

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: Prof. Dr. Asiye NUHOĞLU

**GEBELİK HAFTASI ≥ 35 OLAN BEBEKLERDE İNDİREKT
HİPERBİLİRUBİNEMİ GELİŞİMİNE ETKİ EDEN RİSK
FAKTÖRLERİ: 10 YILLIK İZLEM ÇALIŞMASI**

Dr. Nihal ÇAYÖNÜ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Uzm. Dr. Ali BÜLBÜL

İSTANBUL - 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve Çocuk Kliniği'nde bir aile ortamında uzmanlık eğitimi almamı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Asiye Nuhoglu' na sonsuz teşekkürü borç bilirim. Ayrıca Çocuk Kliniği'nde eğitimim süresince gerekli olan her türlü bilgi birikimini sunan klinik şeflerimiz Doç. Dr. Z. Yıldız Yıldırım' a, Doç. Dr.Nihal Hatipoğlu' na, tüm yandal ve genel pediatri uzmanlarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimimin ilk yıllarındaki katkılarından dolayı emekli şeflerimiz Sn. Uz. Dr. Tülay Olgun'a, Prof. Dr.Feyzullah Çetinkaya'ya teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın projelendirilmesi, verilerin değerlendirilmesi, yazılması ve tartışılması dahil olmak üzere tez danışmanlığı yapan daha önemlisi hayata dair tüm tecrübelerini bizimle paylaşan ve kişisel gelişimimde önemli yer tutan Uzm. Dr. Ali Bülbül'e özellikle teşekkür ederim.

Çalışmanın istatistiğini özveriyle yapan Uzm. Dr. Fatih Bolat'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Mesleğe başladığım zor günlerde bana desteğini esirgemeyen ve çalışmaktan büyük zevk aldığım Dr. Ahmet İncioğlu'na, birlikte çalıştığım için çok mutluluk duyduğum tüm Çocuk Kliniği asistan doktorlarına, hemşirelerine, sekreterlerine, personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip, emek, sabır ve fedakarlıklarını asla unutamayacağım sevgili anneme, babama ve kardeşim Neval'e varlıkları ve destekleri için teşekkür ederim.

Sabır ve anlayışıyla hep yanımda olan, sevgisini her an içimde hissettiğim, sevgili eşim Mustafa'ya sonsuz teşekkürler.

Dr. Nihal Çayönü

ÖZET

Amaç: Gebelik haftası ≥ 35 hafta olan yenidoğan bebeklerde sarılık nedenlerini, sarılık gelişimindeki risk faktörlerini, sarılığa bağlı gelişen komplikasyonları ve uygulanan tedavi modellerinin etkinliklerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde, on yıllık sürede (Ocak 2000– Aralık 2009 tarihleri arası), gebelik haftası ≥ 35 hafta olan ve sarılık nedeniyle yatırılarak tedavi edilen tüm bebekler çalışmaya alındı. Retrospektif olarak 1335 bebekte, sarılığın etiyojisi, kliniği, laboratuvar özellikleri ve uygulanan tedaviler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uyan 1335 bebek değerlendirildi. Hastaların 769'u (%57,6) erkekti. Hastaların doğum haftası $38,6 \pm 1,0$ hafta olarak saptandı. Bebeklerin 677'si (%51,7) ailenin ilk çocuğu idi. Vakaların 804'ü (%60,2) yalnızca anne sütü alıyordu. Başvuru zamanı $5,2 \pm 3,7$ gün, total bilirubin düzeyi $19,2 \pm 4,8$ mg/dl idi. Hastaların 719'unda (%53,9) neden bulunamaz iken, 293'ünde (% 21,9) ABO uyumsuzluğu ve 107'sinde (%8) patolojik tartı kaybı vardı. Hiperbilirubinemi erkek cinsiyette ve patolojik tartı kaybı olan hastalarda daha sık görülmekle beraber, bu özellikler daha yüksek bilirubin değeri için anlamlı bir risk etmeni idi ($p < 0,001$). Vakumla doğan bebeklerin hastaneye yatıştaki bilirubin değerlerinin ortalaması daha yüksek bulundu.

Sonuç: Son on yıllık dönemde erkeklerde ve ilk bebeklerde daha sık hiperbilirubinemi geliştiği saptandı. Ciddi hiperbilirubinemi (TSB ≥ 25 mg/dl) gelişiminde ise patolojik oranda tartı kaybı, karma beslenme ve normal doğum özelliklerinin risk faktörleri oldukları saptandı. Anne ve bebeğin taburcu edilmeden önce; bebeğin hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi, annelerin doğumdan hemen sonra emzirme konusunda teşvik edilmeleri, ailelerin yetersiz beslenme ve dehidratasyon bulguları konusunda eğitilmeleri, hastanelerin hiperbilirubineminin tanı ve takibinde belirli bir protokol oluşturması yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi gelişme sıklığını azaltacaktır.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to investigate the reasons of indirect hyperbilirubinemia in newborn babies whose gestation age are ≥ 35 weeks, risk factors in development of hyperbilirubinemia, complications due to neonatal hyperbilirubinemia and the effectiveness of treatment modalities.

Material and Method: This study was a retrospective medical chart review. Neonates who were born after ≥ 35 gestation weeks and treated with the diagnosis of indirect hyperbilirubinemia in neonatal intensive care unit of Sisli Etfal Education and Research Hospital in ten years term (between January 2000 and December 2009) were subjected to this study. Etiologic risk factors, clinical aspects, laboratory findings and compatible treatment were investigated for 1335 neonates retrospectively.

Results: The gender, mean gestational age and mean birth weight of the infants were 57.6 % male, 38.6 ± 1.0 weeks and 3081 ± 533 g, respectively. The ratio of the first children of their families was found 51.7 % and amount of 60.2 % were breastfeeding. Admission time was 5.2 ± 3.7 days and total bilirubin level was 19.2 ± 4.8 mg/dl. As the etiological risk factors were assessed, in 293 of patients (21.9 %) ABO incompatibility was detected, and in 107 of patients (8%) excessive weight loss whereas no etiologic cause was defined in 719 of patients (53.9 %). Hyperbilirubinemia was found to be more frequent for male gender and patients with weight loss, and these properties were significant risk factor for higher bilirubin levels ($p < 0,001$). Infants who were delivered by vacuum extraction had higher bilirubin levels at the hospital admission. Excessive weight loss was found to be a significant risk factor for developing hyperbilirubinemia and exchange transfusion.

Conclusion: In this study it is found that hyperbilirubinemia was seen more frequently in males and the first child. Excessive weight loss, supplementary feeding, normal spontaneous delivery were detected as etiological risk factor of severe hyperbilirubinemia. Therefore, before discharging mother and baby from hospital, determination of risk factors in terms of hyperbilirubinemia development of the baby, encouragement of mothers for breast feeding just after birth, education of parents about caloric intake and symptoms of dehydration, development of a protocol about diagnosis and follow-up of hyperbilirubinemia in hospitals will decrease the frequency of hyperbilirubinemia development in newborn period.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
• TEŞEKKÜR	i
• ÖZET	ii
• ABSTRACT	iii
• İÇİNDEKİLER	iv
• SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
• TABLO DİZİNİ	vii
• ŞEKİL DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Yenidoğan Sarılığının Tanımı	3
2.2 Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi	4
2.2.1 Genetik ve ailesel farklılıklar	4
2.2.2 Risk faktörleri	5
2.3 Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi	6
2.3.1 Bilirubin sentezi	7
2.3.2 Bilirubinün plazmada transportu	8
2.3.3 Bilirubin metabolizması ve nörotoksitesi	9
2.4 Yenidoğanlarda Sarılık Nedenleri	10
2.4.1 Fizyolojik sarılık	10
2.4.2 Sarılık ve emzirme	11
2.4.3 Yenidoğanlarda patolojik sarılıklar	12
2.4.4 Uzamış sarılıklar	19
2.5 Yenidoğan Sarılıklarının Komplasyonları	19
2.5.1 Akut bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus	19
2.6 Yenidoğan Sarılıklarında Tanı	22
2.7 Tedavi	23
2.7.1 Fototerapi	23
2.7.2 Kan değişimi	27
2.7.3 Farmakolojik tedavi	32

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Çalışma Planı	34
3.2. Hasta Seçimi	35
3.3. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik Özellikler	37
4.2. Ciddi Hiperbilirubinemi Gelişiminde Risk Faktörleri	44
4.3. Kan Değişimi Uygulmasında Risk Faktörleri	48
4.4. Yıllara Göre Hasta Dağılımı, Geliş TSB, Kan Değişimi ve Beslenme İlişkileri	51
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

APA: Amerikan Pediatri Akademisi

ABE: Akut Bilirubin Ensefalopatisi

CO: Karbonmonoksit

DCT: Direkt Coombs Testi

DAÇ: Diabetik anne çocuğu

FT: Fototerapi

G6PDH: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz

Hct: Hematokrit

Hb: Hemoglobin

HO: Hem Oksijenaz

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

IVIG: İntravenöz İmmünoglobulin

µW: Mikronwatt

mmol: Milimol

NADPH: Redükte Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat

NSD: Normal spontan vajinal doğum

nm: Nanometre

n: Olgu sayısı

Ort.: Ortalama

RES: Retiküloendotelyal Sistem

SGA: Gestasyon haftasına göre düşük doğum tartılı

SPSS: Statistical Package For Social Sciences

TSB: Total Serum Bilirubin

TcB: Transkütanoz Bilirubin

TABLO DİZİNİ

Tablo

Sayfa

Tablo 1: Sarılıklı yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişme işaretleri	4
Tablo 2: Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri	12
Tablo 3: Uzamış sarılık nedenleri	19
Tablo 4: Akut ve kronik bilirubin ensefalopatisinin özellikleri	22
Tablo 5: Vücut bölgelerine göre tahmini bilirubin seviyeleri	23
Tablo 6: Fototerapinin yan etkileri	26
Tablo 7: Sağlıklı term yenidoğanlarda kan değişimi sınırları	29
Tablo 8: Rh uyumsuzluğunda kan değişiminde kullanılacak kan grupları	30
Tablo 9: ABO uyumsuzluğunda kan değişiminde kullanılacak kan grupları	30
Tablo 10: Kan değişimi uygulamasına bağlı saptanan komplikasyonlar	31
Tablo 11: Demografik özelliklere ait tanımlayıcı değerler 1	37
Tablo 12: Demografik özelliklere ait tanımlayıcı değerler 2	38
Tablo 13: Sarılıklı bebeklerin etiyolojik dağılımları	38
Tablo14: Hastaların hastaneye getiriliş günü ve venöz TSB değerleri	39
Tablo 15: Kaçınıcı çocuk ve geliş TSB düzeyleri	41
Tablo 16: Beslenme şeklinin getiriliş günü, TSB düzeyleri ve fototerapi süresi ile ilişkisi	43
Tablo 17: Ciddi hiperbilirubinemi olan ve olmayan gruplarda etiyoloji	44
Tablo 18: Kaçınıcı çocuk ile ciddi hiperbilirubinemi ilişkisi	46
Tablo 19: Ciddi hiperbilirubinemi için risk faktörleri	47
Tablo 20: Hastaların etiyolojilerine ve kan değişimi uygulanma durumlarına göre dağılımı	49
Tablo 21: Risk etmenleri ile kan değişimi ilişkisi	50

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1: Hemden biliverdin ve indirekt bilirubin oluşumu	8
Şekil 2: Bilirubin metabolizması ve transportu	10
Şekil 3: Gebelik haftası ≥ 35 olan yenidoğanlarda fototerapi başlama sınırlarının diyagramı	27
Şekil 4: Gebelik haftası ≥ 35 olan yenidoğanlarda kan değişimi önerileri	29
Şekil 5: Hastaların hastaneye getiriliş günü ve ilk venöz TSB değerleri	40
Şekil 6: Çalışmaya alınan tüm hastaların hastaneye getiriliş şikayetlerinin oranları	40
Şekil 7: Tüm bebeklerin getiriliş anında beslenme durumu	41
Şekil 8: Hastaların doğum yerleri oranları	42
Şekil 9: Hastaların yıllara göre dağılım oranları	51
Şekil 10: Hastaların yıllara göre ortalama geliş TSB düzeyleri ile ilişkisi	52
Şekil 11: Kan değişimi uygulanan hastaların yıllara göre dağılımı	52
Şekil 12: Tüm hastaların yıllara göre beslenme şekli yüzdeleri	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İndirekt hiperbilirubinemi, yenidoğanlarda sıklıkla görülen ve çoğu vakada selim seyir gösteren bir sorundur. Yenidoğan sarılığı olarak da adlandırılan bu durum hayatın ilk haftası içerisinde term bebeklerde yaklaşık % 60, preterm bebeklerde ise % 80 sıklıkla görülür (1). Yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi gelişimiyle ilgili başlıca risk etmenleri; ilk bebek olma, erkek cinsiyet, anne sütü ile beslenme, erken taburcu edilme, patolojik tartı kaybı, diyabetik anne çocuğu olma, damar dışı alana kanama, önceki çocukta sarılık olması ve doğumda oksitosin kullanımı olarak bildirilmektedir (2,3,4,5).

Dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında ilk sırada Amerika Birleşik Devletleri (%27), ikinci sırada Singapur (%19) ve üçüncü sırada Türkiye'nin (%16) bulunması ülkemizde yenidoğan sarılığı üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir (6).

Tedavi almayan ciddi hiperbilirubinemili bebeklerde özellikle bilirubinün nörotoksitesine bağlı akut ve kronik komplikasyonlar gözlenir (1). Bilirubinün akut dönemdeki toksik etkileri akut bilirubin ensefalopatisi, kronik dönemdeki etkileri ise kernikterus olarak isimlendirilir. Günümüzde hiperbilirubinemiye bağlı olarak gelişen ölümler ve ciddi sekeller uygun tanı ve tedavi ile engellenebilir durumdadır. Bu nedenle yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubineminin uygun takip ve tedavisi hayati önem taşımaktadır (1,7). Halen hangi bilirubin düzeylerinin nörotoksitesine neden olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle yüksek bilirubin seviyelerinin erken tanı ve tedavisinin yapılmadığı durumlarda gelişen bilirubin ensefalopatisi (kernikterus) bu bebeklerle uğraşan tüm çocuk hekimlerini korkutmaya devam etmektedir.

Bilirubin toksitesinin, ne zaman başladığı, hangi aşamada geri dönüşlü olduğu ya da hangi koşullarda kalıcı bozukluklara yol açtığı, bilirubin toksitesinin coğrafik, etnik ve genetik temelleri tam olarak bilinmediği için tedavi protokollerinin sağlam bilimsel verilere dayandırılması güç olmaktadır (2,8,9). Bu nedenle bazı yazarlar hastaların anlamlı riske maruz kalmasına yol açacağından, tek bir tedavi rehberinin tüm ülkelere uygulanmasına karşı çıkmaktadırlar. Bu yazarlar değişik coğrafi bölgelerden yapılacak çalışmaların yönlendireceği, farklı tedavi rehberlerinin hazırlanması görüşünde birleşmektedirler. Böylece daha geniş bir kitleye ve daha pratik yaklaşımlar yapılabileceği düşünülmektedir (10).

Çalışmamızda, hastanemizde son on yıllık süreçte sarılık nedeniyle takip edilen hastalarımızı retrospektif olarak inceleyerek; sarılık nedenlerini, sarılık gelişimindeki risk faktörlerini, sarılığa bağlı gelişen komplikasyonları ve uygulanan tedavi modellerinin etkinliklerinin belirlenmesi ve sonuçların literatür bilgisi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Sarılığının Tanımı

Sarılık, kandaki bilirubin düzeyinin artması sonucu deri, göz ve mukozaların sarı renk alması durumudur. Yenidoğan sarılıkları, bilirubin cinsine göre indirekt hiperbilirubinemi (konjuge olmamış bilirubin) ve direkt hiperbilirubinemi (konjuge olmuş) olarak ikiye ayrılır. En sık görülen tip indirekt hiperbilirubinemidir. Yenidoğan sarılıklarının çoğu fizyolojiktir ve tedavi gerektirmez. Ancak, yüksek bilirubin değerlerinin nörotoksik etkileri nedeniyle, bu bebeklere ciddiyle yaklaşılmalıdır (11).

Amerikan Pediatri Akademisi (APA), 2004 yılında sarılıklı bebekler için pratik bir takip ve tedavi kılavuz oluşturmuştur (3). Bu kılavuzun amacı, 35 hafta veya üzerindeki bebekleri sarılığın olası komplikasyonlarından korumaktır. Emzirmenin başarılı bir şekilde sağlanması ve yüksek riskli bebeklerin taburcu edilmeden önce sistematik değerlendirilmesi önerilmektedir (3).

Sarılıklı bebeklerin değerlendirilmesi, aydınlık bir odada veya tercihen penceredeki gün ışığında gerçekleştirilmelidir. Sarılık önce sklerada görülür; daha sonra yüz, gövde ve ekstremitelere doğru sefalokaudal bir yayılım gösterir. Sarılığın ortaya çıkması serum bilirubin değerinin en az 5 mg/dl olduğunu gösterir. Sarılığın bu yayılım şekli önemli bir ölçüt olmakla birlikte, bilirubin seviyesinin 12 mg/dl'nin üzerine çıktığı durumlarda güvenilir değildir. Total serum bilirubin (TSB) ölçümü taburculuk öncesi riskli olan her bebek için yapılmalıdır (12). Doğumdan sonraki 48 saat içerisinde taburcu olan yenidoğan bebekler için APA taburculuktan sonra 24 ve 72 saat arasında bir kez ve 72 ve 120 saat arasında bir kez kontrole çağırılması gerektiğini bildirmiştir. Hiperbilirubinemi risk faktörlerine sahip olan bebeklerde ise daha erken ve daha sık takip yapılmalıdır. Bilirubin seviyesi 12 mg/dl üzerinde olan bebekler yakından izlenmelidir. Çünkü bazı risk faktörleri fizyolojik sarılıklarda sapmalara neden olabilir.

APA'ya göre, sarılıklı bir yenidoğana yaklaşımda dikkat edilmesi gereken başlıca noktalar şunlardır (3):

1. Annelerin prenatal dönemde kan grubu (ABO ve Rh) tayinleri yapılmalıdır. Annelere prenatal kan grubu tayini yapılmadığı veya annenin Rh-negatif olduğu durumlarda, kordon kanında Direkt Coombs testi ve kan grubu tayini yapılmalıdır.
2. Kordon kanı, gerektiğinde değerlendirilmek üzere saklanmalıdır.

3. Sarılığın ortaya çıkış zamanı, ailevi ve etnik orijinin hemolitik hastalığı düşündürdüğü durumlarda uygun ileri araştırmalar yapılmalıdır.
4. İlk 24 saat içerisinde sarılığı farkedilen bir yenidoğanda TSB seviyesi mutlaka değerlendirilmelidir.
5. TSB seviyesinin arttığı oranda, sarılığın vücutta sefalokaudal dağılımının da artacağı göz önünde bulundurulmalı ve bu gibi durumlarda TSB ölçülmelidir.
6. Beslenme güçlüğü, apne veya vücut ısı dengesizlikleri olan bebekler sarılıkları göz önüne alınmaksızın incelenmelidir.
7. Erken taburcu edilen (<48 saat) bebekler, taburculuğu takiben 2-3. günlerde tekrar değerlendirmelidir.

Tablo 1: Sarılıklı yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişme işaretleri

➤ Ailede sarılık hikayesi olması	➤ Hepatosplenomegali
➤ Sarılığın ilk 24 saat içerisinde başlaması	➤ Beslenme bozukluğu
➤ TSB'nin 0,5 mg/dl/saatten hızlı artması	➤ Tiz sesli ağlama
➤ Kusma, sulu dışkılama, letarji, ateş	➤ Koyu renkli idrar

2.2. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

Sarılığın şiddeti ve süresi gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, ırk, coğrafi bölge, genetik yapı, beslenme durumu ve beslenme tipine göre belirgin olarak değişmektedir.

2.2.1. Genetik ve Ailesel Farklılıklar

Fizyolojik sarılık, yenidoğan bebeklerin çoğunda yaşamın birinci haftasında oluşan geçici indirekt hiperbilirubinemidir. Pek çok yenidoğan fizyolojik sarılık geçirmesine rağmen, bunun derecesi değişik etnik gruplarda farklı olabilir. Ayrıca anne sağlığı, çevresel faktörler, ilaç kullanımı ve medikal tedavi gibi etkenler fizyolojik sarılığın şiddet ve süresini artırabilirler. Kardeşlerde sarılık öyküsünün olması, yenidoğan bebeklerde sarılık insidansını artırmaktadır (13). Diğer yandan, G6PD eksikliğinin sık görüldüğü bölgelerde sarılık daha fazla görülmektedir (14).

2.2.2. Risk Faktörleri

2.2.2.1. Anneye ait faktörler

Diyabet: Diyabetik anne çocuklarında polisitemi görülmesi hiperbilirubinemi sıklığını artırmaktadır. Polisitemi nedeni ise eritropoetin düzeyinin yüksekliğidir. (11,15).

İlaçlar: İndüksiyon için kullanılan oksitosinin neonatal hiperbilirubinemi artırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Anneye yeterli dozda fenobarbital verilmesi, bebeğin ilk haftadaki bilirubin düzeylerini düşürmektedir (7).

2.2.2.2. Bebeğe ait faktörler

Yetersiz kalori alımı ve kilo kaybı: Enterohepatik döngünün artışı bilirubin düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır (16).

Gestasyon yaşı: Gebelik haftası azaldıkça sarılık görülme sıklığı artar. Prematüre bebeklerin karaciğer konjugasyon enzim düzeyleri term bebeklere göre daha düşüktür. Ayrıca preterm bebeklerin tamamen enteral beslenme süreçleri term bebeklere göre daha uzun olduğundan bunu bebeklerde enterohepatik döngünün daha uzun sürdüğü söylenebilir. Bunlarla birlikte yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre bebeklere erken fototerapi uygulanması sonucu, kernikterus sıklığının belirgin bir şekilde azaldığı gözlenmiştir (11).

Hemolitik hastalık: Hemolitik hastalığı olan bebekler, bilirubin ensefalopatisi bakımından hemolizi olmayan bebeklere göre, aynı TSB seviyelerinde daha büyük risk altındadırlar. Bunun nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle Rh hemolitik hastalığı olan bebeklere fototerapi mümkün olduğunca erken başlanmalıdır (11).

Mekonyum pasajı: Erken mekonyum pasajının uyarıldığı bebeklerde total bilirubin seviyelerinin 1 mg/dl daha az olduğu gösterilmiştir (7). Term bebeklerde 1gr mekonyumda 35 mg bilirubin bulunmaktadır. Term bir bebeğin bağırsaklarında ortalama 200 g mekonyum ile doğduğu düşünüldüğünde enteral yoldaki bilirubin yükünün unutulmaması gerekmektedir.

Polisitemi: Artmış eritrosit kitlesinin yıkımı ve mikrosirkülasyon bozukluğuna bağlı karaciğer hipoperfüzyonu sonucunda bilirubin artışı gelişmektedir.

Amerikan Pediatri Akademisinin 2004 yılında yayınladığı klinik uygulama kılavuzuna göre gebelik haftası 35 olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi

açısından risk faktörleri tanımlanmıştır. Majör, minör ve azalmış risk grubu olarak tanımlanan faktörler şunlardır (3):

Majör risk faktörleri:

1. Taburculuk öncesi TSB veya Total Transkutan Bilirubin (TcB) yüksek risk zonunda olması,
2. Gestasyonel yaşın 35-36 hafta arası olması,
3. Sarılığın ilk 24 saate görülmesi,
4. Kan grubu uyumsuzluğu, Direkt Coombs Testi pozitifliği, diğer hemolitik hastalıklar (G6PD eksikliği),
5. Fototerapi uygulanmış kardeş öyküsü,
6. Sefal hematoma, aşırı ekimoz,
7. Doğu Asya ırkı

Minör risk faktörleri:

1. Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeylerinin yüksek-orta riskli zonda olması,
2. Gestasyonel yaşın 37-38 hafta arası olması,
3. Taburculuk öncesi sarılığın gözlenmesi,
4. Sarılıklı kardeş öyküsü,
5. Makrozomik diyabetik anne bebeği,
6. Anne yaşının >25 yaş olması,
7. Erkek cinsiyet

Azalmış risk faktörleri:

1. Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeylerinin düşük riskli zonda olması,
2. Gestasyonel yaşın >41 hafta olması,
3. Sadece formül süt ile beslenmesi,
4. Siyah ırk,
5. Hastaneden 72 saatten sonra taburculuk.

2.3. Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi

Serum indirekt bilirubin seviyesi karaciğere gelen bilirubin yükünün artması ve/veya bilirubinin konjuge edilerek bağırsağa salınımının yetersiz olması sonucunda artmaktadır. Bilirubin metabolizmasında ana basamaklar: bilirubin sentezi, plazmada taşınması, karaciğere alımı, hepatik konjugasyon, safraya atılması ve bağırsaktan geri emilimidir (11,17).

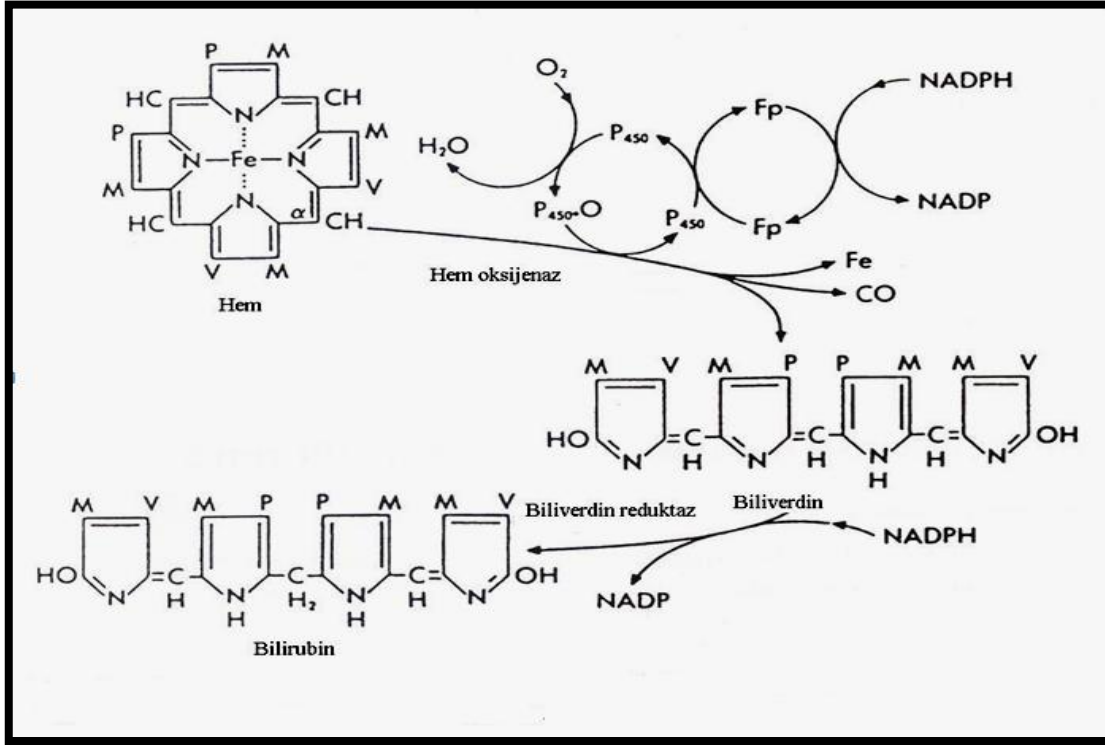
Yenidoğanda eritrosit sayısının fazlalığı ve eritrositlerin yaşam süresinin kısa olması bilirubin artısının başlıca nedenlerindedir (11). Karaciğerde bilirubin konjugasyonun yetersiz olması da yenidoğan sarılıklarının önemli sebepleri arasındadır. Bütün bu fizyolojik değişim süreçleri sonucunda yenidoğan bebeklerin büyük bir çoğunluğunda sarılık meydana gelmektedir. Ancak, çok küçük bir bölümünde hiperbilirubinemi yüksek düzeylere varmakta ve bunun sonucunda da nörotoksik etkiler ortaya çıkabilmektedir (11).

2.3.1. Bilirubin Sentezi

Bilirubin yaklaşık %75'i eritrositlerin retiküloendotelial sistemde (RES) yıkılması ile açığa çıkan Hem'den meydana gelir. Geri kalan %25'i ise myoglobulin, sitokrom, katalaz, peroksidaz, nitrik oksit sentetaz gibi diğer hemoproteinlerin yıkımından gelmektedir (14). Bilirubin meydana gelmesinde ilk adım Hem'in, hem oksijenaz (HO) enzimi tarafından biliverdine oksitlenmesidir. Hem oksijenaz karaciğer, dalak ve makrofajlarda bulunur. Bu olay sırasında ortamda oksijen ve NADPH'a gereksinim vardır (11). Bu katalitik olayda oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları gerçekleşir ve alfa-metan köprüsü kırılarak Hem halkası açılır. Hem önce biliverdine daha sonra bilirubine dönüşür. Biliverdin redüktaz katalizörlüğünde NADPH ile birlikte biliverdin'den bilirubin meydana gelir. Bir mol Hem'in 1 mol bilirubine dönmesi sırasında, 1 mol karbon monoksit (CO) açığa çıkar. Bir gram bilirubin içindeki intramoleküler hidrojen bağları, polar grupları molekül içinde tutulduğundan dolayı suda çözülmez haldedir (14,18). Bilirubin, zayıf asidik olduğu ve suda çözülmediği için, safraya atılmadan önce konjuge edilmesi gerekir.

Bilirubin, üç tek karbon köprüsüyle birbirine bağlanmış dört pirol halkasından oluşur. Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğundan hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır. Membranlardan geçişi kolaylaştıran bu özellik, intrauterin döneminde plasenta yoluyla temizlenmeyi sağlarken, postnatal dönemde kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve zararlı etkilerin ortaya

çıkmasına neden olur. Bilirubinün bu zararlı etkilerini azaltmanın bir yolu albümine bağlanmasıdır (19).



Şekil 1: Hemden biliverdin ve indirekt bilirubin oluşumu

2.3.2. Bilirubinün Plazmada Transpörtü

Serbest bilirubin serumda taşınmaz ve karaciğer ya da böbrek tarafından atılmaz. İndirekt bilirubin plazmada albümine bağlanarak taşınır. Albüminün indirekt bilirubine olan yüksek afinitesi nedeniyle plazmadaki serbest bilirubinün tamamına yakını albümine hızla bağlanır.

Albüminün bağlanma kapasitesinin doymasıyla plazmada serbest bilirubin giderek artar. Bilirubinün albümine bağlanması gestasyonel yaşın artmasıyla artmaktadır (11,20). Albümine bağlı bilirubin hepatik dolaşıma eriştiğinde, bilirubin albüminden ayrılarak hepatosit içine taşınır. Hepatositin plazma membranındaki bazı reseptörleri, albümine bağlı bilirubini tutarak bilirubinün buradan hücre içine tek başına taşınması işlemini başlatırlar. Hücre duvarını geçen bilirubin bazı hücre içi proteinlere bağlanır. Bu proteinlerin en önemlileri ligandinlerdir. Ligandin miktarı yaşamın erken dönemlerinde az olabilmekte, ancak ilerleyen günlerde hızla artış göstermektedir (11). Bilirubin deri gibi değişik bölümlere taşınması çok iyi anlaşılammıştır. Ancak bebeğin, bilirubinün toksik etkilerine duyarlılığı ile ilişkili klinik bir önemi olabilir ve vücut dokuları, serum düzeyleri arttığında

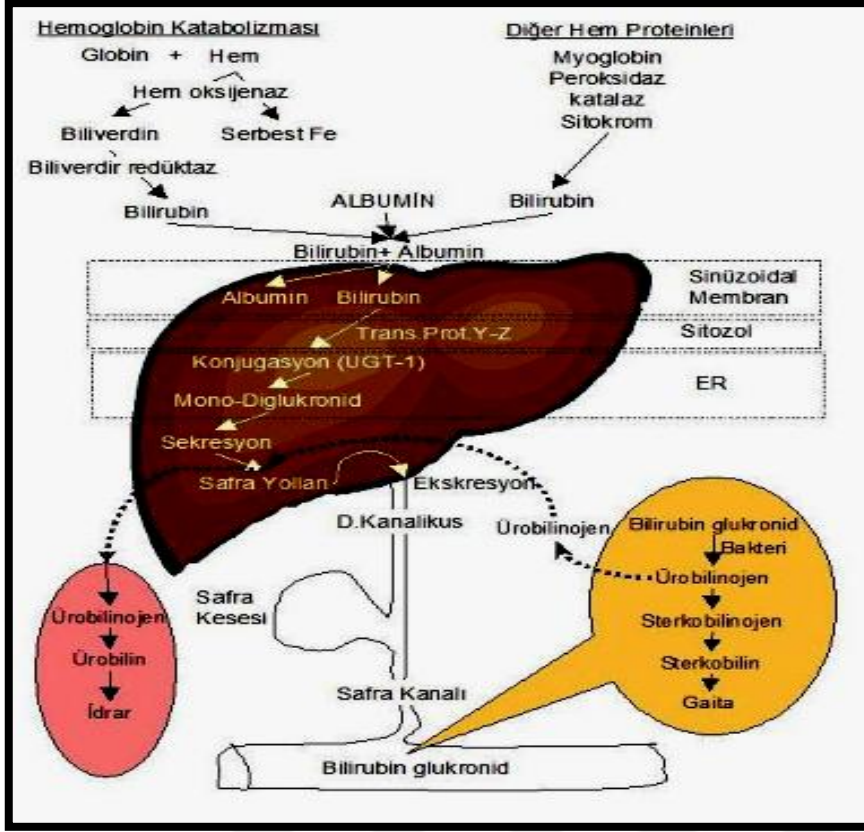
özellikle beyine girişini ve depolanmasını önlemek amacıyla serbest bilirubin için bir depo olarak iş görebilir (20).

2.3.3. Bilirubin Metabolizması ve Nörotoksitesisi

Bilirubin, karaciğerde suda eriyen ve vücuttan atılabilen şekli olan konjuge bilirubine dönüştürülür. Karaciğere gelen albümine bağlı bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Hepatosit içine geçen bilirubin ligandin veya Y protein adı verilen intraselüler reseptöre bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınır. Hepatosit içindeki bir diğer reseptör olan Z proteinin bilirubin afinitesi zayıftır. Konjugasyonu üridin difosfolukuronik asit (UDPGA) katalize eder. Bir veya iki molekül glukoronik asit UDPGA'den bilirubine bağlanarak bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronid meydana gelir. Bu dönüşüm mikrozomların endoplazmik retikulumunda olur. Bu olayın sonucunda konjuge olmamış ve suda erimeyen bilirubin suda eriyebilen konjuge bilirubine dönüşür ve bu haliyle safraya salgılanabilir (11). Yenidoğanlarda UDPGA aktivitesinin azlığı ya da yokluğu nedeniyle konjugasyon işlevi yetersiz olabilir, ancak 4-8 haftada artarak erişkin seviyelerine ulaşır. İlk 48 saatte meydana gelen konjuge bilirubinin hemen hemen tamamı monoglukuronid şeklindedir, ancak üçüncü günden itibaren safraya salgılanabilen şekli olan diglukuronidler ön plana çıkar (14).

Konjuge bilirubinin safraya salgılanması büyük bir konsantasyon gradientine karşı olur ve bu nedenle enerji gerektiren bir olaydır. Yenidoğanın bağırsak duvarında konjuge bilirubini hidrolize ederek unkonjuge bilirubine çeviren ve yeniden karaciğere dönmeye neden olan beta-glukorinidaz aktivitesi mevcuttur. Ancak, yaşamın ilk günlerinde yenidoğan barsağının henüz bakteriler tarafından kolonize olmamış olması, bağırsak motilitesinin az olması, mekonyum pasajının gecikmesi bu dönüşümün olmasını arttırır. Bu nedenlerle yenidoğan ciddi bir şekilde bilirubinin enterohepatik emilim riski ile karşı karşıya kalır (11).

Fetal hayatta biliverdin toksik olan bilirubine dönüşmeden plasentayı geçerek vücuttan uzaklaştırmaktadır. Yenidoğanda indirekt bilirubinin nörotoksik olduğu ve yüksek düzeylerinin kernikterus oluşturduğu bilinmektedir. Diğer taraftan indirekt bilirubinin antioksidan özellikte olduğu bilinmektedir (21).



Şekil 2: Bilirubin metabolizması ve transportu

2.4. Yenidoğanlarda Sarılık Nedenleri

2.4.1. Fizyolojik Sarılık

Term yenidoğanlarda fizyolojik sarılığın seyri tipiktir. Yaşamın üçüncü-dördüncü günlerinde ortalama bilirubin seviyesi 5-6 mg/dl ile pik yapar ve doğumdan sonraki birinci hafta bitiminde düşer. Bazen bilirubin seviyelerinin 12 mg/dl'ye kadar yükseldiği görülür ki bunun 2 mg/dl den daha azı konjuge formdadır. Risk faktörlerinin çok olduğu yenidoğanlarda fizyolojik sarılık abartılı görülebilir. Bu durumlarda bilirubin seviyeleri 17 mg/dl'ye kadar çıkabilir (22). Yenidoğan bebeklerde fizyolojik sarılık gelişmesine katkıda bulunan faktörler şunlardır: kan hacminin fazla olması, eritrosit ömrünün kısa olması, yetersiz hepatik alım, konjugasyon yetersizliği, artmış enterohepatik dolaşım (23). Ancak, fizyolojik ve patolojik sarılık ayrımını her zaman çok kesin sınırlarla yapmak mümkün değildir. Birçok iç ve dış etken fizyolojik düzeyde olan sarılığın patolojik sarılığa dönmesine neden olabilir (11,24).

Fizyolojik sarılık tanı kriterleri (3):

1. Sarılığın ilk 24-36 saatten sonra başlaması,
2. Total bilirubin artışı hızının günde 5 mg/dl'den az olması,
3. Total bilirubin düzeyinin term bebeklerde 12 mg/dl'yi, preterm bebeklerde 15 mg/dl'yi geçmemesi
4. Direkt bilirubin düzeyinin <2 mg/dl olması,
5. Sarılığın term bebeklerde bir haftadan az, preterm bebeklerde 10-14 günden az sürmesidir.

2.4.2. Sarılık ve Emzirme

Emzirme sarılığı (Breastfeeding sarılığı): Emzirilen bebeklerde anne sütünün yetersiz olması nedeniyle (kalori azlığına bağlı enterohepatik dolaşımın artması) sarılık görülebilir. Buna emzirme (breastfeeding) sarılığı (erken anne sütü sarılığı) denir (22). Yapılan birçok çalışmada, anne sütü alan bebeklerdeki bilirubin değerlerinin mama ile beslenen bebeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Nedeni, büyük olasılıkla anne sütünün farklı bileşimidir. Bir çalışmada, kolostrum sitokin seviyeleri ile yenidoğan sarılıklarının ilişkisi araştırılmış ve sarılıklı çocukların annelerinin sütünde IL-1beta seviyesi yüksek bulunmuştur (25).

Geç başlayan anne sütü sarılığı: Yenidoğan döneminin geç dönemlerinde ortaya çıkar. Bilirubin seviyesi genellikle 6-14. günlerde pik yapar. Bu durum anne sütü ile beslenen sağlıklı yenidoğanların 1/3 ünde görülebilir. Total serum bilirubin seviyeleri 12-20 mg/dl arasında değişebilir. (22,26). Anne sütü sarılığının altındaki neden tam anlaşılamamıştır. Anne sütünün içindeki beta-glukoronidaz, esterleşmemiş yağ asitleri gibi maddeler normal bilirubin metabolizmasını inhibe ettiği düşünülmektedir. Bilirubin seviyeleri genelde yenidoğan iki haftalık olduktan sonra düşme eğilimine geçer, fakat 1-3. aylara kadar yüksek de kalabilir (22,24). Araştırmalar anne sütü içinde ya hepatik glukoronil transferazı inhibe eden, yada bilirubinin enterohepatik dolaşımını arttıran bir maddeyi tanımlamaya odaklanmıştır. Anne sütünde bulunan pregnan-3alfa, 20 beta-diol adlı bir steroidin hepatik glukoronil transferazı inhibe ettiğini belirten ilk çalışmalar daha sonraki bulgularla desteklenmemiştir (27). Sonuç olarak, anne sütü sarılığının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.4.3. Yenidoğanlarda Patolojik Sarılıklar

Fizyolojik sarılık ve anne sütü sarılığı dışındaki tüm nedenler patolojik sarılık olarak adlandırılmaktadır (22).

Patolojik sarılık tanı kriterleri:

1. İlk gün içinde sarılığın ortaya çıkması
2. Maksimum total bilirubin düzeyinin term bebeklerde 12 mg/dl, preterm bebeklerde 15 mg/dl üzerinde olması
3. Direkt bilirubin düzeyinin 2 mg/dl üzerinde olması
4. Günlük bilirubin artışının 5 mg/dl üzerinde olması
5. Saatlik bilirubin artışının 0,5-1 mg/dl'nin üzerinde olması
6. Hemoliz bulgularının gözlenmesi (hızlı Htc düşüşü ve retikülositoz)

Tablo 2: Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri.

a) İzimmünizasyon <ol style="list-style-type: none">1. Rh uyumsuzluğu2. ABO uyumsuzluğu3. Diğer kan gurubu uyumsuzlukları	d) İnfeksiyon <ol style="list-style-type: none">1. Bakteriyel2. Viral3. Protozoal
b) Eritrosit içi biyokimyasal defektler <ol style="list-style-type: none">1. G6PD eksikliği2. Piruvat kinaz eksikliği3. Heksokinaz eksikliği4. Konjenital eritropoetik porfiri5. Diğer biokimyasal defektler	e) Sekestrasyon <ol style="list-style-type: none">1. Sefal hematom2. Ekimozlar3. Hemanjiomlar4. Akciğer, beyin, karın içi kanamalar
c) Eritrosit yapı bozuklukları <ol style="list-style-type: none">1. Herediter sferositoz2. Herediter eliptositoz3. İnfantil piknositoz	f) Diğer <ol style="list-style-type: none">1. Dissemine intravasküler koagülasyon2. Alfa-talasemi

2.4.3.1. Rh Uyuşmazlığı

Bilirubin yapımındaki artma çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Bunlardan biri olan Rh hemolitik hastalığı sıklığı günümüzde anti-D immunoglobulin profilaksisinin yaygın olarak kullanılması nedeniyle oldukça azalmıştır (11). Prevalansı yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda bire azalmıştır (28).

Rh immünizasyonun olabilmesi için Rh(-) bir annenin Rh(+) bir bebeğe sahip olması gereklidir. Klinik olarak bebeklerde sarılıktan ağır hidropsa kadar uzanan değişik bulgu ve belirtiler ortaya çıkabilir. Anti-D antikorların etkisiyle eritrositlerin yıkılması, fetal anemiye bu da daha fazla eritrosit yapımına yol açar (29). Anti-D antikor ile kaplanan eritrositler karaciğer ve dalakta parçalanır. İmmünizasyonun gelişebilmesi için fetal eritrositlerin anne kanına geçmesi gereklidir. Fetal hücreler gebeliğin herhangi bir döneminde anne dolaşımına geçebilir. Ancak, en fazla geçiş doğum sırasında ya da amniyosentez sırasındaki travma ile olur (30). Hastalığın şiddeti klinik bulgu vermeyen minimal hemolizden derin anemi, eritroblastozis fetalis ve hidrops fetalis tablosuna kadar değişkenlik göstermektedir. Etkilenen bebek, hemolize, eritrosit yapımını arttırarak cevap verir. Kemik iliğindeki eritrosit yapımı, yıkımı karşılayamaz hale geldiği zaman başta karaciğer ve dalak olmak üzere ekstrameduller hematopoez başlar. Periferik dolaşıma çekirdekli eritrositler geçmeye başlar. Fetal aneminin hızlı geliştiği durumlarda hidropsun meydana geldiği, aneminin yavaş geliştiği durumlarda hidropsun olmadığı bilinmektedir (11).

2.4.3.2 ABO Uyuşmazlığı

ABO hemolitik hastalığı, annesi O grubu olan, A veya B grubu bebeklerde görülen bir durumdur. ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda sarılık genellikle yaşamın ilk 12-24'ci saatlerinde görülür ve çoğunlukla fototerapi ile kontrol altında tutulabilir; ancak küçük bir grup bebekte kan değişimi gerekli olabilir. Anti A ve anti B antikorları Ig A, Ig M, Ig G yapısında olabilmektedir. Genellikle Anti A ve anti B antikorları Ig M yapısında olduklarından plasentadan geçemezler ve immunizasyona neden olmazlar. Ancak O kan grubunda olan annelerde bu antikorlar Ig G yapısında olarak plasentadan geçtikleri bilinmektedir (11). Bu nedenle, ABO hemolitik hastalığı olan bebeklerinin annelerinin hemen tamamı O grubundadır. Sarılığın 24 saat içinde ortaya çıkması, anne serumda yüksek titrede Ig G yapısında anti A/B antikor varlığının gösterilmesi, periferik yaymada sferositlerin görülmesi tanıda önemlidir. Vakaların %33'ünde Coombs testi pozitifliği

saptanabilir. ABO uyumsuzluğına bağlı hemolitik hastalığın, Rh uyumsuzluğına kıyasla daha hafif geçmesinin nedenleri şunlardır (31,32):

1. Annede oluşan ABO antikorlarının çoğu Ig M cinsinden olduğu için plasentadan geçemez. Ancak, O grubu annelerde, A ve B gruplarına karşı gelişen antikorların bir kısmı Ig G cinsinden olduğu için plasentadan geçer.
2. Fetal eritrositler üzerinde az sayıda A veya B antijenik bölge bulunması antikorların eritrositlere bağlanmasını kısıtlar.
3. A ve B antijenleri sadece eritrositlerde değil, tüm vücut hücrelerinde de bulunduğundan anneden geçen antikorlar diğer hücrelere bağlandığından eritrositlere bağlanan antikor miktarı az olur.

2.4.3.3 Subgrup Uyuşmazlıkları

Patofizyoloji Rh ve ABO uyuşmazlıkları ile eştir. Yenidoğan hemolitik hastalığı vakalarının yaklaşık %3'ünden sorumlu olan bu antijenler Kell, Duffy, Kidd ve MNS sistemi antijenleri ile Rh sisteminin daha az antijenik komponentleridir (C,c,E,e). Klinik tablo hafif anemiden şiddetli hemolitik hastalığa kadar değişir. Anti-Kell hemolitik hastalığına bağlı hidrops fetalis olguları bildirilmiştir (32).

2.4.3.4 Eritrosit Membran Defektleri

Eritrosit membranlarındaki lipid tabaka, integral proteinler aracılığıyla biyolojik fonksiyonların yapılmasından sorumludur. Bu aynı zamanda hücre iskeleti proteinlerinin yapışması için bir bölgedir. Böylece asıl membran fonksiyonu olan şekil ve stabilite sağlanmış olur. Membran hücre iskeleti bölümündeki bazı anormallikler eritrositlerdeki morfolojik defektler ile sonuçlanabilir. Anormal şekilli eritrositler dolaşımdan RES tarafından çekildiğinden bu defektlerin birçoğu bir derece hemolitik anemiye neden olabilir. Herediter sferositoz, eliptositoz, piknositoz, piropoikilositoz ve stomatositoz sendromlarının tanıları yenidoğan döneminde zordur, çünkü bu dönemde eritrosit şekli ve boyutları oldukça farklılık gösterebilir (30).

Kalıtsal sferositoz ozmotik stres altında frajil hale gelen sferositik eritrositlerle karakterizedir. Otozomal dominant geçer, fakat olguların %10- 25'inde anne veya babasında sferositoz bulunmaz. Sferositozlu bebeklerin yaklaşık %50'sinde sarılık gelişir ve genellikle fizyolojik sarılık olarak değerlendirilir. Ancak, yenidoğan döneminde anemi ve kan değişimi gerektirecek derecede hiperbilirubinemi de olabilir. Aile hikayesinin olması tanıyı desteklemesi açısından önemlidir. Kesin tanı, periferik kan yaymasında

sferositik eritrositlerin görülmesi ve inkübasyonlu osmotik fragilite testleri ile konur. ABO hemolitik hastalığında da mikrosferositler görülebileceği için direkt Coombs testi ile immunizasyondan ayırt edilmelidir (33).

Geçici bir eritrosit membranomalisi olan infantil piknositozda ise kan değişimi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemi olabilir. Ancak infantil piknositoz geçici bir hastalıktır ve altıncı ayda kendiliğinden kaybolur. Periferik yaymada eritrositlerin en az % 50 sinin dikensi çıkıntılara sahip olduğu görülür. G6PD eksikliğinde, yenidoğan enfeksiyonunda, toksik ajanların yol açtığı hemolitik olaylarda piknositler görülebilmektedir (33).

Hereditör eliptositoz da otozomat dominant geçen bir eritrosit membran defekti hastalığıdır. Vakaların ancak % 10' unda önemli derecede hemoliz olmaktadır.

Piropoikilositoz otozomal resesif geçişli eritrosit membran defekti hastalığıdır. Hemoliz bulgularının yanı sıra eritrositlerde parçalanma ve çok değişik şekiller (poikilositoz), ayrıca sferositer görülür (33).

2.4.3.4 Hemoglobinopatiler

Yenidoğanda predominant Hb ($\alpha_2\gamma_2$) zincirleri taşıyan HbF olduğundan, beta zincir defektleri yenidoğan döneminde görülmez. Alfa zincir hastalıkları yenidoğan döneminde sık meydana gelir. Homozigot alfa talasemi erken yenidoğan döneminde anemi, hemoliz, hidrops fetalis, ölü doğum veya doğumdan kısa bir süre sonra ölüme neden olabilir (7). Alfa talasemi grubundaki hastalıklar, hemoglobin alfa zincir sentezindeki anormallikleri temsil eder. Bu zincirdeki sentez iki çift alfa geni tarafından belirlenir. Dört genden bir veya bir kaçının eksik olduğu durumlar alfa talasemi hastalıkları ile sonuçlanır. Eğer dört gen yok ise hasta alfa zinciri oluşturamayabilir ve böylece HbA ya da HbF oluşturamaz. Bebek genelde ölü doğar ya da doğumdan birkaç saat sonra ölüme sonuçlanan ciddi hidrops ile doğar (33, 34). Fetal eritropez ve hemoglobin F yapımı için alfa zincir hemoglobinopatileri in utero ortaya çıkar (1). Orak hücreli anemi, hemoglobin F'in HbS üzerinde polimerizasyonu ve oraklaşmada inhibitör etkisi olduğundan yenidoğan döneminde klinik bulgu vermez (7).

2.4.3.5 Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği (G6PDH eksikliği)

Eritrositler, oksidatif hasardan antioksidan sistemler sayesinde korunur. Bunlardan en önemlisi glutatyon olup, G6PDH'nın içinde yer aldığı bir reaksiyon sonrası oluşmaktadır.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, dünyada en sık rastlanan eritrosit enzim eksikliği olup, 400 milyondan fazla insanı etkilemektedir (35). Bu enzim eksikliği sıklığı Akdeniz ülkelerinde, Afrika'da ve Çin'de daha yüksek olmakla birlikte bütün ırklarda ve etnik gruplarda tanımlanmıştır (36,37). Türkiye genelinde enzim eksikliği % 0,5, Çukurova bölgesinde % 8,2 olarak saptanmıştır. Hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ise sıklık % 10,5-22,1 olarak bildirilmiştir (38-42).

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği X'e bağlı resesif geçiş gösterir. Buna bağlı olarak ciddi eksiklik erkeklerde kızlardan çok daha fazla görülür. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz geni (Gd) X kromozomunun subtelomerik yöresinde q28 lokusunda yerleşmiştir. Yapılan çalışmalarda bu gen bölgesinde 140'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır (35).

Klinikte, akut hemolitik anemi, yenidoğan sarılığı, favizm ve herediter sferositik olmayan hemolitik anemi şeklinde kendini gösterir.

Akut hemolitik anemide, oksidatif stres altında G6PD eksikliği olan çocuklarda akut hemoliz gelişir. Bu çocuklar stres dışındaki zamanlarda klinik olarak iyidir. Enfeksiyonlar özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda bakterinin fagositozu sırasında oluşan peroksidlerin açığa çıkması, ilaçlar ve diğer ekzojen oksidan ajanlar hemolizi tetiklemektedir. Oksidatif özelliği olan maddenin alımından sonra 2-3 gün içinde bulgular gelişir. Üst solunum yolları veya sindirim sistemini etkileyen viral enfeksiyonların G6PD eksikliği olan çocuklarda bakteriyel enfeksiyonlara göre daha şiddetli hemolize neden olduğu bildirilmiştir. (35,43).

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi riski artmıştır. Sarılık oldukça ciddidir ve eğer tedavi edilmezse kernikterus ile sonuçlanabilir. Yenidoğan sarılığı ölüme veya kalıcı nörolojik hasarlara neden olabilmektedir. Sarılık Rh izoimmunizasyonundan daha geç olarak yaşamın 2-3. günlerinde görülür. Nadiren yaşamın ilk gününden itibaren sarılık görülebilir. Hemoliz ilaçlar veya naftalin gibi oksidan ajanlara maruz kalındığında daha belirgin olabilir. Anemiden çok sarılık ön plandadır. Hiperbilirubinemi nedeninin karaciğer kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Glukoz6-fosfat dehidrogenaz Akdeniz tipi olan yenidoğanlarda uridindifosfoglukuronat glukuronil transferaz 1 (UDPGT-1) geninin "promotor" bölgesinde Gilbert hastalığında görülene benzer bir mutasyon saptanması bu düşüncüyü desteklemektedir (35, 43, 44). Fototerapi almakta olup aile hikayesi, etnik ve coğrafi kökeni nedeniyle G6PD eksikliği olma olasılığı

olan veya fototerapiye yanıtı zayıf olan sarılıklı yenidoğanlardan G6PD enzim düzeyi bakılmalıdır (3).

Favizm, bakla (*vicia faba*) bitkisinin neden olduğu hemolitik anemidir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz Akdeniz tipi favizm ile ilişkilidir. Süt veren annelerin bebeklerinde de hemoliz bildirilmiştir. Yetişkinlere göre çocuklarda daha sık favizm olgusuna rastlanmaktadır (45).

Hereditör sferositik olmayan hemolitik anemi, G6PD eksikliğinin oldukça nadir gözlenen bir sonucudur. Sınıf I G6PD eksikliği olan hastalarda görülür. Oksidan stres olmayan durumlarda da hayat boyu devam eden kronik hemolitik anemi söz konusudur. İlk defa yenidoğan ve çocukluk çağında bildirilmiştir. Bu olgular genellikle nadirdir, coğrafik dağılım ve etnik yatkınlık göstermez. Hemoliz enfeksiyonlar sırasında artar ve transfüzyon gerekebilir. Retikulositoz gözlenirken sferosite rastlanmadığı için hereditör sferositik olmayan hemolitik anemi adını almıştır. (43).

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği tanısı genellikle enfeksiyon, ilaç alımı ya da bakla yenmesine bağlı olarak gelişen hemolitik kriz sonrasında konulur. Periferik kan yaymasında hayalet hücre veya ısırılmış eritrositler görülür. Retikulositoz belirgindir. Heinz cisimciği görülebilir. Serum haptoglobulini azalır. Coombs testi negatiftir. Bazı tarama testleri (en popüler olanı floresan spot test) tarama amaçlı kullanılabilir. G6PD eksikliği düşünülen olgularda kesin tanı için enzim aktivitesi ölçülmelidir. Ancak hemolitik krizin hemen ardından bakılırsa genç eritrositler çoğunlukta olduğundan normal sonuç alınabilir. Bu nedenle enzim tayini retikülositozun azaldığı veya kaybolduğu dönemde yapılmalıdır (35). Sonuç olarak hemolizi olan bir yenidoğanda G6PD enzim düzeyinin normal bulunması G6PD eksikliğini dışlamamaktadır. Eğer G6PD eksikliğinden şüpheleniliyorsa enzim düzeyi bebek üç aylık olduğu zaman tekrarlanmalıdır (3).

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinin ana tedavisi ilaçlar, bakla ve enfeksiyon gibi oksidan strese neden olabilecek durumlardan kaçınmadır. Genellikle hemoliz kısa süreli ve geçici olup özgün tedavi gerektirmez. (35).

Yenidoğan sarılığında hiperbilirubinemi derecesi, hastanın doğum ağırlığı ve hemoliz hızına göre fototerapi veya kan değişimi yapılmaktadır. Sepsis, hipoksi ve asidoz gibi sarılığı arttıran nedenler düzeltilmelidir. Tüm transfüzyonlar G6PD eksikliği olmayan vericilerden hazırlanmış kanlardan yapılmalıdır (35).

2.4.3.6 Polistemi

Hemotokrit değeri %65'in üzerine çıkınca kan viskozitesi belirgin olarak artmaya başlar ve semptomlar ortaya çıkabilir. Polistemili hastalar pletorik görünürler ve akrosiyanoz gelişebilir. Semptomlar eritrosit kütesindeki artışa ve dolaşım bozukluğuna bağlıdır. Hepatik dolaşımın yetersizliğine veya bilirubine dönüşen hemoglobun miktardaki artışa bağlı hiperbilirubinemi gelişebilir (1).

2.4.3.7 Grigler-Najar Sendromu

Grigler-Najar Sendromunun iki tipi vardır. Tip 1 familial nonhemolitik indirekt hiperbilirubinemi olarak da adlandırılır; otozomal resesif geçişli olup UDPGT aktivitesinin tam eksikliği söz konusudur (32). Yaşamın ilk 2-3 gününde ağır hiperbilirubinemiye neden olur ve genellikle etkilenen bebeklerde kan değişimine ihtiyaç vardır. Karaciğer transplantasyonu tek tedavi yöntemidir. Fenobarbital tedavisi tip 1'de etkisizdir veya çok az etki gösterir. Tip 2 ise nonhemolitik indirekt hiperbilirubineminin daha hafif şeklidir. Otozomal dominant geçişli bu sendrom, tip 1'den daha sık görülür ve iyi seyirlidir. Parsiyel enzim eksikliğiyle karakterizedir. Tip 2'de ise fenobarbital tedavisi total serum bilirubin konsantrasyonunu %30-80 oranında azaltabilir. Bu tipte de kernikterus geliştiğini bildiren yayınlar vardır (46). Yenidoğan döneminde ve yaşamları boyunca fototerapi almaları gerekir.

2.4.3.9. Gilbert Sendromu

Bu sendrom Gilbert ve arkadaşları tarafından tamamlanmıştır. Serum bilirubin konsantrasyonu genellikle 3 mg/dl altındadır. Sarılığın nedeni, UDPGT aktivitesinde kısmi azalma ve bilirubinun karaciğer tarafından alınımının bozulmasıdır.

Gilbert Sendromu olanlarda hafif, selim, kronik, tekrarlayan indirekt hiperbilirubinemi vardır; ancak karaciğer hastalığı veya aşırı hemolizi destekleyen kanıtlar yoktur. Otozomal dominant veya resesif olarak kalıtım gösterir. UGT1A1 promotor bölgesindeki mutasyonun neden olduğu gösterilmiştir (7).

2.4.3.10. Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları

Galaktozemi, tirozinemi yenidoğan döneminde sarılıkla bulgu verebilir. Galaktozemi bebeklerde akut hepatoselüler nekroz ile giden metabolik hastalıklardandır. Tirozinemi hem yenidoğan hem de süt çocukluğu döneminde hepatoselüler nekroz ile kendini gösterir ve tirozin metabolizmasında dördüncü basamakta olan fumorilasetoasetat

metabolitini fumarat ve asetoasetat'a yıkan fumarilasetoasetat hidrolaz enziminin eksikliği sonucu gelişir. Tirozinemi tip 1 hastalarında etkilenen ana organ karaciğerdir ve hastalığın mortalite ve morbiditesinden sorumludur. Hastalığın ağır formunda yenidoğan ve süt çocuğu döneminde kusma, ishal, sarılık, hepatomegali, hipoglisemi, kanama diyatezi, ödem ve asit görülür. Özellikle karaciğer sentez bozuklukları en çok etkilenir ve koagülasyon bozuklukları diğer bozukluklardan daha ağır olarak görülür (47).

2.4.4 Uzamış Sarılıklar

Genel olarak, miyadında doğan bebeklerde 15.günden sonra klinik sarılığın devam etmesi uzamış sarılık olarak kabul edilir (48). Etiyolojide uzamış anne sütü sarılığı, hipotiroidi, Crigler-Najjar sendromu, Gilbert sendromu, pilor stenozu, eritrosit memebran defektleri ve üriner enfeksiyonlar rol almaktadır. Anne sütü sarılığı tanısı, diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Anne sütü alanların üçte birinde, üçüncü haftadan sonra hafif klinik sarılık saptanabilir. Çok az hastada 2-3. aya kadar sarılık sürebilir.

Tablo 3: Uzamış sarılık nedenleri

➤ Koyulaşmış safra sendromu	➤ Familiyal nonhemolitik ikter
➤ Hiperalbuminasyon ilişkili kolestaz	➤ Konjenital safra atrezisi
➤ Hepatit	➤ Galaktozemi
➤ Sitomegalik inklüzyon hastalığı	➤ Fizyolojik sarılık (nadir)
➤ Sifiliz	➤ Pilor stenozu
➤ Toksoplazmozis	➤ Hipotiroidizm

2.5 Yenidoğan Sarılıklarının Komplikasyonları

2.5.1. Akut Bilirubin Ensefalopatisi ve Kernikterus

Bilirubin akut dönemdeki toksik etkileri akut bilirubin ensefalopatisi, kronik dönemdeki etkileri ise kernikterus olarak isimlendirilir. Kernikterus bir Almanca kelime olup, ileri düzey sarılık sonucu ölen bebeklerin, bazal ganglialarının sarı renge boyanması durumları için kullanılmıştır. Her ne kadar bu konudaki ilk otopsi sonuçları, 1847 yılında Jagues Hervieux ve 1875 yılında meşhur Virchow'un asistanı Johannes Orth tarafından yayımlandıysa da, asıl tanımlama ve "Kernikterus=nucleus'un sarılığı" teriminin kullanımı 1903 yılında Christian Schmorl tarafından olmuştur (49). Önce hücre ölümü olup daha

sonra mı bilirubin bağlanması olmakta, yoksa önce bilirubin hücre içine girip daha sonra hücre ölümüne mi sebep olmaktadır? Bu soru halen tartışılmaktadır. Son senelerdeki bilirubin nörotoksitesi ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok ikinci görüş lehine sonuçlar veremekteyse de hücresel düzeydeki araştırmalar yoğun olarak devam etmektedir (21, 49). Kernikterus, bilirubinun beyinde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlayan bir terim olmakla birlikte günümüzde klinikte ağır ensefalopati tanımlamasında ya da geç dönemlerdeki nörolojik sekelleri belirtmek için kullanılmaktadır. Kernikterusun patogenezi komplekstir. Nöronların nekroz ve apoptoz ile öldükleri düşünülmektedir (21).

Bilirubin ensefalopatisi; hiperbilirubinemi, stupor, hipertoni ve ateşin eşlik ettiği akut bilirubin ensefalopatisi ve hiperbilirubinemi sonrası dönemde atetoz, yukarı bakış anomalisi, işitme kaybı gibi defisitlerin olduğu kronik bilirubin ensefalopatisi olmak üzere ikiye ayrılır.

Akut bilirubin ensefalopatisi: 3 klinik evresi vardır:

Erken evre: Stupor, hipotoni, emmede zayıflama ilk günlerde görülür.

Orta evre: Birkaç gün sonra ateş ve hipertoni gelişir. Hipertoni, ekstensör kas gruplarında olur. Hipertoni boyun ve sırt kaslarının tutulumu ile retrokollis ve opistotonus şeklinde kendini belli eder. Tonus artışının, spastisite olarak tanımlanması yanlıştır. Çünkü hipertoni, kortikospinal orjinli olmayıp, ekstrapiramidal orjinlidir. Bu bulguların saptandığı olgularda, acil kan değişimi uygulandığında mevcut merkezi sinir sistemi bulgularının geri dönüşümlü olabildiği bildirilmektedir (3).

İleri evre: Bu evrede hipertoni, azalır ya da kaybolur. Bu evrenin başlangıç zamanı farklı olmakla birlikte genellikle birinci haftadan sonra görülür. Tonusun normalleşmesi, yanlılıkla kernikterusun aleyhine bulgu olarak yorumlanır. İkinci evrede hipertoni gelişen bazı olgularda, sonuç olarak kronik postkernikterus ensefalopatisi gelişmektedir.

Hiperbilirubinemi sonrası kronik ensefalopati (Kernikterus): Kronik bilirubin ensefalopatisinin karakteristik klinik bulguları ancak bebek altı haftalık olduğunda yerleşmeye başlamaktadır (1) . İlk yıl zor beslenir. Yüksek ses tonu ile ağlar, aktif derin tendon refleksi ile birlikte hipotoni vardır. Motor yetenek gecikir ve sadece, olguların çoğu 5 yaşından önce yürür. Term infantta ekstrapiramidal bozukluk, bakış anomalisi ve sensorinöral işitme kaybı, hiperbilirubineminin yol açtığı kernikterusun major bulgularıdır. Entellektüel defisit daha az sıklıkta görülür ve çok az olguda ağır zeka geriliği görülür.

-Ekstrapiramidal bozukluklar: Atetoz, 18 ay gibi kısa sürede gelişebildiği gibi, nadiren 8 hatta 9 yaşına kadar da gecikebilir. Ağır vakalarda atetoz ekstremite hareketlerini engelleyebilir. Dizartri, sürekli ağızdan salya akması, yüz buruşturmada, çiğneme ve yutmada zorluk görülebilir.

-Bakış anomalisi: Göz hareketlerini sağlayan nukleusların tutulumuna bağlı olarak özellikle yukarı doğru bakışta paralizi sıklıdır.

-İşitme anomalileri: İşitme kaybı diğer anomaliler ile beraber olabileceği gibi tek bulgu da olabilir. İşitme kaybının nedeni, beyinde spesifik olarak kohlear nukleusun zararlanmasıdır (21,49,50).

Hangi bilirubin seviyelerinin kernikterus sekeline neden olabileceği belirsizdir (51). Birçok çalışmada, TSB'nin 20 mg/dl üzerine çıktığı durumlarda kernikterus riskinin arttığı bulunmuştur (52). Kernikterus görülme sıklığı 1:10.000 gibi nadir olsa bile; % 10 mortalite ve % 70 uzun dönem morbiditeye sahiptir. Rh uygunsuzluğunda gözlenen kernikterus oranları: 19-24 mg/dl arası % 8, 25-30 mg/dl arası % 33, 30-40 mg/dl arası % 73 olarak bildirilmiştir (53,54).

Dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında ilk sırada Amerika Birleşik Devletleri (%27), ikinci sırada Singapur (%19) ve üçüncü sırada Türkiye'nin (%16) bulunması ülkemizde yenidoğan sarılığı üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir (6).

Kernikterusun klinik özellikleri aşağıdaki Tablo 4'te gösterilmiştir (50).

Tablo 4: Akut ve kronik bilirubin ensefalopatisinin özellikleri

Akut	Kronik
➤ Letarji	➤ Atetoz
➤ Tiz sesle ağlama	➤ Yukarı bakış paralizisi
➤ Hipertoni/ hipotoni	➤ İşitme bozukluğu (sensorinöral işitme kaybı)
➤ Deserebre /opistotonik postür	➤ Minimal derecede mental gerilik
➤ Konvülsiyon	➤ DTR artışı
➤ Emme bozukluğu	
➤ İnkomplet Moro refleksi	
➤ Hipotermi /hipertermi	
➤ Ateş	

2.6 Yenidoğan Sarılıklarında Tanı

Antenatal ve perinatal bakım ile doğum anamnezi, beslenme şekli ve miktarı mutlaka araştırılmalıdır. Ailede sarılık öyküsünün varlığı ve annenin gebeliğinde geçirdiği hastalıklar özellikle sorgulanmalıdır.

Muayene ışıklı ortamda yapılmalı, sarılık düzeyi inspeksiyonla ve parmakla bastırınca ortaya çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılmalıdır. Transkutanöz bilirubinometreler de aynı amaçla kullanılabilir. Bilirubinün görsel değerlendirilmesi bazen hatalara neden olabilir. Herhangi bir şüphe olduğunda TSB veya TcB ölçülmelidir (55). Bunun dışında tanıda, serum direkt ve indirekt bilirubin düzeyi, anne ve bebek kan grubu, hemoglobin, Direkt Coombs testi, retikülosit değeri ve periferik yayma incelenmesi yapılmalıdır.

Tüm yenidoğanlar taburcu olduktan sonraki 48-72 saatlerde kontrol edilmelidir. Kontrolde bebeğin tartısı, doğum tartısına göre tartı kaybı, yeterli beslenip beslenmediği, idrar ve dışkılama sayısı, sarılığın varlığı veya yokluğu değerlendirilmelidir (56).

Tablo 5: Vücut bölgelerine göre tahmini bilirubin seviyeleri.

Vücut yüzeyi	Bilirubin seviyesi
Yüz	4-6 mg/dl
Göğüs ve üst karın	8-10 mg/dl
Alt karın ve uyluk	12-14 mg/dl
Kollar ve alt bacak	15-18 mg/dl
Avuç içi ve ayak tabanı	15-20 mg/dl

2.7 Tedavi

Yenidoğan sarılıklarının tedavisindeki amaç, santral sinir sisteminde bilirubin toksisitesine bağlı oluşabilecek kalıcı bozuklukları önlemektir. Yenidoğan bebeklerde plazma bilirubin düzeyindeki artışın ne zaman patolojik olduğu ve hangi sınırlardan sonra tedavi edilmesi gerektiği konusunda bugüne kadar yapılan yüzlerce çalışma vardır. Newman ve Maisels (57) neonatal hiperbilirubinemiye “daha ılımlı yaklaşımı” vurgulamışlar ve 1994 yılında da Amerikan Pediatri Akademisi sağlıklı, risk faktörü olmayan yenidoğanlarda yeni tedavi kriterleri yayınlamıştır (3).

Tedavi seçenekleri:

1. Fototerapi
2. Kan değişimi
3. Farmakolojik tedavidir.

Son yıllarda etkin ve yoğun fototerapi uygulamaları ve medikal tedavi kombinasyonları ile kan değişimi gereksinimi son derece azalmıştır.

2.7.1. Fototerapi

Fototerapinin öyküsü 1956 yılının bir yaz günü İngiltere'nin Essex şehrindeki Rochford General Hospital'da Prematüre servisinde başlar. Prematüre bebekleri mümkün olan en kısa zamanda küvözden çıkarılarak hastanenin bahçesinde temiz hava ve bol güneş almaları sağlanmıştır. Bazı bebeklerin önceden sarılığının olduğu, sonradan derisinin beyazlastığı, ancak örtü altında kalan yerin sarı renkte kalmış olduğunu tespit edilmiştir. Cremer ve arkadaşlarının 1957 yılında güneş ışını gören bebeklerin sarılığının hızla azaldığının fark edilmesi fototerapinin temelini oluşturmuştur (58). Fototerapide, kullanılan ışık kaynağının yaydığı ışığın dalga boyu, bebekle ışık kaynağı arasındaki uzaklık ve ışık alan deri yüzeyinin genişliği önemlidir. Fototerapide esas meydana gelen olay, bilirubinin foton absorbe etmesidir. En fazla absorbe edilen fotonlar 450 nm dalga boyundaki mavi fotonlardır.

Daha sonra, 510 nm dalga boyundaki yeşil fotonlar gelir. Absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış hale dönüşür, ancak bu durumda fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönebilmek için enerji kaybeder. Bu enerji kaybı üç şekilde olabilir: 1. Foton emisyonu (floresans), 2. Isı üretimi, 3. Fotokimyasal reaksiyon. İlk iki olay sonucunda bilirubin

molekülünde herhangi bir değişiklik olmazken, fotokimyasal reaksiyonlar sonucu bilirubin molekülü değişir. Bu değişiklik de üç şekilde meydana gelebilir:

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

Geometrik izomerizasyon sırasında, dipirol halkalarını ortadaki halkalara bağlayan çift bağlardan biri bozulur, dıştaki halka 180 derece döner ve yeniden çift bağ oluşur. Bu izomerler reversibldir ve birbirlerine dönüşebilir. İzomerlerin hemen hepsi deri, derialtı ve kapillerler içinde oluşur (38). Birkaç saat fototerapi sonrasında serumda oluşan başlıca izomer 4Z 15E izomeridir. Serumdaki tüm bilirubinin %20'sine kadar oluşabilir (14). Serumdaki 4Z 15E izomerinin miktarı, kullanılan ışığın rengi ile ilişkili olup, yoğunluğuyla ilişkili değildir. Bilirubin eliminasyonunun %80'i geometrik izomerizasyon yolu ile olur (14). Fotooksidasyonun ise in vitro ortamda oldukça etkili olmasına rağmen, sarılıklı bir yenidoğandaki etkisi oldukça sınırlıdır. Tek bir oksijen atomunu içeren bu reaksiyon sonucunda biliverdin, dipirol ve monopirol gibi ürünler açığa çıkar ve konjugasyona gerek kalmaksızın karaciğer ve dalaktan atılır (59). Uzun süreli fototerapi sırasında bilirubinin esas atılma yolu lumirubin olur. Lumirubin kararlı bir form olup tekrar bilirubine kesinlikle dönüşmez. Fototerapi sırasında serumdaki total bilirubinin %2-6'sı lumirubine dönüşür. Fototerapi için kullanılan ışıkların yeterli fotoizomerizasyon yapabilecek dalga boyuna sahip olması gerekir. Bilirubinin degradasyonu için gerekli ışık kaynağının ışık dalga boyu 400-520 nm arasında olmalıdır. Pek çok çalışmada mavi ışığın, bilirubin absorbands spektrumunda en etkili ışık olduğu gösterilmiştir (3). Bilirubin en fazla 440-460 nm dalga boyundaki mavi ışığı absorbe eder. Yeşil ışığın fototerapi özelliği mavi ışığa göre daha az, ancak dalga boyu daha büyük (525 nm) olduğundan deriden geçişi daha iyidir; ancak, klinik olarak pratikte kullanılan dar band mavi ışıklı fototerapiden üstünlüğü gösterilememiştir. Gün ışığının dalga boyu 550-600 nm arasında olduğundan etkisi daha azdır (58). Fototerapi vermenin standart bir metodu yoktur. Fototerapiyi başlıca şunlar etkiler (3):

1. Mavi spektrumdaki fototerapinin enerji verimi ($\mu\text{W}/\text{cm}^2$ olarak ölçülüyor)
2. Işık kaynağının tipiyle belirlenen, fototerapi biriminin verilen ışığın spektrumu
3. Fototerapiye maruz kalan yenidoğanın yüzey alanı.

Sürekli FT: Aralıklı fototerapiden farklı olarak yenidoğanın beslenme zamanı sırasında kesilir.

Konvansiyonel FT: Hemolitik olmayan sarılıklarda veya serum bilirubin değerlerinin artış hızı yavaş ise, konvansiyonel (geleneksel) veya fiber-optik fototerapi tercih edilir.

Yoğun FT: Hemolitik sarılıklarda veya hızla yükselen bilirubin değerlerinde kullanılır. Mavi-yeşil spektrumunda, 430-490 nm dalga boyunda, en az 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ irradiyasyon yayan “özel mavi” lambalar kullanılır (60).

Son yıllarda fiber-optik sistemler geliştirilmiştir. Bunlar yüksek yoğunluklu bir lambadan fiber-optik bir battaniyeye ışık vermektedir. Bu cihazların çoğu mavi-yeşil ışık spektrumunda çıkış sağlarlar (61).

Aralıklı (intermitan) veya sürekli FT konusunda bilimsel bir gerekçe bulunmamaktadır. Olguların çoğunda fototerapinin sürekli olmasının gereği yoktur. Beslenme zamanında fototerapi kesilebilir. Ancak TSB ≥ 25 mg/dl (428 mmol/L) olduğu durumlarda sürekli fototerapi uygulanmalıdır (3). FT şiddeti hastanın gereksinimine göre ayarlanır. Çift FT, eğer bilirubin değerleri konvansiyonel fototerapiye rağmen yüksek veya bilirubin değeri exchange transfüzyon sınırına yaklaştığı zaman kullanılır. Fazla sıvı vermenin TBS düzeyini etkilediğine dair bir kanıt yoktur (62). Ancak, bazı yenidoğanlar yüksek TBS ile birlikte, aynı zamanda hafif derecede dehidratasyona sahiptirler. Bu tür hastalar hemen hepsi mama veya anne sütü ile beslenmelidir. Rutin parenteral sıvı desteği, dehidratasyon bulguları yoksa gereksizdir (3).

Fototerapiye başlama değeri bebeğin postnatal yaşına göre APA'nın hastaneye yatışı yapılmış 35 hafta ve daha büyük yenidoğanlarda önerdiği fototerapi protokolü doğrultusunda Şekil-3 de görülen fototerapi diyagramından belirlenmektedir. Fototerapiye ne zaman son verileceği konusunda bir standart bulunmamakla birlikte, başvuruda genellikle TSB düzeyi 18 mg/dl ve üzerinde ise 13-14 mg/dl altına düştüğünde FT kesilebileceği önerilmektedir (3). Son yapılan çalışmalarda hemolitik hastalığı olmayan yenidoğanlarda ortalama bilirubin tekrar yükselmesi 1 mg/dl'den azdır. Reboundu gözlemek için taburculuk geciktirilmemelidir (63). Eğer, FT hemolitik hastalığı olan bebeğe uygulanmışsa veya erken başlanmış ve bebek postnatal 3-4 günlük olmadan FT kapatılmışsa, tabucu olduktan 24 saat içinde ayaktan bilirubin kontrolü yapılmalıdır (64).

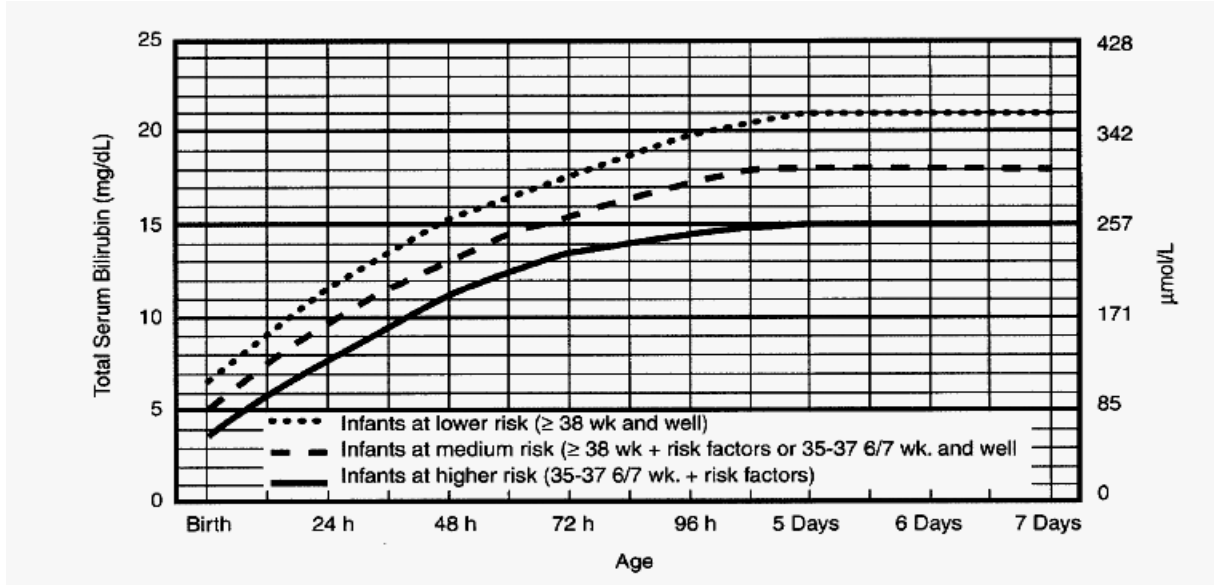
Fototerapi genel olarak etkili ve güvenilir bir tedavidir, ancak pek az yan etkisi bulunmaktadır (Tablo 6). Fototerapi alan bebeklerde çok seyrek olarak “bronz bebek

sendromu” görülebilir. Mavi ışık retinada fotokimyasal hasara neden olmaktadır (65). Preterm infantlarda parlak mavi ışıkla tedavi sonrasında prematüre retinopatisi sıklığında artış olabileceği düşünülmüştür (66). Fototerapi sırasında bağırsak geçiş süresi yarıya düşmektedir. Sulu, yumuşak, hafif yeşil dışkı gözlenebilir. Dışkıyla kaybedilen sıvı miktarı normale göre 2-3 kat artar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda fototerapinin hücrede normalde gelişen DNA kırıklarının onarılmasını azalttığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır (67).

Tablo 6: Fototerapinin yan etkileri.

Bronzlaşma	➤ Melanin sentezinin uyarılması ve/veya ultraviyole ışınların saçılması
Bronz bebek Sendromu	➤ Lumirubinin atılmaması
Kızarıklık	➤ Deri mast hücrelerinin fotosensitizasyon hasar sonucu histamin salınması
Dehidratasyon	➤ İnsensibl sıvı kaybının artması
İshal	➤ VIP* artışı
Laktoz intoleransı	➤ Villöz epitelde mukoza hasarı
Hemoliz	➤ Eritrositlerde fotosensitizasyon
Deri Yanıkları	➤ Uzun süreli fototerapiye bağlı kısa dalgalar

*VIP: Vazoaktif İntestinal Peptid



- Total bilirubin değerlerini kullan, direkt bilirubin değerini çıkartma.
- Risk faktörleri: izoimmun hemolitik anemi, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, vücut ısısı düzensizliği, asidoz, < 3 g/dl albumin
- 35-36 6/7 haftalık sağlıklı YD' lar için orta risk çizgisi etrafındaki TSB seviyeleri kullanılabilir.
- 35 haftaya yakın olanlara daha düşük seviyedeki bilirubin seviyeleri, 37 6/7 haftaya yakın olanlara daha yüksek TSB seviyeleri kullanılabilir.

Şekil 3: Gebelik haftası ≥ 35 olan yenidoğanlarda fototerapi başlama sınırlarının diyagramı (Maisels MJ, Baltz RD, Bhutani VK et al. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 114: 297-316,2004).

2.7.2. Kan Değişimi

Gebelik haftası ≥ 35 olan yenidoğanlarda kan değişimi kararı APA'nın 2004 de yayınladığı klinik kılavuz esas alınarak verilmelidir. APA'nın hastaneye yatışı yapılmış 35 hafta ve daha büyük yenidoğanlarda önerdiği kan değişimi diyagramı Şekil 4'de verilmiştir. Bu diyagram kullanılırken G6PD eksikliği, asfiksi, sepsis, vücut ısısında değişiklikler, asidoz, izoimmun hemolitik anemi ve letarji gibi risk faktörleri akılda tutulmalıdır. Eğer TSB ≥ 25 mg/dl ya da hasta veya < 38 gestasyon haftasında olan bir bebek ise > 20 mg/dl üstünde ise gerekli olabilecek bir kan değişimi için kan hazırlanmalıdır (3).

Hemoliz bulguları varsa ve fototerapiye rağmen TSB düzeyi 4-6 saat içinde 1-2 mg/dl düşmemiş ise, bebek hipertonsite, retrokollis, opistotonus, ateş, tiz sesli ağlama gibi akut bilirubin ensefalopati bulguları gösteriyor ise kan değişimi yapılmalıdır (3). Kan değişimi için hazırlıklar yapılırken yoğun fototerapi uygulaması önerilmektedir (3).

Akut bilirubin ensefalopatisi'nin spesifik bulguları tanımlandıktan sonra, tedavinin amacı bilirubin düzeyinin hızlı, güvenli bir şekilde düşürülmesidir (59). Kan değişimi için sıklıkla en fazla 5 günlük olan tam kan kullanılır. Kan değişimi ile uzaklaştırılan bilirubin miktarı, hem dokularda depolanmış ve dolaşıma yeniden girecek olan bilirubin miktarına, hem de hemoliz oranına göre değişir (63). Kan değişimi için seçilecek kan grubu, hemolitik hastalığın cinsine göre değişir. Rh uyumsuzluğuna bağlı hastalarda ABO grubu uygun Rh negatif kan kullanılır. ABO uyumsuzluğunda ise O grubu, bebeğin Rh grubuna uygun kan kullanılır (68).

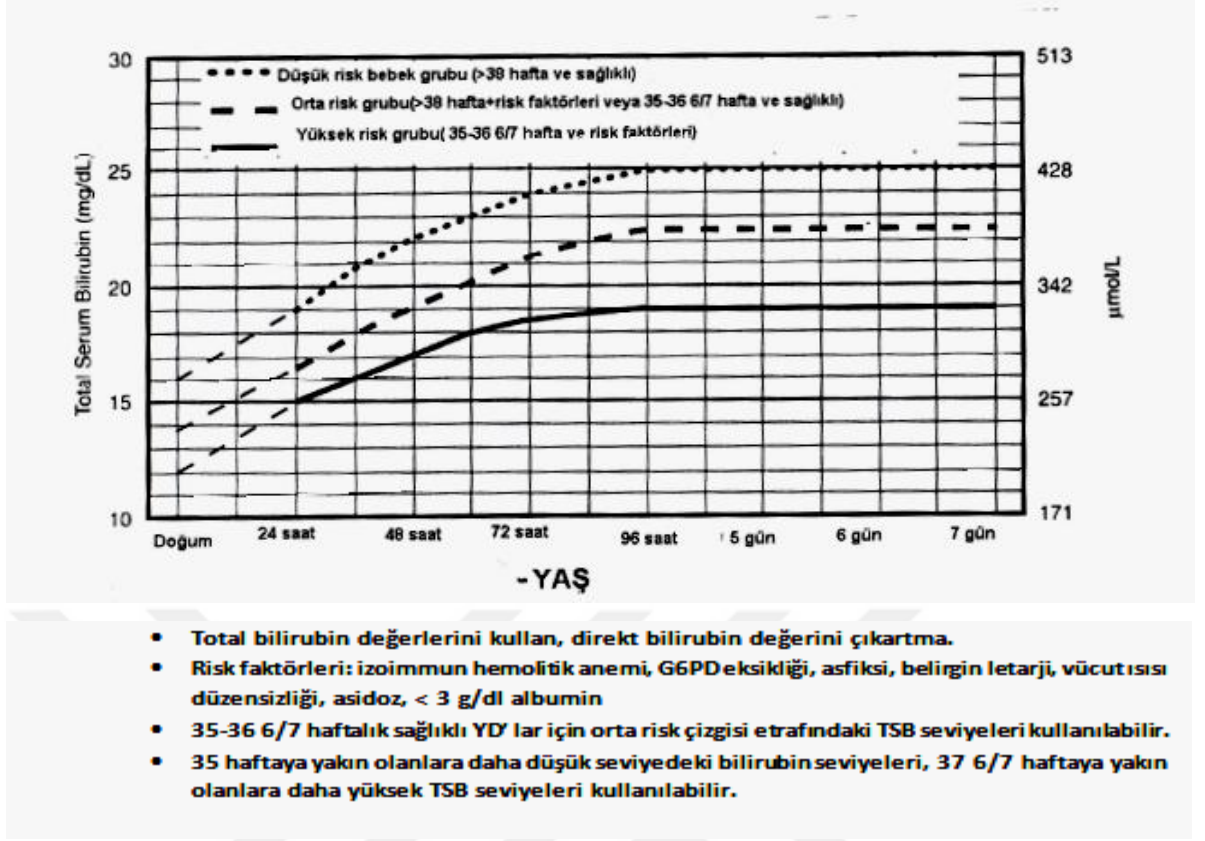
Rh immunizasyonda kan değişimi endikasyonları (69):

1. Doğumdan hemen sonra exchange endikasyonu.

- Kord kanında bilirubin ≥ 5 mg/dl olması
- Kord Hb ≤ 10 mg/dl olması

2. Tekrar exchange endikasyonu

- 24 saatlik bilirubin ≥ 10 mg/dl olması
- 25-48 saat bilirubin ≥ 15 mg/dl olması
- 48 saat üzerinde bilirubin ≥ 20 mg/dl olması
- Saatlik bilirubin artışının $0,5$ mg/dl olması



Şekil 4: Gebelik haftası ≥ 35 olan yenidoğanlarda kan değişimi önerileri (MaiselsMJ, Baltz RD, Bhutani VK et al. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 114: 297-316, 2004).

Tablo 7: Sağlıklı term yenidoğanlarda kan değişimi sınırları

Yaş (saat olarak)	Tedavi endikasyonu tipi	
	Fototerapi (TSB mg/dl)	Kan değişimi (TSB mg/dl)
24	≥ 12	≥ 19
48	≥ 15	≥ 22
72	≥ 18	≥ 24
96	≥ 20	≥ 25

Tablo 8: Rh uyumsuzluğunda kan değişiminde kullanılacak kan grupları* (70).

Anne kan Grubu	Bebek kan Grubu	1. seçenek	2. seçenek	3. seçenek	4. seçenek
A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-)	A Rh (+)	A Rh (-)	0 Rh (-) eritrosit A grubu plazma	0 Rh (-)	
A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-)	B Rh (+)	B Rh (-)	0 Rh (-) eritrosit, B grubu plazma	0 Rh (-)	
A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-)	AB Rh (+)	AB Rh (-)	A Rh (-) eritrosit, AB grubu plazma (yoksa A Rh (-))	B Rh (-) eritrosit AB grubu plazma (Yoksa B Rh (-))	0 Rh (-) eritrosit, AB plazma yoksa 0 Rh (-)
0 Rh (-)	A Rh (+)	0 Rh (-) eritrosit, A grubu plazma	0 Rh (-)	-	-
0 Rh (-)	B Rh (+)	0 Rh (-) eritrosit, B grubu plazma	0 Rh (-)	-	-
A Rh (-) B Rh (-) 0 Rh (-)	0 Rh (+)	0 Rh (-)	-	-	-

* Uyuşmazlık yoksa kan değişimi çocuğun kan grubu ile aynı gruptan kanla yapılmalıdır. Subgrup uyumsuzluğu olan vakalarda uyumsuzluğa neden olan antijen yönünden negatif kan kullanılır.

Tablo 9: ABO uyumsuzluğunda kan değişiminde kullanılacak kan grupları (70)

Anne kan grubu	Bebek kan grubu	1. seçenek	2. seçenek
0	A	0 eritrosit A grubu plazma	0
0	B	0 eritrosit B grubu plazma	0

Tablo 10: Kan değişimi uygulamasına bağlı saptanan komplikasyonlar

Kana bağlı komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">➤ Aşırı heparinizasyon➤ Graft versus host hastalığı➤ Hemoliz➤ Hiperpotasemi ve aritmi➤ Hipoglisemi➤ Hipokalsemi ve tetani➤ Metabolik asidoz➤ Hemoglobin S içeren hücrelerin oraklaşması➤ Trombositopeni➤ Enfeksiyon bulaşması (hepatit, CMV, HIV, bakteriler vb)
Katetere bağlı komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">➤ Kalp aritmileri➤ Emboli➤ Enfeksiyon (sepsis, omfalit, tromboflebit, karaciğer absesi)➤ İnvasküler kateter kaybı➤ Nekrotizan enterokolit➤ Periferik iskemi ve nekroz➤ Renovasküler hipertansiyon➤ Tromboz➤ Damar perforasyonu
İşleme bağlı komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">➤ Kanama➤ Hava embolisi➤ Mekanik, termal veya ozmotik eritrosit hasarına bağlı hemoliz➤ Hipotermi➤ İnvasküler kanama➤ Hipo/hipervolemi➤ Trombositopeni

2.7.2.1 Akut Bilirubin Ensefalopatisinin (ABE) Tedavisi

ABE bulguları belirlendiğinde acil tedavi yaklaşımı yapılır. Aşağıda Amerikan Pediatri Akademisinin önerileri görülmektedir (55).

- 1- Beyin hasarını semptomatik yenidoğanda azaltmak için kan değişimi yapılır.
- 2- ABE olan bebekler yoğun fototerapi ile takip edilir ($> 30\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$). Amaç, TSB değerini 0,5 mg/dl/saate düşürülmesi. Beraberinde acil kan değişimi için hazırlıklar tamamlanmalıdır.
- 3- Kan değişimi izovolemik hacim ile yapılmalıdır. Çift hacim kan değişimi 170 ml/kg'dan yapılır, fakat teknik zorluklar durumunda tek hacimli transfüzyon ile birlikte yoğun fototerapi uygulanmalıdır. Tüm işlem 3-4 saat içinde bitirilmelidir.
- 4- ABE şüpheli nörotoksik bulguları olan hastalarda kan değişimi düşünülmelidir. TSB 30 mg/dl'den yüksek yoğun fototerapiye rağmen saatlik bilirubin düşüş hızı 0,5 mg/dl'den az olması, nörotoksisite tehlikesini düşündürmelidir.
- 5- Kan değişimi öncesi, serum albumin değeri $<3,4$ mg/dl olduğunda albumin infüzyonu önerilir (1 gr/kg) veya ABO izoimmunizasyona bağlı hiperbilirubinemi hastalarda IVIG kullanılabilir.

2.7.3. Farmakolojik Tedavi

Hiperbilirubineminin tedavisinde kullanılan ilaçlar hepatik glukronil transferaz konjugasyon sistemini stimule edici ve bağırsak lümeninde bilirubini bağlayıp enterohepatik dolaşımı önleyerek etkisini gösterirler.

Intravenöz immunglobulin: İzoimmun hemolitik sarılıkta sensitize eritrositlerin yıkımı retikuloendotelial sistemde antikora bağımlı lizis yoluyla olur. IVIG, retikuloendotelial sistem hücrelerindeki Fc reseptörlerini bloke ederek eritrositlerin bu hücrelerle temasını ve hemolizini önler. IVIG'in Rh VE ABO hemolitik hastalığında kan değişimi gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (71). Veriler sınırlı olsa da anti C ve anti E gibi diğer Rh tipindeki hemolitik hastalıklarda da IVIG kullanımı yararlı olabilir (3). İzoimmun hemolitik hastalarda TSB yoğun fototerapiye rağmen yükseliyorsa veya kan değişimi düzeyine yakınsa (2-3 mg/dl kadar) intravenöz gama globulinin 0,5-1g/kg 2 saatte verilmesi önerilmektedir. Gerekirse bu doz 12 saat sonra tekrarlanabilir (3).

Fenobarbital: Hepatik mikrozomal enzimlerin kuvvetli bir indüktörü olan fenobarbital, hepatositlerde Y proteininin düzeyini, bilirubinin alımını, bilirubinin

konjugasyonunu artırarak, tedaviye başlamasının 3.günden itibaren TSB düzeyini azaltır (55, 56). Antenatal dönemde, doğumdan 10 gün önce anneye verilen 100 mg fenobarbitalin, yenidoğan bebekteki hiperbilirubinemiye %50 oranda azalttığı saptanmıştır (55). Ancak çok masum bir tedavi değildir. Beyinde bilirubinin oksidasyonunu değiştirerek bilirubin ensefalopati riskini arttırmaktadır (72).

Metalloporfirinler: Tin (Sn) ve çinko (Zn) protoporfirin (hem) ve mezoporfirin neonatal indirekt hiperbilirubineminin tedavisinde kullanılmak üzere araştırılmaktadır. Sentetik hem analogu olan Sn-protoporfirin, hem biliverdine çeviren hem oksijenazın potansiyel inhibitörüdür. İnsan preterm bebeklerde yapılan çalışmalarda Sn-protoporfirin-mezoporfirin uygulananlarda, kontrol grubuna göre gestasyon yaşına bakmaksızın pik bilirubin düzeyini düşürdüğü ve fototerapi ihtiyacını azalttığı, geçici hafif eritem dışında bir yan etki yapmadığı görülmüştür (73).Tin-mezoporfirin FDA onayı henüz bulunmamaktadır. FDA onayı alması halinde, fototerapiye yanıt vermeyen yenidoğanlarda kullanılabilir ve kan değişimi gereksinimini önleyebilecektir (74). FT ihtiyacını ve hastanede kalım süresini azaltmaktaysa da uzun süreli nörogelişimsel sonuçları ve cildin foto duyarlılığı konusunda elde yeterli veri bulunmamaktadır. Yenidoğan sarılığının metalloporfirinler ile rutin tedavisi bu gün için önerilmemektedir (75).

Klofibrat: Çok düşük dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein ve trigliserid düzeyini düşürerek serum lipid düzeylerini azaltan antilipidemik bir ajandır. Glukronil transferaz enzim induksiyonu yaparak, bilirubinin konjugasyonunu ve atılmasını artırır. Uzun dönemli çalışma yoktur ve rutin olarak önerilmemektedir (72).

Diğer ajanlar: Bağırsaktaki bilirubini bağlayan ilaçlar arasında aktif kömür, agar, kolestiramin fototerapi ile birlikte kullandıklarında, fototerapinin süresini kısaltmaktadırlar (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde yılda ortalama 4000 canlı doğum olmaktadır. Beslenme sorunu olmayan tüm bebeklere ilk yarım saat içerisinde anne sütü verilmektedir. Hastanemiz 2006 yılında “Bebek Dostu Hastane” unvanını alarak günümüze değin bu unvanını sürdürmektedir.

İndirekt hiperbilirubinemi açısından riskli yenidoğanların bilirubin düzeyi ölçülmekte ve APA'nın belirlediği bilirubin nomogramına göre bilirubin artış hızı hesaplanmaktadır. Üst risk zonundaki hastalar taburcu edilmemekte ve gerekirse fototerapi uygulanmaktadır. Orta risk düzeyindeki hastalar taburcu edildikten 24 saat sonra poliklinik kontrolüne çağrılmaktadır. Yenidoğan ünitemize indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile yatırılan hastaların annelerine belirlenen saatlerde eğitilmiş emzirme hemşiresi eşliğinde anne sütü ve emzirme danışmanlığı verilmekte; sağılan anne sütü miktarı yeterli olmadığında formül mama ile destek verilmektedir.

3.1.Çalışma Planı

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde, on yıllık sürede (Ocak 2000–Aralık 2009), gebelik haftası ≥ 35 hafta arasında olan ve sarılık nedeniyle yatırılarak tedavi edilen 1570 bebeğin dosyası geriye dönük olarak incelendi. Verileri tam olan 1335 bebekte, sarılığın etiyojisi, kliniği, laboratuvar özellikleri ve uygulanan tedaviler değerlendirildi.

Bebeklerin cinsiyetleri, gebelik haftaları, başvuru şikayetleri, doğum ağırlıkları, başvurudaki ağırlıkları, boy ve baş çevreleri, beslenme şekilleri (sadece anne sütü, formül mama, karma), doğum şekilleri ve doğum yerleri, kaçınıcı çocuk oldukları, fototerapi almış kardeş hikayeleri, sefal hematoma varlığı, aile tarafından sarılığın fark edildiği gün, bebeğin hastaneye getirildiği gün, yattığı gün sayısı, akraba evliliği hikayesi, bilirubin değerleri (total ve direkt bilirubin), venöz hematokrit ve retikülosit düzeyleri, anne ve bebek kan grupları, direkt coombs pozitifliği, idrarda redükta madde varlığı, TSH ve T4 düzeyleri, glukoz- 6- fosfat dehidrogenaz düzeyleri, uygulanan fototerapi süresi, kan değişimi uygulaması, sepsis varlığı, periferik yayma bulguları hasta dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi. Gebelik yaşı son adet tarihine göre, son adet tarihi bilinmeyen bebeklerde ilk 48 saat içinde başvuranlarda Dubowitz skorlaması kullanılarak, 48 saatten sonra ise klinik muayene bulgularına göre hesaplandı (77). Hiperbilirubinemili hastalarda

fototerapi başlama ve kan değişimi kararı Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerine göre alındı (3,78).

Kliniğimizde hastalara fototerapi uygulanırken her üç saatte bir beslenme amacıyla fototerapi kesilmektedir. Fototerapi bebeğe tamamen (genital bölge ve gözlerin fototerapi bandı ile örtülmesi dışında) çıplak olarak uygulanmaktadır. Fototerapi lambalarının yenidoğana uzaklığı 30-40 cm olarak ayarlanmakta, kan değişimi kararı verilen tüm bebeklere değişim yapılanaya kadar çiftli fototerapi uygulanmaktadır. Kan değişimi steril koşullar altında, göbek veninden kateter takılarak taze tam kan ile yapılmaktadır. Kan değişimi için en fazla 5 günlük olan tam kan kullanılmakta ve çift volüm (160-170 cc/kg) miktarında yapılmaktadır. Kan değişimi işlemi yaklaşık iki saate tamamlanacak şekilde, olası komplikasyonlar ve enfeksiyon riski açısından takip edilerek uygulanmaktadır.

Yıllara göre hiperbilirubinemide uygulanan fototerapi modelleri:

2000-2004 yılları arasında konvansiyonel klasik floresan lamba (17-19 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$)

2005-2007 yılları arası yoğun fototerapi floresan lamba (30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$)

2007-2009 yılları arası LED ışıklı fototerapi (60-70 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$)

3.2. Hasta Seçimi

Ocak 2000-Aralık 2009 tarihleri arasında Şişli Etfal Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitimize yatan ve aşağıdaki kriterler dışında kalan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

1. Gebelik haftası < 35 hafta olan bebekler
2. Konjenital anomalisi olan bebekler
3. Dosya taramasında eksik verileri olan bebekler (ilk TSB değeri, anne bebek kan grubu, Hct değeri olmayan bebekler çalışmaya alınmadı).

Tanımlar

Ciddi Hiperbilirubinemi: her hangi bir dönemde ölçülen total serum bilirubin düzeyi 25 mg/dl ve üzerinde olan hastalar ciddi hiperbilirubinemi olarak kabul edildi. Total serum bilirubin düzeyi 25 mg/dl'nin altında olan hastalar ise ciddi hiperbilirubinemisi olmayan grupta yer aldı.

Patolojik Tartı Kaybı: Doğum ağırlığına göre geliş ağırlığının % 12 ve daha fazlasının kaybı patolojik tartı kaybı olarak tanımlandı. Tartı kaybı %12'nin altında olan hastalar patolojik tartı olmayan grupta yer almaktadır. Şu formül ile hesaplanmıştır [(doğum ağırlığı-geliş ağırlığı)/doğum ağırlığı *100].

Klinik Sepsis: hastaneye getirilen bebeklerde, ilk muayenede sepsis kliniği olan (genel durumun iyi olmaması, toksik görünüm olması, ateş, periferik dolaşımı bozukluğu vb. bulguların yanında laboratuvar analizlerinde lökositoz, sola kayma, CRP yüksekliği olan bebekler) ve/veya alınan vücut kültürlerinde üreme saptanan bebekler bu gruba alındı.

Anne sütü ile beslenme: Sadece anne sütü ile beslenen grubu temsil eder.

Anne sütüyle birlikte formüle ile beslenme (karma beslenme): Anne sütünün yanında ek olarak formüle alan grubu temsil eder.

Formüle ile beslenme: Sadece formüle ile beslenen grubu temsil eder.

Hemoliz: Retikülosit sayısı (>%5), direkt Coombs (+), hematokrit düzeyi (<%45) ve sferositoz (periferik yaymasında 3+/4+ sferositoz bulunması) saptanması veya TSB düzeyinde hızlı artış (>0,5 mg/gl/sa) kriterlerinden en az ikisinin olması durumunda hemolitik hastalık olarak değerlendirildi.

Hipotiroidi: Doğumdan sonraki >5. günde alınan serum örneklerinde **TSH seviyesinin >20** IU/ml, T4 seviyesinin <6 mcg/dl olması konjenital hipotiroidi için anlamlı kabul edilerek tedavi başlandı.

Hastalar ciddi hiperbilirubinemisi olanlar ve ciddi hiperbilirubinemisi olmayanlar; patolojik tartı kaybı olanlar ve patolojik tartı kaybı olmayanlar; kan değişimi uygulananlar ve uygulanmayanlar olarak gruplara ayrılarak kendi aralarında bilirubin değerleri açısından karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Araştırmada demografik özellikler “descriptive” istatistiksel analizi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik metotları (ortalama, standart sapma, ortanca, alt ve üst sınır) yanı sıra nitel ve nicel verilerin karşılaştırmasında Student't testi, Chi-square ve Fisher's exact testi kullanıldı. Beslenmenin serum bilirubin düzeyleri ve fototerapi sürelerine olan ilişkisi ANOVA ve TUKEY testi ile değerlendirildi. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamızda Ocak 2000- Aralık 2009 tarihleri arasında sarılık nedeni ile yatırılan ve tedavi edilen 1570 bebeğin dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Verileri eksik olan 245 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız verileri tam olan 1335 hasta ile tamamlandı. Çalışmaya alınan bebeklerin 769'u erkek (% 57,6), 566'sı kız (%42,4) idi. Bebeklerin 837'si (%62,7) normal spontan vajinal doğumla, 53'ü (%4) vakum yardımıyla, 445'i (%33,3) sezaryen ile doğmuştu. Hastaların doğum ağırlıkları ortalaması 3082 ± 533 gram (1500-5195 gram), hastaneye yatış ağırlıkları ortalaması 2977 ± 525 gram (1440-5110 gram) arasındaydı. Hastaneye getirilme günü ortalaması $5,27 \pm 3,7$ (1-28 gün), aile tarafından sarılığın saptandığı gün ortalaması $3,5 \pm 2,38$ (1-26 gün) idi. Akraba evliliği %15 olarak saptandı. Tüm bebeklerin, ortalama yattığı gün sayısı $4,1 \pm 3,0$ gün (1-34 gün), uygulanan fototerapi süresi ortalaması $48,7 \pm 23,9$ saat (12-168 saat), geliş total ortalaması $19,3 \pm 4,8$ mg/dl (8-46,5 mg/dl) idi. Hastaların demografik özellikleri tablo 11 ve tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Demografik özelliklere ait tanımlayıcı değerler 1

	n	Ort \pm SD*	Dağılım aralığı
Gestasyon haftası	1335	$38,62 \pm 1,01$	35-42 hafta
Geliş gün	1335	$5,27 \pm 3,70$	1-28 gün
Aile tarafından sarılığın fark edildiği gün	1335	$3,5 \pm 2,38$	1-26 gün
Doğum kilosu	1331	3082 ± 533	1500-5195 gr.
Geliş kilosu	1335	2977 ± 525	1440-5110 gr.
Yattığı gün sayısı	1335	$4,07 \pm 3,02$	1-34 gün
Başvuru TSB düzeyi	1335	$19,26 \pm 4,80$	8-46,5 mg/dl

*Ortalama \pm standart sapma

Tablo 12: Demografik özelliklere ait tanımlayıcı değerler 2

	Sayı (n)	%
Cinsiyet		
Erkek	769	57,6
Kız	566	42,4
Doğum şekli		
NSD	837	62,7
Sezaryen	445	33,3
Vakum	53	4
Fototerapi almış kardeş hikayesi	22	1,6
Sefal hematom	39	2,9
Akraba evliliği	200	15

NSD: Normal spontan vajinal doğum

Sarılık Etiyolojisi

Çalışmaya alınan 1335 hastanın etiyolojik değerlendirilmesinde; ABO uyumsuzluğu 293 (% 21,9) hastada, Rh uyumsuzluğu 70 (%5,2) hastada, ABO uyumsuzluğu ile Rh uyumsuzluğun birlikteliği 28 (%2,1) hastada saptandı. Bununla birlikte 107 hastada (% 8) patolojik tartı kaybı, 45 hastada (%3,4) hastada klinik sepsis, 36 hastada (%2,7) diğer nedenler (diyabetik anne çocuğu, polisitemi, SGA, Down sendromu), 9 hastada (%0,7) idrar yolu enfeksiyonu, 9 (%0,7) hastada genetik nedenler (kardeşinde FT alma hikayesi), 8 hastada (%0,6) G6PD eksikliği, 7 hastada (%0,5) hipotiroidi, 4 hastada (%0,3) subgrup uyumsuzluğu vardı. Bebeklerin 719'unda (% 53,9) herhangi bir neden bulunamadı.

Hastaların etiyolojik dağılımını Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Sarılıklı bebeklerin etiyolojik dağılımları

Etiyoloji	Sayı, (n)	%
ABO uyumsuzluğu	293	21,9
Rh uyumsuzluğu	70	5,2
ABO+Rh uyumsuzluğu	28	2,1
Subgrup uyumsuzluğu	4	0,3

G6PD eksikliği	8	0,6
Klinik sepsis	45	3,4
İdrar yolu enfeksiyonu	9	0,7
Hipotiroidi	7	0,7
Dehidratasyon (patolojik tartı kaybı)	107	8
Genetik nedenler (kardeşinde FT öyküsü olma)	9	0,7
Diğer (DAÇ, SGA, polisitemi)	36	2,7
Nedeni bulunamayan	719	53,9

G6PD: Glukoz 6fosfat dehidrogenaz, DAÇ: Diabetik anne çocuğu, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum tartılı

Hastaneye Geliş Günleri

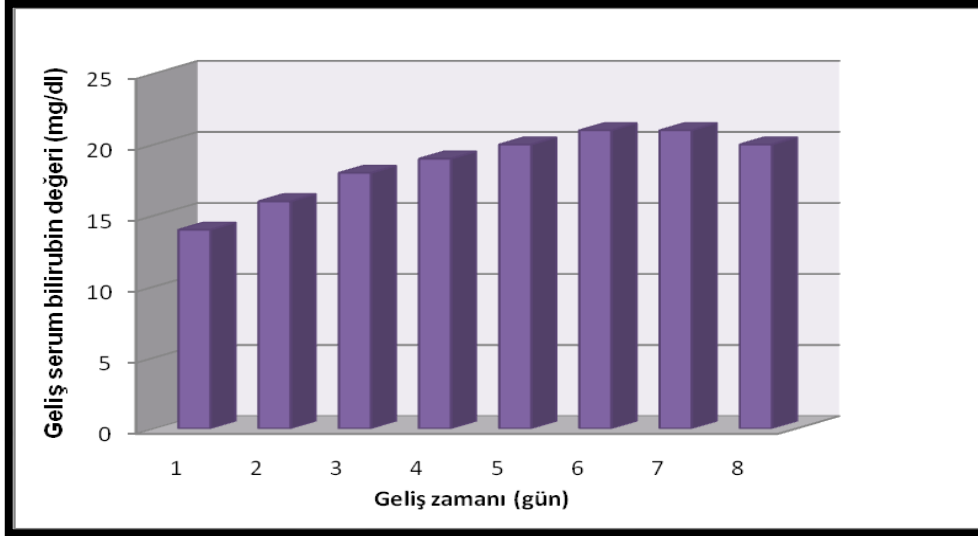
Tüm hasta grubunun hastaneye geliş günü ortalaması $5,27 \pm 3,7$ gün (1-28 gün) olarak saptandı. Bebeklerin 1096'sı (%82) ilk yedi günde başvurmuştur. Geliş günlerindeki TSB otalama değerleri tablo 14 ve şekil 5'de gösterilmiştir. Tüm bebeklerin getiriliş gününe göre ortalama TSB düzeylerinin ilk 4 günde artış gösterdiği, sonraki günlerde ise 4. gün değeri ile aynı düzeyde sabit kaldığı görüldü.

Tablo14: Hastaların hastaneye getiriliş günü ve venöz TSB değerleri

Geliş günü	Sayı (n) n:1335	TSB Düzeyi (Ort± SD)* (mg/dl)
1	122	14,06 ±4,8
2	145	16,1 ± 3,8
3	180	18,6± 4,1
4	222	19,7 ±4,2
5	176	20,7± 4,3
6	141	21,06± 5,06
7	110	21,4± 4,4
≥8	239	20,6± 4,0

**Ortalama±standart sapma*

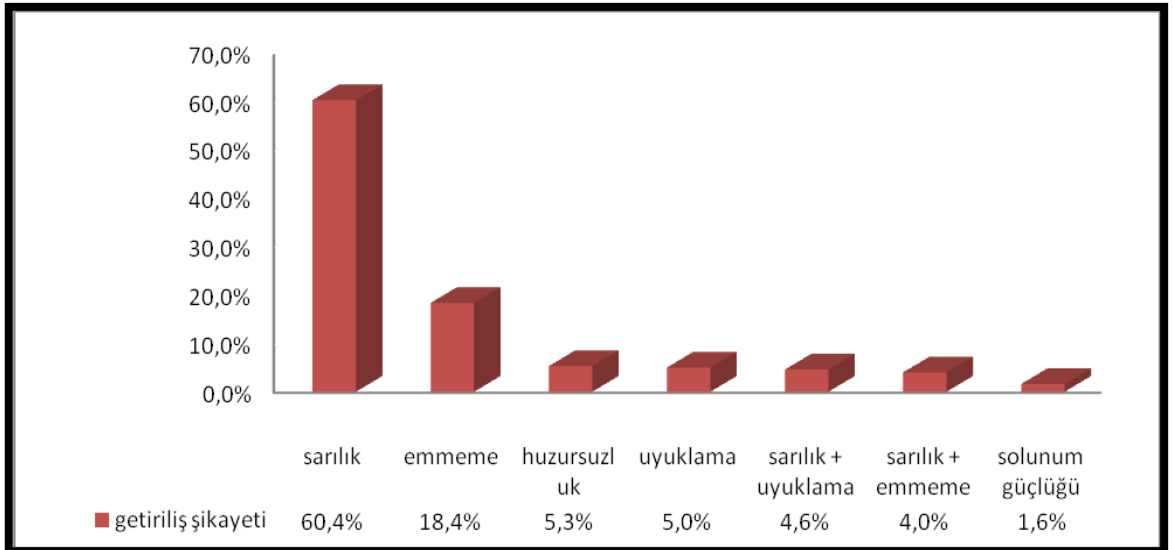
- Hastaların geliş günlerine göre ilk 3 günde ortalama TSB düzeyleri arasında anlamlı fark varken, 4. günden sonra ortalama TSB düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p < 0,0001$)



Şekil 5: Hastaların hastaneye getiriliş günü ve ilk venöz TSB değerleri

Getiriliş şikayetleri

Bebeklerin 813'ü (%60,9) sarılık, 246'si (%18,4) emmeme, 71'i (%5,3) huzursuzluk, 67'si (%5) uyuklama, 62'si (%4,6) sarılıkla birlikte uyuklama, 54'ü (%4) sarılıkla birlikte emmeme, 22'si (%1,6) solunum güçlüğü şikayetleri ile getirilmişti (şekil 6).



Şekil 6: Çalışmaya alınan tüm hastaların hastaneye getiriliş şikayetlerinin oranları.

Kaçıncı çocuk

Hastaların kaçıncı çocuk dağılımları ve ortalama TSB düzeyi ile ilişkileri tablo 15’ de sunuldu. Ancak geliş TSB ile kaçıncı çocuk olduğu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 15: Kaçıncı çocuk ve geliş TSB düzeyleri

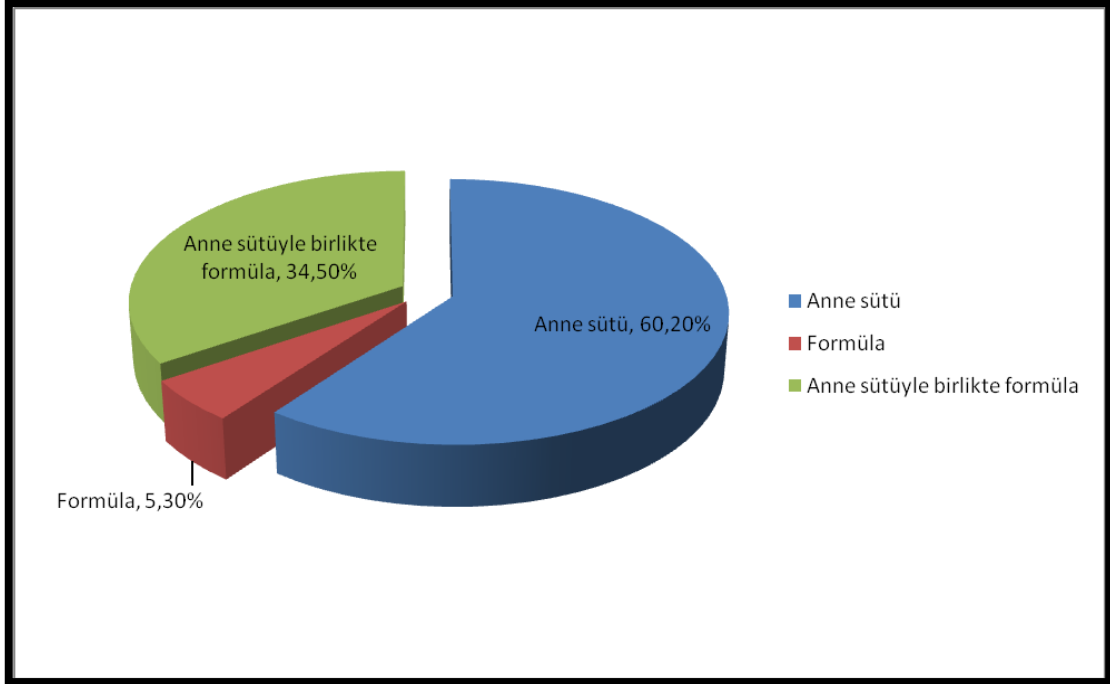
Kaçıncı çocuk	TSB düzeyi (Ort. \pm SD)* (mg/dl)	Hasta sayısı (n)	(%)
1.	19,2 \pm 4,3	693	(51,9)
2.	19,1 \pm 4,9	319	(23,9)
3.	19,2 \pm 4,9	217	(16,3)
4.	19,8 \pm 5,9	66	(4,9)
5. ve üstü	19,9 \pm 7,4	40	(3)

*Ortalama \pm sandart sapma

**p >0,05

Hastaneye Yatışta Beslenme Şekli

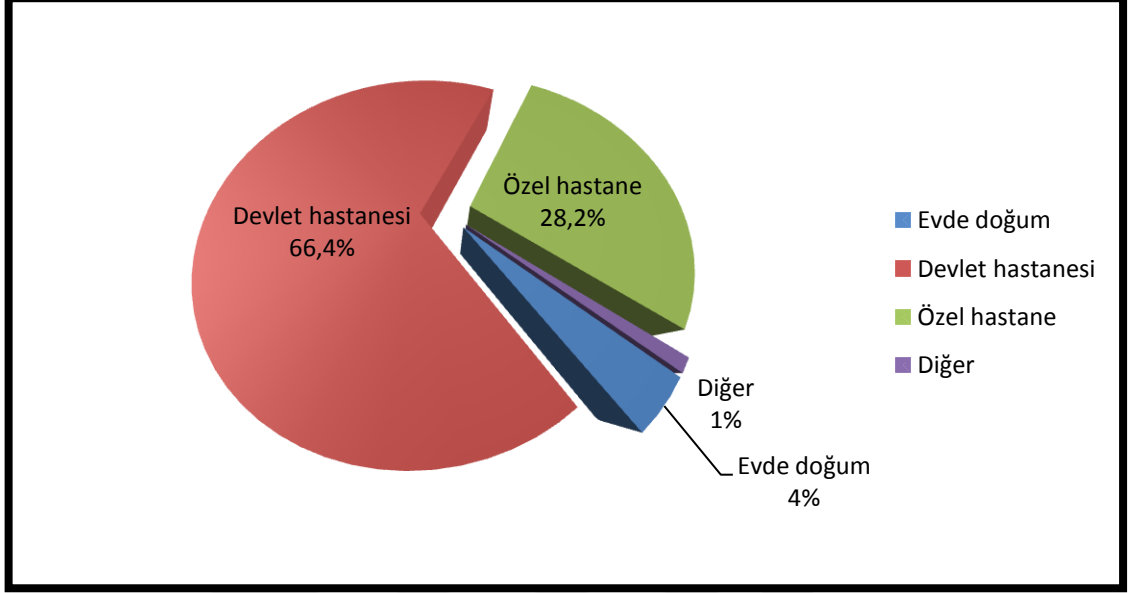
Hastaların 804’ü (%60,2) anne sütü, 70’i (%5,3) sadece formüla, 461’i anne sütü ile birlikte formüla (karma) ile beslenmekteydi. (Şekil 7)



Şekil 7: Tüm bebeklerin getiriliş anında beslenme durumu

Doğum yerleri

Bebeklerin 910'u (%66,4) devlet hastanesinde, 381'i (%28,2) özel hastanede, 55'i(%4,1) evde, 14'ü (%1) diğer (üniversite hastanesi) doğmuştu.(Şekil 8)



Şekil 8: Hastaların doğum yerleri oranları

Cinsiyetin Geliş TSB Üzerine Etkisi

Erkek cinsiyetin TSB ortalaması $19,5 \pm 4,8$ mg/dl, kız cinsiyetin TSB ortalaması $18,8 \pm 4,6$ mg/dl idi.2 grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0,016$). TSB ortalama farkı 0,6 mg/dl idi.

Erkek cinsiyette ortalama TSB değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Doğum Şeklinin Geliş TSB Üzerine Etkisi

NSD ile doğanların geliş TSB ortalaması $19,6 \pm 5,2$ mg/dl, sezaryenle doğanların geliş TSB ortalaması $18,2 \pm 3,7$ mg/dl, vakum ile doğanların geliş TSB ortalaması ise $21,2 \pm 2,01$ mg/dl idi.

- NSD ile sezaryen ortalama farkı 1,4 mg/dl, $p < 0,0001$
- NSD ile vakum arasında ortalama fark 1,5 mg/dl, $p=0,0047$
- Vakum ile doğanlarla sezaryen ile doğanlar arasında ortalama fark 3,0 mg/dl, $p < 0,0001$

Vakum ile doğanların ortalama TSB değerleri, sezaryen ve NSD ile doğanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. NSD ile doğanların ortalama TSB değerleri ise sezaryen ile doğanlarınkine göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Vakum ile doğan bebeklerin, diğer doğum şekilleriyle doğanlara göre daha yüksek bilirubin değerlerine sahip oldukları saptandı.

Beslenmenin Geliş TSB Üzerine Etkisi

Hastaların hastaneye getiriliş anında beslenme şekilleri ile ortalama TSB düzeyleri arasındaki ilişki tablo 16'da sunuldu.

Grupların geliş TSB'leri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,250$).

Beslenme ve Fototerapi Arasındaki İlişki

Hastaların hastaneye getiriliş anında beslenme şekilleri ile uygulanan fototerapi süresi arasındaki ilişki tablo 16'da sunuldu.

- Anne sütü ile formüla arasında ortalama fark 14,3 mg/dl [%95 CI, 7,4-21,2, $p<0.001$]
- Anne sütü ile karma beslenme arasında ortalama fark 8,1 mg/dl [%95 CI, 4,9 ile -11,3, $p<0.001$]
- Formüla ile karma arasında ortalama fark 6,4 mg/dl [%95 CI, 0,8-13,3, $p=0.09$]

Tablo 16: Beslenme şeklinin getiriliş günü, TSB düzeyleri ve fototerapi süresi ile ilişkisi

Beslenme şekilleri	Getiriliş zamanı, gün (Ort. \pm SD)*	TSB düzeyi (mg/dl)		FT süresi (saat)	
		(Ort. \pm SD)*	p	(Ort. \pm SD)*	p
Anne sütü	5,2 \pm 3,6	19,1 \pm 4,34		45,3 \pm 21,02	0,001
Formüla	5,5 \pm 4,5	19,8 \pm 6,69	0,250	59,50 \pm 29,9	
Karma	5,3 \pm 3,7	19,4 \pm 5,20		53,26 \pm 26,35	

*Ortalama \pm standart sapma

Grupların geliş TSB'leri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,250$). Fototerapi süreleri arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Fototerapi süresi en kısa anne sütü alanlarda idi. Bu

grupta diğer iki gruba göre fototerapi süresi anlamlı olarak kısa saptandı. Formüla ile karma besleme grupları arasında ise bir fark saptanmadı.

Patolojik Tartı Kaybı, TSB ve Getiriliş Günü İlişkisi

Tüm grupta patolojik tartı kaybı saptanan bebek sayısı 107 (%8) idi. Bu bebeklerin getiriliş günleri ortalaması $5,7\pm 3,6$ gün, ortalama TSB değeri $22,3\pm 5,7$ mg/dl idi.

Patolojik tartı kaybı olmayan bebek sayısı 1228 (%92) idi. Bu bebeklerin getiriliş günü ortalaması $5,2\pm 3,7$ gün, ortalama TSB değeri $18,9\pm 4,6$ mg/dl idi.

- Bu iki grubun hastaneye geliş günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Ancak ortalama TSB düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,0001$, ortalama fark 3,3)
- Patolojik tartı kaybı olan bebeklerin, patolojik tartı kaybı olmayan gruba göre TSB değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Patolojik Tartı Kaybı ile Beslenme Şekli İlişkisi

Patolojik tartı kaybı olan 107 hastanın 58'i (%54,2) anne sütüyle, 10'u (%9,3) formüla ile, 39'u (%36,5) karma beslenmekte idi. Patolojik tartı kaybı ile beslenme Şekli arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

4.2. Ciddi Hiperbilirubinemi Gelişiminde Risk Faktörleri

Tüm grupta ciddi hiperbilirubinemisi olan 137 hasta (%10,3), ciddi hiperbilirubinemisi olmayan 1198 (%89,7) hasta vardı.

Ciddi Hiperbilirubinemi Gelişiminde Etiyoloji

Ciddi hiperbilirubinemisi olmayan ve ciddi hiperbilirubinemi olan grupların etiyojileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmakta idi ($p < 0,001$).

özellikle patolojik tartı kaybı ve sepsisi olan hastalarda ciddi hiperbilirubineminin daha fazla görüldüğü saptandı. Her iki grubun etiyojistik dağılımları tablo 17'de sunuldu.

Tablo 17: Ciddi hiperbilirubinemi olan ve olmayan gruplarda etiyojoloji

Etiyoloji	TSB < 25 mg/dl N: 1198		TSB ≥ 25 mg/dl N: 137		p
	Sayı (n)	(%)	Sayı (n)	(%)	
ABO uyumsuzluğu	262	21,9	31	22,6	AD
Rh uyumsuzluğu	63	5,3	7	5,1	AD
ABO+Rh uyumsuzluğu	24	2	4	2,9	AD
Subgrup uyumsuzluğu	4	0,3	-	-	
G6PD eksikliği	7	0,6	1	0,7	AD
Klinik sepsis	32	2,7	13	9,5	0,001
İdrar yolu enfeksiyonu	9	0,8	-	-	
Hipotiroidi	7	0,6	-	-	
Dehidratasyon (patolojik tartı kaybı)	78	6,5	29	21,2	0,001
Genetik nedenler (kardeşinde FT öyküsü olma)	9	0,8	-	-	
Diğer (DAÇ, SGA, polisitemi)	35	2,9	1	0,7	AD
Nedeni bulunamayan	668	55,8	51	37,2	AD

G6PD: Glukoz 6fosfat dehidrogenaz, DAÇ: Diabetik anne çocuğu, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum tartıl, AD: Anlamlı Değil

Cinsiyetin Ciddi Hiperbilirubinemi Gelişimi Üzerine Etkisi

Cinsiyetin ciddi hiperbilirubinemi gelişimi ile ilişkisi tablo 19'da sunuldu. Cinsiyetin ciddi hiperbilirubinemi gelişiminde etkisi saptanmadı. [OR=0,8 (0,5-1,17) % 95 CI, p= 0,2].

Doğum Şeklinin Ciddi Hiperbilirubinemi Gelişimi Üzerine Etkisi

Doğum şekli ile ciddi hiperbilirubinemi gelişimi ilişkisi tablo 19'da sunuldu. NSD ile doğumda ciddi hiperbilirubinemi görülme oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu

saptandı ($p < 0,001$). Vakum ile doğum şeklinin, sezaryen ve NSD ile doğum şekilleri arasında ciddi hiperbilirubinemi gelişimi açısından bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Beslenmenin Ciddi Hiperbilirubinemi Gelişimi Üzerine Etkisi

Bebeklerin getirilme esnasındaki beslenme durumu ile ciddi hiperbilirubinemi gelişim ilişkisi tablo 19’da sunuldu. Ciddi hiperbilirubinemi olan grupta anne sütüyle beslenen ile formülayla beslenen arasında anlamlı fark yoktu [OR=1,9 (0,9-3,6) CI, $p=0,06$]. Anne sütüyle beslenen ile karma beslenen grup arasında anlamlı bir fark vardı [OR= 1,4 (1,01-2,1) , $p=0,04$]. Karma beslenen bebeklerde ciddi hiperbilirubineminin 1,4 kat daha fazla görüldüğü saptandı.

Tartı Kaybı-Ciddi Hiperbilirubinemi Arasındaki İlişki

Tüm grup içerisinde patolojik tartı kaybı saptanan hasta sayısı 107 (%8) idi. Bu bebeklerin 81’inde (%6,6) TSB düzeyi < 25 iken, 26’sında (%20,4) ise TSB düzeyi ≥ 25 mg/dl sınırında idi.

Patolojik tartı kaybı saptanan hastalarda TSB düzeyinin daha yüksek olduğu, ciddi hiperbilirubineminin daha fazla görüldüğü saptandı. [OR=3,6 (2,26-5,84) % 95 CI ($p < 0,001$)]

Kaçıncı çocuk -Ciddi hiperbilirubinemi İlişkisi

Ciddi hiperbilirubinemisi olan ve olmayan grupların kaçıncı çocuk olma durumları Tablo 18’de verildi.

- İstatistiksel anlamlı olarak, ikinci çocuktan sonra ciddi hiperbilirubinemi görülme oranının daha fazla olduğu saptandı. Bu anlamlı farkın beşinci çocuğa kadar devam etmekte olduğu görüldü ($p < 0,002$).

Tablo 18: Kaçınıcı çocuk ile ciddi hiperbilirubinemi ilişkisi

Kaçınıcı çocuk	TSB < 25 mg/dl N: 1198		TSB ≥ 25 mg/dl N: 137	
	Sayı (n)	(%)	Sayı (n)	(%)
1.	640	(%53,4)	53	(%38,7)
2.	286	(%23,9)	33	(%24,1)
3.	185	(%15,4)	32	(%23,4)
4.	55	(%4,6)	11	(%8)
5. ve üstü	32	(%3,7)	8	(%5,8)

Ciddi Hiperbilirubinemi- Geliş günü İlişkisi

Ciddi hiperbilirubinemi ile geliş günü ilişkisi tablo 19’da gösterilmektedir. Her iki grubun geliş günleri arasında anlamlı fark vardı. Ciddi hiperbilirubinemi olan grubun hastaneye daha geç getirildiği saptandı. [Ortalama farkı -1,09 gün , % 95 CI, -1,7 ile -0,4, (p=0,001)]

Ciddi Hiperbilirubinemi -Ailenin Sarılığın Fark Ettiği Gün Arasındaki İlişki

Aile tarafından sarılığın fark edildiği gün ile ciddi hiperbilirubinemi ilişkisi tablo 19’ da verildi. [ortalama fark -0,5 % 95 CI , -0,1 ile -0,16, (p=0,006)]

Bu iki grup arasında, aile tarafından sarılığın fark edildiği zaman açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 19: Ciddi hiperbilirubinemi için risk faktörleri

Risk etkeni	TSB < 25 mg/dl	TSB ≥ 25 mg/dl	p
Cinsiyet			
Erkek n,%	684 (57,1)	85 (62)	p = 0,2
Kız n,%	514 (42,9)	52 (38)	
Doğum şekli			
NSD n,%	726 (60,6)	111 (81)	p < 0,001
Sezaryen n,%	424 (35,4)	21 (15,3)	
Vakum n,%	48 (3,6)	5 (3,7)	
Beslenme			
Anne sütü n,%	735 (61,4)	70 (51,1)	p = 0,04
Formüla n,%	58 (14,8)	11 (8)	
Karma n,%	405 (33,8)	56 (40,9)	
Patolojik tartı kaybı			
Var n,%	81 (6,6)	26 (20,4)	p < 0,001
Yok n,%	1119 (93,4)	109 (79,6)	
Ailenin kaçınıcı çocuğu			
1.çocuk, n,%	640 (53,4)	53 (38,7)	p >0,05
2.çocuk ve üstü n,%	558 (46,6)	84 (60,3)	p <0,002
Geliş zamanı, ort±SD			
gün	5,1±3,7	6,2 ±3,6	p <0,001
SFE zaman ort± SD, gün	3,5 ± 2,3	4,1± 2,4	p=0,006

*Değerler ortalama±standart sapma, ortanca (alt ve üst aralık) olarak verildi.

NSD: Normal spontan vajinal doğum

SFE zaman.:Sarılığın aile tarafından fark ediliği zaman

Ciddi Hiperbilirubinemi-Kan Değişimi ilişkisi

Tüm grupta kan değişimi yapılan 96 (%7,8) bebek vardı. Bunların 35'i (35/1198) ciddi hiperbilirubinemisi olmayan grupta iken, 61'i (61/137) ciddi hiperbilirubinemi olan grupta idi.

4.3. Kan Değişimi Uygulamasında Risk Faktörleri

Kan değişimi uygulanan toplam 96 (%7,8), kan değişimi uygulanmayan 1230 (%92,2) hasta bulunmaktadır.

Kan Değişimi uygulanan ve uygulanmayan Grupların Etiyolojileri

Kan değişimi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Bu fark özellikle Rh uyumsuzluğu, sepsis ve patolojik tartı kaybı olanlar için istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu üç grupta kan değişimi oranlarının daha fazla olduğu saptandı. Hastaların etiyolojik dağılımları tablo 20’de görülmektedir.

Tablo 20: Hastaların etiyolojilerine ve kan değişimi uygulanma durumlarına göre dağılımı

Etiyoloji	Kan değişimi uygulanmayan N:1239		Kan değişimi uygulanan N:96		p
	Sayı (n)	(%)	Sayı (n)	(%)	
ABO uyumsuzluğu	272	22	21	21,9	AD
Rh uyumsuzluğu	55	4,4	15	15,6	0,001
ABO+Rh uyumsuzluğu	24	1,9	4	4,2	AD
Subgrup uyumsuzluğu	4	0,3	-	-	
G6PD eksikliği	6	0,5	2	2,1	AD
Klinik sepsis	33	2,7	12	12,5	0,001
İdrar yolu enfeksiyonu	9	0,7	-	-	
Hipotiroidi	7	0,6	-	-	
Dehidratasyon (patolojik tartı kaybı)	85	7,1	22	19,8	0,001
Genetik nedenler (kardeşinde FT öyküsü olma)	8	0,6	1	1	AD
Diğer (DAÇ, SGA, polisitemi)	35	2,8	1	1	AD
Nedeni bulunamayan	698	56,3	21	21,9	AD

G6PD: Glukoz 6fosfat dehidrogenaz, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum tartıtlı

DAÇ: Diabetik anne çocuğu, AD: Anlamlı Değil

Cinsiyetin Kan Değişimi Üzerine Etkisi

Cinsiyetin kan değişimi üzerine etkisi tablo 21’de sunuldu. Erkeklerde kan değişimi daha fazla yapılmış olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0,1)

Beslenme Şeklinin Kan Değişimi Üzerine Etkisi

Beslenme şeklinin kan değişimi üzerine etkisi tablo 21’de görülmektedir.

Karma ve formüla ile beslenen bebeklerde kan değişimi yapılma oranı daha fazla idi. Anne sütü ile beslenenlerde kan değişimi yapılama oranının daha az olduğu istatistiksel olarak saptandı (p <0,001).

Patolojik Tartı kaybının Kan Değişimi Üzerine Etkisi

Patolojik tartı kaybının kan değişimi üzerine olan etkisi tablo 21’de verildi. Kan değişimi uygulanan hastalarda patolojik tartı kaybı oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Tablo 21: Risk etmenleri ile kan değişimi ilişkisi

	Kan uygulanmayan	değişimi	Kan uygulanan	değişimi	p
Cinsiyet					
Erkek n,%	706	(57)	63	(65,6)	0,1
Kız n,%	53	(43)	53	(43)	
Beslenme					
Anne sütü n,%	769	(62)	36	(37,5)	
Formüla n,%	59	(4,8)	11	(11,5)	
Karma n,%	411	(33,2)	49	(51)	<0,001
Patolojik tartı kaybı					
Var n,%	85	(6,9)	22	(19,8)	<0,001
Yok n,%	1145	(93,1)	74	(7,1)	

Değerler ortalama±standart sapma, ortanca (alt ve üst aralık) olarak verildi.

Fototerapi ve Yatış Süresi ile Kan Değişimi ilişkisi

Kan değişimi uygulanmayan grubun fototerapi uygulama süresi ortalaması $46 \pm 21,7$ saat ve yatış süresi ortalaması $3,7 \pm 2,5$ gün idi. Kan değişimi uygulanan grubun fototerapi uygulama süresi ortalaması $74,9 \pm 34,1$ saat ve yatış süresi ortalama değeri $7,7 \pm 5,4$ gün idi.

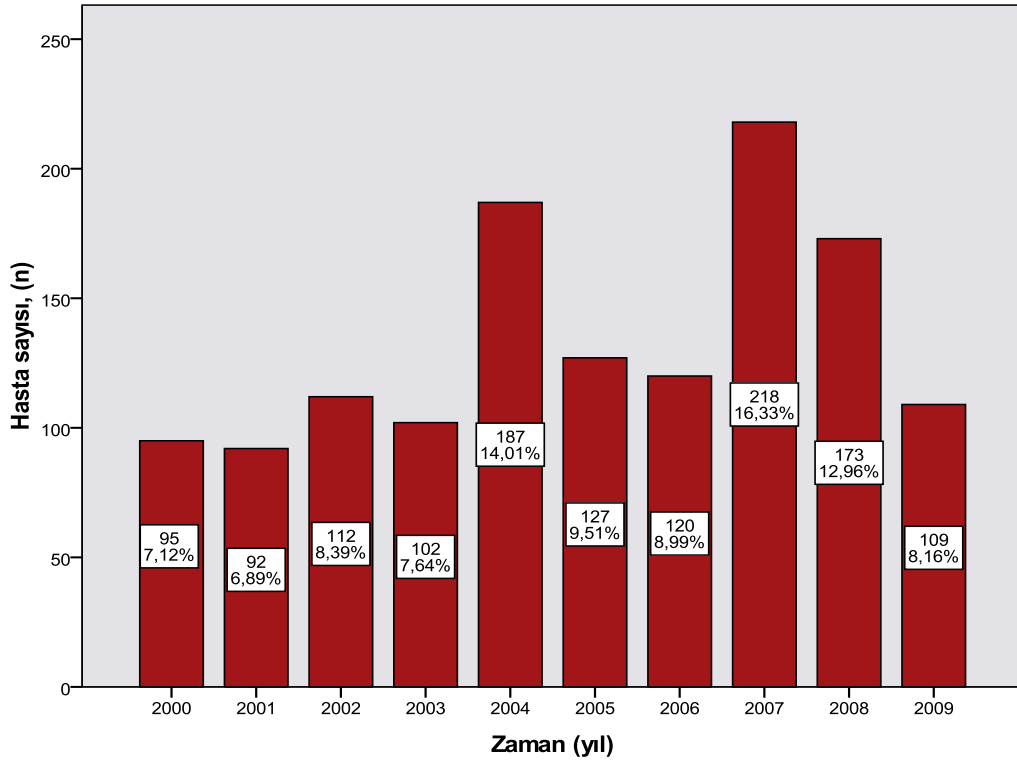
- Fototerapi ortalama farkı $-27,4$ saat [% 95CI, $-34,5 -20,4$ $p < 0.001$]
- Yatış süresi ortalama farkı $-3,9$ gün [% 95 CI, $-5-2,82$, $p < 0,001$]

Kan değişimi uygulanan hastaların daha uzun süreli fototerapi aldıkları ve yatış sürelerinin daha uzun olduğu saptandı.

4.4.Yıllara Göre Hasta Dağılımı, Geliş TSB, Kan Değişimi ve Beslenme İlişkileri

Yıllara göre Hasta Dağılımı

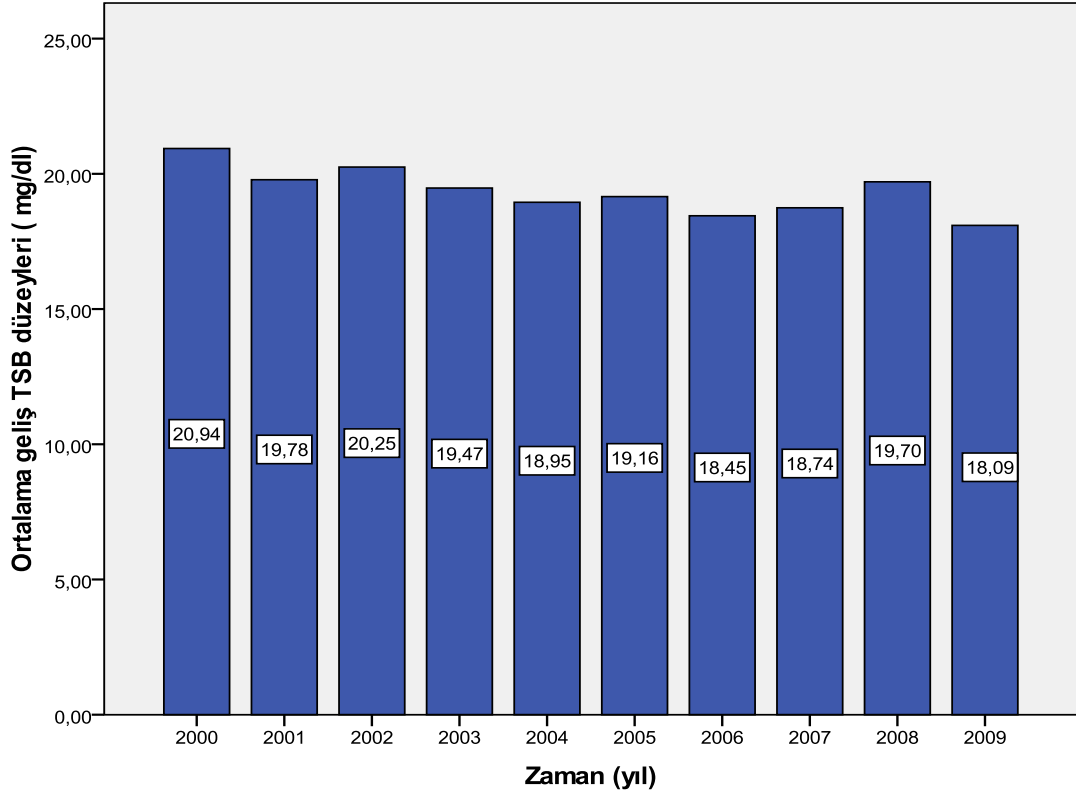
Hastaların yıllara göre dağılımı şekil 9’da sunuldu.



Şekil 9: Hastaların yıllara göre dağılım oranları

Hastaların Yıllara göre Ortalama Geliş TSB Düzeyleri ile İlişkisi

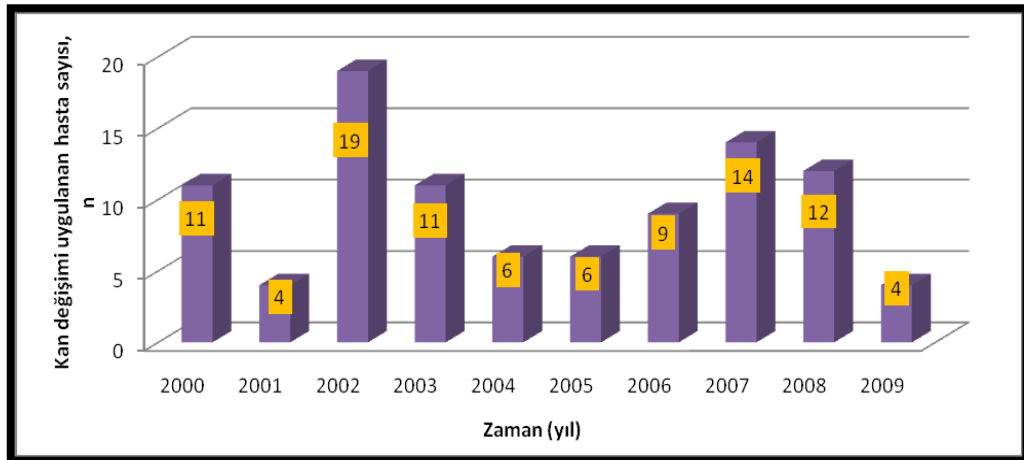
Hastaların yıllara göre ortalama geliş TSB düzeyleri ile ilişkisi şekil 10'da görülmektedir. Yıllara göre ortalama TSB düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 10: Hastaların yıllara göre ortalama geliş TSB düzeyleri ile ilişkisi

Yıllara göre Kan Değişimi Uygulama Oranları

Yıllara göre kan değişimi uygulama oranlarımız şekil 11'de verildi.



Şekil 11: Kan değişimi uygulanan hastaların yıllara göre dağılımı

Yıl-Beslenme Şekli İlişkisi

Tüm hastaların yıllara göre beslenme şekli yüzdeleri şekil’ de gösterilmiştir. Hastanemizin ‘Bebek Dostu Hastane’ unvanı almış olduğu 2006 yılından önce ortalama %45’lerde olan anne sütü ile beslenme oranlarımızın, 2006 yılından sonra %85’lere ulaştığı görülmektedir.



Şekil 12: Tüm hastaların yıllara göre beslenme şekli yüzdeleri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda son on yıllık sürede sarılık nedeniyle takip edilen, gebelik haftası ≥ 35 hafta olan tüm bebeklerimizin retrospektif olarak incelenerek, sarılık nedenlerinin, sarılık gelişimindeki risk faktörlerinin, sarılığa bağlı gelişen komplikasyonların ve uygulanan tedavi modellerinin etkinliklerinin araştırılması; bu sonuçlar ile yaşadığımız son dekatta sarılık ile ilgili gerek risk faktörlerinde, gerekse tedavi modellerindeki değişimin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Sarılık yenidoğan dönemindeki bebeklerde en sık görülen sorundur. Term yenidoğanların % 60'ında sarılık görülürken, bu bebeklerin % 5-10'unda bilirubin düzeyleri hastanede tedavi edilmesi gereken yüksek düzeylere ulaşır (1). Sarılık gelişen bebeklerin hangilerinin tedavi edilecek düzeylere geleceğini belirlemek için yapılan çalışmalarda anne ve bebek çiftinin hastaneden erken taburcu edilmesinin, ilk bebek olmanın, erkek cinsiyetin, anne sütü ile beslenme ve patolojik tartı kaybının risk faktörü olduğu bildirilmiştir (2,3,4,5). Emzirme konusunda uygun ve yeterli destek alamayan annelerin bebeklerinde indirekt hiperbilirubineminin daha sık görüldüğü bilinmektedir (4). Ancak tüm çalışmaların ortak görüşü sarılığın etnik, kültürel ve coğrafik dağılım gösterdiği, bu nedenle her ülkenin kendi izlem sistemini oluşturması gerektiği yönündedir (4, 12, 79). Nitekim Amerikan Pediatri Akademisi indirekt hiperbilirubinemiye bağlı yatışları ve kernikterus riskini azaltmak için her sağlık kuruluşunda, taburculuk öncesi her hasta için risk faktörlerinin belirlenmesini, bilirubin artış hızının saptanmasını ve izlemde belirli bir protokol oluşturulmasını önermektedir (3).

Yenidoğan sarılığının erkek bebeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir (3,80-84). Çalışmamızda yenidoğan sarılığı nedeniyle takip edilen 1335 vaka incelenmiştir. Takip edilen bebeklerin cinsiyet durumu değerlendirildiğinde Erkek / kız oranı 1,35 olarak bulundu. Sarılık ile ilgili yapılan çalışmalarda erkek/kız oranı 1-1,5 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir (85). Bu sonucumuzun bildirilen oranlar ile uyumlu olduğu belirlendi.

Newman ve arkadaşlarının (79) yapmış olduğu çalışmada erkek cinsiyetin hem daha yüksek bilirubin düzeyleri, hem de ciddi hiperbilirubinemi (TSB ≥ 25 mg/dl) için bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Chou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada erkek cinsiyetin yüksek bilirubin düzeyleri için bir risk etmeni olmadığı, ciddi hiperbilirubinemi (TSB ≥ 20 mg/dl) için bir risk etmeni olduğu yönündedir (86). Çalışmamızda cinsiyetin

hiperbilirubineminin şiddeti ile ilişkisi araştırıldığında, erkek cinsiyet ile yüksek bilirubin değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi. Bu fark Newman ve ark.'larının (79) çalışması ile benzer olarak erkek cinsiyetin daha yüksek bilirubin değerleri için bir risk etmeni olduğunu desteklemektedir. Ancak farklı olarak çalışmamızda ciddi hiperbilirubinemi (TSB \geq 25 mg/dl düzeyinin üzerinde) erkeklerde daha sık saptanırken, erkek cinsiyetin bunu öngörmede bir risk etmeni olmadığı bulundu.

Ailenin bebeğin bakımı ve beslenmesi konusunda deneyimsiz olması, ilk doğumlardan sonra anne sütünün artış hızının yavaş olması nedeniyle, ilk çocukta yenidoğan sarılığının görülme sıklığı daha yüksektir (7,80,87). Çalışma grubumuzun %51,7'si ilk doğan çocuktur. Bülbül ve arkadaşlarının sağlıklı term bebeklerde yaptıkları çalışmalarında ilk çocuk olmanın daha yüksek bilirubin değerleri gelişiminde bir risk etmeni olmadığı bildirilmiştir (80). Biz de bu çalışma ile benzer olarak çalışmamızda ilk çocuk olmanın daha yüksek bilirubin değerleri için risk etmeni olmadığını saptadık.

Yenidoğan döneminde saptanan sarılığı etkileyen diğer bir risk faktörü beslenme şeklidir. Yalnız anne sütü ile beslenen bebeklerde daha sık sarılık geliştiği bilinmektedir. Anne sütü ile birlikte formüle alan veya sadece formüle ile beslenen bebeklerde sarılık görülme sıklığı azalmaktadır. Sgro ve arkadaşları (12) yaptıkları çalışmada ciddi hiperbilirubinemisi olan hastalarda anne sütü ile beslenme oranını %81,4 olarak bildirirken, Chou ve arkadaşları (86) yaptıkları çalışmada, ciddi hiperbilirubinemisi olan bebeklerin %30'unun sadece anne sütüyle, %28'inin anne sütü ağırlıklı beslendiğini bildirmektedir. Osborn ve ark.'ları (84), fototerapi gerektiren sarılıklı bebeklerin, en sık anne sütü ile beslenen ve sarılık için bir patolojik nedeni bulunmayan yenidoğanlardan oluştuğunu belirtmektedir. Diğer bir çalışmada ise orta şiddette sarılık (serum bilirubin değeri $>$ 12 mg/dl) oranı anne sütü alanlarda %14 iken, formül mamayla beslenenlerde %4; şiddetli sarılık (serum bilirubin değeri $>$ 15 mg/dl) oranı anne sütü alanlarda %2 iken, formül mamayla beslenenlerde %0,3 bulunmuştur (88). Çalışma grubumuzda tüm hastalar değerlendirildiğinde sadece anne sütüyle beslenen bebekler %60,2, formüle alanlar %5,3 ve anne sütüyle birlikte formüle alanlar %34,5 oranındaydı. Ciddi hiperbilirubinemi saptanan bebeklerimizde ise karma beslenenlerin ciddi hiperbilirubinemi gelişimi için 1,4 kat daha fazla risk taşıdıkları saptandı. Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde beslenme durumunun sarılık gelişiminde etkili olmadığı, ancak ciddi hiperbilirubinemi gelişiminde karma şekilde beslenmenin risk oluşturduğu görüldü. Bu durum karma şekilde beslenen bebeklerin yeterli miktarda anne sütü alamadıkları ve bu nedenle beslenmeye formüle

eklendiđi, ancak yinede bu bebeklerin yeterli miktarda beslenememesinden dolayı sarılık geliřtiđi dūřünūldū. Nitekim Giovanna ve ark.'ları (4) alıřmalarında beslenmenin formūla ile desteklenmesi durumunun sarılık geliřiminde bir risk faktōrū olduđunu bildirmişlerdir.

Yenidođan bebekte tartı kaybı hiperbilirubinemi için bir risk etmenidir (3,4,81 83, 89). Patolojik oranda tartı kaybı, bebeđin yetersiz beslendiđini ve enterohepatik bilirubin dōngūsünün arttıđını dolaylı olarak gōsterir. Bu yūzden bebeklerin sık aralıklarla emzirilmesi, gūnlūk sıvı ve kalori ihtiyaçlarının yeterli oranda sađlanması önerilmektedir. Çalıřmamızda patolojik tartı kaybı olan ve olmayan bebeklerin bilirubin deđerleri karřılařtırıldıđında, patolojik tartı kaybeden bebeklerde bilirubin deđerlerinin anlamlı olarak yūksək olduđu saptandı. Yine bu grupta ciddi hiperbilirubineminin ve kan deđiřimi uygulamasının anlamlı olarak daha fazla gōrūldūđū bulundu. Niestijl ve arkadařları (5) hiperbilirubinemiye önlemek için, %5 tartı kaybı olan bebeklerin daha sık emzirmelerini, %10 ve daha fazla tartı kaybı olan bebeklere anne sūtū yetersiz ise, ek besin verilmesi gerektiđini belirtmektedir. Ebbesen (90) ikizlerin bilirubin dūzeylerini karřılařtırdıđı çalıřmasında yūksək bilirubin deđerleri ile tartı kaybı arasında dođru orantı olduđunu bildirmiřtir. Kalıtsal ve çevresel etmenleri eřit olan ikiz bebeklerde yapılmıř bu çalıřma, tartı kaybının yūksək bilirubin deđerine neden olan bir risk etmeni olduđunu gōstermektedir.

Dođum řekli ile hiperbilirubinemi riskinin arařtırıldıđı çalıřmalarda, vakum ile dođumun ciddi hiperbilirubinemi geliřiminde bir risk etmeni olarak bildirilirken, sezaryen ile dođan bebeklerde sarılık geliřme riskinin daha dūřūk olduđu bildirilmiřtir (4,84). Vakum ile dođumlarda, doku hasarına bađlı olarak kanın damar dıřına geçmesiyle bilirubin yūkūnūn artması, hiperbilirubinemi geliřmesine katkıda bulunmaktadır (80). Çalıřmamızda vakumla dođan bebeklerin ortalama bilirubin dūzeylerini, diđer dođum řekillerinin bilirubin dūzeylerine gōre anlamlı olarak daha yūksək saptadık. Bu durum vakum ile dođumun sarılık geliřimi açısından bir risk etmeni olduđu bilgisini destekliyordu.

Yenidoğan dōneminde gelişen hiperbilirubinemiye yōnelik yapılan etiyolojik incelemelerde; en sık ABO uyυřmazlıđı (% 20-31,6), Rh uyυřmazlıđı (% 8-10), G6PDH eksikliği (%0,5-21), idrar yolu enfeksiyonu (%1-8), herediter sferositoz (%7-8), sepsis (% 1) ve hipotiroidi (%1-6) saptanmaktadır (12, 91-95).

Çalışmamızda en sık gōrūlen sarılık nedeni ABO uyυřmazlıđı %21,9 idi. Diđer etiyolojik neden olarak Rh uyυřmazlıđı % 5,2 ve ABO + Rh uyυřmazlıđı birlikteliği %2,1

saptandı. Çalışmamızda bulduğumuz değerler literatürde yayınlanan değerlere benzerlik göstermektedir.

Sarılık etiolojisindeki nedenlerin genetik ve coğrafi dağılım gösterdiği bilinmektedir. Bu bağlamda G6PD enzim eksikliği önemli yer almaktadır. G6PDH eksikliğinin ülkemizde özellikle Akdeniz bölgesinde sık görüldüğü bilinmektedir. Atay ve ark.'nın (96) sarılık nedeniyle fototerapi için yatırılan bebeklerde yaptıkları bir çalışmada olguların %3,8'inde, Yiğit ve ark.'larının (91) yaptıkları çalışmada ise %1,2 G6PDH eksikliği saptandığı bildirilmektedir. Kernikterus gelişen çocukların %31,5'inde ve kan değişimi yapılan bebeklerin %34,4'ünde G6PD enzim eksikliği olduğu saptanmıştır (97, 98). Ülkemizde Güneydoğu Anadolu bölgesinde Katar ve ark.'ları (99) kan değişimi yapılan zamanında doğmuş bebeklerde G6PD enzim eksikliği sıklığını %18 olarak bildirmişlerdir. Bizim olgularımızda ise G6PD enzim eksikliği oranı %0,6 gibi düşük saptandı.

Doğumsal hipotiroidili bebeklerin yaklaşık %10'unda uzayan ve yüksek düzeylere çıkabilen indirekt hiperbilirubinemi görülür. Tiroid hormonuyla tedaviye başladıktan hemen sonra sarılık geriler (1). Kılıç ve ark.'ları indirekt hiperbilirubinemi olgularında %5,7 oranında hipotiroidi, Öcal ve ark. nonhemolitik hiperbilirubinemili yenidoğanlarda %2,3 hipotiroidi bildirmişlerdir (92, 93). Yiğit ve ark.'larının yaptıkları çalışmada % 1 oranında hipotiroidi saptamışlardır (91). Biz de çalışmamızda bu oranı % 0,7 olarak saptadık. Kanada'da 258 ciddi hiperbilirubinemili olguda yapılmış bir çalışmada ise hipotiroidi tanımlı bir olgu olduğu bildirilmiştir (12). Çalışmamızda ciddi hiperbilirubinemi grubumuzda hipotiroidi saptamadık.

Yenidoğan bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu görülme sıklığı % 0,1-1' dir (2). İdrar yolu enfeksiyonlarının indirekt hiperbilirubinemi gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmekle birlikte, daha çok uzamış sarılıklı bebeklerde etiolojik bir neden olarak görülmektedir. Hiperbilirubinemi gelişiminde idrar yolu enfeksiyonunun literatürde bildirilen sıklığı farklılıklar göstermektedir (94,95). Biz çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonu sıklığını %0,7 olarak saptadık.

Sepsisin hangi mekanizmalarla sarılığa neden olduğu tartışmalıdır. Karaciğerin etkilenmesi ve hemoliz olası etkenlerdir. Enfeksiyonlar genellikle hem hemoliz hem de bilirubin metabolizmasında bozulmaya sebep olarak sarılığa neden olmaktadır (46). Tüm bebeklerimiz içinde sarılık nedeni ile getirilip sepsis düşünülen hasta oranımız %3,4

idi. Çalışmamızla uyumlu olarak; prospektif yapılan bir çalışmada indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla takip edilen 93 term yenidoğandan 3'ünde (%3,2) sepsis olduğu gözlenmiştir (100).

Yenidoğan döneminde görülen sarılık ile ilgili en endişe verici durum ciddi hiperbilirubinemi gelişimi ve kan değişimi ihtiyacının ortaya çıkmasıdır. Günümüzde halen kan değişimi uygulanan bebeklerin çoğunluğunda altta yatan her hangi bir etiyolojik neden bulunamamaktadır (12,99,101). Özellikle Rh uyuşmazlıklı annelerin uygun antenatal takibi ve bu gebelere RhoGram uygulamasının yaygın yapılması ile Rh uyuşmazlığına bağlı kan değişimi gereksinimi önemli oranda azalmıştır. Günümüzde kan değişimi nedenleri olarak Rh uyuşmazlığı %21-48, ABO uyuşmazlığı %19-34, G6PD eksikliği %9-34, prematürite %5-7, subgrup uyuşmazlığı %5 olduğu, bebeklerin %17-40'ında herhangi bir neden bulunmadığı bildirilmiştir (102-105).

Ciddi hiperbilirubinemi ve kan değişimi uygulanan hastalarda en sık görülen nedenin ABO uyuşmazlığı olduğu bildirilmektedir (12,99,101). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ciddi hiperbilirubinemisi olan hastalar ile kan değişimi uygulanan hastalarda ABO uyuşmazlığı en sık etiyolojik neden olarak bulunmuştur. Ciddi hiperbilirubinemi gelişiminde diğer önemli bir risk faktörü olan patolojik oranda tartı kaybının hastaların %21,1'inde saptandığı bildirilmiştir (12). Çalışmamızda da ciddi hiperbilirubinemisi olan grupta ciddi hiperbilirubinemisi olmayanlara göre patolojik tartı kaybının anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptandı. Günümüzde önlenebilir bir durum olması nedeniyle bebeklerde tartı kaybına bağlı ciddi hiperbilirubinemi görülmesi ve bu bebeklerde tartı kaybı nedeniyle kan değişimi uygulanma zorunluluğunun olması oldukça üzüntü vericidir. Doğumdan sonra ilk saatler içinde annelerin bebeklerini emzirmeye teşvik edilmesi ve doğumdan sonra belli bir protokol çerçevesinde emzirme eğitimi verilmesi, bebeklerin tartılarak takip edilmesi ile patolojik tartı kaybı ve buna bağlı gelişen ciddi hiperbilirubinemi ve dolayısıyla kan değişimi uygulanmasının önemli oranda önlenileceğini düşünmekteyiz.

Yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubinemi ile ilgili yapılan çalışmaların ortak bir yönü de bir çok hastada sarılık etiyolojisinin aydınlatılamaması ve bir nedene bağlanamamasıdır. Kanada'da 258 ciddi hiperbilirubinemili bebekte yapılan bir çalışmada olguların %64'ünde herhangi bir neden saptanamadığı bildirilmektedir (12). Guaran ve arkadaşlarının çalışmalarında %67,8 (106), başka bir çalışmada 207 term yenidoğanın %66,2'sinde etiyolojik neden bulunamamıştır (107). Bizim çalışmamızda tüm hastaların

%53,9'unda sarılık gelişimini açıklayacak bir neden saptayamadık. Bizce bu durum halen bir çok hekimin ve sağlık çalışanının sarılık ve komplikasyonlarından endişe duymasının asıl nedenidir. Çünkü sarılık gelişen her iki bebeğin birinde her hangi bir risk faktörü veya saptanabilecek bir patoloji olmaması, sağlıklı olarak taburcu edilen bir bebeğin her an sarılık nedeni ile tekrar yatması gerektiği olasılığını göstermektedir. Diğer bir deyişle günümüzde halen sarılık nedeni ile tedavi için yatırılan bebeklerin yarısı her hangi bir sorunu olmayan sağlıklı bebeklerdir.

Amerikan Pediatri Akademisi bildirisinde %12 üzerinde tartı kaybı olduğunda yüksek bilirubin değeri gelişme riskinin arttığını bildirmektedir (3). Sgro ve ark.'ları (12) ciddi hiperbilirubinemi saptanan ve evden gelen bebeklerde %10 üzerinde tartı kaybı oranını %21,1 olarak saptamışlardır. Katar ve ark.'ları (99) kan değişimi uygulanan bebeklerde evde doğumun yüksek olduğunu bu nedenle ne kadar tartı kaybı geliştiğini bilmediklerini ancak, bebeklerin %14'ünde dehidratasyon bulguları olduğunu bildirmişlerdir. Hastanemizde yapılan diğer bir çalışmada % 10'un üzerinde patolojik tartı kaybının ciddi hiperbilirubinemi ve kan değişimi için risk etmeni olduğu belirtilmiştir (101). Çalışmamızda ciddi hiperbilirubinemili hastalarda patolojik tartı kaybı oranımız % 20,4, kan değişimi uygulanan grupta ise %19,8 olarak bulundu. Patolojik tartı kaybının ciddi hiperbilirubinemi gelişmesinde ve dolaylı olarak kan değişimi uygulamasında ciddi bir risk etmeni olduğu görüldü.

Çalışmamızın diğer ilgi çeken bir bölümü toplumumuzun sarılık ile ilgili bilgi düzeyi idi. Çalışmamızda tüm grupta ailelerin bebekteki sarılığı üç ile dördüncü gün fark etmelerine rağmen bebeklerin iki gün evde bekletildikleri ve beşinci gün hastaneye getirilmiş olmalarıydı. Sgro ve ark.'ları ciddi hiperbilirubinemili bebeklerin %66'sının başvurudaki yaşının 111 saat (4-5 gün) olduğunu bildirmiştir (12). Çalışmamızda ise ciddi hiperbilirubinemi olan grubun getirilme gününü ortalama 6. gün olarak saptadık. Bu oran tüm gruba göre anlamlı olarak daha uzundu. Yani ciddi sarılığı gelişen bebekler hastaneye daha geç getirilmişlerdi. Bu nedenle doğum sonrası hastanede iken ailelerin sarılık gelişimi ve komplikasyonları konusunda bilgilendirilmesi ve sarılık saptandığında bebeğin hastaneye erken getirilmesinin öneminin vurgulanması gerekmektedir. Nitekim APA hastaneden taburcu edilen tüm ailelere bebekte gelişebilecek sarılık ile ilgili sözlü ve yazılı bilgi verilmesi gerektiğini bildirmektedir (3).

Fototerapi sırasında anne sütüne ilave olarak formüle verilmesinin fototerapi süresini kısalttığı bilinmektedir (80,108). Çalışmamızda hastaneye yatmadan önce sadece

anne sütüyle beslenen bebeklerde, fototerapi süresinin anlamlı olarak kısa olduğu görüldü. Bu gruptaki bebeklerde hiperbilirubineminin nedeni yetersiz anne sütü alımı olduğu düşünülerek, bebeklere fototerapi sırasında anne sütü yetersiz ise ek formüle verilmişti. Formüle ile beslenmenin bu grupta bilirubin enterohepatik döngüsünü azaltıp, bağırsak atılımını arttırmasıyla; fototerapi süresini kısalttığını düşünmekteyiz.

Anne sütü ile beslenmenin birçok avantajı olmasına rağmen, yenidoğanda artmış indirekt hiperbilirubinemi ve anne sütü arasında güçlü ilişkiyi belgeleyen çok sayıda doküman mevcuttur (78,84). Genel kanının aksine biz çalışmamızda anne sütü ile beslenenlerde kan değişimi uygulama ve ciddi hiperbilirubinemi oranının daha az olduğunu saptadık. Hastanemizde hem doğum yapmış annelere, hem de yatmakta olan hastaların annelerine emzirme eğitimi verilmekte ve eğitim hemşiresi tarafından takip edilmektedir. Yeterli emzirme danışmanlığı ile ilk haftada başarılı emzirme sağlananlarda ciddi hiperbilirubineminin azaltılabileceği bildirilmiştir (109).

Hastanemize sarılık nedeni ile yatırılarak tedavi alan bebeklerin beslenme durumu incelendiğinde; 2003 yılından itibaren anne sütü ile beslenme oranlarının ciddi oranda arttığı görülmektedir. Özellikle 2006 yılında bebek dostu hastane unvanı için yapılan çalışmalar sonunda 2007 yılında anne sütü kullanımının %90'ını geçtiğini görmekteyiz. Bununla ilişkili olarak sarılık nedeni ile yatırılan bebek sayısı 2007 yılında ciddi bir artış göstermiştir. Bu dönemde ısrarlı olarak sadece anne sütü kullanımı ile ilgili yapılan ulusal programlar sayesinde yalnız anne sütü oranı artarken bununla birlikte sarılık nedeni ile yatan bebek sayısında korale bir şekilde artış görülmüştür. Ancak bu konuda tam bir yorum yapabilmek için İstanbul ili içerisindeki diğer hastanelerin yalnız anne sütü kullanımı ve sarılık nedeni ile yatış oranlarının bilinmesi daha doğru olacaktır.

Katar ve ark.'ları (99) kan değişimi uygulanan zamanında doğmuş bebeklerin %75'inin sağlık kuruluşlarında doğduklarını bildirmişlerdir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada hiperbilirubinemi nedeniyle yatırılan zamanında doğmuş bebeklerin %94,1'inin sağlık kuruluşlarında doğdukları saptanmıştır (80). Yine kliniğimizde yapılan diğer bir çalışmada kan değişimi uygulanan zamanında doğmuş bebeklerin %89,9'unun bir sağlık kuruluşunda doğduğu saptanmıştır (101). Bizim çalışmamızda ise bir sağlık kuruluşunda doğanlar %96 oranında idi. Bu oranlar, halen ülkemizde yenidoğan sağlıklı bebeklerin doğum sonrası izleminin yetersiz olduğu ve hiperbilirubinemi gelişiminde risk etmenlerinin iyi değerlendirilmediğini göstermektedir. Risk etmenlerine göre yapılacak yakın takip sayesinde hiperbilirubineminin erken tanı ve tedavisinin sağlanacağı, bu sayede

hem kan değişimi uygulamasının sıklığının azalacağı, hem de bilirubin nedeni ile gelişen kernikterus olgularının azalacağı açıktır. Ancak, alışmamızda kan değişimi yapılan bebeklerin %21,9'unda risk etmeninin tanımlanamamış olması ve diğer çalışmalarda da benzer sonuçların bildirilmiş olması, taburcu olan yenidoğan her bebeğin hiperbilirubinemi açısından risk altında olduğunu göstermektedir.



6. SONUÇLAR

Ocak 2000- Aralık 2009 tarihleri arasında sarılık nedeni ile yatırılan ve tedavi edilen 1570 bebeğin dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Verileri tam olan 1335 hasta çalışmaya alındı.

Aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Çalışmaya alınan bebeklerin 769'u erkek (% 57,6), 566'sı kız (%42,4) idi.
2. Hastaların doğum ağırlıkları 1500 gr ile 5195 gr (ortalama 3082±533) arasında değişmekteydi.
3. Bebeklerin 837'si (%62,7) normal spontan vajinal yolla, 445'i (%33,3) sezaryen ile 53'ü (%4) vakum ile doğmuştu.
4. TSB düzeyleri ile karşılaştırıldığında erkek cinsiyet yüksek bilirubin düzeyleri için risk etmeni olduğu saptandı. Erkek cinsiyet bir risk etmenidir.
5. Vakum ile doğanlar ile diğer iki grubun ortalama TSB düzeyleri karşılaştırıldığında vakum ile doğumun ortalama TSB düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Vakum ile doğum sarılık için bir risk etmenidir.
6. En sık saptanan etiyolojik nedenler: ABO uyuşmazlığı 293 (%21,9) hastada, Rh uyuşmazlığı 70 hastada (%5,2) tek başına, 28 hastada (%2,1) ise ABO uyuşmazlığı ile birlikteydi. Bebeklerin 722'sinde (%53,9) sarılık nedeni bulunamadı.
7. Patolojik tartı kaybı olan bebeklerde ciddi hiperbilirubineminin ve kan değişimi uygulama oranlarının daha fazla görüldüğü saptandı.
8. Karma beslenen bebeklerde, anne sütü ile beslenen bebeklere göre ciddi hiperbilirubineminin 1,4 kat daha fazla görüldüğü saptandı.
9. Anne sütü ile beslenen hiperbilirubinemili bebeklerde fototerapi süresinin daha kısa olduğu belirlendi.
10. Karma ve formüle ile beslenen bebeklerde kan değişimi uygulanma oranı daha fazla, anne sütü ile beslenenlerde daha az olarak saptandı.
11. Tüm hasta grubunda ailelerin sarılığı 3,5 günde fark etmelerine rağmen hastaneye getirilişinin 5,2 günde olduğu, ailelerin sarılık konusunda yeterli bilgilerinin olmaması nedeniyle bebeklerin 2 gün evde bekletildikleri saptandı.
12. Ciddi hiperbilirubinemi gelişiminde patolojik oranda tartı kaybı varlığı ve bebeğin normal doğum ile doğma özelliğinin olması risk faktörleri olarak saptanırken, cinsiyet ve ilk bebek olmanın risk faktörü olmadığı belirlendi.

Sonuç olarak, indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle yatışı yapılan yenidoğanlar, günümüzde halen yenidoğan ünitelerine yatırılan hastaların en büyük kısmını oluşturmaktadır. Çalışmamızda ciddi hiperbilirubinemi gelişmesi açısından patolojik oranda tartı kaybının risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ayrıca anne sütü ile beslenen bebeklerde, ciddi hiperbilirubinemi ve kan değişimi oranlarının daha düşük olduğunu gördük. Bu nedenle doğumdan sonra anne ve bebeğin taburcu edilmeden önce; bebeğin hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi, annelerin doğumdan hemen sonra emzirme konusunda teşvik edilmeleri, ailelerin yetersiz beslenme ve dehidratasyon bulguları konusunda eğitilmeleri, hastanelerin hiperbilirubineminin tanı ve takibinde belirli bir protokol oluşturması yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi gelişme sıklığını azaltacaktır.



7. KAYNAKLAR

- 1- Stoll BJ, Blood Disorders In: Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF, editors. Nelson textbook of pediatrics, 18th ed. Elsevier, Philadelphia, 2007
- 2- McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. Avery's Disease of the Newborn , Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1033-1043
- 3- American Academy of Pediatrics, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn infant 35 or more weeks of gestation. Clinical Practice Guideline. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Pediatrics 114: 297-316, 2004
- 4- Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? Pediatrics 2001; 107: 41- 4.
- 5- Niestijl AL, Sauer PJ. Breast feeding during the first fewdays after birth: sometimes insufficient. Ned Tijdschr Geneeskde 2004; 148: 504- 5.
- 6- Ip S, Chung M, Kulig J, et al and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 2004; 114: 130- 53.
- 7- Maisels MJ, Avery G, Fletcher MA, MacDonald M.G (eds). Jaundice Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn. Philadelphia Lipincott Williams and Wilkins. pp 765-819, 1998.
- 8- Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds, Neonatal Perinatal Medicine. Disease of the fetus and infants, St. Louis , Mosby- Year Book, 1997 ,pp 1345-1389.
- 9- Gartner LM. Neonatal jaundice. Pediatr Rev 1994; 15: 422-432.
- 10- Hansen TW. Guidelines for treatment of neonatal jaundice. is there a place for evidence - based medicine, Acta Pediatr 2001 Mar; 90:292-95
- 11- Alpay F, Öztürk A. Yenidoğan sarılığı. Türkiye Klinikleri J Ped Sp Iss 2(7): 689-697, 2004.
- 12- Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. CMAJ 175: 587-90, 2006
- 13- Khoury MJ, Calle EE. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. AJDC 142: 1065-1069, 1988.

- 14- Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt hiperbilirubinemi. Dağoğlu T. Neonatoloji. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd 50: 453-455, 2000.
- 15- Jahrig D, Jahrig K, Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. Acta Padiatr Scand, Suppl 360: 101-107, 1989.
- 16- Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. Pediatrics 101: 995-998, 1998.
- 17- Hansen R. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. In; Maisels MJ, Watchko JP. Neonatal jaundice monographs in Clinical Pediatrics. Singapore: Harwood Academic Publishers: 3-20, 2000.
- 18- Oran O, Gürakan B. Bilirubin metabolizması. Katkı Pediatri Dergisi 16: 667-669, 1995.
- 19- Notoronianni L. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. Clin Pharmacokinet 18: 20-36, 1990.
- 20- McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. Avery's Disease of the Newborn 7th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 995-1002, 1998.
- 21- Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. Pediatric Neuroloji 29: 410-421, 2003.
- 22- Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med Padiatr 341: 581-590, 2001
- 23- Garther LM, Hershel M. Jaundice and breastfeeding. Padiatr Clin North Am 48: 389-399, 2001.
- 24- Meredith L. Hyperbilirubinemia in the Term Newborn. Am Fam Physician 65: 599-606, 2002.
- 25- Zanardo V, Golin R, Amato M, Favaro F, Faggian D. Cytokines in Human Colostrum and Neonatal Jaundice. Padiatr Res 62: 191-194, 2007.
- 26- Practice parameter management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. Pediatrics 94(4): 558-562, 1994.
- 27- Hamosh. M. Breast milk Jaundice. J Padiatr Gastroenterol Nutr 11:145-149,1990.
- 28- Chavez GF, Mulinare J, Edmonds LD. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. JAMA 1991; 265: 3270-3274.
- 29- Alpay F. Rh immunizasyonu ve hidrops fetalis oluşumu X. Ulusal Neonatoloji Kongresi, kongre kitabı, 35-39, 2000.

- 30- Doyle JJ, Schmidt B, Blanch V, Zipursk A. Hematology. In Avery GB, Fletcher M.A, McDonald M.G eds. Neonatology, pathophysiology and the management of the Newborn, Philadelphia, Lippincott Comopany: 1045-1092, 1999.
- 31- Falterman CG, Richardson CJ. Transfusion reaction due to unrecognized ABO hemolytic disease of the newborn infant. *J Pediatr* 97: 812, 1980.
- 32- Çoban A. Yenidoğanda Sarılık. *Pediatrici. Neyzi O, Ertuğrul T.(editörleri). Nobel Tıp Kitabevleri Ltd, Üçüncü Baskı: 402-421, 2002.*
- 33- Köksal N. Hemolitik anemi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji BD, Bursa. *Türkiye Klinikleri J Ped* 2:747-753, 2004.
- 34- Olivieri NF. Fetal erythropoiesis and the diagnosis and treatment of hemoglobin disorders in the fetus and child. *Semin Perinatol* 21: 63-69, 1997.
- 35- Luzzatto L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype. *Haematologica*. 2006;91:1303–1306.
- 36- Beutler E, Westwood B, Prchal JT, Vaca G, Baronciani L. New glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations from various ethnic groups. *Blood*: 1;80, 255-256, 1992.
- 37- Calabro V, Giacobbe A, Vallone D, et al. Genetic heterogeneity at the glucose-6-phosphate dehydrogenase locus in southern Italy: a study on a population from the Matera district. *Hum Genet* 1990; 86: 49-53.
- 38- Say S, Ozand P, Berkel I. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Acta Paediat Scand* 1965; 54: 320-5.
- 39- Yüregir GT, Isbir T. Çukurova'da HbS ve G6PD enzim eksikliği ve aralarındaki ilişki. *Doğa Tıp Ecz* 1984; 8: 232-44.
- 40- Kilinc Y. The incidence of glucose 6 phosphate dehydrogenase defgiciency in cord blood in midsouth part of Turkey. *C.U Tıp Fak Dergisi*, 1982; 3: 229-32.
- 41- Satar M, Atici A, Oktay R. The influence of clinical status on total bilirubin binding capacity in newborn infants. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 43-5.
- 42- Altay C, Gumruk F. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey *Turk J Hematol* 2008; 25: 1-7
- 43- Glader B. Hereditary hemolytic anemias due to red blood cell enzyme disorders. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009; 933-55.

- 44- Satar M, Kilinc Y, Tanyeli A, Tok M, Etiz L. Yenidogan bebeklerde hiperbilirubinemi ile glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikligi arasindaki iliski. Cerrahpasa Tip Fak Derg 1990; 21: 51-4.
- 45- Beutler E. G6PD deficiency. Blood 1994; 84: 3613-36.
- 46- Özalp İ, Yiğit S. İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım. Katkı Pediatri dergisi 16(5): 680-700, 1995.
- 47- Dursun A, Yüce A. Kalıtsal metabolik hastalıklarda karaciger tutulumu. Hepatoloji. Katkı Pediatri Dergisi 29: 236-244, 2007.
- 48- Çoban A. Yenidoğanda uzamış sarılıklar. Çocuk Dergisi 2(3): 154-160, 2002.
- 49- Hamsen TWR. Pionners in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. Pediatrics 106: e15, 2000
- 50- AAP Subcommittee on Neonatal hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus. Pediatrics 108: 763-765, 2001.
- 51- Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and emergent management. Semin Fetal Neonatal Med 11:214-224, 2006.
- 52- Bratlid D. Criteria for treatment of neonatal jaundice. J Perinatol 21: 88-92, 2001.
- 53- Steffensrud S,. Hyperbilirubinemia in term and near-term infants: Kernicterus on the rise. Newborn and Infant Nursing Reviews 2004: 4:191-200.
- 54- Schwoebel A, Bhutani VK, Johnston L. Kernicterus: A " Neverevent" in healthy term and near-term newborns. Newborn and Infant Nursing Reviews 2004: 4;201-10.
- 55- Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. Pediatr Clin North Am 51: 843-861, 2004.
- 56- Çoban A. İndirekt hiperbilirubinemi tedavisi. Güncel Pediatri Dergisi 4(Suppl 1): 1114-1117, 2006.
- 57- Newman TB, Maisels MJ. Less aggressive treatment of neonatal jaundice and reports of kernicterus: lessons about practice guidelines. Pediatrics 105: 242-245, 2000.
- 58- Yurdakök M. Hiperbilirubinemide ışık ve ilaç tedavisi. Katkı Pediatri Dergisi 5: 722-744, 1995.
- 59- Acunas B. Hiperbilirubinemide tedavi. Güncel Pediatri Dergisi, 114-118, 2004.

- 60- Mishra S, Agarwal R, Deorari AK and Paul VK. Jaundice in the newborns. *Indian J Pediatr* 75(2): 157-163, 2008.
- 61- Ennever JF. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 17: 407-478,1990.
- 62- Wu PYK, Hogman JE, Kirkpatrick BV. et al. Metabolic aspects of phototherapy. *Pediatrics* 75: 427-433, 1985.
- 63- Odell GB, Cohen SN, Gordes eh. Administration of albumin in the management of hyperbilirubinemia by exchange transfusions. *Pediatrics* 30: 613-621,1962.
- 64- Lazar L, Litwin A, Nerlob P. Phototherapy for neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia. Analysis of rebound and indications for discontinuing phototherapy. *Clin Pediatr* 32: 264-267, 1993.
- 65- Ham WT, Mueller HA, Sliney DH. Retinal sensitivity to damage from short wavelength light. *Nature* 260: 153-155,1976.
- 66- Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *N Engl J Med* 338(22): m1572-1576, 1998.
- 67- Karadag A, Demirin H, Dogan DG, Aslan M, Tatli MM. Phototherapy, hyperbilirubinemia and genotoxicity in newborns. *Mutat Res.* 2010 Mar 29;697(1-2):68; author reply 69. Epub 2010 Jan 21.
- 68- Tutulmaz Z, Dallar Y, Tanyer G, Özkan B, Siklar Z. Yenidoğan döneminde kan değişimi yapılan çocukların takibi ile hapatit B ve hepatit C taraması. *MN-Klinik bilimler* 6(4): 482-486, 2000.
- 69- Madan A, Mac Mohan JR, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. In Taeush HW, Ballard RA, Cleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*, eighth ed. Philadelphia; WB Saunders, 1226-1256, 2007
- 70- Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş, Korkmaz A, Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2009: 108
- 71- Gottstein R, Cooke R. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F6-F10
- 72- Mohammadzadeh A, Farhat ASH, Iranpour R Effect of clofibrate in jaundiced term newborns. *Indian J Pediatr.* 2005 Feb;72(2):123-6

- 73- Martinez JC, Garcia HO, Otheguy LE, Drummond GS, Kappas A. Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn- mesoporphyrin. *Pediatrics*. 1999 Jan;103(1):1-5.
- 74- Kappas A, Drummond GS, Munson DP, Marshall JR. Sn-mesoporphyrin interdiction of severe hyperbilirubinemia in Jehovah's Witness newborns as an alternative to exchange transfusion. *Pediatrics*. 2001;108: 1374–1377
- 75- Suresh G, Martin CL, Soll R. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2
- 76- Çetinkaya S, Özünlü T. Exchange transfüzyon. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2(6): 127-145, 2007.
- 77- Dubowitz LM, Dubowitz V, Palmer P, Verghote M. A new approach to the neurological assessment of the preterm and fullterm newborn infant. *Brain Dev* 1980; 2: 3-14
- 78- American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics*. 1994
- 79- Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics*. 1999 Nov; 104(5 Pt 2):1198-203.
- 80- Bülbül A, Okan F, Uslu S, İşci E, Nuhoglu A. Term bebeklerde hiperbilirubineminin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin araştırılması. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 204-10.
- 81- Raskin A, David M, Peksin B, et al. The role of umbilicalcord alpha fetoprotein as a screening tool for neonatal hyperbilirubinemia. *Am J Perinatol* 2004; 21: 93- 8.
- 82- Hintz SR, Gaylord TD, Oh W, et al; NICHD, Neonatal Research Network. Serum bilirubin levels at 72 hours by selected characteristics in breastfed and formula-fed term infants delivered by cesarean section. *Acta Paediatr* 2001; 90: 776-81.
- 83- Kalkan I, Heljic S, Dzinovic A, Kurtagic S, Maksic H. Neonatal hyperbilirubinemia: evaluation and treatment. *Med Arh* 1999; 53: 43- 5.
- 84- Osborn L.M., Reiff M.L., Bolus R. Jaundice in the full- Term Neonate, *Pediatrics*, 73: 520-525,1984.
- 85- Polat A, Öktem F, Koç H. Yenidoğan hiperbilirubinemili 963 hastanın değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri Pediatri*;2,26-30,1993.

- 86- Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003; 112: 1264-73.
- 87-87- Alpay F. Sarılık. İçinde: Yurdakök M, Erdem G (yazarlar). *Neonatoloji*. 1. baskı Ankara: Alp Ofset 2004: 559- 78.
- 88- Schneider AP: Breast Milk Jaundice in the newborn. *JAMA* 1986; 255: 3270- 4.
- 89- Bertini G, Dani C, Pezzati M, Rubaltelli FF. Prevention of bilirubin encephalopathy. *Biol Neonate* 2001; 79: 219- 23.
- 90- Ebbesen F, Mortensen BB. Difference in plasma bilirubin concentration between monozygotic and dizygotic newborn twins. *Acta Paediatr* 2003; 92: 569- 73.
- 91- Yiğit Ö, Sezgin B, Özgürhan G, Cambaz N. İndirekt Hiperbilirubinemili Olguların Değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi*, Cilt 2, Sayı 2, 2006
- 92- Öcal G, Abal G, Arsan S, Kuyucu N, Uçkan D, Bafllkan S. Yenidoğanda nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi. *Ankara Tıp Mecmuası* 1988; 41: 657-666.
- 93- Kılıç İ, Ergin H, Çakaloz İ. Yenidoğan dönemi indirekt hiperbilirubinemi olgularımızın değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatri* 2005; 14: 20-25.
- 94- Bilgen H, Ozek E, Unver T, Biyikli N, Alpay H, Cebeci D. Urinary tract infection and hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr*. 2006 Jan-Mar;48(1):51-5.
- 95- Ünal S, Eker S, İndirekt Hiperbilirubinemili Yenidoğanların Geriye Dönük Olarak Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17(4):223-9
- 96- Atay E, Bozaykut A, Ipek IO. G6PDH deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 52: 56-8, 2006.
- 97- Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140:396-403.
- 98- Owa JA, Ogunlesi TA. Why we are still doing so many exchange blood transfusion for neonatal jaundice in Nigeria. *World J Pediatr* 2009;5:51-5.
- 99- Katar S, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Kernicterus of South-East Anatolia. *J Pediatr Hematol Oncol* _ Volume 29, Number 5, May 2007.
- 100- Linder N, Yatsiv I, Tsur M, Matoth I, Hoffman B, Yevin R, Tamir I. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of septicemia in the newborn. *Israel J Perinatol* 8(4): 325-327, 1988.

- 101- Bülbül A, Okan F, Uslu S, Cigerci N, Nuhoğlu A. Hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi uygulanan zamanında doğmuş bebeklerin klinik özellikleri ve kan değişimi nedenleri Türk Ped Arş 2007; 42: 107-11
- 102- Badiee Z. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia: experience in Isfahan, Iran. Singapore Med J 2007;48:421-23.
- 103- Jackson CJ. Adverse events associated with Exchange transfusion in healthy and ill newborns. Pediatrics 1997;99:E7.
- 104- Manning D, Todd P, Maxwell M, Jane Platt M. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F342-46.
- 105- Sanpavat S. Exchange transfusion and its morbidity in ten-year period at King Chulalongkorn Hospital. J Med Assoc Thai 2005;88:588-92.
- 106- Guaran RL, Drew JH, Watkins AM. Jaundice: clinical practice in 88,000 liveborn infants. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1992 Aug;32(3):186-92.
- 107- Beşli EB, Metin F, Yükselgüngör H, İşcan M, Özçay S. Kliniğimizde izlenen 207 hiperbilirubinemili term yenidoğanın retrospektif değerlendirilmesi. Göztepe Tıp Dergisi 17: 151-153, 2002
- 108- Tan KL. Decreased response to phototherapy for neonatal jaundice in breast-fed infants. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 1187- 90.
- 109- Glenn R. Gourley. Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. Seminars in Neonatology Volume 7, Issue 2, April 2002, Pages 135-141