



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SAĞLIKLI TERM YENİDOĞANLARDA UMBİLİKAL
KORD BİLİRUBİNİ VE BİLİRUBİN / ALBÜMİN
ORANININ YENİDOĞAN SARILIĞI GELİŞİMİ İÇİN
PREDİKTİF ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Handan ŞAHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2021



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SAĞLIKLI TERM YENİDOĞANLARDA UMBİLİKAL
KORD BİLİRUBİNİ VE BİLİRUBİN / ALBÜMİN
ORANININ YENİDOĞAN SARILIĞI GELİŞİMİ İÇİN
PREDİKTİF ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Handan ŞAHAN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Selvi GÜLAŞI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SARILIK (HİPERBİLİRUBİNEMİ)	3
2.2. BİLİRUBİN METABOLİZMASI	3
2.2.1. Yenidoğanda Bilirubin Metabolizması	4
2.3. YENİDOĞANDA HİPERBİLİRUBİNEMİNİN NEDENLERİ	6
2.4. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLER.....	8
2.4.1. Genetik, Etnik, Ailesel Faktörler	8
2.4.2. Maternal Faktörler.....	9
2.4.3. Obstetrik Faktörler	10
2.4.4. Bebeğe Ait Faktörler	11
2.4.5. Çevresel Faktörler	12
2.5. YENİDOĞAN SARILIĞI.....	12
2.5.1. Fizyolojik Sarılık.....	13
2.5.2. Anne Sütü Sarılığı	14
2.5.3. Yenidoğanda Patolojik Sarılıklar	16
2.5.3.1. İzoinmunizasyon ve hemolitik hastalıklar	17
2.5.3.2. Enzim ve eritrosit membran defektleri	19
2.5.3.3. Damar dışına kanama.....	19
2.5.3.4. Hipotiroidi.....	19
2.5.3.4. Karaciğerin bilirubini alma, konjugasyon ve transport işlevlerinde bozukluklar	20

2.5.3.5. Pilor stenozu	20
2.5.3.6. Sepsis	20
2.5.4. Uzamış İndirekt Hiperbilirubinemi	20
2.6. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ.....	21
2.6.1. Akut Bilirubin Ensefalopatisi.....	22
2.6.2. Kronik Bilirubin Ensefalopatisi	23
2.6.3. Kernikterus	23
2.7. HİPERBİLİRUBİNEMİNİN ÖNGÖRÜLMESİ VE ÖNLENMESİ	24
2.8. TRANSKÜTAN BİLİRUBİN ÖLÇÜMÜ	25
2.9. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ	26
2.9.1. Fototerapi.....	26
2.9.2. Kan Değişimi.....	28
2.10. ALBÜMİN	31
2.10.1. Bilirubin / Albümin Oranı ve B / A Molar Oranı Kullanımının Nedenleri	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	69
7. KAYNAKLAR	73
ÖZGEÇMİŞ	80

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda eğitim gördüğüm süre içerisinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleki saygının, okumanın ve araştırmanın önemini her zaman vurgulayan ve bizzat kendisiyle tanıklık ettiğim, hem meslek hem de sosyal hayatımda yaşadığım sorunlarda desteğini hep hissettiğim çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ümit ÇELİK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde ve en zorlu tez sürecimde yanımda olup, en büyük destekçim olan, uçsuz bucaksız klinik deneyim ve bilgileriyle bana ışık tutan, hastalara olan titiz ve özverili yaklaşımı ile büyük saygı duyduğum ve çalışma disiplini örnek aldığım, özgün ve şevkatli duruşu, çözüm odaklı yaklaşımı ile farklılık yaratıp, bize örnek olan çok sevdiğim, saygı duyduğum tez hocam Sayın Doç. Dr. Selvi GÜLAŞI'ya teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dört senelik eğitim sürecimde hayata karşı pozitif bakış açısını hep örnek aldığım, klinik tecrübe ve bilgileri ile bana yol açan, titiz çalışma prensibi ile kendisinden çok şey öğrendiğim, çok sevdiğim Sayın Doç. Dr. Ganiye Begül KÜPELİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim sürecimde bilgisiyle ve klinik tecrübeleriyle her zaman yanımda olan, araştırmacı ve sorgulayıcı mesleki duruşu ile örnek aldığım, görüş ve düşünceleriyle bize farklı pencereler açmayı öğreten çok sevdiğim Sayın Doç. Dr. Orkun TOLUNAY'a teşekkür ederim.

Eğitim sürecimde karşılaştığımız günden itibaren bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımda hissettiğim, mesleki titizliği ve özverisi ile kendisine hayran bırakan, özgün ve hayat dolu duruşu ile örnek olan çok sevdiğim ve saydığım Sayın Uzman Dr. Kurthan MERT'e teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen yan dal uzmanı ve uzman hekimlere, desteklerini hep hissettiğim ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen çok sevdiğim ve değer verdiğim kıymetli asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Son olarak bugünlerimin mimarı, sevgi, şevkat ve hoşgörüsünü eksik etmeyen en büyük destekçim olan annem, babam ve canım kardeşim, sizlere teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Handan ŞAHAN

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics)
ABE	: Akut Bilirubin Ensefalopatisi
ASS	: Anne Sütü Sarılığı
B / A oranı	: Bilirubin / Albümin Oranı
BAMR	: B / A Molar Oranı
CO	: Karbonmonoksit
G6PD	: Glukoz -6-fosfat Dehidrojenaz
HB	: Hiperbilirubinemi
İHB	: İndirekt Hiperbilirubinemi
İViG	: İntravenöz İmmünglobulinin
K	: Bağlanma Sabiti
KKB	: Kord Kanı Bilirubin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
SB	: Serbest Bilirubin
STB	: Serum Total Bilirubin
TcB	: Transkütan Bilirubin
UDPGT	: Üridin Difosfat Glukuronozil Transferaz
UGT1A1	: Üridin Difosfat Glukuronil Transferaz 1A1

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Yenidoğan bebeklerde daha sık sarılık görülmesinin nedenleri	8
Tablo 2. Sarılık gelişmesine etki eden genetik-etnik ve maternal faktörler	10
Tablo 3. Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri.....	17
Tablo 4. Kan değişimi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar	29
Tablo 5. Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar	30
Tablo 6. AAP'nin İHB tedavisinin seçiminde kullanılmasını önerdiği B / A ve molar B / A oranları.....	33
Tablo 7. Çalışma grubunun özellikleri	39
Tablo 8. Çalışma grubunun kan değerlerinin incelenmesi	41
Tablo 9. Prenatal dönemde sarılık için risk faktörlerinin değerlendirilmesi	42
Tablo 10. Perinatal ve natal dönemde sarılık için risk faktörlerinin değerlendirilmesi	43
Tablo 11. ABO ve Rh uyumsuzluğu varlığında bilirubin değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 12. Direk Coombs testi pozitifliğinde bilirubin ölçümlerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 13. Tedavi gerektiren bebeklerin kan değerlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 14. Bhuthani nomogramı ile gruplara bölünen 24. saatte total bilirubin değerine göre bebeklerin kan değerlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 15. 24. saatte STB'ninin medyan değerine göre karşılaştırılması.....	52
Tablo 16. Bhuthani nomogramı ile gruplara bölünen 72. saatte total bilirubin değerine göre bebeklerin kan değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 17. 24. ve 72. saatte STB ile TcB arasındaki korelasyon.....	53
Tablo 18. Kord bilirubin değerine göre bebeklerin 24 ve 72.saatte bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 19. Kord bilirubin değerine göre bebeklerin 24 ve 72.saatte bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 20. Kord B/A molar değerine göre bebeklerin 24 ve 72.saatte bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması.....	57

Tablo 21. Kord bilirubin ve albümin değerinin fototerapi gereksinimini belirlemedeki önemi	58
---	----



ŞEKİL LİSTESİ

Sekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Bilirubin metabolizması	7
Şekil 2. Bilirubin metabolizmasının bir özeti ve anne sütü sarılığı için öne sürülen hipotezler.....	16
Şekil 3. Kernikterus gelişiminin patofizyolojisi	24
Şekil 4. Çalışma Föyü	38
Şekil 5. Fototerapi uygulanan bebeklerin kord bilirubin (A) ve B/A oranı (B), 24. Saatteki TSB (C) ve B/A oranı (D), 72. Saatteki TSB (E), B/A oranı (F) ve TcB değerleri.....	48
Şekil 6. 24. saatte STB değeri yüksek risk zonunda olan bebeklerin kord bilirubin değerinin ve B / A oranlarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görülmüştür.	51
Şekil 7. 72. saatte STB değeri yüksek risk zonunda olan bebeklerin kord bilirubin değerinin ve B / A oranlarının düşük risk zonunda olan bebeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.....	53
Şekil 8. 24. saatte ve 72. saatte ölçülen STB değeri ile 24. ve 72. saatte ölçülen TcB arasında korelasyon.....	54
Şekil 9. Kord bilirubin değerine göre bebeklerin 24 ve 72.saatte bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması	55
Şekil 10. Kord bilirubin değerine göre bebeklerin 24 ve 72.saatte bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması.....	56
Şekil 11. Kord B/A molar değerine göre bebeklerin 24 ve 72.saatte bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması.....	57

ÖZET

Sağlıklı Term Yenidoğanlarda Umbilikal Kord Bilirubini ve Bilirubin / Albümin Oranının Yenidoğan Sarılığı İçin Prediktif Öneminin Değerlendirilmesi

Amaç: Sağlıklı term bebeklerde, umbilikal kord bilirubin düzeyi, albümin düzeyi ve bilirubin / albümin oranının hiperbilirubinemi tahmin etmede prediktif değerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2019 – Ocak 2021 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Hastalıkları Kliniği'nde doğan, kord kanı elde edilebilen ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde takip edilen sağlıklı ve zamanında doğan 217 bebek çalışmaya alındı. Bebeklerin gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti ve uyuşuğu, beslenme şekli (anne sütü ve / veya mama), kord bilirubin, kord albümin ve bilirubin / albümin (B / A) molar oranı değerleri, 24. ve 72. saatlerdeki bilirubin ve albümin değerleri, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, annelerin sürekli kullandığı ilaç varlığı önceki kardeş(ler)de sarılık öyküsü varlığı, Rh veya ABO uyumsuzluğu varlığı, direk Coombs testi pozitifliği kaydedildi. Kord kanında 24. ve 72. saatlerdeki ölçülen bilirubin ve albümin değerleri takip edildi. Her hasta için B / A oranı ve B / A molar oranı hesaplandı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Bulgular: Çalışma grubunun gestasyon yaşı ortalaması $38,0 \pm 0,9$ hafta, doğum ağırlığı ortalaması 3463,6 gr idi. Grubun %41'inde anne-baba arasında akrabalık, %24'ünde kardeş(ler)de sarılık öyküsü vardı. Sadece anne sütü ile beslenme oranı %60 idi. Tüm grupta fototerapi gerektiren bebek sayısı 31 (%14) idi ve kan değişimi gerektiren bebek yoktu. ABO uyumsuzluğu olan bebek sayısı 41 (%19) idi, bunların beşinde (%12) direk Coombs pozitif idi. Rh uyumsuzluğu olan bebek sayısı 16 (%7) idi, bunların birinde (%6) direk Coombs pozitif idi. Fototerapi uygulanan bebeklerin kord bilirubin, B / A oranı, 24. ve 72. saatteki total serum bilirubin, B / A oranı ve transkütan bilirubin değerleri fototerapi almayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. 24. saatte ölçülen serum total bilirubin ile transkütan bilirubin arasında orta, 72. saatte ölçülen serum total bilirubin ile transkütan bilirubin arasında güçlü pozitif

bir korelasyon bulundu (korelasyon katsayısı 24. saat için 0,38, 72. saat için 0,75, her ikisi için $p < 0,001$). Kord bilirubini, albümini ve B / A oranı ile fototerapi gereksinimini tahmin etmede; kord bilirubininin sensitivitesi %74,2 ve spesifitesi %56,5 idi. Kord B / A oranının sensitivitesi %74,2 ve spesifitesi %61,8 olarak saptandı. Buna göre; fototerapi gereksinimini tahmin etmedeki kord bilirubininin cut-off değeri 1,8 ve kord B / A oranının cut-off değeri 0,56 olarak bulundu. Kord albümini düzeyi, fototerapi gereksinimini belirlemede anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Kord kanı bilirubin düzeyi ölçümü kullanarak indirekt hiperbilirubinemi gelişimi için risk altındaki yenidoğanları tanımlamak mümkündür. Bu da tedavinin erken başlatılmasına, risk olmayan bebeklerin erken taburculuğunun yapılabilmesine karar vermede hekime öngörü sağlayacaktır. Çalışmamızda kord kanı albümin düzeyinin indirekt hiperbilirubinemi gelişimini tahmin etmede prediktif olmadığı, fakat B / A oranı olarak değerlendirildiği zaman daha anlamlı sonuç elde edilebileceği izlenmiştir.

ABSTRACT

Evaluation of the Predictive Importance of Umbilical Cord Bilirubin and Bilirubin / Albumin Ratio for the Neonatal Jaundice in Healthy Term Newborns

Objective: We aimed to determine whether umbilical cord bilirubin level, albumin level and bilirubin / albumin ratio are reliable markers to predict hyperbilirubinemia in healthy term babies and to determine its predictive value.

Material and Methods: Between January 2019 and January 2021, 217 healthy and term babies born at the University of Health Sciences, Adana City Training and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic, whose cord blood can be obtained and who were followed up in the Pediatric Health and Diseases outpatient, were included in the study. Gestational age, birth weight, gender and nationality of babies, feeding type (breast milk and / or formula), cord bilirubin, cord albumin and bilirubin / albumin (B / A) molar ratio values, bilirubin and albumin values at 24th and 72nd hours were recorded. Consanguinity between the parents, medication used by the mothers, history of jaundice in the previous sibling(s), Rh or ABO incompatibility, direct Coombs test positivity were recorded. The bilirubin and albumin values measured in the cord blood, at the 24th and 72nd hours were recorded. B / A ratio and B / A molar ratio were calculated for each patient. IBM SPSS Statistics Version 20.0 package program was used for statistical analysis of the data. The statistical significance level was taken as 0.05 in all tests.

Results: The mean gestational age of the study group was 38.0 ± 0.9 weeks, and the mean birth weight was 3463.6 gr. 41% of the parents were consanguineous and 24% of the siblings had jaundice. 60% of members had exclusively breast feeding. The number of babies requiring phototherapy was 31 (14%) and no baby needed exchange transfusion. The number of babies with ABO incompatibility was 41 (19%), five of them (12%) had positive direct Coombs test. The number of babies with Rh incompatibility was 16 (7%), one of them (6%) had positive direct Coombs test. Cord bilirubin, cord B / A ratio, total serum bilirubin, serum B / A ratio at 24th and 72nd hours and transcutaneous bilirubin values of babies who received

phototherapy were found to be significantly higher than those who did not receive phototherapy. A moderate positive correlation was found between serum total bilirubin and transcutaneous bilirubin measured at 24 hours, and a strong positive correlation between serum total bilirubin measured at 72 hours and transcutaneous bilirubin (correlation coefficient 0.38 at 24th hour, 0.75 at 72nd hour, $p < 0.001$ for both). Cord B / A ratio cut off value $> 0,56$ had predictive value with a sensitivity of 74,2% and specificity of 61,8%, and cord bilirubin cut off value $> 1,8$ mg/dL also had predictive value with a sensitivity of 74,2% and specificity of 56,5%. Cord albumin level was not found to be predictor for determining the need of phototherapy.

Conclusion: It is possible to identify newborns at risk for the development of hyperbilirubinemia by using measuring the level of bilirubin in the cord blood. This will provide a prediction for the physician to decide on early initiation of treatment and early discharge of nonrisk babies. In our study, it was observed that the cord blood albumin level was not predictive for hyperbilirubinemia, but a more significant result was obtained when evaluated as the B / A ratio.

1. GİRİŞ

Yenidoğan sarılığı; yenidoğanların en az üçte ikisinin yaşamın ilk haftasında klinik olarak görülebilmektedir⁽¹⁾. Normal fizyolojik bir durum olarak kabul gören, genellikle selim-geçici bir fenomendir. Çoğu kez de serum total bilirubin (STB) konsantrasyonu bebek için tehlike kaynağı olmayacak düzeylerde kalmaktadır. Fakat bazı yenidoğanlarda, özellikle risk faktörlerinin varlığında, kan-beyin bariyerini geçecek düzeydeki serbest bilirubinin beyin dokusuna ulaşması, bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus olarak tanımlanan atetoid serebral felç gibi ciddi nörolojik sekellere neden olur⁽²⁾. İndirek hiperbilirubinemi (İHB) ile ilgili tüm çabalarda amaç; bilirubin düzeylerinin aşırı yükselmesini önlemek ve nörolojik hasar riskini ortadan kaldırmak, bir anlamda kernikterus vakalarını “eradike etmek”tir⁽³⁾.

İndirek hiperbilirubinemi ve buna bağlı komplikasyonlar, risk faktörlerinin erken tanınması ve yüksek riskli bebeklerin yakın takibi ile önlenabilir. Bu nedenle her yenidoğan taburcu olmadan önce, İHB gelişimi riskini öngörmek için oluşturulan risk değerlendirme protokolleri ile değerlendirilmelidir. Risk değerlendirmesi özellikle 72 saatten önce taburcu olan yenidoğanlar için önemlidir. Risk belirlenmesi için tüm bebeklerden hastaneden taburcu olmadan önce STB veya transkütan bilirubin (TcB) ölçümü yapılmalıdır. Bu yaklaşım hiperbilirubinemi (HB) gelişimi için riski olan bebeklerin belirlenmesinde yardımcı olur⁽⁴⁾. Doğum oranı yüksek olan hastanelerde anne ve bebek normal doğumdan 24 saat sonra, sezaryen doğumdan 48 saat sonra taburcu edilmektedir ve risk değerlendirmesi için bazen bu süre yeterli olmayabilmektedir. Yenidoğan sarılığının yönetimine ilişkin kılavuzlar, bilirubin etki eşiklerini belirlemek için saat cinsinden yaşı ve diğer risk faktörlerini kullanır. Oysa erken taburcu olan bebekler ancak bilirubin konsantrasyonları çok yüksek olduktan sonra ortaya çıkabilir. TcB ölçümü, sağlıklı bebeklerde, özellikle erken taburcu yapan kliniklerde, taburcu olmadan önce, laboratuvar bilirubin ölçümü ihtiyacını değerlendirmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Ancak deri altı ölçümler, laboratuvar testleri kadar yüksek kalitede değerlendirme sağlayamaz. Bilirubin ölçümü risk altındaki bebekleri yüksek doğrulukla tanımlayabilmelidir.

“Erken taburculuk” döneminde, İHB tanısı koyamamak ve tedaviye zamanında başlayamamak İHB nedeniyle hastaneye yatış oranlarını arttırmıştır. Bu

nedenle İHB gelişme riskini erken öngörebilecek testler ile ilgili çalışmalar yapılmıştır^(5,6). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, İHB'yi öngörebilecek test; karmaşık ekipman gerektirmedikçe, invaziv olmadığında, ucuz ve doğumdan sonraki ilk gün içinde yapılabilir nitelikte olduğunda değerli olabilir. Kordon kanı bilirubini (KKB) bu kriterleri tamamen kapsıyor gibi görünmektedir.

Düşük serum albümini, albümin-bilirubin bağlanma kapasitesini sınırlandırarak serbest bilirubin (SB) kaynaklı beyin hasarı riskini arttırabilir. Preterm bebeklerde $< 2.5 \text{ g / dL}$ ve term yenidoğanlarda $< 3.0 \text{ g / dL}$ serum albümini olarak tanımlanan hipoalbuminemi, bilirubin nörotoksitesisi için bir risk faktörüdür^(7,8). Bilirubin / Albümin (B / A) oranı bağlanmamış bilirubin ile ilişkilidir. Merkezi sinir sistemi, bilirubin maruziyetine hassas olup hipoalbuminemi sırasında bilirubin nörotoksitesisi gelişmesi riski artmıştır. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından onaylanan bir yaklaşım ile hiperbilirubinemik yenidoğanlarda çift hacimli kan değişim transfüzyonu ihtiyacını değerlendirmek için serum albümin ölçümü, hipoalbumineminin tanımlanması ve B / A oranının hesaplanması önerilmiştir⁽⁴⁾.

Çalışmamızda; ek tetkik olmaksızın sadece rutin izlemde sorgulanan bilgilerden ve yapılan tetkiklerden elde edilen veriler ile sarılık takibine yardımcı parametre saptanması amaçlanmıştır. Bu amaçla; sağlıklı term bebeklerde umbilikal kord bilirubini, kord albümini ve B / A oranı değerlerinin İHB gelişebileceğini tahmin etmede yardımcı bir belirteç olup olmadığı incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SARILIK (HİPERBİLİRUBİNEMİ)

Yenidoğan sarılığı; STB düzeyinin postnatal güne göre bilirubin nomogramında yüksek riskli bölge içindeki olması veya yaşamın ilk altı günü içinde STB'nin yaşa göre 95. persentilden fazla olması olarak tanımlanır⁽⁹⁾. Serum total bilirubin seviyeleri yükseldiğinde, bebeğin derisinde ve sklerasında sarımsı bir renk değişikliği meydana gelir ve sarılık olarak adlandırılır⁽¹⁰⁾. Sarılık, sağlıklı ve zamanında doğan bebeklerin %60-70'inde görülebilmektedir⁽¹¹⁾. İHB yaşamın ilk haftalarında tekrarlayan hastane yatışlarının en sık sebeplerinden olup zamanında tedavi edilmediğinde ciddi nörolojik sekellere neden olabilmektedir⁽¹²⁾. Erken taburcu edilen bebeklerde ciddi İHB ve kernikterus riskinin arttığının saptanması nedeniyle AAP, 72 saatten önce taburcu edilmiş yenidoğan bebeklerin İHB açısından yakın takibini önermektedir.⁴

2.2. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Yenidoğan bilirubin metabolizmasını ve genel olarak yenidoğanların neden İHB'den etkilendiğini anlamak çok önemlidir. Yenidoğanlarda, daha yüksek kan hacmi ve hemoglobin konsantrasyonu, daha kısa eritrosit ömrü ve karaciğer enzimlerinin fizyolojik olgunlaşmamışlığına ikincil olarak yetişkinlere kıyasla bilirubin üretimi önemli ölçüde artırmıştır. Bu faktörler bir araya gelerek, suda çözünmeyen form üretimiyle sonuçlanır. Vücuttan bilirubini atmak için, konjuge olmayan formun konjuge (suda çözünür) tipe dönüştürülmesi gerekir. Konjugasyon süreci hepatosit içinde "bilirubin üridin difosfat glukuronosil transferaz (UDPGT)" enzimi tarafından gerçekleşir. Üridin difosfat glukuronil transferaz 1A1 (UGT1A1) geni bu enzimin üretimini kodlar. Bu nedenle, bu gende genetik mutasyona sahip olanlar, bilirubini yeterince konjuge edemezler. Bu enzim ayrıca yenidoğanlarda yetişkinlere göre önemli ölçüde daha az aktiftir ve bu da daha az verimli konjugasyona yol açar. Hepatositlerde konjuge edildikten ve safra kanallarına atıldıktan sonra, bilirubin ince bağırsağa geçer. Burada bağırsak florası tarafından sterkobiline dönüştürülür ve dışkı yoluyla atılır. Bebekler, bu işlem için yetişkinlere

göre daha az bağırsak florasına sahiptir. Bu da bağırsaklarda daha yüksek bir bilirubin konsantrasyonunun kalmasına neden olur. “Glukuronidaz” enzimi bağırsakta kalan bilirubini dekonjuge eder. Bu işlemde sonra bilirubin portal dolaşım yoluyla yeniden konjugasyon için karaciğere döner. Bu süreç "enterohepatik dolaşım" olarak bilinir. Yenidoğanlar, β -glukuronidaz enziminin anlamlı derecede daha yüksek aktivitesine ve daha geçirgen bir bağırsak duvarına sahiptir, bu da genel olarak daha yüksek konjuge olmayan bilirubin konsantrasyonlarına ve artan enterohepatik sirkülasyona yol açar.

2.2.1. Yenidoğanda Bilirubin Metabolizması

Bilirubin; hemoglobinin oksijen taşıyan bölümü olan “hem”in katabolizması sonucu ortaya çıkar. Bilirubinin %75’i dolaşımdaki eritrositlerin, %25’i ise miyoglobin, sitokrom, katalaz, siklooksijenaz, peroksidaz ve triptofan pirolaz gibi hem proteinlerinin yıkımı ile oluşur. Bir gram hemoglobinin yıkılması sonucu 35 mg bilirubin açığa çıkar^(10,12).

Bilirubin; zayıf asidik bir maddedir, suda çözünmez ve safraya atılmadan konjuge edilmesi gerekir. Biliverdin ise suda eriyen bir moleküldür, fakat; enerji harcayarak bilirubine ve daha sonra yine enerji harcayarak suda eriyen bir forma dönüştürülür. Placenta sadece bilirubini uzaklaştırabilirken, biliverdini uzaklaştıramadığı bilinmektedir. Fetüste biliverdinin birikmesi, toksik metabolitlerinin artmasına yol açabilir. Bilirubinin hidrofobik ve lipofilik özelliği, intrauterin dönemde placenta yoluyla temizlenebilirken, bu özellik postnatal dönemde kan-beyin bariyerini geçmesine ve zararlı etkilere neden olmasına engel olamamaktadır. Zararlı etkileri azaltmanın bir yolu bilirubinin albümine bağlanmasıdır. Albümine bağlanan bilirubin karaciğere taşınır. Burada konjuge hale gelir. Böylece suda çözünürlüğü artar ve membranlardan uzaklaştırılabilir⁽¹³⁾.

Bilirubinin dolaşımdaki şekilleri şöyle sıralanabilir:

1. Albümine bağlı konjuge olmamış bilirubin (indirek bilirubin): Lipofilik olup kan beyin engelini geçer.
2. Albümine bağlı olmayan serbest bilirubin: Nörotoksik etkilere sorumlu kısımdır.

3. Konjuge bilirubin (direk bilirubin): Suda çözünür, lipofilik olmadığı için kan beyin engelini geçemez, safra ve böbrek yoluyla atılır.
4. Delta bilirubin (albumine bağlı konjuge bilirubin): Uzamış kolestazda yaşamın ikinci haftasından sonra oluşur^(2,13).

Bilirubin hesaplanmasında delta bilirubin ölçülemez. Konjuge bilirubin “direkt bilirubin” olarak ölçülür. Albümine bağlı ve bağlı olmayan serbest konjuge olmamış bilirubinin toplamı ise “indirekt bilirubin” olarak ölçülür⁽¹³⁾.

Eritrositlerin retiküloendotelyal sistemde yıkılması; “hem oksijenaz” enzimi tarafından hem halkasının açılması ve bu sırada karbonmonoksit (CO) molekülünün kaybedilmesi ile biliverdin oluşması şeklinde gerçekleşir (bu mekanizma sayesinde, soluk havasında CO ölçümü ile hem yıkımını ile bilirubin oluşum hızı arasındaki denge belirlenebilmektedir^(13,14)). Biliverdin, “biliverdin redüktaz” tarafından indirekt bilirubine çevrilir. İndirekt bilirubin lipofilik özelliktedir ve konjuge olmamıştır. Plasenta, kan beyin bariyeri, hepatosit membranı gibi biyolojik membranlardan geçebilir (Şekil 1).

Dolaşıma geçen bilirubinin çoğu serumda geri dönüşümlü olarak albümine bağlanır. Albümine bağlı bilirubin karaciğere gelir, hepatosit membran reseptörlerine bağlanır ve hücre içine girer. Albümine bağlanmayan serbest bilirubin ise dokulara yerleşir.

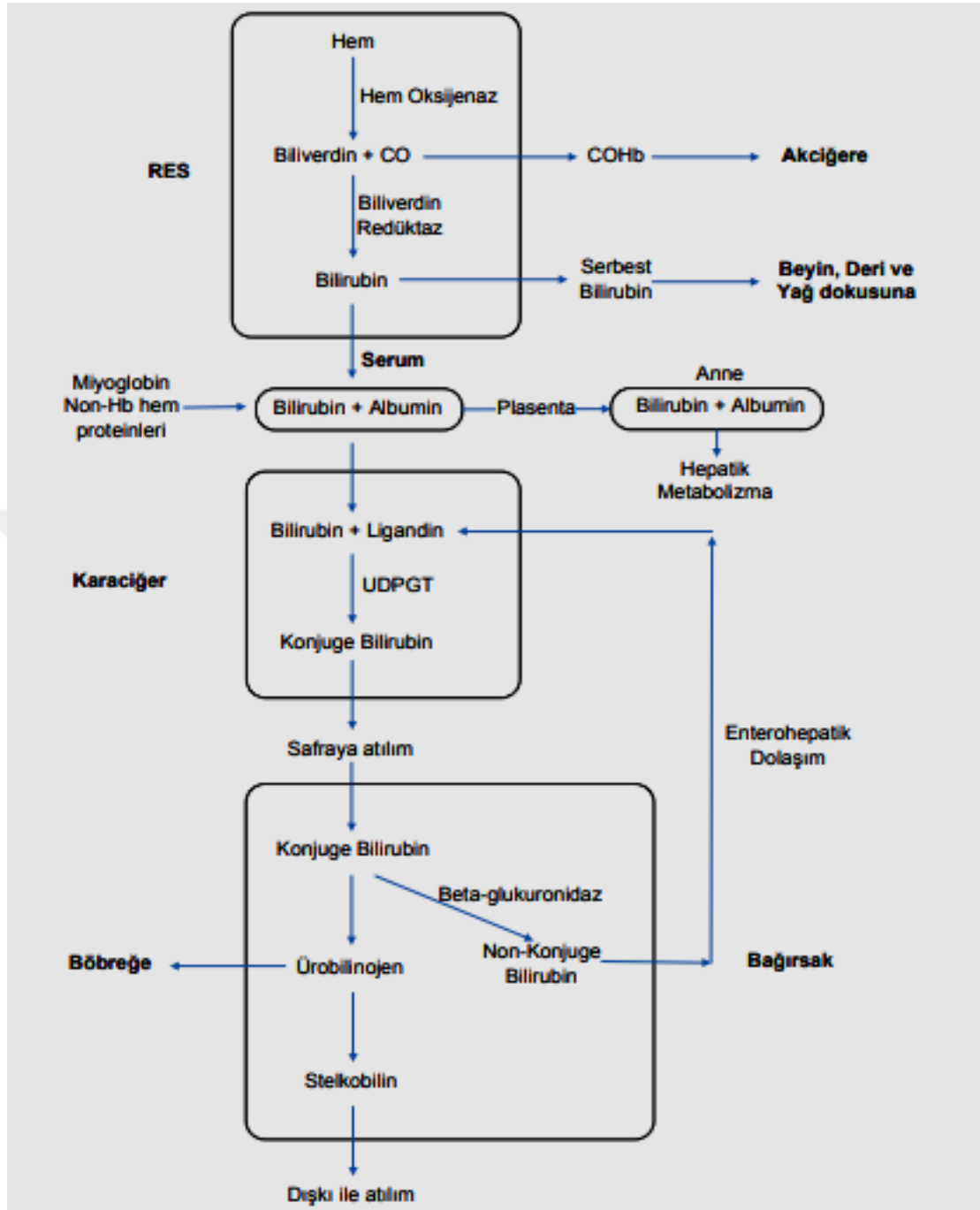
Bilirubin hepatositlerde “Y-proteini” olarak adlandırılan proteinlere bağlanarak düz endoplazmik retikulumu taşınır. Düz endoplazmik retikuluma UDPGT enzimi ile mono ve diglukuronid bilirubinlere dönüşür. Daha sonra da “transglukuronidaz enzimi” ile diglukuronid bilirubin oluşur. Diğer ligandin olan “Z-proteini”nin bilirubine afinitesi zayıftır^(2,12). Yenidoğanlarda monoglukuronidler daha fazladır. Glukronidleşmiş bilirubin suda erir. Glukronidle konjugasyon bilirubin atılımının %90’ıdır. Geri kalan bilirubin ise glukoz, ksiloz gibi başka maddelerle konjuge olarak ya da çeşitli reaksiyonlarla suda erir hale gelir ve atılır^(2,15). Konjuge bilirubin safra yolları ile bağırsağa atılır, burada bağırsak bakterilerinin B-glukoronidaz enzimi ile tekrar sterkobilinojen ve ürobilinojenler denilen bir grup renksiz bilirubin ürünlerine (bunlar konjuge olmamış bilirubin ürünleridir) dönüşürler. Ürobilinojenler, bağırsaktan emilerek portal dolaşım yoluyla karaciğere

gelir, enterohepatik dolaşıma katılır. Az bir kısmı ise sistemik dolaşıma gider ve böbrekler tarafından atılır. Böbreklerde ürobilinojenler ürobiline dönüşerek idrarla atılır iken bilirubinin büyük bir kısmı bağırsakta sterkobiline çevrilip dışkıyla atılmaktadır. Ürobilinojen ve sterkobilinojen hava ile temas edince kırmızı-turuncu renkli ürobilin ve sterkobilin oluşur. Bunlar idrar ve dışkının rengini oluşturur (Şekil 1)⁽¹⁶⁾.

2.3. YENİDOĞANDA HİPERBİLİRUBİNEMİNİN NEDENLERİ

Yenidoğan bebeklerde daha sık sarılık görülmesinin nedenleri aşağıda sıralanmıştır (Tablo 1):

- Yenidoğanlarda eritrosit sayısının fazla, yaşam süresinin ise kısa olması (90 gün),
- Doğumda UDPGT enziminin aktivitesinin erişkin döneminin %0.1-1' i kadarı olması,
- Albuminin, hem düzeyinin hem de bilirubin bağlama ve taşıma kapasitesinin düşük olması⁽¹²⁾,
- İntestinal floranın gelişmemiş olmasına bağlı olarak konjuge bilirubinin daha az bir kısmının sterkobilin ya da ürobiline dönüşmesi, sonuç olarak da vücuttan atılımın az olması ve bilirubinin çoğunun konjuge olmamış hale dönüp yeniden emilerek enterohepatik dolaşıma girmesi⁽¹⁰⁾,
- Enterohepatik dolaşım ile serbest bilirubin emiliminin erişkinden fazla olması,
- Yenidoğanda intestinal beta-glukuronidaz enzim aktivasyonun yüksek olması⁽¹⁷⁾.



Şekil 1 Bilirubin metabolizması¹⁴

Tablo 1. Yenidoğan bebeklerde daha sık sarılık görölmesinin nedenleri⁽¹⁴⁾

A. A. Bilirubin yükünde artış nedenleri
a. Eritrosit hacminin fazla oluşu
b. Eritrosit yaşam süresinin kısa olması
c. Erken bilirubin artışı
d. Enterohepatik dolaşımın artışı
B. B. Bilirubinin karaciğere alınmasında defektler
a. Ligandin (Y ptotein) azlığı
b. Y ve Z proteinlerinin başka anyonlar tarafından bağlanması
C. C. Bilirubinin atılmasında defektler
D. Safra yollarında tıkanıklıklar
E. Safra yolları azlığı veya yokluğu
F. D. Karaciğer dolaşımındaki sorunlar
a. Göbek kordonu kesilmesiyle karaciğere gelen oksijen miktarında azalma
b. Duktus venosus açıksa portal akımın karaciğere uğramadan geçmesi
G. E. Bilirubinin konjugasyonunda defektler
a. UDP glukuronil transferaz aktivitesinde azalma
UDP glukuronil dehidrogenaz aktivitesinde azalma

2.4. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLER

2.4.1. Genetik, Etnik, Ailesel Faktörler

Genetik özellikler; bilirubin yükünün artması, bilirubin klirensinin azalması ve ensefalopatiye yatkınlık açısından farklılık gösterebilir. Kan beyin bariyerindeki “p-glikoprotein” miktarı genetik olarak düzenlenmektedir ve bilirubinin kan beyin bariyerini geçişinde farklılıklar görülür⁽¹³⁾.

Anne sağlığı, çevresel faktörler, ilaç kullanımı ve medikal tedavi gibi durumlar fizyolojik sarılığın şiddet ve süresini etkiler (Tablo 2). Bilirubin artış hızı ve süresi coğrafik bölge ve etnik köken farklılıklarında değişkenlik gösterebilir. Asya

ırkında diğer ırklara göre fizyolojik sarılık daha belirgin ve uzamıştır. Örneğin; Rodos ve Midilli adalarının insanlarında hemoliz olmaksızın, HB ve kernikterus sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir^(18,19). Kardeşlerinde sarılık öyküsü olan yenidoğanlarda, kardeş öyküsü olmayanlara göre İHB riskinin 3,1 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

2.4.2. Maternal Faktörler

Sigara içen annelerin bebeklerinde İHB'nin daha az görüldüğü ileri sürülmüştür. Bu durumun; emzirme oranının düşüklüğü veya sigaranın içindeki maddelerin enzim indüksiyonu yapması ile bağlantılı olabileceğini bildiren yayınlar vardır⁽¹²⁾.

Diyabetik anne bebeklerinde insülinin anabolik etkisi ile eritropoetin artar ve polisitemi gelişir. Artmış eritrosit sayısı, artmış bilirubin düzeyine neden olur. Ayrıca, diyabetik annelerin sütündeki beta glukuronidaz aktivitesinin fazla olduğunu, böylece enterohepatik dolaşıma giren bilirubin miktarının daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır^(21,22).

Oksitosin kullanımı ve İHB görülme sıklığındaki artış arasındaki ilişki ile ilgili görüş birliği yoktur. Olası mekanizmanın; oksitosinin antidiüretik etkisine ve fazla miktarda elektrolitsiz dekstrozu sıvı kullanımına bağlı olarak meydana gelen hiponatremi, hipoozmolalite ve eritrositlerde artmış ozmotik frajiliteye bağlı olduğu öne sürülmektedir⁽²³⁾. Antikonvüzanlardan fenobarbital kullanan annelerin bebeklerinde enzim indüksiyonu sonucu bilirubin düzeyinin daha düşük olabileceğini belirten yayınlar vardır⁽¹²⁾.

Tablo 2. Sarılık gelişmesine etki eden genetik-etnik ve maternal faktörler⁽¹³⁾

	Arttıranlar	Azaltanlar
İrk	Doğu Asyalılar Kızılderililer Rumlar	Siyahi ırk
Annenin tıbbi durumu	İlk gebelik İleri yaş Diyabet, Hipertansiyon İlk trimester kanaması Oral kontraseptif öyküsü Düşük plazma çinko seviyesi	Sigara, Alkol
Annenin ilaç kullanımı	Oksitosin Epidural anestezi Diazepam Prometazin	Fenobarbital, Fenitoin Meperidin, Eroin Rezerpin Aspirin, Antipirin Kloralhidrat

2.4.3. Obstetrik Faktörler

Sezaryen ve vajinal yolla doğan bebeklerin sarılık gelişimini karşılaştıran çalışmaların sonuçları farklıdır. Doğum şekli ile sarılık gelişimi arasında ilişki olmadığını bildiren yayınların yanısıra vajinal yolla doğumda sarılık gelişim sıklığının artmış olduğunu bildiren çalışmalar da vardır^(11,24,25). Normal doğumdaki riskin, özellikle vakum kullanılan bebeklerde skalpte oluşan ekstretravaze kan nedeniyle artmış olabileceği öne sürülmektedir. Normal doğumun İHB riskini azalttığını belirten çalışmalarda ise doğum eylemine bağlı stresin UDPGT enzimini indüklediğine ilişkin görüşler vardır. Bupivakain hidroklorür, maternal segmental epidural anestezi için güvenli ve etkili bir ajandır. Bununla birlikte, fetal eritrosit membranlarına bağlanan ve eritrosit yarı ömrünü azaltan anestezik ajanın plasental geçişi ile yenidoğan sarılığına neden olabilir⁽²⁶⁾.

Annenin ilk gebeliğinin olmasının ve anne yaşının yüksek olmasının bebekte sarılık gelişimini arttıran faktörler olduğunu bildiren yayınlar vardır⁽²⁷⁾. Anne yaşı ile bilirubin düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, sarılık sıklığının en yüksek olduğu anne yaşının 20-35 yaş grubunda olduğu ve anne yaşı arttıkça sarılık görülme olasılığının arttığı bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Bununla birlikte; gerek doğum şekli gerekse de anne yaşı ve paritesi ile ilgili yapılmış çalışmalarda, çalışmaların büyük popülasyonlarda yapıldığında güçlü sonuç verebileceği vurgulanmaktadır.

Kardeşlerinde İHB öyküsü olan yenidoğanlarda sarılık prevalansının daha yüksek olmasına rağmen, kesin yollar henüz net değildir; ancak genetik, coğrafi ve sosyoekonomik mekanizmalar olabileceği belirtilmektedir.

2.4.4. Bebeğe Ait Faktörler

Düşük doğum ağırlığına ve gestasyon haftasına sahip olmanın İHB riskini artırdığı iyi bilinmektedir. HB ile hastaneye yatma olasılığı 36-38 haftalık bebeklerde 40 haftalık olanlara göre 7-8 kat daha fazla olarak bildirilmiştir^(4,11,28).

Yenidoğan sarılığının erkek bebeklerde 1,5 kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir⁽²⁹⁾. Kuzniewicz ve ark'nın⁽³⁰⁾ yaptığı bir çalışmada ise Asya ırkına mensup olmak ve erkek cinsiyet gibi risk faktörlerinin, bilirubin düzeyi 17 mg / dL olunca prediktör değer olarak önemini yitirdiği, bu hastalarda bilirubin düzeyinin cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak ≥ 25 mg / dL'ye ulaşabileceği vurgulanmıştır.

Yenidoğan bebekte patolojik tartı kaybı İHB için bir risk faktörüdür⁽⁴⁾. Yetersiz beslenen ve kilo kaybeden bu bebeklerde bilirubinin enterohepatik sirkülasyonu artmıştır. Beslenmeye başlangıç zamanı ve beslenme şekli, anatomik problemlerin ve bazı genetik (kistik fibroz) veya gastrointestinal bozuklukların (mekonyum tıkaç sendromu, mekonyum ileus, Hirschsprung hastalığı veya küçük sol kolon sendromu) olması durumunda mekonyum geçişi yavaşlar. Her 1 gr mekonyum 1 mg bilirubin içerdiği için mekonyum pasajının gecikmesi veya pasaj sıklığının azalması enterohepatik döngüyü arttırarak sarılık gelişimini kolaylaştırır⁽³¹⁾. Beslenmeye erken başlanan ve sık aralarla beslenen bebeklerin bilirubin düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir⁽³²⁾.

Anne sütüyle beslenme sarılık için bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Sarılık nedeniyle hastaneye yatan bebeklerin %90'ının anne sütüyle beslendiğini bildiren çalışmalar vardır^(33,34). Anne sütü sarılığı (ASS) bebeklerde iki farklı şekilde olur. Anne sütünün azlığı ve / veya emzirme sorunları nedeniyle yetersiz beslenme sonucu görülen erken anne sütü sarılığı yaşamın ilk 2-4 gününde izlenir. Yetersiz kalori alımı vardır. Tedavi beslenmeye erken başlama ve sık beslemedir⁽¹⁰⁾. Diğer sarılık şekli geç anne sütü sarılığıdır. Yaşamın 4. gününden sonra görülür. Nadiren 20 mg / dL'yi geçer. Normale dönmesi 3-12 haftada gerçekleşir. Geç anne sütü sarılığı; artmış enterohepatik sirkülasyon ve anne sütündeki yağ asitleri, metal iyonları ve nükleotidlerin UDPGT enzimini inhibe etmesi ile açıklanmaktadır^(10,12). Geç tip anne sütü sarılığı tanısı; laboratuvar incelemelerinde patolojik sarılık nedenleri dışlandıktan sonra, sarılığın yaşamın 3. haftasının bitiminde devam ettiği sadece anne sütü ile beslenen, normal büyüme gösteren, sağlıklı ve term bebeklerde konulabilir. Bu konuda yapılan araştırmalarda anne sütü ile beslenmeye ek olarak eğer bireyde, UDPGT enzimini kodlayan UGT1A1 geni ve / veya organik anyon transporter-2 (OATP-2)' yi kodlayan genlerin polimorfizmi varsa bilirubinin > 20 mg / dL olma ihtimalinin arttığını bildiren çalışmalar vardır⁽³⁵⁾.

2.4.5. Çevresel Faktörler

Deniz seviyesinden yükseklik arttıkça hematokrit düzeylerinin artması, bebeğe albümine bağlanan veya bilirubinin albümine bağlanmasını önleyen ilaçların kullanılması (seftriakson, sefaperazon, sulfonamid, aspirin) İHB gelişimini arttıran risk faktörleri olarak tanımlanmıştır^(12,34).

2.5. YENİDOĞAN SARILIĞI

Hiperbilirubinemi direkt ve indirek HB (İHB) olarak ikiye ayrılır. İHB daha sıktır. İHB fizyolojik sarılık dışında; bilirubin yapımının arttığı durumlarda, karaciğere alımın veya konjugasyonun azaldığı durumlarda görülür. Direkt hiperbilirubinemi sıklığı ise daha azdır. Daima patolojiktir. Karaciğer ve safra yolu patolojilerine bağlı görülür. Yenidoğan sarılığı sefalokaudal (yukarıdan aşağıya)

ilerleme gösterir ve bilirubin 5 mg / dL düzeyine ulaşınca görünür hale gelir⁽³⁴⁾. Sepsis ve intrauterin enfeksiyonlar, ağır hemolitik hastalıklar gibi durumlarda direkt ve indirekt bilirubin birlikte artar.

2.5.1. Fizyolojik Sarılık

Fetustaki konjuge olmayan bilirubin plasenta yoluyla anneye geçer. Anne karaciğerinde metabolize olur. Doğumdan sonra bilirubin yavaşça yükselir. Geçici olan bu olay fizyolojik sarılıktır. İki evresi vardır. İlk evre; bilirubinin sağlıklı term yenidoğanlarda 3-5. günlerde 6-7 mg / dL seviyesine ulaşmasıdır. İkinci evrede birkaç gün görülen hızlı düşüşle bilirubin seviyesi yavaşça azalır. Birkaç hafta içinde normale döner⁽¹³⁾.

Yenidoğan bebeklerde fizyolojik sarılık nedenleri aşağıdaki gibi sayılabilir:

1. Bilirubin yükünde artış: Eritrosit sayısı fazla ve ömrü kısadır. “Hem” dışı bilirubin yıkımı fazladır. Bağırsak florası gelişmemiştir.
2. Bilirubinin karaciğere alınması henüz yeterli düzeyde değildir.
3. Bilirubinin konjugasyonu henüz yeterli düzeyde değildir.
4. Yenidoğanlarda karaciğerden bilirubin atılım hızı büyük yaştaki çocuklara göre daha azdır⁽¹⁰⁾.

Fizyolojik sarılık tanı kriterleri aşağıdaki gibi sayılabilir:

1. İlk 24 saatten sonra ortaya çıkar
2. STB değeri artış hızı, saatte 0,2 mg / dL ya da günde 5 mg / dL’ den daha azdır.
3. STB konsantrasyonu 95. persentilin altındadır.
4. Direkt bilirubin 1.5-2 mg / dL’ den düşüktür.
5. Term bebeklerde sarılık iki haftadan az sürer⁽¹²⁾.

Fizyolojik sarılığın şiddetini artıran durumlardan bazıları; polisitemi, dehidratasyon, mekonyum pasajında gecikme, yutulmuş kan, düşük kalorili beslenme, anne sütü ile beslenmedir.

Bebeklerin beslenme sıklığı, hastanelerde düzenli ve günde 6-8 kez olacak şekilde olmalıdır. AAP doğum sonrası 48 saatten daha az hastanede kalmış bebeklerin sarılık yönünden yakın takibini önermektedir^(14,18).

2.5.2. Anne Sütü Sarılığı

Yenidoğan HB'si, anne sütüyle beslenen bebeklerde mama ile beslenen bebeklere göre daha sıktır⁽³⁶⁾. Bunun için yaygın olarak kullanılan iki mekanizma "emzirme sarılığı" ve "anne sütü sarılığı" dır.

Anne sütü sarılığı ilk olarak 1963'te tanımlanmıştır. Arias ve ark.⁽³⁷⁾ anne sütüyle beslenen bazı bebeklerin, yaşamın üçüncü haftasından sonra da devam eden, konjuge olmayan HB'ye sahip olduğunu bildirmiştir. ASS tipik olarak yaşamın ilk veya ikinci haftasında ortaya çıkar ve emzirmeyi bırakmadan bile genellikle kendiliğinden düzelir. Ancak çözülene kadar 8-12 hafta devam edebilir. ASS olan bebekler, diğer İHB yapan durumlara göre genellikle daha yüksek serum bilirubin piklerine ve daha yavaş düşüşe sahiptir ve daha uzun sürer. ASS teşhisi konulmadan önce İHB yapan patolojik nedenler dışlanmalıdır.

Anne sütü sarılığının kesin etiyolojisi açık değildir. Sunulan etiyolojilerin çoğu, anne sütünün kendisinde bulunan faktörleri işaret etmektedir. Diğer hipotezlerde, etkilenen yenidoğanlarda potansiyel genetik mutasyonların mevcut olduğu düşünülmektedir (Şekil 2).

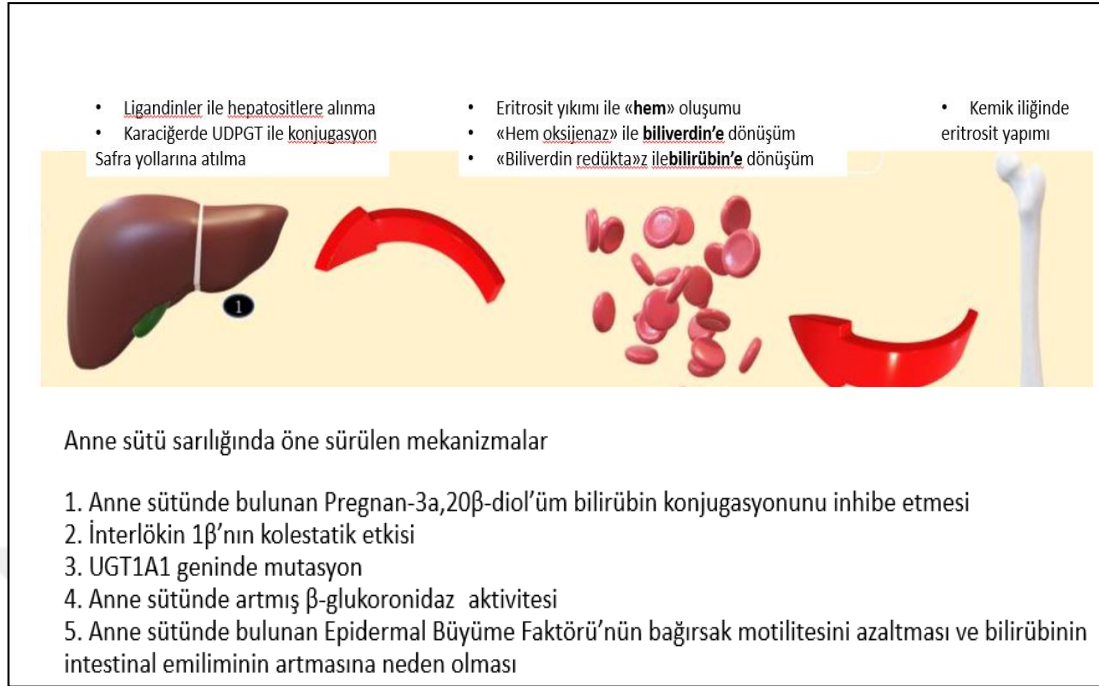
Anne sütü sarılığının etiyolojisi ile ilişkili olabilecek bazı anne sütü faktörleri arasında; pregnane-3a, 20β-diol, interlökin IL1β, β-glukuronidaz, epidermal büyüme faktörü ve alfa-fetoprotein sayılabilir (Şekil 1)⁽³⁸⁾. Pregnane-3a, 20β-diol varlığının, bilirubin konjugasyonunu inhibe ettiği ve bunun sonucunda da bilirubin atılımını engellediği düşünülmektedir. β-glukuronidaz, vücutta doğal olarak bulunan ve bağırsak mukozası fırçamsı kenarında bilirubini dekonjuge eden ve atılım yerine seruma geri emilimini artıran bir enzimdir. Çalışmalar, bu enzimin formül sütün içindeki aktivitesinin önemsiz olduğunu, ancak anne sütünde önemli miktarda olduğunu göstermiştir⁽³⁹⁾. İnterlökin 1β'nın HB'ye yol açan kolestatik etkisi olduğu düşünülmektedir⁽³⁸⁾. Epidermal büyüme faktörü, insan anne sütünde ve sadece anne sütüyle beslenen bebeklerin serumunda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

Bunun nedeni, bu maddenin bilirubinin bağırsaktaki emilimini artırması ve yenidoğan döneminde bağırsak hareketliliğini azaltması, böylece konjuge olmayan bilirubin düzeylerinin artmasına neden olmasıdır⁽³⁶⁾. ASS olan bebeklerin serumunda genellikle yüksek alfa-fetoprotein seviyeleri bulunur. Bunun altında yatan mekanizma henüz anlaşılmamıştır.

Birkaç çalışma, UGT1A1 geninin kodlama bölgesindeki mutasyonların ASS gelişme riskini artırdığını göstermiştir. Bu genin düzenleyici bölgesindeki mutasyonların, kalıcı hiperbilirubinemiye neden olduğu (bilinen iki sendrom olan Crigler-Najjar ve Gilbert sendromu) bilinmektedir⁽⁴⁰⁾.

Türkiye’de yapılan çalışmalar, yenidoğanların %12,6’sının ASS’ye sahip olduğunu ortaya koymuştur⁽⁴¹⁾. ASS’nin uluslararası sıklığı kapsamlı bir şekilde bildirilmemiştir, ancak Amerika Birleşik Devletleri’ndeki sıklığa benzer olduğu düşünülmektedir. Cinsiyete bağlı daha yüksek sıklık olduğunu gösteren hiçbir rapor bulunmamaktadır.

İlk 3-4 gün içinde anne sütüyle yeterince beslenememe ve kalori azlığına ve / veya emzirmedeki teknik yanlışlara bağlı olarak görülen sarılık “erken anne sütü sarılığı” olarak tanımlanır. Anneye besleme konusunda eğitim verilmelidir^(13,17). “Geç anne sütü sarılığı”nda ise 3-5. günden sonra yavaş yavaş artan İHB görülür. Yükseklik iki haftaya kadar devam eder, bir ay içinde normale döner. Hemoliz bulgusu ya da hastalık belirtisi yoktur. Tanı diğer patolojik nedenleri dışlayarak konur. Geç anne sütü sarılığından, anne sütündeki pregnan-3 α , 20 β diol ve non-esterifiye uzun zincirli yağ asitleri sorumlu tutulmuştur. Bu maddeler *in vitro* şartlarda UDPGT’yi inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir. Ama *in vivo* ortamda bu etki kanıtlanamadığından neden tam olarak değerlendirilemez⁽¹³⁾.



Şekil 2. Bilirubin metabolizmasının bir özeti ve anne sütü sarılığı için öne sürülen hipotezler

2.5.3. Yenidoğanda Patolojik Sarılıklar

Fizyolojik sarılık ve ASS haricindeki diğer nedenler patolojik sarılık olarak isimlendirilir⁽¹³⁾.

Patolojik sarılık kriterleri:

- İlk 24 saatte İHB görülmesi,
- STB düzeyinin günde 5 mg / dL'den fazla yükselmesi,
- Zamanında doğan bebeğin STB düzeyinin 13 mg / dL'den fazla olması,
- Zamanında doğan bebeğin İHB'sinin 14 günden fazla sürmesi,
- Direkt bilirubin düzeyinin 1.5-2 mg/dL'den fazla olması,
- Dışkının renksiz ve idrarın koyu renkte olması patolojik sarılık olarak değerlendirilir⁽⁹⁾.

Patolojik sarılık iki başlık altında değerlendirilir;

1. Bilirubin yapımında artışla olan durumlar,
2. Bilirubin atılımında azalma ile olan durumlar.

Bilirubin yapımında artış olan durumlar; yenidoğan döneminde eritrosit yıkımına neden olan, dolayısıyla İHB'ye yol açan durumlar ile kan grubu uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalıklardır (Tablo 3).

Tablo 3. Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri⁽¹³⁾

A- İzoimmunizasyon 1- Rh uyumsuzluğu 2- ABO uyumsuzluğu 3- Diğer kan grubu uyumsuzlukları
B. Eritrosit içi biyokimyasal defektleri 1- G6PD eksikliği 2- Piruvat kinaz eksikliği 3- Heksokinaz eksikliği 4- Konjenital eritropoetik porfiri
C.-Enfeksiyon 1- Bakteriyal 2- Viral 3- Protozoal
D- Eritrosit yapı bozuklukları 1- Herediter sferositoz 2- Herediter eliptositoz 3- İnfanıl piknositoz 4- Diğer

2.5.3.1. İzoimmunizasyon ve hemolitik hastalıklar: Fetal eritrositlerin bir kısmının anne dolaşımına geçmesi izoimmunizasyona neden olur. Oluşan IgG yapısındaki antikorlar plasentaya geçer. Plasentaya geçen antikorlar fetal eritrositleri parçalar. Bu durum yenidoğan hemolitik hastalıklarının temelini oluşturur. Hemoliz

genelde ekstrasvasküler alanda olur. Annenin ürettiği antikor miktarı arttıkça bir miktar antikor intravasküler alana da geçer.

İzoimmunizasyonun en sık sebebi anne ile bebek arasındaki ABO uyumsuzluğudur. Diğer sık neden olan Rh uyumsuzluğu daha ağır seyreder ve profilaksi yapılabilmesinden dolayı önem taşır^(12,16).

Rh antijenleri sadece eritrosit membranında bulunur. Dd,Cc,Ee olarak üç çift halinde bulunur. D antijeninin bulunması bebeğin Rh pozitif olduğunu, bulunmaması ise Rh negatif olduğunu gösterir. Diğer grupların antijenik özellikleri daha azdır. Rh negatif bir kadında anti-D antikorlarının gelişmesi, bu antikoru Rh pozitif fetüse geçmesi ve fetüsün eritrositlerindeki D antijenine bağlanması ile eritrosit yıkımı olur. İlk Rh immun cevabı yavaş gelişir. Ortaya çıkan antikor IgM yapısındadır, IgM pentamerik yapıda büyük bir molekül olduğu için plasental geçişi zordur. İlk immün cevaptan sonra ikinci kez Rh pozitif hücrelerle karşılaşılırsa cevap daha hızlı ve güçlüdür. Çünkü, bu ikinci antikor IgG yapısındadır. D antijeni ile karşılaşmalar arasındaki süre uzadıkça antikor titresi ve antijene bağlanma sabiti artar. Prenatal dönemde Rh sensitizasyonuna anne plazmasında anti-D antikoru varlığı tespit edilerek bakılır⁽¹³⁾.

Rh duyarlanmasını önlenmek için risk grubu gebelere Anti-D immünglobulini (Rho-Gam®) verilmelidir. Anti-D immünglobulini verilmesi gereken durumlar; immünize olmamış, Rh pozitif eşi olan tüm Rh negatif kadınlar ve Rh pozitif bebeği olan tüm Rh negatif annelerdir. İmmünize olmamış, Rh pozitif eşi olan tüm Rh negatif kadınlar 28. gebelik haftasında indirekt Coombs testi negatifse ve Rh pozitif bebeği olan Rh negatif anne varsa doğum sonrası ilk 72 saati içerisinde 300 µg anti-D immünglobulin verilir. Duyarlılaşıma doğum sırasındaki fetö-maternal kanama ile olur. Rh pozitif fetüstan plasenta yoluyla Rh negatif annenin dolaşımına 0.1 ml'den az miktarda fetal eritrositlerin geçmesi duyarlılaşma için yeterlidir^(10,12,16).

ABO uyumsuzluğu; anne kan grubunun sıfır, bebek kan grubunun A veya B olduğunda görülür. En sık görülen "OA" uygunsuzluğudur. İlk gebelikten itibaren görülebilir. Fetal eritrositlerin A / B antijenlerinin az olması ve kan grubu antijenlerinin diğer dokularda da bulunması nedeniyle Rh uyumsuzluğundan daha hafiftir seyreder. İndirekt Coombs testi genellikle pozitifdir⁽³⁴⁾.

Sarılığı olan ve anneyle arasında kan uyumsuzluğu olan bebekte tanı konulabilir. Kesin tanı için anne plazmasında anti-A ve / veya anti-B antikorunu belirlemek, bunların bebek eritrositleri üzerinde olduğunu göstermek gerekir⁽¹³⁾.

2.5.3.2. Enzim ve eritrosit membran defektleri: Glukoz -6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği; Hemolize yol açan enzim defektleri arasında en sık görülendir. Kan grubu uyumsuzlukları için taramaların artması, enzim eksikliklerine bağlı hemolitik durum farkındalığının artmasına neden olmuştur⁽⁴²⁾. X' e bağlı resesif geçiş gösterir. Sarılık genelde 24. saatten sonra ve 72. saattten önce ortaya çıkar. Geç farkedilmesi durumunda kernikterus riski artar⁽¹³⁾.

Piruvat kinaz eksikliği; daha çok kuzey Avrupa bölgesinde rastlanır. Otozomal resesif kalıtılır. Klinik bulgular yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar⁽¹³⁾.

Hereditör sferositoz, hereditör eliptositoz ve infantil piknositoz yenidoğan döneminde hemoliz ve sarılıkla başvurabilen eritrosit membran defektleridir. Tanı daha geç konur^(43,44). En sık görülen hereditör sferositozda, eritrosit hücre zarındaki spektrin, ankirin, band 3 ve protein 4.2'nin yapısal hasarı vardır. Bu da zardaki lipid kaybına neden olur. Eritrosit zarı esnekliğini kaybeder ve dalak sinüzoidlerindeki asidik ve anoksik ortamda yıkılırlar. Tanı; klinikte hemolitik anemi-sarılık varlığı, aile öyküsü ve anormal ozmotik fragilite testi ile konur.

2.5.3.3. Damar dışına kanama: Sefal hematoma, ekimoz ya da vücudun bir yerindeki damar dışı kan varlığında, yıkılan eritrositler serum bilirubinin yükselmesine neden olur⁽¹⁰⁾.

2.5.3.4. Hipotiroidi: Doğumsal hipotiroidi uzamış İHB ile gelebilir. İki-üç haftadan uzun süren İHB'de hipotiroidi araştırılmalıdır⁽¹²⁾. Hipotiroidide bilirubinin karaciğere alımı bozulur, ligandin konsantrasyonları düşer. Tedavi ile sarılık düzelir⁽¹³⁾.

2.5.3.4. Karaciğerin bilirubini alma, konjugasyon ve transport işlevlerinde bozukluklar: Bu grupta Crigler-Najjar sendromu tip 1 ve 2 ile Gilbert sendromu bulunur. Crigler Najjar sendromu tip1 otozomal resesif geçiş gösterir. UDPGT enzimi hiç yoktur. Hastalarda yaşamın ilk üç günü içinde hızlı bir bilirubin artışı izlenir. Dışkı açık sarı renklidir. Kesin tanı karaciğer biyopsisidir. Tek geçerli kesin tedavi karaciğer naklidir. Tip 2 ise otozomal dominat geçişlidir. Tip 1'den daha sık görülür, sarılık daha hafiftir ve tedavide fenobarbitalden fayda görülebilir. Gilbert sendromunda; bilirubinin karaciğere alımında bozukluk ve glukuronil transferaz enziminde azalma vardır. Yenidoğan döneminde belirti vermez, ileri yaşlarda yorgunluk, açlık, dehidratasyon durumlarında indirek bilirubinde genelde 2-5 mg/dL olan değerler ölçülür. Zararsızdır ve tedavi gerektirmez.

2.5.3.5. Pilor stenozu: Bu hastalarda hem karaciğer kan akımı azalmıştır hem de bağırsak geçiş zamanı uzaması sonucu enterohepatik dolaşım artmıştır⁽¹³⁾.

2.5.3.6. Sepsis: Hasta görünümlü bir bebekte sarılık düzeldikten sonra tekrarlıyorsa, uzun sürüyorsa ve / veya direkt hiperbilirubinemi varsa sepsis akla gelmelidir. Menenjit, intrauterin enfeksiyonlar, sepsis durumunda inflamatuvar mediatörler ile karaciğer hücrelerinde hasar oluşumu vardır⁽¹²⁾.

2.5.4. Uzamış İndirekt Hiperbilirubinemi

Zamanında doğmuş bir bebekte sarılığın iki haftadan uzun sürmesidir. Nedenleri; ASS, hemolitik hastalıklar, hipotiroidi, pilor stenozu, Crigler-najjar sendromu, Gilbert sendromu, idrar yolu enfeksiyonu veya diğer enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, konjenital enfeksiyonlar (TORCHS; Toxoplazma-Rubella-Cytomegalo virus-Herpes simplex virus-Sfiliz) olarak sayılabilir⁽³⁴⁾.

2.6. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ

Bilirubin toksisitesinin temel patofizyolojisi ve bu bozukluğun mevcut tedavi modalitelerinin anlaşılmasına rağmen, bilirubin ensefalopatisi ne yazık ki, gelişmemiş ülkelerde daha yüksek oranda olmakla birlikte, tüm dünyada devam eden bir sorundur. Prematüre bebeklerde düşük bilirubin düzeyleri ile kernikterus oluşumu ve bilirubin toksisitesi semptomlarının prematüriteye bağlı diğer nörolojik sekeller ile örtüşmesi ile ilgili olarak, prematüre yenidoğanlarda akut bilirubin ensefalopatisi (ABE)'nin kesin sıklığı bilinmemektedir.

Yüksek düzeyde konjuge olmamış bilirubin sinir hücreleri en başta olmak üzere diğer çoğu hücrede de metabolik fonksiyonların bozulmasına yol açar. Kanda albümine bağlanmayan serbest bilirubinin yüksek değerleri, kan-beyin bariyerini aşarak beyin hücrelerine çökebilir ve normal işlevleri bozabilir. Globus pallidus, bazal gangliya, substantia nigra, hipokampus, talamik çekirdekler, putamen çekirdekleri, dentat çekirdekler ve serebellum bilirubinin neden olduğu toksisiteye karşı beynin en savunmasız bölgeleridir ve bu alanlarda simetrik bir tutulum paterni vardır. Başta üçüncü, dördüncü ve altıncı kraniyal sinirler bozukluğa dahil olur⁽⁴⁵⁾. Koklear çekirdekler, okülomotor ve vestibüler sistem de hasar görebilir. Beyaz cevherde, periventriküler enfarktlarla giden yıkıcı lezyonlar bildirilmiştir. Serebral korteks korunmuştur⁽⁴⁶⁾. Otopside beynin belirtilen bölgelerinin yoğun sarı renklenmesi, bu bölgelerde indirekt bilirubin birikimini ortaya koymaktadır. Hücresel patolojide; glukoz taşıma sisteminin, DNA yapısının, protein ve nörotransmitter sentezinin, birçok enzimin aktivitesinin, demir taşınımının bozulması ve apoptozis gelişiminin izlenmesi yer alır. Mitokondrinin dejenerasyonu ve beyin hücrelerinin membran değişiklikleri, kronik bilirubin ensefalopatisine yol açan geri dönüşü olmayan ve kalıcı değişikliklere neden olur⁽⁴⁷⁾.

Kan beyin bariyerini etkileyen; prematüritelik, bebeğin hasta olması, sepsis, menenjit, ağır respiratuar asidoz, konvülsiyon gibi durumlar bebeğin kernikterus riskini artırır. Bilirubin hücrelerde hücre membranı, lipozomlar, sinoptozomlar ve membranöz veziküllerdeki fosfolipitlere bağlanır. Nöronlarda ise önce distal aksonlara bağlanır sonra retrograd olarak hücre gövdesine ulaşır. Bilirubin *in vitro* ortamda birçok hücresel fonksiyonu bozar. Bilirubin hem ekstraselüler ortamda

oturur, hem de membrana bağlanır. Membrana bağlanan bilirubin sürfaktan etkisi göstererek yüzey gerilimini ve membran polaritesini azaltır, membrandaki iyon transport kanallarını etkiler. Vazopresine bağlı su ve sodyum transportunu inhibe eder. Bu durum kernikterus sonrası görülen nöronal şişme ve piknosisi açıklamaktadır (Şekil 3)⁽¹³⁾.

Bilirubinin bu nörotoksitesinin erken dönemdeki akut belirtileri ABE, geç dönemdeki kalıcı ve kronik sekelleri “kernikterus” olarak tanımlanır. ABE’nin tüm olguları kernikterusa ilerlemeyebilir. Kronik bilirubin ensefalopatisi olan her hastada, yaşamın ilk günlerinde aşırı bilirubin ensefalopatisi izlenmiş olmayabilir.

2.6.1. Akut Bilirubin Ensefalopatisi

Akut bilirubin ensefalopatisinde birinci fazda letarji, hipotoni ve zayıf emme gibi tipik olmayan belirtiler vardır. İkinci fazda, orta derecede stupor ve irritabilite beklenir. Ateş ve tiz sesle ağlama olabilir. Birçok bebekte boyunda retrokollis ve gövdede opistotonus görülebilir. Hipertoni ekstansör kasları tutar. Üç fazda klinik sergiler⁽¹⁰⁾.

1. Erken dönem: Hastalığın ilk 3-5 gününde hafif letarji, yetersiz beslenme, kötü emme, hafif hipotoni ve hiperrefleksi, hafif yüksek sesle ağlama gibi non-spesifik semptomlar görülür. Bu bulgular, yenidoğan dönemlerinde sepsis, hipoglisemi, hipotermi gibi diğer bazı yaygın sorunlara benzer.
2. Ara aşama: Yaşamın birinci haftasının sonunda orta derecede uyuşukluk, sinirlilik, ateş, hipo ve hipertoni, ekstansör kasların sertliği (opistotonos, retrokollis) ve aşırı derecede ağlama vardır.
3. Geç (ileri) aşama: Bu aşamada, derin uyuşukluk veya koma, yüksek perdeli ağlama, belirgin retrokollis ve opistotonos, beslenememe olur.

Yaşamın ilk haftasından sonra görme anormallliği, atetoz ve nöbet (bazı durumlarda) görülür. Hipotoni bu evrede hastalığın baskın semptomu olabilir. Hastaların < %50'sinde nöbet görülür. Kalıcı nöbet, kernikterusu olan yenidoğanlarda yaygın bir bulgu değildir ve hastaların çoğunda nöbet, akut dönemden birkaç hafta sonra düzelmektedir.

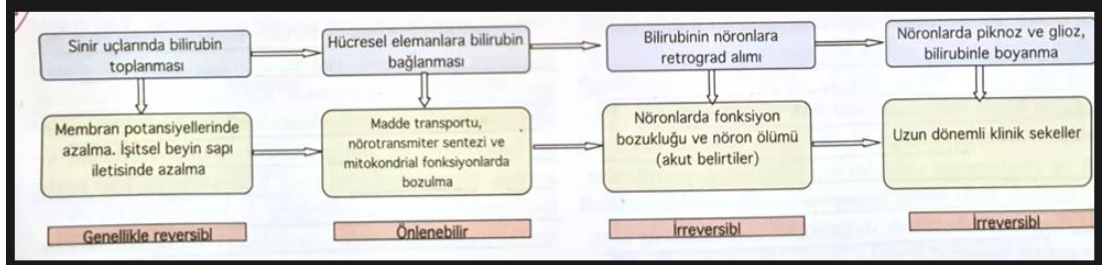
Akut bilirubin ensefalopatisinin kesin nörolojik bulguları hastaların %55-60'ında görülür. Diğer vakalar, kesin semptomlara sahip olmayabilir veya şüpheli nörolojik belirtilere sahip olabilir. Prematüre bebeklerde sinir sisteminin olgunlaşmamışlığı ile ilgili olarak, bilirubin ensefalopatisinin semptomları spesifik değildir⁽⁴⁸⁾.

2.6.2. Kronik Bilirubin Ensefalopatisi

Hipotoni, artmış derin tendon refleksleri, persistan tonik boyun refleksi ve motor gelişme geriliği kronik bilirubin ensefalopatisinde beklenen bulgulardır. Hipotoni, bebeğin motor sorunlarının ilerleyebileceğini gösterir. Ensefalopatinin en belirgin göstergeleri ekstrapiramidal hareket bozukluğu, bakış anormallikleri, işitsel bozukluklardır. Zeka geriliği siktir ve genelde ağır değildir. Bakış anormallikleri vertikal düzlemde görülür. Yukarı bakış kısıtlılığına sık rastlanır. İşitsel anormallikler bileteraldir. Genelde yüksek frekanslarda görülür. İşitme siniri muhtemelen sinir sisteminin bilirubin toksisitesine en duyarlı bölgesidir⁽⁴⁸⁾.

2.6.3. Kernikterus

Kernikterus otopside bazal ganglionların ve kranial sinir çekirdeklerinin sarı boyalı olmasına verilen isimdir. Yenidoğan döneminde bilirubin ensefalopatisi geçiren çocuklarda uzun dönemde ortaya çıkan nörolojik sekellere de kernikterus adı verildiğinden yukarıda bahsedilmiştir⁽¹³⁾. ABE ile kernikterus ayrımı için AAP; ABE'yi, bilirubin toksisitesinin doğumdan sonraki ilk haftalarda görülen akut ve genelde geriye dönebilen bulguları olarak, kernikterusu ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekelleri olarak tanımlamaktadır^(4,21).



Şekil 3. Kernikterus gelişiminin patofizyolojisi

Kan-beyin bariyeri albümine geçirgen değildir. Bu nedenle albümine bağlanmış bilirubin kan beyin bariyerinden geçemez. Bu bariyer konjuge olmuş bilirubine de geçirgen değildir. Bu nedenle fizyolojik sarılığın beyne olan zararlı etkilerinden korunulur. Kan beyin bariyerini bozan bazı durumlarda, aşırı miktarda konjuge olmamış bilirubin yükü varlığında, albümin düşüklüğü ya da albümine bağlanan diğer küçük moleküllerin artması gibi durumlarda düşük bilirubin değerlerinde bile kernikterus görülebilir.

Kernikterustan en çok etkilenen bölgeler bazal ganglionlar, hipokampus, genikulat cisimler, çeşitli beyin sapı nukleusları (okülomotor, vestibüler, koklear, inferior olive nukleus, inferior kollikulus) ve serebellumdur (özellikle vermis ve nukleus dentatus). Beyin sapında okülomotor ve koklear sinir nukleusları ciddi nöron hasarı olan bölgelerdir⁽¹²⁾. Serebral korteks genellikle etkilenmez. Ölen bebeklerin otopsilerinde nöronal lezyonlara ek olarak böbrek pankreas ve bağırsakta da nekrozlar ve bilirubin kristalleri görülür (Şekil 3)⁽¹⁴⁾. Kernikterusta manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları çok spesifiktir. Kernikterus ile asfiksiye bağlı serebral palsinin ayırımında MRG bulguları değerlendirilir. Akut evrede T1 ağırlıklı kesitler anormal görülürken, kronik evrede T2 ağırlıklı kesitler anormal görülür⁽⁴⁵⁾.

2.7. HİPERBİLİRUBİNEMİNİN ÖNGÖRÜLMESİ VE ÖNLENMESİ

Sarılık yenidoğanlarda çok sık görülmesine karşın hangi bebeklerin sekel açısından risk altında bulunduğunun, hangi bebeklerin tedavi alması gerektiğinin saptanması önemlidir. İlk gözlem cilt renginin sararmasıdır. Sararma baştan aşağı doğru (sefalo-kaudal) ilerler. Total serum bilirubin düzeyi 12 mg / dL üzerine

çıkıldığında klinik bulguya güvenilmez. Deriye parmakla basıldığında ortaya çıkan renk sarılık hakkında daha iyi fikir verir bu muayene mutlaka gün ışığı veya beyaz ışık altında değerlendirilmelidir. Derideki renk değişimini ölçen fotometrik aletler inspeksiyondan daha değerlidir. Bu yöntem sadece tarama amaçlı kullanılır. HB'nin önlenmesi için gebelerden kan grubu ve izoimmün antikor bakılması uygundur. Anneden doğum öncesi test yapılmadıysa; Rh negatif anne bebeklerinde kord kanından kan grubu ve direkt Coombs testi yapılmalıdır. Rh negatif annelerde Rh duyarlanması için anti- D immünglobulin uygulanmalıdır. HB açısından riskli bebekler takip edilmelidir.

2.8. TRANSKÜTAN BİLİRÜBİN ÖLÇÜMÜ

Sarılıklı yenidoğanların tedavisi genellikle STB ölçülmesini gerektirir. STB genellikle spektro-fotometrik yöntemle plazma veya serum örneğinde analiz edilir. Bu tür teknikler kan alınmasını gerektirir, yenidoğanda ağrı ve travmaya neden olur, takipte farklı cihazlar kullanılırsa laboratuvarlar arası değişkenlik kafa karıştırıcı olabilir. Bu problemler STB'nin tahmini için invaziv olmayan, güvenilir bir teknik araştırmaya yol açmıştır.

Transkütan bilirubinometreler; ışığı cildin içine yönlendirerek belirli dalga boyunun yoğunluğunun ölçülmesi, deri altı dokularından yansıyan optik sinyal spektrumunun analiz edilmesi prensibi ile çalışır. Kullanılan dalga boyu farklı transkütan bilirubinometrelerde değişkendir. Bu optik sinyaller bir fotosel ile elektrik sinyaline dönüştürülür. Bunlar, bir serum bilirubin değeri oluşturmak için, mikroişlemci tarafından analiz edilir.

Yenidoğanda spektral yansımayı sağlayan başlıca deri bileşenleri; melanin, dermal olgunluk, hemoglobin ve bilirubindir. Doğru ölçüm için, optik okuyucu alın-göğüs bölgesi cildi ile tam temas etmeli, arada boşluk bulunmamalıdır. Bu, hafif bir baskı ile elde edilmelidir. Yaygın olarak kullanılan bölgeler alın ve sternumun üst ucudur. Alt ekstremiteler için korelasyon katsayıları zayıftır. Test bölgesindeki hiperemi ve fazla kılların olması sonuçları etkileyebilir. Morlukların, doğum lekelerinin ve deri altı hematomların olduğu bölgelerden ölçüm yapılmamalıdır. Sonucu mg / dL birimi olarak veren cihazlar tercih edilmektedir. Transkütan

bilirubinometre cihazları, kullanım eğitimini almış hemşire veya doktor tarafından uygulanabilir. Sadece tarama amaçlı kullanımı önerilmektedir.

2.9. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ

Bilirubin toksisitesinin etkilerini ortadan kaldırmak için İHB'nin zamanında tedavisi çok önemlidir. İHB tedavisi üç başlıkta incelenir:

1. **Fototerapi:** Bilirubini konjugasyona ihtiyacı olmayan hale getirir. Bu yeni ürünler az metabolize olarak safra ve idrar ile atılır.
2. **Kan değişimi:** Kandan bilirubini ve varsa antikorları uzaklaştırmak için yapılır.
3. **Farmakolojik ajanlar:** “Hem”in parçalanmasını engeller, bilirubin metabolizmasını hızlandırır ya da enterohepatik dolaşımını azaltır⁽¹⁰⁾.

2.9.1. Fototerapi

Fototerapide meydana gelen olay bilirubinin bir foton absorpsiyonudur. En fazla absorbe edilen fotonlar 450 nm dalga boyundaki mavi fotonlardır. Daha sonra yeşil fotonlar gelir. Kırmızı fotonlar bilirubin tarafından hiç absorbe edilmezler⁽¹³⁾.

Fototerapinin etkisi ilk kez 1956 senesinde İngiltere’de Miss. Jean Ward tarafından bulunmuştur. Çalıştığı prematüre bebek servisinde bebeklerin güneş ışınlarına maruz kalan bölgelerinde sarılığın azaldığını gözlemlemiştir⁽⁴⁹⁾. İlk yayın Cremer ve arkadaşları⁽⁵⁰⁾ tarafından yapılmıştır. Kan değişiminden önce aldıkları örneğin güneş ışığına maruziyet sonrası bilirubin düzeyinin azaldığı farketmişler ve İHB tedavisinde bunun kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Fototerapi ile; bilirubinin ışıkla yapısı değişir, oluşan ürünler kan dolaşımına geçer ve dolaşımdaki foto-ürünleri karaciğer ve böbrekler ile vücuttan uzaklaştırılır. Bilirubinin ışıkla yapısının değişmesi basamağı bilirubinin fototerapi ile vücuttan atılmasında hız sınırlayıcı basamaktır⁽⁵¹⁾.

Fototerapi sırasında verimliliği etkileyen faktörler;

1. Işığın spektrumu (dalga boyu) (mavi-yeşil 400-520 nm)⁽⁵²⁾
2. Işık kaynağının irradiyansı (yoğunluğu / gücü) (en az 8-10 $\mu\text{W} / \text{cm}^2 / \text{nm}$)
3. Fototerapi ünitesinin tasarımı (Light emission diot, floresan, halojen, fiberoptik)
4. Işıkla karşılaşan yüzeyin genişliği
5. Işık kaynağına olan uzaklık (15 cm)' tır.

İrradiyans, ışığın etki ettiği vücut yüzeyinde 1 cm^2 'lik alandaki foton sayısıdır. Birimi $\mu\text{W} / \text{cm}^2 / \text{nm}$ dir.⁵¹ Işık kaynağı ve hasta arasındaki mesafenin 1 cm değişmesi %3 oranında irradiyansı azaltır^(21,52). Tedavide vücut alanı arttıkça total bilirubin düşme hızı artar^(21,52). Günümüzde floresan tüplü ışıklar, halojen spot lambalar, yüksek yoğunluklu LED (Light emission diot) lambalar kullanılmaktadır. Tedavi başlangıcındaki total bilirubin düzeyi yüksekse, tedaviye cevap fazladır. Fototerapinin etkisi serum bilirubin düzeyi 5.9 mg / dl'ye düşünceye kadar devam eder⁽⁵²⁾.

Bebeğin kilosu ve gestasyonel haftası tedavi sürecinde önemlidir. Prematür bebeklerde gestasyon haftası ve doğum kilosu düştükçe fototerapinin etkinliği artar. Gestasyon haftası daha büyük prematür bebeklerde ve düşük doğum ağırlıklılarda fototerapinin etkinliğinin azaldığı bildirilmiştir^(21,52).

Fototerapinin yan etkileri olabilmektedir. Mavi ışığın retinada hasara sebep olabileceği bildirilmiştir. Erişkin vakalarda retinanın mavi ışığa maruz kalması sonucu renkli görmenin bozulduğu, ilerlemiş vakalarda erken maküler dejenerasyonu gösterilmiştir⁽⁵³⁾. Fototerapide hissedilmeyen sıvı kaybı artması, vazoaaktif intestinal peptitlerin artışına bağlı dışkılama sayısında artma ve sulu gayta olması gibi nedenlerle sıvı-elektrolit dengesizlikleri olabilir. Fototerapi sırasında deri mast hücrelerinden salınan histamin nedeniyle geçici eritematöz döküntüler görülebilir⁽⁵²⁾. Nedeni açık olmamakla birlikte fototerapi tedavisinde trombositlerin yıkımı hızlanır ve trombositopeni görülebilir⁽⁴⁹⁾. Ultraviyole filtrelerinin düzenli bakımı yapılmaması nedeniyle cilt yanıkları görülebilir. İHB ile birlikte kolestaz bulunması

durumunda fototerapi uygulandığında, safra asitlerinin birikmesi sonucu ciltte koyulaşma yani “bronz bebek” görünümü gelişebilir. Fototerapi alan pretermelerde pineal bez uyarımı ve melatonin salgısı azalması sonucu hipokalsemi izlenebilir. Fototerapi, D vitamini sentezini etkilemez^(13,51). Fototerapi alan, doğum kilosu 1000 gramın altındaki preterm bebeklerde fotorelaksasyona bağlı olarak patent duktus arterioyozus açıklığının devam ettiği bildirilse de kanıtlı değildir.

2.9.2. Kan Değişimi

Kernikterusu engellemek için yapılan kan değişimi acil bir tedavidir. Kan değişimi ile bebek eritrositlerinin %85’ten fazlası değiştirilir. Serum bilirubin değeri yaklaşık %50 azalır.

Kan değişimi kararı; sıklıkla serum bilirubin düzeyine ve hastanın kliniğine bağlı olarak verilmektedir. Çünkü, bilirubin ensefalopatisinin gelişimi tek başına serum bilirubin düzeyine bağlı değildir. Aşırı prematürelilik, asidoz asfiksi ve sepsis gibi durumlarda bilirubin toksik etkisi daha kolay görülür. Bu durum kan değişiminde de bazı sorunlara neden olabilir.

Kan değişiminde total bilirubin düzeyine bakılmaktadır ve direkt bilirubin, total bilirubinin %50’sinden fazla değilse toplamdan çıkarılmasına gerek yoktur.

Kan değişimi en sık yenidoğanın hemolitik hastalıklarına bağlı İHB’de yapılır. Hemolitik hastalıkta duyarlanmış hücreler retiküloendotelial sistemde kalabileceği için kan değişimi sonrası bilirubin tekrar yükselebilir. Kan değişiminin tekrarlanması gerekebilir⁽¹³⁾.

Kan değişiminde en fazla beş günlük olan taze kan kullanılır. Bu üründe, 2-3 DPG düzeyi normaldir. Fakat sitrata bağlı kalsiyum düşüktür ve içinde trombosit neredeyse yoktur. Bu nedenle kan değişimi sonrası trombosit $50.000/\text{mm}^3$ altına düşerse veya hasta kanarsa trombosit desteği yapılmalı, hipokalsemiyi önlemek her 100 mL kan değişiminde 1 mL %10’luk kalsiyum glukonat intravenöz yolla verilmelidir. Rh uyuşmazlığına bağlı İHB olan hastalarda ABO uygun Rh negatif kan kullanılır. ABO uyuşmazlığı varsa sıfır grubu-bebeğin Rh grubunda kan kullanılır⁽¹³⁾.

Kan değişimi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Kan değişimi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar

Kanamaya bağlı komplikasyonlar	Katetere bağlı komplikasyonlar	İşleme bağlı komplikasyonlar
1.Aşırı heparinizasyon	1.Aritmi	1.Kanama
2.Graft versus host hastalığı	2.Emboli	2.Hava embolisi
3.Hemoliz	3.Nekrotizan enterekolit	3.Hipotermi
4.Hiperpotasemi, Hipokalsemi	4.Periferik iskemi, nekroz	4.İntrakranial kanama
5.Metabolik asidoz,	5.Tromboz	5.Hipo / hipervolemi
6. Enfeksiyon bulařması	6.Damar perforasyonu	6.Trombositopeni

2.9.3. Farmakolojik Tedavi

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan ajanlar atılımı hızlandırmak ya da oluşmasını engelleyici mekanizmaları kullanırlar. HB tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar tablo 5'te verilmiştir⁽¹³⁾.

Tablo 5. Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar

A-Bilirubin yapımının engellenmesi
1. İntravenöz immunglobulin
B- Bilirubin atılımının hızlandırılması
1. Fenobarbital
2. Etanol
3. Klorokin
4. Antihistaminikler
5. Klofibrat
6. Antipirin
C- Bilirubin oluşumunun engellenmesi
1. Kalay protoporfirin ve mezoporfirin
2. Çinko protoporfirin ve mezoporfirin
D- Enterohepatik dolaşımın engellenmesi
1. Agar
2. Aktif kömür
3. Kolestamin
4. Polivinil pironidil
5. Bilirubin oksidaz

Fenobarbital mikrozomal enzim sistemini indükler. Bilirubin konjugasyonunu ve atılımını arttırır. Etkisinin geç başlaması nedeni ile akut tedavide yeri yoktur⁽⁶³⁾. Fototerapiyle birlikte fenobarbital kullanımının tekli fototerapiye üstünlüğü gösterilmemiştir⁽¹⁴⁾.

Metalloporfirinler; hem oksijenaz enzimini kompetitif olarak inhibe eder. Bunun sonucunda hem birikir ve safra ile atılır. Term ve terme yakın bebeklerde 6

$\mu\text{mol} / \text{kg}$ dozunda kalay-mezoporfirin uygulandığında mavi ışıklı fototerapinin etkisinden daha fazla olmuştur. Fototerapi sonrası kalay-mezoporfirin alan bebeklerde geçici eritem dışında belirgin yan etki saptanmamıştır⁽⁵⁵⁾.

İntravenöz İmmunglobulinin (İVİG) Rh izoimmunizasyonu olan yenidoğanlarda doğumdan sonra yüksek doz (0,5 gr / kg) verilmesi bilirubin yükselme hızını azaltır. Antikorla kaplı eritrositlerin yıkımı retiküloendotelyal sistemde antikora bağlı olarak gerçekleşir. İVİG, retiküloendotelyal sistemdeki Fc reseptörlerini bloke ederek eritrositlerin bunlarla temasını ve hemolizini önler. ABO uyumsuzluğu olgularında da İVİG tedavisinin yararlı olacağı bildirilmiştir.

Agar kullanımı ile bağırsaktaki bilirubinin bağlanması, enterohepatik dolaşımının azaltılması amaçlanır. Ancak hasta yenidoğanda oral kullanıma uygun değildir⁽¹³⁾.

2.10. ALBÜMİN

İnsan plazmasındaki proteinlerin ortalama %55-60'ı albümindir. 66.500 Da ağırlığındadır. 585 aminoasitten ve tek bir polipeptid zincirinden oluşmuştur. Proteinlerin bağlanması ve taşınmasında, kolloid osmotik basıncın devamı, serbest radikallerin ortamdan uzaklaştırılmasında rol oynar. Antitrombotik etki ve vasküler geçirgenlik etkileri, kısaca hemodinamik stres yanıtlarının düzenlenmesinde görev alır⁽⁵⁶⁾.

İnsanlarda albümin sentezi sadece karaciğerde gerçekleşmektedir⁽⁵⁶⁾. Albümin oluştuktan sonra intravasküler ve ekstravasküler alanlara dengeli olarak dağılır. Albüminin yapısı fizyolojik olmayan ısı, pH değişiklikleri, iyonik veya kimyasal değişiklikler ile bozulur. Albümin üretilince portal dolaşıma geçer. Vücuttaki total albüminin %40'ı intravasküler (plazma) alanda, %60'ı interstisyel alandadır, interstisyel sıvıdaki albümin oranı daha düşüktür⁽⁵⁷⁾. Albümin intravasküler alandan interstisyel alana kapillerler ile geçer. İntertisyel alandan da lenfatik sistem ile intravasküler alana geri döner. Bu dolaşımın yarı ömrü 16-18 saattir.

Albüminin sentez hızı ortalama 12-14 g / gün'dür. Günlük sentezlenen albüminin böbreklerde %10' u muhtemelen proksimal tübüllerde, %90'ı ekstrarenal

bölgelerde katabolize edilir. Albüminin %50'i kas ve cilt dokusunda, %15'i karaciğerde yıkılırken, %10'u gastrointestinal sistemden kaybedilir^(56,58).

Albümin birçok metabolitin dolaşımında depolanmasını ve taşınmasını sağlar. Steroidler, vitamin D, tiroksin gibi spesifik bağlayıcı proteinlerin, safra asitleri, bakır, çinko gibi endojen bileşiklerin bağlanmasında ve taşınmasında rol oynar. Ayrıca zayıf antikoagülan etkisi vardır⁽⁵⁹⁾.

Yenidoğanlarda, özellikle de preterm bebeklerde, serum albümin düzeyleri yetişkinlere göre daha düşüktür. Serum albümin düzeyi 30. gebelik haftasından önce ortalama 1,9 mg / dL, termde ortalama 3,1 mg / dL'dir⁽⁶⁰⁾.

2.10.1. Bilirubin / Albümin Oranı ve B / A Molar Oranı Kullanımının Nedenleri

Albümine bağlı olmayan bilirubine serbest bilirubin (SB) denir. SB'nin ABE ve bunun sekeli olan kernikterus gibi bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon geliştirme riski taşıyan bebekleri tanımlamakta STB kullanımına göre tek başına daha güçlü bir parametre olduğu bildirilmiştir⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾. Ancak, serum SB kullanılarak yenidoğanların tanımlanması yaygın olarak kullanılmamaktadır. Çünkü dünyada SB ölçümü için kullanılan ölçüm aletleri rutin klinik kullanım için pazarlanmamaktadır. SB, konjuge olmayan bilirubinin albümine bağlı olmayan kısmıdır. Serum SB, albümin ve albümine bağlı bilirubin konsantrasyonları arasındaki ilişki "bağlanma sabiti (K)" olarak ifade edilebilir:

$$(K) = [\text{Albümin bağlı bilirubin} / \text{Serbest albümin}] \times [\text{Serbest bilirubin}]$$

STB = Albümine bağlı bilirubin + SB, olduğu için ve SB, STB'e göre çok küçük bir miktar olduğu için STB'nin albümin bağlı bilirubine neredeyse eşit olduğu düşünülür. Bu nedenle denklem;

$$\text{Serbest bilirubin} = [\text{Total serum bilirubini} / K] \times [\text{Albümin} - \text{Total serum bilirubini}] \text{ olarak ifade edilir}^{(64-66)}.$$

Serbest bilirubin teorik olarak; Total serum bilirubin / Albümin (Bilirubin / Albümin, B / A) oranı ile koreledir. AAP'nin 2004 yılında yayınlanan rehberine

göre; 35 gestasyon haftasından büyük yenidoğanlar için (özellikle tedavi şeklinin seçimi için) B / A oranının SB yerine kullanılabileceği önerisi yapılmıştır (Tablo6)⁽⁴⁾. Buna göre gestasyon haftası ve klinik duruma göre kullanılacak B / A oranı [(mg / dL) / (g / dL)] ve B / A molar oranı [(μmol / L) / (μmol / L)] eşik değerleri belirtilmiştir. Strauss ve ark. yaptıkları çalışmada; bir gram albüminin yaklaşık 8,2 mg bilirubini bağladığını ve 0.7'lik molar oranın 1 gr serum albümini başına 5.7 mg bilirubine karşılık geldiğini belirtmiş, kernikterus için konjuge olmayan bilirubin-albümin molar oranının (BAMR) < 0,5 olmasını düşük risk, 0,5-0,7 arası olmasını orta risk, 0,7-1 arası olmasını yüksek risk ve > 1 olmasını acil durum olarak tanımlamışlardır⁽⁶⁷⁾.

Tablo 6. AAP'nin İHB tedavisinin seçiminde kullanılmasını önerdiği B / A ve molar B / A oranları

Risk kategorisi	Kan değişimi planlanması gereken B / A oranı [(mg / dL) / (g / dL)]	Kan değişimi planlanması gereken B / A molar oranı [(μmol / L) / (μmol / L)]
Gebelik haftası ≥ 38 hafta	8,0	0,94
Gebelik haftası 35 ^{0/7} – 36 ^{6/7} hafta ve iyi	7,2	0,84
Gebelik haftası > 38 hafta ve riskli bebek	6,8	0,80

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda B / A oranı veya BAMR özellikle tedavi şeklini (örneğin kan değişim ihtiyacı) belirlemeye yönelik olarak incelenmiştir. Kord kanında bilirubin değerinin prediktif değerini inceleyen az sayıda çalışmada bilirubin ile beraber albümin değerlendirilmiştir. Çalışmada; kord kanı bilirubin (KKB), B / A oranı ve B / A molar oranı parametrelerinin hangisinin fototerapi gereksinimini belirlemede prediktif değeri olduğunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; 1 Ocak 2019 – 1 Ocak 2021 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Hastalıkları Kliniği ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde yapılmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan onam alınmıştır (Tarih: 19.12.2018 Karar no: 364). Ailelerden imzalı onam alınmıştır.

Çalışma prospektif kohort çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışma grubunu oluşturan olgular rastgele seçilmiştir. Hastanemizde sezaryen ile doğan, Apgar skoru sekiz ve üzerinde olan, aile onamı alınabilen, kord kanı elde edilebilen ve poliklinik kontrolüne gelen, term ve sağlıklı bebekler çalışmaya alınmıştır. Katılımcıların özellikleri ve çalışmada incelenen parametreleri çalışma föyüne kaydedilmiştir (Şekil 4). Apgar skoru sekizin altında olanlar, konjenital malformasyonu olanlar, doğuştan metabolik hastalığı veya sendromu olanlar, hiperbilirubinemiye yatkınlık oluşturabilecek sepsis, asfiksi, annede diyabet, intrauterin büyüme geriliği, gestasyon yaşı için küçük olma durumu ve ekstrasvasküler kanama varlığı olan bebekler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma sürecinde elektif sezaryen ile doğan bebek sayısı bir yılda 1642 olup 747 bebekten kord kanı alınmıştır. Bu bebeklerden 217'si alınma kriterlerini karşılamıştır. Toplanmış kord kanlarından annede; hipertansiyon, diyabet, kronik hastalık olması gibi nedenlerle, bebekte gestasyon yaşına göre küçük olma, intrauterin büyüme geriliği, poliklinik kontrolüne gelmeme ya da 24. saat bilirubin ölçümü yapılamadan taburcu olmuş olması durumlarında tetkik yapılmamıştır.

Ek tetkik olmaksızın, sadece rutin izlemde sorgulanan bilgilerden ve yapılan tetkiklerden elde edilen verilerden yola çıkıldığında sarılık takibine yardımcı parametre saptanması amaçlanmıştır. Bu amaçla; bebeklerin gestasyon yaşı, doğum ağırlığı-boyu ve baş çevresi, beslenme şekli (anne sütü, mama, anne sütü ve mama), kord bilirubin, kord albümin ve bilirubin / albümin molar oranı (BAMR) değerleri, 24. saatte ve 72. saatlerdeki bilirubin ve albümin değerleri, bebeğin cinsiyeti ve uyruğu, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, önceki kardeş(ler)de sarılık öyküsü (tedavi alan ve almayan) varlığı sorgulanıp kaydedilmiştir. Anne-bebek kan gruplarına göre Rh veya ABO uyumsuzluğu olasılığı, direk Coombs testi pozitifliği

kaydedilmiştir. Annelerin sürekli kullandığı ilaç varlığı ve hangi ilaçlar olduğu sorgulanmıştır. Kadın Doğum Kliniği'nin klinik protokolüne göre; ek sorunu olmayan sezaryenle doğum yapacak olan gebelere operasyondan bir saat önce sadece sefazolin tek doz intravenöz uygulandığı ve başka ilaç (amoksisilin veya amoksisilin klavulanat) kullanılmadığı bilindiği için annelerin bu ilaçlar dışında kullandığı ilacı varsa kaydedilmiştir. Kadın Doğum Kliniği'nde Rh negatif annelerin bebeklerinden, kord kanında bebek kan grubu tespiti yapılarak anneye doğumdan sonra anti-D immunglobulin (Rhogam®) uygulanmaktadır.

Kadın doğum kliniğinde normal yol ile doğum yapan anne ve bebekleri ilk 24 saatte taburcu olabildiği için, 24. saatte bilirubin ölçümü yapılamayacağından sezaryen ile doğan bebekler çalışmaya alınabilmiştir. Sezaryen ameliyatında gebelere rutin olarak propofol ve rokuronyum ile anestezi, fentanil ile analjezi sağlanmıştır. Oksitosin uygulanmış fakat vajinal yolla doğumun başırlamadığı ve sezaryen ile doğurtulan 11 gebe de çalışmaya dahil edilmiştir.

Bilirubin hastanemizin laboratuvarında fotometrik yöntemle (Beckman Coulter AU5800, Inc. USA), serum albümin konsantrasyonu ise otomatik bir klinik kimya analizörü ile (Beckman Coulter, Beckman Coulter Inc., USA) bromocresol yeşili bağlanma yöntemi ile ölçülmüştür.

Kord kanı alınması: Yaklaşık 3-5 ml kord kanı, sezaryen sırasında kord klempe edildikten sonra plasental uçtan iki ayrı tüpe (EDTA'lı hemogram ve jelli biyokimya analiz tüpleri) alınmıştır. Kord kanında bilirubin, albümin, hemoglobin, retikülosit, kan grubu ve direk Coombs tetkikleri çalışılmıştır.

B / A molar oranı hesaplanması: Bilirubin / Albümin molar oranı, albüminin bilirubin bağlama kapasitesini gösteren bir parametredir⁽⁶⁸⁾.

Elde edilen sonuçlarda "Bilirubin / Albümin Molar Oranı" hesaplanmasında: Bilirubin (mg / dL) x 17 / Albümin (gr / dL) x 152 = bilirubin (µmol / L) / albümin (µmol / L) formülü ile hesaplanmıştır⁽⁸⁰⁾. 1 mg / dL bilirubin = 17 µmol / L ve 1 gr / dL albümin = 152 µmol / L'dir. Serum bilirubin konsantrasyonları mg / dL'yi µmol/L'ye çevirmek için 17 ile, serum albümin konsantrasyonları g / dL'yi µmol / L'ye dönüştürmek için 152 ile çarpılmıştır (bir gram albümine yaklaşık 8,2 mg

bilirubin bağlanır) (0.7'lik molar oranı, 1 g serum albümini başına 5.7 mg bilirubindir).

Çalışmada; B / A molar oranı sonuçlarının analizinde grubun ortanca değerine göre belirlenen üç gruptaki (kord B / A molar değeri 0,050 ve altında olanlar, 0.051-0.065 arasında olanlar ve 0.066 ve üzerinde olanlar) bebeklerin 24 ve 72. saatteki STB ortalamaları karşılaştırılmıştır.

Beslenme şekli: Günlük enteral beslenme total miktarının $\geq$ %80'i anne sütü (AS) olanlar “ağırlıklı olarak AS ile beslenmiş”, günlük enteral beslenme total miktarının $\geq$ %50'den fazlası mama olanlar “mama ile beslenmiş”, AS ve mama kriterlerini karşılamayanlar (örneğin; mama %40, AS %60) olanlar AS + mama ile beslenmiş olarak değerlendirilmiştir.

Postnatal 24. ve 72. saatteki kan örneklerinin alınması: Hastanemizde anne yanındaki bebekler yaşamın ilk 24 saatinde pediatri uzmanı tarafından muayene edilmektedir. AAP yaşamın 24-48. saatlerinde taburcu olan bebeklerin 72-96. saatte HB için kontrolünü önermektedir⁽⁴⁾. Hastanemizde doğan bebeklerin ilk 24 saatte yapılan muayenesi sonrasında yaşamın 72-96. saatinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde kontrole gelmeleri ebeveynlere önerilmekte ve bu öneri muayene kartına da yazılmaktadır.

Yaşamın ilk 24 saatinde pediatri uzmanı tarafından yapılan rutin muayenede sklerada ve ciltte sarılığı olan bebeklerden rutin olarak STB ve direk bilirubin bakılmaktadır. Çalışma için kord kanı alınmış olan bebeklerden, ilk gün STB bakılması gerektirenlerin değerleri kaydedilmiş ve 3. gününe kadar takibe alınmıştır. Sarılık izlenmediği için ilk gün içinde STB bakılmamış olan bebeklerin kord kanları çalışmamıştır. Ayrıca STB ile korelasyonu değerlendirmek üzere sarılığı muayenede izlenen bu bebeklere transkütan bilirubinometre ile TcB ölçülmüştür.

Kord kanı ve 24. saatte bilirubin tetkiki alınmış olan hastalardan; yaşamın 72-96. saatinde poliklinik kontrolüne gelen ve sarılığı olanlardan STB ve direk bilirubin değerleri tetkik edilmiş ve kaydedilmiştir. Ayrıca 24. saatte olduğu gibi poliklinikte de TcB ölçülmüştür.

Transkütan bilirubin ölçümü: Transkütan bilirubinometre (MBJ20 Transcutan Jaundice Detector, Beijing M&B Electronic Instruments Co., Ltd, China)

her ölçüm öncesi sıfırlanarak, bebeğin iki farklı noktasından (alın ve göğüsten) ölçümler alınmış ve bunların ortalaması kaydedilmiştir.

Analizler: Bhutani nomogramı gözönünde bulundurularak yaşamın 24. saatinde bilirubin < 5 , 5-8 ve ≥ 8 olan, 72-96. saatinde bilirubin < 12 , 12-16 ve ≥ 16 olan bebeklerin kord bilirubin, albümin ve B / A molar oranı karşılaştırılmıştır. ABO ve Rh uyumsuzluğu olan olguların, kord bilirubin-albümin ve B / A oranı ve BAMR, 24. saatteki ve 72-96. saatler arasındaki bilirubin değeri, STB ile eş zamanlı ölçülen TcB değerleri arasında korelasyon olup olmadığı analiz edilmiştir.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı “Shapiro Wilk” testi ile test edilmiştir. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda “T testi”, varsayımların sağlanmaması durumunda ise “Mann Whitney U” testi kullanıldı. İki'den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda “Tek Yönlü Varyans Analizi”, varsayımların sağlanmaması durumunda ise “Kruskal Wallis” testi kullanılmıştır. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanması durumunda grup içi varyansların homojen olup olmamasına göre “Tukey”, “Games-Howell” testleri kullanılmıştır. Grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanmaması durumunda ise “Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U” testi kullanılmıştır. Sayısal ölçümler arasındaki etkileşimi incelemede varsayımların sağlanması durumunda “Pearson korelasyonu”, varsayımların sağlanmaması durumunda ise “Spearman korelasyonu” kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alınmıştır. (SPSS referansı: IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

Adı: Anne TC: Cinsiyet: ☐ Erkek ☐ Kız	GY SAT: Ballard:	D. ağırlık: D. Boy: D. Baş çevresi:	Anne ilaç kullanıyor mu? ☐ Evet:..... ☐ Hayır
Anne ve baba arasında akrabalık: ☐ Var:..... ☐ Yok	Kardeşlerde HB öyküsü: ☐ Var:..... ☐ Yok	Beslenme şekli: ☐ AS ☐ Mama ☐ AS+Mama	Foto aldı mı? ☐ Evet:..... ☐ Hayır
Kan değişimi yapıldı mı? ☐ Evet:..... . ☐ Hayır	Kord bil: Kord alb: Kord hb: Kord Ret:	Bebek kan grubu: Direk coombs: ☐ Negatif ☐ Pozitif Anne kan grubu:	B / A oranı: B / A molar oranı:
24. saat: T. Bil: D. Bil: Alb: B / A: TcB: Foto: ☐ Var: Başlangıç bil değeri..... Süre..... ☐ Yok	72. saat T. Bil: D. Bil: Alb: B / A: TcB: Foto: ☐ Var: Başlangıç bil değeri.... Süre..... ☐ Yok		

Şekil 4. Çalışma Föyü

4. BULGULAR

Çalışmaya Apgar skoru sekiz ve üzeri olan, herhangi bir nedenle yoğun bakıma yatırılması gerekmeyen 217 bebek alınmıştır. Çalışma grubunun özellikleri tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Çalışma grubunun özellikleri

Gestasyon yaşı (hafta), (ort.± SS)	38,0 ± 0,9
Doğum ağırlığı (gram) (ort.± SS)	3463,6 ± 365,4
Boy (cm) (ort.± SS)	49,4 ± 1,9
Baş çevresi (cm) (ort.± SS)	34,5 ± 1,4
Cinsiyet	
Kız, n (%)	104 (%48)
Erkek, n (%)	113 (%52)
Uyruk	
T.C vatandaşı, n (%)	167 (%76,9)
Mülteci, n (%)	50 (%23)
Annede ilaç kullanım varlığı, n (%)	34 (%16)
Anne-baba akrabalığı varlığı, n (%)	90 (%41)
Kardeş(ler)inde sarılık öyküsü varlığı, n (%)	52 (%24)
Beslenme şekli	
Anne sütü, n (%)	130 (%60)
Mama, n (%)	50 (%23)
Anne sütü ve mama, n(%)	37 (%17)
24. saatte fototerapi tedavisi, n (%)	16 (%7,4)
72. saatte fototerapi tedavisi, n (%)	22 (%10,1)
24. saatte fototerapi başlanıp 72 saatte devam eden, n (%)	7 (%3,22)
ABO veya Rh uyumsuzluğu varlığı n (%)	41 (%19)
ABO uyumsuzluğu varlığı, n (%)	25 (%12)
Rh uyumsuzluğu varlığı, n (%)	16 (%7)
Direk Coombs (+) olması, n (%)	12 (%6)

Ort ± SS: Ortalama ± standart sapma, T.C.: Türkiye Cumhuriyeti.

Çalışma grubunun gestasyon yaşı ortalaması $38,0 \pm 0,9$ hafta, doğum ağırlığı ortalaması 3463,6 gr, boy ortalaması 49,4 cm, baş çevresi ortalaması 34,5 cm idi. Grubun %48'i (104) kız idi. Grubun %76,9'u (167) T.C. vatandaşı idi. Gruptaki bebeklerin annelerinden %5'ine (11 anneye) oksitosin verilmişti, fakat bu annelerde doğum vajinal yolla başaramadığı için bebekler sezaryen ile doğmuştu. Annelerin %16'sı (34 anne) herhangi bir ilaç kullanıyordu (L-tiroksin, idrar yolu enfeksiyonu için fosfomisin ve ampisilin türevlerini içeren antibiyotikler). Grubun %41'inde (90 ebeveyn) anne-baba arasında akrabalık vardı, %24'ünde (52 bebek) kardeş(ler)de sarılık öyküsü vardı. Tüm grupta ağırlıklı AS ile beslenme oranı %60 (130 bebek) idi.



Tablo 8. Çalışma grubunun kan değerlerinin incelenmesi*

	Annede ilaç kullanım varlığı, n (%)	Anne-baba akrabalığı varlığı, n (%)	Kardeş(ler)de sarılık öyküsü varlığı, n (%)	Beslenme şekli ağırlıklı olarak AS, n (%)	Beslenme şekli mama, n (%)	Beslenme şekli AS ve mama, n (%)	Fototerapi tedavisi n (%)	ABO uyuşmazlığı varlığı, n (%)	Rh uyuşmazlığı varlığı, n (%)	Direk coombs (+) olması, n (%)
Kord bilirubin (mg / dL)	1,83 ± 0,59	1,76 ± 0,48	1,86 ± 0,56	1,83 ± 0,54	1,7 ± 0,42	1,89 ± 0,56	2,13 ± 0,45	2 ± 0,51	1,81 ± 0,38	1,92 ± 0,44
Kord albümin (g / dL)	3,27 ± 0,35	3,24 ± 0,27	3,34 ± 0,39	3,28 ± 0,34	3,31 ± 0,27	3,29 ± 0,29	3,25 ± 0,35	3,33 ± 0,32	3,17 ± 0,33	3,25 ± 0,31
Kord B / A oranı (mg / g)	0,56 ± 0,18	0,54 ± 0,17	0,57 ± 0,17	0,57 ± 0,18	0,51 ± 0,13	0,57 ± 0,18	0,65 ± 0,14	0,6 ± 0,15	0,61 ± 0,18	0,6 ± 0,18
Kord B / A molar oranı (mmol / L)	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02
24. saatte STB (mg / dL)	6,09 ± 2,61	5,52 ± 2,05	6,21 ± 2,33	5,84 ± 2,17	5,43 ± 1,85	6,12 ± 2,25	8,44 ± 2,68	6,38 ± 2,82	6,63 ± 2,1	6,88 ± 2,2
24. saatte albümin (g / dL)	3,35 ± 0,23	3,32 ± 0,22	3,35 ± 0,26	3,32 ± 0,24	3,36 ± 0,25	3,32 ± 0,24	3,32 ± 0,25	3,37 ± 0,21	3,29 ± 0,22	3,32 ± 0,23
24. saatte B / A oranı (mg / g)	1,82 ± 0,77	1,67 ± 0,64	1,85 ± 0,67	1,75 ± 0,64	1,6 ± 0,54	1,87 ± 0,68	2,54 ± 0,8	1,87 ± 0,77	2,01 ± 0,64	2,06 ± 0,67
24. saatte B / A molar oranı (mmol / L)	0,2 ± 0,08	0,18 ± 0,07	0,2 ± 0,07	0,19 ± 0,07	0,18 ± 0,06	0,21 ± 0,07	0,28 ± 0,09	0,21 ± 0,09	0,22 ± 0,07	0,23 ± 0,07
72. saatte STB (mg / dL)	8,6 ± 3,86	8,28 ± 3,26	9,44 ± 3,48	9 ± 3,42	8,84 ± 3,52	9,24 ± 3,1	13,72 ± 2,3	10,2 ± 3,4	9,52 ± 2,11	10,01 ± 4
72. saatte albümin (g / dL)	3,39 ± 0,34	3,44 ± 0,25	3,49 ± 0,32	3,43 ± 0,28	3,48 ± 0,28	3,46 ± 0,22	3,41 ± 0,24	3,49 ± 0,24	3,39 ± 0,22	3,41 ± 0,23
72. saatte B / A oranı (mg / g)	2,59 ± 1,2	2,42 ± 0,94	2,73 ± 1,03	2,64 ± 1,02	2,55 ± 1,03	2,68 ± 0,91	4,03 ± 0,7	2,92 ± 1	2,81 ± 0,63	2,96 ± 1,26
72. saatte B / A molar oranı (mmol / L)	0,28 ± 0,13	0,27 ± 0,1	0,3 ± 0,11	0,29 ± 0,11	0,28 ± 0,11	0,29 ± 0,1	0,44 ± 0,08	0,32 ± 0,11	0,31 ± 0,07	0,32 ± 0,14

*Ortalama ± standart sapma, AS: Anne sütü, FT: Fototerapi, STB: Serum total bilirubin, B/A: Bilirubin/albümin oranı,

Tüm grupta fototerapi gerektiren bebek sayısı 31 (%14) idi ve kan değişimi gerektiren bebek yoktu. Tüm grupta ABO uyuşmazlığı olan bebek sayısı 41 (%19) idi, bunların beşinde (%12) direk Coombs pozitif idi. Rh uyuşmazlığı olan birey sayısı 16 (%7) idi, bunların birinde (%6) direk Coombs pozitif idi. Grubun özelliklerine göre kord kanında, 24. saatte ve 72. saatte tespit edilen bilirubin, albümin, B / A oranı ve B / A molar oranı tablo 8’de verilmiştir.

Anne-baba akrabalığı varlığı ile bakılan parametrelerin karşılaştırılmasında; akrabalık varlığında 72. saatte ölçülen, STB, B / A oranı ve TcB değerleri daha

düşük bulundu (Tablo 9). Kardeş(ler)de sarılık öyküsünün olup olmamasının bebeğin bilirubin ve albümin düzeyleri üzerine etkisi saptanmadı.

Tablo 9. Prenatal dönemde sarılık için risk faktörlerinin değerlendirilmesi*

	Anne-baba akrabahğının varlığı (n=90)	Anne-baba akrabahğının yokluğu (n=127)	p	Kardeş(ler)de sarılık öyküsü varlığı (n=52)	Kardeş(ler)de sarılık öyküsü yokluğu (n=165)	p
Kord bilirubin (mg / dL)	1,76 ± 0,48	1,84 ± 0,54	0,246	1,86 ± 0,56	1,79 ± 0,51	0,395
Kord albümin (g / dL)	3,24 ± 0,27	3,32 ± 0,34	0,073	3,34 ± 0,39	3,27 ± 0,29	0,252
Kord B / A oranı (mg / g)	0,54 ± 0,17	0,56 ± 0,17	0,449	0,57 ± 0,17	0,55 ± 0,17	0,615
Kord B / A molar oranı (mmol / L)	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,399	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,858
24. saatte STB (mg / dL)	5,52 ± 2,05	5,99 ± 2,14	0,103	6,21 ± 2,33	5,66 ± 2,03	0,104
24. saatte albümin (g / dL)	3,32 ± 0,22	3,34 ± 0,25	0,524	3,35 ± 0,26	3,33 ± 0,23	0,626
24. saatte B / A oranı (mg / g)	1,67 ± 0,64	1,79 ± 0,62	0,187	1,85 ± 0,67	1,70 ± 0,61	0,149
24. saatte B / A molar oranı	0,18 ± 0,07	0,2 ± 0,07	0,188	0,2 ± 0,07	0,19 ± 0,07	0,154
24. saatte TcB	6,16 ± 1,99	5,83 ± 2,11	0,253	5,99 ± 2,06	6,11 ± 2	0,720
72. saatte STB (mg / dL)	8,28 ± 3,26	9,52 ± 3,38	0,007	9,44 ± 3,48	8,87 ± 3,35	0,289
72. saatte albümin (g / dL)	3,44 ± 0,25	3,45 ± 0,29	0,799	3,49 ± 0,32	3,43 ± 0,25	0,179
72. saatte B / A oranı (mg / g)	2,42 ± 0,94	2,78 ± 1,01	0,008	2,73 ± 1,03	2,60 ± 0,99	0,396
72. saatte B / A molar oranı (mmol / L)	0,27 ± 0,1	0,31 ± 0,11	0,008	0,3 ± 0,11	0,29 ± 0,11	0,378
72. saatte TcB	6,67 ± 2,79	7,49 ± 2,90	0,038	7,62 ± 2,71	7,00 ± 2,91	0,174

*Ortalama ± standart sapma, STB: Serum total bilirubin, B/A: Bilirubin/albümin oranı, TcB: Transkütan bilirubin

Bebeklerin %60'ının ağırlıklı olarak AS ile beslendiği saptandı. AS ağırlıklı, sadece mama, anne sütü ile mamanın birlikte olmasının bebeğin bilirubin ve albümin düzeyleri üzerine etkisi saptanmadı. Çalışmadaki annelerin 34'ünde (%16) ilaç kullanımı vardı. Üç annenin levotiroksin kullandığı, diğerlerinin ampisilin türevi ilaç kullandığı belirlendi. Annenin ilaç kullanımının olmasının bebeğin bilirubin ve

albümin düzeyleri üzerine etkisi saptanmadı (Tablo 10). Oksitosin verilen 11 annenin bebeğinin hiçbirinde 24 ve 72. saatte fototerapi gerektiren İHB olmadı.

Tablo 10. Perinatal ve natal dönemde sarılık için risk faktörlerinin değerlendirilmesi*

	Anne sütü ile beslenme (n=130)	Mama ile beslenme (n=50)	Mama ve anne sütü ile beslenme (n=37)	P	Annede ilaç kullanımı olan (n=34)	Annede ilaç kullanımı olmayan (n=183)	P
Kord bilirubin (mg / dL)	1,83 ± 0,54	1,70 ± 0,42	1,89 ± 0,56	0,222	1,83 ± 0,59	1,81 ± 0,51	0,826
Kord albümin (g / dL)	3,28 ± 0,34	3,31 ± 0,27	3,29 ± 0,29	0,832	3,27 ± 0,35	3,29 ± 0,31	0,749
Kord B / A oranı (mg / g)	0,57 ± 0,18	0,51 ± 0,13	0,57 ± 0,18	0,124	0,56 ± 0,18	0,55 ± 0,17	0,771
Kord B / A molar oranı (mmol / L)	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,170	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,882
24. saatte STB (mg / dL)	5,84 ± 2,17	5,43 ± 1,85	6,12 ± 2,25	0,296	6,09 ± 2,61	5,74 ± 2,01	0,376
24. saatte albümin (g / dL)	3,32 ± 0,24	3,36 ± 0,25	3,32 ± 0,24	0,566	3,35 ± 0,23	3,33 ± 0,24	0,610
24. saatte B / A oranı (mg / g)	1,75 ± 0,64	1,60 ± 0,54	1,87 ± 0,68	0,137	1,82 ± 0,77	1,72 ± 0,60	0,395
24. saatte B / A molar oranı (mmol / L)	0,19 ± 0,07	0,18 ± 0,06	0,21 ± 0,07	0,134	0,2 ± 0,08	0,19 ± 0,07	0,401
24. saatte TcB	5,9 ± 1,98	6,04 ± 2,08	6,44 ± 2,21	0,355	6,02 ± 1,96	6,03 ± 2,5	0,983
72. saatte STB (mg / dL)	9,00 ± 3,42	8,84 ± 3,52	9,24 ± 3,10	0,864	8,60 ± 3,86	9,08 ± 3,29	0,446
72. saatte albümin (g / dL)	3,43 ± 0,28	3,48 ± 0,28	3,46 ± 0,22	0,488	3,39 ± 0,34	3,45 ± 0,26	0,218
72. saatte B / A oranı (mg / g)	2,64 ± 1,02	2,55 ± 1,03	2,68 ± 0,91	0,819	2,59 ± 1,20	2,63 ± 0,96	0,819
72. saatte B / A molar oranı (mmol / L)	0,29 ± 0,11	0,28 ± 0,11	0,29 ± 0,1	0,822	0,29 ± 0,13	0,29 ± 0,11	0,821
72. saatte TcB	7,08 ± 2,97	7,26 ± 2,84	7,24 ± 2,62	0,912	7,51 ± 3,54	7,08 ± 2,74	0,426

*Ortalama ± standart sapma

STB: Serum total bilirubin, B/A: Bilirubin/albümin oranı, TcB: Transkütan bilirubin

Yaşamın 24. saatinde fototerapi alması gereken 16 bebeğin 11'i T.C. vatandaşı, dokuzu kız bebek idi. 24. saatte fototerapi alan mülteci bebek oranı %10 (50 bebekten beşi) ve Türk olan bebek oranı %6,58 (167 bebekten 11'i) idi. 72. saatte fototerapi alan 22 bebekten 19'u T.C. vatandaşı idi. 72. saatte fototerapi alan mülteci bebek oranı %6 (50 bebekten üçü) ve Türk olan bebek oranı %11,3 (167 bebekten

19'u) bulundu. Mülteci ve Türk bebekler arasında fototerapi gereksinimi açısından istatistiksel bir fark bulunmadı (24. saat için $p = 0,536$ ve 72. saat için $p = 0,269$).

Yaşamın 24. saatinde fototerapi gerektiren 16 bebeğin dördünde ABO, ikisinde Rh uyuşmazlığı vardı. ABO uyuşmazlığı olan bir bebekte ve uyuşmazlık olmayan bir bebekte direk Coombs testi pozitifliği. Rh uyuşmazlığı olan bebeklerde direk Coombs negatif idi. Yaşamın 72. saatinde fototerapi alması gereken 22 bebeğin hiçbirinde Rh uyuşmazlığı yoktu, dördünde ise ABO uyuşmazlığı vardı. ABO uyuşmazlığı olan üç bebekte direk Coombs testi pozitifliği, bunlardan bir bebek mülteciydi. ABO ve/veya Rh uyuşmazlığı varlığı olan ve olmayan bebeklerin kord kanı, 24. saat ve 72. saat incelenen bilirubin, albümin, B / A oranı, BAMR ve TcB değerleri benzer bulundu (Tablo 11). Direk Coombs testi pozitifliği olan ve olmayan bebeklerin kord kanı, 24. saat ve 72. saat incelenen bilirubin, albümin, B / A oranı, BAMR ve TcB değerleri benzer bulundu (Tablo 12).

Tablo 11. ABO ve Rh uyumsuzluğu varlığında bilirubin değerlerinin karşılaştırılması*

	ABO uyumsuzluğu olan (n=25)	ABO uyumsuzluğu olmayan (n=192)	P	Rh uyumsuzluğu olan (n=16)	Rh uyumsuzluğu olmayan (n=201)	P
Kord bilirubin (mg / dL)	2,00 ± 0,51	1,79 ± 0,51	0,052	1,81 ± 0,38	1,81 ± 0,53	0,992
Kord albümin (g / dL)	3,33 ± 0,32	3,28 ± 0,31	0,452	3,17 ± 0,33	3,30 ± 0,31	0,129
Kord B/A oranı (mg / g)	0,60 ± 0,15	0,55 ± 0,17	0,181	0,61 ± 0,18	0,55 ± 0,17	0,178
Kord B / A molar oranı (mmol / L)	0,07 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,143	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,513
24. saatte STB (mg / dL)	6,38 ± 2,82	5,72 ± 2,00	0,265	6,63 ± 2,10	5,73 ± 2,11	0,102
24. saatte albümin (g / dL)	3,37 ± 0,21	3,33 ± 0,24	0,377	3,28 ± 0,22	3,34 ± 0,24	0,411
24. saatte B / A oranı (mg / g)	1,87 ± 0,77	1,72 ± 0,61	0,249	2,01 ± 0,64	1,72 ± 0,63	0,068
24. saatte B/A molar oranı (mmol / L)	0,21 ± 0,09	0,19 ± 0,07	0,208	0,22 ± 0,07	0,19 ± 0,07	0,061
24. saatte TcB	5,93 ± 2,06	6,72 ± 1,84	0,071	5,99 ± 2,07	6,45 ± 1,69	0,390
72. saatte STB (mg / dL)	10,2 ± 3,40	8,85 ± 3,35	0,060	9,52 ± 2,11	8,97 ± 3,46	0,533
72. saatte albümin (g / dL)	3,49 ± 0,24	3,44 ± 0,28	0,331	3,39 ± 0,22	3,45 ± 0,28	0,435
72. saatte B / A oranı (mg / g)	2,92 ± 1,00	2,59 ± 0,99	0,115	2,81 ± 0,63	2,61 ± 1,02	0,455
72. saatte B / A molar oranı (mmol / L)	0,32 ± 0,11	0,28 ± 0,11	0,117	0,31 ± 0,07	0,29 ± 0,11	0,433
72. saatte TcB	8,20 ± 2,61	7,01 ± 2,88	0,053	6,69 ± 2,24	7,19 ± 2,92	0,508

*Ortalama ± standart sapma

STB: Serum total bilirubin, B/A: Bilirubin/albümin oranı, TcB: Transkütan bilirubin

Tablo 12. Direk Coombs testi pozitifliğinde bilirubin ölçümlerinin karşılaştırılması*

	ABO uyuşmazlığı ve D.Coombs (+) olan (n=5)	ABO uyuşmazlığı ve D.Coombs (-) olan (n=20)	P	Rh uyuşmazlığı ve D.Coombs (+) olan (n=1)	Rh uyuşmazlığı ve D.Coombs(-) olan (n=15)	P
Kord bilirubin (mg / dL)	1,6 9 ± 0,44	2,08 ± 0,51	0,135	2,3 ± UD*	1,78 ± 0,37	UD*
Kord albümin (g / dL)	3,37 ± 0,16	3,32 ± 0,35	0,758	3 ± UD*	3,18 ± 0,33	UD*
Kord B / A oranı (mg / g)	0,5 ± 0,13	0,62 ± 0,15	0,109	0,76 ± UD*	0,6 ± 0,18	UD*
Kord B / A molar oranı (mmol / L)	0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,104	0,08 ± UD*	0,06 ± 0,02	UD*
24. saatte STB (mg / dL)	6,91 ± 2,94	6,25 ± 2,85	0,647	7,2 ± UD*	6,59 ± 2,17	UD*
24. saatte albümin (g / dL)	3,41 ± 0,08	3,36 ± 0,23	0,439	3,3 ± UD*	3,28 ± 0,23	UD*
24. saatte B / A oranı (mg / g)	2,03 ± 0,87	1,84 ± 0,77	0,633	2,18 ± UD*	2 ± 0,66	UD*
24. saatte B / A molar oranı (mmol / L)	0,22 ± 0,09	0,20 ± 0,08	0,636	0,24 ± UD*	0,22 ± 0,07	UD*
24. saatte TcB	6,39 ± 2,52	6,8 ± 1,7	0,665	5,05 ± UD*	6,54 ± 1,71	UD*
72. saatte STB (mg / dL)	9,22 ± 4,88	10,44 ± 3,05	0,717	9,1 ± UD*	9,54 ± 2,18	UD*
72. saatte albümin (g / dL)	3,51 ± 0,15	3,49 ± 0,26	0,886	3,3 ± UD*	3,4 ± 0,22	UD*
72. saatte B / A oranı (mg / g)	2,61 ± 1,38	3 ± 0,92	0,451	2,75 ± UD*	2,81± 0,65	UD*
72. saatte B / A molar oranı (mmol / L)	0,29 ± 0,15	0,33 ± 0,10	0,449	0,30 ± UD*	0,31 ± 0,07	UD*
72. saatte TcB	7,1 ± 4,69	8,47 ± 1,9	0,767	4,4 ± UD*	6,84 ± 2,23	UD*

*Ortalama ± standart sapma,

UD: Uygun değil, STB: Serum total bilirubin, B/A: Bilirubin/albümin oranı, TcB: Transkütan bilirubin

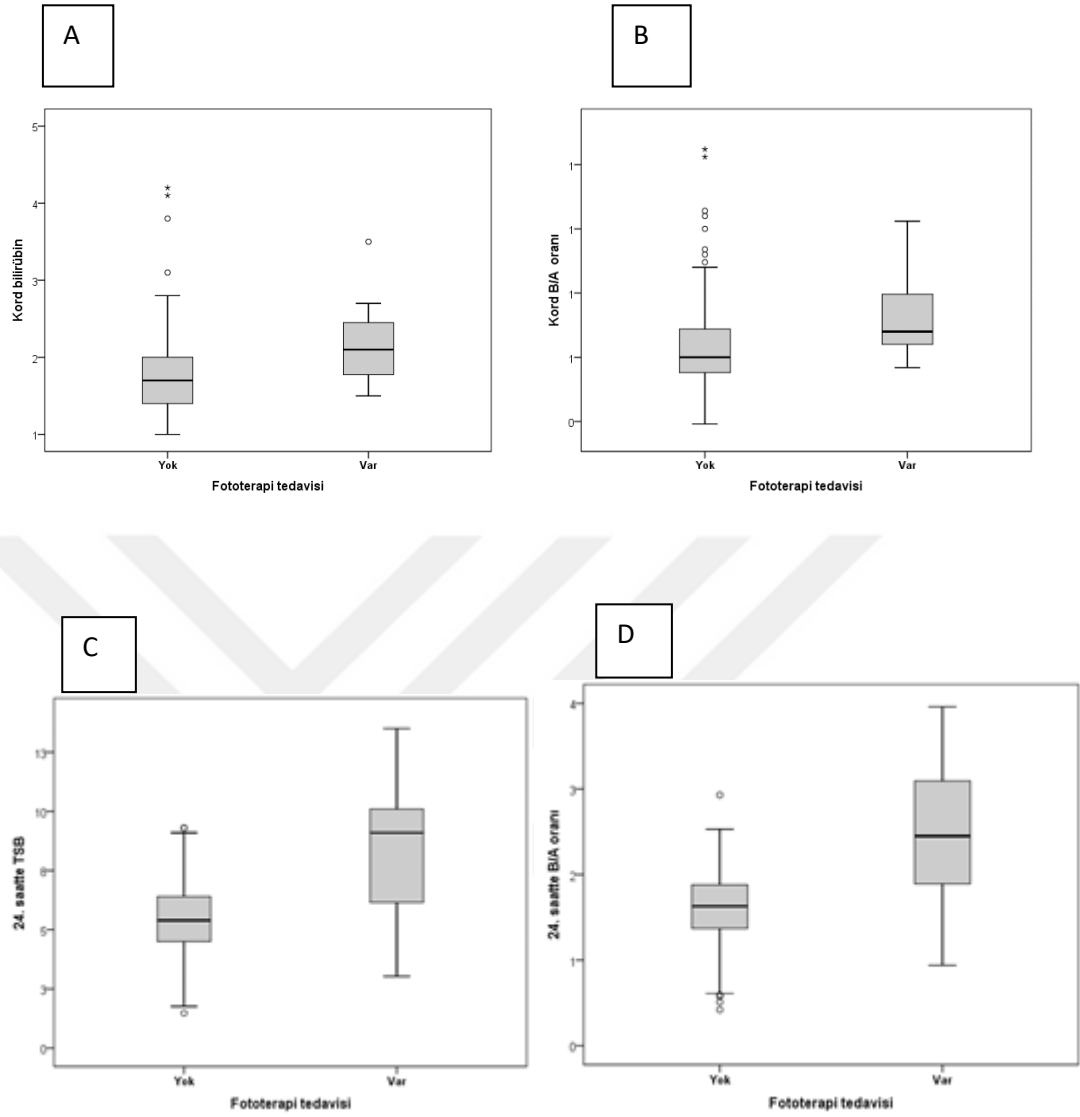
Tablo 13. Tedavi gerektiren bebeklerin kan değerlerinin karşılaştırılması*

	Fototerapi Uygulanan (n=31)	Fototerapi uygulanmayan (n=186)	p
Kord bilirubin (mg / dL)	2,1 3± 0,45	1,76 ± 0,51	< 0,001
Kord albümin (g / dL)	3,25 ± 0,35	3,29 ± 0,31	0,539
Kord B / A oranı (mg / g)	0,65 ± 0,14	0,54 ± 0,17	< 0,001
Kord B / A molar oranı (mmol / L)	0,07 ± 0,02	0,06 ± 0,02	< 0,001
24. saatte STB (mg / dL)	8,44 ± 2,68	5,36 ± 1,64	< 0,001
24. saatte albümin (g / dL)	3,32 ± 0,25	3,33 ± 0,24	0,745
24. saatte B / A oranı (mg / g)	2,54 ± 0,80	1,60 ± 0,48	< 0,001
24. saatte B / A molar oranı (mmol / L)	0,28 ± 0,09	0,18 ± 0,05	< 0,001
24. saatte TcB	5,78 ± 1,99	7,51 ± 1,77	< 0,001
72. saatte STB (mg / dL)	13,72 ± 2,30	8,22 ± 2,85	< 0,001
72. saatte albümin (g / dL)	3,41 ± 0,24	3,45 ± 0,28	0,411
72. saatte B / A oranı (mg / g)	4,03 ± 0,70	2,39 ± 0,84	< 0,001
72. saatte B / A molar oranı (mmol / L)	0,44 ± 0,08	0,26 ± 0,09	< 0,001
72. saatte TcB	10,21 ± 2,25	6,64 ± 2,64	< 0,001

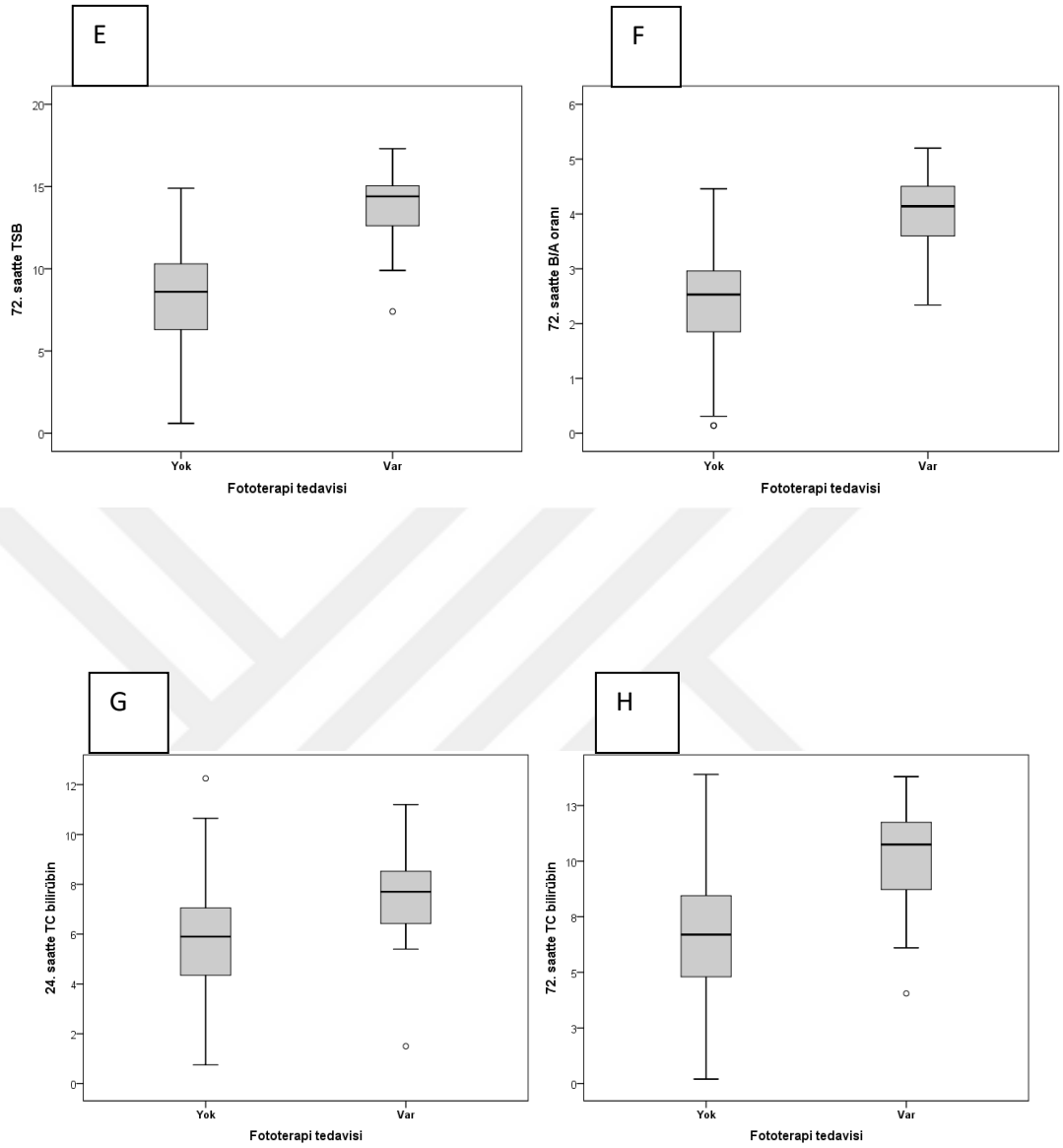
*Ortalama ± standart sapma

STB: Serum total bilirubin, B/A: Bilirubin/albümin oranı, TcB: Transkütan bilirubin

Fototerapi uygulanan bebeklerin kord bilirubin, B / A oranı, 24. saatteki STB, B / A oranı ve TcB ile 72. saatteki STB, B / A oranı ve TcB değerleri uygulanmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek idi (Tablo 13 ve Şekil 2).



Şekil 5. Fototerapi uygulanan bebeklerin kord bilirubin (A) ve B/A oranı (B), 24. saatteki TSB (C) ve B/A oranı (D), 72. saatteki STB (E), B/A oranı (F) ve TcB değerleri (G, H).



Şekil 5 (devamı)

Yaşamın 24. saatinde bilirubin < 5 (Bhuthani nomogramına göre düşük risk zone), 5-8 arası (Bhuthani nomogramına göre düşük ve yüksek risk sınır değerleri içinde kalan “düşük ara risk zone” ve “yüksek ara risk zone”) ve ≥ 8 (Bhuthani nomogramına göre yüksek risk sınır değeri) olan bebeklerin kord bilirubin, kord albümin ve kord B / A oranı karşılaştırmasında; bilirubin ve B / A oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulundu (hepsi için $p < 0,001$). (Tablo 14 ve Şekil 6).

Tablo 14. Bhuthani nomogramı ile gruplara bölünen 24. saatte total bilirubin değerine göre bebeklerin kan değerlerinin karşılaştırılması

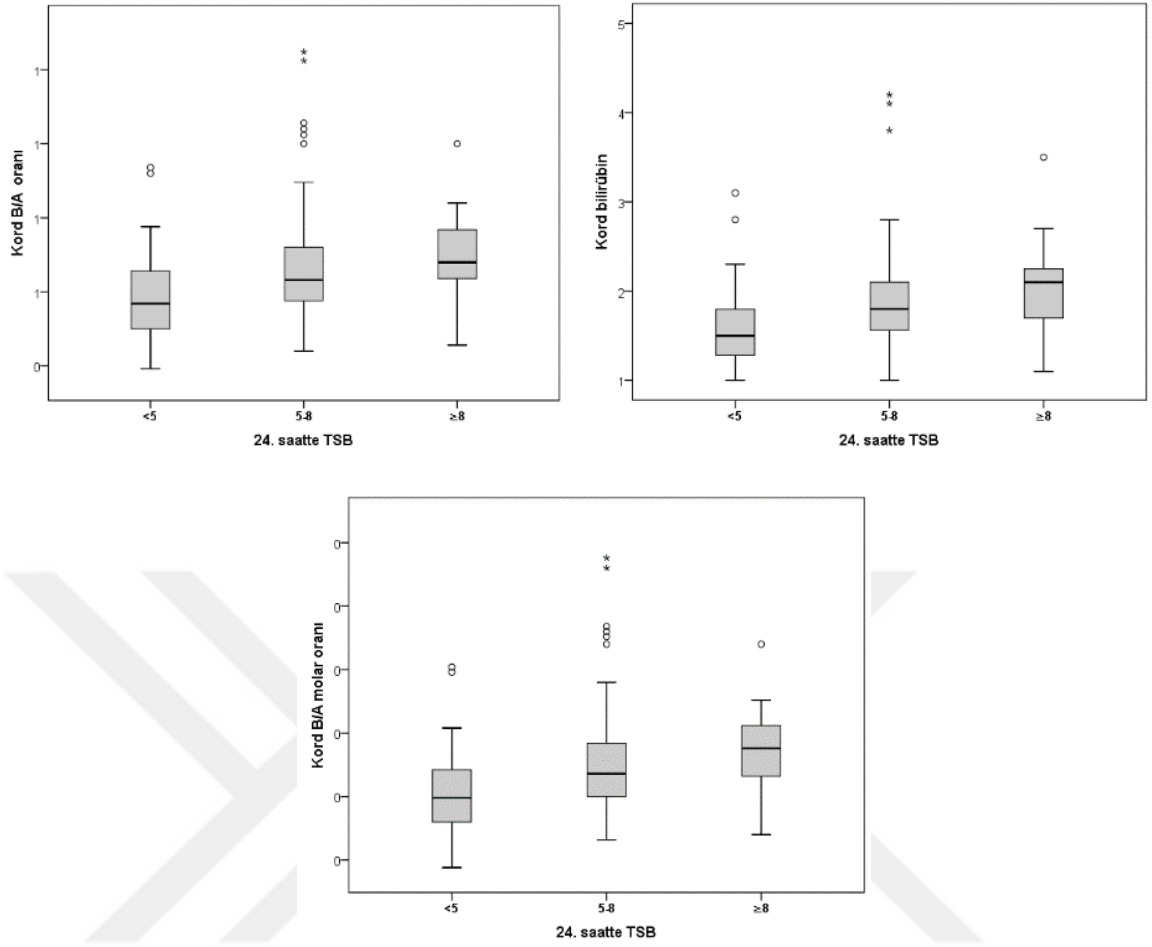
	24. saatte STB < 5 (n=68)	24. saatte STB 5-8 (n=122)	24. saatte STB ≥ 8 (n=27)	P
Kord bilirubin (mg / dL)	1,57 ± 0,41*	1,9 ± 0,53*	2,01 ± 0,51	< 0,001 ^{a,b}
Kord albümin (g / dL)	3,29 ± 0,23	3,28 ± 0,35	3,3 ± 0,36	0,957
Kord B / A oranı (mg / g)	0,48 ± 0,13*	0,58 ± 0,18	0,62 ± 0,14*	< 0,001 ^{a,b}
Kord B / A molar oranı (mmol / L)	0,05 ± 0,01*	0,06 ± ,02	0,07 ± 0,02*	< 0,001 ^{a,b}

*Ortalama ± standart sapma

^a 24.saate STB <5 ile 24.saatte STB 5-8 için $p < 0.05$

^b 24.saate STB <5 ile 24.saatte STB ≥8 için $p < 0.05$

Buna göre 24. saatte STB değeri yüksek ve orta risk zonunda olan bebeklerin kord bilirubin değerinin ve B / A oranlarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü (24.saate STB < 5 ile 24.saatte STB 5-8 için $p < 0.05$ ve 24.saate STB < 5 ile 24.saatte STB ≥ 8 için $p < 0.05$).



Şekil 6. 24. saatte STB değeri yüksek risk zonunda olan bebeklerin kord bilirubin değerinin ve B / A oranlarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Bhuthani nomogramı baz alınmaksızın tüm grubun 24. saatteki STB'lerinin ortanca değeri olan 5,5'un altında veya üstünde olmasına göre kord bilirubin ve albümin değerlerinin analizinde de benzer sonuç bulundu (Tablo 15).

Tablo 15. 24. saatte STB'ninin medyan değerine göre karşılaştırılması*

	24. saatte STB < 5,5 (n=103)	24. saatte STB ≥ 5,5 (n=114)	p
Kord bilirubin (mg / dL)	1,63 ± 0,42	1,96 ± 0,55	< 0,001
Kord albümin (g / dL)	3,26 ± 0,25	3,31 ± 0,36	0,247
Kord B / A oranı (mg / g)	0,50 ± 0,14	0,60 ± 0,18	< 0,001
Kord B / A molar oranı (mmol / L)	0,05 ± 0,02	0,06 ± 0,02	< 0,001

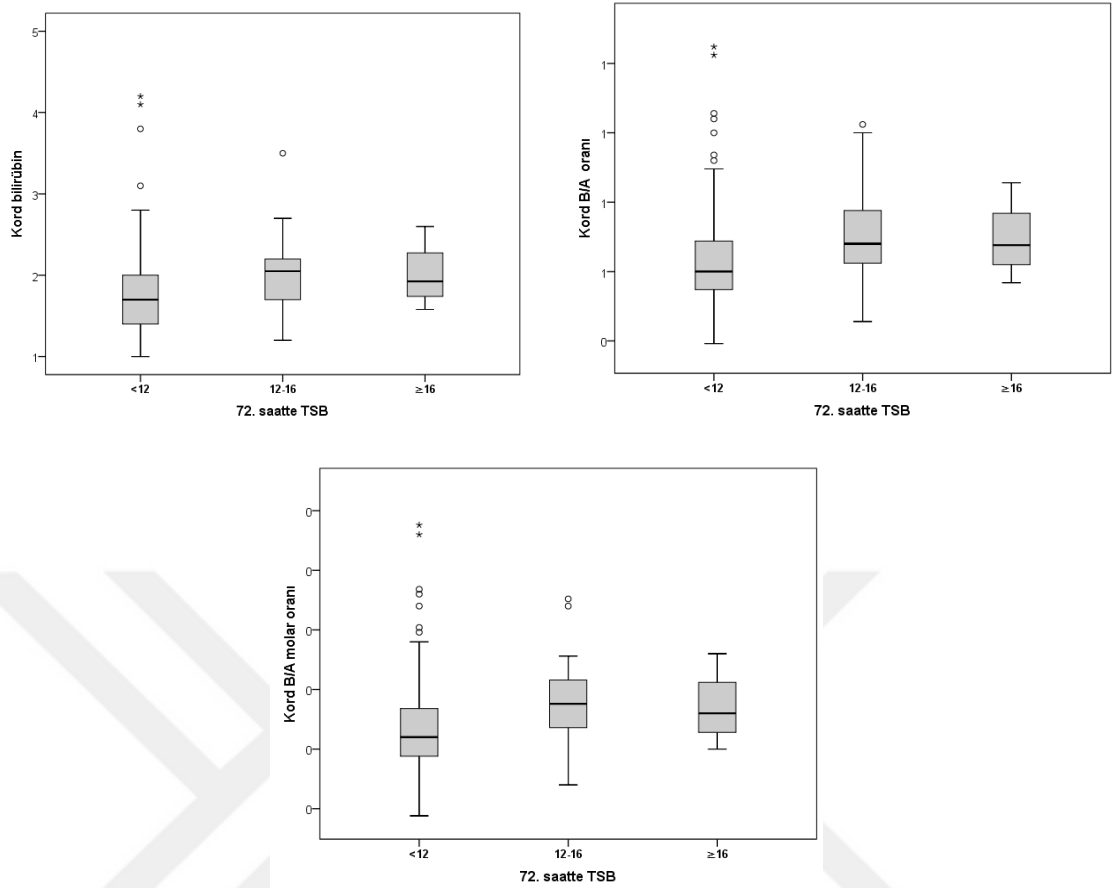
*Ortalama ± standart sapma

72. saatte bakılan bilirubin < 12 (Bhuthani nomogramına göre düşük risk zonu), 12-16 arası (Bhuthani nomogramına göre düşük ve yüksek risk sınır değerleri içinde kalan “düşük ara risk zonu” ve “yüksek ara risk zonu”) ve ≥ 16 arası (Bhuthani nomogramına göre yüksek risk sınır değeri) olan bebeklerin kord bilirubin, kord albümin ve kord B / A oranı karşılaştırmasında kord bilirubin ve B / A oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulundu. Buna göre 72. saatte STB değeri orta risk zonunda olan bebeklerin kord bilirubin değerinin, B / A oranlarının ve B / A molar oranının düşük risk zonunda olan bebeklere göre daha yüksek olduğu görüldü (sırayla p = 0,012, p = 0,012, p = 0,006) (Tablo 16 ve Şekil 7).

Tablo 16. Bhuthani nomogramı ile gruplara bölünen 72. saatte total bilirubin değerine göre bebeklerin kan değerlerinin karşılaştırılması

	72. saatte STB < 12 (n=180)	72. saatte STB 12-16 arası (n=33)	72. saatte STB ≥ 16 (n=4)	p
Kord bilirubin (mg / dL)	1,76 ± 0,52	2,04 ± 0,46	2,01 ± 0,43	0,012^a
Kord albümin (g / dL)	3,29 ± 0,31	3,25 ± 0,35	3,24 ± 0,11	0,716
Kord B / A oranı (mg / g)	0,54 ± 0,17	0,63 ± 0,15	0,62 ± 0,15	0,012^a
Kord B / A molar oranı (mmol / L)	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,006^a

^a 72.saatte STB <12 ile 72.saatte STB 12-16 için p<0.05

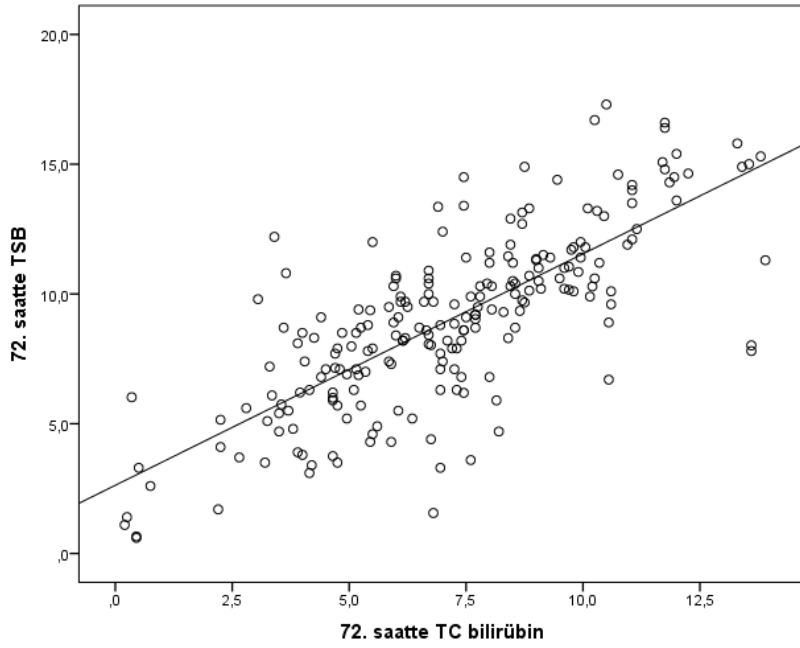
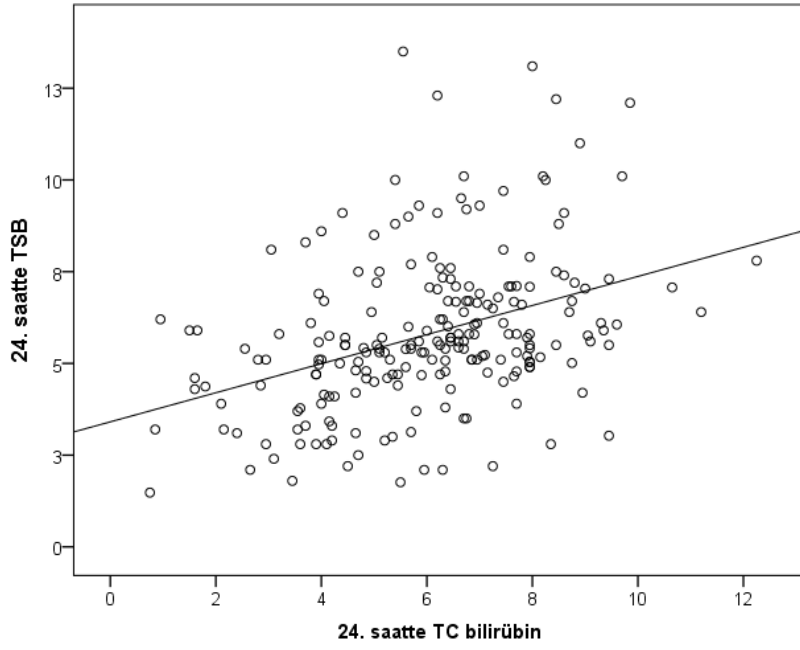


Şekil 7. 72. saatte STB değeri yüksek risk zonunda olan bebeklerin kord bilirubin değerinin ve B / A oranlarının düşük risk zonunda olan bebelere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Serum total bilirubin ile TcB ölçümleri arasında korelasyon incelendiğinde; 24. saatte orta ve 72. saatte güçlü pozitif korelasyon bulundu. Buna göre STB arttıkça TcB artmaktadır (Tablo 17 ve Şekil 8).

Tablo 17. 24. ve 72. saatte STB ile TcB arasındaki korelasyon

	P	Korelasyon katsayısı
24. saatte ölçülen STB-TcB	< 0,001	0,383
72.saatte ölçülen STB-TcB	< 0,001	0,759



Şekil 8. 24. saatte ve 72. saatte ölçülen STB değeri ile 24. ve 72. saatte ölçülen TcB arasında korelasyon

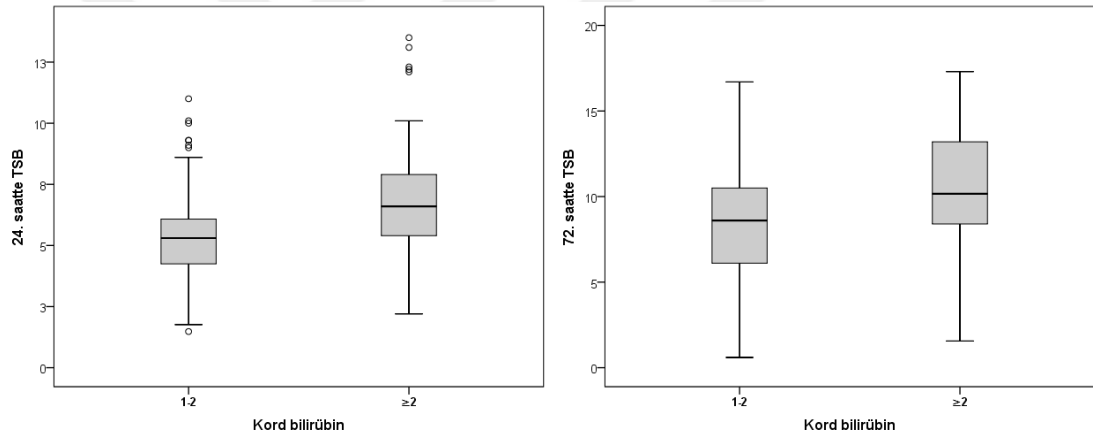
Gruptaki KKB değeri dağılımına göre $KKB < 2$ olan bebekler ile ≥ 2 olan bebekler karşılaştırılmasında 24 ve 72. saatteki STB değerlerinin daha yüksek

olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (her ikisi için $p < 0,001$) (Tablo 18 ve Şekil 9). KKB değeri <1 olan bebek yoktu.

Tablo 18. Kord bilirubin değerine göre bebeklerin 24 ve 72. saatte bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması*

	Kord bilirubin 1-2 arası (n=151)	Kord bilirubin ≥ 2 (n=66)	p
24. saatte STB (mg / dL)	$5,29 \pm 1,76$	$6,96 \pm 2,39$	$< 0,001$
72. saatte STB (mg / dL)	$8,41 \pm 3,29$	$10,38 \pm 3,19$	$< 0,001$

*Ortalama $\pm$ standart sapma



Şekil 9. Kord bilirubin değerine göre bebeklerin 24 ve 72. saatte bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması

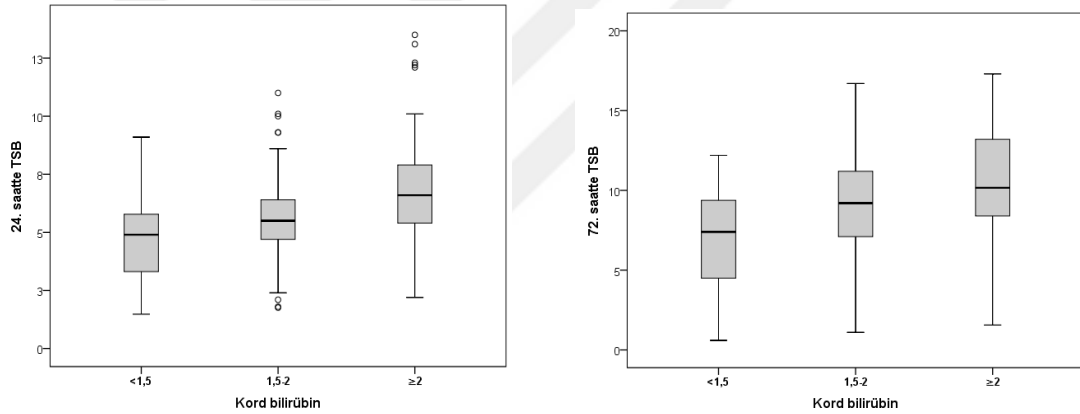
Kord bilirubin değeri 1,5'nin altında olanlar, 1,5-2 arasında olanlar ve 2 ve üzerinde olan bebeklerin 24 ve 72. saatteki STB ortalamaları karşılaştırıldığında 24. saatteki STB değerlerinin kord bilirubin gruplarının üçünde de birbirinden farklı olduğu, 72. saatteki değerinin ise kord bilirubin değeri 1,5 altında olan bebeklerde diğer gruplara göre daha düşük olduğu bulundu (her iki durum için $p < 0,001$) (Tablo 19 ve Şekil 10).

Tablo 19. Kord bilirubin değerine göre bebeklerin 24 ve 72.saatte bilirubin düzeylerinin karşılaştırılma*

	Kord bilirubin < 1,5 (n=55)	Kord bilirubin 1,5-2 arası (n=96)	Kord bilirubin ≥ 2 (n=66)	p
24. saatte STB (mg / dL)	4,84 ± 1,77	5,55 ± 1,71	6,96 ± 2,39	< 0,001^{a,b,c}
72. saatte STB (mg / dL)	6,88 ± 3,02	9,28 ± 3,13	10,38 ± 3,19	< 0,001^{a,b}

*Ortalama ± standart sapma

^a Kor STB <1.5 ile Kord STB 1.5-2 için $p<0.05$, ^b Kord STB <1.5 ile Kord STB ≥ 2 için $p<0.05$, ^c Kord STB 1.5-2 ile Kord STB ≥ 2 için $p<0.05$



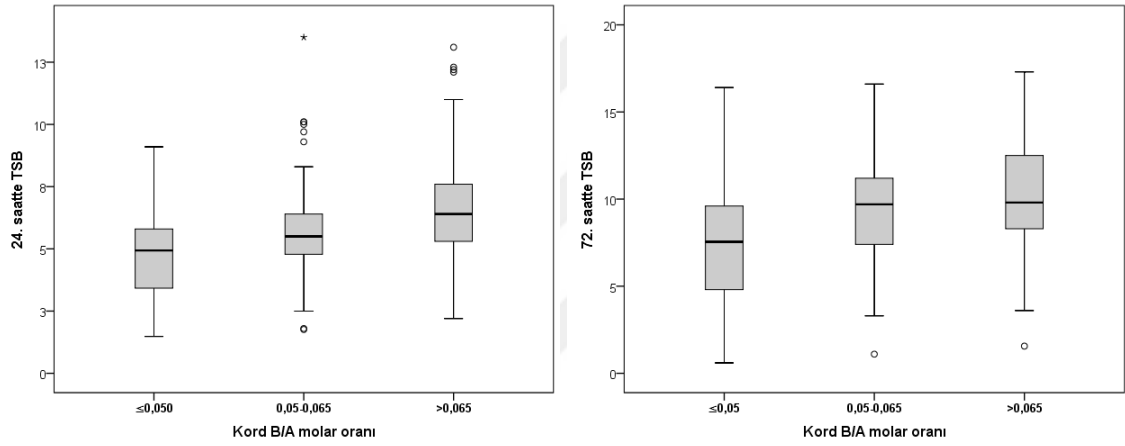
Şekil 10. Kord bilirubin değerine göre bebeklerin 24 ve 72. saatte bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmada; B / A molar oranı sonuçlarının analizinde grubun ortanca değerine göre belirlenen üç gruptaki (kord B / A molar değeri 0,050 ve altında olanlar, 0.051-0.065 arasında olanlar ve 0.066 ve üzerinde olanlar) bebeklerin 24 ve 72.saatteki STB ortalamaları karşılaştırıldı. 24.saatteki STB değerlerinin kord B / A molar gruplarının üçünde de birbirinden farklı olduğu, 72.saatteki STB değerinin ise kord B / A molar değeri 0,050 ve altında olan bebeklerde diğer gruplara göre daha düşük olduğu bulundu (Tablo 20 ve Şekil 11).

Tablo 20. Kord B/A molar değerine göre bebeklerin 24 ve 72.saatte bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması*

	Kord BAMR ≤ 0,05 (n=70)	Kord BAMR 0,051-0,065 (n=73)	Kord BAMR ≥ 0,066 (n=73)	p
24. saatte STB (mg / dL)	4,86 ± 1,69	5,74 ± 1,99	6,74 ± 2,22	< 0,001^{a,b,c}
72. saatte STB (mg / dL)	7,22 ± 3,13	9,53 ± 3,08	10,16 ± 3,24	< 0,001^{a,b}

*Ortalama ± standart sapma, BAMR: B / A molar ratio



Şekil 11. Kord B/A molar değerine göre bebeklerin 24 ve 72. saatte bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması

Kord bilirubini, albümini ve B / A oranı ile fototerapi gereksinimini tahmin etmede; kord bilirubininin sensitivitesi %74,2 ve spesifitesi %56,5, kord B / A oranının sensitivitesi %74,2 ve spesifitesi %61,8 olarak saptandı. Buna göre; fototerapi gereksinimini tahmin etmedeki kord bilirubininin cut-off değeri 1,8 ve kord B / A oranının cut-off değeri 0,56'dır. Kord albümini düzeyi, fototerapi gereksinimini belirlemede başarılı bulunmadı (Tablo 21)

Tablo 21. Kord bilirubin ve albümin değerinin fototerapi gereksinimini belirlemedeki önemi

	Cut-off (mg / dL)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)
Kord bilirubin (mg / dL)	1,8	74,2	56,5	22,1	92,9
Kord albümin (g / dL)	NA – ayırım yapmada başarılı değil				
Kord B / A oranı (mg / g)	0,56	74,2	61,8	24,5	93,5
Kord B / A molar oranı (μmol / L)	0,061	71	62,7	24,2	92,8

Cut-off değeri kord bilirubini için 1,8 olduğunda ve kord B / A oranı 0,56 olduğunda fototerapi ihtiyacını belirlemede pozitif prediktif değerlerinin düşük (sırayla %22,1 ve %24,5) olmakla birlikte negatif prediktif değerinin anlamlı şekilde yüksek (sırayla %92,9 ve %93,5) bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Hiperbilirubinemiye erken tahmin edebilmeye duyulan ihtiyaç, bilirubin toksisitesinin hasarının ağırlığı göz önünde bulundurulduğunda giderek daha önemli hale gelmiştir. Günümüzde yenidoğan bebeklerin erken taburcu edilmesi; hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, anne-bebek bağının güçlendirilmesi, daha düşük maliyet gibi avantajlar nedeniyle yaygın bir uygulama haline gelmiştir⁽⁶⁹⁾.

Hekimlerin erken taburcu edilen yenidoğanlardan hangisinin HB için yüksek risk altında olduğunu belirlemelerini sağlayan güvenilir ve öngörücü belirteçler gerekmektedir. Sarılığın erken saptanabilmesi için yapılabilecek testlerin çalışmalarında yenidoğanın ailesel ve etnik çeşitli faktörleri ve sarılığı öngörebilecek laboratuvar parametreleri araştırılmıştır. Sonradan gelişebilecek İHB'yi tarayabilmek için, kord bilirubin ve albüminini veya ilk gün bilirubin seviyelerini ölçerek öngörü sağlaması umulan çalışmalar yapılmıştır^(6,70,71). Bhutani ve ark. tarafından yapılan çalışmada; taburculuk öncesi bilirubin bakmanın faydası incelenmiş, fakat invaziv bir yöntem olduğu düşünülmüştür⁽⁷²⁾. Doğumdan birkaç saat sonra yüksek riskli yenidoğanları erken tanıyacak testin noninvaziv, ucuz, kolay uygulanabilir ve güvenilir olması önemlidir. Transkütan bilirubin (TcB), STB ile iyi bir korelasyon gösterir, ancak serum bilirubini bazen düşük ölçebilir. Dolayısıyla, TcB ölçümlerinin STB nomogramlarına doğrudan uygulanması önerilmemektedir⁽⁷³⁾. Ortam karbon monoksitinin ölçümü, son derece gelişmiş cihazlar gerektirmektedir ve maliyeti yüksektir⁽⁷⁴⁾. Kordon kanı bilirubinin (KKB) değerlendirilmesi pratik, ucuz ve noninvazivdir. Bu nedenle çalışmalarda KKB'nin İHB gelişimini öngörmedeki değeri incelenmiştir^(5,75-77). Jones ve ark.⁽⁷⁸⁾ 1411 term bebekte yaptıkları retrospektif çalışmalarında; KKB değerinin, annesi O Rh pozitif ve O Rh negatif olan bebeklerde İHB gelişimini öngörmeye daha güçlü olduğunu, KKB'nin neonatal hemolitik sarılık riski taşıyanların erken teşhisi için bir strateji olarak düşünülebileceğini bildirmişlerdir. Sun ve ark.⁽⁷⁹⁾ 523 sağlıklı term bebekte yaptıkları çalışmada; KKB düzeyi cut-off değerinin 35 µmol / L ve üzeri olmasının sensitivitenin %68,27 ve pozitif prediktif değerinin %45,68 olduğunu, KKB düzeyi ile İHB gelişimi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ve hastanede kalış süresinin gereksiz bir şekilde uzatılmasının bu analizle en aza indirilebileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada kord

albümin düzeyinin prediktif etkisi düşük bulunmuştur. İki ayrı çalışmada, KKB'nin artması ile anlamlı HB gelişme riskini tanımlanmasının mümkün olduğunu belirtilmiştir^(80,81).

Bilirubin / Albümin oranı; klinisyene albüminin bilirubin bağlama kapasitesini ölçmede mantıklı-kabul edilebilir, doğru ve hassas bir ölçücü veya bir yol gösterici olabilir^(3,82,84,85). SB, kan-beyin bariyerini geçer ve nörotoksositeye neden olur. STB, eğer SB ile birlikte tetkik edilirse, bilirubinin nörotoksitesini, klinik ve elektrofizyolojik sonuçlarını STB'den daha iyi öngörebileceği düşünülmektedir^(64,98-100). Rutin uygulama SB'yi ölçen Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA), onaylı çok az araç olduğu için (Arrows UB analyzer UA-1. Arrows Company, Ltd, Osaka Japan) B / A oranı serbest bilirubini değerlendirmede vekil bir parametre olabilir. Retrospektif veriler, bilirubin kaynaklı nörotoksosite için yüksek B / A oranı olmasını risk faktörü olarak değerlendirmiştir⁽⁸³⁾. Serum veya plazma serbest bilirubin konsantrasyonları, STB konsantrasyonlarına, B / A molar oranına (albüminin bilirubin bağlama kapasitesinin bir ölçüsü) ve bilirubin-albümin bağlanma afinitesine (bilirubinin albümine bağlanma gücü) bağlıdır⁽⁸⁶⁾. Ahlfors ve ark.⁽⁶⁶⁾ SB'yi ölçen tetkik olmadığından ve STB ölçümünün albümin ile bağı sağlayan üç faktörden ikisini içermesinden dolayı B / A oranının SB'yi tahmin etmede daha uygun bir parametre olduğunu bildirmektedirler. Sato ve ark.⁽⁸⁷⁾; B / A oranının 35 gestasyon haftasından büyük bebeklerde serum serbest bilirubin konsantrasyonu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu, 0.6 mg / dL'lik bir serum serbest bilirubininin 0.5'lik bir B / A oranı ile uyum içinde olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmadaki sonuçlara göre; B / A oranının, serum serbest bilirubininin doğrudan ölçülemediği durumda SB düzeyini tahmin etmek için kullanılabileceği; serum serbest bilirubini göstermede B / A oranının sensitivitesinin %51 ve spesifitesinin %99 olduğunu belirtilmektedir. Çalışmanın yazarları; düşük bir sensitivite elde etmiş olduklarını, bununla birlikte, yüksek serum serbest bilirubin konsantrasyonuna sahip ciddi sarılıklı yenidoğanların belirlenmesi için B / A oranı klinik taramaya uygulanıyorsa $SB \geq 0.6 \text{ mg / dL}$ ve $B / A \text{ oranı} \geq 0.5$ olan yeni doğanlara dikkat edilmesi gerektiği vurgulamışlardır. Deghady ve ark.⁽⁸⁸⁾, İHB gelişme riski olan yenidoğanları tahmin etmede KKB, B / A oranı ve hidrojen peroksit düzeyini inceledikleri 30 gestasyon haftasından büyük 80 bebeği içeren

çalışmalarında; KKB, B / A oranı ve hidrojen peroksit ile üçüncü gün STB düzeyleri arasında pozitif yönde, kordon kanı albümini ile üçüncü gün STB seviyeleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğunu, B / A oranının daha yüksek sensitivite ve spesifite ile en doğru prediktör olduğunu, bunu kordon kanı bilirubini ve ardından albüminin izlediğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada; anlamlı İHB gelişmesini öngörmede KKB cut-off değeri 1,9 olmasının sensitivitesi %81,82 ve spesifitesi %94,44 iken kord kanı B / A oranı için cut-off değerin 0,83 olmasının sensitivitesi %86,36 ve spesifitesi %100 olarak bulunmuş, kord B / A oranının İHB'yi öngörmede değerinin KKB'den daha önemli olduğu bildirilmiştir. Sharma ve ark.⁽⁸⁹⁾ sezaryen ile doğan 388 sağlıklı term yenidoğanın KKB, albümin ve B / A oranının İHB gelişimini öngörmedeki değerini inceledikleri çalışmalarında; KKB için cut-off değerinin 1,9 mg/dL olmasının pozitif prediktif değerinin %71,09, sensitivitesinin %97,4 ve spesifitesinin %40,6 olduğunu, kord B / A için cut-off 0,719 değerinin pozitif prediktif değerinin %79,61, sensitivitesinin %97,4 ve spesifitesinin %62,6 olduğunu belirtmişlerdir. Yakın zamanda yapılmış bu iki çalışma kord kanı B / A oranı ölçümünün, KKB'nin tek başına ölçümüne göre daha iyi bir prediktör olduğunu vurgulamaktadır.

Çalışmamızda; HB 'nin daha erken öngörülmesi için baktığımız diğer bir parametre olan albümin, bilirubinin hepatik taşınmasına ve klerensine yardımcı olur. Düşük albümin düzeyi bilirubin klerensini azaltır ve HB'yi artırır. Burtis ve ark.⁽⁹⁰⁾ term bebeklerde kord albümini için alt sınırın 2.8 g / dL olduğunu, Reshad ve ark.⁽⁹¹⁾ term bebeklerde kord albümini < 2.8 g / dL olan 19 (%61.2) yenidoğanın neonatal HB geliştirdiğini bulmuşlardır.

Amin ve ark.⁽⁹²⁾ önemli derecede İHB olan term ve preterm bebekleri kapsayan çalışmalarında bilirubin-albumin bağlanmasının değişkeni olarak, B / A molar oranını kullanmışlardır. Bu çalışmalarda; STB birimini (mg / dL) mmol / L'ye dönüştürmek için 17.1 ile, serum albümin birimini (g / dL) mmol / L'ye dönüştürmek için 151 ile çarpmışlar ve SB düzeyini FDA tarafından onaylı cihaz ile ayrıca ölçüp (mg / dL) sonucu 17,1 ile çarparak mmol / L cinsinden elde edilen değerleri her bebek için hesaplamışlardır. Bu çalışmaya göre; serbest bilirubinin prematüre ve zamanında doğan bebeklerde STB'den daha iyi bir bilirubin kaynaklı nörotoksiste prediktörü olabileceği düşünülmüştür. Bilirubin kaynaklı nörolojik işlev

bozukluğunu göstermede serbest bilirubinin, STB veya B / A molar oranından daha spesifik ve sensitif olduğu sonucuna varılmıştır. Strauss ve ark.⁽⁶⁷⁾ Crigler-Najjar hastalığı olan 20 olguyu inceledikleri çalışmalarında B / A molar oranının çocuklar için 0,7'nin üzerinde ve erişkinlerde 0,5'in üzerinde olmasının acil tedavi kriteri olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmada; her 1 gr albüminin yaklaşık 8,2 mg bilirubin bağladığı ve B / A molar oranının $\geq 0,7$ olması durumunda her 1 gr albüminin 5,7 mg bilirubin bağladığı belirtilmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla, neonatal hiperbilirubineminin öngörülmesinde kord B / A oranının önemini değerlendiren belgelenmiş az çalışma vardır. Bu prospektif çalışmada; ek tetkik olmaksızın sadece rutin izlemde sorgulanan bilgilerden ve yapılan tetkiklerden elde edilen veriler kullanılarak, sınırlı olanaklara sahip hastanelerde de kullanılacak bir prediktör test olarak KKB, B / A oranı ve B / A molar oranı parametrelerinin yararlılığını ölçmeye çalıştık.

Hiperbilirubineminin gelişiminde kalıtsal özelliklerin ve çevresel koşulların önemli rol oynadığı, risk faktörlerinin her toplum için farklı olduğu bilinmektedir⁽³⁵⁾. Amerika'da; Doğu Asya ırkında, fizyolojik olmayan yenidoğan sarılığı görülmesi oranı üç kat artmış olarak bulunmuştur⁽⁹³⁾. Ülkemizden yapılan bir çalışmada G6PD eksikliği Marmara Bölgesi'nde sarılıklı yeni doğanlarda %3,8, Çukurova Bölgesinde %8,3 olarak bildirilmiştir⁽⁹⁴⁾. Ülkemiz G6PD eksikliği kuşağındadır ve ülkemizde sıklığı %4-9 arasındadır⁽⁹⁵⁾. Castillo ve ark.⁽⁹⁶⁾, fototerapi almayan ve alan bebeklerin karşılaştırılmasında fototerapi alanların KKB değeri ortalamasının daha yüksek olduğunu, bu sonuçlar için gestasyon yaşı ve maternal (Asya) ırkın gözönünde bulundurulmasının İHB gelişimi olasılığını arttırdığını bildirmişler ve KKB'nin, gestasyon yaşı ve anne ırkı ile kombine edilmesinin doğumdan kısa bir süre sonra yenidoğanların şiddetli İHB geliştireceğini tahmin etmek için yararlı, invazif olmayan bir test olabileceğini saptamışlardır. Çalışmamızda; akrabalık varlığında ve kardeş(ler)de sarılık öyküsü olması durumunda HB gelişiminde artış izlenmemiştir. Mülteci olma ile sarılık gelişimi arasında da İHB gelişimi açısından fark izlenmemiştir. Böylece akrabalık varlığının ve ırksal özelliklerin kord bilirubini ile yapılan bu çalışmaya etkisi olmadığı varsayılabilmiştir.

Yenidoğan HB'si, anne sütüyle beslenen bebeklerde mama ile beslenen bebeklere göre daha sıktır⁽³⁶⁾. Çalışmamızda; esas olarak kord bilirubininin İHB'yi tahmin etmedeki etkisini araştırmak hedeflendiği için beslenme şeklinin anne sütü ve / veya formül mama olmasının sonuçlara etkisinin olup olmadığını değerlendirilmiştir. Yapılan analizlerde anne sütü, mama veya anne sütü ile birlikte mama alan bebeklerde 24 ve 72. saatte bilirubin seviyeleri benzer bulunmuştur. Bununla birlikte geç anne sütü sarılığı 3-5. günlerde ortaya çıkmaktadır ve çalışmamız ilk üç günde sınırlı olduğu için geç anne sütü sarılığının sonuçlar üzerindeki etkisi dışlanabilmiştir.

Hamile bir kadına verilen ilaçlar fetüse geçebilir, ilaçların fetustaki bilirubin metabolizmasını değiştirmesi ve etkileri doğumdan sonra belirgin olabilir. Bilirubin metabolizması ölçüsü olarak STB düzeyi kullanılarak, doğum yapan kadınlara uygulanan ilaçların yenidoğan bebekte bilirubin konsantrasyonları üzerindeki etkisi belirlendiği çalışmada fenobarbital, aspirin, fenitoin, kloral hidrat ve meperidinin maternal uygulamasının yenidoğanda serum bilirubin seviyesini (gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, emzirme, hipoksi, majör kan grubu uyumsuzluğu ve pozitif Coombs testi gibi bilinen faktörler dışlandığında) değiştirdiğini göstermiştir⁽⁹⁷⁾. Çalışmamıza; vajinal doğum yapan anneler ve bebekleri ilk 24 saatte taburcu olabildiği ve 24. saatte bilirubin ölçümü yapılamayacağından sezaryen ile doğan bebekler alınabilmiştir. Çalışmadaki 11 gebeye oksitosin uygulanmıştır, ancak vajinal doğum başırlamayınca sezaryen ile doğurtulmuşlardır. Çalışmamızda üç gebenin levotiroksin kullandığı, bu annelerin bebeklerinde sarılık izlenmediği saptanmıştır. Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada nedeni tespit edilemeyen İHB'li bebeklerin çoğunda total tiroksin (TT4) $\geq 13 \mu\text{g}/\text{dL}$ olarak saptanmıştır⁽⁹⁸⁾. Gebelikte annenin kullandığı, bebekte tiroid metabolizmasını etkileyebilecek ilaçlar İHB'ye neden olabilir. Çalışmamızda; anneye oksitosin verilmesinin ve annenin ilaç kullanımının olmasının bilirubin ve albümin düzeyleri üzerine etkisi saptanmamıştır.

Rh ve ABO uyumsuzluğunda KKB ölçümü ile ilgili ilk çalışmalar 1950'lerde kaydedilmiştir⁽⁹⁹⁾. Robinson ve ark.⁽¹⁰⁰⁾ 3 mg / dL'nin üzerindeki KKB seviyelerinin ABO hemolitik hastalığını oldukça yüksek olasılıkla düşündürebileceğini bildirmişlerdir. Risemberg ve ark.⁽¹⁰¹⁾ KKB'nin prediktif değerini belirtmiş ve ABO uyumsuzluğu durumunda, kord bilirubin düzeyleri 4 mg / dL'den yüksek olan

yenidoğanların “yüksek riskli” bir kategoriye yerleştirilmesini önermişlerdir. Aksine, 1978'de Haque ve ark.⁽¹⁰²⁾, KKB'nin ABO uyumsuzluğunda hiperbilirubinemiye öngörmek için güvenilir olmadığını bildirmiştir. Whyte ve ark.⁽¹⁰³⁾ tarafından sunulan bir çalışmada, KKB daha az güvenilir bir gösterge olarak tanımlanmış ve direkt antiglobulin testi ile birlikte kullanıldığında daha fazla değere sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda; ABO uyuşmazlığı olan grupta ortalama KKB, kord kanı B / A oranı, 24 ve 72. saatlerdeki bilirubin ve B / A oranları değerleri rakamsal olarak daha yüksek olmasına rağmen bu farklılıklar ABO uyuşmazlığı olan ile olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak fark oluşturmamıştır. Rh uyumsuzluğunun ise bebeğin bilirubin ve albümin düzeyleri üzerine etkisi saptanmamıştır. Rosenfeld ve ark.⁽⁸⁰⁾ 2.0 mg / dL veya üzeri, Knudsen ve ark.⁽⁸¹⁾ 2.35 mg / dL veya üzeri olan KKB değeri varlığında anlamlı HB gelişme riski yüksek olan bebeklerin tanımlanmasının mümkün olabileceğini bildirmişlerdir. Knüpfer ve ark.⁽⁷⁵⁾ fototerapiye gereksinimini tahmin için 1.76 mg / dL KKB cut-off değerinin % 70.3 duyarlılık ve % 65.6 negatif prediktif değer ortaya çıkardığını belirtmiştir. Carbonell ve ark.⁽⁷⁷⁾ kord bil seviyesi 2,2 mg / dL olduğunda sensitivitenin düşük (%22,2) fakat negatif prediktif değer yüksek (%97,4) olduğunu bildirmiştir. Buna göre; KKB 2 mg / dL cut-off seviyesinden daha yüksek olan yenidoğanların %53'ünün fototerapi gerektiren HB geliştireceği sonucuna varmışlardır. Aktaş ve ark.⁽¹⁰⁴⁾ 418 bebekte yaptıkları çalışmalarında; fototerapi gereksinimi olan bebeklerde KKB cut-off değerinin 1,67 mg / dL üzeri olmasının %82 sensitivite ve %99 spesifiteye sahip olduğunu, Özahi İpek ve ark.⁽⁵⁾ 350 term bebekte yaptıkları çalışmalarında fototerapi gereksinimi olan bebeklerde KKB cut-off değerinin 2,60 mg/dL üzeri olmasının %50 sensitivite, %41,18 pozitif prediktif değer ve %97,9 negatif prediktif değere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda; 1,8 mg / dL KKB cut-off değerinin fototerapi gerektiren İHB riski yüksek olan yenidoğanların tanınması %74,2 sensitivite ve %56,5 spesifitesi, %22,1 pozitif prediktif değeri ve %92,9 negatif prediktif değeri olduğu saptanmıştır.

Bilirubin plazmada albümine sıkıca bağlanmış olarak taşınır ve bağlanmamış veya gevşek bir şekilde bağlanmış kısım, sağlam kan-beyin bariyerini geçebilir. Serbest bilirubin yükselmeleri, özellikle hasta preterm yenidoğanlarda kernikterus ile ilişkilendirilmiştir. Serbest bilirubinin laboratuvar ölçümü yapılamamaktadır. Hem

albümin seviyeleri, hem de albüminin bilirubini bağlama yeteneği yenidoğanlar arasında oldukça değişken olabilmektedir. Ayrıca, hasta bebeklerde bilirubinin albümine bağlanması bozulmuştur. Bilirubinin (mg / dL) albümine (g / dL) oranı, yenidoğanlarda ölçülen SB düzeyini yansıtabilir. Bilirubin ensefalopatisi riskinin; sadece STB seviyesinin veya sadece SB konsantrasyonunun artışına bağlı olma olasılığı düşüktür ama dokuya giriş için her ikisinin birlikte yüksek olmasının (yani bilirubinin dokulara girme eğiliminin) riski arttırması daha olasıdır.⁷ Ek bir faktör, hücrelerin olası duyarlılığıdır. B / A oranının STB seviyesi ile birlikte (ancak STB yerine değil) kan değişimi ihtiyacının belirlenmesinde ek bir faktör olarak kullanılmasını öneren, B / A oranının, serbest bilirubini gösteren bir alternatif parametre olduğunu bildiren yayınlar vardır.⁸³ Albümin düzeyinin ve B / A oranının belirlenmesinin bilirubin ile indüklenen nörolojik disfonksiyon (Bilirubin Induced Neurologic Dysfunction, BIND) gelişimi olasılığı hakkında daha fazla bilgi verebileceğini, İHB geliştiğinde tedavinin ne olacağı kararı vermek için B / A oranı kullanılmasını öneren bir çok çalışma yapılmıştır⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾. AAP tedavi gerektiren bebeklerin izleminde STB değeri ölçümünün her 2-3 saatte bir yapılmasını, altı saat yoğun fototerapiye rağmen STB düzeyi belirtilmiş kan değişimi seviyesi üzerinde ise kan değişim kararı vermede B / A oranının da değerlendirilmesini önermiştir⁽⁴⁾. Serum albumin düzeyi 3 gr / dL'nin altında ise bebek riskli kabul edilir ve tedavi sınırı ona göre belirlenir. Türk Neonatoloji Derneği Rehberleri'nde de; B / A oranının tek başına kan değişimi kararı vermek için kullanılmamasını, kan değişimi kararı verilen bebeklerde STB düzeyleri ile birlikte, tedavi kararını desteklemek için kullanılmasını önerilmektedir⁽¹⁰⁸⁾. Çalışmalarda; preterm bebeklerde < 2.5 g / dL ve term yenidoğanlarda < 3.0 g / dL serum albümini olarak tanımlanan hipoalbuminemi, bilirubin nörotoksitesi için bir risk faktörü olarak bildirilmekte ve B / A oranının SB düzeyini yansıtan bir parametre olduğu belirtilmektedir^(8,109). Yenidoğanlara yönelik B / A oranlarının sarılık gelişimini tahmin etmedeki önemi hakkında sınırlı veri yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda genellikle B / A oranının İHB için bir tedavi eşiği olarak kullanılmasına odaklanılmıştır⁽¹⁰⁹⁾. Watchko ve ark.'nın⁽¹¹⁰⁾ çalışmasında, pik B / A oranlarının yaşamın 3-4 günü civarında meydana geldiği ve doğrudan gebelik yaşına göre değiştiği bildirilmiştir. Doğum ağırlığı 2000 gramın altında olan bebeklerde B / A oranı yüksekliği kan değişimi gereksinimini

belirlemede STB düzeyinden daha önemli bulunurken, 2500 gram üzerindeki bebeklerde tersi izlenmiştir. Bu durum gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı düşük olan bebeklerde daha düşük albümin düzeyi olmasına bağlanmıştır⁽¹¹⁰⁾. Khairy ve ark.⁽¹¹¹⁾ term 175 bebekte yaptıkları çalışmalarında; fototerapi gerektiren bebeklerde KKB'nin anlamlı şekilde yüksek, kord albümininin anlamlı şekilde düşük, B / A oranının anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlar ve fototerapi gerektiren kord B / A oranı cut-off değerini 0,61 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise; fototerapi alan bebeklerde KKB, 24 ve 72. saatteki bilirubin düzeyleri fototerapi almayanlara göre daha yüksek iken fototerapi alan ve almayan bebeklerin albümin düzeyleri arasında fark izlenmemiştir. Bu bulgu, çalışma grubunun sağlıklı ve zamanında doğmuş olan kord kanında, 24. ve 72. saatte kanda ölçülen albümin düzeyleri normal aralıkta olan bebeklerden oluşması nedeniyle olabilir. Çalışmamızda; kord kanı B / A oranının 0,56 cut-off değerinin fototerapi gerektiren yenidoğanların tanınması için %24,5 pozitif prediktif değer, %93,5 negatif prediktif değer %74,2 sensitivite ve %61,8 spesifitesi olduğunu saptadık. Kord kanı B / A molar oranının ise 0,061 cut-off değerinin fototerapi gerektiren yenidoğanların tanınması için %24,2 pozitif prediktif değer, %92,8 negatif prediktif değer %71 sensitivite ve %62,7 spesifitesi olduğunu saptadık.

Taburculuk öncesi postnatal yaşa (saate) göre ölçülen TcB ve / veya STB değerlerine göre bebeklerin İHB gelişme riski Bhuthani nomogramı kullanılarak yapılmaktadır. İkinden çok zamanda ölçülen bilirubin düzeyi nomogram üzerine işaretlenip, bilirubin yükselme hızı değerlendirilir. Eğer bilirubin düzeyi üst persentil eğrilerine doğru yükseliyorsa hemoliz düşünülür ve buna göre takip ve tetkik edilir. Bhutani ve ark.'nın^(112,113). 1097 yenidoğanı içeren çalışmasında, beş gün boyunca günlük STB değerlerdirilmiş, 20-28. saatler arasında bakılan STB değeri 5 mg / dL'nin altında olan yenidoğanlarda 5. günde HB saptanmamış, aynı saatlerde STB değeri en az 8 mg / dL olan olguların %33'ünde HB görülmüştür. Çalışmamızda Bhuthani nomogramına göre 24. saatte STB'i orta (5-8 mg / dL) ve düşük (<5 mg / dL) risk zonunda olması durumunda elde edilmiş olan KKB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu, albümin düzeylerinin ise benzer olduğu bulunmuştur. Bhuthani nomogramı baz alınmaksızın grubun 24. saatteki STB ortanca değerinin 5,5 mg / dL altında veya üstünde olmasına göre yapılan analizlerde de

benzer sonuç elde edilmiştir. Yine Bhuthani nomogramına göre 72. saatte STB'i orta (12-16 mg / dL) ve düşük (<12 mg / dL) risk zonunda olması durumunda elde edilmiş olan KKB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu, albümin düzeylerinin ise benzer olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda, ilk 72 saatte fototerapi gerektiren bebeklerin (fototerapi tedavisi 24. saatte başlanan, 72. saatte başlanan ve 24. saatte başlanıp 72. saatte devam etmekte olan tüm bebeklerde) kord kanı albümin düzeyi ortalaması 3 g / dL üzerinde olup 2,5 g / dL altında albümini olan bebek yoktu. Buna göre; sağlıklı term bebeklerde KKB düzeyinin İHB gelişimini belirlemede önemli prediktif değere sahip olduğu, albümin düzeyi ile birlikte değerlendirilmesine gerek olmadığı düşünülebilir.

Yenidoğan HB'sini değerlendirmek için altın standart STB konsantrasyonudur. Yetişkinlerde serum bilirubin konsantrasyonu 2 mg / dL'den yüksekse cilt ve sklerada sarımsı pigmentasyon olur. Yenidoğanların zengin kılcıl damarlara sahip olması nedeniyle, serum bilirubin konsantrasyonu 5 mg / dL'den yüksek olduğunda, derileri sarı görünür. Serum bilirubin ölçümü; stres, ağrı, sık kan alımı ile tekrarlayan girişim ve enfeksiyon gelişimi, iyatrojenik kan kaybı gibi dezavantajlara sahiptir. Basit kullanım ve ağrısız olma özelliği sayesinde TcB ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır. TcB ölçümü, yenidoğan sarılığını sürekli ve dinamik olarak izleyebilir, yenidoğan HB'sinin geniş ölçekli taramasını yapabilir. Sadece yenidoğanların ağrısını azaltmakla kalmayıp aynı zamanda enfeksiyon riskini azaltan serum bilirubin ölçümünü sağlayabilir. Etkin ve basittir. Bununla birlikte, yöntemin kullanımı ile ilgili bazı kısıtlılıkların olduğunu, sonuçların ırk, ten rengi ve alet hatasından etkilendiğini belirten klinik çalışmalar da vardır. Guan ve ark.'nın¹¹⁴ yaptığı çalışmada; STB 12 mg / dL ise, TcB değeri 18,6 mg / dL olduğunu, yani TcB 18 mg / dL'den yüksek olduğunda İHB varlığının dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir. TcB'nin, ölçüm 12 mg / dL'yi geçtiğinde, küçük pretermelerde veya postnatal yedi günü geçen term bebeklerde serum STB düzeyini öngörmede güvenilirliği azalmaktadır⁽¹¹⁵⁾. Fototerapi tedavisi alan bebeklerde, fototerapi sırasında bebeğin alını veya sternumu gibi TcB ölçümü alanı, fototerapi koruyucu foto-opak bir malzeme ile kaplanmalıdır. Yang ve ark.⁽¹¹⁶⁾ fototerapi alan geç preterm bebeklerde TcB ölçümü ile ilgili olarak yaptıkları çalışmalarında; fototerapi öncesi, süreci ve 24 saat sonrasında TcB ve STB değerlerinin korele ve tutarlı olduğunu

göstermişler, fakat term bebeklerde fototerapinin 5. gününde, geç preterm bebeklerde 6. gününde ölçüm alındığında TcB düzeyinin STB düzeyinden düşük olduğunu belirtmişlerdir. Wainer ve ark.¹¹⁷ kullandıkları TcB ölçen cihazı değerlendirdikleri çalışmalarında; açık ve orta cilt tonlu bebeklerde TcB ölçümünün STB konsantrasyonları ile iyi bir korelasyon gösterdiğini, ancak daha açık cilt tonu olanlarda düşük okuma ve daha koyu cilt tonu grubunda yüksek okuma eğilimi olabildiğini bildirmişlerdir. Farklı aletlerle ölçülen TcB sonuçları daha az tutarlı olsa da, birçok araştırma term ve 28 haftadan büyük bebeklerde TcB ölçümünün güvenilir olduğunu bildirmektedir^(118,119). Bizim çalışmamızda; 24. saatte ve 72. saatte ölçülen STB değeri ile 24. ve 72. saatte ölçülen TcB arasında zayıf pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Buna göre STB arttıkça TcB artmaktadır fakat bu ilişki zayıftır (Tablo 17 ve Şekil 8).

Hastanemizde gerçekleşen doğumlarda gebelerin çoğu maalesef takipsiz olup, bebeklerin annelerine önceki gebelikte anti-D immunglobulin yapıp yapılmadığını net olarak bilemememizi ve bebeklerin ilk üç günde izlemi yapıldığı için 3. günden sonra fototerapi tedavisi alma durumlarını takip edemememizi çalışmamızın kısıtlamaları olarak belirtebiliriz.

Bu çalışmada; KKB ve kordon kanı B / A oranının İHB gelişme olasılığını öngörmede önemli olduğu, KKB değeri 1,8 mg / dL ve üzerinde, kordon kanı B / A oranı 0,56 ve üzerinde, kordon kanı B / A molar oranı 0,061 ve üzerinde olduğunda İHB gelişimi açısından bebeklerin yakın takibi gerektiği, bu iki parametrenin sensitivitesi düşük olsa da spesifitesinin anlamlı derecede yüksek olduğu, sağlıklı bebeklerde kordon kanı albümin düzeyinin tek başına prediktif değeri olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak; KKB düzeyini kullanarak İHB gelişimi için risk altındaki yenidoğanları tanımlamak mümkündür. Bu da tedavinin erken başlatılmasına, risk olmayan bebeklerin erken taburculuğunun yapılabilmesine karar vermede hekime öngörü sağlayacaktır. Çalışmamızda kord kanı albümin düzeyinin İHB gelişimini tahmin etmede prediktif olmadığı, fakat B / A oranı olarak ve / veya kord bilirubini olarak değerlendirme yapıldığı zaman daha anlamlı sonuç elde edilebileceği izlenmiştir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma grubunun gestasyon yaşı ortalaması $38,0 \pm 0,9$ hafta, doğum ağırlığı ortalaması 3463,6 gr bulunmuştur.
2. Grubun %48'i (104) kız, grubun %76,9'u (167) T.C. vatandaşıdır.
3. Gruptaki bebeklerin annelerinden %5'ine (11 anneye) oksitosin verildiği, oksitosin alan ve almayan annelerin bebekleri arasında İHB gelişimi açısından fark olmadığı izlenmiştir.
4. Annelerin %16'sının (34 anne) herhangi bir ilaç kullandığı, üç annenin levotiroksin, diğerlerinin, idrar yolu enfeksiyonu için fosfomisin ve ampisilin türevlerini çeren antibiyotikler aldığı, ilaç kullanım oranının İHB gelişen ve gelişmeyen bebeklerde benzer olduğu izlenmiştir.
5. Grubun %41'inde (90 ebeveyn) anne-baba arasında akrabalık, %24'ünde (52 bebek) kardeş(ler)de sarılık öyküsü saptanmış olup akrabalık varlığı olması ve kardeş(ler)de sarılık öyküsü olması durumunun İHB gelişimi için fark oluşturmadığı izlenmiştir.
6. Tüm grupta sadece anne sütü ile beslenme başlanıp devam edilmesi oranı %60 (130 bebek) olup, beslenme şeklinin sadece anne sütü, sadece mama ve anne sütü ile mama birlikte olmasının bebeklerin bilirubin ve albümin düzeyleri üzerine etkisi saptanmamıştır.
7. Tüm grupta fototerapi gerektiren bebek sayısı 31 (%14) olup, kan değişimi gerektiren bebek yoktur.
8. Tüm grupta ABO uyuşmazlığı olan bebek sayısı 41 (%19), bunların beşinde (%12) direk Coombs pozitif saptanmıştır.
9. Rh uyuşmazlığı olan birey sayısı 16 (%7) olup, bunların birinde (%6) direk Coombs pozitif bulunmuştur.
10. Yaşamın 24. saatinde fototerapi alması gereken 16 bebeğin 11'i T.C. vatandaşı, 9'u kız bebek olup, 24. saatte fototerapi alan mülteci bebek

oranı %10 (50 bebekten 5'i) ve Türk olan bebek oranı %6,58 (167 bebekten 11'i) olarak saptanmıştır.

11. 72. saatte fototerapi alan 22 bebekten 19'u T.C. vatandaşı olup, 72. saatte fototerapi alan mülteci bebek oranı %6 (50 bebekten 3'ü) ve Türk olan bebek oranı %11,3 (167 bebekten 19'u) bulunmuştur.
12. Mülteci ve Türk bebekler arasında fototerapi gereksinimi açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır (24. saat için $p=0,536$ ve 72. saat için $p=0,269$).
13. Yaşamın 24. saatinde fototerapi gerektiren 16 bebeğin 4'ünde ABO, ikisinde Rh uyuşmazlığı saptanmıştır. ABO uyuşmazlığı olan bir bebekte ve uyuşmazlık olamayan bir bebekte direk Coombs testi pozitif olup, Rh uyuşmazlığı olan bebeklerde direk Coombs negatif bulunmuştur.
14. Yaşamın 72. saatinde fototerapi alması gereken 22 bebeğin hiçbirinde Rh uyuşmazlığı yoktur, 4'ünde ise ABO uyuşmazlığı vardır. ABO uyuşmazlığı olan üç bebekte direk Coombs testi pozitif olup, bunlardan bir bebeğin mülteci olduğu kaydedilmiştir.
15. Fototerapi uygulanan bebeklerin kord bilirubin, B / A oranı, 24. saatteki STB ve B / A oranı, 72. saatteki STB, B / A oranı ve TcB değerleri uygulanmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (hepsi için $p < 0,001$).
16. Yaşamın 24. saatinde bilirubin < 5 (bhuthani nomogramına göre düşük risk zonu), 5-8 arası (bhuthani nomogramına göre düşük ve yüksek risk sınır değerleri içinde kalan "düşük ara risk zonu" ve "yüksek ara risk zonu") ve ≥ 8 (bhuthani nomogramına göre yüksek risk sınır değeri) olan bebeklerin kord bilirubin, kord albümin ve kord B / A oranı karşılaştırmasında; bilirubin ve B / A oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulunmuştur (hepsi için $p < 0,001$).
17. 24. saatte STB değeri yüksek ve orta risk zonunda olan bebeklerin kord bilirubin değerinin ve B / A oranlarının diğer gruplara göre daha yüksek

olduğu görülmüştür (24.saate STB < 5 ile 24.saatte STB 5-8 için $p < 0.05$ ve 24.saate STB < 5 ile 24.saatte STB ≥ 8 için $p < 0.05$).

18. Bhuthani nomogramı baz alınmaksızın tüm grubun 24. saatteki STB'lerinin ortanca değeri olan 5,5'in altında veya üstünde olmasına göre kord bilirubin ve albümin değerlerinin analizinde de benzer sonuç bulunmuştur (hepsi için $p < 0,001$).
19. 72. saatte bakılan bilirubin < 12 (Bhuthani nomogramına göre düşük risk zonu), 12-16 arası (Bhuthani nomogramına göre düşük ve yüksek risk sınır değerleri içinde kalan "düşük ara risk zonu" ve "yüksek ara risk zonu") ve ≥ 16 arası (Bhuthani nomogramına göre yüksek risk sınır değeri) olan bebeklerin kord bilirubin, kord albümin ve kord B / A oranı karşılaştırmasında kord bilirubin ve B / A oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,012$, $p = 0,012$ ve $p = 0,006$). Buna göre 72. saatte STB değeri orta risk zonunda olan bebeklerin kord bilirubin değerinin, B / A oranlarının ve B / A molar oranının düşük risk zonunda olan bebeklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.
20. Serum total bilirubin ile TcB ölçümleri arasında korelasyon incelendiğinde; 24. saatte ve 72. saatte ölçülen STB değeri ile 24. ve 72. saatte ölçülen TcB arasında zayıf pozitif bir korelasyon bulunmuş olup, STB arttıkça TcB artmaktadır. Fakat bu ilişki zayıftır.
21. Kord bilirubin değeri ikinin altında olan 151 bebeğin 24. saatteki STB ortalama değeri $5,29 \pm 1,76$ ve 72. saatteki STB ortalama değeri $8,41 \pm 3,29$ idi. Kord bilirubini ≥ 2 olan 66 bebeğin 24. saatteki STB ortalama değeri $8,41 \pm 3,29$ ve 72. saatteki STB ortalama değeri $10,38 \pm 3,19$ idi. Kord bilirubin değeri iki ve üzerinde olan bebeklerde 24 ve 72. saatteki STB değerlerinin daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (herikisi için $p < 0,001$).
22. Kord bilirubin değeri 1,5'nin altında olanlar, 1,5-2 arasında olanlar ve 2 ve üzerinde olan bebeklerin 24 ve 72. saatteki STB ortalamaları karşılaştırıldığında 24. saateki STB değerlerinin kord bilirubin

gruplarının üçünde de birbirinden farklı olduğu, 72. saatteki değerinin ise kord bilirubin değeri 1,5 altında olan bebeklerde diğer gruplara göre daha düşük olduğu bulunmuştur (her iki durum için $p < 0,001$).

23. Çalışmada; B / A molar oranı sonuçlarının analizinde grubun ortanca değerine göre belirlenen üç gruptaki (kord BAMR 0,050 ve altında olanlar, 0.051-0.065 arasında olanlar ve 0.066 ve üzerinde olanlar) bebeklerin 24 ve 72. saatteki STB ortalamaları karşılaştırılmıştır. 24. saatteki STB değerlerinin Kord B / A molar gruplarının üçünde de birbirinden farklı olduğu, 72. saatteki STB değerinin ise Kord BAMR 0,050 ve altında olan bebeklerde diğer gruplara göre daha düşük olduğu bulunmuştur.
24. Kord bilirubini, albümini ve B / A oranı ile fotoerapi gereksinimini tahmin etmede; kord bilirubininin sensitivitesi %74,2 ve spesifitesi %56,5, kord B / A oranının sensitivitesi %74,2 ve spesifitesi %61,8 olarak saptanmıştır. Buna göre; fototerapi gereksinimini tahmin etmedeki kord bilirubininin cut-off değeri 1,8 ve kord B / A oranının cut-off değeri 0,56'dır. Kord albümini düzeyi, fototerapi gereksinimini belirlemede başarılı bulunmamıştır.
25. Kord bilirubini ve kord B / A oranının İHB gelişimini belirlemede pozitif prediktif değeri düşük (sırayla %22,1 ve %24,5) olmakla birlikte spesifitesi anlamlı şekilde yüksek (sırayla %92,9 ve %93,5) bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. **Schwarz HP, Haberman BE, Ruddy RM.** Hyperbilirubinemia. Current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emer Care.* **2011**; 27:884- 889.
2. **Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, Rubaltelli FF, Vilei MT, Vreman HJ, et al.** Inbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics.* **2002**; 110:e47.
3. **Bhutani VK.** Kernicterus as a “never event”: A newborn safety standart? *Indian J Pediatr.* **2005**; 72:53-56.
4. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of the newborn 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* **2004**; 114: 297-316.
5. **Ipek IO, Bozaykut A, Çağrı SC, Sezer RG.** Does cord blood bilirubin level help the physician in the decision of early postnatal discharge? *J Matern Fetal Neonatal Med.* **2012** Aug; 25(8):1375-8.
6. **Rajpurohit Kumar S, Sharma, Choudhary M, Purohi S.** To assess predictive value of cord blood bilirubin and albumin for significant neonatal hyperbilirubinemia: a prospective study from India. *J Pediatr Neonatal Care.* **2015**; 2(1):60.
7. **Ahlfors CE.** Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics.* **1994**; 93:488-94.
8. **Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK.** An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol.* **2012**; 32:660-4.
9. **Ullah S, Rahman K, Hedayati M.** Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. *Iran J Public Health.* **2016** May; 45(5):558-68.
10. **Can G, Çoban A, İnce Z.** Yenidoğanda Sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri 4. Baskı.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. **2010**; 467-490.
11. **Bulbul A, Cayonu N, Sanli ME, Uslu S.** Evaluation of risk factors for development of severe hyperbilirubinemia in term and near term infants in Turkey. *Pak J Med Sci.* **2014**; 30(5):1113-8
12. **Maisels MJ.** Jaundice. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds.): *Avery’s Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. **2005**; 768-846.
13. **Dağoğlu T, Ovalı F.** İndirekt Hiperbilirubinemi. *Neonatoloji.* 2. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi. **2007**; 517-536
14. **Kianmehr M, Moslem A, Moghadam KB, Naghavi M, Noghabi SP, Moghadam MB.** The effect of massage on serum bilirubin levels in term neonates with hyperbilirubinemia undergoing phototherapy. *Nautilus.* **2014**; 128(1):36-41.
15. *Avery’s Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. **2005**; 768-846
16. **Maisels MJ.** Neonatal Jaundice. *Pediatr Rev.* **2006** Dec; 27(12):443-54.

17. **Neyzi O, Ertuğrul T.** *Pediatric. 3.Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; 402-410.*
18. **Gartner LM.** Neonatal jaundice. *Pediatr Rev. 1994; 15:422-432.*
19. **Dağoğlu T, Ovalı F.** İndirekt Hiperbilirubinemi. *Neonatoloji. 2. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi. 2000; 443-460.*
20. **Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM.** Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *AJDC. 1988; 142:1065-1069.*
21. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics. 1994; 94:558 –562.*
22. **Jahrig D, Jahrig K, Stiete S.** Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand. 1989; Suppl 360:101-107.*
23. **Singhi S, Singhi M.** Pathogenesis of oxytocin-induced neonatal hyperbilirubinemia. *Arch Dis Child. 1979; 54(5):400-2.*
24. **Feldman K, Woolcott C, O'Connell C, Jangaard K.** Neonatal outcomes in spontaneous versus obstetrically indicated late preterm births in a nova scotia population. *J ObstetGynaecol Can. 2012; 34(12):1158-66.*
25. **Yamauchi Y, Yamanouchi I.** Difference in TcB readings between full term newborn infants born vaginally and by cesarean section. *Acta Paediatr Scand. 1989; 78(6):824-8.*
26. **Clark DA and Landaw SA.** Bupivacaine alters red blood cell properties: a possible explanation for neonatal jaundice associated with maternal anesthesia, *Pediatric Research. 1985; vol.19, 341–343.*
27. **Boskabadi H, Zakerihamidi M, Bagheri F.** Outcomes of vaginal delivery and cesarean in Mashhad Ghaem university hospital. *Tehran Univ Med J. 2014; 71(12):807-15.*
28. **Maisels MJ, Kring EA.** Length of stay, jaundice and hospital readmission, *Pediatrics. 1998; 101:995-8*
29. **Najib K, Saki F, Hemmati F, Inaloo S.** Incidence, risk factors and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in the South of Iran. *Iran Red Cres Med J. 2013; 15(3):260-3.*
30. **Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Wi S, Liliestrand P, Mcculloch C, Newman TB.** Risk factors for severe hyperbilirubinemia among infants with borderline bilirubin levels: A nested case-control study. *J Pediatr. 2008; 153:234-40.*
31. **Chen JY, Ling UP, Chen JH.** Early meconium evacuation: Effect on neonatal hyperbilirubinemia. *Am J Perinatol. 1995; 12:232-4. 21.*
32. **Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF.** Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics. 2001; 107(3):E41*
33. **Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z.** Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics. 1995; 96:727-729*
34. **Piazza JA, Stoll BJ.** Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman K, Stanton J, (eds); *Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007; 756-766.*

35. **Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS.** Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res.* **2004**; 56:682-29.
36. **Preer GL, Philipp BL.** Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **2011**; Nov;96(6): F461-6.
37. **Arias IM, Gartner LM, Seifter S, Furman M.** Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3 (alpha), 20 (beta)-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J Clin Invest.* **1964**; Nov;43:2037-47.
38. **Soldi A, Tonetto P, Varalda A, Bertino E.** Neonatal jaundice and human milk. *J Matern Fetal Neonatal Med.* **2011**; Oct;24 Suppl 1:85-7.
39. **el-Kholy MS, Halim HY, Marzouk AH.** Beta-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed versus formula-fed babies. *J Egypt Public Health Assoc.* **1992**; 67(3-4):237-48
40. **Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, Nakahara S, Yanagi T, Matsui K, et al.** Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. *J Pediatr.* **2014**; Jul;165(1):36-41.e1.
41. **Erdeve O, Okulu E, Olukman O, Ulubas D, Buyukkale G, Narter F, et al.** On behalf of the turkish neonatal jaundice registry collabolators. *PLoS One.* **2018**; 13(2): e0193108.
42. **Kaplan M, Hammerman C.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus, *Semin Perinatol.* **2004**; 28:356-64.
43. **Valaes T.** Severe neonatal jaundice associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: pathogenesis and global epidemiology. *Acta Paediatr Suppl.* **1994**; 394:58–76.
44. **Yiğit Ş.** İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım, *Katkı Pediatri Dergisi.* **1995**; 16:680-700.
45. **Karimzadeh P, Fallahi M, Kazemian M, i N, Nouripour S, Radfar M.** Bilirubin Induced Encephalopathy. *Iran J Child Neurol.* **2020**; 14(1):7–19.
46. **Parashari UC, Singh R, Yadav R, Aga P.** Changes in the globuspallidus in chronic kernicterus. *J Pediatr Neurosci.* **2009**; Jul;4(2):117.
47. **Usman F, Diala UM, Shapiro SM, Le Pichon JB, Slusher TM.** Acute bilirubin encephalopathy and its progression to kernicterus: current perspectives. *Res Rep Neonatol.* **2018**; 8:33-44
48. **Connolly AM, Volpe JJ.** Clinical features of bilirubin encephalopathy. *Clin Perinatol.* 1990; 17: 371-379,) (Volpe JJ. *Metabolic encephalopathies.* In: Volpe JJ (ed): *Neurology of the Newborn.* Philadelphia, WB saunders Company. **1995**; 467-582.
49. **Yurdakök M.** Hiperbilirubinemide ışık ve ilaç tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi.* Ankara, **1995**; 5:725-733
50. **Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH.** Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet.* **1958**; 1:1094.
51. **Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK.** Phototherapy: Current methods and future directions. *Seminars In Perinatology.* **2004**; 28:326-33.
52. **Maisels MJ, McDonagh AF.** Phototherapy for neonatal jaundice. *N. Engl. J. Med.* **2008**; 358:920–8.

53. **Maisels MJ.** Phototherapy - traditional and nontraditional. *J Perinatol.* **2001**; 21:Suppl 1: S93-7.
54. **Arden GB, Berninger T, Hogg CR, Perry S.** A survey of colour discrimination of German ophthalmologists. *Ophthalmology.* **1991**; 98:567-75.
55. **Valaes T.** Pharmacological approaches of neonatal hyperbilirubinemia. In: Maisels MJ, Watchko J. F., eds. *Neonatal Jaundice.* London, UK: Harwood Academic Publishers. **2000**; 205-214.
56. **Nicholson JP, Wolmarans MR PG.** The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth.* **2000**; 85(4):599-610.
57. **Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM.** Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg.* **2003**; 237(3):319-34.
58. **Anderson S, Kennefick TM BB.** Renal and systemic manifestations of glomerular disease. In: Brenner BM, ed. *The Kidney.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. **1996**; 1981-2010.
59. **Bunt JEH, Rietveld T, Schierbeek H, Wattimena JLD, Zimmermann LJI, van Goudoever JB.** Albumin synthesis in preterm infants on the first day of life studied with [1-13 C]leucine. *Am J Physiol Liver Physiol.* **2007**; 292(4):G1157-G1161.
60. **Abduljalil K, Jamei M, Johnson TN.** Fetal physiologically based pharmacokinetic models: systems information on fetal blood components and binding proteins. *Clin Pharmacokinet.* **2019**; Nov:1-14.
61. **Lee YK, Daito Y, Katayama Y, Minami H, Negishi H.** The significance of measurement of serum unbound bilirubin concentrations in high-risk infants. *Pediatr Int.* **2009**; 51:795-9.
62. **Ahlfors CE, Parker AE.** Unbound bilirubin concentration is associated with abnormal automated auditory brainstem response for jaundiced newborns. *Pediatrics.* **2008**; 121:976-8. 3
63. **Calligaris SD, Bellarosa C, Giraudi P, Wennberg RP, Ostrow JD, Tiribelli C.** Cytotoxicity is predicted by unbound and not total bilirubin concentration. *Pediatr Res.* **2007**; 62:576-80. 4
64. **Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM.** Toward understanding kernicterus: A challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics.* **2006**; 117:474- 85.
65. **Amin SB.** Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Semin. Perinatol.* **2004**; 28:340-47.
66. **Ahlfors CE, Wennberg RP, Ostrow JD, Tiribelli C.** Unbound (free) bilirubin: Improving the paradigm for evaluating neonatal jaundice. *Clin Chem.* **2009**; 55:1288-99.
67. **Strauss KA, Robinson DL, Vreman HJ, Puffenberger EG, Hart G, Morton DH.** Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus in 20 patients with Crigler-Najjar disease. *Eur J Pediatr.* **2006**; 165:306-319.
68. **Amin SB, Wang H.** Bilirubin albumin binding and unbound unconjugated hyperbilirubinemia in premature infants. *J Pediatr.* **2018**; 192:47-52.
69. **American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn.** Hospital stay for healthy term newborns *Pediatrics.* **1995**; 96:788-790.
70. **Trivedi DJ, Markande DM, Vidya BU, Bhat M, Hegde PR.** Cord serum bilirubin and albumin in neonatal hyperbilirubinemia. *Int J Int Sci Inn Tech Sec A.* **2013**; 2:39e42.

71. **Venkatamurthy M, Murali SM, Mamatha S.** A comparison study: cord serum albumin is compared with cord serum bilirubin as a risk indicator in predicting neonatal jaundice. *JEMDS*. **2014**; 3:4017e22.
72. **Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH.** Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multi-racial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. **2000**; 106(02):17.
73. **Rodríguez-Capote K, Kim K, Paes B, Turner D, Grey V.** Clinical implication of the difference between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin for the classification of newborns at risk of hyperbilirubinemia. *Clin Biochem*. **2009**; 42:176–179
74. **Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels J, B W Young, R J Wong, H J Vreman, et al.** Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics*. **2001**; 108:31–39.
75. **Knüpfer M, Pulzer F, Gebauer C, Robel-Tillig E, Vogtmann C.** Predictive value of umbilical cord blood bilirubin for postnatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr*. **2005**; 94(05):581–587.
76. **Bernaldo AJ, Segre CA.** Bilirubin dosage in cord blood: could it predict neonatal hyperbilirubinemia? *Sao Paulo Med J*. **2004**; 122 (03):99–103.
77. **Carbonell X, Botet F, Figueras J, Riu-Godó A.** Prediction of hyper bilirubinaemia in the healthy term newborn. *Acta Paediatr*. **2001**; 90(02):166–170.
78. **Jones KDJ, Grossman SE, Kumaranayakam D, Rao A, Fegan G, Aladangady N.** Umbilical cord bilirubin as a predictor of neonatal jaundice: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. **2017**; 17(01):186
79. **Sun G, Wang YL, Liang JF, Du LZ.** Predictive value of umbilical cord blood bilirubin level for subsequent neonatal jaundice [in Chi nese]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. **2007**; 45(11):848–852.
80. **Rosenfeld J.** Umbilical cord bilirubin levels as a predictor of subsequent hyperbilirubinemia. *J Fam Pract*. **1986**; 23:556–558.
81. **Knudsen A.** Prediction of the development of neonatal jaundice by increased umbilical cord blood bilirubin. *Acta Paediatr Scand*. **1989**; 78: 217–221.
82. **Aiyappa GKC, Shriyan A, Raj B.** Cord blood albumin as a predictor of neonatal hyperbilirubinemia in healthy neonates. *Int J Contemp Pediatr*. **2017**; 4:503e6.
83. **Hulzebos CV, van Imhoff DE, Bos AF, Ahlfors CE, Verkade HJ, Dijk PH.** Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. **2008**; 93:F384e8.
84. **Ahlfors CE** Predicting bilirubin neurotoxicity in jaundiced newborns. *Curr Opin Pediatr*. **2010**; 22:129–133.
85. **Watchko JF, Tiribelli C.** Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. *N Engl J Med*. **2013**; 369:2021–2030.
86. **Amin SB.** Bilirubin binding capacity in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. **2016**; 43:241-57.
87. **Sato Y, Morioka I, Miwa A, Yokota T, Matsuo K, Koda T, et al.** Is bilirubin / albumin ratio correlated with unbound bilirubin concentration? *Pediatr Int*. **2012**; 54(1):81-5.

88. **Deghady SA, Rowisha MA, Ibrahim AM, Kishk WA.** Cord Blood Bilirubin, Albumin and Bilirubin/Albumin Ratio versus Hydrogen Peroxide as Early Predictors of Significant Neonatal Hyperbilirubinemia. *JAMMR.* **2020**; 32(18):34-42.
89. **Sharma, Kumar D, Singh A, Mahmood T.** Ratio of cord blood bilirubin and albumin as predictors of neonatal hyperbilirubinaemia. *Clin Exp Hepatol.* **2020**; Dec:6(4):384–388.
90. **Burtis C a, Ashwood AR, Bruns DE.** Tietz Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. Amstersam Elsevier; **2008**; p.2254.
91. **Reshad M, Ravichander B, Raghuraman TS** A study of cord blood albümin as a predictor of significant neonatal hyperbilirubinemi in term and preterm neonates. *int. J Res Med Sci.* **2016**; 4:887-90.
92. **Amin SB, Wang H, Laroia N, Orlando M.** Unbound Bilirubin and Auditory Neuropathy Spectrum Disorder in Late Preterm and Term Infants with Severe Jaundice. *The Journal of Pediatrics.* **2016**; Vol. 173p84–89 Published online: March 4.
93. **Setia S, Villaveces A, Dhillon P, Mueller B.** Neonatal jaundice in Asian, White and mixed-race infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* **2002**; 156:276-279.
94. **Büyükokuyan ME, Süleyman H.** Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Med Sci.* **2001**; 21:415-419.
95. **Katar S, Devecioğlu C, Özel AK, Sucaklı İ.** Kan değişimi yapılan yenidoğan bebeklerde hiperbilürubinemi etyolojisinin değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi.* **2006**; 33: 174-177.
96. **Castillo A, Grogan TR, Wegrzyn GH, Ly KV, Walker VP, Calkins KL.** Umbilical cord blood bilirubins, gestational age, and maternal race predict neonatal hyperbilirubinemia. *PLoS One.* **2018**; Jun 1;13(6): e 0197888.
97. **Drew JH, Kitchen WH.** The effect of maternally administered drugs on bilirubin concentrations in the newborn infant. *The Journal of Pediatrics.* **1976**; 89: 657-661.
98. **Ulanovsky I, Smolkin T, Almashanu S.** Hyperthyroxinemia at birth: A cause of idiopathic neonatal hyperbilirubinemia? *World J Pediatr.* **2018**; 14:247-253.
99. **Kelsall GA, Vos GH, Kirk RL, Shield JW.** The evaluation of cord-blood hemoglobin, reticulocyte percentage and maternal antiglobulin titer in the prognosis of hemolytic disease of the newborn (erythroblastosis fetalis). *Pediatrics.* **1957**; 20:221–233.
100. **Robinson GC, Dunn HG, Wong LC.** Clinical and laboratory findings in heterospecific pregnancy, with a note on the incidence of ABO hemolytic disease. *Acta Paediatrica.* **1960**; 49:53–62.
101. **Risemberg HM, Mazzi E, MacDonald MG, Peralta M, Heldrich F.** Correlation of cord bilirubin levels with hyperbilirubinaemia in ABO incompatibility. *Arch Dis Child.* **1977**; 52:219–222.
102. **Haque KN.** Value of measuring cord blood bilirubin concentration in ABO incompatibility. *Br Med J.* **1978**; 2:1604.
103. **Whyte J, Graham H.** Prediction of the severity of ABO haemolytic disease of the newborn by cord blood tests. *Acta Paediatr Scand.* **1981**; 70:217–222.
104. **Aktas S, Dogan C, Okmen ZH, Gulec SG.** Is Cord Blood Bilirubin Level a Reliable Predictor for Developing Significant Hyperbilirubinemia? *Am J Perinatol.* **2019**; Feb:36(3):317-321.

105. **Shapiro SM, Bhutani VK, Johnson L.** Hyperbilirubinemia and kernicterus. *Clin Perinatol.* **2006**; 33(2):387-410.
106. **Manning D.** American Academy of Pediatrics guidelines for detecting neonatal hyperbilirubinemia and preventing kernicterus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **2005**; 90(6): F450-1.
107. **Bhutani VK.** Neonatal hyperbilirubinemia and the potential risk of subtle neurological dysfunction. *Pediatr Res.* **2001**; 50(6):679-80.
108. **Çoban A, Türkmen M, Gürsou T.** Türk Neonatoloji Derneği. Yenidoğan sarılıklarına yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. **2014**.
109. **Hulzebos CV, Dijk PH, van Imhoff DE, Bos AF, Lopriore E, Offringa M, et al.** The bilirubin albumin ratio in the management of hyperbilirubinemia in preterm infants to improve neurodevelopmental outcome: a randomized controlled trial– BARTrial. *PLoS ONE.* **2014**; 9:e99466.
110. **Watchko JF, Spitzer AR, Clark RH.** Prevalence of hypoalbuminemia and elevated bilirubin / albumin ratios in a large cohort of infants in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr.* **2017**; Sep:188:280-286.e4.
111. **Khairy MA, Abuelhamd WA, Elhawary IM, Mahmoud Nabayel AS.** Early predictors of neonatal hyperbilirubinemia in full term newborn. *Pediatr Neonatol.* **2019**; Jun:60(3):285-290.
112. **Bhutani VK, Johnson LH, Sivieri EM.** Universal newborn bilirubin screening. *Pediatr Res.* **1997**; 41:191A.
113. **Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM.** Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics.* **1999**; 103:6–14.
114. **Guan H, Li H, Luo J, Lin L, Wang Y, Xiao Y, et al.** Early predictive value of cord blood bilirubin and dynamic monitoring of transcutaneous bilirubin for hyperbilirubinemia of newborns. *Saudi J Biol Sci.* **2017**; 24:1879–1883.
115. **Taylor JA, Burgos AE, Flaherman V, Chung EK, Simpson EA, Goyal NK, et al.** BORN Investigators. Utility of decision rules for transcutaneous bilirubin measurements. *Pediatrics.* **2016**; 137 (5): e20153032.
116. **Yang ST, Liu FC, Chen HL.** Comparison of transcutaneous and serum bilirubin before, under, and after phototherapy in term and late-preterm infants. *Kaohsiung J Med Sci.* **2019**; Nov:35(11):715-724.
117. **Wainer S, Rabi Y, Parmar SM, Allegro D, Lyon M.** Impact of skin tone on the performance of a transcutaneous jaundice meter. *Acta Paediatr.* **2009**; Dec:98(12):1909-15.
118. **Sajjadian N, Shajari H, Saalehi Z, Esphahani F, Taheri PA.** Transcutaneous bilirubin measurement in preterm neonates. *Acta Med Iran.* **2012**; 50(11):765-70.
119. **Chawla D, Jain S, Kaur G, Sinhmar V, Guglani V.** Accuracy of transcutaneous bilirubin measurement in preterm low-birth-weight neonates. *Eur J Pediatr.* **2014**; Feb:173(2):173-9.