



T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TERM DOĞAN, 1-3 AYLIK UZAMIŞ SARILIK İLE BAŞVURAN
BEBEKLERDE ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİN VE TANIDA
ETKİLİ DEĞİŞKENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra AYTAÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/ 2024



T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TERM DOĞAN, 1-3 AYLIK UZAMIŞ SARILIK İLE BAŞVURAN
BEBEKLERDE ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİN VE TANIDA
ETKİLİ DEĞİŞKENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra AYTAÇ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aysel ÜNLÜSOY AKSU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Tez sürecim ve uzmanlık eğitimim boyunca tecrübeleriyle bana yol gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Aysel ÜNLÜSOY AKSU'ya ...

Asistanlık eğitimi boyunca iyi bir pediatrist olma yolunda bizi destekleyen eğitim sorumlumuz, değerli hocamız Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU'na...

Tez sürecimde manevi desteklerinden dolayı Çocuk Gastroenterolojisi Anabilim Dalı'nın değerli hocaları ve uzmanlarına...

Uzmanlık yolunda beraber yürümekten çok keyif aldığım, mutlulukları paylaşıp zorlukları birlikte göğüslediğimiz, her anımda yanımda olan canım arkadaşlarım Ayşe YILMAZ CANDAR, Elif YILMAZ, Esra AKBULUT'a, hekimlik yoluna beraber adım attığım ve arkadaştan öte kız kardeşim olan Tuğba AFŞİN ERDOĞDU'ya, kendi meslek hayatının başında karşılaşp can dostu olduğumuz Deniz DOĞAN'a, bir ailenin içinde gibi hissettiren eş kıdemlerim, çalışma arkadaşlarım, uzman abla ve abilerime...

Bana vicdanlı ve iyi bir hekim olmaktan önce vicdanlı ve iyi bir insan olmayı öğreten, attığım her adımda şefkatle destekleyip yanımda olan, sevgiyle büyüten annem Mehtap AYTAÇ ve babam Yüksel AYTAÇ'a, var oldukları için çok şanslı hissettiğim, hayatımı çiçek bahçesine çeviren, en büyük destekçilerim ablam Çağla AYTAÇ MUSAL, kardeşim Sıla AYTAÇ'a, bana abi sahibi olmanın mutluluk ve güven duygusunu tattıran Mustafa MUSAL'a ve evimize neşe katan, canımdan çok sevdiğim yiğenlerim Demir Aras MUSAL ve Çınar MUSAL'a...

Uzmanlık yolu gibi beraber çıktığımız her yolda elimi hiçbir zaman bırakmayan, sevgisini şefkatini hep hissettiren, başardığım her şeyde benim kadar emeği olan, fikirleriyle doğru kararlar vermeme sağlayıp yoluma ışık tutan, kurduğum hayallerin mimarı ve başkahramanı, yol arkadaşım Aycan YELGEL'e ...

Tüm kalbimle teşekkür ederim...

Dr. Büşra AYTAÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
GRAFİK LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI.....	2
2.2. UZAMIŞ SARILIĞIN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
2.3. UZAMIŞ SARILIĞIN ETİYOLOJİSİ.....	6
2.3.1. Anne Sütü Sarılığı.....	6
2.3.2. Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği	8
2.3.3. Crigler Najjar Sendromu	8
2.3.4. Gilbert Sendromu	8
2.3.5. Konjenital Hipotiroidi	8
2.3.6. Metabolik ve Genetik Bozukluklar	9
2.3.7. Enfeksiyonlar	9
2.3.8. Pilor Stenoza	9
2.3.9. Ekstravasküler Kan	9
2.3.10. Konjuge Hiperbilirubinemiler.....	10
3. MATERYAL VE METOD	11
3.1. İstatistiksel Analiz	12
4. BULGULAR	14
4.1. BEBEĞE AİT BULGULAR.....	15
4.2. ANNEYE AİT BULGULAR	19
4.3. LABORATUVAR TESTLERİ BULGULARI.....	19
4.4. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ BULGULARI	27
5. TARTIŞMA.....	30

6. SONUÇLAR.....	42
7. KAYNAKLAR.....	44
8. ÖZGEÇMİŞ.....	49
9. EKLER	50
EK-1: HASTA TAKİP FORMU	50
EK-2: ETİK KURUL ONAYI	52



KISALTMALAR

ALT	: alanin transferaz
aPTT	: aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASD	: atriyal septal defekt
AST	: aspartat transferaz
BDG	: bilirubin diglukronid
BMG	: bilirubin monoglukronid
BSEP	: safra tuzu atılım pompası
C/S	: sezaryen seksiyö
CMV	: Sitomegalovirus
EGF	: epidermal büyüme faktörü
EKO	: ekokardiyografi
G6PD	: glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
GALT	: galaktoz-1 fosfat üridil transferaz
GDM	: gestasyonel diyabetes mellitus
GGT	: gama glutamil transferaz
HO	: hem oksijenaz
HSV	: Herpes Simplex virüs
IL	: interlökin
INR	: Uluslararası normalizasyon oranı
İYE	: idrar yolu enfeksiyonu
LDH	: laktat dehidrogenaz
LV	: sol ventrikül
MCHC	: Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu
MRKP	: manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
OATP	: organik anyon taşıma proteini
PDA	: patent duktus arteriyozus
PFO	: patent foramen ovale
PS	: pulmoner stenoz
PT	: protrombin zamanı
RES	: retikuloendotelial sistem
sT4	: serbest tiroksin

TB	: total bilirubin
TFUS	: transfontanel ultrasonografi
TSH	: tiroid stimulan hormon
UDPGT1A1	: üridin difosfat glukurosiltransferaz 1A1
USG	: ultrasonografi
VSD	: ventriküler septal defekt



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Yenidoğanda uzamış indirekt/direkt hiperbilirubinemi nedenleri.....	6
Tablo 2.	Bebeklerin demografik özelliklerine, hastane yatışlarına, tedavi ve beslenme durumuna göre grupların karşılaştırılması	16
Tablo 3.	Yenidoğan yoğun bakım yatış nedenlerine göre grupların karşılaştırılması	17
Tablo 4.	Sarılık süresi, başvuru yaşı ve ilk etiyolojik tetkikin yapıldığı bebek yaşına göre grupların karşılaştırılması.....	18
Tablo 5.	Poliklinik başvurularına göre grupların karşılaştırılması	18
Tablo 6.	Anneye ait hastalıklar ve anne-baba arası akrabalığın karşılaştırılması	19
Tablo 7.	Hemogram sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	20
Tablo 8.	Biyokimya sonuçlarına göre grupların karşılaştırılması.....	21
Tablo 9.	Serum tiroid hormonları düzeylerine göre grupların karşılaştırılması	21
Tablo 10.	Tam idrar tahlilinde piyüri ve idrar kültüründe üreme sonuçlarına göre grupların karşılaştırılması.....	22
Tablo 11.	Piruvat kinaz enzim düzeyi sonuçlarına göre grupların karşılaştırılması	24
Tablo 12.	Metabolik tetkiklerin sonuçlarına göre anormal bulguları olan hasta sayılarının grup arası karşılaştırılması.....	25
Tablo 13.	Görüntüleme yöntemleri sonuçlarına göre anormal bulguları olan hasta sayılarının gruplar arası karşılaştırılması	28

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Bilirubin hepatobiliyer transport mekanizması 3
- Şekil 2.** Bilirubin sentezi, metabolizması ve transportu 5



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1.	Uzamış sarılıkla izlenip tanı alan hastaların tanılarının oranları.....	15
Grafik 2.	Gruplara göre tam idrar tahlilinde piyüri sonuçlarının oranları	22
Grafik 3.	Gruplara göre idrar kültüründe üreme oranları	23
Grafik 4.	Grup 1 ve grup 2’de piruvat kinaz sonuçlarına göre hasta sayısı oranları.....	24



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada term doğan, 1-3 aylık bebeklerde uzamış sarılığın yönetiminde; hastalık tanısı konulan ve hiperbilirubinemi etiyolojisi belirlenemeyen ancak kendiliğinden bilirubin düzeyleri düzelen herhangi bir hastalık tanısı almayan bebeklerin demografik bilgileri, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri sonuçları istatistiksel önemli veya önemsiz değişkenler olarak belirlenerek, tanıda etkisi olmayan değişkenlerin hastane başvuru sıklıklarının ve sağlık harcamalarındaki yükünün araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2022- Haziran 2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Gastroenterolojisi, Çocuk Hematoloji, Çocuk Metabolizma polikliniklerine başvuran term doğan, 1-3 ay arasındaki, total bilirubin düzeyi 5 mg/dL' nin üzerinde olan bebeklere ait bilgiler hastanenin bilgi işlem sistemindeki dosya kayıtlarından geriye dönük incelenerek istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların %58,2'sinin erkek, %88,3'ünün doğum haftasının 37-40 hafta aralığında, %61,4'ünün doğum şeklinin C/S, %41,8'inin doğum ağırlığının 3000-3500 gram aralığında olduğu, %84,2'sinin sadece anne sütü ile beslendiği ve %74,6'sında kilo alımının 30-40 gr /gün aralığında olduğu bulunmuştur. Hastalar; grup 1, uzamış sarılıkla takip edilip bir hastalık tanısı alan ve grup 2, etiyolojik neden bulunmayan ve sarılığı kendiliğinden gerileyen olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Grup 1'de 109, grup 2'de 257 bebek yer almıştır. Hastalara ilk etiyolojik tetkikin yapıldığı yaş grup 1'de ortalama $26,9 \pm 1,4$, grup 2'de $31 \pm 0,9$ gün olup; grup 1'de etiyoloji araştırmasına daha erken başlanıldığı saptanmıştır. Yenidoğan döneminde yatış öyküsü olanlar ve fototerapi tedavisi alanlar grup 1'de grup 2'ye göre fazla oranda bulunmuştur ($p<0,001$). Sarılıkla başvuru yaşı, sarılık süresi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik başvuru sayısı, hastanın kaç yan dal polikliniğine başvurusu olduğu, yan dal poliklinik başvuru yaşı değişkenleri gruplar arasında istatistiksel farklı bulunmamıştır. GGT yüksekliği, idrar tahlilinde piyüri varlığı, idrar kültüründe üreme olması, piruvat kinaz enzim düzeyi düşüklüğü grup 1'de grup 2'ye göre istatistiksel anlamlı olarak fazla saptanmıştır ($p<0,05$). Grup 2'de en çok tetkik edilen hastada 3419,7₺ (106,2\$) sağlık harcaması olup; 2024 Türkiye asgari ücretinin %20,1'idir.

Sonuç: Çalışmamızda hastaların %70,2'sinde etiyolojinin belirlenemediği ve sarılığın kendiliğinden gerilediği görülmüş ve hastalar geç tip anne sütü sarılığı olarak değerlendirilmiştir. Etyolojiye yönelik hastalık tanısı alan ve kendiliğinden hiperbilirubineminin gerilediği 2 grupta da hastane başvuru sayılarının farklı olmadığı ve sağlık harcamalarının fazla olduğu saptandı. Uzamış sarılık ile izlenen 3 ay altındaki bebeklerde en sık görülen tanılara yönelik yapılan tetkikler ile sağlık harcamalarındaki yk 2024 Türkiye asgari ücretine göre %18,4 oranında azaltılır.

Anahtar kelimeler: etiyoloji, hiperbilirubinemi, infant, uzamış sarılık, maliyet

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to analyze the management of prolonged jaundice in term infants aged 1-3 months. It focused on determining the demographic information, laboratory and imaging results of infants diagnosed with disease causing hyperbilirubinemia and infants with unexplained hyperbilirubinemia that resolved spontaneously without diagnosis. The aim was to identify statistically significant or insignificant variables and to examine the frequency of hospital visits and the burden of healthcare costs associated with variables that do not affect diagnosis.

Materials and Methods: The records of term infants aged 1-3 months, with total bilirubin levels above 5 mg/dL, presented to the Pediatric Health and Diseases, Pediatric Gastroenterology, Pediatric Hematology, and Pediatric Metabolism Clinics of Ankara Bilkent City Hospital between June 2022 and June 2023 were retrospectively reviewed and statistically compared.

Results: Of the patients, 58.2 % were male, 88.3 % were born between 37 and 40 weeks gestation, 61.4 % were delivered by cesarean section, 41.8 % had a birth weight between 3000 and 3500 grams, 84.2 % were exclusively breastfed, and 74.6 % had a weight gain of 30 to 40 grams per day. The patients were divided into two groups: Group 1 included those diagnosed with a specific cause of prolonged jaundice, and Group 2 included those with unexplained jaundice that resolved spontaneously. Group 1 included 109 infants, while Group 2 included 257 infants. The mean age at which the first etiologic investigations were performed was 26.9 ± 1.4 days in group 1 and 31 ± 0.9 days in group 2, suggesting that etiologic investigations began earlier in group 1. Hospitalizations during the neonatal period and phototherapeutic treatments were more frequent in group 1 than in group 2 ($p < 0.001$). Variables such as age at onset of jaundice, duration of jaundice, number of visits to the Child Health and Disease Clinic.

Hospitalization during the neonatal period and phototherapeutic treatments were more frequent in group 1 than in group 2 ($p < 0.001$). Variables such as age at onset of jaundice, duration of jaundice, number of visits to the Child Health and Disease Clinic, number of visits to the specialty clinics, and age at visits to the specialty clinics did not differ statistically between the groups. Elevated GGT levels, the presence of pyuria on urine tests, positive urine cultures and low pyruvate kinase

enzyme levels were statistically more significant in group 1 than in group 2 ($p<0.05$). The highest healthcare cost for a baby in Group 2 was ₺3419.7 (\$106.2), which is 20.1% of the Turkish minimum wage in 2024.

Conclusion: In our study, the etiology of jaundice could not be determined in 70.2% of patients, and the jaundice resolved spontaneously, with these cases being classified as late-type breast milk jaundice. The number of hospital visits and healthcare costs were high in both groups, regardless of whether a specific disease was diagnosed or the hyperbilirubinemia resolved spontaneously. The burden of healthcare costs could be reduced by 18.4% compared to Turkey's 2024 minimum wage by focusing on the most common diagnoses and associated tests in infants under 3 months with prolonged jaundice.

Keywords: etiology, hyperbilirubinemia, infant, prolonged jaundice, cost

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık terimi; serum total bilirubin (TB) değerinin 5 mg/dL'yi aştığı durumlarda bilirubin pigmentinin ciltte ve skleralarda birikmesi sonucunda cilt ve skleraların sarı renkte görünmesini ifade eder. Term bebekte yaşamın 14. gününden, preterm bebekte 21. gününden sonra sarılığın devam etmesi uzamış sarılık olarak tanımlanır. (1,2) Hiperbilirubineminin hematolojik, enfeksiyöz, metabolik, genetik ve hepatobiliyer birçok nedeni ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Sarılık; term yenidoğanların %60'ında, pretermilerin %80'inde yaşamın ilk haftasında fizyolojik olarak görülür. (2) Uzamış sarılık ise yenidoğanların %2-15'ni etkileyerek hastaneye en sık başvuru sebeplerinden birini oluşturur. (1) Bu hastaların büyük çoğunluğunda neden anne sütü sarılığıdır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde formül mama ile beslenenlere göre sarılık daha uzun sürer ve %15-40'ında uzamış sarılık görülür. (1)

Günümüzde 1-3 aylık uzamış sarılığı olan, term doğan bebeklerin birçoğu Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine ve yan dal polikliniklerine yönlendirilmekte; patolojik sarılık atlanmaması adına çok sayıda tetkik ve görüntüleme yapılmakta, sağlık harcamaları ve iş yükü artmaktadır. Bu çalışmada term doğan, 1-3 aylık uzamış sarılığı olan bebeklerde geç anne sütü sarılığı dışında herhangi bir hastalık tanısı için değişkenlerin, uzamış sarılık yönetiminde patolojik sarılık etiyolojik nedenlerine yönelik hastane başvuruları ve tetkiklerin sağlık harcamalarındaki yükünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Eritrositlerde bulunup oksijen taşıma görevi yapan hemoglobinin; 'hem' olarak adlandırılan kısmının yıkımı ile oluşan non-polar, lipit-çözünür aktif son ürünü olan pigment 'bilirubin' adını alır. (3) Bilirubin metabolizmasında ana basamaklar; bilirubin sentezi, plazmada taşınması, karaciğere alımı, konjugasyon, safraya atılması ve bağırsaktan geri emilimidir. (4,5) Bilirubin üretimi arttığında ve/ veya eliminasyonu azaldığında yenidoğanda sarılık meydana gelir. Oldukça yaygın görülmesine rağmen kernikterus ve nörogelişimsel komplikasyonlara yol açabilecek şiddetli hiperbilirubineminin (> 20 mg/dL) çok daha nadir olduğu ve hastaların %2'sinden azını etkilediği bilinmektedir. (6)

2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

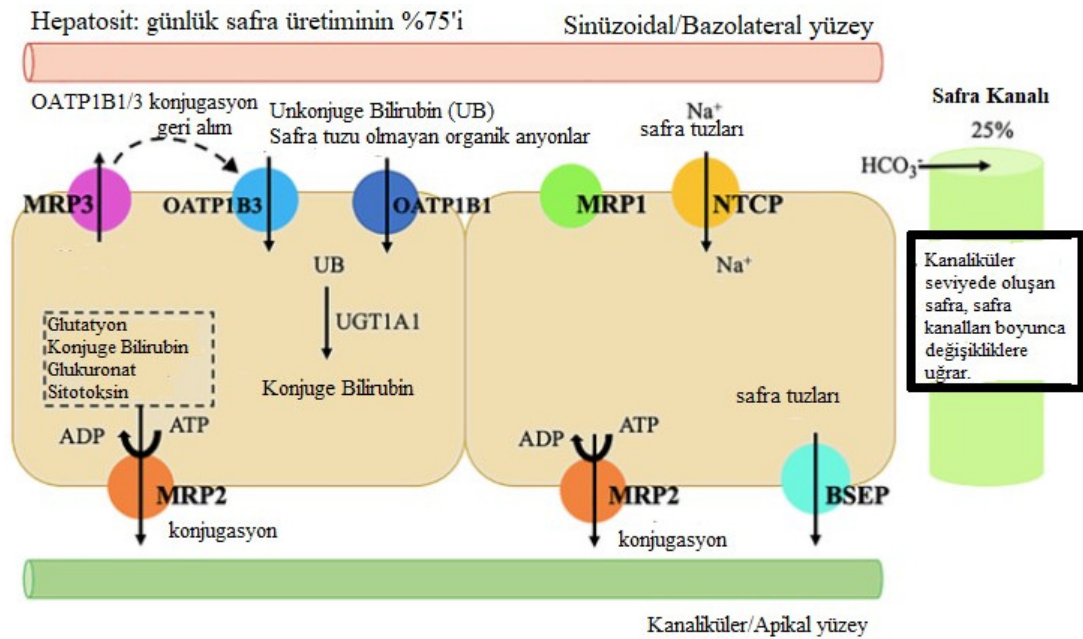
Bilirubinin yaklaşık %80-90'ı eritrositlerin retiküloendotelial sistemde (RES) yıkılması ile açığa çıkan hemden meydana gelir. Geri kalan %20'si ise inefektif eritropoez ve hem içeren diğer proteinlerin (miyoglobin, sitokrom ve katalaz) yıkımı sonucu oluşur. (3,4) RES' de hem yıkım yolağının ilk basamağında görevli olan hem oksijenaz (HO) enzimi hız sınırlayıcı basamağı oluşturur ve hem yükü arttıkça aktivitesinde artış görülür. Hem, HO enzimi ile biliverdine; biliverdin, biliverdin redüktaz enzimi ile unkonjuge bilirubine dönüşür. (7)

Fizyolojik olarak unkonjuge bilirubin serumda albümin ile bağlanır ve bu albümin-bilirubin kompleksi, bilirubinin dokulara hareketini sınırlar. Öte yandan bazı yenidoğanlarda artan bilirubin yükü, albümin üzerinde yeterli bilirubin bağlanma alanı bulunmaması ve özellikle pretermelerde asidoz durumunda albümine bağlanma kapasitesinin azalması sistemik dolaşımda bağlanmamış unkonjuge bilirubin oranının yüksek oluşuna neden olur. (7)

Unkonjuge bilirubin (ZZ molekülü) sıkıştırılmış molekül içi hidrojen bağı içermesi nedeniyle suda az çözünür, oldukça lipofiliktir ve bu nedenle dokularda birikme eğilimindedir. Aynı zamanda yenidoğanda kan-beyin bariyerini geçebilir, kanda düzeyi arttığı durumlarda nörolojik toksisitelere neden olabilir. (7) Fototerapi; unkonjuge bilirubinin izomerizasyonu ile moleküler içi hidrojen bağlanmasını azaltarak, bilirubini suda daha çözünür hale getirir ve idrar yoluyla dolaşımdan atılımını sağlar. (7)

Dolaşımda albümine bağlı olarak taşınan bilirubin hücre dış yüzeyinde albüminden ayrılarak hepatosit içine taşınır. Bu taşıma, kısmen taşıyıcı aracılı pasif difüzyon ve organik anyon taşıma proteini (OATP) tarafından gerçekleştirilir. Bilirubin hepatosit içinde glutatyon-S-transferaz A (ligandin) veya beta-ligandin (Y proteini) adlı proteinlere bağlanır. Z proteini ise diğer bir taşıyıcı proteindir ve bilirubine daha düşük bir afinite ile bağlanır. (3)

Safra oluşumu hepatositte, kanaliküler seviyede başlar (günlük safra üretiminin %75'i) ardından safra kanalları boyunca modifikasyonlar yapılır (günlük üretimin %25'i). (8) Unkojuge bilirubin; üridin difosfoglukuronozil transferaz 1A1 (UDPGT1A1) adlı enzim tarafından katalizlenerek endoplazmik retikulumda gerçekleşen hepatik konjugasyon ile glukuronik asitle birleştikten sonra suda çözünür olan bilirubin monoglukronid (BMG) ve bilirubin diglukronid (BDG) haline gelir. (3,7) UDPGT1A1 düzeyleri yaşamın ilk haftasında çok düşüktür ve birinci haftadan sonra hızla artarak ikinci haftada erişkin düzeyine kadar yükselir. (5,9) BMG ve BDG; MRP2 taşıyıcıları aracılığıyla hepatositlerden safra kanalına atılırken bir kısmı ise MRP3 taşıyıcıları aracılığıyla sinuzoidal kana geri taşınır. OATP1B1/B3 taşıyıcıları ile sinuzoidal kandan hepatositlere geri alınır ve safra yoluyla atılır. Safra tuzlarının hepatobiliyer taşınması ise safra tuzu atılım pompası (BSEP) adında farklı bir sistem tarafından gerçekleştirilir. (7)



Şekil 1. Bilirubinin hepatobiliyer transport mekanizması (8)

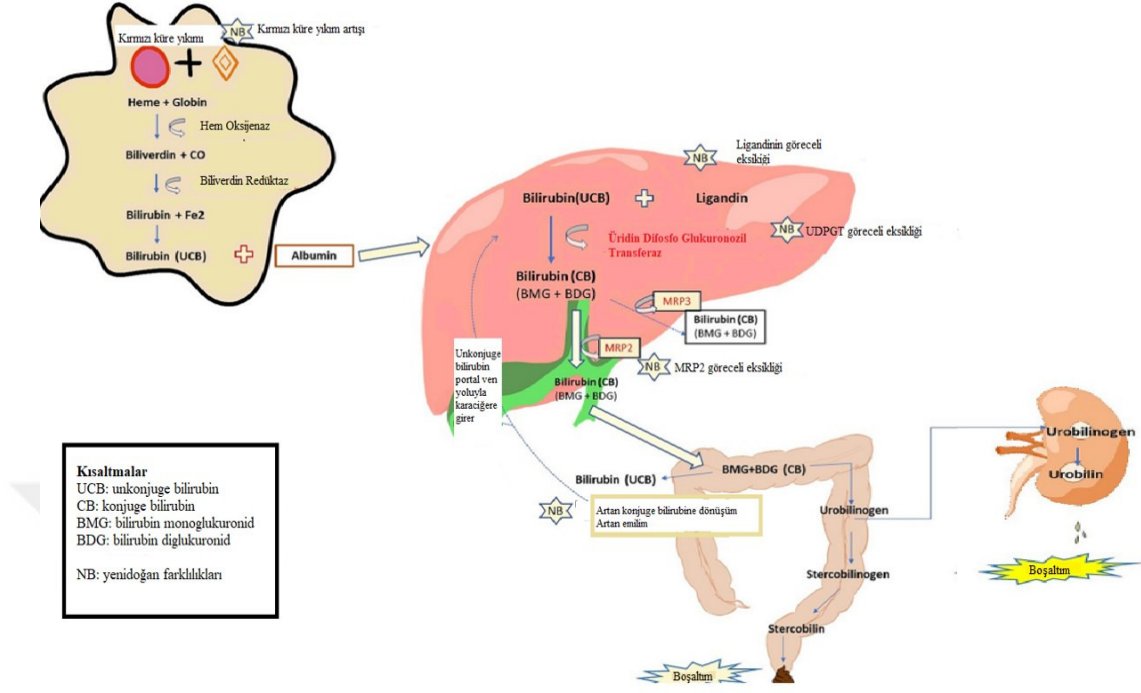
Konjuge bilirubin, safra ve bağırsaklara geçtiğinde burada bakteriler tarafından hidrolize edilir ve ürobilinojene dönüşür. Ürobilinojen daha sonra oksitlenerek dışkının rengini veren madde olan sterkobilini oluşturur. Bilirubin bağırsaklara geçmezse dışkı soluk kil rengini alır, bu duruma "akolik dışkı" denir. Yenidoğanlarda konjuge bilirubinin önemli bir kısmı ince bağırsakta beta-glukuronidaz tarafından hidrolize edilir ve unkonjuge bilirubin olarak enterohepatik siklus yoluyla dolaşıma geri döner. Bu süreçte anne sütündeki beta-glukuronidaz miktarı ve aktivitesinin de uzamış sarılığa katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. (10)

Bilirubin kanda 4 değişik halde bulunabilir; konjuge bilirubin, albümine bağlanmamış serbest bilirubin, albümine geri dönüşümlü olarak bağlı unkonjuge bilirubin, albümine kovalent bağlarla bağlı konjuge bilirubin olan delta bilirubin. (11) Delta bilirubin; toksik ve enzimatik olmayan şekilde albüminle kovalent olarak bağlanmış bir komplekstir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak uzun bir yarı ömre sahiptir; idrar veya safra ile atılmaz. Delta bilirubin; konjuge bilirubinin aşırı yükseldiği durumlarda gerçekleştiği için sadece kolestazlı hastalarda görülür. (12) Bilirubin diazo (van den Berg) reaksiyonu ile parçalanma sonrası ölçülebilir hale gelmektedir. Konjuge bilirubin direkt olarak hızlı bir biçimde diazo ayracıyla parçalanır ve bu ürüne direkt bilirubin denir. (11)

Unkonjuge bilirubin ise içerdiği internal hidrojen bağlarından dolayı daha yavaş bir şekilde reaksiyona girer. Bu reaksiyonu hızlandırmak için ortama etanol gibi akseleratörlerin (kimyasal olayların hızını arttıran madde) ilave edilmesi gerekir. Böylece ortamda akseleratör yok iken yapılan ölçüm direkt bilirubin düzeyini verirken, akseleratörün varlığında yapılan ölçüm ise total bilirubin konsantrasyonunu vermektedir. İndirekt bilirubin değeri ise total bilirubinden direkt bilirubinin çıkarılmasıyla elde edilmektedir. (11) Yeni bir yöntem olan Ektachem Slide yönteminde ise total, konjuge ve unkonjuge bilirubin fraksiyonları ölçülür ve delta bilirubin hesaplanır. (13)

Konjuge bilirubin ölçümü değişmez, standart referans aralığı 0–0,2 mg/dL'dir. Ancak direkt bilirubin seviyeleri; sıcaklık, pH ve zaman gibi reaksiyon koşullarındaki küçük değişikliklere bağlı olarak farklılık gösterebilir. (14,15) Normal varsayılan yenidoğan değerlerini ölçmek ve üst sınırları belirlemek için her hastane laboratuvarı kendi direkt bilirubin referans aralığını oluşturmalıdır. Konjuge bilirubinin çok arttığı durumlarda delta bilirubin seviyesi artar ve albumin klirensi ile yavaş düşer. Hastanın

karaciğer problemi çözülüp konjuge bilirubin düzeyi azalsa da delta bilirubin yüksek kalabilir. (14,15)



Şekil 2. Bilirubin sentezi, metabolizması ve transportu (7)

2.2. UZAMIŞ SARILIĞIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Hiperbilirubineminin etki süresi ve şiddeti; cinsiyet, ırk, genetik yapı, coğrafi bölge, anne yaşı, doğum ağırlığı, gestasyon haftası, yenidoğanın beslenme şekli ve miktarı gibi faktörlere bağlı olarak değişebildiği bildirilmiştir. (16–18)

Asya kökenli bebeklerde, Avrupalı, Amerikalı beyazlara ve Afrika kökenlilere göre genellikle daha yüksek serum bilirubin seviyeleri görülür. (2,5,19) Diğer yandan; glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği Afrika kökenli bebeklerde, Gilbert sendromu ise Asya kökenlilerde daha yaygındır. Bu farklılıkların nedenlerinden biri UDPGT1A1 genindeki varyasyonlardır. (2,16,19,20)

Yenidoğanlarda düşük doğum ağırlığı, gestasyon haftasının küçük olması, erkek cinsiyet, ileri anne yaşı, maternal diyabet-makrozomik bebek, trizomi 21, polistemi, oksitosin indüksiyonu, ilaçlar (K3 vitamini, bupivakin), anne sütü ile beslenme, doğumdan sonra yeterli kilo alımının olmaması, patolojik düzeylerdeki kilo

kaybı ve sarılık geçiren kardeş öyküsü bulunması gibi faktörler hiperbilirubinemi görülme riskini artırır. (2,21)

2.3. UZAMIŞ SARILIĞIN ETİYOLOJİSİ

Uzamış sarılığın etiyolojisini belirlemek için ayrıntılı öykü ve fizik muayeneden sonra ilk aşamada direkt ve indirekt hiperbilirubinemi ayrımı yapılmalıdır. Hastada direk bilirubinemi yoksa tam kan sayımı, biyokimya, TSH ve sT4, tam idrar tahlili, idrar kültürü, kan grubu tetkikleri takip ve tedavi açısından yeterlidir; ancak direk hiperbilirubinemi, akolik gaita, koyu renk idrar ve ilk 24 saatte sarılık ortaya çıkması patolojik sarılık açısından uyarıcı olmalı ve etiyolojiye yönelik ileri tetkikler yapılarak kolestaz nedenleri araştırılmalıdır. (1,22) Yenidoğanda uzamış indirekt ve direkt hiperbilirubinemiye neden olan etiyolojik nedenler tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yenidoğanda uzamış indirekt/direkt hiperbilirubinemi nedenleri (2)

Uzamış İndirekt Hiperbilirubinemi	Uzamış Direkt Hiperbilirubinemi
1. Anne sütü sarılığı	1. Biliyer atrezi
2. Hemolitik hastalıklar	2. Neonatal hepatit
3. Konjenital hipotiroidi, hipopituitarizm	3. Koledok kisti
4. Gilbert sendromu	4. Metabolik ve genetik hastalıklar (galaktozemi, tirozinemi, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi)
5. Crigler-Najjar sendromu	5. Sepsis
6. İdrar yolu enfeksiyonu,sepsis	6. Konjenital enfeksiyonlar (TORCH)
7. Konjenital enfeksiyonlar (TORCH), konjenital sfiliz	
8. Pilor stenozu	
9. Ekstravasküler kan (sefal hematoma), polistemi	

2.3.1. Anne Sütü Sarılığı

Herhangi bir sarılık nedeninin bulunmadığı durumlarda sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde en sık görülen sarılık tipi; anne sütü sarılığı olarak adlandırılır.(23) Emzirme güçlükleri nedeni ile yetersiz kalori alımı, karaciğerin immatüritesi ve anne sütünün indirekt bilirubinin temizlenmesindeki engelleyici etkisi sonucu gelişir. (24) Anne sütü sarılığı genellikle benigndir ve tedavi gerektirmez ancak bazı durumlarda fototerapi uygulanabilir. (5,9,16,23) Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi genellikle 7. gün civarında azalmaya başlar ancak anne sütü sarılığı

olanlarda bilirubin seviyeleri 10-15. günlerde 15-20 mg/dL'ye kadar yükselebilir. Genellikle 20 mg/dL'yi geçmez, zamanla yavaş yavaş geriler ancak daha düşük değerlerde 3 aya kadar devam edebilir. (2)

Yenidoğanların beslenme içeriği; sarılığın süresini ve şiddetini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Formüle ile beslenenlerde, anne sütü ile beslenenlere göre sarılığın daha hafif ve kısa süreli olduğu bilinmektedir. Bu durum özellikle Asya ırkında daha belirgindir. (2,16,18) Anne sütü sarılığı; sarılığın başlangıç zamanına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olmak üzere ikiye ayrılır. (5)

2.3.1.1. Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı

Anne sütünün az olması, uygun olmayan emzirme teknikleri, bebeğin zayıf emmesi gibi nedenlerle bebeğin yeterince anne sütü alamaması sonucu yenidoğanlarda ilk 1 hafta içinde ortaya çıkar. (2,3) Yetersiz anne sütü alımına bağlı gecikmiş mekonyum pasajı nedeni ile bilirubinın enterohepatik dolaşımına geri emiliminin artması da hiperbilirubinemiye katkıda bulunan bir diğer faktördür. (5,25)

2.3.1.2. Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı

Anne sütü alanların %10-30'unda görülür, bilirubin değerleri 4.günden başlayarak giderek artar ve 10-15.günlerde 5-10 mg/dL'ye ulaşır. (2,5) Çoğunlukla 2-3 hafta sürer ancak bazen 4-12 haftaya kadar da uzayabilir. Nadir de olsa bazı yenidoğanlarda bilirubin seviyesi 25 mg/dL'nin üzerine çıkarak bilirubin ensefalopatisine neden olabilmektedir.(2,5) Erken başlangıçlı anne sütü sarılığından farklı olarak yenidoğanların kilo alımları ve gastrointestinal fonksiyonları normaldir. Çünkü geç başlangıçlı anne sütü sarılığı; anne sütünün biyolojik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. (17,26) Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı ile ilişkilendirilen genetik faktörler ise UDPGT1A1 geninin promotor bölgesindeki varyans ve OATP-2'yi kodlayan genlerin polimorfizmi olarak belirlenmiştir. (25,26)

Anne sütünde bulunan bileşenlerden pregnan 3- α ve 20- β -diol'ün UDPGT1A1 enzimini inhibe ederek; epidermal büyüme faktörü (EGF) ve interlökin (IL)-1 β 'nin ise intestinal sistemdeki enterositlerin stimülasyonu ile beta-glukuronidaz aktivitesini artırarak sarılığa neden olduğu düşünülmektedir. (26) Anne sütündeki enzimlerden beta-glukuronidaz enterohepatik dolaşımını artırarak; lipaz ise trigliseridleri

parçalayarak nonesterifiye yağ asitleri oluşturarak UDPGT1A1 enzim aktivitesini inhibe ederek sarılık oluşumuna katkıda bulunur. (3,26)

2.3.2. Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği

Glukoz-6-fosfat dehidrogenazın temel görevi hücrelerdeki oksidatif stresin neden olduğu hasarı önlemektir. (2,5) G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda oksidatif stresin arttığı durumlarda (enfeksiyon, ilaçlar vb.) hemoliz gelişir ve buna bağlı sarılık görülür. Sarılık 2-3. günlerde ortaya çıkmaya başlar. Uzamış sarılık, G6PD eksikliğinin ilk belirtisi olabilir. (5,27)

2.3.3. Crigler Najjar Sendromu

Crigler Najjar tip 1 sendromu otozomal resesif geçiş gösteren ve UDPGT enziminin tam yokluğu ile karakterize bir hastalıktır. Doğumdan sonraki ilk 3 günde ortaya çıkan, ilk ay içerisinde 25-35 mg/dL'ye kadar ulaşan ve kernikterusa neden olabilecek ciddi indirekt hiperbilirubinemi görülür. UDPGT enzimini indükleyen fenobarbital gibi ilaçlar tedavide etkili değildi, karaciğer nakli kesin tedavidir. (5) Otozomal resesif geçiş gösteren Crigler Najjar tip 2 sendromunda UDPGT1A1 enzim aktivitesi azalmıştır. Tip1'den daha sık ancak daha benign seyirlidir. Tedavide fenobarbital etkili görülmüştür. (5)

2.3.4. Gilbert Sendromu

Otozomal resesif geçişli, UDPGT1A1 geninin promotor bölgesindeki mutasyonun neden olduğu; karaciğer hasarı ve hemoliz olmaksızın yaşam boyu hafif düzeyde indirekt hiperbilirubinemi ile seyreden bir hastalıktır. UDPGT1A1 enzim aktivitesinde ve bilirubinin hepatositlere alımında azalma sonucunda sarılık meydana gelir. (5)

2.3.5. Konjenital Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi; UDPGT1A1 enzim aktivitesini azaltarak yenidoğanların yaklaşık %10'unda hiperbilirubinemi ve uzamış sarılığa neden olmaktadır. Tedaviye başlandıktan sonra sarılık hızlı bir şekilde geriler. (5)

2.3.6. Metabolik ve Genetik Bozukluklar

Galaktozemi, tirozinemi ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi hastalıklar karaciğer hasarına bağlı direkt hiperbilirubinemiye neden olarak yenidoğan döneminden itibaren sarılık ile karşımıza çıkabilir. (3,28)

2.3.7. Enfeksiyonlar

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve sepsis yenidoğanda sarılığa en sık neden olan enfeksiyonlardır. Yapılan bir araştırmada sarılıkla en ilişkili enfeksiyonun İYE olduğu görülmüştür. (29) İYE'nin 8 haftadan küçük, ateşli bebekler arasında görülme sıklığı %5-11 arasındadır. (29) İYE'li bebeklerde üriner sistem anomalilerinin insidansı %30-55'dir, en yaygın neden vezikoüreteral reflüdür. Uzamış sarılık ise İYE'nin ilk belirtisi olabilir. (29)

Enfeksiyon sürecinde hemoliz nedeniyle bilirubin konsantrasyonu artarken; bozulmuş konjugasyon ve azalmış eliminasyonun da etkisiyle indirekt hiperbilirubinemi gelişmektedir. (3) TORCH gibi konjenital enfeksiyonlarda ise indirekt ve direkt hiperbilirubinemi beraber görülebilir. (3)

2.3.8. Pilor Stenozu

Hayatın 2. veya 3. haftasında fışkırır tarzda, safrsız kusma ile karakterize olan pilor stenozunda; UDPGT1A1 aktivitesinde azalma ve yavaşlamış intestinal pasaj nedeniyle enterohepatik siklusa artma sonucu sarılık gözlenir. (5)

2.3.9. Ekstravasküler Kan

Sefal hematoma; doğum sırasında subperiosteal bölgeye kanama sonucu yenidoğanların yaklaşık %1-2'sinde gelişir ve rezorbsiyonu sırasında bilirubin artışına neden olur. (3) Sürrenal hematoma ise yenidoğanda çok daha nadir olup; anemi, nedeni açıklanamayan sarılık, karında kitle veya adrenal yetmezliğe kadar değişen klinik bulgulara neden olabilir. (30) Özellikle klinik prezentasyonu hafif olan sürrenal hemorajilerin tanısının konulmasını ultrasonografi önemli ölçüde kolaylaştırır. Sürrenal hematoma için risk faktörleri zor doğum, makrozomik bebek, asfiksi, sepsis ve hemorajik hastalıklardır. Erkek cinsiyet, kızlardan; sağ adrenal bez, soldan daha çok etkilenir. Bilateral tutulum ise vakaların %10-15'inde görülmektedir. (30)

2.3.10. Konjuge Hiperbilirubinemiler

Serum TB düzeyi 5mg/dL altındayken direkt bilirubin düzeyinin 1mg/dL'nin üzerinde olması veya direkt bilirubin düzeyinin TB'nin %20'sinden fazla olması durumunda direkt hiperbilirubinemiden söz edilir. (2,31) Hepatosellüler transportta, safra atılımında veya safra duktus yapısında ve fonksiyonunda meydana gelen herhangi bir bozukluk konjuge bilirubin seviyelerinin artmasına neden olur. (3) Konjuge hiperbilirubinemiye yol açan hastalıklar arasında metabolik ve genetik hastalıklar (alfa-1 antitripsin eksikliği, biotinidaz eksikliği, galaktozemi, tirozinemi, lipid depo hastalıkları, ailesel ilerleyici intrahepatik kolestazlar, trizomi 18, trizomi 21 vb.), hematolojik hastalıklar (ağır eritroblastosis fetalis, konjenital eritropoietik porfiria), safra yolu hastalıkları (biliyer atrezi, alagille sendromu, koledok kisti) bulunur. (31)

3. MATERYAL VE METOD

Bu tez çalışması, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 No'lu Etik Kurulu'nun 25/10/2023 tarihli, 4886 sayılı kararı ile onay alınarak gerçekleştirilmiştir.

Haziran 2022- Haziran 2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Gastroenterolojisi, Çocuk Hematoloji, Çocuk Metabolizma polikliniklerine başvuran term, 1-3 ay arasındaki, total bilirubin düzeyi 5 mg/dL' nin üzerinde bebeklerin; hastanenin bilgi işlem sisteminden istatistik birimi tarafından sayılarının belirlenmesi ve dosya bilgilerinin kaydı ile geriye dönük değerlendirmeleri yapılmıştır. Term bebeklerde postnatal 14. günden sonra total bilirubin seviyesinin 5 mg/ dl' nin üzerinde olması uzamış sarılık kabul edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- 1-3 ay arasındaki term (37 hafta ve üzerinde doğan) hastalar
- Total bilirubin değeri 5 mg/dL üzerinde olan hastalar
- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Gastroenterolojisi, Çocuk Hematoloji, Çocuk Metabolizma polikliniklerinden bir veya birkaçına başvurusu olan hastalar

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri;

- Düzenli takibi olmayan ve dosya bilgileri eksik olan hastalar

Çalışmaya alınan 1-3 aylık uzamış sarılıklı term hastaların kayıtlı verilerinden; cinsiyet, gestasyon haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, zor doğum öyküsü olup olmadığı, yenidoğan yoğun bakım yatışı olup olmadığı ve olduysa nedeni, fototerapi öyküsü olup olmadığı, aşılarının ve K vitaminin yapılıp yapılmadığı, beslenme, kilo alımı, idrar-gaita rengi, kusma-emmeme semptomları, fizik muayenede hepatosplenomegali, üfürüm, fontanel bombeliği olup olmadığı değerlendirildi. Soygeçmiş öyküsünde anne yaşı, kaçınıcı gebelikten olduğu, akraba evliliği durumu, ailede bulunan kronik hastalıklar (metabolik, hematolojik, karaciğer hastalıkları), annenin hastalıkları (gestasyonel diyabet, hipotiroidi) kaydedildi.

Sarılığın süresi, sarılıkla polikliniğe ilk başvuru zamanı, yan dal polikliniğine ilk başvuru zamanı, ilk etiyolojik tetkikin yapılma zamanı, Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları polikliniği başvuru sayısı, kaç tane yan dal polikliniğine başvurduğu kaydedildi.

Laboratuvar parametrelerinden hemogram sonuçları, direkt coombs, retikülosit sayı ve yüzdesi, total- direkt ve indirekt bilirubin, üre, kreatinin, albümin, alanin transferaz (ALT), aspartat transferaz (AST), alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4) düzeyi, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), International Normalized Ratio (INR), G6PD enzimi, piruvat kinaz enzimi serum düzeyleri, tam idrar tahlili, idrar kültürü, TORCH serolojisi, sitomegalivirüs (CMV) DNA PCR, idrar şeker kromatografisi, idrar organik asitleri, kan aminoasitleri, idrar aminoasitleri, alfa-1 antitripsin serum düzeyi, biotinidaz serum düzeyi, galaktoz-1 fosfat üridil transferaz (GALT) enzim düzeyi, GALT mutasyonu; görüntüleme yöntemlerinden abdomen ultrasonografi (USG), transfontanel USG (TFUS), ekokardiyografi (EKO), manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRKP) bulguları ve karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda patoloji sonuçları değerlendirildi.

Koagülasyon parametreleri için referans aralıkları 1-3 ay arası bebeklerde; INR için 0,8-1,2, aPTT için 21-32 saniye, PT için 9,8-14 saniye olarak kabul edilmiştir.

Alfa-1 antitripsin düzeyi referans aralığı 0,9-2 g/L, biotinidaz enzim düzeyi referans aralığı 4,2-12,8 nmol/mL/dak olarak kabul edilmiştir.

USG’de kalın hipoekojen pilorik kas kütesinin gösterilmesi, pilor kas kalınlığı 3 mm veya pilor kanalı uzunluğu 17 mm üzerinde olması ve kliniğin uyumlu olması pilor stenozu açısından anlamlı kabul edilmektedir. (32)

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada hastalar Grup 1, uzamış sarılıkla takip edilip, bir hastalık tanısı alan ve Grup 2, uzamış sarılıkla izlenip etiyolojik neden bulunmayan ve sarılığı kendiliğinden gerileyen olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplar arasında demografik bilgiler, özgeçmiş-soygeçmiş bilgileri, semptomlar, muayene bulguları, laboratuvar bulguları, metabolik test ve görüntüleme sonuçları yönünden istatistiksel karşılaştırmalar yapılmıştır. Tüm değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklere yönelik oluşturulan tablolarda, kategorik veriler sıklık ve yüzde oranları, ölçüm verileri için aritmetik ortalama $\pm$ standart hata ($X \pm SX$) değerleri hesaplanmıştır. İstatistik

analizlerde parametrik test varsayımları Kolmogorov-Smirnov ve Levene's Testi ile belirlenmiştir. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, ölçüm verilerin karşılaştırılmasında varsayımlar sağlanıyorsa Student's t-testi, varsayımlar sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistik testlerde anlamlılık düzeyi $p=0,05$ edilmiştir. Power analizi sonucu alfa hata payı:0,05, etki büyüklüğü:0,25, testin gücü:0,8 alındığında çalışmanın örneklem büyüklüğü 159 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizlerde SPSS 27 paket programı kullanılmıştır.

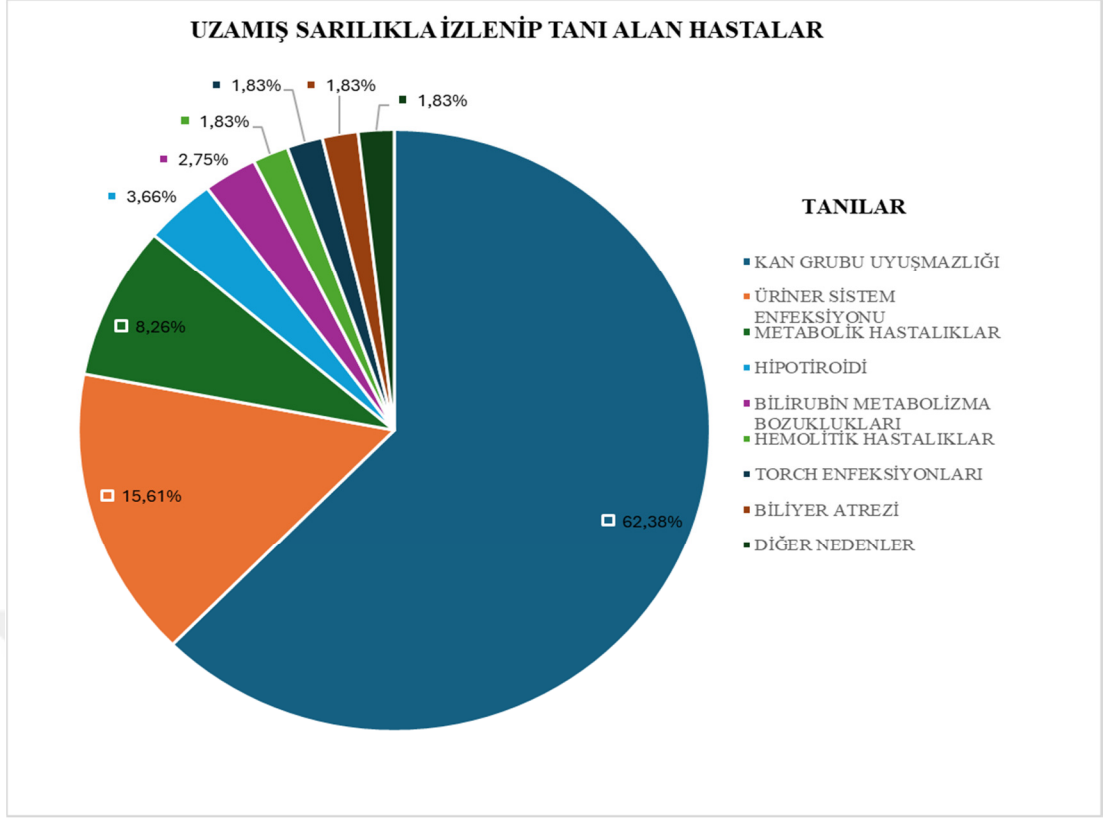


4. BULGULAR

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde Haziran 2022- Haziran 2023 tarihleri arasında total bilirubin seviyesi 5 mg/dL üzerinde olan toplam 3448 bebek tespit edilmiş olup; 3050 hasta çalışma kriterlerini karşılamaması nedeniyle dahil edilmemiştir. Uzamış sarılık tanısı alan, term, 1-3 ay arasındaki 398 hastanın 32'si düzenli takibi olmadığı için çıkarılmış, toplam 366 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 109 tanesi grup 1'de, 257 tanesi grup 2'de yer almaktadır. Grup 1'de yer alan uzamış sarılıkla izlenip tanı alan hastaların %62,4'ünü kan grubu uyumsuzlukları (n=68; 39 hasta ABO uyumsuzluğu, 19 hasta Rh uyumsuzluğu, 7 hasta subgrup uyumsuzluğu, 3 hasta ABO+Rh uyumsuzluğu), %15,6'sını üriner sistem enfeksiyonu (n=17), %8,3'ünü metabolik hastalıklar (n=9; 2 hasta fenilketonüri, 1 hasta galaktozemi, 3 hasta biotinidaz eksikliği, 1 hasta pompe hastalığı, 1 hasta alfa-1 antitripsin eksikliği, 1 hasta tirozinemi), %3,7'sini hipotiroidi (n=4), %2,8'ini bilirubin metabolizma bozuklukları (n=3; 2 hasta Crigler Najjar sendromu, 1 hasta Gilbert sendromu), %1,8'ini hemolitik hastalıklar (n=2; 1 hasta hereditör sferositoz, 1 hasta piruvat kinaz eksikliği), %1,8'ini TORCH enfeksiyonları (n=2; 1 hasta toksoplazma, 1 hasta CMV enfeksiyonu), %1,8'ini biliyer atrezi (n=2), %1,8'ini de diğer nedenler (n=2; 1 hasta sürrenal hematoma, 1 hasta pilor stenozu) oluşturmaktadır (Grafik 1).

Bu hastalardan 89'u (%82) ilk bir ay içerisinde, 20'si ise bir ayıktan sonra tanı almıştır. İlk bir ay içinde tanı konulan hastalıklar; kan grubu uyumsuzlukları, İYE ve hipotiroididir.



Grafik 1. Uzamış sarılıkla izlenip tanı alan hastaların tanılarının oranları

4.1. BEBEĞE AİT BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde %58,2'sinin (n=213) erkek, %88,3'ünün (n=323) doğum haftasının 37-40 hafta aralığında, %61,4'ünün (n=215) doğum şeklinin sezaryen seksiyon (C/S), %41,8'inin (n=152) doğum ağırlığının 3000-3500 gram aralığında olduğu görülmüştür. Hastaların %84,2'sinin (n=303) sadece anne sütü, %15,6'sının (n=56) anne sütü ve formüla, %0,3'ünün (n=1) ise sadece formüla ile beslendiği görülmüştür. %74,6'sında kilo alımı 30-40 gr /gün aralığında bulunmuştur. Zor doğum öyküsü 8 hastada olup, hasta sayısı azlığı nedeni ile istatistiksel analiz anlamlı bulunmadı. (Tablo 2)

Doğum şekline ait bilgiye 16 hastada, doğum ağırlığına ait bilgiye 2 hastada, beslenme tipine ait bilgiye 6 hastada, günlük kilo alımına ait bilgiye ise 11 hastada hastane kayıt sisteminde ulaşamamıştır.

Tablo 2. Bebeklerin demografik özelliklerine, hastane yatışlarına, tedavi ve beslenme durumuna göre grupların karşılaştırılması

					p değeri
		GRUP 1	GRUP 2	Toplam	
Cinsiyet	Kız	46 (%30,1)	107 (%69,9)	153 (%41,8)	0,920
	Erkek	63 (%29,6)	150 (%70,4)	213 (%58,2)	
	Toplam	109 (%29,8)	257 (%70,2)	366 (%100)	
Doğum haftası	37-40 hafta	96 (%29,7)	227 (%70,3)	323 (%88,3)	0,945
	40-42 hafta	13 (%30,2)	30 (%69,8)	43 (%11,7)	
	Toplam	109 (%29,8)	257 (%70,2)	366 (%100)	
Doğum şekli	Vajinal yol	42 (%31,1)	93 (%68,9)	135 (%38,6)	0,862
	C/S	65 (%30,2)	150 (%69,8)	215 (%61,4)	
	Toplam	107 (%30,6)	243 (%69,4)	350 (%100)	
Doğum ağırlığı	2000-2500 gr	8 (%36,4)	14 (%63,6)	22 (%6)	0,745
	2500-3000 gr	21 (%24,7)	64 (%75,3)	85 (%23,4)	
	3000-3500 gr	48 (%31,6)	104 (%68,4)	152 (%41,8)	
	3500-4000 gr	28 (%32,2)	59 (%67,8)	87 (%23,9)	
	>4000 gr	4 (%23,5)	13 (%76,5)	17 (%4,7)	
	<2000 gr	0	1 (%100)	1 (%0,3)	
	Toplam	109 (%29,9)	255 (%70,1)	364 (%100)	
Yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı	Var	70 (%41,2)	100 (%58,8)	170 (%46,4)	<0,001
	Yok	39 (%19,9)	157 (%80,1)	196 (%53,6)	
	Toplam	109 (%29,8)	257 (%70,2)	366 (%100)	
Fototerapi alma öyküsü	Var	62 (%41,9)	86 (%58,1)	148 (%40,4)	<0,001
	Yok	47 (%21,6)	171 (%78,4)	218 (%59,6)	
	Toplam	109 (%29,8)	257 (%70,2)	366 (%100)	
Beslenme	Anne sütü	96 (%31,7)	207 (%68,3)	303 (%84,2)	0,247
	Anne sütü ve formüla	12 (%21,4)	44 (%78,6)	56 (%15,6)	
	Formüla	0	1 (%100)	1 (%0,3)	
	Toplam	108 (%30)	252 (%70)	360 (%100)	
Kilo alımı	<20 gr/ gün	8 (%27,6)	21 (%72,4)	29 (%8,2)	0,124
	20-30 gr /gün	12 (%19,7)	49 (%80,3)	61 (%17,2)	
	30-40 gr /gün	87 (%32,8)	178 (%67,2)	265 (%74,6)	
	Toplam	107 (%30,1)	248 (%69,9)	355 (%100)	

Tüm hastalar değerlendirildiğinde %46,4'ünde (n=170) yenidoğan yoğun bakım yatışı, %40,8'inde (n=148) fototerapi alma öyküsü olduğu görülmüştür. Grup 1' de yenidoğan yoğun bakım yatışı ve fototerapi alma öyküsü olan hastaların sayısı grup 2'ye göre daha fazladır (p<0,001) (Tablo 2). Hastaların tamamında aşılardan ve K

vitamini uygulamasının yapıldığı, umbilikal damar kataterizasyon öyküsünün bulunmadığı saptanmıştır.

Semptomlar ve muayene bulguları değerlendirildiğinde; grup 1’de 8 hastada (%7,3) kusma, 2 hastada (%1,8) huzursuzluk, 3 hastada (%2,8) emmeme, 6 hastada (%5,5) hepatosplenomegali, 19 hastada (%17,4) kardiyak üfürüm olduğu görülmüştür. Grup 2’deki hastalar tanı almayan hastalar olmasına rağmen 10 hastada (%3,9) kusma, 6 hastada (%2,3) huzursuzluk, 48 hastada (%18,7) üfürüm saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde fontanel bombeliği saptanmamıştır. Grup 1’de yer alan iki biliyer atrezi tanıli hastanın dışında tüm hastaların idrar ve gaita renklerinin normal olduğu görülmüştür.

Yenidoğan yoğun bakım yatışı grup 1’de 71, grup 2’de 99 olmak üzere toplam 170 hastada saptanmıştır. Yenidoğan dönemi içinde hastane yatışlarının en fazla indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile fototerapi uygulanmak üzere olduğu saptandı. Yenidoğan yoğun bakım yatış nedenleri değerlendirildiğinde gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Yenidoğan yoğun bakım yatış nedenlerine göre grupların karşılaştırılması

		GRUP 1	GRUP 2	Toplam	p değeri
Yenidoğan yoğun bakım yatış nedeni	İHB	54 (%40,3)	80 (%59,7)	134 (%78,8)	0,106
	Solunum sıkıntısı	3 (%20)	12 (%80)	15 (%8,8)	
	Sepsis	2 (%66,7)	1 (%33,3)	3 (%1,8)	
	Üriner sistem enfeksiyonu	5 (%100)	0	5 (%2,9)	
	Sepsis, İHB ve solunum sıkıntısı	0	1 (%100)	1 (%0,6)	
	Solunum sıkıntısı ve İHB	3 (%60)	2 (%40)	5 (%2,9)	
	Konjenital kalp hastalığı	0	1 (%100)	1 (%0,6)	
	Sepsis ve solunum sıkıntısı	1 (%50)	1 (%50)	2 (%1,2)	
	Sepsis ve İHB	1 (%100)	0	1 (%0,6)	
	TORCH enfeksiyonları	1 (%50)	1 (%50)	2 (%1,2)	
	Anemi ve İHB	1 (%100)	0	1 (%0,6)	
	Toplam	71 (%41,8)	99 (%58,2)	170 (%100)	

İHB, indirekt hiperbilirubinemi

Hastalara ilk etiyolojik tetkikin yapıldığı gün grup 1’de ortalama $26,9 \pm 1,4$ gün, grup 2’de $31 \pm 0,9$ gün olup; grup 1’de etiyoloji araştırmasına daha erken başlanıldığı saptanmıştır ($p<0,05$). Sarılıkla başvuru yaşı ve sarılık süresi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Sarılık süresi, başvuru yaşı ve ilk etiyolojik tetkikin yapıldığı bebek yaşına göre grupların karşılaştırılması

	GRUP 1	GRUP 2	p değeri
	X $\pm$ SX	X $\pm$ SX	
Sarılıkla başvuru yaşı (gün)	$38,98 \pm 0,83$	$39,2 \pm 0,59$	0,758
Sarılık süresi (gün)	$34,43 \pm 1,16$	$34,17 \pm 0,79$	0,489
İlk etiyolojik tetkikin yapıldığı gün	$26,94 \pm 1,42$	$31,01 \pm 0,95$	0,026

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik başvuru sayısı, hastanın kaç yan dal polikliniğine başvurusu olduğu ve yan dal poliklinik başvuru yaşı değişkenleri için gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Poliklinik başvurularına göre grupların karşılaştırılması

	GRUP1			GRUP2			p değeri
	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum	
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik başvuru sayısı	1	0	10	1	0	6	0,211
Kaç yan dal polikliniğine başvurusu olduğu	0	0	3	0	0	3	0,150
Yan dal poliklinik başvuru yaşı (gün)	37	18	70	40	13	101	0,195

4.2. ANNEYE AİT BULGULAR

Anne yaşı grup 1’de $29,6 \pm 0,6$; grup 2’de $28,9 \pm 0,3$ olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p= 0,24$). Annenin gebelik sayısı grup 1’de ortalama 2 (minimum 1, maksimum 7), grup 2’de ortalama 2 (minimum 1, maksimum 8) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,054$).

Hastaların anne-baba akrabalığı, annede hipotiroidi ve gestasyonel diyabetes mellitus bulunması gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6). Hastane kayıt sisteminde akrabalık bilgisine 5 hastada, annede hipotiroidi öyküsüne 1 hastada, annede gestasyonel diyabetes mellitus öyküsüne ise 1 hastada ulaşılammıştır.

Ailedeki kronik hastalıklar değerlendirildiğinde karaciğer hastalığı grup 1’de 1 hastada (%0,9), grup 2’de 8 hastada (%3,1); metabolik hastalık grup 1’de 4 hastada (%3,7); kan hastalığı grup 1’de 3 hastada (%2,8), grup 2’de 3 hastada (%1,2) görülmüştür.

Tablo 6. Anneye ait hastalıklar ve anne-baba arası akrabalığın karşılaştırılması

					p değeri
		GRUP 1	GRUP 2	Toplam	
Akrabalık	Var	8 (%40)	12 (%60)	20 (%100)	0,326
	Yok	101 (%29,6)	240 (%70,4)	341 (%100)	
	Toplam	109 (%30,2)	252 (%69,8)	361 (%100)	
Annede hipotiroidi	Var	9 (%32,1)	19 (%67,9)	28 (%100)	0,784
	Yok	100 (%29,7)	237 (%70,3)	337 (%100)	
	Toplam	109 (%29,9)	256 (%70,1)	365 (%100)	
Annede gestasyonel diyabetes mellitus	Var	7 (%25,9)	20 (%74,1)	27 (%100)	0,642
	Yok	102 (%30,2)	236 (%69,8)	338 (%100)	
	Toplam	109 (%29,9)	256 (%70,1)	365 (%100)	

4.3. LABORATUVAR TESTLERİ BULGULARI

Hemogram; grup 1’de 104 hastada (%96,3), grup 2’de 245 hastada (%95,3) çalışılmıştır. Hemogram sonuçlarındaki tüm parametreler için gruplar arası istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7).

ABO uyumsuzluğu grup 1’de 104 hastada, grup 2’de 218 hastada; Rh uyuşmazlığı grup 1’de 104 hastada, grup 2’de 109 hastada araştırılmıştır. Grup 1’de ABO uyumsuzluğu 50 hastada (%48); Rh uyumsuzluğu 25 hastada (%24) saptanmıştır. Grup 1’de 14 hastada (%12,4), grup 2’de 7 hastada (%2,7) subgrup uyumsuzluğu araştırılmış olup; grup 1’de 9 hastada (%64,3) pozitif saptanmıştır. Retikülosit yüzdesi grup 1’de 60 hastada (%55), grup 2’ de 119 hastada (%46,3) çalışılmıştır. Retikülosit yüzdesi grup 1’de $2,02 \pm 0,12$, grup 2’de $2,12 \pm 0,08$ olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır ($p=0,538$). Direkt Coombs testi grup 1’de 90 hastada (%82,5) çalışılmış ve 4 hastada pozitif bulunmuştur; grup 2’de ise 173 hastada (%67,3) çalışılmış ve 4 hastada pozitif bulunmuştur. Direkt Coombs testi gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklı değildir ($p=0,363$).

Tablo 7. Hemogram sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	GRUP 1	GRUP 2	p değeri
	X $\pm$ SX	X $\pm$ SX	
Hemoglobin (g/dL)	11,78 $\pm$ 0,15	12,2 $\pm$ 0,1	0,54
Beyaz küre sayısı (10 ⁶ /L)	7864,1 $\pm$ 195,11	8495,31 $\pm$ 374,2	0,446
Absolü nötrofil sayısı 10 ⁶ /L)	1482,79 $\pm$ 64,73	1582,08 $\pm$ 56,1	0,773
Absolü lenfosit sayısı (10 ⁶ /L)	6133,01 $\pm$ 1027,89	5190,57 $\pm$ 94,83	0,921
Platelet sayısı (10 ⁶ /L)	410047,62 $\pm$ 11379,97	411848,98 $\pm$ 8109,65	0,858

ALT ve AST düzeyi grup 1’de 101 hastada (%92,6), grup 2’de 237 hastada (%92,2) çalışılmıştır. Alkalen fosfataz düzeyi grup 1’de 89 hastada (%81,6), grup 2’de 181 hastada (%70,4) çalışılmıştır. GGT düzeyi grup 1’de 86 hastada (%78,8), grup 2’de 172 hastada (%66,9) çalışılmıştır. LDH düzeyi grup 1’de 86 hastada (%78,8), grup 2’de 178 hastada (%69,2) çalışılmıştır. Biyokimya sonuçlarından GGT düzeyi grup 1’de istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0,05$) olup; diğer karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin ve albümin gruplar arası istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Biyokimya sonuçlarına göre grupların karşılaştırılması

			p değeri
	GRUP 1	GRUP 2	
	X ± SX	X ± SX	
Total bilirubin (mg/dL)	10,32 ± 0,34	9,97 ± 0,18	0,317
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,83 ± 0,07	0,73 ± 0,01	0,749
İndirekt bilirubin (mg/dL)	9,43 ± 0,36	9,26 ± 0,17	0,67
ALT (U/L)	28,95 ± 1,85	27,4 ± 0,89	0,999
AST (U/L)	44,74 ± 2,23	45,95 ± 1,22	0,135
Alkale fosfataz (U/L)	420,17 ± 22,66	392,7 ± 8,11	0,946
GGT (U/L)	102,33 ± 17,93	99,28 ± 3,81	0,003
LDH (U/L)	312,99 ± 6,35	308,05 ± 5,56	0,285
Üre (mg/dL)	13,7 ± 0,6	13,39 ± 0,3	0,982
Kreatinin (mg/dL)	0,23 ± 0,01	0,23 ± 0	0,803
Albümin (g/L)	38,67 ± 0,39	38,77 ± 0,21	0,704

ALT, alanin transferaz; AST, aspartat transferaz; GGT, gama glutamil transferaz; LDH, laktat dehidrogenaz

Serum sT4 ve TSH düzeyi grup 1’de 97 hastada (%88,9), grup 2’de 213 hastada (%82,8) çalışılmıştır. Serum sT4 ve TSH düzeyi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı değildir (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. Serum tiroid hormonları düzeylerine göre grupların karşılaştırılması

			p değeri
	GRUP 1	GRUP 2	
	X ± SX	X ± SX	
sT4 (ng/dL)	1,24 ± 0,02	1,22 ± 0,01	0,247
TSH (mU/L)	3,75 ± 0,18	3,31 ± 0,1	0,76

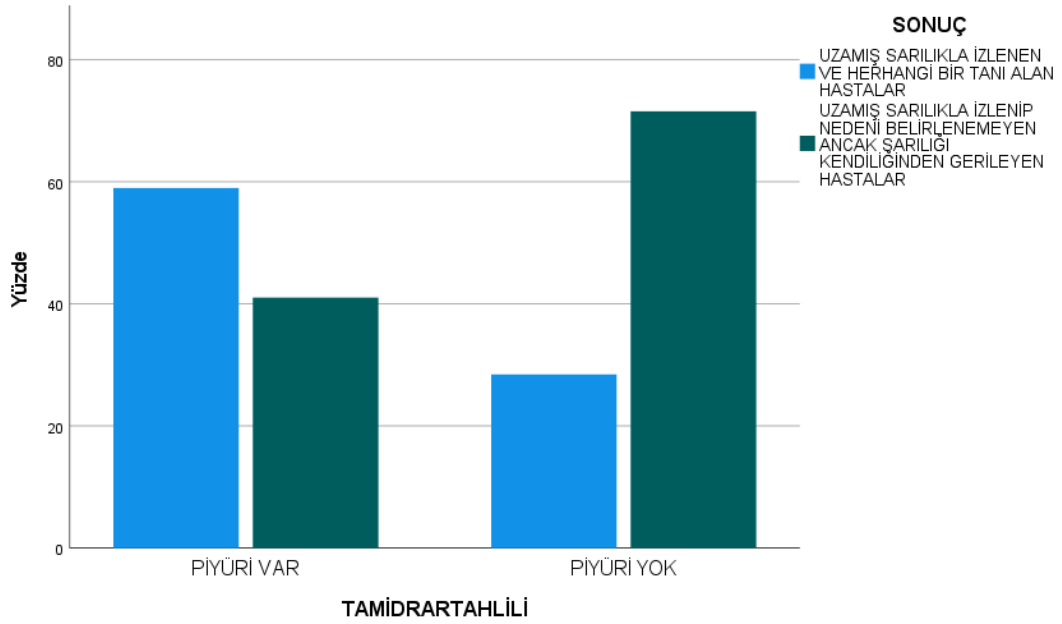
sT4, serbest tiroksin; TSH, tiroid stimulan hormon

Çalışmaya alınan 366 hastadan 257’sinde tam idrar tahlili 259’unda idrar kültürü çalışılmıştır. Grup 1’de tam idrar tahlilinde piyüri 23 hastada (%27,1), idrar kültüründe üreme 23 hastada (%27,7) saptanmıştır. Grup 2’de idrar tahlilinde piyüri 16 hastada (%9,3), idrar kültüründe üreme 17 hastada (%10,7) saptanmıştır. Grup 2’deki hastalardaki sonuçlar klinikle uyumsuz olduğu, idrar örnekleri steril elde edilmediği, kontrol sonda ile alınan idrar tahlilinde piyüri gözlenmediği ve idrar

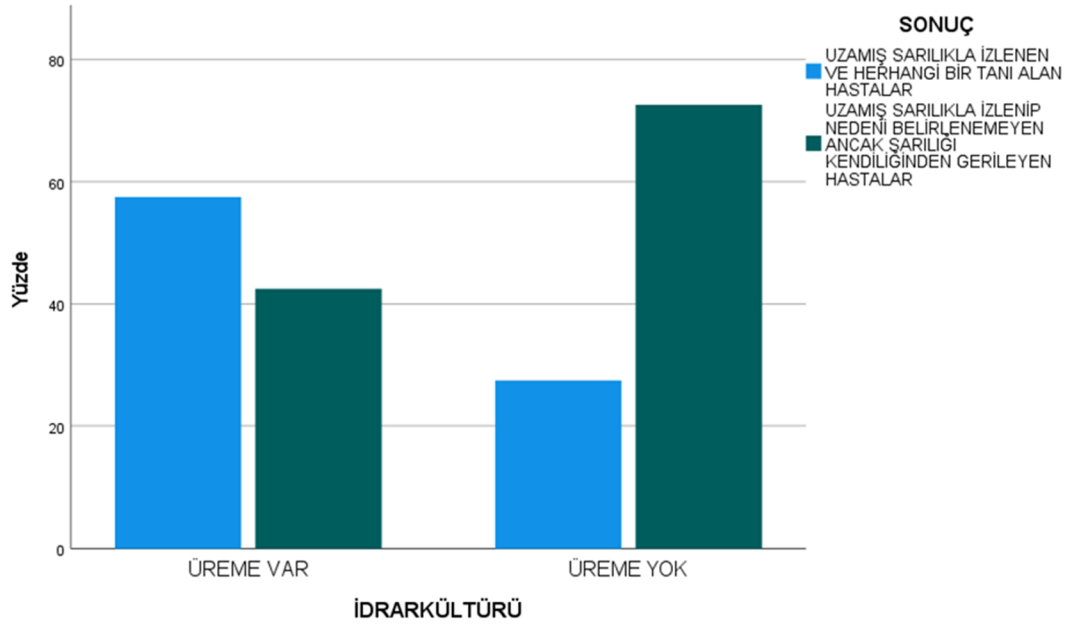
kültüründe üreme olmadığı için yalancı pozitiflik olarak değerlendirilmiştir; bu hastalar İYE olarak kabul edilmemiştir. Tam idrar tahlilinde piyüri ve idrar kültüründe üreme grup 1’de istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek oranda saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 10, Grafik 2,3).

Tablo 10. Tam idrar tahlilinde piyüri ve idrar kültüründe üreme sonuçlarına göre grupların karşılaştırılması

					p değeri
		GRUP 1	GRUP 2	Toplam	
Tam idrar tahlili	Piyüri var	23 (%59)	16 (%41)	39 (%100)	< 0,001
	Piyüri yok	62 (%28,4)	156 (%71,6)	218 (%100)	
	Toplam	85 (%33,1)	172 (%66,9)	257 (%100)	
İdrar kültürü	Üreme var	23 (%57,5)	17 (%42,5)	40 (%100)	< 0,001
	Üreme yok	60 (%27,4)	159 (%72,6)	219 (%100)	
	Toplam	83 (%32)	176 (%68)	259 (%100)	



Grafik 2. Gruplara göre tam idrar tahlilinde piyüri sonuçlarının oranları



Grafik 3. Gruplara göre idrar kültüründe üreme oranları

Koagülasyon parametrelerinden INR, aPTT, PT; grup 1’de 16 hastada (%14,7), grup 2’de 49 hastada (%19,1) çalışılmıştır. Grup1’de INR 1 hastada (%6,3), aPTT 2 hastada (%12,5), PT 1 hastada (%6,3) referans aralığının üzerinde tespit edilmiştir. Grup 2’de tanı almayan hastalar olmasına rağmen INR 1 hastada (%2,04), aPTT 19 hastada (%38,77) referans aralığının üzerinde tespit edilmiştir.

TORCH serolojisi grup 1 de 17 hastada (%15,6), grup 2’de 38 hastada (%14,8) bakılmıştır; grup 1’de yer alan 1 hastada (%5,9) toksoplazma IgM pozitifliği saptanmıştır. Grup1’de 4 hastada (%3,66), grup 2’de 6 hastada (%2,3) CMV DNA PCR bakılmıştır ve grup1’deki 2 hastada (%50) pozitiflik saptanmıştır.

Eritrosit enzim testlerinden G6PD; grup 1’de 78 hastada (% 71,6), grup 2’de 169 hastada (%65,8) çalışılmıştır. Grup 1’de G6PD enzim düzeyi $13,99 \pm 0,38$ U/gHb, grup 2’de $13,6 \pm 0,28$ U/gHb bulunmuştur ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklı değildir ($p=0,305$). G6PD eksikliği tanısı hastaların hiçbirine konulmamıştır.

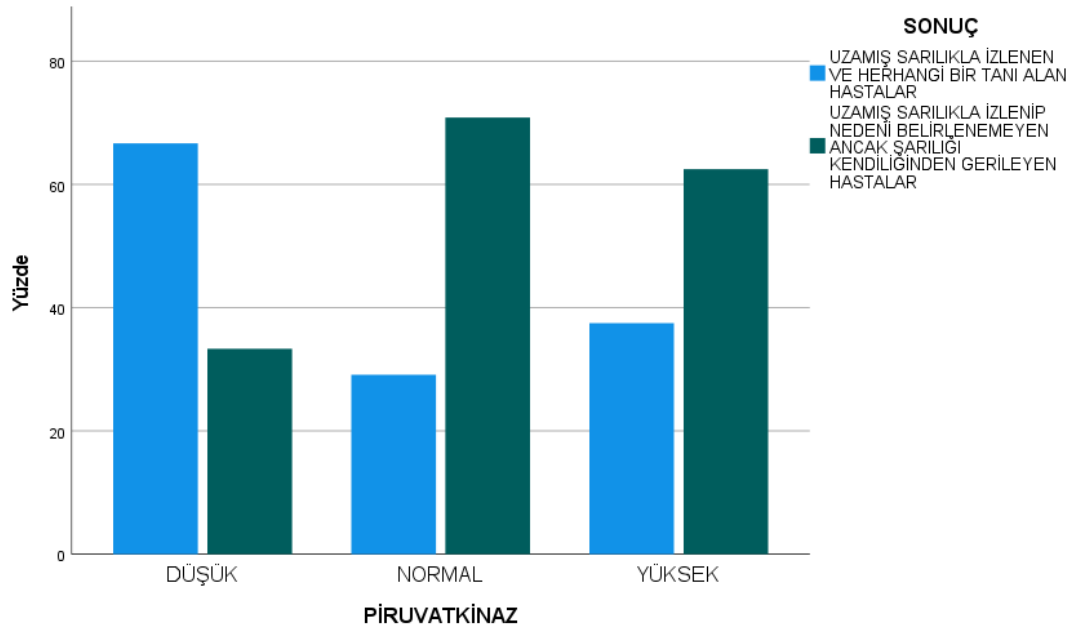
Eritrosit enzim testlerinden piruvat kinaz grup 1’de 66 (%60,6), grup 2’de 139 (%54,1) hastada çalışılmış olup; grup 1’de 10 hastada (%15,2), grup 2’de 5 hastada (%3,6) düşük saptanmıştır. Piruvat kinaz düzeyi grup 1’de grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). (Tablo 11, Grafik 4) Grup 1’deki piruvat kinaz düzeyi düşük olan hastalardan 1 tanesi piruvat kinaz eksikliği tanısı alırken; grup

1’de yer alan 9, grup 2’de yer alan 5 hastadaki piruvat kinaz enzim düzeyi düşüklüğü anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Tablo 11. Piruvat kinaz enzim düzeyi sonuçlarına göre grupların karşılaştırılması

		GRUP 1	GRUP 2	Toplam	p değeri
Piruvat kinaz	Düşük	10a (66,7%)	5a (33,3%)	15 (100%)	0,011
	Normal	53b (29,1%)	129b (70,9%)	182 (100%)	
	Yüksek	3ab (37,5%)	5ab (62,5%)	8 (100%)	
	Toplam	66 (32,2%)	139 (67,8%)	205 (100%)	

a,b: Aynı Sütunda farklı harf taşıyan oranlar istatistiksel olarak farklıdır.



Grafik 4. Grup 1 ve grup 2’de piruvat kinaz sonuçlarına göre hasta sayısı oranları

Dokuz hastaya metabolik ve genetik hastalık tanısı konulmuştur; 2 hasta fenilketonüri, 1 hasta galaktozemi, 3 hasta biotinidaz eksikliği, 1 hasta pompe hastalığı, 1 hasta alfa-1 antitripsin eksikliği, 1 hasta tirozinemi tanıları almıştır.

Metabolik tetkiklerden tandem mass spektrometrisi grup 1’de 37 hastada (%33,9) çalışılmıştır, 1 hastada anormal saptanmıştır. Grup 2’de tanı almayan hastalar olmasına rağmen 56 hastada (%21,7) çalışılmıştır ve 5 hastada anormal saptanmıştır. İdrar şeker kromatografisi grup 1’de 48 (%44), grup 2’de 92 (%35,8) hastada

çalışılmıştır. Yapılan testler sonucunda grup 1’de 1 hastada (%2,1) galaktoz, 2 hastada (%4,2) laktoz pozitif bulunmuştur. Grup 2’de tanı almayan hastalar olmasına rağmen bu grupta da 1 hastada (%1,1) galaktoz, 1 hastada (%1,1) laktoz pozitif bulunmuştur. Gruplar arasında idrar şeker kromatografisi sonuçlarında pozitif veya negatif bulgusu olan hasta sayıları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0,434) (Tablo 12). İdrar aminoasitleri grup 1’de 36 hastada (%33), grup 2’de 58 hastada (%22,6) hastada çalışılmıştır. Grup 1’de 31 hastada (%86,1) anormal bulunmuştur. Grup 2 hastalık tanısı almayan hastalar olmasına rağmen bu grupta da 48 hastada (%82,8) anormal bulunmuştur. Gruplar arasında idrar aminoasitleri anormal bulguları olan hasta sayıları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0,666) (Tablo 12). Kan aminoasitleri grup 1’de 37 hastada (% 33,9), grup 2’de 60 hastada (%23,3) çalışılmıştır. Grup 1’de 29 hastada (%78,4) anormal bulunmuştur. Grup 2 hastalık tanısı almayan hastalar olmasına rağmen bu grupta da 42 hastada (%70) hastada anormal bulunmuştur. Gruplar arasında idrar aminoasitleri anormal bulguları olan hasta sayıları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0,366) (Tablo 12). İdrar organik asitleri grup 1’de 34 hastada (%31,2), grup 2’de 60 hastada (%23,3) çalışılmıştır. Grup 1’de 28 hastada (%82,4) anormal bulunmuştur. Grup 2 hastalık tanısı almayan hastalar olmasına rağmen bu grupta da 48 hastada (%80) anormal bulunmuştur. Gruplar arasında idrar organik asitleri anormal bulguları olan hasta sayıları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0,781) (Tablo 12).

Tablo 12. Metabolik tetkiklerin sonuçlarına göre anormal bulguları olan hasta sayılarının grup arası karşılaştırılması

					p değeri
		GRUP 1	GRUP 2	Toplam	
İdrar şeker kromotografisi	Laktoz pozitif	2 (%66,7)	1 (%33,3)	3 (%100)	0,434
	Galaktoz pozitif	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)	
	Negatif	45 (%33,3)	90 (%66,7)	135 (%100)	
	Toplam	48 (%34,3)	92 (%65,7)	140 (%100)	

Tablo 12. (Devamı) Metabolik tetkiklerin sonuçlarına göre anormal bulguları olan hasta sayılarının grup arası karşılaştırılması

					p değeri
		GRUP 1	GRUP 2	Toplam	
İdrar aminoasitleri	Normal	5 (%33,3)	10 (%66,7)	15 (%100)	0,666
	Anormal	31 (%39,2)	48 (%60,8)	79 (%100)	
	Toplam	36 (%38,3)	58 (%61,7)	94 (%100)	
Kan aminoasitleri	Normal	8 (%30,8)	18 (%69,2)	26 (%100)	0,366
	Anormal	29 (%40,8)	42 (%59,2)	71 (%100)	
	Toplam	37 (%38,1)	60 (%61,9)	97 (%100)	
İdrar organik asitleri	Normal	6 (%33,3)	12 (%66,7)	18 (%100)	0,781
	Anormal	28 (%36,8)	48 (%63,2)	76 (%100)	
	Toplam	34 (%36,2)	60 (%63,8)	94 (%100)	

Alfa-1 antitripsin düzeyi grup 1’de 10 hastada (%9,2), grup 2’de 16 (%6,2) hastada çalışılmıştır. Grup 1’de 1 hastada (%10) alfa-1 antitripsin düzeyi düşük saptanmış ve hasta genetik SERPINA mutasyonu ile alfa-1 antitripsin eksikliği tanısı almıştır. Grup 2’de tanı almayan hastalar olmasına rağmen 3 hastada (%18,8) alfa-1 antitripsin düzeyi düşük sonuçlanmıştır. Grup 2’deki düzeyi düşük olan hastalarda daha sonra tekrar bakılan düzeyi normal olması ve bilirubin düzeylerinin düzelmesi nedeni ile alfa-1 antitripsin eksikliği düşünülmemiştir.

Biotinidaz enzim düzeyi grup 1’de 23 hastada (%21,1), grup 2’de 29 hastada (%11,3) çalışılmıştır. Grup 1’de 4 hastada (%17,4) biotinidaz enzim düzeyi düşük sonuçlanmış; bu hastaların 3 tanesi BTG geni dizi analizi yapılarak biotinidaz eksikliği tanısı almıştır, bir hastanın ise izleminde kontrol biotinidaz düzeyi normal sonuçlanmıştır. Grup 2’de tanı almayan hastalar olmasına rağmen 1 hastada (%3,4) biotinidaz enzim düzeyi düşük sonuçlanmıştır ve bu hastanın sonuçları anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Grup 1’ de yer alan 3 hastada GALT enzim düzeyi bakılmıştır, 1 hastada düşük sonuçlanmıştır. Enzim düzeyi düşük sonuçlanan 1 hastada ise GALT genetik mutasyonu bakılarak hasta galaktozemi tanısı almıştır.

4.4. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ BULGULARI

Görüntüleme yöntemlerinden abdomen USG grup 1’de 75 (%68,8), grup 2’de 149 hastada (%58) yapılmıştır. Grup 1’de 13 hastada (%17,3) anormal bulunmuştur. Grup 2 hastalık tanısı almayan hastalar olmasına rağmen bu grupta da 21 hastada (%14,1) anormal bulunmuştur. Gruplar arasında abdomen USG anormal bulguları olan hasta sayıları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 13). Abdomen USG bulguları ve kliniği ile değerlendirilen uzamış sarılıkla izlenen 1 hasta hipertrofik pilor stenozu, 1 hasta sürrenal hematom tanısı almıştır.

Görüntüleme yöntemlerinden transfontanel USG grup 1’de 32 (%29,4), grup 2’de 51 hastada (%19,8) yapılmıştır. Grup 1’de hiçbir hastada anormal bulgu bulunmamıştır. Grup 2 hastalık tanısı almayan hastalar olmasına rağmen bu grupta 5 hastada (%9,8) anormal bulunmuştur. Bunlardan 4 tanesi koroid pleksus kisti, 1 tanesi grade 1 germinal matriks kanamasıdır. Gruplar arasında transfontanel USG anormal bulguları olan hasta sayıları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 13).

Görüntüleme yöntemlerinden ekokardiyografi grup 1’de 45 (%41,3), grup 2’de 108 hastada (%42) yapılmıştır. Grup 1’de 42 (%93,3), grup 2’de 96 hastada (%88,9) anormal bulunmuştur. Gruplar arasında ekokardiyografi anormal bulguları olan hasta sayıları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 13).

Grup 1’de bulunan ve direkt hiperbilirubinemi de olan biliyer atrezi tanısı ile izlenen bir hastaya manyetik rezonans kolanjiopankreatografi tetkiki yapılmıştır ve safra kesesi görüntülenememiştir. Bu hastaya ve direkt hiperbilirubinemi de olan biliyer atrezi şüphesi olan farklı bir hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış ve patolojisinde ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon ile uyumlu bulgular saptanmıştır.

Tablo 13. Görüntüleme yöntemleri sonuçlarına göre anormal bulguları olan hasta sayılarının gruplar arası karşılaştırılması

		GRUP 1	GRUP 2	Toplam	p değeri
Abdomen Ultrasonografi Bulguları	Normal	62 (%32,6)	128 (%67,4)	190 (%100)	0,404
	Karaciğerde heterojenite	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)	
	Hepatosteatoz	0	2 (%100)	2 (%100)	
	Vizualize edilemeyen safra kesesi	0	1 (%100)	1 (%100)	
	Karaciğerde heterojen granüler görünüm	0	1 (%100)	1 (%100)	
	Karaciğerde kist	1 (%33,3)	2 (%66,7)	3 (%100)	
	Karaciğer parankim ekojenite artışı	1 (%25)	3 (%75)	4 (%100)	
	Safra kesesi kontrakte görünümde	6 (%35,3)	11 (%64,7)	17 (%100)	
	Biliyer atrezi	2 (%100)	0	2 (%100)	
	Sürrrenal hematom	1 (%100)	0	1 (%100)	
	Pilor stenozu	1 (%100)	0	1 (%100)	
	Toplam	75 (%33,5)	149 (%66,5)	224 (%100)	
Transfontanel Ultrasonografi	Normal	32 (41%)	46 (%59)	78 (%100)	0,151
	Anormal	0	5 (%100)	5 (%100)	
	Toplam	32 (%38,6)	51 (%61,4)	83 (%100)	
Ekokardiyografi	Normal	3 (%20)	12 (%80)	15 (%100)	0,555
	Anormal	42 (%30,4)	96 (%69,6)	138 (%100)	
	Toplam	45 (%29,4)	108 (%70,6)	153 (%100)	
Ekokardiyografi Bulgusu	Sekundum ASD	7 (%22,6)	24 (%77,4)	31 (%100)	0,239
	PFO	24 (%31,6)	52 (%68,4)	76 (%100)	
	Sekundum ASD ve PFO	0	1 (%100)	1 (%100)	
	Periferik PS	3 (%27,3)	8 (%72,7)	11 (%100)	
	LV hipertrofisi	2 (%100)	0	2 (%100)	
	LV dilatasyonu	0	1 (%100)	1 (%100)	
	Aort kapak anomalisi	0	2 (%100)	2 (%100)	
	İnce PDA	5 (%50)	5 (%50)	10 (%100)	
	Mitral yetmezlik	1 (%100)	0	1 (%100)	
	VSD	0	1 (%100)	1 (%100)	
	Septal hipertrofi	0	2 (%100)	2 (%100)	
	Toplam	42 (%30,4)	96 (%69,6)	138 (%100)	

ASD, atriyal septal defekt; PFO, patent foramen ovale; VSD, ventriküler septal defekt; PS, pulmoner stenoz; LV, sol ventrikül; PDA, patent duktus arteriyozus

Yapılan tetkiklerden direkt bilirubin, total bilirubin, AST, LDH, albümin için her biri 5,97 ₺; ALT, alkalen fosfataz, GGT, kreatinin, üre, total protein 6,55 ₺; tam kan sayımı 17,93 ₺; retikülosit 50,87 ₺; direkt coombs 33,32 ₺; kan grubu tayini 58,65 ₺; TSH ve serbest T4 26,9₺; tam idrar tahlili 23,91 ₺; idrar kültürü 14,96 ₺; INR ve PT 35,9 ₺; aPTT 32,3 ₺; metabolik tarama tetkikleri (idrar organik asitleri, idrar aminoasitleri, kan aminoasitleri, tandem mass spektrometri) 1420 ₺; idrar kromografisi 108,17 ₺; alfa-1 antitripsin 49,66 ₺; biotinidaz 13,12 ₺; piruvat kinaz 20,32 ₺; G6PD 25,73 ₺; Herpes Simplex virüs (HSV) Tip 1 IgM, HSV Tip 2 IgM, HSV Tip 1 IgG, HSV Tip 2 IgG 71,21 ₺; anti Rubella IgM ve IgG 44,88 ₺; antiCMV IgM ve IgG 47,88 ₺; anti Toksoplazma IgM ve IgG 44,88 ₺; CMV DNA PCR 567,16 ₺; TFUS 71,21 ₺; abdomen USG 142,46 ₺; ekokardiyografi 121,34 ₺ maliyete sahiptir.

5. TARTIŞMA

Günümüzde 1-3 aylık uzamış sarılığı olan bebeklerin birçoğu Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine ve yan dal polikliniklerine yönlendirilmekte; patolojik sarılık atlanmaması adına çok sayıda tetkik ve görüntüleme yapılmakta, sağlık harcamaları ve iş yükü artmaktadır. Etiyolojisi belirlenemeyen ve sarılığı kendiliğinden gerileyip anne sütü sarılığı olarak değerlendirilen hastaların da Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, yan dal polikliniklerine sık başvurduğu ve hastalardan çok sayıda tetkik istendiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda etiyolojisi belirlenemeyen ve sarılığı kendiliğinden gerileyen hastalar içinde en çok tetkik edilen hastada 3419,7₺ (106,2\$) sağlık harcaması yapıldığı; 2024 Türkiye asgari ücretinin %20,1'i olduğu saptandı. Tetkiklerdeki; en sık görülen tanılara yönelik yapılan sadeleştirme ile sağlık harcamalarındaki yük %18,4 oranında azalır. 1-3 ay arasında uzamış sarılıkla izlenen herhangi bir hastalık tanısı alan bebeklerde, hiperbilirubinemi durumu takipte düzelen bebeklere göre GGT düzeyleri istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuş olup; klinik olarak metabolik ve genetik hastalıklar, kolestatik karaciğer hastalıkları açısından GGT düzeyi bakılması erken tanı için yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda uzamış sarılıkla izlenen term doğan, 1-3 aylık bebeklerin %58,2'si erkektir. Gundur ve arkadaşları uzamış sarılıklı hastalarda erkek cinsiyet oranını %76 bildirmiştir. (22) Weng ve arkadaşlarının yaptığı bir aylık bebeklerde uzamış sarılığın risk değerlendirmesiyle ilişkili prospektif kohort çalışmasında ise erkek cinsiyet oranı daha düşük, %48,8 olarak saptanmıştır.(33) Siu ve arkadaşlarının 1164 uzamış sarılık ile izlenen bebeklerle yaptığı çalışmada erkek cinsiyet oranı çalışmamızla benzer, %56,9 tespit edilmiştir. (34) Amerikan Pediatri Akademisi'nin gestasyonel haftası 35 üzerinde olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi yönetimi rehberinde erkek cinsiyet minör risk faktörleri arasında bulunmaktadır. (35)

Devi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hiperbilirubinemi ve doğum şekli arasında ilişki tespit edilmemiştir. (36) Özdemirci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise iki grup karşılaştırıldığında vajinal doğum grubunda hiperbilirubinemi olan bebek oranı %16,8, sezaryen grubunda %22,6 tespit edilmiştir. Sezaryen ile doğan bebeklerde; maternal süt akışındaki gecikmenin bebekte dehidratasyona katkıda bulunabileceği ve hiperbilirubinemi görülme sıklığını arttıracakını öne sürmüşlerdir. (37) Garosi ve arkadaşlarının çalışmasında vajinal yol ile doğan bebeklerin sezaryenle

doğanlara kıyasla daha yüksek bilirubin seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, vakum yardımcı vajinal doğum, sefal hematoma ve oksitosin indüksiyonu gibi faktörlerin de hiperbilirubinemiye neden olduğu saptanmıştır. (38) Sezaryen ile doğumun; vajinal yolla doğuma göre anne bebek ilk karşılaşma süresini uzatması, laktasyon üzerine olumsuz etkisi olması nedeniyle yenidoğan döneminde hiperbilirubinemiye neden olduğu düşünölmüştür. Çalışmamıza dahil olan bebeklerin sezaryen ile doğum oranı %61,4'tür ancak düşük oranda, %8,2'sinin kilo alımı 20 gr/gün altında olup, sezaryen doğum ilişkili beslenme eksikliği ile 1-3 ay arası bebeklerde uzamış sarılığın arttığı söylenemez ve 1 aylık ve üzerindeki bebeklerde doğum şekli ile hiperbilirubinemi arasındaki ilişkinin anlamlı olmayacağı düşünöldü.

Çalışmamızda uzamış sarılık ile izlenen 1-3 aylık bebeklerin %46,4'ünde yenidoğan servisinde izlem ve %40,4'ünde fototerapi tedavisi öyküsü vardı. Yenidoğan servisinde yatış nedeni 134 hastada (%78,8) indirekt hiperbilirubinemi olup 134 hastanın 68'inde kan grubu uyuşmazlığı tanısı mevcuttu. Bilgin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada uzamış sarılık tanısıyla izlenen olguların %49'unun önceden fototerapi aldığı, önceden fototerapi alan ve almayan iki grubun etiyolojileri ve izlem süreleri açısından aralarında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. Önceden fototerapi alan grubun bilirubin düzeylerinin, fototerapi almayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. (39)

Uzamış sarılıkla ilgili yapılan birçok çalışmada; sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde, formöle ile beslenenlere göre uzamış sarılık oranının yüksek olduğu bulunmuştur. (22,33,40,41) Çalışmamızda da uzamış sarılık tanısı alan hastaların %84,2'sinin sadece anne sütü ile beslendiğı saptandı. Etiyolojisi belirlenemeyen 257 hasta (%70,2) anne sütü sarılığı olarak değeriendirilmiştir. Çetinkaya ve arkadaşlarının bir çalışmasında uzamış sarılık tanısı alan bebeklerde %53 oranında anne sütü sarılığı tespit edilmiştir. (42)

Çalışmamızda uzamış sarılıkla izlenen hastaların semptom ve muayene bulguları değeriendirildiğinde; yalnızca iki hastada akolik dışkı öyküsüne rastlanmıştır ve bu hastalar biliyer atrezi tanısı almıştır. Biliyer atrezinin erken tespiti için son yıllarda Tayvan'da uygulamaya konulan evrensel dışkı rengi kartları birçok öle tarafından kullanılmaktadır. (24)

3.basamak bir hastanede yürütülen çalışmamızda grup 1’de yer alan hastalarda etiyoloji araştırmasına istatistiksel anlamlı olarak daha erken başlanıldığı saptanmıştır. Grup 1 ve grup 2’deki hastalar karşılaştırıldığında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, yan dal poliklinik başvuru sayıları, yan dal polikliniklerine başvuru yaşları ve sarılık süreleri istatistiksel farklı bulunmadı. Bu hastaların Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve yan dalları polikliniklerine çok sayıda başvuruları nedeni ile sağlık sistemi üzerine yük oluşturmaktadır. Tan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Perak bölgesindeki 1.basamak hastanede görev yapan sağlık çalışanları arasında yapılan yerel yayımlanmamış bir anket, uzamış sarılıklı bebeklerin yönetiminde sağlık çalışanlarının bilgisinin tatmin edici olmadığını ve bu hastaların yönetiminin standartlaştırılmadığını gösterdi. Sağlık ocağı (%71) ve hastane personelinin (%83) çoğunluğunun doğru tanı kriterlerini veremediği tespit edilmiştir. (24) Sağlık çalışanlarının yüzde 70’i, tüm bebekleri ön inceleme yapmadan doğrudan uzman hastanelere sevk ettiği, geri kalan yüzde 30’u ise sevk etmeden önce bazı tetkikler yaptığı belirlenmiştir. Sağlık çalışanları arasında aşırı tetkik etme oranı %50 olup, sağlık çalışanları ilk değerlendirmelerinde 8 veya daha fazla laboratuvar incelemesi istediği saptanmıştır. (24)

Uzamış sarılık ile izlenen term bebeklerin %88,3’ünün doğum haftası 37-40 hafta arası idi. Çalışmamızda postterm bebek bulunmamakta idi. Zor doğum öyküsü çalışmamızda %2,2 oranında görülmüştür, gruplar arası istatistiksel farklı değildi. Amerikan Pediatri Akademisi’nin gestasyonel haftası 35 üzerinde olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi yönetimi rehberinde gestasyonel haftanın 41 ve üzerinde olması sarılık riskini azaltan faktörler içinde yer almaktadır. (35)

Çalışmamızda 1-3 ay arası, düşük doğum ağırlığı (2500 gr altı) olan bebeklerde %6,3 ve makrozomik (doğum ağırlığı 4000 gr üzeri) doğan bebeklerde %4,7 oranında uzamış sarılık görülmüştür. Gundur ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada uzamış indirekt hiperbilirubinemili bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 2523 ± 585 gramdır, %48’i (n = 32) prematüre ve %40’ı düşük doğum ağırlıklıdır.(22) Annede gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) varlığı; bebeklerin makrozomik ve pletorik doğabilmesi nedeniyle indirekt hiperbilirubinemiye yatkınlıklarının artmasına neden olmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi’nin gestasyonel haftası 35 üzerinde olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi yönetimi rehberinde indirekt hiperbilirubinemi için makrozomik, GDM’ li anne bebeği minör risk faktörleri arasında bulunmaktadır. (35) Boskabadi ve

arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sarılıklı yenidoğanların yaklaşık %6' sının diyabetik annelere sahip olduğu tespit edilmiştir. (43) Çalışmamıza dahil olan yenidoğan dönemi sonrasına kadar uzamış sarılıklı 1-3 aylık bebeklerin annelerinde GDM varlığı %7,3 oranındadır. Annede GDM öyküsünün 1-3 aylık bebeklerde uzamış sarılık için bir etken olmadığını düşündük.

Çalışmamızda hastalarda anne-baba arasında akrabalık 20 hastada (%5,5) bebekte saptandı. Bilgin ve arkadaşlarının çalışmasında uzamış sarılık ile izlenen hastaların %21'sinde anne-baba arasında akrabalık olup, çalışmamıza göre yaklaşık 4 kat daha fazladır. (39)

Çalışmamızda tam kan sayımı parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Kan grubu uyumsuzlukları grup 1 'de olsa da 1 aylık üzeri hastalarda hemolizin sürmemesi nedeni ile hemoglobinin farklı bulunmadığı düşünüldü. Biyokimya sonuçlarından GGT düzeyi grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek olup; diğer karaciğer fonksiyon testleri gruplar arası istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Buna göre 1-3 ay arasında uzamış sarılıkla izlenen klinik olarak metabolik ve genetik bozukluklar, kolestatik karaciğer hastalığı için GGT düzeyi bakılmasının erken tanı için yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Rima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada biliyer atrezinin değerlendirilmesini gerektiren "kırmızı bayraklar" arasında akolik gaita, etiyoloji olmaksızın yüksek GGT kolanjiyopati ve ultrasonografide anormal safra kesesi bulgusu veya safra kesesinin görüntülenememesi olduğu belirtilmiştir. (44)

Çalışmamızda grup 2'de yer alan uzamış sarılıkla izlenip tanı almayan hastalar içerisinde 16 hastada tam idrar tahlilinde piyüri, 17 hastada idrar kültüründe üreme olduğu görülmüştür. Bu hastalardaki idrar sonuçları; hastaların kliniği idrar yolu enfeksiyonu ile uyumlu olmadığı için numunenin steril şartlarda alınmamasına bağlı yalancı pozitiflik olarak değerlendirilmiştir, steril şartlarda alınan kontrol idrar tahlilleri temiz sonuçlanmıştır. Tan ve arkadaşlarının çalışmasında uzamış sarılıkla başvuran hastalara aşırı tetkik ve inceleme yapıldığını, iyi beslenmiş ve görünen birçok bebeğin benzer testlere tabi tutulduğu ve bu testler arasında bulunan idrar kültüründeki yanlış pozitif sonuçların gereksiz tedaviye yol açtığı belirtilmiştir. (24) Başka bir çalışmada uzamış sarılıkla izlenen 160 hastada idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan hastaların oranı %7,5 olarak bulunmuştur (29). Çalışmamızda uzamış sarılıkla izlenip tanı alan bebeklerde, idrar yolu enfeksiyonu tanısı oranı %15,6 olarak saptanmıştır.

Konjenital hipotiroidi; uzamış sarılığın tedavisi mümkün olan etiyolojik nedenlerinden biridir. Yaygın görülmesi, erken tanısı ve tedavisi ile gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi nedeniyle yenidoğan taramasında konjenital hipotiroidi de yer almaktadır. Çalışmamızda tanı alan 266 hastada hipotiroidi tanısı alanların oranı %3,66'tır. Çetinkaya ve arkadaşlarının yaptığı uzamış sarılıkla izlenen 154 hasta ile yapılan bir çalışmada bu oran %8 bulunmuştur. (42) Uzamış sarılıkla izlenip tanı alan ve grup 1 de yer alan hastalarla, etiyolojisi belirlenemeyen grup 2'de yer alan hastalar karşılaştırıldığında, grup 1'de hipotiroidi tanısı alan hastalar olmasına rağmen; grup 1 ve grup 2 arasında serbest T4 ve TSH düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna göre grup 2'de yer alan uzamış sarılıkla izlenen TSH yüksekliği olan hastalara hipotiroidi tanısı konulup tedavi başlanmadığı ve hastaların TSH yüksekliğinin geçici olduğu düşünüldü. Çalışmamıza dahil olan hastaların annelerinde hipotiroidi öyküsü 28 hastada (%7,6) saptanmıştır. Kiran ve arkadaşları annede hipotiroidi varlığının; konjenital anomaliler ve yenidoğan üzerine etkileri ile ilgili 662 hasta ile yaptıkları bir kohort çalışmasında en sık görülen bulgunun (%37,6) sarılık olduğunu saptamışlardır. (45)

Çalışmamızda 1 hastada CMV enfeksiyonu saptanmıştır. İnfantil kolestatik sarılığın bilinen bir nedeni olması dolayısıyla sarılığın nedeni rutin testlerle belirlenemeyen bebeklerin CMV enfeksiyonu açısından araştırılması önerilmektedir. (46) Çalışmamızda 10 hastada CMV DNA PCR bakılmıştır ve bu hastalardan 6'sı etiyolojisi belirlenemeyen ve sarılığı kendiliğinden gerileyen gruptadır. Uzamış sarılıkla izlenen hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan hastalarda etiyolojiye yönelik öncelikle TORCH serolojisi sonrasında CMV DNA PCR bakılması uygundur. (46)

Çalışmamızda 1 hastada toksoplazma enfeksiyonu saptanmıştır. Sağ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada enfeksiyöz hastalıklara bağlı kolestaz %7,7 oranında görülmüştür. (47) Gottesman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise enfeksiyona bağlı kolestaz %11,5 oranında görülmüş olup enfeksiyöz gruptaki hastaların %33,5'ini CMV enfeksiyonu, %3,6'sını toksoplazma enfeksiyonu, %24,7'sini sepsis ve %9,8'ini İYE oluşturmaktaydı. (28)

Çalışmamızda piruvat kinaz eksikliği tanısı alan hastaların oranı %0,2'dir. Syam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu oran 95 hastada %4,2 olarak bulunmuştur. (48) Grace ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada piruvat kinaz eksikliği olan yenidoğanların %90'ında indirekt hiperbilirubinemi geliştiği ve %93'üne fototerapi tedavisi, %46'sına kan değişimi tedavisi yapıldığı bildirilmiştir. (49) Uzamış sarılıkla başvuran hastalarda piruvat kinaz ve G6PD düzeyi testlerine bakılmadan önce hemolizin değerlendirilmesi gerekir. İleri incelemelerde önce hemolitik aneminin belirteçleri olan hemoglobin düşüşü, retikulosit artışı, haptoglobulin düzeyinde azalma olup olmadığı değerlendirilmelidir. (50) Yenidoğan döneminde tam kan sayımında hemoglobin düşüklüğü, retikulositoz ile hemolitik anemiden şüphelenilen durumlarda, fototerapi veya kan değişim tedavisi gerektirecek yenidoğan sarılığı olan uzamış sarılıklı hastalarda etiyolojiye yönelik piruvat kinaz ve G6PD gibi testlerin sonraki basamakta araştırılması sağlık harcamalarındaki yükü azaltacaktır. Çalışmamızda uzamış sarılık ile izlenen bir hasta (%0,3) hereditör sferositoz tanısı almıştır. Nazemi ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada sarılık kriterlerine uyan 814 yenidoğan değerlendirilmiş ve incelenen yenidoğanlar arasında yüzde 2'lik bir hereditör sferositoz prevalans seviyesini öngörmüşler ancak hiçbir hastada hereditör sferositoz tanısı konulmamıştır. Bu durumun araştırmanın kısa süresi ve daha hassas tanı testlerinin bulunmamasından kaynaklandığını düşünmüşlerdir. (51) Çalışmamızda hastaların %18,6'ını kan grubu uyumsuzlukları oluşturmaktadır, Çetinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran %10 olarak görülmüştür. (42) Kan grubu uyumsuzlukları tanılarını ilk 1 ayda almaları nedeni ile çalışmamızda hastaların kan sayımı ve hemoliz bulgularının 1 aydan sonra hiperbilirubinemi dışında devam etmediği görülmüştür. Gundur ve arkadaşları tarafından yapılan 71 uzamış sarılıklı hastanın 66'sı uzamış indirekt hiperbilirubinemi tanısı almıştır ve bu hastalarda ABO ve Rh uyumsuzluğu %14 oranında saptanmıştır. (22)

Çalışmamızda transfontanel USG sadece grup 2'de 5 hastada (%9,8) anormal bulunmuştur. Bunlardan 4 tanesi koroid pleksus kisti, 1 tanesi grade 1 germinal matriks kanamasıdır. Gruplar arasında ise transfontanel USG anormal bulguları olan hasta sayıları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Çalışmamızda yer alan 1 hastada görülen germinal matriks kanamasının; grade 1, düşük derecede olması nedeni ile 1-3 ay arasına kadar devam eden uzamış sarılığa neden olmayacağı düşünüldü. Diyabetik bir anneden term doğan, postnatal 3.gününde sarılıkla başvuran ve dirençli

hiperbilirubinemisi olan bir hastanın vaka sunumunda; düşük doğum ağırlıklı veya prematüre bebeklerde intraventriküler kanamanın bilinen bir komplikasyon olduğu ancak term doğan bebeklerde nadiren görüldüğünü ve etiyolojilerinin birbirinden farklı olduğunu belirtilmiştir. Nadir olsa da özellikle açıklanamayan hiperbilirubinemisi olan term doğan bebeklerde intraventriküler kanamanın düşünülmesi önerilmiştir. (52) Hong ve arkadaşlarının intraventriküler kanaması olan term yenidoğanlarda yaptığı bir çalışmada; intraventriküler kanamalar içerisinde en sık subdural kanamanın görüldüğü, germinal matriks kanamasının ise %7,1 oranında görüldüğü bildirilmiştir. (53) Literatürde term bebeklerde uzamış sarılık ile koroid pleksus kisti ve intraventriküler kanama arasında ilişki olduğuna dair çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda persistan indirekt hiperbilirubineminin nadir rastlanan nedenlerinden biri olan sürrenal hematoma bulguları bir hastada görülmüştür. Sürrenal hematoma; anemi, nedeni açıklanamayan sarılık, karında kitle veya adrenal yetmezliğe kadar değişen klinik bulgulara neden olabilir. (30)

Çalışmamızda kusma ve uzamış sarılıkla takip edilen bir hastada USG bulguları ile desteklenerek hipertrofik pilor stenozu tanısı koyulmuştur. Şentürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 33 günlük akut başlangıçlı, safrasız kusma ve uzamış sarılık şikayetiyle başvuran bir erkek hastada uzamış sarılığın diğer etiyolojik nedenleri analiz edilmiş ve son olarak ultrasonografik görüntülemeye infantil hipertrofik pilor stenozu tanısının koyulduğu bildirilmiştir. Infantil hipertrofik pilor stenozunun neden olduğu uzamış sarılığın literatürde son derece nadir olarak rapor edildiği belirtilmiştir. Her ne kadar uzamış sarılığın en sık nedeni anne sütü sarılığı olsa da kusma ile başvuran bebeklerde infantil hipertrofik pilor stenozunun tanısı için radyolojik incelemelerin geciktirilmemesi gerektiği vurgulanmıştır. (54) Pilor stenozu ile ilişkili olan sarılık; beslenme yetersizliğine, hepatik UDPGT1A1 eksikliğine ve ileus durumunda bilirubinin artmış enterohepatik dolaşımına bağlıdır. (5) Lippert ve arkadaşları sık veya şiddetli kusma öyküsü gibi pilor stenozunun klasik bulgularının olmadığı; uzamış ve şiddetli sarılıkla başvuran bir olgunun USG ile pilor stenozu tanısı aldıktan sonra piloromiyotomi yapılması ile sarılığının hızla gerilediğini bildirmişlerdir. (55) TFUS ve abdomen USG tetkikleri; sarılığı giderek artan ve sık etiyolojik nedenlerin araştırıldığı testlerle etiyolojisi belirlenemeyen, eşlik eden nörolojik veya endokrin bozukluğu olan hastalarda yapılabilir.

Çalışmamızda bir hasta uzamış sarılığın nadir nedenlerinden biri olan Pompe tanısı almıştır. Zhang ve arkadaşlarının bir vaka sunumunda doğumdan 25 gün sonra sarılık nedeniyle polikliniğe başvuran hastada kas güçsüzlüğü, beslenme güçlüğü, nefes darlığı veya diğer klinik bulgular olmadan kreatin kinaz düzeyi yüksekliği ve elektrokardiyografide sol ve sağ ventrikül hipertrofisi bulgularından şüphelenilerek Pompe tanısı aldığı bildirilmiştir. (56) Erken tanı; enzim tedavisinin erken başlanması ile gelişecek kardiyomyopati gibi komplikasyonları önlemede önemlidir.

Çalışmamızda bir hasta alfa-1 antitripsin eksikliği tanısı almıştır. Jakubczyk ve arkadaşları uzamış direkt hiperbilirubinemi ile izlenen ve alfa-1 antitripsin eksikliği tanısı alan 4 aylık bir bebekle yaptıkları vaka sunumunda; uzamış sarılığın sadece prematüre karaciğer metabolizması ve intrauterin enfeksiyonlardan değil aynı zamanda genetik bir bozukluk olan alfa-1 antitripsin eksikliğinden de kaynaklanabileceği gerçeğine dikkat çekilmesi gerektiği belirtilmiştir. (57) Jowkar ve arkadaşları Güney İran'daki büyük bir pediatrik merkezde 126 uzamış sarılıklı hastada yaptıkları bir çalışmada, hiçbir hastada alfa-1 antitripsin hastalığına neden olan mutant alele rastlanmadığını ve uzamış neonatal sarılığın nedeni olan alfa-1-antitripsin eksikliği için alfa-1 antitripsin genotipinin belirlenmesinin rutin uygulama için bir öncelik olarak görünmediğini bildirmişlerdir. (58) Ünlüsoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alfa-1 antitripsin eksikliğinin; ilk 3 ayda en sık görülen başvuru bulgusunun uzamış sarılık ve kolestaz olduğunu, alfa-1 antitripsinin akut faz reaktanı olması nedeni ile düzeyinin yanıltılabileceği ve normal serum düzeylerinin alfa-1 antitripsin eksikliği tanısını dışlatmadığını belirtmişlerdir. (59)

Çalışmamızda 1 hasta Gilbert sendromu tanısı almıştır. Monaghan ve arkadaşları anne sütüyle beslenen İskoç yenidoğanlar üzerinde yaptıkları çalışmada Gilbert sendromu UDPGT1A1*28 promotör varyantı homozigot olanlarda, doğal mutasyon (wild type) UDPGT1A1*1 aleli homozigot olan anne sütüyle beslenen bebeklere kıyasla dört kattan fazla uzamış sarılık oranına sahip olduğunu göstermişlerdir. (60) Çalışmamızda 2 hasta (hastaların %0,54'ü) indirekt hiperbilirubineminin önemli nedenlerinden Crigler Najjar sendromu tanısı almıştır. Bu hastalardan biri tip 1 diğeri tip 2 olarak değerlendirilmiştir. Manjunath ve arkadaşları uzamış sarılıkla izlenen 25 günlük bir bebekte uzamış sarılığın diğer nedenleri dışlandıktan sonra genetik inceleme ve fenobarbital tedavisine yanıt ile Crigler Najjar

sendromu tip 2 tanısını aldığını bildirmişlerdir. Crigler-Najjar sendromu tip 1, Crigler-Najjar sendromu tip 2 ve Gilbert sendromu, kromozom 2q37 üzerindeki bilirubin UDPGT1A1 genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıktığını; bu sendromların uzamış sarılık veya devam eden hiperbilirubinemi nedenleri arasında düşünülmesi gerektiği ve nadir görülmesine rağmen genetik inceleme yapılmasını önermişlerdir. (61) Weng ve arkadaşlarının Tayvan’ da yapılan bir prospektif kohort çalışmasında; 1 aylık, sağlıklı bebeklerde uzamış sarılık riski sistematik olarak değerlendirilmiş ve sonuç olarak 35-37 hafta arasında doğan, sadece anne sütü alan, fototerapi öyküsü olan veya UDPGT1A1 geninde polimorfizm olan hastalar uzamış sarılık için riskli kabul edilmiştir. Uzamış sarılığı değerlendirirken bu risk faktörlerini göz önünde bulundurmak gerektiği vurgulanmıştır. (33)

Çalışmamızda 3 bebek BTD geni dizi analizi yapılarak biotinidaz eksikliği tanısı almıştır. Schulpis ve arkadaşları yenidoğanlarda, özellikle term bebeklerde yanlış pozitif tarama testleri sorununu açıklığa kavuşturmak için; term, preterm ve SGA (small gestastional age) olan sarılıklı yenidoğan bebeklerin serumundaki biotinidaz aktivitesini değerlendirmişlerdir. Sarılığı olan term, preterm ve gestasyonel haftasına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerde düşük biotinidaz aktivitesi bulunmuştur. Enzimin düşük aktivitesinin; karaciğer fonksiyonlarının bozukluğu veya çalışılan gruplardaki yüksek serum total bilirubin seviyelerinin enzimin "inhibitörü" rolünü oynaması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Biotinidaz aktivitesinin doğru değerlendirilebilmesi için Guthrie kartlarında gebelik yaşı ve total bilirubin düzeylerinin mutlaka yazılması önerilmiştir.(62)

Çalışmamızda idrar şeker kromatografisinde anormal bulgusu olan, GALT enzim düzeyi düşük olan ve GALT mutasyonu pozitif olan, uzamış sarılıkla izlenen bir hasta galaktozemi tanısı almıştır. Ogunlesi ve arkadaşlarının olgu sunumunda; uzamış şiddetli hiperbilirubinemi, hipoglisemi ve proksimal renal tübüler defekt, laktozsuz diyetle bulguların düzelmesinin galaktozemi tanısında önemi belirtilmiştir. (63) Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında da galaktozemili hastalarda en sık görülen bulgunun sarılık olduğu görülmüştür. (64) Atik ve arkadaşlarının galaktozemi tanısı alan 14 olguyu değerlendirdikleri bir çalışmada; ortalama tanı yaşının 17 ± 8 gün ve tanı anında en sık başvuru nedeninin sarılık olduğu bildirilmiştir. Sarılık nedeni ile servise yatan hastalarda; ülkemizde akraba evliliğinin fazla olması nedeni ile diğer

ülkelere oranla daha sık görülen bir metabolik hastalık olan galaktozeminin; sarılık tedavisine yanıt geciktiğinde akla getirilmesi gerektiğine dikkat çekmişlerdir. (65)

Çalışmamızda uzamış sarılıkla izlenen bir hasta (%0,3) tirozinemi tanısı almıştır. David ve arkadaşları uzamış sarılıkla başvuran akraba evliliğinden doğan 15 günlük bir yenidoğanın nadir görülen tirozinemi tanısı aldığını belirtmişlerdir. (66) Shinohara ve arkadaşları uzamış sarılık, serum tirozin seviyelerinde belirgin derecede yükseklik izlenen, kademeli olarak artan hepatosplenomegalisi olan ve karaciğer yetmezliği nedeni ile ölen post-mortem olarak da tanısı doğrulanan bir tirozinemi vakası sunmuşlardır. (67)

Çalışmamızda uzamış sarılık ile izlenen 2 hasta fenilketonüri tanısı almıştır. McCarthy ve arkadaşlarının yenidoğan taramasında kernikteruslu ve kernikterussuz hiperbilirubinemi ile metabolik profil arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmasında fenilalaninin hiperbilirubinemi ile en güçlü ilişkisi olan metabolitlerden biri olduğu saptanmıştır. (68)

Metabolik tetkiklerden tandem mass spektrometrisi grup 1’de 37 hastada (%33,9) çalışılmıştır, 1 hastada anormal saptanmıştır. Grup 2’de tanı almayan hastalar olmasına rağmen 56 hastada (%21,7) çalışılmıştır ve 5 hastada anormal saptanmıştır. İdrar aminoasitleri grup 1’de 36 hastada (%33) çalışılmış, 31 hastada (%86,1) anormal saptanmıştır; grup 2’de hastalık tanısı almayan hastalar olmasına rağmen 58 hastada (%22,6) çalışılmıştır, 48 hastada (%82,8) anormal saptanmıştır. Kan aminoasitleri grup 1’de 37 hastada (% 33,9) çalışılmış, 29 hastada (%78,4) anormal saptanmıştır; grup 2’de hastalık tanısı almayan hastalar olmasına rağmen 60 hastada (%23,3) çalışılmış, 42 hastada (%70) anormal saptanmıştır. İdrar organik asitleri grup 1’de 34 hastada (%31,2) çalışılmış, 28 hastada (%82,4) anormal saptanmıştır; grup 2’de hastalık tanısı almayan hastalar olmasına rağmen 60 hastada (%23,3) çalışılmış, 48 hastada (%80) anormal saptanmıştır. İdrar şeker kromatografisi, kan aminoasitleri, idrar aminoasitleri ve idrar organik asitleri değişkenleri için anormal bulguları olan hasta sayıları açısından uzamış sarılıkla izlenip hastalık tanısı alan ve etiyolojisi belirlenmeyen sarılığı kendiliğinden gerileyen iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu durum etiyolojisi belirlenemeyen ve sarılığı kendiliğinden gerileyen grupta yer alan hastaların da aşırı tetkik edildiğini ve metabolik hastalık kliniği olmamasına rağmen metabolik tetkiklerinin yapıldığını göstermiştir. Bilgin ve arkadaşları uzamış sarılıkla izlenen hastalarda öncelikle direkt-indirekt bilirubin

düzeyleri, anne bebek kan grupları, direkt coombs testi, tam kan sayımı, tiroid fonksiyonları (TSH, sT4), G6PD enzim düzeyi, idrar tetkiki ve kültürü, idrarda indirgen madde bakılması gerektiğini vurgulamışlardır. Direkt bilirubin yüksekliği varsa karaciğer enzim düzeyleri, metabolik taramalar, TORCH, batin USG gibi ileri tetkikler yapılmalı, direkt bilirubin yüksek değilse detaylı tetkik ve incelemelerin hasta takibine göre yapılabileceğini belirtmişlerdir. (39)

Çalışmaya dahil olan 366 hastadan 109 hasta tanı almıştır. Bu grupta yer alan 89 hasta; kan grubu, direkt coombs, tam idrar tahlili, idrar kültürü, serbest T4 ve TSH gibi basit tetkiklerle ilk bir ay içerisinde tanı almıştır. 2010 yılında, İngiltere'deki National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)'in 28 gün altı bebeklerde sarılığın yönetimi için yayınladığı kılavuzda; uzamış sarılık etiyolojisini değerlendirmek için konjuge bilirubin, tam kan sayımı, kan grubu ve Coombs testi, idrar kültürü ve doğuştan metabolik taramanın doğrulanması (örneğin konjenital hipotiroidizm) gibi tetkikleri içeren bir araştırma seti önermiştir. (20)

Çalışmamızda etiyolojisi belirlenemeyen ve sarılığı kendiliğinden gerileyen hastalar içinde en çok tetkik edilen hastada sağlık harcamalarına yükü 2024 Türkiye asgari ücretinin %20,1'i; 3419,7₺ (106,2 \$) bulundu. Uzamış sarılık ile izlenen tanı alan hastaların %81,6'ini oluşturan hastalıkların (kan grubu uyumsuzlukları, idrar yolu enfeksiyonu, hipotiroidi) tanısı için yapılacak olan temel tetkiklerin (hemogram, direkt coombs, kan grubu, retikülosit, ALT, AST, alkalen fosfataz, GGT, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, tam idrar tahlili, idrar kültürü, serbest T4, TSH) asgari ücretin %1,7'si olduğu ve maliyetinin 296,97 ₺ (9,23 \$) olduğu hesaplanmıştır. Tetkiklerdeki; en sık görülen tanılara yönelik yapılan bu sadeleştirme ile sağlık harcamalarındaki yük %18,4 oranında azalır. Oğundele ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada klinik öykü ve değerlendirmeye dayalı olarak uzamış sarılık ile başvuran bebekler için tarama testlerini seçmede sağlık çalışanlarına yardımcı olmak amacıyla kullanımı kolay, kullanıcı dostu bir masaüstü Windows uygulaması tasarlamışlardır. Bu uygulama, maliyet etkin araştırma seçimleri için rasyonel bir temel sağlamayı ve daha ayrıntılı değerlendirme gerektiren bebekleri belirlemek için yüksek bir şüphe endeksi oluşturmayı amaçlamaktadır. Veriler, uzamış sarılık için minimal araştırmalar içeren bu rasyonel protokolün hem güvenli hem de uygulanabilir olduğunu önermektedir. Bu önerinin geçerliliğini doğrulamak için ek prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.(69) Rodie ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada

uzamış sarılıklı hastalarda iki yıl boyunca BSPGHAN (İngiliz Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği) kılavuzlarıyla uyumlu olarak rasyonelleştirilmiş bir algoritma ile uzamış sarılıklı hastaların yönetimini prospektif olarak değerlendirmişlerdir. Tekrar başvuru randevularında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüş ve bu durum laboratuvar maliyetlerinde tasarruf sağlamıştır. Uzamış sarılık değerlendirmesinde rasyonelleştirilmiş bir yaklaşımın iş yükünü ve maliyeti azalttığını belirtmişlerdir. (40) Bath'ta (İngiltere), Royal United Hastanesi Pediatri Ekibi, yalnızca anormal klinik bulguları ve geçmişi olduğundan şüphelenilen bebeklerin daha ayrıntılı inceleneceği bir yaklaşımı benimsemiştir. İyi, term bebeklerin sadece total serum bilirubini gibi (direkt ve indirekt) basit bir laboratuvar incelemesi gerektireceğini belirtmişlerdir. (24)

Uzamış sarılıkla izlenen hastaların büyük bir kısmında altta yatan etiyolojik bir neden bulunamamakta ve hastalar anne sütü sarılığı olarak değerlendirilmektedir. 1-3 ay arasında uzamış sarılıkla izlenen hastaların Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, yan dal polikliniklerine çok sayıda başvurusu olmakta ve hastalardan çok miktarda tetkik istenmektedir. Bu durum sağlık harcamalarındaki yükü arttırmaktadır. Uzamış sarılıkla izlenen 1-3 ay arasındaki, kliniği iyi olan, metabolik hastalık veya karaciğer hastalığı düşünülmeyen, kolestaz bulguları olmayan, hemoliz bulguları eşlik etmeyen hastalarda gereksiz tetkik yapmaktan kaçınılmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda uzamış sarılık izlenip tanı alan hastaların %62,4'ünü kan grubu uyumsuzlukları, %15,6'sını İYE, %8,3'ünü metabolik hastalıklar, %3,7'sini hipotiroidi, %2,8'ini bilirubin metabolizma bozuklukları, %1,8'ini hemolitik hastalıklar, %1,8'ini TORCH enfeksiyonları, %1,8'ini biliyer atrezi, %1,83'ünü diğer nedenler oluşturmaktadır.
2. Çalışmaya dahil edilen hastaların %70,2'sinde etiyolojik neden belirlenememiştir ve sarılık kendiliğinden gerilemiştir; bu hastalar anne sütü sarılığı olarak değerlendirilmiştir.
3. Çalışmaya alınan hastaların %58,2'sinin erkek, %88,3'nün doğum haftasının 37-40 hafta aralığında, %61,4'nün doğum şeklinin sezaryen seksiyö (C/S), %41,8'inin doğum ağırlığının 3000-3500 gram aralığında olduğu, %84,2'si sadece anne sütü ile beslendiği ve %74,6'sında kilo alımının 30-40 gr /gün aralığında olduğu bulunmuştur.
4. Hastalara ilk etiyolojik tetkikin yapıldığı gün uzamış sarılıkla izlenip herhangi bir tanı alan hastalarda ortalama $26,9 \pm 1,4$, etiyolojisi belirlenemeyen ve sarılığı kendiliğinden gerileyen hastalarda $31 \pm 0,9$ gün olup; uzamış sarılıkla izlenip herhangi bir tanı alan hastalarda etiyoloji araştırmasına daha erken başlanıldığı saptanmıştır.
5. Polikliniğe sarılıkla başvuru yaşı, sarılık süresi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik başvuru sayısı, hastanın kaç yan dal polikliniğine başvurusu olduğu, yan dal poliklinik başvuru yaşı değişkenleri için; uzamış sarılıkla izlenip tanı alan ve etiyolojisi belirlenemeyip sarılığı kendiliğinden gerileyen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Etiyolojisi belirlenemeyen ve sarılığı kendiliğinden gerileyip anne sütü sarılığı olarak değerlendirilen hastaların da Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, yan dal polikliniklerine çok sayıda başvurularının olduğu ve hastalardan çok sayıda tetkik istendiği tespit edilmiştir.
6. Anne yaşı, annenin gebelik sayısı, anne-baba akrabalığı, annede hipotiroidi ve gestasyonel diyabetes mellitus bulunması değişkenleri için gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

7. GGT yüksekliği tanı alan grupta, etiyolojisi belirlenemeyen ve sarılığı kendiliğinden gerileyen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak fazla saptanmıştır.
8. Çalışmamızda grup 2’de yer alan uzamış sarılıkla izlenip tanı almayan hastalar içerisinde 16 hastada (%4,37) tam idrar tahlilinde piyüri, 17 hastada (%4,64) idrar kültüründe üreme olduğu görölmüştür. Bu hastalardaki idrar sonuçları; hastaların kliniği idrar yolu enfeksiyonu ile uyumlu olmadığı için numunenin steril şartlarda alınmamasına bağlı yalancı pozitiflik olarak değerlendirilmiştir; steril şartlarda alınan kontrol idrar tahlillerinde piyüri ve bakteriyel üreme görölmemiştir.
9. Piruvat kinaz enzim düzeyi düşükliğu olan hasta sayısı tanı alan grupta, etiyolojisi belirlenemeyen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Tanı alan grupta yer alan 9, etiyolojisi belirlenemeyen grupta yer alan 5 hastadaki piruvat kinaz enzim düzeyi düşükliğu anlamlı bir değer olarak değerlendirilmemiştir.
10. Çalışmamızda etiyolojisi belirlenemeyen ve sarılığı kendiliğinden gerileyen hastalar içinde en çok tetkik edilen hastada 3419,7₺ (106,2\$) sağlık harcaması yapıldığı görölmüştür. Bu harcama 2024 Türkiye asgari ücretinin %20,1’ine tekaböl eder.
11. Uzamış sarılık ile izlenen tanı alan hastaların yer aldığı grupta hastaların %81,6’i ilk bir ay içerisinde (kan grubu uyumsuzlıkları, İYE, hipotiroidi) tanı almıştır. Bu hastalıkların tanısı için yapılacak olan temel tetkiklerin (hemogram, direkt coombs, kan grubu, retikülosit, ALT, AST, alkalen fosfataz, GGT, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, tam idrar tahlili, idrar kültürü, serbest T4, TSH) maliyeti 296,97 ₺ (9,23 \$)’dir, bu da asgari ücretin %1,7’sine tekaböl etmektedir.
12. Uzamış sarılıkla izlenen 3 ay altındaki bebeklerde en sık görölen tanılara yönelik yapılan tetkikler ile sağlık harcamalarındaki yük 2024 Türkiye asgari ücretine göre %18,4 oranında azaltılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. Turk Pediatri Ars. 2018;53(1).
2. Marcdante K, Kliegman R, Schuh A. Nelson Essentials Of Pediatrics. 9th ed. 2023.
3. Miall L. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine – Diseases of the Fetus and Infant. Semin Fetal Neonatal Med. 2015;20(4).
4. Stocker R, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Antioxidant activities of bile pigments: Biliverdin and bilirubin. Methods Enzymol. 1990;186(C).
5. Can G ÇAZ. Yenidoğanda sarılık. In: Neyzi O ET (ed), editor. Pediatri. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp; 2010. p. 467-90.
6. Das S, van Landeghem FKH. Clinicopathological spectrum of bilirubin encephalopathy/kernicterus. Vol. 9, Diagnostics. 2019.
7. Thomas M, Hardikar W, Greaves RF, Tingay DG, Loh TP, Ignjatovic V, et al. Mechanism of bilirubin elimination in urine: Insights and prospects for neonatal jaundice. Vol. 59, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2021.
8. Morais MB, Machado MV. Benign inheritable disorders of bilirubin metabolism manifested by conjugated hyperbilirubinemia—A narrative review. Vol. 10, United European Gastroenterology Journal. 2022.
9. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. Vol. 96, Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition. 2011.
10. Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2000;89(6).
11. Dursun M. İkterli Hastaya Güncel Yaklaşım. Klinik Tıp Bilimleri Dergisi. 2017 Feb;
12. Kesarwani A, Nichat P, Rajak N, Potey GG. Measurement and Clinical Usefulness of Delta Bilirubin in Liver Disease. Central India Journal of Medical Research. 2023;2(02).
13. Pashankar D, Schreiber RA. Jaundice in older children and adolescents. Pediatr Rev. 2001;22(7).
14. Harpavat S, Garcia-Prats JA, Anaya C, Brandt ML, Lupo PJ, Finegold MJ, et al. Diagnostic Yield of Newborn Screening for Biliary Atresia Using Direct or Conjugated Bilirubin Measurements. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020;323(12).
15. Doumas BT, Wu TW. The measurement of bilirubin fractions in serum. Crit Rev Clin Lab Sci. 1991;28(5-6).
16. McMahon JR SDOF. Physiologic Jaundice. 7th ed. Taeusch HW BR, editor. Philadelphia: WBSaunders; 1998. 1003–1007 p.

17. Gartner LM, Herrarias CT, Sebring RH. Practice patterns in neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1998;101(1 I).
18. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, Leib GR. Jaundice in the healthy newborn infant: A new approach to an old problem. *Pediatrics*. 1988;81(4).
19. Watchko JF. Identification of Neonates at Risk for Hazardous Hyperbilirubinemia: Emerging Clinical Insights. Vol. 56, *Pediatric Clinics of North America*. 2009.
20. Neonatal Jaundice. National Institute for Health and Clinical Excellence, Clinical Guideline 98 [Internet]. 2010 [cited 2019 Jun 23]; Available from: 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98>.
21. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics*. 1998;101(6).
22. Gundur NM, Kumar P, Sundaram V, Thapa BR, Narang A. Natural history and predictive risk factors of prolonged unconjugated jaundice in the newborn. *Pediatrics International*. 2010;52(5).
23. Adams JA, Hey DJ, Hall RT. Incidence of Hyperbilirubinemia in Breast- vs. Formula-fed Infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 1985;24(2).
24. Tan HS, Balasubramaniam IS, Hss AS, Yeong ML, Chew CC, Singh RKP, et al. Impact of a standardized protocol for the Management of Prolonged Neonatal Jaundice in a regional setting: An interventional quasi-experimental study. *BMC Pediatr*. 2019;19(1).
25. Sato H, Uchida T, Toyota K, Nakamura T, Tamiya G, Kanno M, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia in breast-fed infants with UGT1A1 or SLCOs polymorphisms. *J Hum Genet*. 2015;60(1).
26. Shihab RAH, Samman AM Bin, Aqeel FA, Ghabrah ZT, Ghabrah OT, Ghannam AN, et al. Difference between breast milk jaundice and breast-feeding jaundice: literature review. *Int J Community Med Public Health*. 2021;8(5).
27. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. Vol. 72, *American Family Physician*. 2005.
28. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: A systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*. 2015;15(1).
29. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*. 2002;109(5).
30. Sandal G, Serdaroğlu F, Çetin H. Term bir yenidoğanda ciddi indirekt hiperbilirubinemi ile seyreden bilateral adrenal hemoraji. *Tuberculin skin test in children*. 2015;
31. Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(4).
32. Can G ÇAIZ. Mide ve Bağırsak Hastalıkları. In: *Pediatrici*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2010. p. 772–771.

33. Weng YH, Cheng SW, Yang CY, Chiu YW. Risk assessment of prolonged jaundice in infants at one month of age: A prospective cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1).
34. Siu SLY, Chan LWM, Kwong ANS. Clinical and biochemical characteristics of infants with prolonged neonatal jaundice. *Hong Kong Medical Journal.* 2018;24(3).
35. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Vol. 114, *Pediatrics.* 2004.
36. Devi DS, Vijaykumar B. Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia: a case control study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016;6(1).
37. Ozdemirci S, Kut A, Salgur F. Late preterm and term birth: Neonatal hyperbilirubinemia and birth model. *Fetal Pediatr Pathol.* 2016;35(4).
38. Garosi E, Mohammadi F, Ranjkesh F. The relationship between neonatal jaundice and maternal and neonatal factors. *Iranian Journal of Neonatology.* 2016;7(1).
39. SİYAH BİLGİN B, GÖNÜLAL D, ÜNAL S. Evaluation of Etiologic, Clinical and Laboratory Findings in Infants with Prolonged Jaundice. *Turkish Journal of Pediatric Disease.* 2017;
40. Rodie ME, Harry C, Taylor R, Barclay AR, Cochran D, Simpson JH. Rationalized assessment of prolonged jaundice is safe and cost-effective. *Scott Med J.* 2012;57(3).
41. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics.* 2014;134(2).
42. Centikaya MOH. The distribution of etiology in newborns with prolonged jaundice. *The Journal of Current Pediatrics.* 2008 Dec;
43. Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M. Evaluation of maternal risk factors in neonatal hyperbilirubinemia. Vol. 23, *Archives of Iranian Medicine.* 2020.
44. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1).
45. Kiran Z, Sheikh A, Humayun KN, Islam N. Neonatal outcomes and congenital anomalies in pregnancies affected by hypothyroidism. *Ann Med.* 2021;53(1).
46. Abolurin OO, Senbanjo IO, Adekoya AO, Ajibola ED. Congenital cytomegalovirus infection as an important cause of infantile cholestatic jaundice: a case report. *Pan African Medical Journal.* 2020;36.
47. Sağ E, Öztürk EE, Yalçın Cömert HS, Arslan Y, Karahan SC, Çakır M. Retrospective Evaluation of the Neonatal Cholestasis Cases. *Journal of Academic Research in Medicine.* 2021;11(1).

48. Syam AG, Ahmed AS, Hadhood AEDA, Gerges ES. Study of RBCs Pyruvate Kinase Deficiency in Neonatal Pathological Indirect Hyperbilirubinemia. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2022;89(1).
49. Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ, Eber SW, Glader B, Yaish HM, et al. Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: Data from the pyruvate kinase deficiency natural history study. *Blood*. 2018;131(20).
50. Bianchi P, Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, et al. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol*. 2019;94(1).
51. Nazemi A, Molavi MA, Raeisi E. Hereditary spherocytosis among neonates with jaundice in Bandar Abbas, South Iran. *Iranian Journal of Blood and Cancer*. 2015;7(2).
52. P. M. Rare case of intra-ventricular hemorrhage in a full term infant presenting with hyperbilirubinemia. *Journal of Investigative Medicine*. 2020;68(1).
53. Hong HS, Lee JY. Intracranial hemorrhage in term neonates. *Child's Nervous System*. 2018;34(6).
54. Şentürk S, Gökçe Ş, Kaltakkıran A, Koç G, Demir H, Mestanoğlu P, et al. An Unusual Presentation: Prolonged Jaundice Associated with Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. A Case Report. *SN Compr Clin Med*. 2023;5(1).
55. Lippert MM. Pyloric stenosis presenting as severe prolonged jaundice. A case report. *South African Medical Journal*. 1986;69(7).
56. Zhang Y, Zhang C, Shu JB, Zhang F. Atypical infantile-onset Pompe disease with good prognosis from mainland China: A case report. *World J Clin Cases*. 2022;10(10).
57. M. J, K. Ş, M. CS. Intrahepatic cholestasis as a primary manifestation of α 1-antitrypsin deficiency in 4-month-old infant. *Family Medicine and Primary Care Review*. 2008;10(2).
58. Jowkar Z, Geramizadeh B, Fanai S, Mirzai M, Dehghani SM, Haghighat M, et al. Low incidence of α -1 antitrypsin deficiency among babies with prolonged jaundice. *Arch Iran Med*. 2013;16(1).
59. ÜNLÜSOY AKSU A. Alfa 1 Antitripsin Eksikliği Olan Çocukların Karaciğer Tutulumları ve Genetik Özellikleri. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2019;
60. Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, Li Volti S, Mollica F, Salemi I, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *Journal of Pediatrics*. 1999;134(4).
61. Manjunath MA, Maralusiddappa PGC, Mangalgi S, Veerabhadraiah KM. Crigler-Najjar Syndrome in a Neonate With Prolonged Jaundice. *Perinatology*. 2024;25(1).
62. Schulpis KH, Gavrili S, Tjamouranis J, Karikas GA, Kapiki A, Costalos C. The effect of neonatal jaundice on biotinidase activity. *Early Hum Dev*. 2003;72(1).

63. Ogunlesi TA, Ogunfowora BO, Sotimehin SA. Sever, prolonged neonatal hyperbilirubinaemia and recurrent hypoglycaemia: can this be Galactosaemia? Niger J Paediatr. 2008;32(4).
64. Öztürk Y, Erdur B, Tokgöz Y. Klasik galaktozemili olgularda klinik özellikler. Türkiye Klinikleri Pediatri. 2010;19(1).
65. Atik SU, Gürsoy S, Koçkar T, Önal H, Adal SE. Galaktozemi tanılı olgularımızın klinik ve genetik değerlendirilmesi. Turkish Archives of Pediatrics. 2016;51(4).
66. David JJE, Tullu MS, Rathi P, Sawalakhe N, Ghildiyal RG. Neonatal presentation of a rare metabolic liver disease. Trop Gastroenterol. 2008;29(4).
67. Shinohara Y, Hasegawa R, Ito N, Kanayama M, Kato T, Wada Y. TYROSINEMIA. Pathol Int. 1979;29(4).
68. McCarthy ME, Oltman SP, Baer RJ, Ryckman KK, Rogers EE, Steurer-Muller MA, et al. Newborn Metabolic Profile Associated with Hyperbilirubinemia With and Without Kernicterus. Clin Transl Sci. 2019;12(1).
69. Ogundele MO, Halliday J, Weir P. Implementation of a prolonged neonatal jaundice protocol supported by electronic software. Clin Gov. 2010;15(3).