



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PROBİYOTİK KULLANIMININ UZAMIŞ SARILIĞA ETKİSİ**

**Dr. Merve Sultan AKÇAM**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2022**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PROBİYOTİK KULLANIMININ UZAMIŞ SARILIĞA ETKİSİ**

**Dr. Merve Sultan AKÇAM**

**Tez Danışmanı:  
Prof. Dr. Dilek SARICI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2022**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime katkıları, özellikle tez çalışmamdaki ilgi, alaka ve emeklerinden dolayı başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi ve tez danışmanım Prof. Dr. Dilek Sarıcı'ya;

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden çokça faydalandığım ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim değerli hocalarım Doç. Dr. Fatih Kışlal'a, Dr. Ayşe Derya Buluş'a, Doç. Dr. Suna Selbuz'a, Doç. Dr. Şeyma Kayalı'ya;

Tez yazım sürecimde değerli desteklerini esirgemeyen canım ablam Uz. Dr. Deniz Yıldız'a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, güzel anılar biriktirdiğim her zaman destekçim olan eş kıdemlerim Dr. Abdullah Kılavuz, Dr. Aslan Ali Kırgın, Dr. Yücel Hanilçe'ye, Dr. Zeynep Kundaktepe'ye;

Hayatımın her aşamasında her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve en büyük destekçim canım babam Ali Akçam'a ve canım annem Mukaddes Akçam'a;

Her zaman yanımda ve kalbimde olan kardeşlerim Dr. Büşra Akçam ve M. Kaan Akçam'a;

Bu meşakkatli süreçte zor günleri kolay hale getiren hayat arkadaşım, destekçim ve mutluluğum Kadir Özdemir'e;

Kıymetli dostum Ayşenur Torun'a; beraber çalışma şansı bulduğum doktor, hemşire ve diğer sağlık çalışanı iş arkadaşlarıma en samimi duygularıyla teşekkür ederim.

**Dr. Merve Sultan AKÇAM**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar .....	v
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. YENİDOĞAN SARILIĞI VE TANIM .....	2
2.2. YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	2
2.2.1. Etnik ve Genetik Faktörler .....	2
2.2.2. Anneye Ait ve Obstetrik Faktörler.....	3
2.2.3. Bebekle İlgili Faktörler .....	3
2.2.4. Çevresel Faktörler .....	4
2.3. YENİDOĞAN SARILIĞININ FİZYOLOJİSİ .....	4
2.3.1. Bilirubin Metabolizması.....	4
2.4. YENİDOĞAN SARILIĞININ ETYOLOJİSİ .....	7
2.4.1. Fizyolojik Sarılık.....	7
2.4.2. Patolojik Sarılık Nedenleri.....	8
2.4.2.1. Anne sütü sarılığı .....	9
2.4.2.2. Uzamış sarılık.....	11
2.5. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TANI .....	15
2.6. YENİDOĞAN SARILIĞI TEDAVİSİ .....	16
2.6.1. Nonfarmakolojik Tedavi .....	17
2.6.2. Farmakolojik Tedavi .....	17
2.6.3. Kan Değişim.....	18
2.2. PROBİYOTİKLER.....	18
2.2.1. Probiyotik Tanımı ve Özellikleri .....	18
2.2.2. Probiyotiklerin Tarihçesi.....	19

2.2.3. Barsak Mikrobiyotası.....	20
2.2.3.1. Barsak mikrobiyotası üzerinde etkili faktörler.....	21
2.2.4. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları.....	22
2.2.5. Probiyotiklerin Kullanım Alanları .....	23
2.2.6. Probiyotiklerin Sarılıkta Kullanımı.....	25
2.2.7. Probiyotiklerin Yan Tesirleri .....	26
3. GEREKÇE VE YÖNTEM .....	27
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI VE ÖZELLİKLERİ.....	27
3.2. ÇALIŞMADAKİ GEREÇLER VE LABORATUVAR .....	29
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	29
4. BULGULAR .....	31
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	59
7. KAYNAKLAR.....	61
8. EKLER .....	69
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	69
EK-2: TIPTA UZMANLIK KURUL ONAYI.....	70
EK-3: OLGU KAYIT FORMU.....	71
9. ÖZGEÇMİŞ.....	72

## KISALTMALAR

<b>SBÜ</b>	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
<b>G6PD</b>	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
<b>UDPGT</b>	: Uridinil Difosfat Glukuronil Transferaz
<b>RES</b>	: Retikuloendotelyal Sistem
<b>HO</b>	: Hem Oksijenaz
<b>O2</b>	: Oksijen
<b>NADPH</b>	: Nikotin Adenin Dinükleotid Fosfat Dehidrogenaz
<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>UCB</b>	: Konjuge Olmayan Bilirubin
<b>CB</b>	: Konjuge Bilirubin
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>TSB</b>	: Total Serum Bilirubin
<b>TCB</b>	: Transkutan Bilirubin
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Htc</b>	: Hematokrit
<b>İYE</b>	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
<b>IVIG</b>	: İntravenöz İmmunglobulin
<b>SCFA</b>	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
<b>IGA</b>	: İmmunglobulin A
<b>H.pylori</b>	: Helikobakter pylori
<b>İBS</b>	: İrritabl Barsak Sendromu
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>DC</b>	: Direkt Coombs
<b>TSH</b>	: Tiroid Sitümulan Hormon
<b>Ret</b>	: Retikülosit
<b>NSVD</b>	: Normal Spontan Vajinal Doğum
<b>C/S</b>	: Sezaryen

## TABLULAR

<b>Tablo 1:</b> Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar .....	19
<b>Tablo 2:</b> Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri .....	31
<b>Tablo 3:</b> Hastaların ve annelerin kan grupları, kan uyumsuzluğu durumları ve kan uyumsuzluğu tipi .....	32
<b>Tablo 4:</b> Hastaların öykü ve fizik muayene bulguları .....	33
<b>Tablo 5:</b> Başvuru anındaki laboratuvar sonuçları .....	34
<b>Tablo 6:</b> Hastaların takipte kalma süreleri .....	36
<b>Tablo 7:</b> Hastaların izlemi boyunca ölçülen TCB ve TSB düzeyleri .....	37
<b>Tablo 8:</b> Vaka ve kontrol grubunda cinsiyete göre total serum bilirubin düzeyleri .....	38
<b>Tablo 9:</b> Kız ve erkek hastaların gruplara göre total serum bilirubin düzeyleri .....	39
<b>Tablo 10:</b> Vaka grubunun parite durumuna göre ortalama total serum bilirubin düzeyleri .....	39
<b>Tablo 11:</b> Kontrol grubunun parite durumuna göre ortalama total serum bilirubin düzeyleri .....	40
<b>Tablo 12:</b> Primipar annelerin vaka ve kontrol grubundaki bebeklerinin ortalama total serum bilirubin düzeyleri .....	40
<b>Tablo 13:</b> Multipar anne bebeklerinin gruplara göre ortalama total serum bilirubin düzeyleri .....	41
<b>Tablo 14:</b> Vaka grubunun matürite derecesine göre ortalama bilirubin düzeyleri .....	41
<b>Tablo 15:</b> Kontrol grubunun matürite derecesine göre ölçülen ortalama total serum bilirubin düzeyleri .....	42
<b>Tablo 16:</b> Erken term doğan hastaların gruplara göre total serum bilirubin düzeyleri .....	42
<b>Tablo 17:</b> Term doğan hastaların gruplara göre total serum bilirubin düzeyleri .....	43
<b>Tablo 18:</b> Geç term doğan hastaların gruplara göre total serum bilirubin düzeyleri .....	43

<b>Tablo 19:</b> Vaka grubunun kan uyuşmazlığı görülme durumlarına göre total serum bilirubin düzeyleri .....	44
<b>Tablo 20:</b> Kontrol grubunun kan uyuşmazlığı görülme durumlarına göre total serum bilirubin düzeyleri .....	44
<b>Tablo 21:</b> Kan uyuşmazlığı olan hastaların ortalama total serum bilirubin düzeyleri.....	45
<b>Tablo 22:</b> Kan uyuşmazlığı olmayan hastaların ortalama total serum bilirubin düzeyleri .....	45
<b>Tablo 23:</b> Vaka grubunda doğum şekline göre total serum bilirubin düzeyleri .....	46
<b>Tablo 24:</b> Kontrol grubunda doğum şekline göre total serum bilirubin düzeyleri.....	46
<b>Tablo 25:</b> Sezaryen ile doğan hastaların ortalama total serum bilirubin düzeyleri.....	47
<b>Tablo 26:</b> Normal spontan vajinal yol ile doğan hastaların ortalama total serum bilirubin düzeyleri .....	47
<b>Tablo 27:</b> Vaka grubunun beslenme şekline göre ortalama total serum bilirubin düzeyleri .....	48
<b>Tablo 28:</b> Kontrol grubu beslenme şekline göre ortalama total serum bilirubin düzeyleri .....	48
<b>Tablo 29:</b> Sadece anne sütü alan yenidoğanların total serum bilirubin düzeyleri.....	49
<b>Tablo 30:</b> Hastaların TCB düşme hızı ile tanımlayıcı özellikler ve laboratuvar sonuçları arasındaki ilişki .....	50

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Bilirubin metabolizması.....	5
Şekil 2: Bilirubinün enterohepatik sirkülasyonu.....	6
Şekil 3: Vaka ve kontrol gruplarında ölçülen total serum bilirubin değerlerinin grafiği .....	51



## ÖZET

**Amaç:** Probiyotiklerin fototerapi alan hastalarda hiperbilirubinemiye etkisi bilinmektedir. Bu çalışmada uzamış sarılık tanılı hastaların probiyotik kullanımı ile hastaların bilirubin düzeylerinin nasıl etkilendiğini aydınlatmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, SBÜ Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Polikliniği'ne 1 Mart 2021 ile 1 Mart 2022 tarihleri arasında başvuran hastaların dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya uzamış sarılık tanılı 51'i probiyotik alan, 47'si probiyotik almayan olmak üzere toplam 98 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların tanımlayıcı özellikleri (cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum haftası, doğum şekli, anne yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı, bebek kan grubu, anne kan grubu, kan uyuşmazlığı varlığı, kan uyuşmazlığı tipi), başvuru anındaki antropometrik ölçümleri, beslenme şekli, emme durumu, doğum ağırlığını yakalama durumu, fototerapi alma öyküsü, kardeşlerde fototerapi öyküsü, başvuru anındaki laboratuvar sonuçları, haftalık takiplerindeki bilirubin düzeyleri, dışkılama sayısı durumları değerlendirildi. Transkutan bilirubin düzeyi 5 mg / dl' nin altında olanlar çalışmadan çıkarıldı.

**Bulgular:** Probiyotik alan yenidoğanların ortalama yaşı 16.3 gün, probiyotik almayanların 16.5 gün idi. Probiyotik alanlarda sadece anne sütü alanların oranı %60.8, probiyotik almayanlarda ise %61.7' idi. Probiyotik alanların çalışmada kalma süresi ortalama 3.4 hafta veya 23 gün iken, probiyotik almayanların ise 4.5 hafta veya 31 gündü. Probiyotik alanların çalışmada kalma süresi ortalaması; probiyotik almayanlara göre anlamlı düzeyde kısaydı. Probiyotik alan grupta birinci, ikinci ve üçüncü hafta TCB düzeyleri; almayanlara göre anlamlı derecede düşüktü. Probiyotik alan grupta birinci ve ikinci hafta totalserum bilirubin düzeyleri; almayanlara göre anlamlı derecede düşüktü. Probiyotik alan grupta transkutan ve serum bilirubin düşme hızı; almayanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Probiyotik alan grubun %76' sında dışkılama sayısı artmıştı, almayanlarda ise %29 oranında dışkılama sayısı artmıştı.. Probiyotik alan grupta dışkılama sayısı artış oranı; anlamlı düzeyde yüksekti. Probiyotik almayan grupta sezaryenle doğanların üçüncü ve dördüncü hafta bilirubin düzeyleri normal spontan vajinal doğum yapanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti

**Sonuç:** Probiyotik alan grubun takip süresinin daha kısa olduğu, haftalık takiplerde bilirubin düzeylerinin daha hızlı düştüğu, dışkılama sayısının anlamlı derecede artığı görüldü. Ayrıca sezeryan doğum ile doğan yenidoğanların normal spontan vajinal doğum yapanlara göre bilirubin düzeylerinin yüksek olduğu görüldü. Sezeryan ile doğumun uzamış sarılık için risk oluşturduğunu düşünmekteyiz. Uzamış sarılık tanılı hastalarda probiyotik desteğinin bilirubin düzeylerinin düşmesinde etkili olabileceğini, takip sürelerini kısaltacağını, hastaların konforunun artacağını ve doktorların iş yükünü azaltacağını düşünölmektedir.

Sonuç olarak uzamış sarılık tanılı hastalara *Lactobacillus rhamnosus* GG verilmesi uzamış sarılığın takip süresini kısaltabilir ve bilirubin düzeylerinin düşmesinde etkili olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** yenidoğan, probiyotik, uzamış sarılık

## ABSTRACT

**Objective:** The effect of probiotics on hyperbilirubinemia in patients receiving phototherapy is known. In this study, we aimed to elucidate how probiotic use affects bilirubin levels in patients with prolonged jaundice.

**Material and Methods:** In this study, the files of the patients who applied to the SBU Ankara Atatürk Sanatorium Training and Research Hospital Neonatal Polyclinic between March 1, 2021 and March 1, 2022 were retrospectively analyzed. A total of 98 patients with a diagnosis of prolonged jaundice, 51 of whom were taking probiotics and 47 were not taking probiotics, were included in the study. Descriptive characteristics of the patients (sex, birth weight, week of birth, type of delivery, maternal age, number of pregnancies, number of births, baby blood group, maternal blood group, presence of blood incompatibility, type of blood incompatibility), anthropometric measurements at the time of admission, diet, sucking status, catching birth weight, history of phototherapy, phototherapy history in siblings, laboratory results at admission, bilirubin levels in weekly follow-ups, defecation number of cases were evaluated. Those with transcutaneous bilirubin levels below 5 mg/dl were excluded from the study.

**Results:** The mean age of newborns taking probiotics was 16.3 days, and those not taking probiotics were 16.5 days. The rate of those who received only breast milk in probiotics was 60.8%, and 61.7% of those who did not take probiotics. The mean stay in the study was 3.4 weeks, or 23 days, for those taking probiotics, compared to 4.5 weeks or 31 days for those not taking probiotics. The mean duration of stay in the study of the probiotic recipients; were significantly shorter than those who did not take probiotics. First, second and third week TCB levels in the probiotic group; was significantly lower than those who did not. First and second week total serum bilirubin levels in the probiotic group; was significantly lower than those who did not. The rate of decrease in transcutaneous and serum bilirubin in the group receiving probiotics; was significantly higher than those who did not. The number of defecations increased in 76% of the group that took probiotics, and the number of defecations increased by 29% in those who did not. The rate of increase in the number of defecations in the

group that took probiotics; was significantly high. The third and fourth week bilirubin levels of those who were born by cesarean section in the group that did not receive probiotics were significantly higher than those who had a normal spontaneous vaginal delivery.

**Conclusion:** It was observed that the follow-up period was shorter in the group receiving probiotics, the bilirubin levels decreased faster in the weekly follow-ups, and the number of defecations increased significantly. In addition, it was observed that the bilirubin levels of newborns born by cesarean section were higher than those who had normal spontaneous vaginal delivery. We think that cesarean delivery poses a risk for prolonged jaundice. It is thought that probiotic supplementation in patients with prolonged jaundice may be effective in decreasing bilirubin levels, shortening the follow-up times, increasing the comfort of patients and reducing the workload of doctors.

As a result, administration of *Lactobacillus rhamnosus* GG to patients with prolonged jaundice may shorten the follow-up period of prolonged jaundice and be effective in decreasing bilirubin levels.

**Keywords:** newborn, probiotic, prolonged jaundice

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yüksek serum bilirubin düzeyi, deri ve mukozalarda birikerek yenidoğanlarda ciltte ve sklerada renk değişikliği oluşturur. Yenidoğanlarda intrauterin dönemde bilirubin üretimi fazladır. Fetüsün bilirubin konjugasyonu ve bilirubini dolaşımdan atma kapasitesi yeterli değildir. Fetal dolaşımdaki bilirubin plasenta ile uzaklaştırılır. Yenidoğanlarda doğumdan sonra plasenta ile olan bağlantı kesildikten sonra  $\beta$ -glukuronidaz enzim miktarı artar. Yenidoğanlarda üridinil difosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzim yapısı immatür haldedir ve bilirubinin albümine bağlanma oranı düşüktür. UDPGT enzim aktivitesi erişkinlerin %0,1 ve %1'ini oluşturur. Yaklaşık doğumdan sonra 6-14 haftada normal düzeylere ulaşır. Tüm bu durumlar enterohepatik dolaşımı artırır ve bilirubinin yenidoğanlarda kanda artışına ve sonuç olarak sarılığa sebep olur. Bilirubin düzeylerindeki yükseklik bilirubine bağlı ensefalopati ve kernikterus oluşumu açısından risklidir. Bilirubin düzeylerini azaltmak amacıyla birçok tedavi yöntemi denenmesine rağmen rutinde fototerapi, kan değişimi ve uygun vakalarda IVIG uygulaması haricinde tedavi yöntemi yoktur (1,13-15)

Uzamış sarılık bilirubin düzeylerinin 14 günden, pretermelerde 21 günden fazla seyretmesidir (1). Uzamış sarılığın seyri belirsizdir ve rutinde bilinen bir tedavisi yoktur. Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin fototerapi alan hastalarda hiperbilirubinemiye etkisi bilinmektedir. Bu çalışmada uzamış sarılık tanılı hastaların probiyotik kullanımı ile hastaların bilirubin düzeylerinin nasıl etkilendiğini aydınlatmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. YENİDOĞAN SARILIĞI VE TANIM

Sarılık, yenidoğan bebeklerde kanda bilirubin düzeyinin artması ile giden en sık klinik bulgudur. Yüksek serum bilirubin düzeyi, deri ve mukozalarda bilirubin birikmesine yol açar ve yenidoğanlarda ciltte ve sklerada renk değişikliği oluşturur. Sarılık açık ten rengine sahip bebeklerde daha düşük düzeylerde, koyu ten rengine sahip bebeklerde daha yüksek düzeylerde tespit edilir. Skleralar her zaman beyazdır ve gözlerin muayenesi sarılığın görsel değerlendirmesinin çok önemli bir parçasıdır. Term yenidoğanların yaklaşık %60'ında ve preterm yenidoğanların %80'inde yaşamlarının ilk haftasında sarılık görülür. Yenidoğanların çoğunda yaşamın ilk haftasında sarılık görülür ve genelde hafif ve zararsızdır. Ancak bilirubin ensefalopatisine ve kernikterusa yol açabilecek belirgin sarılığı olan bebekleri ayırt etmek önemlidir (1).

Tüm yenidoğanlar 1 mg/dl düzeylerinde bilirubin düzeyine sahiptirler. Ciltte ve konjonktivada gözle görülür sarımsı bir renk değişikliği (yaklaşık olarak bilirubin düzeyleri 4-5 mg/dl) olarak ortaya çıkar ve neonatal hiperbilirubinemiye neden olur. Bilirubin düzeyleri 25 mg/dl üzerine çıktığında de şiddetli hiperbilirubinemi den bahsedilir (2).

### 2.2. YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

#### 2.2.1. Etnik ve Genetik Faktörler

Yenidoğanlarda bilirubin seviyeleri tipik olarak etnik kökene göre değişir. Beyaz ve siyah ırk bebeklerde bilirubin düzeyleri Asya kökenli bebeklere göre daha düşüktür. Asya kökenli bebeklerde bilirubin düzeyleri daha yüksek düzeylerde seyrederken pik yapma zamanları daha uzundur. Yapılan çalışmalarda formülle beslenen beyaz ve siyah ırk da bilirubin düzeyleri bir haftada düzeliyor, Asya kökenli bebeklerde yaklaşık olarak 10. günde düzelmıştır (7).

Etnik gruplar içerisindeki bilirubin düzeylerinin farklılıkları hepatik konjugasyon sırasındaki genetik varyasyonlardan kaynaklanmaktadır. (Timin-adenin tekrarlarının sayısındaki farklılıklar, genin promotör bölgesindeki "TATA kutusu"

nedeniyle UGT1A1 genindeki polimorfizmler Doğu Asya, Afrika ve Avrupa kökenli bebeklerde farklılık gösterir (4).

Ayrıca Doğu Asyalı bebeklerde UGT1A1 geninde mutasyon görülür ve bu mutasyon neonatal hiperbilirubinemi insidansında artışa neden olur (5). Asya popülasyonunda Gilbert sendromu UGT1A1 geninin kodlama alanındaki yanlış anlamlı mutasyondan kaynaklanır. Bu mutasyon Gly71Arg mutasyonudur (6).

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği Afrikalı bebeklerde daha sık görülür (7).

Yenidoğanlarda sarılık geçirmiş kardeşe sahip olmaları diğer yenidoğanlara göre daha riskli grupta yer almalarına sebep olur (8).

### **2.2.2. Anneye Ait ve Obstetrik Faktörler**

Annede diyabet ve sigara kullanım öyküsü olan bebeklerde sarılık riski artmıştır. Ayrıca doğum sırasında epidural anestezi uygulanması ve oksitosin indüksiyonu verilmesi hiperbilirubinemi sıklığını artırır (9-11).

### **2.2.3. Bebekle İlgili Faktörler**

Doğum ağırlığı düşük olan ve gestasyonel haftası küçük olan bebeklerde sarılık riski artmıştır.

Prematürite fizyolojik sarılığı etkiler. Sarılığın şiddetinde ve süresinde artışa yol açar. Hiperbilirubineminin sebebi UDPGT ekspresyonunda meydana gelen gecikmeden kaynaklanır.

Bebekler cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde erkek bebeklerin bilirubin değerlerinin kızlara göre daha yüksek seyrettiği görülmüştür (12).

Bebeklerin beslenme yetersizliği, emmelerindeki aksaklık kilo kaybına ve büyümenin yetersiz olmasına neden olur. Bu durum bilirubin seviyelerinin artışı ile sonuçlanır (13). Anne sütü yüksek düzeylerde beta-D-glukuronik asidin hidrolizini sağlayan beta-glukuronidaz içerir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde beta-D-glukuronik asit eksikliği nedeniyle konjuge olmayan bilirubinün bağırsakta emilimi artar (14). Formüllerde çok az düzeylerde beta-glukuronidaz vardır. Çalışmalarda

formülle beslenen bebeklerin bilirubin seviyeleri anne sütü alanlara göre daha düşük olarak gözlemlenmiştir (15,16).

#### **2.2.4. Çevresel Faktörler**

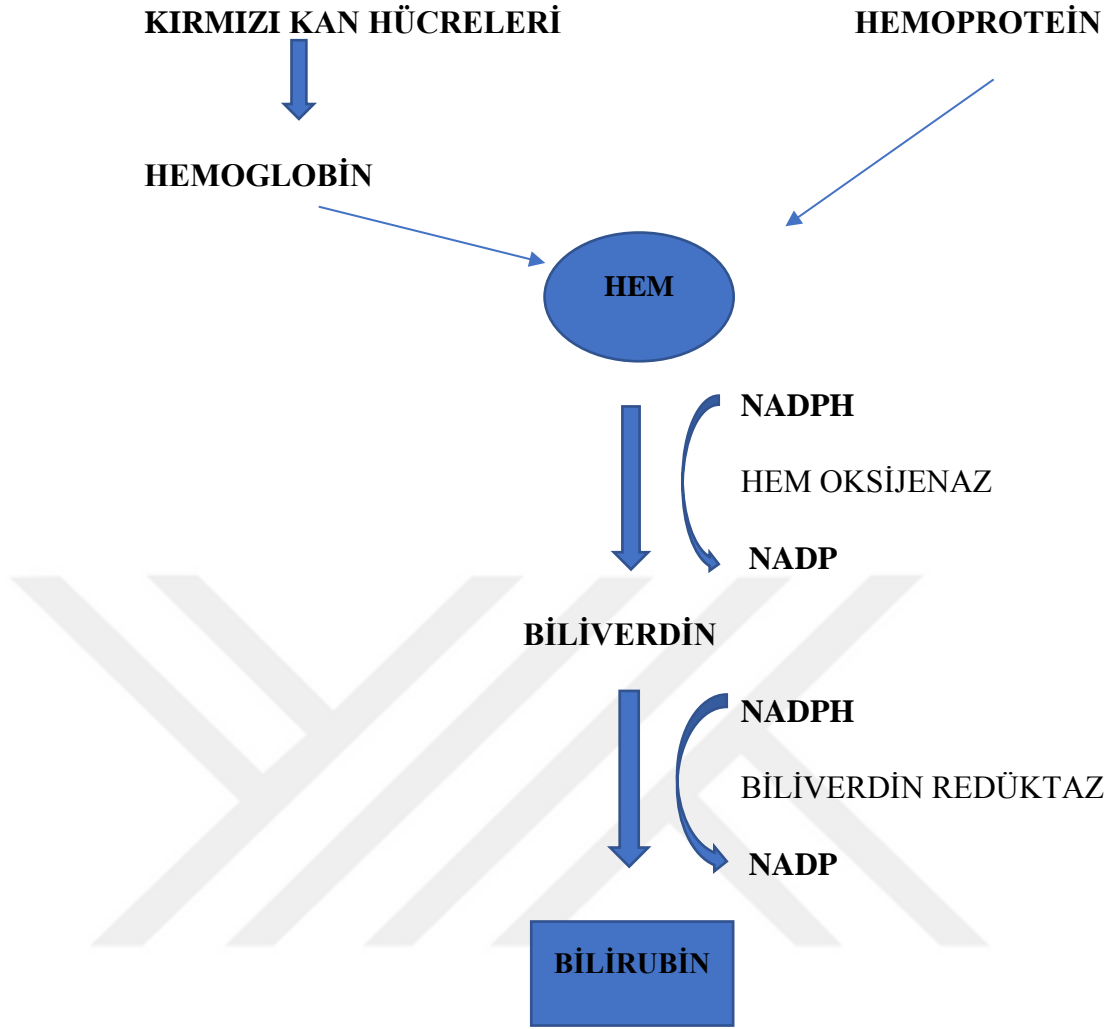
Yüksek rakımlarda yaşayan bebeklerde hematokrit düzeyi artışından dolayı indirekt hiperbilirubinemi görülme riski artar (17).

Bazı antibiyotikler (seftriakson, sefoperazon) ve iyot içeren kontrast maddeler albümine bağlanmak için bilirubinle yarışır ve bilirubinin konjugasyonunu önlerler (17).

### **2.3. YENİDOĞAN SARILIĞININ FİZYOLOJİSİ**

#### **2.3.1. Bilirubin Metabolizması**

Yenidoğan bebeklerde bilirubin çoğunlukla eritrositlerin parçalanmasından üretilir. Eritrositlerin parçalanmasıyla açığa çıkan hemoglobin, retikuloendotelyal sistem (RES) içinde iki aşamalı bir katabolizmaya uğrar. Hem'in RES'te yıkımı temel olarak karaciğer, dalak ve kemik iliğinde olur. Hemoglobin hem ve globuline ayrılır. Globulin aminoasitlere katılır. Hem bilirubine dönüştürülerek vücuttan uzaklaştırılır. Hem öncelikle hem oksijenaz (HO) sistemi ile katalizlenir. Bu reaksiyonda oksijen (O<sub>2</sub>) ve nikotin adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaz varlığında (NADPH) demir, karbonmonoksit (CO) ve biliverdin oluşur. Hem'den ferrik demir ayrılarak protoporfirin oluşur. Açığa çıkan demir RES 'te depolanır veya bir kısmı da hemoglobin sentezine katılır. Protoporfirinin halkasının açılmasıyla yeşil renkli biliverdin oluşur. Biliverdin biliverdin redüktaz enzimi ve NADPH varlığında indirgenerek konjuge olmayan (UCB) bilirubine dönüştürülür. Konjuge olmayan bilirubin sarı ve turuncu renktedir. Dolaşımında UCB suda çok az çözünür olduğundan albumine bağlı olarak taşınır. Karaciğere ulaştığında taşıyıcı albüminden ayrılarak hepatositlere girer. Karaciğere gelen UCB mono veya di glukuronidleri üretmek için karaciğer içindeki düz endoplazmik retikulumda glukuronik asit ile birleşir ve suda çözünen konjuge bilirubin (CB) oluşur (ŞEKİL 1). (18-21).

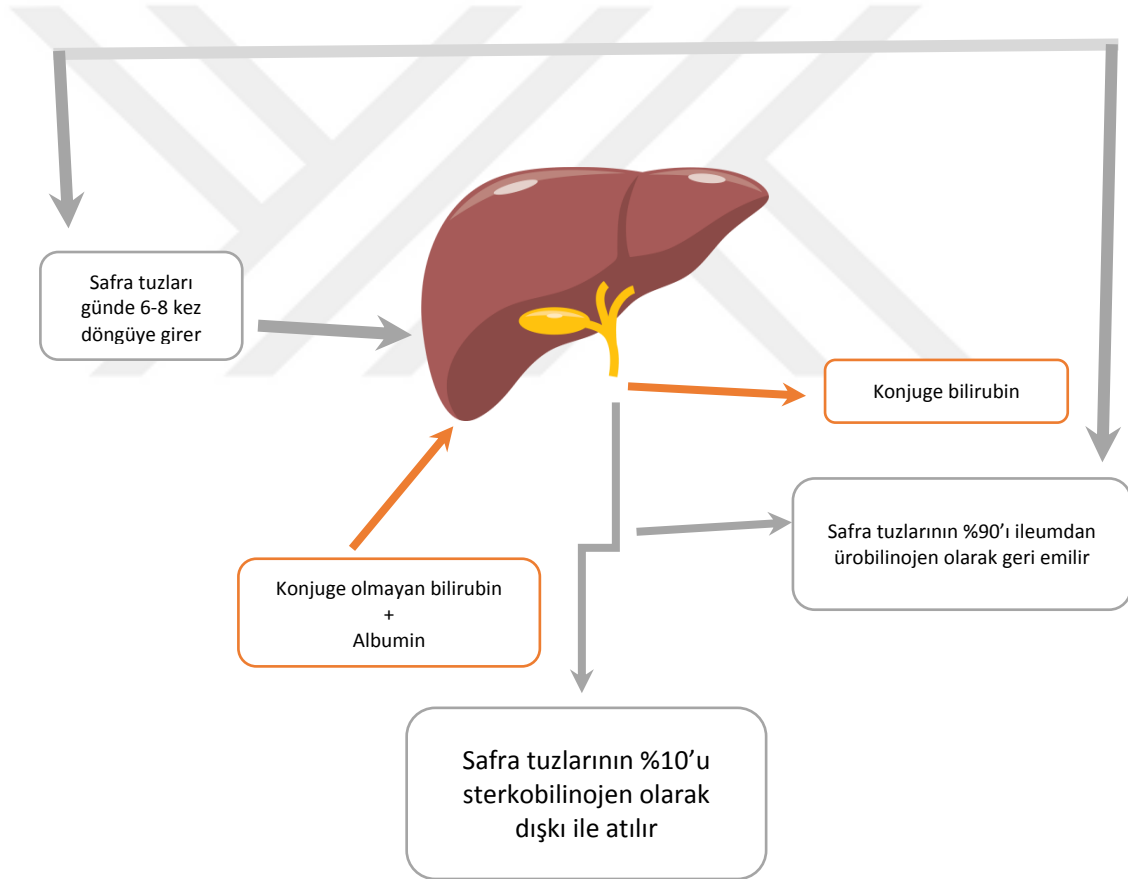


**Şekil 1:** Bilirubin metabolizması (21)

Konjuge olmayan bilirubin hidrofobik ve lipofiliktir. Bu özelliği sayesinde membranlardan kolayca geçer. Konjuge olmayan bilirubin çoğunlukla albumine ve daha az olarak alfa fetoproteine bağlanarak dolaşım yoluyla karaciğere taşınır. Karaciğere ulaştığında taşıyıcı proteinden ayrılarak hepatositlerin sitoplazmasına geçer. Hepatositlerin sitoplazmasında, UCB çoğunlukla glutatyon-S transferaz A'ya (ligandin) ve küçük bir kısmı da yağ asidi bağlayıcı proteine (Z protein) bağlanır. Ligandin ve Z proteini UCB'yi endoplazmik retikuluma taşırlar. Konjuge olmayan bilirubin üridin difosfat glukuronik asid ile katalizlenir. Bunun sonucunda bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronid oluşur. Mikrozomal üridil difosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi bu dönüşümü sağlar. Bu olaya bilirubinin glukuronik asitle konjugasyonu denir (22,27).

Konjuge bilirubin lipid membranlardan geçemez, suda çözünür özelliktedir. Hepatositlerde oluşturulan CB safra kanaliküllerine geçer. Safra kanaliküllerine CB'nin atılması konsantrasyon gradiyentine karşı enerji harcanarak gerçekleştirilir. Adenosin trifosfat (ATP) bağlayıcı protein ailesine ait olan 'Multidrug Resistance Associated Protein 2' (MRP 2) bu geçişe olanak sağlar (28).

Safra kanaliküllerindeki CB safra ile barsaklara geçer. Barsakta CB tekrar emilemez. Barsakta CB barsak bakterileri ile ürobilinojene dönüştürülür. Ürobilinojen enterohepatik dolaşıma geçer ve böbreklerden atılır. Konjuge bilirubin bir kısmı barsak alkali ortamında barsak hücre mukozasında bulunan  $\beta$ -glukuronidaz ile UCB'ne çevrilir ve enterohepatik dolaşıma geçer (Şekil 2) (29,23).



**Şekil 2:** Bilirubinın enterohepatik sirkülasyonu (23)

Yetişkinlerde bilirubin seviyeleri  $< 1$  mg/dl iken, term yenidoğanlarda doğumdan sonraki günlerde yaklaşık 8-9 mg/dl değerlerinde bilirubin seviyeleri vardır. Bunun nedeni yenidoğanlarda daha fazla eritrosit bulunur ve eritrosit yarı ömrü

yetişkinlerden kısadır (85 gün).Yenidoğanlarda hepatik enzim olan üridin difosfo glukuronil transferaz (UDFGT) immatürasyonu nedeniyle bilirubin atılımı ve konjugasyonu azalır. Bu enzim yenidoğanlarda yaklaşık 14. haftada yetişkin düzeylerine ulaşır. Yenidoğanlarda konjuge bilirubinin ürobilinojene dönüşümü sınırlıdır. Böylece UCB miktarı artar ve enterohepatik dolaşımda artma olur. B-glukuronidaz aktivitesinin artması bebekte bilirubin yükünü artırır (2,21).

## **2.4. YENİDOĞAN SARILIĞININ ETYOLOJİSİ**

Yenidoğanlarda UCB'nin yükselmesi çeşitli faktörlere bağlıdır.

Yenidoğan sarılığı fizyolojik olabilir. Hiperbilirubinemi görülür ancak bu artış fizyolojik kabul edilir. Patolojik sebepler dışlanarak fizyolojik sarılık terimi kullanılabilir (1).

### **2.4.1. Fizyolojik Sarılık**

Term yenidoğanların ve preterm yenidoğanların %80'inde yaşamlarının ilk haftasında sarılık görülür. Bu bebeklerde bilirubin düzeyi 5 mg/dl üzerinde saptanmıştır. Total serum bilirubinin (TSB)normal sınırlar içinde olduğu geçici hiperbilirubinemiye “fizyolojik sarılık”denir (1).

Yenidoğanlarda yaşamlarının ilk 72 saatinde bilirubin düzeylerinin artması veya bebeğe özel risklerden dolayı fototerapi ihtiyacı olabilmektedir. Fototerapi ihtiyacı değerlendirilirken bebeğin gebelik haftası, risk faktörleri ve postnatal yaşı dikkate alınarak belirlenir (1).

Amerikan Pediatri Akademisine göre doğum sonrasında her yenidoğan ciddi hiperbilirubinemi gelişme riski açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme özellikle 72 saatten önce taburcu edilen bebeklerde önerilmektedir ve  $\geq 35$  hafta üzerindeki yenidoğanlarda hiperbilirubinemi açısından risk faktörü kabul edilen durumlar şunlardır (3).

### **Başlıca risk faktörleri**

- Yenidoğanı taburcu etmeden önce değerlendirilen TSB' nin ve transkutan bilirubin düzeyinin yüksek risk zonunda bulunması
- Hiperbilirubineminin ilk 24 saat içinde olması,

- Kan grubu uyumsuzluğunun olması,
- 35-36 hafta doğan yenidoğanlar,
- Bebeğin kardeşlerinde fototerapi öyküsü varlığı,
- Sefal hematoma varlığı,
- Yetersiz emzirme ve kilo kaybının olması,
- Asya kökenli olma,

#### **Minör risk faktörleri**

- Yenidoğanı taburcu etmeden önce değerlendirilen TSB'nin ve transkutan bilirubinin düzeyinin orta risk zonunda bulunması,
- 37-38 hafta doğan yenidoğanlar,
- Taburculuk öncesinde bebekte sarılık olması,
- Bebeğin kardeşlerinde sarılık öyküsü varlığı,
- Diyabetik anne bebeği,
- Erkek cinsiyet,
- Annenin gebelik yaşının 25'in üzerinde olması,

#### **Azalmış risk faktörleri**

- Yenidoğanı taburcu etmeden önce değerlendirilen TSB'nin ve transkutan bilirubin düzeyinin orta risk zonunda bulunması,
- 41 hafta ve üzerinde doğan yenidoğanlar,
- Formül mama ile beslenen yenidoğanlar,
- Siyah ırk,
- Doğumdan 72. saat sonra taburculuğun yapılmasıdır.

#### **2.4.2. Patolojik Sarılık Nedenleri**

Yenidoğan sarılığı, altta yatan bir sebebe ve oluşma sürecine göre patolojik olarak değerlendirilebilir. Patolojik sarılık nedenleri, bebekte ciddi nörotoksisite meydana getirmesi nedeni ile önemlidir (7).

Patolojik hiperbilirubinemi bilirubin üretimindeki artıştan, bilirubin taşınma ve atılımındaki yetersizlikten kaynaklanır. En yaygın sebebi bilirubin üretimindeki artıştır (7).

**- Bilirubin üretiminde artışa sebep olan durumlar (7);**

1. İzomünizasyon (Rh ve ABO Uyumsuzluğu, diğer alt grup uyumsuzlukları)
2. Eritrositlerin enzimatik bozuklukları (G6PD eksikliği, Pirüvat kinaz enziminin eksikliği, konjenital eritropoetik porfıria)
3. Eritrositlerin yapısal bozuklukları (Kalıtsal sferositoz ve eliptositoz, Hemoglobinopatiler)
4. K vit nedeniyle oluşan hemoliz
5. Sekestrasyonlar (Hematomlar ve hemanjiomlar)
6. Polisitemiye bağlı bilirubin yapımının artması
7. Makrozomik doğan bebek veya prematürite
8. Enfeksiyonlar (sepsis)

**- Bilirubinün taşınma ve atılımının azalmasına sebep olan durumlar (7);**

1. Konjugasyon bozuklukları (Crigler-Najjar Tip1 ve Tip2, Gilbert Sendromu)
2. Bebeğe hipotiroidi varlığı
3. Enterohepatik dolaşımın artması (Anne sütü sarılığı)

**2.4.2.1. Anne sütü sarılığı**

Neonatal hiperbilirubineminin iki, üç hafta süre ile devam etmesi olarak tanımlanır ve bilirubin düzeyleri kendiliğinden düşer. Bazı durumlarda 12 haftaya kadar uzadığı görülmüştür.

Yenidoğan bebeklerde anne sütü sarılığı görülme sıklığı %1,3' tür. Anne sütü alan bebeklerde sarılık görülme sıklığı ise %2,4-25' tir.(31)Bebeklerde anne sütü sarılığı denilmesi için diğer sarılık nedenlerinin ekarte edilmiş olması gerekir (32-34). Anne sütü yüksek düzeylerde beta-D-glukuronik asidin hidrolizini sağlayan beta-glukuronidaz içerir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde beta-D-glukuronik asit daha düşüktür (35,36). Beta-D-glukuronik asit eksikliği nedeniyle konjuge olmayan bilirubinün bağırsakta emilimi artar (35). Formüllerde çok az düzeylerde beta-glukuronidaz vardır. Bundan dolayı yapılan çalışmalarda formülle beslenen bebeklerin bilirubin seviyeleri anne sütü alanlara göre düşüktür.

Anne sütü sarılığının altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Farklı görüşler ortaya atılmıştır. Yapılan çalışmalarda anne sütü yenidoğan bebeklerde enterohepatik dolaşımı artırdığı, emilen bilirubin oranını yükselterek hiperbilirubinemiye yol açtığı tahmin edilmektedir (36). Çalışmaların birinde anne sütü sarılığı tanısı alan bebeklerde epidermal büyüme faktörünün fazla olduğu belirlenmiş ve bunun bilirubin emilimini arttırdığı söylenmiştir (37). Diğer bir çalışmada anne sütü sarılığı tanısı alan bebeklerin beslendikleri anne sütünde IL-1β seviyelerinin yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (38). Diğer bir çalışmada anne sütü sarılığı tanısı alan bebeklerde UGT1A1 mutasyonu diğerlerine oranla yüksek olarak tespit edilmiş ve bunun hiperbilirubinemi ile ilişkili olabileceği ileri srlmştir (39). Ülkemizde 2013 yılında, yapılan bir çalışmada anne sütünün mikrobiyolojik içeriğinin anne sütü sarılığı gelişimine etkisi incelenmiş, anne sütünde bulunan Bifidobacterium oranı bilirubin seviyeleri ile negatif ilişkili olarak bulundu Bifidobacterium türlerinin anne sütü sarılığına karşı koruma sağlayabilecekleri ne srlmştir (40).

Yenidoğanlar anne sütü aldıklarında bilirubin seviyeleri çoğunlukla 1.5 mg/dl' den yüksektir. Bilirubin seviyeleri 5 mg/dl üstünde olduğunda sarılık gözle görülebilir şekilde olur (41). Anne sütü sarılığında tedavi kararı bilirubin değerlerine göre belirlenir. Anne sütünün kesilmesi genelde düşünülmez (42).

**ERKEN TİP ANNE SÜTÜ SARILIĞI:** Anne sütü sarılığına bağlı olarak grlen hiperbilirubinemi ilk haftalarda görülür. Özellikle ilk dört gün görülür. Emzirme yöntemlerinin yanlış şekilde uygulanması, meme başı çatlağının olması, annenin halsizliğinin olması ve aktif emzirme olmaması gibi nedenler nedeniyle emzirme uygun şekilde olmaz. Beslenmenin bozulması mekonyum çıkışını bozarak azalmasına sebep olur. Böylece bilirubin atılımı azalır ve enterohepatik dolaşımı artar. Bu da hiperbilirubinemi ile sonuçlanır (7,43).

**GEÇ TİP ANNE SÜTÜ SARILIĞI:** Sarılık dördüncü gün sonunda oluşur. Üç hafta ve daha fazla (yaklaşık 12 hafta) devam edebilir. Genellikle bilirubin düzeyleri 5-10 mg /dl düzeylerinde seyreder. Bebeğin klinik durumuna göre birkaç hafta veya ay içerisinde düzelir. Bu değerlerin nadir de olsa yükseldiği kan değişimi gerektirecek dzeyele ulaştığı görülebilir. Bebekler sağlıklıdır. Sarılığın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Anne sütü içeriğinde yüksek olarak bulunan

progesteronun metabolitlerinden biri olan pregnane-3- $\alpha$ ,20- $\beta$ -diol, uzun zincirli yağ asitlerinin esterleşmemiş olanları,  $\beta$ -glukuronidaz enzimi gibi konjugasyon inhibitörünün fazlalığı sarılıktan sorumlu tutulmaktadır (7,43).

#### **2.4.2.2. Uzamış sarılık**

Hiperbilirubinemin term bebeklerde 14 günden, pretermelerde 21 günden daha uzun seyretmesine uzamış sarılık denir.(1) Yenidoğanların yaklaşık %2-15 uzamış sarılık meydana gelir. Anne sütü sarılığı uzamış sarılığın en sık nedenidir. Anne sütü alanlarda ise bu oran %15-40'dır. Formül mama kullananlarda sarılık anne sütü alanlara göre kısa sürer. Uzamış sarılıklarda diğer nedenler dışlandıktan sonra anne sütü sarılığı denilebilir. Uzamış sarılık nedenleri hemoliz olup olmadığına göre ikiye ayrılır (44).

#### **Hemoliz ile birlikte uzamış sarılık görülen durumlar (45);**

- Travmatik doğum öyküsü,
- Sefal hematoma varlığı,
- Polisitemi görülmesi,
- Kan grup uyumsuzlukları (Rh- ABO),
- Enzim bozuklukları (G6PD-Pirüvat kinaz eksikliği),
- Eritrosit membran bozuklukları

#### **Hemoliz olmadan uzamış sarılık görülen durumlar (46);**

- Bebeğe anne sütü sarılığı olması,
- G6PD enzim eksikliği,
- Konjugasyon bozuklukları,
- Metabolik hastalıklar (galaktozemi),
- Hipotiroidi,
- Pilon stenozu,
- Enfeksiyonlar,
- Bazı ilaçlar

Uzamış sarılığın takip ve tedavisinde altta yatan neden belirlenmeli ve ona göre yol alınmalıdır. Bebeğin öyküsü ayrıntılı şekilde alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Etyolojiye yönelik olarak aşağıdaki tetkikler alınmalıdır (1).

- Direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri
- Anne ve bebek kan, direkt Coombs testi
- Bebeğin tam kan sayımı ve periferik yayma
- G6PD ve piruvat kinaz düzeyi
- Tiroid fonksiyon testleri
- Tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve idrarda indirgen madde
- Karaciğer enzim düzeyleri

Uzamış sarılıklı yenidoğanlarda direkt bilirubin yüksek düzeylerde saptanması her zaman patolojik olarak kabul edilir. Direkt bilirubin yüksekliği olan yenidoğanlar kolestaz açısından araştırılmalıdır. Kolestaz düşünülen bebekler de etyolojiye yönelik olarak aşağıdaki tetkikler yapılabilir (47).

1. Karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri
2. Batın ultrasonografi (Karaciğer ve safra yolları değerlendirilmeli)
3. İdrarda organik asitler ve redüktan madde, kan aminoasitleri.
4. Alfa-1 antitripsin
5. Ter testi
6. TORCH

**Rh Uyumsuzluğu:** Rh sisteminde en sık kullanılan antijenler C, c, D, E, e dir. Rh sisteminde çok sayıda antijen mevcut olmasına rağmen D antijeni en antijeniktir. Hemolitik hastalığı olanların yaklaşık %30-35'i Rh uyumsuzluğu nedeniyle oluşmaktadır. Rh pozitif olan fetal eritrositlerin 0.1 ml' sinin maternal kanama sonucu Rh negatif anneye geçerek sensitizasyon oluşturması ile olur (48,49) Bunun sonucunda antikor oluşur ve annenin diğer gebeliklerinde intrauterin hemoliz oluşabilir. Hidrops fetalis denilen ağır tablolarla karşılaşılabilir. Anne kanı ile fetal kan karşılaşması en sık doğum eylemi ile olur. Bunun dışında abortus ve transfüzyonlarla gerçekleşebilir. Anne Rh pozitif antikorlarla ilk karşılaştığında immun yanıt yavaş şekilde olur ve IgM antikorları oluşur. IgM 'ler plasentayı geçemezler bu yüzden fetusa ulaşamazlar. Buna ilk immun yanıt denir. Rh pozitif antikorlarla ikinci kez karşılaşıldığında immun yanıt hızlı olur ve IgG antikorları oluşur. IgG' ler plasentayı geçerek fetal eritrositleri hemolize uğratarak hemolitik hastalığın oluşumuna sebep olurlar. Fetus eritrosit yıkımını kompanse edemez hale gelirse ekstramedüller hematopoez başlamış olur.

Eritrositler matürasyonlarını tamamlamadan periferik dolaşıma geçerler. Bu eritroblastozis fetalis 'dir. Bebek doğduktan sonra bilirubinın kandaki düzeyi hızla artar. Ciltte yaygın ödem, batında asit, perikardiyal-plevral efüzyon gibi hidrops fetalis bulguları görülebilir. Bebeğin Coombs testine bakıldığında pozitif olarak sonuçlanır, retikülosit düzeyi artmıştır. Kord kanında hematokrit değeri %30'un altında seyrettiğinde intrauterin kan transfüzyonu yapılmalıdır. Sensitizasyonu ve hemolitik hastalığı önlemek için Rh pozitif eşe sahip olan Rh negatif annelere gebelikleri 28 haftaya ulaştıklarında Rh D-immunoglobulin yapılmalıdır (50).

**ABO Uyumsuzluğu:** İzimmünizasyona sebep olan en sık kan uyumsuzluğu ABO uyumsuzluğudur. Bu uyumsuzluğa bağlı olarak oluşan hemolitik hastalık anne O kan grubunda, bebek de A yada B kan gruplarında olduğunda görülür. Bu durum tüm gebeliklerin yaklaşık %15'inde görülmektedir. B kan grubuna sahip bebeklerde daha fazla hiperbilirubinemi görüldüğü ve hemolitik hastalığın daha sık olarak oluştuğu gösterilmiştir. Klinik bulgularına baktığımızda Rh uyumsuzluğundan daha hafif seyirlidir. Nadir olarak hemolitik hastalığa, hiperbilirubinemiye yol açar. Kernikterus riski düşüktür. Periferik yaymada mikrosferositoz görülür. Retikülosit düzeyi hafif artmıştır. Coombs vakaların %33'ünde pozitif olarak saptanır (22).

**Subgrup uyumsuzluğu:** Rh ve ABO uyumsuzlukları dışındaki uyumsuzluklar subgrup uyumsuzluğu olarak adlandırılır. Minör eritrosit antijenleri dediğimiz bu grup hafif hiperbilirubinemiye sebep olabilceği gibi ağır hemolitik hastalıklarda sebep olabilir (44).

**G6PD Eksikliği:** Kalıtım şekli X'e bağlı resesiftir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği en çok görülen enzim yetersizliğidir. Yenidoğanlarda sarılığa yol açar. Bu enzim eksikliği Afrika kökenli bebeklerde daha çok görülür. G6PD enzim eksikliğine sahip olan yenidoğanlarda iki şekilde hemoliz oluşur (51).

1. UGT1A1 geninde meydana gelen genetik polimorfizmdir. Bu polimorfizm ile bilirubin konjugasyonu engellenir. Hemoliz meydana gelir (52).
2. Bazı çevresel etkenlere maruziyet sonucu hemoliz oluşur. Bunlar oksidatif strese maruz kalma, asidoz oluşumu, K vitaminiye bağlı hemoliz, bakla, deodorantlara maruziyet, antimalaryal ilaç kullanımı (primakin,

klorokin), sülfonamid kullanımı, aspirin kullanımı, metilen mavisi, naftalin, kınadır (52).

**Piruvat kinaz eksikliği:** Otozomal resesif geçiş gösterir. Hiperbilirubinemiye neden olur. Enzimin serumda eksikliğinin tespit edilmesiyle tanı konulur (53).

**Crigler-Najjar sendromu:** Tip 1 ve 2 olarak ikiye ayrılır

**Tip 1:** Ailevi nonhemolitik hastalıktır. UGT1A1 gen aktivitesi yoktur. Doğumdan sonraki ilk üç gün içinde şiddetli hiperbilirubinemi gelişir. Kalıtım şekli otozomal resesiftir. Bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon gelişir. Ömür boyu fototerapi alması gerekir (54).

**Tip 2:** UGT1A1 gen aktivitesinde azalma mevcuttur. Etkilenen bireylerin bir kısmında şiddetli sarılık gelişir. Oluşan hiperbilirubinemi sıklıkla fenobarbital tedaviye yanıt verir. Kalıtım şekli genellikle otozomal resesif şekilde kalıtılır, ancak bazı durumlarda otozomal dominant kalıtımda görülür (54). Arias hastalığı olarak tanımlanır.

**Gilbert sendromu:** UGT1A1 genindeki mutasyonlara bağlı olarak en sık görülen kalıtsal bilirubin glukuronidasyon bozukluğudur. Beyaz ve siyah ırkta UGT1A1 geninin promotor bölgesindeki bir mutasyondan kaynaklanır. Bu mutasyon konjuge olmayan hiperbilirubinemiye yol açan UGT1A1 üretiminin azalmasına yol açar. Asya popülasyonunda Gilbert sendromu UGT1A1 geninin kodlama alanındaki yanlış anlamlı mutasyondan kaynaklanır (54,55).

**Sefal hematom:** Doğum travması sonucu subperiostal bölgede meydana gelen kanamadır. Tüm doğumlarda görülme sıklığı %1-2 dir. Doğumda kemik ve periost arasında bulunan damarlarda hasar sonucu kanama olur. Kanamanın rezorpsiyonu sonucu potasyum ve bilirubin düzeyleri artar (53).

**Polisitemi:** Term bebeklerde venöz hematokrit düzeyinin %65'in üzerinde olmasıdır. Hb değerinin 22 gr/dl' den fazla olmasıda neonatal polisitemi olarak adlandırılır. Eritrositlerin yıkımı sonucu indirekt hiperbilirubinemiye ve uzamış sarılığa sebep olur (53).

**Metabolik hastalıklar:** Metabolik hastalıklardan bazıları sarılıkla bulgu verebilir. Karaciğer hasarı sonucu kanda bilirubin düzeyleri yükselir. Hem indirekt

bilirubin hemde direkt bilirubin düzeyleri artar. Galaktozemi, hipermetioninemi ve tirozinemide sarılık görülebilir (53).

**Konjenital hipotiroidi:** Konjenital hipotiroidiye sahip olan yenidoğanların yaklaşık %10 kadarında sarılık görülür. Bu bebeklerde UDPGT düzeylerinin azalmış olmasının, ligandin proteininin konsantrasyon düşüklüğünün, bilirubin karaciğere alınmasının bozulmuş olmasının sarılığa yol açtığı düşünülmektedir. Konjenital hipotiroidi tedavisiyle sarılık düzelir (57).

**Enfeksiyonlar:** Bebekte idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve sepsis çoğunlukla sarılığa sebep olur. Sepsis toksinlere bağlı olarak hemoliz meydana gelir ve bilirubin düzeyleri yükselir. Yenidoğan bebekte beslenme bozukluğunun olması, ateş, huzursuzluk, kötü kokulu idrar çıkarma kilo alımının yetersiz olması durumlarında İYE akla gelmelidir. TORCH grubu enfeksiyonlarda direkt ve indirekt bilirubin yükselir (53).

**İlaçlar:** Bilirubin düzeyi yüksek olan bebeklerde sülfonamidler, dikloksasilin, sefoperazon ve seftriakson verilmemelidir. Sulfisoksazol, indometazin, ibuprofen ve salisilatlar albumine bağlanarak serbest bilirubin düzeyini artırır. Yüksek düzeylerde bilirubin değeri olan bebeklerde lipid içeren solüsyonların fazla miktarda verilmesi de sakıncalıdır (1).

## 2.5. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TANI

Yenidoğanlarda sarılık tanısı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarıyla konulur.

Bebeğin anamnezinde; doğumun nasıl olduğu, bebeğin beslenmesinin nasıl olduğu ayrıntılı şekilde incelenmelidir. Travmatik doğum öyküsü, doğum şekli sorgulanmalıdır. Aile bireylerinin sarılık geçirip geçirmediği, ailesel hastalıklar, anne ve baba kan gruplarının değerlendirilmesi yapılmalıdır. Kan uyuşmazlığı olup olmadığı tespit edilmelidir. Annenin gebelik sırasında enfeksiyon öyküsü sorgulanmalıdır (7).

Muayene inspeksiyon ile başlar. Yenidoğanlarda sarılık sefalokaudal şekilde yayılır. Yüz bölgesinde başlar. Göbeğe ve extremitelere yayılır. Yenidoğan cildine parmakla bastırılarak görülen cilt rengine göre sarılıktan şüphelenilir. Skleralar sarılık

açısından değerlendirilir. Sefal hematoma, ciltte ekimotik alanlar, hepatosplenomegali açısından bebek ayrıntılı şekilde muayene edilip incelenmelidir (7).

Transkutanöz bilirubinometreler (TcB) bilirubin düzeyinin ilk değerlendirilmesi için kullanılır. Transkutanöz ölçülen bilirubin değeri serum bilirubin değeri ile lineer korelasyon gösterir. Transkutan bilirubin ölçümü bebeğin fototerapi alması için olan değerlerin %70'i olduğunda ve persantil değeri %75 üzerine çıktığında serum bilirubini ile doğrulanmalıdır (58).

Laboratuvar testlerinden serumda bilirubin düzeyleri bakılmalıdır. Bilirubin hem direkt hem indirekt düzeylerine bakılmalıdır. Anne ve bebeğin kan grupları uyumsuzluk açısından değerlendirilmelidir. Direkt coombs ve periferik yayma yapılmalıdır. Tam kan sayımı ve retikülosit düzeyi bakılmalıdır (7).

Uzamış sarılık olduğu düşünülen bebeklerde ileri tetkik ve inceleme yapılmalıdır (1).

Gebelik haftası ile kan beyin bariyerinin geçirgenliği arasında ilişki vardır. Gebelik haftası tam olarak belirlenememesi sebebiyle doğum ağırlığı değerlendirmek için daha uygundur. Doğum ağırlığı sıklıkla bebeğin gelişimi ile koreledir. 35 haftanın altındaki yenidoğanlarda bilirubin değerleri doğum ağırlığı esas alınarak belirlenir. 35 hafta üstündeki yenidoğanlarda gebelik haftası ve yenidoğanın sahip olduğu risk faktörlerine göre olan bilirubin değerleri dikkate alınır (59).

Yenidoğanlarda yapılan tetkiklere rağmen %40'ında sarılığın etyolojisi belirlenemez.

## **2.6. YENİDOĞAN SARILIĞI TEDAVİSİ**

Hiperbilirubinemili bebeklerde tedavinin amacı kernikterus riskini en aza indirmektir. Kernikterus gelişimine serbest bilirubin miktarı etki eder. Kan beyin bariyerinin de geçirgenlik durumu sarılığın oluşumunda etkilidir. Sarılık tedavisi üç aşamadan oluşur. Sarılık tedavisi farmakolojik ve nonfarmakolojik şekildedir. Bu tedavilerle düzelmeyen sarılıklı yenidoğanlar için kan değişimi düşünülür (60).

### 2.6.1. Nonfarmakolojik Tedavi

**Beslenme:** Beslenme şeklinin ve miktarının nasıl olduğu sarılık gelişimine neden olur. Doğumdan itibaren anne sütü verilmesi önerilmektedir. Etkili ve başarılı emzirme sarılığı önlemede en başta gelir. Emzirmenin sık ve etkin düzeyde olması hiperbilirubinemi riskini azaltır. Anne sütü sarılığı olması durumunda dahi kesilmesi önerilmemektedir. Yenidoğanların idrar ve dışkı çıkışı takip edilerek beslenmenin yeterliliği konusunda bilgi sahibi olunur. Günde 4-6 kez idrar çıkışının olması ve gaita miktarının günde 3-4 kez olması yenidoğanın beslenmesinin yeterli olduğunu gösterir (3).

**Fototerapi:** Yenidoğanların ciltte bulunan kapillerlerindeki bilirubine etki eder. Bilirubin üzerine etkisi iki şekildedir. İzomerizasyon ve fotooksidasyon ile bilirubinin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. İzomerizasyon şekilsel ve yapısaldır. Şekilsel izomerizasyon fototerapinin etkisinin %25 ini oluşturur. Yapısal izomerizasyon ile lumirubin oluşur ve böylece eliminasyonuna en fazla katkı sağlar. Fototerapi için en etkili ışık mavi-yeşil spektruma sahip olan ışıktır. Dalga boyu 430-490 nm dir. Bu amaçla flürosan lamba ve galyum nitritli lambalar kullanılır. Etkin bir fototerapi için ışığın dalga boyu, şiddeti, uygulanan alan ve ışığın bebeğe uzaklığı önemlidir. Yenidoğanlarda hangi bilirubin değerlerinde fototerapi uygulanması gerektiğine bebeğin doğum haftası, postnatal yaş ve sahip olduğu risk faktörlerine göre düzenlenir (3).

### 2.6.2. Farmakolojik Tedavi

Yenidoğan sarılığında farmakolojik tedavi daha az olarak kullanılır (1).

Klofibrat enzim indüksiyonu yapar ve bilirubin klirensini artırır. Yayınlarda etkinliği gösterilmiş olsada rutin tedavide kullanılmamaktadır (59).

Fenobarbital kullanımı sarılığı azalttığı gösterilmiş olsada yeni tedavi yöntemlerinde kullanılmamaktadır (60).

Oral agar kullanımı bilirubinin enterohepatik dolaşımına etki eder ve azaltır (59).

Kalay-mezoporfirin kan değişimi ihtiyacını azaltması öngörülmüştür fakat tedavi amaçlı kullanımı için henüz yeterli düzeyde kanıt yoktur (61).

İntravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda kullanılabilir (1).

Yenidoğan sarılığında IVIG uygulaması dışında farmakolojik ajan kullanımı önerilmemektedir (1).

Son zamanlardaki çalışmalarda probiyotiklerin  $\beta$ -glukuronidaz enzimine etki ederek aktivitesini baskıladıkları ve enterohepatik dolaşımı azalttıkları tahmin edilmektedir (40,62).

### **2.6.3. Kan Değişim**

Bilirubin değerleri bebeğin yaşına göre belirlenen değerlerin üst sınırına ulaştığında kan değişimi uygulaması düşünülür. Yenidoğanlarda kan değişimi kararı için öncelikle bebeğin postnatal yaşı ve gebelik haftası belirlenir. Risk faktörleri belirlendikten sonra bilirubin düzeylerini gösteren nomogram dan bakılarak değerlendirilir (1).

## **2.2. PROBİYOTİKLER**

### **2.2.1. Probiyotik Tanımı ve Özellikleri**

Probiyotikler, yeterli miktarda tüketildiğinde konakçının mikroflorasını değiştirerek faydalı etki sağlayan mikroorganizmalardır. Probiyotikler çeşitli durumlar için hem profilaktik hemde terapötik olarak kullanılmışlardır. Normal konakta patojenik değildirler, sindirim sisteminde hayatta kalabilirler. Toksik etkileri yoktur. Probiyotikler barsağa tutunurlar ve mukozada üreyerek antibakteriyel özellik gösterirler. Hem mukozada hem de sistemik olarak immün yanıt oluşturma özellikleri vardır (63).

Probiyotiklerin farklı formları vardır. Probiyotiklerin tek bir suştan oluşan formları varken karışım halinde olanları mevcuttur. İçerikleri “colony forming unit(cfu)” olarak adlandırılan ürüne göre değişir (63).

**Tablo 1:** Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar (64)

<p><b>Laktobasilluslar</b> Laktobasillus acidophilus, Laktobasillus johnsonii, Laktobasillus rhamnosus, Laktobasillus plantarum, Laktobasillus reuteri, Laktobasillus salivarius, Laktobasillus fermentum, Laktobasillus lactis, Laktobasillus gasseri, Laktobasillus paracasei, Laktobasillus casei</p> <p><b>Streptokoklar</b> Streptokokkus thermophilus</p> <p><b>Bifidobakterler</b> Bifidobakterium longum, Bifidobakterium breve, Bifidobakterium bifidum, Bifidobakterium lactis</p> <p><b>Mayalar</b> Saccharomiçes boulardi</p>
---

### 2.2.2. Probiyotiklerin Tarihçesi

Probiyotik kelimesine baktığımızda “Pro- bios” yaşam için anlamına gelir (64).

Probiyotikler bir asır öncesinde Rus bilim adamı Elie Metchnikoff tarafından, laktik asit bakterilerinin sağlığımız için yararlı olduklarının öne sürülmesiyle ortaya çıktı. Bu bakterilerin barsak florasını değiştirdiğini, uzun ve sağlıklı bir ömür için gerekli olduklarını söyledi. Bulgar basili adını verdiği bir bakteri ile fermente edilmiş sütten oluşan bir diyet geliştirdi. Bu diyet özellikle o dönemdeki çocuklarda kullanılmıştır (63).

Bu gelişmelerle birlikte barsak sistemi bozuklukları, barsak mikrobiyotasını değiştirdiği düşünüldüğü için canlı patojenik olmayan bakterilerle tedavi edildi. 1917'de shigelloz salgını sırasında Alman bilim adamı Alfred Nissle, Birinci Dünya Savaşında bir askerin dışkılarından patojenik olmayan bir Escherichia coli suşunu izole etti (63).

Henry Tissier (Pasteur Enstitüsü'nden), anne sütüyle beslenen bir bebekten bir Bifidobacterium izole etti. Bunun ishale neden olan proteolitik bakterilerin yerini alacağını varsaymıştı. Japonya'da Dr. Minoru Shirota, ishal salgınları ile savaşmak için Lactobacillus casei suşu Shirota'yı izole etti. Bu suşa sahip bir probiyotik ürün 1935'ten beri kullanılmaktadır (63).

Bu çalışmalar probiyotiklerle ilgili ilk çalışmalardı. Bugün yapılan araştırmalar sonucu probiyotikler üzerinde 1500'den fazla çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar probiyotiklerin faydaların birçok farklı sonucunun olduğunu göstermektedir (63).

### **2.2.3. Barsak Mikrobiyotası**

İnsan barsağında 500'e yakın mikroorganizma mevcuttur. Bu mikroorganizmaların görevi besinlerinin sindirimine yardımcı olurlar, barsak içeriğindeki faydalı besinlerin vücuda kazandırılmasını sağlarlar(B ve K vitaminleri, folat, yağ asitleri). Bu kazanım günlük enerji ihtiyacının %10'unu oluşturur (65).

Sağlıklı insanlarda mikrobiyota doğum ve ölüm arasında değişime uğrayarak immun sistem ile denge halindedir. Bu değişim immun sistem başta olmak üzere beslenme, toksin ve ilaçlara maruziyet, geçirilen hastalıklara bağlıdır (66,67).

Bebeklerin doğumda steril oldukları düşünölmekteydi. Yakın zamandaki çalışmalarda plasentanın da mikrobiyota kaynağı olabileceği ileri sürölmektedir (68,69). Bebeğin barsağındaki kolonizasyon doğumdan hemen sonra oluşur. İlk oluşan mikrobiyota doğumda vertikal geçişle oluşur ve kaynağı maternal mikrobiyatadır. Doğum şekli, doğum haftası, bebek diyeti (anne sütü veya formöl mama), doğumun gerçekteştiği çevre, gebelik yaşı, annenin barsak florası, antibiyotiğe maruz kalma durumu gibi diğer faktörler barsak mikroflorasını etkiler (70). Mikrobiyotanın büyük bir kısmını gastrointestinal sistemin mikrobiyotası oluşturur. Barsaklardaki esas flora ya sahip olan kısım ileumun distal kısmı ve kolondur(68). Barsaklardaki bakteri sayısı insanda bulunan hücre sayısının yaklaşık on katıdır. Bu bakterilerin çoğunluğu anaeroptur (71,72). Gastrointestinal sistem mikrobiyotasında tanımlanan bakteri sayısı 1000'den fazladır. Buna rağmen bir birey bu bakterilerin sadece %15' ine sahiptir. Bu yüzden insanlar arasında mikrobiyota değişkendir (67,73). Bebeğin barsaklarında ilk günlerde görölen bakteriler fakültatif anaerobtur. Fakültatif anaerob bakteriler emzirme dönemi boyunca varlığını sürdürür. Bebeklerin barsak mikrobiyotası iki yaşından sonra erişkin tip mikrobiyotayı içerir duruma gelir (74).

### 2.2.3.1. Barsak mikrobiyotası üzerinde etkili faktörler

**Gebelik Haftası:** Term ve preterm yenidoğanlarda barsak mikrobiyotası farklılık gösterir. Preterm yenidoğanlarda mikrobiyata çeşitli nedenlerle bozulmaktadır. Bu nedenler aşağıda sıralanmıştır;

- Sezeryan doğum sıklığı ve anne veya bebekte antibiyotiğe maruziyetin artmış olması,
- Parenteral beslenme sıklığının artması ve enteral beslenme gecikmesi, pasajın daha yavaş olması,
- Erken membran rüptürünün uzaması,
- Yoğun bakım yatış sıklığı nedeniyle bakteri yükünün artmasıdır.

Preterm bebeklerde barsak florası bozulur ve bakteri çeşitliliği azalır. Patojen bakterilerin kolonizasyonu ve virüslerin arttığı görülmüştür (74).

**Doğum Şekli:** Vajinal doğum ile bebeklerin barsaklarında Laktobasillus ve Prevotella kolonizasyonu hakimdir. Vajinal doğum ile bebekte anaerob kolonizasyonu artar. Bacteroides ve Bifidobacterium türlerine daha çok rastlanır (75) Bu annenin vajinal florasından kaynaklanır. Sezaryenle doğan bebeklerin barsaklarında epidermal kökenli kolonizasyon oluşur (Clostridium, stafilokoklar, corne bakteriler ve propionobakterler daha fazla bulunurken anaeroplara (Bacteroides ve Bifidobacterium) daha az bulunur (68). Doğum şekli mikrobiyota üzerinde oldukça etkilidir. Bu etkinin uzun sürdüğü düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda doğum şekline bağlı olarak mikrobiyota farklılığının yedi yaşına kadar sürebildiği görülmüştür (76).

**Beslenme Şekli:** Anne sütü ve mama alan bebeklere baktığımızda ilk 48 saat barsak floraları birbirine benzemektedir. Bifidobakteriler ve galakto-oligosakkaritler anne sütünün bileşenleridir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin barsak florasında formülle beslenen bebeklerin florasına göre daha fazla laktobasil ve bifidobakteri vardır. Birinci hafta sonunda formülle beslenen bebeklerde Bacteriodes fragilis hakimdir. Birinci ayın sonunda anne sütü alanlarda bifidobakteriler floranın çoğunluğunu oluşturur. Formülle beslenenlerde bacteriodes ve bifidobakteri oranları eşittir (77,78).

**Çevresel Faktörler:** Yenidoğanlarda yoğun bakım ünitesinde kalma durumu bebeklerin mikrobiyotasını değiştirir. Yoğun bakım ünitesinde kalan bebeklerin mikrobiyotası patojenik bakteriler ile kolonize olur (79).

**Antibiyotik Kullanımı:** Antibiyotik tedavisi alan bebeklerin barsağında Enterobakterlerin ve Enterokokların kolonizasyonu artar. Bifidobakterlerin kolonizasyonu da azalır. Antibiyotik tedavisi sonrası mikrobiyatanın normale dönmesi yaklaşık 1 ay kadar sürebilmektedir. Antibiyotikler bebeklerin barsak florasında bakteri çeşitliliğini azaltırlar (80).

**Prebiyotik ve Probiyotik Kullanımı:** Prebiyotikler barsaklarda sindirilmeyenler. Barsakta Bifidobakterlerin ve Laktobasillerin gelişimini uyarırlar (81). Prebiyotikler fekal pH' ın düşmesini sağlarlar ve mineral emilimine yardımcı olurlar (81,82). Probiyotiklerinde barsak mikrobiyotası üzerinde birçok etkisi mevcuttur.

#### **2.2.4. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları**

Barsak mikroflorası barsak mukozasının yapısını ve işlevini destekler. Barsak bakterileri patojen bakterilerle rekabet içersindedirler. Musin salgırlarlar. Bağırsak geçirgenliğini azaltırlar. Ayrıca bağırsağın bariyer fonksiyonuna katkıda bulunarak bağışıklık fonksiyonunu düzenlerler. Kolonik bakteriler kısa zincirli yağ asitlerini (SCFA) oluşmasında etkilidirler ve SCFA kolonik içeriği asitleştirirler (63,83).

Probiyotikler SCFA üretimi yoluyla antimikrobiyal bileşikler ve antitoksinler üretirler. Böylece barsak Ph'ını düşürürler ve bağırsak mikroflorasını değiştirirler. Bağırsakların bariyer fonksiyonuna katkıda bulunurlar. İmmunmodülasyonda rol oynarlar. Probiyotikler, mukozal bağışıklık mekanizmalarını etkileyerek, patojenik mikroplarla etkileşime girerek, kısa zincirli yağ asitleri gibi metabolik son ürünler üreterek ve kimyasal sinyal yoluyla konakçı hücrelerle iletişim kurarak bağırsak mikrobiotasını etkilerler (63,83).

Probiyotikler patojenlerin antagonizmasına, iyileştirilmiş bir barsak ortamına, barsak bariyerini güçlendirmeye, inflamasyonun regülasyonuna ve bağışıklık sisteminin güçlenmesine yol açarlar (63,83).

### **Probiyotiklerin immünolojik etkileri (63,70,84,85);**

- Makrofajları etkinleştirerek B Lenfositlerin hem sistemik hem de lokal olarak immunoglobulin A (IgA) üretiminde artışa yol açarlar
- Sitokinleri modüle ederler,
- Antijenlere karşı toleransı indüklerler.

### **Probiyotiklerin immünolojik olmayan etkileri (63,70,84,85);**

- Besinlerin sindirimine yardımcı olurlar. (B-galaktosidaz üretimi)
- Barsak Ph'ını değiştirerek patojenlerin yaşam ortamını bozarlar.
- Bakteriyosinler üretirler.
- Barsak epitelinden müsin salınımını uyarırlar.
- Süperoksit radikallerini barsak ortamından temizlerler.
- Bazı vitaminleri üretirler ve vitaminlerin biyoyararlanımını sağlarlar.
- Barsak mukozasının bütünlüğünü devam ettirirler.

### **2.2.5. Probiyotiklerin Kullanım Alanları**

Probiyotiklerin erişkinlerde ve çocukluk çağında birçok alanda kullanılmaktadır (83).

#### **Probiyotiklerin erişkin ve çocukluk çağında kullanım alanları:**

Probiyotikler gastrointestinal sistem üzerinde etkilidir. Helicobacter pylori (H.pylori) enfeksiyonunun yönetiminde 2016 Maastricht V/Florence Uzlaşma Raporu probiyotiklerin tedavisinin yan etkilerini azaltmada umut verici olduğu sonucuna varmıştır. Ayrıca H.pylori eradikasyon rejimlerine probiyotik eklenmesi eradikasyon oranını artırabildiği ve eradikasyon başarısızlığı olanlarda antibiyotik tedavisine eklenerek kullanımının faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (63).

Probiyotiklerin İrritabl barsak sendromu (İBS) de kullanımı önerilmektedir. Abdominal şişkinliği azaltarak fonksiyonel karın ağrısı olan hastalarda semptomları hafiflettiği ve yaşam kalitesini iyileştirdiği düşünülmektedir (86).

Probiyotikler alkolsüz karaciğer hastalığında hepatosteatozu hafifletmek için bir tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır. Karaciğer fonksiyon testleri-alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) 'a etki ederek faydalı olabileceğini düşünülmüştür (63).

Probiyotiklerin, homeostaz değerlendirme modeli (HOMA) skorları, kan kolesterolü, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve karaciğer fonksiyon testleri-alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) sonuçlarında iyileştirmeler saptanmış ancak uzun vadeli faydaları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmuştur (63).

Probiyotikler ve prebiyotikler ayrıca aşırı kilo, tip 2 diyabet ve dislipidemi dahil olmak üzere metabolik sendromun bazı belirtilerinin önlenmesi için test edilmektedir (63).

Bazı probiyotiklerin hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonlarda ülseratif kolitte daha yüksek yanıt ve remisyon oranları elde etmede güvenli ve geleneksel tedavi kadar etkili olduğu bulunmuştur (86).

Probiyotiklerin bazıları akut enfeksiyöz ishalin şiddet ve süresini azaltmada faydalıdır. Akut ishalin önlenmesi ve tedavisinde, radyasyona bağlı ishal tedavisinde, antibiyotik ile ilişkili ishal tedavisinde, viral gastroenteritlerde (rotavirüs özellikle), clostridium difficile ishalinin önlenmesinde faydalı olduklarına dair birçok çalışma mevcuttur (84,85,91).

Konstipasyon da rutin tedavide kullanımının önerilmesinde yeterli kanıt yoktur (63).

**Probiyotiklerin immun sistem ve alerjik hastalıklar üzerine etkileri:** Probiyotikler barsak kolonizasyonunu değiştirerek atopik hastaları önleme olasılığı vardır. Yapılan çalışmalarla probiyotik kullanan bebeklerde egzamalarında azalma olduğu gösterilmiştir. Probiyotiklerin astım, hırıltılı solunum ve rinokonjonktivit üzerindeki önleyici etkisinin değerlendirildiği çalışmaların sonucunda faydasının önemsiz olduğu görülmüştür. Dünya Alerji Örgütü allerjik hastalık riski yüksek ailelerde hamilelik, emzirme ve süten kesme döneminde probiyotik kullanımını tavsiye etmiştir (67).

Çok sayıda çalışma, probiyotiklerin bebeklerde atopik dermatiti önleyebileceğini, oral patojenleri ve dış çürüklerini azalttığını ve yaygın üst solunum yolu enfeksiyonlarının insidansını ve süresini azalttığını göstermiştir (87).

**Probiyotiklerin yenidoğanlarda kullanım alanları:** Probiyotikler yenidoğanlarda son yıllarda sık kullanılmaktadırlar.

İnfanıl kolikte kullanımı faydalıdır. Bazı probiyotik suşlarının bebeklerde ağlama süresini azalttığı gösterilmiştir.

Yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit riskini azaltır. Tedavi edilen gruplarda ölüm riskinin azaldığı gösterilmiştir (88).

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda Candida türlerinin enterik kolonizasyon insidansını ve yoğunluğunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (63).

Yenidoğanlarda hastane kaynaklı sepsis insidansı ve şiddeti üzerindeki etkisi belirsizdir (88,89).

Yoğun bakımda ünitelerinde takip edilen bebeklerde enteral beslenmeye geçişi kolaylaştırdığı düşünülmektedir (90,91).

#### **2.2.6. Probiyotiklerin Sarılıkta Kullanımı**

**Yenidoğan sarılığında probiyotikler rutin tedavide kullanılmamasına rağmen sarılıkta etkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur**

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda probiyotiklerin  $\beta$  glukuronidaz aktivitesini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca probiyotikleri enterohepatik dolaşımı azalttığı ve bebeğin fototerapi alma süresini kısalttığı tahmin edilmektedir (92,93). Yapılan bir çalışmada 32 hafta altındaki yenidoğanlarda *S. boulandii* oral şekilde verilerek bebeklerde besin intoleransının ve fototerapi alma süresinin kısaltıldığı tespit edilmiştir (92). Bhutani ve ark. (94) tarafından yapılan klinik derlemede anne sütü ile beslenen bebeklerde anne sütü içeriğinde  $\beta$ -glukuronidaz varlığının enterohepatik dolaşımı arttırarak hiperbilirubinemi oluşturabileceği bildirilmiştir. *Lactobacillus acidophilus* gibi probiyotiklerin  $\beta$ -glukuronidaz aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (95). Hansen ve ark. (96) yaptığı çalışmada enterohepatik dolaşımın artıran sarılıklarda anne sütüne ilave olarak probiyotik ve prebiyotiklerin kullanımı önerilmektedir. Tüzün ve ark. (40) yaptıkları çalışmada anne sütü sarılığında bifidobakteriumların kullanımının bilirubin değerlerini azalttıkları gösterilmiştir.

Yapılan alışmalar probiyotik kullanımının sarılığın suresini ve şiddetini düşürmede etkili olabileceğini düşündürmektedir. Probiyotiklerin yenidoğan sarılığı ve anne sütü sarılığında kullanımına dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizde alışmamızda probiyotiklerin uzamış sarılıkta kullanımın etkilerini göstermeyi amaçladık.

### **2.2.7. Probiyotiklerin Yan Tesirleri**

Probiyotikler barsak florasında güvenilirdir. Yan tesirleri oldukça nadir ve özellikli durumlarda görülür.

Probiyotikler barsak mukozasının bozulmuş olduğu kişilerde invaziv enfeksiyona neden olabilir. Probiyotiklerin kronik hastalığı olan veya immün yetmezliği olan çocuklarda nadir olarak görlrsede probiyotikle ilişkili bakteriyemi ve fungemi durumları bildirilmiştir (97). Probiyotiklerle ilgili erişkin bir hastada karaciğer apsesi, diğer erişkin bir hastada da endokardit geliştiği görülmüştür (98,99)

Probiyotikler üzerinde yapılan çalışmalarla sağlıklı çocuklarda sepsise neden olduğuna dair kanıt yoktur. Yapılan bazı çalışmalarda immün yetmezliği olan hastalarda, pretermelerde, intravenöz katetere sahip bebek ve çocuklarda probiyotikle ilişkili sepsis vakaları bildirilmiştir (100).

### 3. GEREKÇE VE YÖNTEM

Çalışma, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Polikliniği'ne son bir yıl (1 mart 2021-1 mart 2022) tarihleri arasında başvuran uzamış sarılık tanısı alan term yenidoğanların kayıtları retrospektif olarak incelendi. 14. günden sonra total bilirubin değeri 10 mg/dl ve daha yüksek değere sahip olan yenidoğanlar uzamış sarılık tanısı aldı.

#### 3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI VE ÖZELLİKLERİ

Çalışma ve kontrol grubu olarak iki grupta gerçekleştirildi.

**Vaka Grubu:** Uzamış sarılık tanılı hastalardan aynı içerikli probiyotik (Lactobacillus rhamnosus içeren probiyotik) kullananlar retrospektif olarak seçildi ve vaka grubu oluşturuldu.

**Kontrol Grubu:** Uzamış sarılık tanılı probiyotik kullanmayan, d vit dışında ilaç kullanımı olmayan yenidoğanlar retrospektif olarak seçildi ve kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışmaya term yenidoğanlar dahil edildi. Yenidoğanlar Amerikan Jinekolojist Kongresi gebelik haftası sınıflamasına göre gruplandırıldı (101).

Bu sınıflamaya göre;

37 (0/7) hafta – 38 (6/7) hafta arası doğan bebekler erken term,

39 (0/7) hafta ile 40 (6/7) hafta arası doğan bebekler term,

41(0/7) hafta ve sonrasında doğanlar geç term kabul edildi.

#### - Çalışmaya alınma kriterleri

- 1) Yenidoğan Polikliniği'ne, probiyotik kullanan ve kullanmayan 14. Günden sonra başvurarak uzamış sarılık tanısı alan takipli hastalar
- 2) Gestasyonel haftası  $\geq 37$  ile 42 hafta arası olmak
- 3) Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gerektirecek herhangi bir sağlık problemi olmamak (yalnızca fototerapi alması amacıyla yatırılanlar hariç)
- 4) Doğum ağırlığı 10 persentil üzerinde olmak

### **- Çalışmadan dışlanma kriterleri**

- 1) Ailede hematolojik hastalık öyküsü olanlar
- 2) Konjenital anomalisi olanlar
- 3) Sepsis ve üriner sistem enfeksiyonu gibi neonatal enfeksiyonu olanlar
- 4) Asfiktik yenidoğanlar
- 5) Hipotiroidisi olanlar
- 6) Metabolik hastalığı olanlar
- 7) Hemodinamik instabilitesi bulunan konjenital kalp hastalığı olanlar
- 8) Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı 10 persentil altında olanlar

### **- Çalışmaya dahil edilen yenidoğanlarda retrospektif olarak kaydedilen bilgiler ve çalışma süreci**

Çalışmaya dahil edilen uzamış sarılık tanılı bebeklerin tümünde olgu kayıt formu dolduruldu.

Çalışmaya term yenidoğanların demografik özellikleri, prenatal özellikleri ve uzamış sarılık tanısı aldıkları andaki ve takiplerindeki klinik ve laboratuvar bulguları (transkutan bilirubin değerleri, serum direkt ve indirekt bilirubin değerleri, etyolojiye yönelik olarak alınan tetkikleri) retrospektif olarak kaydedildi. Yenidoğanların; postnatal yaş, cinsiyet, doğum şekli, doğum kilosu, gebelik haftası, annesinin yaşı, doğum sayısı, kaçınıcı gebelik olduğu (primipar, multipar), anne ve bebeğin kan grubu, direkt coombs (DC) testi, kan uyuşmazlığı olup olmadığı, kan uyuşmazlığının tipi kaydedildi. Başvuru anındaki postnatal yaş, boy, vücut ağırlığı, baş çevresi, beslenme şekli, emme durumu, kilo kaybı olup olmadığı, fototerapi öyküsü, kardeşlerde fototerapi öyküsü, değerlendirildi. Probiyotik kullanım öyküsü, takiplerinde probiyotik kullanım süresi, haftalık olarak transkutan ve serumda bakılan bilirubin değerleri kaydedildi. Bebeklerin tam kan sayımı, retikülosit değeri, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, tiroid fonksiyonlarını gösteren testler, transaminaz ölçümleri, G6PD, pirüvat kinaz ölçümü, ve idrarda şeker kromatografisi sonuçları değerlendirildi.

Çalışmamızda lactobacillus rhamnosus içeren tek tip probiyotik ajan kullanan ve hiç probiyotik kullanmamış yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi.

Polikliniğimizde uzamış sarılık takibi rutin kontrolleri haftalık olarak yapılmaktadır. Hastalar klinik durumlarına göre toplamda yaklaşık olarak 3-6 hafta

takip edilmektedir. Hastaların transkutan bilirubin düzeyi 5 mg/dl altına düştüğünde takipten çıkarılmaktadır. Bu süre hastaya göre değişmektedir.

Çalışmada kalma süreleri hafta olarak değerlendirildi. Transkutan ve serum bilirubin düşme hızı ortalamaları hesaplandı. Dışkılama sayıları haftalık takiplerinde değerlendirildi ve takipten çıktıklarındaki dışkı sayısı durumu başlangıca göre değerlendirildi. Dışkılama durumu her iki grup için artmış, azalmış, aynı olarak değerlendirildi.

### **3.2. ÇALIŞMADAKİ GEREÇLER VE LABORATUVAR**

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı mikroskopik olarak incelendiğinde her alanda beş ve daha fazla lökosit olması ve perine bölgesine steril olarak takılan torba ile alınan idrar kültüründe mikroorganizma üremesinin olması ile konuldu.

Biyokimya laboratuvarında Abbott Architect İ200SR cihazı, kemiluminesans yöntemi ile TSH ve T4 düzeylerine bakıldı. TSH değeri 10  $\mu$ IU/ml ve daha fazla olan, endokrin poliklinik takiplerinde tiroid hormon replasman tedavisi başlanan hastalar konjenital hipotiroidi olarak kabul edildi. Çalışmamızda transkutan bilirubin ölçümü DRAGER marka cihaz ile yapılmıştır. Bebeklerin takiplerinde venöz kandan bakılan total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri için laboratuvarımızdaki Abbott Architect İ200SR cihazı ile kullanılmıştır. Tam kan sayımı ölçümleri için Cell-Dyn 3700 cihazı kullanılmıştır. Retikülosit sayımı da aynı marka cihaz ile yapıldı.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 14.06.2022 tarihinde 2523 karar sayısı ile onay alınmıştır.

### **3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapılacaktır. Verilerin değerlendirilmesinde, nitel veriler için frekansları ve yüzdeleri verilirken nicel veriler için normal dağılan verilerde tanımlayıcı istatistiksel metodlardan ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan verilerde ortalama, standart sapma, medyan birinci çeyreklik ve üçüncü çeyreklik değerleri verilecektir. Normal dağılan verilerin tespitinde kolmogrowsmirrov testi veya shapiro-wilk testi uygulanacaktır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi ve fisher exact test

kullanılırken nicel verilerin karşılaştırılmasında 2 gruptan oluşuyorsa normal dağılım gösterenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise mann whitney u testi uygulanacaktır. İhtiyaç halinde diğer istatistiksel yöntemler kullanılacaktır. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında,  $p;0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilecektir.



## 4.BULGULAR

Çalışmaya, uzamış sarılık tanılı probiyotik alan 51 hasta (vaka grubu) ve probiyotik almayan 47 hasta (kontrol grubu) toplamda 98 hasta alındı.

Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 1' de verildi. Cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında vaka grubunun %49'u kız, %51'i erkekti. Kontrol grubun %44,7'si kız, %55,3'ü erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

Doğum ağırlığı, doğum haftası, doğum şekli (sezaryen (C/S) ve normal spontan vajinal doğum (NSVD), anne yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2:** Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

		Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p
		(n=51)	(n=47)	
		$\bar{X}\pm SS / (n\%)$	$\bar{X}\pm SS / (n\%)$	
Cinsiyet	Kız	25 (49,0)	21 (44,7)	0,820
	Erkek	26 (51,0)	26 (55,3)	
Doğum Ağırlığı (gr)		3175±334	3135±282	0,527
Doğum Haftası (hafta)	Erken Term (37-38)	30 (58,8)	31(66)	0,758
	Term (39-40)	18(35,3)	14(29,8)	
	Geç Term (41+)	3(5,9)	2(4,3)	
Doğum Şekli	NSVD	27 (52,9)	26 (55,3)	0,974
	C/S	24 (47,1)	21 (44,7)	
Anne yaşı (yıl)		29,5±4,46	28,7±4,93	0,374
Gebelik sayısı	Primipar	12 (23,5)	18 (38,3)	0,172
	Multipar	39 (76,5)	29 (61,7)	
Doğum Sayısı	1	12 (23,5)	18 (38,3)	0,257
	2	18 (35,3)	15 (31,9)	
	≥ 3	21(41,2)	14 (29,8)	

Hastaların ve annelerin kan grupları, kan uyumsuzluğu durumları ve kan uyumsuzluğu tipi Tablo 3'de verildi.

Her iki grup bebek kan grubu, anne kan grubu, kan uyumsuzluğu olup olmadığı, kan uyumsuzluğu tipi açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3:** Hastaların ve annelerin kan grupları, kan uyumsuzluğu durumları ve kan uyumsuzluğu tipi

		Vaka grubu	Kontrol grubu	p
		(n= 51)	(n=47)	
		$\bar{X}\pm SS/n(\%)$	$\bar{X}\pm SS/n(\%)$	
<b>Bebek Kan Grubu</b>	<b>A</b>	27 (52,9)	26 (55,3)	0,238
	<b>B</b>	12 (23,5)	7 (14,9)	
	<b>0</b>	12 (23,5)	11 (23,4)	
	<b>AB</b>	-	3 (6,4)*	
<b>Anne Kan Grubu</b>	<b>A</b>	24 (47,1)	29 (61,7)	0,247
	<b>B</b>	11 (21,6)	5 (10,6)	
	<b>0</b>	16 (31,4)	12 (25,5)	
	<b>AB</b>	-	1 (2,1)*	
<b>Kan Uyumsuzluğu</b>	<b>Evet</b>	14 (27,5)	15 (31,9)	0,793
	<b>Hayır</b>	37 (72,5)	32 (68,1)	
<b>Kan Uyumsuzluğu Tipi</b>	<b>Rh</b>	6 (42,9)	8 (53,3)	0,847
	<b>AB0</b>	8 (57,1)	7 (46,7)	

\* Dışlanarak p değeri hesaplandı.

Hastaların hastaneye başvuru esnasındaki öykü ve fizik muayene bulguları Tablo 4' de verildi.

Hastaların başvuru anındaki yaşları karşılaştırıldığında vaka grubunu oluşturan yenidoğanların ortalama yaşı 16.3 gün, kontrol grubunun ortalama yaşı 16.5 gün idi. Her iki grubun postnatal yaşları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hastaların başvuru anındaki antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy, baş çevresi) karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Hastaların doğum kilosu ve başvuru anındaki kiloları değerlendirilerek doğum ağırlığını yakalama durumları belirlendi. Gruplar arasında arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hastaların başvuru anındaki beslenme öykülerine göre sadece anne sütü alanların oranı vaka grubunda %60.8, kontrol grubunda ise %61.7'idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hastaların fototerapi alma durumları sorgulandığında vaka grubunda fototerapi alma durumu %13.7, kontrol grubunda bu oran %40.4'tü. Vaka grubunda fototerapi alma oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ( $p=0,006$ ).

Hastaların kardeşlerinde fototerapi alma öyküsü sorgulandığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4:** Hastaların öykü ve fizik muayene bulguları

		Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p
		(n=51)	(n=48)	
		$\bar{X}\pm SS/n(\%)$	$\bar{X}\pm SS/n(\%)$	
<b>Başvuru Yaşı (gün)</b>		16,3±1,4	16,5±1,4	0,582
<b>Başvuru Boyu (cm)</b>		50,3±4,2	50,4±2,4	0,527
<b>Başvuru Ağırlığı (gr)</b>		3535±601	3482±5,6	0,374
<b>Başvuru Baş Çevresi (cm)</b>		35,8±1,2	36,1±2,5	0,817
<b>Beslenme Şekli</b>	<b>Anne sütü</b>	31(60,8)	29 (61,7)	0,150
	<b>Formula</b>	4 (7,8)	9 (19,1)	
	<b>Anne sütü ve Formula</b>	16 (31,4)	9 (19,1)	
<b>Annenin Emme Beyanı</b>	<b>İyi</b>	31(60,8)	28 (59,6)	0,999
	<b>Kötü</b>	20(39,2)	19 (40,4)	
<b>Doğum Ağırlığını Yakalama</b>	<b>Evet</b>	42 (82,4)	36 (76,6)	0,649
	<b>Hayır</b>	9 (17,6)	11 (23,4)	
<b>Fototerapi Alma Durumu</b>	<b>Evet</b>	7 (13,7)	19 (40,4)	<b>0,006**</b>
	<b>Hayır</b>	44 (86,3)	28 (59,6)	
<b>Kardeşlerinde Fototerapi Öyküsü</b>	<b>Evet</b>	3 (5,9)*	4 (8,5)	0,454
	<b>Hayır</b>	48 (94,1)	43 (91,5)	

\*Dışlanarak p değeri hesaplandı

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar sonuçları Tablo 5'de verildi.

Hastaların başvuru anında ölçülen transkutan ve serum bilirubin düzeyleri karşılaştırıldı. Vaka grubunda bakılan transkutan bilirubin düzeyi ortalaması 12.7 mg /dl, kontrol grubunda 13.1 mg/dl idi. Vaka grubunda ölçülen total serum bilirubin düzeyi ortalaması 12 mg /dl, kontrol grubunda 12.2 mg/dl idi. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hastaların başvuru anında ölçülen hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Htc) düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunun hemoglobin düzeyi ortalaması 14.8 g/dl, kontrol grubunda 14.9 mg /dl idi. Gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hastaların başvuru anında ölçülen retikülosit düzeyleri karşılaştırıldığında retikülosit düzeyleri her iki grup için normal aralıkta idi. Vaka grubunda retikülosit düzeyi ortalaması %0.9 iken, kontrol grubunda retikülosit düzeyi %1.1'di. Vaka grubunun retikülosit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ( $p=0,006$ ).

Hastaların başvuru anında ölçülen tiroid fonksiyon testleri karşılaştırıldığında her iki grup için TSH ve sT4 düzeyleri normal aralıkta idi. Vaka grubunda TSH düzeyi ortalaması 2.3 mU /mL, kontrol grubunda ise bu oran 2.9 mU /mL'di. Vaka grubunda TSH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü ( $p=0,004$ ) Vaka grubunun sT4 düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hastaların başvuru anında ölçülen transaminaz düzeyleri karşılaştırıldığında vaka grubunun aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi ortancası 20 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ortancası 11 IU/L idi. Kontrol grubu aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi ortancası 13 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ortancası 9 IU/L'du. Vaka grubunun transaminaz düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.05$ ).

**Tablo 5:** Başvuru anındaki laboratuvar sonuçları

	<b>Vaka Grubu</b> $\bar{X}\pm SS/n(\%)$ <b>Ort.(Min-Maks)</b>	<b>Kontrol Grubu</b> $\bar{X}\pm SS/n(\%)$ <b>Ort.(Min-Maks)</b>	<b>P</b>
<b>TCB (mg/dl)</b>	12,7±1,75	13,1±1,41	0,186
<b>TSB (mg/dl)</b>	12,0±1,35	12,2±1,46	0,454
<b>Hb (g/dl)</b>	14,8±2,09	14,9±1,48	0,812
<b>Htc (%)</b>	42,9±7,48	42,8±4,77	0,949
<b>Ret (%)</b>	0,9±0,22	1,1±0,37	<b>0,006**</b>
<b>T4 (ng/dl)</b>	1,0±0,12	1,0±0,11	0,896
<b>TSH (mU/mL)</b>	2,3±0,89	2,9±0,87	<b>0,004**</b>
<b>AST (IU/L)</b>	20 (9-66)	13 (9-58)	<b>0,024**</b>
<b>ALT (IU/L)</b>	11 (5-7)	9 (7-31)	<b>0,017**</b>

Hastaların takipte kalma süresi Tablo 6’de ve izlemi boyunca TCB ve TSB düzeyleri Tablo 7’de verildi.

Hastaların çalışmada kalma süreleri karşılaştırıldığında; vaka grubunda çalışmada kalma süresi ortalaması 3.4 hafta veya 23 gün iken, kontrol grubunda çalışmada kalma süresi ortalaması 4.5 hafta veya 31 gündü. Vaka grubunun çalışmada kalma süresi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde kısadır ( $p<0,001$ ).

Hastaların başvuru anında transkutan ve serum bilirubin düzeyleri ortalaması karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hastaların birinci hafta takiplerinde transkutan bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunda transkutan bilirubin düzeyi ortalaması 9.4 mg/dl, kontrol grubunda 11.4 mg /dl idi. Vaka grubunda birinci hafta transkutan bilirubin düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,001$ ). Hastaların birinci hafta takiplerinde total serum bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunda total serum bilirubin düzeyi ortalaması 8.9 mg/dl, kontrol grubunda total serum bilirubin düzeyi 10.3 mg /dl idi. Vaka grubunun birinci hafta total serum bilirubin düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,001$ ).

Hastaların ikinci hafta takiplerinde transkutan bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunda transkutan bilirubin düzeyi ortalaması 6.4 mg /dl, kontrol grubunda 8.9 mg /dl idi. Vaka grubunda birinci hafta transkutan bilirubin düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,001$ ). Hastaların ikinci hafta takiplerinde total serum bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunda total serum bilirubin düzeyi ortalaması 7.2 mg/dl, kontrol grubunda total serum bilirubin düzeyi 8 mg / dl idi. Vaka grubunun ikinci hafta total serum bilirubin düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,044$ ).

Hastaların üçüncü hafta takiplerinde ölçülen transkutan bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunda transkutan bilirubin düzeyi ortalaması 5.3 mg/dl, kontrol grubunda 6.9 mg /dl idi. Vaka grubunun üçüncü hafta ölçülen transkutan bilirubin düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,001$ ). Hastaların üçüncü hafta takiplerinde total serum bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunda total serum bilirubin düzeyi ortalaması 6.3 mg/dl, kontrol grubunda total serum bilirubin düzeyi 6.3 mg/dl idi. Vaka grubunun üçüncü

hafta total serum bilirubin düzeyi ortalaması ile kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Vaka ve kontrol grubunda transkutan ve total serum bilirubin düzeylerinin düşme hızının ortalaması hesaplandı. Hastaların başvuru anındaki total serum bilirubin düzeyinden takipten çıktıklarında en son bakılan bilirubin düzeyleri arasındaki fark, takip süresine gün olarak bölünerek hesaplandı. Vaka grubunda transkutan bilirubin düşme hızı ortalaması 0.32 mg/dl /gün iken, kontrol grubunda 0,26 mg/dl /gündü. Vaka grubunun transkutan bilirubin düşme hızı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,001$ ). Vaka grubunda total serum bilirubin düşme hızı 0.27 mg/dl /gün iken, kontrol grubunda 0.23 mg/dl /gündü. Vaka grubunun total serum bilirubin düşme hızı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,023$ ).

Hastaların dışkılama sayıları yaklaşık dört hafta anne beyanına göre değerlendirildi. Takip süresi sonunda vaka grubunun ortalama %76' sında dışkılama sayısı artmıştı, kontrol grubunun ise %29'unda dışkılama sayısı artmıştı. Vaka grubunda dışkılama sayısı artan hastaların oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0,001$ ).

**Tablo 6:** Hastaların takipte kalma süreleri

TAKİP SÜRESİ	Vaka grubu (n=51)	Kontrol Grubu (n=47)
1. HAFTA	51	47
2. HAFTA	49	47
3.HAFTA	27	46
4. HAFTA	7	35
5. HAFTA	-	3

**Tablo 7:** Hastaların izlemi boyunca ölçülen TCB ve TSB düzeyleri

	Vaka Grubu $\bar{X} \pm SS/n(\%)$	Kontrol Grubu $\bar{X} \pm SS/n(\%)$	P
Çalışmada kalma süresi, hafta	3,4±0,6	4,4±0,7	<0,001*
Çalışmada kalma süresi, gün	23,8±4,24	31,3±4,6	<0,001*
Başvuru TCB (mg/dl) n=51	12,7±1,8	n=47 13,1±1,4	0,186
TCB 1. Hafta (mg/dl) n=49	9,4±1,8	n=47 11,1±1,4	<0,001*
TCB 2. Hafta(mg/dl) n=27	6,5±2,1	n=46 8,9±1,5	<0,001*
TCB 3. Hafta (mg/dl) n=7	5,3±1,6	n=35 6,9±1,5	<0,001*
TCB 4. Hafta (mg/dl) n=0	-	n=7 4,5±0,8	-
TCB düşme hızı *	0,32±0,09	0,26±0,06	<0,001*
Başvuru TSB (mg/dl) n=51	12,0±1,4	n=47 12,2±1,4	0,454
TSB 1. Hafta (mg/dl) n=49	8,9±2	n=47 10,3±1,9	0,001*
TSB 2. Hafta (mg/dl) n=27	7,3±1,8	n=46 8,1±1,7	0,044*
TSB 3. Hafta (mg/dl) n=7	6,4±1,9	n=35 6,3±1,3	0,967
TSB 4. Hafta (mg/dl) n=0	-	n=7 5,2	-
TSB düşme hızı*	0,27±0,09	0,23±0,08	0,023*
Dışkılama Sayısı	Artmış (%)	39 (76,5) <sup>a</sup>	14 (29,8) <sup>b</sup>
	Azalmış (%)	2 (3,9) <sup>a</sup>	12 (25,5) <sup>b</sup>
	Aynı (%)	10 (19,6) <sup>a</sup>	21 (44,7) <sup>b</sup>

\*TCB düşme hızı: Başvuru bilirubin- takipten çıkış bilirubin (mg/dl) / takip süresi (gün)

\*TSB: Başvuru bilirubin- takipten çıkış bilirubin (mg/dl) / takip süresi (gün)

Vaka ve kontrol grubunda cinsiyete göre total serum bilirubin düzeyleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Vaka ve kontrol gruplarında yer alan hastaların total serum bilirubin düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında kızlar ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8:** Vaka ve kontrol grubunda cinsiyete göre total serum bilirubin düzeyleri

	<b>Kız</b> $\bar{X}\pm SS$	<b>Erkek</b> $\bar{X}\pm SS$	<b>p</b>
<b>VAKA GRUBU</b>	<b>n=25</b>	<b>n=26</b>	
<b>TSB ÖLÇÜM ZAMANI</b>			
<b>1. Hafta</b>	12,1±1,6	11,9±1,2	0,736
<b>2. Hafta</b>	8,6±2,16	9,4±1,9	0,202
<b>3. Hafta</b>	7,9±1,7	6,7±1,7	0,056
<b>4. Hafta</b>	7,2±1,8	5,7±1,9	0,360
<b>KONTROL GRUBU</b>	<b>n=21</b>	<b>n=26</b>	
<b>TSB ÖLÇÜM ZAMANI</b>			
<b>1. Hafta</b>	12,1±1,5	12,1±1,4	0,415
<b>2. Hafta</b>	10,7±2,5	9,9±1,1	0,214
<b>3. Hafta</b>	7,9±1,9	8,2±1,4	0,632
<b>4. Hafta</b>	6,1±1,4	6,4±1,1	0,543
<b>5. Hafta</b>	-	5,2±0,7	-

. \*Test: Bağımsız Örneklem T Testi

Kız ve erkek hastaların gruplara göre total serum bilirubin düzeyleri Tablo 9’ da verildi.

Kız hastaların bilirubin düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; birinci hafta, ikinci hafta, dördüncü hafta total serum bilirubin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kız hastaların ikinci hafta total serum bilirubin düzeyleri, vaka grubunda anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,005$ ).

Erkek hastaların bilirubin düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; birinci hafta, ikinci hafta, dördüncü hafta total serum bilirubin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kız hastaların üçüncü hafta total serum bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunun bilirubin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,004$ ).

**Tablo 9:** Kız ve erkek hastaların gruplara göre total serum bilirubin düzeyleri

	<b>Vaka Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p</b>
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
<b>KIZ</b>	<b>n=25</b>	<b>n=21</b>	
<b>TSB ölçüm zamanı</b>			
<b>1. Hafta</b>	12,1±1,6	12,4±1,5	0,457
<b>2. Hafta</b>	8,6±2,2	10,7±2,5	<b>0,005*</b>
<b>3. Hafta</b>	7,9±1,7	7,9±1,9	0,959
<b>4. Hafta</b>	7,2±1,8	6,2±1,42	0,292
<b>ERKEK</b>	<b>n=26</b>	<b>n=26</b>	
<b>TSB ölçüm zamanı</b>			
<b>1. Hafta</b>	11,9±1,2	12,1±1,4	0,740
<b>2. Hafta</b>	9,4±1,9	9,9±1,2	0,148
<b>3. Hafta</b>	6,7±1,7	8,2±1,5	<b>0,004*</b>
<b>4. Hafta</b>	5,7±1,9	6,5±1,2	0,313
<b>5. Hafta</b>	-	5,2±0,7	-

\*Test: Bağımsız Örneklem T Testi

Vaka grubunun parite durumuna göre ortalama total bilirubin düzeyleri Tablo 10'da verildi. Vaka grubunun total serum bilirubin düzeyleri parite durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 10:** Vaka grubunun parite durumuna göre ortalama total serum bilirubin düzeyleri

	<b>Primar</b>	<b>Multipar</b>	<b>p</b>
	<b>(n=12)</b>	<b>(n=39)</b>	
<b>TSB Ölçüm Zamanı</b>	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
<b>1. Hafta</b>	11,9±0,9	12±1,5	0,873
<b>2. Hafta</b>	8,5±1,9	9,2±2,1	0,342
<b>3. Hafta</b>	7,4±1,1	7,2±2	0,782
<b>4. Hafta</b>	5,7±1,4	6,8±2,3	0,507

Test:\* Bağımsız Örneklem T Testi

Kontrol grubunun parite durumuna göre ölçülen ortalama total serum bilirubin düzeyleri Tablo 11’de verildi. Kontrol grubunun total serum bilirubin düzeyleri parite durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 11:** Kontrol grubunun parite durumuna göre ortalama total serum bilirubin düzeyleri

TSB ölçüm zamanı	Primar (n=18) $\bar{X}\pm SS$	Multipar (n=29) $\bar{X}\pm SS$	p
1. Hafta	11,9±1,1	12,4±1,6	0,222
2. Hafta	10,3±2,5	10,3±1,5	0,977
3. Hafta	7,6±1,02	8,4±1,9	0,103
4. Hafta	5,9±1	6,6±1,4	0,086
5. Hafta	-	5,4±09	-

Test:\* Bağımsız Örneklem T Testi

Primipar annelerin vaka ve kontrol grubundaki bebeklerinin ortalama total bilirubin düzeyleri Tablo 12’de verildi.

Primipar anne bebeklerinin ortalama total bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; birinci hafta, üçüncü hafta, dördüncü hafta total serum bilirubin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Primipar anne bebeklerinin ikinci hafta total serum bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunun total serum bilirubin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,039$ ).

**Tablo 12:** Primipar annelerin vaka ve kontrol grubundaki bebeklerinin ortalamatotal serum bilirubin düzeyleri

TSB ölçüm zamanı	Vaka Grubu (n=12) $\bar{X}\pm SS$	Kontrol grubu (n=18) $\bar{X}\pm SS$	p
1. Hafta	11,9±0,9	11,9±1,1	0,869
2. Hafta	8,5±1,9	10,3±2,5	<b>0,039*</b>
3. Hafta	7,4±1,1	7,6±1	0,624
4. Hafta	5,7±1,4	5,9±1	0,797
5. Hafta	-	4,8	-

Test:\* Bağımsız Örneklem T Testi

Multipar anne bebeklerinin gruplara göre ortalama total serum bilirubin düzeyleri Tablo 13’ de verildi. Multipar anne bebeklerinin ortalama bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; birinci hafta, dördüncü hafta bilirubin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Multipar anne bebeklerinin ikinci hafta ölçülen bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunun bilirubin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,012$ ).

Multipar anne bebeklerinin üçüncü hafta total serum bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunun bilirubin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,042$ ).

**Tablo 13:** Multipar anne bebeklerinin gruplara göre ortalama total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p
	(n=39) $\bar{X}\pm SS$	(n=29) $\bar{X}\pm SS$	
1. Hafta	12,0±1,5	12,4±1,6	0,290
2. Hafta	9,2±2,1	10,3±1,5	<b>0,012*</b>
3. Hafta	7,2±2	8,4±1,9	<b>0,042*</b>
4. Hafta	6,8±2,3	6,6±1,4	0,886
5. Hafta	-	5,4±0,9	-

Test:\* Bağımsız Örneklem T Testi

Vaka grubunun matürite derecesine göre ortalama bilirubin düzeyleri Tablo 14’ de verildi. Vaka grubunun bilirubin düzeyleri matürite derecesine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 14:** Vaka grubunun matürite derecesine göre ortalama bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Erken Term	Term	Geç Term	p
	(n=30) Ort. (Min-Maks)	(n=18) Ort. (Min-Maks)	(n=3) Ort. (Min-Maks)	
1. Hafta	11,7(10,2-15,8)	11,9(10,1-15,2)	10,9(10,5-12,5)	0,510
2. Hafta	9,3(6,3-13,5)	7,9(5,8-13,2)	7,5(4,5-7,9)	0,208
3. Hafta	7,1(4,9-10,9)	7,35(3,5-9,7)	5,7(5,1-6,3)	0,338
4. Hafta	6,4(4,3-9,1)	5,4(5,4-5,4)	-	0,617

\*Test: Kruskal Wallis Varyans Analizi veya Mann Whitney U Test

Kontrol grubunun matürite derecesine göre ölçülen ortalama total serum bilirubin düzeyleri Tablo 15’de verildi. Kontrol grubunun bilirubin düzeyleri matürite derecesine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 15:** Kontrol grubunun matürite derecesine göre ölçülen ortalama total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Erken Term (n=31) Ort. (Min-Maks)	Term (n=14) Ort. (Min-Maks)	Geç Term (n=2) Ort. (Min-Maks)	p
1. Hafta	11,7(10,2-16,3)	12,2(10,3-13,5)	11,2(11-11,4)	0,538
2. Hafta	10(6,4-19,5)	10(8,3-12,5)	9,9(9,2-10,6)	0,859
3. Hafta	7,8(4,1-11,6)	8,1(6,3-10,9)	8,6(8,1-9,1)	0,646
4. Hafta	6,3(4,3-9,2)	6,5(4,9-9,3)	6,7(6,6-6,7)	0,563
5. Hafta	27(4,8-6)	4,8(4,8-4,8)	-	0,480

\*Test: Kruskal Wallis Varyans Analizi veya Mann Whitney U Test

Vaka ve Kontrol grubunda erken term doğan hastaların gruplara göre total serum bilirubin düzeyleri Tablo 16’de verildi. Doğum haftalarına göre değerlendirildiğinde; erken term doğan hastaların ortalama bilirubin düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 16:** Erken term doğan hastaların gruplara göre total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Vaka Grubu Ort. (Min-Maks) (n=30)	Kontrol Grubu Ort. (Min-Maks) (n=31)	p
1. Hafta	11,9±1,3	12,4±1,6	0,271
2. Hafta	9,3±1,9	10,4±2,5	0,069
3. Hafta	7,5±1,9	8,01±1,9	0,380
4. Hafta	6,5±2,1	6,2±1,3	0,608
5. Hafta	-	5,4±0,9	-

\* Bağımsız Örneklem T Testi

Vaka ve Kontrol grubunda term doğan hastaların gruplara göre total serum bilirubin düzeyleri Tablo 17’de verildi. Term doğan hastaların ortalama bilirubin

düzeyleri karşılaştırıldığında; birinci ve üçüncü hafta bilirubin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Term doğan hastaların ikinci hafta ölçülen bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunun bilirubin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,015$ ).

**Tablo 17:** Term doğan hastaların gruplara göre total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Vaka Grubu (n=18) $\bar{X}\pm SS$	Kontrol Grubu (n=14) $\bar{X}\pm SS$	p
1. Hafta	12,3±1,5	12,1±1,1	0,725
2. Hafta	8,8±2	10,3±1,1	<b>0,015*</b>
3. Hafta	7±1,9	8,2±1,3	0,100
4. Hafta	5,40	6,6±1,3	-
5. Hafta	-	4,8	-

\*Test:\* Bağımsız Örneklem T Testi

Vaka ve kontrol grubunda geç term doğan hastaların gruplara göre total serum bilirubin düzeyleri Tablo 18’ de gösterilmiştir. Geç term doğan hastaların bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 18:** Geç term doğan hastaların gruplara göre total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Vaka Grubu (n=3) Ort.(Min-Maks)	Kontrol Grubu (n=2) Ort.(Min-Maks)	p
1. Hafta	10,9(10,5-12,5)	11,2(11-11,4)	0,800
2. Hafta	7,5(4,5-7,9)	9,9(9,2-10,6)	0,200
3. Hafta	5,7(5,1-6,3)	8,6(8,1-9,1)	0,333
4. Hafta	-	6,7(6,6-6,7)	-

\* Test:\* Mann Whitney U testi

Vaka grubunun kan uyuşmazlığı görülme durumlarına göre total serum bilirubin düzeyleri Tablo 19’da verildi. Vaka grubunun kan uyuşmazlığı durumuna göre bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 19:** Vaka grubunun kan uyuşmazlığı görülme durumlarına göre total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Kan Uyuşmazlığı (+)	Kan Uyuşmazlığı (-)	p
	(n=14) $\bar{X}\pm SS$	(n=37) $\bar{X}\pm SS$	
1. Hafta	11,9±1,1	12,1±1,4	0,649
2. Hafta	9,0±2,2	8,9±1,9	0,967
3. Hafta	6,6±1,8	7,5±1,8	0,222
4. Hafta	5,3±1,6	7,2±1,9	0,219

Test:\* Bağımsız Örneklem T Testi

Kontrol grubunun kan uyuşmazlığı görülme durumlarına göre bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 20’de verildi. Kontrol grubunun kan uyuşmazlığı durumuna göre bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 20:** Kontrol grubunun kan uyuşmazlığı görülme durumlarına göre total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Kan Uyuşmazlığı(+)	Kan Uyuşmazlığı (-)	p
	(n=15) $\bar{X}\pm SS$	(n=32) $\bar{X}\pm SS$	
1. Hafta	12,1±1,4	12,3±1,5	0,567
2. Hafta	10,4±1,3	10,3±2,2	0,796
3. Hafta	8,5±1,6	7,9±1,7	0,201
4. Hafta	6,7±1,0	6,1±1,3	0,182
5. Hafta	-	5,2±0,7	-

Test:\* Bağımsız Örneklem T Testi

Vaka ve kontrol grubunda yer alan kan uyuşmazlığı olan hastaların ortalama total serum bilirubin düzeyleri Tablo 21’ da verildi.

Kan uyuşmazlığı olan hastaların ortalama bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; bilirubin düzeyleri birinci ve dördüncü hafta bilirubin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Kan uyuşmazlığı olan hastaların ikinci hafta ölçülen bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunun bilirubin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,05$ ). Kan uyuşmazlığı olan yenidoğanların üçüncü hafta bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunun bilirubin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,013$ ).

**Tablo 21:** Kan uyuşmazlığı olan hastaların ortalama total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Vaka Grubu (n=14) $\bar{X}\pm SS$	Kontrol Grubu (n=15) $\bar{X}\pm SS$	p
1. Hafta	11,9 $\pm$ 1,1	12,1 $\pm$ 1,4	0,719
2. Hafta	9,0 $\pm$ 2,2	10,4 $\pm$ 1,3	<b>0,05*</b>
3. Hafta	6,6 $\pm$ 1,7	8,5 $\pm$ 1,6	<b>0,013*</b>
4. Hafta	5,3 $\pm$ 1,6	6,7 $\pm$ 1	0,068

Test:\* Bağımsız Örneklem T Testi

Vaka ve kontrol grubunda kan uyuşmazlığı olmayan hastaların ortalama total serum bilirubin düzeyleri Tablo 22’de verildi. Kan uyuşmazlığı olmayan hastaların ortalama bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; bilirubin düzeyleri birinci, üçüncü ve dördüncü hafta bilirubin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kan uyuşmazlığı olmayan hastaların ikinci hafta bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunun bilirubin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,014$ ).

**Tablo 22:** Kan uyuşmazlığı olmayan hastaların ortalama total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Vaka Grubu (n=37) $\bar{X}\pm SS$	Kontrol grubu (n=32) $\bar{X}\pm SS$	p
1. Hafta	12,1 $\pm$ 1,4	12,3 $\pm$ 1,5	0,491
2. Hafta	8,9 $\pm$ 1,9	10,3 $\pm$ 2,2	<b>0,014*</b>
3. Hafta	7,5 $\pm$ 1,8	7,9 $\pm$ 1,7	0,509
4. Hafta	7,2 $\pm$ 1,9	6,1 $\pm$ 1,3	0,183
5. Hafta	-	5,2 $\pm$ 0,7	-

Test:\* Bağımsız Örneklem T Testi

Vaka grubunda doğum şekline göre total serum bilirubin düzeyleri Tablo 23’de verildi. Vaka grubunun bilirubin düzeyleri doğum şekline göre değerlendirildiğinde;

sezeryan (C/S) ve normal spontan vajinal doğum (NSVD) ile doğanlar arasında bilirubin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 23:** Vaka grubunda doğum şekline göre total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	C/S	NSVD	p
	(n=27) $\bar{X}\pm SS$	(n=24) $\bar{X}\pm SS$	
1. Hafta	12,0 $\pm$ 1,5	11,9 $\pm$ 1,2	0,882
2. Hafta	8,6 $\pm$ 1,9	9,5 $\pm$ 2,1	0,107
3. Hafta	6,9 $\pm$ 1,7	7,5 $\pm$ 1,9	0,430
4. Hafta	5,7 $\pm$ 1,4	6,8 $\pm$ 2,3	0,507

Test:\* Bağımsız Örneklem T Testi

Kontrol grubunda doğum şekline göre total bilirubin düzeyleri Tablo 24’de verildi. Kontrol grubu bilirubin düzeyleri doğum şekline göre karşılaştırıldığında; birinci ve ikinci hafta sezaryen (C/S) ve normal spontan vajinal doğum ile doğanlar arasında ölçülen bilirubin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kontrol grubunda üçüncü hafta ölçülen bilirubin düzeyleri doğum şekline göre karşılaştırıldığında; sezaryenle doğanların bilirubin düzeyi normal spontan vajinal yol ile doğanlara göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,012$ ). Kontrol grubunda dördüncü hafta düzeyleri doğum şekline göre karşılaştırıldığında; sezaryenle doğanların bilirubin düzeyi normal spontan vajinal yol ile doğanlara göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,01$ ).

**Tablo 24:** Kontrol grubunda doğum şekline göre total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	C/S	NSVD	p
	(n=26) $\bar{X}\pm SS$	(n=21) $\bar{X}\pm SS$	
1. Hafta	12,4 $\pm$ 1,5	12,1 $\pm$ 1,4	0,504
2. Hafta	10,3 $\pm$ 1,4	10,4 $\pm$ 2,5	0,896
3. Hafta	8,6 $\pm$ 1,5	7,4 $\pm$ 1,6	<b>0,012*</b>
4. Hafta	6,8 $\pm$ 1,2	5,7 $\pm$ 1,1	<b>0,01*</b>
5. Hafta	5,2 $\pm$ 0,7	-	-

Test:\* Bağımsız Örneklem T Testi

Sezeryan ile doğan hastaların ortalama total serum bilirubin düzeyleri Tablo 25’de verildi. Sezaryen ile doğan hastaların ortalama bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; bilirubin düzeyleri birinci ve dördüncü hafta bilirubin

düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sezeryan ile doğan hastaların ikinci hafta bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunun bilirubin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,001$ ). Sezeryan ile doğan hastaların üçüncü hafta bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunun bilirubin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,003$ ).

**Tablo 25:** Sezaryen ile doğan hastaların ortalama total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Vaka Grubu	Kontrol grubu	p
	(n=27) $\bar{X}\pm SS$	(n=26) $\bar{X}\pm SS$	
1. Hafta	12,0±1,5	12,36±1,55	0,452
2. Hafta	8,6±1,9	10,27±1,38	<0,001*
3. Hafta	6,9±1,7	8,64±1,5	0,003*
4. Hafta	5,7±1,4	6,8±1,2	0,175
5. Hafta	-	5,2±0,7	-

Test:\* Bağımsız Örneklem T Testi

Normal spontan vajinal yol ile doğan hastaların ortalama total serum bilirubin düzeyleri Tablo 26’da verildi. Normal spontan vajinal yol ile doğan hastaların ortalama bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 26:** Normal spontan vajinal yol ile doğan hastaların ortalama total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p
	(n=24) $\bar{X}\pm SS$	(n=21) $\bar{X}\pm SS$	
1. Hafta	11,9±1,1	12,1±1,4	0,829
2. Hafta	9,5±2,1	10,4±2,5	0,237
3. Hafta	7,5±1,9	7,4±1,6	0,879
4. Hafta	6,8±2,3	5,7±1,1	0,402

Test:\* Bağımsız Örneklem T Testi

Vaka grubunun beslenme şekline göre ortalama total serum bilirubin düzeyleri Tablo 27’de verildi. Beslenme şekline göre değerlendirildiğinde; vaka grubunda bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 27:** Vaka grubunun beslenme şekline göre ortalama total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Anne Sütü (n=31)	Formula (n=4)	Anne Sütü+Formula (n=16)	p
1. Hafta	11,9±1,3	12,0±1,7	12,1±1,5	0,999
2. Hafta	9,1±2,1	8,9±1,9	8,8±1,9	0,927
3. Hafta	7,5±1,6	6,2±1,8	7,2±2,1	0,725
4. Hafta	6,1±2,0	-	7,1±1,9	0,752

\*Test: Kruskal Wallis Varyans Analizi

Kontrol grubu beslenme şekline göre ortalama total serum bilirubin düzeyleri Tablo 28’de verildi. Kontrol grubu bilirubin düzeyleri beslenme şekline göre karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 28:** Kontrol grubu beslenme şekline göre ortalama total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Anne sütü (n=29)	Formula (n=9)	Anne sütü+Formula (n=9)	p
1. Hafta	11,97±1,26	12,67±1,09	12,63±2,22	0,321
2. Hafta	10,15±1,43	9,76±0,94	11,36±3,37	0,394
3. Hafta	8,07±1,54	7,98±2,01	8,24±1,89	0,986
4. Hafta	6,42±1,13	5,92±1,28	6,4±1,73	0,777
5. Hafta	5,20±0,69	-	-	-

\*Test: Kruskal Wallis Varyans Analizi

Sadece anne sütü alan yenidoğanların total serum bilirubin düzeyleri Tablo 29’da verildi. Sadece anne sütü alan hastaların ortalama bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; birinci, üçüncü, dördüncü hafta anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hastaların ikinci hafta bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; vaka grubunun bilirubin düzeyleri anlamlı derece düşüktü ( $p=0,031$ ).

**Tablo 29:** Sadece anne sütü alan yenidoğanların total serum bilirubin düzeyleri

TSB Ölçüm Zamanı	Vaka Grubu (n=31)	Kontrol Grubu (n=29)	p
1. Hafta	11,97±1,29	11,97±1,26	0,979
2. Hafta	9,08±2,16	10,15±1,43	<b>0,031*</b>
3. Hafta	7,44±1,64	8,07±1,54	0,205
4. Hafta	6,06±2,04	6,42±1,13	0,718
5. Hafta	-	5,20±0,69	-

\*Test: Bağımsız Örneklem Testi

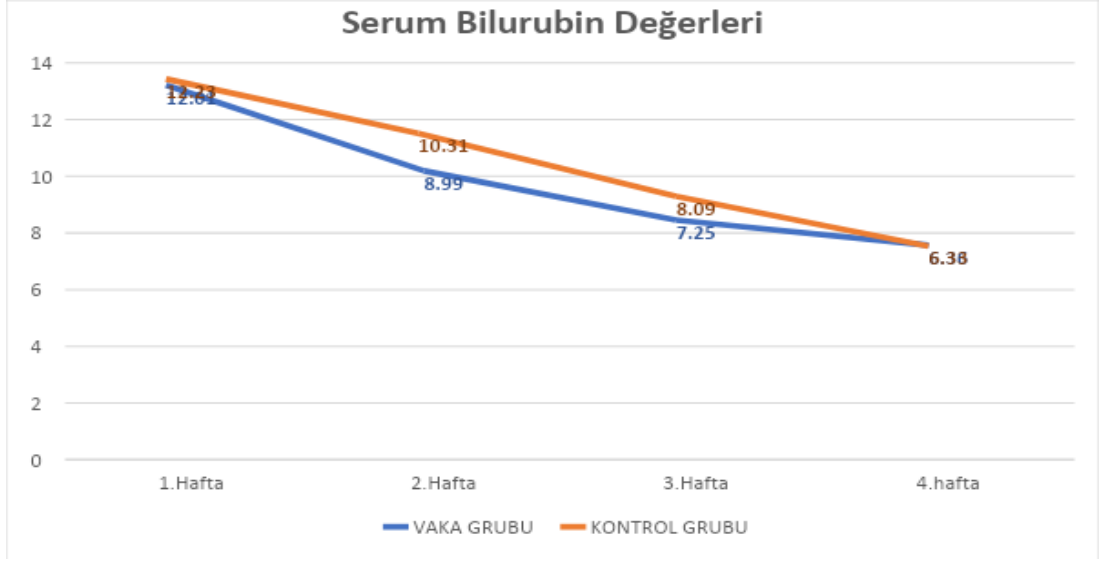
Hastaların transkutan bilirubin düşme hızı ile tanımlayıcı özellikler ve laboratuvar sonuçları arasındaki korelasyon analizi Tablo 30’da verildi. Vaka grubunda bilirubin düşme hızı ile doğum sayısı, TSH, T4, AST, ALT düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bilirubin düşme hızı ile doğum haftası arasında ( $r=0,282$ ,  $p=0,05$ ) pozitif yönlü ilişki saptandı.

Vaka grubunda bilirubin düşme hızı ile doğum kilosu arasında ( $r=0,328$ ,  $p=0,021$ ) düşük derecede pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı. Bilirubin düşme hızı ile Hb ( $r=-0,339$ ,  $p=0,017$ ), Htc ( $r=-0,305$ ,  $p=0,033$ ) ve Ret ( $r=-0,289$ ,  $p=0,044$ ) düşük derecede negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı.

Kontrol grubunda bilirubin düşme hızı ile doğum kilosu, doğum sayısı, TSH, T4, Hb, Htc, Ret, AST, ALT düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bilirubin düşme hızı ile doğum haftası arasında ( $r=0,318$ ,  $p=0,031$ ) düşük derecede pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı.

**Tablo 30:** Hastaların TCB düşme hızı ile tanımlayıcı özellikler ve laboratuvar sonuçları arasındaki ilişki

		Vaka Grubu	Kontrol Grubu
		TCB. Düşme Hızı	
Doğum Haftası	r	0,282	0,318
	p	<b>0,050*</b>	<b>0,031*</b>
	n	51	47
Doğum Kilosu	r	0,328	-0,066
	p	<b>0,021*</b>	0,661
	n	51	47
Doğum Sayısı	r	-0,015	-0,018
	p	0,921	0,904
	n	51	47
TSH	r	-0,096	-0,077
	p	0,513	0,610
	n	51	47
T4	r	0,058	0,070
	p	0,692	0,645
	n	51	47
Hb	r	-0,339	0,128
	p	<b>0,017*</b>	0,396
	n	51	47
Hct	r	-0,305	0,111
	p	<b>0,033*</b>	0,463
	n	51	47
Retikülosit	r	-0,289	-0,138
	p	<b>0,044*</b>	0,362
	n	51	47
AST	r	0,204	-0,205
	p	0,160	0,172
	n	51	47
ALT	r	0,033	-0,238
	p	0,821	0,111
	n	51	47



**Şekil 3:** Vaka ve kontrol gruplarında ölçülen total serum bilirubin değerlerinin grafiği

## 5. TARTIŞMA

Hiperbilirubinemin term bebeklerde 14 günden, pretermelerde 21 günden daha uzun seyretmesine uzamış sarılık denir (1). Yenidoğanların yaklaşık %2-15'inde uzamış sarılık meydana gelir. Anne sütü sarılığı uzamış sarılığın en sık nedenidir (44). Bilirubin düzeylerindeki yükseklik bilirubine bağlı ensefalopati ve kernikterus oluşumu açısından önemlidir. Yenidoğanların sahip oldukları yüksek bilirubin düzeyleri nöronal hasara yol açabilmektedir (1). Yenidoğanlarda bilirubinin toksik etkilerinin azaltılarak vücuttan uzaklaştırılması hayati önem taşır. Bilirubin düzeylerini azaltmak amacıyla birçok tedavi yöntemi denenmesine rağmen rutinde fototerapi, kan değişimi ve uygun vakalarda IVIG uygulaması haricinde tedavi yöntemi yoktur (1,3). Uzamış sarılığın günümüzde rutin bir tedavi seçeneği yoktur. Uzamış sarılık şiddeti ve süresi değişkendir. Yenidoğanlarda uzamış sarılık takip ve tedavisinin yapılabilmesi için ilk olarak etyolojisinin belirlenmesi önemlidir. Çoğu zaman etyolojisi belirlenemez (1). Uzamış sarılığın etyolojisinin belli olmaması seyrinin önceden tahmin edilememesi hem aileler hemde doktorlar için endişe vericidir. Uzamış sarılık iyi seyirli olsada yüksek bilirubin değerleri olan, yoğun bakıma yatırılan, fototerapi alan, kan değişimi yapılan hastalarda vardır (42). Bilirubin düzeylerini azaltmak amacıyla birçok tedavi yöntemi denenmesine rağmen rutinde fototerapi, kan değişimi ve uygun vakalarda IVIG uygulaması haricinde tedavi yöntemi yoktur (7). Hiperbilirubinemi tedavisinde klofibratin term ve preterm bebeklerde etkiliği gösterilmiş olsada IVIG tedavisi dışında farmakolojik tedavi bulunmamaktadır (1). Uzamış sarılığın günümüzde rutin bir tedavi seçeneği yoktur. Uzamış sarılık tanılı hastalarda probiyotik kullanımının yenidoğanları nasıl etkilediğini araştırdık. Günümüzde yenidoğan sarılığında probiyotiklerin hiperbilirubinemiye düşürmede etkili olabileceğine dair kısıtlı çalışma bulunmaktadır. Probiyotiklerin uzamış sarılıkta kullanımına dair literatürde çok az sayıda çalışma vardır (115).

Çalışmamızda uzamış sarılık tanısı alan probiyotik kullanan 51 yenidoğan ile uzamış sarılık tanısı alan probiyotik kullanmayan 47 yenidoğan incelenmiştir. Amerikan Pediatri Akademisine göre doğum sonrasında her yenidoğan ciddi hiperbilirubinemi gelişme riski açısından değerlendirildiğinde kan uyuşmazlığının

olması başlıca risk faktörlerinden, erken term (37-38 hafta) olma, erkek cinsiyete sahip olma minör risk faktörlerindedir (3). Primipar anneye sahip olma anne sütü sarılığı için erken risk faktörü iken doğum haftasının 41 hafta üzerinde olması ise azaltıcı risk faktörüdür(3,102) Demirel ve arkadaşlarının 2013 yılında preterm, çok düşük doğum ağırlıklı ve fototerapi alan yenidoğanlara probiyotiklerin etkisini inceledikleri çalışmada; erkek cinsiyet hakim, multiparite hakimdi (92). Serce ve arkadaşlarının 2015 yılında fototerapi tedavisi alan yenidoğanlarda probiyotiklerin etkisini araştırdıkları çalışma sarılık kız cinsiyet ve erken term hakimiyeti vardı (93). Mutlu ve arkadaşlarının 2018 yılında probiyotiklerin yenidoğan sarılığı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada; erkek cinsiyet hakim iken term oranı yüksek ve primiparite oranı düşüktü (103). Mutlu ve arkadaşlarının 2020 yılında izoimmunizasyon nedeni ile sarılık tanısı alan yenidoğanlarda probiyotiklerin etkisini inceledikleri çalışmada da erkek cinsiyet, erken term yenidoğanlar hakimdi (104). Çalışmamızda uzamış sarılık tanısı alan yenidoğanlarda erkek cinsiyet, erken term oranı yüksek iken primipar olma ve kan uyuşmazlığı olanların oranı düşüktü. Yapılan çalışmalarda olduğu gibi erkek cinsiyete sahip olma ve erken term olma durumları sarılık açısından risk oluşturmaktadır. Primiparite ve kan grup uyumsuzluğunun olması çalışmada risk faktörü gibi olarak gözükmemesinin nedeni çalışmaya grubumuzun sayısının az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu verilerle ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmada kız, erkek, erken term, primipar, multipar, kan uyuşmazlığı olan ve olmayanlarda gruplar arasında fark yok iken probiyotik alan grupta anlamlı düzeyde bilirubin düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun nedeninin probiyotiklerin etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Yenidoğanlarda bebeğin barsağındaki kolonizasyon ilk olarak doğumda vertikal geçişle meydana gelir. Bu ilk oluşan mikrobiyatının kaynağı maternal mikrobiyatadır Doğum şekli, doğum haftası, bebek diyeti (anne sütü veya formül mama), doğumun gerçekleştiği çevre, gebelik yaşı, annenin barsak florası, antibiyotiğe maruz kalma durumu gibi diğer faktörler barsak mikroflorasını etkiler (70). Normal spontan vajinal doğum ile doğan bebeklerin barsak florası vajen florasını yansıtır. Vajinal yolla doğan bebeklerde barsak florasında lactobacillus ve Bifidobacterium bakterileri hakimdir. Bu bakteriler bilirubini ürobilinojene dönüştüremezler.

Sezaryenle doğan bebeklerin barsaklarında epidermal kökenli kolonizasyon oluşur (Clostridium, stafilokoklar, cornebakterler ve propionobakterler daha fazla bulunurken anaeroplara (Bacteroides ve Bifidobacterium) daha az bulunur (68,75,76). Laktobasiller gaita sıvı miktarını, dışkılama sıklığını artırır. Barsak lümeninde müsin üretimini sağlayarak barsak bariyerine katkıda bulunurlar (105). Çalışmamızda tek tip probiyotik kullanan (Lactobasillus rhamnosus GG) yenidoğanlar dahil edilmiş, probiyotik alan grubun %76' sında dışkılama sayısı artmıştı, kontrol grubunun ise %29'unda dışkılama sayısı artmıştı. Probiyotik alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde dışkılama sayısında artış olduğunu saptadık. Probiyotiğin barsak pasajını hızlandırarak dışkılama sıklığını artırmış olduğunu ve dışkılama sıklığı artışıyla bilirubin düzeylerinin düşmesinin ilişkili olduğu düşünüldü..

Bilirubin metabolizmasının barsak florası ile olan bağlantısını göstermek amacıyla hayvan deneyleri yapılmıştır. Midvet ve arkadaşlarının 6 suş farede yaptıkları; deneyde; farelerde steril barsak ortamı sağladıktan sonra bilirubin metabolizmasındaki değişiklikleri gözlemladiler. Barsaklara Clostridium ve Escherichia coli bakterilerini koyduktan sonra ürobilinojene dönüşümün arttığını gözlemladiler. Bilirubinün ürobilinlere in vivo dönüşümünün steril barsak ortamı olmayan farelerde %70, barsakları bakteriden arındırılmış farelerde yaklaşık % 15 olduğunu saptamışlardır (106). Barsak mikrobiyotasının etkilerini araştırmak amaçlı çalışmalar yapılmıştır. Dong ve arkadaşlarının 2018 yılında Çin'de 301 yenidoğan ile yaptıkları çalışmada yenidoğanların mekonyumlarını incelediler ve sezeryan ile doğan yenidoğanların mekonyumlarında Bifidobacterium pseudolongum bolluğunun hiperbilirubinemi riskini azalttığını gözlemladiler (108).

Çalışmamızda hem NSVD hem C/S ile doğan yenidoğanlar dahil edildi. Sezeryan ile doğum yapan yenidoğanların probiyotik almayan grupta, normal spontan vajinal doğum yapanlara göre ikinci ve üçüncü haftalarda anlamlı düzeyde yüksek bilirubin değerlerine rastlandı. Sezeryan ile doğumun mikrobiyataya etki ederek hiperbilirubinemiye katkıda bulunduğunu ve doğumdan sonra uzun süre doğum şeklinin hastaların barsak mikroflorasında etkisinin olduğunu düşünüldü. Literatürde barsak mikrobiyotasını etkileyen faktörler arasında doğum şeklide bulunmaktadır ve çalışmalarda sezeryanla doğanlarda mikrobiyota farklılığının yedi yaşına kadar sürebildiği görülmüştür (14). Probiyotik alan grupta bu farklılık gözlenmemiştir. Bu

durumun nedeni ise; probiyotiklerin sezeryan doğum olmasına rağmen mikrobiyatayı düzenleyerek bilirubin düzeylerinin azalmasına katkıda bulunmalarıdır.

Barsak mikrobiyatasının belirlenmesinde beslenme şekli etkilidir. Anne sütü ve formüle alan bebeklere baktığımızda ilk 48 saat barsak floraları birbirine benzemektedir. Bifidobakteriler ve galakto-oligosakkaritler anne sütünün bileşenleridir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin barsak florasında formülle beslenen bebeklerin florasına göre daha fazla laktobasil ve bifidobakteri vardır (77,78). Annenin barsak mikrobiyatası meme dokusuna entero-mamarian yolak ile etki eder. Bu yolak ile anne sütünün bakteriyal durumunu etkilediği öngörülmüştür (107). Yapılan bir çalışmada Zhou ve arkadaşlarında 2019 yılında Çin’de 40 kolestazi olan, 16 anne sütü sarılığı olan ve 14 sarılığı olmayan toplam 70 yenidoğan ile yaptıkları çalışmada sarılıklı yenidoğanlarda barsak mikrobiyatasında Bifidobacteriumların azalmış olduğunu tespit etmiş ve bu durumu yüksek bilirubin düzeyleri ile ilişkilendirmişlerdi (109). Ülkemizde Tüzün ve arkadaşlarının 2013 yılında 30 anne sütü sarılığı olan, 30 anne sütü sarılığı olmayan toplam 60 yenidoğanda yaptığı çalışmada anne sütünün mikrobiyolojik içeriğinin anne sütü sarılığı gelişimine etkisi incelenmiş, anne sütünde bulunan Bifidobacterium oranı bilirubin seviyeleri ile negatif ilişkili olarak bulunmuştu. Bifidobacterium türlerinin anne sütü sarılığına karşı koruma sağlayabilecekleri öne sürmüşlerdir (40).

Çalışmamızda anne sütü, mama ve her ikisini birlikte alan yenidoğanlar çalışmamıza dahil edildi. Her iki grup beslenme şekline göre kıyaslandığında grupların kendi içinde anlamlı fark gözlenmedi. Literatürde uzamış sarılığın en sık nedeni anne sarılığıdır. Sadece anne sütü alanlar çalışmamızda her iki grupta çoğunluğu oluşturmakta idi. Bu durumun nedeninin anne sütünün mikrobiyolojik içeriğinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Sadece anne sütü alan yenidoğanların ikinci hafta bilirubin düzeyleri probiyotik alan grupta ikinci haftada anlamlı derecede düşük olarak bulundu. Anne sütü sarılığında probiyotik kullanımının bilirubin düzeylerinde düşmesinde etkili olduğunu düşünülmektedir.

Bilirubin metabolizmasına baktığımızda konjuge bilirubin safra ile barsaklara geçer ve barsak mukozasında bulunan  $\beta$ -glukuronidaz enzimi ile konjuge olmayan bilirubine dönüşür. Konjuge olmayan bilirubin barsaktan tekrar emilerek

enterohepatik dolaşıma geçer. Bu yolağın serum bilirubin düzeyine katkısı yaklaşık %30 civarındadır (110). Yenidoğanlarda artmış bilirubin yükünün azaltılması ve hiperbilirubineminin önlenmesi için bilirubin hızla ürobilinojene dönüştürülmesi,  $\beta$ -glukuronidaz aktivitesinin azaltılması, barsak pasajının hızlandırılarak enterohepatik dolaşımın azaltılması önemlidir. Enterohepatik dolaşımın azalmasında barsak kolonizasyonu önemlidir (92-96). Probiyotiklerin barsak kolonizasyonunu destekleyerek, barsak pasajını artırarak ve  $\beta$ -glukuronidaz aktivitesini azaltarak enterohepatik dolaşımı azaltarak bilirubin düzeyleri üzerine etkili olduğunu düşünüldü. Verma ve arkadaşlarının kolorektal kanserlerde probiyotiklerin etkisini göstermek amacıyla 2013 yılında Hindistan'da fareler ile yaptığı çalışmada; farelere farklı suşlarda probiyotik verilmiş ve dışkı örnekleri incelendiğinde  $\beta$ -glukuronidaz enzimini en fazla baskılayan probiyotiğin *Lactobasillus rhamnosus* GG olduğu saptanmıştır (111). Ling ve arkadaşlarının 64 sağlıklı kız öğrenci ile 1993 yılında Filandiya'da yaptığı çalışmada; normal bir omnivor diyetine *Lactobasillus rhamnosus* GG eklenmesi ile  $\beta$ -glukuronidaz ve çeşitli enzim aktivitelerinin azaldığı saptanmıştır (112). Nowak ve arkadaşlarının 15 sağlıklı kişi (çocuk, yetişkin, yaşlı) ile 2013 yılında Polonya'da yaptığı çalışmada; probiyotik kullanımı sonucu kişilerin alınan dışkı örneklerinde  $\beta$ -glukuronidaz enzim aktivitesinin baskılandığı saptanmıştır (113).

Ülkemizde de probiyotiklerin sarılık üzerine etkisini göstermek amacıyla çalışmalar yapılmıştır. Demirel ve arkadaşlarının 81 vaka,98 kontrol grubu olmak üzere toplam 179 çok düşük doğum ağırlığı olan ve 32 hafta yenidoğanlar ile 2013 yılında yaptığı çalışmada; yenidoğanlara *Saccharomyces boulardii* takviyesi vermişler. Sonuç olarak *Saccharomyces boulardii* takviyesinin beslenme intoleransını iyileştirerek ve bilirubin enterohepatik dolaşımını baskılayarak fototerapi süresini kısalttığı saptanmıştır (92). Yine benzer bir çalışma olarak ülkemizde Serce ve arkadaşlarının 61 kontrol, 58 vaka grubu olmak üzere toplam 119, 35-42 hafta arasında yenidoğan ile 2015 yılında yaptığı çalışmada; fototerapi tedavisi alan yenidoğanlara *Saccharomyces boulardii* takviyesi vermiş ve bebeklerin bilirubin düzeylerinde düşme olduğunu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmışlardı (93). Mutlu ve arkadaşlarının 75 probiyotik alan, 75 probiyotik almayan olmak üzere toplam 150 sağlıklı term yenidoğan ile 2018 yılında yaptığı çalışmada; yenidoğanlara doğumdan sonra ve doğum sonrası belirli günlerde *Lactobacillus rhamnosus* GG vermiş ve bu

probiyotiğin bilirubin düzeylerinin düşmesinde etkili olduğu saptanmıştır (113). Mutlu ve arkadaşlarının fototerapi tedavisi alan 30 probiyotik alan ve 30 probiyotik almayan olmak üzere toplam 60, 35-42 hafta arasında fototerapi alan yenidoğan ile 2020 yılında yaptığı çalışmada; yenidoğanlara doğumda ve tedavilerinin belli saatlerinde *Lactobacillus rhamnosus* GG verdiklerinde izoimmunizasyonlu yenidoğanların yaşamlarının 36. Saatinde ölçülen bilirubin düzeylerinin probiyotik alan grupta anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (114). Bu çalışmalar sarılıklı yenidoğanlar üzerinde yapılmış ve probiyotiklerin bilirubin düzeyleri ile ilişkisi gösterilmeye çalışılmıştır.

Probiyotiklerin uzamış sarılıkta bilirubin düzeyi ile ilişkisini gösteren bilgilerimize göre çok az çalışma mevcuttur. Ülkemizde Bağcı ve arkadaşlarının 77 anne sütü sarılığı (37 probiyotik alan ve 40 probiyotik almayan) olan, 35 sağlıklı olmak üzere 112 yenidoğan ile 2015 yılında yaptığı tez çalışmasında; 1 haftalık probiyotik takviyesi, ile bilirubin düzeyleri düştüğü görülmüş ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Probiyotik alan grupta bilirubinin normale dönme zamanının kısa olduğunu saptamışlardır (115).

Çalışmamızda tek tip probiyotik kullanan (*Lactobacillus rhamnosus* GG) yenidoğanlar dahil edildi. Çalışmamızda yenidoğanların başvuru anındaki bilirubin düzeyleri benzer iken probiyotik alan (vaka grubu) grupta transkutan bilirubin düzeyi birinci, ikinci, üçüncü haftalarda, serum bilirubin düzeyi birinci, ikinci haftalarda almayanlara kontrol grubu) göre anlamlı derecede düşük saptandı. Probiyotik alan grupta transkutan ve serum bilirubin düşme hızı anlamlı derecede yüksekti. Hastaların takip süresini değerlendirdiğimizde probiyotik alanların takip süresi probiyotik almayanlara göre anlamlı derecede kısaydı. Probiyotik alan yenidoğanların bilirubin düzeylerinin daha hızlı olarak düştüğü ve yenidoğanların takip süresinin kısaldığı gözlemlendi.

Çalışmamızda karşılaştığımız kısıtlılıklar; pandeminin devam eden etkileri sebebiyle hasta başvurularının göreceli düşük olmasından kaynaklı çalışma grubumuzdaki hasta sayısını daha kısıtlı olmasıdır.

Biz çalışmamızda uzamış sarılık tanılı hastalarda probiyotik kullanımının yenidoğanları nasıl etkilediğini araştırıldı. Çalışmamızda ulaştığımız veriler

sonucunda probiyotiklerin uzamış sarılık tedavisinde etkili olabileceğini düşünöldü. Probiyotiklerin barsak kolonizasyonunu destekleyerek, barsak pasajını artırarak ve  $\beta$ -glukuronidaz aktivitesini azaltarak enterohepatik dolaşımı azalttığını, bu durumun bilirubin düzeyleri üzerine etkili olduğu düşünöldü. Çalışmamız uzamış sarılık tanılı hastalarda yapıldı. Probiyotiklerin etkisi yaklaşık 3,5-4 hafta süre ile değerlendirildi. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız uzamış sarılık tanılı hastalarda yaklaşık 3,5-4 süre ile probiyotik kullanımının ve bilirubin düzeylerine etkisinin izlendiğı tek çalışmadır. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında uzamış sarılıkta kullanılabilecek farmakolojik ajan olarak probiyotikler gelecek vaad etmektedir. Çalışmamız bize gösterdi ki daha kapsamlı ve daha geniş hasta gruplarında probiyotiklerin etkisinin izlemesi ve hiperbilirubinemiye etkisi araştırılmasına ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

- 1- Çalışmaya, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Polikliniğın ‘deki uzamış sarılık tanısı alan 51 probiyotik alan (vaka grubu) ve 47 probiyotik almayan (kontrol grubu) olmak üzere 98 yenidoğan dahil edildi. İncelen kayıtlarda 6 hasta konjenital hipotiroidisi olduğu için, 3 hasta alınan idrar kültürlerinde üreme tespit edildiği için çalışma dışı bırakıldı.
- 2- Çalışmamızda probiyotik alanların çalışmada kalma süresi 3.4 hafta veya 23 gün iken, kontrol grubunda çalışmada kalma süresi ortalama 4.5 hafta veya 31 gün olarak saptandı. Probiyotiklerin çalışmada kalma süresi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde kısadır ( $p<0,001$ ).
- 3- Çalışmamızda probiyotik alan grupta birinci, ikinci ve üçüncü hafta ölçülen transkutan bilirubin düzeyleri; almayanlara göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,001$ ).
- 4- Çalışmamızda probiyotik alan grupta birinci ve ikinci hafta ölçülen serum bilirubin düzeyleri; almayanlara göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,05$ ).
- 5- Çalışmamızda transkutan bilirubin düşme hızı ortalaması hesaplandı. Çalışmamızda probiyotik alan grupta transkutan bilirubin düşme hızı probiyotik almayanlardaki bilirubin düşme hızına göre göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,001$ ).
- 6- Çalışmamızda serum bilirubin düşme hızı ortalaması hesaplandı. Çalışmamızda probiyotik alan grupta serum bilirubin düşme hızı probiyotik kullanmayanların düşme hızına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ).
- 7- Çalışmamızda probiyotik alan grubun ortalama %76’ında dışkılama sayısı artmıştı, probiyotik kullanmayanların ise %29’unda dışkılama sayısı artmıştı. Probiyotik alan grupta dışkılama sayısı artma oranı; almayanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0,001$ ).

- 8- Çalışmamızda yenidoğanların cinsiyetlerine göre bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında; her iki grup arasında bilirubin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 9- Çalışmamızda yenidoğanların bilirubin düzeyleri parite durumuna göre karşılaştırıldığında; her iki grup arasında bilirubin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 10- Çalışmamızda yenidoğanların bilirubin düzeyleri matüriteye göre karşılaştırıldığında; her iki grup arasında bilirubin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 11- Çalışmamızda yenidoğanların bilirubin düzeyleri kan uyuşmazlığı olup olmamasına göre karşılaştırıldığında; her iki grup arasında bilirubin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 12- Çalışmamızda yenidoğanların bilirubin düzeyleri beslenme şekline göre karşılaştırıldığında; her iki grup arasında bilirubin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 13- Çalışmamızda yenidoğanların bilirubin düzeyleri doğum şekline göre karşılaştırıldığında; probiyotik almayan grupta sezaryenle doğanların 3. ve 4. hafta bilirubin düzeyleri normal spontan vajinal doğum yapanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0,05$ ).
- 14- Uzamış sarılık tanılı hastalara *Lactobacillus rhamnosus* GG verilmesi uzamış sarılığın takip süresini kısaltabilir ve bilirubin düzeylerinin düşmesinde etkili olabilir.
- 15- Sonuç olarak uzamış sarılık hekimler ve aileler açısından endişe verici ve rutinde kullanılan farmakolojik bir tedavisi bulunmamaktadır. Probiyotiklerin uzamış sarılıktaki etkilerini değerlendirmek için daha büyük gruplu çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem Ve Tedavi Rehberi 2014.
- 2- Maisels MJ. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Care of the High-Risk Neonate, 5th ed, Klaus MH, Fanaroff AA (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2001. P.324
- 3- Amerikan Academy of Pediatrics, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn infant 35 or more weeks of gestation. Clinical Practice Guideline. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Pediatrics 2004; 114: 297-316
- 4- Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1Promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism. 1998; 95: 8170
- 5- Akaba K, Kimura T, Sasaki A et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate- glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. 1998; 46:21
- 6- Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. Pediatrics 1999;103: 1224
- 7- Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK, Neonatal jaundice and liver disease. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh Mc (eds). Fanaroff and Martin's Neonatal/Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant (10th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 1617-1673.
- 8- Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. AJDC 1988; 142:1065-1069
- 9- Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1985; 75:770-774.
- 10- Jahrig D, Jahrig K, Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. Acta Paediatr Scand 1989; Suppl 360:101-107.
- 11- Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M. Macrosomia in infants of insulin- dependent diabetic mothers. Pediatrics 1989; 83:1029-1034.
- 12- Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. Pediatrics 1998; 101:995-998.
- 13- Gourley R, Gourley MD, Kreamer B. Neonatal jaundice and diet. Arch pediatr Adolesc Med 1999; 153:184-188.
- 14- Gollan J.L., Knapp A.B. Bilirubin metabolism and congenital jaundice. Hosp Pract (Off Ed) 1985 15; 20(2): 83-7, 90, 92-3.

- 15- MacMahon J.R., Stevenson D.K., Oski F.A. Physiologic Jaundice. In: Taeusch W.H., Ballard R.A. (eds). Avery's Diseases of the Newborn. WB Saunders Company, 2000; 51-66. 39.
- 16- Onishi S., Kawade N., Itoh S., Isobe K., Sugiyama S. Postnatal development of uridine diphosphate glucuronyl transferase activity towards bilirubin and 2- aminophenol in human liver. Biochem J 1979; 15;184(3): 705-707
- 17- Maisels M.J. Neonatal Jaundice. In: Avery G, Fletcher M.A., MacDonald M.G. (eds). Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn (fifth ed). 49 Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p.765- 820.
- 18- Alpay F, Öztürk A. Yenidoğan sarılığı. Türkiye Klinikleri J Ped Sp Iss 2(7) 2004; 689- 697.
- 19- Hansen R. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. In; Maisels MJ, Watchko JP. Neonatal jaundice monographs in Clinical Pediatrics. Singapore: Harwood Academic Publishers: 2000; 3-20.
- 20- Gürsoy T, Yigit S. Yenidoğan sarılığı. Hacettepe Tıp Dergisi 35:143-153, 2004
- 21- Macmillian JA, De angelis CD, Feigin RD. Oski's pediatrics In: Cashore JW. Jaundice lippincott Co 2000; 197-206.
- 22- Dağoğlu T, Ovalı F, İndirekt hiperbilirubinemi. İç: Dağoğlu T (ed). Neonatoloji, Nobel Tıp, İstanbul. 2000: 443-60.
- 23- Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N Eng J Med 2001; 344(8): 581-590.
- 24- Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. Am Fam Physician 2002; 65: 599-606.
- 25- Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt1, Nobel Tıp Kitabevi 2002: 402-420.
- 26- Diamond LK, Allen FH Jr. Thomas WO Jr. Eritroblastosis fetalis.7. Treatment with Exchange transfusion. N Engl J Med 1951; 244: 39-49
- 27- [http:// www. Emedicine. Com/med/topic 227.htm](http://www.Emedicine.Com/med/topic227.htm) (Bilirubin, Impaired conjugation)
- 28- Ronald S Cohen, Ronald J. Wong, David K.Stevenson. Understanding Neonatal Jaundice: A Perspective on Causation. Pediatr Neonatol 2010; 51(3) 143-148.
- 29- Can G, Çoban A, İnce Z, Yenidoğanda sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T(ed), Pediatri, 4. Baskı, Nobel Tıp, İstanbul. 2010: 467-90
- 30- Kwade N, Onishi S. The prenatal and postnatal devolepment of-UDP –glucuronosyltransferase activity towatds bilirubin and the effect of prematüre birth on the activity in the human liver. 1981; 196:257

- 31- Winfield C, MacFaul R. Clinical study of prolonged jaundice in breast –and bottle – fed babies. *Archives of disease in childhood*. 1978; 53 (6): 506-7.
- 32- Ratnavel N, Ives NK. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Current Pediatrics*. 2005;15 (2): 85-91
- 33- Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2011; 96(6): F461-F6.
- 34- Grunebaum E, Amir J, Merlob P, Mimouni M, Varsano I. Breast mild jaundice: natural history familial incidence and late neuro developmental outcome of the infant. *European journal of pediatrics*. 1991; 150 (4): 267-70
- 35- Gollan J.L., Knapp A.B. Bilirubin metabolism and congenital jaundice. *Hosp Pract (Off Ed)* 1985 15; 20 (2):83-7, 90, 92-3
- 36- Alonso EM, Whittington PF, Whittington SH, et al. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. *J Pediatr*.1991; 118: 425-30
- 37- Kumral A, Ozkan H, Duman N, et al. Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor. *Pediatr Res*. 2009; 66: 218-21
- 38- Apaydın K, Ermiş B, Araslı M, Tekin I, Ankaralı H. Cytokines in human milk and late-onset breast milk jaundice. *Pediatr Int*. 2012; 54: 801-5
- 39- Maruo Y, Morioka Y, Fujito H et al. Bilirubinuridine diphosphateglucuronyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. *J Pediatr*. 2014; 165: 36-41
- 40- Tüzün F, Kumral A, Duman N, Özkan H. Breast milk jaundice: effect of bacteria present in breast milk and infant feces. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 328-32
- 41- Bratton S, Cantu RM, Stern M. Breast Milk Jaundice. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
- 42- Muchowski KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician*.2014; 89 (11): 873-8
- 43- Poland RL, Schult GE, Garg G. High milk lipase activity associated with breast milk jaundice. *Pediatr Res*. 1980; 14(12): 1328-31
- 44- Koç F, Koturoğlu G, Akşit S, Kurugöl Z, Uzamış Sarılıklı Bebeklerin Değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni* 2008; 15(2): 89-92
- 45- Sivashlı E. Yenidoğan bebeklerde uzamış sarılık. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2009;15:49-55
- 46- Sarıcı SÜ. Yenidoğan sarılıkları. İçinde: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (ed). *Temel Pediatri* Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2010:491-7

- 47- Kelly DA, Stanton A. Jaundice in babies: implications for community screening for biliary atresia. *Br Med J* 1995; 310: 1172-3
- 48- Zipursky A, Bowman JM. Isoimmun hemolytic disease, In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of infancy and childhood*, 4 th ed. Philadelphia, W.B. 1993; Saunders pp: 44-73
- 49- Marsh WL, Pedha J. Erythrocyte blood groups in humans, In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of infancy and childhood*, 4 th ed. Philadelphia, W.B. 1993; Saunders pp: 1663-91
- 50- Sarıcı SÜ. Incidence and etiology of neonatal hyperbilirubinemia *J Trop Pediatr* 2010;56:128-129
- 51- Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E, The global prevalence of glucose -6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and metaanalysis. *Blood Cells Mol Dis.* 2009;42:267-78.
- 52- Jennifer E Frank, Maj MC, Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician.* 2005;72:1277-82.
- 53- Yiğit Ş. İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım, *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16:680-700.
- 54- Skierka JM, Kotzer KE, Lagerstedt SA, et al. UGT1A1 genetic analysis as a diagnostic aid for individuals with unconjugated hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 2013; 162:1146.
- 55- Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995;
- 56- Mangurten HH, Puppala BL. Birth injuries. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine* (9th ed) Elsevier Mosby, 2011:501-529
- 57- Grant D.B., Smith I., Fuggle P.W., Tokkar S., Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992;67(1):87-90.
- 58- Hartshorn D, Buckmaster A, 'Halving the heel pricks': evaluation of a neonatal jaundice protocol incorporating the use of a transcutaneous bilirubinometer. *J Pediatr Child Health.* 2010;46:595-9
- 59- Sharafi R, Mortazavi Z, Sharafi S, Parashkoush RM. The effect of clofibrate on decreasing serum bilirubin in healthy term neonates under home phototherapy. *Iran J Pediatr.* 2010;20(1):48-52.
- 60- Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonetol.* 2002;7(2):111-9.
- 61- Stevenson DK, Wong RJ. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(3):164-8.

- 62- Goldin BR, Gorbach SL. The effect of milk and lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *Am J Clin Nutr.*1984;39(5):756-61.
- 63- World gastroenterology organisation global guidelines: Probiotics and prebiotics february 2017
- 64- U Merve, N URGANCI - Çocukluk çağında probiyotik kullanımı *Güncel Pediatri*, 2014 – dergipark.
- 65- EC Gritz, V Bhandari - the human neonatal gut microbiome: a brief review *Frontiers in pediatrics*, 2015
- 66- Berrington JE, Stewart CJ, Cummings SP, Embleton ND. The neonatal bowel microbiome in health and infection. *Curr Opin Infect Dis.*2014;27:236–43.
- 67- Putignani L, Del Chierico F, Petrucca A, Vernocchi P, Dallapiccola B. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatr Res.*2014;76:2–10. 47
- 68- Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Front Pediatr.* 2015;3:17. 37. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6:2
- 69- Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.* 2014 10;9:e90784
- 70- Coşkun T. Pro-, Pre- ve Sinbiyotikler, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:128-48.
- 71- Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr* 2009;98:229–38.
- 72- Chassard C, de Wouters T, Lacroix C. Probiotics tailored to the infant: a window of opportunity. *Curr Opin Biotechnol.*2014; 26:141– 7.
- 73- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature.*2012;489:231–41.
- 74- Unger S, Stintzi A, Shah P, Mack D, O'Connor DL. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatr Res.* 2015;77:205-13.
- 75- Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.*2014;63:559–66.
- 76- Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut.* 2004; 53:1388–9.
- 77- Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol.*2012; 2:94. 48

- 78- Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:1035– 45.
- 79- Martin CR, Walker WA. Innate and mucosal immunity in the developing gastrointestinal tract: Relationship to early and later disease. In: Gleason CA, Devaskar SU eds. *Avery's Diseases of Newborn.* 9th ed. Elsevier Saunders; Philadelphia, 2012;994-1006.
- 80- Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-73.
- 81- Saulnier DMA, Spinler JK, Gibson GR, Versalovic J: Mechanisms of probiosis and prebiosis: considerations for enhanced functional foods. *Curr Opin Biotechnol.* 2009; 20:135-41.
- 82- Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr.* 2008;138:1818-28.
- 83- Coşkun T. Probiyotikler, genel özellikleri ve etki mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2012; 8(3): 1-11.
- 84- Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics, infection and immunity. *Curr Opin Infect Dis.* 2002; 15(5): 501-6.
- 85- Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17(5): 755-73.
- 86- Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010; 126(6): 1217-31.
- 87- Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Baroni G, Callegari ML, Di Mauro A, et. al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015.
- 88- Denkel L, Schwab F, Geffers C, Gastmeier P, Garten L, Piening B. Probiotics prevent necrotizing enterocolitis, sepsis and mortality in preterm infants: a multicenter analysis of more than 10,000 VLBW infants in German NICUs. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015; 4(Suppl 1): 39.
- 89- Garland SM, Tobin JM, Pirotta M, The ProPrems trial: investigating the effects of probiotics on late onset sepsis in very preterm infants. *BMC Infect. Dis.* 2011; 11: 210.
- 90- Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Mueller N, Radke M, Blaut M. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatr Res.* 2008; 64(4): 418-22.
- 91- Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2007; 369(9573): 1614-20

- 92- Demirel G, Celik IH, Erdeve O, Dilmen U. Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(2): 215-8.
- 93- Serce O, Gursoy T, Ovali F, Karatekin G. Effects of *Saccharomyces boulardii* on neonatal hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *A J Perinatol.* 2015; 30(2): 137-42.
- 94- Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 843-861.
- 95- Goldin BR, Gorbach SL. The effect of milk and lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *Am J Clin Nutr.* 1984; 39(5): 756- 61.
- 96- Hansen TWR. Core concepts: Bilirubin metabolism. *NeoReviews.* 2010; 11(6): e316-e22
- 97- Kligler B, Cohn A. Probiotics. *Am Fam Physician.* 2008; 78(9): 1073-8
- 98- Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis.* 1999; 28(5): 1159-60.
- 99- Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JM. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infection.* 1999; 5(5): 290-2.
- 100- Dinleyici EÇ. Probiyotik kullanımının güvenilirliği. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2012; 8(3): 110-4.
- 101- American College of Obstetricians and Gynecologists. "ACOG Committee Opinion No 579: definition of term pregnancy." *Obstet Gynecol* 122.5 (2013): 1139-1140.
- 102- Ruth CA, Roos NP, Hildes-Ripstein E, Brownell MD. Early term infants, length of birth stay and neonatal readmission for jaundice. *Paediatr Child Health.* 2014; 19(7): 353.
- 103- M Mutlu, E Irmak, Y Aslan, Ş Kader - Effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG as a probiotic on neonatal hyperbilirubinemia. *Turkish Journal of Pediatrics*, 2018 - [avesis.ktu.edu.t](http://avesis.ktu.edu.t)
- 104- M Mutlu, Y Aslan, Ş Kader...-Preventive effects of probiotic supplementation on neonatal hyperbilirubinemia caused by isoimmunization - *American journal of.* 2020 - [thieme-connect.com](http://thieme-connect.com)
- 105- Vendt N, Grunberg H, Tuure T, et al. Growth during the first 6 months of life in infants using formula enriched with *Lactobacillus rhamnosus* GG: double-blind, randomized trial. *J Hum Nutr Diet.* 2006;19:51-8.
- 106- Midtvedt T, Gustafsson BE. Microbial conversion of bilirubin to urobilins in vitro and in vivo. *Acta Pathol Scand B*, 1981; 89(2): 57-60.
- 107- Choltens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2012; 3: 425-47.

- 108- Dong T, Chen T, White RA 3rd, Wang X, Hu W, Liang Y, Zhang Y, Lu C, Chen M, Aase H, Xia Y. Meconium microbiome associates with the development of neonatal jaundice. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9:182.
- 109-. Zhou S, Wang Z, He F, Qiu H, Wang Y, Wang H, Zhou J, Zhou J, Cheng G, Zhou W, Xu R, Wang M. Association of serum bilirubin in newborns affected by jaundice with gut microbiota dysbiosis. *J Nutr Biochem.* 2019;63:54–61
- 110- Tiribelli C, Ostrow JD. Intestinal flora and bilirubin. *J Hepatol.* 2005; 42(2): 170-2.
- 111- Verma A, Shukla G. Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* suppresses DMH-induced procarcinogenic fecal enzymes and preneoplastic aberrant crypt foci in early colon carcinogenesis in Sprague Dawley rats. *Nutr Cancer.* 2013; 65(1): 84-91.
- 112- Ling WH, Korpela R, Mykkanen H, Salminen S, Hanninen O. *Lactobacillus* strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J Nutr.* 1994; 124(1): 18-23. 76.
- 113- Nowak A, Śliżewska K.  $\beta$ -Glucuronidase and  $\beta$ -glucosidase activity and human fecal water genotoxicity in the presence of probiotic lactobacilli and the heterocyclic aromatic amine IQ in vitro. *Environ Toxicolog Pharmacol.* 2014; 37(1): 66-73.
- 115- O Bağcı - 2015 – Anne Sütü Sarılığının Gelişiminde, Anne Sütü Mikrobiyal İçeriği ve Bebek Barsak Mikrobiyal Florasının Etkisinin Araştırılması ve Bu Bebeklerde Probiyotik Tedavisinin Sarılık seyrine etkisinin değerlendirilmesi. [search.proquest.com](http://search.proquest.com)

## 8. EKLER

### EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
ANKARA VALİLİĞİ  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/2523  
Konu: Etik Kurul Kararı

14.06.2022

#### ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

“Probiyotik kullanımının uzamış saınlığa etkisi “ adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

---

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul  
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.  
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA  
Web: [www.akeah.gov.tr](http://www.akeah.gov.tr)

## EK-2: TIPTA UZMANLIK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 18.05.2022-129760



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--129760  
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme  
Akademi Kurul Kararları

### DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 12.05.2022 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 95 (doksan beş) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK  
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:  
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve  
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Dışkayı Yıldırım Beyazıt Sağlık  
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji  
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Müdürlüğüne  
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve  
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : \*BSPBS26BFB\* Pin Kodu :59752

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618  
Etlik/Keçiören/ANKARA  
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90  
Web:<http://sbu.edu.tr>

Bilgi için: Levent YILDIRIM  
Unvanı: Uzman



Belge Doğrulama Kodu: 580e8494-6aea-4c1a-a592-58d3a2856591

Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys>

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1/2

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

### EK-3: OLGU KAYIT FORMU

#### “PROBİYOTİK KULLANIMININ UZAMIŞ SARILIĞA ETKİSİ” OLGU KAYIT FORMU

<i>Hasta Bilgileri:</i>	Protokol Numarası: Cinsiyet: DOĞUM TARİHİ : DOĞUM SAATİ: POSTNATAL GÜN: BEBEK KAN GRUBU : ANNE KAN GRUBU : BABA KAN GRUBU : DOĞUM HAFTASI: DOĞUM KİLOSU : DOĞUM ŞEKLİ : (C/S – NVD ) SEZERYAN İSE NEDENİ : GENEL ANESTEZİ: SPİNAL ANESTEZİ: BESLENME ŞEKLİ : ANNE SÜTÜ: FORMULA: ANNE SÜTÜ İLE BESLENİYOR SA EMMESİ NASIL ? NASIL BESLİYOR? ENTERAL ÜRÜN ALIYOR İSE MİKTARI, HANGİ ARALIKLARLA ,NASIL VERDİĞİ ? BİLİLEN HASTALIK : KULLANDIĞI İLAÇ VAR MI ? KULLANDIĞI İLAÇ VAR İSE (NE KULLANDIĞI ? , NASIL KULLANIYOR ? YOĞUN BAKIM YATIŞ ÖYKÜSÜ ? YOĞUN BAKIM YATIŞI VAR İSE NEDEN OLDUĞU ,TANI ALAN HASTALIKLARI, KAÇ GÜN KALDIĞI VENTİLATÖR DE KALMA SÜRESİ , SARILIK GEÇİRDİ Mİ , FOTOTERAPİ ALDI MI ? ANNE YAŞI : ANNENİN KAÇINCI GEBELİĞİ: KAÇINCI DOĞUM: ABORTUS: ÖLÜ DOĞUM: GEBELİKTE GEÇİRİLMİŞ ENFEKSİYON VAR MI ? GEBELİKTE ANNENİN İLAÇ KULLANIMI ? GEBELİKTE (X-RAY MARUZİYETİ / TRAVMA /ALKOL / SİGARA ? ANNEDE SON TRİMESTERDE İDRAR YOLU ENFEKSİYONU ÖYKÜSÜ VAR MI ? ANNE BABADA HASTALIK ? KARDEŞ SAYISI ? KARDEŞLERİN SAĞLIK DURUMU ?PRENATAL VE POSTNATAL ÖYKÜLERİ? ANNE BABADA AKRABALIK VAR MI? İDRAR ÇIKIŞI NASIL ?(RENGİ ,GÜNLÜK BEZ DEĞİŞİMİ ,KÖTÜ KOKU VAR MI? GAİTA ÇIKIŞI NASIL ?(RENGİ, KIVAMI , SAYISI )	
<i>Antropometrik Ölçümler:</i>	Boy (cm): Vücut Ağırlığı (kg): Baş Çevresi(cm):	
<i>Bilirubin değerlerinin değerlendirilmesi:</i>	Transkutan bilirubin değeri : Total bilirubin : Direkt bilirubin:	
<i>Etyolojiye yönelik tetkiklerin değerlendirilmesi:</i>	HB: HCT: sT4: TSH: KAN GRUBU :	RETİKÜLOSİT%: AST: ALT: PÜRİVAT KİNAZ: GLUKOZ 6 FOSFAT DEHİDROGENAZ: İdrarda Kültürü:

## 9. ÖZGEÇMİŞ

<b>KİŞİSEL BİLGİLER</b>	
Adı-Soyadı:	Merve Sultan Akçam
Doğum tarihi:	
Doğum yeri:	
Medeni hali:	
Uyruğu:	
Tel:	
E-posta:	
Yabancı Dil	İngilizce
<b>EĞİTİM</b>	
Lise:	Ankara Özel Nene Hatun Fen Lisesi
Lisans:	Tokat Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi
Tıpta Uzmanlık:	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
<b>MESLEKİ DENEYİM</b>	
1. Konya Kulu Devlet Hastanesi Acil Servis 2. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
<b>BİLİMSEL İLGİ ALANLARI, PROGRAM VE ETKİNLİKLER</b>	
1. Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Kursu, Mart 2017 2. Neonatal Resüsitasyon Programı (NRP), Nisan 2019 3. Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu (ÇİYAD), Aralık 2019 4. 66. Milli Pediatri Kongresi, Ekim 2019	