azalmış, çoğunlukla hipernatreminin eşlik ettiği ve zamanında doğmuş term bebeklerin vücut ağırlıklarının %10'undan fazlasını kaybettiği vakalar dehidratasyon + kalori alım azlığı olarak kabul edildi.

**Erken Anne Sütü Sarılığı;** Yaşamın ilk 2-4. günlerinde indirek bilirubin yüksekliği tespit edilen, kan grubu, Rh uyuşmazlığı olmayan, hemoglobin düşüklüğü ve retikülosit artışı, periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmayan, direk coombs (-), anne sütüyle beslenip zamanında doğmuş term bebeklerin ilk 3-5 günde, kilolarına ulaşamamış bebeklere erken anne sütü sarılığı tanısı kondu.

**Polisitemi;** Sarılıkla başvuran bebeklerde bakılan yüksek indirek bilirubin değerinin yanında santral venöz hematokrit değerinin % 65 üzerinde olması, kan grubu uyuşmazlığı olmayan, retikülosit yüksekliği, periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmayan, direk coombs (-) olan bebekler polisitemi olarak kabul edildi.

**Hipotiroidi;** İndirek bilirubin yüksekliği tespit edilen kan grubu uyuşmazlığı olmayan, hemoglobin düşüklüğü, retikülosit yüksekliği, periferik yaymada hemoliz bulgusunun eşlik etmediği, direk coombs testi (-), tiroid fonksiyon testlerinde TSH yüksek, FT4 düşük saptanan vakalar hipotiroidi olarak kabul edildi.

**Enfeksiyon;** Sarılığı olan, emmesi ve aktivitesi azalmış, kan grubu uyuşmazlığı olmayan, tarama testlerinde (lökositoz/lökopeni, CRP yüksekliği,

trombositopeni, toksik granülasyon) pozitiflik bulunan ve/veya kan ve diğer vucut bölgelerinden alınan kültürlerinde üreme tespit edilen hastalar, steril idrar poşeti ile alınan idrar kültüründe 100.000 CFU/ml üzerinde üreme olan hastalar enfeksiyon olarak kabul edildi. Steril idrar poşeti ile alınan ve santirifüj edildikten sonra yapılan mikroskopik incelemesinde 40'lık büyütmede her sahada 5 ve üstü lökosit görülmesi, semptomu olan bebeklerde enfeksiyon olarak kabul edildi. Tanı olarak idrar yolu enfeksiyonu ayrıca belirtildi.

### **3.5. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmada veriler yüzdellikler ve ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirilmek amacıyla 'tek yönlü varyans analizi, Ki-kare Monte Carlo testi, oranlar t testi' ve grupların farklılıklarını belirlemek için 'Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi ve Student t testi' kullanılmıştır. Ayrıca Pearson Kikare analizleri ile gruplar karşılaştırılmıştır. Verilerin değerlendirmelerinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13,0 (SPSS Inc., Chicaco, IL) istatistiksel paket programı kullanılmıştır. Sıfır Hipotezinin reddi için  $p < 0.05$  değeri yeterli kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, çalışma kriterlerine uygun toplam 328 term yenidoğan bebek dahil edildi. Bebekler sarılık nedeniyle değerlendirildikleri sıradaki TSB değerlerine göre 4 grupta toplandı, gruplar oluşturulurken risk faktörleri dikkate alınmadı. Grup 1’de 193 (%58.8), grup 2’de 63 (%19.2), grup 3’de 48 (%14.6), grup 4’de 24 (%7.3) yenidoğan bebek mevcuttu. Çalışmaya alınan 328 hastanın 173’ü erkek (%52.7), 155’i kız (%47.3) idi. Cinsiyetin gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermediği bulundu ( $p>0.05$ ). Ancak şiddetli hiperbilirubinemisi olan grupta erkek, kız oranı 1.2:1 olarak saptandı. Bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları  $3218.4\pm 490.6$  g idi. Grup 1’de  $3207.5\pm 501$  g, grup 2’de  $3233.33\pm 469.77$  g, grup 3’de  $3322.19\pm 480.96$  g, grup 4’de  $3059.58\pm 457.95$  g idi. Doğum ağırlıklarının, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulundu ( $p>0.05$ ), (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarındaki yenidoğan bebeklerin demografik özellikleri.

Demografik Özellikler	Grup 1 <sup>1</sup> TSB<12.9 n=193	Grup 2 12.9≤TSB<17 n=63	Grup 3 17≤TSB<25 n=48	Grup 4 TSB≥25 n=24	Tüm gruplar n=328
<b>Cins</b>					
• Erkek	105	37	18	13	173
• Kız	88	26	30	11	155
<b>Doğum ağırlığı (g)</b>	3207.59±501	3233.33±469.77	3322.19±480.96	3059.58±457.95	3218.48±490.68
<b>Doğum şekli</b>					
• VY	67	28	34	19	148
• C/S	126	35	14	5	180
<b>Anne yaşı</b>	29.52±4.9	28.05±5.7	28.42±4.9	27.46±5.7	28.92±5.2
<b>Doğum yeri</b>					
• Aynı hast.	177	42	8	0	227
• Dışardan	16	21	40	24	101

<sup>1</sup>TSB: Total serum bilirubin (mg/dl)

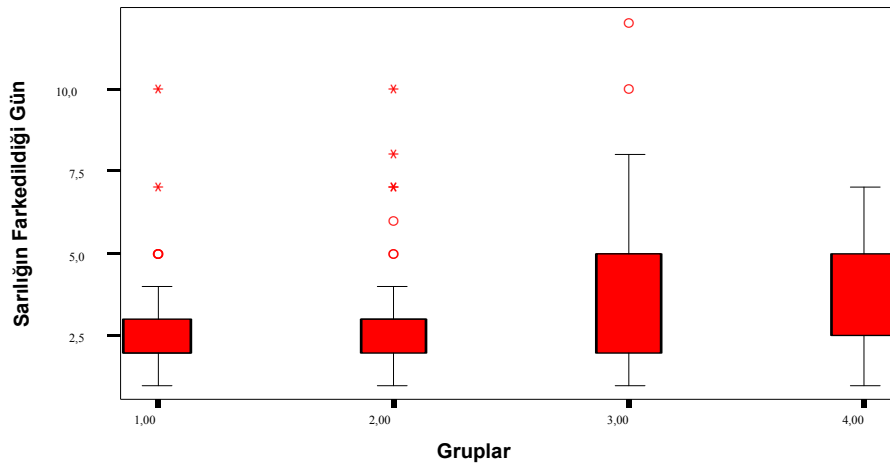
Bebeklerin 180'inin (%54.9) vajinal yol (VY), 148'inin C/S (%45.1) ile doğduğu saptandı. Doğum şekli gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulundu ( $\chi^2=32.501$ ,  $SD=3$ ,  $p<0.05$ ). Ciddi ve şiddetli hiperbilirubinemi olan grup 3 ve 4'de, grup 1 ve 2'ye göre VY ile doğum istatistiksel olarak anlamlı sayıda daha fazla bulundu ( $p<0.05$ ). Bebeklerin anne yaşı ortalaması  $28.92\pm 5.2$  olarak bulundu, anne yaşının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı ( $p>0.05$ ). Bebeklerin 227'sinin hastanemizde, 101'inin başka bir sağlık kuruluşunda doğduğu saptandı, başka bir sağlık kuruluşunda doğan hasta sayısının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ( $p<0.05$ ). Şiddetli hiperbilirubinemi olan grup 4'de bebeklerin hepsi başka bir sağlık kuruluşunda doğanlardan oluşmaktaydı.

Sarılığın fark edildiği ortalama zamanın gruplara göre sırasıyla  $2.32\pm 1.05$ ,  $3.08\pm 1.58$ ,  $3.67\pm 2.37$ ,  $3.71\pm 1.6$  gün olduğu saptandı, (Grafik 4.1). Sarılığın fark edildiği günlerin, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ( $p<0.05$ ). Grup 1 ile diğer 3 grup karşılaştırıldığında, sarılığın fark edilme günleri, grup 1'de daha kısa ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.02$ ), diğer 3 grup kendi aralarında karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ), (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Sarılığın fark edilme gününün gruplar arası karşılaştırılması.

gruplar	Sarılığın fark edilme günleri		p
grup 1/ grup 2	<b>2.32±1.05</b>	<b>3.08±1.58</b>	<b>0.002</b>
grup 1/ grup 3	<b>2.32±1.05</b>	<b>3.67±2.37</b>	<b>0.000</b>
grup 1/ grup 4	<b>2.32±1.05</b>	<b>3.71±1.6</b>	<b>0.000</b>
grup 2/ grup 3	3.08±1.58	3.67±2.37	0.154
grup 2/ grup 4	3.08±1.58	3.71±1.6	0.275
grup 3/ grup 4	3.67±2.37	3.71±1.6	0.275

Tukey testine göre  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi.



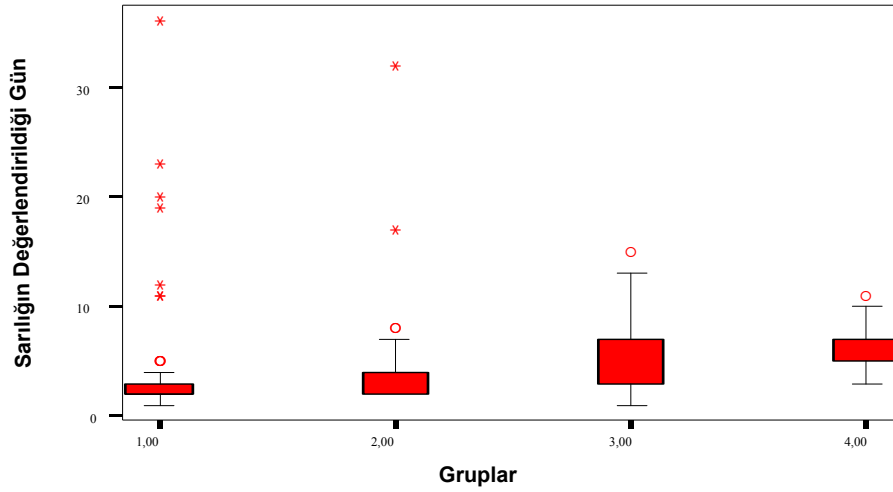
Şekil 4.3. Sarılığın fark edilme günlerinin gruplara göre dağılımı.

Yenidoğan bebekler sarılık nedeni değerlendirilmeye en erken grup 1’de 1. gün, grup 2’de 2. gün, grup 3’de 1. gün, grup 4’de 3. gün, en geç grup 1’de 36. gün, grup 2’de 32. gün, grup 3’de 15. gün, grup 4’de 11. günde alındılar (Şekil 4.2). Grupların ortalamasının sırasıyla  $2.94 \pm 3.57$ ,  $4.05 \pm 4.26$ ,  $5.1 \pm 3.05$  ve  $6.25 \pm 2$  gün olduğu saptandı. Bebeklerin sarılık nedeniyle değerlendirilmeye alındıkları gün, grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark göstermezken ( $p > 0.05$ ), grup 3 ve 4’de bulunan bebeklerin grup 1’den istatistiksel anlamlı olarak daha geç değerlendirilmeye alındığı saptandı ( $p < 0.05$ ). Grup 3 ve 4 arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ), (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Sarılık nedeni değerlendirilmeye alınma günlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

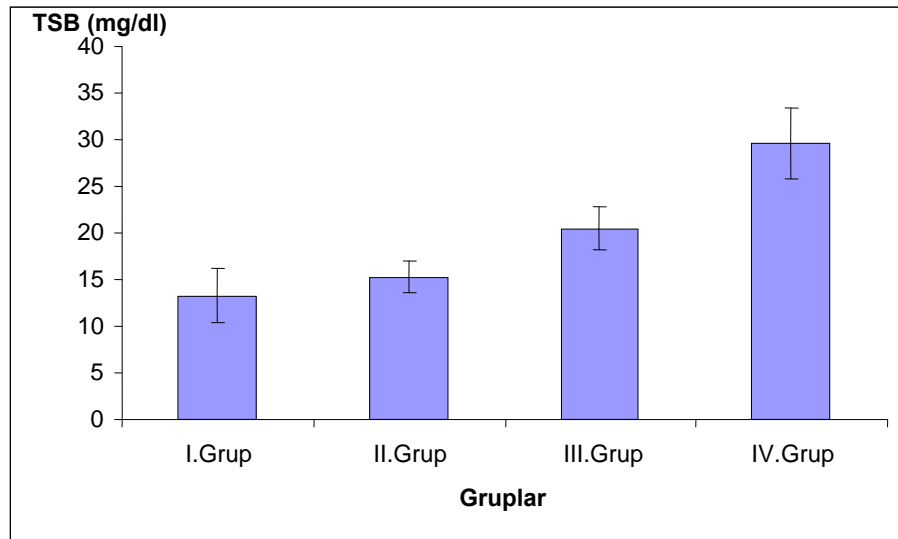
Gruplar	Sarılığın değerlendirilmesi (gün)		p
Grup 1/ Grup 2	$2.94 \pm 3.57$	$4.05 \pm 4.26$	0.140
Grup 1/ Grup 3	$2.94 \pm 3.57$	$5.10 \pm 3.05$	<b>0.001</b>
Grup 1/ Grup 4	$2.94 \pm 3.57$	$6.25 \pm 2$	<b>0.000</b>
Grup 2/ Grup 3	$4.05 \pm 4.26$	$5.10 \pm 3.05$	0.409
Grup 2/ Grup 4	$4.05 \pm 4.26$	$6.25 \pm 2$	0.050
Grup 3/ Grup 4	$5.10 \pm 3.05$	$6.25 \pm 2$	0.571

Tukey testine göre  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi.



Şekil 4.2. Sarılığın değerlendirildiği günlerin gruplara göre dağılımı.

TSB'nin ulaştığı en yüksek değerlere bakıldığında, grup 1'de ortalama  $13.3 \pm 2.9$  mg/dl, grup 2'de  $15.28 \pm 1.71$  mg/dl, grup 3'de  $20.49 \pm 2.32$  mg/dl, grup 4'de  $29.56 \pm 3.84$  mg/dl olduğu saptandı, (Şekil 4.3).

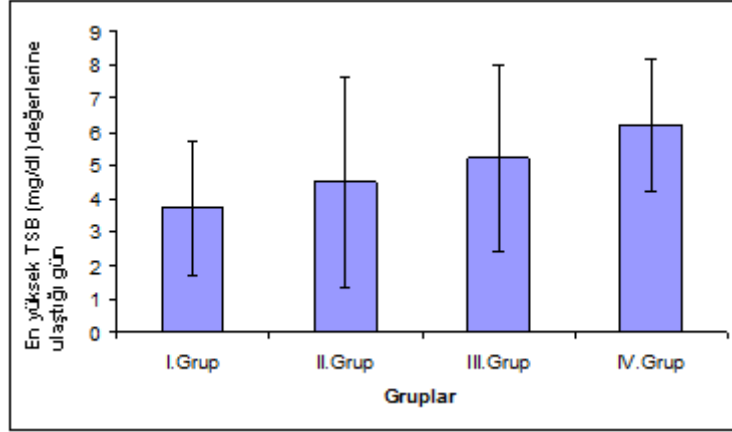


Şekil 4.3. TSB'nin en yüksek değerlerinin gruplara göre dağılımı.

TSB değerinin en yüksek değerine ulaştığı gün, grup 1'de  $3.73 \pm 2$  gün, grup 2'de  $4.51 \pm 3.16$  gün, grup 3'de  $5.21 \pm 2.79$  gün, grup 4'de  $6.21 \pm 2$  gün olarak bulundu. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında, grup 1 ile grup 2 arasında, grup 2 ile grup 3 arasında, grup 3 ile grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ( $p > 0.05$ ), grup 1 ile grup 3 ve 4 arasında, grup 2 ile grup 4 arasında istatistiksel



olarak anlamlı derecede TSB'nin maksimum değerine daha geç ulaştığı saptandı ( $p<0.05$ ), (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. TSB'nin en yüksek değerine ulaştığı günlerin gruplara göre dağılımı.

Sarılık saptanan 328 yenidoğan bebeğin, 177'si (%53.9) annelerin ilk bebeğiydi, bu bebeklerin gruplara göre dağılımı grup 1'de 102 (%52.4), grup 2'de 38 (%60.3), grup 3'de 23 (%47.9), grup 4'de 14 (%58.3) olarak saptandı. Annesinin ilk bebeği olan bebek sayısının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulundu ( $p>0.05$ ).

Ailesinde 1. derece akrabalık bulunan bebeklerin sayı ve yüzdeleri gruplara göre sırasıyla, grup 1'de 1 (%0.52), grup 2'de 1 (%1.58), grup 3'de 1 (%2), grup 4'de 2 (%8.3) olarak bulundu.

Annelerin eğitim düzeylerinin, gruplar arasında istatistiksel olarak önemli derecede farklılık gösterdiği bulundu ( $p<0.01$ ). Annesi okuma yazma bilmeyen veya ilkokul mezunu olan anne sayısı ve yüzdeleri sırasıyla, grup 4'de 20 (%83), grup 3'de 26 (%54.1), grup 2'de 28 (%44.4), grup 1'de 83 (%43) olarak bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Annelerin eğitim düzeylerinin gruplara göre dağılımı.

<i>Anne eğitim düzeyi</i>	<b>Grup 1 n=193</b>	<b>Grup 2 n=63</b>	<b>Grup 3 n=48</b>	<b>Grup 4 n=24</b>	<b>Toplam n=328</b>
<b>Okur-yazar olmayan ve/veya ilkokul mezunu</b>	83 (%43)	28 (%44.4)	26 (%54.1)	<b>20 (%83.3)</b>	<b>157</b>
<b>Ortaokul mezunu</b>	18 (%9.3)	5 (%7.9)	9 (%18.7)	<b>3 (%12.5)</b>	<b>35</b>
<b>lise mezunu</b>	48 (%24.8)	20 (%31.7)	7 (%14.5)	<b>1 (% 4.1)</b>	<b>76</b>
<b>yüksekokul ve/veya üniversite mezunu</b>	44 (%22.7)	10 (% 15.8)	6 (%12.5)	<b>0</b>	<b>60</b>
<b>Toplam</b>	<b>193</b>	<b>63</b>	<b>48</b>	<b>24</b>	<b>328</b>

$$\chi^2 = 26.714, p < 0.01$$

Yüz yirmi dört bebeğin annesinde antenatal hastalık öyküsü mevcuttu. Gruplara göre sayıları ve yüzdeleri; grup 1'de 80 (%41.4), grup 2'de 22 (%35), grup 3'de 14 (%29.1), grup 4'de 8 (%33.5) anne idi. Gruplar arasında annede hastalık olan bebek sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ), (Tablo 4.5). En sık saptanan hastalıklar sırasıyla, %8.5 ile hipotiroidi, %6 ile preeklampsi, %3.5 ile gestasyonel diabet idi. Ayrıca annede sık bulunan hastalıkların tanılarına göre ortalama TSB değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.5. Annedeki hastalıkların gruplara göre dağılımı.

<b>Annede hastalık</b>	<b>Grup 1 n=193</b>	<b>Grup 2 n=63</b>	<b>Grup 3 n=48</b>	<b>Grup 4 n=24</b>
Hipotiroidi	22	2	2	2
Pre-eklampsi	13	2	3	2
Gestasyonel DM	8	2	-	1
EMR	2	3	1	1
Gestasyonel HT	4	1	2	-
Gest. -Hipotiroidi	3	3	1	-
İYE	2	1	3	-
DM	1	2	-	2
Diğer	25	6	2	-
<b>Toplam</b>	<b>80 (%41.4)</b>	<b>22 (%34.9)</b>	<b>14 (%29.2)</b>	<b>8 (%33.3)</b>

$\chi^2=3.041$ , SD=3, p>0.05

Kardeşinde yenidoğan döneminde sarılık öyküsü olan toplam 36 (%10.9) bebek saptandı. Bu bebeklerin gruplara göre sayı ve yüzdeleri sırasıyla, grup 1’de 17 (%8.8), grup 2’de 5 (%7.9), grup 3’de 8 (%16.7), grup 4’de 6 (%25) olarak saptandı. Kardeşinde sarılık öyküsü olan bebek sayısının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (p<0.05), (Tablo 4.6). En sık ABO uyumsuzluğu (%33.3) saptandı, (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Sarılıklı kardeş öyküsünün gruplara göre dağılımı.

<b>Sarılıklı kardeş öyküsü</b>	<b>Grup 1 n=193</b>	<b>Grup 2 n=63</b>	<b>Grup 3 n=48</b>	<b>Grup 4 n=24</b>	<b>Toplam n=328</b>
<b>var</b>	17(%8.8)	5(%7.9)	<b>8(%16.7)</b>	<b>6(%25)</b>	36(%10.9)
<b>yok</b>	176(%91.2)	58(%92.1)	40(%83.3)	18(%75)	292(%89.1)
<b>Total</b>	193	63	48	24	328

$\chi^2=7.96$ , p<0.05

Tablo 4.7. Kardeşinde sarılık öyküsü bulunan bebeklerin tanıları.

Tanılar	Sayı ve Yüzdeleri
ABO uyumsuzluğu	12 (% 33.3)
Rh uyumsuzluğu	5 (% 13.8)
ABO+Rh uyumsuzluğu	5 (% 13.8)
Subgrup uyumsuzluğu	2 (% 5.5)
İYE	2 (%5.5)
Hipotroidi	1 (% 2.7)
Dehidratasyon	1 (% 2.7)
Fizyolojik	1 (% 2.7)
Nedeni bilinmeyen	1 (% 2.7)
<b>Toplam</b>	<b>36 (%100)</b>

Bebeklerin 198'inin (%60.3) sadece anne sütü, 121'inin (%36.8) anne sütüne ek olarak formula, 9'unun (%2.7) sadece formula ile beslendiği saptandı. Sadece anne sütü olan bebek sayısı ve anne sütüne ek formula alan bebek sayısı gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulundu ( $p>0.05$ ), (Tablo 4.8).

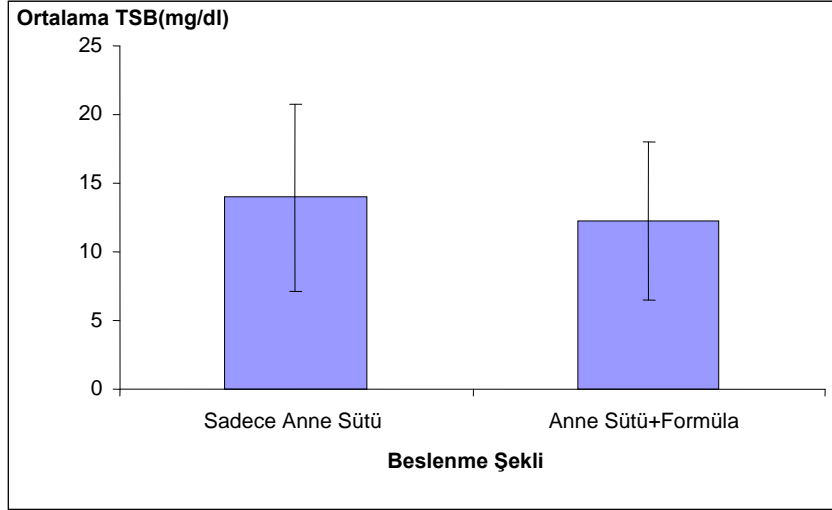
Tablo 4.8. Beslenme şekillerinin gruplara göre dağılımı.

Beslenme şekilleri	Grup 1 n=193	Grup 2 n=63	Grup 3 n=48	Grup 4 n=24	Toplam n=328	P değeri
Sadece anne sütü	109(%56.5)	37(%59)	34(%71)	18(%75)	198	>0.05
Anne sütüne ek formula ile	80(%41.5)	24(%38)	11(%23)	6(%25)	121	>0.05
Sadece formula ile	4(%2)	2(%3)	3(%6)	0	9	-
<b>Toplam</b>	<b>193</b>	<b>63</b>	<b>48</b>	<b>24</b>	<b>328</b>	

Anova testine göre  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Sadece anne sütü alan bebeklerin TSB ortalama değeri  $13.95 \pm 6.83$  mg/dl, anne sütüne ek olarak formula alan bebeklerin TSB ortalama değeri  $12.271 \pm 5.78$  mg/dl olarak saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında anne sütü alan grupta ortalama

TSB değerleri, anne sütünė ek formula alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0.05$ ), (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Beslenme şekline göre ortalama TSB değerleri.

Erken anne sütünė sarılığı 19 (%5.8) bebekte saptandı, bu bebekler anne sütünė alan, ilk bir hafta içersinde getirilen, sadece dehidratasyon ve kalori alım azlığı saptanan bebeklerdi. Erken anne sütünė sarılığı saptanan bebeklerin gruplara göre sayı ve yüzdeleri Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9. Erken anne sütünė sarılığı oranlarının gruplara göre dağılımı.

Gruplar	n	Erken anne sütünė sarılığı
Grup 1	193	8 (%4.14)
Grup 2	63	5 (%7.94)
Grup 3	48	3 (%6.25)
Grup 4	24	3 (%12.5)
<b>Toplam</b>	<b>328</b>	<b>19 (%5.8)</b>

Bebeklerin doğum ağırlıkları ortalama değerleri arasında fark saptanmazken sarılık saptandığı sıradaki ağırlıklarının, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ( $p<0.05$ ), (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Sarılık saptandığı sıradaki ağırlıkların gruplar arası karşılaştırılması.

Gruplar	Ağırlık (gram)		p
Grup 1/ Grup 2	3156.93±481.560	3193.84±483.637	>0.05
Grup 1/ Grup 3	3156.93±481.560	3153.75±478.156	>0.05
<b>Grup 1/ Grup 4</b>	<b>3156.93±481.560</b>	<b>2885.42±480.163</b>	<b>&lt;0.05</b>
Grup 2/ Grup 3	3193.84±483.637	3153.75±478.156	>0.05
<b>Grup 2/ Grup 4</b>	<b>3193.84±483.637</b>	<b>2885.42±480.163</b>	<b>&lt;0.05</b>
Grup 3/ Grup 4	3153.75±478.156	2885.42±480.163	>0.05

Tukey testinde p <0.05 anlamlı kabul edildi.

Kilo kaybı % 10 ve üzerinde olan 16 (%4.8) bebek saptandı. Kilo kaybı %5-10 arasında olan 58 (%17.6) bebek vardı. Hastaların 18'inde (%31) kültür ile kanıtlanmış enfeksiyon saptandı. Hem %5-10, hem de %10 ve üzeri kilo kayıplarının gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli farklılık gösterdiği bulundu (p<0.01), (Tablo 4.11). Bu hastaların tanıları Tablo 4.13'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Kilo kayıplarının gruplara göre dağılımı.

Kilo kaybı	Grup 1 n=193	Grup 2 n=63	Grup 3 n=48	Grup 4 n=24	Toplam n=328	p
% 5-10 kilo kaybı	27(%14)	8(%12.7)	17(%35.4)	6(%25)	58	<b>&lt;0.01</b>
%10 ve üzeri kilo kaybı	1(%0.52)	5(%7.94)	4(%8.3)	6(%25)	16	

Ağırlık kayıpları olanlara Ki-kare Monte Carlo testi yapıldı.  $\chi^2= 13.43$ , p<0.01

Tablo 4.12. Kilo kayıplarının gruplar arası karşılaştırılması.

Gruplar	n	% 5-10 kilo kaybı	t	p	%10 ve üzeri kilo kaybı	t	p
Grup 1/ Grup 2	193	27	0.26	>0.05	1	3.38	<0.01
	63	8			5		
Grup 1/ Grup 3	193	27	3.44	<0.01	1	3.4	<0.01
	48	17			4		
Grup 1/ Grup 4	193	27	1.42	>0.05	1	6.4	<0.001
	24	6			6		
Grup 2/ Grup 3	63	8	2.84	<0.01	5	0.08	>0.05
	48	17			4		
Grup 2/ Grup 4	63	8	1.4	>0.05	5	2.14	<0.05
	24	6			6		
Grup 3/ Grup 4	48	8	0.89	>0.05	4	1.19	>0.05
	24	6			6		

Oranlar T testine göre p <0.05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.13. Kilo kaybı olan hastaların tanılara göre dağılımı.

TANI	%10 ve üzeri kilo kaybı	%5-10 kilo kaybı
Kalori alım azlığı	7 (%43.8)	4 (%6.9)
Dehidratasyon	5 (%31.2)	4 (%6.9)
İYE	1(%6.25)	9 (%15.5)
Dehidratasyon + İYE	1(%6.25)	2 (%3.4)
Fizyolojik sarılık	-	17 (%29.3)
ABO uygunsuzluğu	-	8 (%14)
Nedeni bilinmeyen	-	5 (%8.6)
ABO uygunsuzluğu + İYE	-	4 (%6.9)
Otit	-	2 (%3.4)
ABO uygunsuzluğu+dehidratasyon	1(%6.25)	-
ABO ve Rh uygunsuzluğu+dehidratasyon	1(%6.25)	-
Rh uygunsuzluğu+ kalori alım azlığı	-	1 (%1.7)
ABO uygunsuzluğu+ otit	-	1 (%1.7)
Hirschsprung hastalığı	-	1 (%1.7)
TOPLAM	16(%100)	58 (%100)

Dehidratasyonu olan 16 (%4.8) bebek saptandı. Bu bebeklerin gruplara göre sayı ve yüzdeleri sırasıyla, grup 1'de 1 (%0.52), grup 2'de 2 (%3.2), grup 3'de 6 (%12.5), grup 4'de 7 (%29.2) olarak bulundu (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Dehidratasyonu olan bebeklerin oranlarının gruplara göre dağılımı.

Gruplar	n	Dehidratasyon	t	p
Grup 1/ Grup 2	193	1	1.7	>0.05
	63	2		
Grup 1/ Grup 3	193	1	4.42	<0.001
	48	6		
Grup 1/ Grup 4	193	1	7.02	<0.001
	24	7		
Grup 2/ Grup 3	63	2	1.88	>0.05
	48	6		
Grup 2/ Grup 4	63	2	3.56	<0.001
	24	7		
Grup 3/ Grup 4	48	6	1.73	>0.05
	24	7		

**Oranlar T testine göre p <0.05 anlamlı kabul edildi**

Kalori alım azlığı 17 (%5.2) bebekte saptandı. Bu bebeklerin gruplara göre sayı ve yüzdeleri sırasıyla, grup 1'de 8 (%4.1) , grup 2'de 4 (%6.3), grup 3'de 4 (%8.3), grup 4'de 1 (%4.2) olarak saptandı ve bu oranların gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği bulundu (p>0.05).

Bebeklerin 131'inde tam idrar tetkiki yapıldı, 52 bebekte (%39.7) piyüri saptandı, idrar kültürü alınan 94 bebeğin 42 (%45.65)'sinin idrar kültüründe mikroorganizma üredi ve idrar yolu enfeksiyonu olarak kabul edildi. Piyüri saptanan bebek sayısı ve İYE'u saptanan bebek sayısı gruplar arasında farklı olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05), (Tablo 4.15). İYE saptanan bebeklerin oranlarının gruplara arası karşılaştırılması Tablo 4.16'da verilmiştir.



Tablo 4.15. Piyüri ve İYE saptanan bebeklerin gruplara göre dağılımı.

Gruplar	TİT yapılan	Piyüri saptanan	İK yapılan	İK'de üreme (+)
Grup 1	36	8 (%22.2)	26	7 (%26.9)
Grup 2	31	8 (%25.8)	20	9 (%45)
Grup 3	40	25 (%62.5)	27	14 (%51.9)
Grup 4	23	11 (%45.8)	21	12 (%57.14)
<b>Toplam</b>	131	52(%39.7)	94	42 (%44.7)

$\chi^2=15.971$ ,  $SD=3$ ,  $p<0.05$

Tablo 4.16. İYE saptanan bebeklerin oranlarının gruplar arası karşılaştırılması.

Gruplar	n	İYE	t	p
Grup 1/ Grup 2	193	7	3.03	<0.01
	63	9		
Grup 1/ Grup 3	193	7	5.61	<0.001
	48	14		
Grup 1/ Grup 4	193	7	7.58	<0.001
	24	12		
Grup 2/ Grup 3	63	9	1.92	>0.05
	48	14		
Grup 2/ Grup 4	63	9	3.48	<0.01
	24	12		
Grup 3/ Grup 4	48	14	1.73	>0.05
	24	12		

Oranlar T testine göre  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

İndirek hiperbilirubinemi nedeni olarak sadece idrar yolu enfeksiyonu saptadığımız bebek sayısı 24 (%7.3) idi. Bu bebeklerin gruplara göre sayı ve yüzdeleri sırasıyla, grup 1'de 3 (%1.5), grup 2'de 6 (%9.5), grup 3'de 8 (%16.6), grup 4'de 7 (%29.2) olarak bulundu. Sadece İYE saptanan hastaların oranları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Sadece İYE saptanan bebeklerin oranlarının gruplar arası karşılaştırılması.

Gruplar	n	Sadece İYE(+)	t	p
Grup 1/ Grup 2	193	3	2.98	<0.01
	63	6		
Grup 1/ Grup 3	193	3	4.49	<0.001
	48	8		
Grup 1/ Grup 4	193	3	6.08	<0.001
	24	7		
Grup 2/ Grup 3	63	6	1,12	>0.05
	48	8		
Grup 2/ Grup 4	63	6	2.3	<0.05
	24	7		
Grup 3/ Grup 4	48	8	1.23	>0.05
	24	7		

Oranlar T testine göre p <0.05 anlamlı kabul edildi.

ABO uygunsuzluğu olan 71 (%21.6) bebek mevcuttu, 9 (%2.7) bebek ABO hemolitik hastalığı olarak değerlendirildi. 1 bebekte ABO ve Rh hemolitik hastalığı birlikte bulunmaktaydı. ABO uygunsuzluğunun gruplar arasındaki dağılımının farklı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p<0.05), ABO uygunsuzluğunun ve hemolitik hastalığının gruplara göre sayı ve yüzdeleri tablo 4.18'de verilmiştir. ABO uygunsuzluğu olan 71 bebekten 15 (%21.2)'inde sarılık, TSB değerlerinde artış olmaması nedeniyle fizyolojik olarak kabul edildi.

Tablo 4.18. ABO uygunsuzluğu saptanan hastaların gruplara göre dağılımı.

Gruplar	n	ABO uygunsuzluğu	ABO hemolitik hastalığı
Grup 1	193	37 (%19.2)	1 (%0.52)
Grup 2	63	10 (%15.9)	2 (%3.17)
Grup 3	48	17 (%35.4)	5 (%10.42)
Grup 4	24	7 (%29.2)	1 (%4.16)
<b>Toplam</b>	328	71 (%21.6)	9 (%2.74)

$\chi^2= 8.950$ , SD=3, p <0.05

Tablo 4.19. ABO uygunsuzluğu ve ABO hemolitik hastalığı saptanan bebeklerin oranlarının gruplar arası karşılaştırılması.

Gruplar	n	ABO uygunsuzluğu	t	p	ABO hemolitik hastalığı	t	p
Grup 1/ Grup 2	193	37	0.59	>0.05	1	0.86	>0.05
	63	10			1		
Grup 1/ Grup 3	193	37	2.42	<0.05	1	3.94	<0.001
	48	17			5		
Grup 1/ Grup 4	193	37	1.15	>0.05	1	1.76	>0.05
	24	7			1		
Grup 2/ Grup 3	63	10	2.38	<0.05	1	2.04	<0.05
	48	7			5		
Grup 2/ Grup 4	63	10	1.4	>0.05	1	0.72	>0.05
	24	7			1		
Grup 3/ Grup 4	48	17	0.53	>0.05	5	0.9	>0.05
	24	7			1		

Oranlar T testine göre  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

İndirek hiperbilirubinemi nedeni olarak tek başına ABO uygunsuzluğu saptadığımız bebek sayısı 47 (%14.3) idi. Bu bebeklerin gruplara göre sayı ve yüzdeleri sırasıyla, grup 1'de 28 (%14.5), grup 2'de 8 (%12.6), grup 3'de 9 (%18.75), grup 4'de 2 (%8.3) olarak bulundu. Sadece ABO uygunsuzluğu saptanan bebeklerin oranları gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

İndirek hiperbilirubinemi nedeni olarak ABO uygunsuzluğu ile birlikte idrar yolu enfeksiyonu bulunan 10 (%3) bebek saptandı. Bu bebeklerin gruplara göre dağılımı ve yüzdeleri sırasıyla grup 1'de 2 (%1), grup 2'de 2 (%3.1), grup 3'de 5 (%10.4), grup 4'de 1 (%4.1) olarak bulundu ve bu oranların gruplar arası karşılaştırılmasında hafif hiperbilirubinemisi olan grup 1 ile ciddi hiperbilirubinemisi olan grup 3 arasında istatistiksel olarak önemli fark saptandı ( $p < 0.001$ ).

Rh uygunsuzluğu 21'i grup 1'de yer alan 29 (%8.8) bebekte saptandı, Rh uygunsuzluğu saptanan hasta sayısının gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği bulundu ( $p > 0.05$ ). Direk coombs (+)'liği ile desteklenen Rh hemolitik hastalığı Grup 1'de 2, grup 3'de 3 yenidoğanda olmak üzere 5 (%1.5) bebekte saptandı. Rh uygunsuzluğu olan 29 hastadan 9 (%31)'unda ABO uygunsuzluğu da mevcuttu; 1 hastada ciddi hemolitik hastalık, 1 hastada hemoliz bulguları olmadan şiddetli hiperbilirubinemi gelişti. Hafif hiperbilirubinemisi olan grup 1'deki Rh

uygunsuzluğu olan bebeklerin 13 (%62)'ünde TSB değerlerinde artış gözlenmedi ve fizyolojik sınırlarda seyretti, 8 (%38) bebekte anlamlı sarılık gelişti ve hepsine fototerapi verildi, 1 bebekte Rh hemolitik hastalığı nedeniyle kan değişimi yapıldı.

Subgrup uyuşmazlığı 2 (%0.6) bebekte saptandı, her ikisinde hafif hiperbilirubinemi grubundaydı, direkt coombs (+), hemoliz bulguları ve anemisi saptanan bebeklere IVIG tedavisi verildi.

Direk coombs (+)'liği 26 (%7.8) bebekte saptandı, gruplara göre sayı ve yüzdeleri sırasıyla grup 1'de 14 (%7.25), grup 2'de 3 (%4.8), grup 3'de 7 (%14.6), grup 4'de 2 (%8.3) olarak bulundu, bunların 25'inde kan uyuşmazlıkları saptanırken 1 bebekte İYE mevcuttu. Bu bebeklerin oranlarının gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı, ( $p>0.05$ ).

Kan uyuşmazlıklarına göre direkt coombs (+) ve hemolitik hastalık saptanan bebeklerin sayı ve yüzdeleri Tablo 4.20'de verilmiştir. Toplam 25 hastada direkt coombs (+)'liği kan grup uyuşmazlıklarına bağlı gelişirken bunların 15 (%60)'inde hemolitik hastalık gelişmiştir. ABO uygunsuzluğu ve DC (+) saptanan 17 bebeğin 8 (% 47)'inde, Rh uygunsuzluğu ve DC(+) saptanan 4 bebeğin 4'ünde, ABO+Rh uygunsuzluğu saptanan 2 bebeğin 1'inde, subgrup ve DC (+) saptanan 2 bebeğin 2'sinde de hemolitik hastalık geliştiğini saptadık.

Tablo 4.20. Direkt coombs (+) ve hemolitik anemi saptanan hastaların tanılara göre dağılımı.

Kan uyuşmazlıkları	n	DC(+) olanlar ve yüzdesi	Hemolitik hastalık saptananlar ve yüzdesi
ABO	62	17 (%27.4)	8 (%12.9)
Rh	20	4 (%20)	4 (%20)
ABO + Rh	9	2 (%22.2)	1 (%11.1)
Subgrup	2	2 (%100)	2 (%100)
<b>Toplam</b>	<b>93</b>	<b>25 (%26.7)</b>	<b>15 (%16.13)</b>

Kan değişimi 34 (%10.4) yenidoğanda yapıldı. Gruplara göre dağılımı; grup 1'de 2, grup 2'de 2, grup 3'de 13 ve grup 4'de 17 yenidoğan bebekte kan değişimi uygulandı. Kan değişimi gerektiren birinci neden ABO kan grubu uyuşmazlığı, ikinci sıradaki neden İYE (%17.65) idi. İYE olan 11 bebeğin 5'inde beraberinde kan

değişimi öncesi alınan kan kültüründe mikroorganizma üremesi saptadık. Kan değişimi yapılan bebeklerde hiperbilirubinemi nedeni Tablo 4.21’de belirtilmiştir.

Tablo 4.21. Kan değişimi yapılan hastaların tanılara göre dağılımı.

TANI	K.D. yapılan hasta sayısı ve yüzdesi
<b>İYE</b>	<b>6 (%17.65)</b>
<b>ABO hemolitik hastalığı</b>	<b>6 (%17.65)</b>
<b>Dehidratasyon</b>	<b>4 (%11.8)</b>
<b>Nedeni belirlenemeyen</b>	<b>4 (%11.8)</b>
<b>ABO uygunsuzluğu</b>	<b>2 (%5.9)</b>
<b>Rh hemolitik hastalığı</b>	<b>2 (%5.9)</b>
<b>ABO uygunsuzluğu + İYE</b>	<b>2 (%5.9)</b>
<b>Dehidratasyon + İYE</b>	<b>1 (%2.9)</b>
<b>ABO ve Rh uygunsuzluğu + İYE</b>	<b>1 (%2.9)</b>
<b>Rh hemolitik hastalığı + İYE</b>	<b>1 (%2.9)</b>
<b>ABO uygunsuzluğu +Dehidratasyon</b>	<b>1 (%2.9)</b>
<b>ABO hem.+ Rh hem. hastalığı</b>	<b>1 (%2.9)</b>
<b>ABO uygunsuzluğu + Otit</b>	<b>1 (%2.9)</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>34</b>

Herhangi bir risk faktörünün olmadığı yada etyolojik nedenin belirlenemediği 49 (%14.9) bebek saptandı. Bu bebeklerin gruplara göre sayı ve yüzdeleri sırasıyla grup 1’de 15 (%7.8), grup 2’de 20 (%31), grup 3’de 10 (%20.8), grup 4’de 4 (%16.6) bebek olarak bulunmuştur, (Tablo 4.22).

Konjenital hipotiroidi 1 bebekte, G6PD enzim eksikliği 1 bebekte saptandı, uzamış hiperbilirubinemi olan bu bebekler hafif hiperbilirubinemi grubundaydı. Biri hafif, diğeri orta hiperbilirubinemi grubunda olan 2 bebekte polisitemi mevcuttu.

Tablo 4.22. Tanıların gruplara göre dağılımı.

Tanılar	Grup 1 n=193	Grup 2 n=63	Grup 3 n=48	Grup 4 n=24	Toplam n=328
Fizyolojik	134 (%69.4)	18 (%28.4)	-	-	152 (%46.35)
Sadece kan grup uyumsuzluğu saptanan	25 (%13)	8 (%12.7)	11 (%23)	3 (%12.5)	47 (%14.3)
Kan grup uyumsuzlukları + diğer nedenler*	5 (%2.6)	2 (%3.2)	9 (%18.7)	4 (%16.7)	20 (%6.1)
Sadece enfeksiyon saptanan	4 (%2)	7 (%11)	10 (%20.8)	7 (%29.1)	28 (%8.54)
Diğer nedenler*	10 (%5.2)	8 (%12.7)	8 (%16.7)	6 (%25)	32 (%9.76)
Nedeni belirlenemeyen	15 (% 7.8)	20 (%32)	10 (%20.8)	4 (%16.7)	49 (%14.95)
<b>Toplam</b>	193	63	48	24	328

\*Diğer nedenler: enfeksiyonlar, dehidratasyon ,kalori alım azlığı, erken anne sütü sarılığı, polisitemi, G6PD eksikliği vb.. gibi nedenleri içermektedir.

## 5. TARTIŞMA

Sarılık yenidoğanlarda sık görülen bir problemdir. Term yenidoğanların %60'ından fazlasında görülmesine rağmen bebeklerin çok az bir kısmında altta yatan önemli bir hastalık vardır Belirli bir risk faktörü yoksa yenidoğanlarda serum bilirubin seviyesi nadiren 12 mg/dl'nin üzerine çıkar. Risk faktörleri arttıkça bilirubin seviyesi de artar. Çalışmamızda 1 yıl içinde indirek hiperbilirubinemili 328 term yenidoğan bebek risk faktörleri ve etyolojik nedenler açısından incelenmiştir. Çalışma grubu bilirubin şiddetine göre 4 alt gruba ayrılmış, risk faktörleri ve etyolojik nedenler gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) 2004 yılında, erkek cinsiyetini şiddetli hiperbilirubinemi için minör risk faktörleri içinde belirtmiştir. Erkek cinsiyetin hiperbilirubinemi için risk faktörü olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (43,114,133-136). Biz çalışmamızda erkek/kız oranını farklı bulmadık, bu oranı şiddetli hiperbilirubinemi grubunda 1.2/1 olarak saptadık. Bu değer literatürde bildirilen 1:1-1.5 arasında değişen değerlerle paralellik göstermektedir. Maisels ve ark., yüksek serum bilirubin seviyeleri bulunan sarılıklı bebeklerde, %61.9 oranında erkek cinsiyet saptamışlardır (137). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Kılıç ve ark. olgularında erkek cinsi %55, Bülbül ve ark. %59, Narlı ve ark. %55.8, Özkaya ve ark. erkek/kız oranını 1.5, Yiğit ve ark. %63.3, Ünal ve ark. 1.4 olarak bildirmişlerdir (3,138-142).

Doğum şekli ile hiperbilirubinemi riskinin araştırıldığı çalışmalarda, vakum ile vajinal doğumun bir risk etmeni olduğu ve sezaryan ile doğan bebeklerde sarılık gelişme riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (3). Çalışmamızda doğumların %54.9'u VY, %45.1'i C/S ile gerçekleşmişti. Şiddetli ve ciddi hiperbilirubinemisi olan grup 3 ve 4 de VY ile doğum sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı. Vajinal yolla doğan yenidoğanların ilk hafta içerisinde daha yüksek bilirubin seviyelerine sahip olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi (114,136), doğum şekli ile sarılık arasında ilişkinin tespit edilemediği birçok çalışma bulunmaktadır (43,135,137,143). Diazem, epidural anestezi hiperbilirubinemiye arttırmakta, ancak bunun kesin nedeni bilinmemektedir (39).

APA 2004 bildirisinde anne yaşının 25 yaşın üzerinde olmasını minör risk faktörü olarak belirtmiştir (19). Annelerin yaşı küçüldükçe hiperbilirubinemi oranı azalır. Bunun nedeni genç annelerin doğumdan önce psikososyal streslerle etkilenmelerinin daha fazla olması ve konjugasyon enzimlerinin doğumdan önce indüklenmesinin artmasıyla açıklanabilir (43). Gale ve ark. yaptıkları araştırmada yenidoğanda hiperbilirubinemi en fazla 35 yaşından büyük, en az 19 yaşında ve daha küçük annelerin bebeklerinde görülmüştür (43). Çalışmamızda anne yaşı ortalamasını  $29 \pm 5.2$  olarak bulduk, ancak anne yaşlarının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediğini, 25 yaş üzeri anne sayısının da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini saptadık.

Bu çalışmada yer alan bebeklerin 227'si hastanemizde, 101'i başka bir sağlık kuruluşunda doğmuştu. Çalışmaya alındıkları sırada TSB<12.9 mg/dl olan hafif hiperbilirubinemili gruptaki 193 bebekten 177'si hastanemizde doğmuşken, şiddetli hiperbilirubinemi olan grup 4'de bebeklerin hepsi başka bir sağlık kuruluşunda doğanlardan oluşmaktaydı. Hastanemizde doğan hiçbir bebeğin şiddetli hiperbilirubinemi grubunda bulunmayışı bilirubin yüksekliğinin erken farkına varılması, yükselmeyi önleyici tedbirlerin alınması ve tedaviye erken başlanmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda sarılığın farkedilme günleri ve sarılık nedenli hastaneye başvurma günlerinin şiddetli ve ciddi hiperbilirubinemili bebeklerde daha geç olması ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermesi dikkat çekici bir bulgudur. Şiddetli hiperbilirubinemisi olan grupta ailelerin ortalama olarak bebeklerinin sarılığını fark ettiği gün  $3.71 \pm 1.6$  gün iken sarılık nedenli hastaneye başvurma günleri ise  $6.25 \pm 2$  gün olarak bulundu. Ciddi hiperbilirubinemisi olan grupta ise sarılığın farkedilme günü  $3.67 \pm 2.37$ , sarılık nedenli hastaneye başvurma günleri ise  $5.1 \pm 2$  gün olarak bulundu. Bülbül ve ark. yaptıkları çalışmada kan değişimi uygulanan bebeklerde sarılığın fark edilme gününü 3 gün, bebeğin hastaneye getirilme gününü ise 4.7 gün olarak bulmuşlardır (3). Çakmak ve ark. sarılık nedeniyle hastaneye getirilen bebeklerin annelerinde yaptıkları çalışmada, annelerin %43.8'inin bebeklerinde sarılık fark ettiklerinde hemen sağlık kuruluşuna başvurduğunu, %41.9'unun bebeklerindeki sarılık için geleneksel iyileştirme yöntemlerini uyguladığını, %14.3'ünün ise bebeklerini bir süre gözlemledikten sonra



sağlık kuruluşuna başvurduklarını saptamışlardır (144). Bu bulgular ailelerin yenidoğan sarılığı konusunda bilgilerinin eksik veya yanlış olduğunu, yenidoğan döneminde sarılığı önemsemediklerini, gebelik öncesi ve sonrası dönemde annelerin laktasyon ve yenidoğan sarılığı konusunda sağlık kurumlarında yeterli eğitimi alamadıklarının göstergesidir.

Ailenin bebeğin beslenmesi konusunda deneyimsiz olması nedeniyle, ilk çocukta yenidoğan sarılığının görülme sıklığı daha yüksektir (13,15). Ancak Bülbül ve ark. hiperbilirubinemi saptanan bebeklerin %48'ini ilk doğan bebeklerin oluşturduğunu saptamışlar ve bu durumun daha yüksek bilirubin değerleri için risk etmeni olmadığını belirtmişlerdir (3). Bizim çalışmamızda ilk doğan bebek oranı % 53.5 idi, ancak gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Annenin ilk bebeği olmanın şiddetli ve ciddi hiperbilirubinemi için bir risk faktörü olarak saptamadık.

Annelerin eğitim düzeylerinin, gruplar arasında istatistiksel olarak önemli derecede farklılık gösterdiğini saptadık ( $p<0.001$ ). Şiddetli ve ciddi hiperbilirubinemi olan gruplarda annesi okuma yazma bilmeyen veya ilkökul mezunu olan anne oranı sırasıyla %83 ve %54 iken, orta ve hafif hiperbilirubinemi olan gruplarda bu oranı sırasıyla %44.5 ve %43 olarak bulduk. Doğum sonrası bebeklerin bakım hizmetlerinden faydalanması annelerin eğitim düzeyiyle yakından ilişkilidir. Türkiye'de nüfus ve sağlık araştırmaları kapsamında anne ve bebeklerin doğum sonrası bakım hizmetlerinden yararlanıp yararlanmadıkları ilk kez TNSA-2008 kapsamında sorulmuştur. Kırsal yerleşim yerlerinde, Doğu'da, eğitimsiz anneler arasında ve üst paritelerde hızla azalarak yüzde 70'e gerileyen doğum sonrası bakım hizmetlerinden yararlanma oranı, Batı'da, İstanbul'da ve özellikle eğitilmiş anneler arasında hızla artmakta ve yüzde 95'in üzerine çıkmaktadır (145). Ülkemiz koşullarında anne eğitim düzeyinin şiddetli hiperbilirubineminin gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz.

Annenin gebelikte geçirdiği hastalıkların bir kısmı yenidoğanda hiperbilirubinemiye etkili olabilmektedir. Diyabet ve yüksek tansiyonun hiperbilirubinemide risk faktörü olduğunu bildiren araştırmalar vardır (137,146,147). Bizim çalışmamızda annesinde hastalık öyküsü olan bebek oranı % 38 idi, en sık saptadığımız hastalıklar sırasıyla %8.5 ile hipotiroidi, %6 ile preeklampsi, %3.5 ile

gestasyonel diabet idi, bu hastalıkların sayısı da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu. Ayrıca annede bulunan hastalıkların tanılarına göre ortalama TSB değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı.

APA 2004 bildirisinde daha önceki kardeşle sarılık gözlenme öyküsünü minör risk faktörü olarak bildirmiştir (19). Daha önceki kardeşle fototerapi tedavisi öyküsü özellikle TSB değeri 15 mg/dl geçen yenidoğan sarılıklarında risk faktörü olduğu diğer çalışmacılar tarafından da belirtilmiştir (32). Önceki çocuğunda yüksek bilirubin düzeyleri saptanan ailelerin sonraki çocuklarında da benzer bilirubin düzeyleri üç kat daha fazla olmaktadır. İlk çocuktaki zirve bilirubin düzeyi ne kadar yüksek ise daha sonraki çocuklarda yüksek sarılık görülme riskinin de o kadar arttığı gösterilmiştir (15). Bu ilişki özellikle tekrarlanan ABO ve Rh hemolitik hastalıklarında aynı genetik zemini paylaşmanın, çevresel faktörlerin eklenmesiyle ortaya çıktığını yansıtmaktadır (32). ABO hemolitik hastalığının tekrarlama oranının yüksek olduğu bilinmektedir, kardeşiyle aynı kan grubuna sahip olan infantlarda bu oran %88 saptanmış ve indirek hiperbilirubinemisi gelişen infantların 2/3'ünün tedavi edilmesi gerekmiştir (32). Bizim çalışmamızda 36 (%10.9) bebekte kardeşinde sarılık öyküsü saptandı ve gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Şiddetli ve ciddi hiperbilirubinemisi olan grup 4 ve grup 3' de kardeşle sarılık öyküsü oranı sırasıyla %28 ve % 6.6 olarak en yüksek düzeyde bulunmuştur.

Çalışmamızda bebeklerin %60.3'ü sadece anne sütü, %36.8'i anne sütüne ek olarak formula, %2.7'si sadece formula ile besleniyordu. Beslenme şekillerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini saptadık. Chou ve ark. yaptıkları çalışmada, şiddetli hiperbilirubinemi tanısı alan bebeklerin % 30'unun sadece anne sütüyle, %28'inin anne sütü ağırlıklı beslendiğini belirtmişlerdir (38). Çalışmamızda şiddetli hiperbilirubinemisi olan grupta sadece anne sütü alan bebek oranımız %75, ciddi hiperbilirubinemisi olan grupta %71 olarak bulduk. Çalışmamızda bu oranların yüksek saptanmasını, şiddetli hiperbilirubinemi grubunda bebeklerin %100'ünün, ciddi hiperbilirubinemisi olan grupta bebeklerin % 83'ünün başka bir sağlık kuruluşunda doğması, annelerine laktasyon konusunda yeterli eğitim verilmeden, laktasyonun başarısı izlenmeden,

taburculuk sonrası yakın takipleri sağlanmadan verilen erken taburculuk kararının etkili olduğunu düşünmekteyiz. Benzer şekilde Katar ve ark. kan değişimi uygulanan hiperbilirubinemili bebeklerde yaptıkları çalışmada, sadece anne sütü alan bebek oranını %100 olarak saptamışlardır (148). Anne sütü alan bebeklerin formula alan bebeklere göre daha yüksek bilirubin değerlerine sahip oldukları kanıtlanmıştır (59). 12 mg/dl üzerinde TSB değerleri anne sütü ile beslenen bebeklerde formula ile beslenen bebeklere göre 3 kat daha fazla saptanmıştır (4). Bizim çalışmamızda da ortalama TSB değerleri sadece anne sütü alanlarda, ek olarak formula ile beslenenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ).

Erken anne sütü sarılığı; yaşamın ilk günlerinde yeterince anne sütüyle beslenememiş, yeterince mekonyum çıkışı olmamış yenidoğanlarda sık görülmekte, anne sütünün özelliklerinden çok emzirmedeki teknik yanlışlar sonucu ortaya çıkmaktadır (142). Erken başlayan sarılıkta önemli faktör, beslenmeye başlama zamanı ve sıklığıdır (4). Anne sütü alan bebeklerin %13'ünde 1. hafta içerisinde hiperbilirubinemi gelişmektedir (133). Çalışmamızda erken anne sütü sarılığı oranımız şiddetli hiperbilirubinemisi olan grupta 3 bebek ile %12.5 idi ve hepsi dehidratasyon tablosunda getirilen bebeklerdi, ciddi hiperbilirubinemisi olan grupta ise bu oran 3 bebek ile %6.25 idi. Çalışmamızda tüm bebeklerimizde erken anne sütü sarılığı oranımızı %5.8 olarak bulduk.

Yenidoğan bebeklerde tartı kaybı hiperbilirubinemi için bir risk etmenidir (19,149). Patolojik oranda tartı kaybı bebeğin yetersiz beslendiğini ve enterohepatik bilirubin döngüsünün arttığını dolaylı olarak gösterir. Yetersiz beslenen bebeklerde mekonyum çıkarma sıklığının azalması sarılık gelişimine katkıda bulunmaktadır (3,19,149). APA bildirisinde %10 üzerinde tartı kaybı olduğunda yüksek bilirubin değeri gelişme riskinin arttığını bildirmektedir (19,149) Tartı kaybına eşlik eden dehidratasyon ve hafif ateş olabilmektedir (15,28,59). Çalışma grubumuzdaki bebeklerin doğum tartıları ortalama değerleri farksız iken sarılık saptandığı sıradaki tartıları farklı ve istatistiksel olarak önemli bulundu. Sgro ve ark. yüksek hiperbilirubinemi saptanan bebeklerde %10 üzerinde tartı kaybı oranını %10.9 olarak saptamıştır (150). Bülbül ve ark. kan değişimi yapılan hiperbilirubinemili bebeklerde yaptıkları çalışmada %10 üzeri tartı kaybı oranını %28.9 olarak bulmuşlardır (149). Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da %10 üzeri tartı kaybı, şiddetli

hiperbilirubinemisi olan grupta %25 idi. Dehidratasyonu olan 16 (%4.8) bebek saptandı. Bu bebeklerin gruplara göre sayı ve yüzdeleri sırasıyla, grup 1'de 1 (%0.52), grup 2'de 2 (%3.2), grup 3'de 6 (%12.5), grup 4'de 7 (%29.2) olarak bulundu ve grup 4'de grup 1 ve 2'ye göre, grup 3'de grup 1'e göre önemli düzeyde yüksek saptandı. Bu sonuçlara göre yenidoğanlarda patolojik tartı kaybının şiddetli ve ciddi hiperbilirubinemi gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğunu bir kez daha kanıtlamış olduk.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ilk bir hafta içerisinde fizyolojik olarak kabul edilen % 5-10 arasındaki tartı kaybının gruplarımız arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermesiydi, şiddetli ve ciddi hiperbilirubinemisi olan gruplarda sırasıyla bu kayıp %25 ve %35.5 oranında iken, orta ve hafif hiperbilirubinemisi olan gruplarımızda %5-10 arası tartı kaybını sırasıyla %12.5 ve %14 oranında bulduk. Ayrıca bu hastaların %24'ünde İYE, %6.8'inde dehidratasyon, %3.5'unda otit saptamamız önemli bir bulgudur. Böylelikle fizyolojik olabileceği düşünülen kayıplar sarılıkla birlikte olduğunda enfeksiyonların ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Yenidoğan bebeklerde 3. günden sonra başlayan yada uzamış sarılıkla etyolojide enfeksiyonlar yer almaktadır (151). Özellikle İYE ve sarılık ilişkisini ortaya koyan pek çok çalışma vardır. Sarılık, İYE'lerinde diğer semptom ve belirtiler ortaya çıkmadan ilk bulgu olarak görülebilir. Bu nedenle sarılığı olan asemptomatik bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu olabileceği akılda tutulmalı ve buna yönelik testler yapılmalıdır. Garcia ve Nager yaşları 8 haftadan küçük asemptomatik, sarılıklı 160 yenidoğandan üretral kateterizasyon ile idrar kültürü almış ve bunların %7.5' inde üreme olmuştur (152). Tuygun ve ark. bu oranı %7.4 bulmuş ve bunların %35.3'ünde sarılığın uzaması haricinde başka bir klinik bulgu saptamamışlardır (153), Kibar ve ark. uzamış sarılıklı 667 bebeği değerlendirmişler ve İYE oranını %9.9 olarak bulmuşlardır (151). Sarılıklı yenidoğanlarda İYE sıklığını Narlı ve ark. %11.9, Kahveci ve ark. ise %3.5 olarak bildirmişlerdir (138,154). Chavalitdhomrong ve ark. ise 96 olguluk serilerinde %2.9 oranında İYE tespit etmişlerdir (155). Çalışmamızda İYE oranını %12.5 olarak bulduk ve gruplara bakıldığında şiddetli hiperbilirubinemisi olan grup 4'de bu oran %50, ciddi hiperbilirubinemisi olan grup 3'de bu oranı %29.1 olarak saptadık. Çalışmamızda indirek hiperbilirubinemi nedeni

olarak sadece İYE saptanan bebek oranı %7.3 idi. Yenidoğanlarda diğer yaş gruplarından farklı olarak İYE'lerinin hematojen kaynaklı olma özelliği İYE'u saptanan hastalarda sarılığın etyolojisinde bakteriyemi/sepsis olasılığını da akla getirmektedir. Kan değişimi uyguladığımız 34 hastadan 11'inin idrar kültüründe mikroorganizma üremesi oldu ve bu hastaların 5'inde kan değişimi öncesi alınan kan kültürlerinde de mikroorganizmanın ürediği saptandı. Kan değişimi yapılan ve kan kültüründe etken üretilen bir hastada da otit bulguları vardı. Şiddetli ve ciddi hiperbilirubinemisi olan iki grupta da İYE başta olmak üzere infeksiyonların indirek hiperbilirubinemide önemli bir neden olduğunu saptadık.

ABO uyumsuzluğu gebeliklerin yaklaşık %15'inde görülsede, bu infantların çok küçük bir kısmında şiddetli hiperbilirubinemi gelişir (32). Haberal ve ark. indirek hiperbilirubinemili olgularının %10.8'inde ABO uyuşmazlığı saptarken, Kocabay ve ark. %32.9, Satar ve ark. %38.9, Yiğit ve ark. %21, Kılıç ve ark. % 19.3, Guaren ve ark. %10, Katar ve ark. %34 oranında bulmuşlardır (156-159,140,141,148). Biz çalışmamızda bu oranı %21.6 olarak saptadık. Anne ve bebek arasında ABO uyumsuzluğu bulunduğu durumda direk coombs testinin (-) olduğu, periferik kan yayması ile hemolizin desteklenmediği, belirgin retikülosit yüksekliğinin eşlik etmediği olgularda gelişen sarılığın ABO hemolitik hastalığına bağlı olduğunu söyleyebilmek güçtür. Herschel ve ark. direk coombs testinin ABO hemolitik hastalığının tanısında ve seyrinde ne kadar önemli olduğunu belirtmek için yakın zamanda yayınladıkları kararlarında direk coombs testi negatif olan ve belirgin hiperbilirubinemi gelişen hastalarda izoimmunizasyon dışında başka nedenlerinin dışlanması gerektiğini belirtmişlerdir (70). Sarıcı ve ark. yaptığı çalışmada ABO uyumsuzluğuna bağlı ciddi hemolitik hastalık %4.4 olarak saptamışlar, biz çalışmamızda bu oranı %2.7 olarak bulduk (160). ABO hemolitik hastalık oranlarımız şiddetli hiperbilirubinemi grubunda %4.1, ciddi hiperbilirubinemi grubunda %10.4 , orta hiperbilirubinemisi olan grupta %1.5, hafif hiperbilirubinemi grubunda bu oran %0.5 olarak bulundu. Kan değişimi uygulanan 34 yenidoğan bebeğin 6'sında ABO uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalık varken, 4 vakada ABO uyuşmazlığına ek diğer faktörler saptandı, 2 vakada ise hemoliz bulguları dahil herhangi bir neden saptanamadı.

Gebelikte prenatal bakımın yaygınlaşmasıyla, en azından Rh negatif olduğu bilinen hemen hemen tüm gebeler prenatal olarak takip edildiklerinden, gerektiği zaman anti-Rh immunglobulin yapıldığından yenidoğan sarılıklarında Rh uyuşmazlığı oranları giderek düşmektedir (133). Rh hemolitik hastalığı görülme sıklığı 1/1000 olarak tahmin edilmekte ve etkilenmiş bebeklerin yarısından azında tedavi gereksinimi olmaktadır (15). Çalışmamızda toplam 328 bebekten 29 (% 8.8)'unda Rh uygunsuzluğu, bunlardan %2.7'sinde de ABO + Rh uyuşmazlığı saptadık. Şiddetli hiperbilirubinemi olan grupta Rh uyuşmazlığı oranımız %12.5 ile en yüksek oranda idi ve bu hastaların hiçbirinde direk coombs (+)'ği saptanmadı. Hiperbilirubinemiyle takip edilen olgularda Narlı ve ark. %13.2 Rh uyuşmazlığı, %10.4 ABO + Rh uyuşmazlığı, Kocabay ve ark. %15.2 Rh uyuşmazlığı, Haberal ve ark. %2.7 Rh uyuşmazlığı, Satar ve ark. %6.6 Rh uyuşmazlığı, %3.9 ABO + Rh uyuşmazlığı, Guaren ve ark. %3 Rh uyuşmazlığı bildirmişlerdir (138,156-159). Yiğit ve ark. Rh uyuşmazlığını %4.7, ABO + Rh uyuşmazlığını ise %2.3 olarak, Tuynun ve ark. uzamış sarılıkta Rh uyuşmazlığını %3.9 bildirmişlerdir (141,153). Rh uyuşmazlığı, ABO + Rh uyuşmazlığı çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer oranda bulunmuştur. Çalışmamızda direk coombs (+)' liği ile desteklenen Rh hemolitik hastalığı %1.5 olarak bulduk, bu oranı Kılıç ve ark. %5.7, Doğan ve ark. %0.3 olarak saptamışlardır (140,161).

Şiddetli hemolizi olan olgularda etiolojide öncelikle ABO, Rh uyuşmazlığı akla gelmeli, bunlar saptanmadığı zaman direk coombs testi pozitif ise ve/veya derin anemisi varsa, subgrup uyuşmazlığı yönünden inceleme yapılmalıdır (140). Çalışmamızda subgrup uyuşmazlığı %0.6 olarak tespit edilirken, Bülbül ve ark. % 4.4, Kılıç ve ark. %1.4, Doğan ve ark. %0.3 olarak saptamışlardır (3,140,161).

Kan değişimi oranları bazı yayınlarda %0.24 oranında verilirken, bazı yayınlarda %7 gibi daha yüksek oranlar verilmiştir. Dallar ve ark. hiperbilirubinemi ile izlenen bebeklerde kan değişimi oranını %6.8 olarak saptamışlardır ve en sık nedeni %36.7 ile ABO kan grup uygunsuzluğunu belirtmişlerdir (162). Bizim çalışmamızda ise kan değişimi oranı %10.4 idi ve %23.5 ile en sık neden ABO kan grup uygunsuzluğu idi, dikkat çekici olarak tek başına %17.65 ile İYE'nu ikinci en sık neden olarak buldu.

Çalışmalarda nedeni bilinmeyen patolojik hiperbilirubinemi %24–%40.9 arasında bildirilmiştir, Satar ve ark. %30.9 oranında, Kahveci ve ark. %31.8, Kocabay ve ark. %23.9, Kılıç ve ark. %37 oranında, Katar ve ark. %39 oranında yenidoğan hiperbilirubinemisinde nedeni bilinmeyen grup olarak belirlemişlerdir(158,154,157,140,148). Bizim çalışmamızda ise orta, ciddi ve şiddetli hiperbilirubinemisi olan 135 olgunun %25’inde neden olan faktörü belirleyemedik, hafif hiperbilirubinemisi olan grupta anlamlı hiperbilirubinemisi gelişen 59 olgunun %25.5’inde etyolojiyi belirleyemedik, bu bulgular literatürle benzer şekildedir. Ancak şiddetli hiperbilirubinemisi olan grupta nedeni belirlenemeyen sarılık %16.7 ile benzer çalışmalara göre düşük orandaydı. Bu sonuç şiddetli hiperbilirubinemi gelişiminde bilinen ve önlenebilir nedenlerin önemini vurgulamaktadır.

Konjenital hipotiroidi, yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur. Prevalans ırk ve etnik yapıya göre değişmekle birlikte dünya genelinde 3500-4000 canlı doğumda birdir. Ülkemizde yürütülen bir insidans çalışmasında ise kalıcı konjenital hipotiroidi sıklığı 3344 canlı doğumda bir bulunmuştur. Konjenital hipotiroidi olan yenidoğanların yaklaşık %10’unda uzamış, aşırı artmış sarılık görülebilir (49). Tuynun ve ark. uzamış sarılıklı yenidoğanlar da hipotiroidi oranını %3.9, Arsan ve ark. %25 oranında yüksek bulmuştur (153,163). Bu oranı Narlı ve ark. %5.5, Yiğit ve ark. %1, Kahveci ve ark. %3.6, Kocabay ve ark. %0.2 olarak saptamışlardır (138,141,154,157). Çalışmamızda 1 (%0.3) bebeğe konjenital hipotiroidi tanısı konuldu, yapılan diğer çalışmalarda farklı sonuçların çıkması, farklı hiperbilirubinemi gruplarında konjenital hipotiroidinin araştırılması nedeniyle olmaktadır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Akoğlu ve ark. Çukurova bölgesinde eritrosit G6PD enzim eksikliği insidansını %5.8, Özsoylu ve Şahinoğlu’ da bu oranı %8.5 olarak bulmuşlardır (164,165). Say ve ark. Orta Anadolu bölgesinde yaptıkları çalışmada bu oranı %0.5 olarak saptamışlardır (166). İzmir çevresinde %0.94 Türkiye genelinde ise %1 oranında G6PD enzim eksikliği olduğunu bildirmişlerdir (166). Dünya Sağlık Örgütü’nün 1989 yılında açıkladığı G6PD enzim eksikliğinin coğrafi dağılım ve sıklığı ile ilgili yaklaşık sonuçların bildirildiği yayında Avrupa ve Türkiye için G6PD enzim eksikliği insidansı % 0.5 – 2.9 olarak verilmiştir (167). Çalışmamızda G6PD eksikliği oranı %0.3 olarak tespit edilmiştir ve bu vaka uzamış

sarılığı olan, hafif hiperbilirubinemi grubunda yer alan bir bebek idi. Buna göre sarılıklı hastalarımızda G6PD enzim eksikliği görülme sıklığı Akdeniz bölgesine göre düşük, bazı bölgelerle benzer oranda çıkmış olup, Dünya Sağlık Örgütünün Türkiye için belirttiği G6PD eksikliği sıklığından biraz düşük bulunmuştur. X'e bağlı kalıtılan bir enzim defekti olan G6PD eksikliğinin sıklığı ve klinik olarak ortaya çıkan tablonun ağırlığı değişkenlik göstermektedir. Ülkemiz bu açıdan bölgelere göre değişen oranlarda risk taşımaktadır.

Yenidoğan bir bebekte venöz hematokritin %65 veya üzerinde olması neonatal polisitemi olarak tanımlanır. Yenidoğan bebeklerde geçen eritrosit volümünün artmış olması bilirubin yükünü arttırır (16). Yiğit ve ark. sarılıklı yenidoğanlarda polisitemi sıklığını %7.8, Tuysun ve ark. uzamış sarılıklı yenidoğanlarda %0.4 , Satar ve ark. da uzamış sarılıklı vakalarda benzer şekilde %0.4 bulmuşlardır (141,153,158). Çalışmamızda bu oran %0.6 olarak bulunup diğer çalışmalarla benzer oranda saptanmıştır.

Sonuç olarak 328 sarılıklı term yenidoğanı değerlendirdiğimiz bu çalışmada tamamı başka bir sağlık kuruluşunda doğan şiddetli hiperbilirubinemi grubundaki hastalarımızın aileleri sarılığı daha geç fark etmiş ve sarılık nedeni daha geç hastaneye başvurmuş, bu grup hastalarda kilo kaybı ve dehidratasyon oranları daha fazla saptanmıştır. Ülkemizde genel sağlık hizmeti veren kamu hastanelerinde hasta yoğunluğu, hastanelerin altyapı yetersizliği ve ekonomik nedenlerle, anne-bebek çifti beslenme konusunda yeterli eğitim verilmeden ve takip programları yapılmadan ya erken ya da çok erken taburcu edilmelerinin hiperbilirubinemi gelişiminde önemli rolü olduğunu düşünmekteyiz. Ciddi ve şiddetli indirek hiperbilirubinemi gelişiminde risk faktörlerinden en önemlisi anne eğitim düzeyi ve kardeşte sarılık öyküsü idi. Şiddetli hiperbilirubinemi gelişiminin etyolojisinde tek başına kan grup uyumsuzluğu önemli bulunmazken kan grup uyumsuzluğuna ek olarak yada izole saptanan dehidratasyon, kalori alım azlığı yada kısmen bakteriyeminin de eşlik ettiği İYE'ları en önemli neden olarak bulundu. Etiyolojide yer alan bu faktörler yine annenin eğitim düzeyi ile ilintili idi. Sorunun köklü çözümü anne adaylarının çocuk yaşlarında başlayan eğitimi olsa da gebelik öncesi, gebelik ve doğum sonrası dönemde bebek bakımı, beslenmesi, izlemi ve sarılığın önemi konusunda eğitim



verilmesi indirek hiperbilirubineminin zararlı etkilerinden koruyucu olacaktır sonucuna varıldı.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışma, bir yıllık zaman dilimi içinde ilk fizik muayenesinde sarılık gözlenen, laboratuvar tetkikinde indirek hiperbilirubinemi saptanan ve daha önce bir başka hastalık tanısı almamış 328 (173 erkek, 155 kız) term (>37 hafta) yenidoğan bebeği kapsamaktadır.
2. Yenidoğan bebeklerin ilk ölçülen TSB düzeylerine göre hafif, orta, ciddi ve şiddetli bilirubinemiye sahip 4 grup oluşturuldu; grup 1'de TSB değeri < 12.9 mg/dl olan 193 yenidoğan bebek, grup 2'de TSB değeri  $\geq 12.9$  mg/dl ve < 17 mg/dl olan 63 olan bebek, grup 3'de TSB değeri  $\geq 17$  mg/dl ve < 25 mg/dl olan 48 bebek ve 4. grupta TSB  $\geq 25$  mg/dl olan 24 bebek yer aldı. Gruplandırılmada risk faktörleri dikkate alınmadı.
3. Cinsiyetin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı ( $p>0.05$ ).
4. Doğum ağırlıklarının, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulundu ( $p>0.05$ ). Ancak sarılık saptandığı sıradaki ağırlıkların gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ( $p<0.05$ ).
5. Bebeklerin 180'inin (%54.9) vajinal yol (VY), 148'inin C/S (%45.1) ile doğduğu saptandı. Doğum şekli gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p<0.05$ ). Ciddi ve şiddetli hiperbilirubinemisi olan grup 3 ve 4'de, grup 1 ve 2'ye göre VY ile doğum istatistiksel olarak anlamlı sayıda daha fazla bulundu ( $p<0.05$ ).
6. Bebeklerin anne yaşı ortalaması  $28.92\pm 5.2$  olarak bulundu, anne yaşının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı ( $p>0.05$ ).
7. Bebeklerin 227'sinin hastanemizde, 101'inin başka bir sağlık kuruluşunda doğduğu saptandı, başka bir sağlık kuruluşunda doğan hasta sayısının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ( $p<0.05$ ). Şiddetli hiperbilirubinemi olan grup 4'de bebeklerin hepsi başka bir sağlık kuruluşunda doğmuştu.
8. Sarılığın fark edildiği ortalama zamanın gruplara göre sırasıyla  $2.32\pm 1.05$ ,  $3.08\pm 1.58$ ,  $3.67\pm 2.37$ ,  $3.71\pm 1.6$  gün olduğu saptandı ve sarılığın fark edildiği günlerin, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ( $p<0.05$ ). Grup 1 ile diğer 3 grup karşılaştırıldığında, sarılığın fark edilme günleri,

grup 1’de daha kısa ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.02$ ), diğer 3 grup kendi aralarında karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

9. Sarılık nedeniyle değerlendirilmeye alınma zamanının gruplara göre ortalamaları sırasıyla  $2.94\pm 3.57$ ,  $4.05\pm 4.26$ ,  $5.1\pm 3.05$  ve  $6.25\pm 2$  gün olduğu saptandı ve grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark göstermezken ( $p>0.05$ ), grup 3 ve 4’de bulunan bebeklerin grup 1’den istatistiksel anlamlı olarak daha geç değerlendirilmeye alındığı saptandı ( $p<0.05$ ). Grup 3 ve 4 arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
10. TSB’nin ulaştığı en yüksek değerlere bakıldığında, grup 1’de ortalama  $13.3\pm 2.9$  mg/dl, grup 2’de  $15.28\pm 1.71$  mg/dl, grup 3’de  $20.49\pm 2.32$  mg/dl, grup 4’de  $29.56\pm 3.84$  mg/dl olduğu saptandı.
11. TSB değerinin en yüksek değerine ulaştığı gün, grup 1’de  $3.73\pm 2$  gün, grup 2’de  $4.51\pm 3.16$  gün, grup 3’de  $5.21\pm 2.79$  gün, grup 4’de  $6.21\pm 2$  gün olarak bulundu ve grup 1 ile grup 2 arasında, grup 2 ile grup 3 arasında, grup 3 ile grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ( $p>0.05$ ), grup 1 ile grup 3 ve 4 arasında, grup 2 ile grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede TSB’nin maksimum değerine daha geç ulaştığı saptandı ( $p<0.05$ ).
12. Sarılık saptanan 328 yenidoğan bebeğin, 177’si (%53.9) annelerin ilk bebeğiydi, annesinin ilk bebeği olan bebek sayısının gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği bulundu ( $p>0.05$ ).
13. Annelerin eğitim düzeylerinin, gruplar arasında istatistiksel olarak önemli derecede farklılık gösterdiği bulundu ( $p<0.01$ ). Şiddetli hiperbilirubinemisi olan grup 4’deki annelerin %83’ü okuma yazma bilmeyen veya ilkokul mezunu olan annelerden oluşmaktaydı.
14. Ailesinde 1. derece akrabalık bulunan bebeklerin sayı ve yüzdeleri gruplara göre sırasıyla, grup 1’de 1 (%0.52), grup 2’de 1 (%1.58), grup 3’de 1 (%2), grup 4’de 2 (%8.3) olarak bulundu.
15. Annelerin %38’inde kronik veya gebelik kaynaklı hastalık öyküsü saptandı. Gruplar arasında annede hastalık öyküsü olan bebek sayısının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulundu ( $p>0.05$ ).
16. Kardeşinde sarılık öyküsü olan bebek sayısının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ( $p<0.05$ ), şiddetli hiperbilirubinemisi

olan grup 4’de bu oran %25 ile en yüksek olarak saptandı. En sık ABO uyumsuzluğu (%33.3) saptandı.

17. Sadece anne sütü olan bebekler ve anne sütüne ek formula alan bebeklerin gruplar arasında dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği bulundu ( $p>0.05$ ).
18. Sadece anne sütü alan bebeklerin TSB ortalama değeri  $13.95\pm 6.83$  mg/dl, anne sütüne ek olarak formüle alan bebeklerin TSB ortalama değeri  $12.271\pm 5.78$  mg/dl olarak saptandı ve anne sütü alan yenidoğanlarda ortalama TSB değerleri, anne sütüne ek formula alan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0.05$ ).
19. Erken anne sütü sarılığı 19 (%5.8) bebekte saptandı, bu oran %12.5 ile şiddetli hiperbilirubinemisi olan grup 4’de en yüksekti.
20. Kilo kaybı % 10 ve üzerinde olan 16 (%4.8) bebek saptandı. Kilo kaybı %5-10 arasında olan 58 (%17.6) bebek vardı ve bu hastaların 18’inde (%31) kültür ile kanıtlanmış enfeksiyon saptandı. Hem %5-10, hem de %10 ve üzeri kilo kayıplarının gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli farklılık gösterdiği bulundu ( $p<0.01$ ). Hafif hiperbilirubinemisi olan grup 1’in %10 ve üzeri kilo kaybı diğer tüm gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak daha azdı ( $p<0.01$ ). Şiddetli hiperbilirubinemi grubunda %10 ve üzeri tartı kaybı %25 oranı ile en yüksekti.
21. Dehidratasyonu olan 16 (%4.8) bebek saptandı. Bu bebeklerin gruplara göre sayı ve yüzdeleri sırasıyla, grup 1’de 1 (%0.52), grup 2’de 2 (%3.2), grup 3’de 6 (%12.5), grup 4’de 7 (%29.2) olarak bulundu ve dehidratasyon saptanan hasta oranları şiddetli hiperbilirubinemisi olan grupta, grup 1 ve 2’ ye oranla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.001$ ).
22. Kalori alım azlığı 17 (%5.2) bebekte saptandı. Bu bebeklerin gruplara göre sayı ve yüzdeleri sırasıyla, grup 1’de 8 (%4.1) , grup 2’de 4 (%6.3), grup 3’de 4 (%8.3), grup 4’de 1 (%4.2) olarak saptandı ve bu oranların gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği bulundu ( $p>0.05$ ).
23. Piyüri saptanan bebek sayısı ve İYE’u saptanan bebek sayısı gruplar arasında farklı olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p< 0.05$ ). İYE enfeksiyonu

saptanan bebeklerin oranı diğer 3 grup ile karşılaştırıldığında grup 1’de en düşük oranda saptandı ( $p<0.01$ ).

24. ABO uygunsuzluğunun gruplar arasındaki dağılımının farklı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p<0.05$ ). ABO uygunsuzluğu saptanan hastaların oranı ciddi hiperbilirubinemisi olan grup 3’de, hafif ve orta hiperbilirubinemisi olan grup 1 ve 2’ye oranla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ).
25. ABO hemolitik hastalığı 9 bebekte saptandı, 1 bebekte ABO ve Rh hemolitik hastalığı birlikte bulunmaktaydı. ABO hemolitik hastalığı %10.42 ile ciddi hiperbilirubinemi grubunda en yüksekti.
26. Rh uygunsuzluğu 29 (%8.8) bebekte ve bu bebeklerin 5 (%1.5)’inde hemolitik hastalık saptandı. Rh uygunsuzluğu saptanan hastaların gruplar arası dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).
27. Subgrup uyuşmazlığı 2 (%0.6) bebekte saptandı, her ikisinde hafif hiperbilirubinemi grubundaydı, direk coombs (+)’liği, hemoliz bulguları ve anemisi saptanan bebeklere IVIG tedavisi verildi.
28. Direk coombs (+)’liği 26 (%7.8) bebekte saptandı, bu bebeklerin gruplar arası dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Direk coombs (+)’liğinin 25 hastada kan uyuşmazlıklarına bağlı olarak geliştiği ve bu hastaların 15 (%60)’inde hemolitik hastalık olduğu saptandı.
29. Kan değişimi 34 (%10.4) yenidoğanda yapıldı. Gruplara göre dağılımı; grup 1’de 2 grup 2’de 2, grup 3’de 13 ve grup 4’de 17 yenidoğan bebekte kan değişimi uygulandı. Tek başına ABO kan grubu uyuşmazlığı 8 (%23.5) bebek ile en sık neden, tek başına İYE’nunu 6 (%17.65) bebek ile en sık ikinci neden olarak saptadık. İYE olan 11 bebeğin 5’inde beraberinde kan değişimi öncesi alınan kan kültüründe mikroorganizma üremesi saptadık.
30. Herhangi bir risk faktörünün olmadığı yada etyolojik nedenin belirlenemediği 49 (%14.9) bebek saptandı. Bu bebeklerin gruplara göre sayısı ve yüzdeleri sırasıyla grup 1’de 15 (%7.8), grup 2’de 20 (%31), grup 3’de 10 (%20.8), grup 4’de 4 (%16.6) bebek olarak bulunmuştur.
31. Konjenital hipotiroidi 1 bebekte, G6PD enzim eksikliği 1 bebekte saptandı, uzamış hiperbilirubinemisi olan bu bebekler hafif hiperbilirubinemi grubundaydı.

Biri hafif, diğeri orta hiperbilirubinemi grubunda olan 2 bebekte polisitemi mevcuttu.

## KAYNAKLAR

1. Oran O, Gurakan B. Bilirubin Metabolizması. Katkı Pediatri Dergisi.1995;16:667-9.
2. Suskan E, Ocal G, Berk R. Yenidoğan hiperbilirubinemisinde fototerapi. Çocuk Hastalıkları Dergisi.1986;1(1):24-8.
3. Bülbül A, Okan F, Uslu S, İşçi E, Nuhuğlu A. Term bebeklerde hiperbilirubineminin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin araştırılması. Türk Pediatri Arşivi.2005;40:204-10.
4. Watson R. Hyperbilirubinemia. Critical Care Nursing Clinics of North America. 2009;21:97-120
5. Li R, Zhao Z, Mokdad A. Prevalence of breastfeeding in United States: the 2001 the national immunization survey. Pediatrics.2003;111:1198-201.
6. Maisels MJ, Newman TB. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn. Pediatrics.1992;89:822-3.
7. Brown AK, Johnson J. Loss of concern about jaundice and reemergence of kernicterus in full term healthy infants in the era of managed care. In: Fanaroff AA, Klaus MH, editors. The Year Book of Neonatal and Perinatal Medicine. Philadelphia: Mosby Yearbook;1996. p.xvii–viii.
8. Ip S, Chung M, Kulig J, et al. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics.2004;114:130-53.
9. Okan F, Köymen G, Cevahir E, Nuhuğlu A. Sağlıklı term yenidoğanlarda hiperbilirubinemi sıklığı ve risk faktörleri. Türkiye Klinikleri J Pediatr.2006;15:144-50.
10. Gilmore MM. Hyperbilirubinemia. In: Gomella TL, Cunningham DM, Eyal FG, editörs. Neonatology; Procedures, On-call Problems, Diseases, Drugs, 5th ed. New York, Lange Medical Books, Mc Graw-Hill Publishers;2004.p.381-88.

11. Oski FA. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Cashore WJ, editor. Principles and Practice of Pediatrics, 2th ed. Philadelphia, Lippincott Company;1994.p.446-55.
12. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice. In: Taeusch HW, Ballard RA, editors. Avery's Disease of the Newborn, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders;1998.p.1003-7.
13. Maisels MJ. Neonatal Jaundice. In Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn, 5th ed. Philadelphia JB Lippincott;1999:765-820.
14. Özalp İ. Yenidoğan Sarılıkları. Katkı Pediatri Dergisi.1995;16:667-744.
15. Alpay F. Sarılık. İç: Yurdakök M, Erdem G, editörler. Neonatoloji. 2.baskı. Ankara, Türk Neonatoloji Derneği. Alp Ofset;2004.s.559-79.
16. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. İç: Dağoğlu T, editör. Neonatoloji, İstanbul, Nobel Tıp;2000;50:443-60.
17. Maisels MJ, Pathak A, Nelson NM, Nathan DG, Smith CA. Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. J Clin Invest.1971;50:1-8.
18. Çoban A. Yenidoğanda Sarılık. İç: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri. 3.baskı. İstanbul Nobel Tıp;2002.s.402-21.
19. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics.2004;114:297-316.
20. Ahlfors CE, Wennberg RP. Bilirubin-albumin binding and neonatal jaundice. Semin Perinatol.2004;28(5):334-39.
21. Ahlfors CE, Marshall GD, Wolcott DK, Olson DC, Van Overmeire B. Measurement of unbound bilirubin by the peroxidase test using Zone Fluidics. Clin Chim Acta.2006;365:78-85.



22. Hansen R. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. In: Maisels MJ, Watchko JF, editors. Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics. Singapore: Harward Academic Publishers;2000.p.3-20.
23. Gartner LM. Neonatal Jaundice. *Pediatr Rev.*1994;15:442-32.
24. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics.*1999;104:1198-203.
25. Maisels MJ. Jaundice. In: Mhairi G, MacDonald MD, Mullet M, Seshia MK, editors. Avery's Neonatology, 6th ed. Philadelphia, Lippincott&Wilkins;2005.p.768-846.
26. Cowford JL, House SC, Gollan JL. Formation, hepatic metabolism and transport of bile pigments: A status report. *Sem Liver Dis.*1998;8:105-18.
27. Stevenson DK, Dennery PA, Hintz SR. Understanding newborn jaundice. *Perinatol.*2001;21:521-24.
28. MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice. In:Taeusch WH, Ballard RA, editors. Avery's Diseases of the Newborn. Philadelphia, WB Saunders Company; 2000.p.51-66.
29. Bhutani VK, Johnson-Hammerman L, Abbasi S et al. Early prediction of subsequent hyperbilirubinemia in term and nearly healthy newborns. Program and Abstracts Ross Special Conference, Hot Topics in Neonatology, Washington DC.1996
30. Onishi S, Kawade N, Itoh S, Isobe K, Sugiyama S. Postnatal development of uridine diphosphate glucuronyl transferase activity towards bilirubin and 2-aminophenol in human liver. *Biochem J.*1979;15;184(3):705-07.
31. Bracci R, Buonocore G, Garosi G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic study of neonatal jaundice. *Acta Pediatr Scan.*1989;360:87-92.
32. Watchko JF. Identification of neonates risk for hazardous hyperbilirubinemia: Emerging Clinical insights. *Pediatr Clin of North Am.*2009;56:671-87.

33. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, et al. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med.*2000;154(11):1140-7.
34. Maisels MJ. Jaundice in the newborn. *Pediatr Rev.*1982;3:305-19.
35. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, et al. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res.*2004;154(11):1140-7
36. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand.*1989;360:101-7.
37. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M. Macrosomia in infants of insulin dependent diabetic mothers. *Pediatrics.*1989;83:1029-34.
38. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S. et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: Measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics.*2003;112: 1264-73.
39. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR et al. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.*1985;75(4):770-74.
40. Johnson CA, Liese BS, Hassanein RE. Factors predictive of heightened third-day bilirubin levels: a multiple stepwise regression analysis. *Fam Med.*1989;21(4):283-7.
41. Oral E, Gezer A, Çagdas A, Pakkal N. Oxytocin infusion in labor: the effect different indications and the use of different diluents on neonatal bilirubin levels. *Arch Gynecol Obstet.*2003;267(3):117-20.
42. Ding G, Zhang S, Yao D. et al. An epidemiological survey on neonatal jaundice in China. *China Med J(Engl).*2001;114(4);344-47.
43. Gale R, Seidmann DS, Dollberg S, Stevenson DK. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*1990;10:82-5.
44. Gourley GR, Kramer B, Arend R. The effect of diet on feces and jaundice during the first three weeks of life. *Gastroenterology.*1992;103:660.
45. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics.*1998;101:995-8.

46. Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*.1995;96:727-9.
47. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*.1992;90:741-3.
48. 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 Paediatr*.1992;81(11):868-9.
49. Sivaslı E. Yenidoğan bebeklerde uzamış sarılık. *Gaziantep Tıp Dergisi*.2009;15(2):49-55.
50. Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia, Saunders Comp;2003.p.592-6.
51. Fleischner GM, Arias IM. Recent advances in bilirubin formation, transport, metabolism and excretion. *The Am J Med*.1970; 49: 576-85.
52. Wu TW, Dappen GM, Powers DM. et al. The Kodak Ektachem clinical chemistry slide for measurement of bilirubin in newborns: principles and performance. *Clin Chem*.1982;28(12):2366-72.
53. Poland RL. Breast-milk jaundice. *J Pediatr*.1981; 99(1): 86-8.
54. Wong RJ, DeSandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and liver diseases.In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant*;2006;8(1).p.1419-66.
55. Sarıcı SU, Saldır M. Genetic factors in neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. *Turk J Pediatr*.2007;49:245-9.
56. Lawrence M, Gartner MD. Breastfeeding and jaundice. *J Perinatol*.2001;21:25-9.
57. Gourley GR, Li Z, Kramer BL, Kosorok MR. A controlled, randomized, double-blind trial of prophylaxis against jaundice among breastfed newborns. *Pediatrics*.2005;116:385-91.
58. Yiğit S, Ciliv G, Aygün C, Erdem G. Breast milk beta-glucuronidase levels in hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr*.2001;43:118-20.

59. İnce Z, Çoban A, Peker I, Can G. Breast milk beta-glucuronidase and prolonged jaundice in the neonate. *Acta Paediatr.*1995;84:237-39.
60. Erdem G, Öztürk R, Ciliv G, Özmert E, Tuncer M. Is beta-glucuronidase a contributory factor in early indirect hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr.*1997;86:120.
61. Zanardo V, Golin R, Amato M, Trevisanuto D, Favaro F, Faggian D, Plebani M. Cytokines in human colostrum and neonatal jaundice. *Pediatr Res.*2007;62:191-4.
62. Gartner LM, Lee KS. Jaundice in the breastfed infant. *Clin Perinatol.*1999;96:727-9.
63. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics.*2000;106:59.
64. Rosenthal P, Sinatra F. Jaundice in infancy *Pediatr Rev.*1989;11:79-86.
65. Doyle JJ, Schmidt B, Blanch V, Zipursk A. Hematology. In Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG,eds. *Neonatology, pathophysiology and the management of the Newborn.* 5 th edition. Philadelphia, JB Lippincott Company;1999.p.1045-92.
66. Bowman JM. The management of alloimmune fetal hemolytic disease. In: Maisels JM, Watchko JF,eds. *Neonatal Jaundice.* London,UK:Harwood Academic Publishers;2000.p.23-6.
67. Gruslin-Giroux A, Moore TR. Erythroblastosis fetalis. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal perinatal medicine, Disease of the fetusand infant.* 6th ed St Louis: Mosby Year Book;1997.p.300-11.
68. Naiman JL. Erythroblastosis fetalis. In: Oski FA, Naiman JL, editörs. *Hematologic problems in the newborn.* 3rd edition. Philadelphia: W.B. Saunders;1982.p.326-32.
69. Ozolek JA, Watchko JF, Mimouni F. Prevalance and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. *J Paediatr.*1994;125(1):87-91.

70. Herschel M, Karrison T, Wen M, et al. Isoimmunization is unlikely to be the cause of hemolysis in ABO-incompatible but direct antiglobin test-negative neonates. *Pediatrics*.2002;110(1):127-30.
71. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med*.2008;358(9):920-8.
72. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.2003;88(1):F6-10.
73. Merlob P, Reisner SH, Zaizov R. Neonatal anti-Kell isoimmune hemolytic disease with spherocytes. *Pediatr Hematol Oncol*.1986;3(2): 175-178.
74. Valaes T. Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Maisels MJ, Watchko JF, editors. *Neonatal jaundice*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers;2000.p.67-72.
75. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. *Semin Perinatol*.2004;28(5):356-64.
76. Black VD, Lubchenco LO, Koops BL, et al. Neonatal hyperviscosity : randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on long-term outcome. *Pediatrics*.1985;75:1048-53.
77. Saigal S, O'Neill A, Surainder Y, et al. Placental transfusion and hyperbilirubinemia in the premature. *Pediatrics*.1972;49:406-19.
78. Xinias I, Demertzidou V, Mavroudi A, Kollios K, et al. Bilirubin levels predict renal cortical changes in jaundiced neonates with urinary tract infection. *World J Pediatr*.2009;5(1):42-5
79. Bilgen H, Ozek E, Unver T, Bıyıklı N, Alpay H, Cebeci D. Urinary tract infection and hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr*.2006;48:51-5.
80. Ghaemi S, Fesharaki RJ, Kelishadi R. Late onset jaundice and urinary tract infection in neonates. *Indian J Pediatr*.2007;74:139-41.
81. Pashapour N, Nikibakhsh AA, Golmohammadlou S. Urinary tract infection in term neonates with prolonged jaundice. *Urol J*.2007;4:91-4.

82. Edelmann CM Jr, Ogwo JE, Fine BP, Martinez AB. The prevalence of bacteriuria in full-term and premature newborn infants. *J Pediatr*.1973;82:125-32.
83. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand*.1985;74:925-33.
84. Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics*.2003;111:886-93.
85. Watchko JF, Daoood MJ, Biniwale M. Understanding neonatal hyperbilirubinaemia in the era of genomics. *Semin Neonatol*.2002;7:143-52.
86. Bosma PJ, Roy-Chowdhury J, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyl transferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med*.1995;333:1171-5.
87. Rudolph JA, Balistreri WF. Metabolic diseases of the liver. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: Saunders Comp;2003.p.1319-23.
88. Rubaltelli FF, Novello A, Zancan L, et al. Serum and the bile bilirubin pigments in the differential diagnosis of Crigler-Najjar disease. *Pediatrics*.1994;94:553-6.
89. Kaplan M, Hammerman C, Rubaltelli FF, et al. Hemolysis and bilirubin conjugation in association with UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter polymorphism. *Hepatology*.2002;35:905-11.
90. Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, et al. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert's syndromes: Correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat*.2000;16:297-306.
91. Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr*.1999;134:441-46.
92. Kaplan M, Renbaum P, Levi-Lahad E, et al. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA*.1997;94:12128-32.

93. Kaplan M, Hammerman C, Renbaum P, et al. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinemia in ABO-incompatible neonates. *Lancet*.2000;356:652-3.
94. Trioche P, Chalas J, Francoual J, et al. Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis as an early manifestation of Gilbert syndrome. *Arch Dis Child*.1999;81:301.
95. Berry GT. Inborn errors of carbohydrate ammonia, aminoacid and organic acid metabolism. In: Taeusch HW, Ballard RA, editors. *Avery's disease of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders;1998.p.245-74.
96. Copeland KC, Franks RC, Ramamurthy R. Neonatal hyperbilirubinemia and hypoglycemia and congenital hypopituitarism. *Clin Pediatr*.1981;20:523.
97. Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr*.2000;89:694-7.
98. Mishra S, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Jaundice in the newborns. *Indian J Pediatr*.2008;355:25-9.
99. Madan A, McMahon JR, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. In:Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's Disease of the Newborn*, 8 th ed. Philadelphia,WB Saunders;2005.p.1226-56.
100. Phyllis A, Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*.2001; 344:581-90.
101. Hansen TWR. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics*.2000;106:e15.
102. Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Semin Fetal Neonatal Med*.2006;11:214-24.
103. Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and longterm outcome: another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics*.1993;92(5):651-57.

104. Seidman DS, Paz I, Stevenson DK, Laor A, Danon YL, Gale R. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics*.1991;88:828-33.
105. Johnson LH, Sivieri E, Bhutani VK. Neurologic outcome of singleton >2500g CORE Project babies not treated for hyperbilirubinemia. *Pediatr Res*.1999;45:203A.
106. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child*.1969;118:454-8.
107. Knudsen A, Brodersen R: Skin colour and bilirubin in neonates. *Arch Dis Child*.1989 64(4):605-9.
108. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician*.2002;65:599-606.
109. Riskin A, Weinger MA, Bader D. How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns. *Clin Pediatr*.2003;42:153-8.
110. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*.2000;106(2):e17.
111. Johnson L, Bhutani VK. Guidelines for management of the management of the jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol*.1998;25(3):555-74.
112. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. System based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr*.2002;93:488-94.
113. Gürsoy T, Yigit S. Yenidogan sarılığı. *Hacettepe Tıp Dergisi*.2004;35:143-53.
114. Neonatal jaundice and kernicterus. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*.2001;108:763-5.
115. Hardy RC, Drage JS, Jackson EC. The first year of life: the collaborative perinatal project of the National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke. Baltimore (MD): John Hopkins University Press;1979.



116. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong RJ, Vreman HJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics*.2001;108:31-9.
117. Kaplan M, Hammerman C. Understanding severe hyperbilirubinemia and preventing kernicterus: Adjuncts in the interpretation of neonatal serum bilirubin. *Clin Chimica*.2005;356:9-21.
118. Donma M, Donma O, Özsoy B. 35 hafta ve üzerindeki gebelik dönemi sonrası doğan yenidoğanlarda gelişen hiperbilirubineminin yönetimi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*.2007;16:186-93.
119. Sarıcı SU, Saldır M. Yenidoğan sarılıklarına acil yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*.2007;3(33):1-7.
120. Acunaş B. Hiperbilirubinemide tedavi. *Güncel Pediatri Dergisi*.2004;114-118.
121. <http://www.emedicine.com/med/topic227.htm> (Bilirubin, Impaired conjugation).
122. Wu PYK, Hogman JE, Kirkpatrick BV, et al. Metabolic aspects of phototherapy. *Pediatrics*.1985;75: 427-33.
123. Olivieri NF. Fetal erythropoiesis and the diagnosis and treatment of hemoglobin disorders in the fetus and child. *Semin Perinatol*.1997;21:63-9.
124. Watchko JF. Exchange transfusion in the management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Maisels MJ, Watchko JF. Neonatal jaundice monographs in clinical pediatrics. Singapore: Harward Academic Publishers;2000;169-76.
125. Maisels MJ: Epidemiology of neonatal jaundice. In: Maisels MJ, Watchko JF, editors. Neonatal Jaundice. Monographs in Clinical Pediatrics. Amsterdam, The Netherlands: Harwood academic publishers;2000:37-49.
126. Sato K, Hara T, Kondo T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune hemolytic jaundice due to blood group incompatibility. *Acta Paediatr Scand*.1991;80:163-6.
127. Rubo J, Albrecht K, Lasch P, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr*.1992;121:93-7.

128. Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: Factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonate*.1996;70:69-74.
129. Trevett TN, Dorman K, Lamvu G, Moise KJ Jr. Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol*.2005;192(2):478-82.
130. Desandre GH, Wong RJ, Morioka I, Contag CH, Stevenson DK. The effectiveness of oral tin mesoporphyrin prophylaxis in reducing bilirubin production after an oral heme load in a transgenic mouse model. *Biol Neonate*.2006;89:139-146.
131. Mohammadzadeh A, Farhat ASh, Iranpour R. Effect of Clofibrate in jaundiced term newborns. *Indian J Pediatr*.2005;72:123-6.
132. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM: Predictive ability of a predischarge hour specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*.1999;103:6-14
133. Piazza AJ, Stoll BJ. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Kliegman RM, Jenson HB, Berhman RE, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18 th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp;2007.p.756-65.
134. Friedman L, Lewis PJ, Clifton P, Bulpitt CJ. Factors influencing the incidence of neonatal jaundice. *Br Med J*.1978;1:1235-37.
135. Osborn LM, Reiff ML, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate. *Pediatrics* 1984;73:520-525.
136. Frisberg Y, Zelicovic I, Merlob P. Hyperbilirubinemia and influencing factors in term infants. *Israel J Med Science*.1989;25:28-31.
137. Maisels JM, Gifford K, Antle CE, Leib GR. Jaundice in the healthy newborn infant: A new approach to an old problem. *Pediatrics*.1988;81:505-11.
138. Narlı N, Satar M, Özlü F, Yapıcıoğlu H, Özcan K. Çukurova Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesi'ne yatırılan hiperbilirubinemili bebeklerin etiyolojik yönden değerlendirilmesi. *Ç.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi*.2004;29:51-5.

- 139.Özkaya H, Bahar A, Özkan A, Kandemir F, Göçmen İ, Mete Z. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ABO, Rh ve subgrup uyumsuzlukları. Türk Pediatri Arşivi.2000;35:30-5.
- 140.Kılıç İ,Ergin H, Çakaloz İ. Yenidoğan dönemi indirekt hiperbilirubinemi olgularının değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr.2005;14:20-5.
- 141.Yiğit Ö, Sezgin B, Özgürhan G, Cambaz N. İndirekt hiperbilirubinemili olguların değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi.2006;2:41-6.
- 142.Ünal S, Eker S, Kılıç G, Yılmaz A, Özaydın E. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr.2008;17(4):223-9.
- 143.Phuapradit W, Chaturachinda K, Aunlamai S. Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia. Med Assoc Thai.1993;76:424-8.
- 144.Çakmak A, Ertem M, Zeyrek D, Ataş AA, Karazeybek H. Türkiye'nin Güneydoğu bölgesinde annelerin sarılıkla ilgili inanışları ve davranışları. Türkiye Klinikleri J Med Sci.2009;29(4):810-5.
- 145.Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. TÜBİTAK projesi, "Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008" (TNSA-2008).
146. Özkan H. Hiperbilirubinemide Risk Faktörleri. Güncel Pediatri.2008;6:119-20.
- 147.Drevy KJ, Landow SA, Gross SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. Pediatrics.1980;66:417-9.
- 148.Katar S, Devicioğlu C, Özel A, Sucaklı İ. Kan değişimi yapılan yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etyolojisinin değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi.2006;33(3):174-7.
- 149.Bülbül A, Okan F, Ciğerci N, Nuhoğlu A. Hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi uygulanan zamanında doğmuş bebeklerin klinik özellikleri ve kan değişimi nedenleri. Turk Arch Ped.2007;42:107-11.
- 150.Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada.CMAJ.2006;175:587-90.

151. Yılmaz H, Öz E, Kibar E, Peltek N, Kara N, Ünal S, Çakmak F. Uzamış sarılıklı bebeklerin idrar yolu enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*.2007;16:25-32.
152. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*.2002;109:846-51.
153. Tuygun N, Tıraş Ü, Şıklar Z, Erdeve Ö, Tanyel G, Dallar Y. Yenidoğan uzamış sarılığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı. *Türk Pediatri Arşivi*.2002;37:138-43.
154. Kahveci M, Çeltik C, Acunaş B. Yenidoğan dönemindeki patolojik sarılıklı olguların değerlendirilmesi. *Sted*.2004;13:215-9.
155. Chavalitdhamrong PO, Escobedo MB, Barton LL. Hyperbilirubinemia and bacterial infection in newborn. *Arch Dis Child*.1975;50:652-4.
156. Haberal Ş, Özkan H, Oğuz A, Gülay H, Sarıgül F. Neonatal indirekt hiperbilirubinemili olguların retrospektif incelenmesi. *D.E.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi*.1996;10:86-9.
157. Kocabay K, Öncü T, Koç A, Güvenç H, Aygün D, Soyly F, Bektaş S. Elazığ'da yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etyolojisinin araştırılması ve prognoz. *F.Ü.Sağlık Bil. Dergisi*.1996;10:63-7.
158. Satar M, Atıcı A, Evliyaoğlu N, Narlı N, Savaş N, Posat M. Çukurova bölgesinde yenidoğan hiperbilirubinemisi. *Ege Tıp Dergisi*.1997;36:23-6.
159. Guaner RI, Drew JH, Watkins AM. Jaundice: Clinical practice in 88.000 liveborn infants. *Aust NZ Journal Obst.and Gynaecology*.1992;3:186-92.
160. Sarıcı SÜ, Alpay F, Serdar MA, 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.
161. Doğan Y, Güngör S, Gürgöze MK, Taşkın E, Yolmaz E, Aygün D. Yenidoğan hiperbilirubinemili olguların değerlendirilmesi. *Hipokrat Pediatri Dergisi*.2003;3:108-11.

162. Tıraş Ü, Yılmaz R, Dallar Y. Yenidoğan kan değişimi: Dört yıllık Ankara hastanesi deneyimi. ADÜ Tıp Fakóltesi Dergisi.2008;9(2):5-10.
163. Arsan S, Koç E, Uluşahin N, Sönmezışık G. Yenidoğanda uzamış indirekt hiperbilirubineminin etiyolojik yönden incelenmesi.MN Klinik Bilimleri.1995;3:14-8.
164. Akoğlu T, Özer FL, Çığ S, Kümü M, Erdoğan A, Anıl H. 6-phosphate dehydrogenase deficiency in Çukurova province, Turkey. Int J Epidemiol.1981;10:27-9.
165. Özsoylu Ş, Şahinoğlu M. Hemoglobinopathy survey in an Turk village. Hum Hered.1975;25:50-2.
166. Say B, Ozand P, Berkel I, Çelik N. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. Acta Paediatr.1965;54:319.
167. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bulletin of the World Health Organisation.1989;67:601-611.

**EK-1. Değerlendirme Formu.**

	<b>BEBEĞİN ÖYKÜSÜ</b>
Adı soyadı	
Cinsiyeti	
Doğum Tarihi	
Dosya no	
Doğum Ağırlığı	
Gebelik Haftası	
SAT'a gore	
New Ballard'a gore	
Doğum Şekli	
Sefal hematom/Ekimoz	
Kanama	
Enfeksiyon	
Dehidratasyaon	
Bebeğin ilaç kullanımı	
Adı	
Suresi	
İlk dışkılama saati	
Beslenme Şekli	
Anne sutu	
Anne sutu+ mama	
Mama	
Kaçıncı gun sarılık farkedildi	
Kaç gunluk (sarılık nedenli değerlendirmeye alındığında)	
Ağırlık	
Hastanede yatış suresi	
Sarılığın devam suresi	

	<b>AİLE ÖYKÜSÜ</b>
Akrabalık	
Anne yaşı	
Anne eğitim düzeyi	
Anne doğum yeri	
Baba doğum yeri	
Annede hastalık öyküsü	
DM	
Hipotroidi	
Hipertansiyon	
Diğer	
Annede ilaç kullanımı	
Adı	
Süresi	
Annede aneztezik kullanımı	
Annenin kaçınıcı çocuğu	
Kardeşte yenidoğan döneminde sarılık öyküsü	
Ailede hastalık öyküsü	
Hipotroidi	
G6PD eksikliği	
Splenektomi	
Safra taşı öyküsü	
Talesemi	
Kan transfüzyonu	
Sarılık öyküsü	

	<b>LABARATUVAR DEĞERLENDİRMESİ</b>
Total/direk bilirubin	
Bebek kan grubu	
Anne kan grubu	
Direk coombs	
Hemoglobin	
Eritrosit parametreleri	
Retikülosit	
Tam idrar tetkiki	
G6PD	
İdrar kültürü	
İdrar dansitesi	
BUN	
Na	
TFT	
Klinik olarak enfeksiyon şüphesi varlığında	
Göbek kültürü	
Kan kültürü	
CRP	
İdrarda redüktan madde	
Bilirubinin ulaştığı en yüksek değer ve gün	
Fototerapi başlama zamanı	
FT başlandığındaki bilirubin düzeyi	
FT süresi	
Kan değişimi için bilirubin düzeyi	





