

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**UZAMIŞ SARILIKLI YENİDOĞANLARDA β -TALASEMİ
TAŞIYICILIK SIKLIĞI VE ÖNEMİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özen ATİK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hüseyin GÜLEN



Manisa 2017

ÖNSÖZ

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim süresince, yetişmemde büyük emekler veren, başta tez süresince bilgi ve deneyimleriyle yanımda olan sayın Prof. Dr. Hüseyin Gülen olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Betül Ersoy'a, Prof. Dr. Erhun Kasırga'ya, Prof. Dr. Hasan Yüksel'e, Prof. Dr. İpek Akil Özunan'a, Prof. Dr. Muzaffer Polat'a, Prof. Dr. Pelin Ertan'a, Prof. Dr. Şenol Coşkun'a, Doç. Dr. Aykan Özgüven'e, Doç. Dr. Ayşen Türedi Yıldırım'a, Doç. Dr. Özge Yılmaz'a, Uzm.Dr.Semra Şen'e ,

Bu sürede beraber çalıştığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma,

Gerekli laboratuvar desteğini sağlayan Prof. Dr. Fatma Taneli ve Dr. Raziye Toksöz Yıldız'a,

İstatistiksel veriler ile ilişkili desteğini esirgemeyen Halk Sağlığı ABD'nin değerli asistanlarına,

Doğduğum günden bu yana her konuda her zaman en büyük desteği gördüğüm sevgili annem ve babama,

Uzakta da olsa her zaman yanımda hissettiren canım abime,

Uzun yıllardır hayatımı güzelleştiren hep pozitif düşünmemi sağlayan sevgili eşim Can'a ,

Mutluluk kaynağım biricik kızım Defne'me,

Bütün aileme ve dostlarıma fedakârlıkları ve sabırları nedeniyle ayrıca teşekkürü borç bilirim.

Dr. Özen Atik

Manisa-2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Hiperbilirubinemi	2
2.2.Bilirubin metabolizması	2
2.2.1.Bilirubin sentezi	2
2.2.2.Bilirubin metabolizması ve karaciğere transportu	3
2.2.3.Alımı	3
2.2.4.Konjugasyonu.....	4
2.2.5.Atılımı	4
2.2.6.Enterohepatik dolaşım	4
2.3.Yenidoğan sarılığının epidemiyolojisi.....	5
2.3.1.Irk, ailesel ve genetik faktörler	5
2.3.2.Maternal ve obstetrik faktörler	5
2.3.3.Bebeğe ait faktörler.....	6
2.3.4.Çevresel faktörler.....	7
2.4.Yenidoğan sarılığı	7
2.4.1.Fizyolojik sarılık	7
2.4.2.Patolojik sarılık	8
2.4.3.Anne sütü sarılığı.....	10
2.4.3.1. Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı	11
2.4.3.2.Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı	11

2.4.4.Uzamış sarılık	13
2.5.Talasemiler	15
2.5.1.Alfa Talasemiler	17
2.5.2.Beta Talasemiler	19
2.5.2.1.β-talasemide patofizyoloji	19
2.5.2.2.β-talasemide klinik tablolar	20
2.5.2.3.β-talasemi minör ayırıcı tanısı	22
2.5.2.4.β-talasemi majör laboratuvar bulguları	25
2.5.2.5.β-talasemi majör klinik bulguları	25
3. MATERYAL VE METOD	28
3.1.ÖRNEK SEÇİMİ VE YÖNTEM	28
3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZLER	28
3.3.İSTATİKSEL YÖNTEMLER.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	44
7. ÖZET	46
8. İNGİLİZCE ÖZET	48
9. KAYNAKLAR.....	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I.	Talasemilerde klinik sınıflama	17
Tablo II.	Beta talasemi minör ve demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısı	23
Tablo III.	Uzamış sarılıklı yenidoğanların ilk başvuru tetkikleri	31
Tablo IV.	Uzamış sarılıklı yenidoğanların başvuruındaki tam kan sayımı verileri	32
Tablo V.	Uzamış sarılıklı yenidoğanların başvuruındaki total - indirek bilirubin verileri	32
Tablo VI.	Term ve preterm yenidoğanların total - indirek bilirubin ve 1 yaş hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması	33
Tablo VII.	MCV < 70 fl ve RBC > 5 x10 ⁶ /mm ³ olan hastalar ve diğer hastaların total - indirek bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması	34
Tablo VIII.	Uzamış sarılıklı yenidoğanların 1 yaşındaki hemogram verileri.....	34
Tablo IX.	Uzamış sarılıklı yenidoğanların 1 yaşındaki anormal HPLC verileri	35
Tablo X.	Anemik olan ve olmayan hastaların total ve indirek bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması	36
Tablo XI.	Total ve indirek bilirubin değerlerinin 1 yaş hemoglobin düzeyine etkisi.....	36
Tablo XII.	Anormal ve normal HPLC bulguları olan hastaların 1 yaşındaki hemoglobin ve eritrosit belirteç düzeylerinin karşılaştırılması	37
Tablo XIII.	Anormal ve normal HPLC bulguları olan hastaların total ve indirek bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Hiperbilirubinemi risk bölgeleri	9
Şekil 2.	Uzamış sarılıklı yenidoğanların ilk başvurusundaki hemoglobin düzeyi ile indirek bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması	39
Şekil 3.	Uzamış sarılıklı yenidoğanların ilk başvurusundaki hemoglobin düzeyi ile total bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması	39



KISALTMALAR

HA	: Hemolitik anemiler
G6PD	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
Hb	: Hemoglobin
UDP – GT	: Üridindifosfat glukronil transferaz
UGT1A1	: Üridindifosfat glukronil transferaz A1 izoform
STB	: Serum total bilirubin
DC	: Direk Coomb's
APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
TİT	: Tam idrar tetkiki
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
RBC	: Eritrosit sayısı
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
Fe	: Serum demiri
DBK	: Demir bağlama kapasitesi
TS	: Transferrin saturasyonu
BTM	: β -talasemi majör
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hiperbilirubinemi, yenidoğanda çok sık görülen ve çoğunlukla selim seyreden bir problemdir. Ancak ciddi indirekt hiperbilirubinemi, tedavisiz kaldığı durumda çoğunlukla nörotoksiktir. Direkt hiperbilirubinemi ise ciddi bir hepatik veya sistemik hastalığı göstermektedir. Gözle görülebilen sarılığın term yenidoğanlarda 2 haftadan, preterm yenidoğanlarda da 3 haftadan uzun süre devam etmesi uzamış sarılık olarak tanımlanır. Uzamış sarılık nedenleri:

1-Anne sütü sarılığı

2-Hemolitik anemiler

a- Coomb's pozitif - immun hemolitik anemiler (HA)

b- Coomb's negatif -non immun hemolitik anemiler: eritrosit membran defektleri / eritrosit enzim defektleri (glukoz-6 fosfat dehidrogenaz - G6PD) eksikliği, piruvat kinaz eksikliği) / hemoglobinopatiler (Talasemiler) / sepsis / dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)

3-Bilirubinin enterohepatik sirkülasyonunun artması

4-Bilirubinin konjugasyonunun azalması

5-Bilirubin atılımında yavaşlama (Azalmış ekskresyon) olarak belirlenmiştir.

Non immun HA grubunda geçen talasemiler; otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobinin (Hb) yapı taşındaki globin zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Dünya nüfusunun %3'ü β -talasemi geni taşıyıcısı, Güneybatı Asya'da nüfusun %5-10'u alfa talasemi taşıyıcısıdır. Ülkemizde β -talasemi taşıyıcılığı sıklığı %2,1 dolayındadır. Bu sayı farklı bölgelerde artmakta ve taşıyıcılık sıklığı %13'e kadar yükselmektedir. (Antalya %13, Edirne %6,4, Urfa %6,4, Aydın %5,1, Antakya %4,6, İzmir %4,8, Muğla %4,5, İstanbul %4,5.) Akdeniz, Ege ve Trakya bölgeleri taşıyıcılığın yüksek olduğu bölgelerdir.

Uzamış hiperbilirubinemi ile talasemi taşıyıcılığı birlikteliğini gösteren çalışma bildirilmemiş olup bu hastaların periferik yayma değerlendirmelerinde beklenenden çok "target cell", hipokromi ve mikrositoz görülmesi üzerine talasemi taşıyıcılığının uzamış hiperbilirubinemi etiyolojisinde rolü olup olmadığının belirlenmesi amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hiperbilirubinemi

Hiperbilirubinemi, yenidoğanların sık ve çoğu vakada selim seyreden problemidir. Bununla beraber ağır indirekt hiperbilirubinemi, tedavi edilmediğinde çoğunlukla nörotoksiktir. Konjuge hiperbilirubinemi ise ciddi bir hepatik veya sistemik hastalığı göstermektedir. Sarılık; sıklıkla unkonjuge, nonpolar, yağda çözünen bilirubin pigmentinin (indirekt reaksiyon veren) ciltte birikmesinden dolayı oluşmaktadır (1).

Yenidoğanda total serum bilirubin düzeyi; bilirubin üretimi, transportu, karaciğer hücresi içine alınması, konjugasyonu, ekskresyonu ve barsaklardan reabsorbsiyonu basamakları arasındaki hassas dengeye bağlıdır. Bu hassas denge üzerine kurulu karmaşık sistemde yenidoğan döneminde hızlı ve dikkat çekici fizyolojik değişiklikler oluşur. Yenidoğandaki hemoglobinin tipi, aşırı hemoglobin yükü, eritrosit ömrünün kısalığı, plasentanın ayrılması ile maternal detoksifikasyon işleminin devreden çıkması, erişkinin yaklaşık 2 katı kadar olan (6-10mg/kg/gün) bilirubin oluşum hızı, karaciğerde yetersiz alım (Y ve Z protein düzeyleri düşüklüğü) ve konjugasyon, enteral beslenmenin gecikmesi veya yetersiz kalması, fetal intestinal β glukronidaz enzim aktivitesinin devam etmesi, intestinal floranın oluşmasındaki gecikme ve sonuçta ortaya çıkan enterohepatik dolaşım artışı preterm yenidoğanlarda daha fazla olmak üzere tüm yenidoğanların %20-80'inde sarılık görülmesine neden olmaktadır (2).

2.2.Bilirubin Metabolizması

Bilirubin metabolizmasındaki ana basamaklar; bilirubin oluşumu, plazmada taşınması, karaciğere alımı, hepatik konjugasyon, safraya atılması ve bir kısmının barsaktan geri emilmesidir (3).

2.2.1.Bilirubin Sentezi:

Bilirubin, hem katabolizması sonucunda oluşan yeşil bir pigment olan biliverdinin indirgenmesi sonucunda oluşan yeşil-turuncu bir pigmenttir. Yenidoğanlarda üretilen bilirubinin yaklaşık %75'i dolaşan eritrositlerin

hemoglobininin gelen hem metabolizmasından kaynaklanır. Kalan %25'i ise non-eritropoetik hem'in yıkılması ile ortaya çıkar. Miadında doğan yenidoğanlarda, bilirubin oluşumu erişkinlere göre 2-3 kat fazladır. Bunun nedeni ise yenidoğanların hematokrit düzeylerinin %50-60 arasında değişkenlik göstererek daha çok eritrosite sahip olmaları ve eritrosit ömürlerinin ortalama 85 gün gibi erişkinlere oranla daha az olmasıdır. Artmış eritrosit döngüsü de artmış bilirubin yapımına yol açar (4,5).

Hem molekülünün katabolik yolundaki ilk basamak aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamak olan biliverdin oluşumudur. Mikrozomal bir enzim olan hem oksijenazın etkisiyle gerçekleşen bu basamakta hem'in alfa metilen bağı açılır. Böylece vücutta yeniden kullanılabilen demir ve solunum yoluyla uzaklaştırılan karbon monoksit açığa çıkar ve biliverdin oluşur. Biliverdin suda eriyebilen ve kolayca atılabilen bir moleküldür ve biliverdin redüktaz enzimi ile hızla bilirubine dönüştürülür. Sonuçta ortaya çıkan indirekt bilirubindir ve lipofilik olduğu için lipid hücre membranlarını kolayca geçebilme ve normal pH'da suda erimeme özelliklerine sahiptir (3,6). Hem'in yıkılması ile oluşan indirekt bilirubin serumda taşınamaz, karaciğer ya da böbrek tarafından atılamaz, çünkü serbest bilirubinin çözünürlüğü 7,8'in altındaki pH'larda oldukça düşüktür. Ancak indirekt bilirubin plazma albumini veya hepatik ligandin gibi nonpolar, hidrofobik bileşikler için yüksek afiniteli proteinlere bağlandığında plazma gibi su içeren solüsyonlarda çözünür hale gelir (3).

2.2.2.Bilirubin metabolizması ve karaciğerdeki transportu:

Karaciğerde bilirubinin hepatosite alımı, konjugasyonu ve atılımı olmak üzere 3 ana basamak meydana gelir. Her bir basamak erişkinle karşılaştırıldığında yenidoğanda yetersiz kapasitededir (3).

2.2.3.Alımı:

Hepatosit hücre duvarını geçtikten hemen sonra suda erimeyen indirekt bilirubin hücre içi proteinlere bağlanır. Sitoplazmik bu proteinlerin en önemlisi glutatyon-S transferaz (Y proteini) olarak bilinen ligandindir. Diğer bağlayıcı protein Z-proteinidir (3).

2.2.4.Konjugasyon:

Bilirubin konjugasyonu endoplazmik retikulumda üridindifosfat (UDP)-glukuronil transferaz (GT) enziminin katalizörlüğü ile oluşur. Bir dizi enzimatik reaksiyon sonucunda UDP-glukuronik asitten bilirubine, glukuronik asit transfer edilerek konjugasyon sürecinin ilk aşamasında bilirubin monoglukuronid oluşur. Oluşan monoglukuronid ya atılır ya da depolanarak diglukuronid haline dönüştürülür (3). Yenidoğanlarda bilirubin klirensi üridin difosfoglukuronil transferaz A1 izoform (UGT1A1) eksikliğine bağlı olarak azalmıştır. Üridin glukuronil transferaz aktivitesi yaşamının 7.günündeki term yenidoğanlarda bir erişkin karaciğerindeki %1'i kadardır ve erişkindeki aktivite düzeyine ancak yaşamın 14. haftasında ulaşılır (4,5).

2.2.5.Atılımı:

Bilirubin konjuge olduktan sonra büyük konsantrasyon farkına karşın enerji gerektiren aktif bir süreçle safraya atılır. Bilirubinin transhepatik taşınmasında konjuge bilirubinin hepatositte kanaliküllere taşınması, hız kısıtlayıcı bir basamaktır (3).

2.2.6.Enterohepatik Dolaşım:

Barsağa ulaşan konjuge bilirubin geri emilemez. Konjuge bilirubin, stabil olmayan ester olarak intestinal lümende kolayca indirekt şekle hidrolize olabilir. Yenidoğanlarda başlangıçta mukozal bir enzim olarak bulunan ve daha ileri dönemlerde bakterilerce oluşturulan β -glukuronidaz, yenidoğanın üst intestinal sistemindeki alkali pH'da konjuge bilirubinin indirekt bilirubine geri dönüşümünü sağlar. Oluşan indirekt bilirubin pasif mekanizma ile geri emilir. Geri emilen bilirubin portal dolaşım ile tekrar karaciğere gelmektedir. Distal barsak kesimlerine gelen bilirubin ise burada bir seri hidroksilasyon ve redüksiyon işlemleri ile ürobilinoide (ürobilin, ürobilinojen, sterkobilinojen, sterkobilin) dönüşür. Bu aşamada E.coli ve Clostridium perfringens rol oynamaktadır. Oluşan ürobilinojenin de bir kısmı karaciğer tarafından reabsorbe olup enterohepatik dolaşıma girer (7, 3). Böylece total hepatik bilirubin ekskresyonun

hemen hepsi fekal yolla atılırken, çok küçük bir kısmı idrarla ürobilinojen olarak atılır (8,6).

2.3.Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik çalışmalara göre hiperbilirubineminin şiddeti ve süresi; doğum ağırlığına, gestasyon haftasına, genetik faktörlere, ırk, coğrafi bölge, beslenme durumu ve tipine bağlı değişiklikler gösterebilir (9).

2.3.1. Irk, Ailesel ve Genetik Faktörler

Siyah ırkta beyazlara göre fizyolojik sarılığın pik serum bilirubin konsantrasyonu daha düşüktür (10). Doğu Asya ırkında şiddetli hiperbilirubinemiye, fizyolojik sarılığa ve uzamış hiperbilirubinemiye diğer ırklara göre daha çok rastlanmaktadır (11,12). Irklar arasındaki bu farklılık, UGT1A1 geninde oluşan polimorfizm farklılığından ileri gelir (3). Çalışmalarda Doğu Asya ırkında UGT enzim genindeki bazı mutasyonların konjugasyon yetersizliğine yol açtığı bildirilmiştir (13). UDP-GT enzimidaki genetik varyasyonlar -Gilbert Sendromu, Crigler-Najjar Sendromu-, G6PD eksikliği ve ABO uygunsuzluğu da indirekt hiperbilirubineminin şiddetini etkilemektedir (10,14). Önceki kardeş ya da kardeşlerinde hiperbilirubinemi olan yenidoğanlarda risk, hiperbilirubinemili kardeş öyküsü olmayanlardan 3.1 kat daha yüksektir (15). Klinik olarak izlenebilen sarılık, hayatın ilk ya da ikinci haftasında gerileyebilmekle beraber; beyaz ırkta ve Afrikan-Amerikan yenidoğanlarda 5. günde, Asyalı yenidoğanlarda 10. günde gerilemektedir (16).

2.3.2.Maternal ve Obstetrik Faktörler

İnsulin bağımlı diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde, yüksek eritropoetin düzeyleri nedeniyle bilirubin üretimi daha fazla olduğundan hiperbilirubinemi de daha sıktır (17,18). Anne yaşı ilerledikçe indirekt hiperbilirubineminin daha sık görüldüğü belirtilmektedir (19). Sigara içen annelerin bebeklerinde hiperbilirubineminin daha az görüldüğü belirtilmekte olup

bu durum sigara içen annelerin emzirme oranının daha düşük olmasıyla ilişkilendirilebilir (20).

Özellikle bupivakain olmak üzere epidural anesteziklerin ve oksitosinin hiperbilirubinemiye artırıldığını belirten kaynaklar olduğu gibi hiperbilirubinemiye azalttıklarını ya da bu konuda etkili olmadıklarını gösteren çalışmalar da mevcuttur (19,20). Forseps ya da vakum kullanımı hiperbilirubinemi açısından risklidir (21).

2.3.3.Bebeğe Ait Faktörler

Düşük doğum ağırlığı ve küçük gestasyon yaşı hiperbilirubinemi riskinde artışa neden olur. Kiloları 2000 gram üzerinde olan 51.387 yenidoğanın incelendiği retrospektif bir çalışmada; 36-37 haftada doğan olan yenidoğanların, 39-40 haftada doğan yenidoğanlara kıyasla belirgin hiperbilirubinemi geliştirme riskinin 5.7 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Her gestasyon haftası düşüşünde, hiperbilirubinemi gelişme riski 0.6 kat artmıştır (22). Geç preterm infantlarda, emme ve yutma maturasyonlarının sağlanmamasına bağlı laktasyon başarısızlıkları ve UDP-GT aktivitesinin term infantlara göre daha düşük olması, hiperbilirubinemi gelişme riskini arttırmaktadır (10). Cinsiyet faktörü açısından da erkek yenidoğanlarda hiperbilirubinemi riskinin kızlardan daha yüksek olduğu belirtilmektedir (23). Polisitemi ve damar dışına kanama (sefal hematoma, iç organlara kanama gibi) hiperbilirubinemi riskini arttırmaktadır (24). Yetersiz kalori alımı ve kilo kaybı gibi durumlarda muhtemelen enterohepatik döngünün artışı, bilirubin düzeylerinin yükselmesine neden olur (25). Erken mekonyum pasajının uyarıldığı bebeklerde tepe total bilirubin düzeylerinin 1 mg/dl daha az olduğu iki çalışma ile gösterilmiştir (26). Anne sütü ve mama desteği alan yenidoğanlar karşılaştırıldığında ise; serum bilirubininin 12 mg/dl üzerine çıkması açısından anne sütü ile beslenen bebeklerin daha riskli olduğu gösterilmiştir (25-28).

2.3.4.Çevresel Faktörler

Deniz seviyesinden 3100 metre yüksekte doğarlarda, 1600 metre yüksekte doğarlara göre iki kat fazla hiperbilirubinemi görülmüştür. Yenidoğanlara pankuronyumun, sentetik K vitamini preparatlarının ve kloralhidratın verilmesi hiperbilirubinemi riskinde artışa neden olur. Sefaperazon ve seftriakson gibi antibiyotikler ve bazı iyotlu kontrast maddeler de albumine bağlanmak için bilirubinle yarıştıkları için hiperbilirubinemili yenidoğanlarda kullanılmamalıdır (26). Dolaşım yetersizliği, sepsis, aspirasyon, asfiksi gibi serbest radikal oluşumunun arttığı durumlarda; total serum bilirubin düzeylerindeki günlük artış kontrol grubuna göre daha fazla saptanmıştır (29).

2.4.Yenidoğan Sarılığı

2.4.1.Fizyolojik Sarılık

Fizyolojik sarılık, neredeyse yenidoğanların hepsinde hayatlarının ilk haftasında olan geçici serum total bilirubin (STB) yüksekliği ve bunların üçte ikisinde olan klinik sarılık şeklinde tanımlanabilir. Son çalışmalar; miad ve miada yakın bebeklerin %80'inde STB düzeyinin 5 mg/dl üzerinde olduğunu göstermekte olup bu düzey, insan gözünün yenidoğanda konjuge olmayan hiperbilirubinemi tanıyabildiği düzeydir (30). Anne sütü ile beslenen yenidoğanların günümüzdeki gibi sık olmadığı ve fototerapinin uygulanmadığı yıllardaki çalışmalarda, yenidoğanların %95'inde STB'nin 12.9 mg/dl'nin altında olduğu belirtilmiştir. Bunun üzerine, bu değer "fizyolojik sarılık" sınırı olarak kabul edilmiştir. Ancak günümüzde yenidoğan sarılığının doğal seyrini belirlemek mümkün değildir. Yenidoğanların bazıları ilk 24-72 saatte artan bilirubin düzeyleri veya riskleri nedeniyle eskiden fizyolojik kabul edilen bu düzeylerde fototerapi almaktadırlar. Yenidoğanların postnatal yaşları çok önemlidir. Fizyolojik kabul edilmiş bu düzey, günümüzde bilirubin normogramına göre <48 saat olanlarda >95 persantildedir. Yani, patolojik olarak kabul edilir. Bu değer 4-5. günlerden sonra düşük risk grubuna girer. Bu nedenle artık "fizyolojik sarılık" sınırı farklı tanımlanmalıdır. Genel olarak Kuzey Amerika topluluğunda anne sütü ile beslenen, 4-5 günlük ve STB değeri 15 mg/dl olan bebeklerde sarılığın nedeni ile ilgili ayrıntılı tetkik yapılmamaktadır. Ancak bu bebeklerin

bilirubinlerinin artış göstermediğinden emin olmak için izlem önerilmektedir (31). Bunlardan yola çıkarak günümüzde yenidoğanlarda sarılığın değerlendirilmesinde, STB düzeyinin saat olarak yaşa göre bilirubin düzeylerini gösteren normogramlara göre değerlendirilmesinin doğru olacağı söylenebilir. Ancak bu şekilde risk belirlenebilir ve tedavi gerekliliği saptanabilir (32).

Fizyolojik sarılık kriterleri:

- Sarılığın ilk 24 saatten sonra başlaması
- Serum bilirubin düzeyinin, saatte 0,2 mg/dl'den ve günde 5 mg/dl'den daha az yükselmesi
- Direkt bilirubin düzeyinin, 1,5-2 mg/dl'yi ve STB düzeyinin %20'sini geçmemesi
- Klinik olarak term bebeklerde 2 haftadan, pretermelerde 3 haftadan uzun sürmemesi
- Hemoliz bulgu ve belirtilerinin olmaması

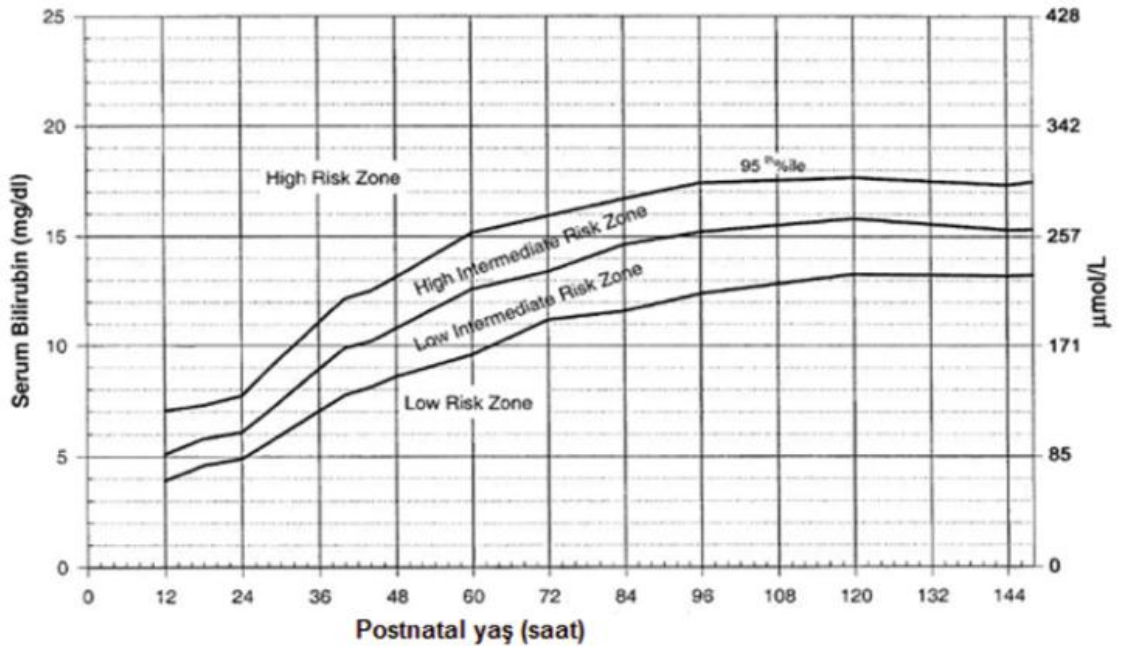
2.4.2. Patolojik Sarılık

Sarılığın; hayatın ilk 24 saati içinde görülmesi, term bebekte 2 haftadan sonra, pretermelerde 3 haftadan sonra devam etmesi, bilirubin düzeyinin 0.2 mg/dl/saatten daha hızlı artış göstermesi, belli bir saatte bilirubin düzeyinin yaşa göre 95 persantilin üzerinde seyretmesi veya direkt bilirubin düzeyinin total bilirubin 5 mg/dl altında iken 1 mg/dl'nin üzerinde, total bilirubinin 5 mg/dl üzerinde iken %20'sinden fazla olması patolojik sarılık olarak kabul edilir (33-35).

Ciddi hiperbilirubineminin önlenmesi açısından yenidoğanların yeterli ve başarılı bir şekilde emzirilmesi en önce sağlanması gereken durumdur. Sonrasında tüm gebe kadınların ABO ve Rh kan gruplarının belirlenmesi gerekir. Anne kan grubu bilinmiyor veya anne kan grubu O Rh (-) ise kordon kanında yenidoğan ABO ve Rh kan grubu bakılmalı, Direkt Coomb's (DC) testi çalışılmalıdır. Her ne kadar sarılığın yayılımından tahmini olarak bilirubin düzeyi öngörülebilse de fizik muayenede sarılık saptanan her bebekten bilirubin düzeyi ölçülmelidir (36). Düşük gebelik haftası (<38 hafta) ve sadece anne sütü ile

beslenme hiperbilirubinemi açısından en önemli risk faktörleri olarak saptanmış olup ağır hiperbilirubinemi risk faktörleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- İyi ememeyen ve aşırı kilo kaybı olan bebekler
- İlk 24 saatte sarılık gözlenmesi
- Hemolitik hastalıklar
- Daha önce fototerapi almış kardeşi olmak
- Sefal hematoma veya yaygın ekimoz
- Asya kökenli olmak
- Taburcu olmadan bakılan bilirubin düzeyinin yüksek veya orta risk bölgesinde bulunması (Şekil 1) (31)



Şekil 1. Hiperbilirubinemi risk bölgeleri

Sarılık nedeniyle başvuran ve tedavi alması gereken yenidoğanlarda; anne bebek kan grupları, DC testi, tam kan sayımı ve periferik yayma, retikülosit sayısı, indirekt ve direkt bilirubin düzeyi ölçümü, G6PD düzeyi, idrar redüktan madde bakılması önerilir. Serum bilirubin düzeyi kan değişimi sınırına yaklaşıyorsa serum albümin düzeyi, patolojik kilo kaybı olması durumunda ise serum elektrolit değerlendirmesi de gereklidir. Direkt bilirubinemi veya geç

başlangıçlı sarılık durumunda ise tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve sepsis göstergeleri açısından yenidoğan incelenmelidir (36).

İlk 24 saatte sarılık gözlenen bebeklerin, hemoliz açısından değerlendirilmesi gerektiği bilinmekte olup DC testine eşlik eden periferik yayma bulguları, retikülosit yüksekliği, hemoglobin ve hemotokrit düzeyinde düşme olması da anlam taşımaktadır. Eşlik eden G6PD eksikliği, fototerapiye rağmen artmakta olan bilirubin düzeyleri ve saatte 0.2-0.5 mg/dl'yi geçen bilirubin yükselmeleri de hemoliz açısından önemlidir (34,37). Total bilirubin düzeyleri >95 persantil ve <40 persantil olan yenidoğanların karşılaştırıldığı bir vaka kontrol çalışmasında; iki grup arasında G6PD, UGT1A1 ve SCLO1B1 (karaciğer transport proteini) genetik varyantları açısından bir farklılık saptanmamıştır. Ciddi hiperbilirubinemisi olan grupta en sık neden, %31 oranla ABO uyumsuzluğu, ikinci en sık neden ise % 22 ile anne sütü sarılığı olarak değerlendirilmiş ve %39 vakada herhangi bir neden saptanamamıştır (38).

2.4.3. Anne Sütü Sarılığı

Yenidoğan sarılığının şiddetini belirleyen en önemli değişken, beslenme şeklidir. Tüm ırklarda, anne sütü ile beslenen bebeklerde sarılığın şiddetinin ve süresinin formula ile beslenen bebeklere göre artmış olduğu bilinmektedir. Anne sütü ile ilişkili iki farklı durum mevcuttur. Birincisi; anne sütü ile beslenme ile ilişkili sarılık ya da erken başlangıçlı anne sütü sarılığıdır. Hayatın ilk günlerinde ortaya çıkan anormal bir durumdur. İkincisi; geç başlangıçlı anne sütü sarılığı olup hayatın beşinci gününden sonra başlar. Birkaç hafta, hatta üçüncü aya kadar sürebilir. Yenidoğan fizyolojik sarılığının normal bir varyasyonu olarak kabul edilir (39-42).

2.4.3.1.Erken Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı

Daha çok emzirmedeki sorunlarla ilişkilidir. Genel olarak 72 saatten önce artış göstermeyen anne sütü; annenin emzirme, bebeğin emme konusundaki başarısızlıkları ile beraber olunca, bebek aç kalacak korkusu ile bebeğin formula ile beslenmeye başlanması bu sarılığın temelini oluşturur. Formula ile beslenmeye başlanması da süt miktarında azalmaya yol açar. Sonuç olarak bebek sadece formula ile beslenen bir bebeğe kıyasla daha az beslenerek dehidratasyona girer, mekonyum pasajı gecikir (43). Mekonyumun yoğun bilirubin içeriği nedeniyle gecikmiş pasajı neonatal hiperbilirubinemi ile ilişkilidir.

Formula ile beslenen bebeklerde ise hayatın ilk üç gününde daha fazla gaita çıkışı olur ve bu sayede daha fazla bilirubin atılımı sağlanır (44). Amerikan Pediatri Akademisi (APA) ve Centers for Disease Control tarafından; 2000’li yılların başında, son 15 yılda kernikterus vakalarında belirgin artış olduğunu belirtilmiş, anne sütü ile beslenmenin ağır hiperbilirubinemide ciddi bir risk faktörü olduğu üzerinde durulmuştur. Anne sütü sarılığının ilk tanımlandığı yıllarda hemolizle ilişkisinin saptanmaması, kernikterusa yol açmayacağını düşündürmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda kernikteruslu vakaların dörtte birinden daha az bir kısmında hemoliz bulunması, başka bir patolojik durumu olmayan anne sütü ile beslenen term bebeklerde de kernikterusun gösterilmesi, anne sütü sarılığı ile ilgili ciddi endişelere neden olmuştur. APA 2004 yılındaki 35 hafta ve üzerindeki yenidoğanlarda sarılığa yaklaşım kılavuzunda, ağır hiperbilirubineminin önlenmesi için önemli önerilerde bulunmuştur. 2009 yılında güncellenen bu kılavuzda ağır hiperbilirubinemi riskini saptamak için taburculuk öncesi her bebekte bilirubin ölçümü önerilmiş ve hastaların risk grubuna göre takipleri belirlenmiştir. (45,46)

2.4.3.2.Geç Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı

Herhangi bir hastalık ve hemoliz bulgusu olmayan yenidoğanlarda genellikle 3-5. günden sonra başlayan, 2-3. haftalarda en yüksek serum düzeyine ulaşan hiperbilirubinemidir. Daha sonra zamanla azalma göstererek 3-12 hafta içinde normale döner (47,48). Geç tip anne sütü sarılığının tanısı diğer patolojik nedenlerin ekarte edilmesi ile konulur. Günümüzde anne sütü ile

beslenen bebeklerin klinik olarak üçte birinin ve biyokimyasal olarak da üçte ikisinin 2 haftalık olduklarında hala sarılıklı olacakları görüşü mevcuttur (49,50). Yenidoğandaki fizyolojik sarılık ve anne sütü sarılığı, yenidoğan dönemi süresince serbest oksijen radikal hasarının önlenmesi açısından da önem taşımaktadır (40,41). Anne sütü sarılığının oluşum mekanizması ile ilgili çeşitli görüşler olup anne sütüne bağlı sarılık düşünülen olgularda kanda karboksihemoglobin, karbonmonoksit eskresyonunun formula ile beslenen bebeklerden farklı bulunmaması nedeniyle hemoliz faktörü dışlanmıştır (46). Araştırmalarda daha çok anne sütü içinde bazen bulunabilen pregnan-3 α , 20 β diol sorumlu tutulmuştur. Fakat bu maddenin UDPGT'yi inhibe ettiğini belirten ilk çalışmalar, daha sonraki bulgularla desteklenmemiştir. Yine anne sütündeki serbest yağ asitlerinin bebeğin karaciğerindeki glukronil transferazı inhibe etmesi ile ilişkili teoriler ortaya konulmuş ancak bu teoriler de daha sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır (42,43).

Tam olarak kanıtlanamamış olan bir başka teori de anne sütünün bilirubinin bağırsak emilimini arttırdığıdır. Ancak; anne sütündeki intestinal emilimi arttıran faktörün ne olduğu belirsizdir ve anne sütündeki yüksek beta glukuronidaz aktivitesi ise artık kabul görmemektedir (50). Anne sütü alan bebekler ile formula alan bebeklerin barsak floralarındaki farklılıkların da intestinal emilimde farklılıklar doğurabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak; intestinal geri emilim, aydınlatılabildiği kadarıyla en önemli teori gibi görülse de anne sütü sarılığının mekanizması günümüzde net olarak açıklanamamıştır. Bu sarılık genellikle hafif ve müdahale gerektirmeyen düzeylerde olsa bile aralıklı olarak izlenmeli, indirekt hiperbilirubinemi olarak devam ettiğinden ve yükselmediğinden emin olunmalıdır. Eğer total bilirubin düzeylerinde yükselme izlenir ve direkt bilirubin artışı saptanır ise hiperbilirubineminin diğer nedenleri açısından tetkik yapılmalıdır. Yapılan tetkikler sonrasında anne sütü sarılığı olarak değerlendirilmesi durumunda emzirme devam edebilir ve hiperbilirubineminin 12 haftaya kadar gerilemesi beklenebilir (51).

2.4.4.Uzamış Sarılık

Term bebeklerde 14, preterm bebeklerde 21 günü aşan hiperbilirubinemi uzamış sarılık olarak kabul edilmektedir (34). Uzamış sarılığı olan bir yenidoğanda altta yatan nedenin ortaya konması izlem ve tedavi planı açısından önemlidir. Uzamış sarılığın nedeni çoğunlukla anne sütü sarılığı olmakla beraber anne sütü sarılığı diyebilmek için diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Yapılması önerilen tetkikler şu şekilde belirtilebilir:

1. Direkt ve indirekt bilirubin ölçümü
2. Anne ve bebek kan grubu, DC testi
3. Tam kan sayımı ve periferik yayma değerlendirilmesi
4. G6PD ölçümü
5. Tiroid fonksiyon testleri
6. Tam idrar tetkiki (TİT) ve idrar kültürü
7. İdrarda indirgen madde
8. Direkt bilirubinemi saptanır ise karaciğer fonksiyon testleri (52)

Uzamış Sarılıkta Etiyoloji:

1. Anne sütü sarılığı
2. Hemolitik nedenler
 - a. Coomb's pozitif
 - Rh uyumsuzluğu
 - Anti Kell, Anti Duffy, ABO uyumsuzluğu
 - b. Coomb's negatif
 - Eritrosit membran defektleri (sferositoz, eliptositoz)
 - Eritrosit enzim defektleri (G6PD, piruvat kinaz eksikliği)
 - Hemoglobinopatiler
 - Sepsis
 - DİK

3. Azalmış enterohepatik dolaşım
 - Pilor stenozu
 - İntestinal obstrüksiyon
 - İleus
4. Azalmış konjugasyon (unkonjuge bilirubin artışı)
 - Crigler Najjar Sendromu
 - Gilbert Hastalığı
 - Hipotiroidizm
 - Prematürite
5. Azalmış ekskresyon (konjuge bilirubin artışı)
 - a. Obstruksiyon
 - Bilier atrezi
 - Koledok kisti
 - Spontan bilier kist perforasyonu
 - Hepatoblastom, hemajiyom, nöroblastom
 - b. Enfeksiyonlar
 - Septisemiler, idrar yolu enfeksiyonu
 - TORCH, Sfiliz
 - Hepatitler, Varisella Zoster, HIV
 - c. Kalıtsal, metabolik ve endokrin nedenler
 - Alfa 1 antitripsin eksikliği
 - Allagille Sendromu
 - Kistik Fibrozis
 - Galaktozemi, Fruktozemi
 - Glikojen Depo Hastalıkları
 - Tirozinemi
 - Hipermetioninemi
 - Hipotiroidizm ve adrenal yetmezlik

Mitokondrial sitopatiler

Progresif familyal intrahepatik kolestaz

d. Kromozomal bozukluklar

Turner Sendromu

Trizomi 13, 18, 21

e. Toksik nedenler, ilaçlar

Fetal alkol sendromu

Kloralhidrat, rifampisin, eritromisin

f. İdiopatik neonatal Hepatit (53,54)

2.5.Talasemiler

Talasemi, ilk defa 1925’de derin anemi ve splenomegali gelişen küçük yaşlardaki bebekleri tanımlamış olan pediatrist Thomas Cooley tarafından tarif edilmiştir. Sonrasında benzer olguların saptanması üzerine bu herediter hemolitik anemiye Van Jaksch anemisi, splenik anemi, eritroblastozis, Akdeniz anemisi adları verilmiştir. 1936’da George Whipple ve Lesley Bradford’un bu tip olguların Akdeniz çevresindeki ülkelerden geldiğini saptamaları üzerine hastalığa Yunanca deniz anlamına gelen “thalassemia” adını vermişlerdir. Zamanla bu hastalığın tüm dünya ülkelerinde görülmekte olduğu saptanmıştır (55).

Talasemi; dünyada en sık görülen tek gen hastalığıdır. Akdeniz Havzası, Orta Asya, Afrika’nın tropikal ve subtropikal bölgeleri, Hindistan yarımadası, Güneydoğu Asya ve Malezya’yı içine alan kuşak, talasemi taşıyıcılığının en çok görüldüğü yerler olup sıklık % 2.5-25 arasında değişkenlik gösterir (56,57). Yapılan çalışmalarda; sıtma ile enfekte olan talasemi taşıyıcılarında ağır komplikasyonların daha az olduğu, enfekte olan eritrositlerin immün sistemi daha kuvvetli uyardığı ve böylece parazitin yok edilmesini arttırdığı gösterilmiştir. Yüksek Hb F düzeyinin Plasmodium falsiparum’un çoğalmasını ve olgunlaşmasını engellediği, β -talasemi taşıyıcılığının da parazitin çoğalmasını azalttığı gösterilmiştir. Sıtma görülme oranlarının yüksek olduğu bu

coğrafyalarda talasemi sıklığının da artmış olması bu bulgularla açıklanmaya çalışılmaktadır (58,59).

Hemoglobin, demir atomu içeren protoporfirin halkası “hem” ve buna kovalen bağlarla bağlanmış 4 globin zincirinden oluşur. İnsan globin genleri, intrauterin dönemden erişkin döneme kadar ontogenetik bir programın kontrolü altındadır. Farklı globin zincirleri farklı genlerle kodlanır. Globin zincirini kodlayan genler, 2 küçük küme şeklindedir. 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olan bu genlerde, alfa (α) ve zeta (ζ) zincirleri kodlanır. Alfa geninin duplikasyonu ile de $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincirleri oluşturulur. $\alpha 2$ genleri, $\alpha 1$ genlerinden 2-3 kez daha fazla eksprese edilir. β benzeri genler ($\delta, \epsilon, \gamma, \text{Ay}$ ve β) 11. kromozomun kısa kolunda (11p15.5) bulunur. Bu genler kümenin uç kısmında olan lokus kontrol bölgesi tarafından düzenlenmektedir (60). Globin zincir yapımıyla ilgili genlerde olan nokta mutasyon veya delesyon gibi değişiklikler, globin zincir yapımında değişikliklere yol açar (61,62). Globin zincirinin yapısı intrauterin dönemden başlamak üzere hayatın değişik dönemlerinde gelişimsel farklılıklar gösterir. İntrauterin dönemin ilk 8 haftasında embriyonel hemoglobin olarak adlandırılan Gower-1 ($\zeta 2\epsilon 2$), Gower-2 ($\alpha 2\epsilon 2$) ve Portland ($\zeta 2\gamma 2$) hemoglobinleri bulunur. İntrauterin hayatın 9. haftasından sonra baskın hemoglobin yenidoğanda da en çok bulunan fetal hemoglobin (Hb F ($\alpha 2\gamma 2$)) haline gelir. Doğumdan sonra Hb F miktarı giderek azalır. Erişkin tipi hemoglobin yapısı 1 yaşına kadar oluşur. Erişkin hemoglobini, Hb A ($\alpha 2\beta 2$) gestasyonel hayatın 1. ayından sonra görülmeye başlar. Yenidoğanda toplam hemoglobinin %30'unu oluşturur. İlerleyen zamanla azalarak doğumdan 2 ay sonra %50'sini ve 6. aydan sonra yaklaşık %95'ini oluşturur. Hb A2 ($\alpha 2\delta 2$) doğumdan hemen sonra görülmeye başlar. %1,5-3,5 gibi düzeylerde hayat boyu devam eder (α :alfa, β :beta, δ :delta, γ :gama, ζ :zeta, ϵ :epsilon) (62). Erişkinlerde hemoglobinin %95'ini Hb A ($2\alpha, 2\beta$), %2-3'ünü Hb A2 ($2\alpha, 2\delta$) ve %1'den azını Hb F ($2\alpha, 2\gamma$) oluşturur. Erişkinde HbA / HbA2 oranı 30 / 1 şeklindedir (61,63,64).

Hb A2 ve Hb F, erişkin hemoglobininin çok az bir kısmını oluşturur. Bu nedenle delta ve gama talasemiler klinik olarak genellikle belirti vermezler. Fakat erişkinde total hemoglobininin %96' sını Hb A oluşturmaktadır. Bu da Hb

A'nın yapısındaki alfa ve beta globin zinciri ile ilgili talasemilerin klinik olarak önemli olmasının nedenidir (65).

Tablo I: Talasemilerde klinik sınıflama

Talasemi Tipleri	Klinik
Sessiz Taşıyıcı (Alfa veya Beta)	Hematolojik bulgular normal
Taşıyıcı-Minör (Alfa veya Beta)	Hafif anemi ile hipokrom mikrositer eritrositler
İntermedia (Alfa veya Beta)	Orta derecede anemi, düzenli transfüzyon ihtiyacı genellikle yok
Talasemi Major (Beta)	Ağır anemi ile düzenli transfüzyon ihtiyacı
Hidrops Fetalis (Alfa)	Şiddetli anemi nedeniyle in-utero ölüm

2.5.1. Alfa Talasemiler

Homolog kromozomların her birinde ikişer tane bulunmak üzere toplam dört tane alfa globin geni mevcuttur. ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$). Aynı kromozom üzerindeki alfa genlerine $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ olarak adlandırılır. Bu genler yapısal olarak birbirinin kopyası olup bu genlerdeki mutasyonlar ve özellikle delesyonlar sonucu alfa globin zinciri sentezi azalır veya tamamen yok olur (62-64). Bu azalmanın miktarına göre de klinik tablo oluşur. Bugüne kadar 500'den fazla α globin geni mutasyonu bildirilmiş olup bunlar 3 ana grupta toplanmaktadır.

1. Delesyonlar: Alfa talasemide en sık rastlanılan hastalık sebebi olup delesyonların genişliği önemlidir. Klinik fenotipte etkilidir.
2. Nokta mutasyonları: Alfa talasemide nadir olup β -talasemi de önem taşımaktadır.
3. Düzenleyici elementlerde nadir delesyonlar (63-67).

Genlerdeki eksikliğe göre oluşan klinik tablolar:

Sessiz Taşıyıcı (- α / $\alpha\alpha$): Tek bir α -globin geninde parsiyel veya tama yakın delesyon veya fonksiyonel bozukluk bulunur. Bu hastalarda genellikle klinik ve hematolojik patoloji izlenmez. Hafif mikrositoz ve hipokromi vardır, anemi yoktur. Hb elektroforezi normaldir (Hb A2 normal veya düşük, Hb F normal) (63,68).

Alfa - Talasemi Taşıyıcılığı (- α / α veya -/ $\alpha\alpha$): Aynı kromozomdaki veya iki kromozomun her birindeki iki α -globin geninin delesyonu (- α / α veya -/ $\alpha\alpha$) nedeniyle gelişir. Her iki genetik durum klinik olarak benzerdir. Ağır alfa talasemi taşıyıcıları, klinik olarak normal olmakla beraber beta talasemi taşıyıcılarında görülen hafif hipokrom mikrositer anemi gibi laboratuvar bulguları gösterebilirler (63). Hb A2 düzeyinin normal veya düşük olması ile β -talasemi minörden ayrılır (69).

Hb H - (Beta 4) Alfa Talasemi intermedia hastalığı: Dört alfa geninden üçünde parsiyel veya tam delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır (68). Hb H hastalığında klinik bulgular ya talasemi intermedia gibi olur ya da ondan da hafif bir tabloya meydana gelir. Genel olarak tanı konma yaşı geç olup yirmili yaşlardadır (70). Hb H hastaları kronik hemolitik anemilerin bütün özelliklerini taşırlar (71-73). Seyrek aralıklarla transfüzyon gerektirebilen bu hastaların periferik yaymalarında, eritrosit içinde kendine özgü inklüzyonlar gözlenir. Bu inklüzyonlara "Heinz body" adı verilir (69). Hb H'nin kolay okside olabilen bir yapıda olması nedeniyle, bu hastalar bazı oksidan ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi oksidan stresle karşılaşılan durumlarda G6PD eksikliğinde meydana gelen şekilde hemolitik alevlenmeler yaşayabilirler. Aplastik ve hipoplastik krizlere karşı duyarlıdırlar (74).

Hidrops Fetalis: Dört alfa geninden dördünde de parsiyel ya da tama yakın delesyon veya fonksiyon kaybı vardır. Etkilenen fetus Hb F ve Hb A yapmak için herhangi bir α -globin zinciri üretemez. Fetal kan başlıca Hb Bart's (γ_4) içerir. Hb Barts'ın oksijene afinitesi Hb A'ya göre en az 10 kat daha yüksektir (75,76).

Değişken miktarda bulunan Hb Portland, O₂ taşıyarak bebekleri canlı tutar. Ağır intrauterin anemi, kalp yetmezliğine neden olur. Doğumdan sonra total exchange transfüzyon ve yaşam destek tedavisi sağlanmaz ise fetüs hipoksiye bağlı kısa sürede kaybedilir. Gebeliğin erken döneminde tanı konulması durumunda intrauterin transfüzyonlarla gebelik yakın takip edilir (68,77).

2.5.2. Beta Talasemiler

Beta talasemiye neden olan mutasyonlar β -globin geninde olup bugüne kadar 889 mutasyon saptanmıştır (78). Bu mutasyonların çoğu nokta mutasyon olmak üzere birkaç bazın eklenmesi veya delesyonu şeklinde de olabilir (79). β -globin geninde oluşan delesyonel veya non-delesyonel mutasyonlar transkripsiyon, processing veya translasyonu etkilemeleri sonucunda β -globin sentezini bozarlar (80). β -globin geni üç ekzon ve iki intronu kapsar. Bazı mutasyonlar β -globin geninin ekspresyonu tamamen yok ederek β^0 talasemi oluşumuna neden olurken; bazı mutasyonlar β -globin ekspresyonunu yok etmeyip sadece azaltır. Bu durumda da β^+ talasemi kliniği oluşur (81). Yapılan çalışmalar sadece yirmi β -talasemi allelinin, β -talasemi mutasyonlarının %80'inden daha fazlasından sorumlu olduğunu göstermiştir. Bu nedenle her toplumun kendine özgü mutasyonlara sahip olduğu söylenebilir (82). Dünya popülasyonunun yaklaşık %3 kadarının (150 milyon) β -talasemi geni taşıyıcısı olduğu bilinmektedir. Bu genler özellikle İtalya ve Yunanistan'da yaşayanlarda daha sıktır (83). Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığının çok sık olduğu bilinmekte olup Türkiye'de yaklaşık 1.300.000 β -talasemi taşıyıcısı ve 4000 civarında β -talasemi hastası bulunmaktadır (84).

2.5.2.1. Beta Talasemide Patofizyoloji

Beta talasemide, bozuk olan β -globin zincir yapımı olduğu için α -globin zincir sentezi normal olarak devam etmektedir. Dolayısıyla β ve γ globin zincirlerine oranla daha çok α -globin zinciri bulunur. β -globin zinciri ile birleşemediğinden açıkta kalmış olan fazla miktardaki α -globin zincirleri hemoglobin tetramerlerini oluşturamazlar. Açıkta kalan α zincirleri, eritroid

prekürsörler içinde ışık ve elektron mikroskoplarında görülebilen büyük inklüzyon cisimleri olarak çökerler. Bu inklüzyon cisimcikleri “heinz body” olarak adlandırılır. Bu inklüzyonlar; denatüre hemoglobinden oluşan gerçek Heinz cisimciğinden farklı olarak, sadece α -zinciri içerirler. Bir kısmı hem ile bağlanarak “hemikrom” oluşumuna yol açar. Oluşan bu inklüzyon cisimleri, eritroid prekürsörlerin intramedüller yıkımına neden olur. Ağır vakalarda, gelişmekte olan eritroblastların büyük çoğunluğu kemik iliği içinde yok olurlar. Sonuçta, γ -globin zincirlerinin de artan miktarlardaki üretimine bağlı olarak Hb F ($2\alpha,2\gamma$) sentezi artar ve δ globin zincir sentezinin artışına bağlı olarak Hb A2 ($2\alpha,2\delta$) düzeyi yükselir (85). Beta talasemide anemi esasen üç mekanizma ile meydana gelir. Bunlardan birincisi alfa zincirlerinin, büyük intrasellüler inklüzyonlar oluşturarak eritroid serinin kemik iliğinde olgunlaşmakta olan genç hücrelerinde çökerek, bu hücrelerin kemik iliğinde olgunlaşmadan parçalanması şeklinde olan inefektif eritropoezdir. İkinci mekanizma α - zincir inklüzyonları içeren eritrositlerin yaşam sürelerini tamamlamadan özellikle dalağın mikrosirkülasyonundan geçerken meydana gelen hemolizdir. Son olarak da eritrositlerin hem hipokromik hem de mikrositer olmasına neden olan hemoglobin sentezindeki azalmadır. β -talasemide β - globulin zincir defekti olduğu için Hb F ve Hb A2 sentezi etkilenmez. Bu nedenle klinik bulgular β - γ - zincir değişiminin olduğu, Hb F’in yerini Hb A’nın aldığı hayatın ilk 6 aylık döneminde ortaya çıkmaya başlar (85).

2.5.2.2.Beta Talasemide Klinik Tablolar

Sessiz Beta Talasemi Taşıyıcılığı: Moleküler defektin β -globin sentezinde çok az oranda azalmaya neden olduğu durumlarda görülür. Sessiz taşıyıcı fenotipi, β globin genindeki iki nokta mutasyonu ile kalıtılır. İtalyan, Bulgar ve Türklerde bu tip fenotipe yol açan en sık mutasyon promotor bölgedeki nokta mutasyonudur (86,87). Sessiz taşıyıcıların bir kısmında, periferik yayma bulguları tipik talasemi bulguları içerirken bir kısmının normaldir (88). Sessiz taşıyıcılar sağlıklı bireyler olup Hb A2 düzeyleri normaldir ve mutlaka β -talasemi minör olan kişilerden ayırt edilmelidir. Homozigot sessiz β -talasemi geni taşıyan bazı hastalar tanımlanmıştır. Bu hastalarda orta düzeyde bir anemi olup (Hb:6-7 g/dl) nadiren transfüzyon gerekebilir. Hepatosplenomegali olabilir. Hb F

seviyeleri %10-15 arasında olup Hb A2 seviyeleri talasemi minör olan kişilerde görülen normal aralıktan daha yüksektir (87).

Beta Talasemi Taşıyıcılığı (Beta Talasemi Minör): Değerlerin normal olduğu hastalar da olabilmesine rağmen, β -talasemi minör olan hastalarda karakteristik olarak Hb F, Hb A2 veya her ikisinde birden yükseklik saptanır. Hemoglobinin değeri genellikle 9-11 g/dl dolaylarında olup ortalama eritrosit hacmi (MCV) düşük, eritrosit sayısı (RBC) genellikle 5 milyon/mm³ üzerinde seyrederek. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) normal veya hafif artmış saptanır. Hb A2 %3.5 üzerindedir. Hb F ise olguların %50'sinde yüksek olup genelde %1-3 olan Hb F değeri az sayıda olguda %5'e kadar yükselebilir (89). Hb A2 düzeyi çevresel faktörlerden de etkilenebilmekte olup demir eksikliği anemisi durumunda yapılan hemoglobin elektroforezlerinde Hb A2 düzeyleri normalden düşük veya normal saptanabilir. Demir eksikliği anemisinin tedavisi sonrasında tekrarlanan elektroforezde Hb A2 düzeyi normalden yüksek saptanarak talasemi minör tanısı konulabilir. B12 ve folik asit düşüklükleri ile beraber olan megaloblastik anemilerde de Hb A2 düzeylerinde yükseklikler saptanabilmektedir (90). Periferik yaymada birçok özellik olabilmekle beraber; eritrositlerde mikrositoz, orta şiddette hipokrominin yanı sıra bazofilik noktalar ve değişik oranda hedef hücreleri, anizositoz, poikilositoz, ovalositoz ve eliptositoz görülebilir (91,92).

β -talasemi minör üç farklı tipte görülebilmektedir.

1-Yüksek Hb A2 ile olan β -talasemi minör: En fazla görülen tip olup Hb A2 % 3,5-8, Hb F %1-5 arasında saptanır (93). β^+ veya β^0 mutasyonlarla olan heterozigotlar farklılık gösterir ve klinik fenotipi β globin geni mutasyonunun β globin zincir üretimi üzerindeki etkisi belirler (80). β^+ taşıyıcılarda MCV ve ortalama hemoglobin miktarı (MCH) daha yüksektir. Homozigot çocuklarında bazen transfüzyona bağımlı anemi bazen de talasemi intermedia kliniği görülebilir (84).

2-Yüksek Hb A2 ve Yüksek Hb F ile Olan Beta Talasemi Minör: Hem Hb A2 hem de Hb F (%5-20) yüksek olup bu hastalarda β gen delesyonu varken δ ve γ genleri sağlamdır (94).

3-Normal Hb A2 ile Olan Beta Talasemi Minör: Bu form β -talasemi minör sessiz taşıyıcılarının ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Heterozigot bireylerdeki bu mutasyonlarda yüksek Hb F (%5-15) ve beraberinde düşük Hb A2 (%2.2-3.7) seviyeleri bulunur. Periferik yaymalarında hipokromi ve mikrositoz mevcuttur (95).

2.5.2.3.Beta Talasemi Minör Ayırıcı Tanısı

Beta talasemi minör için ayırıcı tanıda demir eksikliği anemisi düşünülerek eritrosit belirteçleri kullanılmalıdır (Tablo II). Hafif bir eritrositoz ve belirgin mikrositoz talasemi açısından anlamlı olacaktır (96). Demir eksikliği anemisinde RBC genellikle azalmış olup aneminin kronisitesine göre MCV değeri azalmış veya normal saptanabilir. MCV/RBC oranı Mentzer indeksi olarak adlandırmakta olup 13'ün altında saptanması talasemi minör, 13'ün üzerinde saptanması demir eksikliği anemisi lehinedir. Talasemi minörlü kişilerde eşlik edebilecek demir, B12 ya da folik asit eksikliği gibi durumlar, hastalıklar aneminin derinleşmesine neden olabilir (97,98). Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) demir eksikliği anemisinde genellikle düşük olmakla beraber talasemilerde normal olması beklenir. RDW, anizositozu yansıtan bir parametredir. Normali yaklaşık %12 olup eğer >%14 ise demir eksikliği anemisi lehine anlamlıdır. Hemoglobinopatilerde ve talasemilerde RDW normaldir (99).

Hipokrom mikrositer anemilerde ayırıcı tanı açısından, serum demiri (Fe), demir bağlama kapasitesi (DBK) ve transferin saturasyonu (TS) fonksiyonel açıdan demir eksikliğinin gösterilmesi için çok önemli testlerdir. Ancak Fe tanı için yeterli değildir. Serum demiri yanında DBK de mutlaka istenmelidir. Demir bağlama kapasitesi; transferrinin bağlayabileceği demirin göstergesi olup normalde transferinin 1/3'ü demir bağlarken, yani 300 mcg/dl'lik kapasitesinin yaklaşık 100 mcg/dl'sini bağlarken demir eksikliği durumunda bu kapasitenin çok artması önem taşır. Transferrin ise nefelometrik olarak direkt olarak ölçülebilmekle birlikte günlük pratikte Fe ve DBK ölçümlerinin oranlaması kullanılmaktadır. Transferrin saturasyonu $TS = \frac{Fe}{DBK} \times 100$ formülü ile

hesaplanabilir. Oran < 16 saptandığında demir eksikliği düşünülürken bu oranın < 12 olması ağır tipte bir demir eksikliğini gösterir (100,101).

Dolaşımdaki ferritin seviyesi dokulardaki demir depolarının durumunu gösterir. Düşük serum ferritin seviyesi demir depolarının azaldığını yansıtır. Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde ortalama ferritin düzeyi 35 ng/ml olup demir eksikliği anemisinde ilk bulgu ferritin düzeyinin 10 ng/ml'nin altında oluşudur (102). Toplumsal demir depolarının araştırılmasında ve demir eksikliği anemisinde tanı amacıyla kullanılabilir (103). Ancak ferritin düzeyinin demir eksikliği anemisi dışında enfeksiyöz, enflamatuar, malignansiler ve karaciğer hastalıklarında da yükseliyor olması tanıyı zorlaştırmaktadır (100,137).

Elektroforez bulguları değerlendirmesinde ise eşlik eden demir eksikliği anemisi olup olmaması önemlidir. Demir eksikliğin Hb A2 sentezini azaltması nedeniyle yapılan elektroforezde, Hb A2 düzeyinin normal ya da düşük saptanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle demir eksikliği anemisinin tedavisi sonrasında elektroforez tekrarlanmalıdır (90).

Beta talasemi ve alfa talasemi açısından yapılan ayırıcı tanıda ise Hb A2 ve Hb F yüzdelerine bakılmalıdır. Hipokrom mikrositer eritrositleri olan fakat Hb A2 ve HbF yüzdeleri değişmemiş olan olgularda da alfa talasemiden şüphe edilir. Alfa ve beta talaseminin eşlik etmesi durumunda ise beta talasemi minörde beklenen yüksek Hb A2 ve Hb F değerleri izlenmeyebilir. Aile değerlendirmeleri ve moleküler tetkikler bu tip olguları aydınlatmak açısından faydalıdır (94,96).

Tablo II: Beta Talasemi Minör ve Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısı

	β-Talasemi Minör	Demir Eksikliği Anemisi
MCV/RBC (Mentzer indeksi)	<13	>13
MCHC	Normal/Düşük	Düşük
RDW	Normal	Yüksek
Ferritin	Normal	Düşük
Transferrin Saturasyonu	Normal	Düşük
Hb A2	Normal/Yüksek	Normal

Talasemi minör için tedavi gerekmemekle beraber esas önemi genetik danışmanlık verilmesi açısından dır. Anne ve babanın ikisinin de talasemi minör olması durumunda doğacak çocukların %25'inin talasemi majör olma riski bulunur. Günümüzde prenatal tanı konulabilmesi nedeniyle hastalığın eradike edilebilmesi için sık görüldüğü bölgelerde, çiftlerin talasemi minör açısından taranması ve saptanması durumunda genetik danışma ve prenatal tanı açısından bilgilendirilmeleri gerekir (105,68).

Beta talasemi intermedia: Hayatın en az ilk 5 yılında transfüze olmadan yaşamlarını devam ettirebilen, ortalama 2-4 yaşta tanı alan, talasemi minör ile talasemi majör arasında seyreden, Hb değerlerini transfüzyonsuz 7 gr/dl üzerinde tutabilen talasemi formudur (106). Bu hastalarda orta düzeyli bir hemolitik anemi, hiperbilirubinemi ve hepatosplenomegali bulunur. Masif splenomegali gelişen olgularda splenektomi gerekliliği doğabilir. Klinik durumları transfüzyon gerektirmemekle beraber diyetle alınan demirin artmış emilimi eninde sonunda aşırı demir birikimi ile ilişkili semptomların ve komplikasyonların gelişmesine neden olur. Beta talasemi intermedialı hastalar, bu komplikasyonlar açısından göz önünde bulundurulmalıdır (107,108).

Beta talasemi majör (BTM): İki ağır talasemi geni aynı kişide (beta+/ beta+), (beta+/beta0), (beta0/ beta0) bulunduğu zaman ortaya çıkar. β zincir sentezi hiç yoksa β 0, beta zinciri az sentezleniyorsa β + olarak adlandırılır (109). Hastaların gama globin sentezleyebilme kapasiteleri Hb F (alfa 2 gama 2) düzeyini arttırarak anemiyi hafifletir. Yenidoğan döneminde Hb F düzeyi %70-90 aralığında olup bu bebekler normal bir gelişim gösterirler. Eşlik edebilecek alfa talasemi mutasyonu ise alfa ve beta zincirleri arasındaki dengesizliği hafifleterek daha hafif bir klinik oluşmasını sağlar (110,111). Anemi genellikle gama gen yapımının durduğu 3 aydan sonraki zamanda belirmeye başlar (112). Klinik bulgular genellikle yenidoğanın fizyolojik anemisi düzelemediği için 6 ay – 2 yaş arasında belirginleşir.

2.5.2.4. Beta Talasemi Majorda Laboratuar Bulgular

Hemoglobin düzeyi transfüzyon yapılmadıkça 5 gr/dl'nin altında seyreder. Eritroid seri turnoverının yüksekliği nedeniyle Fe yüksek, TS ise çok yüksektir (113). Ferritin düzeyleri de bir miktar yüksek olup multipl kan transfüzyonu sonucunda olan demir birikimini yansıtır. Diğer hemolitik hastalıklarda da olduğu gibi indirekt hiperbilirubinemi, yükselmiş laktat dehidrogenaz düzeyi ve haptoglobulin düzeyindeki düşüklük bu hastalarda da izlenir. B12, pridoksin düzeyleri genellikle normal olup yüksek sellüler turnoveri olan hastalarda folik asit eksikliği oluşabilir (114-117). Hemoglobin elektroforezinde Hb F miktarı % 10-90 arasında değişir. β^0 -talasemide hiç Hb A oluşmaz (87). Hb A2 %7'ye kadar yükselebilir. Hb A2 normal düzeyde bile olsa Hb A'ya oranı çok artmıştır (105).

2.5.2.5 Beta Talasemi Majorda Klinik Bulgular

2.5.2.5.1. Hematolojik Komplikasyonlar

Karaciğer ve safra kesesi: Hepatomegali hastalığın ilk dönemlerinden itibaren belirgin olup artmış kırmızı hücre yıkımına ve inefektif eritropoeze bağlı hepatomegali gelişir. Diğer hemolitik anemi yapan nedenlere göre BTM'de hepatomegali daha belirgindir. Transfüzyon yokluğunda dahi artmış olan eritropoez intestinal demir emilimini arttırarak kronik demir birikimine neden olur. Demir ilk olarak Kupffer hücrelerini infiltre edip daha sonra hepatositlerde toplanır. Fibrozisi ve son dönem karaciğer hastalığını provake eder (118). Hem katabolizmasına bağlı olarak hastaların üçte ikisinde yaklaşık 15 yaşında safra keselerinde multipl kalsifiye bilirubin taşları bulunur (119).

Dalak: BTM'un erken dönemlerinden itibaren yine artmış kırmızı hücre yıkımına ve ekstramedüller hematopoeze bağlı masif splenomegali gelişir. Splenomegali progresivdir ve hipersplenizm gelişebilir. Splenektomi öncesinde ve sonrasında splenik fonksiyon kaybına bağlı immun yetmezlik gelişir (120). Splenektomi durumunda pnömokoklara karşı aşılama ve antibiyotik profilaksisi gereklidir. Splenektomiyi takiben hastalar inmeyi de içeren artmış tromboembolik fenomen riski altındadırlar (121-123).

Böbrekler: Ekstramedüller hematopoeze sekonder olarak boyutlarında artış olur. Sellüler turnoverin artışından dolayı gelişen hiperürisemi nedeniyle bu hastalar gut nefropatisi gelişimi açısından risklidir.

2.5.2.5.2.Endokrin ve Metabolik Komplikasyonlar

Kronik demir depolanmasına sekonder olarak endokrin ve metabolik anormallikler gelişir (124). Bu sorunlar genellikle yavaş gelişerek hayatın ikinci dekadına kadar ortaya çıkmaz.

Hipotiroidi: Primer subklinik hipotiroidizm ile sınırlı bir tablo vardır (125).

Hipoparatiroidi: Demir depolanmasına sekonder olarak gelişir (126).

Diabetes Mellitus: Glukoz intoleransı genellikle hayatın ikinci dekadında ortaya çıkar. Efektif şelasyon tedavisi ile glukoz intoleransını iyileştirebilir (127).

Büyüme geriliği: Somatomedin karaciğerde sentezlenmekte olup hepatik hemosiderozise bağlı azalması nedeniyle büyüme geriliği ortaya çıkar (128).

Seksüel olgunlaşmada gecikme: Şelasyon tedavisi yetersiz kalan hastalarda hipofizer demir birikimine sekonder olarak gelişen hipogonadizm nedeniyle görülür (124,129).

2.5.2.5.3.Kardiyak Komplikasyonlar

Kardiyak yetmezlik ve anemiye sekonder kardiyak dilatasyon görülebilir. Düzenli kan transfüzyonları ve uygun tedavilerle kısmen geciktirilebilir ancak bu da kardiyak hemosiderozisle sonuçlanarak miyokardiyal demir birikimine neden olur (130,131). Myokardda demir birikimi ve kronik anemi nedeniyle geliştiği gösterilen myokardiyal fibroz, nekroz ile sonuçlanan bu patolojik tablo aritmilere de yol açmaktadır. Rekürren perikardit ve tamponad tablosu da sıklıkla meydana gelir (132,109).

2.5.2.5.4.İskelet Sistemi Komplikasyonları

Bu komplikasyonlar, kemik iliğinin invazyon ve genişlemesine bağlı gelişir. Epifizlerin erken füzyonu karakteristik olarak ekstremitelerde özellikle kollarda kısalığa neden olur. Kemik iliğinin genişlemesine bağlı olarak uzun kemiklerde incelme nedeniyle patolojik kırıklar meydana gelebilir. Omurgalarda kompresyon fraktürleri nedeniyle nörolojik defisitler gelişebilir. Bu hastalarda sırt ağrıları, spinal asimetri, skolyoz görülebilir (133).

2.5.2.5.5.Pulmoner Komplikasyonlar

Nedeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber bu hastalarda orta dereceli akciğer fonksiyon bozuklukları, restriktif sorunlar, küçük hava yollarında obstrüksiyon meydana gelebilir (134).

3.MATERYAL VE METOD

3.1.Örnek Seçimi ve Yöntem

Bu çalışma tıbbi etik kurul onamı alınması sonrasında, 2014 Eylül- 2015 Eylül tarihleri arasında 1 yıllık süre içerisinde Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve tetkiklerinde uzamış sarılık tespit edilen 69 hasta üzerinde yürütüldü.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. 2 haftadan büyük term, 3 haftadan büyük preterm yenidoğanlar
2. Başvuruda total bilirubin düzeyi ≥ 5 mg/dl (135)

Hastalardan ilk başvuruda hemogram, total / indirekt bilirubin düzeyleri, DC, tiroid fonksiyon testleri, TİT / idrar kültürü, G6PD, idrar indirgen madde ve periferik yayma tetkikleri çalışıldı. 1 yaşına geldiklerinde hemoglobin elektroforezi ve hemogram tetkikleri çalışılması planlandı. Hb F düzeyinin %5 (136), Hb A2 düzeyinin %3.5 (89) üzerinde olması talasemi taşıyıcılığı açısından anlamlı olarak kabul edildi.1 yaşında alınan tam kan sayımında, hemoglobin düzeyi 10.5 g/dl'nin altında olan hastalar anemik olarak belirlendi (137).

3.2. Biyokimyasal Analizler

Tam kan sayımı EDTA' lı tüp örneklerinden elektriksel empedans yöntemi ile otoanalizörde (Beckman Coulter LH780, Kaliforniya, Amerika) çalışıldı. Hemoglobin elektroforezi EDTA' lı tam kan örneklerinden HPLC yöntemi ile (Tosoh G8, Kaliforniya, Amerika) çalışıldı. Free T3, FreeT4 ve TSH testleri serum örneklerinde kemiluminesans yöntem ile otoanalizörde (Beckman Coulter UniCel DXI 800 Immunoassay Systems, Kaliforniya, Amerika) çalışıldı. İdrar örnekleri kimyasal analizleri reflektans fotometri yöntemi ile mikroskopik bakısı otomatik partikül tanımlama yöntemleri ile otoanalizörde (Iricell 2000, Kaliforniya, Amerika) çalışıldı. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz testi EDTA'lı tam

kan örneklerinden spektrofotometrik olarak ticari kitlerle (Trinity Biotech, Wicklow, İrlanda) otoanalizörde (AU 5800 Beckman Coulter, Kaliforniya, Amerika) çalışıldı. Total bilirubin ve direkt bilirubin serum örneklerinde spektrofotometrik olarak otoanalizörde (AU 5800 Beckman Coulter, Kaliforniya, Amerika) çalışıldı. İdrarda indirgen madde Benedict yöntemi ile ölçülmüştür. İdrar kültürleri için saf üremiş herhangi bir üropatojen için tür düzeyinde tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri vitek 2 duyarlılık test sistemleri kullanılarak yapılmıştır. Direkt Coomb's tetkiki ve kan grupları hasta eritrosit süspansiyonlarından jel santrifügasyon tekniği ile çalışıldı (Across Gel Newborn, Kocaeli, Türkiye).

3.3. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler SPSS sürüm 15.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapmalar kullanılarak sunuldu. Verilerin normal dağılım gösterdiği durumlarda Student's T Testi, göstermediği gruplarda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Korelasyon testleri, Pearson Correlation testi ile yapılmıştır. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 29'u (%42) kız, 40'ı (%58) erkek olmak üzere 69 uzamış hiperbilirubinemili hasta alındı. Hastaların 13 (%18.8) tanesi preterm, 56 (%81.2) tanesi term yenidoğanlardı.

Uzamış hiperbilirubinemi etyolojisine yönelik olarak hastaların ilk başvurularında alınan tetkiklerinde, 69 hastanın 68'inde (%98.6) tiroid fonksiyon testleri normal saptanmış olup 1 (%1.4) hastada konjenital hipotiroidi saptandı.

G6PD çalışılan 42 (%60.9) hastanın tamamında tetkik normal saptandı.

Hastaların 7'sinde (%10.1) enfeksiyon bulgusu mevcuttu (6 hasta idrar yolu enfeksiyonu ve 1 hasta pnömoni/sepsis).

İdrar indirgen madde 16 (%23.2) hastada çalışılmış olup 1 (%6.3) hastada patolojik, 15 (%93.8) hastada normal olarak saptandı.

1 hastada Rh uyuşmazlığı, 1 hastada ABO ve Rh uyuşmazlığı ve 1 hastada subgrup uyuşmazlığı vardı. Ancak Direkt Coomb's testi tüm hastalarda negatif saptandı. 1 hasta, sferositoz açısından izleme alındı.

Periferik yaymalarda hastaların 52'si (%75.3) normal olarak değerlendirilirken, 6 (%8.6) hastada "target cell", 5 (%7.2) hastada sferosit, 1 (%1.4) hastada polikromazi, 5 (%7.2) hastada hipokromi ve mikrositoz izlendi.

Periferik yayma bulguları normal olan hastalar ile periferik yaymasında anormal bulguları olan hastaların, total ve indirekt bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

1 (%1.5) hastada uzamış hiperbilirubinemiye neden olabilecek sefal hematoma öyküsü mevcuttu.

Hastaların %52.7'sinde etyolojik faktör bulunamadığından, bu hastaların uzamış sarılıklarının anne sütü sarılığı olduğu düşünüldü.

Tablo III. Uzamış sarılıklı yenidoğanların ilk başvuru tetkikleri

Tetkik	Sayı	Yüzde
Tiroid fonksiyon testleri		
Normal	67	98.6
Patolojik	1	1.4
Toplam	68	100
G6PD		
Normal	42	100
Patolojik	0	0
Toplam	42	100
Enfeksiyon(iye/sepsis)		
Normal	62	89.9
Patolojik	7	10.1
Toplam	69	100
İdrar indirgen madde		
Normal	15	93.7
Patolojik	1	6.3
Toplam	16	100
DC		
Normal	69	100
Patolojik	0	0
Toplam	69	100
Periferik yayma		
Normal	52	75.3
Target cell	6	8.6
Sferosit	5	7.2
Polikromazi	1	1.4
Hipokromi ve mikrositoz	5	7.2
Toplam	69	100

Uzamiş hiperbilirubinemili hastaların başvurusundaki tam kan sayımı verileri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo IV: Uzamiş sarılıklı yenidoğanların başvurusundaki tam kan sayımı verileri

	Hb (gr/dl)	HTC (%)	RBC (x10⁶/mm³)	MCV (fl)	RDW (%)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)
Ortalama ±SD	12.7±2.9	37.1±9.0	3.7 ±0.7	97.4±7.4	16.5±2.4	33.3±2.4	34.4±1.6
Median	12.6	36.7	3.7	97.6	16	33.5	34
Min	6.6	18.8	2.0	70.7	12.4	23.8	31.5
Max	18.5	55.7	5.5	114.2	27.3	40.6	43.2

69 hastanın başvurusundaki total bilirubin ortalaması 10.3 mg/dl ±3.5 SD (median:10.1 mg/dl, min:5.1 mg/dl, max:22.9 mg/dl) ve indirekt bilirubin ortalaması 9.4 mg/dl ±3.4 SD (median: 9.3 mg/dl, min:3.5 mg/dl, max:20.6 mg/dl) saptandı.

Tablo V. Uzamiş sarılıklı yenidoğanların başvurusundaki total - indirekt bilirubin verileri

	Ortalama ±SD	Median	Min	Max
Total bilirubin (mg/dl)	10.3±3.5	10.1	5.1	22.9
İndirekt bilirubin (mg/dl)	9.4±3.4	9.3	3.5	20.6

Çalışmadaki 13 preterm ve 56 term hastanın hemoglobin, total ve indirekt bilirubin ortalamaları tablodaki gibi olup iki grup arasında anlamlı fark elde edilmedi.

Tablo VI. Term ve preterm yenidoğanların total - indirekt bilirubin ve 1 yaş hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması

	Sayı	Ortalama ±SD	P değeri*
Hb (g/dl)			
Term	56	10,9 ±1.0	0,092
Preterm	13	11,4 ±0.8	
Total bilirubin (mg/dl)			
Term	56	10,5 ±3.7	0,284
Preterm	13	9,4 ±2.5	
İndirekt Bilirubin (mg/dl)			
Term	56	9,7 ±3.6	0,299
Preterm	13	8,5 ±2.4	

*Student's T testi

MCV < 70 fl ve RBC > 5 x10⁶/mm³ olan 5 hasta (%7.2) saptandı. Bu hastaların 3'ünde HPLC'de anormal bulgu saptanmıştır. MCV < 70 fl ve RBC > 5 x10⁶/mm³ olan hastalar ve diğer hastaların total - indirekt bilirubin düzeyleri tablo V'deki gibi olup aralarında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo VII. MCV < 70 fl ve RBC > 5 x10⁶/mm³ olan hastalar ve diğer hastaların total - indirekt bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması

	MCV<70 fl ve RBC>5x10 ⁶ /mm ³ (N:5)	Diğer hastalar (N:64)	P değeri*
Total bilirubin (mg/dl)	10.5 ±3.5	9.0 ±4.8	0.18
İndirekt bilirubin (mg/dl)	9.6 ±3.3	8.3 ±4.7	0.20

*Man Whitney U testi

Uzamış hiperbilirubinemi nedeniyle izleme alınan hastaların 1 yaşında alınan tam kan sayımlarına ait özellikler aşağıdaki tablo VIII'de verilmiştir.

Tablo VIII. Uzamış sarılıklı yenidoğanların 1 yaştaki hemogram verileri

	Hb (g/dl)	HTC (%)	RBC (x10 ⁶ /mm ³)	MCV (fl)	RDW (%)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)
Ortalama ±SD	11±1.0	33.9±2.9	4.5 ±0.3	73.7±8.6	16.1±2.9	24.2±2.6	32.2±2.4
Median	11	33.8	4.5	75.4	15.1	24.9	32.5
Min	8.2	25.2	3.87	3.87	12.7	17	13.6
Max	13.2	41.2	5.64	5.64	26.1	28.1	34.2

Uzamış hiperbilirubinemisi olan 69 hastanın 45'inde HPLC çalışılabilmiş olup 2'sinde (%4.4) Hb A2 düzeyi %3.5 üzerinde saptandı. 45 hastanın 6'sinde (%13.3) Hb F düzeyi %5 üzerinde saptandı. Bu hastaların da 1'inde (%2.2) hem Hb F düzeyi %5 hem de Hb A2 düzeyi %3.5 üzerinde idi.

Tablo IX. Uzamış sarılıklı yenidoğanların 1 yaştaki anormal HPLC verileri

	Sayı	Yüzde %
Klasik β-Talasemi Taşıyıcı	2	4.4
Hb A2 ve Hb F yüksek	1	
Hb A2 yüksek, Hb F normal	1	
Hb F yüksek, Hb A2 normal	5	11.1
Toplam Anormal HPLC	7	15.5

Hb F düzeyi yüksek ve Hb A2 düzeyi normal olan 5 (%11.1) hastanın MCV ortalaması 73.6 fl, RBC ortalaması ise $4.5 \times 10^6/\text{mm}^3$ 'tür. Bu hastaların 1 tanesinde MCV < 70 fl ve RBC > $5 \times 10^6/\text{mm}^3$ saptanmıştır.

Uzamış hiperbilirubinemili hastaların 1 yaşındaki hemogram sonuçlarına göre hastaların 18'i (%26.5) anemik olarak değerlendirilirken, 50 hasta (%73.5) normal olarak değerlendirildi. Anemik hastaların, 4 (%22.3) tanesinde Mentzer indeksi ≤ 13 ve 14 (%77.7) tanesinde Mentzer indeksi >13 idi. Mentzer indeksi talasemi taşıyıcılığını desteklemekte olan 4 hastanın HPLC değerlendirmelerinde; 2 hasta Klasik β -talasemi taşıyıcısı iken diğer 2 hasta olağan saptandı.

Beta talasemi taşıyıcılığı ile uyumlu ve/veya anormal HPLC bulguları olan 7 hastanın (%15.5), 3'ünde (%42.8) anemi mevcuttu. Bu anemik hastaların 2 tanesi klasik β -talasemi taşıyıcısı ve Mentzer indeksi ≤ 13 saptandı.

Anemik hastaların total ve indirekt bilirubin düzeyleri ile anemik olmayan hastaların total ve indirekt bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo X. Anemik olan ve olmayan hastaların total ve indirekt bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması

	Sayı	Ortalama ±SD	P değeri*
Anemik			
Total bilirubin (mg/dl) İndirekt bilirubin (mg/dl)	18	10,6 ±3.6 9,7 ±3.4	0,39
Normal hemoglobin			
Total bilirubin (mg/dl) İndirekt bilirubin (mg/dl)	50	9,7 ±3.5 8,8 ±3.6	0,32

*Student's T Testi

Total bilirubin ve indirekt bilirubin düzeyleri açısından ortalama değerler cut-off olarak kabul edilerek değerlendirildiğinde, hastaların 1 yaş hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo XI. Total ve indirekt bilirubin değerlerinin 1 yaş hemoglobin düzeyine etkisi

	Hb (gr/dl) Ortalama ±SD	P değeri*
Total bilirubin ≤ 10.1 mg/dl olan hastalar	10.9 ±1.1	0.52
Total bilirubin > 10.1 mg/dl olan hastalar	11.1 ±1.0	0.52
İndirekt bilirubin ≤ 9.2 mg/dl olan hastalar	10.9 ±1.1	0.55
İndirekt bilirubin >9.2 mg/dl olan hastalar	11.1 ±0.9	0.55

*Student's T Testi

Anormal HPLC bulgusu olan 7 (%15.5) hasta ile normal HPLC bulguları olan 38 (%84.4) hastanın hemoglobin düzeyleri ve eritrosit belirteçleri aşağıdaki tabloda belirtilmiş olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi.

Tablo XII. Anormal ve normal HPLC bulguları olan hastaların 1 yaştaki hemoglobin ve eritrosit belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

	Sayı	Ortalama ±SD	P değeri*
Hb (g/dl)			
Anormal HPLC	7	10.4 ±0.8	0.307
Normal HPLC	38	10.9 ±1.1	
RBC (x 10 ⁶ /mm ³)			
Anormal HPLC	7	4.7 ±0.4	0.30
Normal HPLC	38	4.5 ±0.3	
MCV (fl)			
Anormal HPLC	7	68.8 ±9.7	0.151
Normal HPLC	38	73.1 ±6.4	
RDW (%)			
Anormal HPLC	7	17.4 ±4.4	0.512
Normal HPLC	38	16.6 ±2.5	
MCH (pg)			
Anormal HPLC	7	22.2 ±3.7	0.203
Normal HPLC	38	23.7 ±2.6	
MCHC (g/dl)			
Anormal HPLC	7	32.1 ±1.0	0.813
Normal HPLC	38	31.8 ±3.2	

*Student's T Testi

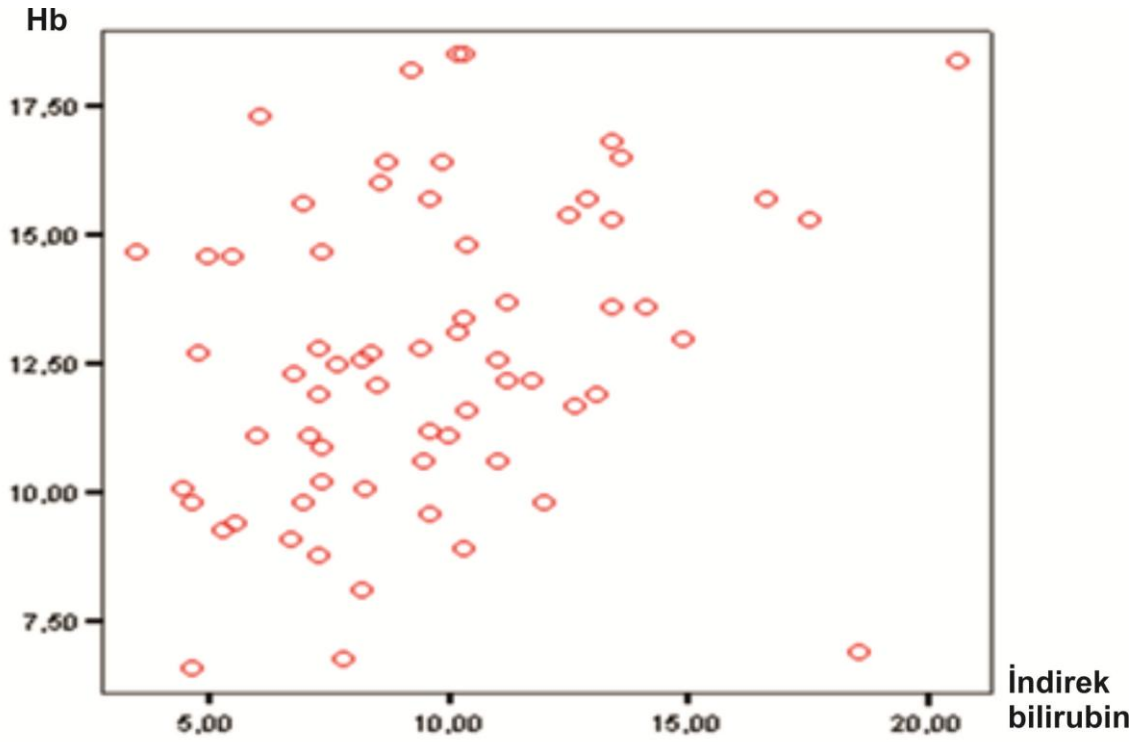
HPLC'de anormal bulguları olan hastaların total bilirubin ortalaması 8,4 mg/dl $\pm$ 3.0 SD ve indirekt bilirubin ortalaması 7,7 mg/dl $\pm$ 2.8 SD saptandı. HPLC bulguları normal olan hastaların total bilirubin ortalaması 10,4 mg/dl $\pm$ 3,8 SD, indirekt bilirubin ortalaması 9,5 mg/dl $\pm$ 3.8 SD saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi.

Tablo XIII. Anormal ve normal HPLC bulguları olan hastaların total ve indirekt bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması

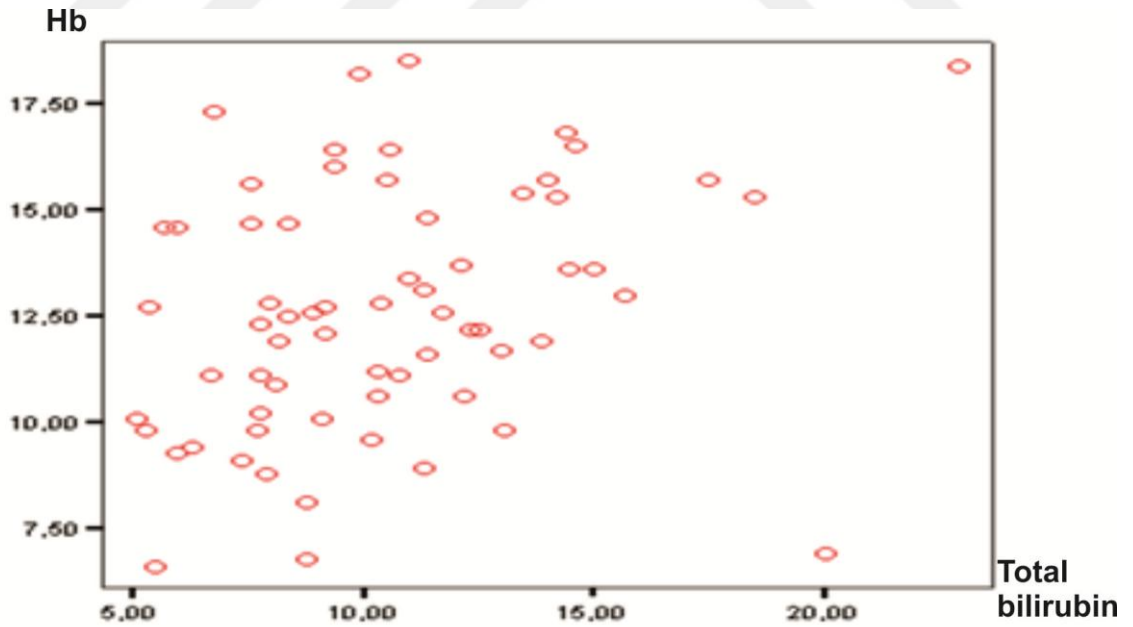
	Sayı	Ortalama ±SD	P değeri*
Total bilirubin (mg/dl)			
Anormal HPLC	7	8,4 ±3.0	0, 21
Normal HPLC	38	10,4 ±3.9	
İndirekt bilirubin (mg/dl)			
Anormal HPLC	7	7,7 ±2.8	0,23
Normal HPLC	38	9,5 ±3.8	

*Student's T Testi

Uzamış sarılıklı yenidoğanların ilk başvuruda alınan tam kan sayımlarındaki Hb düzeyleri ile 1 yaştaki Hb düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (r: 0.11 p:0.34). Hastaların ilk başvurusundaki Hb düzeyleri ile indirekt bilirubin düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (r:0.302 p:0.013)(Şekil 2). Yine hastaların ilk başvuruda saptanan Hb düzeyleri ile total bilirubin düzeyleri arasında da zayıf bir korelasyon izlenerek istatistiksel olarak anlamlı bulundu (r:0.314, p:0.010) (Şekil 3).



Şekil 2: Uzamış sarılıklı yenidoğanların ilk başvurusundaki hemoglobinleri ile indirekt bilirubin düzeylerinin korelasyonu



Şekil 3: Uzamış sarılıklı yenidoğanların ilk başvurusundaki hemoglobinleri ile total bilirubin düzeylerinin korelasyonu

5.TARTIŞMA

Hastanemize 2014 Eylül - 2015 Eylül tarihleri arasında başvurusu olan 151 uzamış sarılıklı yenidoğanın ancak 69'u çalışmaya dahil edilebildi. Bu hastaların %42'si (N:29) kız ve %58'i (N:40) erkekti. Çalışmaya alınan hastalar, Çocuk Hematoloji poliklinik izlemine alındılar.

Uzamış sarılık etyolojisini değerlendirmek üzere Kuzey Hindistan'da 2003 Temmuz -2004 Ağustos tarihleri arasında yapılmış olan çalışmada 66 uzamış sarılıklı hastanın %24'ünde G6PD eksikliği, %14'ünde Rh uyuşmazlığı, %5'inde idrar yolu enfeksiyonu, %2.6'sında hipotiroidi saptanmış ve %46 hastada herhangi bir etiyolojik faktör bulunamamış. Sonuçlardaki yüksek G6PD yüksekliği çalışmanın yapıldığı coğrafik konuma bağlanmış olup o bölge için genel G6PD eksikliği prevalansı %5-28 aralığında verilmiş. Kardeşlerde uzamış sarılık olması, doğumda oksitosin kullanımı ve G6PD eksikliği regresyon analizlerinde bağımsız prediktör olarak saptanmış (138).

Türkiye'de ise G6PD eksikliği etnik gruplara ve bölgelere göre farklılıklar göstermekle birlikte % 0.5 - 11,4 arasında değişmektedir (139). Ancak, çalışmamıza dahil edilmiş olan uzamış hiperbilirubinemili hasta grubunda 42 hastanın hiçbirinde G6PD eksikliği saptanmamıştır.

Çetinkaya ve arkadaşlarının Uludağ Tıp Fakültesinde yapmış olduğu çalışmada; total bilirubin düzeyi 5 mg/dl üzerindeki hastalar, uzamış sarılık olarak kabul edilerek toplanan 154 olgunun yapılan tetkikleri sonrasında %14'ünde idrar yolu enfeksiyonu ve %15 klinik sepsis, %10 grup uyuşmazlıklarına bağlı hemolitik nedenler, %8 olguda konjenital hipotiroidi saptanmış. %53 olguda neden bulunamayıp anne sütü sarılığı olarak değerlendirilmiş. Hemolitik gruptaki 16 hastanın 5'inde ABO uyumsuzluğu, 3'ünde G6PD eksikliği, 1'inde eritrosit membran defekti, 1'inde subgrup uyumsuzluğu mevcutmuş. Etiyoloji ile bilirubin düzeyi ilişkisiz saptanmakla beraber idrar yolu enfeksiyonlu olgularda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek indirekt hiperbilirubinemi saptanmış (135). Literatürde uzamış sarılıklı olgularda konjenital hipotiroidi oranı %1.2 ile %25 arasında olarak belirtilmiştir (140,141). Bizim çalışmamızda da uygun şekilde 69 hasta içinde 1 (%1.4)

hastanın tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanarak konjenital hipotiroidi açısından izleme alınmıştır.

Bilgen ve arkadaşları, 102 hiperbilirubinemili hastada yürüttükleri çalışmada %8 oranında idrar yolu enfeksiyonu bildirmişlerdir (142). Ghaemi ve arkadaşları ise 400 sarılıklı term bebekte %5,8 oranında idrar yolu enfeksiyonu saptamışlardır (143). Bu yüzdeler ile bizim çalışmamızda saptanan %8,6'lık (N:6) idrar yolu enfeksiyonu yüzdesi benzerdir.

Yine 1993 Ocak-1997 Ocak tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada; alınan %28.8'i preterm ve %71.2'si term, 45 olgunun %28.8'inde anne sütü sarılığı, %13'ünde ABO uyumsuzluğu, %6'sında Rh uyuşmazlığı, %11'inde sepsis, %4'ünde koyulaşmış safra sendromu, %2'sinde sefal hematoma, %8'inde prematürite, %6'sında tiroid fonksiyon bozukluğu, %4'ünde safra yolu patolojisi, %4'ünde annede oksitosin kullanımı, %4'ünde ise Down Sendromu neden olarak belirlenmiş (144). Yine bizim çalışmamızda da %1.4 hastada (N:1) uzamış sarılık etiyojisi sefal hematoma bağlanmıştır.

Çalışmamıza alınan 69 hastanın yapılan periferik yayma değerlendirmelerinde 69 hastanın 52'si (%75.3) normal olarak değerlendirilirken, 6 (%8.6) hastada "target cell", 5 (%7.2) hastada "sferosit", 1 (%1.4) hastada "polikromazi", 5 (%7.2) hastada hipokromi ve mikrositoz izlendi. Periferik yaymasında sferosit izlenen 5 hastanın 1'i izlemde hereditör sferositoz olarak Çocuk Hematoloji poliklinik izlemine alındı. Hastaların 1'inde hem ABO uyuşmazlığı hem Rh uyuşmazlığı, 1'inde Rh uyuşmazlığı ve 1 tanesinde de subgrup uyuşmazlığı saptanmıştır. Ancak bu hastalarda DC pozitifliği saptanmamıştır.

Anemi, eritrosit kitlesinin ve/veya hemoglobin düzeyinin yaş ve cinsine göre ortalama değerlerin iki standart sapma altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda ortalama hematolojik parametreler yaşa göre farklılık göstermekle beraber ırklar arasında da değişkenlik mevcuttur (145,146).

Demir eksikliği anemisi, çocukluk çağıının en sık görülen hematolojik hastalığıdır ve tüm yaş gruplarında görülebilir. Özellikle 6-24. aylar arasında ve adolesan dönemde daha sıktır (147,148).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Türkiye gibi süt çocukluğu döneminde demir eksikliği sıklığının çok yüksek olduğu ülkelerde tüm çocuklara 6-12 aylar arasında 1 mg/kg/gün elementer demir önermektedir. Son yıllarda Sağlık Bakanlığı birinci basamak sağlık merkezlerinde ücretsiz olarak bu uygulamayı sürdürmektedir (102). Evliyaoğlu ve arkadaşları (67) Adana'da yaptıkları çalışmada 9 aylık süt çocuklarında demir eksikliği anemisini % 62,5, demir eksikliğini ise % 78 bulmuşlardır (149).

WHO'nun 1993-2005 yılları arasında tüm dünyadaki okul öncesi yaştaki (0-5 yaş) çocukların verileri toplanarak hazırlanmış çalışmasına göre anemi prevalansı; Afrika'da %67.3, Amerika'da %29.3, Güneydoğu Asya ülkelerinde %65.5, Avrupa'da %21.7, Doğu Akdeniz ülkelerinde %46.7, Batı Pasifikte %23.1 olarak saptanmıştır (28). En yüksek prevelans ise okul öncesi yaş gruplarında saptanmıştır. Az gelişmiş ülkelerde bu sıklık %42.8, orta düzeyde gelişmiş ülkelerde %25.7, iyi gelişmiş ülkelerde ise %9.1 olarak belirtilmiştir (150). Çalışmamızda da hastaların %26.4'ünde anemi saptanmış olup WHO çalışması ile karşılaştırıldığında; saptadığımız anemi oranlarının orta düzeyde gelişmiş ülkelerin prevelansı ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Lafferty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; beta talasemi minörden şüphelenilmesinde, tam kan sayımındaki en güvenilir parametrenin RBC olduğu söylenmiştir (151). Çalışmamızdaki verilerde de anormal HPLC bulgusu olan hastaların RBC düzeyi, normal HPLC bulguları olan hastaların RBC düzeyine göre yüksek olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durumu çalışmamızdaki olgu sayısının yetersizliğine bağlayabiliriz.

Ehsani ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada; demir eksikliği anemisi ile beta talasemi minörün ayırıcı tanısında Mentzer indeksinin %95 oranında doğru tanı koymayı sağladığını ve doğru tanı koymada en önemli indeks olduğunu belirtmişlerdir (152).

Beta talasemi taşıyıcılık oranları Türkiye'de %2.1 dolaylarındadır. Çeşitli coğrafi bölgelerde farklı sıklıklar görülmektedir. Ege, Akdeniz ve Trakya bölgelerinde taşıyıcılık oranları yüksektir. İzmir'de %4.8, Aydın'da %5.1 sıklıkla görülmektedir (84). Çalışmamızda da Manisa ilinde uzamış sarılıklı hastalarda klasik β -talasemi taşıyıcılığı oranları %4.4 şeklinde saptanmıştır. Bu oran

Türkiye ortalamasının üzerinde olup Ege Bölge ortalaması ile uyumludur. Ancak hastalarımızın %15.5'inde anormal HPLC bulguları mevcuttur. Bu hastaların klasik β -talasemi taşıyıcılığı dışındaki %11.1'inde diğer talasemi taşıyıcılığı formları (delta-beta, alfa vb.) bulunabilir.

Çalışmamızda anormal hemoglobin varyantları, HPLC yöntemi ile belirlenmiştir. Bu yöntem özellikle talasemilerde düzeyi önemli olan Hb A2 için yüksek doğrulukta bir ölçüm sağlamaktadır (153). HPLC'de anormal bulgusu olan, ancak klasik β -talasemi taşıyıcılığı haricinde kalan hasta grubu ile ilişkili kesin tanıyı koymak üzere DNA dizi analizi yapılması gerekmektedir. Anormal hemoglobinlerin gen düzeyindeki kesin tanısında en çok kullanılan yöntem, DNA dizi analizi yöntemidir (154). Bu yöntem kullanılarak globin geninin DNA dizisinin incelenmesi yapılarak alfa ve beta talasemilere ait mutasyonlar saptanabilmektedir (155).

HPLC yöntemi ile demir eksikliği anemisi olan hastaların Hb A2 düzeyleri düşük saptanacağından bu hastalar β -talasemi taşıyıcılığı açısından atlanmış olabilir. Eşlik eden demir eksikliği anemisi olan hastaların saptanması ve tedavileri sonrasında tekrarlanacak HPLC ile daha doğru sonuçlar elde edilmesi mümkündür.

Uzamış sarılıklı hastaların β -talasemi taşıyıcılığı açısından değerlendirilmeleri için daha geniş kapsamlı, diğer hemoglobin varyantlarının da değerlendirilebileceği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Uzamış sarılıklı yenidoğanlarda β -talasemi sıklığının ve öneminin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmamızın sonuçları ;

1. Çalışmaya alınan 69 hastanın %42'si kız, %58'i erkek ve %18.8'i preterm, %81.2'si term yenidoğanlardı.
2. Hastaların %1.4'ünde konjenital hipotiroidi saptandı.
3. G6PD bütün hastalarda normal saptandı.
4. Hastaların %10.1'inde enfeksiyon bulgusu mevcuttu.(6 hasta idrar yolu enfeksiyonu, 1 hasta pnömoni/sepsis)
5. İdrar indirgen madde %6.3 hastada patolojik saptandı.
6. 1 hastada Rh uyuşmazlığı, 1 hastada Rh ve ABO uyuşmazlığı ve 1 hastada subgrup uyuşmazlığı mevcuttu. Ancak bütün hastalarda DC testi negatif saptandı. 1 hasta sferositoz nedeniyle izleme alındı.
7. Hastaların %52.7'sinde etyolojik faktör bulunamadığından, bu hastaların uzamış sarılıklarının anne sütü sarılığı olduğu düşünüldü.
8. Periferik yaymaların %75.3'ü normal saptandı. %8.6 hastada target cell, %7.2 hastada sferosit, %1.4 hastada polikromazi, %7.2 hastada hipokromi ve mikrositoz izlendi.
9. Periferik yayması normal olan ve anormal bulguları olan hastaların total ve indirekt bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.
10. Term ve preterm hastaların hemoglobin, total ve indirekt bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.
11. $MCV < 70$ fl ve $RBC > 5 \times 10^6 / mm^3$ olan hastalar ile olmayan hastaların total ve indirekt bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.
12. Hastaların %26.5'si hemoglobin düzeyleri 10.5 gr/dl'nin altında olması nedeniyle anemik olarak değerlendirildi.
13. Anemik hastaların %22.3'ünün Mentzer indeksi ≤ 13 ve %77.7 sinin Mentzer indeksi > 13 saptandı.
14. Anormal HPLC sonucu olan 7 hastanın 3 tanesi anemik ve 2 tanesinin Mentzer indeksi ≤ 13 saptandı.
15. Uzamış sarılıklı yenidoğanların ilk başvuru Hb düzeyleri ile total indirekt bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan zayıf bir korelasyon saptandı.

16. %15.5 hastada anormal HPLC bulguları mevcuttu. Hastaların %4.4'ü klasik β -talasemi taşıyıcısı olarak saptandı.

Sonuç olarak, uzamış sarılıklı yenidoğanlarda HPLC ile klasik β -talasemi sıklığı, Türkiye ortalamasının üzerinde ve bölgesel popülasyonla benzer saptanmıştır. Ancak HPLC ile anormal elektroforez bulgusu saptananların oranı %15.5 bulunmuştur. HPLC yöntemi sonrasında DNA dizi analizinin de kullanıldığı, talasemi taşıyıcılarının daha net gruplandırılabilirdiği, yeni ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



7.ÖZET

UZAMIŞ SARILIKLI YENİDOĞANLARDA β -TALASEMİ TAŞIYICILIK SIKLIĞI VE ÖNEMİNİN BELİRLENMESİ

Amaç: Uzamış sarılıklı yenidoğanlarda etyolojide anne sütü sarılığı, Coomb's pozitif ve negatif hemolitik nedenler, enfeksiyonlar, hipotirodi gibi metabolik endokrin nedenler, toksik nedenler, ilaçlar, kromozomal bozukluklar gibi birçok faktör sayılabilmektedir. Çalışmamızda, bu hastalardaki β -talasemi taşıyıcılık sıklığının ve öneminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Bu çalışma, CBÜ Çocuk Hematoloj polikliniğince Etik Kurul Onamı alınarak 2014 Eylül-2015 Eylül tarihleri arasında 1 yıllık süre içerisinde hastanemize başvuran ve tetkiklerinde uzamış sarılık tespit edilen 69 yenidoğan üzerinde yürütüldü. Vakalar ilk başvuruda uzamış sarılık etiyolojisi açısından hemogram, total indirekt bilirubin, DC testi, tam idrar tetkiki/idrar kültürü, idrarda indirgen madde, tiroid fonksiyon testleri, G6PD düzeyi ve periferik yaymaları ile değerlendirildi. β -talasemi taşıyıcılığının belirlenmesi açısından ise 1 yaşına gelen vakalarda hemogram ve hemoglobin elektroforezi değerlendirmesi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilmiş olan 69 hastanın 29'u (%42) kız, 40'ı (%58) erkek olup hastaların 13 (%18.8) tanesi preterm, 56 (%81.2) tanesi term yenidoğanlardı. Uzamış sarılık etiyolojisi açısından yapılan tetkikler sonucunda 68 hastanın 1'inde (%1.4) konjenital hipotiroidi saptandı. 69 hastanın 7 (%10.1) tanesinde enfeksiyon bulgusu (6 hastada idrar yolu enfeksiyonu ve 1 hastada pnömoni/sepsis) mevcuttu. G6PD bakılabilen 42 hastanın tümünde normal saptandı. İdrar indirgen madde 16 hastada çalışıldı ve 1 (%6.3) hastada patolojik saptandı. DC tetkiki tüm hastalarda negatif olarak saptandı. Hastaların 2 tanesinde grup uyuşmazlığı, 1 tanesinde Rh uyuşmalığı ve 1 hastada subgrup uyuşmazlığı ve 1 hastada hereditör sferositoz saptandı. Hastaların %52.7' sinde etyolojik faktör saptanamadığından, bu hastaların uzamış sarılıklarının anne sütü sarılığı olduğu düşünüldü. Hastaların %26.5' i anemik saptanmıştır. Bu hastaların da %22.3' ünün Mentzer indeksi ≤ 13 'tür. 45 hastanın 2'sinde (%4.4)

Hb A2 yüksekliği, 6'sinde (%13.3) Hb F yüksekliği mevcuttu. Bu hastalardan 1'inde (%2.2) hem Hb F düzeyi hem de Hb A2 düzeyi yüksek olarak belirlendi. Anormal HPLC sonucu olan 7 (%15.5) hastanın 2'si ise (%4.4) klasik β -talasemi taşıyıcısı olarak değeriendirildi.

Sonuç: Uzamış sarılıklı yenidoğanlarda HPLC ile %15.5 olguda anormal bulgu olmasına rağmen klasik β -talasemi taşıyıcılığı, Türkiye ortalamasının üzerinde ancak bölgesel popülasyonla benzer saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Uzamış hiperbilirubinemi, β -talasemi taşıyıcı

8.İNGİLİZCE ÖZET

DETERMINING THE IMPORTANCE AND FREQUENCY OF THE β -THALASSEMIA CARRIAGE IN NEONATES WITH PROLONGED JAUNDICE

Purpose: Etiologically; in prolonged jaundiced newborns, breast milk jaundice, Coomb's positive and negative hemolytic reasons, infections, endocrinologic reasons such as hypothyroidism, toxic reasons, medications, chromosomal anomalies are among the factors. In this study the importance and incidence of β -thalassemia carriage is tried to be determined.

Material and Method: This study was carried out on 69 newborns admitted to Celal Bayar University Medical Faculty Pediatric Hematology outpatient clinic between September 2014 - September 2015. Approval from Ethics Committee was obtained. The cases, on first admission, were analysed by total blood cell count, total indirect bilirubin, DC test, urine analysis/urine culture, reductant substances in urine, thyroid function tests, G6PD levels and peripheral blood smear. To determine the β -thalassemia carriage on the age of 1 years, total blood cell count and hemoglobin electrophoresis by HPLC were studied in patients.

Results: Out of 69 patients, 29 were girls (%42), 40 were boys (%58). 13 (%18.8) patients were preterm and 56 (%81.2) were term newborns. Congenital hypothyroidism was found in 1 (%1.4) of the 68 patients. Overall, in 7 (%10.1) newborns, symptoms of infection were present. From these 7 newborns, 6 had urinary tract infection and 1 had pneumonia/sepsis. G6PD test could only be analyzed for 42 (%60.9) patients and all the test results were normal. Reductant substances in urine tests were examined for 16 patients and 1 patient's result (%6.3) was determined to be pathologic. DC test was negative for all patients. 2 (%2.8) patients had ABO incompatibility, 1 (%1.4) patient had Rh incompatibility and 1 (%1.4) patient had subgroup incompatibility. In 1 (%1.4) patient, hereditary spherocytosis was found. In % 52.7 of the patients no etiologic factors were detected, as a result these were considered as breast milk jaundice. %26.5 of the patients were considered anemic and %22.3 of these

patients had Mentzer index ≤ 13 . From 45 patients, 2 (%4.4) had Hb A2 elevation, 6 (%13.3) had Hb F elevation. Both Hb F and Hb A2 elevation was present in 1 (%2.2) patient. 7 (%15,5) patients had abnormal HLPC results. 2 (%4.4) patients were regarded as classic β -thalassemia carriers.

Conclusion: Even though %15.5 of prolonged jaundiced newborns had abnormal HPLC findings, classic β -thalassemia carriage was found to be above average in Turkey but in local population, it was close to average.

Keywords: prolonged hyperbilirubinemia, β - thalassemia carriage.

9.KAYNAKLAR

1. Nelson Textbook of Pediatrics, Türkçe çeviri Dr. Akçay T 2008: 1614-1634
2. Hasanoğlu E. , Düşünsel R. , Bideci A. , Temel Pediatri (Türk Pediatri Derneği). Ankara, Nobel Kitabevi, 2010
3. Madan A MJ, Stevenson DK. . Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW BR, Gleason CA, ed. Avery's Diseases of the Newborn. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1226-1253.
4. Maisels MJ. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Care of the High-Risk Neonate, 5th ed, Klaus MH, Fanaroff AA (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2001. p.324.
5. Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. Biochem J 1981; 196:257.
6. Kleigman R. The fetus and the neonatal infant: Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Kleigman RM BR, Jenson HB, Stanton BF, ed. Nelson Textbook of Pediatrics. 18 th edition ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2008:756-766.
7. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. Aug 5.
8. Maisels MJ. Jaundice. In: MacDonald Mea, ed. Avery's Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn. 6th ed. ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams& Wilkins; 2005:768-846.
9. Bracci R, Bounocore G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic study of neonatal jaundice. Acta Pediatr Scand 1989; 360: 87-92.
10. Watchko JF. Identification of neonates risk for hazardous hyperbilirubinemia: Emerging Clinical insights. Pediatr Clin of North Am 2009; 56: 671-87.
11. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease, In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Newborn. St Louis; Mosby 2002; 1309-1350.
12. Setia S, Villaveces A, Dhillon P, Mueller BA. Neonatal jaundice in Asian, white and mixed-race infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002; 156:276-279.

13. Alpay F. Sarılık. In: Türk Neonatoloji Derneği. Yurdakök M, Erdem G, eds. Neonatoloji. Ankara: Alp Ofset, 2004; 559-578.
14. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, et al. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004; 154(11): 1140-7
15. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *AJDC* 1988; 142: 1065-1069
16. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344:581.
17. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1989; Suppl 360: 101-107.
18. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M. Macrosomia in infants of insulindependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989; 83: 1029-1034.
19. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999; 104: 1198-203.
20. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75: 770-774.
21. Oran O, Gürakan B. Bilirubin metabolizması. In: Özalp, Tunçbilek E, Tuncer M (eds). *Katkı Pediatri Dergisi: Yenidoğan Sarılıkları*. Takav Yayıncılık Ankara 1995; 16:667-679
22. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, et al. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(11): 1140-7.
23. Gale R., Seidman D.S., Dolberg S. Epidemiology of neonatal jaundice in the jerusalem population, *Journal of pediatric gastroenterology and nutrilon* 1990; 10: 82- 6.
24. Bentzen K. Cytokines and natural regulators of cytokines. *İmmunol Lett* 1994;43: 111-23
25. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101: 995-998.
26. Maisels MJ. Jaundice. In: Avery G, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*. Lippincott Williams & Wilkins 1999; pp: 765-819
27. Dağoğlu T. , Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. *Neonatoloji, İstanbul, Nobel Tıp* 2000; 443-460

28. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992; 90: 741-743.
29. McDonagh AF, Chem C. Is bilirubin good for you? *Perinatol* 1990;17: 359-367
30. Hansen TWH, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill, 2012:65-95.
31. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks gestation: an update with clarification. *Pediatrics* 2009; 124; 1193-1198.
32. Prof. Dr.Asuman Çoban, Prof. Dr.Münevver Türkmen, Doç. Dr.Tuğba Gürsoy, Türk Neotoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2014
33. Dağoğlu T. , Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. *Neonatoloji*, İstanbul, Nobel Tıp 2000, 443-460
34. Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008; 28: 389-397.
35. Rudolph Pediatri, Türkçe Çeviri, Prof. Dr.Yurdakök Murat 2013: 978-975-277-488-9
36. American Academy of Pediatrics, Clinical Practise Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Managment of the newborn 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316
37. Herschel M,Karrison T,Wen M,Caldarelli L, Baron B. Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs) test for identifying at risk of hemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide.
38. Watchko JF, Lin Z, Clark RH, et al. Complex multifactorial nature of significant hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatrics* 2009; 124:e868.
39. Maisels M.J. Jaundice neonatology, Fourth Edition , (Eds):Avery G.B, Pletcher M.A. , Mac Donald M. G., J.B. Lippincott Company 1994; 630-725
40. Gartner LM. Neonatal Jaundice, *Pediatr Rev* 1994; 15:422-432
41. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Disease of the Newborn* 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1003-1007

42. Hamosh M. Breast milk jaundice. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990;11:145-149
43. Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri Cilt1, Nobel Tıp Kitabevi 2002;402-420
44. De Carvalho M, Robertson S, Klaus M. Fecal bilirubin excretion and serum bilirubin concentrations in breast-fed and bottle-fed infants. J Pediatr. Nov 1985;107(5):786-790.
45. Pediatrics AAo. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. Jul 2004;114(1):297-316
46. Gartner LM. Breastfeeding and jaundice. J Perinatol. Dec 2001;21 Suppl 1:S25-29; discussion S35-29
47. Grunebaum E, Amir J, Merlob P, et al. Breast mild jaundice: natural history, familial incidence and late neurodevelopmental outcome of the infant. Eur J Pediatr 1991; 150:267.
48. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. Pediatrics 2014; 134:e340.
49. Maisels MJ. Clinical rounds in the well-baby nursery: treating jaundiced newborns. Pediatr Ann 1995; 24:547-552.
50. Alonso EM, Whittington PF, Whittington SH, Rivard WA, Given G. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. J Pediatr 1991;118:425-430.
51. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011; 96:F461.
52. Ç.Asuman, T.Münevver, G.Tuğba. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2014
53. McKiernan PJ. The infant with prolonged jaundice: investigation and management. Curr Paediatr 2001;11:83-9
54. Mieli-Vergani G, Hadzic D. Liver disease. In: Rennie JM, Robertson NRC, editors. Textbook of neonatology. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2005
55. Günça D, Pekçelen Y, Atamer T. Talasemi. In Günça D (Editör) Klinik Hematoloji, İstanbul; Nobel Matbaası 2003: s. 137-147.
56. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia- a global public health problem. Nat Med.1996;2:847-9.
57. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. Blood. 2010;115: 4331-6.

58. Williams TN, Wambua S, Uyoga S, et al. Both heterozygous and homozygous alpha+ thalassemias protect against severe and fatal Plasmodium falciparum malaria on the coast of Kenya. Blood. 2005;106:368-71.
59. Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJ. The increased susceptibility of young red cells to invasion by the malarial parasite Plasmodium falciparum. Br J Haematol. 1980; 45: 285-95.
60. Grosveld F, Dillon N, Higgs D. The regulation of human globin gene expression. Baillieres Clin Haematol, 1993; 6(1): 31-55
61. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassemia. Lancet. 2012;379:373383.
62. Schecher AN. Hemoglobin Research and the origin of molecular medicine. Blood, 2008;112(10), 3927-3938.
63. Viprakasit V. Alpha-thalassemia syndromes: from clinical and molecular diagnosis to bedside management. Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association. 2013;7:329-338.
64. Hartevelde CL, Higgs DR. Alfa-thalassaemia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010;5:13-32
65. Tabbara IA. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. Med Clin North Am, 1992; 76(3): 649-68.
66. Sütçü R, Aylak F, Koçak H, Sipahi T, Vural H, Delibaş N. The investigation of distribution of hereditary alpha-thalassemia mutations in Isparta reservoir. Eur J Basic Med Sci. 2011;1:28-32.
67. Galanello R, Cao A. Alpha-thalassemia. Genetics in Medicine. 2011;13:83-88.
68. İliçin G, Biberoğlu G, Süleymanlar G (Editörler). Hemoglobin ve Hemoglobinopatiler. Talasemi. İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara; Güneş Kitabevi 2003: s.1847-1853.
69. Thein SL. Genetic insights into the clinical diversity of beta thalassaemia. Br J Haematol, 2004; 124(3): 264-74.
70. Oner C, Gurgey A, Oner R, Balkan H, Gumruk F, Baysal E, Altay C. The molecular basis of Hb H disease in Turkey. Hemoglobin 1997; 21: 41-51.
71. Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. Blood 2003; 101:791.

72. Chen FE, Ooi C, Ha SY, et al. Genetic and clinical features of hemoglobin H disease in Chinese patients. *N Engl J Med* 2000; 343:544.
73. Sheeran C, Weekes K, Shaw J, Pasricha SR. Complications of HbH disease in adulthood. *Br J Haematol* 2014; 167:136.
74. Origa R, Sollaino MC, Giagu N, et al. Clinical and molecular analysis of haemoglobin H disease in Sardinia: haematological, obstetric and cardiac aspects in patients with different genotypes. *Br J Haematol* 2007; 136:326.
75. Carr S, Rubin L, Dixon D, et al. Intrauterine therapy for homozygous alpha-thalassemia. *Obstet Gynecol* 1995; 85:876.
76. Naqvi J, Marrow W, Nisbet-Brown E, et al. Normal development of an infant with homozygous alpha thalassemia (abstract). *Blood* 1997; 90(suppl 1):132a.
77. Waye JS, Eng B. Diagnostic testing for a-globin gene disorders in a heterogeneous North American population. *Int Jnl Lab Hem.* 2013;35:306-313.
78. <http://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/counter> HbVar: A Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemias -Summaries of mutation categories
79. Thein SL. Genetic insights into the clinical diversity of beta thalassaemia. *Br J Haematol*, 2004; 124(3): 264-74.
80. Melody JC, Vijay GS, David GN. et al. The Thalassemias. Ed: Orkin S, Nathan David G, Gingsburg D, Look T. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 th edition, 2009 pp.1015-76
81. Birgens H, Ljung R. The thalassaemia syndromes. *Scand J Clin Lab Invest*, 2007;67(1): 11-25.
82. Treisman R, Orkin SH, Maniatis T. Specific transcription and RNA splicing defects in five cloned beta-thalassaemia genes. *Nature*, 1983; 302(5909): 591-6.
83. Lee R, Bithell T, Foerster J. The Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. In Lee R (Editor) *Wintrobe's clinical hematology*, Volume 1, Ninth Edition, Pennsylvania; Williams and Wilkins 1993: s. 1102-1133. 4
84. Türk Hematoloji Derneği, Talasemi Tanı Tedavi Kılavuzu, 2011

85. Şanlılar M. Pediatrik Yaş Grubu Çeşitli Anemik Hastalıkların Ayırıcı Tanısında Serum Solubl Transferrin Reseptörünün Diğer Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Isparta, 2006.
86. Gonzalez-Redondo JM, Stoming TA, Kutlar A, et al. A C →T substitution at nt-101 in a conserved DNA sequence of the promotor region of the beta-globin gene is associated with "silent" betathalassemia. Blood. 1989; 73: 1705-11.
87. Melody JC, Vijay GS, David GN, Stuart HO. The Thalassemias. Ed: Orkin S, Nathan David G, Ginsburg D, Look T. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 th edition, pp.1015-76, W.B. Saunders, Philadelphia, 2009.
88. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG. et al. The Thalassemias. In: Orkin SH, Nahan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE; Lux SE (eds). Nathan and Oski's hamatology of infacy and childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2009. 1015-06.
89. Weatherall DJ. The Thalassemias. Ed: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS. Williams Hematology. 6 th edition, pp.547-79, McGraw- Hill, New York, 2001.
90. Alperin JB, Dow PA, Petteway MB. Hemoglobin A2 levels in health and various hematologic disorders. Am J Clin Pathol, 1977; 67(3): 219-26.
91. Hillman RS, Ault KA, Rinder HM. Thalasemia. In: Hillman RS, Ault KA, Rinder HM. Hematology Clinical Practice: a guide to diagnosis and management. McGraw-Hill, 2008: 65-80.
92. Blood CA, McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM. Current Medical Diagnosis and Treatment. McGraw-Hill Companies, 2006: 481-535.
93. Mazza U, Saglio G, Cappio FC, Camaschella C, Neretto G, Gallo E. Clinical and haematological data in 254 cases of beta-thalassaemia trait in Italy. Br J Haematol, 1976; 33(1): 91-9.
94. Gilman JG. The 12.6 kilobase DNA deletion in Dutch beta zerothalassaemia. Br J Haematol, 1987; 67(3): 369-72.

95. Kaltsoya-Tassiopoulou A, Zoumbos N, Loukopoulos D, Fessas P, Kattamis C, Metaxotou-Mavromati A, Wood WG, Weatherall DJ. 'Silent' beta thalassaemia and normal HbA2 beta thalassaemia. *Br J Haematol*, 1980; 45(1): 177-8.
96. Hegde UM, White JM, Hart GH, Marsh GW. Diagnosis of alphas-thalassemia trait from Coulter Counter 'S' indices. *J Clin Pathol*, 1977; 30(9): 884-9.
97. Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet*. 1973;21:1:882.
98. Schuman JE, Tanser CL, Péloquin R. et al. The erythropoietic response to pregnancy in beta-thalassaemia minor. *Br J Haematol*. 1973; 25: 249-60.
99. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatric Clinics of North America* 1996; 43: 599-622.
100. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron Homeostasis and the assesment of the iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 693-708.
101. Goodnough LT, Skikne Budesonid, Brugnara C. Erythropoietin, iron and erythropoiesis. *Blood* 2000; 96 (3): 823-833.
102. Karakaş Z. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric Cilt 2.2B*. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri 2010; 1297-1310.
103. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *Journal of Internal Medicine* 2000; 226: 349-355.
104. Breuer W, Ermers MJJ, Pootrakul P. Desferrioxamine-chelatable iron, a component of serum non-transferrin-bound iron, used for assesing chelation therapy. *Blood* 2001; 97: 792-798.
105. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Talasemiler. In *Pediatric*. Üçüncü baskı, Cilt 2, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi 2002: s.1059-1061.
106. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood* 2001; 97:3411.
107. Maakaron JE, Musallam KM, Ayache JB, et al. A liver mass in an iron-overloaded thalassaemia intermedia patient. *Br J Haematol* 2013; 161:1.
108. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010; 115:1886.
109. Gümrük F, Altay C. Talasemiler. *Katkı Pediatric Dergisi*, 1995; 16(3): 265-86.

110. Safaya S, Rieder RF, Dowling CE. et al. Homozygous betathalassemia without anemia. *Blood*. 1989; 73: 324-8.
111. Kanavakis E, Wainscoat JS, Wood WG, et al. The interaction of alpha thalassaemia with heterozygous beta thalassaemia. *Br J Haematol*. 1982; 52: 465-73.
112. Tabbara IA. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. *Med Clin North Am*, 1992; 76(3): 649-68.
113. Forget BG. Thalassemia syndromes. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3rd ed, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 2000. p.485.
114. Naselli A, Vignolo M, Di Battista E, et al. Long-term follow-up of skeletal dysplasia in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 Suppl 3:817.
115. Galanello R, Campus S. Deferiprone chelation therapy for thalassemia major. *Acta Haematol* 2009; 122:155.
116. Erdoğan E, Canatan D, Ormeci AR, et al. The effects of chelators on zinc levels in patients with thalassemia major. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27:109.
117. Vatanavicharn S, Pringsulka P, Kritalugsana S, et al. Zinc and copper status in hemoglobin H disease and beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Acta Haematol* 1982; 68:317.
118. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, et al. Heparin in iron overload disorders. *Blood* 2005; 105:4103.
119. Premawardhena A, Fisher CA, Fathiu F, et al. Genetic determinants of jaundice and gallstones in haemoglobin E beta thalassaemia. *Lancet* 2001; 357:1945.
120. Forget BG. Thalassemia syndromes. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3rd ed, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 2000. p.485.
121. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000; 111:467.
122. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99:36.

123. Taher AT, Musallam KM, Nasreddine W, et al. Asymptomatic brain magnetic resonance imaging abnormalities in splenectomized adults with thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost* 2010; 8:54.
124. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol* 2006; 135:574.
125. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, Tolis G. Assessment of thyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia major. *Thyroid*, 2002; 12(2): 151-4.
126. Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with betathalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2002; 24(4): 291-3.
127. Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G, et al. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 2006; 134:438.
128. Wolman IJ, Ortolani M. Some clinical features of Cooley's anemia patients as related to transfusion schedules. *Ann N Y Acad Sci*, 1969; 165(1): 407-14.
129. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187.
130. Hahalis G, Manolis AS, Gerasimidou I, et al. Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: echocardiographic and clinical correlates. *Am Heart J* 2001; 141:428.
131. Kostopoulou AG, Tsiapras DP, Chaidaroglou AS, et al. The pathophysiological relationship and clinical significance of left atrial function and left ventricular diastolic dysfunction in β -thalassemia major. *Am J Hematol* 2014; 89:13.
132. Janka GE, Mohring P, Helmig M, Haas RJ, Betke K. Intravenous and subcutaneous desferrioxamine therapy in children with severe iron overload. *Eur J Pediatr*, 1981; 137(3): 285-90.
133. Haidar R, Mhaidli H, Musallam KM, Taher AT. The spine in β -thalassemia syndromes. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012; 37:334.
134. Sohn EY, Noetzli LJ, Gera A, et al. Pulmonary function in thalassaemia major and its correlation with body iron stores. *Br J Haematol* 2011; 155:102.

135. Çetinkaya M, Özkan H, Köksal N, Akacı O. Uzamış sarılıklı bebeklerde etyolojik dağılım. Güncel Pediatri 2008; 6: 99-103.
136. Shröter W, Natz C. Helv. Paediatr Acta 1981;36:519-525
137. The Harriet Lane Handbook. 17th ed. Philadelphia, Pa: Mosby; 2005:337
138. Narasimhappa M Gundur, Paraveen Kumar, Venkateseshan Sundaram, Babu R. Thapa, Anil Narang. Natural history and predictive risk factors of prolonged unconjugated jaundice in the newborn. Pediatrics International (2010) 52, 769-772
139. Say, 1965; Acta Paediatrica Scandinavia, Akolu,1981; Int J Epidemiol Öner, 2000; Hematologica, Yılmaz, 2002; Eastern Journal of Medicine, Turan, 2006; Archs Med Res
140. Tuygun N, Tıraş Ü, Şıklar Z, Erdeve Ö, Tanyer G, Dallar Y. Yenidoğan uzamış sarılığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı. Türk Pediatri Arşivi 2002;37:138-43.
141. Tekinalp G, Ergin H, Erdem G, Yurdakök M, Yigit S. Yenidoğan döneminde uzamış sarılıklı 82 vakanın değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 1996;39:441-8.
142. Bilgen H, Özek E, Ünver T, Bıyıklı N, Alpay H, Cebeci D. Urinary Tract Infection and hyperbilirubinemia. Turk J Pediatr 2006;48:51-5
143. Ghaemi S, Fesharaki RJ, Kelishadi R. Late Onset Jaundice and Urinary Tract Infection in Neonates. Indian J Pediatr 2007;74:139-41.
144. Ergür A, Murat M, Leylek Ö A, Cevit Ö, İçağasıoğlu D, Gültekin A. Neonatoloji ünitemizde uzamış sarılık tanısı alan yenidoğanların değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 1997;6(4):167-72
145. Andrews NC, Bridgens KR: Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia in: Nathan and Oski' s Hematology of Infancy and Childhood W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2003; 423 – 442
146. Soycan LY. Çocukta Anemiye Yaklaşım: Sınıflama ve Ayırıcı Tanı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu 19-20 Nisan 2001, 127-135
147. Lozoff B, Andraca I, Castillo M, Smith B, Walter T, Pino P. Behavioral and Developmental Effects of Preventing Iron Deficiency Anemia in Healthy FullTerm Infants. Pediatrics 2003; 112: 846-854.

148. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1993; 413-450.
149. Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne Sütü, İnek Sütü ve Formula İle Beslenenlerde Dokuzuncu Ayda Demir Durumu. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi, 1996; 5: 24910.
150. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. Public Health Nutrition, 2008
151. Lafferty JD, Crowther MA, Ali MA, Levine M. The evaluation of various mathematical RBC indices and their efficacy in discriminating between thalassemic and non-thalassemic microcytosis. Am J Clin Pathol, 1996; 106(2): 201-5.
152. Ehsani MA, Shahgholi E, Rahiminejad MS, Seighali F, Rashidi A. A new index for discrimination between iron deficiency anemia and beta-thalassemia minor: results in 284 patients. Pak J Biol Sci, 2009; 12(5): 473-5.
153. David F. Keren MD, Shalhoub R, Gulbranson R, Hedstrom D. Expression of hemoglobin variant migration by capillary electrophoresis relative to hemoglobin A2 improves precision. Am J Clin Pathol 2012;137:660-4.
154. Genç A. Hemoglobin varyantlarının DNA dizi analizi İle belirlenmesi (Doktora Tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 2005.
155. Wang S, Zhang R, Xiang G, et al. Mutation screening for thalassaemia in the Jino ethnic minority population of Yunnan Province, Southwest China. BMJ Open 2015;5:1-8.