

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı**

**İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİLİ YENİDOĞANLARDA
KAN DEĞİŞİMİ SÜRESİNİN TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Servet YEL

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Selahattin KATAR

DİYARBAKIR-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Ali TAŐ'a, tez danışmanım, tezimin her aşamasında büyük katkı ve desteğini gördüğüm Doç. Dr. Selahattin KATAR'a, tezime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Aydın ECE'ye ve diğer hocalarım, Prof. Dr. Kenan HASPOLAT, Prof. Dr. Celal DEVECİOğLU, Prof. Dr. Fuat GÜRKAN, Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Ahmet YARAMIŐ, Doç. Dr. Mehmet BOŐNAK, Doç. Dr. Bünyamin DİKİCİ, Doç. Dr. Mehmet KERVANCIOğLU, Yrd. Doç. Dr. Fatma ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Sultan MENTEŐ ECER, Yrd. Doç. Dr. M. Nuri ÖZBEK, Yrd. Doç. Dr. Ayfer GÖZÜ, Yrd. Doç. Dr. Mustafa TAŐKESEN' e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve hayatım boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen aileme, kliniğimizdeki tüm doktor, hemşire ve personel çalışma arkadaşlarıma ilgi ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Servet YEL

Diyarbakır–2008

İÇİNDEKİLER

<u>KONULAR</u>	<u>SAYFA</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
1. YENİDOĞAN SARILIĞI.....	2
2. YENİDOĞAN SARILIĞININ FİZYOLOJİSİ	2
3. YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	8
4. YENİDOĞAN SARILIĞININ ETYOLOJİSİ	10
5. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TANI	17
6. BİLİRUBİN ENSEFALOPATİSİ VE NÖROTOKSİSİTE.....	19
7. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ.....	23
GEREÇ VE YÖNTEM	34
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA	50
SONUÇ.....	53
ÖZET.....	55
SUMMARY	57
KAYNAKLAR	59

ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1. Bilirubin metabolizması.....	7
Tablo 1. Fizyolojik yenidoğan sarılığı tanı kriterleri.....	11
Şekil 2. Bhutani tarafından geliştirilen serum bilirubin normogramı.....	13
Tablo 2. Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri.....	16
Şekil 3. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğan sarılıklarında ayırıcı tanı.....	18
Tablo 3. Bilirubin tetiklediği nörolojik disfonksiyon skorlama sistemi.....	21
Tablo 4. Kernikterusun klinik özellikleri.....	22
Tablo 5. Kan değişimi komplikasyonları.....	30
Tablo 6. Sağlıklı term yenidoğanlarda yaşa göre hiperbilirubinemi tedavisi.....	32
Tablo 7. Hastalara ait bazı verilerin, ortalama \pm standart deviasyon ile minimum ve maksimum değerleri.....	37
Tablo 8. Doksan dakika (Grup 1) ve 120 dakika (Grup 2) sürelerle kan değişimi yapılan yeni doğanlara ait bazı antropometrik özellikler.....	38
Grafik 1. Hastaların doğum sırası.....	39
Grafik 2. Hastaların doğum yerleri.....	39
Tablo 9. Çalışmaya alınan yenidoğanlarda fototerapi süreleri ve kan değişimi öncesi ve sonrası serum total bilirubin düzeyleri	41
Tablo 10. Her iki gruptaki hastaların hematolojik parametreleri	42
Tablo 11. Her iki gruptaki hastaların biyokimyasal ve tiroid hormon değerlerinin dağılımı.....	43
Grafik 3. 90 Dakika ve 120 dakika kan değişimi yapılan hastaların kan değişimi öncesi ve sonrası ortalama total bilirubin değerleri.....	44
Grafik 4. Kan değişim süresi ve hastaların yatış süresi ilişkisi.....	45
Grafik 5. Kan değişim gruplarında değişim öncesi ve sonrası CRP değerleri.....	46
Grafik 6. Her iki grup için uygulanan fototerapi sürelerinin karşılaştırılması.....	47
Grafik 7. Grup 1’de kan değişimi öncesi albumin–bilirubin ilişkisi.....	48
Grafik 8. Grup 2’de kan değişim öncesi albumin–bilirubin ilişkisi.....	49

KISALTMALAR

UDPGT: Uridildifosfat glukuronil transferaz

CO: Karbonmonoksit

HO: Hem oksijenaz

G6PD: Glukoz - 6 – fosfat dehidrogenaz

DIC: Dissemine intravasküler koagulasyon

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

BIND: Bilirubin tetiklediği nörolojik disfonksiyon

CPDA: Sitrat fosfat dekstrozu adenin

İVİG: İntravenöz immunglobulin

TSB: Total serum bilirübini

CRP: C-reaktif protein

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

Ort: Ortalama

SD: Standart deviasyon

n: Olgu sayısı

KD: Kan değişimi

BERA: Beyin sapı uyarılmış işitsel potansiyelleri

SGA: Small for gestational age

GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde sık karşılaşılan, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir durumdur. Erken tanınıp tedavi edildiği zaman bu sonuçlar engellenebilir. Bundan dolayı yenidoğan sarılığı, uzun yıllar olduğu gibi günümüzde de halen önemini korumaktadır (1,2).

Yüksek bilirubin düzeyi olan yenidoğan bebeklerde bilirubin ensefalopatisi (kernikterus) ülkemizde ve özellikle bölgemizde sıklıkla karşılaşılan bir problem olmaya devam etmektedir. Dünyada kernikterus olguları bildirilen ülkeler arasında ilk sıralarda yer almaktayız (3). Bilirubin toksitesinin, ne zaman başladığı, hangi aşamada geri dönüşlü olduğu ya da hangi koşullarda kalıcı bozukluklara yol açtığı, bunun coğrafi, etnik ve genetik temelleri tam olarak bilinmediği için tedavi protokollerinin sağlam bilimsel verilere dayandırılması zordur (2,4).

Hiperbilirubinemi tedavisinde en sık kullanılan yöntem fototerapidir (5). Fototerapiye yanıt alınamayan, indirekt bilirubin seviyeleri çok yüksek seyreden ve nörotoksisite riski yüksek olan hastalarda uygulanacak acil tedavi girişimi kan değişimidir (2). Etkili kan değişimi hastaların nörolojik etkilenmelerini azaltabilir. Kan değişimi ile dolaşımdan uzaklaştırılan bilirubin miktarı, hem dokularda depolanmış ve dolaşıma yeniden girecek olan bilirubin miktarına hem de hemoliz oranına göre değişir. Bazı olgularda serum bilirubin konsantrasyonunu yeterince düşürebilmek için işlemin tekrarlanması gerekir (6).

Kan değişimi süresi, her kan alıp verme süresinin 3-5 dakika olması gerektiği gözönünde bulundurulduğunda, genellikle 90 ile 120 dakika olduğu ortaya çıkmaktadır (7). Ancak uzun sürede yapıldığında oluşabilecek komplikasyonlardan dolayı çoğu zaman 60-90 dakika süre ile kan değişimi işlemi yapılmaktadır. En uygun kan değişimi süresinin ne olduğu konusunda literatürde fazla çalışma bulunmamaktadır. Sürenin kısa tutulması ve işlemin hızlı yapılması bebekler için hemodinamik açıdan önemli bir risk oluşturabilir. Ayrıca yüksek bilirubin düzeyi olan hastalara 60-90 dakikada uygulanan kan değişimi sonrasında ikinci defa kan değişimi gerekebilmektedir. Bu çalışmanın amacı şiddetli indirekt hiperbilirubinemisi bulunan yenidoğanlarda 90 dakika ile 120 dakika süre ile uygulanan kan değişimlerinin etkinliklerini karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Yenidoğan servisinde en sık karşılaşılan sorunlardan birisi hiperbilirubinemidir (7). Sarılık term bebeklerin % 60' ında, pretermilerin % 80' inde yaşamın ilk haftasında klinik olarak gözlenir. Genellikle geçici bir durum olmakla birlikte, yenidoğan sarılığı, doğum sonrası ilk hafta içinde hastaneye yatışların en sık nedenidir (1,8).

Sarılık, hemoglobinin hem parçasının yıkım ürünü olan bilirubinin, erişkin serumunda 2 mg/dl, yenidoğanda 5-7 mg /dl'nin üzerine çıkıp, cilt ve skleranın sarıya boyaması ile oluşur (9,10,11).

Sarılık, nedene bağlı olarak, doğum anından itibaren tüm yenidoğan dönemi boyunca herhangi bir anda ortaya çıkabilir. Genellikle önce yüzde fark edilir, bilirubinin serum seviyesi arttıkça karın cildi ve bacaklarda da gözlemlenir (1).

Sarılıkların büyük bir kısmı selim seyirli olup nörolojik sekele neden olmadan düzelir. Ancak yüksek indirekt bilirubinin nörotoksik etkisiyle yenidoğanda kalıcı hasar meydana gelmektedir. Bu nedenle hiperbilirubineminin önlenmesi, erken teşhisi ve tedavisi büyük önem taşımaktadır.

1. YENİDOĞAN SARILIĞI

Yenidoğan sarılıkları, bilirubinin cinsine göre indirekt hiperbilirubinemi (konjuge olmamış bilirubin yüksekliği) ve direkt hiperbilirubinemi (konjuge olmuş bilirubin yüksekliği) olmak üzere ikiye ayrılır. Yenidoğanda en sık görülen tip indirekt hiperbilirubinemidir.

2. YENİDOĞAN SARILIĞININ FİZYOLOJİSİ

Bilirubin metabolizmasındaki temel basamaklar; bilirubin sentezi, plazmada taşınması, karaciğere alımı, hepatik konjugasyon, safraya atılması ve barsaktan geri emilmesidir. Erken fetal dönemde plazma albumin konsantrasyonu çok düşüktür ve bilirubin alfafetoproteine bağlanarak taşınır (12).

Fetus karaciğerinde gebeliğin 17. haftasından itibaren bir miktar uridildifosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzim aktivitesi saptansa da bilirubini konjuge etme ve dolaşımdan uzaklaştırma kapasitesi çok düşüktür (13). Bu dönemde bilirubinin temizlenmesi bütünüyle plasenta aracılığıyla gerçekleşmektedir. Plasenta lipoid

ortamda eriyebilen konjuge olmamış bilirubine yüksek oranda geçirgen iken, suda eriyen konjuge formlara ise geçirgen değildir. Fetal bilirubinin hemen hemen tamamı konjuge olmamış formda olduğundan aktif transport ve pasif difüzyon yoluyla anneye geçer. Karaciğerin immatüritesi fetusun intrauterin yaşama adaptasyonunun bir göstergesidir. Plasentadan geçemeyen konjuge bilirubin oluşumu bu şekilde engellenerek konjuge olmamış şekilde anne tarafına geçebilmesi sağlanmaktadır (14).

Fetal bilirubin yapımının çok arttığı Rh hemolitik hastalığı gibi hallerde bile, fetal bilirubin düzeyi 5 mg/dl'yi geçmez ve doğumda sarılık görülmez. Oysa göbek kordonunun klemplenmesi ve plasental transferin kesilmesini takiben bilirubin yükselir ve sarılık ortaya çıkar. Fetal kolestatik karaciğer hastalıklarında ise konjuge bilirubin retansiyonu daha doğuştan sarılık olmasına neden olur. Bu durum plasentanın konjuge bilirubine geçirgen olmamasına bağlıdır (15).

İndirekt hiperbilirubinemi ve buna bağlı olarak gelişen sarılık yenidoğan bebeklerde sıklıkla görülen ve çoğunlukla selim seyir gösteren bir problemdir. Doğumu takiben, yenidoğan bebeğin bilirubin metabolizması esas olarak yağda çözünen bilirubinin plasenta aracılığıyla kandan temizlendiği fetal evreden, bilirubinin karaciğerde konjuge edilerek suda çözünür hale getirildiği ve safra yolları aracılığıyla gastrointestinal sisteme aktarıldığı erişkin evreye geçer.

Bilirubin, başlıca hemoglobin gibi hemoproteinlerin yıkımı sonucu meydana gelen bir üründür. Bilirubinin % 75'i dolaşımdaki eritrositlerin yıkımından, % 25'i ise yetersiz eritropoez ile miyogloblin, sitokrom, katalaz, siklooksijenaz, guanilsiklaz, nitrik oksit sentaz ve peroksidaz gibi diğer hemoproteinlerin yıkımından meydana gelir. Retikuloendotelial sistemde toplanan ve parçalanmış eritrositlerden önce globin zincirleri ayrılır. Daha sonra hem oksijenaz enzimi aracılığıyla hem halkasındaki x-karbon atomu ayrılır ve karbonmonoksit (CO) olarak akciğerlerden atılır. Demir tekrar kullanıma girerken, hem önce biliverdine ve daha sonra biliverdin redüktaz enzimi aracılığıyla bilirubine dönüşür.

Eritrositlerin dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retikuloendotelial hücreler tarafından parçalanmaları sonucunda ortaya çıkan hemoglobin, hem ve globin şeklinde katalize edilir (7). Globin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem bir

dizi enzimatik reaksiyona uğrar. (16). Hem önce biliverdine daha sonra bilirubine dönüşür. Hem oksijenaz (HO), karaciğer, dalak ve makrofajlarda bulunur ve hem yükü arttıkça enzimin aktiviteside artar. Kalay ve çinko protoporfirin gibi metalloporfirinler ise hem oksijenazı inhibe eder. Buradan hareketle hiperbilirubineminin tedavisinde metalloporfirinler kullanılmıştır (7).

Bilirubin Plazma Transportu

Bilirubin konjuge olmadığında suda erimediği için plasmada transportu ancak bir taşıyıcıya bağlanarak mümkün olabilir. Bu taşıyıcı moleküller albumin ve alfafetoproteindir. Nonkonjuge bilirubini asıl taşıyan molekül albumindir. Hem yıkımının ilk basamağının tamamlanması ile retikuloendotelial sistem veya hepatik parankim hücrelerinde oluşan bilirubin dolaşıma salınır. Bağlı olmayan bilirubin serumda taşınmaz ve karaciğer ya da böbrek tarafından atılamaz. Bilirubin zayıf asidik olduğu ve suda çözünmediği için safraya atılmadan önce konjuge edilmesi gerekir. İndirekt bilirubin, plazma albumini veya hepatik ligandin gibi proteinlere bağlandığında plazma gibi su içeren solüsyonlarda taşınabilir hale gelir (17).

Plazmadaki tüm proteinlerin %50'sini oluşturan albumin; ilaçlar ve metal iyonlar kadar bilirubin gibi endojen bileşikler de bağlama yeteneğine sahiptir. Her bir albumin molekülü yüksek afinite ile bir bilirubin molekülünü ve daha zayıf bir afiniteyle de ikincisini bağlama kapasitesine sahiptir (4,17,18). Bir gram albumin yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri ile 8.3 mg bilirubin bağlar. Term bir yenidoğanın normal serum albumin konsantrasyon sınırları içinde (3,5-5 g/dl) maksimum 25-30 mg/dl konsantrasyonundaki bilirubini taşıyacak bağlanma bölgesi vardır (19).

Bilirubin molekülünün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğundan, hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır. Bu özellik membranlardan geçişi kolaylaştırırken, intrauterin dönemde plasenta yoluyla temizlenmeyi sağlar. Postnatal dönemde ise serbest bilirubin kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve kernikterus gibi zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bilirubin bu zararlı etkilerini azaltmanın bir yolu albumine bağlanmasıdır. Bu şekilde karaciğere taşınan bilirubin orada glukronik asit ile konjuge hale gelince suda çözünürlüğü artar, membranlardan atılması kolaylaşır. Fetal hayatta, karaciğerde konjugasyon olmaz, hatta bağırsakta bulunan alfa glukronidaz enzimi, oluşabilecek

konjuge bilirubinleri de parçalar. Doğumdan sonra ise karaciğerde konjugasyon aktif hale gelirken bağırsaktaki alfa glukronidaz aktivitesi ise azalır.

Yenidoğan döneminde, albuminin bilirubine afinitesi, erişkine kıyasla azalmış olabilir. Çünkü yenidoğanlar diğer yaş gruplarından daha düşük pH'ya ve özellikle hayatın ilk günlerinde daha düşük serum albumin konsantrasyonuna sahiptir (20).

Düşük pH, bilirubinin dokulara hareketini artırarak, albumin bağlanma bölgelerinden ayrılmasını kolaylaştırır. Ayrıca serbest bilirubinin çözünürlüğünü de azaltarak hücrelere girişine olanak sağlar. Albumin ile bağlanmayı etkileyen pH düşüklüğü, uzun zincirli yağ asitleri, safra asitleri, bazı antibiyotikler (penisilin, oksasilin, sefalotin gibi), analjezikler, antiinflamatuvarlar, diüretikler (furosemid) ve heparin gibi maddeler serbest bilirubini artıracakları için kernikterus riskini artırır. Bu maddelerin albumin bağlanma afiniteleri bilirubinden çok daha az olduğundan, bilirubini albuminden ayıramazlar. Ancak bağlanmak üzere açıkta bulunan bölgeleri kapatarak serbest bilirubinin artmasına yol açarlar (21,22).

Bilirubin Metabolizması

Bilirubinin dolaşımdan ve vücuttan uzaklaştırılması için karaciğer hücresine alınması gereklidir. Hepatosit içine, bilirubin alınımı, konjugasyonu ve atılımı olmak üzere 3 ana basamak şeklindedir. Her bir basamak, erişkine göre yenidoğanda yetersizdir (4).

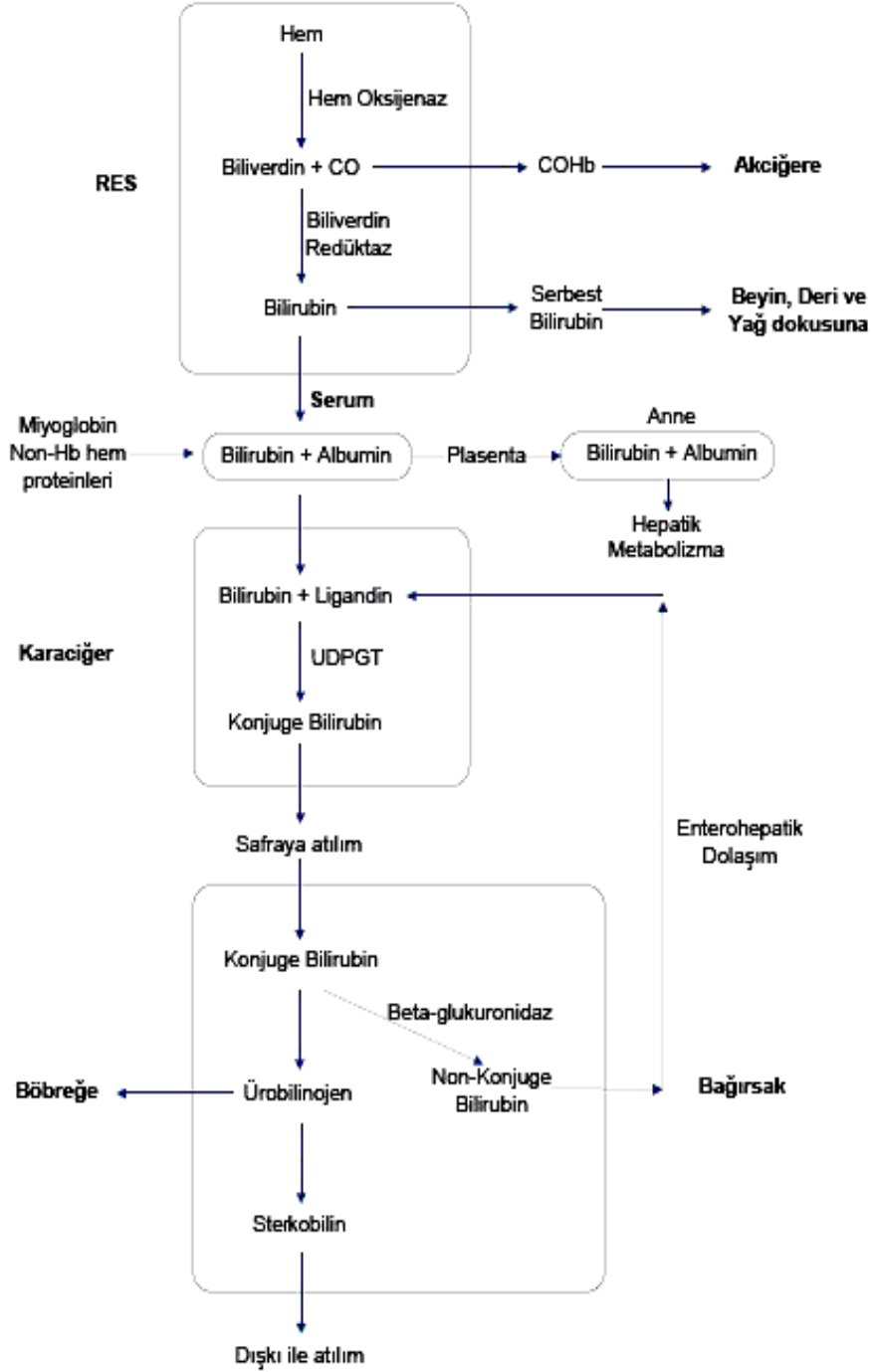
Bilirubinin Karaciğere Alınması ve Konjugasyonu

Karaciğere gelen albumine bağlı nonkonjuge bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Hepatosit içine geçen bilirubin ligandin veya Y proteini adı verilen sitosolik bir proteine bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınır. Düz endoplazmik retikuluma gelen bilirubin, UDPGT enzimi yardımıyla suda eriyen, mono ve diglukronid şekline dönüşür. Yenidoğanlarda, monoglukronid şekli daha fazla oluşur. Yenidoğanda UDPGT düzeyleri düşüktür. Doğumdan sonra tüm bebeklerde enzimin aktivitesi hızla artar ve 1-2 hafta içinde erişkin düzeye ulaşır. Glukronidle konjugasyon, bilirubin atılımının %90'ını oluşturur. Kalan bilirubin ise glukoz, ksiloz, taurin gibi başka maddelerle konjuge olarak veya oksidasyon, hidrosilasyon veya redüksiyon reaksiyonlarına girerek suda erir hale gelir ve atılır.

Hepatosit içindeki diğer reseptör olan Z proteininin bilirubine afinitesi zayıftır. Z proteini fetal hayatta tam gelişmiş olmasına karşın, Y proteininin ancak doğumdan sonraki 2. hafta erişkin düzeyine ulaşması yenidoğan sarılığı sebeplerinden biridir. Diğer taraftan fenobarbital gibi bazı farmakolojik maddeler hücre içerisindeki ligandin miktarını artırır (7,23).

Bilirubin Atılımı ve Enterohepatik Dolaşımı

Konjuge edilen bilirubin kanaliküler membrandan bir taşıyıcı yardımıyla safra içine atılır. Enerji gerektiren bu işlem sonunda safra kanalındaki bilirubin konsantrasyonu, hepatosit içindekinin 100 katına kadar ulaşır (7). Bu ekskresyon aşaması bilirubin metabolizmasının hız belirleyici kısmıdır. Artmış bilirubin yapımı hallerinde (örneğin Rh uygunsuzluğunda) ekskresyon kapasitesindeki fizyolojik kısıtlanma nedeniyle genellikle (2 mg/dl'yi geçmeyen) orta derecede direkt bilirubin artışı görülebilir.



Şekil 1: Bilirubin Metabolizması

Bağırsağa geçen konjuge bilirubin tekrar emilmez ancak konjuge olmamış bilirubin, safra, safra tuzları, fosfolipidler, kolesterol, tiroksin ve diğer bazı maddeler ile birlikte enterohepatik dolaşıma girer (7).

Safra kanaliküllerinden geçerek ince barsağa atılan bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronid, suda çözünebilir özelliktedir ve bunlar stabil olmayan moleküllerdir; bu yüzden kolayca nonkonjuge şekle hidroliz olabilirler. Bilirubin monoglukuronid ve diglukuronid formları yenidoğanlarda başlangıçta mukozal bir enzim olarak bulunan ve daha ileriki dönemlerde bakterilerce oluşturulan beta-glukuronidaz ile enzimatik olarak, konjuge bilirubini bağırsaktaki alkali ortamda non-enzimatik olarak hidrolize ederek, oluşan nonkonjuge bilirubinin portal dolaşımına tekrar karaciğere dönmeye neden olur. Diğer taraftan yenidoğan distal barsak kesimlerinde E.coli, C.perfringens gibi bakteriler aracılığıyla bilirubin ürobilinoide dönüşür. Kalın barsağa ulaşan ürobilinojen, barsak bakterileri tarafından sterkobilinojene dönüştürülerek dışkı ile atılırken, bir kısmı ise kolondan geri emilerek enterohepatik dolaşıma geçer ve idrarla atılır (24).

Bağırsaktaki bilirubin en çok duodenum ve kolondan emilir. Emilen miktar, diyetin cinsine ve miktarına göre değişmekle birlikte, bağırsağa geçen bilirubinin yaklaşık %25'inin geri emildiği düşünülmektedir. Yenidoğanda bağırsak florasının henüz gelişmemiş olması, bilirubinin ürobilinojene dönüşmesini azalttığı için bağırsaktaki bilirubin yükü artar (7).

Yenidoğanda, enterohepatik dolaşımı arttıran faktörler arasında; barsak motilitesinin az olması, içinde bol bilirubin bulunan mekonyum pasajının gecikmesi ve bilirubini, ürobilinojene çevirecek barsak bakterilerinin bulunmaması yer almaktadır. Oral agar, kolestramin ve aktif kömür verilmesi, bağırsaktaki bilirubini bağlayarak sarılığın artmasını önleyebilir (7).

3. YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Epidemiyolojik araştırmalar, bazı ırk ve toplumlarda hiperbilirubineminin ağırlığının ve süresinin topluma özgü farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Yenidoğanlarda ortaya çıkan hiperbilirubineminin şiddeti ve süresi; gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, ırk, coğrafi bölge, genetik yapı, beslenme durumu ve beslenme tipine göre belirgin olarak değişmektedir (4,25,17,26).

Genetik, Ailesel ve Etnik Farklılıklar

Pek çok yenidoğan fizyolojik sarılık geçirmesine karşın, bunun şiddet ve süresi gestasyonel yaş ve beslenme yöntemlerine de bağlı olarak değişik ırklardan bebeklerde farklılık göstermektedir. Coğrafik dağılım, çeşitli etnik ve ailevi özellikler yenidoğan sarılığını etkileyen önemli faktörlerdendir. Ailenin bir bireyinde ortaya çıkan hiperbilirubinemi sonrası diğer bireylerinde riski yüksektir.

Siyah ve beyaz ırkla karşılaştırıldığında Asya ırkında fizyolojik sarılık daha belirgin ve daha uzamıştır (4,7). Rodos ve Midilli adalarında hemoliz olmaksızın, yenidoğan hiperbilirubinemi vakaları ve kernikterus insidansı fazladır. Bu farklılıklar, G6PD eksikliğinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Zencilerde ise tam tersine G6PD eksikliği daha fazla olmasına rağmen sarılık beyazlara göre daha az görülür (7).

Fizyolojik sarılığın klasik paterni, kordon kanında ortalama 1.5 mg/dl'den yaşamın üçüncü gününde 5-6 mg/dl'ye varan, 10-12. günlerde normal erişkin düzeyine gerileyen hiperbilirubinemi şeklindedir. Bu seyir genellikle Avrupa ve Afrika popülasyonlarında görülür. Diğer taraftan Doğu Asya ve Amerikan yerlilerinde sarılık daha erken zirve yapar ve daha uzun süre yüksek düzeylerde devam ederek normal düzeylere dönmesi geç olur (27).

Newman ve arkadaşları (28) Asya'lı term yenidoğanlarda ilk hafta 20 mg/dl'yi geçen hiperbilirubinemi oranını %3.9, Shu-Chiung Chou ve arkadaşları (8) %1.3 olarak bulmuştur. Siyah, Beyaz ve Latin ırklarda ise bu oran Asya ırkına oranla daha düşük bulunmuştur. Bunun başlıca nedeni olarak, bu etnik gruplarda bilirubin üretiminin fazla ve atılımının yavaş olması gösterilmektedir.

Doğu Asya'lılarda UDPGT enzim geninde bazı mutasyonlar olduğu yönünde bulgular vardır. (29,30). Diğer taraftan yenidoğan sarılığının ailesel yönü de vardır (23). Üç bin üç yüz yenidoğanla yapılan bir çalışmada, bir önceki kardeşinde 12 mg/dl üzerinde bilirubin düzeyi olan bebeklerde, hiperbilirubinemi riski 3.1 kat fazla olarak saptanmıştır (31,32).

4. YENİDOĞAN SARILIĞININ ETYOLOJİSİ

Fizyolojik Sarılık

Yaşamın ilk haftasında yeni doğanların büyük bir kısmında hiperbilirubinemi meydana gelmektedir. Fizyolojik sarılık, yenidoğan karaciğerinin bilirubini tutma, transport etme ve konjugasyonundaki olgunlaşma eksikliğinden kaynaklanır. Bu durum yaşamın ilk haftasında serum indirekt bilirubin düzeylerinde artışa yol açar. Ortaya çıkan bu geçici hiperbilirubinemi fizyolojik sarılık olarak adlandırılır (4,7).

Ancak fizyolojik ve patolojik sarılık ayırımını her zaman çok kesin sınırlarla yapmak mümkün olmayabilir. Sarılık konusunda pek çok çalışma yapılmasına karşın, miadında ya da miadına yakın doğan bebeklerdeki normal bilirubin düzeyi konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Çünkü total serum bilirubin düzeylerini etkileyen etnik, genetik, nutrisyonel ve çevresel pek çok faktör vardır.

Kordon kanında normal şartlarda 1-3 mg/dl seviyelerinde olan indirekt bilirubin düzeyi, günde en fazla 5 mg/dl artarak, 2 ve 3. günde sarılık gözle görülür hale gelir. Ortalama olarak 3-5. günlerde en yüksek seviyeye çıkan bilirubin değeri (~12 mg/dl), birinci haftanın sonunda 2 mg/dl düzeyine iner. Fizyolojik yenidoğan sarılığı olarak adlandırılan bu geçici durum, preterm doğanlarda biraz daha yavaş artarken, daha uzun süren ve daha yüksek düzeylere (~15 mg/dl) ulaşan sarılık görülür (1),(Tablo 1). Ancak son çalışmalar bu değerlerin normal total bilirubin değerlerini yansıtmadığını göstermektedir (33).

Tablo 1. Fizyolojik yenidoğan sarılığı tanı kriterleri.

	Tanı Kriterleri
1	Sarılığın ilk 24 saatten sonra başlaması
2	Total bilirubin artış hızının 5 mg/dl/gün'den fazla olmaması
3	Total bilirubin düzeyinin term bebekte 12-13 mg/dl'yi, prematüre bebekte 15 mg/dl'yi geçmemesi
4	Direkt bilirubin düzeyinin 1.5-2 mg/dl'yi geçmemesi
5	Sarılığın term bebeklerde iki haftadan, preterm bebeklerde üç haftadan uzun sürmemesi

Fizyolojik sarılık iki evrede incelenir. Genellikle birinci evre ilk üç günde pik değerine ulaşan, beşinci güne kadar bilirubinin azaldığı dönemi kapsar. Bu dönemden sonra bilirubinin iki hafta kadar 2 mg/dl civarında sabit kaldığı dönem, evre iki olarak adlandırılır. Evre bir; UDPGT aktivitesinin azlığı, ikinci evrede ise ligandin düzeylerinin düşüklüğü söz konusudur. Bunların dışında, yenidoğanda bilirubin yapım hızı artmıştır. Enterohepatik dolaşımın artmış olması, mekonyum içindeki bilirubin miktarının önemli düzeylere ulaşması ve bağırsak bakterilerinin yokluğu da sarılığa zemin hazırlar (7).

Yapılan yeni çalışmalarda 95. persantil düzeyi 17.5 mg/dl, 15.1 mg/dl, 17.4 mg/dl gibi değişik değerler olarak bulunmuştur (34,35). Bhutani ve arkadaşları (44) 2840 bebeğin total serum bilirubin düzeyini değerlendirmiş ve 95. persantil değerini 17.5 mg/dl olarak bulmuşlardır. Bu bebeklerin % 41'i siyah, % 43'ü beyaz ve Asyalı olup, % 59'u anne sütü alıyordu (36).

Sonuç olarak Amerikan Pediatri Akademisi, tedavinin zarardan çok yarar getireceğinin düşünöldüğü bilirubin düzeylerinde müdahaleyi önermekte, bu değeriendirmeyi yaparken bebeğın yaşı ve klinik durumunu da göz önüne almaktadır (37).

Amerikan Pediatri Akademisinin 2004 yılında yayınladığı klinik uygulama kılavuzuna göre gestasyon haftası >35 hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri tanımlanmıştır. Major, minör ve azalmış risk grubu olarak tanımlanan faktörler şunlardır (38):

Hiperbilirubinemi için risk faktörleri (AAP):

Major Risk Faktörleri:

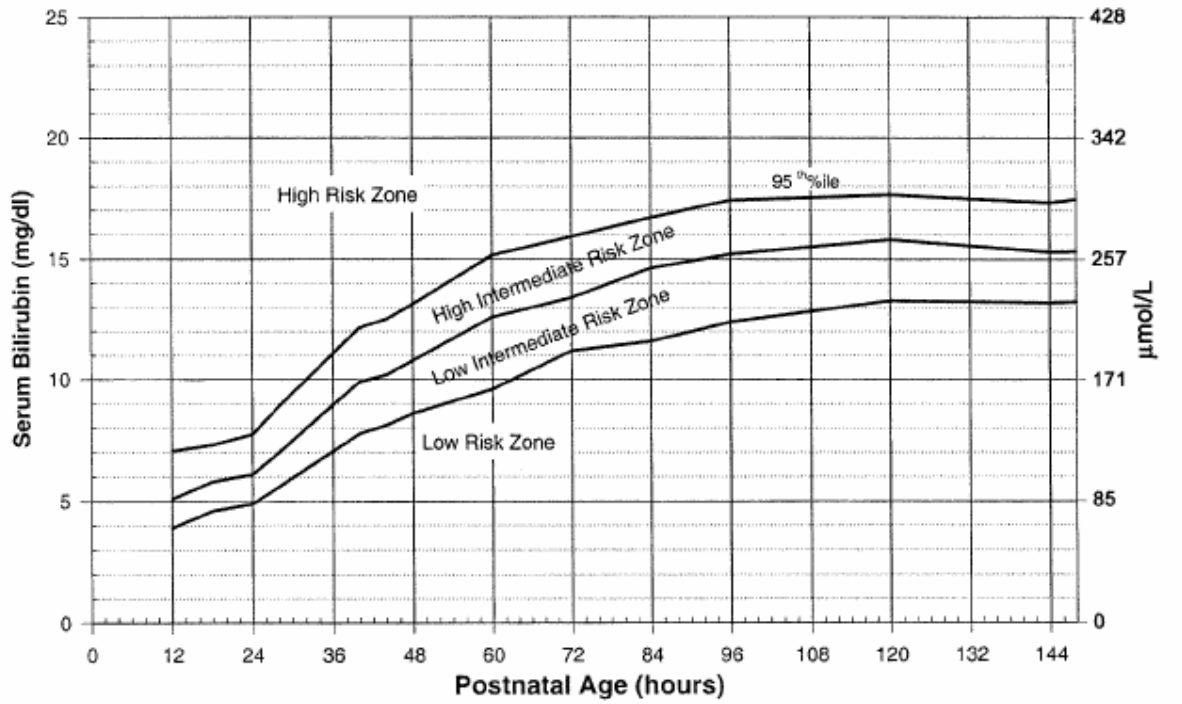
- 1- Hastaneden taburcu edilmeden önceki total serum bilirubini veya transkutanöz bilirubin düzeyinin yüksek riskli zonda olması,
- 2- Sarılığın ilk 24 saatte görülmesi,
- 3- Kan grubu uygunsuzluğu bulunması,
- 4- Gestasyonel yaşın 35–36 hafta arası olması,
- 5- Daha öncesinde başka kardeşin fototerapi almış olması,
- 6- Sefal hematom veya belirgin ezilmeler,
- 7- Sadece anne sütü ile beslenme (özellikle emzirme iyi gitmiyor ve aşırı tartı kaybı varsa)
- 8- Doğı Asya ırkı,

Minör Risk Faktörleri:

- 1- Hastaneden taburcu edilmeden önceki total serum bilirubini veya transkutanöz bilirubin düzeyinin yüksek-orta riskli zonda olması,
- 2- Gestasyonel yaşın 37-38 hafta arası olması,
- 3- Hastaneden taburcu edilmeden önce sarılık gözlemlenmesi,
- 4- Daha önceki kardeşte sarılık öyküsü olması,
- 5- Diyabetik annenin makrozomik çocuğı,
- 6- Anne yaşının >25 yaş olması,
- 7- Erkek cinsiyet,

Azalmış Risk Faktörleri:

- 1- Total serum bilirubini veya transkutanöz bilirubin düzeyinin düşük riskli zonda olması,
- 2- Gestasyonel yaşın >41 hafta olması,
- 3- Sadece formül süt ile beslenme,
- 4- Siyah ırk,
- 5- Hastaneden taburculuğun doğum sonrası 72. saatten sonra yapılmasıdır.



Şekil 2. Bhutani tarafından geliştirilen, term ve terme yakın bebeklerde saat bazlı serum bilirubin normogramı (36).

Polistemi (kordonun geç klempe edilmesi, materno-fetal transfüzyon, ikizler arası transfüzyon), damar dışına kanama (sefal hematoma, iç organlara kanama), mekonyum pasajında gecikme, yutulmuş kan, düşük kalorili beslenme, dehidratasyon, anne sütü ile beslenme, pretermlik yenidoğanda fizyolojik sarılığın şiddetini arttıran nedenlerdir (1).

Yenidoğanda bilirubin düzeyini arttıran risk faktörleri (7):

A-Bilirubin yükünde artış

1. Eritrosit hacminin fazla oluşu
2. Eritrosit yaşam süresinin kısa oluşu
3. Erken bilirubin artışı
4. Enterohepatik dolaşımın artışı

B-Bilirubinün karaciğere alınmasında defekt

1. Ligandin (Y proteini) azlığı
2. Y ve Z proteinlerinin diğer anyonlarla bağlanması.
3. Karaciğere alınmasında defekt

C-Bilirubinün yetersiz konjugasyonu

1. UDP glukuronil transferaz aktivitelerinde azalma.
2. UDP glukoz dehidrogenaz aktivitesinde azalma.

D- Bilirubin atılımında defekt

E- Karaciğer dolaşımı

1. Göbek kordonunun kesilmesiyle karaciğere gelen oksijen miktarında azalma
2. Duktus venosus açıksa portal akımın karaciğere uğramadan geçmesi

Anne Sütü Sarılığı

Anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda süt formülleri ile beslenenlere oranla sarılığın çok daha belirgin olduğu ve daha uzun sürdüğü saptanmıştır (21). Yenidoğan sarılığının şiddetini ve paternini değiştiren en sık değişken beslenme şeklidir. Asya ırkında daha belirgin olmak üzere tüm ırklarda, anne sütü ile beslenen bebeklerde sarılığın şiddeti ve süresi formül mama ile beslenenlere oranla artmıştır (4,13,25).

Erken anne sütü sarılığı; yaşamın ilk günlerinde anne sütüyle yetersiz beslenme ya da dehidratasyona bağlı olarak bebeğin kalori alımı sınırlanır ve bir çeşit açlık durumu ortaya çıkar. Bu bebekler açlık nedeniyle yaşamın ilk günlerinde az dışkı çıkarırlar ve bilirubin yükü fazla olan mekonyumun temizlenmesi bu sebeple uzar. Bu durum erken, sık ve yeterli beslenme ile kısa sürede düzeltilebilir (21).

Geç anne sütü sarılığı ise anne sütüyle beslenen bebeklerin yaklaşık % 10-30'unda, yaşamın 5-6. günlerinden sonra görülen, çoğunlukla 2-3 hafta bazen de üç

aya kadar uzayabilen sarılıktır. Bu bebeklerin de yaklaşık üçte ikisinde anlamlı düzeyde hiperbilirubinemi saptanmaktadır. Oysa aynı özellikleri taşıyan, fakat mama ile beslenen bebeklerde bu düzeyde sarılık görülmemektedir. Genellikle üçüncü haftada bu bebeklerde 1.5-15 mg/dl arasında değişen bilirubin değerleri saptanır. Seyrek olarak bu düzey, sağlıklı miadında doğmuş bebeklerde, 25 mg/dl üzerine çıkarak bilirubin ensefalopatisi riskini artırmaktadır (1,39).

Patolojik Yenidoğan Sarılığı

Yenidoğan bebeklerdeki patolojik sarılıkların büyük çoğunluğundan bilirubin metabolizma basamaklarında normal fizyolojinin dışında gelişen patolojik süreçler (artmış bilirubin üretimi, hepatik alım eksikliği, yetersiz bilirubin konjugasyonu ve artmış bilirubin enterohepatik dolaşımı) sorumludur (4). Artmış bilirubin üretimi; ABO uyumsuzluğu, Rh uyumsuzluğu, eritrosit enzim defektleri veya eritrosit yapısal defektlerinde olabildiği gibi ırksal farklılıklarda da görülebilmektedir (40,41,42).

Ancak anne sütü ile beslenen pek çok sağlıklı bebekte patolojik serum bilirubin düzeyi olan 15 mg/dl sınırı da aşıldığından, günümüzde term bebeklerde serum bilirubin konsantrasyonlarının 17 mg/dl'den daha yüksek olduğu durumlarda fizyolojik olmadığının düşünülmesi ve sarılık süresinin iki haftadan daha uzun sürdüğü durumlarda uzamış olarak kabul edilmesi giderek kabul görmüştür (21,43,44,45).

İndirekt hiperbilirubinemi eğer ilk 24 saatte ya da 3. günden sonra ortaya çıkarsa, 5 mg/dl/gün'den daha hızlı yükselirse, term bebekte 12 mg/dl'yi, preterm bebekte 15 mg/dl'yi aşarsa, 10-14 günden daha uzun sürerse ve herhangi bir zamanda direkt bilirubin düzeyi >2 mg/dl tespit edilirse sarılık sebebi araştırılmalıdır. Bunun yanısıra ailede hemolitik hastalık hikayesi, hepatomegali, splenomegali, fototerapi başarısızlığı, kusma, letarji, zayıf emme, aşırı tartı kaybı, apne, bradikardi, tiz sesli ağlama, anormal vital bulgu, akolik gaita, idrarda bilirubin ya da kernikterus bulguları varsa yine nonfizyolojik bir sarılık düşünülmelidir (1).

Tablo 2. Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri (7)

1.İzoimmunizasyon

- 1- Rh uyuşmazlığı
- 2- ABO uyuşmazlığı
- 3- Diğer kan grubu uyuşmazlıkları

2.Eritrosit içi biyokimyasal defektleri

- 1- G6PD eksikliği
- 2- Piruvat kinaz eksikliği
- 3- Heksokinaz eksikliği
- 4- Konjenital eritropoetik porfiri
- 5-Diğer biyokimyasal defektleri

3.Eritrosit yapı bozuklukları

- 1- Herediter sferostoz
- 2- Herediter eliptositoz
- 3- İnfantil piknositoz
- 4-Diğer

4. Enfeksiyon

- 1.Bakteriyal
- 2.Viral
- 3.Protozoal

5.Sekestrasyon

- 1- Subdural hematom veya sefal hematom
- 2- Ekimozlar
- 3- Hemanjiomlar
- 4- Akciğer, beyin, karın içi kanamalar

6.Diğer

- 1- Dissemine intravasküler koagülasyon
- 2- Alfa talasemi

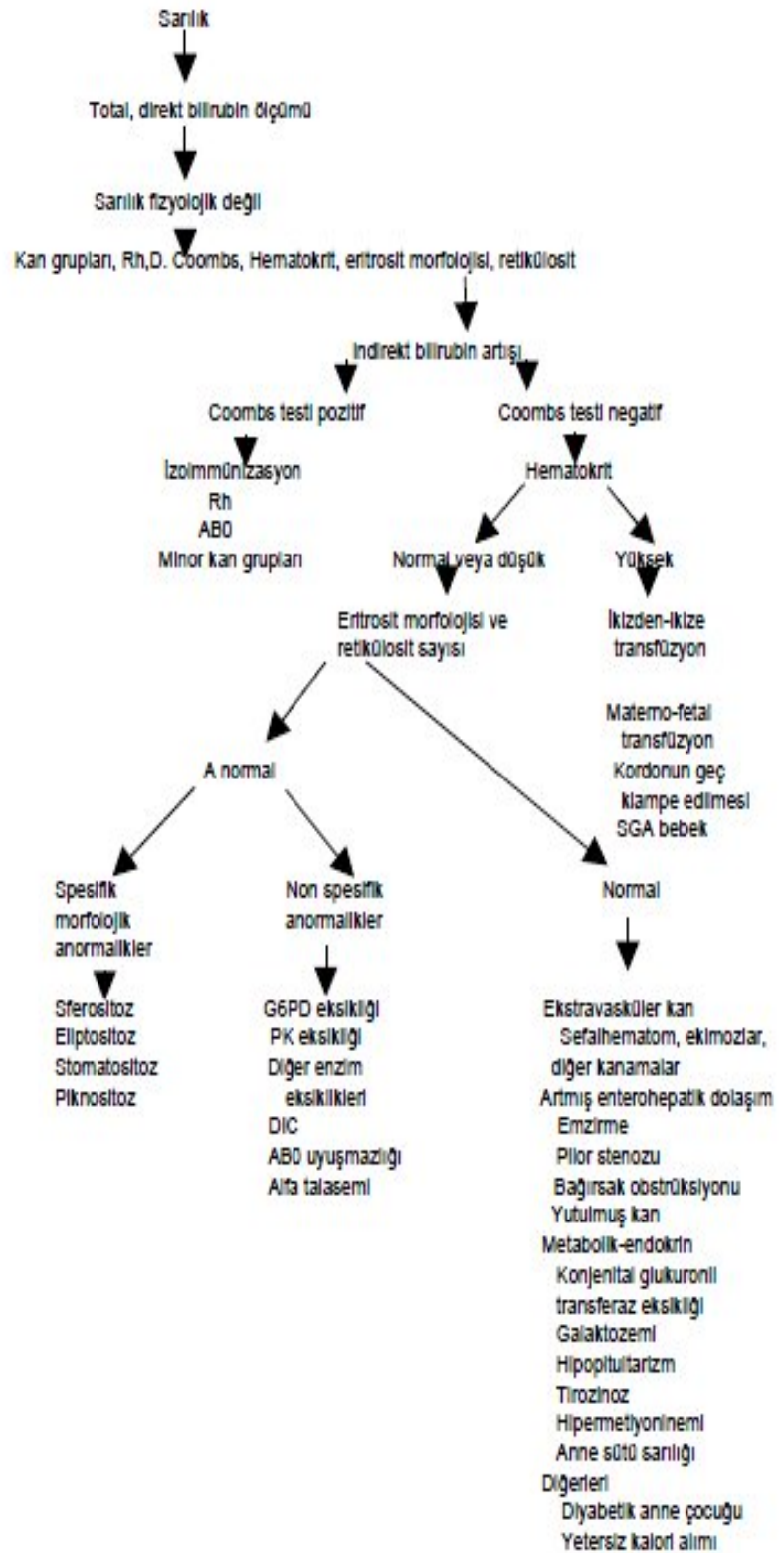
5. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TANI

Sarılık, yenidoğanlarda çok sık görülmesine rağmen hangi bebeklerin sekel açısından riskli olduğu ve hangi bebeklerin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek büyük önem taşır. Zamanında tanı konulması, hiperbilirubineminin patolojik olanını ve patolojik olmayanını ayırtetmek önemlidir.

Sarılıklı bir yenidoğanda öykü büyük önem taşır. Antenatal ve perinatal bakım ile doğum anamnezi, beslenme şekli ve miktarı mutlaka incelenmelidir. Anne, baba ya da kardeşlerden birinde sarılık öyküsü bulunan yenidoğanlar herediter hastalıklar veya kan grubu uygunsuzluğu, anne sütü sarılığı ve metabolik hastalıklar açısından araştırılmalıdır. Annenin gebeliğinde geçirdiği sitomegalovirus, rubella, toksoplazmozis gibi infeksiyonlar ile diyabet, preeklampsi gibi rahatsızlıklar soruşturulmalıdır (7).

Muayenede sarılık düzeyi inspeksiyonla ve parmakla bastırılınca ortaya çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılır. Transkutanöz bilirubinometreler de aynı amaçla kullanılabilir. Ancak fototerapi veya kan değişimi kararı vermek için, serumda bilirubin tayini yapılmalıdır (7).

Ayrıca tanıda, serum direkt ve indirekt bilirubin düzeyi, anne ve bebek kan grubu, hemoglobin, retikülosit tayini, direkt coombs testi ve periferik kan yayma incelenmesi yapılmalıdır. Bu tetkiklerle tanıya varılamayan, atipik klinik gidişli veya uzamış sarılıklarda ileri laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (1,21), (Şekil 3).



Şekil 3. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğan sarılıklarında ayırıcı tanı (21)

Konjuge Hiperbilirubinemi

Sarılıklı bir yenidoğanda konjuge bilirubinun 2 mg/dl'den fazla olması veya total bilirubinun %20'sinden fazlasının direkt bilirubin olması konjuge hiperbilirubinemi olarak tanımlanır ve her zaman patolojik kabul edilmelidir. Yenidoğan bebekte sarılığın 2-3. haftalardan sonra devam etmesi kolestaz ve diğer direkt hiperbilirubinemi sebeplerini düşündürmelidir. Direkt hiperbilirubinemi varlığında, koyu renkli idrar ve açık renkli gaita; neonatal kolestazın en önemli bulgularındandır.

Neonatal hepatitler 2500 doğumda bir görülür. Bunun da yaklaşık yarısı ekstrahepatik obstruksiyona bağlıdır. Seriler arasında farklılıklar olmakla birlikte en sık üç sebep olarak; biliyer atrezi (1/10000), neonatal hepatit (1/5000) ve alfa-1 antitripsin eksikliği (1/20000) sayılabilir (46,47).

6. BİLİRUBİN ENSEFALOPATİSİ VE NÖROTOKSİSİTE

Bilirubin ensefalopatisi, bilirubin toksisitesinin neden olduğu merkezi sinir sistemi bulgularını tarif eder. Kernikterus ise beyin sapı nukleusları ve serebellumun bilirubinle boyanmasını gösteren patolojik tanıdır. Karışıklığı önlemek ve literatürle tutarlılığı sağlamak isteyen Amerikan Pediatri Akademisi'nin (AAP) hiperbilirubinemi alt komitesi; ilk bir haftada görülen bilirubin toksisitesi bulguları için "akut bilirubin ensefalopatisi" terimini, kronik ve kalıcı sekel için "kernikterus" terimini kullanmayı önermektedir (37).

Görüntüleme metodlarının gelişmesi ve yapılan otopsiler ışığında, nonkonjuge bilirubinun bebeğin nöroprotektif defans mekanizmalarını aştığında; özellikle bazal gangliyonlar, santral ve periferik işitsel yollar, hipokampus, subtalamik nukleuslar, diensefalon, orta beyin, serebellum ve nörohumoral fonksiyon gösteren beyin sapı nukleuslarında nöronal hasar yapmaktadır. Bunun yanısıra nonpigmente alanlar da zarar görebilmektedir. Nöron kaybı, reaktif glioz ve etkilenen ileti sistemlerinde atrofi hastalığın uzun dönemli kronik sekellerinin patogenezinde yer almaktadır (1,37).

Nonkonjuge bilirubin düzeyinin yanısıra, albumin bağlama kapasitesi, serbest bilirubin düzeyi, kan beyin bariyeri, nöronların duyarlılığı gibi birçok faktör de kernikterus patogenezinde rol oynamaktadır ve halen bu etkenler kısmen aydınlatılabilmektedir (48).

Hangi bebekte hangi indirekt ya da serbest bilirubin düzeyinin toksik olacağı hala ön görülemezle birlikte, sağlıklı term bir bebekte kernikterus, hemoliz olmadan 25 mg/dl'nin altında çok nadir görülmektedir. Daha önceden sağlıklı, anne sütüyle beslenen bebeklerde kernikterus, bilirubin düzeyleri 30 mg/dl'yi aştığında görülmüştür. Ayrıca toksik etkilerin ne kadar süre sonunda çıktığı da henüz bilinmemektedir (1).

Prematürelde, asfiksi, intraventricüler hemoraji, hemoliz ve bilirubinun albumine bağlanmasını engelleyen ilaçların kullanılması durumlarında kernikterus daha düşük bilirubin seviyelerinde meydana gelebilir. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda kernikterus gelişimine neden olacak kesin bir serum bilirubin seviyesi tesbit edilememiştir. Yüksek bilirubin seviyesine maruziyet süresi ve beyin bariyerini geçen bilirubin konsantrasyonu nörotoksikite gelişimi için önemli faktörlerdir. Bebek ne kadar az matürse kernikterus gelişme riski o kadar yüksektir (1).

Kernikterus belirti ve bulguları genelde term bebekte doğumdan 2-5 gün sonra, prematüre bebeklerde ise 7. günden sonra ortaya çıkar. Fakat hiperbilirubinemi yenidoğan döneminin herhangi bir zamanında bu sendroma yol açabilir. Erken dönem bulguları sepsis, asfiksi, hipoglisemi, intrakranial kanama ya da diğer sistemik hastalık bulgularından ayırt edilemeyebilir (1). Bu amaçla "bilirubinun tetiklediği nörolojik disfonksiyon" (BIND) skorlama sistemi geliştirilmiştir (49,50), (Tablo 3).

Tablo 3. Bilirubinün tetiklediği nörolojik disfonksiyon skorumlama sistemi.

KLİNİK	1 PUAN	2 PUAN	3 PUAN
Mental durum	Uyuklama, emmede zayıflık	Letarji, iritabilite	Semikoma, konvulziyon
Kas Tonusu	Hafif azalmış	Hiper/hipotoni, Hafif kemer pozisyonu	Belirgin azalma/artma, opistotonus, bisiklet hareketi
Ağlama	Yüksek sesli	Tiz sesli/ seyrek ağlama	Durdurulamayan/ sadece uyararla ağlama

1-3 puan = minimal ensefalopati belirtileri

4-6 puan = progresif fakat reversibl ensefalopati belirtileri

7-9 puan = ileri, çoğunlukla irreversibl ensefalopati
(tedaviyle ciddiyeti azaltılabilir)

Akut bilirubin ensefalopatisinin erken fazında ağır sarılığı olan bebekler letarjik ve hipotonik hale gelir ve emmeleri bozulur. Orta faz stupor, özellikle ekstansor kas gruplarını ilgilendiren hipertoni ve iritabilite ile karakterizedir. Bebeğin ateşı olabilir. Bunu uyuklama ve hipotoni takip edebilir. Hipertoni, retrokollis (boynun arkaya yaylanması) ve opistotonus (gövdenin arkaya yaylanması) şeklinde ortaya çıkabilir. Bu spastisite değildir, çünkü tonus artışı kortikospinal değil ekstrapiramidal kökenlidir (50).

Bu evrede acil kan değişimi bazı vakalarda merkezi sinir sistemi değişikliklerini geri döndürebilir. Büyük bir olasılıkla merkezi sinir sistemi hasarının irreversibl olduğu faz, belirgin retrokollis, opistotonus, tiz sesle ağlama, beslenememe, apne, ateş, derin stupor-koma, bazen konvulziyon ve koma ile karakterizedir (38).

Ciddi belirtilerin ortaya çıktığı term bebeklerin çoğu kaybedilir, yaşayanların bir kısmında ise 2-3 ay içinde kısmi bir iyileşme görülür. Fakat yaşamın ilk yılında derin tendon reflekslerinde artma, opistotonus, kas rijiditesi, anormal hareketler ve konvulziyonlar tekrarlama eğilimindedir. İkinci yılda opistotonus gerilerken, düzensiz ve amaçsız hareketler, kas rijiditesi ve bazı bebeklerde hipotoni yavaş yavaş artar. Üçüncü yılda bilateral koreatetoz, ekstrapiramidal bulgular, konvulziyon, mental gerilik, dizartrik konuşma, yüksek frekanslı işitme kaybı, şaşılık, yukarıya bakış anomalisi ve diş minesini hipoplazisinin eşlik edebildiği nörolojik sendrom tablosu oturur. Bazı bebeklerde piramidal bulgular, hipotoni ve ataksi de görülebilir (51), (Tablo 4).

Klinik bulguların geniş bir spektruma sahip olması sebebiyle kernikterusun gerçek insidansını tahmin etmek zordur. Fakat belirgin nörolojik bulguları olan bebeklerin %75'ten fazlası kaybedilmekte, hayatta kalan bebeklerin %80'inde ise düzensiz kas spazmlarının eşlik ettiği bilateral koreatetoz görülmektedir (1).

Tablo 4. Kernikterusun Klinik Özellikleri

AKUT FORM
Faz 1 (ilk 1-2 gün): Yetersiz emme, stupor, hipotoni, nöbet
Faz 2 (ilk haftanın ortası): Ekstansör kasların hipotonisi, opistotonus, retrokollis, ateş
Faz 3 (1. haftadan sonra): Hipotoni
KRONİK FORM
İlk sene: Hipotoni, aktif derin tendon refleksi, zorunlu tonik boyun refleksi, motor becerilerin gecikmesi
Birinci seneden sonra: Hareket bozuklukları (koreoatetoz, ballismus, titreme), yukarı bakış, sensorinöral işitme kaybı

7. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ

Yenidoğan sarılıklarının tedavisinde amaç temelde santral sinir sisteminde bilirubin toksisitesine bağlı oluşabilecek kalıcı bozuklukları önlemektir. Ancak hangi bilirubin düzeylerinde hangi tedavilerin uygulaması gerektiği günümüzde netleşmemiştir (52).

Yenidoğan döneminde sarılık sık rastlanılan bir bulgu olup, erken tanı ve tedavi ile istenmeyen sonuçların önüne geçilebilir. Tedavisi geciken olgularda kernikterus gibi mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan durumlarla karşılaşılabilir.

Bilirubin toksisitesinin geçici ve kalıcı etkilerinin ortadan kaldırılması için, hiperbilirubineminin zamanında tedavisi büyük önem taşır. Son yıllarda kernikterus olgularının prevalansının artması "vigintifobi" denen "20 korkusu"nun yeniden yerleşmesine yol açmıştır (53). Fakat sağlıklı term bebeklerde bu korkunun yersiz olduğu ve kernikterusun daha yüksek bilirubin düzeylerinde gelişebileceği düşünülmektedir (38).

Hiperbilirubinemi tedavisinde uygulanan üç yöntem vardır.

- 1) Fototerapi
- 2) Kan değişimi
- 3) Farmakolojik ajanlar

Fototerapi

Fototerapi kan değişiminden sonra hiperbilirubineminin önlenmesinde ve tedavisinde en etkin yöntemdir. Yaklaşık 50 yıl kadar önce, güneş ışınları alan sarılıklı bebeklerin deri renginde sarılığın azalması gözlemine dayanan ve günümüzde modern cihazlarla belli dalga boylarındaki ışık ve ışık enerjisinin tedavi amacıyla kullanılması esasına dayanan bir tedavi yöntemidir (54).

Hangi bilirubin düzeyinin patolojik olduğu ve hangi sınırlardan sonra sonra tedavi edilmesi gerektiği konusunda bugüne kadar yapılan yüzlerce çalışma ışığında bazı tablolar hazırlanmıştır. Bunlardan en sonuncusu AAP'nin önerdiği tablodur (38). Her yoğun bakım merkezinde birbirine benzese de farklı tablolar

kullanılabilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin fototerapi sınırı için önerdiği bilirubin değerleri Tablo 6'da verilmiştir.

Fototerapinin etki mekanizması şöyledir. Bilirubin bir foton absorbe eder, absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış hale gelir, ancak bu durumda fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönebilmek için enerji kaybeder. Bu enerji kaybı 3 şekilde olur.

- 1) Foton emisyonu (floresans): çok nadir olur.
- 2) Isı üretimi: en sık olan olaydır.
- 3) Fotokimyasal reaksiyon

İlk iki olay sonucu bilirubin molekülünde herhangi bir değişiklik olmazken, Fotokimyasal reaksiyonlar sonucu bilirubin molekülü daha az lipofilik, suda eriyebilen ve vücuttan uzaklaştırılması için konjugasyona ihtiyaç göstermeyen moleküllere dönüşürler. Bu dönüşüm 3 şekilde oluşur.

- 1) Konfigurasyonel (geometrik) izomerizasyon
- 2) Yapısal izomerizasyon
- 3) Foto oksidasyon

Bilirubinin en fazla 440-460 nm dalga boyundaki mavi ışığı absorbe eder (7). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 525 nm dalga boyundaki yeşil ışığın da en az mavi ışık kadar etkili olduğu saptanmıştır. Etkili bir fototerapinin en az $5\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ enerji vermesi gerekir. Bunun için de ideal olarak 440-460 nm dalga boyunda mavi ışık, 30-40 cm uzaktan ve $40\text{ W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ şiddetinde verilmelidir (10,55).

Fototerapi dozunu ve etkinliğini belirleyen diğer faktörler ışığın enerjisi, bebeğin fototerapi uygulanan vücut alanı, ışık kaynağının bebeğe yakınlığı, fototerapiye başlanan serum bilirubin değeri ve sarılığın sebebidir (38).

Çok seyrek olarak kolestatik sarılığı olan bazı bebeklerde bronz bebek sendromu, eritemli maküler döküntü, purpura, bülloz erupsiyonlar, deride yanıklar (kızarıklık, renk değişikliği), gözlerde hasarlanma, ishal, dehidratasyon, hipokalsemi, trombositopeni, hipertermi ve patent duktus arteriosus gibi yan etkiler bildirilmiştir. Tek kontrendikasyonu porfiria varlığıdır (1,38).

Kan Değişimi

Kan değişimi, serum bilirubin düzeyini düşürmek, dolaşımda bulunan duyarlı eritrositleri uzaklaştırarak aşırı bilirubin oluşumunu önlemek ve hemolizin yol açtığı anemiyi önlemek için yapılan acil bir tedavidir. Kan değişimine bebeğin doğum ağırlığı, gebelik haftası, hemogloblin değeri, bilirubin düzeyi, bilirubinin yükselme hızı ve bilirubin/albumin oranı gibi faktörler dikkate alınarak karar verilmelidir (38).

Erken kan değişimi ile sensitize eritrositlerin uzaklaştırılması, var olan bilirubinin uzaklaşmasından daha etkin olduğundan kan değişimine karar verilme zamanı çok önemlidir. Yoğun fototerapiye rağmen total serum bilirubini düşmüyor ya da yükseliyorsa, kernikterus riski işlemin riskinden daha yüksekse, ya da kernikterus bulguları varsa kan değişimi yapılması önerilmektedir (1).

Exchange transfüzyon (kan değişimi), yenidoğanın hemolitik hastalıklarında, beyin için zararlı olabilecek düzeylerde olan bilirubinin etkisini azaltmak için en etkili yol exchange transfüzyon yapılmasıdır. İzlenen gebenin kan grubu Rh (-) ise ve annenin öyküsünde daha önceki doğumlarında sarılık, kernikterus veya ölü doğum varsa, anne kanında indirekt Coombs testi yapılmış ve saptanan antikör titresi yüksek bulunmuşsa, bu hamile kadınlar çok yakından izlenmeli ve doğumlarını kan değişimi olanağı olan bir hastanede yapmaları sağlanmalıdır.

Kan değişimi için en az 3 sağlık personeli gereklidir. Bu nedenle araç ve gereçler bu durum göz önüne alınarak hazırlanmalıdır. Kan değişimini yapacak deneyimli bir hekim, gerekli durumlarda canlandırmayı bilen deneyimli diğer bir hekim olmalıdır. İkinci hekim çocuğun başucunda durarak bebeğin nabız, solunum gibi yaşam belirtilerini izleme ve venöz basıncı değerlendirmeden sorumludur. Ekibin üçüncü üyesi ise gerekli araç ve gereçleri hazırlayan, kan işlem formunu tutan, örneklerin alınıp gerekli birimlere ulaşmasını sağlayan, gerektiğinde canlandırmada yardımcı olan hemşiredir (56).

Kan değişimi hemolitik hastalık, sepsis, öncelikli olarak hipoksi, hipoglisemi, prematüre ve yoğun fototerapiye yanıt vermeyen veya bilirubini hızla yükselen bebeklerde dikkate alınır (57). Kan değişimi ile duyarlı kırmızı kan hücreleri ve anneden gelen antikörler, bebeğin dolaşımından uzaklaştırılır, bilirubin düzeyi düşer ve hematokrit düzeyinde artma olur (58,59).

Kan değişimi sırasında bebeğin umbilikal ven kateterinden 10-20 ml kan alınır ve eşit miktarda exchange kanı aynı kateterden bebeğe gönderilir. Bu işleme bebeğin kan volümünün yaklaşık iki katına çıkıncaya kadar (160-170 ml/kg) devam edilir. Bu uygulama ile bebeğin sensitize olmuş eritrositlerinin % 85'i değişmiş olur. Serum bilirubin düzeyi başlangıçtaki düzeyin yaklaşık % 50'sine iner (7,21). Bilirubinin damar dışı alanlarda da bulunması ve kan değişimi sırasında plazma ile bu alanlar arasında sürekli dengeleme nedeniyle kan bilirubin düzeyindeki düşme sınırlı kalır. Kan değişiminden sonra da devam eden bu dengelenme süreci kan değişimi tamamlandıktan 30-60 dakika sonra bilirubinde görülen yükselmenin (rebound) nedenidir. Bu dengelenme ile bilirubin kan değişimi öncesi değerin yaklaşık % 60'na erişir (21). Bu rebound bilirubin yükselmesi tekrarlayan kan değişimine neden olabilir (60). Kan değişiminden sonra vital bulgular yakından izlenmeli ve 4. saatte hemoglobin, hemotokrit ve bilirubin düzeyine bakılmalıdır.

Erken kan değişimi ile sensitize eritrositlerin uzaklaştırılması yoluyla bilirubin oluşumunun engellenmesi var olan bilirubinin uzaklaştırılmasından daha önemlidir. Kan değişimi ile plazmadaki anti-D antikorlar da uzaklaştırılır (21). Kan değişiminin yavaş yapılması, temizlenen bilirubinin daha fazla olmasını sağlayabilir. Bu durumda serum bilirubinde gözlenen düşme çok fazla değilmiş gibi gözükse de rebound etkisi de zayıf olacaktır (7).

Kan en fazla 1-3 günlük (24 saatlik kan tercih edilir) olmalıdır. Bekletilen kanlarda 7. günden sonra potasyum miktarı belirgin şekilde artar. İdeal olarak 4. günden daha eski kan kullanılmamalıdır (7).

Kan çapraz aglütinasyon (cross-matching) yapılarak bebeğin kanına uygun olup olmadığı kontrol edilir. Hemen uygulanmayacaksa buzdolabında saklanır. Değişime başlamadan 1 saat önce kan buzdolabından çıkarılarak oda ısısında bırakılır. Isınmış ılık olan bu kan bebeğe uygulanır (7,56,61). Soğuk kan kardiyak aritmiye neden olabilir (62).

Kan değişimi yapılacak zamana kadar bebekler düzenli bir şekilde beslenir ancak işlemden önce nazogastrik katater yardımıyla midenin boşaltılması önerilir (7). Dehidratasyona engel olmak için parenteral yolla glikoz solüsyonu uygulanır (56).

İşlem Yapılacak Ünitenin, Personelin ve Bebeğin Hazırlığı

İşlem yapılacak odanın ısısı 30 °C olmalıdır. İşleme başlamadan önce hemşire odayı, araç ve gereçleri tekrar kontrol etmelidir. Odada steril bir tromelin içinde gömlekler, maskeler, eldivenler, başlıklar, delikli ve düz kompresler, küçük gaz ve pamuk tamponlar hazır olmalıdır. Damar yolunu açmanın gerekli olduğu durumlarda steril damar seti (cut-down) içinde bisturi, makas, pens, penset, çamaşır pensi, portegü, iğne, iplik hazır olmalıdır. Ayrıca, değişik boyda enjektörler, polietilen atılabilir göbek kateteri, serum ve kan setleri steril ve hazır bir biçimde bulunmalıdır (56, 61).

Acil kullanabilecek sodyum bikarbonat, kalsiyum, heparin, adrenalin vb. ilaçlar, endotrekeal tüp, oksijen, aspirator gibi araç ve gereçler de hazır bulunmalıdır. Odada ayrıca, değişik boyda tüpler, antiseptik solüsyonlar, çocuğu tespit masası, stetoskop (monitor tercih edilir), ışık kaynağı ve gezici röntgen cihazı da olmalıdır (56,59).

Kan Değişimi Süresince Yapılacak İşlemler

Kan değişimi için en uygun yol umbilikal vendir. Cerrahi asepsi kurallarına dikkat ederek yıkanan ve giyinen hekim bebeğin başına gelir. Bebeğin göbek kordonunu ve etrafını antiseptik solüsyon ile (mersol, alkol vb.) temizler ve kompresleri örtterek alanı küçültür. Göbek karın cildinden yaklaşık 0.5-1.5 cm uzaktan kesilir. Kordondaki 3 damardan küçük ve kalın cidarı olan 2 tanesi arter, biri vendir. Ven daha geniş ve ince cidarlıdır. Ven içinde sıklıkla pıhtı olabilir ve bu pıhtı gerektiğinde enjektör ile aspire edilerek çıkarılır. Önceden ölçümü yapılmış polietilen göbek kateteri venden içeri yavaş yavaş itilir. Kateter miyadında doğan bebeklerde 10.5 cm' den fazla itilmesi halinde kalp üzerine fazla yük bindireceğinden tehlikeli olabilir. Yenidoğanın büyüklüğüne göre kateterin mesafesi 4.75-10.5 cm arasında değişir (56,59,61).

Kan değişimi sırasında her defada alınıp verilen kan miktarı 3-5 ml/kg (en az 5ml en çok 20 ml) kadardır. Miyadında yenidoğanlarda 20 ml, 2500 g olan pretermelerde 10 ml, 1500 g' dan küçük pretermelerde ise 5 ml kan alınıp verilerek işleme devam edilir. Kan verilme hızı 2-4 ml/kg/dk' dır (7,9,56,59). Her kan alıp verme süresi 3-5 dk olmalıdır (63). Hızlı kan değişimi bebekte ağır hemodinamik ve

kafa içi basınç değişikliklerine neden olabilmektedir. Bu işlem esnasında yenidoğanda huzursuzluk, taşikardi, bradikardi, aritmi, solunum güçlüğü, siyanoz veya kusma gibi durumlar görülürse işlem durdurulur (56,64).

Kan değişimine başlama zamanı, anne ve bebeğin kan grupları, verilen kan grubu ve torba numarası, verilen ve alınan kan miktarları verilen ilacın cinsi ve miktarı kan değişimi formuna işlenir. Sitrat fosfat dekstroz adenin (CPDA)' li kan kullanıldığında kalsiyum glukonat verilmesi önerilmektedir. Sitrat kalsiyumla birleşerek serum iyonize kalsiyum düzeyinin düşmesine neden olabilir. Her 100 ml. kan değişiminden sonra 1 ml %10' luk kalsiyum glukonat verilir. İlaç çok yavaş kalp sesleri ve atımı dinlenerek verilmeli, bradikardi geliştğinde ilaç derhal kesilmelidir. Ayrıca, bebekteki huzursuzluk, taşikardi, monitörde QT aralığının uzaması gibi belirtiler gözlenmeli ve acil önlemler alınmalıdır (7,21). Kalsiyum infüzyonu ya ayrı bir damardan yapılmalı veya umbilikal ven kullanılacaksa kalsiyum infüzyonu öncesi ve sonrası katater fizyolojik serumla yıkanmalıdır (21,56,64).

Değişim bitmeden önce tekrar hematokrit ve bilirubin düzeylerini değerlendirmek için örnek kan alınır ve tekrar venöz basınç ölçülür. İşlem yaklaşık 60-90 dk (bazen 2 saat) sürer. İşlemden sonra değişim tekrarlanmayacaksa katater çıkarılır. Göbek kordonu dikilerek steril pansuman ile kapatılır (56).

Kan değişiminden sonra bebeğin vital bulguları ilk saatte her 15 dakikada bir, sonraki 3 saatte ise her 30 dakikada bir izlenmelidir. Bebek 24-48 saat gözlem altında tutulur ve kanama kontrolü yapılır. Bebeğin durumu uygun ise işlemden 1-2 saat sonra beslenme başlatılabilir (21). Durumu iyi olmayan dehidratasyon belirtisi gösteren bebekler uzun süre aç bırakılmazlar hipoglisemi ve dehidratasyona engel olmak amacıyla bu yenidoğanlara parenteral yolla % 5-10' luk serum glukoz solüsyonu uygulanmalıdır (56). Değişimden sonra her 1 -2 saatte bir bebek kan glukoz yönünden ve her 4-6 saatte bir de bilirubin yönünden kontrol edilmelidir.

Kan değişimi komplikasyonları kandan (transfüzyon reaksiyonu, metabolik dengesizlik, infeksiyon), kataterden (damar yırtılması, kanama) ya da girişime (hipotansiyon, nekrotizan enterekolit) bağlı oluşan sorunlardır. Sık görülmeyen komplikasyonlar trombositopeni ve graft-versus-host hastalığıdır (65).

Rh uyumsuzluğında, bebeğin kan grubundan Rh negatif kan kullanılır. Birlikte ABO uyumsuzluğı da varsa uygun ABO kan grubundan kan seşilmelidir. ABO uyumsuzluğında annenin kan grubundan bebeğin Rh kan grubundan kan kullanılmalı, ancak bebekte maternal IgG yapıdaki anti-A ve anti-B antikorları bulunabileceğinden O grubu kan tercih edilmelidir. O grubu donör plazmasında bulunan anti-A ve anti-B antikorları da hemolizi arttırdığından son zamanlarda O grubu eritrosit süspansiyonu ile bebeğin ABO grubundan plazma karışımı kullanılmaktadır. Uyumsuzluk yok ve direk Coombs testi negatif ise bebeğin kan grubundan kan ile değişim yapılır.

CPDA' li kanlar dekstroz işerdiği için kan değişimi sırasında hiperglisemi görölür, daha sonra insülin salınımı uyarılır ve işlem sonrasında rebound hipoglisemi ortaya çıkar (7).

Kan değişiminde mortalite günümüzde % 1'in, hatta % 0.5'in altındadır. Kan değişimi uygun şekilde yapıldığında ve hasta dikkatle izlendiğinde, özellikle term bebeklerde komplikasyon olasılığı azdır (21). Mortalite oranları kan değişimi yapılan bebek sayısına göre %0.2-7.6 arasında değişmektedir (66).

Düşük doğum ağırlığı, asfiksi, solunum güçlüğü, sepsis, metabolik bozukluk gibi ek sorunları olan bebeklerde mortalite ve morbidite insidansı artmaktadır. Kan değişimi sırasında görülebilen komplikasyonlar Tablo 5' te özetlenmiştir.

Tablo 5. Kan değişimi komplikasyonları

1.Kardiovasküler Sistem

- Bradikardi(<100/dk)
- Taşıkardi (>200 /dk)
- Ventriküler fibrilasyon
- Kardiyak arrest
- Hipervolemi
- Miyokard infarktüsü

2.Solunum sistemi

- Takipne
- Siyanoz
- Solunum arresti

3.Hemotolojik sistem

- Anemi
- Koagülopati

4.Metabolik problemler

- Hiperpotasemi
- Hipernatremi
- Hiperglisemi
- Rebound hipoglisemi
- Hipokalsemi
- Asidoz
- Alkaloz
- Hipomagnezemi

5.Gastrointestinal sistem

- Kusma, aspirasyon
- Nekrotizan enterokolit
- Portal ven trombozu
- Portal hipertansiyon
- Hepatik nekroz

6.Santral Sinir Sistemi

- Kafa içi basınç değişikliği
- Küçük prematürelde kafa içine kanama

7. Enfeksiyon

- Bakteriyemi
- Sepsis
- Hepatit
- AİDS
- CMV
- Sıtma

8.Diğer

- Umblikal katetere bağlı hemoperitonium
- Organ laserasyonu
- Tromboemboli
- Hava embolisi
- Graft versus host hastalığı

Kan değişimi ile ilişkili 3 tane rapor edilmişse de, sağlıklı 35 hafta ve 36 haftadaki bebeklerde 36 daha nadirdir. Apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm, tromboz ve nekrotizan enterokolit gibi anlamlı morbidite %5 oranında g3r3l3r. Ayrıca kan 3r3n3 kullanımı ile ilişkili riskler her zaman g3z 3n3nde bulundurulmalıdır. Komplasyonların g3r3lme sıklığı ise, bir 3nitede kan değişimi yapılma sıklığı, personelin becerisi gibi fakt3rlerle yakından ilişkilidir (38). İşleme bağlı morbidite riski %5 dolayında bildirilmekte ve en sık olarak apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm ve hipotermi g3r3lmektedir (17).

Ancak genel kurallar 3zetlenecek olursa (4,17,21).

-İlk g3n ortaya 3ıkan sarılık durumlarında, doğum ağırlığı ve bazı risk durumlarına g3re total bilirubin d3zeyi baz alınarak yapılan 3neriler tamamen ge3ersizdir ve mutlaka ileri araştırmayı ve bireysel değerlendirmeyi gerektirir.

-Hangi spesifik bilirubin d3zeyinin kan değişimini gerektirdiği ile ilgili belirsizlik s3rmektedir ve kan değişimi i3in hazırlıklar yapılırken yoğun fototerapi uygulanması 3nerilir. Bu 3zellikle ilk g3r3ld3ę3nde kan değişim sınırında bilirubin d3zeyine sahip bebekler i3in 3nemli bir konudur. Yoğun fototerapi ile total serum bilirubin d3zeyinin 4-6 saat i3inde 1-2 mg/dl kadar d3şmesi beklenir. Bu d3şme ger3ekleşmiyorsa ileri araştırmayı ve genellikle kan değişimini gerektirir.

-Total serum bilirubin d3zeyi, risk durumu ya da sarılığın başlangı3 g3n3 ne olursa olsun bebeğin n3rolojik bulgularındaki değişim, bilirubin ensefalopatisi tanısını d3ř3nd3r3yorsa, bu kan değişimini zorunlu kılar. Bu bulgular bilin3 durumu, tonus ve ağlama karakteristiğindeki değişimlerle, santral orjinli ateş ve n3bet varlığını i3ermektedir.

Tablo 6. Sağlıklı term yenidoğanlarda yaşa göre (saatlik) hiperbilirubinemi tedavisi

(TSB mg/dl) (7,21)(APA)

Yaş (saat)	Fototerapi düşün	Fototerapi	Fototerapi; yetersizse, kan değişimi	Kan değişimi ve yoğun fototerapi
25-48	>12 mg/dl	>15 mg/dl	>20 mg/dl	>25 mg/dl
49-72	>15 mg/dl	>18 mg/dl	>25 mg/dl	>30 mg/dl
>72	>17 mg/dl	>20 mg/dl	>25 mg/dl	>30 mg/dl

Farmakolojik Tedavi

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar, enterohepatik dolaşımı azaltıcı (bilirubin atılımını hızlandırıcı) veya bilirubin oluşmasını engelleyici etki gösterirler. En çok kullanılan ajanlar fenobarbital, intravenöz immunglobulin (İVİG) ve metalloporfirinlerdir.

İVİG

Rh izoimmunizasyonu olan yenidoğanlarda doğumdan hemen sonra yüksek doz (0,5 g/kg) İVİG kullanılması bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi maksimum bilirubin düzeylerini de düşürerek kan değişimi ihtiyacını azaltır (7). Kontrollü çalışmalar Rh ve ABO hemolitik hastalıklarında İVİG uygulamasının, kan değişimi gereksinimini azalttığını göstermiştir. (67,68,69).

İVİG tedavisinin yan etkisi gözlenmemiştir ve kan değişimi gibi invaziv ve komplikasyonlara yol açabilecek bir uygulamayı, anlamlı şekilde azalttığı için Rh izoimmunizasyonu vakalarında giderek daha fazla tercih edilmektedir (7).

Fenobarbital

Karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak, bilirubin konjugasyonunu arttırmakla birlikte, bilirubinın karaciğere alınmasını da kolaylaştırır ve safra akımını artırır.

Fenobarbital; hem profilaktik amaçlı olarak anneye, hem de tedavi amaçlı olarak bebeğe uygulanmaktadır. Antenatal dönemde 100 mg fenobarbitalin yenidoğan bebekte hiperbilirubinemiye %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (70). Deneysel çalışmalarda, fenobarbitalin büyüme, cinsiyet hormonları ve puberte üzerinde etkili olabileceği gösterildiği için gebelerde rutin kullanımı önerilmez (7). Yan etkileri sebebiyle fenobarbitalin yüksek riskli durumlarda kullanımı önerilmektedir.

Metalloporfirinler

Bazı metalloporfirinler hem oksijenaz enzimini ve hem metabolizmasını kompetitif olarak inhibe ederek bilirubin yapımını azaltırlar. Bu ajanların kullanılmasıyla bilirubin üretimi azaltılmış olur; metabolize olamayan hem ise safra ile atılır (7).

GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne; indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan, total serum bilirubin düzeyi 25 mg/dl üzerinde olan ve kan değişimi yapılan toplam 36 term hasta (38–42 gebelik haftasında), çalışmaya alındı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (Grup-1) 90 dakika, ikinci gruba (Grup-2) 120 dakika süre ile kan değişimi yapıldı.

Kan değişimi uygulanan tüm bebeklerde hiperbilirubinemi nedenine yönelik anne ve bebek kan grupları, direkt Coombs testi, periferik kan yayması, tam kan sayımı, retikülosit, idrar analizi, idrar kültürü, kan kültürü, idrarda redüktan madde, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim düzeyleri, metabolik hastalık tarama testi ve tiroid fonksiyon testlerine bakıldı. Fizik muayene bulguları olan olgularda intrauterin enfeksiyon yönünden ve sürrenal hematoma, karaciğer hematoma açısından batın ultrasonografisi ile inceleme yapıldı.

Rh, ABO ve subgrup uyumsuzluğu olan bebekler, preterm veya SGA olan bebekler, sepsis, hipotroidi, G6PD enzim eksikliği, intrauterin enfeksiyon (TORCH), diabetik anne çocuğu, hemolitik hastalık bulguları ve metabolik hastalık şüpheli olgular, çalışmaya dahil edilmedi.

Gebelik haftaları; son adet tarihine, fetal ultrasonografi ve son adet tarihi bilinmeyen bebeklerde ilk 48 saat içinde başvurularında New Ballard skorlaması kullanılarak hesaplandı (71,72). Fototerapi uygulama ve kan değişimi kararı Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerinde bildirilen total serum bilirubinini (TSB) değerlerine göre alındı (37,38). Total serum bilirubin ölçümü kan değişimi öncesi ve sonrasında; Abbott ARCHITECT C16000 otoanalizör biyokimya cihazında Ehrlich yöntemiyle spektrofotometrik olarak çalışıldı. Takipte ise total bilirubin değeri kapiller kanda, spektrofotometrik yöntemle çalışan bilirubinometre cihazı ile yapıldı.

Kan değişimi uygulaması sırasında ve sonrasındaki takipte bebekler kalp ve solunum hızları, periferik oksijen doygunluğu ve kan basınçları yönünden takip edildi. Kan değişimi, steril koşullar altında göbek veninden kateter takılarak ve taze kan ile yapıldı. Kan değişimi işlemi 160-170 ml/kg'dan ve her kan alıp verme süresi 3-5 dakika olacak şekilde yapıldı. Her defasında 20 ml kan alınıp verilerek ve her 100 ml'de 1ml Ca glukonat i.v. yapılarak 90 ile 120 dakikada tamamlanacak şekilde uygulandı.

Kan değişimi öncesi; intraüterin enfeksiyon (TORCH), tiroid fonksiyon testi, kan kültürü, G6PD enzim düzeyi, metabolik tarama, CRP, biyokimya (Na, K, Klor, Ca, Glu, re, Krea, ALT, AST, T.Protein, Albümin) ve tamkan sayımı çalışılması için göbek kateterinden kan örneklere ve periferik kan yayması rneği alındı. Kan değişimi sonrası; kan kültürü, CRP, biyokimya, tam kan sayımı için kan örneklere ve periferik kan yayması alındı.

Kan değişimi sonrası, tüm hastalara fototerapi uygulandı ve uygulanan fototerapi süresi saat olarak kaydedildi. Kan değişimi sonrası 2. saatte ve daha sonra 8'er saat aralarla Total Bilirubin (kapiller) lmlere yapıldı. Hastalar taburcu olduktan sonra poliklinik kontrollerinde nörolojik muayenelere yapılıp, nöromotor gelişimleri değerlendirildi.

Hasta dosyasına; cinsiyet, doğum tartısı, hastaneye yatırıldığındaki tartı, boy, baş çevresi, başvuru günü, anne ve baba yaşı, kaçıncı gün yatırıldığı, kaçıncı ocuk olduğu, kardeşlerde sarılık öyküsü, doğum yeri, doğum şekli (normal vajinal yolla doğum (NVYD), sezaryen), beslenme özellikleri, eşlik eden diğer yakınmalar, yatış esnasındaki TSB değeri (mg/dl), fototerapi uygulama süresi (saat) ve yattığı gün sayısı ile ilgili bilgiler kaydedildi.

Kan değişimine bağlı komplikasyon olarak kabul edilen bulgular: Apne, bradikardi, hipotermi, Trombosit sayısının < 150 000/mm³ olması trombositopeni, sodyum düzeyinin < 135 mEq/L olması hiponatremi, kalsiyum düzeyinin < 8 mg/dl olması hipokalsemi ve kan şekerinin < 40 mg/dl olması hipoglisemi olarak kabul edildi. Ayrıca, kan değişimi esnasında ve iki saat sonrasında apne, bradikardi ve resüsitasyon gereksinimi, kan değişimi sonrasında yedi gün içerisinde kültürde üreme olması, kan değişimi sonrası antihipertansif tedavi gerektiren hipertansiyon, hematüri ve nekrotizan enterokolit gelişmesi kan değişimine bağlı komplikasyonlar olarak değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11,5 paket programı kullanıldı. Verilerin ortalama ve standart hata değerleri belirlendi. 90 ve 120 dakikalık kan değişimi yapılan gruplar arası farklılıkları belirlemek için; Ki-Kare ve Mann Whitney U testi uygulandı. İki grup arasında exchange sonu ve tekrarlanan bilirubin ölçümleri arasındaki farklılıkları belirlemek için Tekrarlayan Ölçümler ANOVA Testi uygulandı. Değişik parametreler arasındaki ilişkileri belirlemek amacı ile Pearson ya da Spearman Korelasyon Analizleri uygulandı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne; Temmuz 2007-Haziran 2008 tarihleri arasında, indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle yatırılan, kan değişimi yapılan term (38–42 gebelik haftasında), yaşı 11 günün altında ve total serum bilirubin düzeyi 25 mg/dl ve üzerinde olan, toplam 36 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (Grup-1) 90 dakika, ikinci gruba (Grup-2) 120 dakika süre ile kan değişimi yapıldı. Her iki gruba 18'er hasta alındı.

Hastalar 2-11 günlük olup, yaş ortalaması 5.9 ± 1.8 gün idi (Tablo 7). Grup 1'de yaş ortalaması $5,7 \pm 2.0$ ve Grup 2'de yaş ortalaması 6.2 ± 1.7 gün idi. Tüm hastaların ortalama yatış süresi 5.2 ± 1.7 gün ve Grup 1'de 5.7 ± 1.8 , Grup 2'de 4.7 ± 1.5 gün idi. Grup 2'de ortalama yatış süresi daha az olarak saptandı.

Grup 1 ortalama gestasyon yaşı $39,3 \pm 0,8$ hafta, Grup 2 ortalama gestasyon yaşı $39,6 \pm 0.6$ hafta idi (Tablo 8).

Tablo 7. Hastalara ait bazı verilerin, ortalama \pm standart deviasyon ile minimum ve maksimum değerleri

	Ort \pm SD (n=36)	Minimum - Maksimum
Yaş (gün)	5.9 ± 1.8	2 - 11
Yatış süresi (gün)	5.2 ± 1.7	3 - 10
Gestasyon yaşı (hafta)	39.4 ± 0.7	38 - 40
Anne yaşı (yıl)	27.4 ± 5.7	19 - 40
Baba yaşı (yıl)	31.7 ± 5.8	23 - 45
Vücut ağırlığı (gr)	2920 ± 420	2400 - 4000
Boy (cm)	49.4 ± 1.8	47 - 53
Baş çevresi (cm)	34.2 ± 1.2	32 - 37

Her iki gruptaki yenidoğanların bazı antropometrik özellikleri Tablo 7'de gösterildi. İki grup arasında yaş, gestasyonel yaş, yatış süresi, anne yaşı, vücut ağırlığı, boy, baş çevresi ve kontrol ayı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Doksan dakika (Grup 1) ve 120 dakika (Grup 2) sürelerle kan değişimi yapılan yenidoğanlara ait bazı antropometrik özellikler (ort \pm SD)

	Grup 1 (n=18)	Grup 2 (n=18)	P
Yaş (gün)	5.7 \pm 2.0	6.2 \pm 1.7	AD
Gestasyon yaşı (hafta)	39.3 \pm 0.8	39.6 \pm 0.6	AD
Yatış süresi (gün)	5.7 \pm 1.8	4.7 \pm 1.5	AD
Anne yaşı (yıl)	26.4 \pm 4.1	28.5 \pm 6.93	AD
Vücut ağırlığı (gram)	2790 \pm 290	3050 \pm 490	AD
Boy (cm)	48.9 \pm 1.4	50.1 \pm 2.1	AD
Baş çevresi (cm)	34.1 \pm 1,3	34.5 \pm 1.4	AD
Kontrol ayı (ay)	5.7 \pm 2.7	5.0 \pm 4.2	AD

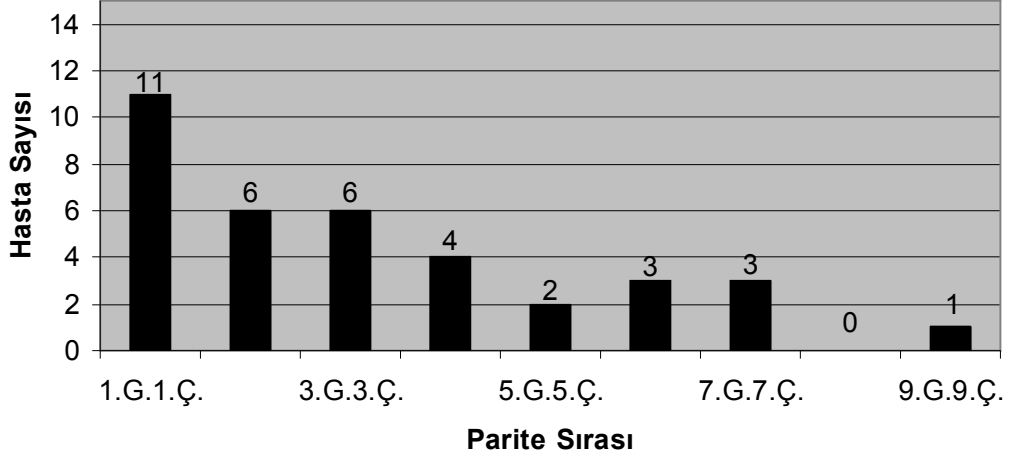
AD: Anlamlı değil

Grup 1: 90 dakika kan değişimi yapılan grup

Grup 2: 120 dakika kan değişimi yapılan grup

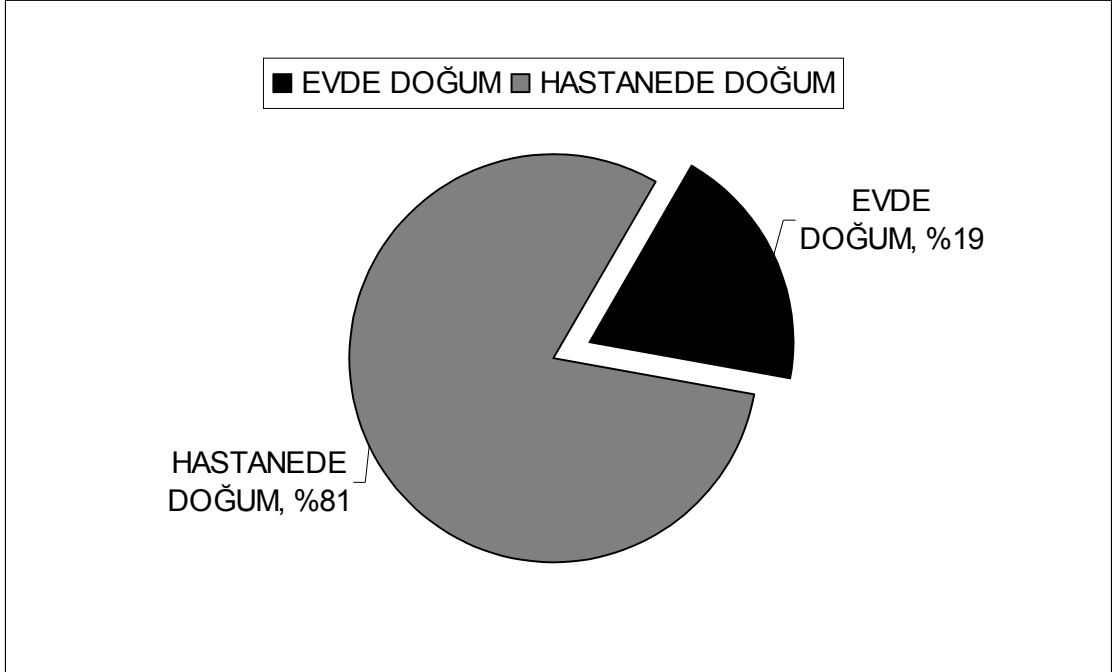
Çalışmaya alınan yenidoğanların 20'si (%55) erkek, 16'sı (%45) kız idi. Grup 1'de E/K: 9/9 ve Grup 2'de E/K: 11/7. Toplam 5 hastanın (%14) kardeşlerinde sarılık öyküsü vardı; Grup 1'de 2 hastada Grup 2'de 3 hastada kardeşlerinde sarılık öyküsü mevcuttu. Yirmidokuz bebek (%80) normal vaginal yolla doğum ve 7 bebek(%20) sezaryenle doğmuştu. En sık sezaryen; makat geliş nedeniyle yapılmıştı(%43). Yedi bebek (%19) evde, 29 bebek(%81) hastanede doğmuştu.

Hastaların Doğum Sırası



Grafik 1. Hastaların doğum sırası

G : Gebelik
Ç : Çocuk



Grafik 2. Hastaların doğum yerleri

Grup 1'de 3 ve grup 2'de 4 olmak üzere toplam 7 (%19) hastanın doğumu evde gerçekleşmişti (Grafik 2). Çalışmaya alınan hastaların hepsi anne sütü ile beslenmiş olup, annelere ait herhangi bir hastalık ve yakın zamanda hastalık geçirme öyküsü yoktu. Toplam olarak 33 hastaya 1 kez ve Grup 1'de ki 3 hastaya ise 2 kez kan değişimi yapıldı. Hastaların hiç birinde hemolitik hastalık bulgusu saptanmadı.

Kan değişimi komplikasyonu olarak kan değişimi sonrasında alınan kan kültüründe her iki grupta da 3'er hastada bakteri üremesi gerçekleşti, bu bakımdan gruplar arasında fark anlamlı gözlenmedi ($P>0.05$). Kan değişimi sonrası iki grupta da; apne, bradikardi, taşikardi, hipotermi, trombositopeni, hipokalsemi, hipoglisemi, hipernatremi, hiperpotasemi, siyanoz, tromboz ve asidoz hiçbir hastada saptanmadı.

Grup 1'de ortalama fototerapi süresi 63.1 ± 22 saat, Grup 2'de ortalama fototerapi süresi 33.2 ± 8.5 saat olarak saptandı, Grup 1'deki fototerapi süresi Grup 2'ye göre anlamlı yüksek bulundu ($P<0.001$). Kan değişimi sonrası yapılan total bilirubin incelemelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya alınan yenidoğanlarda fototerapi süreleri ve kan değişimi öncesi ve sonrası serum total bilirubin düzeyleri (ort ±SD)

	Grup 1 (n=18)	Grup 2 (n=18)	P
Fototerapi süresi (saat)	63.1±22.0	33.2±8.5	<0.001
Exchange öncesi (mg/dl)	31.5±5.7	32.1±5.8	AD
Exchange sonrası (mg/dl)	16.7±5.5	14.9±3.8	AD
2 saat sonra (mg/dl)	17.1±4.2	16.9±3.8	AD
8 saat sonra (mg/dl)	17.6±3.6	16.9±2.0	AD
16 saat sonra (mg/dl)	16.0±4.0	15.8±3.2	AD
24 saat sonra (mg/dl)	16.1±3.5	13.4±2.4	0.022
32 saat sonra (mg/dl)	14.1±4.5	11.3±1.5	0.022

AD: Anlamlı değil

Grup 1: 90 dakika kan değişimi yapılan grup

Grup 2: 120 dakika kan değişimi yapılan grup

Tablo 10. Her iki gruptaki hastaların hematolojik parametreleri (ort±SD)

	Grup 1 (n=18)	Grup 2 (n=18)	P
Beyaz küre sayısı (/mm³)	11.4±3.7	12.9±3.3	AD
Hemoglobin (g/dl)	16.6±2.0	15.9±3.3	AD
Hematokrit (%)	49.0±5.8	47.3±9.8	AD
Trombosit sayısı (/mm³)	299±119	313±133	AD
Retikülosit (%)	1.7±0.7	1.5±0.6	AD

AD: Anlamli değil

Grup 1:90 dakika kan değişimi yapılan grup

Grup 2:120 dakika kan değişimi yapılan grup

Tedavi öncesi laboratuvar bulguları incelendiğinde; Grup 1 ve 2 arasında tedavi öncesinde bakılan beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı ve retikülosit değerleri yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$) (Tablo 10).

Grup 1 ve 2 arasında tedavi öncesinde bakılan total protein, albumin, urea, kreatinin, Na, K, Cl, Ca, CRP değerleri yönünden de iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$) (Tablo 11). Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde karaciğer enzim yüksekliği, hipotiroidi belirti ve bulguları yoktu.

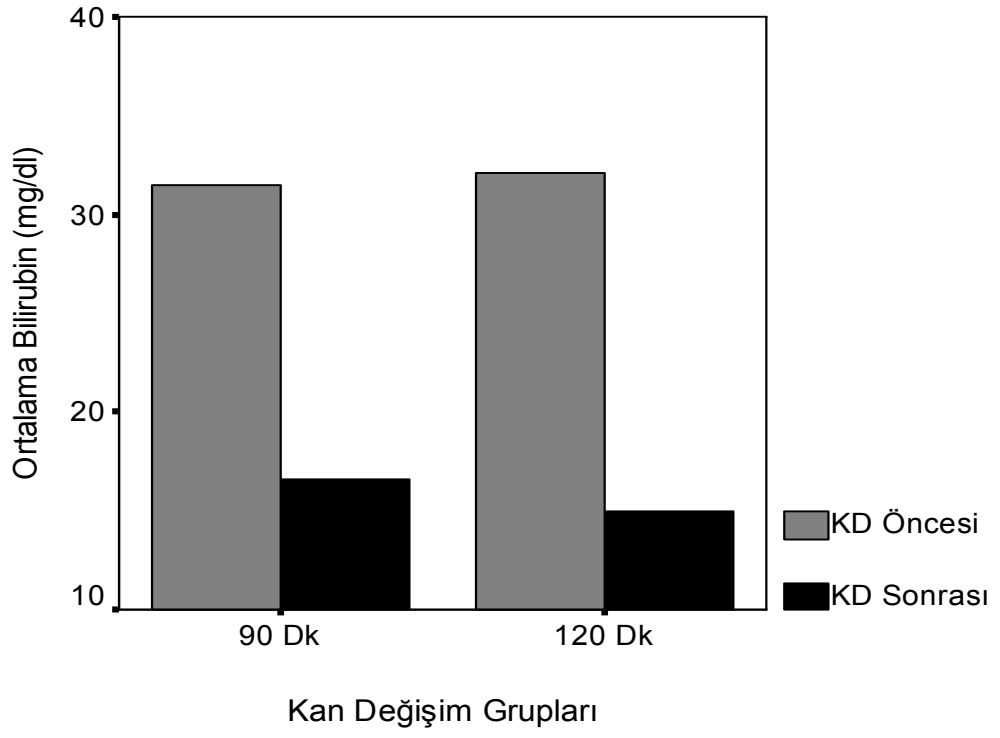
Tablo 11. Her iki gruptaki hastaların biyokimyasal ve tiroid hormon değerlerinin dağılımı (ort±SD)

	Grup 1 (n=18)	Grup 2 (n=18)	P
T4 (µg/dl)	11.1±2.3	11.2±2.3	AD
TSH (µIU/ml)	7.22±4.29	5.08±2.93	AD
CRP 1 (mg/l)	2.78±1.98	3.25±1.37	AD
CRP 2 (mg/l)	5.31±4.76	4.11±3.42	AD
Albumin (g/dl)	3.34±0.38	3.31±0.32	AD
Total protein (g/dl)	5.81±0.56	5.70±0.50	AD
AST (U/L)	51.8±24.9	52.1±23.9	AD
ALT (U/L)	23.1±12.5	18.3±10.3	AD
Urea (mg/dl)	51.9±38.5	46.0±28.8	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.40±0.29	0.25±0.13	AD
Na (mmol/l)	143.0±6.8	141.3±4.6	AD
K (mmol/l)	4.33±0.6	4.56±0.58	AD
Cl (mmol/l)	113.5±10.1	109.7±5.6	AD
Ca (mg/dl)	9.56±1.11	9.73±0.67	AD

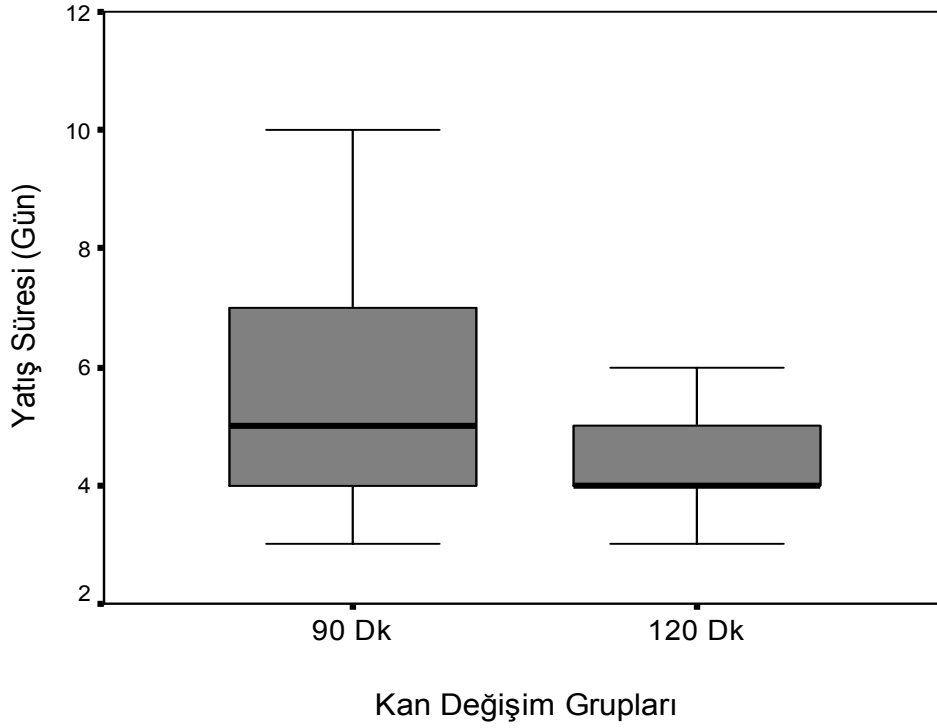
AD: Anlamlı değil

Grup 1:90 dakika kan değişimi yapılan grup

Grup 2:120 dakika kan değişimi yapılan grup

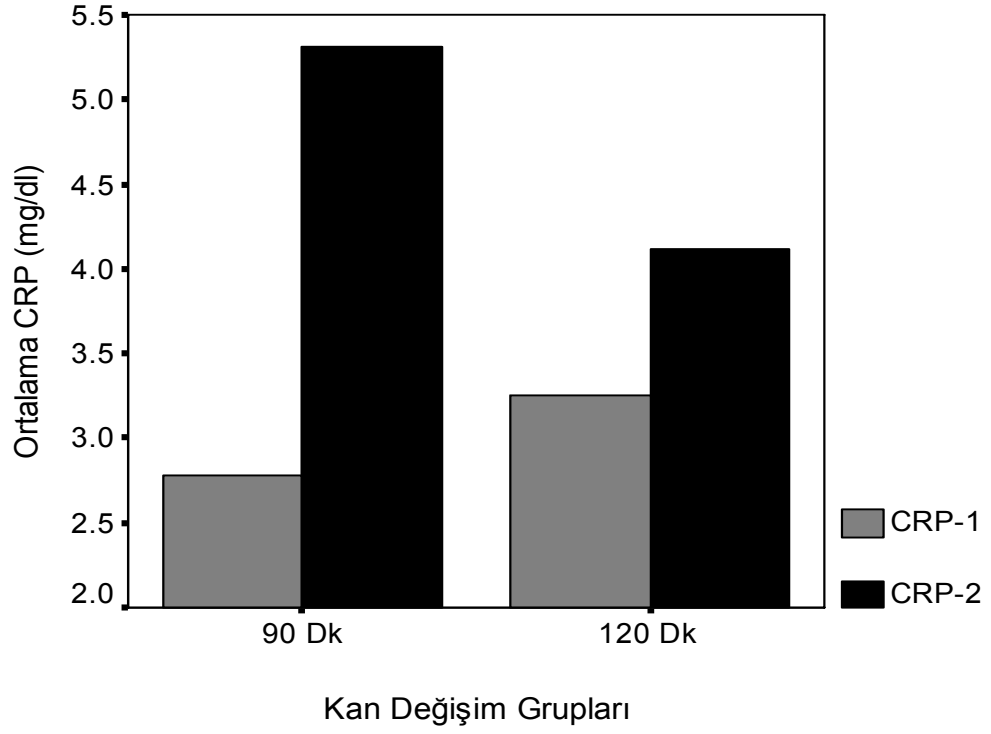


Grafik 3. 90 Dakika ve 120 dakika kan değişimi yapılan hastaların kan değişimi öncesi ve sonrası ortalama total bilirubin değerleri ($P>0.05$).



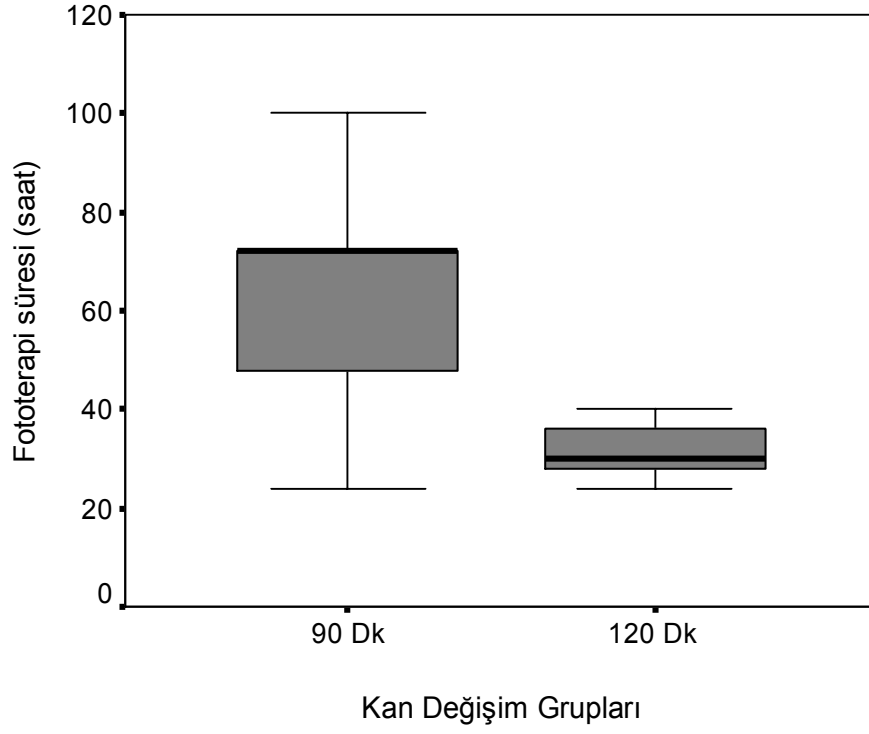
Grafik 4. Kan değişim süresi ve hastaların yatış süresi ilişkisi ($P>0.05$).

90 Dakika (grup 1) ve 120 dakika (grup 2) kan değişimi yapılan hastaların; grup 1'in ortalama yatış süresi 5.7 ± 1.8 gün, grup 2'nin ortalama yatış süresi 4.7 ± 1.5 gün olup, grup 2'nin ortalama yatış süresi daha az olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmadı ($P>0.05$).



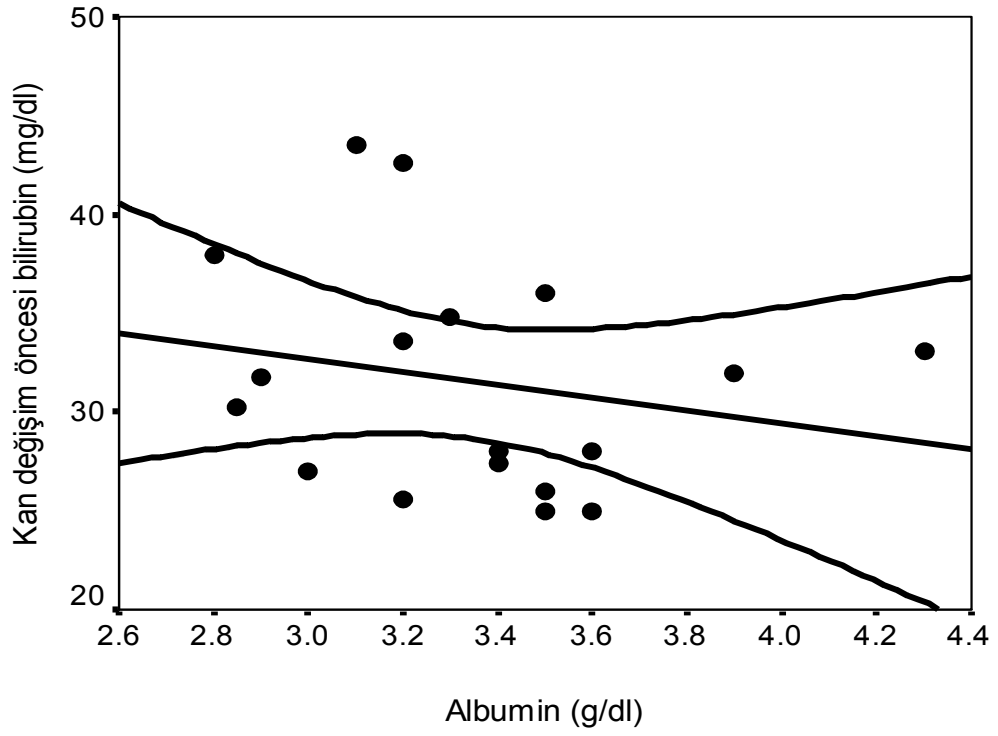
Grafik 5. Kan değişim gruplarında değişim öncesi ve sonrası C-reaktif protein (CRP) değerleri.

90 Dakika (grup 1) ve 120 dakika (grup 2) kan değişimi yapılan hastaların, CRP-1 (kan değişimi öncesi) ve CRP-2 (kan değişimi sonrası) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($P>0.05$).



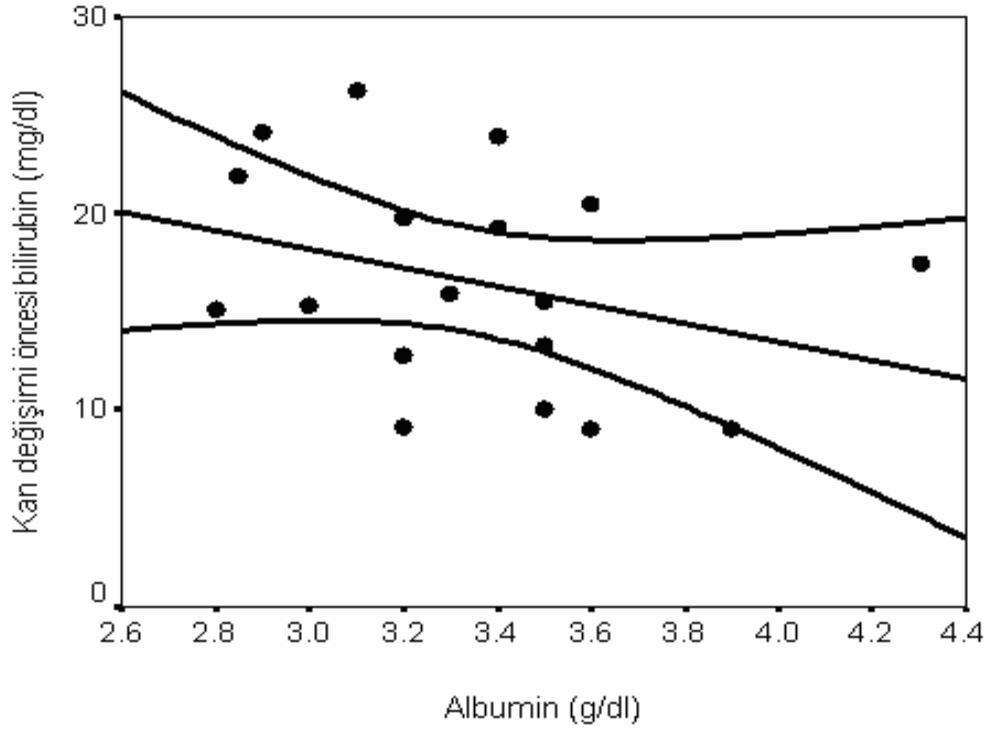
Grafik 6. Her iki grup için uygulanan fototerapi sürelerinin karşılaştırılması ($P < 0.001$).

90 Dakika (grup 1) ve 120 dakika (grup 2) kan değişimi yapılan hastaların grup 1'in ortalama fototerapi süresi 63.1 ± 22 saat ve grup 2'nin ortalama fototerapi süresi 33.2 ± 8.5 saat olup gruplar arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ($P < 0.001$).



Grafik 7. Grup 1'de kan değişimi öncesi albumin–bilirubin ilişkisi ($P>0.05$).

Albümin ile bilirubin değerleri arasında gerek grup 1 ve grup 2 arasında ve gerekse total bilirubin değerleri arasında korelasyon yoktu ($P>0.05$).



Grafik 8. Grup 2’de kan değişim öncesi albumin–bilirubin ilişkisi ($P>0.05$).

Beklendiği gibi grup 2’de fototerapi süresi ile yatış süresi ($r=0.500$, $p=0.034$) ve gestasyon yaşı ile vücut ağırlığı ($r=0.723$, $p=0.001$) arasında pozitif ilişki vardı. Grup 1’de de benzer korelasyonlar bulundu.

Her iki grupta da kan değişimi sonrası 2. saatte bakılan bilirubin değeri ile 8. saatte bakılan bilirubin değerleri arasında anlamlı korelasyon saptandı (Grup 1 için $r=0.822$, $p<0.001$; Grup 2 için $r=0.602$, $p=0.010$).

Kan değişimi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri arasında grup 2’de anlamlı ilişki saptanırken ($r=0.504$, $p=0.033$), aynı korelasyon grup 1’de gözlenmedi.

Kontrol nörolojik muayeneleri ortalama 5.6 ± 2.7 aylarda yapılan hastalardan sadece Grup 1’de olan bir hastada kernikterus sekeli saptandı (%3). Diğer hastalarda nörolojik muayene sonuçları normaldi. Her iki grupta bakılan BERA testleri normal olarak değerlendirildi

TARTIŞMA

Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde sık karşılaşılan, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir sorundur. Bundan dolayı sarılık, halen günümüzde de önemini korumaktadır. Erken tedavi edildiği zaman ise morbidite ve mortalitesi engellenebilir. (1,2). Şiddetli hiperbilirubinemi tedavisinde en etkili yöntem kan değişimidir. Ancak kan değişimi uygulama süresi hakkında kesin bir değer verilmemiştir. Pratik uygulamada ise bu süre ortalama 60 – 90 dakika olarak bildirilmektedir.

Bu çalışmanın amacı şiddetli hiperbilirubinemili yenidoğanlarda tedavide 90 dakika ve 120 dakika süre ile uygulanan kan değişiminin etkinliğini karşılaştırmaktır.

Yüksek bilirubin düzeyi olan yenidoğan bebeklerde bilirubin kronik ensefalopatisi (kernikterus) ülkemizde ve özellikle bölgemizde sıklıkla karşılaşılan bir problem olmaya devam etmektedir. Dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında ilk sıralarda yer almaktayız (3).

Bilirubin toksitesinin, ne zaman başladığı, hangi aşamada geri dönüşlü olduğu ya da hangi koşullarda kalıcı bozukluklara yol açtığı, bunun coğrafi, etnik ve genetik temelleri tam olarak bilinmediği için tedavi protokollerinin sağlam bilimsel verilere dayandırılması güç olmaktadır (2,4).

Fototerapiye yanıt alınamayan, indirekt bilirubin seviyeleri çok yüksek seyreden ve nörotoksisite riski yüksek olan hastalarda uygulanacak acil tedavi girişimi kan değişimidir (2). Etkili kan değişimi hastaların nörolojik etkilenmelerini azaltabilir. Kan değişimi ile dolaşımdan uzaklaştırılan bilirubin miktarı hem dokularda depolanmış ve dolaşıma yeniden girecek olan bilirubin miktarına hem de hemoliz oranına göre değişir. Bazı olgularda serum bilirubin konsantrasyonunu yeterince düşürebilmek için kan değişimi işleminin tekrarlanması gerekir (6). Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada şiddetli hiperbilirubinemili 56 hastanın %14'üne ikişer defa kan değişimi yapıldığı bildirilmişti (73).

Bu çalışmaya, iki grup arasında farkı ortadan kaldırmak için hiperbilirubinemi etyolojisini açıklayamadığımız ve hemolitik hastalık bulguları olmayan hiperbilirubinemili hastalar alındı. Bir çalışmada hiperbilirubinemili hastaların %66.2'sinde etiyolojik neden bulunmadığı belirtilmiştir (74). Diğer bir çalışmada ise nedeni bilinmeyen hiperbilirubinemi oranını %36.4 olarak

bildirmişlerdir (75). Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada %39 oranında etiyolojik bir neden belirlenemediği bildirilmişti (73).

Kan değişim süresi genellikle 90 ile 120 dakika olduğu bilinmektedir (76). Ancak uzun sürede veya çok hızlı yapıldığında oluşabilecek komplikasyonlardan dolayı çoğu zaman 60 ile 90 dakika süre ile kan değişimi işlemi yapılmaktadır. Çalışmamızda toplam 36 şiddetli hiperbilirubinemili hastayı rastgele iki gruba ayırarak 1. grup hastaya 90 dakika, 2. grup hastaya ise 120 dakika süre ile kan değişimi uygulandı. Hastalar vücut ağırlığı, gestasyon yaşı, başvuru yaşı, anne yaşı, total bilirubin, albümin, kan değişim sayısı ve komplikasyonlar açısından yapılan karşılaştırmada iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup 2'nin ortalama yatış süresi daha az olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmadı ($P>0.05$). Ancak fototerapi uygulama süresi açısından ise iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($P<0.001$).

Kan değişimi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri arasında grup 2'de anlamlı ilişki saptanırken, aynı korelasyon grup 1'de gözlenmedi. Grup 2'de fototerapi süresi ile yatış süresi ve gestasyon yaşı ile vücut ağırlığı ilişkili bulundu. Grup 1'de de benzer korelasyonlar bulundu.

Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde; apne, bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, hipotermi, trombositopeni, hipokalsemi, hipoglisemi, hipernatremi, hiperpotasemi, siyanoz, tromboz ve asidoz iki grupta hiçbir hastada gözlenmedi. Ancak kan değişimi sonrasında alınan kan kültüründe her iki grupta da 3'er hastada bakteri üremesi gerçekleşti.

En uygun kan değişim süresinin ne olduğu konusunda literatürde fazla çalışma bulunmamaktadır. Sürenin kısa olması bebekler için hemodinamik açıdan önemli bir risk taşıdığı gibi yüksek bilirubin düzeyi olan hastalara 60-90 dakikada uygulanan kan değişimi sonrasında ikinci defa kan değişimi gerekebilmektedir. Ancak çalışmamızda sürenin kan değişim sayısı üzerine anlamlı etkisini saptayamadık. Fototerapi uygulama süresi açısından ise iki grup arasında anlamlı fark saptandı.

Sonuç olarak kan değişim süresi şiddetli hiperbilirubinemili olgularda ortalama 120 dakika olarak uygulanması ikinci defa kan değişimi ihtiyacını

giderebilir gibi düşünülürse de kan değişim süresinin 90 dakika olmasının yeterli olduğunu düşünmekteyiz. Ancak kan değişim süresinin uzun olması hastaların fototerapi süresi ve hastanede yatış süresini kısaltarak maliyet açısından avantaj sağladığını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne; Temmuz 2007-Haziran 2008 tarihleri arasında, indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle yatırılan, kan değişimi yapılan term (38–42 gebelik haftasında), yaşı 11 günün altında ve total serum bilirubin düzeyi 25 mg/dl ve üzerinde olan, toplam 36 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (Grup-1) 90 dakika, ikinci gruba (Grup-2) 120 dakika süre ile kan değişimi yapıldı. Her iki gruba 18'er hasta alındı. Yapılan çalışmada şu sonuçlara varılmıştır.

1-Hastalar vücut ağırlığı, gestasyon yaşı, başvuru yaşı, anne yaşı, total bilirubin, albümin, kan değişim sayısı ve komplikasyonlar açısından yapılan karşılaştırmada iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($P>0.05$).

2-90 Dakika (grup 1) ve 120 dakika (grup 2) kan değişimi yapılan hastaların; grup 1'in ortalama yatış süresi 5.7 ± 1.8 gün, grup 2'nin ortalama yatış süresi 4.7 ± 1.5 gün olup, grup 2'nin ortalama yatış süresi daha az olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmadı ($P>0.05$).

3-90 Dakika (grup 1) ve 120 dakika (grup 2) kan değişimi yapılan hastaların grup 1'in ortalama fototerapi süresi 63.1 ± 22 saat ve grup 2'nin ortalama fototerapi süresi 33.2 ± 8.5 saat olup gruplar arasında ileri derecede anlamlı fark saptandı ($P<0.001$).

4-Kan değişimi sonrası yapılan total bilirubin incelemelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0.05$).

5-Tedavi öncesi laboratuvar bulguları incelendiğinde; Grup 1 ve 2 arasında tedavi öncesinde bakılan beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı ve retikülosit değerleri yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$).

6-Grup 2'de fototerapi süresi ile yatış süresi ve gestasyon yaşı ile vücut ağırlığı ilişkili bulundu. Grup 1'de de benzer korelasyonlar bulundu.

Sonuç olarak kan değişimi süresi şiddetli hiperbilirubinemili olgularda ortalama 120 dakika olarak uygulanması ikinci defa kan değişimi ihtiyaını giderebilir gibi düşünülürse de kan değişim süresinin 90 dakika olmasının yeterli olduğunu düşünmekteyiz. Ancak kan değişim süresinin uzun olması hastaların fototerapi süresi ve hastanede yatış süresini kısaltarak maliyet açısından avantaj sağladığını düşünmekteyiz.

ÖZET

Hiperbilirubinemi, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir sorundur. Hastalar erken tanı konulup ve tedavisi yapılmadığında, bilirubinün nörotoksik etkisi nedeniyle nörolojik sekeller ve hatta ölüm gelişebilir. Tedavide genellikle fototerapi uygulanır ancak fototerapiye yanıt alınamayan, indirekt bilirubin seviyeleri çok yüksek seyreden ve nörotoksosite riski yüksek olan hastalarda uygulanacak en etkili ve acil tedavi girişimi kan değişimidir. Etkili ve erken kan değişimi hastaların nörolojik etkilenmelerini azaltabilir.

Kan değişim süresi genellikle 90 ile 120 dakika olduğu bilinmektedir. Ancak uzun sürede veya çok hızlı yapıldığında oluşabilecek komplikasyonlardan dolayı çoğu zaman 60 ile 90 dakika süre ile kan değişimi işlemi yapılmaktadır. Klasik bilgi dışında kan değişiminin 120 dakika süresi konusunda çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmadaki amaç; şiddetli indirekt hiperbilirubinemisi bulunan yenidoğanlarda 90 dakika veya 120 dakika süre ile uygulanan kan değişimlerinin etkinliklerini karşılaştırmaktır.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne; Temmuz 2007- Haziran 2008 tarihleri arasında, indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan, total serum bilirubin düzeyi 25 mg/dl üzerinde olan ve kan değişimi yapılan toplam 36 term hasta (38-42 gebelik haftasında), çalışmaya alındı. Hastalar rastgele 18 kişilik iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (Grup-1) 90 dakika, ikinci gruba (Grup-2) 120 dakika süre ile kan değişimi yapıldı. Rh, ABO ve subgrup uyumsuzluğu olan bebekler, preterm veya SGA olan bebekler, sepsis, hipotroidi, G6PD enzim eksikliği, intraüterin enfeksiyon (TORCH), diabetik anne çocuğu, hemolitik hastalık bulguları ve metabolik hastalık saptanan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar vücut ağırlığı, gestasyon yaşı, başvuru yaşı, anne yaşı, total bilirubin, albümin, kan değişim sayısı ve komplikasyonlar açısından yapılan karşılaştırmada iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup 2'nin ortalama yatış süresi daha az olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bir düzeye ulaşmadı ($P>0.05$). Ancak fototerapi uygulama süresi açısından ise iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($P<0.001$).

Sürenin kısa olması bebekler için hemodinamik açıdan önemli bir risk taşıdığı gibi yüksek bilirubin düzeyi olan hastalara 60-90 dakikada uygulanan kan değişimi sonrasında ikinci defa kan değişimi gerekebilmektedir. Ancak çalışmamızda sürenin kan değişimi sayısı üzerine anlamlı etkisini saptayamadık.

Sonuç olarak kan değişim süresi şiddetli hiperbilirubinemili olgularda ortalama 120 dakika olarak uygulanması ikinci defa kan değişimi ihtiyacını giderebilir gibi düşünülürse de kan değişim süresinin 90 dakika olmasının yeterli olduğunu düşünmekteyiz. Ancak kan

değişim süresinin uzun olması hastaların fototerapi süresi ve hastanede yatış süresini kısaltarak maliyet açısından avantaj sağladığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, indirekt hiperbilirubinemi, kan değişimi süresi

SUMMARY

Hyperbilirubinemia is a common problem of neonatal period that has high morbidity and mortality. If the patients are not early diagnosed and not properly managed, it can cause neurological sequels or even exitus because of the bilirubin neurotoxicity. Usually phototherapy is used for the treatment, but in the cases that do not give response to phototherapy, for the patients who have very high indirect bilirubin levels and who have a high risk of neurotoxicity; blood exchange is the most effective and urgent treatment modality. Effective and early blood exchange can reduce neurological sequels.

It is known that, duration for blood exchange is usually around 90 – 120 minutes. Generally blood exchange is applied in 60 – 90 minutes, because of the possible complications when ET is performed during a very long period or rapidly. Other than classical information, we could not find a study suggesting 120 minutes of blood exchange duration in the literature. Therefore, the aim of this study was to compare the results 90 and 120 minutes of exchange transfusion application in newborns with severe indirect hyperbilirubinemia.

This study was performed at Dicle University Medical Faculty, Neonatal Intensive Care Unit between July 2007 and June 2008. A total of 36 term newborn (38 – 42 gestational week) who were diagnosed as indirect hyperbilirubinemia with total serum bilirubin levels over 25 mg/dl were included. They were randomly assigned in two groups each of them comprise 18 babies. Exchange transfusion was performed for 90 minutes in the first group and 120 minutes for the second group. The neonates having Rh, ABO or subgroup incompatibilities, prematurity or SGA, septicemia, hypothyroidism, G6PD enzyme deficiency, intrauterine infections, diabetic mother's baby, hemolytic disease or metabolic diseases were excluded from the study.

There was no significant difference in the body weight, gestational age, postnatal age, age of mother, total bilirubin and albumin levels, the number of blood exchange and complications between two groups. The mean stay hospital days was shorter in second group compared with first group this difference did not reach to a statistically significant level ($P > 0.05$). However, phototherapy duration were significantly shorter in 120 minutes transfusion group compared with 90 minutes group ($P < 0.001$).

The short duration of exchange transfusion may be an important risk for the infants due to hemodynamic alterations and bear a risk for the necessity of a second exchange. But, we couldn't confirm the influence of the exchange duration on the number of exchange transfusions.

In conclusion, our results indicated that 90 minutes may be sufficient for an effective

exchange transfusion in severe hyperbilirubinemic newborn infants. However longer exchange transfusion durations may shorten the duration of phototherapy and hospital stay days and may be more cost-effective.

Keywords: Newborn, indirect hyperbilirubinemia, exchange transfusion duration

KAYNAKLAR

1. Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders Comp. 2004; 592-596
2. Maisels MJ. Jaundice Neonatology, Fourth Edition, In: Avery GB, Pletcher MA, Mac Donald MG (eds). Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1994: 630-725
3. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 2004; 114: 130-153
4. Gartner LM. Neonatal jaundice. Pediatr Rev 1994; 15: 422-432
5. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: Current methods and future directions. Seminars Perinatol 2004; 28: 326-333
6. Valaes T, Koliopoulos C, Koltzidopoulos A. The impact of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia; comparison of historical cohorts. Acta Pediatr 1996; 85: 273-276
7. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. Dağoğlu T. (ed). Neonatoloji, İstanbul: Nobel Tıp, 2000: 443-460
8. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S. et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: Measuring performance by using a benchmarking model. Pediatrics 2003; 112: 1264-1273.
9. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE. (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Neonatal Hyperbilirubinemia. Philadelphia: Saunders Comp. 2000: 513-524
10. Küçüködük Ş. Yenidoğan sarılıkları. Yenidoğan ve Hastalıkları. Ankara: Feryal Matbaası, 1994: 400-425
11. Yiğit Ş. İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım, Katkı 1995; 16: 680-700
12. Ruoslahti E, Estes T, Seppala M. Binding of bilirubin by bovine and human alpha-fetoprotein. Biochim Biophys Acta. 1979; 578(2): 511-519
13. Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyl transferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. Biochem J. 1981; 15: 196: 257-260
14. Brown AK. Bilirubin metabolism in the developing liver. Biology of Gestation. New York: Academic Press. Vol 2, 1968: 379-392
15. Gollan JL, Knapp AB. Bilirubin metabolism and congenital jaundice. Hosp Pract 1985; 15; 20: 83-87, 90, 92-93

16. Oran O, Gürakan B. Bilirubin Metabolizması. *Katkı* 1995; 16: 667-669
17. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice. In: Taeusch HW, Ballard RA, (eds). *Avery's Disease of the Newborn (7th ed)*. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 995-1007
18. Robertson A, Karp W, Brodersen R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. *Acta Paediatr Scand* 1991; 1119-1127
19. Ostrea EM Jr, Ongtengco EA, Tolia VA, Apostol E. The occurrence and significance of the bilirubin species, including delta bilirubin, in jaundiced infants. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 511-516
20. Notoronianni L. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 20-36
21. Çoban A. Yenidoğanda sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T. (eds) *Pediatric İstanbul: Nobel Tıp*, 2002: 402-420
22. Crawford JM, Hauser SC, Gollan JL. et al. Formation, hepatic metabolism and congenital jaundice: A status report. *Semin Liver Dis* 1988; 8: 105-118
23. Hansen R. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. In: Maisels MJ, Watchko JF. (eds). *Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics*. Singapore: Harward Academic Publishers 2000; 3-20
24. Champe PC, Harvey RA *Biochemistry Lippincott's Illustrated Reviews*, Tokullugil A, 2.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp, 1997: 261-264
25. Maisels MJ, Gifford KL, Antle CE, Lieb GR. Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. *Pediatrics* 1988; 81: 505-511
26. Bracci R, Bounocore G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic study of neonatal jaundice. *Acta Paediatr Scand* 1989; 360: 87-92
27. Setia S, Villaveces A, Dhillon P, Mueller BA. Neonatal jaundice in Asian, white and mixed-race infants. *Arch Paediatr Adolesc Med* 2002; 156(3): 276-279
28. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM. et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999; 104: 1198-1203
29. Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: Hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics* 2003; 111: 886-893

30. Akaba K, Kimura T, Sasaki A. et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate glucuronyl transferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46: 21-26
31. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(11): 1140-1147
32. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1065-1069
33. Maisels MJ. Jaundice. In: Avery G, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 765-819
34. Maisels MJ, Newman TB. Predicting hyperbilirubinemia in newborns. The importance of timing. *Pediatrics* 1999; 103: 493-495
35. Newman TB, Escobar GJ, Branch PT. et al. Incidence of extreme hyperbilirubinemia in large health maintenance organisation. *Amb Child Health* 1997; 3: 203
36. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14
37. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994; 94: 558-565
38. American Academy of Pediatrics: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316
39. Gourley RG. Breastfeeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Semin Neonatol* 2002; 7: 135-141
40. Slusher TM, Vreman HJ, McLaren DW, Lewison LJ, Brown AK, Stevenson DK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and carboxyhemoglobin concentrations associated with bilirubin-related morbidity and death in Nigerian infants. *J Pediatr* 1995; 126: 102-108
41. Johnson JD, Angelus P, Aldrich M, Skipper BJ. Exaggerated jaundice in Navajo neonates: The role of bilirubin production. *Am J Dis Child* 1986; 140: 889-890

42. Fischer AF, Nakamura H, Uetani Y, Vreman HJ, Stevenson DK. Comparison of bilirubin production in Japanese and Caucasian infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 27-29
43. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Management of neonatal hyperbilirubinaemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, (eds). *Avery's Disease of the Newborn*, Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1033-1043
44. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice. In: Fanaroff AA, Martin RJ, (eds), *Neonatal Perinatal Medicine. Disease of the fetus and infants*, St.Louis, Mosby Year Book, 1997: 1345-1389
45. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term infant: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992; 89: 809-818
46. Felber S, Sinatra F. Systemic disorders associated with neonatal cholestasis. *Semin Liver Dis* 1987; 7(2): 108-118
47. Morecki R. Conjugated hyperbilirubinemia. In: Fanaroff AA, Martin RJ. (eds). *Neonatal Perinatal Medicine. Diseases of the fetus and infant*, Mosby Year Book 1992: 1104-1117
48. Wennberg RP. The blood-brain barrier and bilirubin encephalopathy. *Cell Mol Neurobiol* 2000; 20: 97-109
49. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. BIND-a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics* 1999; 104: 746
50. Volpe JJ. Bilirubin and brain injury. In: Volpe JJ. (ed). *Neurology of the newborn*: WB Saunders 2001: 521-546
51. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 22: 344(8): 581-590
52. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75: 770-774
53. Watchko JF. Vigintiphobia revisited. *Pediatrics*. 2005; 115(6): 1747-1753
54. McDonagh AF. Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium. *J Perinatol* 2001; 21 Suppl 1: 7-12
55. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Pediatr Scand* 1989; Suppl 360: 101-107
56. Kavaklı A. Kan Değişimi. *Çocuk Hastalıkları Hemşireliği*. İstanbul: Yüce Yayım, 1998: 436-442
57. Cohen SM. Jaundice in the full-term newborn. *Pediatr Nurs* 2006; 32(3): 202-208
58. Berlin C. Committee on Drugs, *Drugs for Pediatric Emergencies*, 1998; 101(1): 1-13

59. Çavuşoğlu H. Hemolitik Hastalıklarda Tanı ve Tedavi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi. 2002: 195-196
60. Whittington PF, Gartner LM. Disorder of bilirubin metabolism, In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of Infancy and Childhood, Philadelphia: WB Saunders Comp 1993: 77-114
61. Önderoğlu L. Rh Uyumsuzluğunda Tanı, Takip ve Protokolleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Kadın Doğum Dergisi, 2002; 26: 3
62. Leonard MS. Nursing Strategies: Altered Hematologic Function, Foster RLR, Hunsberger MM, Anderson JJT. (eds), Chapter 40, WB Saunders Company 1989: 1357
63. Tekinalp G. Kan değişimi. Katkı Pediatri Dergisi 1995; 5: 745-759
64. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Rh Uyuşmazlığı, Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları, Güneş Kitapevi, 2001: 46
65. Kliegman RM. Digestive system disorders, Blood disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds), Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia, Wb Saunders Comp 1996: 490-504
66. Keenan WJ, Novae KK, Sutherland JM, Bryla DA. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. Pediatrics 1985; 38: 421-427
67. Sato K, Hara T, Kondo T. et al. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune hemolytic jaundice due to blood group incompatibility. Acta Paediatr Scand 1991; 80: 163-166
68. Rubo J, Albrecht K, Lasch P. et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. J Pediatr 1992; 121: 93-97
69. Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: Factors associated with clinical efficacy. Biol Neonate 1996; 70 : 69 -74
70. Trevett TN, Dorman K, Lamvu G. Moise KJ Jr. Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and newborn. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 478-482
71. Marin Gabriel MA, Martin MJ, Lliteras FG, et al. Assessment of the new Ballard score to estimate gestational age. An Pediatr 2006; 64: 140-145
72. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991; 119: 417-423

73. Katar S, Deveciöglu C, Özel A.K, Sucaklı İ. Kan değişimi yapılan yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etyoloisinin değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi 2006; 33: 174-177
74. Beşli EB, Metin F, Yükselgüngör H, Işcan M, Özçay S. Kliniğimizde izlenen 207 hiperbilirubinemili term yenidoğanın retrospektif değerlendirilmesi. Göztepe Tıp Dergisi 2002; 17: 151-153
75. Sanpavat S. Exchange transfusion and its morbidity in ten-year period at King Chulalongkorn Hospital. J Med Assoc Thai 2005; 88: 588-592
76. Çetinkaya ř, Özönlü T. Exchange transfüzyon. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2007; 6: 127-145