



T.C.Sağlık Bakanlığı
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

**YENİDOĞANLARDA ERKEN HEMOLİZ
GÖSTERGESİ OLARAK ALKALEN
FOSFATAZ DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr.Ayşin Nalbantoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr.Fahri OVALI

İSTANBUL 2010

TEŐEKKÜR

Eğitim s¼rem boyunca klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetiŐmemize katkıda bulunan, destek ve yakınlığını hiÇbir zaman esirgemeyen değerli hocam Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Klinik Őefi Prof. Dr. Fahri Ovalı' ya, tezimin oluŐmasında ve eğitimimde çok değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Yenidoğan uzmanları Doç.Dr.Tuğba G¼rsoy ve Uzm.Dr.Aslı MemiŐođlu'na, asistanlığım boyunca eğitimime katkı sağlayan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Aysu Say, Doç.Dr.Abdulkadir Bozaykut, Uzm.Dr.Feyza Yıldız, Uzm.Dr.Meral İnalhan, Uzm.Dr.Feray G¼ven'e, tez hazırlamam esnasında yardımını esirgemeyen Dr.Emek Uyur'a ve Dr.Selma G¼m¼r¼k¼'e, asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hastanemizin özveriyle çalıŐan t¼m hemŐire, sağlık memuru, laborant, teknisyen, arŐiv b¼l¼m¼ çalıŐanlarına ve diğer personeline, her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve desteğini esirgemeyen eŐim Dr.Burçin Nalbantoğlu'na ve Ailem' e

TeŐekk¼rlerimi sunarım.

Dr.Ayşin Nalbantoğlu

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç

2. Genel Bilgiler

2. 1. Bilirubin Metabolizması

2. 1. 1. Bilirubin Oluşumu ve Yapısı

2. 1. 2. Bilirubin Taşınması

2. 1. 3. Bilirubinün Karaciğere Verilmesi

2. 1. 4. Konjugasyon

2. 1. 5. Bilirubin Ekskresyonu

2. 1. 6. Enterohepatik Sirkülasyon

2. 1. 7. Bilirubin Toksisitesi

2. 2. Yenidoğan Sarılıklarının Sınıflandırılması

2. 2. 1. İndirekt Hiperbilirubineminin Fizyolojik Nedenleri

2. 2. 2. İndirekt Hiperbilirubineminin Patolojik Nedenleri

2. 3. Sarılıklı Bebeğin Değerlendirilmesi

2. 4. Hiperbilirubinemide Tedavi

2. 4. 1. Fototerapi

2. 4. 2. Kan Değişimi

2. 4. 3. Medikal Tedaviler

2.5. Alkalen fosfataz enziminin genel özellikleri

2.5.1. ALP ile ilgili Çalışmaların Tarihsel Gelişimi

2.5.2. ALP' ın Bulunduğu Yerler

2.5.3. ALP' ın Yapısal ve Moleküler Özellikleri

2.5.4. ALP' ın Metabolik Fonksiyonu

2.5.5. ALP Aktivitesindeki Fizyolojik Değişiklikler

3. Gereç ve Yöntemler

3. 1. Vakaların Özellikleri

3. 2. Laboratuvar Ölçüm ve Değerlendirmeler

3. 3. Tedavi Yaklaşımı

3. 4. İstatiksel Analiz

4. Bulgular

5. Tartışma

6. Sonuçlar

7. Özet

8. Kaynaklar

KISALTMALAR

ABR : Auditory Brainstem Response

AGA : Gestasyonel Yaşaya Göre Normal Doğum Ağırlıklı

ALP: Alkalen fosfat

ER : Endoplazmik Retikulum

Fp : Flavoprotein

G6PD : Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz

IUBG : İntrauterin Büyüme Geriliği

IV : İntravenöz

IVIG : İntravenöz İmmünglobulin

KD : Kan Değişimi

LGA : Gestasyonel Yaşaya Göre Fazla Doğum Ağırlıklı

NADP : Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

RES : Retikuloendotelial Sistem

RhoGAM : Anti D gamaglobulin

SB : Serbest Bilirubin

SGA : Gestasyonel Yaşaya Göre Düşük Doğum Ağırlıklı

TcB : Transkutanoz Bilirubin

TSB : Total Serum Bilirubin

UDPGT : Üridildifosfat Glukuronil Transferaz

1.GİRİŞ ve AMAÇ

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

Yenidoğanın indirekt hiperbilirubinemisini anlayabilmek ancak bilirubin metabolizması ve fizyolojik sarılığı kavramakla mümkün olur. Bilirubin hem katabolizmasının son ürünü olan bir pigmenttir. Hemoglobinin kimyasal olarak bir protein bölümünden yani globinden ve iki değerli demir içeren bir porfirin halkası olan hemden meydana gelir. Hem; hemoglobinin %3,8'ini oluşturur. Hem; matür, immatür eritrosit prekürsörlerinin parçalanması ve ayrıca sitokrom, myoglobin, peroksidaz ve katalaz gibi doku proteinlerinin yıkımı ile oluşan bilirubin metabolizmasının ilk basamağıdır (2,3,6,7). Yenidoğanlarda eritrosit yaşam süresi kısa olduğundan ve eritrosit kaynaklı olmayan bilirubin 2-3 kez daha fazla olduğundan bilirubin oluşumu artmıştır (2). Oluşan günlük bilirubin erişkindekinin 2 katıdır (4,7).

Yenidoğan sarılıkları biriken bilirubinin cinsine göre, indirekt ve direkt bilirubin olmak üzere ikiye ayrılır. Yenidoğanda en sık görülen tip olan indirekt hiperbilirubinemi, fizyolojik sarılıkta ve bunun dışında bilirubin yapımının arttığı ya da bilirubinin karaciğer hücresine alınmasının veya konjugasyonunun azaldığı patolojik durumlarda görülür. Direkt hiperbilirubinemi ise her zaman patolojiktir ve yenidoğan döneminde oldukça az karşılaşılır. İndirekt hiperbilirubinemi, multifaktöriyel bir etiyojiye sahiptir. Doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası dönemde, anneye, çocuğa ve çevreye ait birçok olumsuz faktör etken

olabilmektedir. Bu kadar olumsuz faktör karşısında, henüz organ fonksiyonları yeterince gelişmemiş olan yenidoğanın, ne kadar büyük bir risk altında olduğu açıkça ortaya çıkmaktadır.

Yenidoğan sarılıklarında, serum bilirubin seviyeleri ile kernikterus arasındaki ilişki bilinmektedir. Beyin hücrelerindeki bilirubin toksik düzeylere çıktığı durumlarda, yenidoğan irritabl veya letarjik olur, emmesi bozulur, anormal bir ağlama saptanır ve işitme bozukluğunu ortaya çıkaran ‘auditory brainstem response (ABR)’ ta anormallikler saptanabilir. Geriye dönüşümsüz ensefalopatiye doğru ilerledikçe nörolojik bulgu olarak opistotonus, hipertoni, tiz sesli ağlama, ateş, apne veya konvülsiyon ortaya çıkar. Eğer hasta yaşarsa, semptomlar bir miktar geriledikten sonra ekstrapiramidal serebral palsi, sinirsel sağırılık, yukarı bakış paralizisi, mental retardasyon ve bazen de dişlerde boyanma görülür. Koreoatetoz ve işitme kaybı bilirubin ensefalopatisinin tek sekeli olabilir (8). Bu nedenle, riskli bebeklerin önceden tespit edilerek, en kısa zamanda uygun tedavinin başlatılması önemlidir. Ancak birçok hastanede Rh uygunsuzluğu olmayan hastalar 24 saat içinde hastaneden taburcu edildiği için bu hastalarda gelişebilecek muhtemel hiperbilirubineminin önceden tahmini ve riskli bebeklerin yakından takibi önem kazanır. Bu amaçla çeşitli biyokimyasal parametreler kullanılabilir.

Bu çalışmamızdaki amacımız; yenidoğan bebeklerde indirekt hiperbilirubineminin erken tanısı için alkalin fosfataz değerlerinin yeterli bir gösterge olup olmayacağını belirlenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

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

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

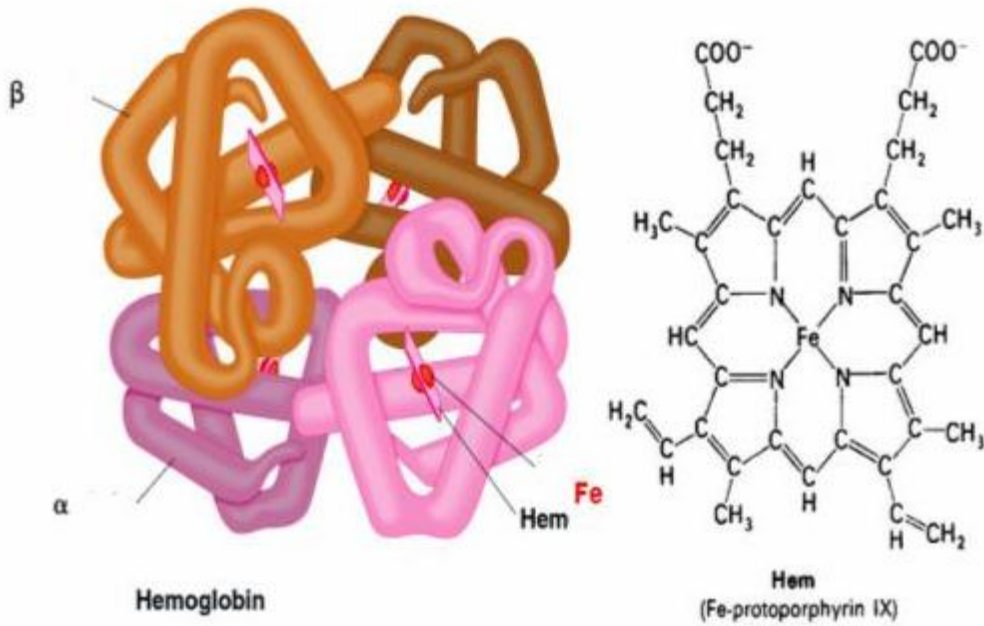
Yenidoğanın indirekt hiperbilirubinemisini anlayabilmek için öncelikle bilirubin metabolizmasını kavramak yerinde olur.

2.1.BİLİRUBİN METABOLİZMASI

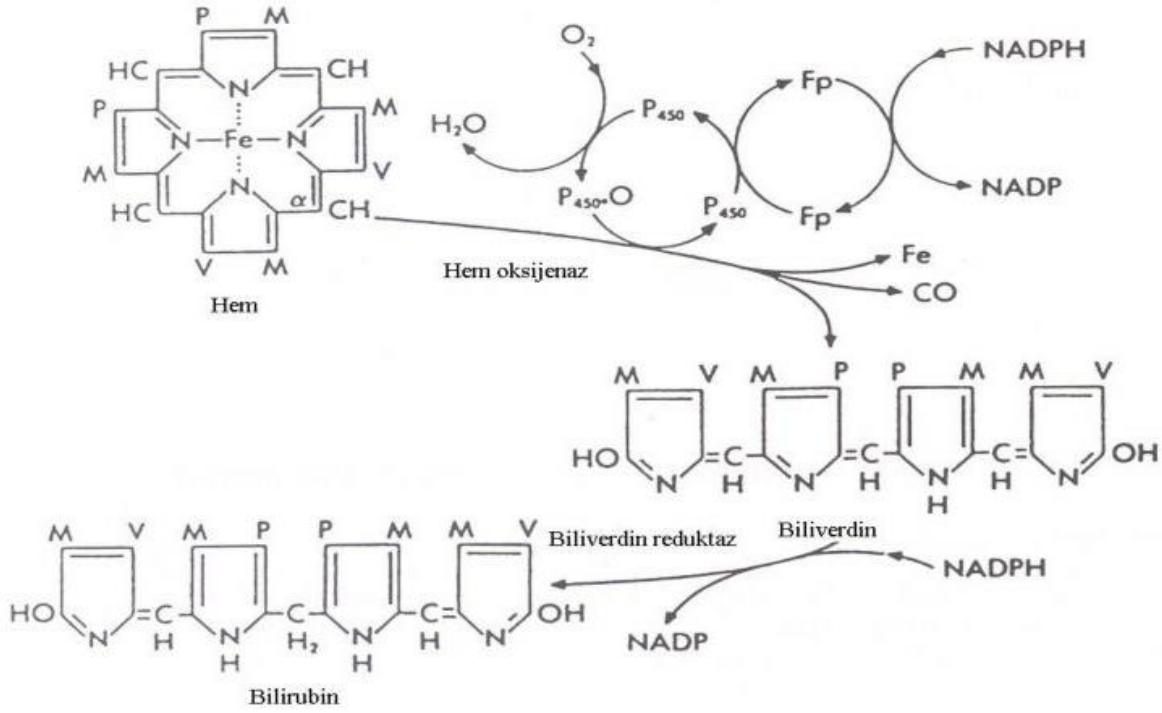
2.1.1.Bilirubin Oluşumu ve Yapısı

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

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



Şekil-1.Hemoglobin A'nın görüntüsü ve Hem'in yapısı (2)



Şekil-2. Hemden biliverdin ve indirekt bilirubin oluşumu (2,6,7)

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

Hem, tüm oksijene bağımlı elektron sistemlerinin başlıca bileşkesi olduğundan her hücre potansiyel olarak bilirubin kaynağıdır. 1 gram hemoglobinin yıkımı ile 35 mg hem açığa çıkar. Yenidoğanda eritrosit yaşam süresi kısa olduğundan ve eritrosit kaynaklı olmayan

bilirubin 2-3 kez daha fazla olduğundan bilirubin oluşumu artmıştır (2). Oluşan günlük bilirubin miktarı erişkindekinin iki katıdır (4,7).

2.1.2.Bilirubin taşınması

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

2.1.3.Bilirubinün karaciğere verilmesi

Bilirubin albümin kompleksinin karaciğer hücre zarındaki bağlanma bölgesine bağlandığı ve sonra albüminün sirkülasyona geri döndüğü sanılmaktadır. Hepatosite alınan bilirubin hepatosite Y proteini (ligandin) ile bağlanır. Diğeri bir bağlayıcı protein Z proteindir.

Z proteininin bilirubine afinitesi zayıftır. Yenidoğanda ligandin düzeyi erişkindekine nazaran düşüktür (2,4,6,8,10).

2.1.4.Konjugasyon

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

2.1.5.Bilirubin Ekskresyonu

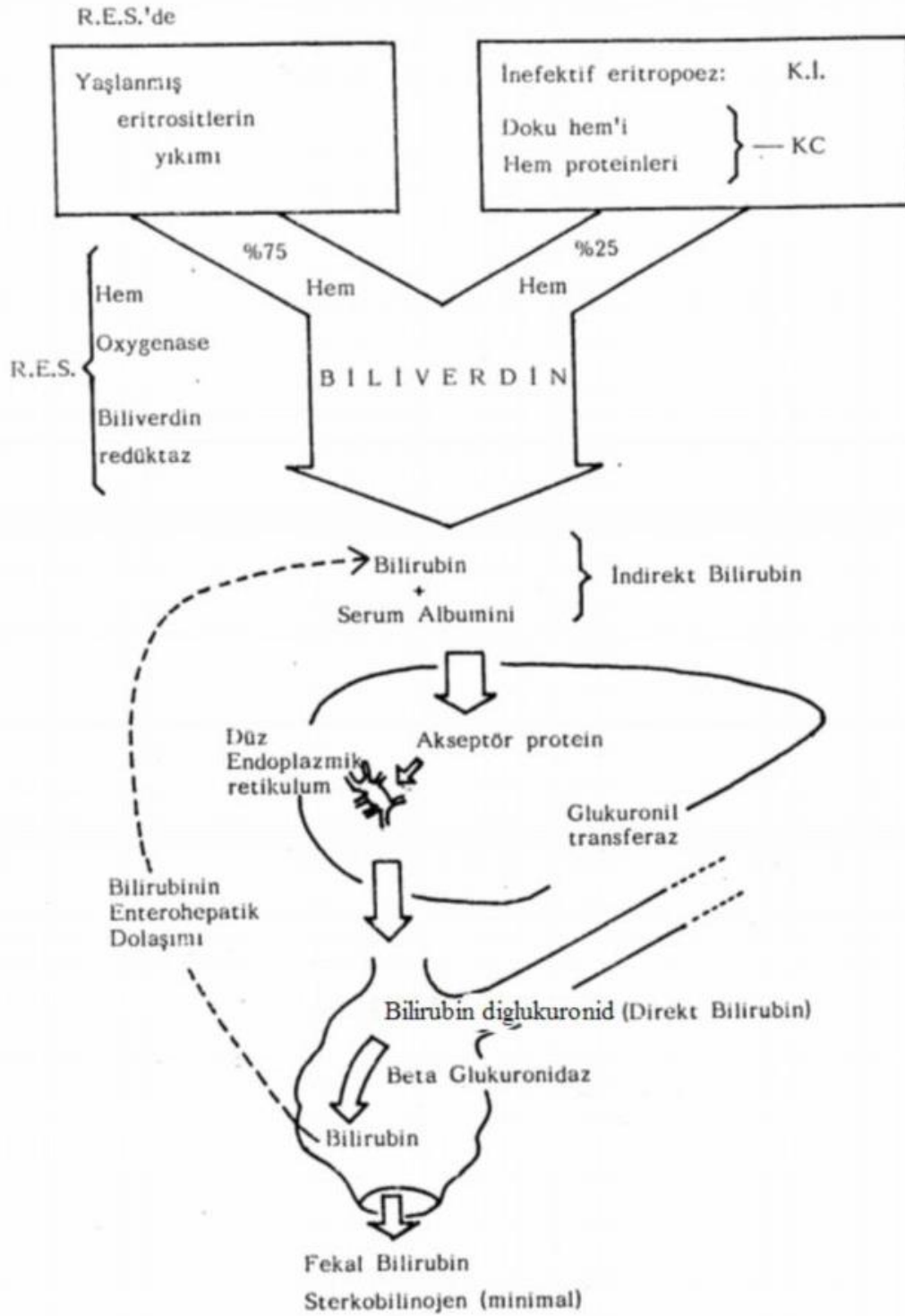
Bilirubin diglukuronid, konsantrasyon gradientine karşı aktif olarak safra kanallarına ve safraya atılır. Bu enerji gerektiren ve hızı kısıtlayan aşama karaciğer hastalıklarında aksar (9). Ankonjuge bilirubin ise, ER' da glukuronize olduktan sonra, mikrotübüler bir sistemden geçer. Safra formasyonu ve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

2.1.6.Enterohepatik Sirkülasyon

Konjuge bilirubin stabil olmayan ester olarak, intestinal lümende kolayca ankonjuge şekle hidrolize olabilir. Bilirubin diglukuronid hidrolize olup barsakta bakteriler tarafından indirgenerek ürobilinojen denilen renksiz bir bileşiğe döner. Ürobilinojenin bir kısmı

barsaktan geri emilerek portal dolaşıma aktarılır ve böbreğe gelir ve burada sarı renkli ürobiline çevrilip atılır. İdrara rengini ürobilin verir. Dışkıdaki ürobilinojenin çoğu barsak bakterileri tarafından okside olarak sterkobiline döner ve dışkının tipik rengini verir (6,9). Yenidoğan barsağında bilirubini oksitleyerek diğer ürünler haline getirecek barsak bakterileri yoktur. Yenidoğanda başlangıçta mukozal enzim olarak bulunan daha sonraları bakterilerce yapılan betaglikronidaz'ın ve yenidoğanın üst gastrointestinal sistem alkali ph'sının enterohepatik dolaşımında rolü vardır(2,4,6,8,10). Bilirubin sentezi, transportu ve metabolizması Şekil-3'te gösterilmiştir (2).





Şekil-3. Bilirubin Metabolizması (2)

2.1.7.Bilirubin Toksisitesi

Yüksek konsantrasyondaki konjuge olmamış bilirubin, başta sinir hücreleri olmak üzere birçok değişik hücrede metabolik fonksiyonları bozmasına rağmen bu etkilerin gerçek mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bilirubinün konjuge olmamış ve bağlanmamış formu toksik olan kısımdır. Albüminle bağlanma toksisiteyi azaltır (12).

Kernikterus terimi, otopside bazal ganglionların ve kranial sinir çekirdeklerinin sarı boyalı olarak bulunmasına verilen addır. Yenidoğan döneminde bilirubin ensefalopatisi geçiren çocuklarda uzun dönemde ortaya çıkan nörolojik sekellere de kernikterus adı verilir. Bilirubin ensefalopatisi terimi ise akut dönemde ortaya çıkan ve genellikle reversible olan klinik bulguları tanımlamak için kullanılır. Yenidoğan dönemindeki total serum bilirubin düzeyleri ile ileri dönemdeki nörolojik gelişim arasında net bir ilişki henüz konamamış olsa bile hiperbilirubinemi, yenidoğanda değişik derecelerde nörolojik bozukluklara neden olabileceği için hiperbilirubineminin yakın takibi gerekir.

Kan-beyin bariyeri normalde albümine geçirgen olmadığı için albümine bağlanmış bulunan bilirubinün beyine geçişi söz konusu değildir. Kan-beyin bariyeri ayrıca, konjuge olmuş bilirubin ve bilirubin IX a dışındaki konjuge olmamış bilirubin izomerlerine karşı da geçirgen değildir. Bu nedenle, term yenidoğanlar fizyolojik sarılığın zararlı etkilerinden önemli oranda korunmuş olurlar.

Kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini bozan bazı klinik durumlarda bilirubinün beyine geçişi ve dolayısıyla toksisitesi artar. Kan-beyin bariyerinin hasarı, plazma proteinlerinin bağlama kapasitesini aşan aşırı miktarlardaki konjuge olmamış bilirubin yükü ve albümine bağlanan diğer küçük moleküllü maddelerin artışı bu klinik durumlara örnek olarak verilebilir. Bu durumlarda düşük bilirubin düzeylerinde bile kernikterus görülebilir.

Kan-beyin bariyerinin hasarı, prematüre bebeklerde termlere göre ve hasta bebeklerde sağlamlara göre daha fazladır. Beyinde meydana gelebilecek lokal hiperosmolarite, konvülziyonlar, sepsis ve menenjit, hipertansiyon, ağır respiratuar asidoz ile prematürelerdeki intrakranial kanamalar, kan-beyin bariyerinde fonksiyon bozukluğuna yol açabilen olaylardır.

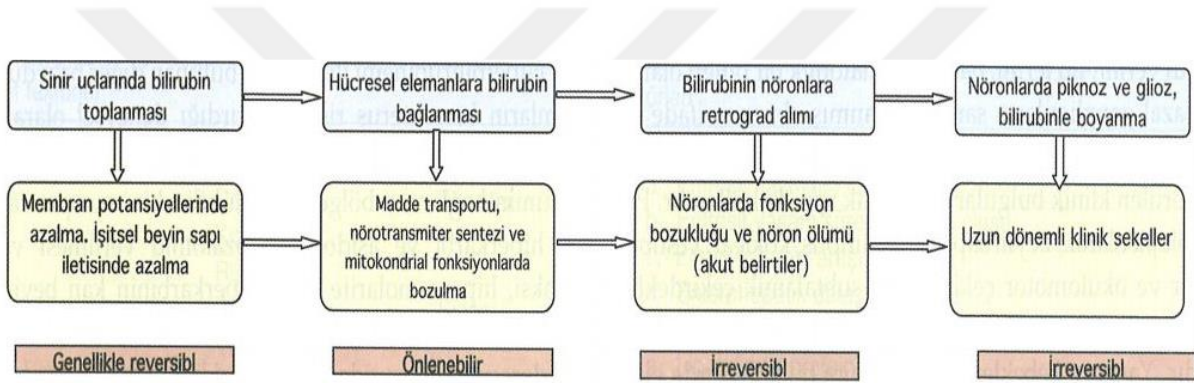
Bilirubin hücrelerde, hücre membranı, lipozomlar, sinaptozomlar ve membranöz veziküllerdeki fosfolipidlere bağlanır. Nöronlarda ise önce distal aksonlara bağlanır ve daha sonra retrograd olarak hücre gövdesine ulaşır. Bilirubin bazal ganglionlara olan afinitesinin nedeni tam bilinmemekle beraber, bu bölgenin vaskülaritesi ve lipid yapısı bilirubin taşınması, alınması ve bağlanmasını etkileyebilir. Ancak klinik bulgulara yol açabilecek toksisitenin oluşması için bilirubin hangi düzeyde ne kadar süre kalması gerektiği bilinmemektedir.

Bilirubin, in vitro ortamda birçok hücre fonksiyonunu bozar. Bilirubin hem ekstraselüler ortamda oturur, hem de membrana bağlanır. Membrana bağlanan bilirubin, surfaktan etkisi göstererek yüzey gerilimi ve membran polaritesini azaltır ve membrandaki iyon transport kanallarını etkileyerek iyon değişimine yol açar. Bilirubin, vazopressine bağlı su ve sodyum transportunu inhibe eder. Bu değişiklikler, kernikterus sonrası görülen nöronal şişme ve piknozis ile uyumludur.

Hücre içi metabolizmada bilirubin inhibe ettiği özel bir enzim yoktur. Bilirubin in vitro ve in vivo olarak proteinlerin fosforilasyonu ve protein kinazların aktivasyonunu önler. Diğer yandan mitokondrilerin fonksiyonlarını bozar, Na-K-ATPaz aktivitesini azaltır, sinaptozomlarda, tirozin alınımını ve dopamin sentezini azaltır, diğer bazı hücrelerde ise metionin ve timidin alınımını azaltarak mitokondri ve hücre viabilitesini bozar (12).

Bilirubin nöronlar arasındaki iletiyi de etkiler. Bilirubin toksisitesinin erken dönemlerinde membran potansiyellerinin azalması, hücreler arası iletiyi de azaltır. Bu azalma, bilirubin deterjan etkisine bağlanmıştır. Beyin sapındaki işitsel uyarılmış potansiyellerin

azalması ve uzun dönemde görülebilen işitme kayıplarının ortaya çıkması da, bilirubine bağlı bu etkilerin geçici veya kalıcı olmasıyla açıklanmaktadır. Değişik beyin bölgelerinin fonksiyonel durumları farklı olduğu gibi nöronların bilirubine karşı duyarlılıkları da gestasyon yaşı ve postnatal yaşa bağlı olarak farklılıklar gösterir. Örneğin; çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde klasik kernikterus semptomları görülmez. Şekil-4'te bilirubin toksisitesinin fizyopatolojisi gösterilmiştir (8).



Şekil-4. Bilirubin Toksisitesinin Fizyopatolojisi (8)

2.2. YENİDOĞAN SARILIKLARININ SINIFLANDIRILMASI

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

intrauterin enfeksiyonlara bağlı hepatitte (toksoplazmozis, sitomegalovirus, herpes, sifiliz) direkt bilirubin, tek başına ya da indirekt bilirubinle birlikte artar (4).

2.2.1.İndirekt Hiperbilirubineminin Fizyolojik Nedenleri

2.2.1.1.Fizyolojik Sarılık

Doğumda kordon kanında bilirubin düzeyi 1-3 mg/dL olup 2-4. Günde 5-6 mg/dL'ye yükselir ve 5-7. Günde 2-3 mg/dL'ye iner. Bilirubin artış hızı 5 mg/dL/gün'den azdır. Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan bu geçici hiperbilirubinemi fizyolojik bir durumdur. Normal seyreden fizyolojik sarılıkta bilirubin değerinin ulaşabileceği en yüksek sınır değer 12,9 mg/dL kabul edilmektedir. Prematürelde pik değere ulaşma daha geç olur (5-7. Günlerde) ve kaybolma süresi de daha uzundur. En yüksek pik değeri de 15mg/dL'ye kadar ulaşabilir (1,2). Term yenidoğanların yaklaşık %50 sinde klinik sarılık mevcuttur. Prematürelde bu oran daha yüksektir (3). Sarılığın devam süresi termlerde 7-14 gün, pretermlerde 2-3 haftadır (4). Klasik olarak yenidoğanın indirekt hiperbilirubinemisi esas olarak bilirubin konjugasyonundaki yetmezliğe bağlıdır; fetal ve neonatal karaciğerde glukuronil transferaz enzim aktivitesi düşük düzeylerde bulunur (4,7,11).

Fizyolojik sarılık sağlıklı bebeklerde zararlı değildir (1). Yenidoğanda deri ve skleralarda sarılık, serum bilirubin düzeyi 5 mg/dL'yi geçtiğinde fark edildiğinden, çoğu fizyolojik sarılık bilirubin düzeyleri ortalama değer altındaysa fark edilmeyebilir. Serum bilirubinleri 10-12 mg/dL düzeyinde olanlarda sarılık rahatlıkla fark edilir. Bu bebeklerde ayırıcı tanıda sarılığın başlangıç gününe, anne-bebek arasında minör kan grubu uyumsuzluklarına, hematoma veya enfeksiyon gibi bulguların bulunup bulunmadığına, beslenme şekline ve 3. Günden sonra sarılığın seyrine bakmak gereklidir (11).

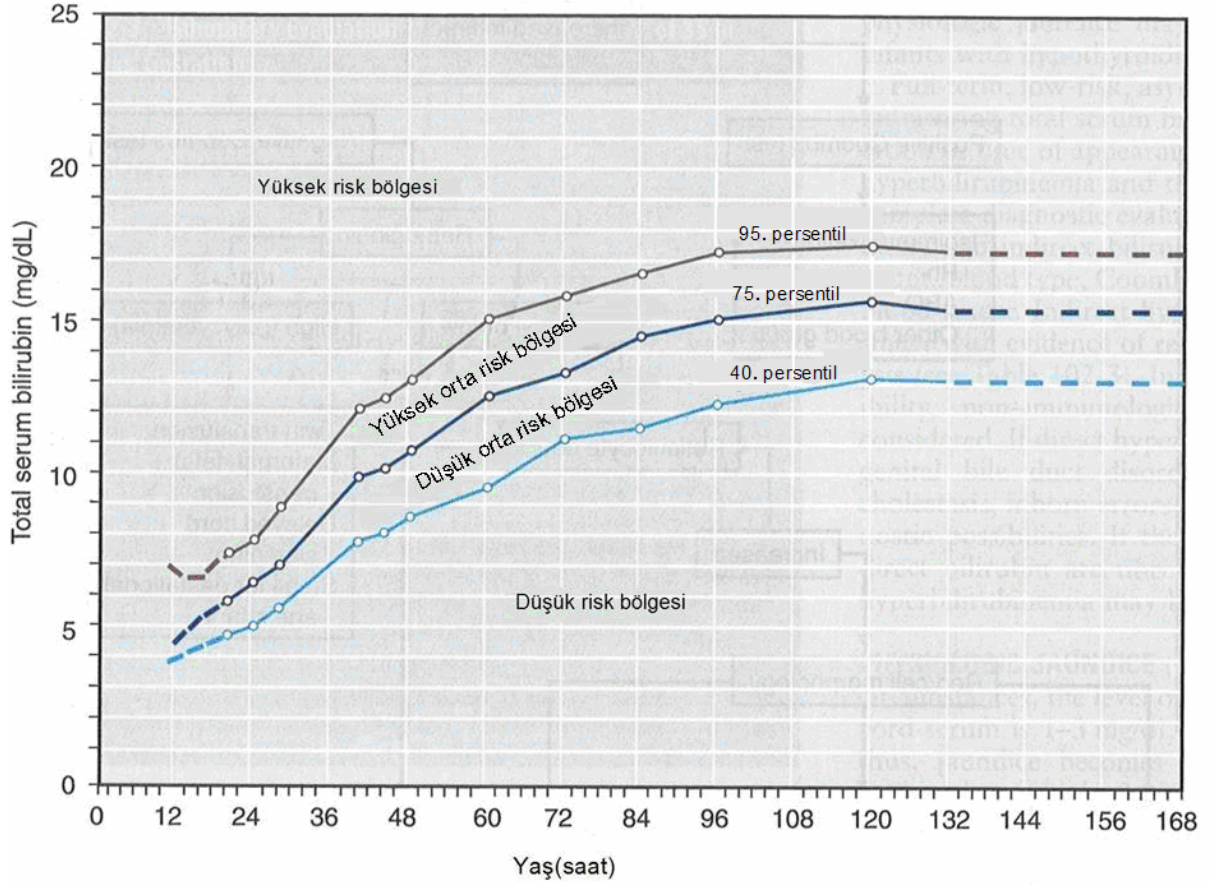
13-15 mg/dL düzeyinde gözlenen sarılıklar hiperbilirubineminin bir sınırı kabul edilirse, yenidoğan populasyonunun yaklaşık %3'ünde tedavi ve takip gerektiren bir nedene bağlı sarılık bulunacaktır, diğer bir %3'lük kesim ise normalin istatistiki üst sınırlarını oluşturacaktır (11).

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

1-Sararan bebeklerin bilirubin konsantrasyonunu ölçmek ve postnatal yaş (saat)'a göre bilirubin nanogramında hangi bölgede yer aldığını belirlemek,

2-Ciddi hiperbilirubinemi ile ilişkili klinik risk faktörleri varlığını belirlemek (12). Total serum bilirubin düzeyinin yaş (saat)'a göre belirlenen değerlerin %95'in üzerinde olması halinde ciddi hiperbilirubinemiden bahsedilir (14).

Bhutani ve arkadaşlarınca geliştirilen bu yöntemde taburcu olmadan önce bebeklerden ölçülen serum bilirubini nanogramda işaretlenerek risk belirlenmektedir. Bir bebeğin taburculuk sonrası hiperbilirubinemi geliştirme olasılığı taburculuk öncesi bilirubin değeri düşük risk bölgesindeyse %0,6, düşük-orta risk bölgesindeyse %3, yüksek- orta risk bölgesindeyse %21 ve yüksek risk bölgesindeyse %54'tür. (Şekil-5) (1,8,10).



Şekil-5. Serum Bilirubin Değerlerinin Zamana Göre Risk Değerleri (1,8,10)

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

Tablo-1. 35 haftadan büyük yenidoğanlarda ağır hiperbilirubinemi gelişmesine neden olabilen risk faktörleri (12)

Major risk faktörleri	Minör risk faktörleri	Azalmış risk
-Taburculuk öncesi TSB'nin yüksek risk bölgesinde olması -İlk 24 saatte sarılık -Direkt coombs pozitif kan grubu uyumsuzluğu -Gestasyon yaşının35-36 hafta olması -Fototerapi uygulanmış kardeş öyküsü -Sefalhematom veya yaygın ekimozlar -Yetersiz anne sütüne bağlı kilo kaybı -Doğu asya ırkı	-Taburculuk öncesi TSB'nin yüksek-orta risk bölgesinde olması -Taburculuk öncesi sarılığın gözlenmesi -Sarılıklı kardeş öyküsü -Makrozomik infant -Maternal yaş \geq 25 yıl -Erkek cinsiyet	-Taburculuk öncesi TSB'nin düşük risk bölgesinde olması -37-38 hafta gebelik yaşı - \geq 41 hafta gebelik yaşı -Formüle ile beslenme -Siyah ırk -Hastaneden 72 saat sonra taburcu olma

Fizyolojik sarılığı ekarte ettiren başlıca kriterler şunlardır;

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

2.2.1.2.Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

Hemen hemen her yenidoğanda fizyolojik sarılık görülebilmekle birlikte sarılığın şiddetini, süresini etkileyen faktörler vardır (1,2,4,7). Bu faktörler şu şekilde sıralanabilir:

Genetik ve etnik faktörler

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

Coğrafi faktörler

Moore ve arkadaşları hiperbilirubinemi insidansı ile yükseklik arasında bir ilişkinin varlığını göstermiştir (20). Olası mekanizmalar yüksek hematokrit nedeniyle bilirubin

yükünde artış, bilirubin klirensinde gecikme, konjugasyonun ve bilirubin salgısının bozulması olarak gösterilebilir (21).

Yenidoğana ait nedenler

Beslenme şekli ve zamanı; bebeğin anne sütü veya mamayla beslenmesiyle hiperbilirubinemi arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde mamayla beslenenlere oranla daha fazla sarılık görülmektedir (23,25).

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

Cinsiyet; erkek bebeklerde kız bebeklere oranla daha fazla hiperbilirubinemi görülmektedir (16,26).

Gestasyon yaşı; pretermelerde daha yavaş artan ve daha uzun süren sarılık görülür. Bu durum maturasyon ile ilgilidir. Retrospektif olarak 12.461 bebekte yapılan bir çalışmada gestasyon haftası azaldıkça total bilirubin değerinin yükseldiği görülmüştür (16).

Doğum ağırlığı; 2.500 gr' ın altındaki bebeklerde hiperbilirubinemi daha sık görülür (26,28). Yine doğumdan sonra kilo kaybının da hiperbilirubinemiye arttırdığını gösteren birçok çalışma vardır (17,24,26).

Prezentasyon şekli; makat prezentasyonunda daha fazla hiperbilirubinemi görülmüştür. Nedeni doğum travmasına bağlı ekimoz ve hematoma olabilir (2).

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

Umbilikal kordonun klampe edilmesinde gecikme; eritrosit hacminde artış ve yenidoğanlarda bilirubin seviyelerinde yükselmeye neden olmaktadır (2,4).

Yüksek kord bilirubini; İsveç'te 291 bebekte yapılan bir çalışmada, kordon kanındaki bilirubin düzeylerinin, sonraki günlerde ortaya çıkacak sarılığın derecesiyle uyumlu olduğu bulunmuştur. Kordon bilirubin düzeyi 1,16 mg/dL'den düşük ise % 2,9'luk sarılık riski varken, 2.33 mg/dL'den büyük değerlerde sarılık riski % 85'e çıkmaktadır (22).

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

1- Erken anne sütü sarılığı: Anne sütünün yetersizliğine bağlı kalori eksikliği sonucu gelişmektedir. Kilo kaybı, dehidratasyon ve hafif ateş olabilmektedir (2,4,7,18,23). Erken başlayan sarılıkta önemli faktör, beslenmeye başlama zamanı ve sıklığıdır (4). Anne sütü alan bebeklerin %13'ünde 1. hafta içerisinde hiperbilirubinemi gelişmektedir. Sebep olarak anne sütünün az olması ve buna bağlı gelişen dehidratasyon ya da kalori alım azlığı ileri sürülmektedir (1). Yanlış beslenme teknikleri, anne sütüne geç başlanması, az ve seyrek verilmesi, laktasyonun geç başlaması, mekonyum çıkışının gecikmesi dolayısıyla bilirubin atılımının gecikmesine yol açar (11). Sık besleme (>10/24 saat), gece besleme, % 5 dektröz ve su verilmesinden kaçınmak, laktasyonu desteklemek erken anne sütü sarılığını önlemektedir (1).

2- Geç anne sütü sarılığı: Yaşamın 7. gününden başlayarak ve 10-15. günlerde 10-30 mg/dL'ye ulaşan serum bilirubin düzeyi ile karakterizedir. Emzirmeye devam edilirse 3-10 hafta içerisinde gittikçe azalarak düşer. Emzirme kesilirse serum bilirubin seviyesi hızla düşer. Birkaç gün içinde normal düzeye iner. Anne sütünün yeniden başlanması ile önceki yüksek

düzelere ulaşmaz. Fototerapi faydalı olabilir. Anne sütü sarılığına bağı kernikterus nadirdir (1).

Anne sütü alanlarda, mama ile beslenenlere göre ortalama bilirubin düzeyi ve sarılığın süresi daha fazladır. Bir haftayı geçen sarılığın daha fazla ve sık olduğı görülmüştür. Anne sütüyle beslenen, başka rahatsızlığı olmayan ve normal kilo artışı gösteren bebeklerin % 22'sinde orta düzeyde bir sarılığın 2-8 hafta sürdüğü gözlenmiştir. Arias ve arkadaşları, anne sütü sarılığı olan bebeklerde, anne sütlerindeki yüksek düzeydeki 3-alfa, 20-beta-pregnandiol'ün bilirubin karaciğerde konjugasyonunu azalttığını ve uzamış sarılığa neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak bundan daha sonra yapılan çalışmalarda, anne sütüyle yüksek düzeyde pregnandiol alanların hepsinde sarılık görülmediğı, anne sütü sarılığı olan vakaların ise hepsinde pregnandiol'ün yüksek düzeyde bulunmayabileceğı gösterilmiştir (7,11). Düşük kalori alımının ve anne sütünde mevcut serbest yağ asitleri, nukleotidler, steroidler, metal iyonları gibi maddelerle UDPGT enziminin inhibisyonunun rol oynadığı ileri sürülmektedir (4,7). Doymamış yağ asitlerinin bilirubin konjugasyonunu inhibe etmesi ve hepatik Z proteininin yağ asitleri tarafından kompetitif bağlanması şeklinde de açıklanmaktadır (2). Anne sütünün uygun şekilde erken ve sık verilmesi geç anne sütü sarılığının şiddetini azaltacaktır (4).

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

Anneye ait nedenler

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

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

Annenin aldığı ilaçlar; Oksitosin; doğum sancısının başlatılmasında oksitosin kullanımı ile hiperbilirubinemi insidansının yükseldiği bildirilmiştir (16,17,30). Çoğu olguda oksitosin kaynaklı sancı sonrasında doğan bebeklerin spontan doğanlardan daha erken doğdukları görülebilmektedir. Oksitosinin antidiüretik etkisinin olduğu bilinmektedir ve infüzyonu da büyük miktarda elektrolitsiz dektroz çözeltileri ile yapılır. Bu annelerin bebeklerinde hiponatremi ve hipoozmolarite görülür (31). Yine bu bebeklerde normal sancı ile doğan bebeklere oranla daha düşük hematokrit ve plazma haptoglobulin düzeyleri görülmektedir. Bu hemolitik mekanizmayı göz önünde bulunduran araştırmacılar, oksitosin almakta olan annelere minimum miktarlarda serbest sıvı vermişlerdir. Bu deneme sonunda bebeklerde hiperbilirubinemi gözlemlenmemişlerdir (32).

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

Annenin hastalıkları; Diabet; diabetli annelerin çocuklarında yenidoğan sarılığı görülme oranı daha fazladır (17,33,35).

Gebelikte Hipertansiyon; gebelikte hipertansiyonun bulunması hiperbilirubinemiye arttırabildiği gözlenmiştir (26).

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

2.2.2.İndirek Hiperbilirubineminin Patolojik Nedenleri

2.2.2.1.Artmış bilirubin yapımı

Kan Grubu Uyuşmazlıkları

Bilirubin üretimi hemoliz veya çok daha nadir olarak verimsiz eritropoez nedeni ile yükselebilir. Yenidoğanda hemolizin önemli bir nedeni antikorların sebep olduğu hemolitik anemilerdir. Yenidoğanda hemolitik anemi deyince, akla en çok Rh uyuşmazlığı gelir. ABO ve diğer subgrup uyuşmazlıkları da aynı klinik tabloyu yapabilir. Eritrositlere karşı yönelmiş antikorlarla oluşmuş hemolitik anemilere, immun hemolitik anemiler denir. Antikorlar eritrosit antijenleri ile birleşerek hücre yüzeyine yapışırlar. Bu arada aktive olan serum komplemanı hücre zarına yapışarak burada delikler açılmasına ve böylece eritrosit parçalanmasına neden olur. Eritrosit antikorları doğal veya immun, sıcak veya soğuk ve komplet veya inkomplet olabilir. ABO uyuşmazlığında anti A ve anti B doğal antikorlar iken Rh uyuşmazlığındaki anti D ve diğer bütün subgrup antikorları immun antikorlardır. Doğal antikorlar genellikle soğuk, bazen sıcak, immun antikorlar ise sıcak tipte olur. Yenidoğanda hiperbilirubineminin hemolitik anemiye bağlı olduğunu düşündüren başlıca bulgular şunlardır; sarılığın yaşamın ilk 24-48 saatinde ortaya çıkması, hemogloblin düzeyinde

düşme, eritrosit yapımında artma, eritrosit morfolojisinde değişiklikler ve hemoglobini, annede indirekt coombs testi pozitifliği, bebekte direkt coombs testi pozitifliği (1).

Rh Uyuşmazlığı

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

üç gün içinde anti D gamaglobulinin (RhoGAM) verilmesiyle sensitizasyonun engelleneceği bildirilmiştir (1,4,8) . Eğer anne ve fetus arasında ABO uyuşmazlığı da varsa, anne dolaşımına geçen Rh pozitif fetal hücreler annenin doğal anti A ve anti B antikorları tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılır (4).

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

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

(1). Bunun dışındaki değerler kan değişimi dışı yöntemlerden; fototerapi ve fenobarbital tedavisi ile yakından izlenmelidir. Rh uyuşmazlığında sarılık, anemi ve kernikterus dışında hipoglisemi, akciğerlerde kanama, koagülasyon bozuklukları, uzamış sarılık görülebilmektedir (4).

ABO Uyuşmazlığı

ABO uyuşmazlığı yenidoğanlarda sık görülen hemolitik hastalıklardandır (1). Ancak sık görülmesine rağmen gerek intrauterin gerekse postnatal dönemde ciddi sorunlara yol açmaz (8). Gebeliklerin yaklaşık % 15' inde anne 0 grubu, bebek A veya B grubundadır (1,7). Hemolitik süreç gebeliklerin % 0.3 - 2.2' sinde gelişmektedir (1). Kan grubu A veya B olan kişilerde doğal olarak bulunan anti A ve anti B antikorları çoğunlukla IgM molekülleri olduklarından plasentayı geçmezler. 0 grubu kişilerdeki antikorların çoğu ise IgG tipindedir. Bu nedenle, ABO hemolitik hastalıkta genellikle anne 0, fetus A veya B grubundadır. 0 grubu annelerde doğal IgG anti A ve anti B antikorlarının varlığı ilk gebelikte ve önceden sensitizasyon olmadan da ABO hemolitik hastalığı oluşmasını sağlar. ABO uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalığın, Rh uyuşmazlığına kıyasla daha hafif geçmesinin birkaç nedeni vardır:

- 1- Daha önce bahsedildiği gibi annede oluşan ABO antikorlarının IgM cinsinde olup plasentayı geçmemesi, IgG cinsinde olan A ve B gruplarına karşı oluşan antikorların plasentayı geçmesi,
- 2- Fetal A ve B antijenlerinin antijenik özelliklerinin zayıf olması,
- 3- Annede oluşan antikorların plasentadaki A veya B antijenleri tarafından tutulması nedeniyle fetal dolaşıma geçmemesi,

4- Eritrositler üzerinde bulunan A ve B antijenlerinin diğer doku hücreleri üzerinde de olması, ayrıca dolaşımında serbest olarak da bulunması fetusa geçen antikorların eritrositlere ulaşmadan diğer antijenler tarafından tutulması nedeniyledir (8) .

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

Minör Kan Grubu Uyuşmazlığı

Eritrositlerin üzerinde 100'den fazla antijen bulunmasına rağmen bunların çok az bir kısmı hemolitik anemi ve sarılığa neden olur (8). Yenidoğan hemolitik anemi vakalarının yaklaşık % 3' ünden sorumlu olan bu antijenler Kell, Duffy, Kidd ve MNS sistemi antijenleri ile Rh sisteminin daha az antijenik komponentleridir. Patofizyoloji ABO ve Rh uyuşmazlıklarına benzer (1,4,7). Hastalığın spektrumu subklinik hemoliz bulgularından aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemiye kadar değişir. Anti-Kell hemolitik hastalığa bağlı hidrops fetalis olguları bildirilmiştir (4). Yenidoğanın hemolitik hastalığı içerisinde Rh uygunsuzluğuna bağlı izoimmunizasyonunun, RhoGAM kullanımıyla azalması sonucunda, minör kan grubu uygunsuzlukları giderek ön plana çıkmaya başlamıştır (7).

Eritrosit Enzim Defektleri

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

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

Hekzos monofosfat yolunun önemli bir enzimidir (Şekil-6). (9). G6PD hekzos monofosfat yolunda ilk adımı katalize eder (37). Hekzos monofosfat yolu iki irreverzibl oksidatif reaksiyondan oluşur ve bunu bir seri reverzibl şeker-fosfat dönüşümleri izler. Döngüde direkt olarak hiç ATP üretilmez ve tüketilmez. Bu reaksiyon hücre sitozolünde gerçekleşir. Bu yol biyokimyasal bir redüktan olarak görev yapan NADPH'nın hücre gereksiniminin büyük bölümünü oluşturur. NADPH, hidrojen peroksidin (H₂O₂) glutatyon aracılığıyla detoksifikasyonunu sağlar. Heksoz monofosfat yolu ayrıca nükleotid sentezi için

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

G6PD eksikliği ile ilişkili sarılığın, hastalığın sıklığı ve ağırlığının toplumlara göre farklılık göstermesi nedeniyle geniş bir varyasyonu vardır. Batı Afrika ve Güneydoğu Asya'da tüm yenidoğan sarılıklarının % 30' dan fazlasında enzim eksikliği gösterilirken, diğer bir yandan açıklanamayan sarılıkların ise % 50' sinden fazlasına neden olduğu bildirilmiştir. Sarılık sıklıkla ilk 1-4. günlerde görülür. Gebeliğin sonuna doğru eritrosit kitlesinde hızlı artış nedeniyle dolaşımda genç eritrositler sayısal olarak oldukça fazladır ve bu nedenle kord kanında G6PD aktivitesi yüksek olarak bulunabilir. Diğer taraftan ise yenidoğanlarda dolaşımdaki eritrositlerin %10' u yaşlı eritrositlerdir ve bu erişkine oranla oldukça yüksek bir orandır. Böylece çok sayıdaki yaşlı eritrositler parçalanmakta ve yıkım sonucu bilirubin üretimi artmakta, erken yenidoğan döneminde fizyolojik olarak karaciğerde konjugasyon yetersiz olduğu için de bu bebeklerde sarılık ön plana çıkan bir bulgu olmaktadır (7).

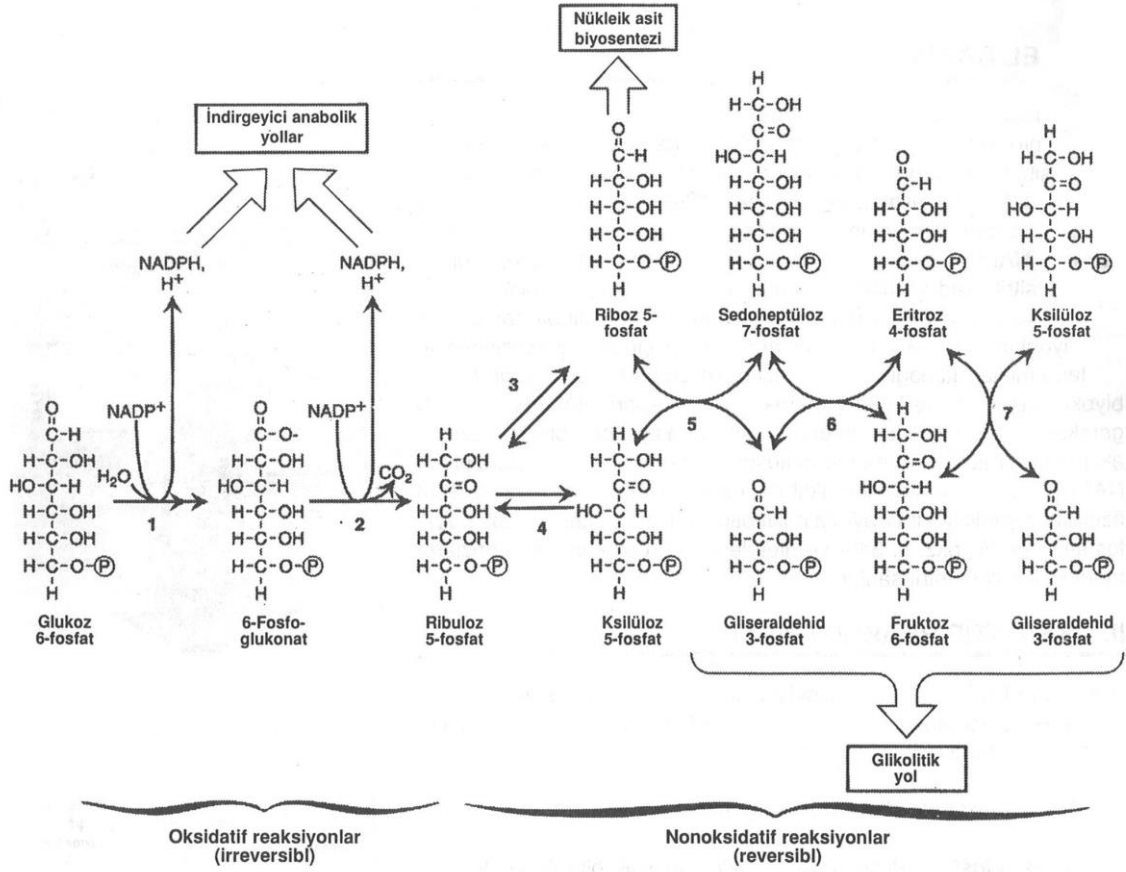
Enzim ekspresyon ve aktivitesinin yanısıra anne ve çocuk arasındaki eritrosit uygunsuzluğuna neden olan genetik farklılıklar, çevresel faktörler içinde annenin maruz kaldığı oksidan ilaç, bitkisel ilaçlar, naftalin, kinin, mentol, göbek sterilizasyonunda kullanılan antiseptik maddeler, K vitamin analogları, anne sütü ile bakla alımı gibi hemolitik ajanlar da sarılığı arttırabilir. Bu maddelerle erken karşılaşan yenidoğanlarda hemoliz bulguları ve anemi hemen görülmez, ancak birinci haftadan sonra hemoliz belirginleşir. G6PD eksikliği olan bazı yenidoğanlarda hiçbir oksidatif uyararla karşılaşmadan da spontan hemoliz meydana gelebilir. Enzim eksikliği olan bebekler genellikle yaşamın ilk bir haftasında hiperbilirubinemiktir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperbilirubinemi, G6PD eksikliği

olan bebeklerde 2-4 kat daha fazla görülmektedir (7). Sarılık hafif seyredebileceği gibi kernikterus, spastik felç veya ölüme neden olabilecek ağırlıkta olabilir (38,39).

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

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

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



Şekil-6. Heksoz monofosfat yolu reaksiyonları (7)

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

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

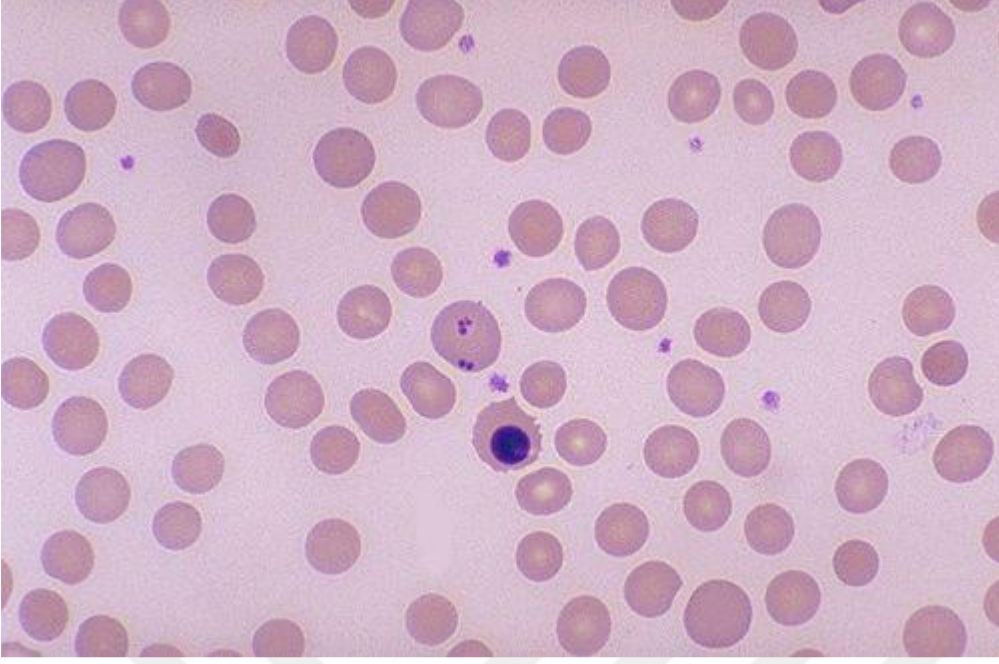
Hemoglobin Sentez Defektleri

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

Eritrosit Membran Defektleri

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

Hereditör sferositoz osmotik stresle kolayca hemolize olan sferositik eritrosit yapısıyla karakterizedir. Eritrosit zarının iskeletini oluşturan spektrin ve ankrin isimli proteinler arasındaki ilişkide bozukluk sonucunda eritrositten zar parçacıkları ayrılmakta, eritrosit yüzeyi/eritrosit hacmi oranı küçülmekte, eritrosit küre şeklini almaktadır. Periferik kan yaymasında sferositlerin görülmesi bu hastalığı düşündürülebilir (şekil-7).(43). Hastalık % 75 oranında otozomal dominant geçiş gösterir. Pozitif aile hikayesi olması tanıyı destekleme açısından önemlidir. Sarılık, genellikle kalıtsal sferositozlu yenidoğanların yarısında meydana gelir ancak çoğunlukla fizyolojik sarılık gibi düşünülerek gözden kaçabilir. Tanı, kan yaymasında sferositik eritrositlerin görülmesi ve inkübasyonlu ozmotik fragilite testi ile konur. Direkt coombs testi ile izoimmunizasyon ayırt edilir (7).



Şekil-7.Hereditör sferositozun periferik yayma görüntüsü (43)

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

İlaçlara Bağlı Sarılık

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

Kanın Damar Dışına Sızması

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

Polisitemi

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

2.2.2.2.Bilirubinın Enterohepatik Sirkülasyonunun Artışı

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

2.2.2.3.Bilirubin Konjugasyonunda ve Atılımında Azalma

Konjenital hipotiroidi

Hipotiroidili hastaların % 10' unda sarılık görülebilir ve hatta bu sarılık hipotiroididen şüphelenmek için ilk bulgu olabilir. Hemoliz bulgusu olmayıp karaciğerin alım ve konjugasyon fonksiyonları etkilenmiştir (8). Benzer şekilde hipopituitarizmli çocuklardaki sarılık da hipotiroidizme sekonderdir (1).

Tip 1 Glukuronil Transferaz Eksikliği (Crigler–Najjar Sendromu Tip I)

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

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

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

Gilbert Sendromu

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

Lucey–Driscoll Sendromu

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

Enfeksiyonlar

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

Metabolik Hastalıklar

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

2.3.SARILIKLI BEBEĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

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

Doğumda veya ilk 24 saat içinde görölen sarılıklarda; hemoliz, gizli kanamalar ve sepsis yada konjenital enfeksiyonlar düşünölmelidir. Serum bilirubin seviyesinin 0,5 mg/dL saatten hızlı artması, solukluk, anemi, retikulositoz, hepatosplenomegali ve pozitif aile hikayesi olması hemoliz bulgularıdır. İntrauterin kan transfüzyonu yapılmış bebeğin direkt bilirubin artışı ile birlikte olabileceği unutulmamalıdır. 2-10. günlerde görölen sarılıklar genellikle fizyolojik sarılıklardır. Crigler–Najjar Sendromuna bağlı sarılıklar da bugünlerde başlayabilir. Erken anne sütü sarılığı da 2–3. günlerde başlar.

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

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

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

Ciddi sarılığı olan yenidoğanlarda tanı yaklaşımı (Şekil-9);

Laboratuvar testleri

TSB ve direkt bilirubin düzeyleri

Anne ve bebekte kan grubu (ABO, Rh)

Direkt Coombs testi

Serum albumini

Tam kan sayımı, periferik yayma ve eritrosit morfolojisi

Retikülosit sayımı

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

G6PD (fototerapiye yetersiz yanıt veya etnik, coğrafik yatkınlık)

İdrarda redükthan madde

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

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

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

Tablo-2.Taburculuğa göre sarılıklı yenidoğan hastaların kontrol zamanları (13)

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

Hiperbilirubinemi tanısında en sık kullanılan yöntem, inspeksiyondur. Sefalokaudal olarak ilerleyen sarılığın saptanmasında cilde parmakla basılır. Böylelikle cilt rengi açılır ve lokal deri perfüzyonunun etkisi azaltılarak sarılık daha sağlıklı değerlendirilmiş olur . Kramer dermal zonlara göre bilirubin düzeylerini 1969 yılında belirtmiş ve günümüze kadar kullanılmaktadır (Şekil-8)



Dermal zon	ortalama \pm SD (mg/dl)
1	5.9 • \pm 0.3
2	8.9 • \pm 1.7
3	11.8 • \pm 1.8
4	15.0 • \pm 1.7
5	>15.0

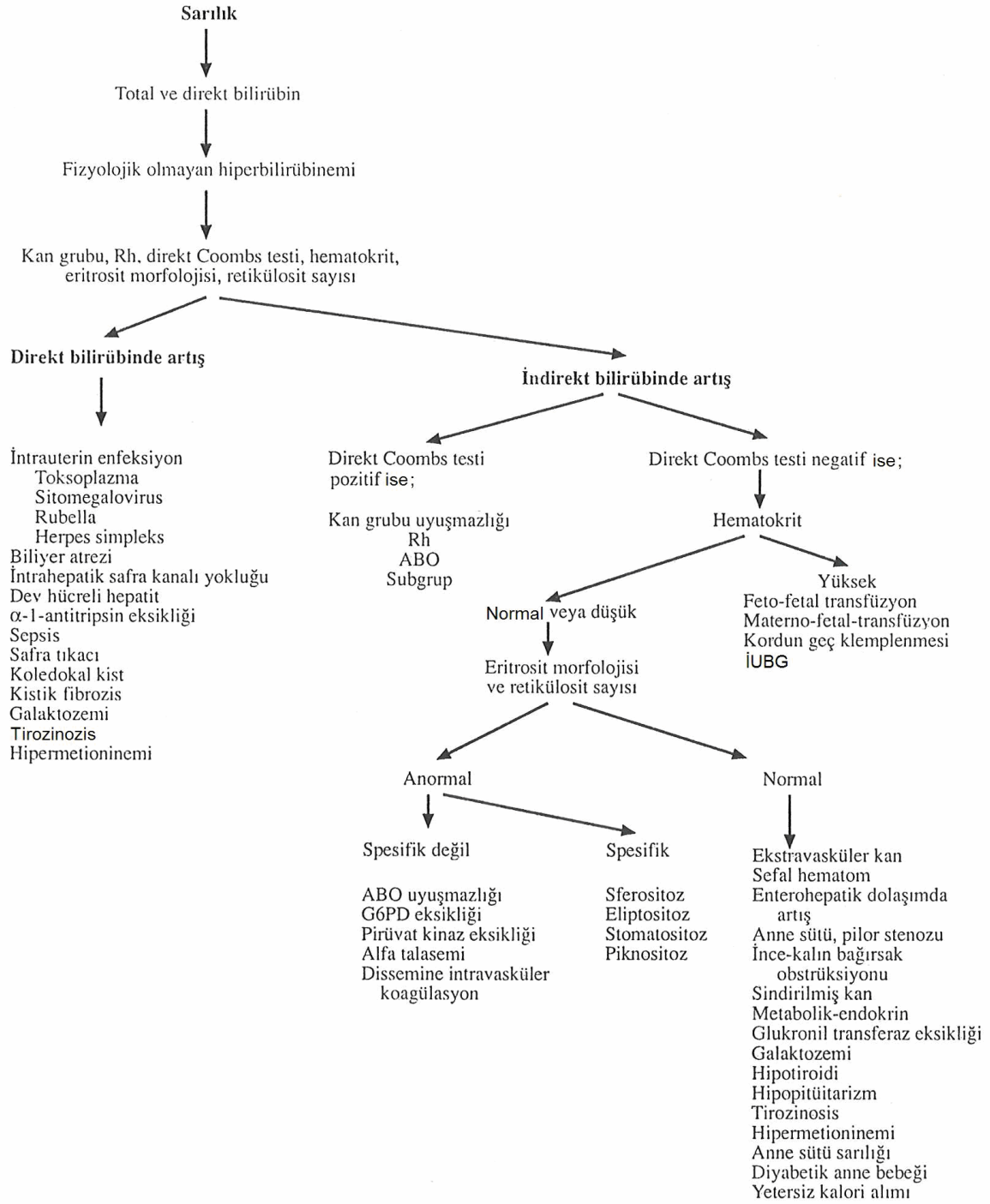
Şekil-8. Kramer'in dermal zonlarına göre yaklaşık bilirubin değerleri

Sarılığın taramasında kullanılan transkutan bilirubinometreler, inspeksiyondan daha iyi fikir vermektedir. Son zamanlarda portabl hasta başı noninvazif otomatik CO ölçen cihazların kullanımı da gündeme gelmiştir.

İnspeksiyonla sarılık olduğu düşünülen yenidoğan bebeklerin serum total ve direkt bilirubin düzeyleri saptanmalıdır. Sarılıklı bebek, akut dönemde sarılık azalana kadar günde en az bir kez kontrol edilmelidir. Kernikterus riski az olanlar, sadece bilirubin tayini için hastaneye yatırılmayıp ayaktan izlenmelidir. İlk 24 saatte hiperbilirubinemi, hepatosplenomegali ve solukluk gibi kernikterus riskinin fazla olduğu durumlarda ise yakından izlem yapılmalı, bebekler hospitalize edilmelidir (1).

Ayrıca bu yöntemlerin dışında kord kanında bilirubin değerleri, Laktat dehidrogenaz, Seruloplazmin ve Alfa fetoprotein düzeyleri bakılmış ve indirekt hiperbilirubinemi veya hemoliz için anlamlı bulunmuştur. Bunlardan biri de eritrosit içi bir enzim olan Alkalen fosfatazdır.





Şekil-9.Yenidoğan sarılığına yaklaşım (1)

2.4.HİPERBİLİRUBİNEMİDE TEDAVİ

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

2.4.1. Fototerapi

Hiperbilirubinemi tedavisinde ilk seçenek tedavi yöntemidir. Kullanılacak lamba ışık tipleri arasında en etkili olanı mavi yeşil spektrumlu 430-490 nm arasındaki ışıktır (özel mavi, galyum nitrit LED, fiberoptik fototerapi) (47,48). Esas meydana gelen olay bilirubinün foton absorbe etmesidir. Absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış hale döner ancak bu durumda fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönmek için enerji kaybeder. Fotokimyasal reaksiyon sonucu bilirubinün molekülü değişir. Bu değişiklik 3 şekilde meydana gelir.

1. Konfigürasyon (geometrik) izomerizasyonu
2. Yapısal izomerizasyon
3. Fotooksidasyon

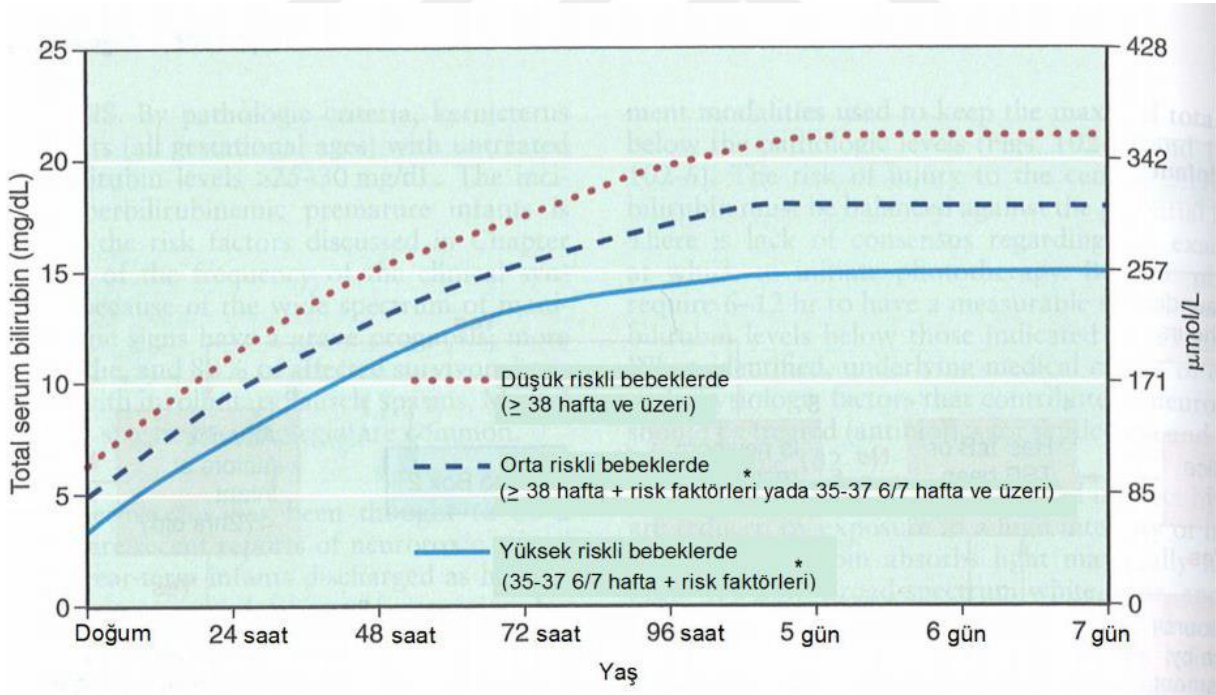
Geometrik izomerizasyon sonucu oluşan izomerler plazma ile karaciğere oradan safraya ulaşır. Yapısal izomerizasyon sonucu lumirubin oluşur. Fototerapinin yoğunluğu arttıkça lumirubin miktarı da artar. Fototerapi sırasında bilirubinün esas atılma yolu lumirubin şeklinde olur (34).

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

azalma beklenebilir. 35 haftadan büyük yenidoğanlarda fototerapiye başladıktan sonraki 24 saat içinde başlangıç bilirubin değerinde % 30-40' lık bir azalma olur. En belirgin azalma ilk 4-6 saat içinde gerçekleşir (48).

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

En önemli ancak nadir komplikasyonu kolestatik sarılıklı yenidoğanda ortaya çıkar. Bu bebeklerde serum, idrar ve deri rengi koyu kahverengi bronz bir renk alır (bronz bebek sendromu). Tek kontrendikasyonu olduğu hastalık konjenital eritropoetik porfiridir (12). Şekil-10'de fototerapi başlama sınırları görülmektedir.



Şekil-10. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre fototerapi başlanacak serum bilirubin düzeyleri (1)

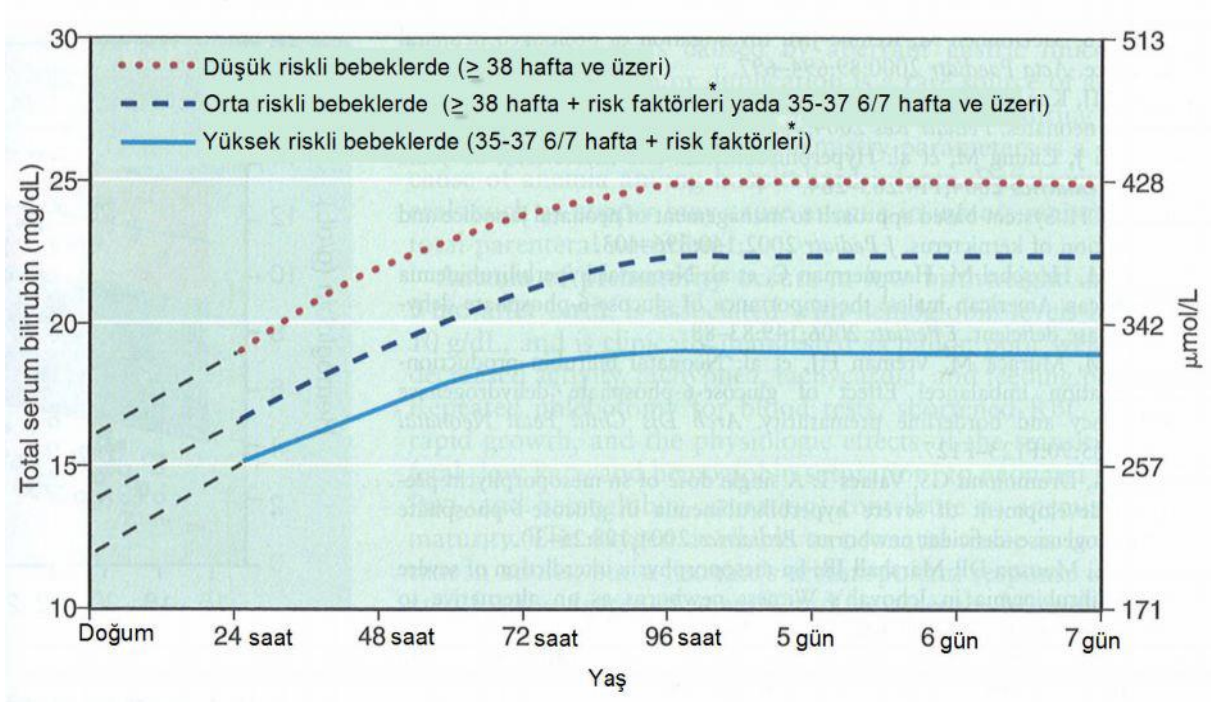
* risk faktörleri; izoimmun hemolitik anemi, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, vucut ısısı düzensizliği, sepsis, asidoz, < 3 g/dL albumin

2.4.2. Kan değişimi

Hiperbilirubinemiye bağlı ensefalopatinin önlenmesi için yapılacak acil girişim kan değişimidir. Kan değişimi (KD) ile bebeğin eritrositlerinin % 85'den fazlası yenilenirken, serum bilirubin değerleri de % 50 düşürülmüş olur. Acil kan değişimi hazırlığı yapılırken, fototerapi ile bilirubin düzeyi > 0.5 mg/dL/st düşecek şekilde olmalıdır. Kan değişimi bilirubin düzeyini hızla azaltır, antikorla kaplı eritrositleri uzaklaştırır, varsa anemiyi düzeltir. Kan değişimi, bir izovolemik prosedür gibi arteriyal yoldan alınıp aynı zamanda venöz yol ile infüzyon yapılmalıdır. İki kat volüm idealdir. Risk durumuna göre sınır değerleri değişmekle birlikte TSB >30 mg/dL; yoğun fototerapiye rağmen TSB düzeyinde 0.5 mg/dL/saat' den daha az düşüş ya da 4 saat içinde 2 mg/dL' den daha az bir düşüşe neden olursa ya da yenidoğanın işitmesi genel olarak iyi iken ABR' de işitmede problem varsa düşünülmelidir (Şekil-12) (1).

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

Oluşabilecek komplikasyonlar; kana bağlı, katetere bağlı, işleme bağlı olmak üzere değişir. Şekil-11' de kan değişim sınırları belirtilmiştir (1).



Şekil-11. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre kan değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri (1)

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

2.4.3. Medikal tedaviler

1- Hemolizin engellenmesi

a. İntravenöz immunglobulin

2- Bilirubin atılımının hızlandırılması

a. Fenobarbital

b. Etanol

c. Klorokin

d. Antihistaminikler

e. Klofibrat

f. Antipirin

3- Bilirubin oluşumunun engellenmesi

a. Kalay protoporfirin ve mezoporfirin

b. Çinko protoporfirin ve mezoporfirin

4- Enterohepatik dolaşımın engellenmesi

a. Agar

b. Aktif kömür

c. Kolestramin

d. Polivinil pirolidin

e. Bilirubin oksidaz

5- Diğer

a. Sık beslenme

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

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

Metalloporfirinler; Hem oksijenaz enzimini kompetatif olarak inhibe eder.

2.5. ALKALEN FOSFATAZ ENZİMİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Alkalen fosfataz; hidrolazlar enzim sınıfından fosfatazlar enzim grubuna girer. Fosfatazlar fosforik asit esterlerinin hidrolitik parçalanmasını katalizleyen enzimlerdir, substrat özgülükleri azdır. Birçok primer fosfat esterinin hidrolizini katalizleyebilmelerinden dolayı 'nonspesifik'dirler. Organik fosfat esterlerini hidroliz ederek bir alkol ve bir fosfat iyonu meydana getirirler. Fosfatazlar optimal aktivite gösterdikleri pH değerlerine göre asit fosfatazlar ve alkalen fosfatazlar olmak üzere ikiye ayrılırlar (118).

Asit fosfataz adı altında $pH < 7.0$ değerlerinde aktivite gösteren tüm fosfatazlar yer alır. Asit fosfataz bir grup benzer veya ilişkili enzime verilen isimdir. Bununla beraber en fazla klinik önemi bulunan ACP prostatta sentez edilir ve Ph optimum degeri 5 ila 6 arasındadır. Alkalen fosfatazların ise optimum aktivitesi pH 10 civarındadır.

Alkali pH' da maksimum aktivite gösteren Alkalen fosfatazlar çeşitli fosfat monoesterlerinin, fosfat gurubunu bir alıcı moleküle transfer ederek hidrolizini katalizleyen glikoprotein yapısında nonspesifik fosfomonoesterazlardır (111,112).

2.5.1.ALP ile ilgili Çalışmaların Tarihsel Gelişimi

Alkalen fosfatazlar tabiatta yaygın olarak gözlenmektedir. İlk kez Suziki ve arkadaşları tarafından 1907 yılında pirinçte bulunmuş ve daha sonra birçok araştırmacı tarafından farklı canlı türlerinin organ ve dokularından saflaştırılarak fizikokimyasal özellikleri incelenmiştir.

1923'te Robinson, ALP' ın kemiğin mineralizasyonunu sağlayarak kemik gelişiminde rol oynadığını, Bertsen ve Van den Bos' da ALP'm fosfat iyonlarının konsantrasyonlarını artırarak kemik kalsifikasyonunu sağladığını göstermişlerdir (113). Yine 1923 yılında Bodansky, serum ALP'ın tek bir dokudan değil birçok dokudan kaynaklandığını saptamıştır.

1930 yılında Roberts ve arkadaşları tarafından tıkanma sarılığına bağlı serum ALP

aktivitesinde bir artış olduğunu tesbit etmişlerdir (114). Sonraki yıllarda karaciğerin birçok malign ve benign hastalığında ALP aktivitesinin arttığı saptanmıştır. 1941'de Gomori, bağırsakta epitelium hücrelerinin yüzeyinde pozitif bir ALP aktivitesi gözlemiş, 1934 yılında Coryn gebelik esnasında serum ALP'nın arttığını bulmuş, 1950 yılında Jung ve arkadaşları bu artışın plasentadan gelen bir izoenzime bağlı olduğunu iddia etmişlerdir (114). Memeli lökositlerinde ALP enziminin varlığı, ilk olarak Roche tarafından ortaya çıkarılmış ve lökosit ALP düzeyinin %85'inin sitoplazmik granüllerde yer aldığı gözlenmiştir (114,115).

1954 yılında ise ilk kez serum ALP'nın birden çok değişik formu olabileceği kağıt elektroforezinde iki bandın gözlenmesiyle ortaya çıkmıştır. 1961 de Boyer ALP'nın 15 den fazla izoenzime sahip olduğunu göstermiştir. 1960 yılından sonra yapılan çalışmalarda özellikle akciğer, meme, serviks kanserleri başta olmak üzere birçok kanserde tümör dokusundan, kinetik özellikleri plasental ALP' a benzeyen ısıya dayanıklı bir enzimin ektopik olarak salgılandığı saptanmıştır. 1968'de Fishman serum ALP seviyesi çok yüksek olan akciğer kanserli bir hastanın tümöral dokusunun ALP ihtiva ettiğini ve serumdaki enzimin bu dokudan dolaşıma geçtiğini gözlemiştir. Buna ilk bulunan vakanın adına izafeten Regan izoenzimi adı verilmiştir. Aynı yıllarda Timperley serum ALP'ı yüksek olan bir şahısta tümörün ALP ihtiva ettiğini fakat bu izoenzimin Regan izoenziminden ısı hassasiyeti ve aminoasit inhibisyonu bakımından farklı bir izoenzim olduğunu gözlemiştir ve bu izoenzime Nagao izoenzimi adı verilmiştir. Daha sonraki yıllarda hepatomalı bir hastada bağırsak ALP benzeri Kasahara izoenzimi bulunmuştur (118).

Son yıllarda çalışmalar ALP enziminin genetik yapısını aydınlatmaya yönelmiştir. Özellikle plasental ALP izoenziminin, gen seviyesinde ortak allellerin kombinasyonlarındaki farklılığa bağlı olarak polimorfizm gösterdiği ve 15 ayrı fenotipinin olduğu saptanmıştır.

2.5.2. ALP' in Bulunduğu Yerler

Alkalen fosfataz tabiatında prokaryotlardan ökaryotlara birçok canlı türünde bulunmaktadır. Memeli türlerinin büyük çoğunluğunun doku, kan ve sekresyonlarında ALP varlığı gözlenmiştir. En yüksek aktivitenin görüldüğü dokular etkin taşımının olduğu böbrek proksimal tübüleri, bağırsak epitel, karaciğer ve plasentadır. Osteoblastlar, eritrositler, safra kanallikülleri ve meme bezleride ALP' ca zengindir. Mide, endokrin bezler ve granüler lökositler ise ALP'm az bulunduğu dokulardır. Enzimin doku içi dağılımının homojen olmadığı böbrek ve intestinal mukozada yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (148).

Alkalen fosfatazın hücre içi yerleşimi yüksek devirli santrifüj ve elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmalarda ALP' in en fazla hücre membranında, daha az olarakta çekirdek ve golgi aparatında yer aldığı saptanmıştır. ALP hücre yüzeyinde özellikle hücre dışı membranının hemen altında yer alır. Sandborn ve arkadaşları, ince bağırsak epitelyum hücrelerindeki mikrovillüslerin plazma membranında ve lateral hücre membranında enzim aktivitesinin yüksek olduğunu, ayrıca apikal veziküller, golgi kompleksi, lizozomlar ve endoplazmik retikulumda (ER) az da olsa ALP aktivitesi bulunduğunu saptamışlardır.

ALP sitoplazmik membrana fosfatidil inositol glikan (GPI) molekülü aracılığıyla tutunur. GPI molekülüne karboksil ucundan bağlanır ve bu yapı sayesinde membranın hücre dışına bakan yüzeyine tutunur. Bu yapının varlığı, membrana bağlı fosfotidilinositole özgü olan fosfolipaz C' nin fosfotidilinositolü parçalaması ve ALP'in membran içine salınımıyla kanıtlanmıştır.

ALP' in sentezi ve lokalizasyonuna ait çalışmalarda, enzimin endoplazmik retikulumda sentezlendiği, golgi cisimciğinde glikozillendikten sonra hücre membran yüzeyine ulaştığı gözlenmiştir. Hücre membranında ALP lateral mobilite gösterir ve keseciklerde birikir. ALP'

ın dolaşıma giriş mekanizması karaciğer, kemik, ince bağırsak, böbrek ve plasenta gibi enzimce zengin hücre yüzey mikroviluslarının hasarına bağlıdır. Serumda ALP katabolizması diğer proteinler ile benzerlik göstermektedir. Damardan, işaretli plasental ALP verilerek yapılan çalışmalarda enzimin yarı ömrünün 7 gün olduğu saptanmıştır (112,113,114).

2.5.3. ALP' ın Yapısal ve Moleküler Özellikleri

Çeşitli hayvansal dokulardan elde edilen ALP' lar 40.000 – 200.000 dalton arasında değişen molekül ağırlığına sahiptirler. E. coli ALP monomerlerinin molekül ağırlığı 40.000 ve 45.000 daltondur. Plasental ALP' ın molekül ağırlığı ise 58.000 ve 116.000 dalton olarak bulunmuştur.

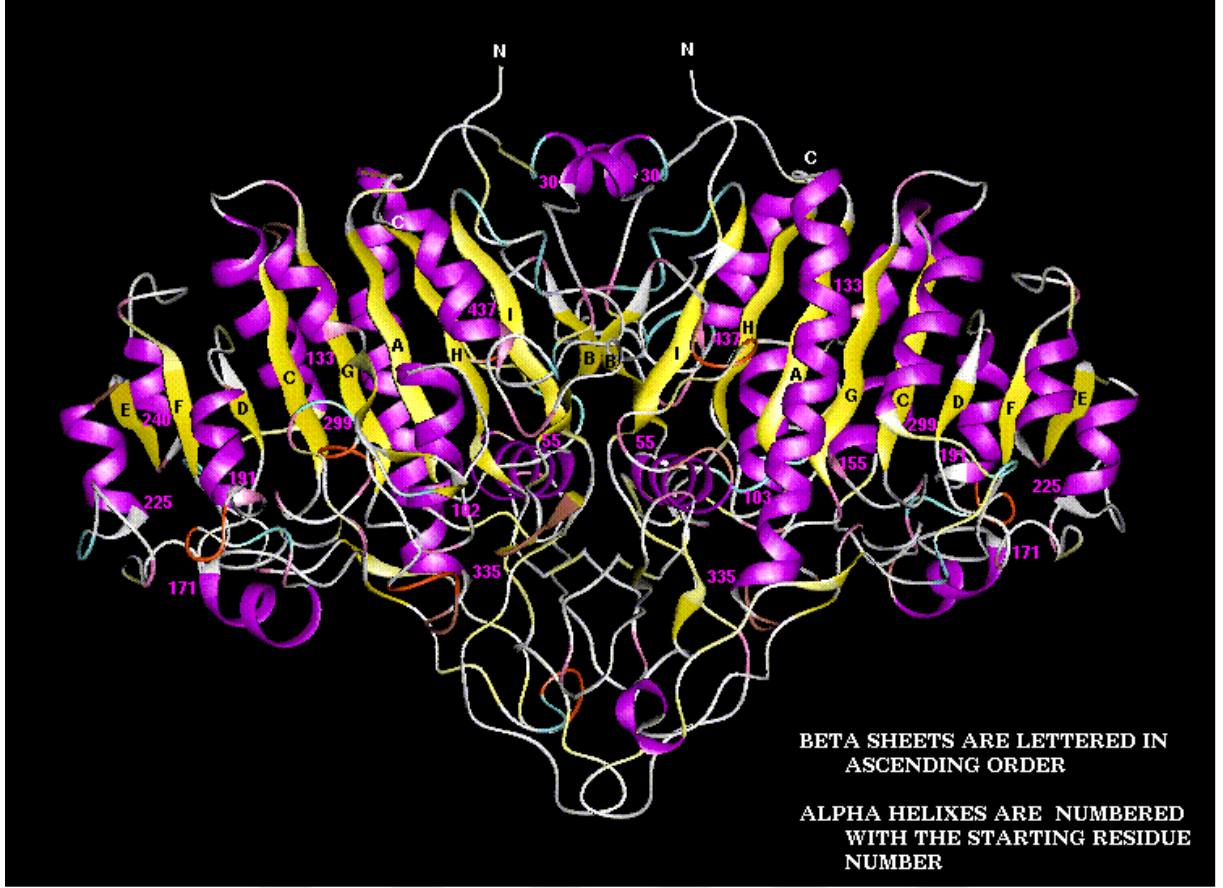
ALP grubu enzimler, alkali pH da maksimum aktivite gösteren, fosfat monoesterlerinden inorganik fosfat (Pi) ayrılmasını katalize eden ve her bir monomerinin aktif merkezinde iki Zn^{+2} ve bir Mg^{+2} iyonu bulunduran dimerik metaloproteinlerdir. Çinko ve magnezyum iyonlarının oluşturduğu bu yapı içerisinde metallerin birbirine uzaklıkları 3.94, 4.88 ve 7.09 Å'dur. Dimerik yapılanma ve divalent katyonların uygun oranda varlığı enzimin aktivitesi için gereklidir. Zn^{+2} iyonu enzimin prostetik grubunu oluşturur, katalitik aktivite için önemlidir ve substrat bağlanmasında rol alır.

Memelilerdeki ALP izoenzimleri çeşitli derecelerde glikozillenmiş proteinlerdir. Enzim üzerindeki karbohidrat zincirleri, N-bağlı glikozillenme özelliği gösterir. Bu tip glikozillenme protein üzerindeki asparajin kalıntısı üzerinden gerçekleşir. Karbohidrat içerikleri kaynaklandıkları dokuya göre farklılık göstermektedir. Plasental ALP'da fukoz, mannoz, galaktoz bulunmaktadır. ALP' ın ince bağırsak izoenzimi hariç diğer izoenzimleri önemli miktarda sialik asit içermektedir. Bu karbohidrat yapılar enzimatik aktivitenin korunmasına yardımcı olmaktadır. Karaciğer alkalin fosfatazında bulunan sialik asit enzimin aktivitesini

regüle etmektedir. Oligosakkarit, proteine translasyon sırasında ER' un lümen bölgesinde eklenir. Bu zincire eklenecek şekerler bazı proteinler için ikincil bir adres işlevi görerek nerede bulunmaları gerektiğine dair veri teşkil ederler. Glikoproteinler üzerindeki karbonhidrat kalıntıları, kanserden gelişime kadar pek çok fiziksel olayın habercisi olabilir. İnsanlarda çeşitli dokulardan elde edilmiş ALP enziminin aktivitesinin devamlılığı karbonhidrat gruplarının özellikleriyle ilgilidir.

İnsan ALP enziminin primer yapısı incelendiğinde, aktif merkezin etrafında 36 amino asitin dizili olduğu görülmüştür. Bu yapı E. coli ALP' ında bulunmamaktadır. Enzimin aktif merkezinde serin kalıntısı bulunmakta ve bu kalıntı enzimin tersinir olarak fosforilasyonunu sağlamaktadır. Bakteri ve memeli ALP' larının cDNA klonları ve birincil yapıları karşılaştırılmış ve %25-30 oranında dizi benzerliği olduğu görülmüştür. İnsan plasental ALP' ının aminoasit bileşimi %50 oranında nonpolar aminoasitlerden oluşmaktadır. Farklı araştırmacılar aynı doku için farklı sonuçlar elde ettiğinden alkalin fosfatazların bazı özellikleri kesin olarak öğrenilememiştir

ALP' ın moleküler yapısı hakkındaki araştırmalar devam etmektedir. ALP enziminin moleküler yapısı Şekil-12'de görülmektedir (112).



Şekil-12. ALP enziminin moleküler yapısı: Beta tabakaları harflerle, alfa sarmalları ise başlangıç kalıntısının sayısıyla belirtilmiştir (112)

2.5.4. ALP' ın Metabolik Fonksiyonu

Enzim üzerinde uzun yıllardır devam ettirilen çalışmalarla ALP' ın metabolik fonksiyonu henüz tam olarak anlaşılmasına rağmen özellikle bağırsak, plasenta ve böbrekte aktif transport ve absorpsiyon yapan hücrelerin membranında lokalize olması enzimin membran transportunda rol aldığını düşündürmektedir. Enzimin fonksiyonunu açıklamaya yönelik olarak ortaya atılan teorilerin her biri izoenzimlerin rolüyle yakından ilgilidir. Günümüzde ALP'ın en iyi anlaşılmiş fizyolojik fonksiyonu, enzimin kemik gelişimindeki rolüdür. Bunun en iyi kanıtı kalıtsal hipofosfatazi bozukluğudur. Osteoblast

hücre membranlarındaki dokuya özgü olmayan ALP olarak bilinen karaciğer, kemik ve böbrek ALP' ı kemik mineralizasyonundan sorumludur. Enzimin eksikliği ya da fonksiyonundaki bozukluk bu hastalıktaki kemik mineralizasyonu bozukluğuna sebep olur. ALP, kemik mineralizasyonu sırasında inorganik fosfat konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgelerde organik fosfat esterlerinin hidrolizini sağlayarak kalsiyum fosfat presipitasyonunu, inorganik pirofosfat gibi büyüme inhibitörlerinin yıkımını, inorganik fosfat transportunu ve ATPaz etkisi göstererek, Ca²⁺ ve Pi aktif transportunu gerçekleştirmektedir. Dokuya özgü olmayan ALP'ın bununla birlikte kalp ve beyin damarlarında sentezlenerek bu damarların sertleşmesine sebep oldukları düşünülmektedir. Enzim embriyonik gelişim sırasında neredeyse tüm dokularda bulunmaktadır. Yetişkinlerde ise özellikle kemik, karaciğer, böbrek ve B lenfositlerde eksprese edilir. Dokuya özgü olmayan ALP' ın fibroblast membranındaki ekspresyonunun kronik inflamasyon ve yara iyileşmesi durumlarında artması doku yenilenmesine katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur (118,123).

Plasental ALP gebelik sırasında gerekli antikörlerin anneden fetüse geçmesini sağlamaktadır. Plasental ALP Fc reseptörü olarak görev almakta ve gestasyon sırasında pasif immünizasyonu sağlayan maternal IgG' lerin fetüse geçmesini sağlamaktadır (123,148).

Bağırsak izoenzimi yağ asitlerinin transportunda ve kalsiyum emiliminde görev alır. Yağ emilimi sırasında bağırsak ALP 'ın dolaşımında artması iyi tanımlanmış bir fenomendir. Uzun zincirli yağ asitleri bağırsak fırçamsı kenardaki ALP' ı azaltır. ALP ile çevrelenen yağ parçacıkları, mukoza yoluyla lamina proprianın interstisiyumuna göçer ve sonra lacteal ya da lenf damarlarına gider. Uzun zincirli yağ asitleri hücre membranı içine nüfuz edebilir ve ALP' ın fosfatidil inositol ucunu kolaylıkla membranda lipit miçel içine çekebilir. Bu, yağ emilimi sırasında ALP' ın şilomikronları sarması durumunu açıklayabilir. Erişkinde, bağırsak ALP' ın karbonhidrat zincirinde terminal sialik asit bulunmaması, onun lenf dolaşımı yoluyla

hepatositlere gidişini açıklar. Hepatositler, sialik asit bulundurmeyen glikoproteinleri alırlar. Ayrıca bağırsak ve böbrek izoenzimlerinin fosfat absorpsiyonunu kolaylaştırdıklarına inanılmaktadır.

Alkalin fosfatazın eritrosit içindeki formu hemolitik hastalıklarda hücrenin parçalanması ile açığa çıkmakta ve serumda artan titrelerde bulunmaktadır.

2.5.5. ALP Aktivitesindeki Fizyolojik Değişiklikler

Serum ALP aktivitesi fizyolojik karakterlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bunun önemi, alınan sonucun patolojik bir sebebe bağlı olup olmadığını ayırtmaktır. Gebelikte, plasentadan salgılanan ALP aktivitesi 2. ve 3. trimesterlerde normal yetişkin düzeyinin çoğunlukla iki veya üç katına çıkar. Ancak bazı durumlarda referans değerlerin üst sınırını aşmayabilir. Plasental ALP düzeyindeki iniş ve çıkış eğilimleri bir komplikasyonun habercisi (hipertansiyon ya da preeklampsi gibi) olabilir ancak tek bir ölçümün tanısal değeri çok azdır.

Çocuklarda ALP değeri normal yetişkin değerinin yaklaşık üç katıdır. Bu artış normal kemik gelişimindeki yoğun osteoblastik aktiviteye bağlıdır. Eriskinlerde ALP'nin serum düzeyi erkeklerde kadınlardakinden daha yüksektir. Ancak yaklaşık 50 yaştan sonra, enzim aktivitesi kadınlarda artarken erkeklerde değişmeden kalır. Kadınlardaki bu artışın, menapoz döneminde östrojen sentezinin azalması sonucunda kemik yapısında oluşan subklinik bozulmaları yansıttığı düşünülür.

Yağlı bir yemekten sonra, bağırsak ALP fraksiyonu plazma enzim aktivitesinde geçici bir yükselmeye neden olur. Bu durum kan grubu 0 ve B olan şahıslarda daha çok görülür. Bu yüzden plazma ALP aktivitesi ölçümü için istenen kan ortalama sekiz saatlik bir açlıktan sonra alınmalıdır (118).

3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada 1.11.2008-1.6.2009 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde doğan 100 bebek incelendi. Bu bebeklerden doğum sonrası ilk günde kan grubu, D.coombs, total ve direkt bilirubin, hematokrit, Alkalen fosfataz bakıldı. Anne ve bebek arasında Rh kan grubu uygunsuzluğu olan bebekler 72 saat hastanede gözlemlendi ve günlük total ve direkt bilirubin ölçümleri alındı. Anne ve bebek arasında kan grubu uygunsuzluğu olmayan ve 24 saat sonrasında sarılık bulgusu gözlenmeyen bebekler taburcu edildi, 3. Gün sonunda hastalar sarılık açısından kontrol amacıyla tekrar görüldü. Kontrole gelmeyen hastalar sarılık açısından 3. Gün sonunda telefonla aranarak sorgulandı.

3.1.Vakaların Özellikleri

1.Bebeklerin cinsiyeti, doğum kilosu, doğum haftası, apgar skoru, doğum şekli gibi dermografik özellikler kaydedildi.

2.Anne ve bebek kan grupları, ilk günde ölçülen ALP düzeyi, total ve direkt bilirubin düzeyleri, D.Coombs, Hct düzeyi kaydedildi.

3.Fototerapi veya Exchange transfüzyon ile tedavi, İVİG tedavisi, anneye RHogam yapılmış olması ve kaçınıcı bebek olduğu not edildi.

4.Her vakada aile onamı alınarak Ek-1'de görülen Aydınlatılmış Onam Formu dolduruldu.

5.Anne ve bebek arasında Rh uygunsuzluğu olan vakalar 72 saat hastanede kalmıştı ve her gün total ve direkt bilirubin kontrolleri ile takip edildiler. Uygunsuzluğu olmayan bebekler 24 saat sonunda taburcu edilirken 72.saat sonrasında sarılık açısından tekrar değerlendirildi. Birinci, ikinci ve üçüncü günlerde bebeklerden total bilirubin bakıldı.

6.Annede mevcut olan diğer hastalıklar da kaydedildi.

3.2. Laboratuvar ölçüm ve değerlendirmeleri

Kan Grubu; EDTA'lı tüpe alınan kandan AutoVue Innova cihazında BioVue marka kasetler aracılığı ile ve kolon aglütinasyon yöntemi ile çalışılmıştır.

Direkt Coombs; Aglütinasyon yöntemi ile bakılan tetkik için EDTA'lı tüpe alınan kandan çalışıldı. Kuru tüpe 1ml dilüent(izotonik), üzerine 10 mikrolitre EDTA'lı tüpe alınan kandan pipetlendi. Böylece %8'lik eritrosit süspansiyonu hazırlandı. BioVue kasetine 50 mikrolitre pipetlendi.10 dakika santrifüj edildikten sonra pozitif veya negatiflik durumu değerlendirildi.

Alkale fosfataz; alınan kan örneklerinden COBAS İNTEGRA 400/700/800 cihazında kolorimetrik yöntem ile COBAS INTEGRA ALP IFCC Gen.2 Small kiti kullanılarak tayin edildi.

Tam kan sayımı; EDTA'lı tüpe alınan venöz kan örneklerinden Beckham Coulter Gens Serisi LH 780 hematoloji analizatörü ile Coulter İstoton 3 Dilsent kiti kullanılarak tayin edildi.

Total ve Direkt Bilirubin; alınan venöz kan örneklerinden COBAS İNTEGRA 400/700/800 cihazında Diazo metodu ile ticari kitler kullanılarak tayin edildi.

3.3.Tedavi Yaklaşımı

İndirekt hiperbilirubinemi tedavi endikasyonları açısından günlere göre fototerapi ve kan değişimi sınırları için 'Neonatoloji-Prof.Dr.Türkan Dağoğlu,Prof.Dr.Fahri Ovalı 2007-2.baskı'dan alınan bilgilerden yararlanıldı.

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

Fototerapi; Tüm bebeklere uygulanmış olup üstten bebek derisiyle lambalar arası mesafe 40 cm olacak şekilde yatak üzerine konulan konvansiyonal fototerapi ünitesine monte edilmiş mavi ışık veren 4 floresan lamba ve 2 beyaz floresan lamba kullanıldı. Bebek yatağının etrafı beyaz örtü ile çevrilerek, bebeğin gözleri korunacak şekilde fototerapi uygulandı.

3.4.İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Anlamlı sonuçlar $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Çalışma için, Zeynep Kamil EAH Etik Kurulundan 04.11.2008 tarih ve 76 no ile onay alındı.

4.BULGULAR

Araştırmaya alınan 100 olgunun doğum kilosu, ortalama gestasyon yaşı, doğum şekli, cinsiyeti, apgar skorları, anne ve bebek kan grupları, ortalama kaçınıcı çocuk oldukları, D.coombs pozitifliği, İvig, Fototerapi, Exchange transfüzyon tedavileri ve Rhogam yapılma yüzdeleri Tablo-3 ve Tablo-4'de gösterildi.

Tablo-3.Olguların Demografik Özellikleri

	N	Minimum	Maximum	Ort±SS
Doğum Kilosu	100	1473	4350	3206,43±534,67
Doğum Haftası	100	27	42	38±2,06
Apgar 1.Dk	100	5	9	8,33±0,81
Apgar 5.Dk	100	6	10	9,47±0,7
Alkale Fosfataz	100	55,2	350	173,73±69,55
Hematokrit	100	28,4	66,2	51,6±8,97
T. Bilirubin 1.ölçüm	100	2,4	12,7	5,49±1,68
T. Bilirubin 2.ölçüm	100	4,6	14,8	8,43±2,48
T. Bilirubin 3.ölçüm	100	5,4	19,4	10,49±3,21
Kaçınıcı Çocuk	100	1	4	2,07±0,83

Tablo-4. Olguların Demografik Özellikleri

		n	%
Rh	Uygunsuzluk var	50	50
	Uygunsuzluk yok	50	50
Cinsiyet	Erkek	50	50
	Kız	50	50
Doğum Şekli	NSD	38	38
	C/S	62	62
Anne Kan Grubu 1	A	41	41
	AB	5	5
	B	17	17
	O	37	37
Anne Kan Grubu 2	Negatif	82	82
	Pozitif	18	18
Bebek Kan Grubu 1	A	48	48
	AB	1	1
	B	12	12
	O	39	39
Bebek Kan Grubu 2	Negatif	38	38
	Pozitif	62	62
D.Coombs	Negatif	83	83
	Pozitif	17	17
Fototerapi	Verilmedi	79	79
	Verildi	21	21
E.Transfüzyon	Yapılmadı	97	97
	Yapıldı	3	3
IVIG	Verilmedi	89	89
	Verildi	11	11
Rhogam	Yapılmadı	56	56
	Yapıldı	44	44
Kaçıncı Çocuk	1	26	26
	2	46	46
	3	23	23
	4	5	5

Hastaların annelerin gebelik sırasında mevcut olan ilave hastalıkları değerlendirildi ve bulgular tablo-5’de verildi.

Tablo-5. Annenin mevcut hastalıkları

Hastalık	N	%
Yok	87	87,0
Diabetes Mellitus	2	2,0
ABO Uyuşmazlığı	1	1,0
Erken Membran Ruptürü	5	5,0
İdrar Yolu Enfeksiyonu	1	1,0
Oligohidramnios	1	1,0
Preeklampsi	2	2,0
Talasemi Minor	1	1,0

Hastalar Fototerapi ya da Exchange transfüzyon ile tedavi edilen ve tedavi gerekmeyen hastalar olarak iki gruba ayrıldı ve her iki grubun özellikleri Tablo-6 ve tablo-7’de verildi.

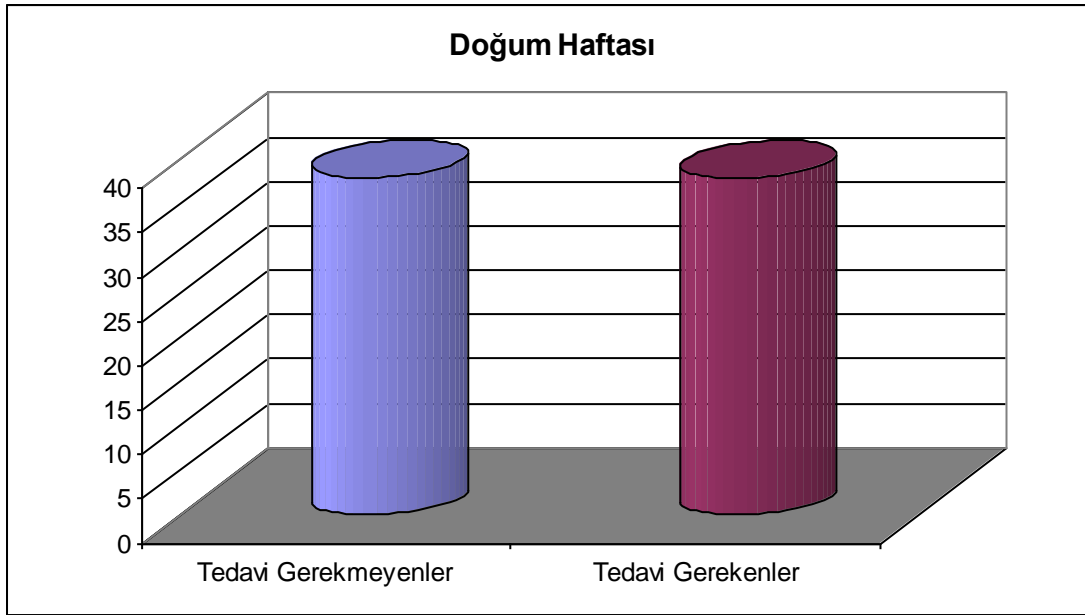
Tablo-6.Tedavi gereken ve gerekmeyen hastaların özellikleri

		Tedavi		Tedavi		
		Gerekmeyenler		Gerekenler		
Cinsiyet	Erkek	40	50,6%	10	47,6%	$\chi^2:0,06$
	Kız	39	49,4%	11	52,4%	$p=0,806$
Doğum	NSD	31	39,2%	7	33,3%	$\chi^2:0,25$
Şekli	C/S	48	60,8%	14	66,7%	$p=0,620$
Rh	Uygunsuzluk var	37	46,8%	13	61,9%	$\chi^2:1,51$
	Uygunsuzluk yok	42	53,2%	8	38,1%	$p=0,220$
D.Coombs	Negatif	77	97,5%	6	28,6%	$\chi^2:55,81$
	Pozitif	2	2,5%	15	71,4%	$p=0,0001$
IVIG	Negatif	77	97,5%	12	57,1%	$\chi^2:27,56$
	Pozitif	2	2,5%	9	42,9%	$p=0,0001$
Rhogam	Yok	40	50,6%	16	76,2%	$\chi^2:4,40$
	Var	39	49,4%	5	23,8%	$p=0,036$

Tablo-7.Tedavi gereken ve gerekmeyen hastaların özellikleri

	Tedavi		t	p
	Gerekmeyenler	Gerekenler		
Doğum Haftası	38,03±2,24	37,9±1,22	0,24	0,813
Doğum Kilosu	3219,91±553,21	3155,71±467,01	0,49	0,627
Apgar 1.Dk	8,37±0,82	8,19±0,75	0,89	0,374
Apgar 5.Dk	9,51±0,7	9,33±0,73	1,00	0,319
T. Bilirubin 1.ölçüm	5,06±1,28	7,05±2,03	-5,52	0,0001
T. Bilirubin 2.ölçüm	7,41±1,76	11,32±1,87	-6,76	0,0001
T. Bilirubin 3.ölçüm	8,98±1,91	14,69±2,15	-8,92	0,0001
Hematokrit	53,77±7,13	43,36±10,55	5,08	0,0001
Alkalem Fosfataz	154,25±56,07	247,01±67,44	-6,45	0,0001

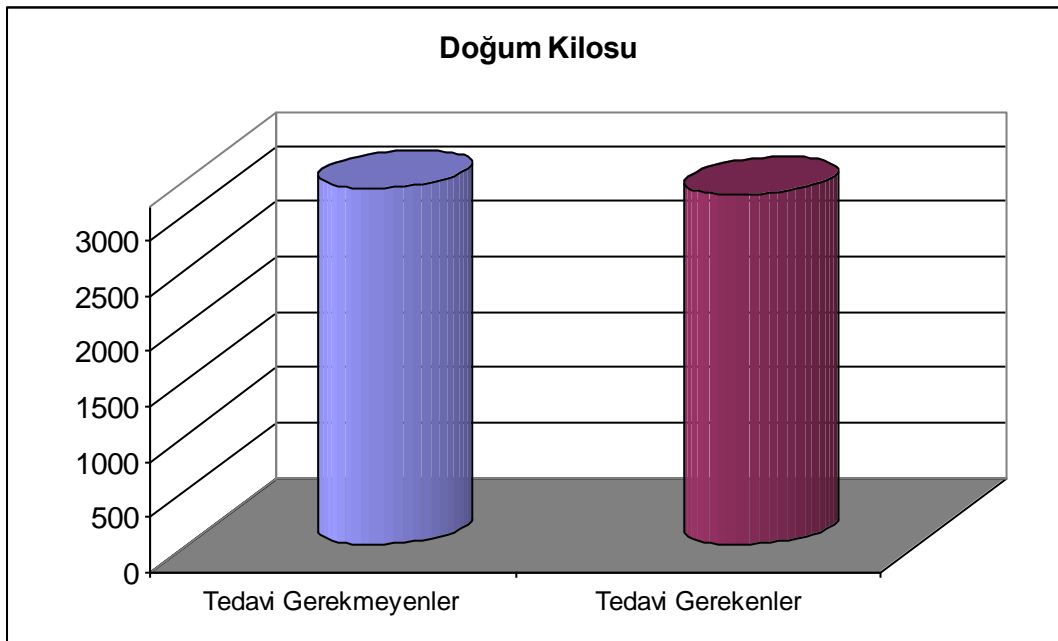
Tedavi gereken grubun ortalama doğum haftası 37,9±1,22 tedavi gerekmeyen grubun ise 38,03±2,24 bulundu. Grupların doğum haftası ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. (p=0,813).(Şekil-13)



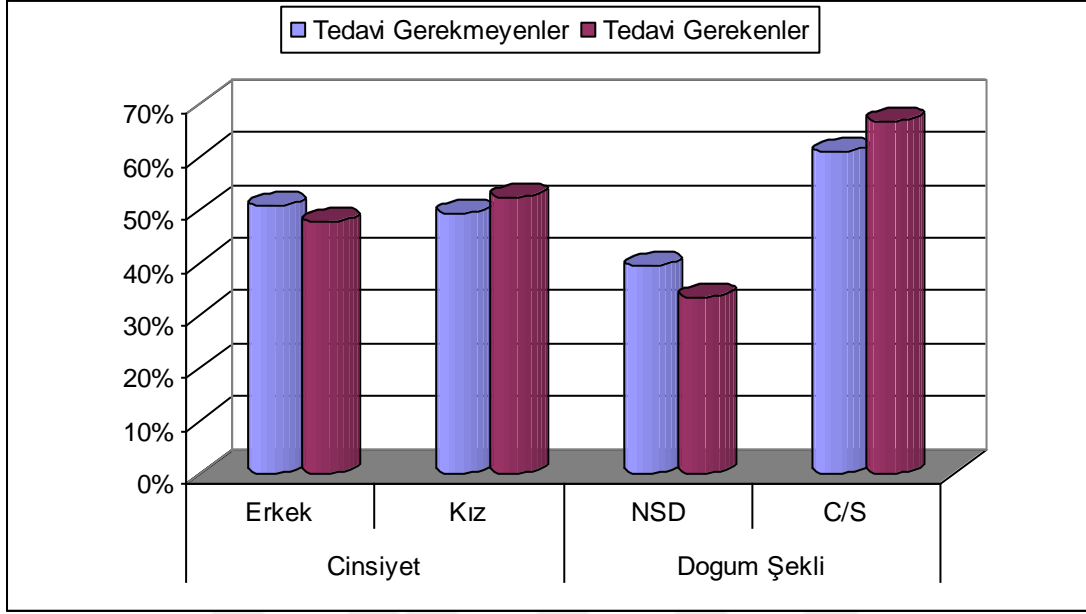
Şekil-13.Olguların ortalama doğum haftaları

Tedavi gereken grubun ortalama doğum kilosu $3155,71 \pm 467,01$ g, tedavi gerekmeyen grubun ise $3219,91 \pm 553,21$ g bulundu. Hastaların doğum kilosu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. ($p=0,627$). (Şekil-14).

Tedavi gereken ve gerekmeyen hastaların cinsiyet ve doğum şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. ($p=0,806$). ($p=0,620$). (Şekil-15)

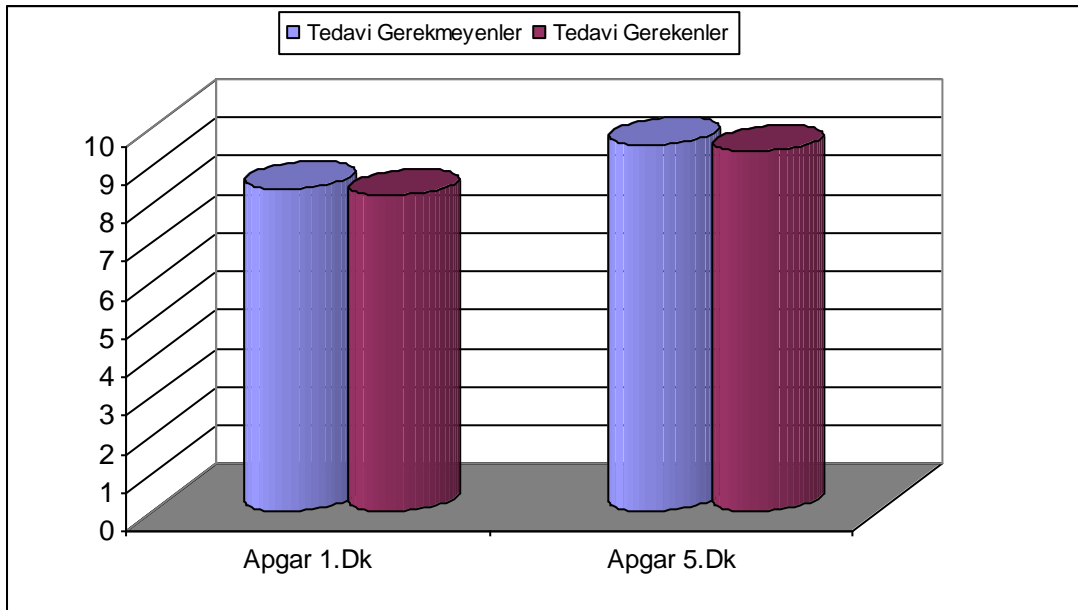


Şekil-14. Olguların ortalama doğum kiloları (gram)



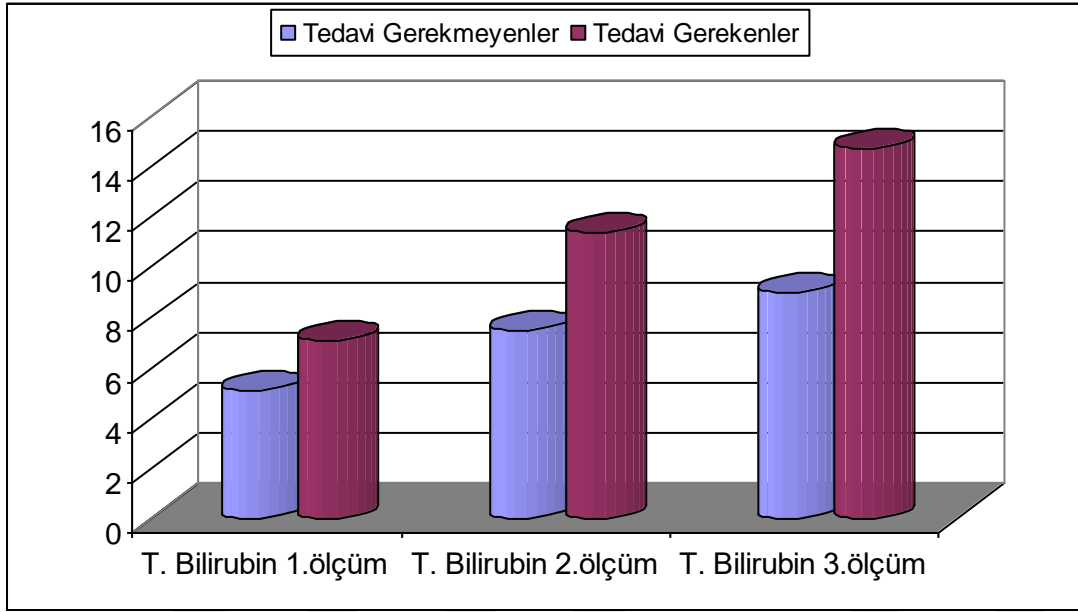
Şekil-15. Olguların cinsiyet ve doğum şekli dağılımları

Tedavi gereken ve gerekmeyen hastaların Apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. ($p=0,374$). ($p=0,319$). (Şekil-16)



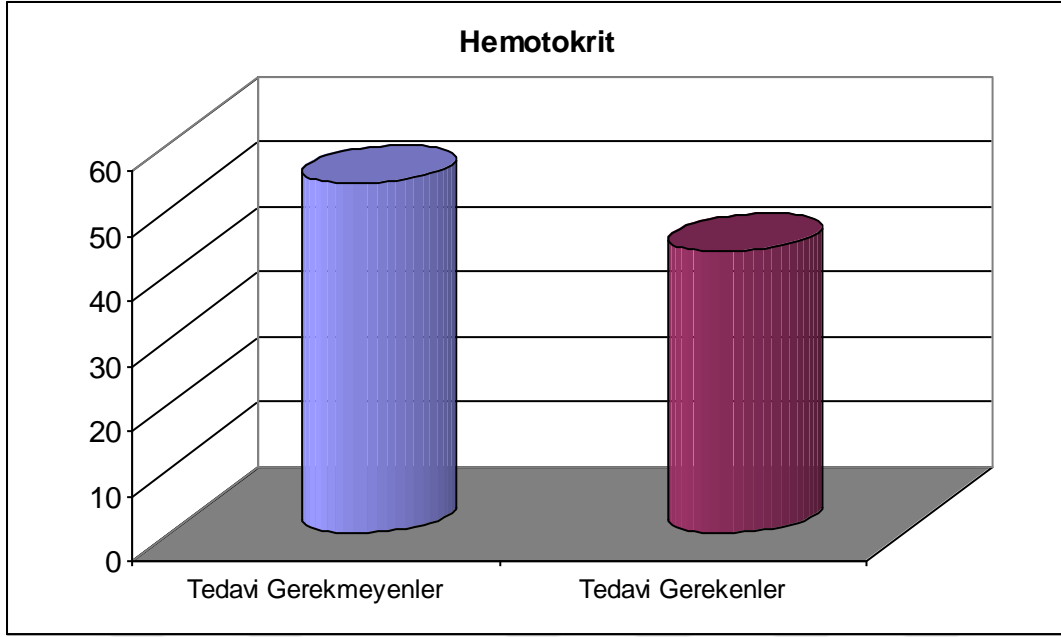
Şekil-16. Olguların ortalama Apgar skorları

Tedavi gereken grubun Total bilirubin düzeyleri ile tedavi gerekmeyen grubun total bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulundu ($p=0,0001$). (Şekil-17).



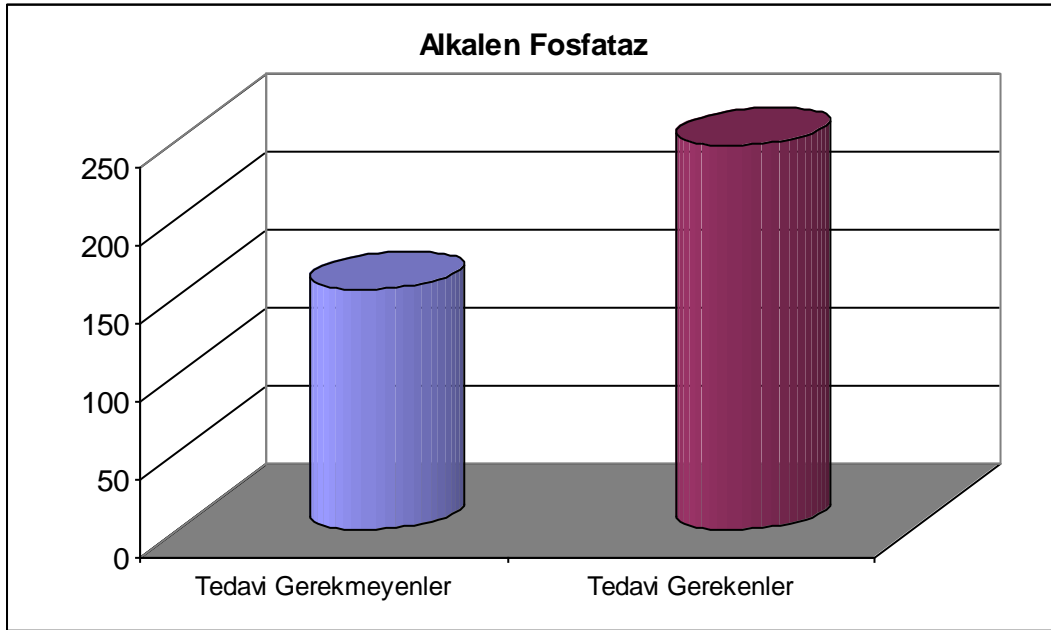
Şekil-17. Olguların ortalama Total bilirubin düzeyleri

Tedavi gereken grubun ortalama hematokrit değeri $43,36\pm 10,55$ tedavi gerekmeyen grubun ise $53,77\pm 7,13$ bulundu. Hastaların hematokrit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlemlendi. ($p=0,0001$). (Şekil-18).



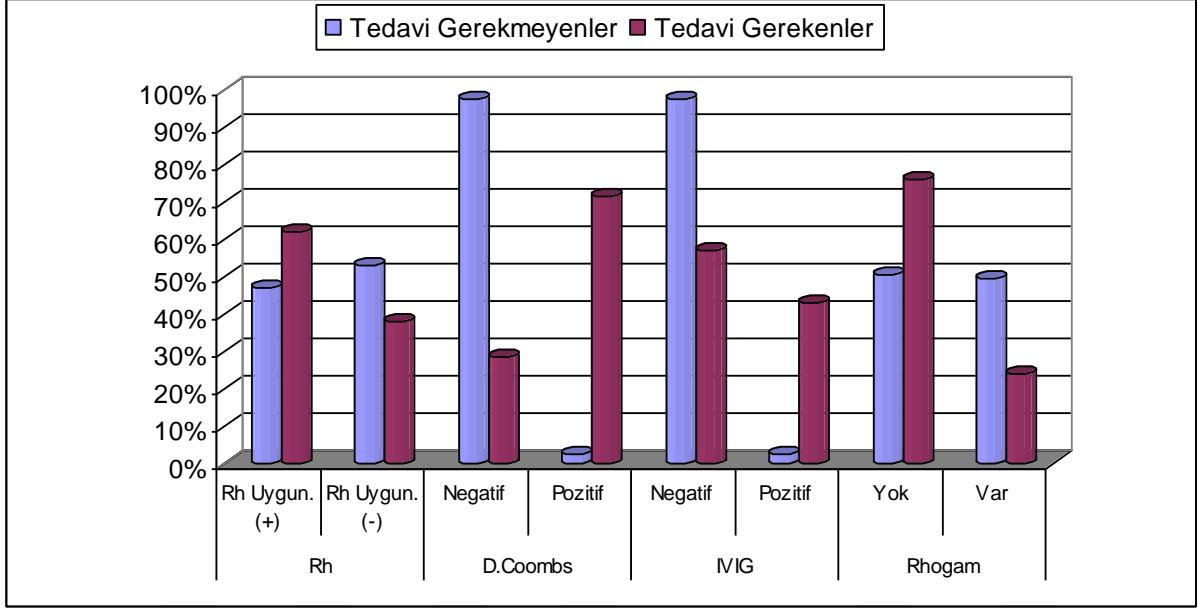
Şekil-18. Olguların ortalama Hematokrit düzeyleri

Tedavi gereken grubun ortalama Alkalen fosfataz değeri $247,01 \pm 67,44$ tedavi gerekmeyen grubun ise $154,25 \pm 56,07$ bulundu. Hastaların Alkalen fosfataz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlemlendi. ($p=0,0001$). (Şekil-19).



Şekil-19. Olguların ortalama Alkalen fosfataz düzeyleri

Tedavi gereken grubun D.Coombs pozitifliği ve İVİG yapılma oranı, tedavi gerekmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). Tedavi gereken grupta Rhogam yapılma oranı tedavi gerekmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,036$). (Şekil-20)



Şekil-20.Olguların D.Coombs pozitifliği, İVİG ve Rhogam yapılma oranları

Tedavi gereken grup kendi arasında yeniden incelendi ve Fototerapi alan hastalar ile Exchange yapılan hastaların hematokrit, total bilirubin, Alkale fosfataz değerleri, İVİG yapılma oranları, Rh ve ABO uygunsuzluğu yüzdeleri Tablo-8 ve Tablo-9’da verildi.

Tablo-8.Tedavi gerektiren grubun özellikleri

	Transfüzyon (+) n:3	Fototerapi (+) n:21	p
Hematokrit	45,27±19,1	43,36±10,55	0,360
T. Bilirubin 1.ölçüm	8,47±1,48	7,05±2,03	0,320
T. Bilirubin 2.ölçüm	12,07±3,03	11,32±1,87	0,280
T. Bilirubin 3.ölçüm	15,97±2,08	14,69±2,15	0,385
Alkale Fosfataz	277,2±64,36	247,01±67,44	0,388

Tablo-9.Tedavi gerektiren grubun özellikleri

		E.Transfüzyon (+)		Fototerapi (+)	
		n:3		n:21	
Rh	Uygunsuzluk var	3	100,00%	13	61,90%
	Uygunsuzluk yok	0	0,00%	8	38,10%
IVIG	Almayan	0	0,00%	12	57,10%
	Alan	3	100,00%	9	42,90%
Rhogam	Yapılmayan	3	100,00%	16	76,20%
	Yapılan	0	0,00%	5	23,80%

E.Transfüzyon yapılan tüm hastalarda anne ve bebek arasında Rh uygunsuzluğu mevcuttu, bu hastaların hepsine İVİG verildi ve hastaların hiçbirinin annesine Rhogam yapılmamıştı.

E.Transfüzyon yapılan hastaların ortalama hematokrit değeri $45,27 \pm 19,1$ Alkalen Fosfataz değeri $277,2 \pm 64,36$, Fototerapi alan hastalarda ise hematokrit değeri $43,36 \pm 10,55$ Alkalen Fosfataz değeri ise $247,01 \pm 67,44$ bulundu. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,360$) ($p=0,388$) (Tablo-8).

İlk üç gün içinde Fototerapi veya E.Transfüzyon alan hastalar değerlendirildi ve Fototerapi alan grubun Alkalen fosfataz ve total Bilirubin ortalamaları Fototerapi almayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). Ayrıca E.Transfüzyon yapılan grubun Alkalen fosfataz ve Total Bilirubin ortalamaları da E.Transfüzyon yapılmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,012$). Bulgular Tablo-10,Tablo-11 ile Şekil-21 ve Şekil-22’de verilmiştir.

Tablo-10. Fototerapi alan ve almayan olgularda ortalama ALP ve serum Bilirubin değerleri

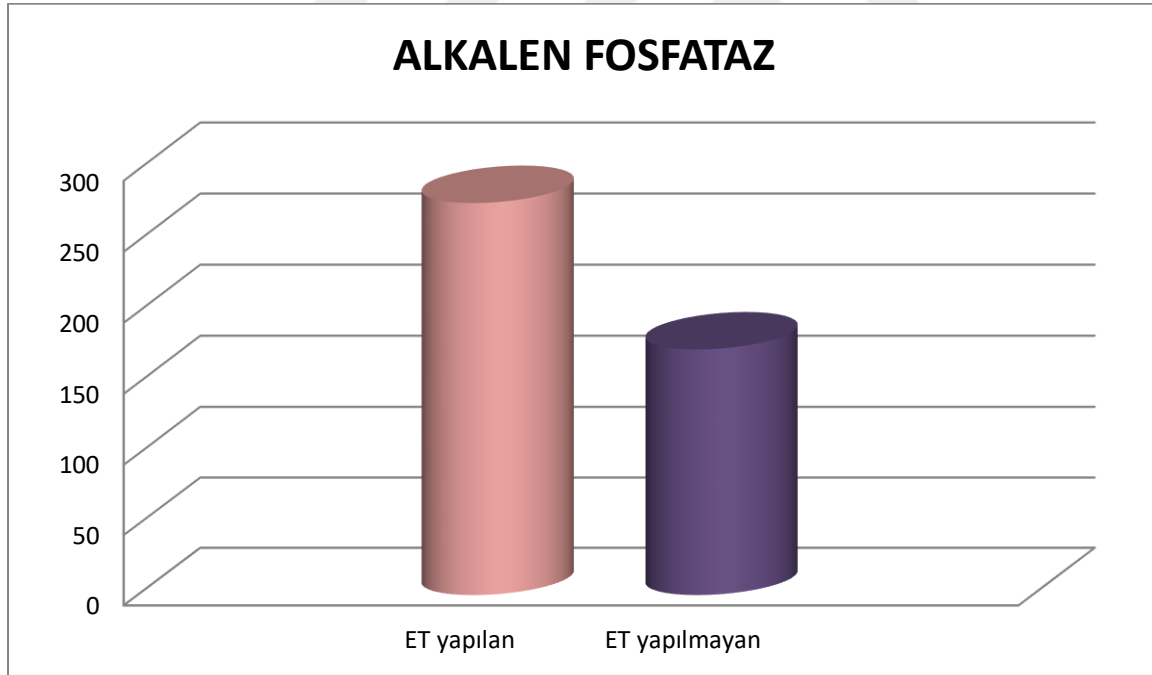
	Fototerapi			
	almayan	alan	t	p
Alkalem Fosfataz	152,94±48,59	247,01±67,44	-6,31	0,0001
T. Bilirubin 1.gün	5,05±1,27	7,05±2,03	-5,83	0,0001
T. Bilirubin 2.gün	7,41±1,76	11,32±1,87	-6,76	0,0001
T. Bilirubin 3.gün	8,98±1,91	14,69±2,15	-8,92	0,0001
D. Bilirubin 1.gün	0,4±0,08	0,43±0,07	-1,48	0,146
D. Bilirubin 2.gün	0,4±0,04	0,47±0,08	-4,19	0,0001
D. Bilirubin 3.gün	0,43±0,05	0,52±0,09	-4,32	0,0001



Şekil-21. Fototerapi alan ve almayan olgularda ortalama ALP değerleri

Tablo-11. E.Transfüzyon yapılan ve yapılmayan olgularda ortalama ALP ve serum Bilirubin değerleri

	E.Transfüzyon yapılmamış	E.Transfüzyon yapılmış	t	p
Alkalen Fosfataz	174,42±66,24	277,2±64,36	-2,61	0,012
T. Bilirubin 1.gün	5,62±1,89	8,47±1,48	-2,55	0,014
T. Bilirubin 2.gün	8,19±2,28	12,07±3,03	-2,8	0,007
T. Bilirubin 3.gün	10,13±2,95	15,97±2,08	-3,36	0,002
D. Bilirubin 1.gün	0,4±0,08	0,43±0,06	-0,68	0,501
D. Bilirubin 2.gün	0,41±0,06	0,47±0,12	-1,51	0,138
D. Bilirubin 3.gün	0,45±0,07	0,57±0,06	-2,79	0,008



Şekil-22. E.Transfüzyon yapılan ve yapılmayan olgularda ortalama ALP değerleri

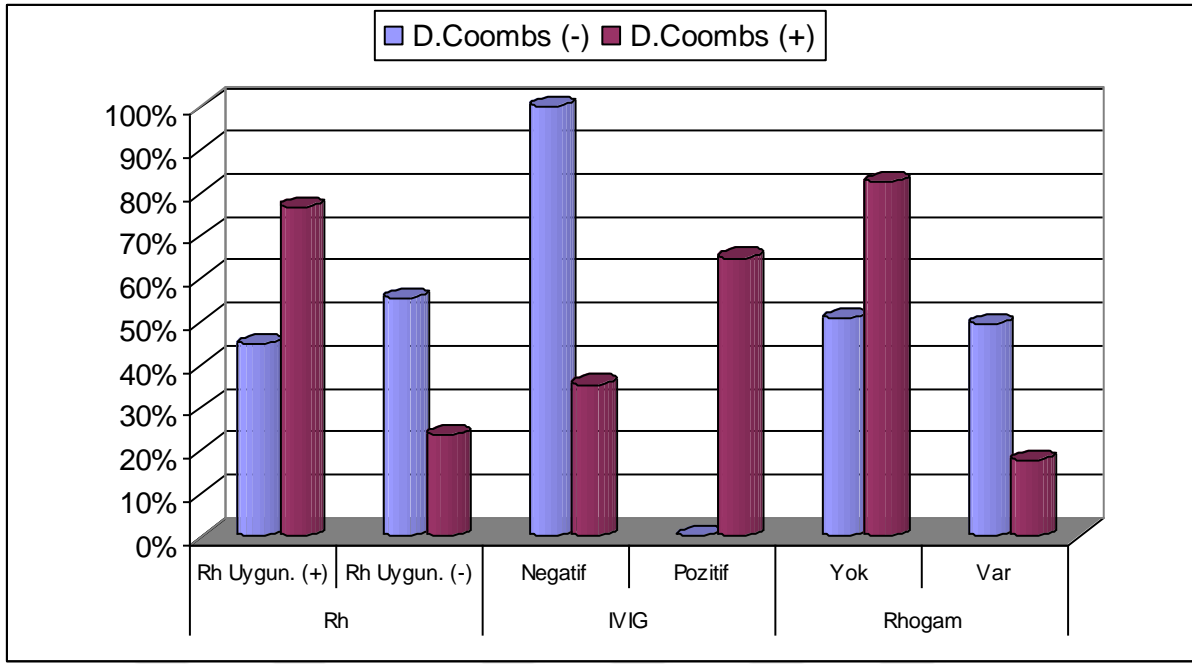
Çalışmaya alınan 100 hastadan 83 tanesinin D.Coombs'u negatif, 17 tanesinin D.Coombs'u pozitif bulundu. D.Coombs pozitif hastaların 13 tanesinde (%76,5'i) anne ve

bebek arasında Rh uygunsuzluğu vardı. Yine bu hastaların 11 tanesi (%64,7'si) İVİG almıştı ve D.Coombs pozitif hastaların %82,4'ünün annelerine RHogam yapılmamıştı.(Tablo-12)(Şekil-23)

D.Coombs pozitif olan hastaların hematokrit,1,2 ve 3.gün bakılan total bilirubin ve Alkalin fosfataz değerleri karşılaştırıldı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.(tablo-13)(Şekil-24,25,26)

Tablo-12.D.Coombs pozitif ve negatif hastaların özellikleri

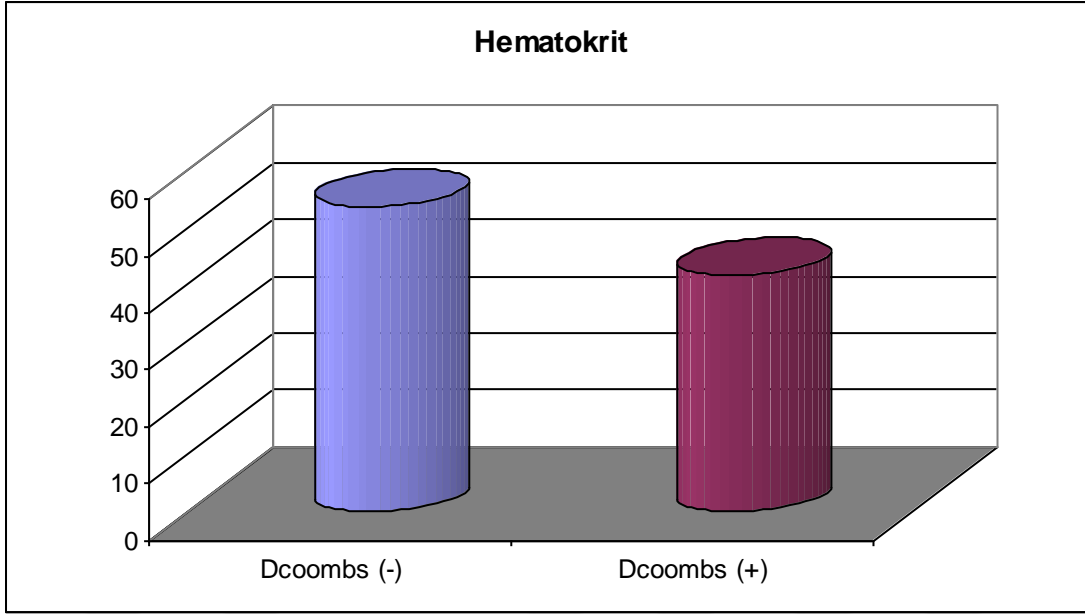
		D.Coombs (-)		D.Coombs (+)		
Rh	Uygunsuzluk var	37	44,6%	13	76,5%	$\chi^2:5,74$
	Uygunsuzluk yok	46	55,4%	4	23,5%	$p=0,017$
IVIG	Almayan	83	100,0%	6	35,3%	$\chi^2:60,34$
	Alan	0	0,0%	11	64,7%	$p=0,0001$
Rhogam	Yapılmamış	42	50,6%	14	82,4%	$\chi^2:5,77$
	Yapılmış	41	49,4%	3	17,6%	$p=0,016$



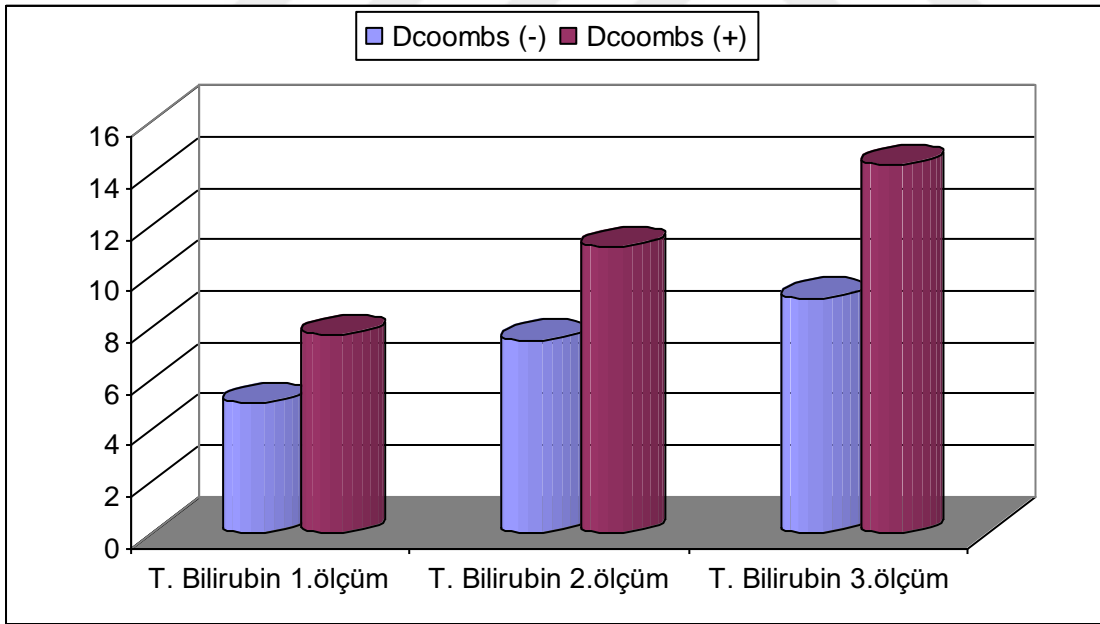
Şekil-23. D.Coombs pozitif ve negatif hastaların özellikleri

Tablo-13.D.Coombs pozitif ve negatif hastaların özellikleri

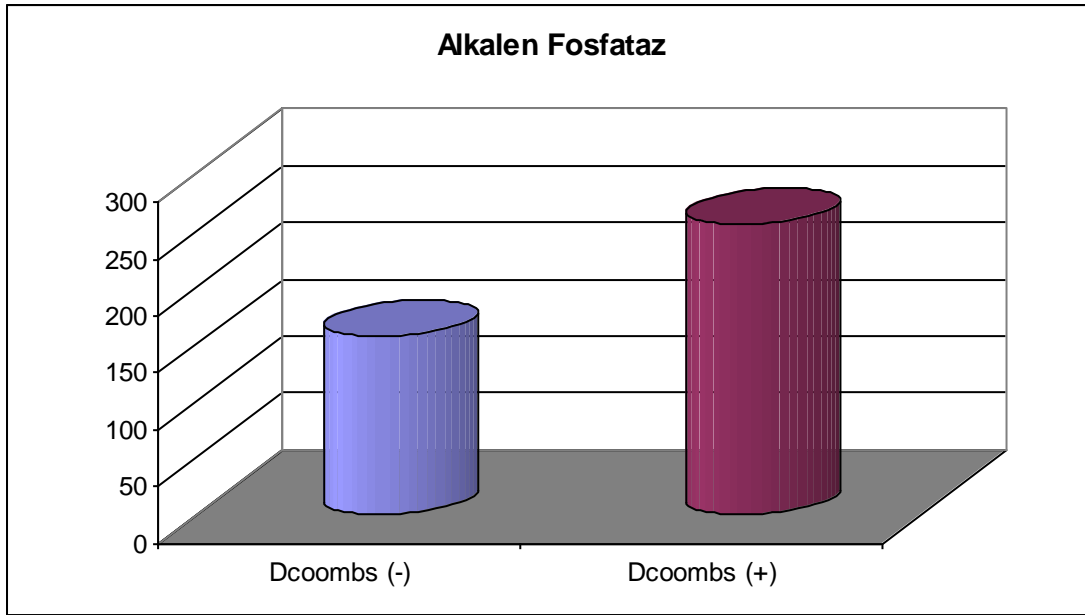
	Dcoombs (-)	Dcoombs (+)	t	p
Hematokrit	53,87±7,05	41,71±9,89	5,92	0,0001
T. Bilirubin 1.gün	5,03±1,17	7,67±2,01	-7,35	0,0001
T. Bilirubin 2.gün	7,49±1,88	11,1±2	-5,87	0,0001
T. Bilirubin 3.gün	9,12±2,11	14,3±2,63	-7,11	0,0001
Alkalen Fosfataz	156,94±57,49	255,67±66,3	-6,28	0,0001



Şekil-24.D.Coombs pozitif ve negatif hastaların ortalama hematokrit değerleri



Şekil-25.D.Coombs pozitif ve negatif hastaların 1,2 ve 3. Gün ortalama Total bilirubin değerleri

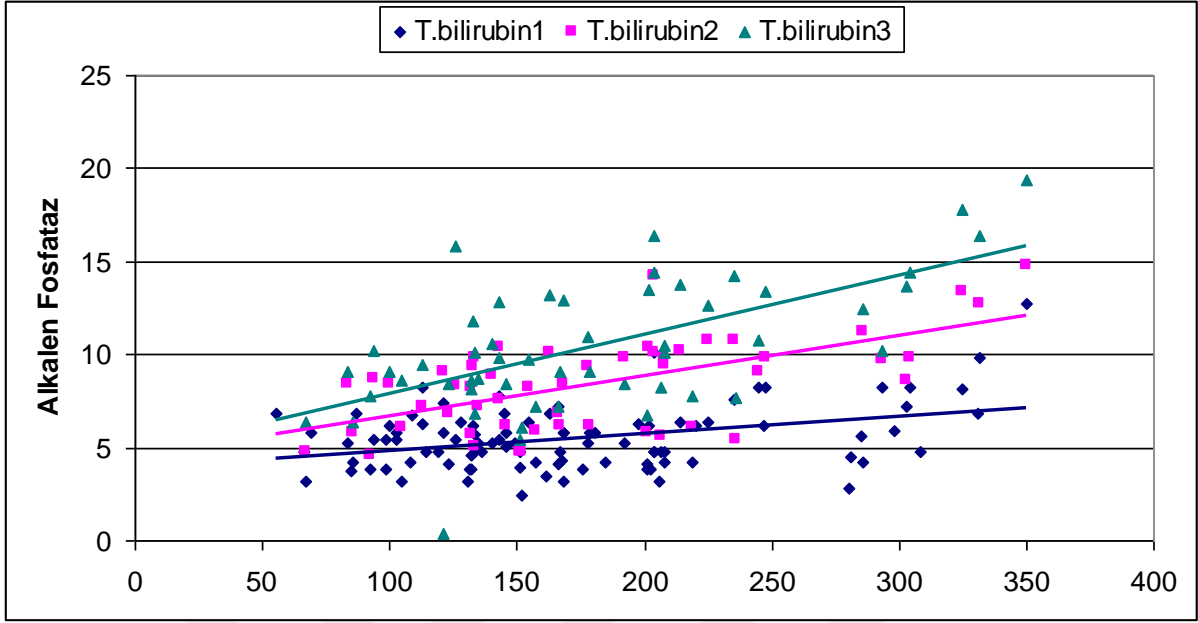


Şekil-26.D.Coombs pozitif ve negatif hastaların ortalama Alkalen Fosfataz değerleri

Tedavi gerektiren olgularda serum Alkalen fosfataz değerleri arttıkça ilk 3 gün ölçülen Total Bilirubin değerlerinin de ALP ile korele olarak arttığı ve aralarında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi.($p=0,0001$)(Tablo-14)(Şekil-27)

Tablo-14. Alkalen fosfataz ve Bilirubin değerleri arasındaki ilişki

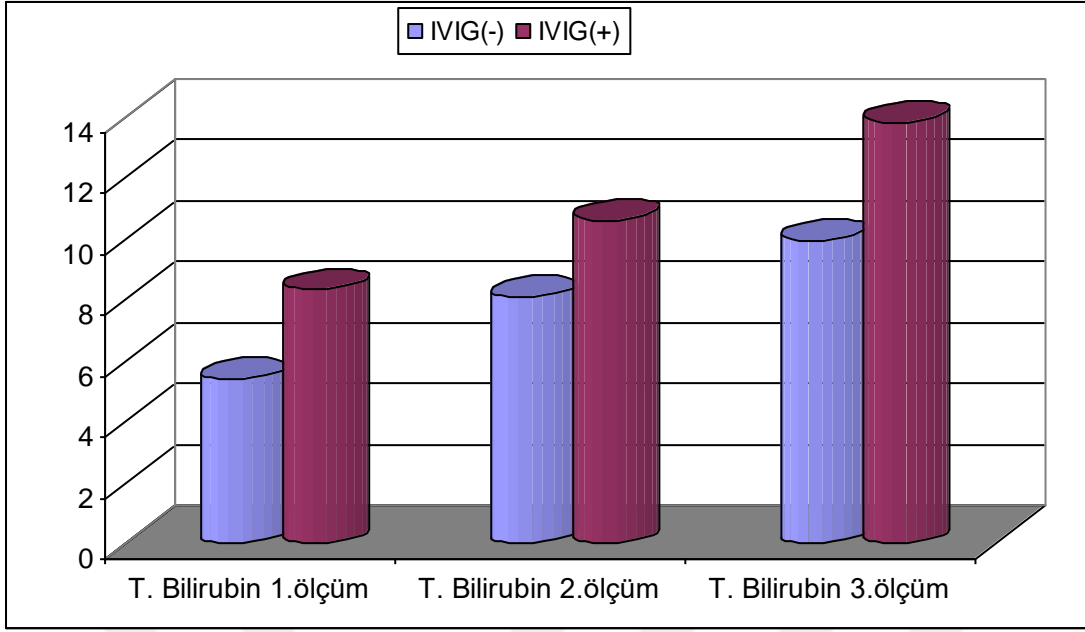
		Alkalen Fosfataz
	r	0,338
T. Bilirubin 1.gün	p	0,0001
	r	0,568
T. Bilirubin 2.gün	p	0,0001
	r	0,624
T. Bilirubin 3.gün	p	0,0001



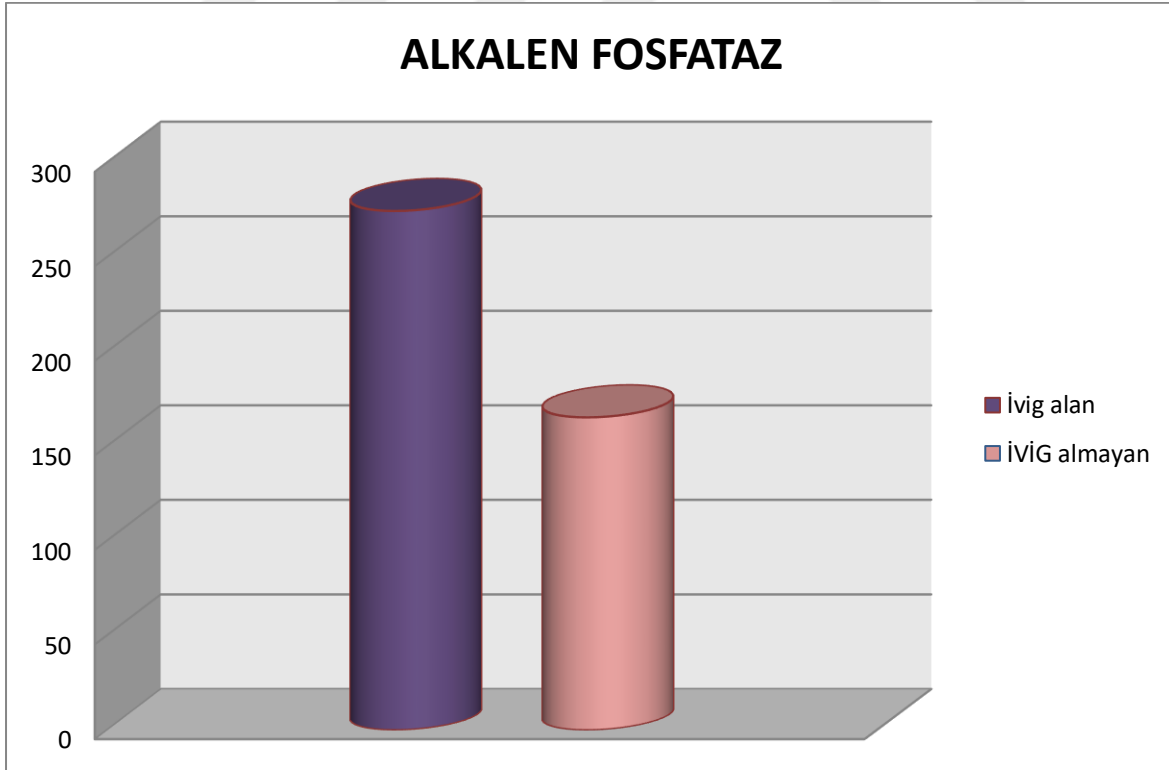
Şekil-27. Alkalin fosfataz ve Bilirubin değerleri arasındaki ilişki

Olgular İVİG tedavisi almalarına göre iki gruba ayrıldığında; İVİG alan hastalarda ortalama Alkalin fosfataz değeri $274,47 \pm 43,02$, İVİG almayan hastalarda $165,3 \pm 61,15$ bulundu. İVİG ile tedavi edilmiş grubun Alkalin fosfataz ortalamaları İVİG almayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$).

Ayrıca hastalar ilk üç günkü T.Bilirubin ortalama değerleri açısından da karşılaştırılmış ve İVİG almış grubun T.Bilirubin 1.,2.,3. Gün ortalamaları İVİG almayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001, p=0,009, p=0,002$). (Şekil-28,29) (Tablo-15)



Şekil-28.İVİG alan ve almayan olgularda bilirubin değerleri



Şekil-29. İVİG alan ve almayan olgularda ALP değerleri

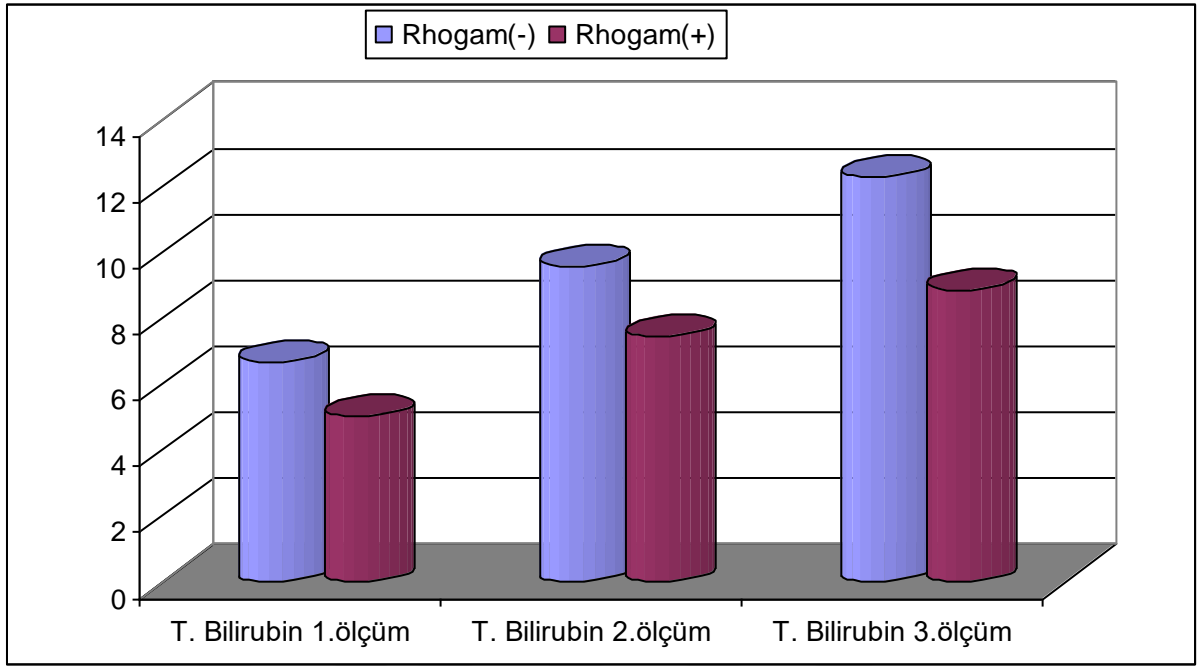
Tablo-15.İVİG alan ve almayan olgularda ortalamaALP ve T.Bilirubin değerleri

	IVIG almayan	IVIG alan	t	p
Alkalen Fosfataz	165,3±61,15	274,47±43,02	-4,53	0,0001
T. Bilirubin 1.ölçüm	5,38±1,79	8,31±0,87	-4,23	0,0001
T. Bilirubin 2.ölçüm	8,06±2,34	10,66±2,2	-2,74	0,009
T. Bilirubin 3.ölçüm	9,94±2,96	13,81±2,75	-3,24	0,002

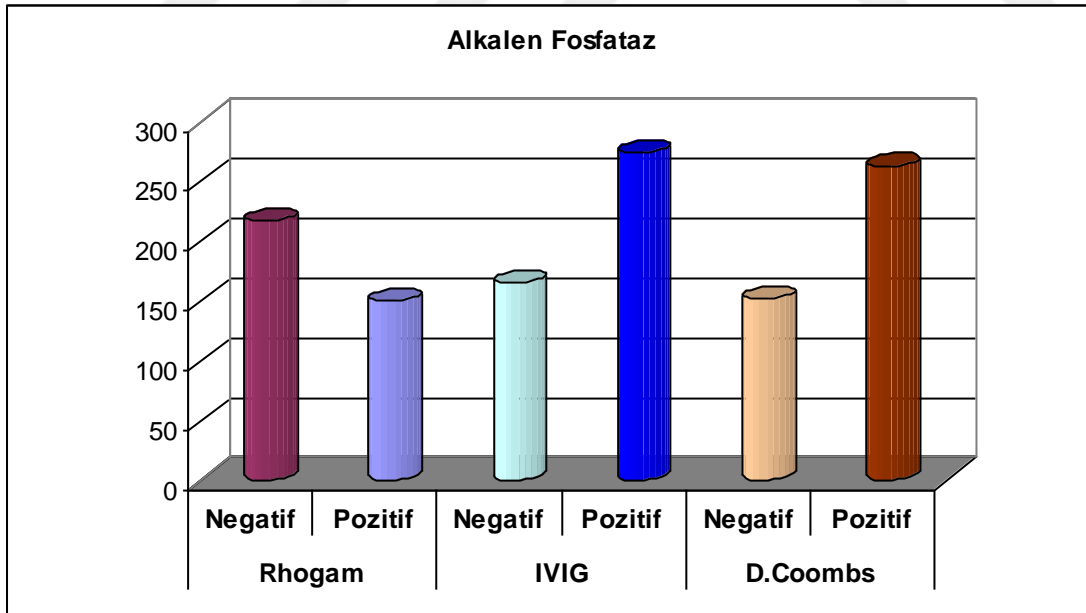
Annelerine doğumdan önce Rhogam yapılan ve yapılmayan bebeklerde, ALP ortalama değerleri ve ilk üç günlük total bilirubin düzeyleri karşılaştırıldı. Rhogam yapılmayan anne bebeklerinde ortalama ALP değeri 216,79±77,37,Rhogam yapılan anne bebeklerinde ise 149,74±44,89 bulundu. Ortalama bilirubin değerleri Tablo-16 ve Şekil-30,31’de gösterildi.

Tablo-16.Rhogam yapılan ve yapılmayan olguların özellikleri

	Rhogam(-)	Rhogam(+)	t	p
Alkalen Fosfataz	216,79±77,37	149,74±44,89	3,82	0,0001
T. Bilirubin 1.ölçüm	6,69±2,45	5,03±0,98	3,23	0,002
T. Bilirubin 2.ölçüm	9,59±2,7	7,44±1,79	3,37	0,002
T. Bilirubin 3.ölçüm	12,32±3,57	8,87±1,66	4,42	0,0001
D. Bilirubin 1.ölçüm	0,44±0,07	0,37±0,07	3,32	0,002
D. Bilirubin 2.ölçüm	0,43±0,08	0,4±0,04	1,96	0,049
D. Bilirubin 3.ölçüm	0,48±0,09	0,44±0,06	2,03	0,048

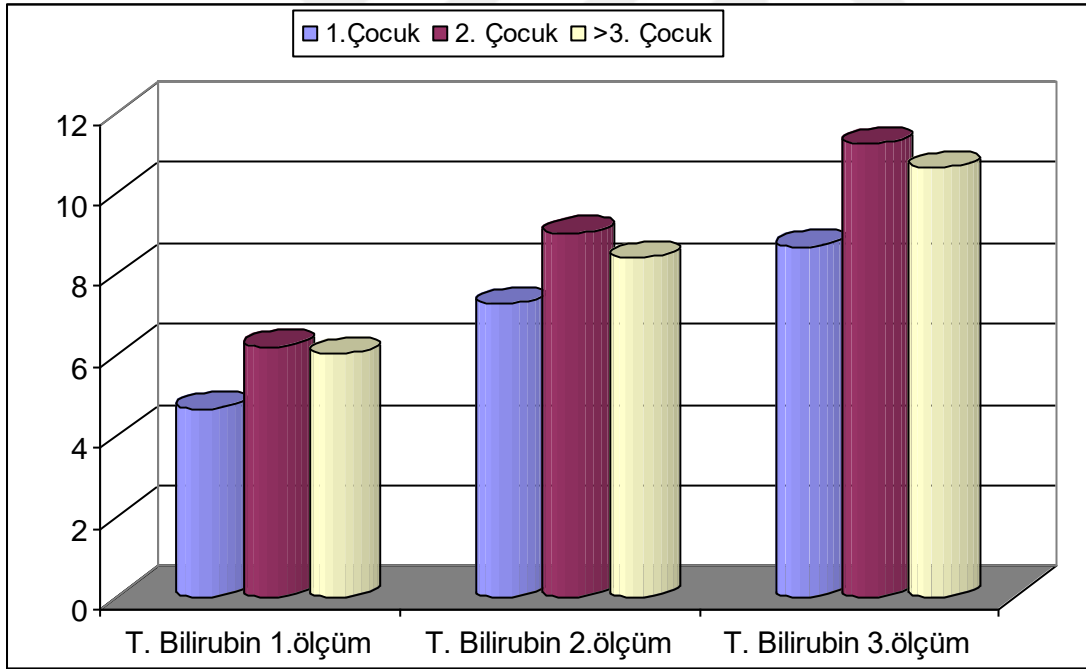


Şekil-30.Rhogam yapılan ve yapılmayan olgularda Total Bilirubin değerleri



Şekil-31.Olgular arası ALP değerlerinin karşılaştırılması

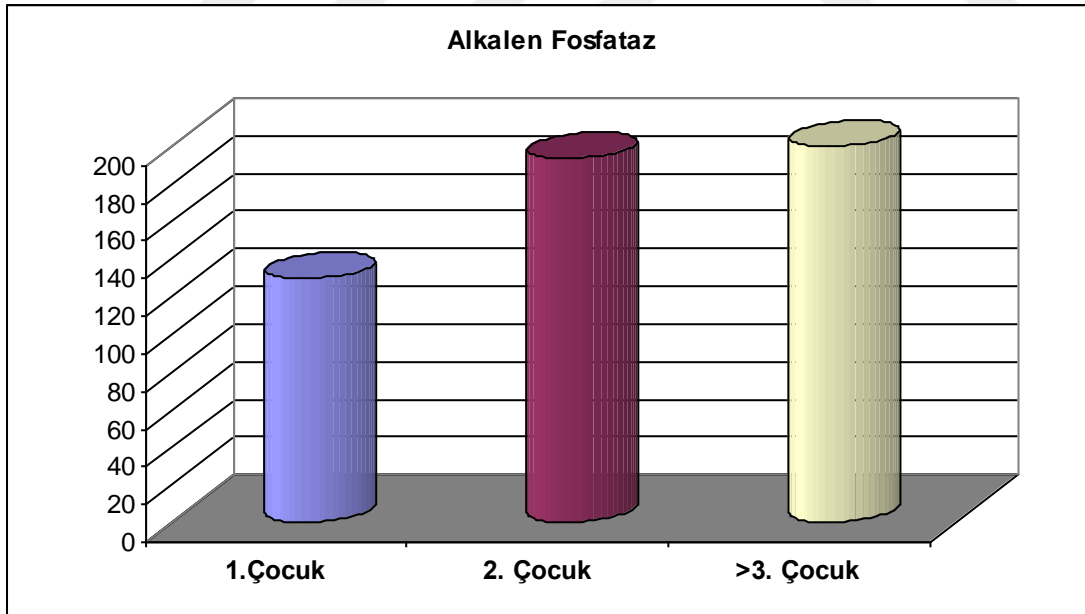
Olgular kaçınıcı çocuk olduklarına göre üç gruba ayrılarak ALP ve Total Bilirubin değerleri karşılaştırıldı ve 3 ve üzeri çocuklarda Alkalen fosfataz ortalama değeri $199,26 \pm 70,34$ bulundu ve 1 çocuk,2 çocuk,>3 çocuk gruplarının Alkalen fosfataz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,018$). 1. çocuklarda Alkalen fosfataz ortalamaları 2 ve 3 çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,049, p=0,038$). 1. çocuk,2 .çocuk,>3 çocuk gruplarının T. Bilirubin 1.,2.,3. ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).Bulgular Tablo-17 ve Şekil-32,33'de gösterilmiştir.



Şekil-32. 1, 2 ve , >3 çocukların T.Bilirubin değerleri

Tablo-17. 1, 2 ve ,>3 çocukların ALP ve Bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

	1.Çocuk	2. Çocuk	≥3. Çocuk	F	p
Alkalen Fosfataz	129,06±45,77	192,79±69,77	199,26±70,34	4,39	0,018
T. Bilirubin 1.gün	4,65±1	6,18±2,36	6±1,48	2,58	0,086
T. Bilirubin 2.gün	7,23±1,78	8,98±2,71	8,38±2,29	1,99	0,147
T. Bilirubin 3.gün	8,66±1,64	11,24±3,68	10,66±2,84	2,63	0,083
D. Bilirubin 1.gün	0,41±0,08	0,41±0,08	0,39±0,08	0,18	0,833
D. Bilirubin 2.gün	0,4±0,02	0,42±0,07	0,43±0,07	0,95	0,393
D. Bilirubin 3.gün	0,42±0,05	0,46±0,08	0,47±0,08	1,67	0,198



Şekil-33. 1, 2 ve ,>3 çocukların ALP değerlerinin karşılaştırılması

5.TARTIŞMA

Çocuk hekimlerinin en sık karşılaştığı problemlerden biri de yenidoğan sarılıklarıdır. Yüksek düzeylere ulaşan bilirubinün tüm organizmada, özellikle de beyin dokusunda yaptığı zedelenme iyi bilinmektedir. Klinik tablo minimal beyin hasarından mental ve motor fonksiyon bozuklukları, hatta ölüme kadar değişen şekilde kendini gösterebilmektedir. Çocuk, sonraki tüm hayatı boyunca motor bir kusur gelişmese bile, algılama ve öğrenim güçlükleri, zeka düzeyinde gerilik, okul başarısında düşüklük gibi durumlarla karşı karşıya gelebilmektedir (49).

Yenidoğanda sakıncaları bilinen hiperbilirubineminin saptandığı anda hızla tedavi edilmesinin önemi kadar, hangi bebeklerin hiperbilirubinemi yönünden risk altında olduğunun belirlenmesi de oluşacak zedelenmenin engellenmesi için önemlidir. Bu amaçla henüz sarılık gelişmeden, risk altındaki yenidoğanları belirlemeye yönelik, değişik ölçütlerin hiperbilirubinemi ile ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmaktadır.

Embriyolojik gelişim sürecinde, memelilerin serumunda saptanan intrauterin dönemin esas proteini alfafetoprotein iken, fetus gelişimini tamamladıkça fetal karaciğerin olgunlaşmasıyla alfa-fetoprotein sentezi azalır; albümin, seruloplazmin, alkale fosfataz ,lipoproteinler gibi ürünlerin yapımı artar. Alkale fosfataz, eritrositler dahil, tüm hücrelerde bulunabilen ve hücre yıkımı ile ortama salınan bir proteindir.

Buradan yola çıkarak biz de çalışmamızda erken hemoliz ve indirekt hiperbilirubinemi göstergesi olarak serum alkale fosfataz düzeylerinin riskli bebeklerin hiperbilirubinemi gelişmeden önce tanınmasında faydalı olup olmadığını araştırdık.

Annenin gebelikte geçirdiği hastalıkların bir kısmı yenidoğanda hiperbilirubinemiye etkili olabilmektedir. Diyabet ve yüksek tansiyonun hiperbilirubinemide risk faktörü

olduğunu bildiren araştırmalar vardır. Çalışmamızda ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bunun nedeni, çalışmamızda yer alan hasta annelerin sayısının az olması olabilir.

Osborn, Frisberg, Gale, Phuapradit, Ho düşük doğum ağırlığı ile sarılık arasındaki yakın ilişkiye değinmişlerdir (22,60,62,68,69). Bircan ve arkadaşları da düşük doğum ağırlığının sarılık etiyojisinde rol oynadığını belirlemişlerdir (70). Gale ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada SGA'lı bebeklerde daha fazla oranda hiperbilirubinemi görüldüğünü bildirmişlerdir (22). Ancak bizim çalışmamızda tedavi alan vakaların doğum ağırlıkları açısından anlamlı fark saptanmadı. Bunun; alışmamızdaki vaka sayısının, doğum ağırlığının sarılık üzerine etkisini değerlendirmek açısından kısıtlı olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Asfiksi sarılığın sıklığını arttıran risk faktörlerinden biridir. Devam eden ciddi hiperkapni ve hipoksi bilirubin toksisitesi riskinde artmaya neden olarak erken dönemde fototerapi ve kan değişimi ihtiyacı doğurur (7). Çalışmamızda Apgar skoru bilinen 100 olgunun hepsinde skor 7'den büyüktü. Bu bebeklerin total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,319$). Bebeklerin hiçbirinde asfiksi bulunmaması nedeniyle, asfiksinin hiperbilirubinemi üzerindeki etkisi hakkında çalışmamızdan bir sonuç çıkarmak mümkün olmadı.

Sarıcı ve arkadaşları hemolitik hastalığı olan yenidoğanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada yüksek bilirubin değerleri ile birlikte hemolize bağlı olarak hematokrit değerlerinin de düştüğünü ve serum laktat dehidrogenaz ve alfa fetoprotein düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (47,48,51,52). Biz alışmamızda fototerapi ve kan değişimi ile tedavi edilen hastalarda, tedavi almayan hastalara göre hematokrit değerlerini daha düşük bulduk ve serum alkalen fosfataz değerlerini tedavi alan grupta anlamlı derecede yüksek bulduk. Bunun nedeninin; hemoliz ile birlikte eritrosit içi bir enzim olan alkalen fosfatazın plazmaya salınması ve serum değerlerini yükselttiği düşünüldü.

Taneli ve arkadaşları yenidoğanlarda yaptıkları bir çalışmada, seruloplazmin değerleri ile bilirubin değerleri arasında negatif bir korelasyon bulmuş (149), Tan ve arkadaşları kordon kanı alfa-fetoprotein düzeyinin neonatal hiperbilirubinemi yönünden risk altında olan yenidoğanları belirlemede kullanılabileceğini belirtmişlerdir (150). Köse ve arkadaşları neonatal hiperbilirubinemi ile serum albumin, prealbümin, total protein ve alfa-fetoprotein düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemişler, neonatal hiperbilirubineminin erken tanısı açısından prealbumini diğer parametrelerden daha önemli bir gösterge olarak bulmuşlardır (151). Ancak literatürde alkalen fosfataz ile ilgili yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda indirekt hiperbilirubinemi gelişen ve gelişmeyen bebeklerin alkalen fosfataz değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,23$). Ancak tedavi gereken hastalarda alkalen fosfataz anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$).

Yılmaz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Rh uygunsuzluğuna bağlı ağır hemolitik hastalığı ve hemofagositozu olan bir hastada serum alkalen fosfataz seviyelerinin arttığını göstermiş (130), yine El-Mauhoub ve arkadaşlarının Rh hemolitik hastalığı olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada; SGOT ve SGPT 'nin normal seviyelerine rağmen çok yüksek değerlere ulaşabilen alkalen fosfataz değerleri bulunmuştur (152). Bizim çalışmamızda sarılığı olan bebekler arasında fototerapi veya Exchange transfüzyon yapılmış ve yapılmamış olan olgular arasında alkalen fosfataz değerleri anlamlı derecede farklı bulundu. Fototerapi alan olgularda ortalama ALP $247,01 \pm 67,44$ U/L fototerapi almayan olgularda $152,94 \pm 48,59$ U/L olarak bulundu ($p=0,0001$). E.Transfüzyon yapılan grubun Alkalen fosfataz ortalamaları $277,20 \pm 64,36$ U/L E.Transfüzyon yapılmayan grubun ise $174,42 \pm 66,24$ U/L bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,012$). Ayrıca tedavi gerektiren olgularda serum Alkalen fosfataz değerleri arttıkça ilk 3 gün ölçülen Total Bilirubin değerlerinin de ALP ile korele olarak arttığı ve aralarında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($p=0,0001$).

Roth ve ark. hemolitik hastalığı olan hastalarda yaptıkları çalışmada D.Coombs pozitif olan hastalarda bilirubin değerlerinin daha yüksek seyrettiği ve komplikasyonların daha fazla görüldüğünü ayrıca E.Transfüzyon ile tedaviye daha fazla ihtiyaç duyduklarını göstermişlerdir (76). Bizim çalışmamızda D.Coombs pozitif olan olgularda serumda ALP ve total bilirubin değerleri, D.Coombs negatif olan olgulardan anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p=0,0001$). Ayrıca ortalama hematokrit değerlerinin daha düşük olduğu görüldü ($p=0,0001$). Bu bulgunun hemoliz şiddeti ile alkalen fosfataz değerleri arasında pozitif korelasyon olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Kılıç ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada anneye önceki doğumlarından sonra veya 28.haftada yapılan RHogam ile hemolitik hastalığın büyük ölçüde önlendiği gösterilmiş ve aynı bulgular pek çok çalışmada kanıtlanmıştır (63). Çalışmamızda annelerine doğumdan önce Rhogam yapılan ve yapılmayan bebeklerde, ALP ortalama değerlerine bakıldı. Rhogam yapılmayan anne bebeklerinde ortalama ALP değeri $216,79 \pm 77,37$ U/L, Rhogam yapılan anne bebeklerinde ise $149,74 \pm 44,89$ U/L bulundu. Bunun nedeninin RHogam yapılmayan anne bebeklerinde yüksek oranda gelişecek hemolizin alkalen fosfataz değerlerini yükseltmesi olduğu düşünüldü.

227 Rh uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalığı olan bebekle yapılan bir çalışmada, hemolitik hastalığın ikinci gebelik ve sonrasında daha fazla geliştiğini gösterilmiştir (119). Bizim çalışmamızda da 3 ve üzeri çocuklarda Alkalen fosfataz ortalama değeri $199,26 \pm 70,34$ U/L bulundu ve 1 çocuk, 2 çocuk, >3 çocuk gruplarının Alkalen fosfataz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,018$). 1. çocuklarda Alkalen fosfataz ortalamaları 2 ve 3 çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,049, p=0,038$). Bu bulgular yapılan çalışmalarla uyumlu bulundu.

Erken tanınmayan indirekt hiperbilirubinemi özellikle hemolitik hastalık varlığında kernikterusa neden olup uzun dönem sekillere yol açacaktır. Bizim çalışmamızda

bulduğumuz üzere; Rh uygunsuzluğu olan bebeklerde doğumdan sonra 6.saatte bakılan serum alkalen fosfataz değerleri indirekt hiperbilirubinemi gelişimi açısından yol gösterici olmamaktadır. Ancak fototerapi ve ya Exchange transfüzyon ile tedavi edilen hastalarda yüksek alkalen fosfataz seviyelerine rastlanmıştır. Bu nedenle; serum Alkalem fosfataz değerlerinin tedavi gerektirecek düzeyde yüksek bilirubin değerlerini öngörmeye yararlı bir parametre olabileceği söylenebilir.



6.SONUÇLAR

1.11.2008-1.6.2009 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde doğan 100 bebek çalışmaya alındı. Bu bebeklerden doğum sonrası ilk günde kan grubu, D.coombs, total ve direkt bilirubin, hematokrit, Alkalen fosfataz bakıldı. Anne ve bebek arasında Rh kan grubu uygunsuzluğu olan bebekler 72 saat hastanede gözlemlendi ve günlük total ve direkt bilirubin ölçümleri alındı. Anne ve bebek arasında kan grubu uygunsuzluğu olmayan ve 24 saat sonrasında sarılık bulgusu gözlenmeyen bebekler taburcu edildi,3. Gün sonunda hastalar sarılık açısından kontrol amacıyla tekrar görüldü. Bu çalışmanın sonucunda;

1. Tedavi gereken grubun ortalama doğum haftası $37,9\pm 1,22$ tedavi gerekmeyen grubun ise $38,03\pm 2,24$ bulundu. Grupların doğum haftası ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. ($p=0,813$).
2. Tedavi gereken grubun ortalama doğum kilosu $3155,71\pm 467,01$ gram tedavi gerekmeyen grubun ise $3219,91\pm 553,21$ gram bulundu. Hastaların doğum kilosu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. ($p=0,627$).
3. Tedavi gereken ve gerekmeyen hastaların cinsiyet ve doğum şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. ($p=0,806$). ($p=0,620$).
4. Tedavi gereken ve gerekmeyen hastaların Apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. ($p=0,374$). ($p=0,319$).
5. Tedavi gereken grubun Total bilirubin düzeyleri ile tedavi gerekmeyen grubun total bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulundu ($p=0,0001$).
6. Tedavi gereken grubun ortalama hematokrit değeri $43,36\pm 10,55$ tedavi gerekmeyen grubun ise $53,77\pm 7,13$ bulundu. Hastaların hematokrit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlemlendi. ($p=0,0001$)

7. Tedavi gereken grubun ortalama Alkalen fosfataz değeri $247,01 \pm 67,44$ U/L tedavi gerekmeyen grubun ise $154,25 \pm 56,07$ U/L bulundu. Hastaların Alkalen fosfataz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlemlendi. ($p=0,0001$).

8. Tedavi gereken grubun D.Coombs pozitifliği ve İVİG yapılma oranı, tedavi gerekmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). Tedavi gereken grupta Rhogam yapılma oranı tedavi gerekmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,036$).

9. E.Transfüzyon yapılan tüm hastalarda anne ve bebek arasında Rh uygunsuzluğu mevcuttu, bu hastaların hepsine İVİG verildi ve hastaların hiçbirinin annesine Rhogam yapılmamıştı.

10. E.Transfüzyon yapılan hastaların ortalama hematokrit değeri $45,27 \pm 19,1$ Alkalen Fosfataz değeri $277,2 \pm 64,36$ U/L, Fototerapi alan hastalarda ise hematokrit değeri $43,36 \pm 10,55$ Alkalen Fosfataz değeri ise $247,01 \pm 67,44$ U/L bulundu. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

11. Fototerapi alan grubun Alkalen fosfataz ve total Bilirubin ortalamaları Fototerapi almayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). Ayrıca E.Transfüzyon yapılan grubun Alkalen fosfataz ve Total Bilirubin ortalamaları da E.Transfüzyon yapılmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,012$).

12. Çalışmaya alınan 100 hastadan 83 tanesinin D.Coombs'u negatif, 17 tanesinin D.Coombs'u pozitif bulundu. D.Coombs pozitif hastaların 13 tanesinde (%76,5'i) anne ve bebek arasında Rh uygunsuzluğu vardı. Yine bu hastaların 11 tanesi (%64,7'si) İVİG almıştı ve D.Coombs pozitif hastaların %82,4'ünün annelerine Rhogam yapılmamıştı.

13. D.Coombs pozitif olan hastaların hematokrit,1,2 ve 3.gün bakılan total bilirubin ve Alkalen fosfataz değerleri karşılaştırıldı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,0001$).

14 Tedavi gerektiren olgularda serum Alkalen fosfataz değerleri arttıkça ilk 3 gün ölçülen Total Bilirubin değerlerinin de ALP ile korele olarak arttığı ve aralarında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi.($p=0,0001$).

15. İVİG alan hastalarda ortalama Alkalen fosfataz değeri $274,47\pm 43,02$ U/L, İVİG almayan hastalarda $165,3\pm 61,15$ U/L bulundu. İVİG ile tedavi edilmiş grubun Alkalen fosfataz ortalamaları İVİG almayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$).

16. İVİG almış grubun T.Bilirubin 1.,2.,3. Gün ortalamaları İVİG almayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001,p=0,009,p=0,002$).

17. Rhogam yapılmayan anne bebeklerinde ortalama ALP değeri $216,79\pm 77,37$ U/L, Rhogam yapılan anne bebeklerinde ise $149,74\pm 44,89$ U/L bulundu.

18. 3 ve üzeri çocuklarda Alkalen fosfataz ortalama değeri $199,26\pm 70,34$ U/L bulundu ve 1 çocuk,2 çocuk,>3 çocuk gruplarının Alkalen fosfataz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,018$). 1. çocuklarda Alkalen fosfataz ortalamaları 2 ve 3 çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,049,p=0,038$). 1. çocuk,2 .çocuk,>3 çocuk gruplarının T. Bilirubin 1.,2.,3. ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

7.ÖZET

Amaç: Yenidoğan bebeklerde indirekt hiperbilirubineminin erken tanısı için Alkalen fosfataz değerlerinin yeterli bir gösterge olup olmayacağını belirlenmesidir.

Yöntem: 1.11.2008-1.6.2009 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde doğan 100 bebek çalışmaya alındı. Bu bebeklerden doğum sonrası ilk günde kan grubu, D.coombs, total ve direkt bilirubin, hematokrit, Alkalen fosfataz bakıldı. Anne ve bebek arasında Rh kan grubu uygunsuzluğu olan bebekler 72 saat hastanede gözlemlendi ve günlük total ve direkt bilirubin ölçümleri alındı. Anne ve bebek arasında kan grubu uygunsuzluğu olmayan ve 24 saat sonrasında sarılık bulgusu gözlenmeyen bebekler taburcu edildi,3. Gün sonunda hastalar sarılık açısından kontrol amacıyla tekrar görüldü.

Bulgular: Fototerapi veya E.Transfüzyon ile tedavi edilen hastalar ile tedavi almayan hastalar arasında cinsiyet, doğum şekli, doğum haftası, doğum kilosunu, apgar skorları arasında anlamlı fark gözlenmedi. Ancak tedavi gereken olgularda total bilirubin, alkalen fosfataz değerleri anlamlı olarak yüksek, hematokrit değerleri ise anlamlı derecede düşük bulundu. Tedavi gereken grupta E.Transfüzyon yapılan tüm hastalarda anne ve bebek arasında Rh uygunsuzluğu mevcuttu, bu hastaların hepsine İVİG verildi ve hastaların hiçbirinin annesine Rhogam yapılmamıştı. Fototerapi ve E.Transfüzyon yapılan grubun Alkalen fosfataz ve total Bilirubin ortalamaları Fototerapi ve E.Transfüzyon almayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışmaya alınan 100 hastadan 83 tanesinin D.Coombs'u negatif, 17 tanesinin D.Coombs'u pozitif bulundu. D.Coombs pozitif hastaların 13 tanesinde (%76,5'i) anne ve bebek arasında Rh uygunsuzluğu vardı. Yine bu hastaların 11 tanesi (%64,7'si) İVİG almıştı ve D.Coombs pozitif hastaların %82,4'ünün annelerine RHogam yapılmamıştı. D.Coombs pozitif olan hastaların hematokrit,1,2 ve 3.gün bakılan total bilirubin ve Alkalen fosfataz değerleri karşılaştırıldı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulundu. Tedavi gerektiren olgularda serum Alkalen fosfataz değerleri arttıķa ilk 3 gün llen Total Bilirubin değerlerinin de ALP ile korele olarak arttığı ve aralarında pozitif yönde istatiksels olarak anlamlı korelasyon gözlendi. RHogam yapılmayan anne bebeklerinde ortalama alkalen fosfataz değerleri daha yüksek bulundu. 1. Çocuklarda Alkalen fosfataz ortalamaları 2. ve 3. Çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Sonuç: Fototerapi ve ya Exchange transfüzyon ile tedavi edilen hastalarda yüksek alkalen fosfataz seviyelerine rastlanmıştır. Bu nedenle serum Alkalen fosfataz düzeylerinin tedavi gerektirecek yüksek bilirubin değerlerinin öngörülmesinde yararlı bir parametre olabileceği söylenebilir

Anahtar Kelimeler: Rh uygunsuzluğu, Alkalen fosfataz, Hiperbilirubinemi

8.KAYNAKLAR

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

11. Cashore WJ. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Oski FA, Angelis CD, Feigin RD, McMillan JA, Warshaw JB, (eds). Principles and Practice of Pediatrics, Second ed, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994,pp 446-55.
12. Vural M. Bilirubin Nörotoksisitesi. Güncel Pediatri 2008;6:112-113.
13. Alpay F, Sarıcı SÜ, Tosuncuk HD, Serdar MA, İnanç N, Gökçay E. The value of firstday bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. Pediatrics 2000;106:16-22.
14. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114:297-316.
15. Friedman L, Lewis PJ, Clifton P, Bulpitt CJ. Factors influencing the incidence of neonatal jaundice. Br Med J 1978;1:1235-1237
16. Maisels JM, Gifford K, Antle CE, Leib GR. Jaundice in the healthy newborn infant: A new approach to an old problem. Pediatrics 1988;81:505-511
17. Newman TB, Easterling MJ, Goldman ES, Stevenson DK. Laboratory evaluation of jaundice in newborn. AJDC 1990;144:365-368
18. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Clinical application of transcutaneous bilirubin measurement. Acta Pediatr Scand 1990;79:385-390.
19. Linn S, Stepten C, Schoenbaum R, Rosner R. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1985;75:770-774.
20. Moore LG, Newberry MA, Freeby GM, Crnic LS. Increased incidence of neonatal hyperbilirubinemia at 3.100 m in Colorado. AJDC 1984;138:157-161.
21. Gale R, Serdman DS, Dollberg S. Epidemiology of Neonatal Jaundice in Jerusalem Population. J Pediatr Gastroentero and Nutr 1990;10:82-86

20. Narlı N, Satar M, Özlü F, Yapıcıoğlu H, Özcan K. Çukurova Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesi'ne yatırılan hiperbilirubinemili bebeklerin etiyolojik yönden değerlendirilmesi. Ç.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi 2004;29:51-55.
21. Jacqueline HC, Bernadette FR. Clinical Hematology Atlası.W.B. Saunders Company, Philadelphia,1999;127.
22. Sarıcı SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. Pediatrics 2004;113:775-780.
23. Adams JA, Hey DJ, Hall RT. Incidence of hyperbilirubinemia in breast-vs-formula fed infant. Clin Pediatrics 1985;24:69-73.
24. Maisels JM, Gifford K. Breast-feeding, weight loss and jaundice. J Pediatr 1983;102:117-118.
25. Schneider AP. Breast milk jaundice in the newborn. JAMA 1986;255:3270-3274.
26. Özkan H. Hiperbilirubinemide Risk Faktörleri. Güncel Pediatri 2008;6:119-120.
27. Kiulahan C, James E. The Natural history of neonatal jaundice. Pediatrics 1984;3:364-370.
28. Maisels JM, Gifford K. Neonatal jaundice in fullterm infants. Am J Dis Child 1983;137:561-562.
29. Seidman Ds, Arman Y, Roll D, Stevenson DK,Gale R. Grand Multiparity an Obstetric or Neonatal Risk Factor? Am J Obstet Gynecol 1988;158:1034-1039.
30. Kırımı E, Tuncer O, Koçer M, Ceylan A. Doğum eylemi sırasında uygulanan farklı dozda oksitosin ve salin solüsyonunun yenidoğan sarılığına etkisi. Medical Network GORM 2003;9:470.

31. Singhi S, Chookang E, Havist. Intrapartum infusion of aqueous glucose solution, transplacental hyponatremia and risk of neonatal jaundice. *Br. J Obstet Gynecol* 1984;9:1014-1018
32. Johnson JD, Aldrich M, Angels PL. Oxytocin and neonatal hyperbilirubinemia. *Studies of bilirubin production. Am J. Dis Child* 1984;138:1047-50.
33. Drevy KJ, Landow SA, Gross SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics* 1980;66:417-419
34. Acunaş B. Hiperbilirubinemide tedavi. *Güncel Pediatri* 2008;6:114-118
35. Stevenson DK, Bartoletti AL, Johnson JD. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production of infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1979;94:956-958.
36. Stratton JA, Miller RD, Schmitt P. Effect of maternal parasitic disease on the neonate. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985;8:141-142.
37. Atay E, Bozaykut A, İpek İO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2005;2:56-58
38. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1991;324:169-174.
39. Brown AK. Hyperbilirubinemia in black infants. *Clin Pediatr* 1992;10:712-715.
40. Narlı N, Satar M, Özlü F, Yapıcıoğlu H, Özcan K. Çukurova Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesi'ne yatırılan hiperbilirubinemili bebeklerin etiyolojik yönden değerlendirilmesi. *Ç.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;29:51-55.
41. Haberal Ş, Özkan H, Oğuz A, Gülay H, Sarıgül F. Neonatal indirekt hiperbilirubinemili olguların retrospektif incelenmesi. *D.E.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi* 1996;10:86-89.
42. Say B, Ozand P, Berkel I, Çelik N. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Acta Paediatr* 1965;54:319.

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

53. Kocabay K, Öncü T, Koç A, Güvenç H, Aygün D, Soyly F, Bektaş S. Elazığ'da yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etyolojisinin araştırılması ve prognoz. F.Ü.Sağlık Bil. Dergisi 1996;10:63-67.
54. Satar M, Atıcı A, Evliyaoğlu N, Narlı N, Savaş N, Posat M. Çukurova bölgesinde yenidoğan hiperbilirubinemisi. Ege Tıp Dergisi 1997;36:23-26.
55. Özmert E, Erdem G. İndirekt hiperbilirubinemi ve nörotoksisite. Katkı pediatri dergisi 1995;16:701-707.
56. Schoetzau A, Hillebrand B. Neonatal morbidity of children of diabetic mothers. ZGebersthilfe- Prenatol 1990;194:58-64.
57. Adams JA, Dennis JH, Hall RT. İncidence of hyperbilirubinemia in breast- vs. formula-fed infants. Clin Pediatr 1985;24:69-73.
58. Lucas A, Baker B. Breast milk jaundice in premature infants 1986;61:1063-1067.
59. Clarkson JE, Cowan JO, Herbison GP. Jaundice in full healthy neonates- a population study. Aust Paediatr 1984;20:303-308.
60. Osborn LM, Reiff ML, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate. Pediatrics 1984;73:520-525.
61. American Acedemy of Pediatrics Subcommite on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus. Pediatrics 2001;108:763-765.
62. Frisberg Y, Zelicovic I, Merlob P. Hyperbilirubinemia and influencing factors in term infants. Israel J Med Science 1989;25:28-31.
63. Kılıç İ, Ergin H, Çakaloz İ. Yenidoğan dönemi indirekt hiperbilirubinemi olgularının değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005;14:20-25.
64. Bülbül A, Okan F, Uslu S, İşçi E, Nuhoglu A. Term bebeklerde hiperbilirubineminin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin araştırılması. Türk Pediatri Arşivi 2005;40:204-210.

65. Özkaya H, Bahar A, Özkan A, Kandemir F, Göçmen İ, Mete Z. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ABO, Rh ve subgrup uyumsuzlukları. *Türk Pediatri Arşivi* 2000;35:30-35.
66. Yiğit Ö, Sezgin B, Özgürhan G, Cambaz N. İndirekt hiperbilirubinemili olguların değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2006;2:41-46.
67. Drew JH, Barrie J, Horaçek J, Kitchen WH. Factors influencing jaundice in immigrant Greek infants. *Arch Dis Child* 1978;53:49-52.
68. Phuapradit W, Chaturachinda K, Auntlamai S. Risk faktors for neonatal hyperbilirubinemia, *Med Assoc Thai* 1993;76:424-428.
69. Ho NK. Neonatal jaundice in Asia. *Bailieres Clin Haematol* 1992;5:131-142.
70. Bircan İ, Canatan D, Ertuğ H. Hiperbilirubinemili 140 yenidoğan bebeğin retrospektif değerlendirilmesi. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Dergisi* 1984;2:109-118.
71. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. Manegement of hyperbilirubinemia in newborn: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003;112:1264-1273.
72. Maisels MJ. Jaundice .In: Avery G, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatal Pathophysiology & Management of the Newborn*. Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp: 765-819.
73. Elster AB. The effect of maternal age, parity and prenatal care on perinatal outcome in adolescent mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:845-847.
74. Linn S, Stephen C, Schoenbaum R, Rosner R. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:770-774.
75. Buchan PC. Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia after induction of labour wit oxytocin. *Br J Hematol* 1979;2:1255-1257.

76. Roth K.S, Kappas A, Drummond GS, Manola T et al. Sn-protoporphyrin use in the management of hyperbilirubinemia in term newborn with direct coombs-positive ABO incompatibility. *Pediatrics* 1988;8:485-497.
77. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006;175:587-590.
78. Tuygun N, Tıraş Ü, Şıklar Z, Erdeve Ö, Tanyel G, Dallar Y. Yenidoğan uzamış sarılığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37:138-143.
79. Guaner RI, Drew JH, Watkins AM. Jaundice: Clinical practice in 88.000 liveborn infants. *Aust NZ Journal Obst.and Gynaecology* 1992;3:186-192.
80. Alpay F. Yenidoğan sarılığı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2004;2:689-697.
81. Barss P, Comfort K. Ward desing and neonatal jaundice in tropics: report of an epidemic. *Brit Med J* 1985;291:400-401.
82. Kahveci M, Çeltik C, Acunaş B. Yenidoğan dönemindeki patolojik sarılıklı olguların değerlendirilmesi. *Sted* 2004;13:215-219.
83. Hardy JB, Drage JS, Jackson EC. Serum bilirubin level in newborn infant. The collaberative perinatal project of the national institutes of neurological disorders. *Johns Hopkins Med J* 1971;128:265.
84. Graziani LJ, Mitchell DG, Kornhouser M. Neurodevelopmental of preterm infants; neonatal neurosonographic and serum bilirubin studies. *Pediatrics* 1992;89:229-234.
85. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992;90:741-743.
86. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002;109:846-851.

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

100. Ahlfors B. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994;93:488-496.
101. Palmer DC, Drew JH. Jaundice, a 10 year review of 41000 live born infants. *J Pediatr* 1983;19:86-89.
102. Katar S, Devecioglu C, Özel AK, Susaklı . Kan değişimi yapılan yenidoğan bebeklerde hiperbilirübinemi etyolojisinin değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 33(3): 174-177, 2006.
103. Daoud A, Abu-Ekteish F, Rimawi H, Kakish K, Abu-Hejja A. Neonatal exchange transfusion: a Jordanian experience, *Ann Trop Pediatr* 20: 57-60, 2000.
104. Duman N, Özkan H, Serbetçioğlu B, Öğün B, Kumral A and Avcı M. Long-term follow-up of otherwise healthy term infants with marked hyperbilirubinemia: should the limits of exchange tranfusion be changed in Turkey *Acta Pediatr* 93:361-367, 2004.
105. Nwaesei CG, Van Aerde J, Boyned M, Perlman M. Changes in auditory brainstem responses in hyperbilirubinemic infants before and after exchange transfusion. *Pediatrics* 74: 800-803, 1984.
106. Bhutani VK, Johnson LH, Koren R. Treating acute bilirubin encephalopathy before its too late. *Contemp Pedso* 22: 57, 2005.
107. AlOtaibi SF, Blaser S, MacGregor DL. Neurological Complications of kernicterus. *Can J Neurol Sci* 32: 311-315, 2005.
108. Önderoğlu L. Rh uygunsuzlugunda tanı, takip ve protokolleri. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve dogum ABD, Kadın Dogum Dergisi* 26: 3, 2002.
109. Acunas B. Hiperbilirübinemide tedavi. *Güncel Pediatri Dergisi*, 114-118, 2004.
110. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatric Neuroloji* 29: 410-421, 2003.
111. Harris, H. (1990) The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. *Clin. Chim. Acta* 186, 133±150.

112. Coleman JE. (1992). Structure and mechanism of alkaline phosphatase. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 21, 441-483.
113. Boyer, S. (1961). Alkaline phosphatase in human sera and placenta. *Science*, 134, 1002.
114. Simopoulos TT, Jencks WP. (1994). Alkaline phosphatase is an almost perfect enzyme. *Biochemistry*. 33, 10375-10380.
115. Erbil, K. (2007). Laboratuvar testleri ve klinik kullanımı. Copyright GATA Komutanlığı Basımevi, Ankara.
116. Johnson LH, Clinical and Laboratory Observations A Case of Rhesus Hemolytic Disease With Hemophagocytosis and Severe Iron Overload Due to Multiple Transfusions *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*: 2006; 28: 290-292
117. L. Beckman, G. Beckman, S.S. Magnusson , Human Hereditary Factors Influencing the Levels of the Alkaline Phosphatases in Maternal Serum and Cord Serum , 1971;21:69-77
118. Dennis E. Freer, Reference values for selected enzyme activities and protein concentrations in serum and plasma derived from cord-blood specimens *Clin.Chem.*25/4,565-569(1979)
119. M .Kumpel Lessons learnt from many years of experience using anti-D in humans for prevention of RhD immunization and haemolytic disease of the fetus and newborn *Clin Exp Immunol*. 2008 October; 154(1): 1–5.
120. Nicilini U, Fetal liver dysfunction in Rh alloimmunization, *Biochemistry*. 28, 10364-10382
121. Bruns LA, Outcomes in a Population of Healthy Term and Near-Term Infants With Serum Bilirubin Levels of $\geq 325 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 19 \text{ mg/dL}$) Who Were Born in Nova Scotia, Canada, Between 1994 and 2000, *Pediatrics*. 2008; 122, 119-124

122. Michael Sgro, Douglas Campbell and Vibhuti Shah, Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada, *Cmaj* ,September 12, 2006; 175 (6).
123. Uzunoğlu N, Alkalen Fosfataz Enziminin Fizikokimyasal Özellikleri. *T Klin J Med Sci* 1998, 18
124. Patricia M. Crofton, Properties of alkaline phosphatase isoenzymes in plasma of preterm and term neonates , *Clin. Chem.*33/10, 1778-1782(1997)
125. Tan KL. *T Klin Pediatri* 1996, Yenidoğanda Direkt Coombs Pozitifliği 5:144-146
126. GREENOUGH A. Intravenous Immunoglobulin in Neonatal Rhesus Hemolytic Disease , *Indian pediatrics* 2008: 45
127. Alonso JG, Decaro J, Marrero A et al , Repeated direct fetal intravascular high-dose immunoglobulin therapy for the treatment of Rh hemolytic disease, *J Perinat Med* 1994; 22: 415–19.
128. Urbaniak SJ. ADCC (K cell) lysis of human erythrocytes sensitized with Rhesus alloantibodies. II. Investigation into mechanism of lysis. *Br J Haematol* 1979; 42: 315–28.
129. Hensleigh B, Hemolytic Disease of the Newborn: Lowest Achievable Incidence Rates , *JAMA* 1991; 266:2562-2562.
130. Yılmaz, Sebnem , A Case of Rhesus Hemolytic Disease With Hemophagocytosis and Severe Iron Overload Due to Multiple Transfusions- *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*: 2006 - 28 - 5 : 290-292
131. Ostrea EM Jr. Cepeda EE, Fleury CA, Balun JE. Red cell membrane lipid peroxidation and hemolysis secondary to phototherapy. *Acta Paediatr Scand.* 1985;74: 378-81.
132. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Acta Paediatr.* 1996;85: 277-9.

133. Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality. *Pediatrics*. 2007;120 (1):27 –32
134. Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Kernicterus in sick and preterm infants (1999–2002): a need for an effective preventive approach. *Semin Perinatol*. 2004;28 (5)319-325
135. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr*. 2000;89 (10):1213 –1217
136. AlOtaibi SF, Blaser S, MacGregor DL. Neurological complications of kernicterus. *Can J Neurol Sci*. 2005;32 (3):311 –315
137. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al. editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders; Philadelphia: 2003. pp. 1318–1320.
138. Bolarin DM. Bone specific alkaline phosphatase protein, total alkaline phosphatase activity and lactate dehydrogenase in sera of patients with sickle cell disease. *Haematologica*. 2001;31:51–56.
139. Allen FH, jr, Diamond LK, Vaughan VC. Erythroblastosis fetalis. II. Prognosis in relation to history, maternal titer and length of fetal gestation. *Pediatrics*. 1950 Sep;6(3):441–451.
140. Donohue Wl, Mullinger Ma, Cook eg, Snelling ce. A survey of the Rh problem in Toronto, 1947-1952. *Am J Obstet Gynecol*. 1954 Feb;67(2):233–247.

141. Hsia Dyy, Hsia Hh, Gellis Ss. A micromethod for serum bilirubin. *J Lab Clin Med.* 1952 Oct;40(4):610–615.
142. Teate Hl. Maternal factors that influence the severity of erythroblastosis fetalis. *Obstet Gynecol.* 1955 Jun;5(6):819–825
143. Wiener as, Wexler Ib. Modification of the technic of treating erythroblastosis fetalis by exchange transfusion. *Pediatrics.* 1951 Jul;8(1):117–127.
144. Fairweather DV, Billewicz W, Loraine JA, Bell ET. Endocrine function in rhesus iso-immunization. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1972 Feb;79(2):97–106.
145. Pridmore BR, Robertson EG, Walker W. Liquor bilirubin levels and false prediction of severity in rhesus haemolytic disease. *Br Med J.* 1972 Jul 15;3(5819):136–139.
146. Jennings ER, Dibbern HH, Hodell FH, Monroe CH, Peckham NH, Sullivan JF, Pollack W. Long Beach (California) experience with Rh immunoglobulin. *Transfusion.* 1968 May–Jun;8(3):146–148.
147. Dibbern HH, Monroe CH, Jennings ER. Antibodies of Rh isoimmunization. *Obstet Gynecol.* 1968 Dec;32(6):805–812
148. Lucas A, Brooke OG, Baker BA, Bishop N, Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child.* 1989;64:902–909.
149. 14. Taneli N, Fadioğlu M, Anal Ö, Özkan H. Prematüre bebeklerde kordon kanı bakır ve seruloplazmin düzeyleri. *Ege Üniv Tıp Fak Der* 1989; 28 (2):803-06.
150. Tan KK, Logonath A, Roy AC, Goh HH, Karim SM, Rotnam SS. Cord plasma alfa-fetoprotein values and neonatal jaundice. *Pediatrics* 1984; 74(6): 1065-8.

151. Köse G, Taneli N, Kaya Ş, et al. Neonatal hiperbilirubinemide kordon kanı prealbumin, albumin, total protein, total bilirubin, alfa-fetoprotein değerleri. Türkiye Milli Pediatri Derneği XXXII. Kongresi Bildiri Özetleri, istanbul, 1988.

152. Cutaneous erythropoiesis--an unusual manifestation of Rh hemolytic disease. El-Mauhoub M, Parida SN, Kishan J, Soni AL, Nagarajan S. Indian J Pediatr. 1989 May-Jun;56(3):411-3.

