



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TERM YENİDOĞANLARDA REBOUND
HİPERBİLİRUBİNEMİ RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Aslıhan KISA ÖKSÜZOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TERM YENİDOĞANLARDA REBOUND
HİPERBİLİRUBİNEMİ RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Aslıhan KISA ÖKSÜZOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif ÖZALKAYA
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

Bizden her konuda desteklerini esirgemeyen değerli başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Resul Karakuş'a,

Çalışmamda bana yol gösteren, destek ve emeklerini esirgemeyen, beni yüreklendiren, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım tez danışmanım, değerli hocam; Sayın Doç. Dr. Elif Özalkaya'ya,

Uzmanlığa ilerleyen bu yolda yenidoğan bebeklerin hayatlarına sevgiyle, bilgiyle ve emekle dokunmayı öğreten Neonatoloji kliniğimizin eğitim sorumlusu; çok değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Güner Karatekin'e,

Hekimlik sanatını yılların verdiği tecrübeyle yoğurarak bizlere aktaran ve uzmanlık eğitimimiz süresince destekleri ile her zaman yanımızda bulunan değerli hocamız, Sayın Prof. Dr. Abdülkadir Bozaykut'a,

Zeynep Kamil'de geçirdiğim bu dört yıl içerisinde gerek tecrübelerinden gerekse bilgilerinden çokça faydalandığım, çocuk hekimliği adına kendisini örnek aldığım değerli hocamız, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğimizin Eğitim Sorumlusu; Sayın Prof. Dr. Rabia Gönül Sezer Yamanel'e,

Zeynep Kamil'i sıcacık bir yuva olarak hissettiren, meslek hayatımız boyunca kullanacağımız bilgileri bizlerle sabırla paylaşan, her biri diğerinden tatlı ve şahsına münhasır canım uzman abi ve ablalarıma,

Hekimlik mesleğini icra etmenin her geçen gün zorlaştığına şahit olduğumuz şu zamanlarda, yandal eğitimlerim esnasında kendilerini tanıma şansını bulduğum, mesleklerini severek devam ettiren ve örnek aldığım, bana çalışma azmi kazandıran, bilgilerini fedakârca aktaran çok değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Sevilay Topçuoğlu'na, Doç. Dr. Selim Sancak'a, Doç. Dr. Emre Dinçer'e, Doç. Dr. Nevzat Aykut Bayrak'a, Doç. Dr. Mustafa Çakan'a, Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu'na, Dr. Emek Uyur Yalçın'a, Dr. Merve İşeri Nepesov'a, Doç. Dr. Nurdan Erol'a ve Dr. Abdullah Alpınar'a,

Nöbetlerde birlikte sabahladığım, ailemden daha çok vakit geçirdiğim, çok severek çalıştığım her biri birbirinden değerli olan asistan ve hemşire arkadaşlarıma ve tüm Zeynep Kâmil ailesine,

Son olarak hayatımın her anında daima yanımda olan canım anneme, babama, ablama, kardeşime, kıymetli ve biricik eşime desteklerinden ötürü en içten sevgilerimi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aslıhan KISA ÖKSÜZOĞLU

İstanbul - 2024



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. YENİDOĞAN SARILIĞI.....	3
2.2. BİLİRUBİN METABOLİZMASI.....	3
2.2.1. İntrauterin Dönem Bilirubin Metabolizması	4
2.2.2. Yenidoğanda Bilirubin Metabolizması	4
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.3.1. Genetik, Etnik ve Ailesel Faktörler	5
2.3.2. Maternal ve Obstetrik Faktörler	6
2.3.3. Bebeğe Ait Faktörler	7
2.3.4. Çevresel Faktörler	8
2.4. YENİDOĞAN SARILIĞINDA NEDENLER	8
2.4.1. Fizyolojik Sarılık.....	9
2.4.2. Patolojik Sarılıklar.....	10
2.4.3. İzimmün Hemolitik Hastalık	12
2.4.4. Uzamış Sarılık	17
2.5. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ	17
2.5.1. Bilirubin Kaynaklı Nörolojik Disfonksiyon (BIND)	17
2.5.2. Akut Bilirubin Ensefalopatisi (ABE)	18
2.5.3. Kronik Bilirubin Ensefalopatisi (CBE) (Kernikterus)	18
2.6. HİPERBİLİRUBİNEMİNİN ÖNGÖRÜLMESİ VE ÖNLENMESİ	19
2.6.1. Hiperbilirubineminin Tespit Edilmesi	19
2.6.2. Risk Faktörleri	19

2.6.3. Sarılığın değerlendirilmesi	20
2.6.4. Taburculuk Öncesi Değerlendirme ve Taburculuk Sonrası İzlem.....	21
2.7. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ	23
2.7.1. Fototerapi	24
2.7.2. Kan Değişimi.....	28
2.7.3. İntravenöz İmmünglobulin (IVIG).....	29
2.7.4. Farmakolojik Tedaviler	29
2.8. HİPERBİLİRUBİNEMİ TEDAVİSİ SONRASI TAKİP VE REBOUND HİPERBİLİRUBİNEMİ.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
3.1. ETİK KURUL VE TEZ KONUSU HAKEM ONAYI.....	32
3.2. ARAŞTIRMANIN BÖLGESİ	32
3.3. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ	32
3.3.1. Araştırmaya Alınma Kriterleri.....	32
3.3.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	32
3.3.3. Araştırmanın Akış Şeması	33
3.3.4. Tanı Yöntemleri	33
3.3.4.1. Yenidoğan hiperbilirubinemi tanısı:.....	33
3.3.4.2. Rebound hiperbilirubinemi tanısı:	34
3.3.4.3. Doğum haftasına göre tanımlama:	34
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR

ABE	: Akut bilirubin ensefalopatisi
APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
AGA	: Gestasyon haftasına uygun tartılı (Appropriate for gestational age)
B/A	: Bilirubin/Albumin oranı
BIND	: Bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon
CBE	: Kronik bilirubin ensefalopatisi
ETCO	: End-tidal karbonmonoksit
FTS	: Fototerapi Sınırı
G6PD	: Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
GH	: Gestasyon haftası
HTC	: Hematokrit
IVIG	: İntravenöz immunoglobulin
LGA	: Gestasyon haftasına göre fazla tartılı (Large for gestational age)
SGA	: Gestasyon haftasına göre düşük tartılı (Small for gestational age)
TSB	: Serum total bilirubin
TcB	: Transkutan bilirubin
UDP	: Uridin difosforat
UDPGT	: Uridin difosfoglukuronozil transferaz
UGT1A1	: Uridin difosfoglukuronozil transferaz 1A1 geni

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Yenidoğan bebeklerde indirekt hiperbilirubinemi risk faktörleri	12
Tablo 2.2.	Bilirubin Üretiminin Arttığı Durumlar	14
Tablo 2.3.	Bilirubinin Azalmış Konjugasyonuna Neden Olan Durumlar	16
Tablo 2.4.	Bilirubinin Artmış Enterohepatik Dolaşımı ve Azalmış Bilirubin Atılımına Neden Olan Durumlar	16
Tablo 2.5.	Kernikterus Klinik Özellikleri	19
Tablo 2.6.	Gebelik Yaşı <35 Hafta Olan Bebeklerde Fototerapi ve Kan Değişimi Sınırları	25
Tablo 4.1.	Hastaların natal özelliklerinin gruplara göre dağılımı	37
Tablo 4.2.	Hastaların ve annelerinin kan gruplarının gruplara göre dağılımları....	38
Tablo 4.3.	Hastaların kan uyumsuzluklarının gruplara göre dağılımı.....	39
Tablo 4.4.	Maternal hastalıkların gruplara göre dağılımı	40
Tablo 4.5.	Hastaların eşlik eden ek hastalıklar açısından gruplara göre dağılımı..	41
Tablo 4.6.	Hastaların fototerapi süresinin, hastane kalış süresinin ve tedavi başlanma postnatal yaşının karşılaştırması	42
Tablo 4.7.	Fototerapi tedavisine ilave tedavi ihtiyacı	44
Tablo 4.8.	Hastaların hemogram değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.9.	Hastaların laboratuvar sonuçları	45
Tablo 4.10.	Hastaların hastane yatış süresince beslenme şekilleri.....	46
Tablo 4.11.	Hastaların Fototerapi sınırı ile serum total bilirubin seviyeleri arasında birim farklarının karşılaştırılması	46
Tablo 4.12.	Rebound hiperbilirubinemi varlığı risk faktörlerinin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Hiperbilirubinemili term yenidoğanın değerlendirilme algoritması	11
Şekil 2.2.	Yeni yenidoğan sarılık nomogramı (düz çizgiler) ve 1999 Bhutani nomogramı (kesikli çizgiler) karşılaştırmalı olarak	22
Şekil 2.3.	Gestasyon haftası ≥ 35 olan yenidoğanlarda saat cinsinden postnatal yaş ve yaşa göre fototerapi tedavisi için kullanılan eşik değerleri verilmiştir.	25
Şekil 2.4.	Gestasyon haftası 35 altında olan yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi eşik değerleri	26
Şekil 2.5.	Gestasyon haftası ≥ 35 olan yenidoğanlarda saat cinsinden postnatal yaş ve yaşa göre kan değişimi için kullanılan eşik değerleri verilmiştir.	28
Şekil 4.1.	Grupların doğum şekli ve cinsiyete göre karşılaştırılması.....	37
Şekil 4.2.	Hastaların kan uyuşmazlıklarının dağılımı	40
Şekil 4.3.	Hastaların tedavi başlama postnatal yaşının karşılaştırması (saat)	43

ÖZET

Giriş ve Amaç: İndirekt hiperbilirubinemi başka bir sağlık problemi olmayan yenidoğanlarda sık olarak karşımıza çıkan hastane yatış sebeplerinden biridir. Fototerapi sonrası takip üzerine rehberler bulunmamaktadır. Rebound hiperbilirubinemiye sebep olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi hem hastane kalış süresinde kısalma ve buna bağlı maliyetlerde azalmayı sağlamakta, hem de hastane yatışlarına bağlı bebeklerde görülebilecek diğer riskleri azaltmakta büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda amacımız yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yenidoğan sarılığı tanısı ile yatan ve tedavi alan term yenidoğanlarda rebound hiperbilirubinemi görülen ve görülmeyen bebekleri değerlendirilerek risk faktörlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza SBÜ Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde Ocak 2020 ve Ocak 2023 tarihleri arasında hiperbilirubinemi tanısı ile yatan majör konjenital anomalisi olmayan, term, rebound hiperbilirubinemi görülen 125 hasta ile rebound hiperbilirubinemi görülmeyen 125 hasta olmak üzere toplam 250 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyeti, doğum ağırlığı, gebelik haftası, doğum şekli, kan grubu uyumsuzlukları, maternal hastalık varlığı, bebekte diğer eşlik eden hastalıkların varlığı, hiperbilirubinemi nedeni aldığı tedavi, tedavi başlandığındaki postnatal yaşı, fototerapinin devam ettiği gün süresi ve laboratuvar değerleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 250 yenidoğanın gestasyon yaşları 37+0 - 41+0 hafta; doğum tartısı 1940 gr - 4940 gr aralığında belirlendi. Tek değişkenli logistik regresyon analizinde gestasyonel yaş küçük olması ($p=0,001$), direkt coombs pozitifliği ($p=0,0001$), ABO uyumsuzluğu varlığı ($p=0,001$), hastanede kalış süresi ($p=0,0001$), tedavi başlama postnatal yaşı ($p=0,006$), total bilirubin düşüklüğü ($p=0,0001$), total bilirubin/albumin oranı ($p=0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli logistik regreyon analizi sonucunda gestasyonel yaş düşük olması ($p=0,002$), hastanede kalış süresi (gün) fazla olması ($p=0,031$), fototerapi başlama total serum bilirubin düşük olması ($p=0,002$) ve rebound total bilirubin değerinin yüksek olması ($p=0,001$) rebound hiperbilirubinemi varlığını etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Hastanın gestasyonel yařının dūřuk olması, hastanede kalıř sūresi (gūn) fazla olması, fototerapi bařlama total serum bilirubinin dūřuk olması ve fototerapi bařlama postnatal yařının (saat) kūuk olması rebound hiperbilirubinemi için risk faktōrleridir.

Anahtar kelimeler: Hiperbilirubinemi, rebound, sarılık, term, yenidoğan



ABSTRACT

Aim: Indirect hyperbilirubinemia is a common occurrence in newborns without other health problems and is one of the reasons for hospitalization. There are no guidelines for follow-up after phototherapy. Identifying risk factors that may lead to rebound hyperbilirubinemia is crucial for reducing hospital stay and associated costs, as well as mitigating other risks in hospitalized infants. Our study aims to evaluate term newborns admitted with a diagnosis of neonatal jaundice and undergoing phototherapy in our neonatal intensive care unit, comparing infants with and without rebound hyperbilirubinemia to determine risk factors.

Materials and Methods: A total of 250 patients were included in our study conducted at SBÜ Zeynep Kâmil Women's and Children's Hospital Neonatal Intensive Care Unit between January 2020 and January 2023, comprising 125 patients with term rebound hyperbilirubinemia and 125 patients without rebound hyperbilirubinemia, without major congenital anomalies. Patient characteristics including gender, birth weight, gestational age, mode of delivery, ABO incompatibility, maternal diseases, presence of other concurrent illnesses in the infant, treatment received for hyperbilirubinemia, postnatal age at the start of treatment, duration of phototherapy, and laboratory values were examined.

Results: The gestational ages of the 250 newborns ranged from 37+0 to 41+0 weeks, and birth weights ranged from 1940 g to 4940 g. In univariate logistic regression analysis, lower gestational age ($p=0.001$), positive direct Coombs test ($p=0.0001$), presence of ABO incompatibility ($p=0.001$), length of hospital stay ($p=0.0001$), postnatal age at treatment initiation ($p=0.006$), low total bilirubin levels ($p=0.0001$), total bilirubin/albumin ratio ($p=0.0001$) were statistically significant. Multivariate logistic regression analysis identified lower gestational age ($p=0.002$), longer hospital stay ($p=0.031$), lower starting total serum bilirubin levels for phototherapy ($p=0.002$), and higher rebound total bilirubin levels ($p=0.001$) as factors influencing the presence of rebound hyperbilirubinemia.

Conclusion: Lower gestational age, longer hospital stay, lower starting total serum bilirubin levels for phototherapy, and higher rebound total bilirubin levels are risk factors for rebound hyperbilirubinemia.

Keywords: Newborn, term, jaundice, rebound, hyperbilirubinemia



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İndirekt hiperbilirubinemi başka bir sağlık problemi olmayan yenidoğanlarda sık olarak karşımıza çıkan ve hastane yatış sebeplerinden biri olan bu yüzden üzerinde durulması gereken bir konudur. Bilirubin hemoglobin yıkımı sonucunda ortaya çıkar ve yenidoğan bebeklerde kan düzeyi 5-7 mg/dl' nin üzerine çıkması durumunda ciltte ve sklerada gözle görünür hale gelir (1). Bu tabloya sarılık denir. Yenidoğan bebeklerin büyük çoğunluğunda yaşamın ilk haftasında total bilirubin düzeyinde artış ve klinik sarılık görülmektedir (2).

Genellikle fizyolojik sınırlarda kalan ve bebeğe zarar vermeyen bu tablo yenidoğanın fizyolojik sarılığı olarak bilinir ve tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Ancak kan bilirubin seviyesinin yenidoğanda kalıcı beyin hasarı (nörotoksik etki) oluşturabileceği kadar yükseldiği durumlar görülebilir ve bu durum patolojik sarılık olarak isimlendirilir (3). Bu durumlarda dikkatli olmak gerekmektedir. Aksi takdirde bebeklerde kernikterus olarak bilinen ve kanda yükselen bilirubin düzeyinin kan-beyin bariyerini geçerek beyin ve beyincikte birikmesi ve kalıcı hasar oluşturmasıyla giden tablo karşımıza çıkabilmektedir (4).

Yenidoğan sarılığında özellikle riskli bebeklerin takip edilmesi ve patolojik yüksek bilirubin değerlerinin erken tespiti görülebilen komplikasyonları büyük ölçüde azaltmıştır (5). Erken teşhis konulması kadar önemli olan bir diğer konuda tedavinin ivedilikle başlanmasıdır. Tedavide en sık kullanılan yöntem fototerapidir. Fototerapi tedavisi sonrası bakılan bilirubin düzeyi 'rebound bilirubin' ile hastaların takipleri sağlanmakta ve fototerapiye yanıtları değerlendirilmektedir. Rebound bilirubin düzeyi tedavi süresi, efektif fototerapi uygulanabilmesi, bebeğin ve annenin kan grupları, fototerapi başlanan bilirubin seviyesi gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Rebound bilirubin düzeyi fototerapi tedavi sınırının üzerinde olan vakalarda tekrar tedavi ihtiyacı oluşmakta, hastane kalış süreleri uzamakta, bazı vakalarda hastaneye tekrar yatış gerekmekte ve bebeğin anne ile uyumu sekteye uğramaktadır. Tüm bu açılardan etkin tedavi uygulanması büyük önem taşımaktadır. Rebound bilirubin düzeyinin fototerapi tedavisi gerektirecek düzeyde çıkmasına rebound hiperbilirubinemi denilmektedir. Rebound hiperbilirubinemiye sebep olabilecek risk

faktörlerinin belirlenmesi hem hastane kalış süresinde kısalma ve buna bağlı maliyetlerde azalmaya hem de hastane yatışlarına bağlı bebeklerde görülebilecek diğer riskleri azaltmakta büyük önem taşımaktadır. Öte yandan fototerapi tedavisinin kesilme süresinin gereğinde fazla uzatılması da ileriki dönemlerde çocuklarda malignite riskinde artış, immün sistem hastalıklarının görülme sıklığında artış, çocukluk çağı epilepsi sıklığında artış gibi nadir ve uzun dönem yan etkilere sebep olabilmektedir (6).

Bizim bu çalışmada amacımız yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yenidoğan sarılığı tanısı ile yatan ve tedavi alan term yenidoğanlarda rebound hiperbilirubinemi görülen ve görülmeyen bebekler değerlendirilerek risk faktörlerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YENİDOĞAN SARILIĞI

Sarılık kan bilirubin düzeyinin yükselmesine bağlı vücutta, ciltte ve sklerada sarı renk görülmesidir. Ciltte sarılık ancak total serum bilirubin (TSB) düzeyi 5 mg/dl yi geçtiğinde görülür (1). Genellikle selim bir tablodur ancak yenidoğanların ufak bir kısmında yüksek bilirubin düzeyleri kalıcı ciddi beyin hasarı hatta ölüm ile sonuçlanan düzeylere ulaşabilir. Tanı gecikmesi veya tedavinin zamanında başlanamaması durumlarında kernikterus gelişebilir. Bu hastalarda ciddi nörolojik sekel ve bilirubin ensefalopatisi görülebilmektedir (4). Tüm bu nedenlerden dolayı yenidoğanların sarılık açısından takibi büyük önem taşımaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi postnatal taburculuk saatlerine göre bebeklerin kontrole çağırılma zamanlarını düzenlemiş, erken taburcu olanların daha erken kontrole gelmesini önermiştir. 24 saatten önce taburcu olan bebekler postnatal 72. saatinde, 24-48. saat arasında taburcu olanların postnatal 96. saatinde, 48-72. saat arasında taburcu olanların ise postnatal 120. saatlerinde tekrar değerlendirilmelerini önermektedir (7).

2.2. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Bilirubin “heme” in metabolize olması ile ortaya çıkan son üründür, yaklaşık %80’ i ömrünü tamamlayan eritrosit hücrelerinden oluşmaktadır. %20’sini ise yapısında heme bulunan enzimler ve myogloblin oluşturur (8). Heme yıkımı sonucu insanlarda günlük yaklaşık 4 mg/kg bilirubin üretilmektedir. Eritrosit yıkımı, retikuloendotelial sistemde (RES) hemoglobinin bilirubine dönüşümü dalak, kemik iliği, karaciğerde meydana gelmektedir. Heme oksijenaz adı verilen enzim heme halkasını açarak safra pigmenti olan biliverdine, biliverdin redüktaz enzimi ise biliverdini bilirubine çevirir. Oluşan bilirubin konjuge olmamış, indirekt bilirubindir. İndirekt bilirubin lipofiliktir ve plasenta, kan-beyin bariyeri, hepatosit hücre membranı gibi membranlardan kolayca geçebilir. Unkonjuge formdaki bilirubinin büyük çoğunluğu plazmada taşınımını albümine bağlanarak gerçekleştirir, geri kalanlar ise yağda çözünür formdadır ve dokulara direkt geçebilir. Albüminle taşınan unkonjuge bilirubin karaciğer hepatosit hücrelerinin bazolateral membranı üzerinde bulunan

taşıyıcı mekanizma ile hücre içine alınır (9). Hücre içine alınan konjuge olmamış bilirubin endoplazmik retikulumdaki sitozolik bağlayıcı proteinlere ve γ - proteinine yönlendirilir. Burada uridin difosfoglukuronozil transferaz (UDPGT) enzimi tarafından bilirubin monoglukoride dönüştürülür. Sonrasında transglukorinidaz enzimi ile bilirubin diglukronid oluşturulur. Bu formdaki bilirubin artık suda eriyebilmektedir ve konjuge bilirubin adını alır. Konjuge bilirubin önce safra kesesine sonra oradan bağırsağa geçer. Bağırsak bakterileri aracılığıyla urobilinojene çevrilir. Bir kısmı bağırsaktan atılırken bir kısmı enterohepatik yol üzerinden böbreğe ulaşır ve urobilin olarak idrar ile atılır (9-10).

2.2.1. İntrauterin Dönem Bilirubin Metabolizması

Yetişkin bireylere oranla intrauterin dönemde karaciğer bilirubini kandan alma ve konjuge etme özellikleri açısından yeterince gelişmemiştir. UDPGT enzim miktarı 17-30. gestasyon haftalarında (GH) fetüs karaciğerinde erişkindeki düzeyinin %0,1' i kadardır. 30-40. GH arasında ise ancak %1'i seviyesine çıkmaktadır. Erişkinde bulunan aktivite düzeyine ulaşması postnatal 6-14. haftada mümkün olur. Fetal bilirubin plasenta aracılığıyla anne karaciğerine geçer ve atılımı gerçekleşir. Bu sebepten dolayı yenidoğan bebeklerde doğumda sarılık görülmesi eşlik eden hemolitik hastalık yoksa çok nadirdir (10).

2.2.2. Yenidoğanda Bilirubin Metabolizması

Yenidoğanda bilirubin metabolizması yaşamın diğer dönemlerine göre farklılıklara sahiptir.

- UDPGT aktivitesi erişkin düzeyin %0,1-1' i seviyesindedir, yeterli düzeye ulaşmamıştır.
- Yenidoğan eritrosit hücre volümü fazla, yaşam süresi ise kısadır (90 gün). Yapılan çalışmalarda soluk havası kullanılarak CO miktarı belirlenerek yenidoğanın günlük 8-10 mg/kg civarında bilirubin ürettiği görülmüştür. Bu da erişkin düzeyin 2 katına denk gelmektedir (11).
- Bilirubin taşınması ve bağlanması için kullanılan albümin aktivitesi daha azdır.

- Karaciğer ekskresyon yapabilme kapasitesi daha azdır.
- Bağırsak florası gelişimini tamamlamadığı için konjuge olmuş bilirubini sterkobilin ve ürobiline çevirme oranı daha azdır. Buna bağlı dışkı ve idrarla atılım azalır, unkonjuge formda karaciğere döner.
- İntestinal beta-glukuronidaz enziminin aktivitesi fazla olduğu için enterohepatik yol ile serbest dolaşan bilirubin Emilimi artmıştır (11).
- Anne sütü alan bebeklerde yapılan araştırmalarda, anne sütünde bulunan beta glükuronidaz enziminin bağırsaktan bilirubin Emilimini arttırdığı görülmüştür (12).

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Yenidoğan sarılığı tedavi ve takiplerinde kan bilirubin düzeylerini etkileyen risk faktörlerinin biliniyor olması büyük önem taşımaktadır.

2.3.1. Genetik, Etnik ve Ailesel Faktörler

Term yenidoğanların büyük çoğunluğunda postnatal ilk günlerde fizyolojik sarılık görülür. Fakat sarılık seviyeleri ve takip süreleri farklı coğrafi bölgelerde ve ırklarda değişiklik göstermektedir. Total serum bilirubin (TSB) değeri tepe noktasına sıklıkla postnatal 3-4. günlerinde ulaşır.

Siyah ve beyaz ırk karşılaştırıldığı zaman Asya ırkında TSB artış hızı fazla, konsantrasyonu daha yüksek, fizyolojik sarılık süresi daha uzundur (13). Siyah ırkta G6PD eksikliği sık görülmesine rağmen sarılık oranı beyazlara göre daha azdır. Bilirubin değerleri yüksek olan bölgelerde yapılan çalışmalarda bağırsaktan emilim, konjugasyonun azalması veya ekskresyonun bu durum ile ilişkili olduğu kanıtlanamamıştır (14).

Uridin difosfoglükuronozil transferaz 1A1 (UGT1A1) gen mutasyonları:

Uridil difosfoglükuronozil transferaz enziminin birçok formundan biri olan 1A1 izoformu Uridin difosfoglükuronozil transferaz 1A1 (UGT1A1) bilirubin konjugasyonundan sorumludur. Enzime ait gende mutasyon olması durumunda bilirubinin konjugasyonu etkilenir. Yine bu gendeki varyasyonlara bağlı toplumsal

farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Asya, Afrika ve beyaz ırk arasında gende bulunan promoter bölgede timin-adenin baz dizilerinin farklı sayılarda tekrar etmelerinden kaynaklı polimorfizmler olduğu görülmüştür. Promoter bölgede mutasyon olması durumunda enzim aktivitesinin azalması ile Gilbert Sendromu adı verilen tablo ortaya çıkar (15). Promoter bölge varyasyonlarının yenidoğanlarda 0-96. saatler arasında TSB değerlerini daha fazla artırdığı, sarılık süresinin uzamasına neden olduğu ve anne sütü alan yenidoğanlarda uzamış sarılığı artırdığı gösterilmiştir (16).

2.3.2. Maternal ve Obstetrik Faktörler

Sigara kullanımı: Gebelikte ve sonrası dönemde sigara içicisi annelerin bebeklerinin hiperbilirubinemi görülme riskinin daha az olduğu düşünülmektedir. Sigara, içerdiği maddeler ile enzim aktivite indüksiyonu yapmakta ve anneler daha kısa süre anne sütü ile bebeklerini beslemektedir tezine dayandırılmaktadır (11).

Diyabet: İnsülinin anabolik özelliği sebebiyle annesi diyabetik yenidoğanlarda eritropoetini arttırarak polisitemiye neden olur ve hiperbilirubinemi riskini arttırır. Anne sütündeki beta glukuronidaz aktivitesi sağlıklı gebelere göre yaklaşık 3 kat artmıştır. Artan enzim aktivitesi enterohepatik döngüde artışa sebep olarak sarılık oluşumunu destekler (17-18).

İlaçlar: Bupivakain benzeri epidural anestezi ilaçları uygulandığı vakalarda ve oksitosin yardımıyla doğum sancısının başlatıldığı durumlarda bebeklerde sarılık görülme ihtimalinin arttığı görülmüştür. Oksitosin antidiüretik özelliğe sahiptir ve infüzyonu sırasında elektrolitsiz dekstroz çözeltileri ile beraber verilir. Bu infüzyon sonrası doğan bebekler incelendiğinde eritrosit osmotik fragilitelerinin arttığı, hiponatremi ve hipoosmolarite, hematokrit düzeyinde azalma görüldüğü saptanmıştır. Bu hemolitik mekanizmaya bağlı bilirubin düzeylerinin arttığı düşünülmektedir (19). Narkotik ajanlar, aspirin, fenobarbital gibi ilaçlar ise annelere verildiğinde yenidoğanlarda bilirubin seviyesini azaltmaktadır (11).

Kord kanı bilirubini: Yenidoğanda kord kanından bakılan total bilirubin değeri ile takiplerde alınan venöz kan bilirubini arasında bağlantı olduğu görülmüştür (11).

2.3.3. Bebeğe Ait Faktörler

Doğum ağırlığı ve gestasyon haftası: <38 hafta doğan bebekler ve doğum ağırlığı <2500 gram olan bebeklerde sarılık görülme sıklığı daha yüksektir. Gestasyon haftası azaldıkça risk artmaktadır. Yapılan çalışmalarda 36 haftadan önce doğan yenidoğanlarda sarılık riskinin 40 hafta doğan bebeklere göre yaklaşık 13 kat fazla olduğu görülmüştür (20).

Cinsiyet: Erkek cinsiyette kız cinsiyete göre hiperbilirubinemi riski daha fazladır (11).

Yetersiz beslenme ve kilo kaybı: Yenidoğan bebeklerde anne sütünün yetersiz olmasına bağlı mama başlanmasının geciktiği durumlarda tartı kayıplarında artış ve günlük kalori alımında azalmalar olabilmektedir. Bu durum bebeğin enterohepatik döngüsünü artırarak hiperbilirubinemi görülme riskini artırmaktadır (11). İçeriğinde hidrolize kazein bulunan mamalar zengin aminoasit içerikleri sayesinde whey proteini içeren mamalara göre daha yüksek kaloriye sahiptir ve bu mamalar ile beslenen bebeklerde sarılık görülme oranı çok daha düşüktür (21).

Anne sütü alımı: Anne sütü alan yenidoğanlarda mama ile beslenenlere göre bilirubin düzeylerinin 12 mg/dl den yüksek değerlere çıkma ihtimali 3-4 kat fazladır. Yenidoğan sarılığı nedeniyle hastane yatışı yapılan bebeklerin %90' ının anne sütü ile beslendikleri görülmüştür. Anne sütü sarılık ilişkisi incelendiğinde 2 farklı tabloda sarılık görüldüğü saptanmıştır. İlki anne sütü ile beslenmeme sarılığı ya da erken anne sütü sarılığıdır. Yaşamın 2-5. günlerinde görülür. Açlık ve enterohepatik sirkülasyonun indüklenmesi en önemli sebeplerdir (22). Bebeği emzirmeye postnatal 1. saatte başlanması ve yeterli miktarda olacak şekilde günde 10-12 kez emzirmeye dikkat edilmesi, emzirme danışmanlığı alınması ve tartı kaybının <%8 şeklinde tutulması ve yakın izlemi önerilmektedir (23). İkinci sarılık şekli ise anne sütü sarılığıdır. Doğum sonrası 5-7. günlerde başlar 2.hafta bilirubin düzeyi tepe yapar, nadiren 20 mg/dl' yi geçer, yaklaşık 3. ayda normal değerlere iner. Altta yatan neden tam olarak çözülememiş olmakla birlikte anne sütü içeriğinde bulundurduğu yağ asitleri, metal iyonları sayesinde hepatik glukuronil transferazı inhibe ettiği ve bilirubin enterohepatik dolaşımını arttırdığı düşünülmekte konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (11-15).

Mekonyumun geç çıkması: Mekonyum yoğun miktarda bilirubin içerir ve mekonyum çıkışı erken olan bebeklerde kan bilirubin değerleri daha az seviyelerde görülür (24). Sezeryanla doğan bebeklerde annenin aldığı anestezi ilaçlarının etkisiyle fetüs sinir sisteminin etkilendiği ve mekonyumun diğer bebeklerden daha geç çıktığı ve buna bağlı hiperbilirubinemi riskinin arttığı görülmüştür.

Diğer nedenler: Polisitemi, sefal hematoma gibi durumlarda bilirubin düzeyinde artış görülmektedir (11). Makat doğumlarda travmaya sekonder ekimoz ve hematomlara bağlı hiperbilirubinemi riski artmıştır (19). Göbek kordonunun klemplenme süresinin 5 dakikayı geçmesi kan eritrosit hacmini yaklaşık 1,5 katına çıkarmakta ve kan bilirubin düzeyinde artışa neden olmaktadır (19).

2.3.4. Çevresel Faktörler

Fenolik deterjanlar: Dezenfeksiyon amacıyla kullanılan fenolik deterjanlar bilirubin seviyesinde artışa sebep olmaktadır.

Deniz seviyesine göre yükseklik: Yapılan çalışmalarda deniz seviyesinden yükseğe çıkıldıkça hiperbilirubinemi görülme riskinin arttığı saptanmıştır. Altta yatan mekanizmanın kan hematokrit düzeyinin artmasına bağlı bilirubin yükünün artması, konjugasyon ve bilirubin salgısının bozulması ve buna bağlı klirensinin gecikmesi olduğu düşünülmektedir (25).

İlaçlar: Seftriakson, sefaperazon, sulfonamid ve aspirin gibi ilaçlar bilirubin yerine albümine tutunurlar ve sarılık riskini artırır (11-24).

2.4. YENİDOĞAN SARILIĞINDA NEDENLER

Kan bilirubin seviyesinin 5 mg/dl üzerine çıkması halinde bebeklerde sarılık gözle görünür hale gelir. Sarılık ilk olarak yüzde başlar ve baştan ayağa doğru (sefalokaudal) ilerler. Yapılan çalışmalarda sefalokaudal yayılım ile kan bilirubin seviyelerinin birbirleri ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. TSB 4-8 mg/dl iken yüz ve sklerada, >15 mg/dl iken ise ayaklarda gözle görünür sarılık mevcuttur (26).

Yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi predominant olarak yükselen bilirubinin tipine göre ikiye ayrılmaktadır. Ekskresyon ve drenaj aşamalarında

aksaklıklar direkt hiperbilirubinemiye, bilirubin metabolizmasının alım ve konjugasyon bozuklukları ise indirekt hiperbilirubinemiye neden olmaktadır. İndirekt bilirubin yüksekliği yenidoğan bebeklerde daha çok görülmektedir ve genellikle fizyolojiktir. Direkt hiperbilirubinemi ise daha az görülür ve her zaman patolojiktir. Sepsis, anne karnında geçirilen enfeksiyonlar ve ileri derece hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda direkt ve indirekt hiperbilirubinemi birlikte görülebilmektedir (27).

2.4.1. Fizyolojik Sarılık

Neredeyse tüm bebeklerde postnatal 1. haftada kan bilirubin seviyesi 2 mg/dl'yi geçmektedir ve bu bebeklerin %60'ında klinik sarılık görülebilmektedir. Bu tabloya fizyolojik sarılık denir.

Fizyolojik sarılık postnatal 1. günün sonunda görülür. Miad doğan bebeklerde 3-5.günlerde tepe değerine ulaşır ve 2-3 günde azalarak ilk haftada normal aralığına döner. <35 hafta doğan bebeklerde ise 5-6. günlerde tepe değerine ulaşır ve normal aralığa ulaşması 3 haftayı bulur ve daha ciddi seyretmektedir (15).

Fizyolojik hiperbilirubinemi nedenleri:

1. Fetal eritrosit yapımının fazla, yaşam süresinin kısa olması, bağırsakta yararlı bakteri sayısının az olması ve beta- glukuronidaz enziminin yeterli aktivasyona ulaşamamış olması gibi nedenlerin bilirubin üretiminin artmasına sebep olması
2. Bilirubinin kandan karaciğer hücreleri içerisine alınması mekanizmasının erişkin düzeyde gelişmemiş olması
3. Bilirubin konjuge edilmesi için kullanılan transferaz enzim yetersizliği
4. Bilirubin eksresyonunda azalma olması (15).

Tanı Kriterleri:

1. Yenidoğanda sarılığın postnatal 24. saatten sonra görülmesi
2. Total serum bilirubinde saatlik 0,2 mg/dl veya günlük 5 mg/dl den az yükselme görülmesi
3. TSB seviyesinin postnatal yaş (saat)'a göre risk düzeyinin belirlendiği grafikte 95 persentilin altında görülmesi

4. Direkt serum bilirubin düzeyinin 1,5-2 mg/dl'den düşük görülmesi
5. Term yenidoğan bebeklerde sarılığın 10-14. günden kısa süreli görülmesi tanı kriterleridir (11).

Geçmişte kullanılan TSB düzeyinin 12,9 mg/dl'yi geçmediği durumlar fizyolojik sarılıktır genellemesi günümüzde kullanılamamaktadır. Fizyolojik sarılık tanısı koymak için bebeğin doğum haftası, postnatal yaşı, risk faktörleri, laboratuvar değerleri, klinik özellikleri dikkate alınmalı ve değerlendirme buna göre yapılmalıdır.

Term ve sağlıklı yenidoğan bebeklerde serum total bilirubin düzeyinin postnatal yaşa (saat) göre bilirubin persentilinin gösterildiği nomogramlar mevcuttur. Bu grafikler kullanılarak bilirubin düzeyinin tedavi gerektirecek düzeyde olup olmadığı belirlenerek sonrasında kriterlere uyan ve tedavi gerektirmeyen bebeklerde fizyolojik sarılık tanısı konulması daha doğru bir yaklaşım olmaktadır.

Amerikan Pediatri Akademisi (APA)'nin 2022 yılında revize edilen klinik uygulama kılavuzuna göre 35 hafta ve üzerinde doğan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi risk faktörleri belirlenmiştir. Tedavi gerektirmesinden bağımsız risk faktörlerine sahip bebeklerin daha yakından izlenmesi gerekmektedir. Belirtilen risk faktörlerinin belirlenmesi için bebeğin fizik muayene bulgularının, laboratuvar verilerinin, anne öyküsünün detaylı değerlendirilmesi önerilmektedir (28).

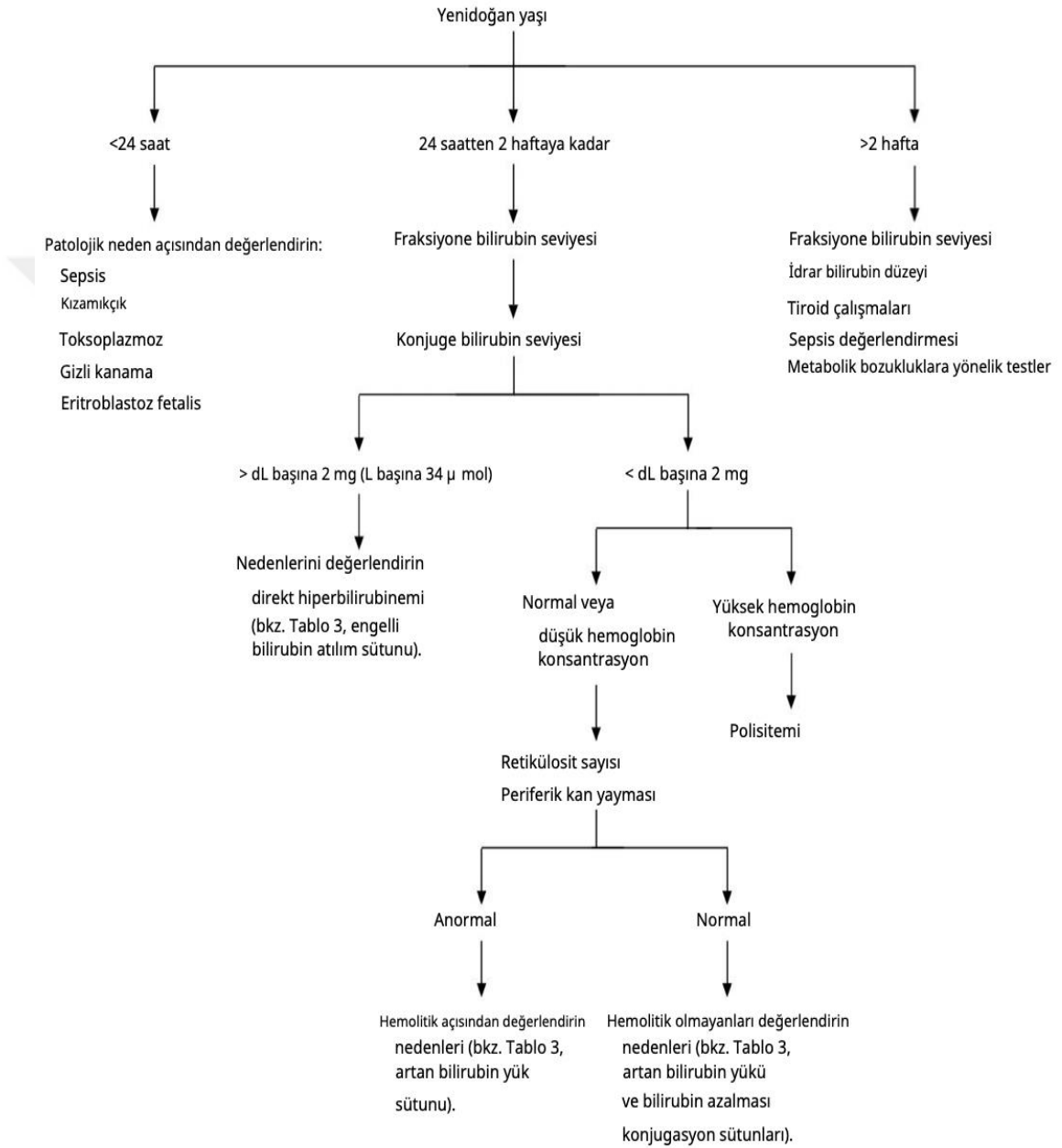
2.4.2. Patolojik Sarılıklar

Fizyolojik sarılık ve anne sütü ilişkili sarılık dışındaki tüm durumlar patolojik sarılık olarak isimlendirilir.

Tanı kriterleri: (En az birinin varlığı patolojik sarılık tanısı koydurmaktadır).

1. Postnatal ilk 24 saatte hiperbilirubinemi görülmesi
2. TSB seviyesinin 5 mg/dl/gün' ün üzerinde artış göstermesi
3. Bilirubin nomogramına göre TSB düzeyinin fototerapi sınırını geçmesi
4. Klinik olarak sarılığın term bebeklerde 2 haftadan, pretermelerde ise 3 haftadan uzun sürmesi

5. Direkt bilirubinemi varlığı (TSB <5 mg/dl iken direkt bilirubinin 1 mg/dl üzerinde, TSB> 5 mg/dl iken direkt bilirubinin TSB'nin %20'sinden fazla olması).
6. İdrar renginin koyu olması



Şekil 2.1. Hiperbilirubinemili term yenidoğanın değerlendirilme algoritması

Tablo 2.1. Yenidoğan bebeklerde indirekt hiperbilirubinemi risk faktörleri (15).

• Artmış bilirubin yükü ○ Hemolitik hastalık ▪ Rh, ABO ve diğer kan grubu uyumsuzlukları ▪ Eritrosit membran defektleri (herediter sferositoz, eliptositoz vb) ▪ Eritrosit enzim eksiklikleri (G6PD eksikliği, piruvat kinaz eksikliği vb) ▪ Hemoglobinopatiler ○ Diğer nedenler ▪ Sepsis ▪ Damar dışına kanama ▪ Polisitemi ▪ Diyabetik anne çocuğu • Artmış enterohepatik dolaşım ○ Anne sütü sarılığı ○ Pilon stenozu ○ İnce ya da kalın barsak obstrüksiyonu • Azalmış bilirubin klirensi ○ Prematürite ○ G6PD eksikliği • Doğumsal metabolik hastalıklar ○ Crigler-Najjar sendromu tip 1 ve 2 ○ Gilbert sendromu ○ Galaktozemi ○ Tirozinemi ○ Hipermetiyoninemi • Endokrin nedenler ○ Hipotiroidizm ○ Hipopituitarizm

2.4.3. İzimmün Hemolitik Hastalık

Yenidoğan bebeklerde hemolitik hastalık, fetal eritrositlerin maternal dolaşıma geçerek anne izoimmunizasyonunu uyarak antikor üretmesi temeline dayanmaktadır. Immunglobulin G grubu antikorlar, plasental yoldan fetal dolaşıma dönerek fetal eritrosit yüzeyinde bulunan antijenik alanlara bağlanır ve eritrositlerin parçalanmasına sebep olurlar. Hemoliz sıklıkla ekstrasvasküler alanda olmakta olup

antikor miktarındaki artışa bağlı damar içinde de görülebilmektedir. İnsidansı anne ve bebek arasındaki kan grup uyumsuzlığı türüne göre değişmektedir (10, 11).

Rh uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık

Yenidoğan hemolitik hastalıklarının en önemlisi Rh uyumsuzluğuna bağlı görülendir. Rh sisteminde 40'ın üzerinde antijen mevcut olup en sık 5 tanesi kullanılmaktadır (D,C,c,E,e). Yenidoğanda hemolitik hastalıktan ise en sık Rh Antijen D sorumlu tutulmaktadır.

Rh negatif annenin dolaşımına Rh pozitif fetusun kan hücrelerinin geçmesi sonrası Rh immünizasyonu gerçekleşir. Duyarlılaşıma için 0,05-0,1 ml kan geçişi yeterli olmaktadır. Bu geçiş en sık doğum esnasında olmakla birlikte düşük ve fetomaternal transfüzyonla olabilmektedir (29).

Rh pozitif eritrositle annenin ilk karşılaşması sonrası Ig M formunda antikorlar üretilir ve bu immün yanıt yavaş gerçekleşir. Plasentayı geçemeyen Ig M antikorlar bebek üzerinde etki oluşturmaz. İkinci kez Rh pozitif eritrosit ile karşılaşma olduğunda ise immün yanıt çok daha hızlı ve güçlü oluşmaktadır. Ig G formunda üretilen antikorlar plasentayı geçerek fetal eritrosit yüzeyine tutunur ve dalakta yıkılmasını sağlayarak hemolitik hastalığa neden olur. Hastalık şiddeti annenin ürettiği antikor miktarına ve fetusun hemolizi kompanse etme yeteneğine göre değişmektedir. Tekrarlayan gebeliklerde görülme riski artmaktadır (30).

Doğumdan önce aşırı fetal eritrosit yıkımının en tehlikeli sonucu anemi iken doğum sonrası dönemde kanda bilirubin gibi toksik ürünlerin artması ve artmış hematopoeze bağlı görülen hepatosplenomegalidir.

Önlenmesi: Eşi Rh pozitif olan ve immünize olmamış Rh negatif tüm gebelere gebeliğin 28. haftasında anti D immunglobulin tedavisi uygulanmalıdır (11).

ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık

Yenidoğan hemolitik hastalıklarının en sık görülenidir. 0 kan grubu annelerin A ve B kan grubu bebekleri olması halinde görülür. Anne dolaşımında bulunan anti A ve anti B antikorları fetal eritrositlerde bulunan A veya B antijenlerine tutunması sonucu yıkıma neden olur ve hemolitik hastalık gelişir. Fetal eritrositlerde A veya B antijen miktarının az olması ve diğer dokularda da antijenlerin varlığı nedeniyle Rh

uyuşmazlığına göre daha hafif seyretmektedir. Coombs testi vakaların yaklaşık 3'te 1'inde pozitif olmaktadır (24).

Glukoz-6- fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği

Yenidoğan hemoliz ve hiperbilirubinemisine neden olan enzim defektlerinden en sık görülenidir. X'e bağlı resesif kalıttır. Afrika ve Akdeniz ülkelerinde sık görülür (31). Yenidoğan eritrositleri oksidatif strese karşı daha savunmasızdır. G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda enfeksiyon, ilaç veya kimyasal madde maruziyetinde hemoliz ve bilirubin konjugasyon defekti sonucu hiperbilirubinemi görülme riski artar. Hiperbilirubinemi genellikle ilk 24 saatte ortaya çıkar ancak pik yapması 5-6 günü bulduğu için fizyolojik sarılık ile karıştırılabilmektedir. Yüksek riskli toplumlarda açıklanamayan uzamış sarılık vakalarında G6PD eksikliği akla gelmeli ve tarama testleri yapılmalıdır (32).

Hereditör sferositoz, eliptositoz gibi eritrosit membran hereditör defektleri yenidoğan döneminde hemoliz ve hiperbilirubinemiye neden olmaktadır.

Eritrositlerin vasküler sistem dışına çıkarak yıkılmasına ve bilirubin seviyesinde artışa neden olan sefal hematoma, intrakraniyal kanama, pulmoner hemoraji ve vücutta olan diğer kanamalar gibi durumlar da yenidoğanlarda klinik sarılığa neden olmaktadır (15).

Tablo 2.2. Bilirubin Üretiminin Arttığı Durumlar (35, 36).

İmmün hemolitik hastalıklar	Hemoglobin ilişkili hastalıklar			Diğer sebepler
	Enzim eksiklikleri	Membran defektleri	Hemoglobinopatiler	
• ABO uyuşmazlığı	• G6PD eksikliği	• Hereditör Sferositoz	• Talasemiler	• Sepsis
• Rh uyuşmazlığı	• Pirüvat kinaz eksikliği	• Hereditör Eliptositoz	• Orak hücreli anemi	• Polisitemi
• Subgrup Uyuşmazlığı	• Konjenital Eritropoetik porfiri	• Hereditör Stomatositozis	• Diğer Hemoglobinopatiler	• Kanamalar (Ekimoz, hematoma)
				• İlaçlar

Bilirubin klirensinde azalma

Crigler-Najar sendromu tip 1 otozomal resesif kalıttır. Doğum sonrası ilk 72 saatte bilirubin düzeyi süratle artış gösterir. Agresif seyirlidir ve kernikterusa sebep olabilir. Tanı karaciğer biyopsisinde glukuronil transferaz enzim yokluğunun gösterilmesi ile konulmaktadır. Tedavide amaç nörolojik sekel oluşumuna engel olmaktır. Karaciğer transplantasyonu ile enzim üretiminin sağlanması kesin tedavisidir.

Crigler-Najar sendromu tip 2 ise daha sık görülür ve benign seyreder. Otozomal dominant kalıttır. Kernikterus gelişme riski daha düşüktür. Hastalığın sebebi glukuronil transferaz enzim aktivitesinin yetersiz olmasıdır. Fenobarbital ile enzim aktivitesinin artırılmasıyla tedavi edilir.

Gilbert sendromu bilirubin glukuronidasyonunun en sık görülen kalıtsal bozukluğudur. Bilirubin konjugasyonundan sorumlu enzim olan UGT1A1 gen promoter bölgesinde mutasyon görülmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Otozomal dominant kalıttır (33).

Hastalık genellikle ergenlik çağında dehidratasyon, açlık, menstrasyon gibi sebeplerle tetiklenerek semptomatik hale gelir. Kan bilirubin seviyesinde ciddi düzeyde yükselme ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma beklenmez. Genellikle tedavi gerektirmez. Yenidoğan döneminde sarılığa eşlik eden Gilbert sendromu varlığı sarılık süresini ve şiddetini arttırmaktadır (34).

Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi kan indirekt bilirubin seviyesinde yükseklik ile seyredebilir. Yenidoğanlarda 14 günü geçen sarılık durumlarında hipotiroidi akla gelmelidir (11).

Galaktozemi, tirozinemi, hipermetiyoninemi gibi doğumsal metabolik hastalıklar indirekt bilirubin yüksekliği ile seyredebilmektedir. Galaktozemi daha sık görülür. Hastalar sıklıkla tartı kaybı, beslenememe, kusma, karaciğer boyutlarında artış ile başvurmaktadır (11).

Tablo 2.3. Bilirubinin Azalmış Konjugasyonuna Neden Olan Durumlar (35, 36).

UGT1A1 aktivitesinde azalma ile ilişkili	Farklı mekanizmalar ile
• Anne sütü sarılığı	• Maternal diyabet
• Gilbert Sendromu	• Galaktozemi
• Crigler-Najjar sendromu tip 1 ve 2	• Panhipopituitarizm
• OATP-2 polimorfizmi	
• Lucey Driscoll sendromu	
• Hipotiroidi	

Enfeksiyonlar

Bakteri kaynaklı sepsiste bilirubin yıkımı bozularak indirekt bilirubin artışına neden olmaktadır. Ancak kan indirekt bilirubin seviyesindeki artışın sepsisin nadir bulgularından olduğu unutulmamalıdır. Kan direkt ve indirekt bilirubin seviyesinin beraber yükseldiği durumlarda TORCH grubu konjenital enfeksiyonlar öncelikli olarak düşünülmelidir (11).

Tablo 2.4. Bilirubinin Artmış Enterohepatik Dolaşımı ve Azalmış Bilirubin Atılımına Neden Olan Durumlar (35, 36).

Artmış enterohepatik dolaşım	Biliyer tıkanıklıklar	Enfeksiyon	Kromozom anomalileri	Metabolik bozukluklar	İlaçlar
• Kistik fibrozis	• Biliyer atrezi	• Sepsis	• Turner sendromu	• Alfa-1 antitripsin eksikliği	• Aspirin
• İleal atrezi	• Koledok kisti	• Üriner sistem enfeksiyonları	• Trizomi 21	• Kistik fibrozis	• Asetaminofen
• Pilor Stenoza	• Primer sklerozan kolanjit	• Hepatitler	• Trizomi 18	• Galaktozemi	• Kortikosteroidler
• Hirschsprung hastalığı	• Dubin-Johnson sendromu	• Sifiliz		• Hipotiroidi	• Eritromisin
	• Rotor sendromu				

2.4.4. Uzamış Sarılık

Miadında doğan bebeklerde sarılığın (bilirubin >10 mg/dl) 2 haftayı aşan sürede devam etmesine denir. En sık nedenleri arasında anne sütü sarılığı, sefal hematoma gibi nedenlerle ekstrasvasküler kanama olması, hemolitik hastalıklar, hipotiroidi ve idrar yolu enfeksiyonu bulunmaktadır. Kolestazi ekarte etmek önemlidir. Bunun için idrar rengine dikkat etmek ve idrar direkt bilirubin düzeyine bakmak gerekmektedir (24).

2.5. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ

Şiddetli hiperbilirubinemili yenidoğanlarda (>35 haftalık gebelikte TSB>25 mg/dl olarak tanımlanır) bilirubin kaynaklı nörolojik bozukluklar meydana gelebilir. Bunlardan en önemlileri kernikterus ve bilirubin ensefalopatileridir. Erken doğum, asfiksi, kraniyal kanamalar, bilirubinin albümin ile taşınmasını engelleyen ilaç kullanımı gibi tablolarda kernikterus daha az artmış bilirubin düzeylerinde de meydana gelebilmektedir. Bu açıdan dikkatli olmak önemlidir. Beyne geçen bilirubin düzeyi, prematüre doğuma bağlı beyin bariyerinin zayıf olması beyinde toksisite gelişme riskini artırır (24).

2.5.1. Bilirubin Kaynaklı Nörolojik Disfonksiyon (BIND)

Serbest (bağlanmamış) bilirubinin kan-beyin bariyerini geçerek beyin dokularına tutunması sonucu oluşan seçici hasardan kaynaklanan nörotoksik hasar spektrumunu ifade eder. BIND akut ve kronik bilirubin ensefalopatisi, kernikterus ve daha hafif nörolojik bozuklukların tümünü içerir. Beyin bariyerini geçen serbest formdaki bilirubinin beyin hücrelerine bağlanması sonrası hem moleküler hem sitolojik hasar vererek nekroz veya apoptoz ile hücre ölümüne neden olur. Bebeklerde en sık okulomotor ve işitsel fonksiyonlardan sorumlu bazal ganglionu ve beyin sapı çekirdeklerini etkiler. Zihinsel durum, kas tonusu ve ağlama şeklinin 0-3 arasında puanlar ile değerlendirildiği BIND skorlama sistemi belirlenmiş ve klinik bulgu ciddiyetinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (37, 38).

2.5.2. Akut Bilirubin Ensefalopatisi (ABE)

Total serum bilirubin düzeyi <30 mg/dl (şiddetli hiperbilirubinemi) olan yenidoğanlarda bilirubin nörotoksitesinin akut belirtilerini ifade etmektedir. Farklı bölgelerde yapılan çalışmalara göre insidansı %2-10 arasında değişmektedir. Klinik olarak 3 aşaması mevcuttur.

1. Faz: Klinik belirtiler daha hafif seyredebilir. Bebekler uykuludur ama uyandırılabilir, orta derece hipotonisite ve emmede azalma mevcuttur. Erken tanı koymak zor ama tedavi ve geri dönüşümlü olması açısından önemlidir.
2. Faz: Avutulamayan bebekte emme daha da azalmıştır, irritabilite ve stupor mevcuttur. Ağlama tiz olabilir, ateş eşlik edebilir. Boynun (retrokollis) ve gövdenin (opistotonus) ekstansiyon hareketi ile seyreden orta şiddetli hipertonisite görülebilir.
3. Faz: Apne, beslenememe, tiz sesle teselli edilemeyen ağlama, ateş, nöbetler ve komaya ilerleyen yarı koma durumu ile karakterizedir. Kalıcı retrokollis ve opistotonus görülür. Solunum yetmezliği nedeni ölüm görülebilir (15, 39).

2.5.3. Kronik Bilirubin Ensefalopatisi (CBE) (Kernikterus)

Kernikterus, yenidoğanda bazal ganglionda özellikle subtalamik nukleus ve globus pallidusta sarı lekelenmenin (ikterus) patolojik bulgusu anlamına gelmektedir (40). Bilirubin ensefalopatisinin akut ve kronik bulgularını beraber içermektedir. Amerikan Pediatri Akademisi akut bilirubin ensefalopatisi ifadesi postnatal 1. haftada görülen klinik bulguları tanımlamak için, kernikterus ifadesiyse bilirubin nörotoksitesinin kalıcı ve kronik klinik bulgularını anlatmak için kullanılır şeklinde bir öneride bulunmuştur (10).

CBE sıklıkla doğum sonrası 1. yılda gelişir. Spesifik bulguları koreatetoid serebral palsy (kore, ballismus, tremor ve distoni), işitsel nöropatiye bağlı sensorinöral işitme kaybı, bakış felçleri (özellikle yukarı bakışın kısıtlanması), diş minesinde hipoplazidir. Bilişsel işlev kısmen korunmaktadır (41, 42).

Kernikterus akut ve kronik dönem bulguları tabloda görülmektedir (27).

Tablo 2.5. Kernikterus Klinik Özellikleri

Akut dönem

Faz 1: İlk 1-2 gün. -Emmede azalma, stupor, hipotoni ve nöbet

Faz 2: İlk hafta ortası. -Ekstansör kaslarda tonus artışı, opistotonus, ateş.

Faz 3: İlk haftadan sonra. -Hipertoni

Kronik dönem

İlk yıl: Hipotoni, artmış tendon refleksleri, tonik ense refleksi ve motor becerilerde gerilik.

Bir yıldan sonra: Hareket bozuklukları (koreatetoz, tremor, ballismus), yukarı bakış felci ve nörosensoryal işitme kaybı.

2.6. HİPERBİLİRUBİNEMİNİN ÖNGÖRÜLMESİ VE ÖNLENMESİ

2.6.1. Hiperbilirubineminin Tespit Edilmesi

Yenidoğanlarda hiperbilirubineminin erken tespit edilmesi ve tedavisinin yapılması kalıcı hasar oluşmasına neden olabilecek komplikasyonların ortaya çıkmasını engelleyebildiği için çok önemlidir. Yenidoğan sarılığı riski yüksek olan bebeklerin belirlenmesi ile erken tanı konulabilmektedir (10).

2.6.2. Risk Faktörleri

Önemli Hiperbilirubinemi Gelişimi İçin Risk Faktörleri (28).

- Daha düşük gebelik yaşı (yani, 40 haftanın altındaki her ek haftada risk artar)
- Doğumdan sonraki ilk 24 saatte sarılık
- Taburculuk öncesi transkütanöz bilirubin (TcB) veya fototerapi eşiğine yakın total serum bilirubin (TSB) konsantrasyonu
- Biliniyorsa veya şüpheleniliyorsa, TSB veya TcB'de ilk 24 saatte saatte >0,3 mg/dL veya daha sonra saatte >0,2 mg/dL'lik hızlı bir artışa dayalı olarak herhangi bir nedenden kaynaklanan hemoliz
- Taburcu olmadan önce fototerapi

- Fototerapi veya kan değişimi gerektiren ebeveyn veya kardeş
- Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği de dahil olmak üzere kalıtsal kırmızı kan hücresi bozukluklarını dūřündüren aile öyküsü veya genetik soy
- Optimumun altında alımla özel emzirme
- Kafa derisinde hematoma veya belirgin morarma
- Down Sendromu
- Diyabetik bir annenin makrozomik bebeği

2.6.3. Sarılığın değerlendirilmesi

Yenidoğanlarda sarılık yüzdenden başlayarak, gövdeye ve son olarak da bacaklara yayılır. Gözle yapılan sarılık tespitleri bize kan TSB değeri hakkında fikir verebilir ancak kesin değerlendirme sağlanamadığı ve kişi bazlı değişken bir değerlendirme şekli olduğu için güvenli değildir. Bu yüzden transkutan bilirubin ölçümü ve total serum bilirubin ölçümleri tercih edilmektedir.

Transkutan bilirubin ölçümü (TcB): Yamanouchi ve arkadaşları tarafından 1980 senesinde ilk transkutan cihazı tanımlanmıştır. Günümüzde ise en sık kullanılanlar Draeger, JM modelleri ve Philips, BiliChek aletleridir. Cihazlar deriye ışık akımı iletir ve ciltten yansıyan ışık aracılığıyla sarılığı ölçer ve cilt renginin objektif değerlendirilmesini ve TSB düzeyinin tahmin edilmesini sağlar. Ölçüm genellikle alın ve sternumdan yapıldığında daha güvenli sonuç vermektedir. TcB ölçümleri kan bilirubin düzeyini doğrudan belirleyemez ancak TSB ölçümü gerektiren yenidoğanların tespiti açısından tarama testi olarak kullanılmaktadır ve Amerikan Pediatri Akademisi'nin yayınladığı 2023 yılı hiperbilirubinemi kılavuzunda güvenilir tarama testi olarak değerlendirilmiştir (28).

Yenidoğanlardan kan alımının en sık sebeplerinden biri TSB ölçümüdür. Her kan alma işlemi yenidoğanlarda sepsis riskini arttırmakta, bebeğe acı vermekte ve hastane maliyetinin yüksek olmasına neden olmaktadır. Bu sebeplerden dolayı ilk olarak TcB ölçümü yapılması ve gereklilik halinde kan TSB düzeyine bakılması önemlidir. Yapılan araştırmalarda TcB ölçüm uygulaması ile kan alım oranının %20-

%34 seviyesinde azaldığı, TSB düzeyinin >20 mg/dl olması ihtimalinin düştüğü tespit edilmiştir (43).

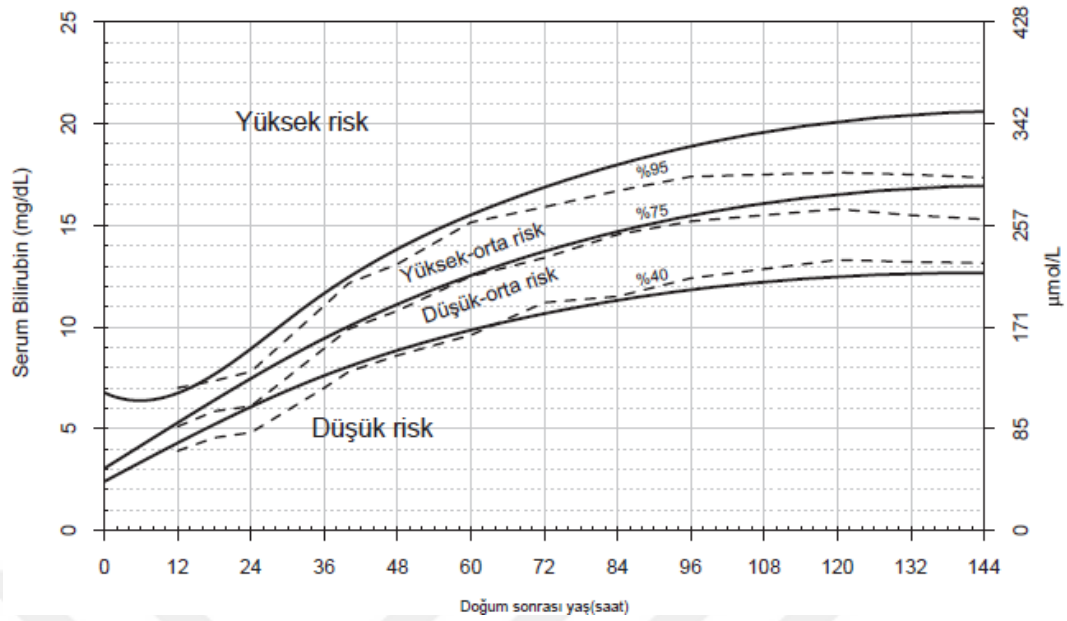
Total serum bilirubin (TSB) düzeyi: Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi tanısı TSB değerinin fototerapi tedavi eşiğini geçmesi ile konulmaktadır. Yenidoğan sarılığı açısından yüksek risk grubundaki bebeklerde yakın TSB takibi yapılır. Orta risk ve düşük risk gruplarında ise transkutan bilirubin seviyesi fototerapi tedavi sınırını geçerse veya 3 mg/dL altında gelirse veya TcB $\geq$ 15 mg/dl ise total serum bilirubin düzeyi ölçülmelidir (28).

End- tidal karbonmonoksit (ETCO):

Ekspiryum sonu havasında karbonmonoksit (CO) ölçümü, hem katabolizması sonucu eşit molar miktarda CO ve bilirubin oluştuğu için bilirubin üretim indeksi olarak kullanılabilir. Böylece sarılığın varlığının belirlenmesi ve hemoliz gibi artmış bilirubin üretimine neden olan durumların tespit edilmesi sağlanabilir, uygun tedavi ve izlem stratejileri belirlenebilir (4).

2.6.4. Taburculuk Öncesi Değerlendirme ve Taburculuk Sonrası İzlem

Yenidoğanların sarılık takibinde Bhutani ve arkadaşları tarafından 1999 da oluşturulan ve 2021 yılında güncellenen risk gruplarının sınıflandırıldığı nomogram rehberlere kaynak oluşturmaktadır (44).



Şekil 2.2. Yeni yenidoğan sarılık nomogramı (düz çizgiler) ve 1999 Bhutan nomogramı (kesikli çizgiler) karşılaştırmalı olarak (44).

Nomograma göre ilk 72 saatte taburcu olan yenidoğanların takiplerinde 2 farklı bilirubin değeri grafik üzerinde işaretlenerek risk zonu belirlenmektedir. 95p ve üzeri zonda olan bebekler hemoliz açısından değerlendirilmeli ve tedavi planlanmalıdır.

75-95 p olan bebekler yine hemoliz açısından değerlendirilmeli ve 8-24 saat içinde kontrol TSB görülmelidir.

40 p ve altında olanlarda ise klinik takip gerekirse TcB bakılması önerilmektedir (44).

AAP 2022 klavuzunda yüksek risk grubundaki hasta takiplerini şöyle vurgulamaktadır: Birden çok sayıda TcB ve TSB değeri mevcutsa, sonradan hiperbilirubinemi gelişme riskini belirlemek amacıyla artış oranı kullanılabilir. Artış oranının ilk 24 saat içinde $\geq 0,3$ mg/dL veya 24 saat sonrası için $\geq 0,2$ mg/dL/saat olması hızlı artış olarak tanımlanır ve hemolizi düşündüren nadir bir tablodur (28).

Yenidoğan bebekler taburculuk öncesi hiperbilirubinemi açısından risk faktörlerine göre değerlendirilmeli ve risk grupları belirlenmelidir. Taburculuk sonrası takiplerinde bu risk gruplarına göre izlem planı belirlenmektedir.

95p üzerinde (yüksek) riske sahip bebeklerin taburculuğu yapılmamalı, 4-24 saat içinde TSB ile tekrar değerlendirilmelidir. Eğer yenidoğan gestasyonel yaşı 38

haftadan küçük ve aşağıdaki risk faktörlerinden bir ya da birkaçına sahip ise kontrol süresi 4-8 saate düşülmelidir.

- Gebelik yaşının 38 hafta altında olması
- Sarılık nedeni tedavi görmüş kardeş öyküsü
- Anne sütüyle beslenme
- G6PD eksikliği ve kan grubu uyumsuzluğu olması
- İlk 24 saat içinde sarılık görülmüş olması
- Doğum kilosuna göre kilo kaybının ve yüzdesinin yüksek olması

Orta – düşük risk grubunda olan yenidoğanların postnatal 72. saatten önce taburculuklarının yapılması halinde 2 gün içerisinde sarılık açısından kontrol edilmesi gerekmektedir (45).

Risk gruplarından bağımsız olarak değerlendirildiğinde ise;

- Postnatal 0-24. saatte taburcu olan yenidoğanların postnatal 72. saatte
- 24-48. saatinde taburcu olanların postnatal 96. saatte
- 48-72. saat arasında taburcu olanların postnatal 120. saatte

sarılık açısından tekrar değerlendirilmelidir. Erken taburcu edilen bebeklerin kontrol edilme sürelerinin kısa tutulması önerilir. Sarılık kontrolüne gelen her bebekte tartı kaybı ve yüzdesi, günlük idrar çıkışı ve gaita sayısı da sorgulanmalıdır (46).

2.7. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ

Tedavi 3 gruba ayrılmaktadır.

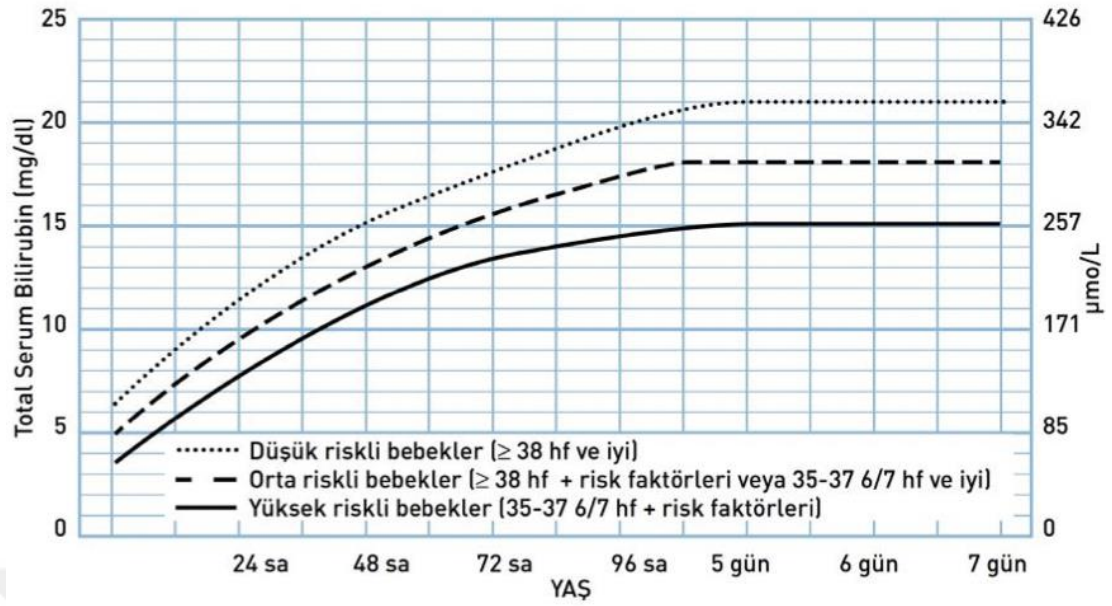
1. *Fototerapi*: Yenidoğan sarılığında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Fototerapinin temel prensibi, bilirubinin ışığa maruz kalmasıyla fotoreaksiyonların gerçekleşmesidir. Bu reaksiyonlar sonucunda, bilirubin hafif formuna dönüşür ve böylece böbrekler aracılığıyla idrarla vücuttan atılabilir hale gelir.
2. *Kan değişimi*: Bilirubinin kandan mekanik olarak temizlenmesini sağlar.
3. *Farmakolojik ajanlar*: Hemin metabolize olmasını engeller ve bilirubin üretimini azaltır veya karaciğerden metabolize olma hızını arttırarak etki eder.

2.7.1. Fototerapi

Fototerapi yenidoğan sarılığının tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir. Yenidoğanların cildine veya cihazlar aracılığıyla vücudunun belirli bölgelerine dalga boyu 460-490 nm aralığında yoğunlaştırılmış mavi bir ışık kaynağı kullanılarak uygulanır. Yoğun fototerapi dar spektrumlu LED mavi ışıktaki 475 nm civarında en az $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ışıyım gücü gerektirir. En düşük etkin ışık gücü ise $8-10 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ dir (Işığın gücü, ışığın irradiyansı olarak tanımlanır ve fototerapi ışınına maruz kalan her 1 cm^2 lik alan için bölgeye düşen foton sayısına göre hesaplanır) (28).

Fototerapi, bilirubin konsantrasyonlarını azaltmak için çeşitli fotokimyasal reaksiyonlar yoluyla bilirubinin daha kolay atılmasını sağlar. Fototerapinin etkinliği, uygulanan ışığın dalga boyuna, ışık kaynağının bebeğe uzaklığına, bebeğin ışına maruz kalan cilt yüzey alanına, fototerapinin süresine, tedavi öncesi TSB değerine ve bebeğe ait diğer faktörlere (gestasyonel yaş, postnatal yaş, doğum ağırlığı, cilt rengi gibi) bağlıdır. Ancak, fototerapi için standart bir yöntem bulunmamaktadır ve fototerapi ekipmanları arasında önemli farklılıklar mevcuttur (6, 28).

AAP 2022 yılı kılavuzuna göre 35 ve üzerinde gebelik haftasına sahip yenidoğanlar için saat cinsinden hesaplanan postnatal yaş ve total serum bilirubin değerleri kullanılarak, gestasyonel yaşa göre fototerapi eşik değerleri grafikler ile belirlenmiştir (28). Ancak çalışmamıza 2020-2023 yılları arasında tedavi alan hastaların dahil edilmesi nedeniyle değerlendirmelerde 2004 kılavuzunda belirlenen grafikler kullanılmıştır.



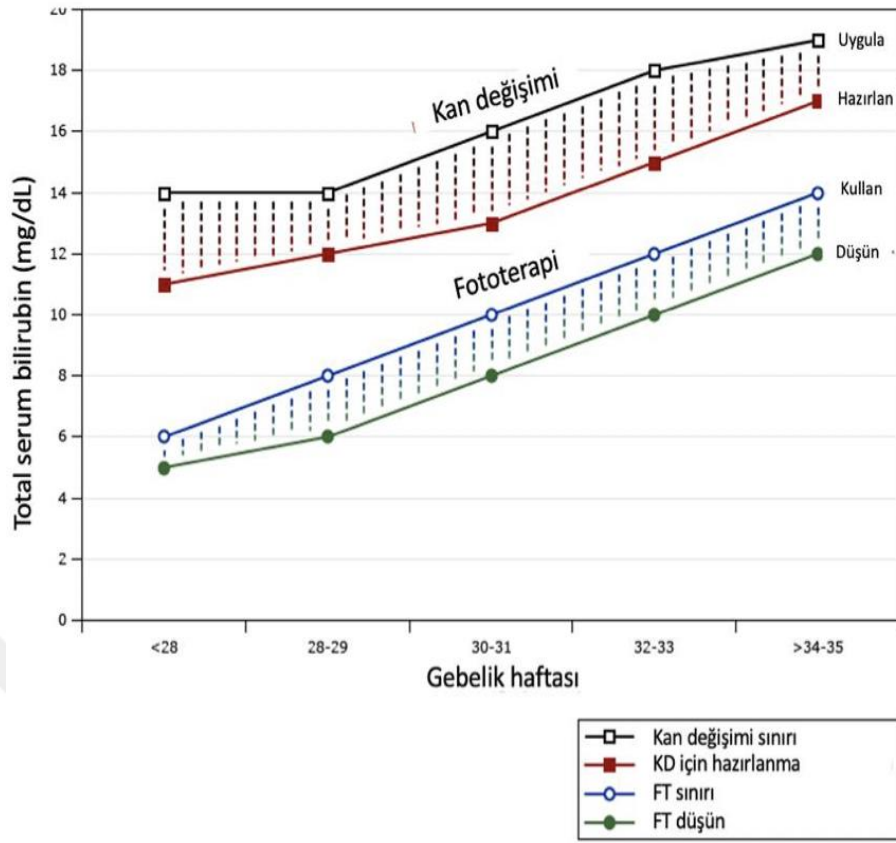
Şekil 2.3. Gestasyon haftası ≥ 35 olan yenidoğanlarda saat cinsinden postnatal yaş ve yaşa göre fototerapi tedavisi için kullanılan eşik değerleri verilmiştir.

** Nörotoksisite risk faktörleri; albümin <3.0 g/dl olması, izoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği veya diğer hemolitik durumlar (sepsis, asidoz, önceki 24 saatte klinik istikrarsızlık) Tüm risk faktörleri dışlanmadıkça bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı total bilirubin düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz (46).

Tablo 2.6. Gebelik Yaşı <35 Hafta Olan Bebeklerde Fototerapi ve Kan Değişimi Sınırları

Gebelik haftası	24 saat	48 saat	72 saat
23 hafta	4 (8)*	6 (10)	8 (13)
24 hafta	4 (8)	6 (11)	8 (14)
25 hafta	4 (8)	6 (11)	9 (15)
26 hafta	5 (8)	7 (12)	9 (15)
27 hafta	5 (8)	7 (12)	10 (16)
28 hafta	5 (9)	7 (12)	10 (16)
29 hafta	5 (9)	8 (13)	11 (17)
30 hafta	6 (9)	9 (13)	11 (17)
31 hafta	6 (9)	9 (13)	12 (18)
32 hafta	6 (9)	9 (14)	13 (19)
33 hafta	6 (9)	9 (15)	13 (19)
34 hafta	6 (10)	10 (15)	14 (20)

* İlk rakam fototerapi sınırını, parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dL). NICE rehberinden adapte edilmiştir (46).



Şekil 2.4. Gestasyon haftası 35 altında olan yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi eşik değerleri

**Altta bulunan eğri risk faktörüne sahip yenidoğanlarda kullanılır (46).*

Kılavuzda eşik değerlerinin belirlenmesinin güçlü kanıtlardan daha çok uzman görüşlerine dayandırıldığı belirtilmektedir. Bu nedenle klinisyenlerin yenidoğan her bebeği kendi içinde değerlendirmesi, tedavi eşik değerini geçmese de bilirubin artış hızı yüksek olan yenidoğanlarda tekrar hastane başvuru riskini azaltmak için bireysel koşullara göre fototerapi tedavi eşiğinin altında tedaviye başlanması önerilmektedir (28).

Fototerapinin etkin kullanıldığı bilirubin seviyelerinde 0,5 mg/dL/saat'ten daha fazla azalma sağlanması ile anlaşılmaktadır. İlk TSB ölçümü tedavi başladıktan 4 ile 6 saat sonra bakılmalıdır. Eğer TSB 'de azalma gözlemlenirse takip ölçümleri 8-12 saat sonra yapılabilir. Bebeğin bilirubin değeri kan değişim sınırına 3 mg/dL'den daha yakınsa yoğun fototerapi uygulanmalıdır (47).

Fototerapinin yan etkileri:

Prematürite yenidoğanlar başta olmak üzere fototerapi altında bebeklerde cilt nem ve sıvı kaybına bağlı günlük sıvı ihtiyacı artar. Dehidratasyon görülebilir. Ayrıca fototerapi bilirubin metabolitlerinin bağırsaktan ve böbrekten atılımını artırır, bağırsak epitelini uyarak su, sodyum ve potasyum kaybına neden olan ishale sebep olmaktadır (48).

Bebeklerde fototerapiye bağlı peteşi ve deri döküntüleri görülebilir. Peteşiler yıkımı artan trombositler nedeniyle görülen trombositopeni ile ilişkilidir.

Kullanılan cihaza bağlı cilt yanıkları nadirde olsa görülebilmektedir (49, 50).

Bronz bebek sendromu da daha nadir olsa da fototerapi sonrası görülebilir. Sebebi tam olarak belli olmamakla birlikte özellikle fototerapi süresi uzayan bebeklerde ciltte, mukozada ve idrarda bilirubin fotoizomerlerinin birikmesine bağlı görülen düzensiz pigmentasyondur.

Fototerapi eritrosit membran yapısında lipid peroksidasyonunda artışa yol açarak hemolize yol açar. Nitrik oksit (NO) oluşumunu teşvik ederek hemodinamiyi etkiler. Kalp hızında ve kan basıncında artışa neden olabilir (51).

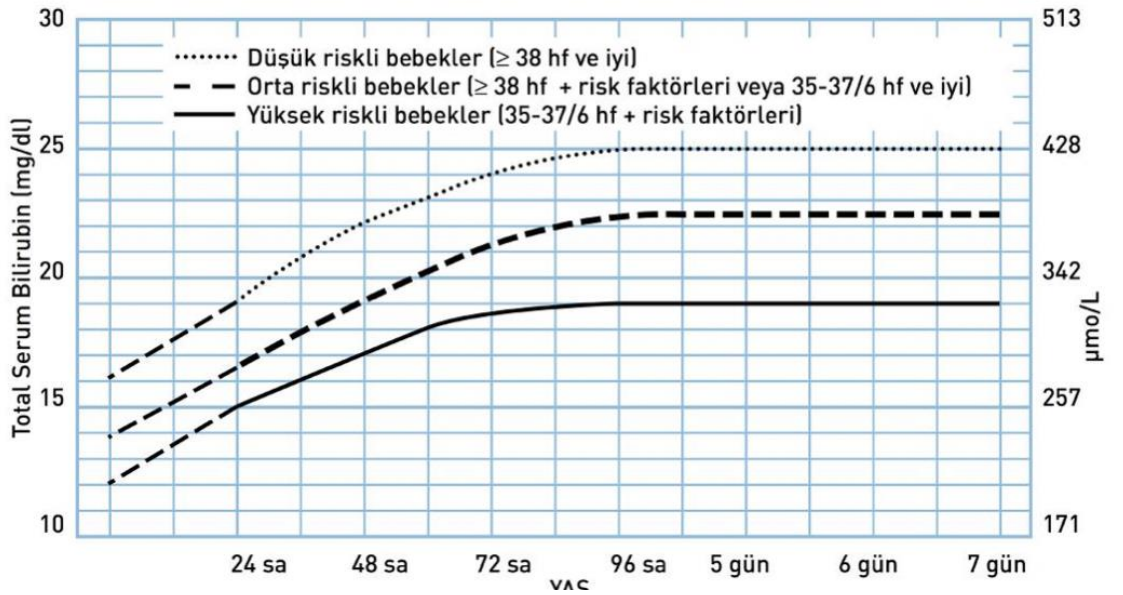
Retina hasarı yenidoğanlarda fototerapiye bağlı gelişen diğer bir komplikasyondur. Mavi ışığa maruz kalan retina hücrelerinin fotonları daha kolay emdiği, hücre ölüm oranının arttığı ve retina fonksiyonun bozulduğu görülmüştür. Bu nedenle fototerapi esnasında gözler bant ile korunmaktadır (52).

Fototerapi oksidatif stres artışına ve yararlı antioksidanların kandan ve dokudan uzaklaştırılmasına bağlı hasar oluşturabilir. Özellikle doğum ağırlığı düşük olan bebeklerde bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit ve patent duktus arteriosus gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda fototerapinin DNA hasarına neden olabileceği öne sürülmüş ancak uzun süre takiplerde olumsuz etki saptanmamıştır (53).

Ayrıca, fototerapinin daha sonraki çocukluk çağı epilepsisi riskini artırabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Ancak AAP Fetus ve Yenidoğan Komitesi, son kılavuzda fototerapinin faydasının bu riski aştığını belirtmektedir (28).

2.7.2. Kan Değişimi

Kan değişimi tedavisi, riskli olmasına rağmen yenidoğanı hiperbilirubinemiye bağlı komplikasyonlardan korumak amacıyla şartları sağladığı takdirde uygulanması gerekmektedir. Kan değişim kararı vermek için Türkiye Neonatoloji Derneği önerisi ile AAP 2004 kılavuzunda yayınlanan gestasyonel yaş 35 üzerinde olan yenidoğanlar için oluşturulan eğriler kullanılmaktadır. Fototerapi eşik değeri belirlenirken değerlendirilen risk faktörleri kan değişim eğrilerinde de kullanılmaktadır (46, 54).



Şekil 2.5. Gestasyon haftası ≥ 35 olan yenidoğanlarda saat cinsinden postnatal yaş ve yaşa göre kan değişimi için kullanılan eşik değerleri verilmiştir.

** Nörotoksisite risk faktörleri; albümin <3.0 g/dl olması, izoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği veya diğer hemolitik durumlar (sepsis, asidoz, önceki 24 saatte klinik istikrarsızlık). Tüm risk faktörleri dışlanmadıkça bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı total bilirubin düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz (46).

Bilirubin/Albumin oranı, kan değişimi tedavisine başlamada kullanılabilir. Total bilirubin albümin oranının $(B/A) > 7-8$ (bilirubin mg/dL, albümin g/dL) olması albümin üzerinde bulunan bilirubin reseptörlerinin dolu olduğunu gösterir. Buna bağlı kan beyin bariyerini geçen bilirubin miktarı artabilir ve nörotoksisite riskinde artış görülebilmektedir (55).

TSB deęerleri kan deęiřimi eřik deęeri geçen ve geçmese dahi 6 saat yoęun fototerapiye raęmen TSB deęeri dūřmeyen ve akut bilirubin ensefalopatisi (ABE) belirtileri olan yenidoęanlarda kan deęiřimi yapılmalıdır. Transfüzyon için taze donmuř plazma ile hematokriti %40-50 olacak řekilde hazırlanmıř kırmızı kan hūcreleri tercih edilir. Taze donmuř plazma ile verilen albūmin, bilirubinin uzaklařtırılmasına katkı saęlar. (28, 55).

İşlem yaklaşık 1-2 saat sūrer. Kan değişim hızı 2 ml/kg/dakika ūzerinde olmamalıdır. Tek seferde en fazla 5 ml/kg kan alınıp verilmelidir. Kan değişim işlemi başlamadan yoğun fototerapiye başlanmalı ve işlem sonrası da devam edilmelidir. (28, 56).

Kan deęiřimi iřlemi bazı yan etkilere sebep olabilir. En sık gōrūlenler; trombositopeni, hipokalsemi, metabolik asidoz, sepsistir.

2.7.3. İntervenōz İmmunglobulin (IVIG)

Retikūloendotelial sistemde bulunan Fc reseptōrlerini inhibe ederek hemolizi ūnledięine inanılmaktadır. Coombs pozitif, Rh ve ABO uyuřmazlıęı olan yenidoęanlarda yoęun fototerapi altında TSB deęerinin artıř gōstermesi ve kan deęiřim eřięine 2-3 mg/dL yaklařması halinde kullanılabilir. 0,5-1 g/kg olacak řekilde 2 saat intravenōz infūzyon ile verilir. Tekrarlanma ihtiyaı olması halinde 12 saat beklenmesi gerekmektedir (28, 57).

2.7.4. Farmakolojik Tedaviler

Fenobarbital bilirubin atılımını konjugasyonunu arttırma mekanizması ile arttırır. Etkisi uzun sūrede başladığı için akut tedavide tercih edilmez (58).

Metalloporfirinler oksijenazın rekabetçi inhibitōrleri olarak iřlev gōrūrler ve bilirubin ūretimini azaltabilirler; fakat rutin kullanımları yaygın deęildir (59).

2.8. HİPERBİLİRUBİNEMİ TEDAVİSİ SONRASI TAKİP VE REBOUND HİPERBİLİRUBİNEMİ

İndirekt hiperbilirubinemi nedeni tedavi olan yenidoğanlarda etkin tedavi sonrası TSB hızlı şekilde düşüş gösterir. Tedavi sonrası bilirubin üretim ve atılımını etkileyen altta yatan nedenin devam ettiği yenidoğanlarda rebound hiperbilirubinemi görülebilmektedir ve bu da tedavi sonrası rebound bilirubin bakılmasına yol açmaktadır. ‘Rebound bilirubin değerinin kontrol edilmesi rutinde uygulanmalı mı?’ sorusu üzerine birçok çalışma yapılmıştır (60).

Örneğin, 2015 yılında yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında hiperbilirubinemi nedeni fototerapi alan yenidoğanlarda rebound bilirubin bakılanlar ile bakılmayanlar arasında rebound hiperbilirubinemi nedeni tekrar hastaneye yatış açısından anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Fototerapi kesildiğinde TSB <14 mg/dL olan vakalarda rebound hiperbilirubinemi riskinin düşük olduğu belirlendi (61). 2002 yılında yapılan başka bir çalışmada ise coombs pozitif ve negatif olan fototerapi alan yenidoğanlar fototerapiden 24 saat sonra bakılan TSB değerleri ile değerlendirildi. Coombs pozitif olan bebeklerde daha sık rebound hiperbilirubinemi ortaya çıktığı görüldü (62).

Amerikan Pediatri Akademisi 2022 yılında yayınlandığı 35 hafta veya üzerinde gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi yönetimi kılavuzunda, fototerapi ihtiyacı postnatal ilk 48 saatte olan, direkt coombs pozitif olan, hemolitik hastalık şüphesi olan yenidoğanların fototerapi kesildikten 6-12 saat sonra, diğer yenidoğanlarda ise 24 saat sonra rebound bilirubin görülmesini önermektedir. Rebound hiperbilirubinemi nedeni tekrar hastaneye yatırılan bebeklerde de fototerapi kesildikten 24 saat sonra kontrol TSB bakılması önerilmektedir (28).

Fototerapinin kesilmesini takiben 72-96 saat içinde bebek için yaşa göre fototerapi eşiğine tekrar ulaşan TSB konsantrasyonu tablosuna rebound hiperbilirubinemi denir. Rebound bilirubin, fototerapi tedavisi kesildikten 12 ile 24 saat sonra bakılmalıdır. Bu TSB değeri genellikle tedavi eşik değerini geçmemektedir. Ancak rebound hiperbilirubinemi açısından riske sahip bebeklerde daha dikkatli olunmalı ve kontrol TSB 6-12 saat içinde bakılmalıdır. Fototerapi tedavisi sonlandırıldıktan sonraki günde tekrar bilirubin ölçümü yapılmalıdır.

Rebound hiperbilirubinemi risk faktörleri:

- Gestasyonel yaşı <38 hafta olması
- Asya ırkından olması
- Anne sütü alması
- Postnatal 48. saatten önce tedavi başlanması
- Hemolitik hastalığa sahip olması
- Fototerapi kesildiğinde TSB'nin eşiğe yakın olması

Fototerapi ışınına maruziyet esnasında ciltte TcB ölçümü yapılması sonucun TSB konsantrasyonundan daha düşük değerde çıkmasına neden olduğu için güvenli değildir ve önerilmez. Ancak fototerapi tedavisi kesildikten 24 saat sonra doğru Tcb ölçümleri yapılabilmektedir (28, 63).

Tedavi sonlandırma ile ilgili kesin bir kriter olmamakla birlikte TSB değerinin fototerapi eşik değerinin 2-3 mg/dL altına düşmesi veya risksiz term yenidoğanlarda 13-14 mg/dL'nin altında saptanması olarak söylenebilir. Rebound hiperbilirubinemi açısından riske sahip yenidoğanlarda tedavi süresinin uzatılması önerilir (28).

Rebound hiperbilirubinemi risk faktörlerinin bilinmesi hastaların takip ve taburculuk süreçlerinin daha verimli ve sağlıklı şekilde yürütülmesine katkı sağlayacaktır. Bizim çalışmamızın amacı yenidoğan yoğun bakım ünitemizde hiperbilirubinemi tanısı ile tedavi alan term yenidoğanlarda rebound hiperbilirubinemi risk faktörlerinin belirlenmesidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL VE TEZ KONUSU HAKEM ONAYI

Çalışma öncesinde SBÜ Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09/08/2023 tarihli, 108 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (SBÜTF) tez konusu hakem onayı 30/05/2023 tarihinde akademik kurul kararı ile alınmıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN BÖLGESİ

Araştırma İstanbul il merkezinde, Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (EAH) yapılmıştır.

3.3. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Çalışmamız bir retrospektif kohort çalışması olarak planlanmıştır.

3.3.1. Araştırmaya Alınma Kriterleri

- 1) 37 gestasyon haftası ve üzerinde doğmuş olmak
- 2) Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hiperbilirubinemi tanısı ile yatışı yapılmış ve tedavi uygulanmış olmak

3.3.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- 1) 37 gestasyon haftasının altında doğmuş olmak
- 2) Major konjenital anomaliye ve kromozom bozukluğuna sahip olmak
- 3) Dosya bilgilerinde eksiklikler olması

3.3.3. Araştırmanın Akış Şeması

İstanbul SBÜ Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH’de 1 Ocak 2020 ve 1 Ocak 2023 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hiperbilirubinemi tanısı ile yatan, tedavi alan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan rebound hiperbilirubinemi görülen 125 hasta ile rebound hiperbilirubinemi görülmeyen 125 hasta olmak üzere toplam 250 hasta çalışmaya alındı.

Hiperbilirubinemi tanısı ile yatan ve tedavi alan bu hastaların hastane yatış süresince uygulanan tedavileri, takip süreçleri ve laboratuvar verileri elektronik dosyaları kullanılarak elde edildi.

Çalışmamız için hastaların cinsiyeti, doğum ağırlığı, gebelik haftası, doğum şekli, kan grubu, anne kan grubu, (Rh uyumsuzluğu ve ABO uyumsuzluğu), direkt coombs, beslenme şekli (oral, iv mayii), maternal hastalık varlığı, (koryoamnionit, erken membran rüptürü, preeklampsi, diyabet), bebekte diğer eşlik eden hastalıkların varlığı (yenidoğan geçici takipnesi, beslenme intoleransı, pnömoni, sepsis), hiperbilirubinemi nedeni aldığı tedavi türü (fototerapi, ivig tedavisi, exchange), tedavi başlandığındaki postnatal yaşı, fototerapinin devam ettiği gün süresi, fototerapi başlanma total serum bilirubin değeri (tbil), fototerapi kapatma tbil değeri, fototerapi tedavi eşik değeri ile kapatma tbil arasındaki birim farkı, kan elektrolitleri, hemogram, tsh, st4, crp, albümin değerleri incelendi.

Hiperbilirubinemi tanısı ile tedavi alan yenidoğanlarda tedavi kesildikten 24 saat sonra bakılan TSB değerine göre tekrar fototerapi ihtiyacı olan ve olmayanlar karşılaştırılarak rebound hiperbilirubinemi risk faktörleri değerlendirildi.

Çalışmanın birincil amacı 37 hafta ve üzeri doğan hiperbilirubinemi tedavisi alan yenidoğanlarda, rebound hiperbilirubinemi risk faktörlerini araştırmaktır.

3.3.4. Tanı Yöntemleri

3.3.4.1. Yenidoğan hiperbilirubinemi tanısı: Tanıda hem gestasyonel haftanın hem de risk faktörlerinin değerlendirildiği Amerikan Pediatri Akademisinin 2004 kılavuzunda yayınlanan eğrileri kullanılmıştır (46). 2022 yılında yeni kılavuzda

eğriler güncellenmiştir. Ancak çalışmamızın 2020-2023 yılları arasında hastane yatışı yapılan ve tedavi alan hastaları içermesi nedeniyle 2004 kılavuzu eğrileri kullanılmıştır.

3.3.4.2. Rebound hiperbilirubinemi tanısı: Fototerapinin kesilmesini takiben bebek için yaşa göre fototerapi eşiğine tekrar ulaşan total serum bilirubin konsantrasyonu tablosuna rebound hiperbilirubinemi denir. Rebound bilirubin, fototerapi tedavisi kesildikten 12 ile 24 saat sonra bakılmalıdır. Bu TSB değeri genellikle tedavi eşik değerini geçmemektedir. Ancak rebound hiperbilirubinemi açısından riske sahip bebeklerde daha dikkatli olunmalı ve kontrol TSB 6-12 saat içinde bakılmalıdır (28, 63). Güncel çalışmalar ve AAP kılavuzunu baz alarak biz de çalışmamızda indirekt hiperbilirubinemi nedeni tedavi alan yenidoğanlarda tedavi sonlandırıldıktan sonra 24 saat içinde bakılan serum total bilirubin düzeylerinin AAP 2004 eğrilerine göre fototerapi sınırında veya daha yüksek olmasını rebound hiperbilirubinemi olarak tanımladık (46).

3.3.4.3. Doğum haftasına göre tanımlama: Erken term terimi; 37+0 ve 38+6 gebelik haftası arasında doğan bebekleri tanımlamak için kullanıldı.

Term infant terimi: Gebelik haftası 39+0 ve 41+6 arasında olan bebekleri tanımlamak için kullanıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range, sıklık ve yüzde dağılımları) yanı sıra Shapiro-Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır.

Rebound hiperbilirubinemi varlığını etkileyen faktörleri ayırmak için Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Logistik Regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2020-Ocak 2023 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hiperbilirubinemi tanısı ile yatan rebound hiperbilirubinemi görülen 125 hasta ile rebound hiperbilirubinemi görülmeyen 125 hasta olmak üzere toplam 250 hasta dahil edildi.

Çalışmaya alınan yenidoğanların gestasyon yaşları minimum 37+0 ile maksimum 41+0 hafta olarak belirlendi. Hastaların doğum kiloları en düşük 1940 gr ile en yüksek 4940 gr arasındaydı. Çalışmaya alınan bebeklerin cinsiyetlerine bakıldığında; 114 'ünün kız (%45,60), 136'sının erkek (%54,4) olduğu görüldü. Doğum şekli olarak 123 hasta (%49,2) sezaryen ile 127 hasta (%50,8) vajinal yolla doğduğu saptandı.

Rebound hiperbilirubinemi saptanmayan bebeklerin 70'i (%54,55) erkek, 55'i (%44,0) kızdı. 65 tanesi (%52,0) NSD ile 60 tanesi (%48,0) sezaryen ile doğdu. Hastaların ortalama gebelik haftaları $38,54 \pm 1,26$ hafta olarak hesaplandı. Bunlardan 16'sı (%12,80) SGA, 99'u (% 79,20) AGA, 10'u (%8,0) ise LGA olarak tespit edildi. Ortalama doğum ağırlıkları $3237,16 \pm 422,57$ gr olarak hesaplandı.

Rebound hiperbilirubinemi saptanan bebeklerin 66'sı (%52,80) erkek, 59'u (%47,20) kızdı. 62 tanesi (%49,60) NSD ile 63 tanesi (%50,40) sezaryen ile doğdu. Hastaların ortalama gebelik haftaları $38,04 \pm 1,15$ hafta olarak hesaplandı. Bunlardan 9'u (%7,20) SGA, 100'ü (% 80,0) AGA, 16'sı (%12,80) ise LGA olarak tespit edildi. Ortalama doğum ağırlıkları $3161,2 \pm 477,06$ gr olarak hesaplandı.

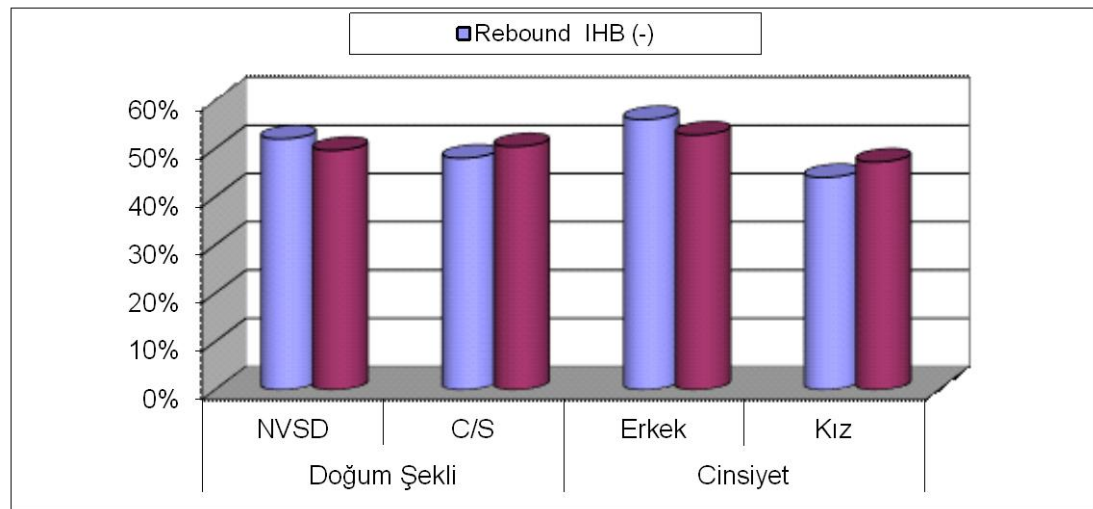
Tablo 4.1. Hastaların natal özelliklerinin gruplara göre dağılımı

		Rebound İHB (-) n:125		Rebound İHB (+) n:125		p	OR (%95 GA)
Gestasyonel Yaş	Ort±SS	38,54±1,26		38,04±1,15		0,001*	-
Doğum Şekli	NVSD	65	52,00%	62	49,60%	0,704+	Referens
	C/S	60	48,00%	63	50,40%		1,1 (0,67-1,81)
Doğum Ağırlığı	Ort±SS	3237,16±422,57		3161,2±477,06		0,184*	
	SGA	16	12,80%	9	7,20%	0,258	0,55 (0,23-1,32)
	AGA	99	79,20%	100	80,00%	-	Referens
	LGA	10	8,00%	16	12,80%	0,381	1,58 (0,68-2,66)
Cinsiyet	Erkek	70	56,00%	66	52,80%	0,611+	0,87 (0,53-1,44)
	Kız	55	44,00%	59	47,20%		Referens

***Bağımsız t testi +Ki Kare testi** SGA: small for gestational age, gestasyonel yaşa göre küçük; AGA: appropriate for gestational age, gestasyonel yaşa uygun; LGA: large for gestational age, gestasyonel yaşa göre büyük. İHB: indirekt hiperbilirubinemi

Gruplar arasında cinsiyet, doğum ağırlığı ortalaması, SGA, AGA, LGA dağılımları ve doğum şekli dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Rebound hiperbilirubinemi görülen grubun gestasyonel yaş ortalamaları rebound hiperbilirubinemi görülmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,001$).



Şekil 4.1. Grupların doğum şekli ve cinsiyete göre karşılaştırılması

Tablo 4.2. Hastaların ve annelerinin kan gruplarının gruplara göre dağılımları

		Rebound İHB (-) n:125		Rebound İHB (+) n:125		p
Bebek Kan Grubu	Bilinmiyor	1	0,80%	8	6,40%	0,073
	0 Rh (-)	8	6,40%	3	2,40%	
	0 Rh (+)	25	20,00%	15	12,00%	
	A Rh (-)	7	5,60%	8	6,40%	
	A Rh (+)	54	43,20%	67	53,60%	
	AB Rh (+)	6	4,80%	3	2,40%	
	B Rh (-)	3	2,40%	2	1,60%	
	B Rh (+)	21	16,80%	19	15,20%	
Anne Kan Grubu	0 Rh (-)	11	8,80%	11	8,80%	0,059
	0 Rh (+)	47	37,60%	67	53,60%	
	A Rh (-)	11	8,80%	7	5,60%	
	A Rh (+)	30	24,00%	29	23,20%	
	AB Rh (-)	1	0,80%	3	2,40%	
	AB Rh (+)	7	5,60%	1	0,80%	
	B Rh (-)	2	1,60%	1	0,80%	
	B Rh (+)	16	12,80%	6	4,80%	

+Ki Kare testi

İHB: indirekt hiperbilirubinemi

Çalışmaya alınan yenidoğanlarda rebound hiperbilirubinemi gelişmeyen grupta 21 hastada (16,80) B Rh +, 25 hastada (%20,0) 0 Rh +, 54 hastada (%43,20) A Rh+ kan grubu saptandığı görülmüştür. Anne kan grubunda ise 16 hastada (%12,80) B Rh+, 30 hastada (%24,0) A Rh+, 47 hastada (%37,60) 0 Rh + kan grubu saptanmıştır.

Diğer grupta ise 19 hastada (15,20) B Rh +, 15 hastada (%12,0) 0 Rh +, 67 hastada (%53,60) A Rh+ kan grubu saptandığı görülmüştür. Anne kan grubunda ise 7 hastada (%5,60) A Rh-, 29 hastada (%23,20) A Rh+, 67 hastada (%53,60) 0 Rh + kan grubu saptanmıştır.

Gruplar arasında hasta kan grubu dağılımları ve anne kan grubu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.3. Hastaların kan uyuşmazlıklarının gruplara göre dağılımı

		Rebound İHB (-) n:125		Rebound İHB (+) n:125		p+	OR (%95 GA)
Direkt Coombs	Negatif	92	73,60%	58	46,77%	0,0001	Referans
	Zayıf Pozitif	9	7,20%	12	9,68%		2,12 (0,84-5,33)
	Pozitif	24	19,20%	54	43,55%		3,57 (1,99-6,39)
Rh Uyuşmazlığı	Yok	108	86,40%	107	85,60%	0,855	Referans
	Var	17	13,60%	18	14,40%		1,07 (0,52-2,19)
ABO Uygunsuzluğu	Yok	81	64,80%	54	43,20%	0,001	Referans
	Var	44	35,20%	71	56,80%		2,42 (1,45-4,03)

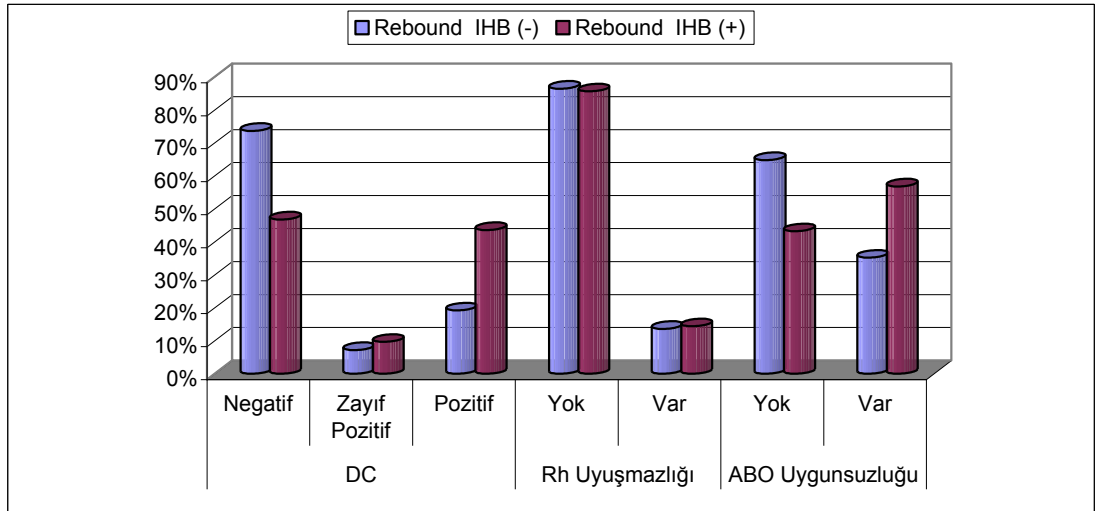
+Ki Kare testi.

İHB: indirekt hiperbilirubinemi

Rebound hiperbilirubinemi görülen grubun direkt coombs pozitif varlığı dağılımları rebound hiperbilirubinemi görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Zayıf Pozitif için risk 2,12 (0,84-5,33), pozitif grubu için risk 3,57 (1,99-6,39) olarak belirlenmiştir.

Rebound hiperbilirubinemi görülen grubun ABO Uygunsuzluğu varlığı dağılımları rebound hiperbilirubinemi görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001). ABO Uygunsuzluğu için risk 2,42 (1,45-4,03) olarak belirlenmiştir.

Gruplar arasında Rh uyuşmazlığı varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,855). Rh Uyuşmazlığı için risk 1,07 (0,52-2,19) bulunmuştur.



Şekil 4.2. Hastaların kan uyumsuzluklarının dağılımı

Tablo 4.4. Maternal hastalıkların gruplara göre dağılımı

	Rebound İHB (-) n:125		Rebound İHB (+) n:125		p	OR (%95 GA)
Maternal Hastalık	38	30,40%	48	38,40%	0,183+	1,42 (0,84-2,41)
EMR	9	7,20%	8	6,40%	0,802+	0,88 (0,33-2,36)
GDM	18	14,40%	17	13,60%	0,855+	0,93 (0,46-1,91)
Hipertansiyon	4	3,20%	5	4,00%	0,734+	1,26 (0,33-3,80)
İdrar Yolu Enfeksiyonu	2	1,60%	6	4,80%	0,151†	1,29 (0,34-4,93)
Hipotiroidi	10	8,00%	8	6,40%	0,625+	0,78 (0,29-2,06)
Preeklampsi	3	2,40%	6	4,80%	0,308†	2,05 (0,50-6,39)
Plesanta Previa	1	0,80%	1	0,80%	1†	1
Oligohidroamniyoz	0	0,00%	1	0,80%	0,316†	3,02 (0,12-7,01)
Polihidroamniyoz	1	0,80%	0	0,00%	0,316†	0,33 (0,01-6,20)

+Ki Kare testi †Fisher's Gerçeklik testi. GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus,

EMR: erken membran rüptürü, İHB: indirekt hiperbilirubinemi

Rebound hiperbilirubinemi görülmeyen grupta maternal öyküde; 38 hastada maternal hastalık tanısının var olduğu görülmüştür. Bu hastalıkların; 9 hastada (%7,20) erken membran rüptürü, 18 hastada (%14,40) gestasyonel diyabetes mellitus, 4 hastada (%3,20) hipertansiyon, 2 hastada (%1,60) idrar yolu enfeksiyonu, 10 hastada (%8,0) hipotiroidi, 3 hastada (%2,40) preeklampsi, 1 hastada (%0,80) plasenta previa, 1 hastada (%0,80) polihidroamniyoz şeklinde olduğu tespit edildi.

Rebound hiperbilirubinemi görülen grupta maternal öyküde; 48 hastada (%38,40) maternal hastalık tanısı olduğu görülmüştür. Bu hastalıkların; 8 hastada (%6,40) erken membran rüptürü, 17 hastada (%13,60) gestasyonel diyabetes mellitus, 5 hastada (%4,0) hipertansiyon, 6 hastada (%4,80) idrar yolu enfeksiyonu, 8 hastada (%6,40) hipotiroidi, 6 hastada (%4,80) preeklampsi, 1 hastada (%0,80) plasenta previa, 1 hastada (%0,80) oligohidroamniyoz şeklinde olduğu tespit edildi.

Gruplar arasında annede erken membran rüptürü, gestasyonel diyabetes mellitus, hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, hipotiroidi, preeklampsi, plasenta previa, polihidroamniyoz, oligohidroamniyoz tanılarının varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Hastaların eşlik eden ek hastalıklar açısından gruplara göre dağılımı

	Rebound İHB (-) n:125		Rebound İHB (+) n:125		p	OR (%95 GA)
Ek Hastalık	38	30,40%	37	29,60%	0,890+	1,03 (0,60-1,78)
Dehidratasyon	12	9,60%	9	7,20%	0,494+	0,73 (0,29-1,80)
Sepsis	17	13,60%	10	8,00%	0,154+	0,55 (0,24-1,26)
YGT	7	5,60%	12	9,60%	0,233+	1,79 (0,68-4,71)
IUGR	2	1,60%	1	0,80%	0,561†	0,49 (0,04-4,54)
İYE	3	2,40%	1	0,80%	0,313†	0,33 (0,03-3,19)
Pnömoni	2	1,60%	1	0,80%	0,561†	0,49 (0,04-4,54)
Polisitemi	2	1,60%	4	3,20%	0,409†	2,03 (0,36-8,31)
ASD	1	0,80%	0	0,00%	0,316†	0,33 (0,01-6,02)
Beslenme İntoleransı	0	0,00%	1	0,80%	0,316†	3,02 (0,12-7,05)
Koagülasyon Bozukluğu	0	0,00%	1	0,80%	0,316†	3,02 (0,12-7,05)

+**Ki Kare testi** †**Fisher's Gerçeklik testi**

IUGR: intra uterin büyüme kısıtlılığı, İYE: idrar yolu enfeksiyonu, YGT: yenidoğanın geçici takipnesi, ASD: atrial septal defekt, İHB: indirekt hiperbilirubinemi

Çalışmaya alınan hastalar incelendiğinde 75 hastada (%60,0) ek hastalık varlığı tespit edilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında fototerapi sonrası indirekt hiperbilirubinemi görülmeyen grupta; 12 hastada (%9,60) dehidratasyon, 17 hastada (%13,60) sepsis, 7 hastada (%5,60) yenidoğan geçici takipnesi, 2 hastada (%1,60) intrauterin büyüme kısıtlılığı, 3 hastada (%2,40) idrar yolu enfeksiyonu, 2 hastada

(%1,60) pnömoni, 2 hastada (%1,60) polisitemi, 1 hastada (%0,80) atrial septal defekt olduğu görüldü.

Rebound hiperbilirubinemi olan grupta ise, 9 hastada (%7,20) dehidratasyon, 10 hastada (%8,0) sepsis, 12 hastada (%9,60) yenidoğan geçici takipnesi, 1 hastada (%0,80) intrauterin büyüme kısıtlılığı, 1 hastada (%0,80) idrar yolu enfeksiyonu, 1 hastada (%0,80) pnömoni, 4 hastada (%3,20) polisitemi, 1 hastada (%0,80) beslenme intoleransı, 1 hastada (%0,80) koagülasyon bozukluğu olduğu tespit edildi.

Grupların dehidratasyon, sepsis, idrar yolu enfeksiyonu, yenidoğan geçici takipnesi, pnömoni, polisitemi, atrial septal defekt ve intrauterin büyüme kısıtlılığı tanısı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Hastaların fototerapi süresinin, hastane kalış süresinin ve tedavi başlanma postnatal yaşının karşılaştırması

		Rebound İHB (-) n:125		Rebound İHB (+) n:125		p	OR (%95 GA)
Fototerapi Süresi (Gün)	Ort±SS	1,4±0,66		2,63±0,79		0,0001†	-
	Median (IQR)	1 (1-2)		3 (2-3)			
Hastanede Kalış Süresi (Gün)	Ort±SS	4,62±2,59		6,95±2,68		0,0001†	-
	Median (IQR)	3 (3-6)		6 (5-8)			
Tedavi başlanma Postnatal Yaş	0-24 Saat	21	16,80%	52	41,60%	-	Referens
	24-48 Saat	15	12,00%	21	16,80%	0,258	0,56 (0,24-1,30)
	48-72 Saat	35	28,00%	33	26,40%	0,009	0,38 (0,19-0,76)
	72-96 Saat	15	12,00%	11	8,80%	0,016	0,29 (0,12-0,75)
	>96 Saat	39	31,20%	8	6,40%	0,0001	1,96 (0,79-3,91)

†Mann Whitney U testi +Ki Kare testi

İHB: indirekt hiperbilirubinemi

Rebound hiperbilirubinemi görülen grubun fototerapi süresi (gün) ortalamaları rebound hiperbilirubinemi görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

Rebound hiperbilirubinemi görülen grubun hastanede kalış süresi (gün) ortalamaları rebound hiperbilirubinemi görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

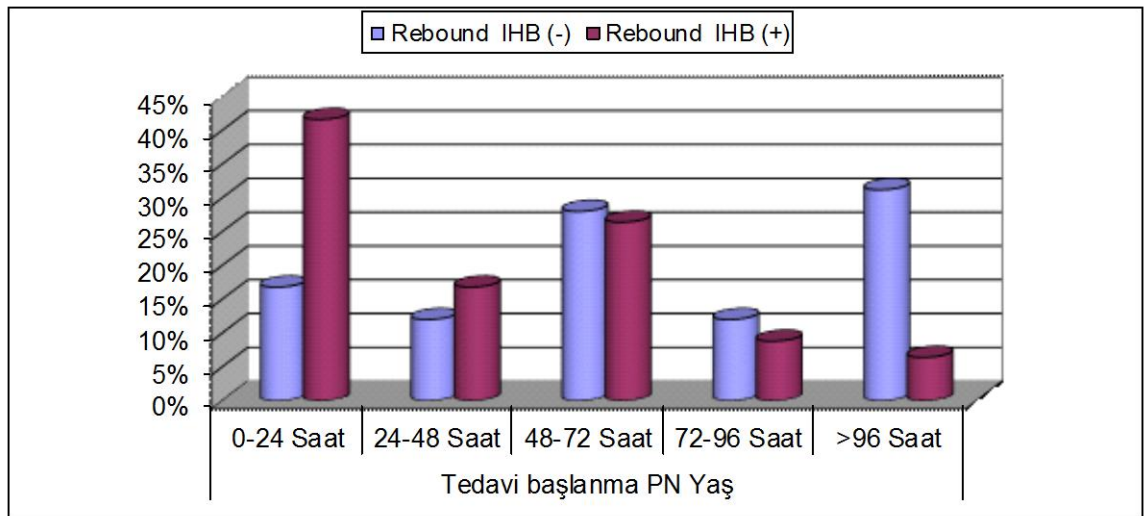
Gruplar tedavi başlanma postnatal yaşı açısından değerlendirildiğinde rebound hiperbilirubinemi görülmeyen grupta 21 hastada (%16,80); rebound hiperbilirubinemi görülen grupta ise 52 hastada (%41,60) tedavi başlama postnatal yaşı 0-24 saat olarak tespit edildi. Bu değer aralığı referans değer olarak alındı.

Rebound hiperbilirubinemi görülmeyen ve rebound hiperbilirubinemi görülen grupların tedavi başlanma postnatal yaşı değerlendirildiğinde 24-48 saat varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,258$). Tedavi başlanma postnatal yaş varlığı için risk 0,56 (0,24-1,30) bulunmuştur.

Rebound hiperbilirubinemi görülen grupta tedavi başlanma postnatal yaş 48-72 saat varlığı dağılımları görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,009$). 48-72 saat varlığı için risk 0,38 (0,19-0,76) bulunmuştur.

Rebound hiperbilirubinemi görülen grubun tedavi başlanma postnatal yaş 72-96 saat varlığı dağılımları rebound hiperbilirubinemi görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,016$). 72-96 saat varlığı için risk 0,29 (0,12-0,75) bulunmuştur.

Rebound hiperbilirubinemi görülen grubun tedavi başlanma postnatal yaş >96 saat varlığı dağılımları rebound hiperbilirubinemi görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,009$). >96 Saat varlığı için risk 1,96 (0,79-3,91) bulunmuştur.



Şekil 4.3. Hastaların tedavi başlama postnatal yaşının karşılaştırması (saat)

Tablo 4.7. Fototerapi tedavisine ilave tedavi ihtiyacı

		Rebound İHB (-) n:125		Rebound İHB (+) n:125		p	OR (%95 GA)
Tedavi Şekli	Fototerapi	118	94,40%	122	97,60%	0,201	Referens
	Fototerapi ve IVIG	4	3,20%	3	2,40%		0,72 (0,16-3,31)
	Fototerapi ve Kan Değişimi	3	2,40%	0	0,00%		0,13 (0,07-2,71)

+Ki Kare testi

İHB: indirekt hiperbilirubinemi, IVIG: intravenöz immunglobulin

Rebound hiperbilirubinemi görülen ve görülmeyen grupların fototerapiye ilave tedavi ihtiyacı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,201). Fototerapi ve IVIG tedavisi varlığı için risk 0,72 (0,16-3,31) bulunmuş, Fototerapi ve kan değişimi tedavisi varlığı için risk 0,13 (0,07-2,71) bulunmuştur.

Tablo 4.8. Hastaların hemogram değerlerinin karşılaştırılması

		Rebound İHB (-) n:125	Rebound İHB (+) n:125	p*
Lökosit	Ort±SS	13711,84±5776,93	14903,12±6272,07	0,120
Hemoglobin	Ort±SS	17,47±2,25	16,97±2,69	0,109
Hematokrit	Ort±SS	52,04±6,64	50,66±7,84	0,133
Platelet	Ort±SS	262768±91446,01	281536±99644,33	0,122

***Bağımsız t testi**

İHB: indirekt hiperbilirubinemi

Rebound hiperbilirubinemi görülen ve görülmeyen grupların lökosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,120).

Rebound hiperbilirubinemi görülen ve görülmeyen grupların hemoglobin ve hematokrit değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,109, p=0,133).

Rebound hiperbilirubinemi görülen ve görülmeyen grupların platelet ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,122).

Tablo 4.9. Hastaların laboratuvar sonuçları

		Rebound İHB (-) n:125	Rebound İHB (+) n:125	p
Total Bilirubin	Ort±SS	14,94±3,94	11,87±4,17	0,0001*
Direkt Bilirubin	Ort±SS	0,5±0,21	0,45±0,2	0,082*
Total Bilirubin/Albumin	Ort±SS	4,34±1,58	3,36±1,22	0,0001*
TSH	Ort±SS	3,7±3,95	4,39±4	0,074†
	Median (IQR)	2,7 (1,6-4,7)	3,3 (1,9-5,1)	
ST4	Ort±SS	1,46±0,34	1,57±0,42	0,026*
Albumin	Ort±SS	3,52±0,33	3,53±0,34	0,956*
CRP	Ort±SS	3,89±7,22	4,36±10,13	0,799†
	Median (IQR)	1,5 (0,6-2,5)	1,2 (0,6-2,25)	
Rebound Total Bilirubin	Ort±SS	10,12±2,15	15,16±2,09	0,0001*
Fototerapi Kapatma Total Bilirubin	Ort±SS	9,83±2,31	9,57±2,23	0,377*

***Bağımsız t testi †Mann Whitney U testi.**

İHB: indirekt hiperbilirubinemi

Her iki grup laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırıldığında; grupların direkt bilirubin, albümin, crp, fototerapi kapatma total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Her iki grup arasında TSH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemişken ($p=0,074$); rebound hiperbilirubinemi görülen grubun ST4 ortalamaları rebound hiperbilirubinemi görülmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,026$).

Rebound hiperbilirubinemi görülen grubun total bilirubin ortalamaları rebound hiperbilirubinemi görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).

Rebound hiperbilirubinemi görülen grubun total bilirubin/albumin ortalamaları rebound hiperbilirubinemi görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).

Rebound hiperbilirubinemi görülen grubun rebound total bilirubin ortalamaları rebound hiperbilirubinemi görülmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

Tablo 4.10. Hastaların hastane yatış süresince beslenme şekilleri

		Rebound İHB (-) n:125		Rebound İHB (+) n:125		p	OR (%95 GA)
Beslenme Şekli	Enteral	94	75,20%	89	71,20%	0,475	Referens
	Enteral ve İntravenöz Mayi	31	24,80%	36	28,80%		0,81 (0,46-1,43)

+Ki Kare Testi*İHB: indirekt hiperbilirubinemi*

Rebound hiperbilirubinemi görülmeyen ve rebound hiperbilirubinemi görülen grupların beslenme şekli dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,475). Beslenme şekli enteral ve intravenöz mayi için risk 0,81 (0,46-1,43) bulunmuştur.

Tablo 4.11. Hastaların Fototerapi sınırı ile serum total bilirubin seviyeleri arasında birim farklarının karşılaştırılması

		Rebound İHB (-) n:125	Rebound İHB (+) n:125	p
FT sınırı- Rebound Bilirubin Birim Farkı	Ort±SS	.±.	1,46±1,38	-
FT sınırı- Kapatma Total Bilirubin Birim Farkı	Ort±SS	5,52±1,80	4,20±1,42	0,0001*
FT sınırı- Fototerapi Başlama Bilirubin Birim Farkı	Ort±SS	1,39±1,86	1,51±1,43	0,014†
	Median (IQR)	0,6 (0,20-1,65)	1,10 (0,50-2,20)	

Bağımsız t testi †Mann Whitney U testiİHB: indirekt hiperbilirubinemi FT: fototerapi*

Rebound hiperbilirubinemi görülen grubun FTS-Kapatma total bilirubin değeri birim farkı (mg/dl) ortalamaları rebound hiperbilirubinemi görülmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001).

Rebound hiperbilirubinemi görülen grubun FTS-Fototerapi başlama total bilirubin değeri birim farkı (mg/dl) ortalamaları rebound hiperbilirubinemi görülmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,014).

Tablo 4.12. Rebound hiperbilirubinemi varlığı risk faktörlerinin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	Tek değişkenli risk analizi		Çok değişkenli risk analizi	
	p	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)
Gestasyonel Yaş	0,001	0,71 (0,57-0,87)	0,002	0,15 (0,05-0,49)
Direkt Coombs	0,0001		0,402	
Zayıf Pozitif	0,300	0,28 (0,16-0,50)	0,805	1,16 (0,36-3,68)
Pozitif	0,0001	0,59 (0,22-1,59)	0,204	1,78 (0,73-4,33)
ABO Uygunsuzluğu	0,001	2,42 (1,45-4,03)	0,480	1,33 (0,60-2,94)
Hastanede Kalış Süresi	0,0001	1,45 (1,28-1,64)	0,031	1,52 (1,04-2,22)
Tedavi Başlama	0,0001		0,249	
24-48 Saat	0,180	0,08 (0,03-0,21)	0,541	0,36 (0,01-9,59)
48-72 Saat	0,006	0,57 (0,25-1,30)	0,526	0,41 (0,03-3,60)
72-96 Saat	0,01	0,30 (0,12-0,75)	0,068	0,02 (0,00-0,82)
>96 Saat	0,0001	0,38 (0,19-0,76)	0,122	0,05 (0,01-2,27)
Total Bilirubin	0,0001	0,83 (0,78-0,89)	0,002	0,42 (0,24-0,73)
Total Bilirubin/Albumin	0,0001	0,54 (0,43-0,68)	0,899	0,93 (0,28-3,07)
ST4	0,029	2,16 (1,08-4,30)	0,164	0,62 (0,46-2,12)
Rebound Total Bilirubin	0,0001	2,65 (2,11-3,32)	0,0001	3,31 (2,17-4,81)
FT Kapatma Total Bilirubin	0,375	0,95 (0,85-1,06)	-	-
FT sınırı- Başlama Bilirubin Birim Farkı	0,559	1,05 (0,90-1,22)	-	-

FT:fototerapi,

Rebound hiperbilirubinemi varlığını etkileyen faktörleri belirlemek için tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan gestasyonel yaş, direkt coombs zayıf pozitif, ABO uygunsuzluğu, hastanede kalış süresi, tedavi başlama postnatal yaşı 24-48 saat, 48-72 saat, 72-96 saat ve >96 saat, total bilirubin, total bilirubin/albumin, sT4, fototerapi sınırı ile rebound total bilirubin, kapatma bilirubin ve başlama bilirubin arası birim farkı değişkenleri ile tek değişkenli logistik regresyon analizi yapılmıştır.

Fototerapi kapatma total bilirubin (p=0,375) ve fototerapi sınırı- fototerapi başlama bilirubin birim farkı (p=0,559) değişkenleri istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş, gestasyonel yaş düşüklüğü (p=0,001) riski OR: 0,71 (0,57-0,87), direkt coombs zayıf pozitif (p=0,300) istatistiksel olarak anlamsız, direkt coombs pozitif varlığı yüksekliği (p=0,0001), ABO uygunsuzluğu varlığı (p=0,001), hastanede kalış süresi yüksekliği (p=0,0001), tedavi başlama postnatal yaşı 24-48 saat (p=0,180) istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş, 48-72 saat düşüklüğü (p=0,006), 72-96 saat

düşüklüğü ($p=0,01$) ve >96 saat düşüklüğü ($p=0,0001$), total bilirubin düşüklüğü ($p=0,0001$), total bilirubin/albumin oranı düşüklüğü ($p=0,0001$), sT4 yüksekliği ($p=0,029$), rebound total bilirubin yüksekliği ($p=0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Rebound hiperbilirubinemi varlığını etkileyen faktörleri belirlemek için tek değişkenli logistik regresyon analizinde anlamlı bulunan gestasyonel yaş, direkt coombs zayıf pozitif, ABO uyumsuzluğu, hastanede kalış süresi, tedavi başlama postnatal yaşı 24-48 saat, 48-72 saat, 72-96 saat ve >96 saat, total bilirubin, total bilirubin/albumin oranı, sT4, rebound total bilirubin değişkenleri ile çok değişkenli logistik regresyon analizi yapılmıştır.

Direkt coombs dağılımları ($p=0,402$), ABO uyumsuzluğu varlığı ($p=0,480$), tedavi başlama dağılımları ($p=0,249$), total bilirubin/albumin oranı ($p=0,899$), sT4 ($p=0,164$) değişkenleri istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş, gestasyonel yaş düşüklüğü ($p=0,002$), hastanede kalış süresi yüksekliği ($p=0,031$), total bilirubin düşüklüğü ($p=0,002$), rebound total bilirubin yüksekliği ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Gestasyonel yaş düşüklüğü, hastanede kalış süresi yüksekliği, total bilirubin düşüklüğü ve rebound total bilirubin yüksekliği rebound hiperbilirubinemi varlığını etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Yenidoğan sarılığı tedavi yöntemlerinden en sık kullanılanı fototerapidir. Fototerapi için tedavi başlama sınırı kılavuzlarla belirlenmiştir; ancak fototerapi tedavi sonlandırılması ile ilgili kesin kriter belirlenmemiştir, konuyla ilgili çok az rehber bulunmaktadır. (28, 46, 64). Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyet Enstitüsü kılavuzu fototerapinin tedavi eşiğinin 3 mg/dl ve altına düşmesi halinde durdurulmasını önermektedir (64). Diğer taraftan, Amerikan Pediatri Akademisi de TSB değerinin fototerapi eşik değerinin 2-3 mg/dL altına düşmesi veya risksiz term yenidoğanlarda 13-14 mg/dL'nin altında saptanması olarak söylemekte ve rebound hiperbilirubinemi açısından riske sahip yenidoğanlarda tedavi süresinin uzatılmasını önermektedir (28). Erken fototerapi kesilmesinin başlıca riski, rebound hiperbilirubinemi riskinin artması ve fototerapinin yeniden başlatılması ve muhtemel hastaneye yeniden yatış gerekliliğidir (64). Yapılan bir çalışmada coombs pozitif izo-immünizasyon, prematürite, fototerapinin başlangıcı 72 saatten az olması ve saat cinsinden yaşa göre beklenenden daha yüksek bilirubin seviyesi, rebound hiperbilirubinemi için yüksek risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (63). Diğer bir çalışmada ise gestasyonel yaş, fototerapi başlama yaşı ve fototerapi sonlandırma anında tedavi eşik değeri ile serum bilirubin düzeyi arasındaki fark olacak şekilde 3 değişken ile rebound hiperbilirubineminin öngörülebileceği bulunmuştur (64). Bu çalışmada term yenidoğanlarda, hastaların takip ve taburculuk süreçlerinin verimli bir şekilde yürütülmesine destek olacağı düşünülerek rebound hiperbilirubinemi risk faktörlerinin araştırılması ve rebound hiperbilirubinemi açısından riskli bebeklerin öngörülebilmesi amaçlanmıştır.

Literatürde farklı hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda yüksek oranda rebound hiperbilirubinemi sıklığı hesaplanmış, saptanabilen grup üzerinden risk faktörleri belirlenmiştir. Chang ve ark. tarafından yapılan retrospektif analizde 7048 yenidoğan fototerapi kesilmesi sonrası 72 saatte değerlendirilmiş ve sadece %4,6'sında rebound hiperbilirubinemi görülmüştür (65). Elhawary ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında ise hemoliz oranı yüksek, 35 hafta ve altını da içeren 500 yenidoğan hasta grubu olarak seçilmiş ve %24,9'unda rebound hiperbilirubinemi saptanmıştır (66). Ancak 125 hasta rebound hiperbilirubinemi görülen ve 125 hasta

rebound hiperbilirubinemi görülmeyen şeklinde 250 hastanın dahil edildiği bizim çalışmamızda ise rebound hiperbilirubinemi sıklığı yerine özellikle rebound hiperbilirubinemi risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda demografik özellikler incelendiğinde cinsiyetler arasında rebound hiperbilirubinemi görülen ve görülmeyen gruplar arasında fark olmamasına rağmen her iki grupta da erkek cinsiyet daha fazla idi. Bolat ve ark. çalışmalarında da bizim çalışmamızda olduğu gibi rebound hiperbilirubinemiden bağımsız olarak indirekt hiperbilirubineminin erkek çocuklarda daha sık olduğu sonucuna ulaşılmıştır (67).

Gestasyonel yaş açısından baktığımızda çalışmamıza term yenidoğanlar alındığı için ortalama doğum haftası 38,2 (37-41). hafta olarak saptanmış olup rebound hiperbilirubinemi görülen grupta gestasyonel yaş anlamlı derecede daha küçük bulundu ($p:0,001$). Çalışmamıza benzer şekilde Chang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada rebound hiperbilirubinemi riskini tanımlarken kullandıkları parametrelerden biri gestasyonel yaşı 38 hafta ve altında olmasıdır (65). Belide ve ark.'nın 2023 yılında yaptığı 400 yenidoğanı içeren çalışmada gestasyonel yaşı küçük olmasının fototerapi sonlandırıldıktan 24 saat sonra rebound hiperbilirubinemi görülme riskinde artışa neden olduğu belirlenmiştir (68). So ve ark. gestasyonel yaşı <40 hafta olmasının rebound hiperbilirubinemi ile ilişkilendirilen anlamlı değişkenlerden olduğunu göstermiştir (69). Doğum haftasının küçük olmasının yenidoğan indirekt hiperbilirubinemi açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir. Literatüre bakıldığında rebound hiperbilirubinemi ve hastaneye fototerapi ihtiyacı nedeniyle tekrar yatış üzerinde de risk artışına neden olduğunun saptandığı görülmektedir (65, 66, 67, 68).

Bansal ve ark. yaptığı preterm ve term yenidoğanları içeren çalışmada doğum ağırlığının düşük olmasının (özellikle <2000 gr) rebound hiperbilirubinemi riskini arttırdığı görülmüştür (70). Belide ve ark.'da düşük doğum ağırlığının fototerapi sonlandırıldıktan 24 saat sonra rebound hiperbilirubinemi görülme riskinde artışa neden olduğunu belirlemiştir (68). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da doğum ağırlığı rebound hiperbilirubinemi görülen grupta daha düşük saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır. Term yenidoğanlar üzerinde

alışılmış olması ve ortalama gestasyonel haftanın 38 olması nedeniyle literatürdeki 2 çalışmadaki kadar düşük doğum ağırlığı değerleri saptanamamıştır.

Çalışmamızda direkt coombs pozitifliği ve ABO uygunsuzluğu varlığının rebound hiperbilirubinemi görülen grupta diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görölmüştür. Belide ve ark.'nın çalışmasında ABO uygunsuzluğu ve direkt coombs pozitifliği varlığı bizim çalışmamızda olduğu gibi rebound hiperbilirubinemi risk faktörü olarak saptanmıştır (68). Kaplan ve arkadaşlarının kılavuzlara göre tedavi edilen yenidoğanları kapsayan çalışmasında rebound hiperbilirubinemi açısından prematürite ve direkt coombs pozitifliği yüksek risk olarak değerlendirilmiştir (63). Elhawary ve arkadaşları prospektif olarak 500 yenidoğan üzerinde yaptığı çalışmada rebound hiperbilirubinemi saptanan %24,9 hastada ABO uygunsuzluğu ve buna bağlı hemolizin varlığının rebound hiperbilirubinemi riskini arttırdığı saptanmıştır (71). Maisels ve ark. doğumun gerçekleştiği hastanede postnatal erken dönemde fototerapi alan ve fototerapi almak için sonradan hastaneye yatan yenidoğanlar arasında rebound hiperbilirubinemi riski değerlendirmiştir. Direkt coombs pozitif ve ABO uygunsuzluğu olan bebeklerde doğum hastanesinde (postnatal erken dönemde), fototerapi alma ve rebound hiperbilirubinemi görölme sıklığında artış olduğu görölmüştür (72).

Chang ve arkadaşlarının rebound hiperbilirubinemi için belirlediği 3 risk faktöründen biri fototerapi başlama yaşının düşük olmasıdır. Fototerapiye postnatal yaşın erken döneminde başlanan yenidoğanlarda rebound hiperbilirubinemi riskinin arttığı gösterilmiştir (65). Maisels ve arkadaşları, fototerapiyi doğum yapılan hastanede alan yenidoğanlarda tekrar fototerapi ihtiyacının fototerapi için sonradan hastaneye yatırılan bebeklerden daha yaygın olduğunu bulmuş, tekrar fototerapi oranlarını sırasıyla %8,2 ve %0,7 olarak göstermiştir. Çalışmada yaşamın ilk 48 saatinde rebound hiperbilirubinemi açısından dikkat edilmesi gerektiği belirtilmektedir (72). Kaplan ve arkadaşları, fototerapi başlama yaşı <72 saat olan yenidoğanlarda rebound hiperbilirubineminin daha sık göröldüğünü tespit etmişlerdir (63). So ve ark. da Chang ve ark. alışmasını destekler nitelikte bir çalışma yaparak fototerapi başlama postnatal yaşı küçük olan bebeklerde tekrar fototerapi ihtiyacının arttığını göstermişlerdir (69). Bansal ve arkadaşları çalışmalarında fototerapinin postnatal yaş <60 saatte başlanmasının tekrar fototerapi ihtiyacı gelişmesi riskini arttırdığını

göstermiştir (70). Benzer şekilde Elhawary ve arkadaşları da postnatal yaşı <60 saat olan bebeklerin fototerapi sınırını geçen serum total bilirubin değerine sahip olması risk faktörü olarak tanımlamıştır (71). Erdeve ve arkadaşları 375 yenidoğan ile yürüttüğü çalışmada sadece 19 hastada (%5,1) rebound hiperbilirubinemi saptadı. Bu 19 hastanın 16'sında postnatal <48 saat içinde fototerapi ihtiyacı olacak seviyelerde serum total bilirubininin yükseldiği görüldü (73). Biz de çalışmamızda tüm bu sonuçlara benzer şekilde postnatal yaştan küçük olduğu vakalarda rebound hiperbilirubinemi riskinin arttığını gördük. Yenidoğanlara rebound hiperbilirubinemi görülen grupta %41,60 oranıyla en sık postnatal 0-24.saat aralığında fototerapi başlandığı görüldü. Postnatal 48.saat ve sonrasında fototerapi başlanan yenidoğanların rebound hiperbilirubinemi görülmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Bu grup için %31,2 ile en sık fototerapi başlama postnatal yaşı 96.saat ve üzeri olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda fototerapi süresi (gün) ortalama $2,63 \pm 0,79$ ve hastane kalış süresi (gün) ortalama $6,95 \pm 2,68$ olmak üzere rebound hiperbilirubinemi görülen grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışmamızı destekler şekilde Belide ve arkadaşları rebound hiperbilirubinemi olan yenidoğanlarda primer fototerapi süresinin tekrar fototerapi ihtiyacı olmayan gruba kıyasla daha uzun olduğunu istatistiksel olarak anlamlı saptamıştır (68). Barak ve arkadaşları fototerapi ile tedavi edilen bebekleri iki gruba ayırarak ilk grupta fototerapi sonlandırma total serum bilirubin değerini düşük tuttu (FTS'nin 3 birim veya daha çok altında), 2. Grupta ise daha yüksek bir eşik değeri belirledi (FTS'nin 1 birim ve daha çok altında). Daha uzun süre fototerapi alan grup 1 için rebound hiperbilirubinemi sıklığı %20 ölçülürken, daha kısa süre fototerapi alan grup 2'de %18 ölçülmüştür. İstatistiksel anlamlılık saptanamaması nedeniyle ve çalışmanın küçük bir örneklem grubu içeren pilot çalışma olduğu ve daha geniş bir örneklem grubunda çalışılması önerilmiştir (74). Maisels ve arkadaşları erken postnatal yaşta fototerapi alan grupta fototerapinin eşik değeri altına düşmesi için daha uzun süre fototerapi alması gerektiğini ve tekrar fototerapi ihtiyacının bu grupta daha fazla olduğunu söylemektedir (72). Yetman ve arkadaşlarının ise doğum hastanesinde fototerapi alan 264 yenidoğanda yaptıkları çalışmada hiçbir vakada rebound hiperbilirubinemi saptamamıştır, ancak bu durumun uzun tedavi sürelerine sahip olmaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Fototerapi

süresi ortalama 121 saat olduğu belirtilmiştir (75). Bu süre Maisels ve ark.'da ortalama 25.8 saatken bizim çalışmamızda ise 63.12 saattir.

Elhawary ve ark. ilk yatışta uygulanan fototerapi süresinin kısa tutulmasının yani serum total bilirubini ile fototerapi kesilme eşik değerinin arasındaki farkın küçük olmasının rebound hiperbilirubinemi riskini arttırdığını bulmuştur (71). Benzer şekilde Kaplan ve ark. ile Berkwitt ve ark.'nın çalışmalarında da fototerapi kesilme eşik değeri ve serum total bilirubin arasında farkın az olması riski arttırmaktadır (63, 76). Chang ve arkadaşlarının çalışmasında da fototerapi sonlandırılması sırasındaki eşik değerler ile TSB değerleri arasındaki farkın rebound hiperbilirubinemi gelişme riskini önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur (65). Chang ve ark. çalışması, So ve ark. çalışmasıyla da desteklenmiştir (69). Literatürdeki çalışmaları destekler şekilde bizim çalışmamızda da fototerapi kesilmesi esnasında FTS değeri ile TSB değeri arasında ortalama birim farkının rebound hiperbilirubinemi gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandığı görülmektedir (p: 0,0001).

Barak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fototerapi başlama eşik değeri ile serum total bilirubin değeri arasındaki farkı için rebound hiperbilirubinemi gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (74). Kaplan ve arkadaşları doğum hastanesinde fototerapi ihtiyacı olan ve rebound hiperbilirubinemi gelişme riski yüksek olan grupta fototerapi başlama eşik değeri ve total bilirubin arasında fark açısından anlamlı sonuçlara ulaşamamıştır (63). Ancak So ve ark. çalışmasında fototerapi başlangıç eşik değeri ile TSB düzeyleri arası farkın yüksek olmasının rebound hiperbilirubinemi riskini anlamlı şekilde arttırdığı görülmüştür (69). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da fototerapi başlama eşik değeri ile total serum bilirubin değeri arasındaki farkın rebound hiperbilirubinemi gelişen grupta diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (p: 0,014).

Çalışmamızda fototerapi başlanma anındaki total serum bilirubin değerleri incelendiğinde rebound hiperbilirubinemi gelişen grupta diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandığı görülmüştür. Bu durumun bu hasta grubunda fototerapi başlama postnatal yaşının daha düşük olması ve buna bağlı fototerapi eşik değerlerinin daha düşük olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Literatüre bakıldığında çalışmamızı destekler nitelikte Kaplan ve ark. çalışmasında da rebound hiperbilirubinemi görülen

grupta total serum bilirubininin diğerk gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır (63). Benzer şekilde Maisels ve ark.' da total serum bilirubini düşük olan grubun rebound hiperbilirubinemi gelişme riskini yüksek tanımlamışlardır (72).

Bilirubin / Albumin oranı kan değışimi tedavisine başlamada kullanılabilmektedir. Total bilirubin/albumin oranının (B/A) > 7-8 (bilirubin mg/dL, albumin g/dL) olması albumin üzerinde bulunan bilirubin reseptörlerinin dolu olduğunu gösterir. Buna bağlı kan beyin bariyerini geçen bilirubin miktarı artabilir ve nörotoksisite riskinde artış görülebilmektedir. Çalışmamızda bilirubin/albumin oranının rebound hiperbilirubinemi görülen grupta diğerk gruba göre anlamlı düşük saptanmasının sebebinin bu grupta total serum bilirubin seviyesinin düşük saptanması ve çalışmaya dahil edilen yenidoğanlardan çok küçük bir kısmının ciddi TSB yüksekliğine sahip olması ve fototerapiye ek olarak IVIG ve exchange tedavileri alması olduğu düşünölmektedir. Literatürde bilirubin/albumin oranının incelendiği çalışmaların genellikle bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon (BIND) gelişen hastalar üzerinde yapıldığı görölmüştür (77).

Sonuç olarak, günümüzde fototerapinin kesilmesi için net bir kılavuz yoktur ve literatürde bu konuyla ilişkili az sayıda öneri mevcuttur. Yetman ve ark. term ve pretermeleri içeren çalışmasında fototerapi sonrası ölçölen TSB değerinin düşme eğiliminde olduğunu saptadı; ancak hastaların fototerapi süresini ortalama 6 gün olarak tuttu ve direkt coombs test sonuçlarına bakmadı (75). Lazar ve arkadaşları benzer şekilde term vakalarda rebound hiperbilirubinemi saptamadı (78). Buna karşılık Erdev ve ark. fototerapinin kesilmesinde en fazla 12 saat sonra baktıkları rebound bilirubin değerlerinde anlamlı artış saptamamasına rağmen risk grubunda olarak tanımladığı yenidoğanlarda rebound bilirubin bakılmasının gerekliliğini vurguladı (73). Benzer şekilde Belide ve ark., Bansal ve ark. ve Alsaedi ve ark. da riskli yenidoğanlarda fototerapi sonrası bilirubin takibi yapılması gerektiğini vurgulamaktadır (62, 68, 70). Kaplan ve ark. özellikle direkt coombs pozitif, prematürite gibi risk faktörlerine sahip yenidoğanlara dikkatle yaklaşılmasını söylemektedir (63). Tüm bu veriler ışığında, bu çalışmada hastanede yatarak tedavi gören yenidoğanların hastanede kalış süresini kısaltmak, tedavi maliyetlerinde artışı önlemek, hastalara gereksiz tedavi uygulanmasının engellenmesini sağlamak ve anne bebek ilişkisinin zedelenmemesi için ayrı kalma sürelerinin kısaltmak amacıyla

rebound hiperbilirubinemi risk faktörleri araştırılmıştır. Hastanın gestasyon yaşının küçük olması, fototerapi başlama postnatal yaşının 0-24.saat olması (total serum bilirubin düşük olması), rebound hiperbilirubnemi varlığını etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir. Belirlenen bu risk grubundaki yenidoğanların fototerapi tedavisinin sonlandırılması için, FTS ile fototerapi kapatma serum total bilirubin değeri arasındaki farkın rebound hiperbilirubinemi görülmeyen grupta olduğu gibi $5,52 \pm 1,80$ birim olmasının beklenmesi önerilmektedir.



6. SONUÇLAR

Ocak 2020-Ocak 2023 tarihleri arasında hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hiperbilirubinemi tanısı ile yatan rebound hiperbilirubinemi görülen 125 hasta ile rebound hiperbilirubinemi görülmeyen 125 hasta olmak üzere toplam 250 hastanın dahil edildiği, rebound hiperbilirubinemi risk faktörlerinin araştırılmasını amaçlayan çalışmamızın sonuçları şunlardır;

1. Rebound hiperbilirubinemi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında cinsiyet, doğum ağırlığı ortalaması, doğum şekli, SGA-AGA-LGA dağılımları, bebek kan grubu dağılımları, anne kan grubu dağılımları, maternal öyküde erken membran rüptürü, gestasyonel diyabet tanısı, hipertansiyon varlığı, idrar yolu enfeksiyonu öyküsü, hipotiroidi, preeklampsi, oligohidroamniyoz ve polihidroamniyoz varlığı, plasenta previa öyküsü, postnatal öyküde dehidratasyon, sepsis, yenidoğan geçici takipnesi, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, polisitemi, ASD varlığı, beslenme intoleransı dağılımları arasında anlamlı bir fark bulunamadı.
2. Rebound hiperbilirubinemi görülen grupta gestasyonel yaş ortalaması istatistiksel anlamlı düşük saptandı (p:0,001).
3. Rebound hiperbilirubinemi görülen grupta direkt coombs pozitifliği varlığı ve ABO uyumsuzluğu varlığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p:0,0001, p:0,001) Rh uyuşmazlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.
4. Rebound hiperbilirubinemi gelişen grupta fototerapi tedavi süresi (gün) ve hastanede kalış süresi (gün) açısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p: 0,0001).
5. Her iki grup fototerapi başlama postnatal yaş açısından karşılaştırıldığında rebound hiperbilirubinemi görülen grupta 0-24.saat en sık olarak görülmüş olup, rebound hiperbilirubinemi görülmeyen grupta postnatal 48-72.saat, 72-96.saat ve 96.saat üzeri fototerapi başlama yaşı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p:0,009, p:0,016, p=0,0001).

6. Her iki grup açısından fototerapiye ek tedavi varlığı değerlendirildiğinde IVIG tedavisi veya exchange uygulanması arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.
7. Gruplar arasında hemogram değerleri incelendiğinde; lökosit, hemoglobin, hematokrit, platelet değerleri arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir.
8. Diğer laboratuvar sonuçlarına bakıldığında; direkt bilirubin, TSH, albümin, crp, fototerapi kapatma total serum bilirubin değerleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.
9. Rebound hiperbilirubinemi görülen grupta fototerapi başlama total serum bilirubin değeri ve total bilirubin/albumin oranı istatistiksel anlamlı düşük saptandı (p: 0,0001).
10. Rebound hiperbilirubinemi görülen grupta görülmeyen gruba göre sT4 değeri ve rebound total serum bilirubin değeri istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (p: 0,026, p: 0,0001).
11. Her iki grup arasında enteral ve/veya intravenöz yolla olacak şekilde beslenme şekilleri açısından anlamlı farklılık saptanamadı.
12. Rebound hiperbilirubinemi görülen grupta fototerapi başlama eşik değeri ve total serum bilirubini arasındaki fark istatistiksel anlamlı yüksek saptanırken, (p: 0,014) fototerapi sonlandırma eşik değeri ile total serum bilirubini arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (p: 0,0001).
13. Yapılan çok değişkenli logistik regreyon analizi sonucunda gestasyonel yaş düşük olması (p: 0,002), fototerapi başlama total serum bilirubin düşük olması (p: 0,002), hastanede kalış süresinin yüksek olması (p: 0,031), rebound hiperbilirubinemi varlığını etkileyen faktörler olarak belirlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Hansen TWH, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. Care of Jaundiced Neonate. New York: McGraw-Hill, 2012: 65-95
2. Schwarz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia. Current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emer Care* 2011; 27: 884- 889.
3. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia, PA: Elsevier; Twenty ed. 2016. 2 volumes.
4. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics* 2002; 110: e47.
5. Xiong T, Qu Y, Cambier S, Mu D. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do? *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1247-55.
6. Bhutani VK; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 o
7. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of the newborn 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
8. Lidofsky SD. Jaundice. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. Edited by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. 2016 (Tenth edition): 336-348
9. Wolkoff AW. The hyperbilirubinemias. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. 7editors, Dan L. Longo...[et al.]. 2012: 2531-2537
10. Maisels MJ., Baltz RD., Bhutani V., et al. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, *Pediatrics*, 2004; 114: 297-316
11. Maisels MJ. Jaundice. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds.): Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 768-846.
12. Gourley GR., Arend RABeta-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breastfed and formula-fed babies, *Lancet*, March 22, 1986; 1: 644-646
13. Dağoğlu T., Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. *Neonatoloji*, İstanbul, Nobel Tıp 2000, 443-460
14. Gartner LM. Neonatal jaundice, *Pediatr Rev*, 1994; 15: 422-432,
15. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda sarılık. Neyzi O., Ertuğrul T (editörler) *Pediyatri*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 467-490.
16. Maruo Y., Nishizawa K., Sato H., et al. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate glucuronosyltransferase gene, *Pediatrics*, 2000; 106-159
17. Jahrig D., Jahrig K., Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers, *Acta Paediatr Scand*, 1989; Suppl 360:101-107
18. Berk MA., Mimouni F., Miodovnik M. Macrosomia in infants of insulin dependent diabetic mothers, *Pediatrics*, 1989; 83:1029-1034
19. Johnson JD, Aldrich M, Angels PL. Oxytocin and neonatal hyperbilirubine- mia. Studies of bilirubin production. *Am J. Dis Child* 1984; 138: 1047-1050.

20. Maisels MJ., Kring EA. Length of stay, jaundice and hospital readmission, *Pediatrics*, 1998; 101:995-8
21. Gourley R., Gourley MD., Kreamer B. Neonatal jaundice and diet, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1999; 153:184-188,
22. Seidman DS., Stevenson DK., Ergaz Z. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia, *Pediatrics*, 1995; 96:727-729
23. Gourley GR, Li Z, Kreamer BL, Kosorok MR. A controlled, randomized, double - blind trial of prophylaxis against jaundice among breastfed newborns. *Pediatrics* 116:385, 2005.
24. Piazza JA., Stoll BJ. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman K., Stanton J, (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007; 756-766
25. Leibson C, Brown M, Thibodeau S, Stevenson D. Neonatal hyperbilirubinemia at high altitude. *AJDC* 1989; 143: 983-987.
26. Melton K., Akinbi HT. Neonatal jaundice, strategies to reduce bilirubin-induced complications. *Postgrad Med*. 1999; 106: 167-168, 171-4, 177-178
27. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*, 2001; 344:581-590
28. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* (2022) 150 (3): e2022058859.
29. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002 ;100:600-11
30. Hohlfield P, Wirthner D, Tissot JD. Perinatal hemolytic disease. Part 2: Prevention and management *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1998 ;27:265-76
31. Doyle JJ, Schmidt B, Blachette V, Zipursky A. Hematology. In Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG eds. *Neonatology Pathophysiology&Management of the newborn*. A Wolters Kluwer Company. 5th edition. 1999, 1053-1064.
32. Kaplan M., Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus, *Semin Perinatol*, 2004; 28:356-64.
33. Long J, Zhang S, Fang X, Luo Y, Liu J. Neonatal hyperbilirubinemia and Gly71Arg mutation of UGT1A1 gene: a Chinese case-control study followed by systematic review of existing evidence. *Acta Paediatr* 2011;100:966- 71.
34. Roy-Chowdhury N, Deocharan B, Bejjanki HR, et al. Presence of the genetic marker for Gilbert syndrome is associated with increased level and duration of neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2002;91:100-1.
35. Erin E. Shaughnessy, Neera K. Goyal. Jaundice and Hyperbilirubinemia in the Newborn. In:, Kliegman, R (2020). *Nelson textbook of pediatrics* (Edition 21.). Philadelphia, PA: Elsevier, 953-957.
36. Porter, M. L., & Dennis, B. L (2002). Hyperbilirubinemia in the term newborn. *American family physician*, 65 (4), 599–606.
37. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia 2001.
38. Rodrigues CM, Solá S, Brites D. Bilirubin induces apoptosis via the mitochondrial pathway in developing rat brain neurons. *Hepatology* 2002; 35:1186.
39. Sgro M, Campbell D, Barozzino T, Shah V. Acute neurological findings in a national cohort of neonates with severe neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2011; 31:392.
40. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr*. 2002; 140:396–403

41. Van Toorn R, Brink P, Smith J, et al. Bilirubin-Induced Neurological Dysfunction: A Clinico-Radiological-Neurophysiological Correlation in 30 Consecutive Children. *J Child Neurol* 2016; 31:1579.
42. Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, Watchko JF. Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Advanced Acute Bilirubin Encephalopathy Highlight Dentato-Thalamo-Cortical Pathways. *J Pediatr* 2016; 174:260.
43. Briscoe L, Clark S, Yoxall CW. Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for blood tests in jaundiced full term babies? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86:F190–2, 2002.
44. Bhutani, V. K., Johnson, L., & Sivieri, E. M (1999). Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*, 103 (1), 6–14.
45. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks gestation: an update with clarification. *Pediatrics* 2009; 124: 1193-1198.
46. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of the newborn 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
47. Yetman, R. J., Parks, D. K., Huseby, V., Mistry, K., & Garcia, J (1998). Rebound bilirubin levels in infants receiving phototherapy. *The Journal of pediatrics*, 133 (5), 705–707.
48. Stokowski LA: Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. *Adv Neonatal Care*. 6:303–312. 2006. [PubMed/NCBI View Article](#) : [Google Scholar](#)
49. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 920–8
50. Yurdakök M. Hiperbilirubinemi ışık ve ilaç tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. Ankara, 1995; 5:725-733.
51. Benders MJ, van Bel F and van de Bor M: Haemodynamic consequences of phototherapy in term infants. *Eur J Pediatr*. 158:323–328. 1999. [PubMed/NCBI View Article](#) : [Google Scholar](#)
52. Arden GB, Berninger T, Hogg CR, Perry S. A survey of colour discrimination of German ophthalmologists. *Ophthalmology*, 1991; 98: 567-75
53. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Clin. Perinatol*. 1991; 18: 423–39
54. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Turkish Neonatal Society guideline to the approach, follow-up, and treatment of neonatal jaundice. *Türk Pediatri Ars* 2018; 53 (Suppl 1): S172-S179.
55. Iskander I, Gamaleldin R, El Houchi S, et al. Serum bilirubin and bilirubin/albumin ratio as predictors of bilirubin encephalopathy. *Pediatrics* 2014; 134:e1330.
56. Kaplan M, Wong RJ, Burgis JC, et al.. Neonatal jaundice and liver disease. In: *Neonatal-Perinatal Medicine*, 11th ed, Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC (Eds), Mosby, Elsevier Science, Philadelphia 2019. p.1788.
57. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No. 1. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Sayı: 6 – Güz 2002.
58. Valaes T. Pharmacological approaches of neonatal hyperbilirubinemia. In: Maisels MJ, Watchko J. F., eds. *Neonatal Jaundice*. London, UK: Harwood Academic Publishers, 2000; 205-214
59. Bhutani, V. K., Poland, R., Meloy, L. D., Hegyi, T., Fanaroff, A. A., & Maisels, M. J (2016). Clinical trial of tin mesoporphyrin to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 36 (7), 533–539. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.22>.
60. Report 2002-2003. National Neonatal Perinatal Database Network. New Delhi: National Neonatology Forum of India; 2004.

61. Berkwitz A, Osborn R, Grossman M. The utility of inpatient rebound bilirubin levels in infants readmitted after birth hospitalization for hyperbilirubinemia. *Hosp Pediatr*. 2015; 5 (2):74-78.
62. Al-Saedi SA. Rebound hyperbilirubinemia in term infants after phototherapy. *Saudi Med J*. 2002;23 (11):1394-1397.
63. Kaplan, M., Kaplan, E., Hammerman, C., Algur, N., Bromiker, R., Schimmel, M. S., & Eidelman, A. I (2006). Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Archives of disease in childhood*, 91 (1), 31–34.
64. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2010 CG98. Jaundice in newborn babies under 28 days
65. Chang PW, Kuzniewicz MW, McCulloch CE, Newman TB. A clinical prediction rule for rebound hyperbilirubinemia following inpatient phototherapy. *Pediatrics* 2017;139 (03):e20162896
66. Elhawary IM, Abdel Ghany EAG, Aboelhamed WA, Ibrahim SGE. Incidence and risk factors of post-phototherapy neonatal rebound hyperbilirubinemia. *World J Pediatr* 2018;14 (04):350–356
67. Bolat,F., Uslu, S., BüLBÜL, A., CömERT, S., Can, E., NuhoğL U, A (2010). Evalution of term newborns hospitalized in our NICU with the diagnosis of indirect hyperbilirubinemia. *Pediatrics J*. 10 (2): 69–74.
68. Belide S, Uddin MW, Kumar S, Sethi RK, Diwakar K, Jhajra S. Clinical study to determine the predictability of significant rebound hyperbilirubinemia in neonates after phototherapy and conditions likely to be associated with it: Prospective observational study in a teaching hospital in Eastern India. *J Family Med Prim Care*. 2023 Dec;12 (12):3362-3367. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1148_23.
69. So V, Coo H, Khurshid F. Correction to: Validation of published rebound hyperbilirubinemia risk prediction scores during birth hospitalization after initial phototherapy: a retrospective chart review. *Pediatr Res*. 2022 Mar;91 (4):1009-1010. doi: 10.1038/s41390-021-01858-z. Erratum for: *Pediatr Res*. 2022 Mar;91 (4):888-895. PMID: 35039602.
70. Bansal A, Jain S, Parmar VR, Chawla D. Bilirubin rebound after intensive phototherapy for neonatal jaundice. *Indian Pediatr*. 2010;47 (7): 607–609
71. Elhawary IM, Abdel Ghany EAG, Aboelhamed WA, Ibrahim SGE. Incidence and risk factors of post-phototherapy neonatal rebound hyperbilirubinemia. *World J Pediatr* 2018;14 (04):350–356
72. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156 (7): 669–672
73. Erdeve O, Tiras U, Dallar Y. Rebound bilirubin measurement is not required for hyperbilirubinemia regardless of the background attributes of the newborns. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 309.
74. Barak M, Berger I, Dollberg S, Mimouni FB, Mandel D. When should phototherapy be stopped? A pilot study comparing two targets of serum bilirubin concentration. *Acta Paediatr* 2009;98 (02):277– 281
75. Yetman RJParks DKHuseby VMistry KGarcia J Rebound bilirubin levels in infants receiving phototherapy. *J Pediatr*. 1998;133705- 707
76. Berkwitz A, Osborn R, Grossman M. The utility of inpatient rebound bilirubin levels in infants readmitted after birth hospitalization for hyperbilirubinemia. *Hosp Pediatr*. 2015;5:74–8.
77. Ardakani SB, Dana VG, Ziaee V, Ashtiani MT, Djavid GE, Alijani M. Bilirubin/Albumin Ratio for Predicting Acute Bilirubin-induced Neurologic Dysfunction. *Iran J Pediatr*. 2011 Mar;21 (1):28-32. PMID: 23056760; PMCID: PMC3446111.
78. Lazar L, Litwin A, Merlob P. Phototherapy for neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia. *Clin Pediatr* 1993;92:651–7.