



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**2006 ve 2007 YILLARINDA DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
ARAŞTIRMA ve UYGULAMA HASTANESİNDE
İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ TANISIYLA
İZLENEN YENİDOĞAN BEBEKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Neşe ERSÖZ YAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr.Dursun Ali ŞENSES

DÜZCE-2008

TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemize katkıda bulunan, destek ve yakınlığını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan KOCABAY' a, tezimin oluşmasında ve eğitimimde çok değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Prof. Dr. Dursun Ali ŞENSES' e, asistanlığım boyunca eğitime katkı sağlayan kıymetli hocalarım Prof. Dr. İlkur ARSLANOĞLU' na, Doç. Dr. Bünyamin DİKİCİ' ye, Doç. Dr. Enver ŐİMŐEK' e, Yrd. Doç. Dr. Taner YAVUZ' a ve Yrd. Doç. Dr. Hakan UZUN' a, Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Yard. Doç. Dr. Talat BAHÇEBAŐI'na, tez hazırlamam esnasında yardımını esirgemeyen Dr. Yasemin KAYA' ya ve Dr. Ebru YILMAZ KESKİN' e, asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hastanemizin özveriyle çalışan tüm hemşire, sağlık memuru, laborant, teknisyen, arşiv bölümü çalışanlarına ve diğer personeline,

Her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve desteğini esirgemeyen eşim Hakan YAR' a ve Ailem' e

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Neşe ERSÖZ YAR

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	1-2
2. Genel Bilgiler	
2. 1. Bilirubin Metabolizması	
2. 1. 1. Bilirubin Oluşumu ve Yapısı	3-4
2. 1. 2. Bilirubin Taşınması	5
2. 1. 3. Bilirubinin Karaciğere Verilmesi	6
2. 1. 4. Konjugasyon	6
2. 1. 5. Bilirubin Ekskresyonu	6
2. 1. 6. Enterohepatik Sirkülasyon	6-7
2. 2. Yenidoğan Sarılıklarının Sınıflandırılması	7
2. 2. 1. İndirekt Hiperbilirubineminin Fizyolojik Nedenleri	7-16
2. 2. 2. İndirekt Hiperbilirubineminin Patolojik Nedenleri	16-27
2. 3. Bilirubin Toksisitesi	27-28
2. 4. Sarılıklı Bebeğin Değerlendirilmesi	29-31
2. 5. Hiperbilirubinemide Tedavi	32
2. 5. 1. Fototerapi	32-34
2. 5. 2. Kan Değişimi	34-35
2. 5. 3. Medikal Tedaviler	36
3. Gereç ve Yöntemler	37
3. 1. Vakaların Özellikleri	37-38
3. 2. Antropometrik Ölçümler	38-39
3. 3. Laboratuvar Ölçüm ve Değerlendirmeler	39-41
3. 4. Tanılar	41-44
3. 5. Tedavi Yaklaşımı	44-45
4. Bulgular	45-63
5. Tartışma	64-77
6. Sonuçlar	78-81
7. Özet	82-83
8. Summary	84-86

9. Kaynaklar	87-93
10. Resimlemeler Listesi	94-95
11. Özgeçmiş	96
12. Ek	97-100

KISALTMALAR

RES	: Retikuloendotelial Sistem
ER	: Endoplazmik Retikulum
UDPGT	: Üridildifosfat Glukuronil Transferaz
TSB	: Total Serum Bilirubin
TcB	: Transkutanoz Bilirubin
ETCO	: End Tidal Karbonmonoksit
RhoGAM	: Anti D gamaglobulin
G6PD	: Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
ABR	: Auditore Brainstem Response
SB	: Serbest Bilirubin
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
FT4	: Serbest T4
IUBG	: İntrauterin Büyüme Geriliği
KD	: Kan Değişimi
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
SGA	: Gestasyonel Yaşa Göre Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA	: Gestasyonel Yaşa Göre Normal Doğum Ağırlıklı
LGA	: Gestasyonel Yaşa Göre Fazla Doğum Ağırlıklı
CRP	: C Reaktif Protein
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
EMR	: Erken Membran Rüptürü
IV	: İntravenöz
F_p	: Flavoprotein
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sarılık, yenidoğan bebeklerde en sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biridir. Bilirubin eliminasyon ve üretimindeki dengenin geçici olarak bozulması sonucu ortaya çıkar. Term bebeklerin % 60'ında, preterm bebeklerin ise % 80'inde sarılık görülür.¹ İnsidansın bu kadar yüksek olması, konunun önemini çarpıcı bir şekilde göstermektedir. Yenidoğan bebeklerin yaklaşık %90'ında yaşamın ilk haftası içinde, serum indirekt bilirubin seviyeleri 2 mg/dL' nin üzerine çıkar. Klinik olarak cilt ve skleralarda sarılığın görülebilmesi için bu değerin 5-7 mg/dL' ye yükselmesi gerekmektedir.^{2,3}

Yenidoğanın indirekt hiperbilirubinemisini anlayabilmek ancak bilirubin metabolizması ve fizyolojik sarılığı kavramakla mümkün olur. Bilirubin hem katabolizmasının son ürünü olan bir pigmenttir.⁴ Hemoglobin kimyasal olarak bir protein bölümünden yani globinden ve iki değerli demir içeren bir porfirin halkası olan hemden meydana gelir.² Hem; hemoglobinin %3,8'ini oluşturur.⁵ Hem; matür, immatür eritrosit prekürsörlerinin parçalanması ve ayrıca sitokrom, myoglobin, peroksidaz ve katalaz gibi doku proteinlerinin yıkımı ile oluşan bilirubin metabolizmasının ilk basamağıdır.^{2,3,6,7}

Yenidoğanlarda eritrosit yaşam süresi kısa olduğundan ve eritrosit kaynaklı olmayan bilirubin 2-3 kez daha fazla olduğundan bilirubin oluşumu artmıştır.² Oluşan günlük bilirubin erişkindekinin 2 katıdır.^{4,7}

Yenidoğan sarılıkları biriken bilirubinin cinsine göre, indirekt ve direkt bilirubin olmak üzere ikiye ayrılır. Yenidoğanda en sık görülen tip olan indirekt hiperbilirubinemi, fizyolojik sarılıkta ve bunun dışında bilirubin yapımının arttığı ya da bilirubinin karaciğer hücrelerine alınmasının veya konjugasyonunun azaldığı patolojik durumlarda görülür. Direkt hiperbilirubinemi ise her zaman patolojiktir ve yenidoğan döneminde oldukça az karşılaşılır.

İndirekt hiperbilirubinemi, multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir. Doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası dönemde, anneye, çocuğa ve çevreye ait birçok olumsuz faktör etken olabilmektedir. Bu kadar olumsuz faktör karşısında, henüz organ fonksiyonları

yeterince gelişmemiş olan yenidoğanın, ne kadar büyük bir risk altında olduğu açıkça ortaya çıkmaktadır.

Yenidoğan sarılıklarında, serum bilirubin seviyeleri ile kernikterus arasındaki ilişki bilinmektedir. Beyin hücrelerindeki bilirubin toksik düzeylere çıktığı durumlarda, yenidoğan irritabl veya letarjik olur, emmesi bozulur, anormal bir ağlama saptanır ve işitme bozukluğunu ortaya çıkaran ‘auditory brainstem response (ABR)’ ta anormallikler saptanabilir. Geriye dönüşümsüz ensefalopatiye doğru ilerledikçe nörolojik bulgu olarak opistotonus, hipertoni, tiz sesli ağlama, ateş, apne veya konvülsiyon ortaya çıkar. Eğer hasta yaşarsa, semptomlar bir miktar geriledikten sonra ekstrapiramidal serebral palsi, sinirsel sağırlık, yukarı bakış paralizisi, mental retardasyon ve bazende dişlerde boyanma ile karşımıza çıkar. Koreoatetoz ve işitme kaybı bilirubin ensefalopatisinin tek sekeli olabilir.⁸

Hastanın yaşamını ve toplumdaki yerini önemli derecede etkileyebilen bu kernikterus tablosunun önlenmesi için yenidoğan sarılıkları konusunun iyi bilinip, riskli bebeklerin belirlenip yakından izlenmesi büyük bir dikkat ve titizlik gerektirmektedir.

Hipokrat döneminden beri bilinen ve araştırılan bir hastalık olmasına rağmen, günümüzde halen etiyojisi, toksisitesi ve tedavisi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde 2006 ve 2007 yıllarında yenidoğan sarılığı tanısı ile yatan, takip ve tedavi edilen 259 olgu retrospektif olarak incelenmiş, sarılığın oluşumunu etkileyen risk faktörleri, etiyojistik nedenleri ve tedavi yöntemleri değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Sarılık, yenidoğan bebeklerde en sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biridir. Genellikle bilirubin eliminasyon ve üretimindeki dengenin geçişi olarak bozulması sonucu ortaya çıkar. Yüksek indirekt bilirubinün nörotoksitesisi beyinde kalıcı hasara neden olmakta ve bu nedenle hiperbilirubineminin erken tanısı ve önlenmesi için uzun yıllardan beri üzerinde araştırmalar yapılmaktadır.

Term bebeklerin %60'ında, preterm bebeklerin ise %80'inde sarılık görülür.¹ Yenidoğan bebeklerin yaklaşık %90'ında yaşamın ilk haftası içinde, serum indirekt bilirubin seviyeleri 2 mg/dl' nin üzerine çıkar. Klinik olarak cilt ve skleralarda sarılığın görülebilmesi için bu değerin 5-7 mg/dl' ye yükselmesi gerekmektedir.^{2,3} Cilt ve skleralarda görülen bu sarı renk, retikuloendotelial sistem (RES) hücrelerinde, 'hem oksijenaz, biliverdin reduktaz ve nonenzimatik indirgeyici ajanlar' tarafından hemoglobinden oluşan, yağda eriyebilen ve indirekt reaksiyon veren bilirubin pigmentinden ileri gelmektedir.¹

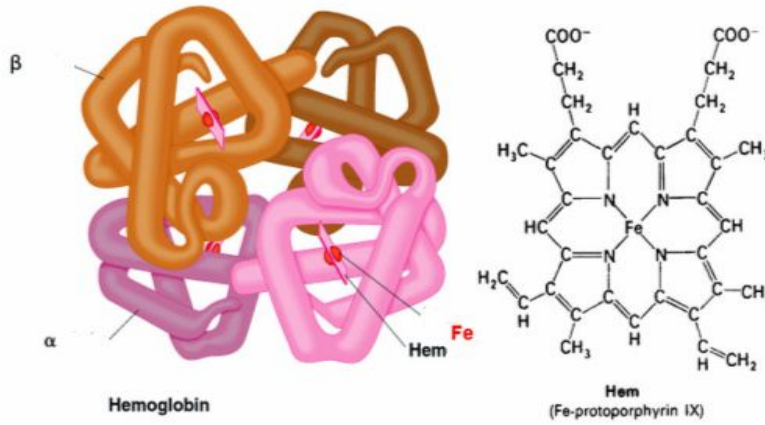
Yenidoğanın indirekt hiperbilirubinemisini anlayabilmek ancak bilirubin metabolizması ve fizyolojik sarılığı kavramakla mümkün olur.

2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

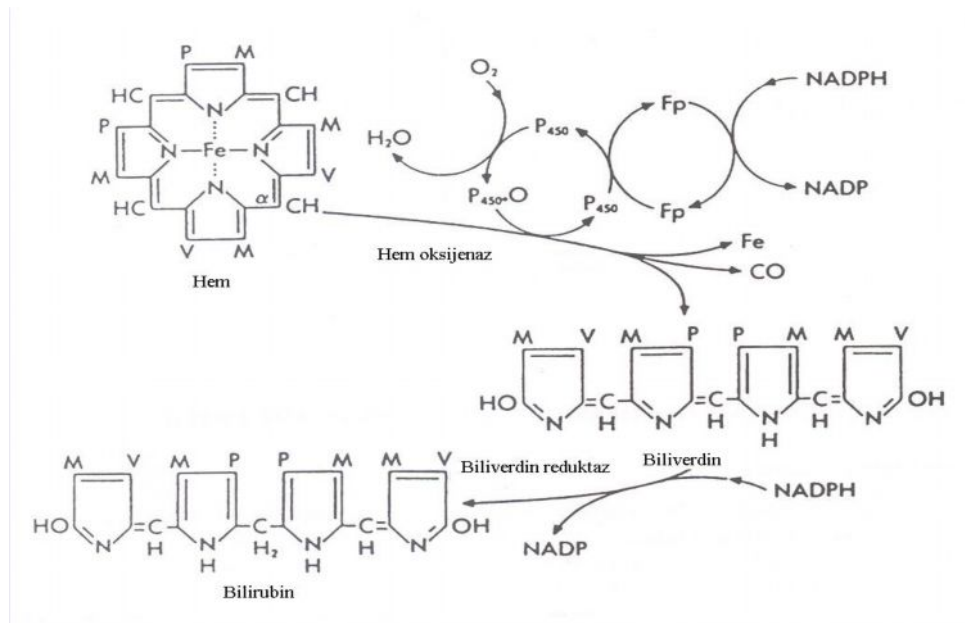
2.1.1. Bilirubin Oluşumu ve Yapısı

Bilirubin hem katabolizmasının son ürünü olan bir pigmenttir.⁴ Hemoglobin kimyasal olarak bir protein bölümünden yani globinden ve iki değerli demir içeren bir porfirin halkası olan hemden meydana gelir (Şekil-1).² Hem; hemoglobinin %3,8' ini oluşturur.⁵ Hemoglobin yıkımında hemoglobin molekülü önce hem ve globine ayrılır. Hem; matür, immatür eritrosit prekürsörlerinin parçalanması ve ayrıca sitokrom, myoglobin, peroksidaz ve katalaz gibi doku

proteinlerinin yıkımı ile oluşan bilirubin metabolizmasının ilk basamağıdır.^{2,3,6,7} Globulin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem bir dizi reaksiyona uğrar. Hem siklik bir tetrapirel halkası şeklindedir. Açığa çıkan hemin porfirin halkası hem oksijenaz enziminin katalize etmesiyle açılır ve ortama demir, karbonmonoksit ve biliverdin çıkar. Hem oksijenaz enzimi karaciğer parankim ve sinuzoid hücrelerinde, dalak, kemik iliği, beyin, böbrek, akciğer hücreleri ve makrofajlarda bulunur. Bu olaylar endoplazmik retikulum (ER) da gerçekleşir.^{2,4} Hem'den biliverdin ve indirekt bilirubin oluşumu Şekil-2'de verilmiştir.



Şekil-1. Hemoglobin A'nın görüntüsü ve Hem'in yapısı



Şekil-2. Hemden biliverdin ve indirekt bilirubin oluşumu^{2,6,7}
M= -CH₃, V= -CH=CH₂, P= -CH₂-CH₂-COOH, F_p= Flavoprotein

Biliverdin, toksik olmayan, suda erime özelliği nedeniyle özel bir taşıma mekanizması gerektirmeden böbrekten ve karaciğerden atılabilen bir madde olduğu halde; neden toksik ve suda erimeyen bir madde olan bilirubine dönüştüğü henüz çözümlenememiş biyolojik bir durumdur. Bunun iki nedeni olabilir. Birincisi intrauterin dönemde yağda eriyen bilirubinin transplental transportunun mümkün olmasıdır. İkinci sebep ise bütün biliverdin böbreklerden atılacak olsaydı bunun böbrek tübüleri ve toplayıcı kanallarda tıkanıklık yapması söz konusu olabilirdi. Biliverdin de redüklenerek sarı-kırmızı renkteki bilirubini oluşturur. Bilirubin ve türevleri safra pigmentleri adını alır.^{8,9}

Hem, tüm oksijene bağımlı elektron sistemlerinin başlıca bileşkesi olduğundan her hücre potansiyel olarak bilirubin kaynağıdır. 1 gr hemoglobinin yıkımı ile 35 mg hem açığa çıkar. Yenidoğanlarda eritrosit yaşam süresi kısa olduğundan ve eritrosit kaynaklı olmayan bilirubin 2-3 kez daha fazla olduğundan bilirubin oluşumu artmıştır.² Oluşan günlük bilirubin miktarı erişkindekinin 2 katıdır.^{4,7}

2.1.2. Bilirubin Taşınması

Bilirubin RES' i terk ederek plazmaya geçer.² Bilirubin konjüge olmadığı suda erimeyeceği için plazmada transportu ancak bir taşıyıcıya bağlanarak mümkün olur. Bu taşıyıcı protein albumin ve alfa-fetoproteindir. Albumin üzerinde biri yüksek, diğeri düşük afiniteli iki bağlanma bölgesi vardır ve 1 gr albumin yüksek afiniteli bağlama bölgeleri ile 8,5 mg bilirubini bağlar.^{2,4,6} Asidoz, uzun zincirli yağ asitleri, sülfonamidler, penisilinler, oksasilin, sefalotin gibi bazı antibiyotikler, analjezikler, antiinflamatuvar ilaçlar, furosemid gibi bazı diüretikler heparin gibi maddeler serbest bilirubini arttıracakları için kernikterus riskini de arttırlar.^{1,2,6} Her bir albumin molekülüne 2 bilirubin molekülü bağlanabilir. Bilirubin serumda 4 değişik halde bulunabilir: Albumine bağlı konjüge olmamış bilirubin, albumine bağlanmamış serbest bilirubin, konjüge bilirubin (safra ve böbrek yoluyla atılabilir), albumine kovalan bağlı konjüge bilirubin. Konjüge bilirubin direkt bilirubin olarak ölçülürken, albumine bağlı ve serbest olan konjüge olmamış bilirubinin tamamı indirekt bilirubin olarak ölçülür.⁸

2.1.3. Bilirubin Karaciğere Verilmesi

Bilirubin albumin kompleksinin karaciğer hücre zarındaki bağlanma bölgesine bağlandığı ve sonra albuminin sirkülasyona geri döndüğü sanılmaktadır. Hepatosite alınan bilirubin hepatosite Y proteini (ligandin) ile bağlanır. Diğer bir bağlayıcı protein Z proteinidir. Z proteinin bilirubine afinitesi zayıftır. Yenidoğanda ligandin düzeyi erişkindekine nazaran düşüktür.^{2,4,6-8,10}

2.1.4. Konjugasyon

Bilirubin direkt reaksiyon veren haline gelmesi hepatik parankimde olur. Bilirubin konjugasyonu ER' da Üridildifosfat Glukuronil Transferaz (UDPGT) enziminin katalizörlüğü ile olur.⁷ Divalan katyonlar (Mg^{+2} , Mn^{+2} , Ca^{+2}), ksenobiyotikler, etanol, DDT, klofibrat ve fenobarbital gibi kimyasal maddelerle, seks hormonları, glukagon, sekretin, tiroksin, kortizol gibi hormonlar enzimin aktivitesini etkilemektedir. Beslenme ve yaş önemli faktörlerdir.^{1,2,4,6,8,10}

2.1.5. Bilirubin Ekskresyonu

Bilirubin diglukuronid, konsantrasyon gradientine karşı aktif olarak safra kanallarına ve safraya atılır. Bu enerji gerektiren ve hızı kısıtlayan aşama karaciğer hastalıklarında aksar.⁹ Ankonjuge bilirubin ise, ER' da glukuronize olduktan sonra, mikrotübüler bir sistemden geçer. Safra formasyonu ve atılımdaki azalma sonucunda, safrayı oluşturan ürünlerin retansiyonu ve plazmada bunların artışı şeklinde kolestazis gelişir.^{1,2,6}

2.1.6. Enterohepatik Sirkülasyon

Konjuge bilirubin stabil olmayan ester olarak, intestinal lümende kolayca ankonjuge şekle hidrolize olabilir. Bilirubin diglukuronid hidrolize olup barsakta bakteriler tarafından indirgenerek ürobilinojen denilen renksiz bir bileşiğe döner. Ürobilinojenin bir kısmı barsaktan geri emilerek portal dolaşıma aktarılır ve böbreğe gelir ve burada sarı renkli ürobiline çevrilip atılır. İdrara rengini verir. Dışkıdaki ürobilinojenin çoğu barsak bakterileri

tarafından oksite olarak sterkobiline döner ve dışkının tipik rengini verir.^{6,9} Yenidoğan barsağında bilirubini oksitleyerek diğler ürünler haline getirecek barsak bakterileri yoktur. Yenidoğanda başlangıçta mukozal enzim olarak bulunan daha sonraları bakterilerce yapılan betaglukronidaz'ın ve yenidoğanın üst gastrointestinal sistem alkali pH' sınırın enterohepatik dolaşımında rolü vardır.^{2,4,6-8,10} Bilirubin sentezi, transportu ve metabolizması Şekil-3' te gösterilmiştir.²

2.2. YENİDOĞAN SARILIKLARININ SINIFLANDIRILMASI

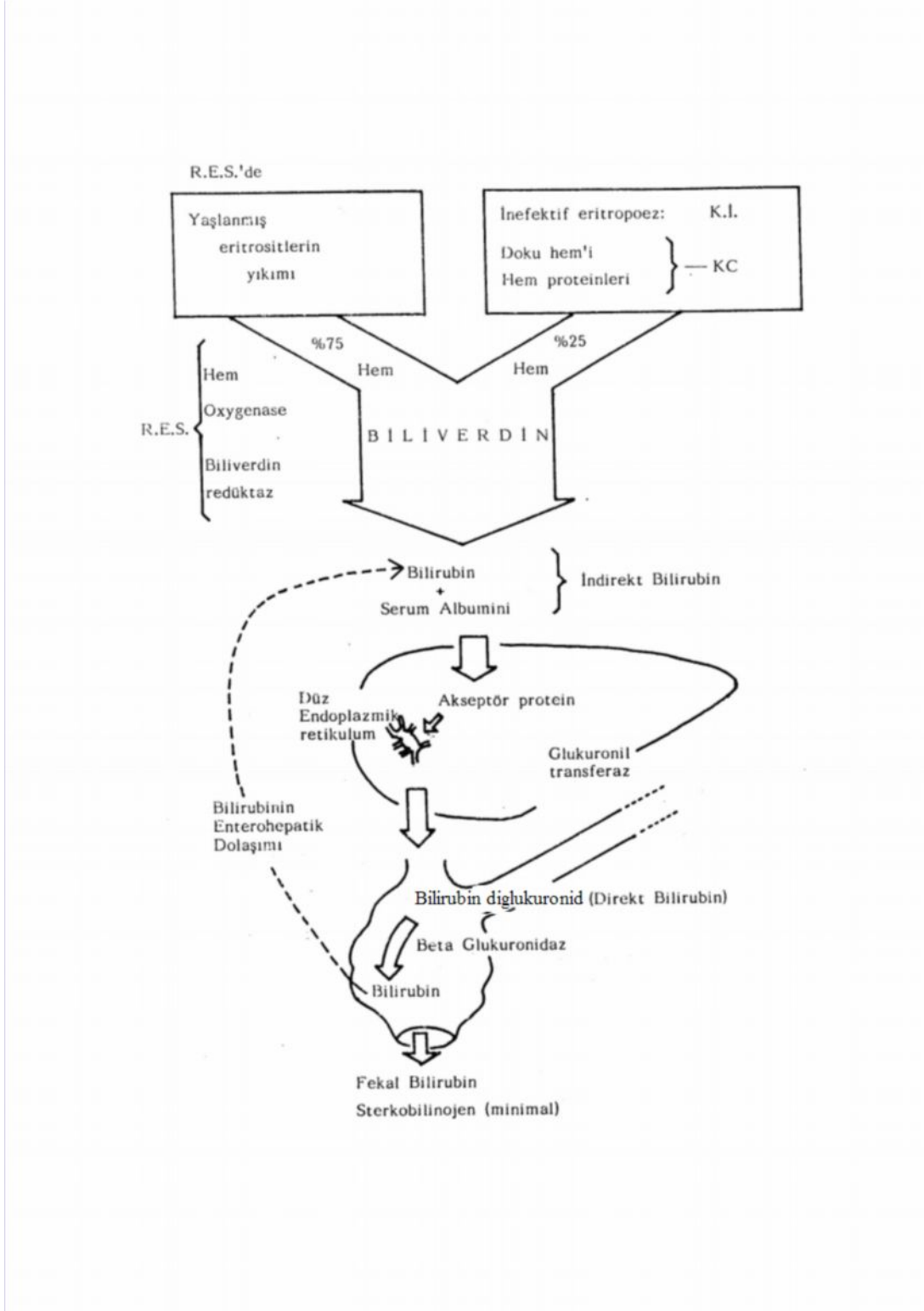
Yenidoğan sarılıkları biriken bilirubinin cinsine göre, indirekt ve direkt bilirubin olmak üzere ikiye ayrılır. Yenidoğanda en sık görülen tip olan indirekt hiperbilirubinemi, fizyolojik sarılıkta ve bunun dışında bilirubin yapımının arttığı ya da bilirubinin karaciğler hücrelerine alınmasının veya konjugasyonunun azaldığı patolojik durumlarda görülür. Direkt hiperbilirubinemi ise her zaman patolojiktir ve yenidoğan döneminde daha nadirdir. Sepsiste, intrauterin enfeksiyonlara bağılı hepatitte (toksoplazmozis, sitomegalovirüs, herpes, sifilis) direkt bilirubin, tek başına ya da indirekt bilirubinle birlikte artar.⁴

2.2.1. İndirekt Hiperbilirubineminin Fizyolojik Nedenleri

2.2.1.1. Fizyolojik Sarılık

Doğumda kordon kanında bilirubin düzeyi 1-3 mg/dL olup 2-4. günde 5-6 mg/dL' ye yükselir ve 5-7. günde 2-3 mg/dL'ye iner. Bilirubin artış hızı 5 mg/dL/gün' den azdır. Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan bu geçiçi hiperbilirubinemi fizyolojik bir durumdur. Normal seyreden fizyolojik sarılıkta bilirubin değerinin ulaşabileceği en yüksek sınır değer 12,9 mg/dL kabul edilmektedir. Prematürelde pik değere ulaşma daha geç olur (5-7. günlerde) ve kaybolma süresi de daha uzundur. En yüksek pik değeri de 15 mg/dL' ye kadar ulaşabilir.^{1,2} Term yenidoğanların yaklaşık % 50'sinde klinik sarılık mevcuttur. Prematürelde bu oran daha yüksektir.³ Sarılığın devam süresi termlerde 7-14 gün, pretermlerde 2-3 haftadır.⁴

Klasik olarak yenidoğan indirekt hiperbilirubinemisi esas olarak bilirubin konjugasyonundaki yetmezliğe bağlıdır; fetal ve neonatal karaciğerde glukuronil transferaz enzim aktivitesi düşük düzeylerde bulunur.^{4,7,11}



Şekil-3. Bilirubin metabolizması²

Glukuronil transferaz aktivitesinin inhibisyonunda çeşitli faktörlerin, örneğin anneden geçen steroidlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Fizyolojik sarılıkta potansiyel olarak önemli bulunan diğer faktörler şunlardır:

- 1- Duktus venozus' un açık kalması, indirekt bilirubinin bir kısmının karaciğere ulaşmadan dolaşıma geçmesine yol açar.¹¹
- 2- Bilirubin detoksifikasyonunu ve atılmasını sağlayan plasental mekanizmalar doğum ile birlikte devre dışı kalır.¹¹
- 3- Yenidoğanda karaciğer hücresine gelen bilirubin yükü artmıştır. Eritrosit hacmi fazla, eritrosit ömrü ise kısadır (erişkinde 120 gün, yenidoğanda 45-90 gün, prematürede 35-50 gün) ; hemoglobinin dışı hem proteinlerinin yıkımı da fazladır.^{4,7}
- 4- İndirekt bilirubin neonatal albumine daha az bağlanır.¹¹
- 5- İndirekt bilirubin karaciğer hücrelerine alınması için gerekli olan akseptör proteinler tam olarak gelişmemiştir. Burada Y proteinin (ligandin) ve Z proteinin yetersiz yapımı etkindir.⁴
- 6- Yeni gelişmeye başlayan organizmada organik anyonların kanaliküler'e atılımı bozuktur.¹¹
- 7- Bilirubin yenidoğanda önemli derecede enterohepatik dolaşıma girer.^{7,11} Yenidoğan barsağında bakteri sayısı çok azdır, bilirubini dekonjuge eden beta-glukuronidaz enziminin aktivitesi ise yüksek düzeydedir. Bu durum barsaktaki konjuge bilirubinin ürobilinojene dönüşerek dışkı ile atılması yerine bu enzimin etkisi ile hidrolize olarak konjuge olmamış bilirubine dönüşmesine ve barsaktan reabsorbe olmasına yol açar.^{4,7} Herhangi bir nedenle mekonyum atılımındaki bir gecikme, enterohepatik dolaşımda artma yaparak fizyolojik sarılığı arttırır. Bu nedenledir ki yenidoğanın erken beslenmesi mekonyum pasajını arttıracığından, florayı erken oluşturacağından ve karaciğere yeterince glikoz sağlayacağından dolayı fizyolojik sarılıktan korumada önemli bir faktör oluşturmaktadır.
- 8- Bilirubin konjugasyonunda yetersizlik vardır. Term bebekte UDPGT aktivitesi erişkindekinin % 1' i kadardır. Doğum sonrası giderek artan bu aktivite 14-18. haftalarda erişkin düzeylerine ulaşır.^{4,7}

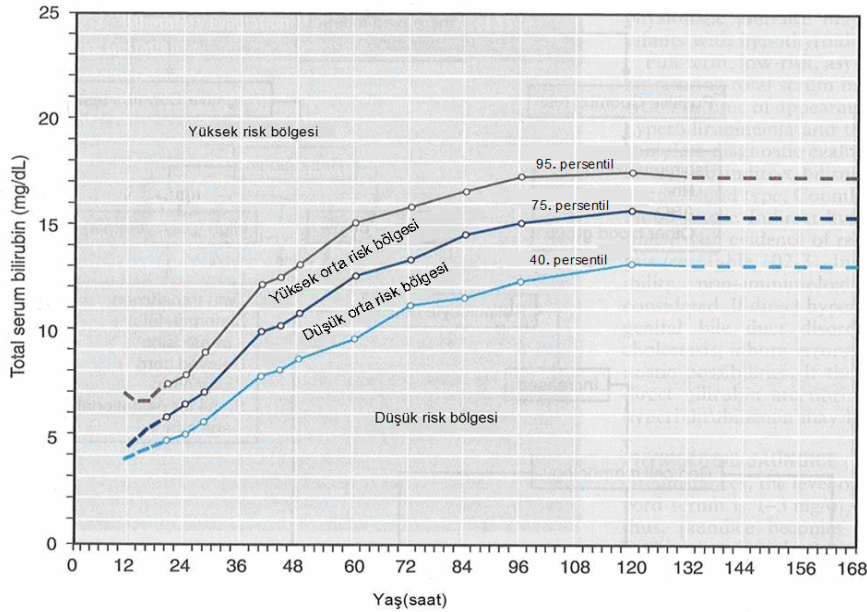
Fizyolojik sarılık sağlıklı bebeklerde zararlı değildir.¹ Yenidoğanda deri ve skleralarda sarılık, serum bilirubin düzeyi 5 mg/dL' yi geçtiğinde fark edildiğinden, çoğu fizyolojik sarılık bilirubin düzeyleri ortalama değerinin altındaysa fark edilmeyebilir. Serum bilirubinleri

10-12 mg/dL düzeyinde olanlarda sarılık rahatlıkla farkedilir. Bu bebeklerde ayırıcı tanıda sarılığın başlangıç gününe, anne-bebek arasında minör kan grubu uyumsuzluklarına, hematoma veya enfeksiyon gibi bulguların bulunup bulunmadığına, beslenme şekline ve 3. günden sonra sarılığın seyrine bakmak gereklidir.¹¹

13-15 mg/dL düzeyinde gözlenen sarılıklar hiperbilirubineminin bir sınırı kabul edilirse, yenidoğan popülasyonunun yaklaşık % 3'ünde tedavi ve takip gerektiren bir nedene bağlı sarılık bulunacaktır, diğer bir % 3'lük kesim ise normalin istatistiksel üst sınırlarını oluşturacaktır.¹¹

Bilirubin ensefalopatisi riskinden ötürü sarılıklı yenidoğanların incelenmesinde ve mücadelesinde tutarlı bir yaklaşım geliştirilmesi yenidoğan bebeklerle ilgilenen hekimler için oldukça önemli bir konudur. Bu nedenle fizyolojik sayılamayacak sarılıkların önceden belirlenmesi önem arzeder. Fizyolojik sınırların üzerinde hiperbilirubinemi geliştirebilecek (riskli) bebekleri önceden belirlemek için Amerikan Pediatri Akademisi iki strateji önermiştir.

- 1- Sararan bebeklerin bilirubin konsantrasyonunu ölçmek ve postnatal yaş (saat)'a göre bilirubin nanogramında hangi bölgede yer aldığını belirlemek,
- 2- Ciddi hiperbilirubinemi ile ilişkili klinik risk faktörleri varlığını belirlemek.¹² Total serum bilirubin düzeyinin yaş (saat)'a göre belirlenen değerlerin %95'in üzerinde olması halinde ciddi hiperbilirubinemiden bahsedilir.¹³



Şekil-4. Serum bilirubin değerlerinin zamana göre risk değerleri^{1,8,10}

Bhutani ve arkadaşlarınca geliştirilen bu yöntemde taburcu olmadan önce bebeklerden ölçülen serum bilirubini nanogramda işaretlenerek risk belirlenmektedir. Bir bebeğin taburculuk sonrası hiperbilirubinemi geliştirme olasılığı taburculuk öncesi bilirubin değeri düşük risk bölgesindeyse % 0,6, düşük-orta risk bölgesindeyse % 3, yüksek-orta risk bölgesindeyse % 21 ve yüksek risk bölgesindeyse % 54' dür (Şekil-4)^{1,8,10}.

Newman ve arkadaşları hiperbilirubinemi için en güçlü risk faktörlerinin kardeşlerde sarılık öyküsünün olması, sadece anne sütüyle beslenme, vücutta morluklar saptanması, Asya ırkı, sefalhematom, anne yaşının 25 ve üzerinde olması ve düşük gestasyonel yaş olduğunu saptamışlardır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin sarılıklı bebeklerin izlem rehberinde yer alan tabloda major ve minör risk faktörleri verilmiştir, ancak bu tabloda ki risk faktörlerinin hangi kombinasyonlarda hangi oranlarda riski belirleyebildiği belirtilmemiştir (Tablo-1)¹².

Tablo-1. 35. hafta yenidoğanlarda ciddi indirekt hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri.¹²

Majör risk faktörleri	Minör risk faktörleri	Azalmış risk
Taburculuk öncesi TSB ve ya TcB yüksek risk bölgesinde ise	Taburculuk öncesi TSB ve ya TcB yüksek orta risk bölgesinde ise	Taburculuk öncesi düşük risk bölgesinde ise
İlk 24 saatte sarılık		37-38 hafta gebelik yaşı
Kan grubu uyumsuzluğu + pozitif direkt coombs testi, hematolojik hastalık (G6PD eksikliği), artmış ETCO	Taburculuk öncesi sarılığın gözlenmesi	≥41 hafta gebelik yaşı
35-36 hafta gebelik yaşı	Sarılıklı kardeş öyküsü	Formula ile beslenme
Fototerapi uygulanmış kardeş öyküsü	Makrozomik infant	Siyah ırk
Sefalhematom	Maternal yaş ≥25 yıl	Hastaneden 72 saat sonra taburcu
Kilo kaybı (yetersiz anne sütü)	Erkek cinsiyet	
Doğu Asya ırkı		

TSB= Total serum bilirubini, TcB= Transkutan bilirubin, ETCO= End Tidal Karbon Monoksit

Risk faktörleri skorlaması mı, nanogram kullanımı mı daha değerli? Nanogram kullanımı daha sensitiftir (% 59' a % 44).¹⁴ Sarıca ve arkadaşları toplumumuzda yapılan

çalışmalardan elde edilen term, sınırdaki preterm ve ABO uyumsuzluğu olan yenidoğanlar kullanılarak risk haritalarını çıkartmışlardır.¹⁵

Fizyolojik sarılığı ekarte ettiren başlıca kriterler:

- 1- Yaşamın ilk 24 saatlik dilimi içinde klinik sarılık,
- 2- Günde 5 mg/dL'den fazla artan total serum bilirubin konsantrasyonu,
- 3- Miyadında doğmuş bir bebekte 12 mg/dl'yi aşan, preterm bir bebekte 10-14 mg/dL'yi aşan total serum bilirubin konsantrasyonu,
- 4- Sarılığın 10-14 günden uzun sürmesi,
- 5- Direkt serum bilirubin konsantrasyonunun 2 mg/dL'nin üzerinde olması.¹

2.2.1.2. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

Hemen hemen her yenidoğanda fizyolojik sarılık görülebilmekle birlikte sarılığın şiddetini, süresini etkileyen faktörler vardır.^{1,2,4,7}

Genetik ve etnik faktörler

Hiperbilirubinemiyle ırklar arası bir ilişkinin varlığı yapılan araştırmalarda kanıtlanmıştır.³ Uzakdoğulu'larda ve Amerikan Kızılderililerinde hiperbilirubinemi görülme oranı diğer ırklara göre daha fazladır.^{7,16-18} Çinliler, Japonlar ve Korelilerde de diğer gruplara oranla iki kat fazla serum bilirubin seviyeleri belirtilmiştir.^{2,19} Siyah ırkta yapılan çalışmalarda da hiperbilirubinemi görülme oranı doğulu ve beyaz ırkta olmaya göre daha düşük bulunmuştur.^{18,20}

Coğrafi faktörler

Moore ve arkadaşları hiperbilirubinemi insidansı ile yükseklik arasında bir ilişkinin varlığını göstermiştir.²¹ Olası mekanizmalar yüksek hematokrit nedeniyle bilirubin yükünde artış, bilirubin klirensinde gecikme, konjugasyonun ve bilirubin salgısının bozulması olarak gösterilebilir.²²

Yenidoğana ait nedenler

Beslenme şekli ve zamanı; bebeğin anne s¼t¼ veya mamayla beslenmesiyle hiperbilirubinemi arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Anne s¼t¼ ile beslenen bebeklerde mamayla beslenenlere oranla daha fazla sarılık g¼r¼lmektedir.²³⁻²⁵

Yenidoğanın erken ve sık beslenmesi; erken ve sık beslenme uygun ve yeterli bir sıvı ve kalori alımını teşvik ederek kilo kaybını minimuma indirir. Aynı zamanda intestinal geçiş s¼resi de azalıp, mekonyum çıkışı enterohepatik dolaşımda azalmaya katkıda bulunacaktır.²

Cinsiyet; erkek bebeklerde kız bebeklere oranla daha fazla hiperbilirubinemi g¼r¼lmektedir.^{16,26}

Gestasyon yaşı; pretermelerde daha yavaş artan ve daha uzun s¼ren sarılık g¼r¼l¼r. Bu durum maturasyon ile ilgilidir. Retrospektif olarak 12.461 bebekte yapılan bir çalışmada gestasyon haftası azaldıkça total bilirubin değerinin y¼kseldiđi g¼r¼lm¼řt¼r.¹⁶

Doğum ağırlığı; 2.500 gr' ın altındaki bebeklerde hiperbilirubinemi daha sık g¼r¼l¼r.²⁶⁻²⁸ Yine doğumdan sonra kilo kaybının da hiperbilirubinemiye arttırdığını g¼steren birçok çalışma vardır.^{17,24,26}

Prezentasyon şekli; makat prezentasyonunda daha fazla hiperbilirubinemi g¼r¼lm¼řt¼r. Nedeni doğum travmasına bağlı ekimoz ve hematom olabilir.²

Mekonyumun doğumdan sonra geç çıkması; sezeryanlı bebeklerde mekonyumun geç çıkması durumunda bilirubin anlamlı olarak y¼ksek bulunmuştur. Bunun mekanizması anneye verilen anestetik maddenin fetusun sinir sistemine etkisi şeklinde açıklanabilir.

Umbilikal kordonun klampe edilmesinde gecikme; eritrosit hacminde artış ve yenidoğanlarda bilirubin seviyelerinde y¼kselmeye neden olmaktadır.^{2,4}

Yüksek kord bilirubini; İsveç'te 291 bebekte yapılan bir çalışmada, kordon kanındaki bilirubin düzeylerinin, sonraki günlerde ortaya çıkacak sarılığın derecesiyle uyumlu olduğu bulunmuştur. Kordon bilirubin düzeyi 1,16 mg/dL'den düşük ise % 2,9'luk sarılık riski varken, 2,33 mg/dL'den büyük değerlerde sarılık riski % 85'e çıkmaktadır.²²

Anne sütü sarılığı; anne sütü alan bebeklerin bazılarında diğer nedenlerle açıklanamayan yaşamın ilk haftası içinde (3-4. gün) erken anne sütü sarılığı veya daha geç ortaya çıkan (4. günden sonra) ve üç aya kadar uzayabilen geç anne sütü sarılığı olabilmektedir.^{2,4,7}

- 1- Erken anne sütü sarılığı: Anne sütünün yetersizliğine bağlı kalori eksikliği sonucu gelişmektedir. Kilo kaybı, dehidratasyon ve hafif ateş olabilmektedir.^{2,4,7,18,23} Erken başlayan sarılıkta önemli faktör, beslenmeye başlama zamanı ve sıklığıdır.⁴ Anne sütü alan bebeklerin %13'ünde 1. hafta içerisinde hiperbilirubinemi gelişmektedir. Sebep olarak anne sütünün az olması ve buna bağlı gelişen dehidratasyon ya da kalori alım azlığı ileri sürülmektedir.¹ Yanlış beslenme teknikleri, anne sütüne geç başlanması, az ve seyrek verilmesi, laktasyonun geç başlaması, mekonyum çıkışının gecikmesi dolayısıyla bilirubin atılımının gecikmesine yol açar.¹¹ Sık besleme (>10/24 saat), gece besleme, % 5 dektröz ve su verilmesinden kaçınmak, laktasyonu desteklemek erken anne sütü sarılığını önlemektedir.¹
- 2- Geç anne sütü sarılığı: Yaşamın 7. gününden başlayarak ve 10-15. günlerde 10-30 mg/dL'ye ulaşan serum bilirubin düzeyi ile karakterizedir. Emzirmeye devam edilirse 3-10 hafta içerisinde gittikçe azalarak düşer. Emzirme kesilirse serum bilirubin seviyesi hızla düşer. Birkaç gün içinde normal düzeye iner. Anne sütünün yeniden başlanması ile önceki yüksek düzeylere ulaşmaz. Fototerapi faydalı olabilir. Anne sütü sarılığına bağlı kernikterus nadirdir.¹

Anne sütü alanlarda, mama ile beslenenlere göre ortalama bilirubin düzeyi ve sarılığın süresi daha fazladır. Bir haftayı geçen sarılığın daha fazla ve sık olduğu görülmüştür. Anne sütüyle beslenen, başka rahatsızlığı olmayan ve normal kilo artışı gösteren bebeklerin % 22'inde orta düzeyde bir sarılığın 2-8 hafta sürdüğü gözlenmiştir. Arias ve arkadaşları, anne sütü sarılığı olan bebeklerde, anne sütlerindeki yüksek düzeydeki 3-alfa, 20-beta-pregnandiol'ün bilirubinin karaciğerde konjugasyonunu azalttığını ve uzamış sarılığa neden olduğunu öne

sürmüşlerdir. Ancak bundan daha sonra yapılan çalışmalarda, anne sütüyle yüksek düzeyde pregnandiol alanların hepsinde sarılık görülmediği, anne sütü sarılığı olan vakaların ise hepsinde pregnandiol'ün yüksek düzeyde bulunmayabileceği gösterilmiştir.^{7,11} Düşük kalori alımının ve anne sütünde mevcut serbest yağ asitleri, nukleotidler, steroidler, metal iyonları gibi maddelerle UDPGT enziminin inhibisyonunun rol oynadığı ileri sürülmektedir.^{4,7} Doymamış yağ asitlerinin bilirubin konjugasyonunu inhibe etmesi ve hepatik Z proteininin yağ asitleri tarafından kompetitif bağlanması şeklinde de açıklanmaktadır.² Anne sütünün uygun şekilde erken ve sık verilmesi geç anne sütü sarılığının şiddetini azaltacaktır.⁴

Geç anne sütü sarılığı düşünülen bebekler total serum bilirubin (TSB) düzeyi 20 mg/dL civarında ise tedavi edilmemeli; ancak TSB düzeyi 20-25 mg/dL arasında ise bu bebeklere 24-48 saat süreyle anne sütüne ek, mama başlanarak barsaktan bilirubin absorpsiyonu azaltılabilir. Serum bilirubin düzeyi 25 mg/dL'yi geçerse bu bebeklere fototerapi uygulanmalı ve anne sütü kesilerek 24 saat mama verilmelidir.⁷

Anneye ait nedenler

Annenin sigara içmesi; gebelikte sigara içen annelerin bebeklerinde serum bilirubin düzeyleri içmeyenlerden daha düşüktür.²⁰ Sigara içme uteroplasental kan akımını azaltır ve fetal karboksihemoglobin düzeyini artırır. Bu da fetal dönemde glukuronil transferaz aktivitesinde bir artışa ve doğumdan sonra bilirubinün etkin klerensine yol açar.²

Anne yaşı; Tüm yaş grupları arasında 19 yaşın altındaki annelerin bebeklerinde yenidoğan sarılığı görülme oranı en düşük, 35 yaşın üstü annelerde ise yüksek oranda bulunmuştur.^{26,29}

Annenin aldığı ilaçlar; Oksitosin; doğum sancısının başlatılmasında oksitosin kullanımı ile hiperbilirubinemi insidansının yükseldiği bildirilmiştir.^{16,17,30} Çoğu olguda oksitosin kaynaklı sancı sonrasında doğan bebeklerin spontan doğanlardan daha erken doğdukları görülebilmektedir. Oksitosinin antidiüretik etkisinin olduğu bilinmektedir ve infüzyonu da büyük miktarda elektrolitsiz dektroz çözeltileri ile yapılır. Bu annelerin bebeklerinde hiponatremi ve hipoozmolarite görülür.³¹ Yine bu bebeklerde normal sancı ile doğan bebeklere oranla daha düşük hematokrit ve plazma haptoglobulin düzeyleri de

görülmektedir. Bu hemolitik mekanizmayı göz önünde bulunduran araştırmacılar, oksitosin almakta olan annelere minimum miktarlarda serbest sıvı vermişlerdir. Bu deneme sonunda bebeklerde hiperbilirubinemi gözlemlenmemişlerdir.³²

Diğer ilaçlar; Narkotik ajanlar, barbitürat, aspirin, kloralhidrat, reserpin ve sodyum fenitoin verildiğinde düşük bilirubin değerleri, diazem ve oksitosinde ise yüksek bilirubin değerleri gözlenmiştir.² Konsepsiyon zamanı oral kontraseptif kullanan annelerin bebeklerinde hiperbilirubinemi daha fazla bulunmuştur.¹⁶

Annenin hastalıkları; Diabet; diabetli annelerin çocuklarında yenidoğan sarılığı görülme oranı daha fazladır.^{17,33-35}

Gebelikte Hipertansiyon; gebelikte hipertansiyonun bulunması hiperbilirubinemi arttırabildiği gözlenmiştir.²⁶

Annenin paraziter hastalıkları; Annenin parazitozunun olmasının bebekte prematürelğe veya düşük doğum ağırlığına neden olabileceği ve buna bağlı olarak bu bebeklerde daha fazla hiperbilirubinemi görülebileceği bildirilmiştir.³⁶

2.2.2. İndirekt Hiperbilirubineminin Patolojik Nedenleri

2.2.2.1. Artmış bilirubin yapımı

Kan Grubu Uyuşmazlıkları

Bilirubin üretimi hemoliz veya çok daha nadir olarak verimsiz eritropoez nedeni ile yüksek olabilir. Yenidoğanda hemolizin önemli bir nedeni antikorların sebep olduğu hemolitik anemilerdir. Yenidoğanda hemolitik anemi deyince, akla en çok Rh uyumsuzluğu gelir. ABO ve diğer subgrup uyumsuzlukları da aynı klinik tabloyu yapabilir. Eritrositlere karşı yönelmiş antikorlarla oluşmuş hemolitik anemilere, immün hemolitik anemiler denir. Antikorlar eritrosit antijenleri ile birleşerek hücre yüzeyine yapışırlar. Bu arada aktive olan serum komplemanı hücre zarına yapışarak burada delikler açılmasına ve böylece eritrosit parçalanmasına neden olur. Eritrosit antikorları doğal veya immün, sıcak veya soğuk ve

komplet veya inkomplet olabilir. ABO uyumsuzluğunda anti A ve anti B doğal antikorlar iken Rh uyumsuzluğundaki anti D ve diğer bütün subgrup antikorları immun antikorlardır. Doğal antikorlar genellikle soğuk, bazen sıcak, immun antikorlar ise sıcak tipte olur.

Yenidoğanda hiperbilirubineminin hemolitik anemiye bağlı olduğunu düşündüren başlıca bulgular şunlardır; sarılığın yaşamın ilk 24-48 saatinde ortaya çıkması, hemoglobin düzeyinde düşme, eritrosit yapımında artma, eritrosit morfolojisinde değişiklikler ve hemoglobinüri, annede indirekt coombs testi pozitifliği, bebekte direkt coombs testi pozitifliği.¹

Rh Uyuşmazlığı

Rh antijenleri yalnızca eritrosit membranında yer alan antijenler olup Dd, Cc ve Ee olarak isimlendirilirler.^{1,2,4,8} D antijenin bulunması bireyin Rh pozitif olduğunu, yokluğu ise bireyin Rh negatif olduğunu gösterir. D antijeni ile oluşan uyumsuzluk hastalığının en sık sarılık nedenidir. Diğer antijenlerin antijenik özellikleri düşüktür. İnsidansı toplumlara göre değişmektedir. Beyaz ırkta bu oran % 15' tir. Gebeliklerin % 9' unda Rh negatif bir anne Rh pozitif bir fetus vardır.^{2,8,13} Rh negatif bir kadında anti D gelişmesi, antikorun Rh pozitif bir fetusa geçmesi, hemolitik hastalığa neden olur.⁸ Annenin primer immunizasyonu için 0,05 ila 0,1 ml fetal eritrosit yeterli olur, ancak sensitizasyon sıklıkla doğum sırasındaki fetomaternal kanama sonucu olur. Rh immun cevabı yavaş gelişir, oluşan ilk antikor yanıtı IgM anti D' dir. İlk cevaptan sonra ikinci bir kez Rh pozitif hücrelerle karşılaşıldığında immun cevap çok daha hızlı ve güçlü olup, oluşan antikorlar IgG antiD' dir ve indirekt coombs reaksiyonu pozitifleşir. Rh hemolitik hastalık aşağıda sayılı koşulların varlığı ile gelişir; Rh negatif bir anne ve Rh pozitif bir fetus, fetal eritrositlerin anne dolaşımına geçmesi, annenin fetal eritrositler üzerindeki D antijenine karşı sensitizasyonu ve antiD antikorların yapımı, bu antikorların plasenta yoluyla fetal dolaşıma geçmesi, bu antikorların Rh pozitif fetal eritrositlere yapışması, antikorla kaplı fetal eritrositlerin yıkımı.^{4,8} Fetusa geçen IgG anti D antikorların Rh pozitif eritrositlere bağlanması sonucu direkt coombs testi pozitifleşir ve antikorların miktarına göre fetus eritrositlerinde değişik derecelerde hemoliz olur.⁴ Rh negatif kan grubu olan ve Rh pozitif bir bebeğe hamile olan, ABO uyumsuzluğu bulunmayan kadınların % 16' sında anti D antikorları gelişir. Bu kadınların pek çoğunda doğumu takiben üç gün içinde anti D gamaglobulinin (RhoGAM) verilmesiyle sensitizasyonun engelleneceği

bildirilmiştir.^{1,4,8} Eğer anne ve fetus arasında ABO uyuşmazlığı da varsa, anne dolaşımına geçen Rh pozitif fetal hücreler annenin doğal anti A ve anti B antikorları tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılır.⁴

Hastalığın şiddeti laboratuvarca kanıtlanmış orta düzeyde hemolizden (vakaların % 15'inde) masif karaciğer dalak büyüklüğünün olduğu eritropoetik doku hiperplazisinin geliştiği şiddetli anemiyle seyreden klinik şekle kadar değişebilir.¹ Anemiye yanıt olarak karaciğer ve dalakta oluşan ekstrasmeduller eritropoezde eritrosit maturasyonu tam olmadığı için periferik dolaşıma çekirdekli eritroid seri elemanları geçmeye başlar ve böylece eritroblastozis fetalis gelişir.⁸ Anemiye bağlı solukluk (kordon kanı hemoglobini 3-4 gr/dL), kardiyak yetmezlik, masif ödem ve dolaşım kollapsı görülebilir. Deri, plevra, perikard, peritonda sıvı birikimi olabilir. Hidrops fetalis olarak tanımlanan bu tablo sıklıkla uterus içi ölümlle sonuçlanır. Sarılık doğumda olmayabilir. Genellikle hiperbilirubinemi yaşamın birinci gününde görülür.¹

RhoGAM kullanımının yaygınlaşmasıyla gelişmiş ülkelerde Rh hemolitik hastalığı çok az görülmektedir. İmmunize olmamış ve eşi Rh pozitif olan tüm Rh negatif kadınlara 28. gebelik haftasında indirekt coombs testi yapılır. Test negatif ise anneye RoGAM yapılır. Test pozitif ise fetus eritroblastozis fetalis açısından değerlendirilir. Anne plazmasında IgG anti D titresi ölçülür. Amniyotik sıvıda bilirubin tayini yapılır. Spektrofotometrik yöntemlerle amniyotik sıvıda pigment miktarı saptanabilir.^{1,2,4} Ayrıca seri ultrasonografiler yapılır. Fetal hematokritin % 30' un altına düştüğü durumlarda intrauterin eritrosit transfüzyonu yapılarak aneminin gelişmesi engellenir.^{1,8} Rh uyuşmazlığında, anemi ve sarılık en önemli iki sorunu oluşturmaktadır. Direkt coombs'u pozitif, kord kanı bilirubini 5 mg/dL veya üzerinde, hemoglobini 10 g/dL veya altında olan bebeklere acil kan değişimi uygulanmalıdır.¹ Bunun dışındaki değerler kan değişimi dışı yöntemlerden; fototerapi ve fenobarbital tedavisi ile yakından izlenmelidir. Rh uyuşmazlığında sarılık, anemi ve kernikterus dışında hipoglisemi, akciğerlerde kanama, koagülasyon bozuklukları, uzamış sarılık görülebilmektedir.⁴

ABO Uyuşmazlığı

ABO uyuşmazlığı yenidoğanlarda sık görülen hemolitik hastalıklardandır.¹ Ancak sık görülmesine rağmen gerek intrauterin gerekse postnatal dönemde ciddi sorunlara yol açmaz.⁸

Gebeliklerin yaklaşık % 15' inde anne 0 grubu, bebek A veya B grubundadır.^{1,7} Hemolitik süreç gebeliklerin % 0.3-2.2' sinde gelişmektedir.¹ Kan grubu A veya B olan kişilerde doğal olarak bulunan anti A ve anti B antikorları çoğunlukla IgM molekülleri olduklarından plasentayı geçmezler. 0 grubu kişilerdeki antikorların çoğu ise IgG tipindedir. Bu nedenle, ABO hemolitik hastalıkta genellikle anne 0, fetus A veya B grubundadır. 0 grubu annelerde doğal IgG anti A ve anti B antikorlarının varlığı ilk gebelikte ve önceden sensitizasyon olmadan da ABO hemolitik hastalığı oluşmasını sağlar. ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalığın, Rh uyumsuzluğuna kıyasla daha hafif geçmesinin birkaç nedeni vardır:

- 1- Daha önce bahsedildiği gibi annede oluşan ABO antikorlarının IgM cinsinde olup plasentayı geçmemesi, IgG cinsinde olan A ve B gruplarına karşı oluşan antikorların plasentayı geçmesi,
- 2- Fetal A ve B antijenlerinin antijenik özelliklerinin zayıf olması,
- 3- Annede oluşan antikorların plasentadaki A veya B antijenleri tarafından tutulması nedeniyle fetal dolaşıma geçememesi,
- 4- Eritrositler üzerinde bulunan A ve B antijenlerinin diğer doku hücreleri üzerinde de olması, ayrıca dolaşımda serbest olarak da bulunması fetusa geçen antikorların eritrositlere ulaşmadan diğer antijenler tarafından tutulması nedeniyledir.⁸

Sarılık ilk 24 saatte başlar, nadiren şiddetli olur, anemi genellikle hafiftir, çoğunlukla fototerapi ile kontrol altında tutulabilir. Bazı vakalarda sarılık kısa sürede kernikterusa neden olabilecek derecede ağır olabilir. Hidrops fetalis oldukça nadirdir.¹ Hastalarda hafif anemi (10–12 g/dL), retikulositoz (%10-15), polikromazi vardır ve direkt coombs testi zayıf pozitiftir. Etkilenen hastaların % 10–20'sinde serum bilirubin düzeyi 20 mg/dL'ye yükselebilir.¹ Semptomatik ABO uyumsuzluğunu önceden tahmin etmek her zaman mümkün değildir. Uyumsuzluk olan bebeklerde coombs testi negatif olabilmektedir.⁷

Minör Kan Grubu Uyuşmazlığı

Eritrositlerin üzerinde 100'den fazla antijen bulunmasına rağmen bunların çok az bir kısmı hemolitik anemi ve sarılığa neden olur.⁸ Yenidoğan hemolitik anemi vakalarının yaklaşık % 3' ünden sorumlu olan bu antijenler Kell, Duffy, Kidd ve MNS sistemi antijenleri ile Rh sisteminin daha az antijenik komponentleridir. Patofizyoloji ABO ve Rh uyumsuzluklarına benzer.^{1,4,7} Hastalığın spektrumu subklinik hemoliz bulgularından aktif

hemoliz ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemiye kadar değişir. Anti-Kell hemolitik hastalığa bağlı hidrops fetalis olguları bildirilmiştir.⁴ Yenidoğanın hemolitik hastalığı içersinde Rh uygunsuzluğuna bağlı izoimmunizasyonunun, RhoGAM kullanımıyla azalması sonucunda, minör kan grubu uygunsuzlukları giderek ön plana çıkmaya başlamıştır.⁷

Eritrosit Enzim Defektleri

En sık görülenleri glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD), pürivat kinaz ve glikoz fosfat izomeraz eksikliğidir. Eritrositlerde enerji üretimi esas olarak aerob ve anaerob glikolize bağlı olup oksidatif fosforilasyon kullanılmaz. Bu nedenle, glikoliz sürecinde meydana gelen aksamalar eritrosit fonksiyonlarını ve ömrünü etkiler.^{8,7}

G6PD enzim eksikliği dünya çapında yaygın enzim defektlerinden biridir.⁷ Yenidoğanda bulgusu hiperbilirubinemidir. Genellikle hemoliz bulgusu belirgin değildir. İlae ve enfeksiyonlara bağlı hemoliz bulgusu ortaya çıkabilir. X'e bağımlı geçen bu hastalık çoğunlukla Afrika, Asya, Akdeniz ülkeleri ve Ortadoğu insanlarını etkiler.^{4,7,8} Göçler ve ırklar arası evlilik nedeni ile bütün dünyada görülen bir sorun olmuştur. G6PD geni (Gd) X kromozomunda yerleşiktir ve Gd (-) erkeklerde enzim eksikliği tamdır ve tarama testleriyle hastalık gösterilebilmektedir. Ancak heterozigot kadınlarda değişik derecelerde enzim aktiviteleri olduğu (%5-95) için bunları tarama testleri ile göstermek oldukça zordur. Diğer taraftan eritrositler yaşlandıkça G6PD aktivitesi giderek azalmaktadır. Bu da hemolize eğilimi arttırmaktadır. Ancak yenidoğan döneminde eritrosit yaşı ne olursa olsun ekzojen etkenler ve enfeksiyon etkisiyle hemoliz başlayabilir.⁷ Homozigot eksikliği olanlarda tipik olarak çok şiddetli olmak üzere, homozigot ve heterozigot formlarda olabilir.

Hekzos monofosfat yolunun önemli bir enzimidir (şekil-5)⁹. G6PD hekzos monofosfat yolunda ilk adımı katalize eder.³⁷ Hekzos monofosfat yolu iki irreverzibl oksidatif reaksiyondan oluşur ve bunu bir seri reverzibl şeker-fosfat dönüşümleri izler. Döngüde direkt olarak hiç ATP üretilmez ve tüketilmez. Bu reaksiyon hücre sitozolünde gerçekleşir. Bu yol biyokimyasal bir redüktan olarak görev yapan NADPH'ın hücre gereksiniminin büyük bölümünü oluşturur. NADPH, hidrojen peroksidin (H₂O₂) glutatyon aracılığıyla detoksifikasyonunu sağlar. Heksoz monofosfat yolu ayrıca nükleotid sentezi için gerekli riboz

fosfatları üretir ve diyet ile alınan beş karbonlu ribozların metabolik kullanımını sağlar.⁹ Yetmezlik sonucunda oluşan oksidatif stres, eritrosit membran lipidlerini peroksidasyona uğratmak ve hemoglobini okside etmek suretiyle hemolize neden olur.

G6PD eksikliği ile ilişkili sarılığın, hastalığın sıklığı ve ağırlığının toplumlara göre farklılık göstermesi nedeniyle geniş bir varyasyonu vardır. Batı Afrika ve Güneydoğu Asya da tüm yenidoğan sarılıklarının % 30' dan fazlasında enzim eksikliği gösterilirken, diğer bir yandan açıklanamayan sarılıkların ise % 50' sinden fazlasına neden olduğu bildirilmiştir. Sarılık sıklıkla ilk 1-4. günlerde görülür. Gebeliğin sonuna doğru eritrosit kitlesinde hızlı artış nedeniyle dolaşımda genç eritrositler sayısal olarak oldukça fazladır ve bu nedenle kord kanında G6PD aktivitesi yüksek olarak bulunabilir.

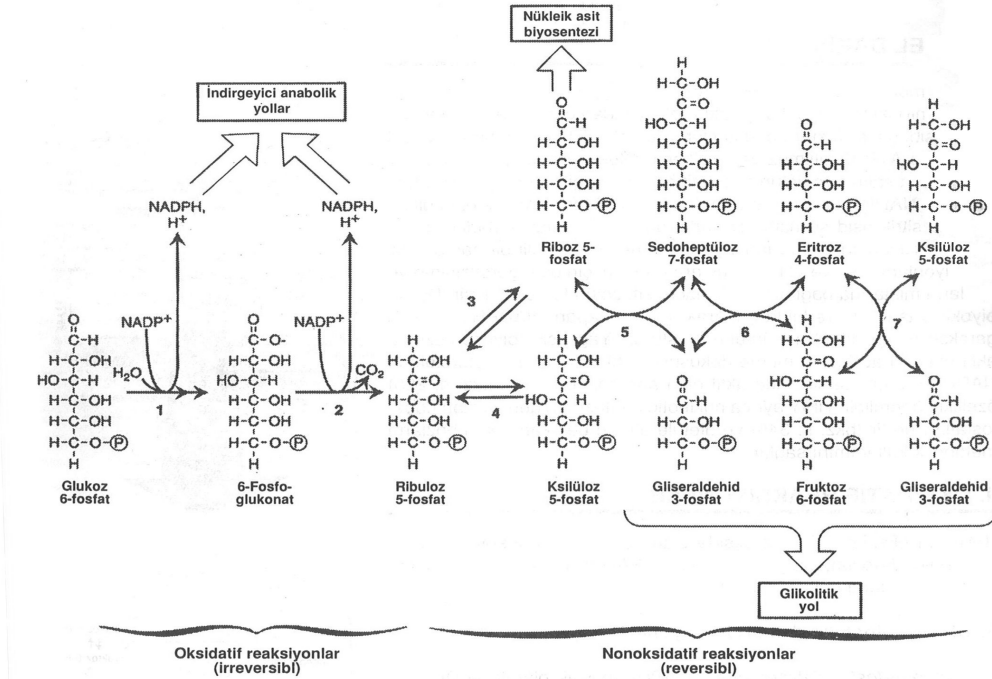
Diğer taraftan ise yenidoğanlarda dolaşımdaki eritrositlerin %10' u yaşlı eritrositlerdir ve bu erişkin oranla oldukça yüksek bir orandır. Böylece çok sayıdaki yaşlı eritrositler parçalanmakta ve yıkım sonucu bilirubin üretimi artmakta, erken yenidoğan döneminde fizyolojik olarak karaciğerde konjugasyon yetersiz olduğu için de bu bebeklerde sarılık ön plana çıkan bir bulgu olmaktadır.⁷

Enzim ekspresyon ve aktivitesinin yanısıra anne ve çocuk arasındaki eritrosit uygunsuzluğuna neden olan genetik farklılıklar, çevresel faktörler içinde annenin maruz kaldığı oksidan ilaç, bitkisel ilaçlar, naftalin, kinin, mentol, göbek sterilizasyonunda kullanılan antiseptik maddeler, K vitamin analogları, anne sütü ile bakla alımı gibi hemolitik ajanlar da sarılığı arttırabilir. Bu maddelerle erken karşılaşan yenidoğanlarda hemoliz bulguları ve anemi hemen görülmez, ancak birinci haftadan sonra hemoliz belirginleşir. G6PD eksikliği olan bazı yenidoğanlarda hiçbir oksidatif uyararla karşılaşmadan da spontan hemoliz meydana gelebilir. Enzim eksikliği olan bebekler genellikle yaşamın ilk bir haftasında hiperbilirubinemiktir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperbilirubinemi, G6PD eksikliği olan bebeklerde 2-4 kat daha fazla görülmektedir.⁷ Sarılık hafif seyredebileceği gibi kernikterus, spastik felç veya ölüme neden olabilecek ağırlıkta olabilir.^{38,39}

Bazı yeni çalışmalarda G6PD eksikliği olan bebeklerin yaklaşık %53' ünün Gilbert sendromu ile de ilişkili olabileceği ve bu iki antitenin birlikteliğinde hiperbilirubinemi riskinin sadece G6PD eksikliği olanlara göre daha fazla artacağı bildirilmiştir.

Ülkemizde Çukurova bölgesinde G6PD görülme oranı %5,8 - %8,5 arasında değişmekle birlikte, Haberal ve arkadaşlarının İzmir bölgesinde yaptıkları bir çalışmada bu oran % 0,5 olarak bulunmuştur.^{40,41} Türkiye genelinde ise %1 oranında G6PD eksikliği olduğu bildirilmiştir.⁴²

G6PD eksikliğinin yaygın olduğu toplumlarda kordon kanında araştırma yapılarak etkilenmiş bebekler erken dönemde tespit edilerek sarılığa bağlı meydana gelecek nörotoksisiteden korunabilir. Son yıllarda ABD' de G6PD eksikliğine bağlı meydana gelmiş kernikterus vakaları bildirilmiştir. Diğer taraftan doğum sonrası erken taburculuk nedeni ile bebekler evde oksidan maddelerle karşılaşmakta ve hemolitik ataklar erken dönemde ortaya çıkmaktadır. G6PD eksikliği olan bebeklerde görülen kernikterus Rh hastalığında görülen ile benzer düzeydedir. Bu nedenle G6PD eksikliği olan bebeklerde ki hiperbilirubinemi oldukça önemlidir ve ciddi şekilde tedavi edilmelidir.⁷



Şekil-5. Heksoz monofosfat yolu reaksiyonları⁹

Yukarıda numaralandırılmış enzimler (1) glukoz 6-fosfat dehidrogenaz ve 6-fosfoglukonolakton hidrolaz, (2) 6-fosfoglukonat dehidrogenaz, (3) fosfopentoizomeraz, (4) fosfopentoz epimeraz, (5) ve (7) transketolaz (koenzim: tiamin pirofosfat), (6) transaldolaz

Pürivat kinaz eksikliği daha ziyade Kuzey Avrupa ülkelerinde görülür. Otozomal resesif geçen bu hastalıkta sarılık yenidoğan veya süt çocukluğu döneminde ortaya çıkabilir.^{7,8} G6PD eksikliğine göre daha seyrek görülen bir enzim eksikliğidir. G6PD eksikliğinin aksine sarılık, anemi ve retikulositoz bulguları başlangıçtan beri vardır. Sarılık kan değişimi gerektirecek kadar yüksek düzeylerde olabilir. Enzim eksikliği her zaman sadece niceliksel değildir, bazen de niteliksel yapı bozukluğu veya stabilite yetersizliği şeklinde ortaya çıkar ve hemolize neden olabilir. Pürivat kinaz enzim eksikliği, uzamış sarılıklı ve sferositozu olmayan, coombs testi negatif hemolitik anemili bebeklerde düşünülmesi gereken bir durumdur.⁷

Hemoglobin Sentez Defektleri

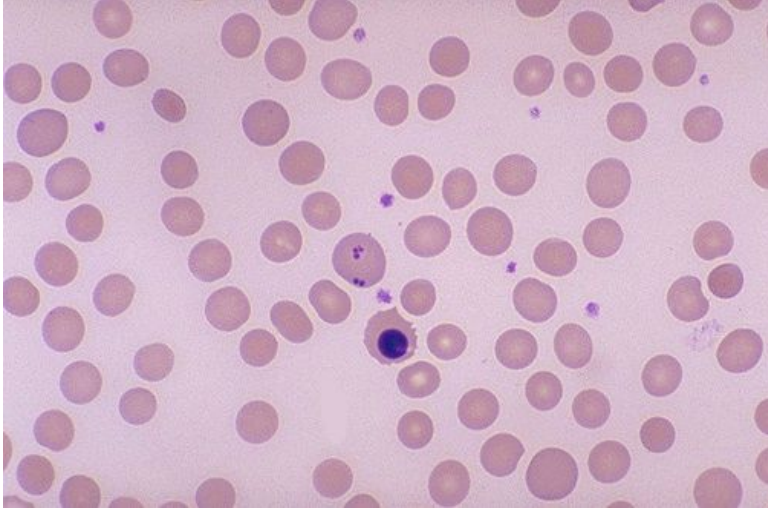
Alfa Talasemi, nadiren de beta Talasemi çok nadir olarak hiperbilirubinemiye neden olur.

Eritrosit Membran Defektleri

Herediter sferositoz, eliptositoz, stomatositoz, piknositoz, karaciğerin bilirubin yükünü arttıran hemolitik hastalıklardır ve yenidoğan sarılığının ender nedenlerindedir.^{4,7} Yenidoğan eritrosit yapılarının normalde de bazı farklılıklar göstermeleri nedeniyle bu hücre yapı bozukluklarını erken dönemde tanımak oldukça zordur. Özellikle prematüre yenidoğanlarda dismorfik hücreler (akantosit ve target hücre) çoğunlukla normal şartlarda da görülebilmektedir.

Herediter sferositoz osmotik stresle kolayca hemolize olan sferositik eritrosit yapısıyla karakterizedir. Eritrosit zarının iskeletini oluşturan spektrin ve ankrin isimli proteinler arasındaki ilişkide bozukluk sonucunda eritrositten zar parçacıkları ayrılmakta, eritrosit yüzeyi/eritrosit hacmi oranı küçülmekte, eritrosit küre şeklini almaktadır. Periferik kan yaymasında sferositlerin görülmesi bu hastalığı düşündürülebilir (şekil-6)⁴³. Hastalık % 75 oranında otozomal dominant geçiş gösterir. Pozitif aile hikayesi olması tanıyı destekleme

açısından önemlidir. Sarılık, genellikle kalıtsal sferositozlu yenidoğanların yarısında meydana gelir ancak çoğunlukla fizyolojik sarılık gibi düşünülerek gözden kaçabilir. Tanı, kan yaymasında sferositik eritrositlerin görülmesi ve inkübasyonlu ozmotik fragilite testi ile konur. Direkt coombs testi ile izoimmunizasyon ayırt edilir.⁷



Şekil-6. Herediter sferositozun periferik yayma görüntüsü⁴³

Kalıtsal eliptositoz ve stomatositoz yenidoğan bebekte seyrek görülen hemoliz nedenlerindedir. Osmotik fragilitenin artması sonucunda bu hastalıkta hemoliz olur ve hiperbilirubinemi meydana gelir. Geçici bir eritrosit membran bozukluğu olan infantil piknositoz ise yenidoğanlarda daha sık görülür. İnfantil piknositozda kan değişimi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemi olabilir. Ancak infantil piknositoz geçici bir hastalıktır ve birkaç ay içerisinde kendiliğinden kaybolur.⁷

İlaçlara Bağlı Sarılık

Yüksek doz K3 vitamini, novobiosin, streptomisin, kloramfenikol ve oksitosin gibi ilaçlarla sarılık arasında direkt bir ilişki bulunmuştur.^{16,22,28,30,44} Gebelikte lityum kullanımı yenidoğanda bilirubin düzeyini arttırmaktadır.⁴⁵

Kanın Damar Dışına Sızması

Sefalhematom, aşırı deri ezikliklerinde veya anne kanının yutulmasında damar dışına çıkan kan, yenidoğanda karaciğer bilirubin yükünü arttırabilir. Küçük prematüre bebeklerde intrakranial kanama bilirubin oluşumunu arttırır. Sarılık genellikle 3–5. günde fark edilir.

Polisitemi

İkizden ikize kanamalar, anneden fetusa kanamalar, umbilikal kordonun geç klemplenmesi gibi durumlarda bebeğe gelen eritrosit volümü artacağından bilirubin yükü artar. Diyabetik anne çocuklarında da polisitemi görülür.

2.2.2.2. Bilirubin Enterohepatik Sirkülasyonunun Artışı

Barsak obstrüksiyonunun herhangi bir formuyla veya barsak pasajını azaltan nedenlerle bilirubin dekonjugasyonu ve reabsorbsiyonu artmaktadır. Pilor stenozunda da uzamış şiddetli sarılık olabilmektedir. Yukarı seviyelerdeki barsak obstrüksiyonlarında sarılık daha ciddi, aşağı seviyelerdeki obstrüksiyonlarda ise daha hafif seyretmektedir.

2.2.2.3. Bilirubin Konjugasyonunda ve Atılımında Azalma

Konjenital hipotiroidi

Hipotiroidili hastaların % 10' unda sarılık görülebilir ve hatta bu sarılık hipotiroididen şüphelenmek için ilk bulgu olabilir. Hemoliz bulgusu olmayıp karaciğerin alım ve

konjugasyon fonksiyonları etkilenmiştir.⁸ Benzer şekilde hipopituitarizimli çocuklardaki sarılık da hipotiroidizme sekonderdir.¹

Tip I Glukuronil Transferaz Eksikliği (Crigler–Najjar Sendromu Tip I)

Otozomal resesif geçen bu nadir hastalıkta UDPGT enzimi hiç yoktur. Hastalarda ilk üç gün içinde bilirubin düzeyi hızla yükselir, 25-35 mg/dL düzeyine kadar çıkabilir. Yoğun tedavi yapılmazsa kernikterus gelişebilir. 20 mg/dL' nin üzerinde indirekt bilirubini olup, uzun süren ve hemoliz olmayan olgularda bu sendrom düşünülmelidir.^{2,8}

Tip II Glukuronil Transferaz Eksikliği (Crigler–Najjar Sendromu Tip II)

Otozomal dominant geçer ve tip 1 den daha sık görülür, selim seyreder. Otozomal resesif geçenler de tanımlanmıştır. Oluşan bilirubinin % 50' den fazlası safra ile monoglukuronid şeklinde atılır. Hastalıkta UDPGT aktivitesi az da olsa mevcuttur. Bilirubin düzeyi 8-25 mg/dL arasındadır. UGT1A1'in 182' den fazla mutasyonu bildirilmiştir.¹ Fenobarbital tedavisine cevap verir.^{4,8,11}

Gilbert Sendromu

Otozomal dominant geçer. Görülme sıklığı % 2-5 civarındadır. Bilirubin UDPGT enziminin parsiyel eksikliği ile birlikte bilirubin alım ve hücre içine taşınmasında da yetersizlik sözkonusudur. Karaciğer fonksiyon testleri normal fakat UDPGT aktivitesi % 50 kadar azalmıştır. Tanı genellikle yenidoğan döneminde konmaz.^{2,4,11}

Lucey–Driscoll Sendromu

Anne serum ve idrarında tanımlanmamış bir faktörün yenidoğan karaciğerinde UDPGT enzimini inhibe etmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Bu rahatsızlığı olan bebekler kan değişimi ile tedavi edildiklerinde normal gelişimini sürdürürler, başka sarılık atakları oluşmaz.^{2,4,8}

Enfeksiyonlar

Bakteriyel sepsisin bulgularından birisi de sarılıktır. Tamamen sağlıklı bir yenidoğanda sadece indirekt hiperbilirubinemi olması enfeksiyonu düşündürmez. Konjenital sifiliz, toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks ve koksaki virus enfeksiyonları yenidoğanda direkt ve indirekt hiperbilirubinemiye sebep olabilir. Direkt ve indirekt hiperbilirubineminin birlikte olduğu durumlarda hasta konjenital enfeksiyonlar açısından incelenmelidir. İndirekt hiperbilirubinemiye sebep olan ve sık karşılaşılan enfeksiyonlardan biri de idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Sarılık ile geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu son 20 yıldır tanımlanmakta olup birçok çalışmada % 7-35' lere kadar değişen oranlarda sıklık bildirilmiştir. Görülme sıklığı da dikkate alındığında indirekt hiperbilirubinemili hastalarda rutin idrar tahlili ve idrar kültürünün gerekli olduğu söylenebilir.⁴⁶ Enfeksiyon bilirubin yükünün artmasına ve bilirubin klerensinin azalmasına yol açarak neonatal hiperbilirubinemiye neden olur.

Metabolik Hastalıklar

Galaktozemi yenidoğan döneminde sarılık oluşturan metabolik hastalıklardan biridir. Kusma, kilo kaybı, hepatomegali, splenomegali gibi bulgular eşlik eder. Tirozinemi ve hipermetiyoninemi'de de yenidoğan döneminde sarılık görülür.

2.3. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ

Kernikterus bir Almanca kelime olup ileri düzey sarılık sonucu ölen bebeklerin, bazal ganglionlarının sarı renge boyanması durumları için kullanılmıştır. Obstrüktif sarılığın dışlanabildiği durumlarda serum indirekt bilirubin düzeyleri total serum bilirubin (TSB) konsantrasyonu ölçümüyle değerlendirilmektedir. Her ne kadar Amerikan Pediatri Akademisi' nin yayınladığı rehberlerde TSB, kernikterus riskini belirleyen en önemli faktör olarak kabul edilse de, klinik olarak TSB' nin 20 mg/dL olduğu durumlarda, kişisel risk tayininde zayıf bir yol gösterici olduğu da bilinmektedir. Yenidoğan döneminde orta

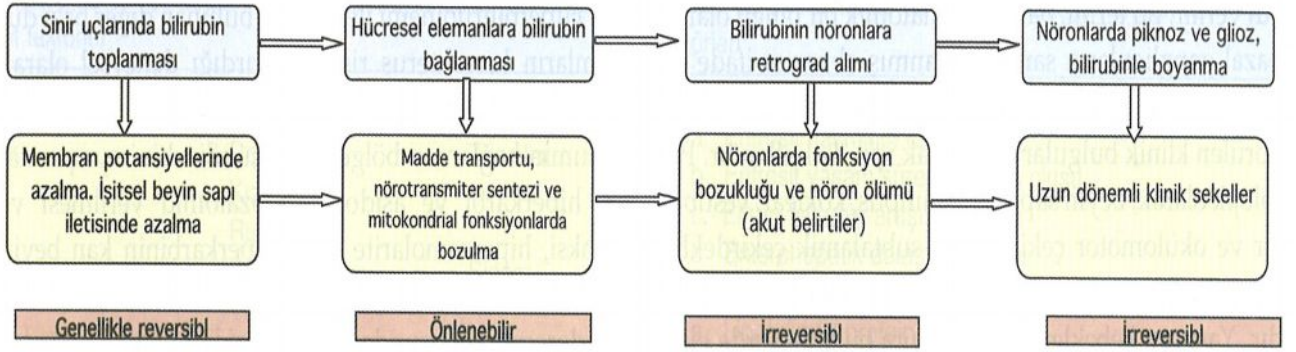
derecedeki hiperbilirubinemili (13,6–26 mg/dL) olguların 12. aydaki değerlendirilmelerinde minör nörolojik disfonksiyonların varlığı saptanmıştır.¹²

Beyin hücrelerindeki bilirubin toksik düzeylere çıktığı durumlarda, yenidoğan irritabl veya letarjik olur, emmesi bozulur, anormal bir ağlama saptanır ve işitme bozukluğunu ortaya çıkaran ‘auditory brainstem response (ABR)’ ta anormallikler saptanabilir. Geriye dönüşümsüz ensefalopatiye doğru ilerledikçe nörolojik bulgu olarak opistotonus, hipertoni, tiz sesli ağlama, ateş, apne veya konvülsiyon ortaya çıkar. Eğer hasta yaşarsa, semptomlar bir miktar geriledikten sonra ekstrapiramidal serebral palsi, sinirsel sağırlık, yukarı bakış paralizisi, mental retardasyon ve bazende dişlerde boyanma ile karşımıza çıkar. Koreoatetoz ve işitme kaybı bilirubin ensefalopatisinin tek sekeli olabilir. Kernikterus erken tanısında klinik bulguların yanı sıra ABR ve magnetik rezonans da kullanılabilir. Patogenezi komplekstir. Bilirubin ensefalopatisi riski üzerine etkili 4 parametre bulunmaktadır (Şekil-7)⁸:

- 1- İndirekt ve total serum bilirubin düzeyi: Nörotoksisite primer olarak serbest bilirubin (SB) düzeyi ile ilişkilidir. SB’ nin kan beyin bariyerini geçişi yavaş bir durumdur. Bu sebeple yüksek SB düzeyleriyle karşılaşmak kadar bu yüksek düzeylerle karşılaşma süresi de önemlidir.
- 2- Bilirubinün serumda bağlanması: Albumine bağlanarak taşınır. Primer bağlama yüzeyleri doydukça, bağlanmamış, SB konsantrasyonu artışa geçer.
- 3- Beyin kan bariyerinin bilirubine geçirgenliği: İndirekt bilirubin oldukça lipofilik olup albuminin olmadığı durumlarda kolaylıkla kan beyin bariyerine geçer. Asfiksi, hiperozmolalite ve hipogliseminin kernikterusa predispozan faktörler oldukları bilinmektedir. Hipoksi, proteinlerin kan beyin bariyerinden geçişini arttırmaktadır.
- 4- Hedef hücrenin hassasiyeti: Bilirubinün düşük konsantrasyonlarında anti oksidan etkileri bilinmekle beraber yüksek değerlerde toksiktir.¹²

Sarılıklı pretermelerin otopsilerinde ki bulgulara dayanılarak elde edilen insidans değeri % 2–16 arasındadır. Ciddi nörolojik bozukluğu olan kernikteruslu olguların prognozu kötüdür. Bunların % 75’ inden fazlası kısa sürede ölürlür. Yaşayanların % 80’ inde bilateral koreoatetos, kas spazmları vardır. Mental retardasyon, sağırlık, spastik kuadriparaziler sıktır. Sağlıklı term bebeklerde ve hemoliz yokluğunda serum total bilirubin düzeyi 25 mg/dL’ nin

altında iken nadiren görülür. Sağlıklı anne sütü alan term bebeklerde, serum bilirubin düzeyi 30 mg/dL' yi aştığında kernikterus görülür.¹



Şekil-7. Bilirubin toksisitesinin fizyopatolojisi⁸

2.4. SARILIKLI BEBEĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yenidoğan sarılığı ile gelen bir olguyu değerlendirirken ilk ve en önemli adım sağlıklı bir öykü almaktır. Öyküde özellikle sarılığın kaçınıcı gün başladığı ve nasıl geliştiği sorgulanmalıdır.

Doğumda veya ilk 24 saat içinde görülen sarılıklarda; hemoliz, gizli kanamalar ve sepsis yada konjenital enfeksiyonlar düşünülmelidir. Serum bilirubin seviyesinin 0,5 mg/dL saatten hızlı artması, solukluk, anemi, retikulositoz, hepatosplenomegali ve pozitif aile hikayesi olması hemoliz bulgularıdır. İntrauterin kan transfüzyonu yapılmış bebeğin direkt bilirubin artışı ile birlikte olabileceği unutulmamalıdır.

2-10. günlerde görülen sarılıklar genellikle fizyolojik sarılıklardır. Crigler–Najjar Sendromuna bağlı sarılıklar da bugünlerde başlayabilir. Erken anne sütü sarılığı da 2–3. günlerde başlar.

3. günden sonraki sarılıklarda bakteriyel sepsis, üriner sistem enfeksiyonu ön plandadır. Diğer enfeksiyonlar sifiliz, toksoplazma, sitomegalovirus, entero viruslardır. 1. haftadan sonraki sarılıklar da özellikle prematür bebeklerde ekimoz ve kanın damar dışına sızmasına bağlı olabilir. Polisitemi erken sarılığa neden olur.

1. haftadan sonra gelişen sarılıklarda; geç anne sütü sarılığı, septisemi, konjenital safra kanalı atrezisi, galaktozemi, hipotiroidi, kistik fibrozis, konjenital hemolitik anemi (eritrosit membran ve enzim defektleri) olabilir. Nadiren fizyolojik sarılık da uzayabilir ki, bu durumda hipotiroidi ve pilor stenozu araştırılmalıdır.

Yenidoğan bebeklerin doğumdan sonra anneleri ile birlikte mümkün olan en erken zamanda taburcu edildiği günümüzde, bebekler taburcu edildikten sonraki ilk günlerde de yeterli bilgi ve beceriye sahip bir sağlık personeli tarafından görülmelidir. Bu ilk muayene zamanı hiperbilirubineminin fizyolojik piki dikkate alınarak düzenlenmelidir.

Ciddi sarılığı olan yenidoğanlarda tanı yaklaşımı (Şekil-8);

Laboratuar testleri

TSB ve direkt bilirubin düzeyleri

Anne ve bebekte kan grubu (ABO, Rh)

Direkt Coombs testi

Serum albumini

Tam kan sayımı, periferik yayma ve eritrosit morfolojisi

Retikülosit sayımı

Tarama amaçlı TSH mevcut değilse serbest T₄ ve serbest T₃, TSH

G6PD (fototerapiye yetersiz yanıt veya etnik, coğrafik yatkınlık)

İdrarda redüktan madde

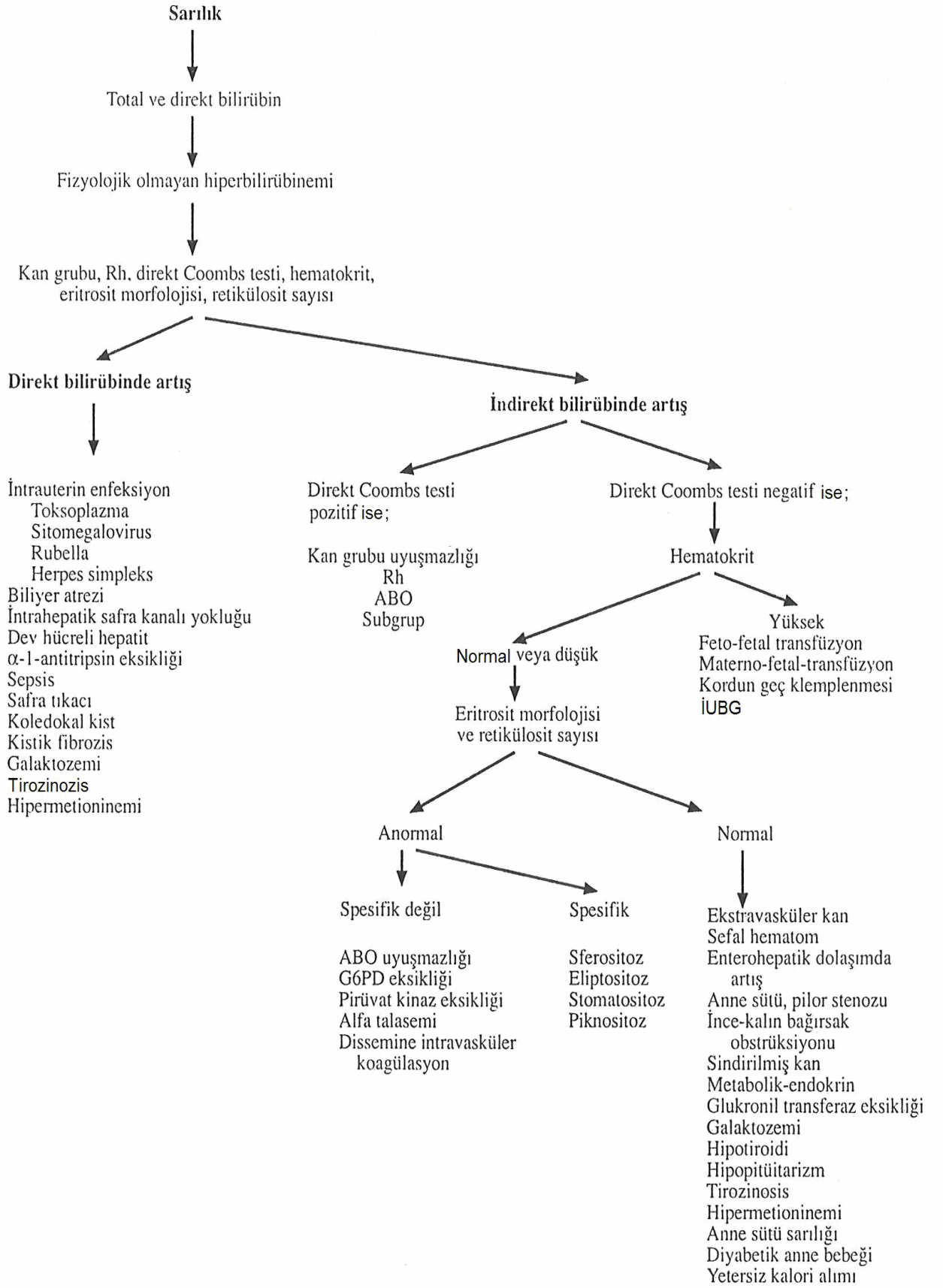
Öykü ve prezentasyon ile sepsis düşünülüyorsa kan kültürü, idrar kültürü, BOS incelemesi

Uzamış sarılıklarda idrar kültürü, tiroid fonksiyonları, kolestaz, UDPGT1A1 polimorfizmi, G6PD düzeyi.¹³

İndirekt hiperbilirubinemili hastaların taburculuk sonrası kontrole gelmeleri gerektiği zamanlar Tablo 2' de verilmiştir.¹³

Tablo-2. Taburculuğa göre sarılıklı yenidoğan hastaların kontrol zamanları¹³

Taburcu edilme zamanı	Kontrol zamanı
24. saatten önce	72. saat
24-48 saat	96. saat
48-72 saat	120. saat



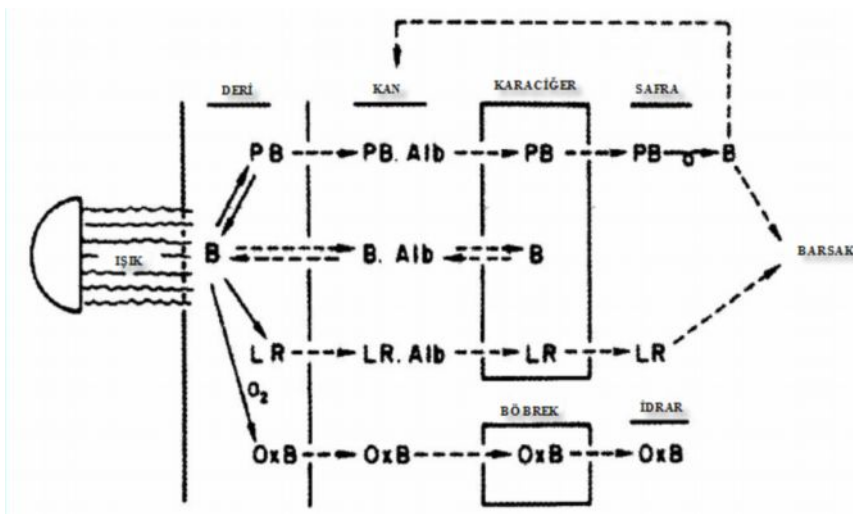
Şekil-8. Yenidoğan sarılığına yaklaşım¹

2.5. HİPERBİLİRUBİNEMİDE TEDAVİ

Yenidoğanın hiperbilirubinemisi durumunda tedavi seçenekleri; kan değişimi, fototerapi, medikal tedavidir. Son yıllarda yoğun ve etkin fototerapi uygulamaları ve medikal tedavi kombinasyonları ile kan değişim gereksinimi son derece azalmıştır.

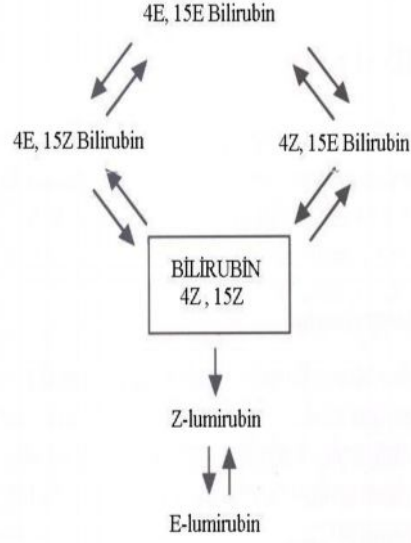
2.5.1. Fototerapi

Hiperbilirubinemi tedavisinde ilk seçenek tedavi yöntemidir. Kullanılacak lamba ışık tipleri arasında en etkili olanı mavi yeşil spektrumlu 430-490 nm arasındaki ışıktır (özel mavi, galyum nitrit LED, fiberoptik fototerapi).^{47,48} Esas meydana gelen olay bilirubinün foton absorbe etmesidir. Absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış hale döner ancak bu durumda fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönmek için enerji kaybeder. Fotokimyasal reaksiyon sonucu bilirubinün molekülü değişir (Şekil-9). Bu değişiklik 3 şekilde meydana gelir. 1. konfigürasyon (geometrik) izomerizasyonu; 2. yapısal izomerizasyon; 3. Fotooksidasyon (Şekil-10,11). Geometrik izomerizasyon sonucu oluşan izomerler plazma ile karaciğere oradan safroya ulaşır. Yapısal izomerizasyon sonucu lumirubin oluşur (Şekil-11). Fototerapinin yoğunluğu arttıkça lumirubin miktarı da artar. Fototerapi sırasında bilirubinün esas atılma yolu lumirubin şeklinde olur.³⁴

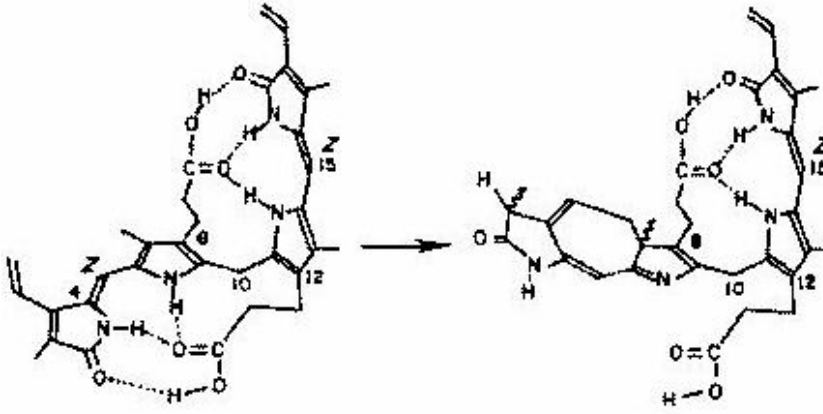


Şekil-9. Yenidoğan sarılığında fototerapinin etki mekanizması⁷

B= Bilirubin PB= Fotobilirubin LR= Lumirubin OxB= Bilirubin Alb= Albumin



Şekil-10. Bilirubinün konfigürasyonel ve yapısal izomerleri⁷



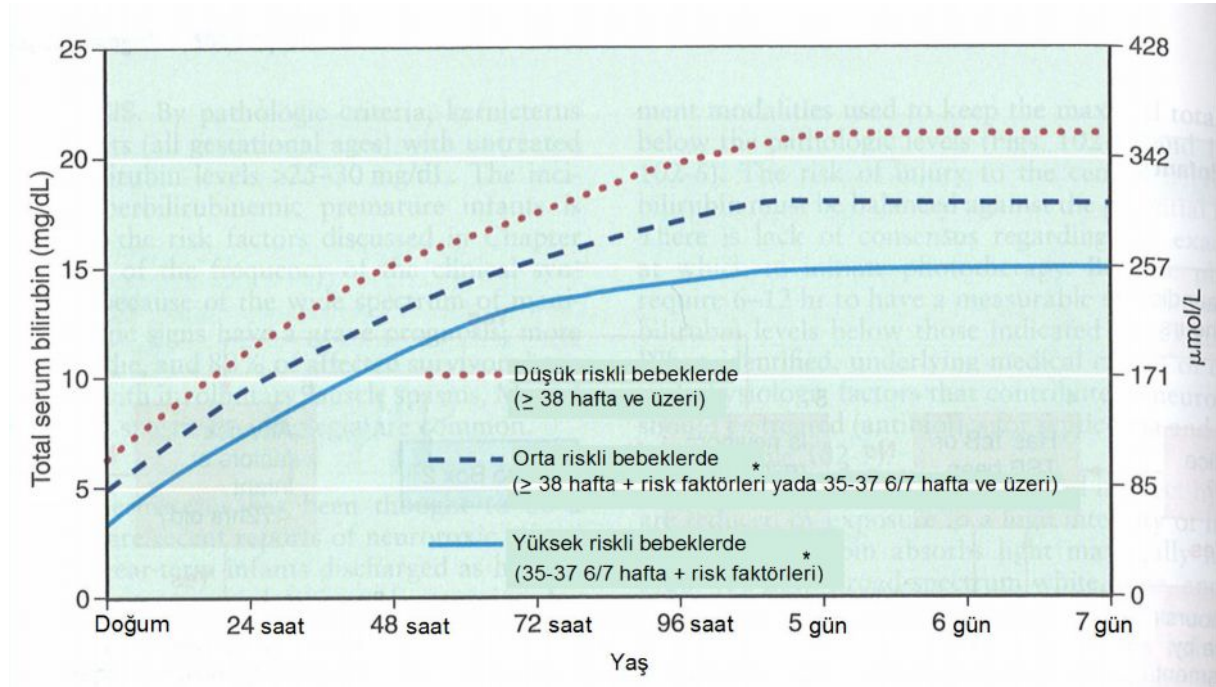
Şekil-11. Bilirubinün ışık etkisi lumirubine dönüşümü⁷

Işık kaynağının yenidoğana uzaklığı ne kadar az ise (özellikle özel mavi lambaların) etkinliği o kadar artmaktadır. Etkili olmasında rol oynayan bir diğer faktör bebeğin yüzey alanıdır. Bilirubin düzeyi aşırı yüksekse (>30mg/dL) ve yoğun fototerapi uygulanıyorsa birkaç saat içinde 10 mg/dL' ye varan azalma ve ilk 4-8 saat içinde en az 0.5-1 mg/dL' lik bir azalma beklenebilir. 35 haftadan büyük yenidoğanlarda fototerapiye başladıktan sonraki 24

saat içinde başlangıç bilirubin değerinde % 30-40' lık bir azalma olur. En belirgin azalma ilk 4-6 saat içinde gerçekleşir.⁴⁸

Fototerapiye ne zaman son verileceğine dair bir standart bulunmamaktadır. Hastaneden taburcu edildikten sonra sarılık nedeniyle tekrar yatırılan (genellikle TSB' i 18 mg/dL olan) bebeklerde TSB değeri 13-14 mg/dL' nin altına düşünce fototerapiye son verilebilir.

En önemli ancak nadir komplikasyonu kolestatik sarılıklı yenidoğanda ortaya çıkar. Bu bebeklerde serum, idrar ve deri rengi koyu kahverengi bronz bir renk alır (bronz bebek sendromu). Tek kontrendikasyonu olduğu hastalık konjenital eritropoetik porfiridir.¹² Şekil-12'de fototerapi başlama sınırları görülmektedir.



Şekil-12. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre fototerapi başlanacak serum bilirubin düzeyleri¹

* risk faktörleri; izoimmun hemolitik anemi, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, vucut ısısı düzensizliği, sepsis, asidoz, < 3 g/dL albumin

2.5.2. Kan değişimi

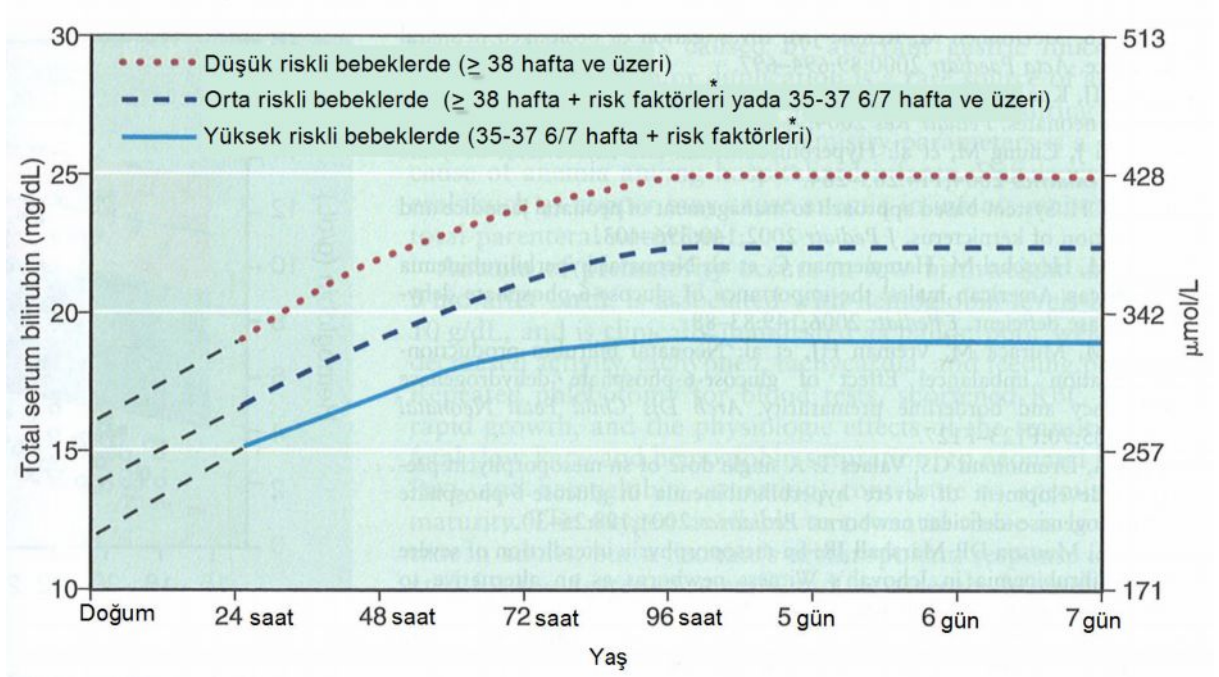
Hiperbilirubinemiye bağlı ensefalopatinin önlenmesi için yapılacak acil girişim kan değişimidir. Kan değişimi (KD) ile bebeğin eritrositlerinin % 85'den fazlası yenilenirken,

serum bilirubin değerleri de % 50 düşürülmüş olur. Acil kan değişimi hazırlığı yapılırken, fototerapi ile bilirubin düzeyi >0.5 mg/dL/st düşecek şekilde olmalıdır.

Kan değişimi bilirubin düzeyini hızla azaltır, antikorla kaplı eritrositleri uzaklaştırır, varsa anemiyi düzeltir. Kan değişimi, bir izovolemik prosedür gibi arteriyel yoldan alınıp aynı zamanda venöz yol ile infüzyon yapılmalıdır. İki kat volüm idealdir. Risk durumuna göre sınır değerleri değişmekle birlikte TSB >30 mg/dL; yoğun fototerapiye rağmen TSB düzeyinde 0.5 mg/dL/saat' den daha az düşüş ya da 4 saat içinde 2 mg/dL' den daha az bir düşüşe neden olursa ya da yenidoğanın işitmesi genel olarak iyi iken ABR' de işitmede problem varsa düşünülmelidir (Şekil-12)¹.

Kan değişimi için seçilecek kan grubu hemolitik hastalığın cinsine göre değişir. Rh uyumsuzluğuna bağlı hastalarda, ABO grubu uygun Rh negatif kan verilir. ABO uyumsuzluğunda ise O grubu bebeğin Rh grubuna uygun kan verilir.

Oluşabilecek komplikasyonlar; kana bağlı, katetere bağlı, işleme bağlı olmak üzere değişir. Şekil-13' de kan değişim sınırları belirtilmiştir.¹



Şekil-13. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre kan değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri¹

* risk faktörleri; izoimmun hemolitik anemi, G6PD eksikliği, asfiksi, vucut ısısı düzensizliği, belirgin letarji, sepsis, asidoz

2.5.3. Medikal tedaviler

- 1- Hemolizin engellenmesi
 - a. İntravenöz immunglobulin
- 2- Bilirubin atılımının hızlandırılması
 - a. Fenobarbital
 - b. Etanol
 - c. Klorokin
 - d. Antihistaminikler
 - e. Klofibrat
 - f. Antipirin
- 3- Bilirubin oluşumunun engellenmesi
 - a. Kalay protoporfirin ve mezoporfirin
 - b. Çinko protoporfirin ve mezoporfirin
- 4- Enterohepatik dolaşımın engellenmesi
 - a. Agar
 - b. Aktif kömür
 - c. Kolestramin
 - d. Polivinil pirolidin
 - e. Bilirubin oksidaz
- 5- Diğer
 - a. Sık beslenme

Fenobarbital; En etkili hepatik enzim uyarıcısıdır. Bilirubin dolaşımdan alınımı, hepatosit içerisinde bağlanma ve depolanması, glukronik asitle konjugasyonu, safraya ekskresyon safhalarına etkilidir. 5 gün süreyle 5 mg/kg/gün verilir. Üçüncü günden itibaren etkisi başlar, 5. gün maksimum etki gözlenir.^{7,12}

İntravenöz İmmunglobulin; Rh immunizasyonu olan yenidoğanlara doğumdan hemen

sonra yüksek doz (0.5-1.0 g/kg) intravenöz immunglobulin (IVIG) kullanılması bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi maksimum bilirubin düzeylerini de düşürerek kan değişimi ihtiyacını azaltır. ABO uygunsuzluğu vakalarında da IVIG kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir.¹

Metalloporfirinler; Hem oksijenaz enzimini kompetatif olarak inhibe eder.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada 01 Ocak 2006 ve 31 Aralık 2007 tarihleri arasındaki 24 aylık süre içerisinde, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde, indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla takip ve tedavi edilen 259 yenidoğan bebek retrospektif olarak incelendi.

3.1. Vakaların özellikleri

Çalışma grubunu;

- 1- Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğup, çocuk kliniği tarafından izlenip, sarılık nedeniyle yatırılan bebekler,
- 2- Yenidoğan sarılığı nedeniyle bir sağlık kuruluşundan Hastanemize sevk edilip yatırılan bebekler,
- 3- Başka bir sağlık kuruluşunda doğup, Çocuk Polikliniğimize başvurup sarılık nedeniyle yatırılan bebekler,
- 4- Kliniğimizde başka bir nedenle takip edilirken sarılığı çıkan yenidoğan bebekler oluşturmuştur.

Hasta yatış kayıtlarından, söz konusu süre içerisinde Kliniğimize yatırılmış, yenidoğan sarılığı tanısı almış bebek sayısı tespit edildi. Bu bebeklerle ilgili bilgiler Kliniğimizde düzenli olarak tutulan epikriz ve kayıtlarından elde edildi. Bu bebeklere ait dosyalar arşivden çıkarılarak araştırma formları dolduruldu. Araştırma formundaki parametreler Ek-1'de verilmiştir.

Doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi; Hastanemizde doğanlarda doğum kayıtlarından, dışarıdan gelen hastalarda ise ailenin verdiği öyküden yazılmıştı. Bilinmeyen durumlarda fizik muayenedeki doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi not edilmişti.

Gestasyon yaşı annenin son adet tarihine (SAT) göre belirlenmişti. Anneler SAT'ni bilmiyorlarsa gebeliğin ilk trimestirinde yapılan USG' ye göre, ya da Ballard skorlamasına göre gebelik yaşı belirlenmişti.

Doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 10. persantilin altında olanlar gebelik yaşına göre düşük ağırlıklı bebek (SGA; small for gestational age), 10-90 persantil arasında olanlar normal ağırlıklı bebek (AGA; appropriate for gestational age), 90 persantilin üstünde olanlar gebelik yaşına göre fazla ağırlıklı bebek (LGA; large for gestational age) olarak belirlenmişti.

Annelerin verdiği anamnez doğrultusunda anne sütü alıp almadığı, anne sütüne ek mama alımı, ilk beslenme saati, ilk mekonyum yaptığı zaman hasta dosyası ve hemşire gözlemlerinden not edilmişti.

Prenatal risk faktörleri olarak; maternal hipertansiyon, diabet, ilaç kullanımı belirlenmişti. Kardeşlerde sarılık hikayesi, sarılığın başlama zamanı, ailenin veya doktorun sarılığı ilk farkettiği gün kaydedilmişti.

Sarılığı fark edip Polikliniğimize ya da acile başvuran veya sevk edilen hastalar haricinde başka bir sebeple Kliniğimizde yatan hastalarda da bilirubin düzeyi fizyolojik sınır değerleri aştığında çalışma grubumuza dahil edilmişlerdi.

3.2. Antropometrik ölçümler

Vucut ağırlığı; Hastaların vucut tartısı hassas bebek terazisinde servis hemşiresi tarafından alındı.

Boy uzunluğu; Boy ölçümü sorumlu doktor tarafından bebek sırtüstü yatar pozisyonda esnek olmayan bir boy ölçer ile ölçüldü.

Baş Çevresi; Esnek olmayan bir boy ölçer ile önde kaşların hemen üstünden, arkada 'protuberansiya oksipitalis' üzerinde geçilerek ölçüldü.

Bebeğin yapılan fizik muayenesi esnasında sarılığın farkedildiği bölge (sklera, yüz, gövde üst kısmı, gövde alt kısmı, göbek, kasık, diz, topuk), dehidratasyonun varlığı ve derecesi, ağırlık kaybı (yüzdesi), solukluk, peteşi/purpura, hepatomegali, splenomegali, sefal hematom ve ciltte hematom gibi bulguların varlığı not edildi.

3.3. Laboratuvar ölçüm ve değerlendirmeleri

Tam kan sayımı (BK, HBG, HTC, MCV, MVH, MCHC, PLT,RDW) ; CELL-DYN 1700 elektronik hücre sayacı (Abbott) ile yapıldı.

Total Bilirubin, İndirekt Bilirubin, Direkt Bilirubin Ölçümü; Alınan venöz kan örneklerinden diazotize sülfonilik asit yöntemiyle Roche/Hitachi Moduler P 800 otoanalizatör cihazı ile ticari kitler kullanılarak tayin edildi.

Elektrolit Ölçümleri; Alınan venöz kan örneklerinden ISE (iyon selective exchange) yöntemi ile ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

TSH, FT4 Ölçümleri; Alınan venöz kan örneklerinden elektrokemilümünisens yöntemi ile moduler Analytics E 170 cihazında ticari kitler (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, USA).kullanılarak değerlendirildi

Direkt Coombs Testi; Aglutünasyon yöntemi ile bakılan tetkik için EDTA'lı tüpe alınan kandan çalışıldı. Kuru tüpe 1ml dilüent (Tavşan anti-Ig G ve monoklonal anti-C3d içeren solüsyon), üzerine 10 mikrolitre EDTA'lı tüpe alınan kandan pipetlendi. Böylece % 8'lik eritrosit süspansiyonu hazırlandı. Liss-coombs kartına 50 mikrolitre pipetlendi.10 dakika santrifüj edildikten sonra pozitif veya negatiflik durumu değerlendirildi..

İndirekt Coombs Testi; Bu testle hasta serumunda eritrositlere yapışmamış inkomplet antikorların tespit için EDTA'lı tüpe alınan kan 10 dakika santrifüj edildi. Serum ile eritrosit ayrıldı. Liss-coombs kartını birinci godeye 50 mikrolitre DiaCell 1, ikinci godeye DiaCell 2' den 50 mikrolitre konuldu. Bunların üzerine daha önce ayrılan serumdan 25 mikrolitre konularak inkubatörde 37⁰C' de 15 dakika bekletildi. Ardından 10 dakika santrifüj edildi. Pozitif veya negatiflik durumu değerlendirildi.

Kan Grubu Tayini; EDTA'lı tüpe alınan kandan çalışıldı. Kuru tüpe ID- dilüent 2 solüsyonundan 1 basım (0,5 ml) konulup üzerine 25 mikrolitre EDTA'lı tüpe alınan kandan ilave edildi. Böylece % 5'lik eritrosit süspansiyonu hazırlandı. Monoklonal kartlara (DiaMed-ID) 25 mikrolitre % 5'lik eritrosit süspansiyonundan pipetlendi. 10 dakika santrifüje edildikten sonra değerlendirildi.

Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz enzim düzeyi ölçümü; EDTA'lı tüpe alınan kandan çalışıldı. Tüp içerisinde alınan 340 nm' lik kan, ultraviyole kinetik yöntemi kullanılarak, Trinity Biotech (ABD) marka kit ile Cobas Mira S analizöründe tayin edildi.

Pürivat Kinaz Düzeyi Ölçümü; EDTA'lı tüpe alınan kandan çalışıldı. Spektrofotometrik kinetik yöntem kullanılarak, BEN srl (İtalya) marka kit ile Cobas Mira S analizöründe tayin edildi.

Osmotik Frajilite Değerlendirilmesi; EDTA'lı tüpe alınan kandan çalışıldı. Tam kan örneğinin NaCl ile seri dölüsyonları kullanılıp kalitatif olarak değerlendirildi.

İdrarda Redüktan Madde tayini; İdrar torbası bağlanarak alınan idrar, Benedict solüsyonu kullanılarak oluşan renk ve çöküntü reaksiyonunun değerlendirilmesine dayalı olarak Benedict Solüsyonu ile Kalitatif Kimyasal analiz yapılarak tayin edildi. Pozitif sonuç elde edildiğinde kağıt kromatografi yöntemi ile redüktan madde tipi belirlendi.

Periferik yayma; 1 damla kan lam üzerine damlatılıp diğer lamla 45⁰ açı yapacak şekilde yayıldı. Kuruduktan sonra 5 dakika metanolde tespit edilip yıkandı. Ardından 15 dakika giemza boyası ile bekletildikten sonra su ile yıkanıp, kurutulup Olympus CH 30 marka mikroskopta değerlendirildi.

Retikülosit yayması; Retikülosit boyası (Hema Diff Retikülosit Sayım Çözeltilisi, Yeni Metilen Mavisi) kullanılarak 5 damla boya, 4 damla kanla karıştırılarak apandor tüplerinde 15 dakika bekletildi. Cam üzerine yayma yapıлып kuruduktan sonra Olympus CH 30 marka mikroskopta immersiyon objektifinde 100 eritrosite karşı gelen 10 sahada retikülositler sayılarak yüzde (%) cinsinden değeri verildi.

Tam İdrar Tetkiki; İdrar torbası bağlanarak alınan idrar, koni tüpe konularak 2000 devirde 3 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edilen idrarın dipte kalan 1 ml'si çalkalanarak homojenize edildi. 20 mikron kadarı pipetle çekilip lama damlatıldı. Üzerine lamel kapatılarak Olympus CHK model mikroskopta değerlendirildi.

Periferik ve retikülosit yaymaları hastayı takip eden doktor ve gerektiğinde yenidoğan klinik sorumlusu doktor tarafından yorumlandı.

3.4. Tanılar

Hastalarda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinden sonra sarılığın etiyojisi belirlenmeye çalışıldı. Laboratuvar değerlendirmesinde bakılan total, direkt ve indirekt bilirubin düzeylerinin ardından annenin ve bebeğin kan grubu, direkt coombs, hemogram, eritrosit morfolojisi değerlendirilmesi ve retikülosit sayımı yapıldı.

ABO uyumsuzluğu; Annenin O, bebeğin A ya da B kan grubu, direkt coombs' un negatif yada pozitif olduğu, hayatın ilk günlerinde artan indirekt bilirubin düzeyine eşlik eden hemoglobin düşüklüğü, retikülosit yüksekliği ve periferik yaymada sferositlerin varlığı olan vakalar ABO uyumsuzluğu olarak kabul edildi.

Rh uyumsuzluğu; Annenin Rh (-), bebeğin Rh (+) kan grubu, direkt coombs testi (+), annede bakılan indirekt coombs testinin (+) olduğu, hayatın ilk günlerinde artan indirekt bilirubin düzeyine eşlik eden hemoglobin düşüklüğü, retikülosit artışı ve periferik yaymada hemoliz bulgularının varlığı (anizositoz, poikilositoz, polikromazi, normoblast artışı) ile karakterize olan vakalar Rh uyumsuzluğu olarak kabul edildi.

ABO + Rh uyumsuzluğu; Annenin O Rh (-), bebeğin A yada B kan grubu ve Rh (+) olduğu, direkt coombs testinin (+), hayatın ilk günlerinde artan indirekt 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 uyumsuzluğu olarak kabul edildi.

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

Erken anne sütü sarılığı; Yaşamın ilk 2-4. günlerinde indirekt bilirubin yüksekliği tespit edilen, kan grubu, Rh uyuşmazlığı olmayan, hemoglobin düşüklüğü ve retikülosit artışı, periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmayan, direkt coombs testi (-), anne sütüyle beslenip zamanında doğmuş term bebeklerin ilk 3-5 günde, pretermilerin ise 10. günde doğum kilolarına ulaşamamış bebeklere erken anne sütü sarılığı tanısı kondu.

Dehidratasyon+kalori alım azlığı; Yaşamın ilk haftasında indirekt bilirubin yüksekliği tespit edilip kan grubu, Rh uyuşmazlığı olmayan, hemoglobin düşüklüğü ve retikülosit artışı, periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmayan, direkt coombs testi (-), 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 vucüt ağırlıklarının % 5' inden pretermilerin % 10' undan fazlasını kaybettiği vakalar dehidratasyon + kalori alım azlığı olarak kabul edildi.

Geç anne sütü sarılığı; Anne sütü ile beslenen bebeklerin yaşamın 5-6. gününden sonra görülen, çoğunlukla 2-3. haftalarda halen sarılığı olan sağlıklı, gününde doğmuş, yeterli büyüme gösteren, indirekt bilirubin yüksekliği tespit edilip kan grubu, Rh uyuşmazlığı olmayan, hemoglobin düşüklüğü ve retikülosit yüksekliği, periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmayan, direkt coombs testi (-), tiroid fonksiyon testleri, G6PD düzeyi normal olan ve idrar kültüründe üreme olmayan bebekler geç anne sütü sarılığı olarak kabul edildi.

Prematürite; 37. gebelik haftasından önce doğan, bebeklerde enfeksiyon bulguları olmaksızın, çoğunlukla yaşamın 5. gününden sonra tespit edilen ve kalori alım azlığının eşlik etmediği, indirekt bilirubin yüksekliği tespit edilen, kan grubu, Rh uyuşmazlığı olmayan, normal sınırlarda hemoglobin düzeyi olan, retikülositozu ve periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmayan, direkt coombs testi (-), anne sütü veya mamayla beslenen, tiroid

fonksiyon testleri ve G6PD düzeyi normal olan bebekler prematürite sarılığı olarak kabul edildi.

Hereditör Sferositoz; Yenidoğan sarılığı ile başvurup, periferik yaymada sferositik eritrositlerin görülmesi yanında hastada ABO uyumsuzluğuna dair kan tablosunun bulunmaması ve osmotik frajilitenin artışı ile karakterize olan vakalar hereditör sferositoz olarak kabul edildi.

Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği; Genellikle yaşamın ilk bir haftasında yenidoğan sarılığı ile başvuran ve indirekt bilirubin yüksekliği tespit edilen kan grubu, Rh uyumsuzluğu olmayan, hemoglobin düşüklüğü, retikülosit yüksekliği ve periferik yaymada hemoliz bulgusunun her zaman eşlik etmediği, direkt coombs testi (-), tiroid fonksiyon testleri normal olan ve G6PD düzeyi düşük ($< 6,5$ U/g Hb) olan bebekler G6PD eksikliği olarak kabul edildi ve aile taramaları yapıldı. Hastalardan taburculuktan 1 ay sonra yeniden G6PD düzeyi tayin edilerek teyit edildi.

Pirüvat Kinaz Eksikliği; İndirekt bilirubin yüksekliği tespit edilen kan grubu, Rh uyumsuzluğu olmayan, hemoglobin düşüklüğü, retikülosit yüksekliği olan, periferik yaymada hemoliz bulgusunun görüldüğü, sferositozu olmayan, direkt coombs testi (-), tiroid fonksiyonları, G6DP ve Osmotik frajilitesi normal, hemolitik anemisi olan ve pirüvat kinaz düzeyinin düşüklüğünün (< 60 mU/&) saptandığı vakalar pirüvat kinaz enzim eksikliği olarak kabul edildi.

Polisitemi; Sarılıkla başvuran bebeklerde bakılan yüksek indirekt bilirubin değerinin yanında santral venöz hematokrit değerinin % 65 üzerinde olması, kan grubu uyumsuzluğu olmayan, retikülosit yüksekliği, periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmayan, direkt coombs testi (-), tiroid fonksiyon testleri normal olan ve G6PD enzim eksikliği olmayan bebekler polisitemi olarak kabul edildi.

Sefalhematom; Genellikle sarılık nedeniyle yaşamın 3-5. günlerinde başvuran, yapılan fizik muayenesinde sefalhematomu fark edilen, yüksek indirekt bilirubin değerine sahip, kan grubu uyumsuzluğu olmayan, hemoglobin düşüklüğünün ve retikülosit yüksekliğinin eşlik etmediği, periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmayan, direkt coombs testi (-), tiroid

fonksiyon testleri normal olan ve G6PD enzim eksikliği olmayan bebekler sefalhematom tanısı ile takip edildi.

Hipotiroidi; İndirekt bilirubin yüksekliği tespit edilen kan grubu uyumsuzluğu olmayan, hemoglobin düşüklüğü, retikülosit yüksekliği, periferik yaymada hemoliz bulgusunun eşlik etmediği, direkt coombs testi (-), G6PD enzim eksikliği olmayan ve tiroid fonksiyon testlerinde TSH yüksek, FT4 düşük saptanan vakalar hipotiroidi olarak kabul edildi.

Enfeksiyon; Sarılığı olan, emmesi ve aktivitesi azalmış, kan grubu uyumsuzluğu olmayan, tarama testlerinde (bandemi, CRP yüksekliği, trombositopeni,toksik granülasyon) pozitiflik bulunan ve/veya alınan kan, BOS kültürlerinde üreme tespit edilen hastalar, kateter ile alınan idrar kültüründe 10.000 CFU/ml üzerinde üreme olan hastalar enfeksiyon olarak kabul edildi.

3.5. Tedavi Yaklaşımı

İndirekt hiperbilirubinemi tanısı ile yatan hastaların tedavi endikasyonları açısından günlere göre fototerapi ve kan değişimi sınırları için ‘Nelson Textbook of Pediatrics’ (17. ve 18. baskı, 2004 ve 2007) kaynağından yararlanıldı

Kan değişimi; İki kişilik ekip tarafından, ısıtılan açık yatakta, asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak usule uygun bir şekilde yapıldı. Kan değişimi öncesi ve sonrası kan kültürleri, gerekli laboratuvar incelemeleri için kan örnekleri alınarak, kan değişimi öncesi ve sonrası bebeklere fototerapi başlandı ve düzenli bilirubin, hemoglobin takipleri yapıldı.

Fototerapi; Tüm bebeklere uygulanmış olup üstten bebek derisiyle lambalar arası mesafe 40 cm olacak şekilde yatak üzerine konulan konvansiyonal fototerapi ünitesine (AMS, Pedilight) monte edilmiş mavi ışık veren 4 floresan lamba (Philips TL 20w/52) ve 2 beyaz floresan lamba (Philips TL-D 18W/54-765) kullanıldı. Bebek yatağının etrafı beyaz örtü ile çevrilerek, bebeğin gözleri korunacak şekilde fototerapi uygulandı.

Bu çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences computer software) for Windows 11,0 (SPSS

Inc.,Chicaco,IL) programı kullanıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde; ortalama değerler, ortalama standart sapma, sayısal değerler ve yüzde oranlar belirlendi, risk faktörleri ile hiperbilirubinemi arasındaki ilişkinin saptanmasında ANOVA ve Kruskal Wallis' in χ^2 testi kullanıldı.

Preterm ile term bebeklerin, kız ile erkek bebeklerin ve genel anestezi ile epidural anestezi alan sezeryanlı anne bebeklerinin, total bilirubin düzey ortalamalarının karşılaştırılması için student-t testi kullanıldı. Gestasyon haftası ve vücut ağırlığı ile total bilirubin arasındaki korelasyonu göstermek için spearman korelasyon testi yapıldı. P değerinin 0.05' in altında olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya alınan 259 olgunun 192'si (% 74,1) indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla, 67'si (% 25,9) başka bir tanıyla Kliniğimizde yatırılmış ve yatışı esnasında sarılık tespit edilmiş hastalardan oluştu. Farklı bir tanıyla yatırılıp sarılık tespit edilen 67 hastanın 32'si (% 47,7) prematürite, 10'u (% 14,9) yenidoğanın geçici takipnesi, 10'u (% 14,9) prematürite + RDS, 8'i (% 11,9) prematürite + EMR, 2'si (% 2,9) hipoglisemi, 2'si (% 2,9) EMR, 1'i (% 1,4) kusma etiyojisi, 1'i (% 1,4) konjenital pnömoni ve 1'i (% 1,4) menenjit tanılarıyla izlenmiştir (Tablo-3).

Tablo-3. Olguların yatış tanıları

Yatış Tanıları	n (%)
İndirekt hiperbilirubinemi	192 (74,0)
Prematürite	32 (12,3)
Yenidoğanın geçici takipnesi	10 (3,9)
Prematüre + respiratuvar distres sendromu	10 (3,9)
Prematüre + erken membran rüptürü	8 (3,1)
Hipoglisemi	2 (0,8)
Erken membran rüptürü	2 (0,8)
Kusma etiyojisi	1 (0,4)
Konjenital pnömoni	1 (0,4)
Menenjit	1 (0,4)

Araştırmaya alınan 259 hastanın 133'ü (% 51,4) erkek, 126'sı (% 48,6) kızdı. Erkek/kız oranı 1.05/1 şeklindeydi (Tablo-4).

Hastaların ortalama total bilirubin düzeyi $17,2 \pm 5,5$ mg/dL, indirekt bilirubin düzeyi $16,6 \pm 5,3$ mg/dL olarak bulundu. Erkek hastaların total bilirubin ortalaması $17,8 \pm 5,6$

mg/dL, kız hastaların total bilirubin ortalamaları ise $16,5 \pm 5,3$ mg/dL olarak bulundu. Erkek hastalarda total bilirubin ortalaması daha yüksek bulunsa da, iki cinsiyet arasındaki ortalama fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.06$).

259 olgunun gebelik yaşı ortalaması $37,3 \pm 2,8$ hafta (dağılımı 28-42 hafta) bulundu. Gebelik haftası ile total bilirubin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,43$, $p<0,001$).

259 olgunun 70'i (% 27) preterm, 186'sı (% 71,8) term, 3'ü (% 1,2) postterm olarak belirlendi. (Tablo-4).

Tablo-4. Olguların genel özellikleri (n=259)

Olguların genel özellikleri	Sonuçlar
Gebelik yaşı (hafta)*	37.3 ± 2.8 hafta
Cinsiyet (E/K), n (%)	1.05/1, 133 (51,4)/126 (48,6)
Preterm, n (%)	70 (27)
Term, n (%)	186 (71,8)
Postterm, n (%)	3(1,2)
Doğum ağırlığı (gr)*	2788.7 ± 672.2
Doğum boyu (cm)*	47.9 ± 3.9
Doğum baş çevresi (cm)*	33.3 ± 2.3
Sadece anne sütü alan, n (%)	168 (64,8)
Anne sütü + mama alan, n (%)	64 (24,8)
IV sıvı uygulanan, n (%)	27 (10,4)
SGA, n (%)	25 (9,7)
AGA, n (%)	230 (88,8)
LGA, n (%)	4 (1,5)
5.dk Apgar skoru < 7 olan, n (%)	0 (0)
İlk 6 saatte mekonyum çıkarma, n (%)	176 (68)
İlk 6-24 saatte mekonyum çıkarma, n (%)	56 (21,6)
İlk 24-48 saatte mekonyum çıkarma, n (%)	13 (5)

* ortalama \pm standart sapma

Preterm bebeklerin total bilirubin ortalaması $13,2 \pm 5$ mg/dL, ortanca total bilirubin değeri 11,8 mg/dL, term bebeklerin total bilirubin ortalaması $18,7 \pm 4,9$ mg/dL, ortanca total bilirubin değeri 18,35 mg/dL, postterm bebeklerin total bilirubin ortalaması $15,3 \pm 6,4$ mg/dL, ortanca total bilirubin değeri 15,5 mg/dL olarak bulundu. Preterm, term ve postterm bebeklerin total bilirubin düzeyi ortalama farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($x^2=56,45$, $p<0,001$) (Tablo-5). Postterm ve term bebeklerin total bilirubin düzeyi ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Preterm, term ve postterm arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı yaratan preterm bebekler olmuştur.

Tablo-5. Olguların gebelik haftasına göre total bilirubin ortalama değerleri

Gebelik Haftası	n (%)	Total bilirubin ortalaması \pm standart sapma (mg/dL)	Ortanca
preterm (< 37 hafta)	70 (27,0)	$13,2 \pm 5,0$	11,80
term (37-42 hafta)	186 (71,8)	$18,7 \pm 4,9$	18,34
postterm (>42 hafta)	3 (1,2)	$15,3 \pm 6,4$	15,50

Kruskal Wallis testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($x^2 = 56,45$ ($P<0,001$)).

Tüm olguların ortalama doğum ağırlığı $2788,7 \pm 672,2$ gr, ortalama boyu $47,9 \pm 3,9$ cm, ortalama baş çevresi $33,3 \pm 2,3$ cm (Tablo-4) ve pretermilerin ortalama doğum ağırlığı $2000 \pm 426,8$ gr, ortalama boyu $44 \pm 3,2$ cm, ortalama baş çevresi $31 \pm 1,9$ cm olarak saptandı. Matür bebeklerin ortalama vücut ağırlığı 2933 ± 155 gr idi.

Olguların hastaneye yatış yaşları ortalama 4,3 gün idi. En erken 1. gün ve en geç 26. günde hastaneye yatmışlardır.

Tüm olguların 25'i (% 9,7) SGA, 230'u (% 88,8) AGA, 4'ü (% 1,5) LGA olarak saptandı (Tablo-4). SGA saptanan 25 bebeğin total bilirubin ortalaması $14,85 \pm 4,47$ mg/dL, ortanca total bilirubin değeri 15 mg/dL, AGA saptanan 230 bebeğin total bilirubin ortalaması $17,40 \pm 5,62$ mg/dL, ortanca total bilirubin değeri 17,7 mg/dL, LGA saptanan 4 bebeğin total bilirubin ortalaması $20,40 \pm 3,53$ mg/dL, ortanca total bilirubin değeri 20,7 mg/dL olarak bulundu. LGA saptanan 4 bebeğin 3'ünde sefal hematoma mevcuttu. Bu bebeklerin total bilirubin ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($x^2 =7,29$, $p=0,026$) (Tablo-6).

Tablo-6. Olguların ağırlıklarına göre total bilirubin ortalama değerleri

Gebelik haftasına göre ağırlık durumu	n (%)	Total bilirubin ortalaması ± standart sapma (mg/dL)	Ortanca
SGA	25 (9,7)	14,85 ± 4,47	15,0
AGA	230 (88,8)	17,40 ± 5,62	17,7
LGA	4 (1,5)	20,40 ± 3,53	20,7

Kruskal Wallis testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=7,29$ P=0,026).

258 yenidoğanın 5. dakika Apgar skoru dosyasında kayıtlı idi. Bunların tamamında Apgar skoru 7'den büyüktü. Apgarı 8 olan 37 (% 14,3), 9 olan 71 (% 27,5), 10 olan 150 (% 58,2) bebek mevcuttu. Apgarı 8 olan 37 hastanın total bilirubin ortalaması $15,6 \pm 5,2$ mg/dL, Apgarı 9 olan 71 hastanın total bilirubin ortalaması $17,3 \pm 6,1$ ve Apgarı 10 olan 150 hastanın total bilirubin ortalaması $17,3 \pm 5,1$ idi (Tablo-7). Bu bebeklerin total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,19).

Tablo-7. Olguların Apgar skoru ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişkisi

Apgar skoru	n (%)	Total bilirubin ortalaması ± standart sapma (mg/dL)
8	37 (14,3)	15,6 ± 5,2
9	71 (27,5)	17,3 ± 6,1
10	150 (58,2)	17,3 ± 5,1

Anova testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,19).

Doğumda 182 yenidoğana (% 70,3) K1 vitamini verilmiş, 77 yenidoğana (% 29,7) ise herhangi bir ilaç verilip verilmediği hikayelerinden öğrenilememişti. K1 vitamini yapılmış 182 hastanın total bilirubin ortalaması $16,0 \pm 5,3$ mg/dL, K1 vitamini yapılmadığı düşünülen 77 hastanın total bilirubin ortalaması $19,8 \pm 5,0$ mg/dL olarak saptandı (Tablo-8). Bu iki grubun total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001).

Tablo-8. Olguların K vitamini ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki

K vitamini	n (%)	Total bilirubin ortalaması ± standart sapma (mg/dL)
yapılmamış	77 (29,7)	19,8 ± 5,0
yapılmış	182 (70,3)	16,0 ± 5,3

Student t testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (P<0,001).

259 hastadan tespit edilen verilere göre ortalama beslenmeye başlama saatleri $17,7 \pm 41,9$ (dağılımı 0-200) saat idi. İlk 6 saatte beslenen 207 (% 79,9) bebeğin total bilirubin ortalamaları $18,3 \pm 5,31$ mg/dL, total bilirubin ortanca değeri 18,30 mg/dL, 6-12 saatte beslenmeye başlayan 2 (% 0,8) bebeğin total bilirubin ortalamaları $13,3 \pm 5,02$ mg/dL, total bilirubin ortanca değeri 13,35 mg/dL, 12-24 saatte beslenmeye başlayan 17 (% 6,6) bebeğin total bilirubin ortalamaları $13,16 \pm 4,96$ mg/dL, total bilirubin ortanca değeri 10,83 mg/dL, 24-48 saatte beslenmeye başlayan 4 (% 1,5) bebeğin total bilirubin ortalamaları $10,3 \pm 2,88$ mg/dL, total bilirubin ortanca değeri 10,65 mg/dL, 48. saatten sonra beslenmeye başlayan 29 (% 11,2) bebeğin total bilirubin ortalamaları $12,51 \pm 3,40$ mg/dL, total bilirubin ortanca değeri 12,10 mg/dL olarak bulundu (Tablo-9). Bu grubun total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=51,28$ $p<0,001$).

Tablo-9. Olguların beslenme saatleri ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki

Beslenme saati	n (%)	Total bilirubin ortalaması \pm standart sapma (mg/dL)	Ortanca
0-6 saat	207 (79,9)	$18,50 \pm 5,31$	18,30
6-12 saat	2 (0,8)	$13,30 \pm 5,02$	13,35
12-24 saat	17 (6,6)	$13,16 \pm 4,96$	10,83
24-48 saat	4 (1,5)	$10,30 \pm 2,88$	10,65
48 saat üzeri	29 (11,2)	$12,51 \pm 3,4$	12,10

Kruskal Wallis testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=51,28$ $P<0,001$).

Hastaların 168'i (% 64,8) sadece anne sütü, 64'ü (% 24,8) anne sütü + mama, 27'si (%10,4) ise iki günden fazla İV sıvı alıp sarılıkları İV sıvı aldıkları dönemde fark edilen bebeklerden oluşmaktaydı (Tablo-10). Sadece anne sütü alan 168 bebeğin total bilirubin ortalaması $18,3 \pm 5,9$, anne sütü + mama alan 64 bebeğin total bilirubin ortalaması $16,3 \pm 6,2$ mg/dL, İV sıvı tedavisi alan 27 bebeğin total bilirubin ortalaması $12,1 \pm 3,2$ idi (Tablo-10). Bu grubun total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Tablo-10. Olguların beslenme şekli ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki

Beslenme şekli	n (%)	total bilirubin ortalaması \pm SD (mg/dL)
Anne sütü	168 (64,8)	$18,3 \pm 5,9$
Anne sütü + mama	64 (24,8)	$16,3 \pm 6,2$
İV sıvı uygulanan	27 (10,4)	$12,1 \pm 3,2$

Anova testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

245 hastadan tespit edilen verilere göre ilk günde ortalama mekonyum sayısı $4,24 \pm 1,6$ idi. Bu olguların 176'sı (% 69,8) ilk 6 saatte, 56'sı (% 22,2) 6-24 saatte, 13'ü (% 5,1) 24-48 saat arasında mekonyum yapmışlardı (Tablo-11). İlk 6 saatte mekonyum çıkaran 176 bebeğin total bilirubin ortalaması $17,3 \pm 5,1$ mg/dL, 6-24 saatte mekonyum çıkaran 56 bebeğin total bilirubin ortalaması $16,5 \pm 5,6$ mg/dL, 24-48 saatte mekonyum çıkaran 13 bebeğin total bilirubin ortalaması $13,2 \pm 2,1$ bulundu (Tablo-11). Bu grupların total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($f=3,75$, $p=0,025$). İlk 6 saatte mekonyum çıkaran bebekler ile 6-24 saat arasında mekonyum çıkaran bebeklerin total bilirubin ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,19$).

Tablo-11. Olguların ilk mekonyum yapma saati ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki

Bebeklerin ilk mekonyum çıkarma zamanı	n (%)	Total bilirubin ortalaması \pm standart sapma (mg/dL)
İlk 6 saat	176 (69,8)	$17,3 \pm 5,1$
6-24 saat	56 (22,2)	$16,5 \pm 5,6$
24-48 saat	13 (5,1)	$13,2 \pm 2,1$

Post hoc test sidak kullanıldı. $f=3,75$ $P=0,025$ istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. İlk 6 saatte mekonyumunu yapan bebekler ile 6-24 saatte mekonyumunu yapanlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Mekonyumunu ilk 6 saatte yapan bebekler ile 24-48 saatte yapan bebekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Annelerin yaş ortalaması $27,2 \pm 6,7$ yıl olarak belirlendi (dağılımı 20-40 yıl). 20-30. yaşlar arasında doğum yapan 188 (% 72,6) annenin bebeklerinde total bilirubin ortalaması $17,1 \pm 5,7$ mg/dL, 31-40. yaşlar arasında doğum yapan 71 (% 27,4) annenin bebeklerinde total bilirubin ortalaması $17,3 \pm 4,9$ olarak bulundu. İki grubun total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0,79$) (Tablo-12).

Tablo-12. Olguların annelerinin yaşı ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki

Anne yaşı	n (%)	Total bilirubin ortalaması \pm standart sapma (mg/dL)
20-30 yaş	188 (72,6)	$17,1 \pm 5,7$
31-40 yaş	71 (27,4)	$17,3 \pm 4,9$

Student t testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,797$).

Annelerin 147'si (% 56,8) normal spontan vajinal yolla, 112'si (% 43,2) sezeryan ile doğum yapmışlardı. Doğum sırasında annelerin 147'si (% 56,8) anestezi almamış, 64'ü (%24,7) genel anestezi, 48'i (% 18,5) epidural anestezi almıştı. Normal spontan vajinal yolla doğan 147 bebeğin total bilirubin ortalaması $17,4 \pm 6,1$ mg/dL, sezeryan ile doğan 112 bebeğin total bilirubin ortalaması $16,9 \pm 4,5$ mg/dL idi (Tablo-13). Normal spontan vajinal yolla doğan bebeklerin total bilirubin ortalama değeri daha fazla saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,46$) (Tablo-13).

Tablo-13. Olguların doğum şekli ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki

Doğum şekli	n (%)	Total bilirubin ortalaması \pm standart sapma (mg/dL)
Normal	147 (56,8)	$17,4 \pm 6,1$
Sezeryan (C/S)	112 (43,2)	$16,9 \pm 4,5$

Student t testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,46$).

39 (%26,5) anneye oksitosin uygulanmıştı. Oksitosin uygulanan 39 anne bebeğinin (%26,5) total bilirubin ortalaması $16,7 \pm 6,9$, oksitosin uygulanmayan 108 anne bebeğinin (%73,5) total bilirubin ortalaması $17,2 \pm 5,2$ olarak tespit edildi (Tablo-14). Oksitosin uygulanan anne bebekleri ile oksitosin uygulanmayan anne bebeklerinin total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,63$).

Tablo-14. Annelere oksitosin uygulanımı ile bebeklerdeki total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki

Annelere Oksitosin Verilme Hikayesi	n (%)	total bilirubin ortalaması \pm SD (mg/dL)
Oksitosin uygulananlar	39 (26,5)	$16,7 \pm 6,9$
Oksitosin uygulanmayanlar	108 (73,5)	$17,2 \pm 5,2$

Student t testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,63$).

Genel anestezi alan sezeryanlı anne bebeklerinin total bilirubin ortalamaları $17,1 \pm 4,8$ mg/dL, epidural anestezi alan sezeryanlı anne bebeklerini total bilirubin ortalamaları $16,6 \pm 4,6$ olarak saptandı (Tablo-15). Genel anestezi alanlarda ortalama bilirubin değeri daha fazla saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,57$).

Tablo-15. Olguların anestezi tipine göre total bilirubin ortalamaları arasında ilişki

Sezeryan (C/S) ılı hastaların anestezi tipi	n (%)	Total bilirubin ortalaması ± standart sapma (mg/dL)
Genel anestezi	64 (57,1)	17,1 ± 4,8
Epidural anestezi	48 (42,9)	16,6 ± 4,6

Student t testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,57).

Anneler gebelik hipertansiyonu açısından değerlendirildiğinde 249’unda (% 96,1) hipertansiyon yoktu. 9’inde (% 3) preeklampsi, 1’inde (% 0,38) eklampsi mevcuttu. Hastalığı olmayan annelerin bebeklerinin total bilirubin ortalamaları $17,2 \pm 5,5$ mg/dL, preeklampsi+eklampsi olan annelerin bebeklerinin total bilirubin ortalamaları $14,7 \pm 4,9$ mg/dL olarak bulundu (Tablo-16). Bu iki grubun total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,15).

Tablo-16. Preeklampsi+eklampsisi olan ve olmayan annelerin bebeklerindeki total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki

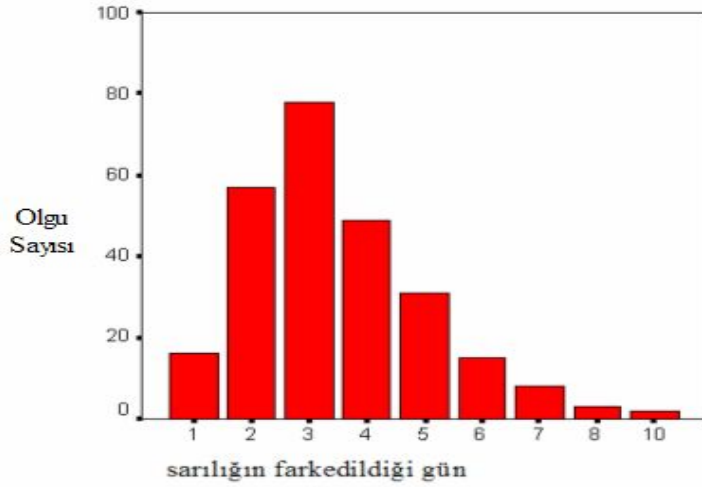
Annelerin hastalık durumu	n	Total bilirubin ortalaması ± standart sapma (mg/dL)
Sağlıklı	249	17,2 ± 5,5
preeklampsi-eklampsi	10	14,7 ± 4,9

Student t testi kullanıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(p=0,15).

Yenidoğanların 7’sinde (% 2,7) kardeş öyküsü vardı. Kardeş öyküsü bulunan hastaların 5’i ABO uyuşmazlığı, 1’ i geç anne sütü sarılığı 1’i de nedeni bilinmeyen tanı grubunda yer almıştı. Kardeşlerden 1’ine kan değişimi uygulanmış diğer 6’sı ise fototerapi almışlardı. Bir (% 0,4) olgunun kardeşinde anemi, yine bir (% 0,4) olgunun kardeşinde hemoliz öyküsü vardı. Favizm açısından sorgulandığında herhangi bir öykü bulunamadı

Sarılığın fark edildiği ortalama gün $3,5 \pm 1,6$ olarak bulundu.. Sarılığın fark edildiği gün ve vaka sayısını gösteren grafik-1’ de verilmiştir.

Grafik-1. Sarılığın fark edildiği gün ve olgu sayısını gösteren grafik



Sarılıklı bebeklerin 1'inde (% 0,4) gövde üst kısmında, 7'sinde (% 2,7) gövde alt kısmında, 24'ünde (% 9,3) göbekte, 64'ünde (% 24,7) kasıkta, 24'ünde (% 9,3) dizde, 139'unda (% 53,7) topukta tespit edildi (Tablo-17).

Tablo-17. Olgularda sarılığın fark edildiği vücut bölgeleri

Sarılığın farkedildiği bölge	sonuçlar
Gövde üst kısmında, n (%)	1 (0,4)
Gövde alt kısmında, n (%)	7 (2,7)
Göbekte, n (%)	24 (9,3)
Kasıkta, n (%)	64 (24,7)
Dizde, n (%)	24 (9,3)
Topuklarda, n (%)	139 (53,7)

Bebeklerin 6' sında (% 2,3) solukluk vardı. Bebeklerde peteşi/purpura, hematom, kaput sukcedenum yoktu, sadece 3 (% 1,2) bebekte sefal hematom mevcuttu. 255 bebeğin sonuçlarına göre ortalama kilo kayıpları % 3,8 ± 4,6 (dağılımı 0-22) olmuştu.

Olguların yatıştaki hemoglobin değeri 17,0 ± 2,2 g/dL, çıkıştaki hemoglobin değeri 15,6 ± 2,5 g/dL (Tablo-18). Bakılan total bilirubinin en düşük değeri 5,2 mg/dL olup sepsis tanısıyla takip edilen olguya aitti. En yüksek total bilirubin değeri 37,9 mg/dL olup

dehidratasyon+kalori alım azlığı tanısı ile takip edilen olguya aitti. 20 (% 7,7) olgunun total bilirubin düzeyi 25 mg/dL'nin üzerindeydi. En yüksek retikülosit sayısı % 20 ile ABO uyuşmazlığı olan ve sarılığı 1. günde fark edilen 40 haftalık term bebeğe aitti. Olguların laboratuvar değerleri Tablo-18'de verilmiştir.

Tablo-18. Olguların laboratuvar değerleri

Laboratuvar değerleri	Ortalama ± standart deviasyon (dağılım)
Yatışdaki Hb (g/dL)	17.0 ± 2.2 (11-24)
Yatıştaki Hct (%)	48.2 ± 7.0 (12,5-67,5)
Yatışdaki trombosit sayısı (x10 ³ /µL)	269.3 ± 118.7 (37-900)
Çıkışdaki Hb(g/dL)	15.6 ± 2.5 (8-22)
Çıkışdaki Hct (%)	44.5 ± 7.3 (22-62)
Çıkışdaki trombosit sayısı (x10 ³ /µL)	307.7 ± 194.7 (80-240)
T. bilirubin (mg/dL)	17.12 ± 5.5 (5,6-37,9)
D. bilirubin (mg/dL)	0.6 ± 0.3 (0-2)
İ.bilirubin (mg/dL)	16.6 ± 5.3 (5,2-35,1)
Retikülosit (%)	2.9 ± 3.0 (0-20)
FT4 (pmol/L)	20.5 ± 4.6 (4-38)
TSH(uIU/mL)	5.6 ± 6.6 (0-100)

Sarılık tanısı ile yatırılan hastaların 6'sında (% 2,3) direkt coombs testi pozitif olup bunların 4'ü Rh uyuşmazlığı, 1'i ABO uyuşmazlığı, 1'i ise subgrup uyuşmazlığı tanıları ile takip edilmekteydi. Hastaların 8'inde (% 3,1) zayıf pozitif, 245'inde de (% 94,6) negatif olarak tespit edildi. Coombs testi zayıf pozitif bulunan vakaların 6'sını ABO uyuşmazlığı, 2'sini de ABO + Rh uyuşmazlığı tanısı almış hastalar oluşturmaktaydı.

Periferik yayma sonuçlarına göre 41'inde (% 15,8) anizositoz, 32'sinde (% 12,4) poikilositoz, 37'sinde (% 14,3) polikromazi, 30'unda (% 11,6) target hücre artışı, 38'inde (% 14,7) sferosit artışı tespit edildi.

Tüm hastaların yapılan idrar kültürlerinde ise 244'ünde (% 94,2) üreme olmadı. 10'unda (% 3,9) E. Coli, 3'ünde (% 1,2) Enterokok, 1'inde (% 0,4) Serratia morcessens, 1'inde Klebsiella pnönomia üredi. 1 olgunun kan kültüründe Listeria monositogenes üredi.

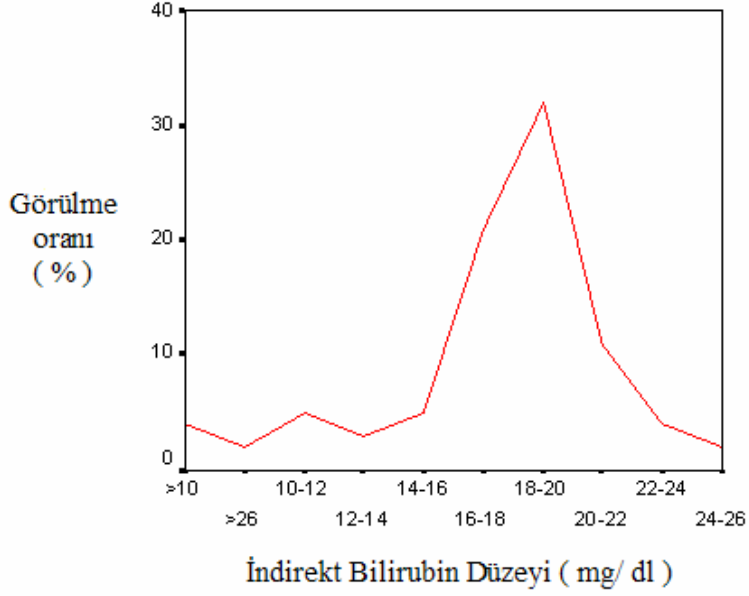
Yenidoğan sarılığı etiyojisi açısından değerlendirildiğinde 259 hastanın 89'unda (% 34,4) sarılık etiyojisi nedeni belirlenememiş 40'ı (% 15,4) prematürite, 33'ü (% 12,7) ABO uyuşmazlığı, 28'i (% 10,8) erken anne sütü sarılığı, 14'ü (% 5,4) dehidratasyon + kalori alım azlığı, 12'si (% 4,6) sepsis, 12'si (% 4,6) idrar yolu enfeksiyonu, 5'i (% 1,9) geç anne sütü sarılığı, 5'i (% 1,9) G6PD eksikliği, 4'ü (% 1,5) Rh uyuşmazlığı, 3'ü (% 1,2) G6PD eksikliği + erken anne sütü sarılığı, 3'ü (% 1,2) sefal hematom, 3'ü (% 1,2) erken anne sütü sarılığı + idrar yolu enfeksiyonu, 2'si (% 0,8) ABO uyuşmazlığı + erken anne sütü sarılığı, 2'si (% 0,8) ABO + Rh uyuşmazlığı, 1' i (% 0,4), 1'i polisitemi (% 0,4) hipotiroidi, 1'i (% 0,4) herediter sferositoz, 1'i (% 0,4) subgrup uyuşmazlığı olarak değerlendirildi. Olguların etiyojik dağılımı ve total bilirubin ortalamaları Tablo-19' da verilmiştir.

Tablo-19. Olguların etiyolojik dağılımı

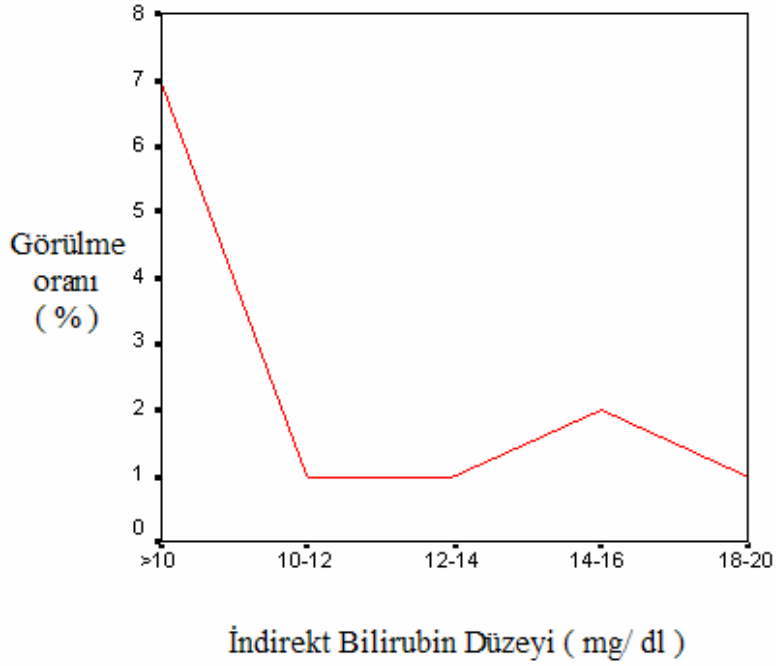
Tanı	n (%)	Total bilirubin ortalaması ± SD (mg/dL)
Nedeni bilinemeyen	89 (34.4)	17,7 ± 3,7
Prematürite	40 (15.4)	12,3 ± 3,3
ABO uyumsuzluğu	33 (12.7)	16,3 ± 6,5
Erken anne sütü sarılığı	28 (10.8)	18,9 ± 5,3
Dehidratasyon + kalori alım azlığı	14 (5,4)	23,5 ± 5,7
Sepsis	12 (4,6)	10,5 ± 3,6
İdrar yolu enfeksiyonu	12 (4,6)	18 ± 4,2
Geç anne sütü sarılığı	5 (1,9)	20,4 ± 2,1
G6PD eksikliği	5 (1,9)	18,4 ± 5,1
Rh uyumsuzluğu	4 (1,5)	16,8 ± 4,9
G6PD + erken anne sütü sarılığı	3 (1,2)	23,2 ± 1,7
Sefal hematom	3 (1,2)	21 ± 4,9
İYE + erken anne sütü sarılığı	3 (1,2)	22,6 ± 9
ABO uyumsuzluğu + erken anne sütü sarılığı	2 (0,8)	24,3 ± 9,1
ABO + Rh uyumsuzluğu	2 (0,8)	17,7 ± 5,5
Polistemi	1 (0,4)	18,9
Hipotiroidi	1 (0,4)	22
Hereditör sferositoz	1 (0,4)	28,7
Supgrup uyumsuzluğu	1 (0,4)	18,4

Sarılık tanısına göre olguların yatıştaki indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı Grafik-2-9' da verilmiştir.

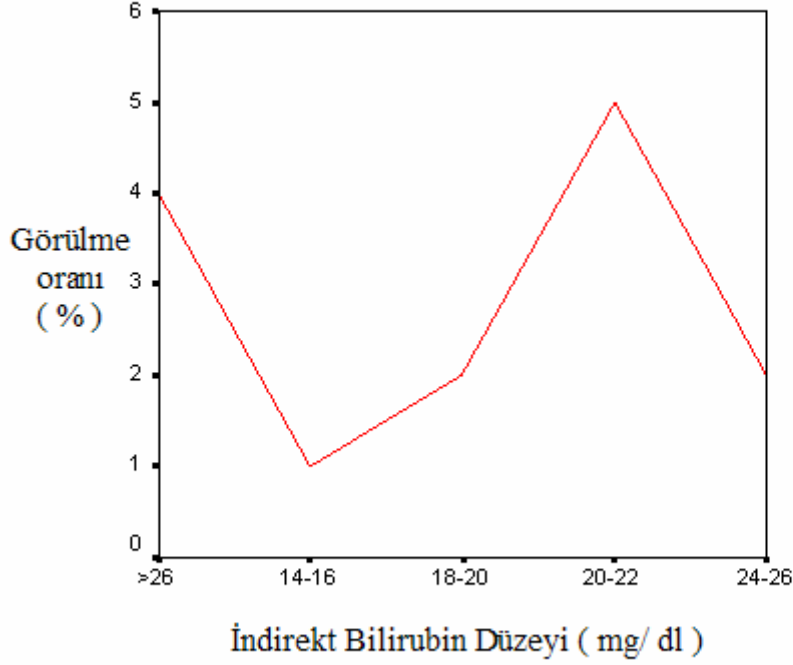
Grafik-2. Olguların sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (Nedeni bilinmeyen grup).



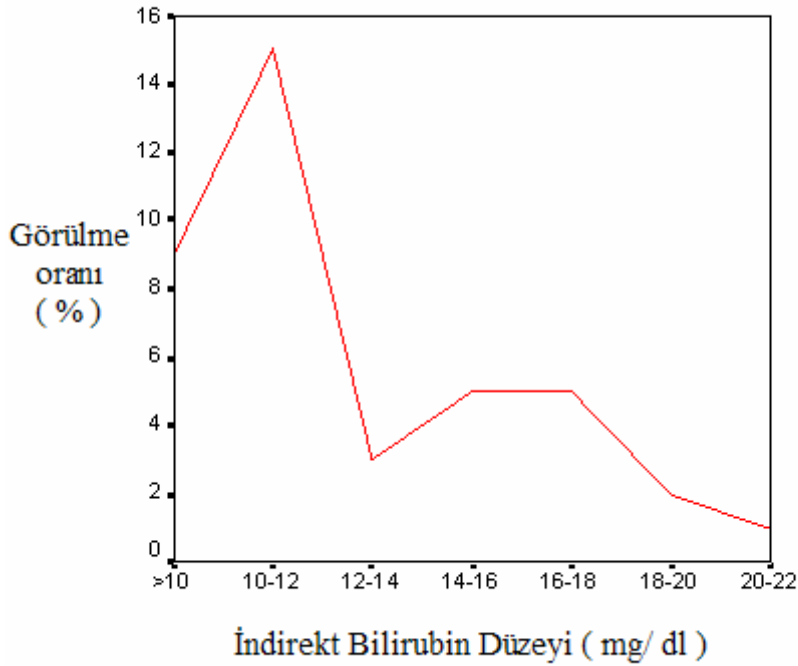
Grafik-3. Olguların sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (Sepsis grubu).



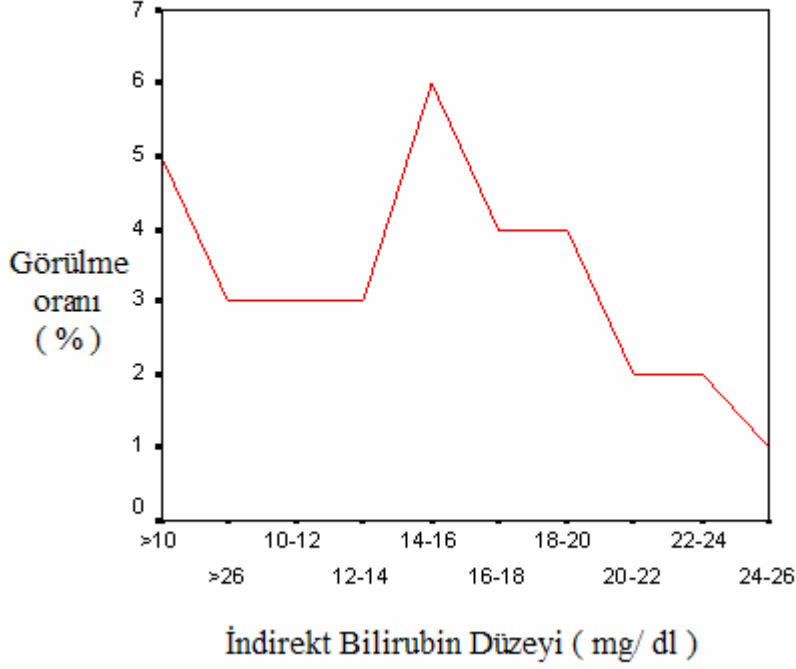
Grafik-4. Olguların sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (Dehidra-tasyon+kalori alım azlığı grubu).



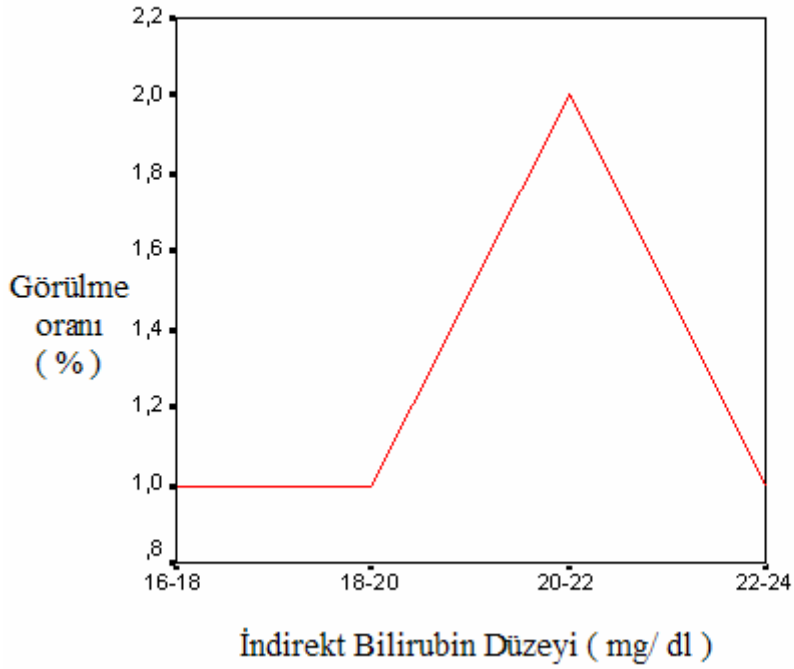
Grafik-5. Olguların sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (Prematüre grubu)



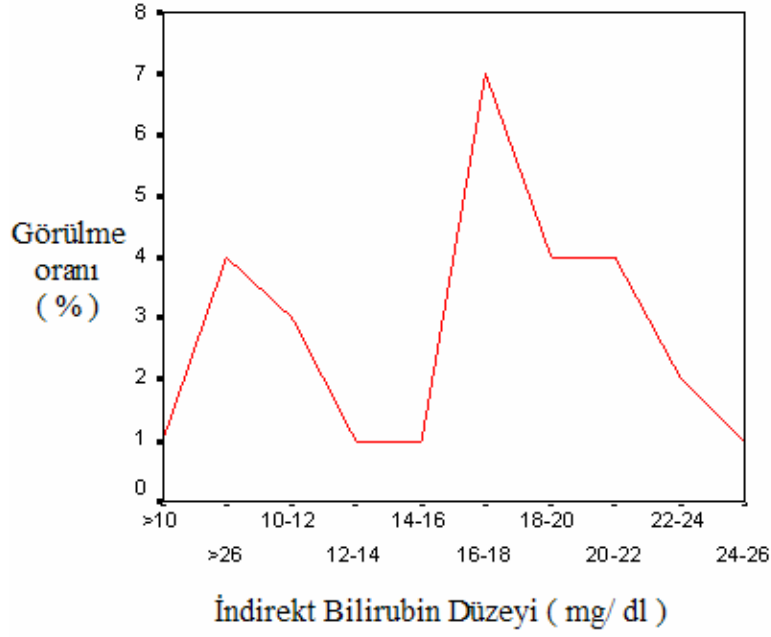
Grafik-6. Olguların sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (ABO uyumsuzluğu grubu).



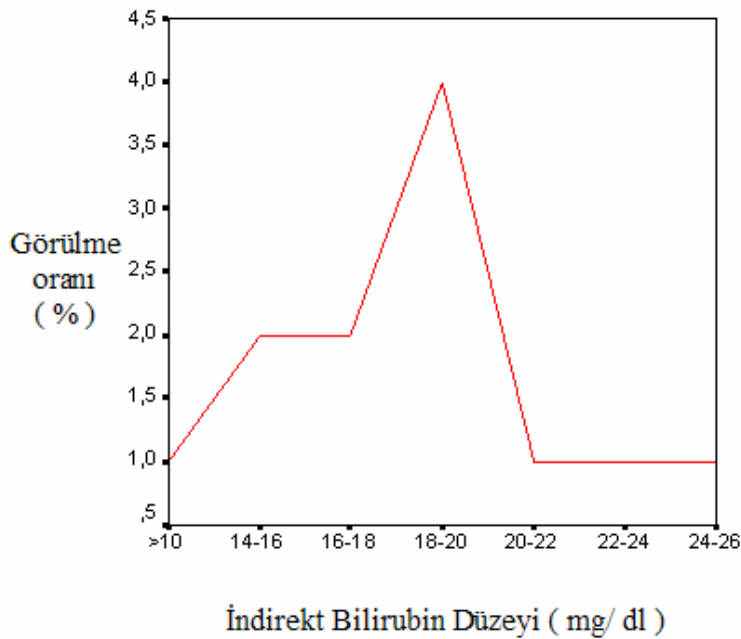
Grafik- 7. Olguların sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (Geç anne sütü sarılığı grubu).



Grafik-8. Olguların sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (Erken anne sütü sarılığı grubu).



Grafik-9. Olguların sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (İdrar yolları enfeksiyonu grubu).



Olguların 16'sının (%6,6) sarılığı 1. günde, 239'unun (%92,3) 2. günde, 4'ünün (%1,5) 8. gün ve sonrasında geliştiği görülmüştür. Sarılığın fark edildiği günün tanılara göre dağılımı Tablo-20' de verilmiştir.

Tablo-20. Olgularda Sarılık tanısı ile sarılığın farkedildiği gün arasındaki ilişkisi

Sarılık Tanısı	Sarılığın Farkedildiği Gün		
	1.gün	2-7.gün	8.gün ve sonrası
Rh uyumsuzluğu		4	
Nedeni bilinmeyen	2	85	2
Sepsis	2	10	
Dehidratasyon+kalori alım azlığı		14	
Polistemi		1	
Prematürite		40	
G6PD eksikliği+anne sütü sarılığı		3	
ABO uyumsuzluğu + anne sütü sarılığı		2	
Sefal hematom		3	
Anne sütü sarılığı + İYE		2	1
ABO uyumsuzluğu	11	22	
Subgrup uyumsuzluğu		1	
Geç anne sütü sarılığı		5	
Erken anne sütü sarılığı		28	
İYE		11	1
Hipotiroidi		1	
G6PD eksikliği		5	
Herediter sferositoz		1	
ABO + Rh uyumsuzluğu	1	1	

Hemolitik hastalığı olan olgular ve diğerleri şeklinde gruplandırıldığında hastaların % 83,8'inde hemolitik hastalık mevcut değildi. Hemolitik hastalığı olan %16,2 olgu grubunun % 13,5'ini ABO uyumsuzluğu, % 1,5'ini Rh uyumsuzluğu, % 0,8'ini ABO + Rh uyumsuzluğu,% 0,4'ünü de subgrup uyumsuzluğu oluşturmaktaydı. Bu hastaların ortalama total bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.(Tablo-21).

Tablo-21. Hemolitik hastalık tespit edilen vakaların dağılımı

Tanı	n (%)	Total bilirubin ortalaması ± SD (mg/dL)
Rh uyumsuzluğu	4 (1,5)	16,8 ± 4,9
ABO uyumsuzluğu	35 (13,5)	16,8 ± 6,8
Subgrup uyumsuzluğu	1 (0,4)	18,4
ABO uyumsuzluğu + Rh uyumsuzluğu	2 (0,8)	17,7 ± 5,5
Uyumsuzluğu olmayanlar	217 (83,8)	17,2 ± 5,3

ANOVA testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,068).

Hemolitik hastalığı olan 42 hastanın (% 16,2), prematürite olan 40 hastanın (% 15,4), erken anne sütü sarılığı olan 42 hastanın (% 16,2), enfeksiyon tanısı alan 27 hastanın (% 10,4), nedeni bilinmeyen 89 hastanın (% 34,4) ortalama total bilirubin değerleri Tablo-22' de verilmiştir. Bu grupların total bilirubin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Olgu sayıları az olan ($n=19$) diğer hastalık grupları hariç tutuldu.

Tablo-22. Hastalıkların gruplandırılmış dağılımı

Tanı	n (%)	Total bilirubin ortalaması \pm SD (mg/dL)
Hemolitik hastalık	42 (16,2)	16,8 \pm 6,4
Prematürite	40 (15,4)	12,3 \pm 3,3
Erken anne sütü sarılığı +dehidratasyon	42 (16,2)	20,5 \pm 5,8
Enfeksiyon	27 (10,4)	15,2 \pm 6,3
Bilinmeyen	89 (34,4)	17,7 \pm 3,7

G6PD eksikliği ($n=8$), Geç anne sütü sarılığı ($n=5$), Sefal hematoma ($n=3$), Polisitemi ($n=1$), Hipotiroidi ($n=1$), Herediter sferositoz ($n=1$), gruplandırma dışı tutuldu. ANOVA testine göre istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Bir kez kan değişimi uygulanan bebek sayısı 8 (% 3,1) olarak tespit edildi. İkinci kez kan değişimi uygulanan bebek yoktu. İki bebeğe de kan transfüzyonu yapılmıştı. Kan değişimi uygulanan olguların etiyolojik olarak değerlendirilmesinde; 5 olgu ile ABO uyumsuzluğu ilk sırada yer alan neden olarak saptandı (Tablo-23). Kan değişimi uygulanan 8 olgunun 6' sının sarılığı 1. günde, 2' sinin sarılığı 2-7. günde fark edilmişti.

Tablo-23. Sarılık tanısına göre kan değişimi uygulanan olgu sayıları

Tanı	Kan değişimi uygulanan olgu sayısı
Nedeni bilinmeyen	1
ABO uyumsuzluğu	5
G6PD eksikliği	1
Herediter sferositoz	1

8 (% 3) olguya fenobarbital verildi. Tanılara göre fenobarbital alan hastaların dağılımı Tablo-24' de verilmiştir.

Tablo-24. Sarılık tanısına göre fenobarbital alan hasta sayısı

Tanı	Fenobarbital alan olgu sayısı
Nedeni bilinmeyen	3
Geç anne sütü sarılığı	4
İYE	1

Hastaların hepsi fototerapi almış olup, ortalama fototerapi alma süreleri $2,1 \pm 0,9$ gün olarak tespit edildi.

227 olgunun idrarında redüktan madde tayin edildi. Daha sonra redüktan maddesi pozitif olan 16 (% 6,1) hastanın şeker kromatografisi de çalışıldı. Hiçbirinde galaktoz müspetliği saptanmadı.

208 olguda G6PD düzeyi tayin edildi. 8 (% 3,8) olguda G6PD düzeyi düşüklüğü saptandı.

30 hastada da pirüvat kinaz tayin edildi ve hiçbir hastada eksiklik belirlenmedi.

30 hastaya ozmotik frajilite testi gerekli görüldü. Bunların 1'inde (% 3,3) ozmotik frajilite artışı tespit edildi.

5. TARTIŞMA

19.yüzyıl sonlarına kadar pek önemsenmeyen yenidoğan sarılıkları bu tarihten itibaren öncelikle doğum uzmanlarının ilgisini çekmeye başlamıştır. Pediatrist ve doğum uzmanı olan Dr. John Burns (1774-1850) çocuk hastalıkları ve tedavisi kitabında sarılığı tanımlamış ve ölümcül bir hastalık olduğunu bildirmiştir.⁴⁹

Sarılık, yenidoğanda en sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Yaşamın ilk 3-4. gününde tüm sağlıklı yenidoğanlarda serum bilirubin düzeyi 6,5±2,5 mg/dL' ye çıkmaktadır.¹¹ Klinik olarak cilt ve skleralarda sarılığın görülebilmesi için bu değerin 5-7 mg/dL' ye yükselmesi gerekmektedir.² Bu nedenle, term bebeklerin %60' ında, preterm bebeklerin %80' inde sarılık görülür.¹ Diğer açıdan sağlıklı prematürelde term doğan kardeşlerine göre serum bilirubin düzeyleri %30-50 daha fazla olmaktadır. Maisels ve Gifford' un 2416 yenidoğanda yaptıkları bir çalışmada, yenidoğanların %3' ünde 12,9 mg/dL' yi geçen fizyolojik gelişimin bir parçası olarak kabul edilen hiperbilirubinemi saptanırken, diğer %3-5' lik kesimde, patolojik bir nedene bağlanabilen 12,9 mg/dL' yi aşan hiperbilirubinemi belirlenmiştir.⁵⁰ Ülkemizde yapılmış çalışmalarda yüksek değerlerdeki hiperbilirubinemi sıklığı %10-25,3 olarak bulunmuştur.^{51,52} Çalışmamızda yenidoğan sarılığı nedeniyle servisimize son iki yılda yatırılan 259 hasta değerlendirildi. Hasta sayısı olarak diğer çalışmalarla kıyaslandığında Narlı ve ark.1999-2003 yılları arasında 362 hastayı, Kocabay ve ark. 1987-1993 yılları arasında 689 hastayı, Haberal ve ark. 1994-1995 yılları arasında 185 hastayı, Satar ve ark. 1993-1995 yılları arasında 514 hastayı yenidoğan sarılığı nedeniyle izlemişlerdir.^{40,41,53,54} Bu rakamlar bize yenidoğan servislerine indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle yatışların sıklığı hakkında bilgi vermektedir.

Kanda belirli bir düzeyi aştıktan sonra zararlı hale gelen indirekt bilirubin, santral sinir sistemindeki hasarına bağlı klinik tabloyu tanımlayan bilirubin ensefalopatisi motor fonksi-

yonlarda, işitmede hafif bozukluktan yaşamın ilk günlerinde opistotonus, konvülsiyon, hatta ölümle sonuçlanan ağır klinik durumlara kadar değişen düzeylerde nörolojik sekellere yol açmaktadır.⁵⁵ Çocuğun geleceğini etkilediği gibi, ailesi ve toplum için bir problem oluşturur. Bu nedenle, sarılıklı yenidoğan çocukların zamanı geçirilmeden tanısı konarak tedaviye alınmaları ve konuyla ilgili bilinmeyen yönlerinin en aza indirilmesi için geniş kapsamlı araştırmalar gerekmektedir.

Yapılan çeşitli araştırmalarda yenidoğan sarılığını birçok faktörün etkilediği bildirilmiştir. Anne ve bebeğin kan grubu uygunsuzlukları sarılık etkenlerindedir. Annenin yaşı, kullandığı ilaçlar, doğum şekli, annenin hastalıkları, sarılık sıklığını etkileyen faktörler arasında sayılabilir.^{2,6,17,20,22,56} Ayrıca yenidoğanın beslenme şekli ve zamanı, gestasyon haftası, doğumdan sonra kilo kaybı, mekonyumun doğumdan sonra geç çıkması bebeğe ait nedenler arasında bildirilmiştir.^{16,17,22,24,25,27,57-59}

Çalışmamızda araştırmaya alınan 259 olgunun 192'si (%74,1) indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla, 67'si (%25,9) başka bir tanıyla servisimize yatmış ve yatışı esnasında sarılık tespit edilmiş hastalardan oluşmaktaydı.

Bu 259 olgunun 133' ü (%51,4) erkek, 126' sı (%48,6) kızdı. Erkek/kız oranı 1,05/1 olarak bulundu. Erkek cinsiyetin hiperbilirubinemi için risk faktörü olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.^{1,16,22,60-62} Bulduğumuz değerler literatürde bildirilen 1-1,5 arasında değişen değerlerle paralellik göstermektedir. Maisels ve arkadaşları, yüksek serum bilirubin seviyeleri bulunan sarılıklı bebeklerde, %61,9 oranında erkek cinsiyet saptamışlardır.⁵⁰ 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 olarak bildirmiştir.^{40,63-66} Maisels ve ark. yüksek serum bilirubin seviyeleri bulunan sarılıklı bebeklerde, %61,9 oranında erkek cinsiyet saptamışlardır.¹⁷ Hastalarımızda erkek hastaların total bilirubin ortalaması $17,8 \pm 5,6$ mg/dL, kız hastaların total bilirubin ortalamaları ise $16,5 \pm 5,3$ mg/dL olarak bulundu. Erkek hastalarda total bilirubin ortalaması daha yüksek bulunsa da, iki cinsiyet arasında ki ortalama fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.06).

259 olgunun gebelik yaşı ortalaması $37,3 \pm 2,8$ hafta (dağılımı 28-42 hafta) bulundu. 259 olgunun 70'i (%27) preterm, 186'sı (%71,8) term, 3'ü (%1,2) postterm olarak belirlendi. Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığının, sarılık epidemiyolojisinde önemli yeri olduğu bilinmektedir.^{17,20,60} Yapılan çalışmalarda pretermelerde daha fazla oranda hiperbilirubinemi görüldüğü bildirilmiştir.^{16,22,59,67} Hastalarımızda preterm bebeklerle term bebekler arasında total bilirubin düzeyi ortalama farkı anlamlı bulundu ($\chi^2=56,45$, $p<0,001$). Gebelik haftası ile total bilirubin düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0,43$, $p<0,001$). Gebelik haftası arttıkça bilirubin düzeyi artıyordu. Bu literatüre uyumlu gözüküyordu. Ancak biz servisimizde yatan ve sarılığı çıkan prematüre bebekleri de çalışmamıza aldığımız için böyle bir durumla karşılaştık. Çünkü bebeklerde sarılığı fark eder etmez tedavi gerektiriyorsa fototerapi başlıyorduk ve böylece bilirubin düzeyinin yükselmesini önliyorduk.

Tüm olguların ortalama doğum ağırlığı $2788,7 \pm 672,2$ gr olup 1060 ile 4300 gram arasındaydı. Osborn, Frisberg, Gale, Phuapradit, Ho düşük doğum ağırlığı ile sarılık arasındaki yakın ilişkiye değinmişlerdir.^{22,60,62,68,69} Bircan ve ark.da düşük doğum ağırlığının sarılık etiolojisinde rol oynadığını belirlemişlerdir.⁷⁰ Gale ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada SGA'lı bebeklerde daha fazla oranda hiperbilirubinemi görüldüğünü bildirmişlerdir.²² Ancak bizim çalışmamızda SGA'lı bebekler olguların %9,7' sini oluşturmakta olup total bilirubin ortalama değeri daha düşük çıkmıştır. Literatürle olan bu uyumsuzluğun sebebi olarak yine bu bebeklerimizin de çoğunun hastanemizde doğmuş olup erkenden izlemimiz altına alınmasıyla açıklayabiliriz.

Bilindiği gibi asfiksi sarılığın sıklığını arttıran risk faktörlerinde biridir. Devam eden ciddi hiperkapni ve hipoksi bilirubin toksisitesi riskinde artmaya neden olarak erken dönemde fototerapi ve kan değişimi ihtiyacı doğurur.⁷ Çalışmamızda Apgar skoru bilinen 258 olgunun hepsinde skor 7'den büyüktü Bu bebeklerin total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,19$).

Yüksek doz K3 vitamini, novobiosin, streptomisin, kloramfenikol ve oksitosin gibi ilaçlarla sarılık arasında direkt bir ilişki vardır.^{16,22,28,30,44} Doğumda hastalarımızın 182' sine K1 vitamini uygulanmış, 77' sine ise herhangi bir ilaç uygulanıp uygulanmadığı konusunda net bilgi edinilememiştir. K1 vitamini uygulanan bebeklerin ortalama total bilirubin düzeyleri

daha düşüktü. Bu bulgulara dayanarak yenidoğanın hemorajik hastalığı için proflaktik olarak kullanılan K1 vitamininin sarılığın önlenmesinde de yararlı etkisinin olduğunu söyleyebiliriz.

Beslenme şekli ve zamanı; bebeğin anne sütü veya mamayla beslenmesiyle hiperbilirubinemi ile arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde mamayla beslenenlere oranla daha fazla sarılık görülmektedir.²³⁻²⁵ Bülbül ve ark. yaptıkları çalışmada sadece anne sütü ile beslenenlerde diğer bebeklere göre ortalama bilirubin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır.⁶⁴ Cho ve ark. yaptıkları çalışmada, şiddetli hiperbilirubinemisi olan bebeklerin %30'unun sadece anne sütü ile, %28'inin ise anne sütü ağırlıklı beslendiğini belirtmişlerdir.⁷¹ Diğer bir çalışmada orta şiddette sarılık (serum bilirubin değeri > 12 mg/dL) anne sütü alanlarda %14 iken, formül mama ile beslenenlerde %4; şiddetli sarılık (serum bilirubin değeri > 15 mg/dL) anne sütü alanlarda %2 iken, formül mamayla beslenenlerde %0,3 bulunmuştur.²⁵ Çalışmamızda da sadece anne sütü alan bebeklerin total bilirubin ortalama düzeyi daha yüksek çıkmıştır. Benzer şekilde Adams ve ark. yaptığı araştırmada, anne sütüyle beslenen bebeklerde sarılık insidansını, formülularla beslenenlere oranla daha yüksek bulmuşlardır.²³

Çalışmamızda 259 hastadan tespit edilen verilere göre ortalama beslenmeye başlama saatleri $17,7 \pm 41,9$ (dağılımı 0-200) idi. İlk 6 saatte beslenmeye başlanan hastalarımızın ortalama total bilirubin düzeyleri daha yüksek çıkmıştır. Literatürle tezat oluşturan bu durumu beslenmeye geç başlayan hastalarımızın çoğunun hastanede yatıyor olmasıyla açıklayabiliriz. Bu hastalarımız erken teşhis edilip tedavi altına alındıklarından bilirubin düzeyleri daha fazla yükselmemiştir.

Bir gram yaş mekonyum 1 miligram bilirubin içerdiğinden, yetersiz beslenen bebeklerde mekonyum çıkışının gecikmesi ve mekonyum çıkarma sıklığının azalması sarılık gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Rektal termometre ya da supozituarla erken mekonyum pasajının uyarıldığı bebeklerde tepe total bilirubin düzeylerinin 1 mg/dL daha az olduğu iki çalışma ile gösterilmiştir.⁷² Çalışmamızda ise ilk 6 saatte mekonyum çıkaran bebekler ile 6-24 saat arasında mekonyum çıkaran bebeklerin total bilirubin ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,19$). Fakat ilk mekonyumu 24-48 saat içerisinde yapan bebeklerin total bilirubin ortalaması daha düşük bulundu. Bunun nedeni 24-48.saatte mekonyum çıkaran hastalarında daha çok farklı bir sebeple hastaneye yatan (prematürite, RDS, yenidoğan geçici

takipnesi, sepsis vb.) bebeklerden oluşması ve bunların sarılığının takibimiz de iken erkenden fark edilmesiyle açıklayabiliriz.

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.^{22,73} Gale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yenidoğanda hiperbilirubinemi en fazla 35 yaşından büyük, en az 19 yaşında ve daha küçük annelerin bebeklerinde görülmüştür.²² Bizim çalışmamızda ise anne yaşı ile bir ilişki bulunamamıştır.

Osborn ve Gale travay sırasındaki problemler, sezeryan ve anestezi ile sarılık arasında anlamlı ilişki bulurken, Maisels ve Phuapradit gibi araştırmacılar doğum şekli ile sarılık arasında ilişki tespit edememişlerdir.^{17,22,60,68} Diazem, epidural anestezi hiperbilirubinemi arttırmakta, ancak bunun kesin nedeni bilinmemektedir.⁷⁴ Bizim çalışmamızda da doğum şekli ile hiperbilirubinemi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca genel anestezi ile hiperbilirubinemi arasında da bir ilişki bulunamamıştır.

Doğum sancısının başlatılmasında oksitosin kullanımı ile hiperbilirubinemi insidansının yükseldiği bildirilmiştir.^{16,17,30} Oksitosin; vazopressin benzeri etki göstererek su tuz tutulumuna yol açmakta, eritrositlerin giderek hemolizine neden olmakta ve bu yolla indirekt hiperbilirubinemi oluşturmaktadır.⁷⁵ Kırımı ve ark.³⁰ yaptıkları çalışmada da yüksek doz oksitosin uygulanan annelerin bebeklerinin total bilirubin ortalamaları ile kontrol grubu kıyaslandığında aralarında anlamlı fark bulmuşlarsa da yaptığımız bu çalışmada biz böyle bir fark bulamadık.

Annenin gebelikte geçirdiği hastalıkların bir kısmı yenidoğanda hiperbilirubinemiye etkili olabilmektedir. Diyabet ve yüksek tansiyonun hiperbilirubinemide risk faktörü olduğunu bildiren araştırmalar vardır.^{17,26,33,35} Çalışmamızda ise önemli olmasa da hipertansiyonlu anne bebeklerinin ortalama total bilirubin düzeyi düşük çıkmıştır. Bu da yine bu bebeklerin gözlem altına alınmış olmalarından ötürü erken tanınıp tedavi edilmeleriyle açıklanabilir.

Sarılıklı kardeş öyküsü bulunan yenidoğan sarılığı olgularında, altta yatan herediter bir nedenin olabileceği düşünülerek, ilk bakışta riskli kabul edilmektedir.² Yenidoğan sarılığının ailevi özelliği olduğu yönünde bazı kanıtlar vardır. 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.⁷ Yenidoğanların 7'sinde kardeş öyküsü vardı. Kardeş öyküsü bulunan hastaların 5'i ABO uyumsuzluğı, 1' geç anne sütü sarılığı 1'i de nedeni bilinmeyen tanı grubunda yer almıştı.

Yenidoğan sarılığı, etiyolojik faktörlere bağlı olarak, doğumda görülebildiği gibi, sıklıkla doğumu izleyen ilk hafta içinde ve nadiren de 2.veya 3. haftalarda uzamış sarılık olarak karşımıza çıkabilmektedir. Olguların kliniğe başvurma yaşları; sarılığın şiddeti, ailenin sosyo-ekonomik ve kültürel yapısı, yaşadığı yörenin coğrafi koşulları gibi değişik faktörlerin etkisiyle değişebilmektedir. Bizim olgularımız da, kliniğe ilk gelişteki genel yaş ortalaması 4.13 gün olarak bulunmuştur. En erken 1.günde yatan 16 hastadan 11'inde ABO uyumsuzluğı ve en geç 26. günde yatan bir hastada geç anne sütü sarılığı tespit edildi.

Sarıılığın ortaya çıkış zamanı, sarılığın gözle görülebilir hale geldiği gün olup, bunun prognostik önemi oldukça büyüktür. Kabaca ilk 2 günde ve özellikle ilk 24 saatte gelişen sarılıkların prognozu daha ciddidir ve daima patolojik kabul edilmelidir. Genellikle kan bilirubin düzeyinin normal zamanında doğan bebeklerde ilk 3. güne doğru, prematüre bebeklerde ise ilk 7. güne doğru pik yaptığı görülmektedir.^{1,2} Çalışmamızda sarılığın fark edildiği ortalama gün $3,5 \pm 1,6$ olarak bulundu. Sarılık çıkış günlerine göre olgularımız, 1. gün, 2-7. gün ve 7. günden sonra ortaya çıkanlar olmak üzere 3 grup halinde değerlendirdiğimizde; 1. günde sarılığı gelişen bebeklerin (%6,1) çoğunluğu ABO uyumsuzluğı bulunanlar, 7.günden sonra sarılığı gelişen bebekler (%1,5) ise daha ziyade kan grubu uyumsuzluğı bulunmayan, 2'si İYE, 2'si de nedeni bilinmeyen grupta yer alan hastalardan oluşmaktaydı. Diğer hastaların (%92,2) sarılığı 2-7. gün arasında fark edilmişti.

Çalışmamızdaki dikkat çekici bir bulguda bebeklerin 139' unun başvuru anında topuklara kadar sararmış olmalarıdır. Bu bize ailelerin yenidoğan sarılığı konusunda bilgilerinin eksik ve yanlış olduğunu ve yenidoğan döneminde sarılığı önemsemediklerini

göstermiştir. Ayrıca ailelerin sarılığı fark etme günü 3,5 gün iken bebeğin hastaneye getirilme günü 4,3 gün idi.

Sarılığın çıkış gününün önemi, yapılan kan değişimleriyle de değerlendirilebilir. Bulgularımıza baktığımızda 1. günde sarılığı farkedilen 16 hastanın çoğunluğunu oluşturan ABO uyuşmazlığı (n=11), kan değişimi uygulanan 8 hastanın 5'ini oluşturmaktaydı. Bu da göstermektedir ki; 1. gün içinde gelişen sarılıkların şiddeti ve seyri, daha sonra ki günlerde gelişenlere oranla daha ciddi olmaktadır.

Sarılık tanısına göre hastaların yatıştaki indirekt bilirubin değerleri incelendiğinde dehidratasyon ve kalori alım azlığı olan hastalar en çok 20-22 mg/dL bilirubin düzeyleriyle hastaneye yatırılmışlardır. Prematürelde ise düşük bilirubin düzeylerinde, diğer tanılara kıyasla daha fazla yığılma vardır. Benzer şekilde sepsisli hastalarda da bilirubin düzeyi 10 mg/dL civarında olmuştur. Fazla yüksek olmaması sepsisli vakalarımızda sarılıktan önce sepsisin diğer klinik bulgularının tespiti ve erken önlem alınması şeklinde açıklanabilir.

Sarılık tanısı ile yatırılan hastaların 6'sında (%2,3) direkt coombs testi pozitif olup bunların 4'ü Rh uyuşmazlığı, 1'i ABO uyuşmazlığı, 1'i ise subgrup uyuşmazlığı tanıları ile takip edilmekteydi. Direkt coombs testiyle saptanan antikorlar Ig G yapısındadır. Anti-D antikorlarının tamamı ve anti-A antikorlarının da bir kısmı Ig G yapısında olduğundan, direkt coombs testi yüksek oranda Rh uygunsuzluğunda görülmektedir.¹ Kappas ve ark.⁷⁶ bir araştırmasında, direkt coombs testi pozitif ABO uyuşmazlığı insidansı, iki farklı grupta %7,3 ve %22 oranında bulunmuştur.⁷⁶ Bizim olgularımızda direkt coombs testi pozitif ABO uyuşmazlığı vaka sayısı 7 olarak belirlendi.

Çalışmamızda toplam 259 hastanın sarılık etiyolojileri açısından değerlendirildiğinde; 89'unun (%34,4) nedeni bilinmeyen, 40'nin (%15,4) prematürite, 33'ünün (%12,7) ABO uyuşmazlığı, 42'sinin (%16,2) erken anne sütü sarılığı, 12'sinin (%4,6) sepsis, 12'sinin (%4,6) İYE, 5'inin (%1,9) geç anne sütü sarılığı, 5'inin (%1,9) G6PD eksikliği, 4'inin (%1,5) Rh uyuşmazlığı, 3'ünün (%1,2) G6PD + erken anne sütü sarılığı, 3'ünün (%1,2) sefal hematom, 3'ünün (%1,2) İYE + erken anne sütü sarılığı, 2'sinin (%0,8) ABO uyuşmazlığı + erken anne sütü sarılığı, 2'sinin (%0,8) ABO uyuşmazlığı + Rh uyuşmazlığı, 1'inin (%0,4)

polisitemi, 1'inin (%0,4) hipotroidi, 1'inin (%0,4) herediter sferositoz, 1'inin (%0,4) subgrup uyuşmazlığı olduğu saptanmıştır.

Kanada'da 2002-2004 yılları arasında yapılan ve Rh uyuşmazlığı olan bebeklerin çalışma grubuna alınmadıkları bir araştırmada, nedenlerin başında ABO uyuşmazlığı belirlenmiş ve olguların %64'ünde herhangi bir neden saptanamamıştır.⁷⁷

Kan uyuşmazlıklarına bağlı yenidoğan hemolitik hastalığı yenidoğanın eritrositlerindeki antijenlere karşı annede oluşan antikörlerin yarattığı bir durumdur. ABO, Rh ve subgrup uyuşmazlıkları buna neden olabilir.⁴ Etnik farklılıklar göstermekle birlikte genelde en sık görülen yenidoğan sarılığı nedeni kan uyuşmazlıklarına bağlı hemolitik hastalıklar olup, en sık görülenleri ABO ve Rh uyuşmazlıklarıdır. Canlı doğumların yaklaşık %15'inde bu risk olmakla birlikte hastalık belirtileri sadece %0,3-2,2'sinde ortaya çıkmaktadır.¹ Tuygun ve ark.uzamış sarılıklı yenidoğanda ABO uyuşmazlığını %8,2 oranında bulmuşlardır.⁷⁸ Haberal ve ark. indirekt hiperbilirubinemili olgularının %10,8'inde ABO uyuşmazlığı saptarken, Kocabay ve ark. %32,9, Satar ve ark. %38,9, Yiğit ve ark. %21, Guaren ve ark.%10 oranında bulmuşlardır.^{41,53,54,66,79} Hastalıklar gruplandırıldığında çalışmamızda etiyolojik nedenler içinde hemolitik hastalık ve erken anne sütü sarılığı (42 olgu, %16,2) birinci nedenle olurken, prematürelilik (40, %15,4) ikinci en sık neden ve enfeksiyon (27 olgu, %10,4) üçüncü en sık neden olmuştur. Olgularımızın 89' unda (%34,4) herhangi bir neden bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da ABO uyuşmazlığı %12,7'olmuştur. ABO uyuşmazlığı olan hastaların sarılığı yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkmıştır. Yaşamın 1. gününde sarılığı fark edilen 16 hastanın 11'inin ABO uyuşmazlığı olduğu tespit edilmiştir. Fakat ABO uyuşmazlığı tanısı alan 35 hastanın kalan 19'unun sarılığı 2-7. günde fark edilmiştir. Bunun sebebi aileler tarafından sarılığın doğal bir süreç şeklinde algılanıp, yeterli bilgi donanımına sahip olmadıklarından farkedilmesindeki gecikme şeklinde olabileceği düşünülmektedir. Kan değişimi uygulanan 8 hastanın 5'i ABO uyuşmazlığı tanısıyla izlenmiştir. Hastanelerde hasta sirkülasyonunun çok hızlı olduğu ve taburculuğun erken dönemde yapıldığı günümüzde ailelerin sarılık konusunda uyarılması ve özellikle ABO uyuşmazlığı bulunan hastaların kısa sürelerle takibe çağırılması gerekliliği görülmektedir.

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.^{1,4} Rh hemolitik hastalığı görülme sıklığı 1/1000 olarak tahmin edilmekte ve etkilenmiş bebeklerin yarısından azında tedavi gereksinimi olmaktadır.⁸⁰ Çalışmamızda 259 vakanın 42'si hemolitik hastalık grubundadır. Hiperbilirubinemiyle takip edilen olgulardan 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.^{40,41,53,54,79} Tuygun ve ark. uzamış sarılıkta Rh uyuşmazlığını %3,9, Yiğit ve ark. Rh uyuşmazlığını %4,7, ABO + Rh uyuşmazlığını ise %2,3 olarak bildirmişlerdir.^{78,66} Çalışmamızda ise Rh uyuşmazlığı daha da düşük çıkmıştır (%1,5). ABO + Rh uyuşmazlığı da %0,8 oranında bulunmuştur. Bu vakaların hiçbirine kan değişimi uygulanmamıştır. Rh uyuşmazlığı ile ABO uyuşmazlığının birlikte olduğu durumlarda, fetal eritrositler Rh sensitizasyonuna uğramadan, anti-A ve anti-B antikorları tarafından kaplanmakta, Rh uyuşmazlığına karşı bir çeşit koruma oluşmakta ve Rh uyuşmazlığı belirtilerinin hafiflemesi beklenmektedir. Çalışmamızda Rh uyuşmazlıklı hasta sayısının daha da az olmasının nedeni anti-Rh immunglobulin uygulanan yaygınlığının son yıllarda daha da artmasıyla açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Erken anne sütü sarılığı; anne sütünün yetersizliğine bağlı kalori eksikliği sonucu gelişmektedir. Kilo kaybı, dehidratasyon ve hafif ateş olabilmektedir.^{2,4,7,18,23} Erken başlayan sarılıkta önemli faktör, beslenmeye başlama zamanı ve sıklığıdır.⁴ Anne sütü alan bebeklerin %13'ünde 1. hafta içerisinde hiperbilirubinemi gelişmektedir. Sebep olarak anne sütünün az olması ve buna bağlı gelişen dehidratasyon ve kalori alım azlığı ileri sürülmektedir.¹ Günümüzde bebeklerin doğumdan sonra kısa sürede taburcu edilmeleri yönünde eğilim vardır. Erken taburcu edilen ve hiperbilirubinemi nedeniyle tekrar yatırılan bebeklerin evde yetersiz beslenmeye bağlı yeterli kalori alamadıkları görülmektedir. Çalışmamızda erken anne sütü sarılığı %16,2'lik bir oranla 1. en sık karşılaşılan nedenlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Sgro ve ark. yüksek hiperbilirubinemi saptanan bebeklerde %10 üzerinde tartı kaybı oranını %10,9 olarak saptamıştır.⁷⁷ Bülbül ve ark. çalışmalarında %10 üzeri tartı kaybı oranını %28,9 olarak bulmuşlardır.⁶⁴ Yanlış beslenme teknikleri, anne sütüne geç başlama, az ve seyrek besleme, laktasyonun geç başlaması, mekonyum çıkışının gecikmesi dolayısıyla bilirubin atılımının gecikmesine yol açar.⁴ Ayrıca erken anne sütü sarılığı mevcut hastalarımızın ortalama total bilirubin düzeylerinin daha yüksek olduğuda gözlenmiştir. Sık

görülmesi, hastaneye yatış gerektirmesi, total bilirubin ortalamasının yüksekliği ile kernikterus açısından taşıdığı risk nedeniyle sık beslenmenin, gece beslenmenin, şekerli sudan uzak durulmasının, laktasyonun desteklenmesinin erken anne sütü sarılığını önlemede oldukça yararlı olacağı düşünülmektedir. Annelere iyi bir emzirme eğitimi verilmesi, emzirmenin öneminin ısrarla vurgulanması, bir takım yanlış inanışların düzeltilmesi ile erken anne sütü sarılığı sıklığında azalma olacağına inanmaktayız.

Tropikal ve subtropikal bölgelerde hiperbilirubinemili olguların %20-30'unda herhangi bir neden bulunmadığı bildirilmektedir.⁸¹ Satar ve ark. %30,9 oranında, Kahveci ve ark. %31,8, Kocabay ve ark. %23,9 oranında yenidoğan hiperbilirubinemisinde nedeni bilinmeyen grup olarak belirlemişlerdir.^{53,54,82} Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak %34,4 oranında yenidoğanın sarılığı etiyojisi belirlenememiştir.

Prematürite diğer bir yenidoğan sarılığı nedeni olup, prematürelere daha yavaş artan ve daha uzun süren sarılık görülür. Bu durum maturasyon ile ilgilidir.¹⁶ Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan geçici hiperbilirubinemi fizyolojik bir durumdur. Fizyolojik sarılığa bilirubin değerinin kabul edilebilir en yüksek sınır düzeyi 12,9 mg/dL dir. Term bebekte 2-4. günde, preterm bebekte 5-7. günde en yüksek düzeye ulaşılır.^{1,2} Haberal ve ark'nın indirekt hiperbilirubinemi grubunda %13,9 oranında prematürite yer almakta idi.⁴¹ Özgül ve ark %13,5, Kocabay ve ark. %35,9 oranında prematüriteye bağlı yenidoğan sarılığı tespit etmişlerdir.^{53,66} Çalışmamızda ise yenidoğan sarılığı etiyojisi arasında hemolitik hastalıklardan sonra 2. sırada yer almaktadır. Hardy ve ark, 2500 gramdan küçük doğan 1142 bebeğin %58'inde maksimal serum bilirubin düzeyinin 7 mg/dL' yi aştığını, 2500 gramdan büyük bebeklerin yalnızca %26'sının bu değeri aştığını göstermiştir.⁸³ Retrospektif olarak 12.461 bebekte yapılan çalışmada gestasyon haftası azaldıkça total bilirubin değerinin yükseldiği görülmüştür.¹⁶ Bizim çalışmamızda ise bunu tersi olmuştur. Term bebeklerin ortalama total bilirubin düzeyi daha yüksek çıkmıştır. Bunun sebebi prematürite tanısı ile takip ettiğimiz hastaların çoğunun başka bir sebeple hastanemizde yatarken sarılıklarının tarafımızdan erken dönemde fark edilip tedaviye başlanması, buna nazaran term bebeklerin sarılıklarının daha çok aileler tarafından ve daha geç, çok daha yüksek total bilirubin düzeylerinde iken başvurmalarından kaynaklanmaktadır. Aynı şekilde Graziani ve ark. erken dönemde fototerapi ile, 1500 gram altındaki 249 bebeğin yalnızca 3'ünde (%1,2) serum bilirubin değerinin %14,6 mg/dL'nin üzerine çıktığını bildirmiştir.⁸⁴ Antenatal bakımın iyi

verilmiş olması ile hem indirekt hiperbilirubineminin sık görülen etiyolojik nedenlerinden birinin ortadan kaldırılması hem de prematüriteye bağlı gelişebilecek diğer hastalıkların engellenmesi sağlanmış olacağı düşüncesindeyiz.

Enfeksiyon; bilirubin yükünün artmasına ve bilirubin klerensinin azalmasına yol açarak neonatal hiperbilirubinemiye sebep olur. Kahveci ve ark. indirekt hiperbilirubinemili olguların %8,2'sini, Kocabay ve ark.%10'unu, Guaren ve ark.%3'ünü, Narlı ve ark. %11,9'unu , Yiğit ve ark. çoğu İYE olmak üzere %9,7'sini enfeksiyon tanısı ile takip etmişlerdir.^{40,53,66,79,82} Çalışmamızdaki olguların 12'sinde (%4,6) sepsis saptandı. Bu olgularda sarılığa ek olarak sepsisin diğer klinik ve laboratuvar bulguları da mevcuttu. Bu hastalar daha çok emmeme, hareket azlığı, letarji gibi bulguları olup sepsis tanısı ile yatırılıp takipleri esnasında sarılık geliştiren bebeklerdi. Maisels, hiperbilirubineminin sepsisin tek bulgusu olabileceğini ancak bunun oldukça nadir olduğunu vurgulamıştır.⁸⁵ Sepsisin eşlik ettiği hiperbilirubinemilerin azaltılabilmesi için doğumhanelerde sterilite şartlarına dikkat edilmesi gerektiği, ailelere hijyen konusunda eğitim verilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu gruptaki hastaların hiçbirine kan değişimi uygulanmadı. Tamamı fototerapi aldı. İYE, yenidoğan sarılığının önemli nedenlerindedir. Garcia ve Nager yaşları 8 haftadan küçük asemptomatik, sarılıklı 160 yenidoğandan üretral kateterizasyon ile idrar kültürü almış ve bunların %7,5' inde üreme olmuştur.⁸⁶ Tuygun ve ark. bu oranı %7,4 bulmuş ve bunların % 35,3'ünde sarılığın uzaması haricinde başka bir klinik bulgu saptamamışlardır.⁷⁸ Sarılıklı yenidoğanlarda İYE sıklığı Narlı ve ark. %11,9, Kahveci ve ark. %3,5 olarak bildirmişlerdir.^{40,82} Chavalitdhomrong ve ark. ise 96 olguluk serilerinde %2,9 oranında İYE tespit etmişlerdir.⁸⁷ Çalışmamızda %5,7 oranında İYE tespit edilmiştir. Görülme sıklığı dikkate alınacak olursa indirekt hiperbilirubinemili hastalarda rutin tam idrar tetkiki ve idrar kültürü alınması gerekli olduğunu söyleyebiliriz.

Uzamış sarılığın en sık nedeni geç anne sütü sarılığıdır. Yenidoğanda intestinal reabsorbsiyon için elverişli bazı fizyolojik farklılıklar dışında anne sütüne ait bir faktörün bu emilimi arttırdığını gösterebilmek için yapılan çalışmalarda, inek sütü bazlı formülalar ve sararmamış bebeklerin annelerine ait sütün sıçanların ince barsaklarından indirekt bilirubin absorpsiyonunu inhibe ettiği, uzamış sarılıklı bebeklerin anne sütünün ise absorpsiyonu arttırdığı gösterilmiştir.⁸⁸ Narlı ve ark. geç anne sütü sarılığı oranını %6,9, Arsan ve ark. da 24 olguluk uzamış sarılıklı gruplarında %25 oranında anne sütü sarılığı tespit etmişlerdir.^{40,89}

Öcal ve ark. da %13,9 olguda geç anne sütü sarılığı tanısı koymuşlardır. Kahveci ve ark. bu oranı %3,5 olarak bulmuştur.⁸² Çalışmamızda %1,9 oranında geç anne sütü sarılığı olgusu tespit ettik. Bizim oranımızın diğerlerine göre düşük olmasının nedeni, çalışma kapsamına sadece servisimizde yatırılarak tedavi alan indirekt hiperbilirubinemili bebeklerin dahil edilmesi ve geç anne sütü sarılığı tanısı alıp polikliniğimizde takip edilen bebeklerin çalışma dışı tutulmasıyla açıklayabiliriz. Geç anne sütü sarılığı tanısı alan olguların total bilirubin ortalama değeri $20,4 \pm 2,1$ olup hiçbirine kan değişimi uygulanmadı. Anne sütünün nutrisyonel ve immunolojik yararları ve toplum özelliklerimiz göz önüne alındığında hastanede yatırılmayı gerektirse de bilirubin düzeyini düşürmek için anne sütünün kesilmesi yerine fototerapi uygulanımını tercih edilmelidir.

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.^{91,92} Say ve ark. Orta Anadolu bölgesinde yaptıkları çalışmada bu oranı %0,5 olarak saptamışlardır⁴². İzmir çevresinde %0,94 Türkiye genelinde ise %1 oranında G6PD enzim eksikliği olduğunu bildirmişlerdir.⁴² 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.⁹³ Haberal ve ark. İzmir bölgesinde 185 hiperbilirubinemili yenidoğan bebekte G6PD enzim eksikliği sıklığını %0,5, Narlı ve ark. Çukurova Üniversitesinde yenidoğan sarılığı ile yatırılan 362 bebekte %19,2, Satar ve ark. 514 vakada %11,9, Yiğit ve ark. 319 vakada %1,2, Kahveci ve ark. 170 vakada %10, Kocabay ve ark. 689 vakada %2,6 olarak saptamışlardır.^{40,41,53,54,66,82} Tuygun ve ark. araştırdıkları uzamış sarılıklı 64 yenidoğanda G6PD enzim eksikliği bulamamışlardır.⁷⁸ Johnson ve ark. kern ikterus gelişen olguların %31,5'inde G6PD eksikliği saptamışlardır.⁹⁴ Çalışmamızda G6PD eksikliği oranı %3,1 olarak tespit edilmiştir ve kan değişimi uygulanan 8 hastanın 1'i de G6PD eksikliği tanısı almıştır. Buna göre sarılıklı hastalarımızda G6PD enzim eksikliği görülme sıklığı Akdeniz bölgesine göre düşük, bazı bölgelerden yüksek çıkmış olup, Dünya Sağlık Örgütü'nün Türkiye için belirttiği G6PD eksikliği sıklığından biraz yüksek olmuştur.

X'e bağlı kalıtılan bir enzim defekti olan G6PD eksikliğinin sıklığı ve klinik olarak ortaya çıkan tablonun ağırlığı değişkenlik göstermektedir. Ülkemiz bu açıdan risk taşımaktadır. Henüz yenidoğan tarama programında değildir. Gelecekte yenidoğan tarama

programına G6PD enzim tayininin de dahil edilmesi ve hiperbilirubinemi nedeniyle hastaneye yatırılan olguların ayırıcı tanısında mutlaka yer alması gerektiği kanısına varılmaktadır

Kocabay ve ark.yenidoğan sarılığı vakalarında herediter sferositoz sıklığını %0,1 olarak bulmuşlardır.⁵³ Bizim çalışmamızda ise hemolizi mevcut olan hastalarda osmotik fragilite bakmamıza rağmen %0,4 sıklıkta rastlayarak Kocabay ve ark. dan daha yüksek oranda karşılaşmış olduk. Kan değişimi uygulanan 8 hastanın 1'i de herediter sferositoz tanısıyla izlediğimiz hasta oluşturmuştur.

Yenidoğan bir bebekte venöz hematokritin %65 veya üzerinde olması neonatal polisitemi olarak tanımlanır. Yenidoğan bebeklerde geçen eritrosit volümünün artmış olması bilirubin yükünü arttırır.⁸ Yiğit ve ark. sarılıklı yenidoğanlarda polisitemi sıklığını %7,8, Tuygun ve ark. uzamış sarılıklı yenidoğanlarda %0,4 ,Satar ve ark. da uzamış sarılıklı vakalarda benzer şekilde %0,4 bulmuşlardır.^{54,66,78} Çalışmamızda bu oran %0,4 olarak bulunup Özgül ve ark. ninkine göre oldukça düşük, diğerlerinininkine göre benzer sıklıktadır. diğer çalışmalardaki oranlara benzerdir.

Sefalhematom, intrakranial kanama, anne kanı yutulması gibi damar dışına çıkan kan yenidoğanda karaciğer bilirubin yükünü arttırabilir. Sarılık genellikle 3-5. günde fark edilir. Tekinalp ve ark. uzamış sarılıklarda sefalhematom görülme sıklığını oranını %3,7 olarak saptamıştır.⁹⁵ Ergür ve ark. bu oranı %2, Yiğit ve ark. %2,8, Kocabay ve ark. %4,2 olarak saptamışlardır.^{53,66,96} Çalışmamızda da %1,2 oranında sefalhematoma bağlı yenidoğan sarılığı tespit edilmiştir.

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. Tedavi edilmeyen vakalarda ciddi zeka geriliği ve asimetric küçüklük ortaya çıkar. Erken teşhis yapılmaz ise kalıcı zeka geriliği kaçınılmazdır.⁹⁷ Hipotiroidili hastaların %10'unda uzayan ve yüksek düzeylere çıkan sarılık görülebilir. ¹ Konjenital hipotiroidinin yarattığı fizik, motor ve mental sorunlar nedeniyle ülkemizde dahil pek çok ülkede tarama testleri yapılan bir hastalıktır. Tuygun ve ark. uzamış sarılıklı yenidoğanlar da hipotiroidi oranını %3,9, Arsan ve ark. %25 oranında yüksek

bulmuştur.^{78,89} Bu oranı Narlı ve ark. %5,5, Yiğit ve ark. %1, Kahveci ve ark. %3,6, Kocabay ve ark. %0,2 olarak saptamışlardır.^{40,53,66,82} Çalışmamızda 1 (%0,4) bebeğe konjenital hipotiroidi tanısı konuldu. Bizim çalışmamızda bu oran Türkiye ortalamasında daha sık olarak bulunmuştur. Erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu konjenital hipotiroidi sıklığının ülkemizde yüksek olduğu, tarama testlerinin yapılması ve sarılıklı bebeklerde de araştırılması gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır.

Fototerapi; Hiperbilirubinemi tedavisinde ilk seçenек tedavi yöntemidir.⁴⁷ Esas meydana gelen olay bilirubinın foton absorbe etmesidir.¹² İndirekt bilirubinın safraya atılım hızını arttırmaktadır. Özellikle düşük doğum ağırlıklı ve hemolizli olgularda etkili olduğu bildirilmektedir.^{1,2,98,99}

Çalışmamızda hastaların hepsi fototerapi almış olup, ortalama fototerapi alma süresi $2,1 \pm 0,9$ gün olmuştur. Hastaların hiçbirinde fototerapiye bağlı yan etki görülmemiştir.

Fenobarbital; etkili bir hepatik enzim uyarıcısı olup, bilirubinın dolaşımdan alınımı, hepatosit içersinde bağlanma ve depolanması, glukuronik asitle konjugasyonu, safraya ekskresyon safhalarına etkilidir.^{7,12} 8 (%3,1) hastaya fenobarbital verildi. Tanılara göre fenobarbital alan hastaların 4'ü geç anne sütü sarılığıydı. 1'i İYE ve 3'ününde nedeni bilinmeyen hasta grubundandı.

Kan değişiminin yenidoğan sarılığı tedavisinde uygulamaya girmesi ile, 1945 yılından bu yana, eritroblastozis fetalise bağlı ölümlerde ve kernikterus sekellerinde büyük çapta bir azalma olmuştur.^{1,2,100} Çalışmamızda 8 (%3,1) bebeğe kan değişimi uygulandı. Narlı ve ark. kan değişimi oranını %13,3, Kocabay ve ark.%70,2, Palmer ve ark.%2,7 olarak saptamışlardır.^{40,53,101} İkinci kez kan değişimi uygulanan bebek yoktu. Hastalarımızın %53,7 si topuklarına kadar sararmış olarak getirilmelerine rağmen getirildiklerinde çoğunun bilirubin düzeyleri kan değişimi sınırına ulaşmamış olmaları kan değişimi oranımızın düşüklüğünü açıklar. Kan değişimi uygulanan vakaların 5'i ABO uyumsuzluğu, 1'i G6PD, 1'i Herediter sferositoz, 1'i de nedeni bilinmeyen grupta yer almaktaydı.

Çalışmamız boyunca takip edilen hiçbir hastada kernikterus bulguları gelişmemiştir. Hiperbilirubinemilerin zamanında tedavi edilmediği zaman mortalite ve uzun

dönem sekel oranı yüksek olan kernikterusla sonuçlanabileceği gerçeği bu konudaki hassasiyetin temelini oluşturur. Zamanında tedavi ile kern ikterus gibi istenmeyen komplikasyonlar önlenmelidir.

Toplumumuzda sık görülen yenidoğan sarılığının azaltılması için alınması gerekli önlemlerin başında yenidoğanın erken ve sık beslenmesi, anneye iyi bir antenatal bakım verilmesi ile prematüre doğumların önlenmesi, kan grubu uyumsuzlukları açısından önlem alınması, ailelere anne sütünün öneminin ve getirilerinin ısrarla anlatılması, risk taşıyan bebeklerin yakın takip edilmesi, ailelerin bu konuda bilinçlendirilmesi, yenidoğanın doğum travmalarından korunması, bebeklerin taburculuğu ve yenidoğan muayeneleri esnasında kardeş öyküsü açısından sorgulanması ve yine de ilk hafta içerisinde beslenme, tartı kontrolü ve sarılık açısından değerlendirilmesi ve bilhassa erken taburcu olan yenidoğmuş bebeklerin erken kontrol muayenelerine çağırılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında 2006-2007 yıllarında Kliniğe yatırılarak izlenen 259 yenidoğan sarılığı olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi sonucunda;

1. Olguların %51,4'ü erkek, %48,6'sı kız olup, bunların %74,1'i indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılırken, geri kalan %25,9'u da sarılık dışı nedenlerle servisimize yatırılıp, yattığı süre içerisinde sarılığı tespit edilen vakalardan oluşmuştur.
2. Erkek hastaların total bilirubin ortalaması $17,8 \pm 5,6$ mg/dL, kız hastaların total bilirubin ortalaması ise $16,5 \pm 5,3$ mg/dL olarak bulundu. Erkek hastalarda total bilirubin ortalaması daha yüksek bulunsa da, iki cins arasındaki ortalama farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,06$).
3. 259 olgunun gebelik yaşı ortalaması $37,3 \pm 2,8$ hafta bulundu. Gebelik haftası ile total bilirubin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,43$, $p<0,001$). Bunun nedeni özellikle term bebeklerdeki sarılığın fizyolojik bir süreç olarak algılanması ve bu bebeklerin daha geç dönemde, preterm bebeklerin ise başka sebeplerle takip ve kontrol için daha erken dönemde hastanelere getirilmeleridir. Hastaların %27'si preterm, %71,8'i term, %1,2'si postterm idi. Bu bebeklerin total bilirubin ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ($\chi^2=56,45$ $p<0,001$). Bu grup içinde istatistiksel olarak anlamlı farkı yaratan preterm bebeklerdi. Preterm bebeklerin total bilirubin ortalaması $13,2 \pm 5$ mg/dL, term bebeklerin total bilirubin ortalaması $18,7 \pm 4,9$ mg/dL, postterm bebeklerin total bilirubin ortalaması $15,3 \pm 6,4$ mg/dL idi. Preterm bebekler daha çok servisimizde başka bir sebeple yatarken (RDS, EMR, konjenital pnömoni), sarılıkları çıkan bebekler olduğundan tedavileri erken dönemde başlanmıştır.

4. Bebeklerin sarılıklarının farkedilme zamanı 3,5 gün, hastaneye yatırılma zamanı 4,3 gün idi. Bu gecikmenin ailelerin bu konuda yeteri kadar bilgi ve donanıma sahip olamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.
5. Tüm olguların %9,7'si SGA, %88,8'i AGA, %1,5'i LGA idi. Bu bebeklerin total bilirubin ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2 = 7,29$, $p=0,026$). Farkı yaratan LGA grubu idi. LGA tek başına sarılık için bir risk faktörü oluşturmasa da doğum travmasına zemin hazırlamaktadır. 4 LGA saptanan bebeğin 3'ünde sefal hematoma mevcuttu.
6. Apgar 8 olan 37 (%14,3), 9 olan 71 (%27,5), 10 olan 150 (%58,2) bebek mevcuttu. Bu bebeklerin total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,19$).
7. Doğumda %70,3 bebeğe K1 vitamini yapılmış, %29,7'sine ise yapılmış yapılmadığı belirlenememiştir. Bu iki grubun total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). K1 vitamini yapılmış 182 olgunun total bilirubin ortalaması $16 \pm 5,3$ mg/dL, K vitamini yapılmamış 77 hastanın total bilirubin ortalaması $19,8 \pm 5$ mg/dL olarak saptandı. K1 vitamini yenidoğan sarılığını olumlu olarak etkilemiştir.
8. Hastaların ortalama beslenmeye başlama saatleri $17,7 \pm 41,9$ saat (dağılımı 0-200) idi. Erken beslenmeye sarılık arasında olumsuz bir ilişki bulduk. Erken beslenenlerin ortalama total bilirubin düzeyleri daha yüksekti. Ancak 0-6 saatte beslenmeye başlayanlar daha çok term bebeklerden oluşmakta ve hastaneye sarılık nedeniyle getirilme zamanları geç olmaktadır. Daha geç beslenmeye başlayan bebekler daha çok farklı tanımlarla yatan ve erken dönemde sarılıkları farkedilenlerden oluşmaktaydı.
9. Bebeklerin %64,8' i sadece anne sütü, %24,8' i anne sütü + mama, %10,4' ü ise iki günden fazla IV sıvı alan ve sarılıkları bu dönemde farkedilen hastalardan oluşmaktaydı. Sadece anne sütü alan 168 bebeğin total bilirubin ortalaması $18,3 \pm 5,9$ mg/dL, anne sütü + mama alan 64 bebeğin total bilirubin ortalaması $16,3 \pm 6,2$ mg/dL, IV sıvı alan 27 bebeğin total bilirubin ortalaması ise $12,1 \pm 3,2$ mg/dL idi. Bu grubun total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).
10. İlk 6 saatte mekonyum çıkaran bebekler ile 6-24 saat arasında mekonyum çıkaran bebeklerin total bilirubin ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,19$). Ancak ilk 6 saatte yapanlar ile 24-48. saatte yapanlar arasında anlamlı fark vardı. İkinci gün mekonyumunu yapanların ortalama total bilirubin düzeyleri daha düşüktü

(p=0,025). Geç mekonyum çıkaran bu bebekler aynı zamanda geç beslenmeye başlayan bebeklerdi ve Klinikte yatarak izlenmekteydiler.

11. Annelerin yaş ortalaması $27,2 \pm 6,7$ yıl olarak belirlendi. 20-30 yaş aralığında 188 (%72,6), 31-40 yaş aralığında 71 (%27,4) anne tespit edildi. İki yaş grubuna göre total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p=0,79).
12. Annelerin 147'si (%56,8) normal spontan vajinal yolla, 112'si (%43,2) sezaryan ile doğum yapmışlardır. Normal vajinal spontan yolla doğan bebeklerin total bilirubin ortalama değeri daha fazla saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,46).
13. 39 anneye oksitosin uygulanmıştı. Oksitosin uygulanan anne bebekleri ile oksitosin uygulanmayan 108 anne bebeklerinin total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,63).
14. Genel anestezi alan 64 (%57,1), epidural anestezi alan 48 (%42,9) anne mevcuttu. Genel anestezi alanlarda ortalama bilirubin değeri daha fazla saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,57).
15. Anneler gebelik hipertansiyonu açısından değerlendirildiğinde 249'unda (%96,1) hipertansiyon yoktu. 9'unda (%3,4) preeklampsi, 1'inde (%0,38) eklampsi mevcuttu. Bu iki grubun total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,15).
16. Yenidoğanların 7'sinde (%2,7) kardeş öyküsü vardı. Kardeş öyküsü bulunan olguların 5'i ABO uyuşmazlığı, 1' geç anne sütü sarılığı 1'i de nedeni bilinmeyen tanı grubunda yer almıştı.
17. Hastaların 16'sının (%6,1) sarılığı 1. günde, 239'unun (%92,4) 2. günde, 4'ünün (%1,5) 8. gün ve sonrasında geliştiği görüldü. Hastaneden taburcu edildikten sonraki ilk haftada rutin muayenenin önemini tekrar vurgulamak gerekmektedir.
18. Bebeklerin başvuru anındaki fizik muayenelerinde 139'unda (%53,7) sarılık topukta tespit edildi. Bu bize, ailelerin sarılığı erken farkedemediklerini göstermektedir.
19. Tüm hastaların yapılan idrar kültürlerinde ise 244'ünde (%94,2) üreme olmadı. 15'inde %5,7'sinde üreme tespit edildi. Bu durum, İYE'nunun yenidoğan sarılığında mutlaka akla getirilmesi gerekliliğini göstermektedir.
20. 208 hastada G6PD düzeyi bakılabildi. 8 (%3,8) hastada G6PD enzim düzeyi düşüklüğü saptandı.

21. 30 hastaya ozmotik frajilite testi yapıldı. Bunların 1'inde (%3,3) ozmotik frajilite artışı tespit edildi.
22. 30 hastada da pirüvat kinaz enzimi tayin edildi ve hiçbir hastada eksiklik belirlenmedi.
23. Olguların %34,4'ünde etiyolojik neden saptanamadı.
24. Olgularda sarılık nedeni belirlenebilenler arasında hemolitik hastalık %16,2 ile erken anne sütü sarılığı %16,2 lik sıklıkla ilk sırada, prematürite %15,4 lük sıklıkla 2.sırada, enfeksiyon %10,4 lük sıklıkla 3. sırada yer almıştır. %1,5' lik görülme sıklığıyla Rh uyumsuzluğuna bağlı indirekt hiperbilirubineminin RhoGAM uygulamasıyla azalmış olduğunu söyleyebiliriz.
25. İlk gün sarılığı farkedilen 16 bebeğin 11'inde ABO uyumsuzluğu tespit edildi. Bu hastaların 5'ine kan değişimi uygulandı. Bu da ilk gün sararan hastalarda hemolitik hastalık açısından dikkatli olunması gerekliliğini bir kez daha göstermektedir.
26. Prematürite %15,4 sıklık ile yenidoğan sarılığında ilk sıralarda yer almakta olup iyi antenatal bakım ile önlenabilir.
27. Kan değişimi uygulanan 8 hastanın 1'i hereditör sferositoz tanısı aldı. Bu bize yenidoğan sarılıklarında eritrosit membran defektlerinin unutulmaması gerekliliğini göstermektedir.
28. Kan değişimi uygulanan 8 bebekten 1'i de G6PD eksikliği tanısı konulan olgu olmuştur. Görülme sıklığı ve kan değişimini gerektirecek kadar ciddi olabileceği akılda bulundurulurken G6PD enzim tayini mutlaka yenidoğan sarılığı etiyolojisinde düşünülmelidir.
29. Tüm bebeklere fototerapi uygulandı. Fototerapi alma süresi $2,1 \pm 0,9$ gün idi.
30. 8 hastaya fenobarbital verildi. 4'ü geç anne sütü sarılığı, 3'ü nedeni bilinmeyen , 1'i İYE tanısı ile izlenmekte olan olgu idi.

7.ÖZET

Amaç: Yenidoğan sarılığı, yenidoğan doneminin sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biridir. Genellikle bilirubin eliminasyon ve üretimindeki dengenin geçici olarak bozulması sonucu ortaya çıkar. Erken tanı konulup tedavi yapılmadığı zaman, bilirubinin nörotoksik etkisi nedeniyle bazen istenmeyen ölümlere ve nörolojik sekellere yol açabilen bir durumdur. Bu çalışmada, yenidoğan sarılığı ile izlenen olgularda etiyoijiyi belirlemek, sarılığın oluşumuna katkıda bulunan risk faktörlerini ve tedaviyi değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde 2006-2007 yılları arasında yatarak tedavi ve takip edilen 259 yenidoğan sarılığı olgusu retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmaya alınan 259 olgunun 192'si (%74,1) indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile, 67'si (%25,9) başka bir tanıyla kliniğimizde yatmış ve yatışı esnasında sarılık tespit edilmiş olgulardı. Olguların 133'ü (%51,4) erkek, 126'sı (%48,6) kızdı. Gebelik yaşı ortalaması $37,3 \pm 2,8$ hafta idi. Vakaların 70'i (%27) preterm, 186'sı (%71,8) term, 3'ü (%1,2) postterm bebeklerdi. Beslenme şekillerine bakıldığında %64,8'i sadece anne sütü, %24,8'i anne sütü + mama, %10,4'ü ise iki günden fazla IV sıvı alan ve sarılıkları bu dönemde farkedilen olgulardan oluşmaktaydı. Olguların 176'sı (%68) ilk 6 saatte, 56'sı (%21,6) 6-24 saatte, 13'ü (%5) 24-48 saatte ilk mekonyumlarını çıkarmışlardır. Apgar skorları, 37'sinin (%14,3) 8, 71'inin (%27,5) 9, 150'sinin (%58,2) 10 idi. Doğumdan sonra 77 olguya (%29,7) Kvit. yapıp yapılmadığı belirlenememiş, 182'sine (%70,3) Kvit. yapılmıştı. Bebeklerin beslenmeye başlama zamanları 207'sinin (%79,9) 0-6 saat, 2'si (%0,8) 6-12 saat, 17'sinin (%6,6) 12-24 saat, 4'ünün (%1,5) 24-48 saat, 29'unun (%11,2) 48 saat ve üzerinde olduğu saptanmışdı. Doğum şekillerine göre incelendiğinde 147'si (%56,8) normal spontan vajinal doğum ile, 112'si (%43,2) sezeryan ile doğmuştur

ve sezeryan ile doğanların 64'ü genel anestezi, 48'i epidural anestezi almıştı. Normal vajinal spontan doğum yapan annelerin 39'una (%26,5) oksitosin uygulanmış, 108'ine (%73,5) oksitosin uygulanmamıştır. Annelerin 249'unda hastalık yoktu, 10'unda (%3,8) preeklampsi ve eklampsi mevcuttu. Hastaneye başvuru esnasında hastaların %53,7' sinde sarılık topuk bölgesinde idi. Sarılık etiyojik açıdan değerlendirildiğinde 259 olgunun 89'unda (%34,4) sarılık etiyojisi nedeni belirlenememiş, 40'ı (%15,4) prematürite, 33'ü (%12,7) ABO uyumsuzluğu, 28'i (%10,8) erken anne sütü sarılığı, 14'ü (%5,4) dehidratasyon + kalori alım azlığı, 12'si (%4,6) sepsis, 12'si (%4,6) idrar yolu enfeksiyonu, 5'i (%1,9) geç anne sütü sarılığı, 5'i (%1,9) G6PD, 4'ü (%1,5) Rh uyumsuzluğu, 3'ü (%1,2) G6PD + erken anne sütü sarılığı, 3'ü (%1,2) sefal hematoma, 3'ü (%1,2) erken anne sütü sarılığı + idrar yolu enfeksiyonu, 2'si (%0,8) ABO uyumsuzluğu + erken anne sütü sarılığı, 2'si (%0,8) ABO + Rh uyumsuzluğu, 1'i (%0,4) subgrup uyumsuzluğu, 1'i (%0,4) hipotiroidi, 1'i (%0,4) herediter sferositoz, 1'i (%0,4) polisitemi tanısı aldı.

Sonuç: Yenidoğan döneminde olumsuz sonuçlara yol açabilecek olan sarılıkların önlenmesi için öncelikle iyi bir antenatal bakım yapılmalı, sarılığın artmasına katkıda bulunabilecek risk faktörlerin varlığının belirlenmesi, anneye iyi bir emzirme eğitimi verilmesi, emzirmenin öneminin ısrarla vurgulanması, doğumdan sonra yakın takiplerin yapılması ve ailelerin eğitilmesi ile kernikterus gibi istenmeyen komplikasyonların önüne geçilebilir.

Doğumdan önce anne ve babanın kan grubunun tespit edilmesi, ailelerin doğumdan önce yenidoğan sarılığı konusunda bilgilendirilmesi, özellikle doğum sonrası erken taburculuğun yapıldığı günümüzde mutlaka kontrol amaçlı bebeklerin takibe çağırılması basit, maliyet, düşük ancak etkili tedbirlerdir.

Yenidoğan sarılıklarının etiyojisi araştırılırken hemolitik hastalıklar, erken anne sütü sarılığı, prematürite, enfeksiyon gibi sık rastlanan nedenler dışında G6PD eksikliği, herediter sferositoz ve hipotiroidi' de sebep olabileceği sonuçlar açısından mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: yenidoğan sarılığı, hiperbilirubinemi, risk faktörleri, G6PD, kan değişimi.

8.SUMMARY

EVALUATION OF NEONATES WITH THE DIAGNOSIS OF INDIRECT HYPERBILIRUBINEMIA FOLLOWED UP AT THE PEDIATRIC CLINICS OF DÜZCE UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL BETWEEN 2006 AND 2007

Aim: Neonatal jaundice is one of the common problems during neonatal period. It usually develops due to transient disruption of the balance between bilirubin elimination and production. Besides, it may cause mortality and neurologic sequela due to the neurotoxic effects of bilirubin if it is not diagnosed early and treated properly. In this study, we aimed to determine the etiology of cases with the diagnosis of neonatal jaundice and to evaluate the risk factors for jaundice and the treatment.

Materials and Methods: 259 neonatal hyperbilirubinemia cases who had been hospitalized and followed up at the Pediatric Clinics of Duzce University of Medical School between 2006 and 2007 were evaluated retrospectively.

Results: 192 out of the 259 cases (74.1 %) included in this study were patients hospitalized with the diagnosis of indirect hyperbilirubinemia, whereas 67 infants (25.9 %) were hospitalized with another diagnoses, and developed jaundice during their follow-up in our clinic. 133 of the patients (51.4 %) were male, whereas 126 of them (48.6%) were female. Mean gestational age at birth was 37.3 ± 2.8 weeks. 70 cases (27%) were premature, 186 (71.8 %) mature, and 3 (1.2 %) postmature infants. Regarding their nutritional status, 171 infants (66 %) were receiving only breast milk, 87 (33.6 %) both breast milk and formula, and 1 (0.4 %) only formula. 176 patients (68%) had passed their first meconium during the first

six hours, 56 (21.6 %) between 6th-24th hours, 13 (5 %) between 24th-48th hours. Apgar scores had been recorded as 8 in 37 infants (14.3 %), 9 in 71 infants (27.5 %), and 10 in 150 infants (58.2 %). 77 of the patients (29.7 %) had not received vitamin K postnatally, whereas 182 (70.3 %) had received it. 207 of the infants (79.9 %) had been fed for the first time during the first 6 hours after birth, 2 (0.8 %) between 6th-12th hours, 17 (6.6 %) between 12th-24th hours, 4 (1.5 %) between 24th-48th hours, and 29 (11.2 %) after 48 hours postnatally. Regarding the mode of birth, 147 cases (56.8 %) had been born vaginally, whereas 112 (43.2 %) had been delivered by cesarean section. The mothers of 64 infants delivered by cesarean section had received general anesthesia, whereas 48 had received epidural anesthesia. 39 of the mothers who had given birth vaginally (26.5 %) had been medicated by oxytocin, whereas 108 (73.5) had not received it. 249 of the mothers had not have any disorder, while 10 of them (3.8 %) had had either preeclampsia or eclampsia. At the time of hospital admission, 53.7 % of the patients had icterus on their heels. Regarding the etiology of the jaundice, in 89 of 259 infants (34.4 %), the etiology could not be identified, while 40 infants (15.4 %) were prematurity, 33 cases (12.7 %) had ABO incompatibility, 28 patients (10.8 %) had early breast milk jaundice, 14 (5.4 %) were dehydrated and had received insufficient calories, 12 (4.6 %) had sepsis, 12 infants (4.6 %) had the diagnosis of urinary tract infection, 5 (1.9 %) had late breast milk jaundice, 5 neonates (1.9 %) had been diagnosed as G6PD deficiency, 4 patients (1.5 %) had Rh incompatibility, 3 (1.2 %) had both G6PD deficiency and early breast milk jaundice, 3 (1.2 %) had cephalhematoma, 3 (1.2 %) had both early breast milk jaundice and urinary tract infection, 2 (0.8 %) had both ABO incompatibility and early breast-milk jaundice, 2 (0.8 %) had both ABO and Rh incompatibility, 1 infant (0.4 %) had subgroup incompatibility, 1 patient (0.4 %) was hypothyroid, 1 (0.4 %) had hereditary spherocytosis, and 1 infant (0.4 %) was polycythemic.

Conclusion: Firstly, appropriate antenatal care should be ensured to prevent the development of jaundice which may cause unexpected results in the neonatal period. Serious complications such as kernicterus can be avoided by identifying the existence of risk factors that may contribute to the increase of jaundice, educating the mother properly regarding breast-feeding, emphasizing the importance of early breast-feeding, regularly examining the neonate postnatally and educating the families.

Determining the blood groups of the parents prenatally, giving information to the families about neonatal jaundice before birth, and necessarily performing the control physical

examination of the newborn infants as nowadays early discharge postnatally is relatively common are easy, cheap, and cost effective measures.

While evaluating the etiology of neonatal jaundice, underlying diseases such as G6PD deficiency, hereditary spherocytosis and hypothyroidism should be kept in mind besides the common etiologies such as hemolytic disorders, early breast-milk jaundice, prematurity and infections.

Key words: Neonatal jaundice, hyperbilirubinemia, risk factors, G6PD, exchange transfusion.

9.KAYNAKLAR

1. Piazza AJ, Stoll BJ. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Kliegman RM, Jenson HB, Berhman RE, Stanton BF, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed, Philadelphia: WB Saunders Comp, 2007,pp 756-65.
2. MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Bilirubin. In: Taeusch HM, Ballard RA, (eds). Avery's Diseases of the Newborn, 7th ed, Philadelphia: A Division of Horcourt Brace Company, 1998,pp 995-1020.
3. Wong RJ, Desandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and liver diseases.In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8th edition Mosby Elsevier 2006,pp1419-65.
4. Can G, İnce Z, Çoban A. Yenidoğanda sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T (edi). . Pediatri, 3.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2002,s402-20.
5. Muensch BR, Sysiok et al. Disulfite bends are a requirement for Kell Ann Cartwright Blood Group Antigen Integrity. Br J Hematol 1983;54:573-578.
6. Schmid R. Bilirubin Metabolism in Man. N Eng J Med 1972;287:703-709.
7. Alpay F. Sarılık. Yurdakök M, Erdem G (editörler). Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Dergisi, Birinci baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevi, 2004;559-578.
8. Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. Dağoğlu T, Ovalı F(edi). Neonatoloji, 2. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2007;517-536.
9. Champe PC, Harvey RA. Amino Asitlerin Özgün Ürünlere Çevrilişi. Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E (edi). Biyokimya, 2. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 1997;261-264.
10. Kültürsay N, Çalkavur Ş. İndirekt Hiperbilirubinemi. Güncel Pediatri 2006;4:21-25

11. Cashore WJ. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Oski FA, Angelis CD, Feigin RD, McMillan JA, Warshaw JB, (eds). Principles and Practice of Pediatrics, Second ed, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994,pp 446-55.
12. Vural M. Bilirubin Nörotoksisitesi. Güncel Pediatri 2008;6:112-113.
13. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114:297-316.
14. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. Arch Dis Child 2005;90:415-421.
15. Alpay F, Sarıcı SÜ, Tosuncuk HD, Serdar MA, İnanç N, Gökçay E. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. Pediatrics 2000;106:16-22.
16. Friedman L, Lewis PJ, Clifton P, Bulpitt CJ. Factors influencing the incidence of neonatal jaundice. Br Med J 1978;1:1235-1237
17. Maisels JM, Gifford K, Antle CE, Leib GR. Jaundice in the healthy newborn infant: A new approach to an old problem. Pediatrics 1988;81:505-511
18. Newman TB, Easterling MJ, Goldman ES, Stevenson DK. Laboratory evaluation of jaundice in newborn. AJDC 1990;144:365-368
19. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Clinical application of transcutaneous bilirubin measurement. Acta Pediatr Scand 1990;79:385-390.
20. Linn S, Stepten C, Schoenbaum R, Rosner R. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1985;75:770-774.
21. Moore LG, Newberry MA, Freeby GM, Crnic LS. Increased incidence of neonatal hyperbilirubinemia at 3.100 m in Colorado. AJDC 1984;138:157-161.
22. Gale R, Serdman DS, Dollberg S. Epidemiology of Neonatal Jaundice in Jerusalem Population. J Pediatr Gastroenterol and Nutr 1990;10:82-86
23. Adams JA, Hey DJ, Hall RT. Incidence of hyperbilirubinemia in breast-vs-formula fed infant. Clin Pediatrics 1985;24:69-73.
24. Maisels JM, Gifford K. Breast-feeding, weight loss and jaundice. J Pediatr 1983;102:117-118.
25. Schneider AP. Breast milk jaundice in the newborn. JAMA 1986;255:3270-3274.
26. Özkan H. Hiperbilirubinemide Risk Faktörleri. Güncel Pediatri 2008;6:119-120.

27. Kiulahan C, James E. The Natural history of neonatal jaundice. *Pediatrics* 1984;3:364-370.
28. Maisels JM, Giffort K. Neonatal jaundice in fullterm infants. *Am J Dis Child* 1983;137:561-562.
29. Seidman Ds, Arman Y, Roll D, Stevenson DK, Gale R. Grand Multiparity an Obstetric or Neonatal Risk Factor? *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1034-1039.
30. Kırımı E, Tuncer O, Koçer M, Ceylan A. Doğum eylemi sırasında uygulanan farklı dozda oksitosin ve salin solüsyonunun yenidoğan sarılığına etkisi. *Medical Network GORM* 2003;9:470.
31. Singhi S, Chookang E, Havist. Intrapartum infusion of aqueous glucose solution, transplacental hyponatremia and risk of neonatal jaundice. *Br. J Obstet Gynecol* 1984;9:1014-1018
32. Johnson JD, Aldrich M, Angels PL. Oxytocin and neonatal hyperbilirubinemia. Studies of bilirubin production. *Am J. Dis Child* 1984;138:1047-50.
33. Drevy KJ, Landow SA, Gross SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics* 1980;66:417-419
34. Acunaş B. Hiperbilirubinemide tedavi. *Güncel Pediatri* 2008;6:114-118
35. Stevenson DK, Bartoletti AL, Johnson JD. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production of infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1979;94:956-958.
36. Stratton JA, Miller RD, Schmitt P. Effect of maternal parasitic disease on the neonate. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985;8:141-142.
37. Atay E, Bozaykut A, İpek İO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2005;2:56-58
38. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1991;324:169-174.
39. Brown AK. Hyperbilirubinemia in black infants. *Clin Pediatr* 1992;10:712-715.
40. 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;29:51-55.
41. Haberal Ş, Özkan H, Oğuz A, Gülay H, Sarıgül F. Neonatal indirekt hiperbilirubinemili olguların retrospektif incelenmesi. *D.E.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi* 1996;10:86-89.

42. Say B, Ozand P, Berkel I, Çelik N. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Acta Paediatr* 1965;54:319.
43. Jacqueline HC, Bernadette FR. *Clinical Hematology Atlası*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1999;127.
44. Maisels JM. A multifactorial survey of neonatal jaundice. *Br J Obstet Gynaecol* 1972;84:534-629.
45. Connoley G, Menahem S. A possible association between neonatal jaundice and long-term maternal lithium ingestion. *Med J Aust* 1990;152:272-273.
46. Hannam S, MacDonell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000;89:694-697.
47. Sarıcı SÜ, Alpay F, Ünay B, Özcan O, Gökçay E. Comparison of the efficacy of conventional special blue light phototherapy and fiberoptic phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr* 1999;88:1249-1255
48. Sarıcı SÜ, Alpay F, Dünderöz MR, Özcan O, Gökçay E. Fiberoptic phototherapy versus conventional daylight phototherapy for hyperbilirubinemia of term newborns. *Turk J Pediatr* 2001;43:280-285
49. Dunn PM. Dr. John Burns (1774-1850) and neonatal jaundice. *Arch Dis Child* 1989;64:1416-1417.
50. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast feeding. *Pediatrics* 1986;78:837-843.
51. Sarıcı SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004;113:775-780.
52. Sarıcı SÜ, Yurdakök M, Serdar MA, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yiğit Ş. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics* 2002;109:53-59.
53. 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;10:63-67.
54. Satar M, Atıcı A, Evliyaoğlu N, Narlı N, Savaş N, Posat M. Çukurova bölgesinde yenidoğan hiperbilirubinemisi. *Ege Tıp Dergisi* 1997;36:23-26.

55. Özmert E, Erdem G. İndirekt hiperbilirubinemi ve nörotoksisite. *Katkı pediatri dergisi* 1995;16:701-707.
56. Schoetzau A, Hillebrand B. Neonatal morbidity of children of diabetic mothers. *Z-Gebersthilfe-Prenatol* 1990;194:58-64.
57. Adams JA, Dennis JH, Hall RT. Incidence of hyperbilirubinemia in breast- vs. formula-fed infants. *Clin Pediatr* 1985;24:69-73.
58. Lucas A, Baker B. Breast milk jaundice in premature infants 1986;61:1063-1067.
59. Clarkson JE, Cowan JO, Herbison GP. Jaundice in full healthy neonates- a population study. *Aust Paediatr* 1984;20:303-308.
60. Osborn LM, Reiff ML, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate. *Pediatrics* 1984;73:520-525.
61. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2001;108:763-765.
62. Frisberg Y, Zelicovic I, Merlob P. Hyperbilirubinemia and influencing factors in term infants. *Israel J Med Science* 1989;25:28-31.
63. Kılıç İ, Ergin H, Çakaloz İ. Yenidoğan dönemi indirekt hiperbilirubinemi olgularının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2005;14:20-25.
64. Bülbül A, Okan F, Uslu S, İşçi E, Nuhuğlu A. Term bebeklerde hiperbilirubineminin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin araştırılması. *Türk Pediatri Arşivi* 2005;40:204-210.
65. Özkaya H, Bahar A, Özkan A, Kandemir F, Göçmen İ, Mete Z. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ABO, Rh ve subgrup uyumsuzlukları. *Türk Pediatri Arşivi* 2000;35:30-35.
66. Yiğit Ö, Sezgin B, Özgürhan G, Cambaz N. İndirekt hiperbilirubinemili olguların değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2006;2:41-46.
67. Drew JH, Barrie J, Horaček J, Kitchen WH. Factors influencing jaundice in immigrant Greek infants. *Arch Dis Child* 1978;53:49-52.
68. Phuapradit W, Chaturachinda K, Aunlamai S. Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia, *Med Assoc Thai* 1993;76:424-428.
69. Ho NK. Neonatal jaundice in Asia. *Bailieres Clin Haematol* 1992;5:131-142.
70. Bircan İ, Canatan D, Ertuğ H. Hiperbilirubinemili 140 yenidoğan bebeğin retrospektif değerlendirilmesi. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Dergisi* 1984;2:109-118.
71. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. Management of hyperbilirubinemia in

- newborn: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003;112:1264-1273.
72. Maisels MJ. Jaundice .In: Avery G, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatal Pathophysiology & Management of the Newborn*. Lippincott Williams & Wilkins ,1999,pp:765-819.
 73. Elster AB. The effect of maternal age, parity and prenatal care on perinatal outcome in adolescent mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:845-847.
 74. Linn S, Stephen C, Schoenbaum R, Rosner R. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:770-774.
 75. Buchan PC. Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia after induction of labour wit oxytocin. *Br J Hematol* 1979;2:1255-1257.
 76. Kappas A, Drummond GS, Manola T et al. Sn-protoporphyrin use in the management of hyperbilirubinemia in term newborn with direct coombs-positive ABO incompatibility.*Pediatrics* 1988;8:485-497.
 77. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006;175:587-590.
 78. 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;37:138-143.
 79. Guaner RI, Drew JH, Watkins AM. Jaundice: Clinical practice in 88.000 liveborn infants. *Aust NZ Journal Obst.and Gynaecology* 1992;3:186-192.
 80. Alpay F. Yenidoğan sarılığı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2004;2:689-697.
 81. Barss P, Comfort K. Ward desing and neonatal jaundice in tropics: report of an epidemic. *Brit Med J* 1985;291:400-401.
 82. Kahveci M, Çeltik C, Acunaş B. Yenidoğan dönemindeki patolojik sarılıklı olguların değerlendirilmesi. *Sted* 2004;13:215-219.
 83. Hardy JB, Drage JS, Jackson EC. Serum bilirubin level in newborn infant.The collaberative perinatal project of the national institutes of neurological disorders. *Johns Hopkins Med J* 1971;128:265.
 84. Graziani LJ, Mitchell DG, Kornhouser M. Neurodevelopmental of preterm infants; neonatal neurosonographic and serum bilirubin studies. *Pediatrics* 1992;89:229-234.
 85. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992;90:741-743.

86. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002;109:846-851.
87. Chavalitdhamrong PO, Escobedo MB, Barton LL. Hyperbilirubinemia and bacterial infection in newborn. *Arch Dis Child* 1975;50:652-654.
88. Gartner LM, Lee K, Moscioni AD. Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in the rat. *J Pediatr* 1983;103:464-471.
89. Arsan S, Koç E, Uluşahin N, Sönmezışık G. Yenidoğanda uzamış indirekt hiperbilirubineminin etiyolojik yönden incelenmesi. *MN Klinik Bilimleri* 1995;3:14-18.
90. Öcal G, Abal G, Arsan S, Kuyucu N. Yenidoğanda nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi. *AÜ. Tıp Fak. Mecmuası* 1988;41:657-666.
91. Akoğlu T, Özer FL, Çığ S, Kümi M, Erdoğan A, Anıl H. 6-phosphate dehydrogenase deficiency in Çukurova province, Turkey. *Int J Epidemiol* 1981;10:27-29.
92. Özsoylu Ş, Şahinoğlu M. Hemoglobinopathy survey in an Turk village. *Hum Hered* 1975;25:50-52.
93. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Nulletin of the World Health Organisation* 1989;67:601-611.
94. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140:296-403.
95. Tekinalp G, Ergin G, Erdem G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Yenidoğan döneminde uzamış sarılıklar: 82 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları Dergisi* 1996;39:441-448.
96. Ergür A, Murat M, Leylek Ö, Cevit Ö, İcağasıoğlu D, Gültekin A. Neonatal ünitesinde uzamış sarılık tanısı alan yenidoğanların değerlendirilmesi. *T Klin J Pediatr* 1997;6:167-172.
97. TC Sağlık Bakanlığı. Neonatal tarama programı bülteni.2006;4911:21-29.
98. Keenan WJ, Perlstein PH, Light IJ et al. Kernicterus in small sick premature infants receiving phototherapy. *Pediatrics* 1972;49:652-655.
99. Brown AK, Kim MH, Wu PYK et al. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics,(Suppl)*1985;75:393-400.
100. Ahlfors B. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994;93:488-496.

101. Palmer DC, Drew JH. Jaundice, a 10 year review of 41000 live born infants. *J Pediatr* 1983;19:86-89.

10. RESİMLEMELER LİSTESİ

<u>Tablolar</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo-1 : 35. hafta yenidoğanlarda ciddi indirekt hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri.....	11
Tablo-2 : Taburculuğa göre kontrol zamanları.....	30
Tablo-3 : Hastaların yatış tanıları.....	46
Tablo-4 : Olguların genel özellikleri.....	47
Tablo-5 : Gebelik haftasına göre total bilirubin ortalama değerleri.....	48
Tablo-6 : Gebelik haftasına göre ağırlık durumunun total bilirubin ortalama değerleri.....	49
Tablo-7 : Apgar skoru ile total bilirubin ortalamaları ilişkisi.....	49
Tablo-8 : K vitamini ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki.....	49
Tablo-9 : Beslenme saatleri ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki.....	50
Tablo-10 : Bebeklerin beslenme şekli ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki.....	50
Tablo-11 : İlk mekonyum yapma saati ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki.....	51
Tablo-12 : Annelerin yaşı ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki.....	51
Tablo-13 : Doğum şekli ile total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki.....	52
Tablo-14 : Annelere oksitosin uygulanımı ile bebeklerdeki total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki.....	52
Tablo-15 : Anestezi tipine göre total bilirubin ortalamaları arasında ilişki.....	52
Tablo-16 : Preeklampsi + eklampsisi olan ve olmayan annelerin bebeklerindeki total bilirubin ortalamaları arasındaki ilişki.....	53
Tablo-17 : Sarılığın fark edildiği vücut bölgeleri.....	54
Tablo-18 : Olguların laboratuvar değerleri.....	55
Tablo-19 : Olguların etiyolojik dağılımı.....	56
Tablo-20 : Sarılık tanısı ile sarılığın farkedildiği gün ilişkisi.....	61
Tablo-21 : Hemolitik hastalık tespit edilen vakaların dağılımı.....	61
Tablo-22 : Hastalıkların gruplandırılmış dağılımı.....	62
Tablo-23 : Sarılık tanısına göre kan değişimi uygulanan hasta sayıları.....	62
Tablo-24 : Sarılık tanısına göre fenobarbital alan hasta sayısı.....	62

<u>Sekiller</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil-1	: Hemoglobin A'nın görüntüsü ve Hem'in yapısı.....4
Şekil-2	: Hemden biliverdin ve indirekt bilirubin oluşumu.....4
Şekil-3	: Bilirubin metabolizması.....8
Şekil-4	: Serum bilirubin değerlerinin zamana göre risk değerleri.....10
Şekil-5	: Hegsoz monofosfat yolu reaksiyonları.....22
Şekil-6	: Herediter sferositozun periferik yayma görüntüsü.....24
Şekil-7	: Bilirubin toksisitesinin fizyopatolojisi.....28
Şekil-8	: Yenidoğan sarılığına yaklaşım.....31
Şekil-9	: Yenidoğan sarılığında fototerapinin etki mekanizması.....32
Şekil-10	: Bilirubinün konfigürasyonel ve yapısal izomerleri.....33
Şekil-11	: Bilirubinün ışık etkisi lumirubine dönüşümü.....33
Şekil-12	: Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre fototerapi başlanacak serum bilirubin düzeyleri.....34
Şekil-13	: Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre kan değerlerini uygulananacak serum bilirubin düzeyleri.....35

<u>Grafikler</u>	<u>Sayfa</u>
Grafik-1	: Sarılığın fark edildiği gün ve vaka sayısını53
Grafik-2	: Sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (Nedeni bilinmeyen).....57
Grafik-3	: Sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (Sepsis).....57
Grafik-4	: Sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (Dehidratasyon + kalori alım azlığı).....58
Grafik-5	: Sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (Prematüre).....58
Grafik-6	: Sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (ABO uyumsuzluğu).....59
Grafik-7	: Sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (Geç anne sütü sarılığı).....59
Grafik-8	: Sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (Erken anne sütü sarılığı).....60
Grafik-9	: Sarılık tanısına göre ilk yatışta indirekt bilirubin değerlerinin dağılımı (İdrar yolları enfeksiyonu).....60

11. ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Yunanistan' da doğdum. İzmir Yeşildere İlkokulu, Kestelli İlköğretim Okulu ve İzmir Kız Lisesinden sonra 1995 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Denizli Tıp Fakültesinden mezun oldum. 1996-1997 yıllarında Kastamonu İhsangazi Merkez Sağlık Ocağında Sorumlu Hekimlik, ardından 1997-2002 yılları arasında Zonguldak Kilimli 2 nolu Sağlık Ocağında görev yaptım. 15.01.2003 tarihinde Düzce Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimine başladım.

Evli ve bir kız çocuk annesiyim.

12. EK

YENİDOĞAN SARILIĞI ARAŞTIRMASI

Öykü

Bebek;

Adı:

Dosya no:

Doğum tarihi:

Yatış tarihi:

Telefon no:

Cinsiyeti:

Doğum ağırlığı:

Doğum boyu:

Baş çevresi:

Gebelik haftası:

SGA:

LGA:

AGA:

Kaçıncı çocuk:

Doğum şekli:

Anestezi tipi:

Perinatal asfiksi:

Apgar skoru:

Doğumda ilaç yapılmış mı (vit K₃, novobiocin...) :

Doğumdan sonra kaçınıcı saat beslendi ve ne ile beslendi:

Anne sütü alıyor mu:
Anne sütü yanı sıra başka bir Őey alıyor mu:
İlk mekonyumunu doğumdan kaç saat sonra yaptı:
Daha sonra günde kaç kez mekonyum yaptı:
Hastanede yatıyor mu:
Yatıyorsa hangi tanıyla:
Hastanede yatıyorsa kaç gün beslenmedi:

Anne;

Yaşı:
Hastalığı var mı:
Kullandığı ilaç var mı:
Annede DM:
Preeklampsi- eklampsi:
Oksitosin indüksiyonu:

Kardeş yks:
Kardeşlerde anemi ve hemoliz atakları var mı:
Aile bireylerinde sklerada sarılık olan var mı:
Ailede anemi var mı:
Ailede favizm yks:
Sarılığın fark edildiği saat veya gün:
Hastaneye kaçıncı gün yattığı:

Fizik Muayene

Ağırlık:
Boy:
Baş evresi:
Sarılık hangi bölgelerde fark ediliyor;
Sklera
Yüz
Gövde st kısım
Gövde alt kısım
Göbek

Kasık

Diz

Topuk

Dehidratasyon:

Kg kaybı var mı, varsa kayıp %'si:

Solukluk:

Peteşi- purpura:

Hepatomegali:

Splenomegali:

Sefal hematoma:

Ciltte hematoma:

Laboratuvar

Yatışta;

Hb:

Htc:

Trombosit sayısı:

Çıkışta;

Hb:

Htc:

Trombosit sayısı:

Total bilirubin:

İndirekt bilirubin:

Direkt bilirubin:

Bebek kan grubu:

Anne kan grubu:

D.coombs testi:

Retikülosit:

Periferik yayma:

FT₄- TSH:

İdrarda redüktan madde:

İdrar analizi:

İdrar kültürü:

G6PD:

Pirüvat kinaz:

Ozmotik frajilite:

Tedavi

Fototerapi gün sayısı:

Kan değişimi:

Kaç kez kan değişimi yapıldı:

Fenobarbital aldı mı:

Kan transfüzyonu yapıldı mı, sayısı:

Etiyoloji (Taburcu olurken saptanan son tanı)