

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**GÖBEK KORDONU
ALFA-FETOPROTEİN DÜZEYİ İLE
NEONATAL HİPERBİLİRUBİNEMİ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Canan CAYMAZ KUZDAN

(Tez Danışmanı : Prof. Dr. Asuman ÇELENK ÇOBAN)

**İSTANBUL
(2006)**

Bu tez İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu' nca desteklenmiştir (T-578/17032005)

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**GÖBEK KORDONU
ALFA-FETOPROTEİN DÜZEYİ İLE
NEONATAL HİPERBİLİRUBİNEMİ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Canan CAYMAZ KUZDAN

(Tez Danışmanı : Prof. Dr. Asuman ÇELENK ÇOBAN)

**İSTANBUL
(2006)**

Bu tez İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu' nca desteklenmiştir (T-578/17032005)

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, devamlı ilgi, destek ve katkılarını gördüğüm değerli hocamlarıma,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım halen görevlerine devam etmekte olan asistan ve mezun olan tüm uzman arkadaşlarıma, özveriyle çalışan servis hemşire ve çalışanlarına,

Çalışma kanlarının toplanması, saklanması ve çalışılması sırasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ümit TÜRKOĞLU' na ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Çalışmanın her aşamasında bana yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Asuman (ÇELENK) ÇOBAN' a,

Asistanlığım süresinde geçirdiğim hastalığım sırasında yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Gülay CAN, Prof. Dr. Rüveyde BUNDAK, Prof. Dr. İlmay Bilge ve Doç. Dr. Firdevs BAŞ' a,

Beni büyüten, okutan, iyiyi ve güzeli öğreten, her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşime,

Sıkıntılı anlarımda devamlı yanımda olan sevgili eşime,

Sevgisi ve desteğini esirgemeyen Fatma anneme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Canan (CAYMAZ) KUZDAN

Ağustos 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa Numarası
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II-III
KISALTMALAR	IV
TABLolar ve ŞEKİLLER	V-VI
ÖZET	VII-VIII
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	IX-X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hiperbilirubinemi	2
2.1.1. Bilirubin metabolizması	2
2.1.1.1. Fetal bilirubin metabolizması	3
2.1.1.2. Neonatal bilirubin metabolizması	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.2.1. Genetik, etnik, ailesel faktörler	4
2.1.2.2. Maternal ve obstetrik faktörler	6
2.1.2.3. Bebeğe ait faktörler	6
2.1.2.4. Çevresel faktörler	7
2.1.3. Sağlıklı yenidoğanlarda sarılık	8
2.1.3.1. Fizyolojik sarılık	9
2.1.3.2. Patolojik sarılıklar	11
2.1.4. Bilirubin toksisitesi	14
2.1.4.1. Kernikterus	14
2.1.5. Yenidoğan sarılığında tedavi	16
2.1.5.1. Önlenmesi	16
2.1.5.2. Yenidoğan sarılıklarında tedavi yöntemleri	17
2.1.6. Erken taburcu edilme ve yenidoğan sarılığı	19
2.1.7. Hiperbilirubineminin öngörülmesi	20
2.1.7.1. Sarılığın görsel olarak değerlendirilmesi	21
2.1.7.2. Klinik risk faktörleri	21
2.1.7.3. Transkutan bilirubin ölçümü (TcB)	21
2.1.7.4. Total serum bilirubin düzeyi (TSB)	22

2.1.7.5. End-tidal karbonmonoksit (ETCO)	25
2.2. Hiperbilirubineminin öngörülmesi ve alfa-fetoprotein (AFP)	25
2.2.1. Alfa- fetoprotein	26
2.2.1.1. Hamilelikte alfa-fetoprotein	26
2.2.1.2. Prenatal tanıda AFP'nin yeri	29
2.2.2. Hiperbilirubineminin öngörülmesinde AFP'nin yeri	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışma grubu	31
3.1.1. Vakaların antropometrik ölçümleri	32
3.2. Laboratuvar değerlendirmeleri	32
3.2.1. Hematokrit ve total bilirubin düzeylerinin ölçümü	32
3.2.2. Alfa-fetoprotein düzeyinin ölçümü	32
3.3. Vakaların gruplandırılması	33
3.4. İstatistiksel değerlendirme	33
4. BULGULAR	35
4.1. Vakalara ilişkin genel özellikler	35
4.2. Bilirubin değerleri ve bu değerlere göre gruplandırılan olguların genel özellikleri	36
4.3. Alfa-fetoprotein düzeyi	41
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	64
8.1. Ek-1 Hasta bilgi formu	64
9. ÖZGEÇMİŞ	66

KISALTMALAR (Alfabetik sıraya göre)

AFP	Alfa-fetoprotein
AGA	Gestasyon haftasına uygun tartılı (“Appropriate for gestational age”)
ASAFP	Amniyotik sıvıda alfa-fetoprotein
BIND	Bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon (“Bilirubin induced neurologic dysfunction”)
ETCO	End-tidal karbonmonoksit (“End tidal carbon monoxide”)
FNR	Yanlış negatif oran (“False negative results”)
FPR	Yanlış pozitif oran (“False positive results”)
FSAFP	Fetal serumda alfa-fetoprotein
G6PD	Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
İvİg	İntravenöz immunoglobulin
LGA	Gestasyon haftasına göre fazla tartılı (“Large for gestational age”)
MoM	“Multiples of Median”
MSAFP	Maternal serumda alfa-fetoprotein
NPV	Negatif öngörü değeri (“Negative predictive value”)
PPV	Pozitif öngörü değeri (“Positive predictive value”)
RES	Retiküloendotelyal sistem
SAT	Son adet tarihi
SGA	Gestasyon haftasına göre düşük tartılı (“Small for gestational age”)
TcB	Transkutan bilirubin
TSB	Total serum bilirubin
UDPGT	Uridin difosfoglükuronil transferaz
UGT1A1	Uridin difosfoglükuronil transferaz 1 A 1

TABLOLAR ve ŞEKİLLER

TABLÖLAR

Tablo numarası	Konu	Sayfa numarası
Tablo 1	Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi nedenleri	10
Tablo 2	Patolojik sarılıklı yenidoğanların laboratuvar değerlendirmesi	12
Tablo 3	Gebelik haftası 35 hafta ve sonrasında doğan hiperbilirubinemili yenidoğanların izleminde öneriler (Amerikan Pediatri Akademisi)	17
Tablo 4	Ciddi hiperbilirubinemi gelişmesinde risk faktörleri (≥ 35 GH' da doğan bebeklerde)	23
Tablo 5	Taburculuk öncesi saatlere göre total serum bilirubin risk bölgeleri ve hastalık olasılığı	24
Tablo 6	İlk 72 saatte taburcu olmuş yenidoğanların izlem planı	25
Tablo 7	Çalışmaya alınmama kriterleri	31
Tablo 8	Tüm gruba ilişkin genel özellikler	35
Tablo 9	Çalışma grubundaki vakaların doğum şekli ve intrauterin büyüme özellikleri	36
Tablo 10	Formül süt eklenme nedenleri	36
Tablo 11	Cinsiyete göre ortalama, total bilirubin, günlük tartı kaybı	37
Tablo 12	Bilirubin değeri <40 p ve ≥ 40 . p olan vakaların genel özellikleri	38
Tablo 13	Bilirubin değeri 40. persantile göre ayrılan iki grubun patolojik tartı kaybı, intrauterin büyüme durumu ve doğum şekline göre karşılaştırılması	39
Tablo 14	Bilirubin değeri < 75 . p ve ≥ 75 . p olan vakaların genel özellikleri	40
Tablo 15	Bilirubin değeri 75. persantile göre ayrılan iki grubun patolojik tartı kaybı, intrauterin büyüme durumu ve doğum şekline göre karşılaştırılması	41
Tablo 16	Cinsiyetlere göre AFP düzeyleri	42
Tablo 17	AFP değerine göre tüm vakaların gruplandırılması	44
Tablo 18	AFP değerleri <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l; <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan vakaların total bilirubin düzeyleri	44

Tablo 19	TSB' nin 40. persantil değerlerine göre ayrılan iki grubun değişik AFP sınır değerlerine göre karşılaştırılması	45
Tablo 20	AFP değerlerinin 40. persantile göre duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV	46
Tablo 21	TSB' nin 75. persantil değerlerine göre ayrılan iki grubun değişik AFP sınır değerlerine göre karşılaştırılması	47
Tablo 22	AFP değerlerinin 75. persantile göre duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV	48
Tablo 23	Bulguların Özeti	49-50

ŞEKİLLER

Şekil numarası	Konu	Sayfa numarası
Şekil 1	Postnatal yaşa göre bilirubin nomogramı	24
Şekil 2	Total bilirubin değerleri ile kordon kanı AFP arasındaki ilişkiyi gösteren lineer regresyon analizi	42
Şekil 3	Bilirubin persantil değerleri ile kordon kanı AFP arasındaki ilişkiyi gösteren lineer regresyon analizi	43

ÖZET

GÖBEK KORDONU ALFA-FETOPROTEİN DÜZEYİ İLE NEONATAL HİPERBİLİRUBİNEMİ İLİŞKİSİ

Neonatal hiperbilirubinemi yenidoğanların en sık karşılaşılan sorunlarından biridir. Sağlıklı, miadında doğan yenidoğanların %60'ında, preterm yenidoğanların %80'inde olmak üzere yaşamın ilk haftasında sarılık görülür. Ciddi indirekt hiperbilirubinemi yetersiz tedavi yapıldığında nörotoksositeye neden olabilir. Ancak hiperbilirubineminin gelişmesini ve ağırlığını öngören bir gösterge henüz bulunamamıştır.

Alfa-fetoprotein (AFP) karaciğer matürasyonunu yansıttığı ve neonatal hiperbilirubineminin ciddiyetini öngörebileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Bu az sayıdaki ve az sayıda bebekle yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmada kordon kanı AFP düzeyi ile neonatal hiperbilirubinemi ilişkisi araştırıldı.

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Mart 2005-Ekim 2005 ayları arasında doğan 504 miadında yenidoğan alındı. Coombs pozitif Rh uygunsuzluğu ve ABO uygunsuzluğu veya hemolitik sarılığı olan; asfiksi, konjenital anomali, damar dışına kanama bulgusu saptanan yenidoğanlar çalışmaya alınmadı. Vakaların kordon kanında AFP düzeyi ölçüldü. Sarılık gelişenlerde hemen, diğerlerinde ise taburculukları sırasında tarama testi alınması sırasında kapiller bilirubin düzeyine bakıldı.

Bilirubin değerleri ile AFP düzeyleri logaritmik skala kullanılarak lineer regresyon analizi ile karşılaştırıldı. Ayrıca bilirubin değerlerinin bakıldığı postnatal yaş değişken olduğundan bilirubin değerleri yaşa göre bilirubin nomogramına göre 2 şekilde gruplandırılarak göbek kordonu AFP düzeyi ile bilirubin persantil değerleri karşılaştırıldı.

VIII

Ortalama göbek kordonu AFP düzeyi 49.1 ± 44.9 mg/l (1.1-396.2 mg/l) , ortalama total serum bilirubin (TSB) değeri 5.8 ± 3.1 (1-19.4) mg/dl, ortalama bilirubin bakılma yaşı 37 ± 23.2 (12-144) saat olarak saptandı. Vakaların göbek kordonu AFP ve TSB düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Ancak bu korelasyon zayıf derecedeydi ($r = 0.187$ $p < 0.001$). AFP değerleri ile bilirubinin postnatal yaşa uygun persantil değerleri karşılaştırıldığında da zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,113$, $p < 0.001$). Göbek kordonu AFP düzeyleri <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l ; <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan vakaların bilirubin persantil değerlerine göre ayrılmış gruplarda karşılaştırılmasında bilirubin düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak; AFP düzeyleri ile TSB ve postnatal yaşa göre bilirubin persantil değerleri arasında anlamlı korelasyon vardı. Ancak bu korelasyonlar zayıf derecedeydi. Göbek kordonu AFP düzeyinin hiperbilirubinemi yönünden risk altında olan yenidoğanları belirlemede güçlü bir öngörü aracı olmadığı kanısına varıldı.

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA AND UMBILICAL CORD ALPHA FETOPROTEIN LEVEL

Neonatal hyperbilirubinemia is one of the most common problems in the newborn period. Neonatal jaundice is seen in 60% of term and 80% of preterm newborns. Severe indirect hyperbilirubinemia can cause neurotoxicity if not treated properly. But there isn't any test to predict the development severe hyperbilirubinemia.

There are few studies with few patients suggesting that alpha-fetoprotein (AFP) levels can predict the maturity of the liver and severity of hyperbilirubinemia. But the results of these studies are inconsistent. In our study, the relationship of umbilical cord AFP level and neonatal hyperbilirubinemia was investigated.

Five hundreds and four full term newborns born in Obstetrics and Gynecology Departments of Istanbul Medical Faculty and Sisli Etfal Hospital were included in the study. Newborns with Coombs positive Rh or ABO incompatibility, hemolytic jaundice, asfixia and congenital anomalies were excluded from the study. AFP levels were measured from blood samples derived from umbilical cords of the patients. Capillary blood samples for bilirubin level determinations were drawn from each newborn along with the routine phenylketonuria screening, but immediately from newborns with jaundice.

Bilirubin and AFP levels were compared by lineer regression using logarythmic scala. Because the postnatal ages at which bilirubin levels measured showed variations, bilirubin levels also were grouped according to bilirubin nomograms ($<40.p$ and $\geq 40.p$; $<75.p$ and $\geq 75.p$) and compared with umbilical cord AFP levels.

Mean umbilical cord AFP level, mean total serum bilirubin level (TSB) and mean age at which the bilirubin level was determined, were 49.1 ± 44.9 mg/l (1.1-396.2 mg/l) , 5.8 ± 3.1 (1-19.4) mg/dl, 37 ± 23.2 (12-144) hours respectively. A significant but weak correlation ($r = 0.187$, $p < 0.001$) was found between umbilical cord AFP and TSB levels. Also a significant weak correlation ($r = 0.113$, $p < 0.001$) was found between AFP levels and bilirubin

percentile values. There was no significant difference in bilirubin levels between cases with umbilical cord AFP levels <100 mg/l and ≥ 100 mg/l; <140 mg/l and ≥ 140 mg/l compared according to bilirubin percentile groups.

As a result, there was a significant correlation between umbilical cord AFP levels and TSB levels and bilirubin percentile values. But these correlations were weak. Umbilical cord AFP measurement is not a strong predictor for determination of newborns who were at risk for hyperbilirubinemia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperbilirubinemi yenidoğanların sık karşılaşılan sorunlarından biridir. Sarılıklı yenidoğanların çoğu sağlıklı olarak görünürler, ancak bilirubinin santral sinir sistemine olası toksik etkisi endişe verici bir durumdur(1). Sağlıklı, term yenidoğanlarda bile nörolojik sekellere neden olabilir(2).

Özellikle siyah ırkta sarılık görülme oranının beyaz ırka göre daha düşük olduğu, Doğu Asya ve Doğu Akdeniz ülkelerinde ise sarılığın daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu nedenle sarılığa tek bir yaklaşım şeklinin dünyanın her yerinde uygulanması doğru olmayabilir. (1). Bu yüzden her toplumun postnatal yaşa göre bilirubin persantil sınırlarını tanımlaması ve bu değerlere göre yaklaşım ve tedavinin belirlenmesi önerilmektedir(1,3,4).

Neonatal sarılık ayırıcı tanısı ve tedavisi güç bir durumdur. Yaşamın ilk haftasında yenidoğanların en sık hastaneye tekrar yatış nedenidir(5). Neonatal hiperbilirubineminin erken tanı ve tedavisiyle oluşabilecek komplikasyonlar önlenabilir. Hiperbilirubinemi açısından riskli yenidoğanlar saptanabilirse bu yenidoğanların izlenerek hiperbilirubineminin erken tanı ve tedavisi sağlanabilir. Ancak neonatal hiperbilirubineminin gelişmesini ve ağırlığını önceden saptayacak tarama testi henüz tanımlanamamıştır(6).

Fetal patolojilerin bazılarını saptamada maternal plazma ve amniyotik sıvı alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi değerlidir (7). Çalışmalara göre göbek kordonu alfa-fetoprotein(AFP) düzeyi karaciğer matürasyonunu gösterir(6). Ayrıca maternal plazma ve amniyotik sıvı AFP düzeylerinin neonatal sarılık gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(7). Göbek kordonu AFP düzeyinin neonatal hiperbilirubineminin ciddiyetini öngörebileceğini araştıran az sayıdaki çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir(8, 9, 10, 11, 12).

Bu çalışmada miadında yenidoğanların kordon kanı AFP düzeyleri ile hiperbilirubinemi arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve AFP'nin hiperbilirubineminin gelişmesini öngörmede tarama testi olarak kullanımının değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERBİLİRUBİNEMİ

Sarılık kanda bilirubin miktarının artması ve bilirubinin dokularda birikmesi sonucu, deri ve mukoza renginin sarıya boyanmasıdır. Erişkinde serum bilirubinin 2 mg/dl' den fazla, yenidoğanlarda ise bilirubinin 5-6 mg/dl' nin üzerindeki değerlerde sarılık gözle görülür hale gelir(13).

Miadında doğan bebeklerin % 60' ında, pretermilerin % 80' inde yaşamın ilk haftasında klinik olarak sarılık gözlenir. Genellikle geçici bir durum olmasına rağmen yenidoğan sarılığı doğum sonrası ilk haftada hastaneye yatışların en sık nedenidir (5). Sağlıklı, term yenidoğanlarda bile nörolojik sekellere neden olabilir(2). Erken taburculuğun önemli olduğu günümüzde ciddi hiperbilirubinemi riskinin ve hatta kernikterus riskinin arttığı konusunda çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir (1,3, 14, 15, 16). Amerikan Pediatri Akademisi, ilk 72 saatte bilirubin düzeyleri artacağından 72 saatten önce taburcu olmuş bebeklerin yakın takip edilmesini önermektedir(17).

2.1.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Bilirubinin % 75' i dolaşımdaki eritrositlerin, % 25' i ise miyogloblin, sitokrom, katalaz, siklooksijenaz, peroksidaz gibi hem proteinlerinin yıkımından ortaya çıkar . Bir gram hemoglobinin yıkımından 35 mg bilirubin oluşur(1,13). Retiküloendotelial sistemde(RES'de) hem oksijenaz enziminin hemin oksidasyonunu katalize etmesi sonucu hem halkası açılır. Birinci karbon atomunun karbonmonoksit (CO) şeklinde kaybı ile safra pigmenti olan biliverdin meydana gelir (18,19). Biliverdin sitozolik bir enzim olan biliverdin redüktaz tarafından bilirubine çevrilir. Bu suda erimeyen konjuge olmamış bilirubindir ve indirekt bilirubin olarak adlandırılır. Lipofilik özellikteki bilirubin plasenta, kan beyin bariyeri, hepatosit membranı gibi biyolojik membranları rahatça geçer. RES' de oluşup dolaşıma geçen bilirubinin önemli bir kısmı serumda geri dönüşümlü olarak albumine bağlanır. Konjuge olmamış bilirubin albumin üzerinde yüksek afiniteli ve düşük afiniteli 2 farklı bölgeye bağlanır. Albumine bağlanmayan az miktardaki serbest bilirubin ise yağda çözünebilme özelliğinden dolayı dokulara yerleşebilmektedir. Albumine bağlı bilirubin karaciğere gelir, hepatosit membran reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer. Hepatosit

içinde bilirubin başlıca ligandine (Y- proteinine) ve bazı zamanlar diğer sitozolik bağlayıcı proteinlerine bağlanır. Konjuge olmamış bilirubinin pH 7.4' te suda eriyebilirliği çok düşüktür. Bilirubin konjugasyonu karaciğer hücresinin düz endoplazmik retikulumunda olur. Burada bulunan uridin difosfoglükuronil transferaz (UDPGT) enzimi aracılığıyla, bilirubin monoglükuronid oluşur. Daha sonra da transglükuronidaz enzimi aracılığıyla bilirubin diglükuronid meydana gelir. Glükuronidleşmiş bilirubin suda erir hale gelir. Konjuge bilirubin olarak adlandırılır. Konjuge bilirubin ya safrayla barsağa ya da böbrekte filtre edilerek idrarla atılır. Bilirubinin büyük kısmı barsak bakterileri tarafından sterkobilinojen, sterkobilin ve ürobilinojene çevrilerek feçesle atılır. Az bir kısmı barsakta bulunan beta-glükuronidaz enzimi aracılığıyla, tekrar konjuge olmayan bilirubine çevrilerek enterohepatik dolaşım ile karaciğere gelir. Ürobilinojenin bir kısmıysa böbrekte ürobiline dönüşerek idrarla atılır (1,13, 20).

2.1.1.1 Fetal bilirubin metabolizması

Bilirubin 12. gebelik haftasından (GH) sonra amniyon sıvısında saptanabilir, 36-37. GH' da kaybolur. İnsan fetus karaciğerinin bilirubini sirkülasyondan alma ve konjuge etme yeteneği ciddi olarak sınırlıdır. UDPGT aktivitesi fetal karaciğerde 17-30. GH arasında erişkin değerlerinin yalnızca % 0,1' dir. Ancak 30-40. GH arasında artarak erişkin değerinin % 1' i olur. Doğumdan sonra da aktivitesi artarak 6-14 hafta sonra erişkin değerlerine ulaşır. Bu artış gebelik döneminden bağımsızdır.

Fetal bilirubin ekskresyonunda ana yol plasentadır. Çünkü fetal plazma bilirubinin hemen hepsi konjuge olmayan bilirubindir. Kolayca plasentadan geçerek maternal sirkülasyona transfer edilir. Maternal karaciğer yoluyla ekskrete edilir. Böylece yenidoğan ciddi hemolitik hastalığı olanlar hariç nadiren sarılıklı doğar(1).

2.1.1.2 Neonatal bilirubin metabolizması

- Fetus ve yenidoğanlarda UDPGT enziminin aktivitesi yetersizdir. Doğumda UDPGT aktivitesi erişkindekinin %0,1-1 kadardır(1).
- Eritrosit volümünün fazlalığı ve eritrosit yaşam süresinin kısa oluşu (90 gün) nedeniyle yenidoğanlarda bilirubin üretimi normalden iki kat fazladır. Bilirubin üretim hızının göstergesi olan soluk havasındaki CO düzeyleri incelenerek bir yenidoğanın günde

yaklaşık 8-10 mg/kg bilirubin ürettiği saptanmıştır. Bu, erişkindeki bilirubin üretim hızının iki katından fazladır(1).

- Yenidoğanlarda albuminin bilirubin bağlama ve transport kapasitesi daha düşüktür.
- Yenidoğanlarda karaciğerin ekskresyon yeteneği erişkine göre azdır.
- Yenidoğanlarda intestinal flora gelişmemiş olduğu için konjuge bilirubinin çok az bir kısmı sterkobilin ya da ürobiline dönüşüp dışkı ve idrarla atılır(5), bunun yerine konjuge olmamış hale dönerek yeniden emilir ve karaciğerin bilirubin yükünü arttırır.
- Yenidoğanda intestinal beta-glükuronidaz enzim aktivasyonu daha fazladır. Böylece enterohepatik dolaşım yoluyla serbest bilirubin emilimi erişkinden daha fazladır(1).
- Anne sütüyle beslenen bebeklerde, anne sütü içindeki beta glükuronidaz enziminin barsaktan emilen bilirubin miktarının artmasına katkıda bulunduğunu düşündüren yayınlar vardır(21).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Herhangi sarılıklı bir yenidoğanın tanı ve tedavisinde serum bilirubin düzeyini etkileyen faktörleri bilmek ilk önemli adımdır.

2.1.2.1 Genetik, etnik, ailesel faktörler

Yaşamın ilk günlerinde hemen hemen tüm yenidoğanlarda değişik derecelerde fizyolojik sarılık olur. Ancak bilirubin artış hızı ve süresi farklı ırk kompozisyonları arasında ve farklı coğrafik bölgeler arasında farklılık gösterir. Genelde total serum bilirubin (TSB) değeri en yüksek düzeye doğum sonrası 3. ya da 4. günde ulaşır. Afrikalı ve Avrupalı miadında doğan bebeklerde genelde böyledir. Amerika'daki siyah yenidoğanlarda TSB konsantrasyonu beyaz bebeklere göre daha düşüktür. Aksine Asyalı ve Amerikalı beyaz yenidoğanlarda TSB ilk birkaç günde daha hızlı bir artış gösterir ve daha yüksek değerlere ulaşır. Diğer gruplara oranla daha uzun sürer. Normal düzeylere inmesi de daha yavaştır (22).

İrk ya da etnik farklılıkların nedeni açıklanamamıştır. Bilirubin düzeyleri yüksek seyreden toplumlarda artmış intestinal emilim, azalmış konjugasyon ya da ekskresyona ait güçlü kanıt bulunamamıştır (23). Bununla birlikte daha büyük çalışmalarda Asyalıların bilirubin sentezinde artış saptanmıştır (20).

Uridin difosfoglükuronil transferaz 1A1 (UGT1A1) gen mutasyonları

Bilirubin konjugasyonun yanı sıra eritrosit hücre membran stabilitesini etkileyen bazı genetik özellikler araştırılmıştır. Genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de rol oynayabileceği görülmüştür. UGT1A1 genindeki varyasyonların gözlenen ırksal farklılığı desteklediği gösterilmiştir. Örneğin; Asyalılar, Afrikalılar ve beyaz ırktan olan bireyler arasında genin promoter bölgesindeki tiamin-adenin tekrarlarının sayısındaki farklılıklardan dolayı polimorfizmler saptanmıştır. UGT1A1 genindeki promoter bölgesindeki mutasyonların Gilbert sendromuna neden olduğu gösterilmiştir (24). Beyazlarda görülen Gilbert sendromlu vakalarda yaygın olarak UGT1A1 genin promoter bölgesinde varyasyon vardır. Promoter bölgesindeki TATAA biriminde timin adenin tekrarlarında artış olur. Bu artış UDPGT aktivitesi ile ters ilişkilidir, yani tekrarların sayısı arttıkça UDPGT aktivitesi azalır (25). Genel popülasyonda % 9 homozigot (7/7) , %42 heterozigot vaka görülür. Yani popülasyonun yarısı Gilbert promoter bölgesini taşıyan en az bir allel taşır (1).

Gilbert sendromu genelde genç erişkin döneminde tanındığı halde, yenidoğan sarılığı patogeneğinde de rol oynadığı saptanmıştır (24). Bir çok çalışmada UGT gen promoter varyant 7/7 homozigot olan yenidoğanlarda TSB düzeylerinde daha hızlı artış ve ilk 96 saatte daha yüksek değerler saptanmıştır (26). Anne sütüyle beslenen bebeklerde uzamış hiperbilirubinemi gelişimi ile UGT1A1 geninin TATA birimindeki polimorfizm arasında ilişki bulunmuştur(27). Beyazlardan farklı olarak Doğu Asya’ da TATAA promoter varyasyonları nadir olup UGT1A1 geninde missens mutasyon Gilbert sendromuna neden olur(1). Japon, Kore ve Çin toplumunda diğer mutasyonlar görülse de G71R tipi mutasyon yaygındır ve sarılık insidansında %20 artış ve ciddi hiperbilirubinemi ile sonuçlanır (28). Anne sütüyle beslenen uzamış sarılığı olan 17 Japon bebekte yapılan bir çalışmada, 16 bebekte UGT1A1 geninde en az bir mutasyon saptanmış ve başlıca mutasyonun G71R tipinde olduğu görülmüştür(29). TSB düzeyindeki ırksal farklılığın bilinmesi tedavide önem taşır (1,20).

Bir çalışmada bir önceki kardeşinde 12 ve 15 mg/dl’ nin üzerinde bilirubin düzeyleri olan bebeklerde hiperbilirubinemi riski sırasıyla 3.1 ve 12.5 kez fazla olarak saptanmıştır(1).

2.1.2.2. Maternal ve obstetrik faktörler

Sigara içme

Sigara içen kadınların bebeklerinde hiperbilirubineminin daha az görüldüğü öne sürülmüştür. Bu sigara içen annelerde emzirme oranının düşük olmasıyla ilgili olabilir(1, 30).

Diyabet

İnsüline bağımlı diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde hiperbilirubinemi daha sık görülür. Bu bebeklerde yüksek eritropoetin düzeyleri nedeniyle kırmızı kan hücrelerinin üretimi artmıştır. Ayrıca diyabetik annelerin sütündeki beta glükuronidaz aktivitesi normalin üç katıdır (31, 32).

İlaçlar

Bir çok çalışmada epidural anestezi (özellikle bupivakain) ve indüksiyon için kullanılan oksitosin ile yenidoğan sarılığı birlikteliği gösterilmiştir. Fenobarbital anneye yeterli dozda verildiğinde bebeğin ilk haftadaki bilirubin düzeylerini düşürür(1).

Doğum şekli

Vajinal yolla doğan bebeklerde bilirubin düzeyleri sezaryen ile doğanlara göre daha yüksektir (1).

Plasental transfüzyon ve hiperviskozite

Parsiyel kan değişimi uygulanan semptomatik hiperviskozitesi olan bebeklerde yapılan çalışmalarda hiperbilirubinemi sıklığında artış saptanmamıştır(1,33).

Kordon kanı bilirubin düzeyleri

Bilirubinin kordon kanı ve daha sonraki düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir(1).

2.1.2.3. Bebeğe ait faktörler

Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı

Düşük doğum ağırlığı ve küçük gestasyon yaşı hiperbilirubinemi riskini artırır. Zamanında doğuma yakın olan 35-38 gebelik haftalarında doğanlarda bile risk belirgindir. Hiperbilirubinemi nedeniyle hastaneye yatış olasılığı 36-38 haftalık bebeklerde 40 haftalıklara oranla 7-8 kez, 36 haftadan küçük olanlardaysa 13 kez daha fazladır(1,3).

Cinsiyet

Erkek bebeklerde kızlara göre daha yüksek bilirubin düzeyleri görülür(1,3).

Yetersiz kalori alımı ve kilo kaybı

Azalmış kalori alımı hayvanlarda ve insanlarda artmış bilirubin düzeyi ile ilişkilidir. Bu durum enterohepatik döngünün artışı ve buna bağlı olarak bilirubin düzeylerinin artmasına neden olur(1).

Kazein hidrolizatlı mamalarla beslenen bebeklerde 10-18. günlerdeki bilirubin düzeyleri standart kazeinli ya da Whey proteinlerini içeren mamalarla beslenen bebeklere göre çok daha düşük bulunmuştur(34).

Anne sütü alımı

Son 25 yılda yapılan çalışmalarda anne sütüyle beslenme ile neonatal hiperbilirubinemi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Toplam 8000 yenidoğanı kapsayan 12 çalışmanın sonucunda anne sütüyle beslenen bebeklerde mama ile beslenenlere göre TSB düzeyinin 12 mg/dl ve üzerine çıkma riskinin 3, TSB düzeyinin 15 mg/dl üzerine çıkma riskinin ise 6 kez daha fazla olduğu saptanmıştır. Yaşamın ilk iki haftasında şiddetli hiperbilirubinemi nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerin %90' ının anne sütüyle beslendiği görülmüştür(1, 35, 36).

Anne sütüyle beslenen bebeklerde yaşamın ilk 2-4 gününde görülen sarılık anne sütüyle ilişkili sarılık(1) veya erken anne sütü sarılığı (13), 4-7. günlerde başlayan ve uzayan sarılığa anne sütü sarılığı sendromu (1) veya geç anne sütü sarılığı denir(13). Erken başlayan formun geç anne sütü sarılığı ile örtüştüğü genelde kabul edilmektedir(13). Serum bilirubin düzeylerindeki yükseklik 3-6 hafta daha devam edebilir. Bu durum anne sütüyle beslenen bebeklerin %20-30' unda görülebilir ve bazen üç aya kadar uzayabilir(1).

Çoğu araştırmacı bu bebeklerdeki sarılığın kalori alımındaki ve enterohepatik dolaşımdaki azlık nedeniyle sebat ettiğini bazıları da anne sütündeki bazı inhibitör maddelere bağlı olduğunu düşünmektedir(1).

Sonuç olarak anne sütü sarılığının etiyojisi kesin olarak açıklanamamıştır(20).

Mekonyum pasajı

Rektal termometre ya da süpozituarla erken mekonyum pasajının uyarıldığı bebeklerde tepe total bilirubin düzeylerinin 1 mg/dl daha az olduğu gösterilmiştir(1).

2.1.2.4. Çevresel faktörler

Fenolik deterjanlar

Yenidoğan ünitesinde dezenfeksiyonun fenolik deterjanlarla yapılması sonucu hiperbilirubinemi epidemisi yaşanabilir(1).

Deniz seviyesinden yükseklik

Deniz seviyesinden 3100 metre yükseklikte doğan bebeklerde artmış hematokrit düzeyleriyle ilgili olarak bilirubin düzeylerinin 12 mg/dl' nin üstüne çıkma riski dört kat daha fazladır (1).

İlaçlar

Pankuronyum ve kloral hidrat verilmesi hiperbilirubinemi riskini artırır. Seftriakson, sefaperazon gibi antibiyotikler ve bazı iyodlu kontrast maddeler albumine bağlanmak için bilirubinle yarıştıklarından sarılığı olan yenidoğanda kullanılmamalıdır(1).

Serbest radikal oluşumu

Serbest radikal oluşumunun arttığı dolaşım yetersizliği, sepsis, aspirasyon, asfiksi durumlarında TSB düzeylerindeki günlük artışın kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir(1).

2.1.3. SAĞLIKLI YENİDOĞANLARDA SARILIK

Normal şartlarda kordon kanında ortalama bilirubin düzeyi 1.4-1.9 mg/dl arasındadır. Hiperbilirubinemi açısından riskli yenidoğanlarda bu değer artar(1).

Hemen tüm yenidoğanlarda yaşamın ilk haftasında bakılan TSB düzeyi 1 mg/dl'den fazladır. Yenidoğanların 2/3' sinde görünür sarılık görülür(1). Bunun nedeni, büyük çocuk ve erişkinlerde serum bilirubin düzeyi 2 mg/dl olunca sarılık cilt ve skleralarda görünür hale gelirken, yenidoğanda 5 mg/dl düzeyine ulaşmadan sarılığın görünür hale gelmemesidir(13).

Miadında ya da miadına yakın bebeklerdeki normal bilirubin düzeyi konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Çünkü TSB düzeylerini etkileyen ırksal, genetik, nutrisyonel pek çok faktör vardır. Ayrıca çözümlenemeyen sorunlardan birisi de laboratuvar ölçümleri arasındaki farklılıklardır(37).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1955 ile 1961 yılları arasında gerçekleştirilen National Collaborative Perinatal Project ve daha yeni çalışmalarda bebeklerin %95' inde TSB konsantrasyonunun 12.9 mg/dl'yi geçmediği gözlemlendiğinden bu sayı fizyolojik sarılığın üst limiti olarak kabul edilmiştir(1).

Ancak son çalışmalar bu değerlerin normal total bilirubin değerlerini yansıtmadığını gösterdi. Günümüzde daha fazla sarılıklı bebek görülmekte ve normal popülasyondaki TSB değerleri daha yüksek saptanmaktadır. Bir çalışmada 2840 bebeğin TSB düzeyi değerlendirilmiş ve 95. persantil değeri 17.5 mg/dl olarak saptanmıştır. Bu bebeklerin %43' ü

beyaz, %41' i siyah, %4'ü Asyalı olup; %59' u anne sütü alıyordu. Başka bir çalışmada da 95. persantil değeri 17.5 mg/dl olarak saptanmıştır(1).

Yenidoğan sarılıkları fizyolojik ve patolojik sarılık olarak 2 gruba ayrılır. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi nedenleri tablo 1' de gösterilmiştir.

2.1.3.1. Fizyolojik sarılık

Hemen tüm yenidoğanlarda yaşamın ilk haftasında bakılan TSB düzeyi 1 mg/dl'nin üzerinde seyrettiğinden ve bu bebeklerin 2/3' sinde sarılık görüldüğünden bu geçici hiperbilirubinemiye fizyolojik sarılık denir. Ancak değişik toplumlarda değişik TSB düzeyi görüldüğünden fizyolojik olanla olmayanı ayırmak her zaman kolay değildir.

Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde fizyolojik hiperbilirubinemiden söz etmek zordur. TSB düzeyleri fizyolojik olarak belirtilen sınırlarda bile tehlikeli olabileceği düşünülerek fototerapi ile tedavi edilir. Bu bebeklerde bu nedenle doğal bilirubin seyri yeterince incelenmemiştir. Günümüzde yenidoğan yoğun bakım birimlerinde fizyolojik sarılık terimi kullanılmamalıdır(1).

Polisitemi, damar dışına kanama, mekonyum pasajında gecikme, yutulmuş kan, düşük kalorili beslenme, anne sütüyle beslenme, preterm doğum yenidoğanda fizyolojik sarılığın şiddetini artıran nedenlerdir(13).

Tanıda;

1. Sarılığın ilk 24 saatten sonra ortaya çıkması,
2. TSB değerinin saatte 0.2 mg/dl ya da günde 5 mg/dl' den daha az artması
3. TSB konsantrasyonunun 95. persantilden daha düşük olması
4. Direkt serum bilirubin değerinin 1.5-2 mg/dl'nin altında olması
5. Zamanında doğan yenidoğanlarda klinik sarılığın 2 haftadan az sürmesi önemlidir(20).

Fizyolojik sarılığın tanısını koymak için diğer sarılık nedenleri anamnez, klinik ve laboratuvar bulgularıyla elimine edilir.

Tablo 1. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi nedenleri

-
- Artmış bilirubin yükü
 - Hemolitik hastalık
 - Rh, ABO ve diğer kan grubu uyumsuzlukları
 - Eritrosit membran defektleri (Hereditör sferositoz, eliptositoz vb)
 - Eritrosit enzim eksiklikleri (G6PD eksikliği, piruvat kinaz eksikliği vb)
 - Hemoglobinopatiler
 - Diğer nedenler
 - Sepsis
 - Damar dışına kanama
 - Polisitemi
 - Diyabetik anne çocuğu
 - Artmış enterohepatik dolaşım
 - Anne sütü sarılığı
 - Pilon stenozu
 - İnce ya da kalın barsak obstruksiyonu
 - Azalmış bilirubin klirensi
 - Prematürite
 - G6PD eksikliği
 - Doğumsal metabolik hastalıklar
 - Crigler-Najjar sendromu tip1 ve 2
 - Gilbert sendromu
 - Galaktozemi
 - Tirozinemi
 - Hipermetiyoninemi
 - Metabolik nedenler
 - Hipotiroidizm
 - Hipopituitarizm
-

2.1.3.2. Patolojik sarılıklar

Total bilirubin düzeyleri 15 mg/dl' nin üzerinde olan değerler inceleme gerektirir. Aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin saptandığı bebeklerde sarılığın patolojik olduğu kabul edilir(13).

1. İlk 24 saatte sarılık görülmesi
2. Hasta bir yenidoğanda sarılık görülmesi
3. TSB düzeyinin günde 5 mg/dl'den fazla artması
4. Zamanında doğan yenidoğanda TSB düzeyinin 13 mg/dl, anne sütü alıyorsa 15 mg/dl'den yüksek olması
5. Klinik sarılığın miadında yenidoğanda 14 günden, pretermde 21 günden daha uzun süre sürmesi
6. Direkt bilirubin düzeyinin 1.5- 2 mg/dl' yi aşması
7. Dışkının renksiz ve idrarın koyu renkte olması

Patolojik sarılıklı yenidoğanların laboratuvar değerlendirmesi tablo 2' de gösterilmiştir.

Rh uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık

Yenidoğanda aşırı bilirubin yapımının en sık nedeni anne ve fetus arasındaki kan grubu uyumsuzluğuna bağlı izoimmün hemolitik hastalıktır. Rh uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık (eritroblastozis fetalis) bu grubun içerisinde en önemlisidir(13). Rh izoimmünizasyonlu vakaların çoğunda Rh (D) antijeni sorumludur. Rh(+) fetustan plasenta yoluyla Rh (-) annenin dolaşımına 0.1 ml'den az miktarda fetal eritrosit hücrelerinin geçmesi duyarlılaşma için yeterlidir(1). Ancak asıl duyarlılaşma doğum sırasındaki fetomaternal kanama sonucu oluşur. Bu nedenle Rh(+) fetusla olan ilk gebelikte Rh uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık ender olup daha sonraki gebeliklerde bu olasılık artar (1,13).

Rh duyarlılaşmasının önlenmesi: İmmünize olmamış ve Rh (+) eşi olan tüm Rh(-) kadınlara 28. gebelik haftasında indirekt Coombs testi negatifse ve yine Rh (+) bebeği olan tüm Rh (-) annelere doğum sonrası ilk 72 saat içerisinde 300 µg Rh immünglobulin verilmelidir(1).

ABO uyumsuzluğına bağlı hemolitik hastalık

En sık görülen OA uygunsuzluğudur. ABO hemolitik hastalığın klinik gidişı Rh hemolitik hastalığına göre daha hafiftir. ABO hemolitik hastalığına tanı konulabilmesi için diğer hiperbilirubinemi nedenlerinin dışlanması gereklidir(13).

İlk 12-24 saatte sarılık ve/veya direkt Coombs pozitifliği yoksa ABO hemolitik hastalığı tanısı konmamalıdır. Direkt Coombs testi negatif olan ABO hemolitik hastalığı olan vakalar görülebilir(1).

Tablo 2. Patolojik sarılıklı yenidoğanların laboratuvar değerlendirmesi

Klinik durum	Yapılacak işlemler
İlk 24 saatte başlayan sarılık	TSB ölçümü
Bebeğin yaşına göre artmış sarılık	TSB ölçümü
Fototerapi ihtiyacı olan ya da serum bilirubin düzeyi hızlı artan (örneğin, persantil atlaması) ve anamnez ve fizik muayeneyle açıklanamayan sarılık	Eğer kordon kanı alınmadıysa kan grubu ve Coombs testi Direkt bilirubin ölçümü Eğer yapılabiliyorsa retikülosit sayısı, G6PD, ETCO Bebeğin yaşına ve TSB düzeyine göre 4-24 saat sonra TSB
Kan değişimi gerektiren değerlere yaklaşan ya da fototerapiye cevap vermeyen sarılık	Retikülosit sayısı, G6PD ve eğer yapılabiliyorsa ETCO
Direkt ya da konjuge bilirubin değerinin yüksek olması	İdrar tahlili ve idrar kültürü; eğer anamnez ve fizik muayenede sepsis düşünölüyorsa sepsis açısından değerlendirme
Üç haftayı geçen sarılık ya da hasta bebek	Total ve direkt bilirubin düzeyi; eğer direkt bilirubin düzeyi yüksekse kolestaz nedenleri araştırılır

Not: ETCO: End-tidal karbon monoksit;G6PD: glukoz 6 fosfat dehidrojenaz; TSB: Total serum bilirubin düzeyi

Glukoz -6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği

Yenidoğanda hemoliz ve sarılığa yol açan enzim defektleri arasında en sık görülenidir. Her yıl 4,500,000 yenidoğan etkilenir. X' e bağlı resesif geçiş gösterir. Akdeniz ülkeleri, Orta Doğu, Arap Yarımadası, Güney doğu Asya ve Afrika' da görülme sıklığı en yüksektir. Bu bebeklerde artmış eritrosit yıkımı ve bilirubin yüküne ek olarak bilirubinin eliminasyonu da azalmıştır(1). G6PD eksikliği saptandığında infeksiyon, bebeğe ve anneye verilen ilaçlar gibi oksidan bir uyarı olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır(13).

Diğer hemolitik hastalık nedenleri

Hereditör sferositoz gibi kalıtsal membran defektleri ve diğer eritrosit içi enzim eksiklikleri yenidoğanlarda ağır hemoliz ve hiperbilirubinemiye neden olabilir.

Damar dışına kanama

Sefal hematomlar, ekimoz, intrakraniyal / pulmoner kanama ya da vücudun herhangi bir yerindeki gizli kanama eritrositlerin damar dışına çıkarak burada yıkılmasına ve serum bilirubin değerinde yükselmeye neden olur(1).

Hipotiroidi

Uzamış indirekt hiperbilirubinemi, doğumsal hipotiroidinin klinik özelliklerinden biridir. İki-üç haftadan uzun süren indirekt hiperbilirubinemi vakalarında bu olasılık mutlaka araştırılmalıdır(1).

Karaciğerin bilirubini alma, konjugasyon ve transport işlevlerinde bozukluklar

Crigler-Najjar sendromu tip 1 ve 2 ile Gilbert sendromu bu grupta yer alır. Crigler-Najjar sendromu tip1' de her yaşta kernikterus riski vardır. Günümüzde tek geçerli tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur. Tip 2' de sarılık daha az şiddetlidir ve tedavide fenobarbitalin enzim indükleyici etkisinden faydalanılır(1, 13).

Gilbert sendromu genel popülasyonda %6-9 oranındadır. Hastalar tipik olarak puberteden sonra semptomatik hale gelir. Ancak yenidoğan döneminde de sarılığa neden olabilir(1,20, 26).

Doğumsal metabolizma hastalıkları

Galaktozemiye bağlı hiperbilirubinemili bebeklerde genelde kusma, tartı alamama, hepatomegali gibi belirtiler de eşlik etmektedir. Tirozinemi, hipermetiyoninemi gibi daha nadir durumlardaysa karaciğer hastalığı varlığında çoğu kez kolestaz vardır (1).

Sepsis

İndirekt hiperbilirubineminin sepsisin tek bulgusu olması çok nadirdir. Ayrıca indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanda kan ya da idrar kültüründe üreme olması sarılık nedenin sepsis olduğu anlamına gelmez. Ancak hasta görünümlü bir bebekte sarılık ya da sarılık düzeldikten sonra tekrar ortaya çıkan sarılık ya da direkt hiperbilirubinemi varlığı sepsis açısından uyarıcı olmalıdır(1).

Uzamış indirekt hiperbilirubinemi

Term bebeklerde sarılığın 2 haftadan uzun sürmesi ile tanımlanır. Anne sütü sarılığı, hemolitik hastalıklar, hipotiroidi, pilor stenozu, Crigler-Najjar sendromu, Gilbert sendromu, damar dışına kanama uzamış indirekt hiperbilirubinemiye neden olabilir.

2.1.4. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ

2.1.4.1. Kernikterus

Yenidoğanda, kernikterus (ya da beyin sarılığı) 1847 yılında tanımlanmıştır(38). Kernikterus boyanma ve nöronal hasarın bir arada bulunduğu durum olarak tanımlanır(39).

Kernikterustan ölen term bebeklerin beyinde bilirubinle boyalı bölgeler klasik bir dağılım gösterir. Bazal ganglionlar ve beyin sapında okülomotor ve koklear sinir nukleusları fazla boyanmayan ancak ciddi nöron hasarının olduğu bölgelerdir(40). En çok etkilenen bölgeler bazal ganglionlar (özellikle subtalamik nukleus ve globus pallidus), hipokampus, genikulat cisimler, çeşitli beyin sapı nukleusları (okülomotor, vestibüler, koklear, inferior oliver nukleus, inferior kollikulus) ve serebellum (özellikle vermis ve nukleus dentatus)'dur(1).

Kernikterusta klinik

Kernikterus, bazal ganglionların ve kraniyal sinir çekirdeklerinin sarıya boyanmasıyla karakterize patolojik tanıdır. Bu terim bilirubin ensefalopatisinin akut ve kronik bulgularıyla beraber kullanılabilir. Literatürdeki karışıklığı önlemek için Amerikan Pediatri Akademisi bu konuyla ilgili yeni bir öneri getirmiştir(17). *Akut bilirubin ensefalopatisi* terimi, bilirubin toksisitesinin doğumdan sonraki ilk haftalarda görülen akut bulguları için kullanılır. *Kernikterus* terimi ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekelleri için kullanılır.

Bilirubinindüklediği nörolojik disfonksiyon (BIND)

Johnson ve arkadaşları (41) akut bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikleri bilirubinindüklediği nörolojik disfonksiyon (BIND) olarak tanımlamıştır. Klinik bulguların ciddiyetini belirleyen BIND skrolama sistemini geliştirmişlerdir. Böylece hekimler BIND konusunda daha uyanık davranabilirler(41). BIND skrolama sistemi henüz onaylanmamıştır ancak basit ve yararlı bir araç olabilir (42).

Akut bilirubin ensefalopatisi

Akut bilirubin ensefalopatisinde etkilenen bebeklerin %15 inde belirgin nörolojik patoloji görülmeyebilir. Vakaların çoğunda ise klinik bulgular klasik olarak üç fazda görülür. Birinci fazda letarji hipotoni ve zayıf emme dikkat çekicidir. Bu özgül olmayan semptomları 2. faza geçmeden yakalamak prognoz açısından değer taşır. İkinci faz orta derecede stupor, irritabiliteyle karakterizedir. Bebeklerde ateş ve tiz sesle ağlama görülebilir. Ateşin nedeni diensefalik tutulum olabilir. Hipertoni ekstansör kas gruplarını tutar ve çoğu bebekte boyunda retrokollis ve gövdede opistotonus görülür(1). Bu spastisite değildir çünkü tonus artışı muhtemelen kortikospinal değil ekstrapiramidal kökenlidir. Üçüncü faz sırasında belirgin retrokollis-opistotonus, tiz sesle ağlama, beslenmeyi reddetme, apne, ateş, derin stupor, koma ve bazen de konvülziyonlar ve ölüm görülebilir(1).

Genellikle bir hafta sonra hipertoni yerini hipotoniye bırakır. İkinci faz sırasında hipertoni görülen bebeklerde hemen her zaman kronik bilirubin ensefalopatisinin özellikleri gelişir. Bununla birlikte acil kan değişimi ile bazı vakalarda santral sinir sistemi değişiklikleri geri dönüşümlü olabilir(1). Eritroblastozisli 100 bebeğin incelendiği bir çalışmada yenidoğan döneminde minimal ya da hiç bulgusu olmayan bebeklerin %10' unda kronik bilirubin ensefalopatisinin klinik bulgularının ortaya çıktığı gözlenmiştir(40).

Kronik bilirubin ensefalopatisi

Karakteristik bulgular hipotoni, artmış derin tendon refleksleri, persistan tonik boyun refleksi ve motor gelişme geriliğidir. Hipotoninin varlığı daha ciddi motor sorunlar olacağının habercisidir. Bu bulgular genellikle hayatın birinci yılı ya da sonrasında belirgin hale gelir. Ensefalopatinin en belirgin göstergeleri ekstrapiramidal hareket bozukluğu, bakış anormallikleri, işitsel bozukluklardır. İntellektüel gerilik sık görülür ancak çoğu kez ağır değildir(40).

Ekstrapiramidal hareket bozukluğu hemen her vakada değişik derecede bulunur. Üstte daha şiddetli olmak üzere tüm ekstremitelerde kıvrılır tarzda istemsiz hareketler vardır. Ciddi

derecede etkilenen çocuklarda çiğneme, fonasyon ve mimikler de etkilenmiştir(40). Atetoz 18. ay kadar erken görülebilir ya da 8-9 yaşlarına kadar gecikebilir. Kontrol edilemeyen, amaçsız, istemsiz ve koordine olamayan hareketlerdir(1). Ekstremitte hareketleri kore (hızlı, sıçrayıcı), balismus (geniş amplitüdlü), distoni ya da tremor tarzında olabilir. Ekstrapiramidal sendrom bazal ganglionların özellikle globus pallidus ve subtalamik nukleusların tutulduğunu gösterir(40).

Bakış anormallikleri vertikal düzlemde özellikle de yukarı bakış kısıtlılığı şeklinde olur. Bazı vakalarda horizontal düzlemde de göz hareketleri etkilenmiştir. Vertikal bakış kısıtlılığı ‘‘ taş bebek manevrası’’ ile saptanabilir. Bu da lezyonun muhtemelen okülomotor sinir nukleusu seviyesi üzerinde olduğunu düşündürür. Supranukleer paraliziler orta beyinin üst kısmındaki nöronların, nukleer paraliziler ise beyin sapındaki ilgili kafa çiftinin nukleusunu gösterir(43).

İşitsel anormallikler çoğu kez yüksek frekansları ilgilendirir ve bilateralidir. İşitme kaybı ağır olsa bile bazen aylarca gözden kaçabilir. Kronik bilirubin ensefalopatisi vakalarını inceleyen bir seride %63 vakada orta ya da ciddi işitme kaybı saptanmıştır(40). Beyin sapı işitsel potansiyelleri ile yapılan çalışmalarda işitsel bozuklukların çoğu kez beyin sapında özellikle koklear nukleusta ve işitme sinirinden kaynaklandığı belirlenmiştir. İşitme siniri muhtemelen sinir sisteminin bilirubin toksisitesine en duyarlı bölgesidir(40).

Kernikteruslu kişiler duyma sorunları ve hareket bozuklukları nedeniyle mental retarde sanılırlar. Aslında bu kişilerde intellektüel yetenekler genellikle etkilenmemiştir(40).

Belirgin hiperbilirubinemisiz miadındaki bebeklerde nörolojik sekeller

Yenidoğan döneminde belirgin nörolojik bulgu olmadan yaşanan orta derecede hiperbilirubinemiye ikincil beyin hasarı olasılığı pek çok araştırmaya konu olmuştur(20). Sonuçlar değişik olmakla birlikte genelde kabul edilen görüş bu vakalarda erken dönemde hafif motor gecikme görülebileceği ama daha büyük yaşlarda sağlıklı çocuklardan dikkat çekici farklılık olmayacağıdır (40).

2.1.5 YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ

2.1.5.1. Önlenmesi

Tüm gebelere kan grubu tayini ve izoimmün antikor tayini yapılmalıdır. Eğer doğum öncesi dönemde test yapılmadıysa; Rh (-) anne bebeklerinde kordon kanında kan grubu ve

direkt Coombs testi bakılmalıdır. Ayrıca Rh (-) annelerde Rh duyarlılaşmasını önlemek için anti- D immünglobulin kullanılmalıdır. Hiperbilirubinemi riski olan bebekler tanınmalı ve yakın takip edilerek fototerapi ihtiyacı olduğunda tedavi edilmelidir(1).

Başarılı emzirme, hiperbilirubineminin önlenmesinde gereklidir. İlk birkaç gün, günde 8-12 kez annenin bebeği emzirmesine yardım etmek, su ya da şekerli su verilmesinin önlenmesi başarılı emzirmede dikkat edilecek noktalardır(1). Gebelik haftası 35 hafta ve sonrasında doğan hiperbilirubinemili yenidoğanların izlemi için öneriler tablo 3’ te gösterilmiştir(17).

Tablo 3. Gebelik haftası 35 hafta ve sonrasında doğan hiperbilirubinemili yenidoğanların izleminde öneriler (Amerikan Pediatri Akademisi)

-
- Başarılı emzirme desteklenmeli ve geliştirilmeli
 - Hiperbilirubinemi değerlendirmesi ve tanımlanması için protokol olmalı
 - İlk 24 saatte sarılık gelişen yenidoğanların serum TSB ya da transkutanöz bilirubin düzeyleri ölçülmeli
 - Sarılığın derecesini gözle tahmin etmek özellikle koyu pigmentli bebeklerde yanılabilir
 - Tüm bilirubin düzeyleri, bebeklerin postnatal yaşına göre yorumlanmalı
 - Gebelik haftası 38. haftadan küçük doğan özellikle anne sütüyle beslenen bebeklerde hiperbilirubinemi gelişme riski daha yüksektir ve yakın izlem gerekir
 - Ciddi hiperbilirubinemi riski açısından bütün bebekler sistematik olarak değerlendirilmeli
 - Taburculuk zamanına ve risk değerlendirmesine göre uygun izlem sağlanmalı
 - Fototerapi ya da kan değişimi gerekli olduğu zaman tedavi edilmeli
-

2.1.5.2. Yenidoğan sarılığında tedavi yöntemleri

Hiperbilirubinemi 3 yolla tedavi edilebilir. Bu tedavi yöntemleri ;

1. *Fototerapi*: Bilirubini karaciğer konjugasyon sistemine ihtiyaç duymayan ürünlere dönüştürür. Bu ürünler daha fazla metabolize olmadan safra ve idrar ile atılır(1).
2. *Kan değişimi*: Bilirubini mekanik olarak temizler(1).

3. *Farmakolojik ajanlar*: Hemin parçalanmasını ve bilirubin üretimini engeller, bilirubini temizleyen normal metabolik yolları hızlandırır ya da bilirubinin enterohepatik sirkülasyonunu azaltır(1).

Fototerapi

Fototerapi uygun olarak kullanıldığında serum bilirubin düzeyini düşürmekte en etkili yöntemlerden biridir. Fototerapinin kullanıma girmesiyle kan değişimi gereksinimi belirgin biçimde azalmıştır(1).

Fototerapi bilirubini daha az lipofilik olan ve konjugasyona gerek olmadan idrar yoluyla atılan izomerlere çevirir (lumirubin). Büyük olasılıkla bu etki yüzeysel kapillerler ve interstisyumda bulunan albumine bağlı bilirubin üzerine olmaktadır.

Işığın dozu, dalga boyu, bebeğe olan uzaklığı, ışık kaynağı olarak kullanılan lambanın türü, ışığa maruz kalan cilt yüzeyinin genişliği, bebeğin beslenme ve hidrasyon durumu fototerapinin etkinliğini değiştirmektedir. Bilirubini düşürmede en etkili olan mavi-yeşil spektrum dalga boyundaki ışıktır (1).

Bununla birlikte fototerapi anne ile bebeğin ayrılmasına, anne sütüyle beslemenin aksamasına, anne-bebek ilişkisinin bozulmasına yol açmaktadır(1). Retina toksisitesi olasılığı nedeniyle işlem sırasında gözler kapatılmalıdır. Ayrıca deriyi duyarlı hale getirdiğinden konjenital porfiri vakalarında kullanımı kontrendikedir. Kolestazlı yenidoğanlarda bronz bebek sendromu görülebilir.

Amerikan Pediatri Akademisi 35. GH ya da >35.GH doğan hastaneye yatırılmış bebekler için bilirubin persantil değerlerine dayanan fototerapi rehberi oluşturmuştur(17).

Kan değişimi

Kan değişimi kan bilirubin konsantrasyonunu hızla düşürür ve deneyimli ellerde yapıldığında nispeten zararsız bir işlemdir(40).

Rh hemolitik hastalığının önlenmesi ve fototerapinin kullanıma girmesi kan değişimi kullanımını azaltmıştır.

Yapılan bir çalışmada kan değişimi yapılan vakaların %74' de yan etki görülmüştür. En yaygın yan etkiler ise; trombositopeni (%44), hipokalsemi (%29) ve metabolik asidoz (%24) olarak saptanmıştır(44). Kan değişiminde mortalite günümüzde % 0.5-1 oranındadır (13).

Çok az olmasına rağmen işlem sırasında virus (HIV, HTLV, HCV, HBV...) transmisyonu olasılığı vardır(1). Hiperbilirubinemi dışında da sorunu olan hasta bebeklerde ise komplikasyon riski çok daha fazladır.

Amerikan Pediatri Akademisi 35. GH ya da >35.GH doğan hastaneye yatırılmış bebekler için bilirubin persantil değerlerine dayanan kan değişimi rehberini oluşturmuştur (17).

Farmakolojik tedavi

Fenobarbital: Fenobarbital mikrozomal enzim sistemini güçlü bir şekilde indükleyebildiğinden bilirubin konjugasyonu ve ekskresyonunu artırır. Anneye, bebeğe ya da her ikisine birden verildiğinde yaşamın ilk haftasında bilirubin düzeylerini düşürmede oldukça etkilidir(45). Ancak birikici özelliği ve toksisitesi nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

Hem Oksijenaz İnhibitörleri: Hem oksijenaz enzimi hemin biliverdine dönüşünü sağlayarak bilirubin oluşumunda görev yapar. Bazı sentetik metalloproteinlerin hem oksijenazı kompetitif olarak inhibe ettiği ve bilirubin oluşumunu azalttığı gözlenmiştir. Biliverdine dönüşemeyen hem ise birikmekte ve safra ile atılmaktadır(45). Term ve terme yakın bebeklerde 6 mikromol/kg dozunda kalay-mezoporfirin uygulandığında mavi ışıklı fototerapiden etkili bulunmuştur(46,47). Fototerapi sonrası kalay-mezoporfirin alan yenidoğanlarda doza bağımlı olmayan, geçici eritem dışında belirgin yan etki gözlenmemiştir(48).

İntravenöz İmmunglobulin (İvİg): Rh hemolitik hastalığı olan bebeklerde yapılan kontrollü çalışmalarda İvİg kullanımının kan değişimi gereksinimini anlamlı biçimde azalttığı belirlenmiştir. İvİg 'in ağır ABO hemolitik hastalığında da yararlı olabileceği düşünülmektedir(1).

Tedavide en önemli olan bilirubin ensefalopatisi gelişimini önlemektir. Hiperkarbi, hipoksi, asidoz, iskemi, enfeksiyon gibi merkezi sinir sistemine zarar veren etkenler ortadan kaldırılmalıdır.

2.1.6. ERKEN TABURCU EDİLME VE YENİDOĞAN SARILIĞI

Son yıllarda, sağlıklı term yenidoğanların doğumdan sonra en kısa zamanda anneleriyle birlikte taburcu edilmeleri konusunda farklı görüşler mevcuttur. Genel eğilim

yenidoğanların daha kısa hastanede kalmaları şeklindedir. Erken taburculuğun ciddi hiperbilirubinemi riskini ve hatta kernikterus riskini arttırdığı konusunda çalışmalardaki sonuçlar çelişkilidir (1,3, 14,15,16). Amerikan Pediatri Akademisi, ilk 72 saatte bilirubin düzeyleri artacağından 72 saatten önce taburcu olmuş bebeklerin yakın takip edilmesini önermektedir(17).

Yenidoğanların olabildiğince erken taburcu etmenin pek çok psikososyal yararları vardır. Ev ortamında anne ve bebek arasındaki ilişkinin daha kolay ve bir an önce başlaması anne sütüyle beslenme şansını arttırmakta, aile bireyleri arasındaki ilişkiyi güçlendirmektedir. Anne, baba ve bebeğin erken dönemde bir arada bulunmaları annenin doğum sonrası uyumunu kolaylaştırmaktadır(49).

Önceki çalışmalarda, doğumdan sonra bebeğin hastanede kalış süresinin kısa olmasıyla, taburculuktan sonra yeniden yatış riskinin artması arasında bir ilişki bulunmadığı düşünülmekteydi(50). Son zamanlarda yapılan pek çok çalışmada ise bu ilişkinin varlığı ve 72 saatten önce taburcu edilen bebeklerde, hiperbilirubinemi başta olmak üzere dehidratasyon, sepsis gibi nedenlerden dolayı hastaneye yeniden yatış riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir(14). Geç taburcu edilme durumunda, hastanede kaldıkları süre içerisinde yenidoğanlarda daha etkin bakım, annelere de bebek bakımı konusunda iyi eğitim uygulanabildiği, bunun sonucunda laktasyonun daha sık ve etkili olabileceği ileri sürülmektedir(51). Ancak hastanede kalış süresinin uzun olması, nozokomiyal infeksiyonlar açısından risk oluşturmaktadır.

Ekonomik olması ve hastane olanaklarının optimal kullanımı, erken taburcu etmenin avantajlarıdır. Ülkemizde de özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük kesimlerde, sağlığa ayrılan bütçenin yetersiz kalması hastanede kalış süresinin olabildiğince kısa tutulmasını gerektirmektedir.

2.1.7. HİPERBİLİRUBİNEMİNİN ÖNGÖRÜLMESİ

Hiperbilirubinemi sağlıklı, term yenidoğanlarda bile nörolojik sekellere neden olabilir(2). Yaşamın ilk haftasında yenidoğanların en sık hastaneye tekrar yatış nedenidir(5). Neonatal hiperbilirubineminin erken tanı ve tedavisiyle oluşabilecek komplikasyonlar

önlenebilir. Riskli yenidoğanlar saptanabilirse bu yenidoğanlar izlenerek hiperbilirubineminin erken tanı ve tedavisi sağlanabilir(6).

2.1.7.1. Sarılığın görsel olarak değerlendirilmesi

Sarılık önce yüzden başlar bilirubin değerlerinin artışıyla daha sonra gövde ve ekstremitelere yayılır (52). Ancak görsel olarak TSB düzeyindeki 5-8 mg/dl farklılık algılanamaz.

Moyer ve arkadaşlarının (53) 122 sağlıklı miadında yenidoğanla yaptıkları çalışmada görsel bilirubin düzeyi tahmini ile gerçek TSB düzeyi arasında düşük korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak görsel değerlendirmenin yenidoğan sarılığında güvenilir ve kesin bir yöntem olmadığı ve ek faktörler varlığında TSB düzeyinin bakılması gerektiği belirtilmiştir (53).

2.1.7.2. Klinik risk faktörleri

Laboratuvara başvurmaksızın bu risk faktörleri tanınabilir. Bu risk faktörleri yaygındır ve ciddi hiperbilirubinemi riskinde az yer tutar. Bireysel olarak düşünüldüğünde ciddi hiperbilirubinemi öngörmesi sınırlıdır. Yine de bunların yokluğunda ciddi hiperbilirubinemi riski çok düşüktür, birden fazla faktör varlığında ciddi hiperbilirubinemi riski artar(54). Amerikan Pediatri Akademisinin belirlediği klinik risk faktörleri tablo 4' te gösterilmiştir (17).

2.1.7.3. Transkutan bilirubin ölçümü (TcB)

Transkutan bilirubin (TcB) Ingram Icterometer, Minolta Air Shields Jaundicemeter (modelleri JM-102 ve JM-103), BiliCheck gibi değişik aletlerle ölçülebilir(1). Farklı ırktan vakaları kapsayan çalışmalarda TcB (Minolta Air Shields Jaundicemeter ve BiliCheck) ile TSB ölçümleri arasında yakın korelasyon saptanmıştır (55, 56, 57). BiliCheck ile Meksikalı bebeklerde yapılan bir çalışmada TcB düzeyi TSB düzeyi 10 mg/dl' den fazla olduğunda daha düşük saptanmıştır(58). Minolta Air Shields Jaundicemeter ile yapılan bir çalışmada siyah bebeklerde TSB düzeyi olduğundan daha fazla tahmin edilmiştir(55). Özellikle izlem sırasında risk sınıflamasındaki bebekleri tanımak için ve TSB düzeyinin alınmasında gösterge olarak BiliCheck ve Minolta Air Shields Jaundicemeter kabul edilebilir düzeyde tanısal

kesinliğe sahiptir. Bazı toplumlarda TcB, bilirubin düzeyini tam tahmin etmek için uygun olmayabilir. Günümüzde TcB ölçümünün TSB düzeyinin yerini alabilecek kadar güvenilir olduğu görüşü akıllıca olmaz. Ancak TcB ölçümü tarama aracı olarak kullanıldığı zaman ‘‘ Hangi bebek hakkında endişelenmeliyiz?’’ ve ‘‘Hangi bebekten TSB düzeyi almalıyız?’’ sorularına cevap verilebilir (59).

2.1.7.4 Total serum bilirubin (TSB) düzeyi

Görsel değerlendirmedeki olası yanlışlıklar uzmanları ‘‘tüm yenidoğanlarda taburculuk öncesi total serum bilirubin düzeyi ölçülmelidir’’ kanısına varırmıştır (60).

İlk birkaç günde sarılık gelişen bebeklerin daha sonra ciddi hiperbilirubinemi geliştirme olasılığı çok daha fazladır (3). Taburculuk öncesi TSB düzeyi ölçümüyle hiperbilirubineminin öngörülmesine yönelik birçok çalışma yapılmıştır (61, 62, 63, 64) .

Kaplan ve arkadaşları (62) G6PD eksikliği olan bebeklerde yaşamın 44-72. saatleri arasında TSB değerlerine bakmıştır. Bu değerler persantil eğrilerinde değerlendirilmiştir. Taburculuk öncesi bilirubin taraması ile G6PD eksikliği olan bebeklerin ciddi neonatal hiperbilirubinemi için düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrılabilirdiği ve bu durumun seçici yaklaşım tarzına izin verdiği gösterilmiştir.

Alpay ve arkadaşları (63) 498 sağlıklı miadında yenidoğanın yaşamın ilk beş gününde günlük bilirubin düzeylerine bakmıştır. TSB düzeyinin 24 saatten sonra >17 mg/dl olması ciddi hiperbilirubinemi olarak kabul edilmiştir. TSB düzeyinin ölçümü ve kritik bilirubin düzeyi olarak ilk 24 saatte 6 mg/dl değerinin kabul edilmesinin ciddi hiperbilirubinemiye öngörebileceği belirtilmiştir.

Bhutani ve arkadaşlarının (61) 13003 bebekle yaptıkları çalışmada taburculuk öncesi TSB konsantrasyonu ölçülmüştür. Bebeklerden 2840’ ında taburculuk sonrasında 5. ve 6. günlerde de TSB konsantrasyonu değerlendirilmiştir. Çalışmaya hasta ve direkt Coombs testi pozitif olan bebekler alınmamıştır. Bebeklerin ortalama doğum tartısı 3318 ± 457 g, gestasyon süresi 37.8 ± 1.3 hafta olarak saptanmıştır. Taburculuk öncesi (ortalama : 33.7 ± 14.6 saat) tüm bebeklerden TSB konsantrasyonu bakılmış. Taburculuk sonrası 24-48 saat içinde ve gerektiğinde daha sonra bu ölçüm tekrarlanmıştır. Saat olarak yaşa karşılık gelen TSB düzeyleriyle persantil nomogramı çizilmiştir. Bilirubin persantili $>95.$ p yüksek risk bölgesi, $<40.$ p düşük risk bölgesi, $40-75.$ p arası alt orta risk bölgesi, $76- 95.$ p arası üst orta risk bölgesi olarak adlandırılmıştır. Şekil 1’ de bilirubin öngörü eğrileri gösterilmiştir. Bilirubin öngörü eğrilerinde $>95.$ p olan bebeklerin %39.5’ u daha sonraki ölçümlerde de $>95.$ p ‘ de

saptanmıştır. Düşük risk zonundaki bebeklerden hiçbirisinde izlemde > 95 . p değeri saptanmamıştır. Taburculuk öncesi saatlere göre TSB risk bölgeleri ve hastalık olasılığı tablo 5’ te gösterilmiştir (61).

Tablo 4. Ciddi hiperbilirubinemi gelişmesinde risk faktörleri (≥ 35 GH’ da doğan bebeklerde)

Major risk faktörleri

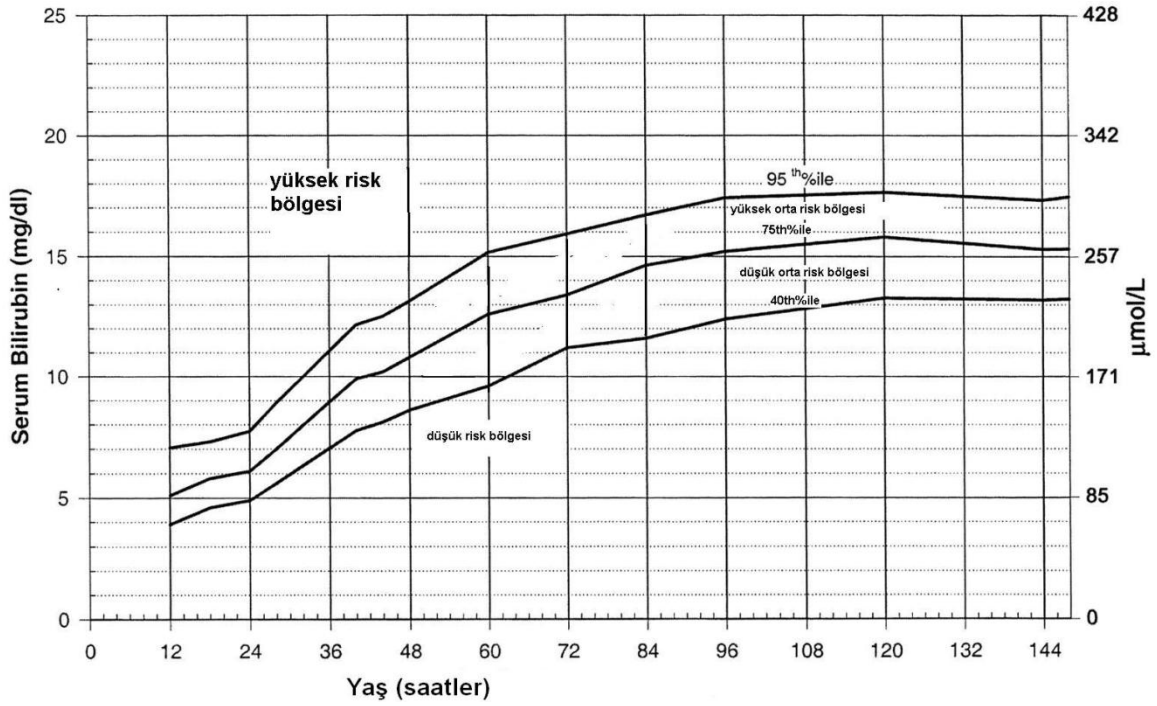
- Taburculuk öncesi TSB ya da TcB düzeyinin yüksek risk bölgesinde olması
- İlk 24 saatte sarılık
- Direkt Coombs testi pozitif kan grubu uygunsuzluğu, diğer bilinen hemolitik hastalıklar (G6PD eksikliği vb), ETCO düzeyinde artış
- Gebelik süresinin 35-36 hafta arasında olması
- Fototerapi görmüş kardeş öyküsü
- Sefal hematoma ya da ciddi ekimoz
- Emzirmede sorun, aşırı tartı kaybı
- Doğu Asya ırkı

Minör risk faktörleri

- Taburculuk öncesi TSB ya da TcB düzeyinin üst-orta risk bölgesinde olması
- Gebelik süresinin 37-38 hafta arasında olması
- Taburcu olmadan önce sarılık
- Kardeşte sarılık öyküsü
- Diyabetik annenin makrozomik bebeği
- Anne yaşının ≥ 25 yıl
- Erkek cinsiyet

Risk azaltan faktörler

- TSB ya da TcB düzeyinin düşük risk bölgesinde olması
 - Gebelik süresinin ≥ 41 hafta olması
 - Gerekli zaman biberonla besleme
 - Siyah ırk
-



Şekil 1: Postnatal yaşa göre bilirubin nomogramı (61)

Tablo 5. Taburculuk öncesi saatlere göre total serum bilirubin risk bölgeleri ve hastalık olasılığı

Taburculuk öncesi saatlere göre TSB risk bölgeleri	Persantil	Hastalık olasılığı
Yüksek risk bölgesi	>95.p	2:5
Üst-orta risk bölgesi	76-95.p	1:8
Alt-orta risk bölgesi	40-75.p	1:46
Düşük risk bölgesi	<40.p	0
	Total	1:23

Bu çalışma bize taburculuk öncesi alınan TSB düzeyi ile gelişebilecek ciddi hiperbilirubinemi riskinin öngörülebileceğini göstermiştir(61). Ayrıca Bhutani ve arkadaşları (65) daha güvenli bir ilk hafta için miada yakın ve miadındaki bebekler için izlem planı hazırlamıştır. Bu plan tablo 6' da görülmektedir.

Tablo 6. İlk 72 saatte taburcu olmuş yenidoğanların izlem planı

TSB	>95. p	Hemolizi araştır, tedavi planla
TSB	>75. p	Hemolizi araştır ve 8-24 saat içinde TSB izlemi
TSB	>40. p	TSB düzeyi 48 saat içinde
TSB	<40. p	Klinik takip (48 saat içinde), gerekirse TSB

2.1.7.5. End-tidal karbonmonoksit (ETCO)

Ekspirium havasında CO ölçümü bilirubin üretimi ve hem degradasyon indeksi olarak kullanılabilir. ETCO total bilirubin üretim indeksidir. Sarılık varlığına ya da zamana bakmaksızın artmış bilirubin üretimi ile birlikte olan diğer durumlar ve olası hemoliz açısından klinisyeni uyarabilir. Ayrıca saat olarak yaşa göre TSB düzeyi ve ETCO birlikteliği bireye özel olarak bebeklerin bilirubin üretimi ve eliminasyonu dinamiklerini içine alan bir yaklaşım getirir(66).

Stevenson ve arkadaşları (66) birden çok ulusu içeren 9 farklı klinikte 1370 bebekle yaptıkları çalışmada 30 ± 6 saat ETCO ve TSB düzeyi birlikte, TSB düzeyi ayrıca 96 ± 12 saatte tekrar ölçülmüştür. TSB düzeyi ≥ 95 . persantilin üstündeki değerler hiperbilirubinemi olarak kabul edilmiş. Bebeklerin % 8.8' inde hiperbilirubinemi, bu vakaların ise %66'sında ETCO düzeyleri normal toplum ortalamasından yüksek saptanmıştır. Postnatal ilk 36 saat içinde TSB düzeyi >95 .p 'de olan vakalar çıkartıldığında TSB (30 ± 6 saat) düzeyinin izlemde >75 . p olmasını öngörmede pozitif öngörü değeri (PPV, positive predictive value) %16.7, negatif öngörü değeri (NPV, negative predictive value) %98.1 olarak saptanmıştır. ETCO ve TSB birlikteliğiyle PPV: % 6.4 , NPV ise %99 olarak bulunmuştur. Bu iki değer kombinasyonu ile 30 ± 6 saat kadar erken dönemde sarılık ve anemi nedeniyle erken kontrole gereksinim duyan bebekler tanınabilir.

Amerikan pediatri Akademisinin ciddi hiperbilirubinemi gelişiminde saptadığı major faktörler içinde ETCO ' da yer almaktadır(17). Bu faktörler tablo 4' te gösterilmiştir.

2.2. HİPERBİLİRUBİNEMİNİN ÖNGÖRÜLMESİ VE ALFA-FETOPROTEİN (AFP)

Bazı fetal patolojileri saptamada maternal plazma ve amniyotik sıvı AFP düzeyi değerlidir. Ayrıca maternal plazma ve amniyotik sıvı AFP düzeylerinin neonatal sarılık

gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(7). Çalışmalara göre göbek kordonu alfa-fetoprotein(AFP) düzeyi karaciğer maturasyonunu gösterir(6). Göbek kordonu AFP düzeyinin neonatal hiperbilirubineminin ciddiyetini öngörebileceğini destekleyen ve desteklemeyen yayınlar mevcuttur(8, 9, 10, 11, 12).

2.2.1. ALFA-FETOPROTEİN (AFP)

Fetuin olarak adlandırılan ve yeni doğmuş dana serumunda bulunduğu halde, ergin sığırlarda çok az miktarlarda bulunan bir proteinin varlığı, ilk olarak Pedersen (67) tarafından 1944 yılında bildirilmiştir. İnsan fetusu serumunda 1956 yılında aynı elektroforetik özelliğe sahip bir proteinin varlığı tespit edilmiştir (68). Tatarinov (69) primer karaciğer kanserli iki hasta serumunda bu proteini saptamıştır. Bu protein günümüzde alfa fetoprotein olarak adlandırılmıştır (70).

Bu embriyojenik antijen alfa globulindir (67). pH 8,6'da elektroforetik hareketliliği albuminden daha yavaş, alfa-1 globulinden daha hızlıdır(71). AFP moleküler ağırlığı 61,000-75,000 Da olan bir glikoproteindir. İnsan AFP'ni tek zincirden oluşur ve 590 aminoasit içerir(68).

Bugün için AFP, bir kanser göstergesi olması dışında fetal gelişimin ve fetal patofizyolojinin de bir göstergesidir. Fetal AFP annenin kan dolaşımına ve amniyotik sıvıya geçer. Patolojik şartlarda anne serumu ve amniyotik sıvı incelemeleri ile fetal AFP hakkında bazı bilgiler edinilebilir.

2.2.1.1. Hamilelikte Alfa-Fetoprotein

Erken fetal hayatta dolaşımda en fazla bulunan fetusa özgü protein olup fetal serum globulinlerinin % 90'ını oluşturmaktadır(72). Diğer memeli türlerinde de AFP gösterilmiştir(68). Başlıca yolk kesesi ve fetal karaciğerden sentezlenen AFP 4. gebelik haftasında fetal serumda saptanabilecek düzeylere erişir. Daha sonra artmaya başlar ve 14. gebelik haftasında tepe yapar (73). Bu gebelik haftasından sonra ise azalır(74). Gelişen fetusta AFP yolk kesesi ve karaciğerde eşit miktarlarda üretilir. Yolk kesesi 12. gebelik haftasından sonra dejenere olur ve fetal karaciğer tarafından senteze devam edilir(75). AFP' nin çok düşük miktarlarda da olsa fetal gastrointestinal sistem, böbrekler ve plasentada da sentezlendiği ileri sürülmüştür(76). AFP düzeyleri doğumdan 4-6 saat sonra azalır (77). Serum konsantrasyonları yaşamın ilk yılında erişkin değerine(<10 ng/ml) düşer (73, 75, 78-

81). Biyolojik rolü henüz tanımlanmamıştır. Ancak doğum sonrası yarılanma ömrünün yaklaşık 5 gün olduğu saptanmıştır (74, 82). Albumine olan biyokimyasal benzerliği nedeniyle AFP' nin taşıyıcı protein olabileceği ya da bilirubin metabolizmasında rol alabileceği ifade edilmiştir(11). Gebelik sırasında immünregulator rolü olabilir(74).

Fetal serumda alfa-fetoprotein (FSAFP)

FSAFP konsantrasyonu gebelik ayına paralel olarak artan seviyeler gösterir. Serumda ölçülebilecek düzeye 4. haftada ulaştıktan sonra 14. GH' da tepe yapar. Gebeliğin 20. haftasından 32. haftasına kadar olan dönemde fetus ağırlığının artmasına karşın AFP sentezi sabit kalmakta, hatta biraz da azalmaktadır. Fetal serumun vücut ağırlığına oranının giderek artmasıyla FSAFP düzeyi düşer. Bu düşüş 32. gebelik haftasından sonra daha da süratle olur (71).

Prematür yenidoğanlarda FSAFP seviyesi termde olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Özellikle < 32. GH 'da doğan prematürelerde 33-38. GH' da doğanlara göre daha yüksek değerler bulunmuştur(70).

Cinsiyetler arasında AFP düzeyi bakımından farklılık saptayan ve saptamayan çalışmalar vardır (6, 10, 74, 81).

Fetusta AFP' nin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte albumine benzerliği nedeniyle onkotik basıncı düzenleyici rolü olduğu kabul edilmektedir(83). Albumine benzerliği nedeniyle taşıyıcı protein olabilir ya da bilirubin metabolizmasında bile yer alabilir(11).

Amniyotik sıvıda alfa- fetoprotein (ASAFP)

Fetal plazma AFP, önceleri immatür olan deriden diffüzyonla, daha sonra ise ASAFP' sinin en büyük kaynağı olan fetal idrara filtre olarak amniyotik sıvıya atılır(71). Amniyotik sıvıdaki AFP' nin hepsinin fetustan gelmesine karşın, diğer proteinlerin %95-98'i anneden gelmektedir(71, 84). Gebeliğin 14 haftasına kadar giderek artan ASAFP 14. gebelik haftasında en üst seviyelere ulaşır, bundan sonra her hafta yaklaşık %10 oranında azalma gösterir(85, 86, 87). Amniyotik sıvıdaki AFP' nin bir kısmı maternal dolaşıma katılır, kalan kısım ise fetus tarafından yutulur ve sindirilir.

Maternal serumda alfa-fetoprotein (MSAFP)

Gebe olmayan kadının serum AFP düzeyleri yaklaşık 2-16 ng/ml olup güçlükle saptanabilir. Gebeliğin 7. haftasından itibaren geometrik olarak artarak gebeliğin 28-32. haftaları arası en yüksek (32. gebelik haftasında 450 - 500 ng/ml) düzeylere erişir(82, 88, 89). Daha sonra miada kadar azalır. Nöral tüp defektlerinin taranmasında MSAFP'sinin ölçüleceği en iyi dönem olarak ikinci üç ay kabul edilir(90, 91). FSAFP ve ASAFP düzeylerindeki azalmaya karşın MSAFP değerlerindeki bu artış plasenta ve amniyotik zar gibi geçiş yüzeylerinin artan gebelik haftasıyla plazma proteinlerine geçirgenliğinin artışına bağlı olabilir(83).

Fetal kaynaklı AFP' nin anneye geçişi başlıca iki yolla olmaktadır. Transplental diffüzyon yoluyla %75-94 oranında, amniyotik sıvıdan amniyon zarı diffüzyonuyla ise %6-10 oranında AFP geçişi olmaktadır(91). Fetustan anneye geçen AFP miktarı başlıca 3 faktöre bağlıdır;

1. Fetomaternal bariyerin geçirgenliği
2. Geçirgen bariyerin (plasentanın) büyüklüğü
3. Fetal AFP konsantrasyonu

Anneye geçen AFP miktarını plasentanın büyüklüğü ve fetal AFP konsantrasyonu ile açıklamak zordur. Çünkü 20. GH' da 150 gram olan plasenta 32. GH' da 3,3 kat artarak 500 gram ağırlığına ulaşır. Ancak MSAFP aynı dönemde 9 kat artar. Ayrıca 32. GH' da MSAFP en yüksek düzeyinde iken, FSAFP konsantrasyonu 14. GH' daki değerinin sadece %15' i kadardır. Bu nedenlerden dolayı 32. GH' da MSAFP' nin ana kaynağının fetus olduğu kabul edilirse, ikinci üç ay boyunca plasentanın AFP' ye karşı spesifik bir geçirgenlik kazanması ile bu olay açıklanabilir(92).

“Multiples of Median “(MoM)

Değişik laboratuvarlar arasında uyum sağlayabilmek, aynı zamanda her gebelik haftası için sabit AFP değerlerinden söz edebilmek için AFP sonuçlarının MoM olarak ifade edilmesi kabul görmüştür. Bunun için normal fetusa sahip kadınlardan hamilelik döneminin ortasında (16-20. GH) her hafta için alınan serum AFP değerleri karşılaştırılır. Bunların

medyan değeri bulunur. “Multiples of median” (MoM) taranmış olan referans topluluktan elde edilen bilgilere dayanır(87). Bunların medyan değeri 1.0 MoM olarak kabul edilir.

2.2.1.2 Prenatal Tanıda AFP’ nin Yeri

Maternal serum taramasının amacı daha ileri değerlendirmeyi ve izlemi hak eden fetal hastalıklar için riske sahip gebeleri tanımadır (87). İlk kez 1970’ lerde yüksek MSAFP konsantrasyonu ile nöral tüp defektli fetus arasında ilişki saptanmıştır(93). MSAFP düzeyleri açık nöral tüp defektlerini tanımak için kullanılan en yaygın yöntemdir(87). MSAFP düzeyi ölçümü 15-20. GH arasında yapılmalıdır. Annenin ağırlığı, gebelik haftası ve diğer faktörlere göre düzeltilmesi gereklidir(83). Önemli bir nokta MSAFP düzeyi tanısal amaçlı değil yalnızca tarama amaçlı bir testtir. Patolojik değerlerde ileri tetkik yapmak gereklidir (87).

Mental retardasyonun en sık nedeni ve en sık görülen(1/800 doğum) kromozom anomalisi olan Down sendromunun (trizomi 21) görülme oranı gebenin yaşına bağlı olarak artar . Düşük MSAFP düzeyleri ile Down sendromunun ilişkili olduğu bulunmuştur. Saptanan değerler annenin yaşı göz önüne alınarak değerlendirilmelidir(83).

2.2.2. HİPERBİLİRUBİNEMİNİN ÖNGÖRÜLMESİNDE AFP’ NİN YERİ

Çeşitli çalışmalara göre göbek kordonu alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi karaciğer maturasyonunu gösterir(6). Göbek kordonu AFP düzeyinin neonatal hiperbilirubineminin ciddiyetini öngörebileceğini destekleyen ve desteklemeyen yayınlar mevcuttur (8, 9, 10, 11, 12).

Riskin ve arkadaşları’ nın (6) İsrail’ de yapmış oldukları çalışmada 174 miadında yenidoğan incelenmiştir. Bu bebeklerin doğum sırasında göbek kordonundan AFP düzeyi için kan alınmıştır. Daha sonra taburculukları sırasında tarama testi alınırken total bilirubin düzeyine bakılmıştır (ortalama 57 ± 10 saat). Göbek kordonu AFP düzeyleriyle bilirubin düzeyleri arasında önemli derecede korelasyon saptanmıştır. Göbek kordonu AFP düzeyi ≥ 100 mg/l olan bebeklerin yaşamın üçüncü gününde belirgin olarak daha yüksek bilirubin düzeylerine sahip oldukları görülmüştür. Göbek kordonu AFP ile hiperbilirubinemi arasında istatistiksel olarak önemli derecede korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte göbek kordonu AFP düzeyi, günlük klinik uyguma için önerilmemiştir(6).

Hodr ve arkadaşları (8), Çekoslovakya’ da 154 miadında yenidoğanla yaptıkları çalışmada ortalama göbek kordonu AFP düzeylerinin hiperbilirubinemililerde daha yüksek

olduğunu saptamıştır. Bununla birlikte çalışmadaki yenidoğanlar bireysel olarak incelendiğinde göbek kordonu AFP düzeyi yenidoğan sarılığını önceden tahmin edebilmek için güvenilir bulunmamıştır(8).

Corchia ve arkadaşları (9), İtalya’ da 78 yenidoğanla yaptıkları çalışmada göbek kordonu AFP ve seruloplazmin düzeylerini ölçmüştür. Aynı bebeklerin yaşamın dördüncü gününde karboksihemoglobin düzeyleri saptanmıştır. Yüksek karboksihemoglobin ve düşük seruloplazmin düzeyleri hiperbilirubinemi ile ilişkili bulunmuştur. Kordon kanındaki seruloplazmin düzeyinin karaciğer metabolizmasını iyi gösterdiğini belirtip, hiperbilirubinemiye öngörmede AFP’ den daha anlamlı bir gösterge olarak saptamışlardır (9).

Tan ve arkadaşları (10), Singapur’ da yapmış oldukları çalışmada hiperbilirubinemili 127 vaka ve hiperbilirubinemisiz 136 vakada göbek kordonu AFP düzeyleri değerlendirilmiştir. Göbek kordonu ortalama AFP düzeyi hiperbilirubinemili vakalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Eşik AFP değeri 130 mg/l olarak kabul edilmiştir. Bu eşik değere göre yanlış pozitif oran (FPR, “False positive results”) %25.5, yanlış negatif oran % 11.8 (FNR; “False negative results”) saptanmıştır. Göbek kordonu AFP düzeyinin hiperbilirubinemi açısından yüksek riskli yenidoğanları saptamada tarama testi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (10).

Ikonen ve arkadaşları (11), Finlandiya’ da yaptıkları çalışmada miadında doğan hiperbilirubinemili 15 vaka ile hiperbilirubinemisiz 15 vakayı karşılaştırmıştır. Yaşamın ilk 7 haftasında hiperbilirubinemili bebeklerin serum AFP düzeylerinin kontrol grubuna göre 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte hiperbilirubinemili bebeklerin serum bilirubin düzeyleriyle AFP konsantrasyonları arasında korelasyon bulunmamıştır (11).

Malan ve arkadaşları (12), Güney Afrika Cumhuriyeti’ nde yapmış oldukları çalışmada 259 yenidoğanı incelemiştir. Miadında doğan bebekler arasında hiperbilirubinemi olan grupta ortalama göbek kordonu AFP düzeyini daha yüksek saptamışlardır(12).

Az sayıda olan bu çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Mart 2005-Ekim 2005 ayları arasında doğan 504 yenidoğan alındı.

Gestasyon yaşı son adet tarihine (SAT) göre 37 gebelik haftasında veya daha büyük olan olan yenidoğanlar alındı. Direkt Coombs testi pozitif Rh uygunsuzluğu ve ABO uygunsuzluğu veya hemolitik sarılığı olan, asfiksi (Apgar skoru 1. ve 5. dakika 6 ve <6), konjenital anomali, damar dışına kanama bulgusu (örn;büyük sefal hematoma) saptanan yenidoğanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınmama kriterleri tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya alınmama kriterleri

-
1. Gestasyon yaşı < 37 hafta
 2. Direkt Coombs testi pozitif Rh uygunsuzluğu ve ABO uygunsuzluğu
 3. Hemolitik sarılık
 4. Asfiksi (Apgar skoru 1. ve 5. dk 6 ve <6)
 5. Konjenital anomali
 6. Damar dışına kanama bulgusu (örn; büyük sefal hematoma) olan yenidoğanlar
-

Çalışmamız için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu Komitesi'nden, ayrıca çalışmanın niteliği anlatılarak hastalar ve ailelerinden yazılı onay alındı.

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin doğum tartıları, boyları, baş çevreleri, cinsiyetleri, doğum şekli, Apgar puanları ve postnatal klinik özellikleri (anne sütüyle beslenme, tartı kaybı, sarılık gelişimi gibi özellikleri) kayıt edildi. Hasta bilgi formu ek 1' de gösterilmiştir.

Klinik olarak sarılık gözlenen yenidoğanlarda kapiller total bilirubin, kapiller hematokrit, anne kan grubu ve bebek kan grubu, doğum sonrası ABO ve Rh uyumsuzluk riski olan bebeklerde direkt Coombs testi bakıldı. Sarılık saptanmayan yenidoğanların ise

taburculukları (Ort 36 ± 23 saat) sırasında rutin olarak yenidoğan taramaları için kan örneği alımı sırasında total bilirubin ölçümü için kapiller kan örneği alındı.

3.1.1. VAKALARIN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ

Vakaların doğum sonrası giysisiz ve bezsiz olarak doğum tartılarına bakıldı. Ölçümler “Baby Scale (JC-187)” (Joycare / İtalya) elektronik tartı aletiyle yapıldı. Gram biriminde olan değerler kayıt edildi. Doğum boyu yatar pozisyonda ölçüldü. Doğum baş çevresi ölçümü, mezür arkada başın en çıkıntılı noktasından, yanda pariyetal bölgeden ve önde glabelladan geçirilerek yapıldı. Sonuçlar “cm” birimi ile kaydedildi.

3.2. LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELERİ

3.2.1. HEMATOKRİT VE TOTAL BİLİRUBİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Total bilirubin düzeyi için kan örnekleri “Modulohm A/S (Isolab / Danimarka)” kapiller tüplerine alındı. Işıktan korunarak (karbon kağıdı ile) biyokimya laboratuvarına taşındı. Örnekler “Haematokrit 20 (Hettich Zentrifugen /Almanya)” cihazı ile 1500 devir / dakika ‘da 5 dakika santrifüj edildi. Hematokrit değerleri kaydedildi. Daha sonra “Bilirubinmeter Model: B-105, seri no:9842 (Erma Inc / Japonya) cihazı ile total bilirubin düzeyleri ölçüldü. Ölçüm sonuçları “mg/dl” birimindeydi. Her bebek için bilirubinometre cihazı kalibre edildi.

3.2.2. ALFA-FETOPROTEİN DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ

Bebekler doğduktan ve göbek kordonu klampe edildikten sonra umbilikal venden enjektörle 2 cc kan örneği alındı. Enjektördeki kan örneği, enjektörün ucundaki iğne çıkarılarak “Green Vac-Tube (Green Cross MS)” tüpüne boşaltıldı. Kan örneği, “Rotofix 32 D-78532 (Hettich Zentrifugen/Almanya)” cihazı ile 1500 devir/dakika’da 10 dakika santrifüje edilerek elde edilen serum örnekleri Ependorf tüplerine konuldu. Örnekler -80 °C’de testlerin çalışılacağı güne kadar İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyokimya Laboratuvarında “Commercial refrigerator and/or freezer model: 958 S/N 88384-533 (Forma Scientific / ABD)” de saklandı. AFP ölçümleri, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Merkez Biyokimya Laboratuvarında mevcut olan Roche

firmasının ‘‘Elecsys 1010’’ cihazıyla yapıldı. Bu cihazın kapalı sistem çalışması nedeniyle AFP ölçümleri, ‘‘Roche Elecsys 1010/2010 and modular analytics E 170(elecsys module)’’ kitiyle yapılmıştır. Kemilüminesans yöntemi ile AFP düzeyleri analiz edildi. Ölçümler ‘ng/ml’ cinsinde elde edildikten sonra ‘mg/l’ birimine dönüştürüldü.

3.3. VAKALARIN GRUPLANDIRILMASI

Bilirubin değerlerinin yorumunun postnatal yaşa göre değişmesi nedeniyle vakaların ölçülen total bilirubin düzeyleri postnatal yaşlarına uygun olarak Bhutani ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmadaki yaşa göre bilirubin nomogramında değerlendirildi. Her bir bebeğin bilirubin değeri postnatal yaşına göre persantil eğrisine yerleştirilerek bilirubin değerinin bulunduğu persantil değeri belirlendi. Şekil 1’de yaşa göre bilirubin nomogramı gösterilmişti. Çalışmamızda düşük risk bölgesinde olan ($<40.p$) ve olmayan ($\geq 40.p$) yenidoğanlar karşılaştırıldı. Daha güvenli olması açısından hiperbilirubinemi gelişme riski daha yüksek olan orta risk bölgesi üstündeki ($\geq 75.p$) ve altındaki ($<75.p$) vakalar da karşılaştırıldı. Tablo 5’te serum bilirubin risk bölgeleri gösterilmişti. Her iki şekilde yapılan gruplandırmada total bilirubin ve bilirubin persantil değerleri ile alfa-fetoprotein değerleri karşılaştırıldı.

Riskin ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada AFP düzeyi ≥ 100 mg/l olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişme olasılığının daha fazla olduğu saptanmış, ayrıca AFP düzeyi > 140 mg/l olan vakalarda kesin hiperbilirubinemi gelişebileceği varsayılmıştır (6). Çalışmamızda AFP düzeyleri <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l olan vakalar gruplandırıldı. Ayrıca daha ayırıcı olabileceği düşünülerek AFP düzeyleri <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan yenidoğanlar da karşılaştırıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Student t-test (niceliksel değerlerin vaka sayısı yeterli olduğunda ve varyanslar homojen dağıldığında 2 grup karşılaştırılmasında), Mann Whitney U test (niceliksel değerlerin vaka sayısı yeterli olmadığında veya varyanslar homojen dağılmadığında 2 grup karşılaştırılmasında), ki-kare (kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında), eğitimde ki-kare analizi (sıralı kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde), Fisher’in kesin testi (kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında)

beklenen frekansın 5'in altında olduğu 4 gözlü tablolarda) yapıldı. Bulgular arasındaki ilişkiyi saptamak için Pearson korelasyon ve çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı.

Cinsiyete göre ortalama AFP, total bilirubin, günlük tartı kaybı ortalamalarının karşılaştırılması; AFP değerine göre ayrılan iki grubun TSB ortalamalarının karşılaştırılması; bilirubin persantil değerine göre ayrılan iki grubun günlük tartı kaybı, hematokrit, AFP, doğum boyu, doğum tartısı, baş çevresi, gestasyon yaşı ortalamalarının karşılaştırılması Student t-test ile yapıldı. Persantil değerine göre ayrılan iki grubun patolojik tartı kaybı, intrauterin büyüme durumu ve doğum şekline göre karşılaştırılmasında ki- kare ve Fisher' in kesin testi kullanıldı. Persantil değerine göre ayrılan iki grupta AFP düzeyleri <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l; <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan vakaların bilirubin düzeyi bakımından karşılaştırılmasında ki- kare ve Fisher' in kesin testine ek olarak eğitimde ki-kare analizi de kullanıldı. Total bilirubin ve logaritmik AFP düzeyleri arasındaki ilişki lineer regresyon analizi (Pearson korelasyonu) ile değerlendirildi. Total bilirubin düzeyi ile AFP, bilirubin ölçüm saati ve tartı kaybı arasındaki ilişki çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirildi. Bilirubin persantil değerine göre ayrılan iki grubun TSB ortalamalarının karşılaştırılması, fototerapi ihtiyacı olan ve olmayan grupların AFP karşılaştırması Mann Whitney U test kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. VAKALARA İLİŞKİN GENEL ÖZELLİKLER

İncelenen 504 sağlıklı miadında yenidoğanın 244' ü erkek (%48.4), 260' ı kız (%51.6) idi. Bebeklerin doğum tartısı ortalama 3277 ± 454 gram (1900-4780 gram), doğum boyu ortalama 49.1 ± 2.1 cm (41-55 cm), baş çevresi ortalama 34.4 ± 1.2 cm (30-39 cm) idi. Gestasyonel yaş ortalama 39 ± 1.2 hafta (37-42 6/7 hafta), birinci dakika Apgar puanı ortalama 9.0 ± 0.6 (7-10), beşinci dakika Apgar puanı ortalama 9.8 ± 0.3 (8-10) bulundu. İlk beslenme saati ortalama 23 ± 30 dakika (1-240 dakika) idi. Bebeklerin doğum tartıları ve günlük tartıları alındı. Günlük tartı kaybının %3' den fazla olması patolojik tartı kaybı olarak kabul edildi. Vakaların ortalama günlük tartı kaybı 3.8 ± 2.3 (%0 -12) bulundu. Tüm gruba ilişkin genel özellikler tablo 8 ve 9' da gösterilmiştir.

Vakaların 444' ü (%88.1) yalnızca anne sütüyle beslenirken, 60 (%11.9) bebekte çeşitli nedenlerle formül süt eklenmesi gerekti. Anne sütüyle beslenen yenidoğanlarda formül süt eklenme nedenleri tablo 10 ' da gösterilmiştir.

Tablo 8. Tüm gruba ilişkin genel özellikler, Ort $\pm$ SS (Dağılım)

Cinsiyet dağılımı	244 E/ 260 K	
Doğum tartısı, gram	3277 ± 454	(1900-4780)
Doğum boyu, cm	49.1 ± 2.1	(41-55)
Baş çevresi, cm	34.4 ± 1.2	(30-39)
Gestasyon yaşı, hafta	39 ± 1.2	(37-42 6/7)
1. dk Apgar puanı	9.0 ± 0.6	(7-10)
5.dk Apgar puanı	9.8 ± 0.3	(8-10)
İlk beslenme zamanı, dakika	23 ± 30	(1-240)
Günlük tartı kaybı, %	3.8 ± 2.3	(0-12)

Tablo 9. Çalışma grubundaki vakaların doğum şekli ve intrauterin büyüme özellikleri

	n	%
NVD	356	70
Sezaryen	148	30
SGA	13	2.5
AGA	460	91.3
LGA	31	6.2

Not: NVD: Normal vajinal doğum, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum tartılı (‘‘ Small for gestational age’’), AGA: Gestasyon haftasına uygun doğum tartılı (‘‘ Appropriate for gestational age’’), LGA: Gestasyon haftasına göre fazla tartılı (‘‘ Large for gestational age’’)

Tablo 10. Formül süt eklenme nedenleri

	n	%
Patolojik tartı kaybı + hipernatremi	22	36.6
Patolojik tartı kaybı	15	25
Hipoglisemi	17	28.3
Annenin yanında olmaması	3	5
Annenin meme başı sorunu	1	1.7
Patolojik tartı kaybı + hipernatremi + hipoglisemi	1	1.7
Annenin ilaç kullanması (mestanon)	1	1.7

4.2. BİLİRUBİN DEĞERLERİ VE BU DEĞERLERE GÖRE GRUPLANDIRILAN VAKALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Bebeklerin ortalama bakıldığı postnatal yaşı ortalama 37 ± 23.2 saat (12-144 saat) iken ortalama TSB değeri 5.8 ± 3.1 mg/dl (1-19.4 mg/dl), hematokrit değeri 53 ± 5.2 (%38-65) saptandı.

Ortalama TSB değeri kız bebeklerde 5.3 ± 3 mg/dl, erkek bebeklerde ise 6.3 ± 3.3 mg/dl idi. Ortalama günlük tartı kaybı kız bebeklerde % 3.5 ± 2.2 , erkek bebeklerde ise % 4.1 ± 2.4 idi. Genel olarak erkeklerin total bilirubin ve tartı kaybı ortalaması kızlara göre anlamlı derecede

yüksekti ($p<0.001$). Cinsiyetlere göre ortalama günlük tartı kaybı ve total bilirubin düzeyleri tablo 11’ de gösterilmiştir.

Tablo 11. Cinsiyete göre ortalama total bilirubin ve günlük tartı kaybı

	Cinsiyet		t	P
	Kız	Erkek		
TSB, mg/dl	5.3±3	6.3±3.3	3.26	0.001**
Günlük tartı kaybı, %	3.5±2.2	4.1±2.4	2.64	0.008**

Bilirubin değerlerinin yorumunun postnatal yaşa göre değişmesi nedeniyle vakalar bilirubin persantil eğrilerine göre gruplandırıldı (61). Şekil 1’ de yaşa göre bilirubin nomogramı gösterilmiştir.

Bilirubin değeri 40. persantil (p) eğrisinin altında (düşük risk bölgesinde) olan gruptaki 161 (% 46)’i erkek, 192 (% 54)’ si kız 353 yenidoğanın ortalama gestasyon yaşı 39 ± 1.2 hafta, doğum tartısı 3283 ± 466 gram, doğum boyu 49.2 ± 2.2 cm, doğum baş çevresi 34.4 ± 1.3 cm, TSB düzeyi 4.6 ± 2.4 mg/dl, hematokrit değeri 53.7 ± 5.5 idi. Günlük ortalalama tartı kaybı 3.4 ± 2.2 idi. Bu grupta 120 (%33.9) vakada patolojik tartı kaybı saptandı. Hiçbir bebekte fototerapi gereksinimi olmadı (Tablo 12).

Bilirubin değeri $\geq 40.p$ (düşük risk bölgesinin üstünde) olan gruptaki 83 (% 55)’ü erkek, 68 (% 45)’ i kız 151 yenidoğanın ortalama gestasyon yaşı 39 ± 1.2 hafta, doğum tartısı 3267 ± 431 gram, doğum boyu 49 ± 1.9 cm, doğum baş çevresi 34.7 ± 1.8 cm, TSB düzeyi 8.6 ± 3 mg/dl, hematokrit değeri 54.2 ± 5.8 idi. Günlük ortalama tartı kaybı 4.5 ± 2.3 idi. Bu grupta 82 (%54.3) vakada patolojik tartı kaybı saptandı. Vakaların 10 (%6.6)’ unda fototerapi ihtiyacı oldu (Tablo 12).

Bilirubin değeri $< 40.p$ ve $\geq 40.p$ olan grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0.054$; $p>0.05$) olmasa da $\geq 40.p$ ’ deki grupta erkek bebek yüzdesi belirgin olarak fazlaydı. Yani erkek bebekler daha yüksek bilirubin persantiline sahip olma eğilimindeydi. Her iki grup arasında gestasyon yaşı, doğum boyu ve tartısı, baş çevresi ve hematokrit bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Ortalama bilirubin değeri; $\geq 40.p$ grupta ortalama bilirubin düzeyleri $< 40.p$ gruba göre anlamlı derecede daha fazlaydı

($p<0.001$). Bilirubin değeri ≥ 40 . p grupta günlük tartı kaybı < 40 . p gruba göre anlamlı derecede daha fazlaydı ($p<0.001$).

Tablo 13' de bilirubin değeri 40. persantile göre ayrılan iki grubun patolojik tartı kaybı, intrauterin büyüme durumu ve doğum şekline göre karşılaştırılması gösterilmiştir. Patolojik tartı kaybı olan bebeklerde bilirubin düzeyi anlamlı olarak ≥ 40 . p' de saptandı ($p<0.001$). Her iki grup arasında intrauterin büyüme durumu ve doğum şekline göre anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 12. Bilirubin değeri <40 p ve ≥ 40 . p olan vakaların genel özellikleri, Ort $\pm$ SS

Özellikler	TSB persantili		p
	<40 . p	≥ 40 . p	
Cinsiyet dağılımı	161 E/ 192 K	83 E/ 68 K	0.054
Gestasyon yaşı, hafta	39 $\pm$ 1.2	39 $\pm$ 1.2	0.053
Doğum tartısı, gram	3283 $\pm$ 466	3267 $\pm$ 431	0.705
Doğum boyu, cm	49.2 $\pm$ 2.2	49 $\pm$ 1.9	0.216
Baş çevresi, cm	34.4 $\pm$ 1.3	34.7 $\pm$ 1.8	0.057
TSB, mg/dl	4.6 $\pm$ 2.4	8.6 $\pm$ 3	0.000***
Hematokrit, %	53.7 $\pm$ 5.5	54.2 $\pm$ 5.8	0.335
Günlük tartı kaybı, %	3.4 $\pm$ 2.2	4.5 $\pm$ 2.3	0.000***
AFP, mg/l	46.6 $\pm$ 45.1	54.8 $\pm$ 44.4	0.061

Tablo 13. Bilirubin değeri 40. persantile göre ayrılan iki grubun patolojik tartı kaybı, intrauterin büyüme durumu ve doğum şekline göre karşılaştırılması

		TSB persantili				p
		<40. p		≥ 40. p		
		n	%	n	%	
Patolojik tartı kaybı						
Yok		233	77.2	69	22.8	
Var		120	59.4	82	40.6	0.000***
İntrauterin durumu	büyüme					
SGA		9	69.2	4	30.8	
AGA		321	69.8	139	30.2	0.589
SGA		9	69.2	4	30.8	
LGA		23	74.2	8	25.8	0.727
AGA		321	69.8	139	30.2	
LGA		23	74.2	8	25.8	0.604
Doğum şekli						
NVD		253	71.1	103	28.9	
Sezaryen		100	67.6	48	32.4	0.435

Not: NVD: Normal vajinal doğum, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum tartılı ('' Small for gestational age''), AGA: Gestasyon haftasına uygun doğum tartılı ('' Appropriate for gestational age''), LGA: Gestasyon haftasına göre fazla tartılı ('' Large for gestational age'')

Bilirubin değeri 75. persantilin (orta risk bölgesi) altında bilirubin değeri olan gruptaki 205 (% 46)' i erkek, 237 (% 54)' si kız 442 yenidoğanın ortalama gestasyon yaşı 39 ± 1.2 hafta, doğum tartısı 3275 ± 451 gram, doğum boyu 49.2 ± 2.1 cm, doğum baş çevresi 34.5 ± 1.5 cm, TSB 5.2 ± 2.7 mg/dl, hematokrit değeri 53.7 ± 5.4 idi. Ortalama günlük tartı kaybı 3.6 ± 2.2 ve 165 (%37.3) vakada patolojik tartı kaybı saptandı. Hiçbir bebekte fototerapi ihtiyacı olmadı (Tablo 14).

Bilirubin değeri $\geq 75. p$ (orta risk bölgesi üstünde) olan gruptaki 39 (% 63)' u erkek, 23 (% 37)' ü kız 62 yenidoğanın ortalama gestasyon yaşı 39.1 ± 1 hafta, doğum tartısı 3305 ± 488 gram, doğum boyu 49.1 ± 2 cm, doğum baş çevresi 34.7 ± 1.3 cm, TSB 9.7 ± 3.5 mg/dl,

hematokrit değeri 54.8 ± 6.6 idi. Ortalama günlük tartı kaybı 4.8 ± 2.5 ve 37 (%59.6) vakada patolojik tartı kaybı saptandı. Vakaların 10 (%16.1) ' unda fototerapi ihtiyacı oldu (Tablo 14).

Bilirubin değeri $< 75. p$ ve $\geq 75 p$ olan grup karşılaştırıldığında $\geq 75. p$ deki grupta erkek bebek yüzdesi anlamlı derecede daha fazlaydı ($p= 0.015$; $p<0.05$). Her iki grup arasında gestasyon yaşı, doğum boyu ve tartısı, baş çevresi ve hematokrit bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Bilirubin değeri $\geq 75.p$ grupta ortalama bilirubin düzeyleri $< 75.p$ gruba göre anlamlı derecede daha fazlaydı ($p<0.001$). Bilirubin değeri $\geq 75. p$ grupta günlük tartı kaybı $< 75. p$ gruba göre anlamlı derecede daha fazlaydı ($p<0.001$).

Tablo 15' te bilirubin değeri 75. persantile göre ayrılan iki grubun patolojik tartı kaybı, intrauterin büyüme durumu ve doğum şekline göre karşılaştırılması gösterilmiştir. Patolojik tartı kaybı olan bebeklerde bilirubin düzeyi anlamlı olarak $\geq 75. p$ ' de saptandı ($p<0.001$). Her iki grup arasında intrauterin büyüme durumu ve doğum şekline göre patolojik total bilirubin düzeyi bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo 14. Bilirubin değeri $< 75. p$ ve $\geq 75. p$ olan vakaların genel özellikleri, Ort $\pm$ SS

	TSB persantili		p
Özellikler	$<75.p$	$\geq 75. p$	
Cinsiyet dağılımı	205 E/ 237 K	39 E/ 23 K	0.015
Gestasyon yaşı, hafta	39 ± 1.2	39.1 ± 1	0.089
Doğum tartısı, gram	3275 ± 451	3305 ± 488	0.845
Doğum boyu, cm	49.2 ± 2.1	49.1 ± 2	0.739
Baş çevresi, cm	34.5 ± 1.5	34.7 ± 1.3	0.247
TSB, mg/dl	5.2 ± 2.7	9.7 ± 3.5	0.000***
Hematokrit, %	53.7 ± 5.4	54.8 ± 6.6	0.144
Günlük tartı kaybı, %	3.6 ± 2.2	4.8 ± 2.5	0.000***
AFP, mg/l	48.5 ± 45.4	53.5 ± 42.4	0.417

Tablo 15. Bilirubin değeri 75. persantile göre ayrılan iki grubun patolojik tartı kaybı, intrauterin büyüme durumu ve doğum şekline göre karşılaştırılması

		TSB persantili		p	
		<75. p		≥75. p	
		n	%	n	%
Patolojik tartı kaybı					
Yok	277	91.7	25	8.3	
Var	165	81.7	37	18.3	0.001***
İntrauterin büyüme durumu					
SGA	9	69.2	4	30.8	
AGA	406	88.3	54	11.7	0.062
SGA	9	69.2	4	30.8	
LGA	27	87.1	4	12.9	0.209
AGA	406	88.3	54	11.7	
LGA	27	87,1	4	12.9	0.776
Doğum şekli					
NVD	316	88.8	40	11.2	
Sezaryen	126	85.1	22	14.9	0.259

Not: NVD: Normal vajinal doğum, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum tartılı (‘‘ Small for gestational age’’), AGA: Gestasyon haftasına uygun doğum tartılı (‘‘ Appropriate for gestational age’’), LGA: Gestasyon haftasına göre fazla tartılı (‘‘ Large for gestational age’’)

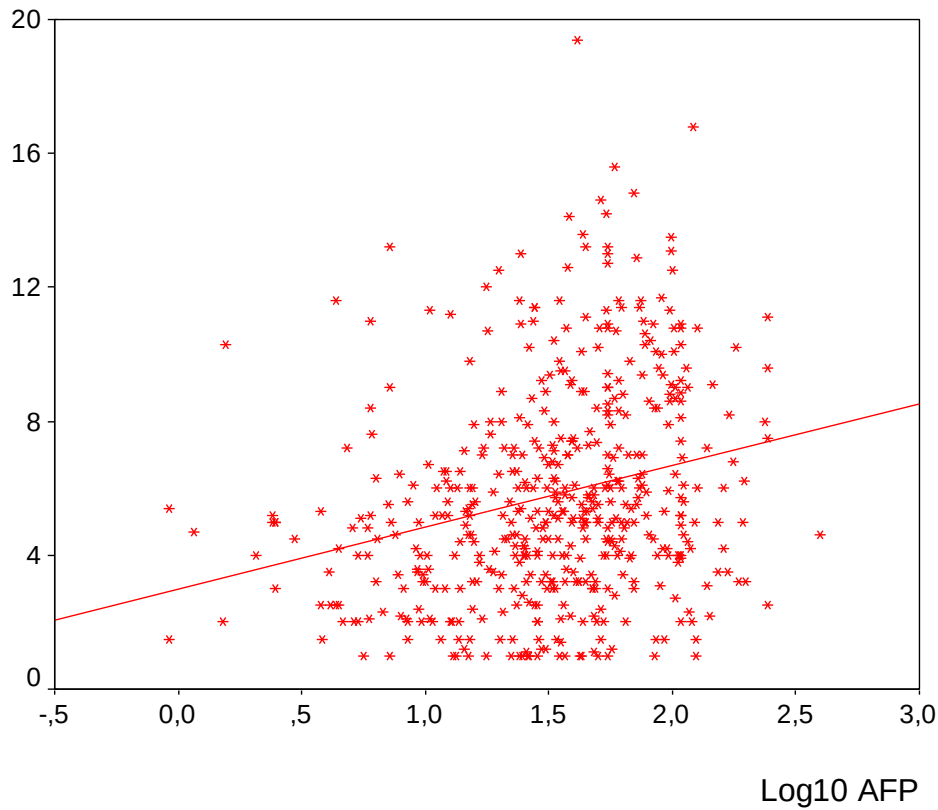
4.3. ALFA- FETOPROTEİN DÜZEYİ

AFP değerleri ortalama 49.1±44.9 mg/l (1.1-396.2 mg/l) bulundu. Genel olarak cinsiyetler arasında AFP düzeyi bakımından anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05). Cinsiyetlere göre ortalama AFP düzeylerinin karşılaştırılması tablo 16’ da gösterilmiştir.

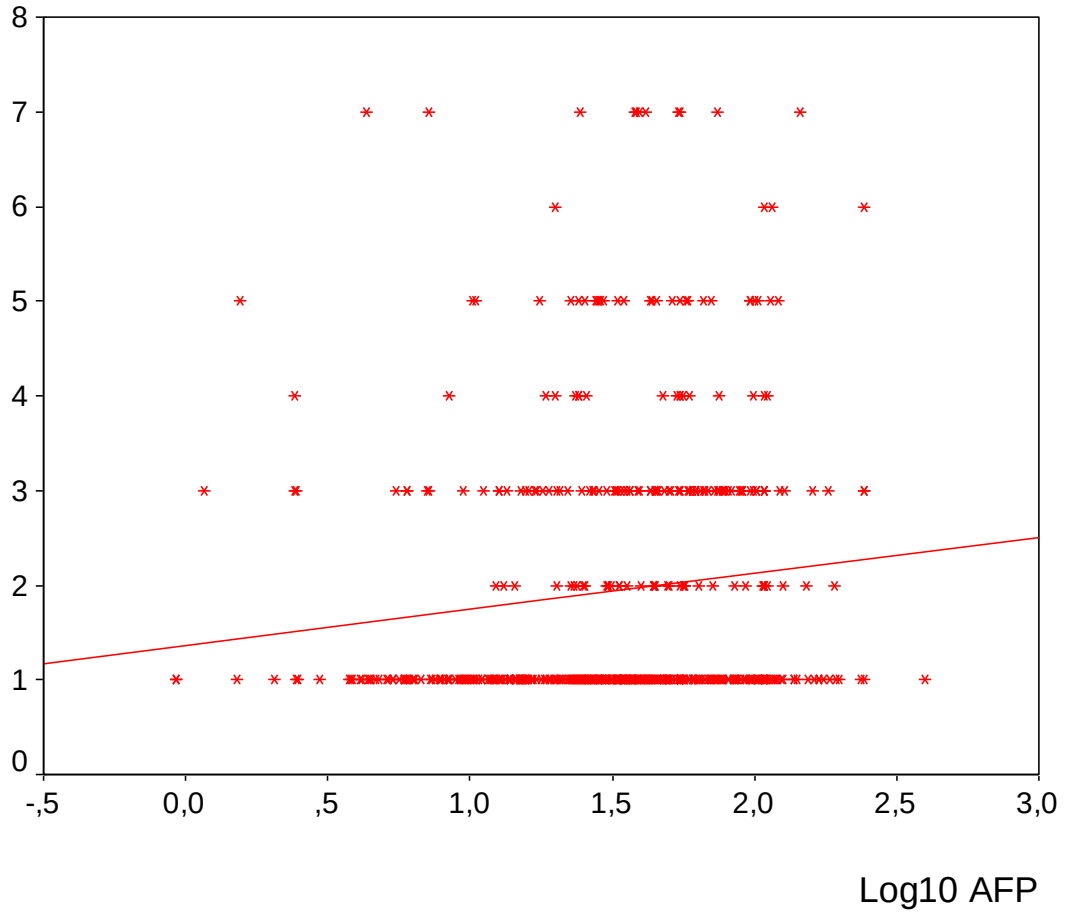
Tablo 16. Cinsiyetlere göre AFP düzeyleri, Ort±SS

	Kız	Erkek	t	p
AFP, mg/l	45.6±45.9	52.8±43.9	1.79	0.073

Vakaların AFP ve bilirubin düzeyleri logaritmik skala kullanılarak yapılan lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($r = 0.187$ $p < 0.001$). AFP düzeyleriyle TSB değerleri arasındaki bu ilişki şekil 2’ de gösterilmiştir. Ayrıca aynı AFP değerleri ile bilirubin persantilleri lineer regresyon analiziyle değerlendirildi. Bu değerler arasında da zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r=0,113$ $p < 0.001$). Bilirubin persantilleri ile AFP arasındaki ilişki şekil 3’ de gösterilmiştir.



Şekil 2. Total bilirubin değerleri ile kordon kanı AFP arasındaki ilişkiyi gösteren lineer regresyon analizi (logaritmik skala kullanılarak)



Şekil 3. Bilirubin persantil değerleri ile kordon kanı AFP arasındaki ilişkiyi gösteren lineer regresyon analizi (logaritmik skala kullanılarak)

Not: Bilirubin persantili (1) : <40. p, (2):40.p, (3) : 40-75.p, (4) : 75.p, (5) : 75-95.p, (6): 95.p, (7) : >95.p

Riskin ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada AFP düzeyi ≥ 100 mg/l olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişme olasılığının daha fazla olduğu saptanmış, ayrıca AFP düzeyi > 140 mg/l olan vakalarda kesin hiperbilirubinemi gelişebileceği varsayılmıştır (6). Biz de çalışmamızda AFP düzeyleri <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l olan vakaları karşılaştırdık. Daha ayrıncı olabileceği düşünülerek AFP düzeyleri <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan yenidoğanlar da karşılaştırıldı.

AFP değeri vakaların 441 (%87.5)'inde <100 mg/l olup, 63 (%12.5) 'ünde ise ≥ 100 mg/l idi. Ayrıca 484 (%96) vakanın AFP değeri <140 mg/l, 20 (%4) vakanın AFP değeri ≥ 140 mg/l olarak değerlendirildi. AFP değerine göre tüm vakaların gruplandırılması tablo 17' de gösterilmiştir.

Tablo 17. AFP değerine göre tüm vakaların gruplandırılması

AFP, mg/l	n	%
<100	441	87.5
≥100	63	12.5
<140	484	96
≥140	20	4

AFP düzeyi 100 mg/l ve 140 mg/l ‘ ye göre ortalama TSB değerleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma tablo 18’ de gösterilmiştir. AFP değerleri <100 mg/l ve ≥100 mg/l olan vakaların ortalama total bilirubin düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Aynı şekilde AFP değerleri <140 mg/l ve ≥140 mg/l olan vakaların ortalama total bilirubin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 18. AFP değerleri <100 mg/l ve ≥100 mg/l; <140 mg/l ve ≥140 mg/l olan vakaların total bilirubin düzeyleri, Ort±SS

	<100 mg/l	≥100 mg/l	p
TSB, mg/dl	5.7±3.2	6.4±3.2	0.107
	<140 mg/l	≥140 mg/l	
TSB, mg/dl	5.8±3.2	6±2.7	0.779

Ortalama AFP düzeyi fototerapi ihtiyacı olan bebeklerde 61.7±41.1 mg/l, olmayan bebeklerde ise 48.8±45.1 mg/l olarak saptandı. Fototerapi ihtiyacı olan ve olmayan bebekler arasında AFP düzeyleri bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Bağımlı değişken olarak total bilirubin alındığında AFP, bilirubin ölçüm saati ve tartı kaybı total bilirubin ile bağımsız ilişkili faktörler olarak saptandı ($R^2= 0.47$, $r = 0.69$). Bağımlı değişken olarak total bilirubin değeri alındığında ve bilirubin ölçüm saati göz önünde bulundurulduğunda AFP ile TSB değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki vardı

($R^2=0.40$). Bilirubin ölçüm saati göz önüne alınmadığında da anlamlı pozitif ilişki bulundu ancak bu ilişki daha zayıftı ($R^2=0.035$). Hem bu nedenle hem de bilirubin postnatal yaşa göre yorumunun değişmesi nedeniyle yaşa göre bilirubin persantillerinin de AFP düzeyleri ile değerlendirilmesinin anlamlı olacağı düşünüldü.

Bilirubin değeri < 40 . p'da olan vakaların ortalama AFP düzeyi 46.6 ± 45.1 mg/l, ≥ 40 . p' de olan vakalardaysa ortalama AFP düzeyi 54.8 ± 44.4 mg/l olarak saptandı. AFP düzeyleri bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.061$) (Tablo 12). Bu iki grup (düşük risk bölgesi altı ve üstü) AFP değeri <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l olan vakaların oranı bakımından karşılaştırıldığında p değeri 0.532 olarak anlamsız saptandı. Aynı şekilde AFP değeri <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan vakaların oranı bakımından karşılaştırıldığında da p değeri 0.997 olarak anlamsız saptandı (Tablo 19). Ayrıca bu gruplar eğitimde ki-kare analiziyle değerlendirildiğinde de anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 20' de AFP değerlerinin 40. persantile göre duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PPV), negatif öngörü değeri (NPV) gösterilmiştir.

Tablo 19. TSB' nin 40. persantil değerlerine göre ayrılan iki grubun değişik AFP sınır değerlerine göre karşılaştırılması

TSB persantili					p
	<40. p		≥ 40. p		
	n	%	n	%	
AFP, mg/l					
<100	311	70.5	130	29.5	
≥100	42	66.7	21	33.3	0.532
AFP, mg/l					
<140	339	70.0	145	30.0	
≥140	14	70.0	6	30.0	0.997

Tablo 20. AFP değerlerinin 40. persantile göre duyarlılık, zgllk, PPV, NPV

TSB persantili			
AFP, mg/l	≥40 p, n	<40 p, n	Toplam
≥100	21	42	63
<100	130	311	441
Toplam	151	353	504

Duyarlılık: %13.9

Özgüllük: %88.1

PPV: %33.3

NPV: %70.5

TSB persantili			
AFP , mg/l	≥40 p, n	<40 p, n	Toplam
≥140	6	14	20
<140	145	339	484
Toplam	151	353	504

Duyarlılık: % 4.0

Özgüllük: % 96.0

PPV: %30

NPV: %70

Not: Duyarlılık: Patolojiyi saptama kapasitesi (100 hastadan kaçını saptayabiliyor). Özgüllük: Normali saptama kapasitesi (100 normalden kaçını saptayabiliyor). PPV: Pozitif ngr değeri (‘‘Positive predictive value’’); pozitif bulunan vakaların % kaç gerçek pozitifdir. NPV: Negatif ngr değeri (‘‘Negative predictive value’’); negatif bulunan vakaların % kaç gerçek negatiftir.

Bilirubin değeri < 75. p' da olan vakaların ortalama AFP düzeyi 48.5 ± 45.4 mg/l, ≥ 75 . p' de olan vakalardaysa ortalama AFP düzeyi 53.5 ± 42.4 mg/l olarak saptandı. AFP düzeyleri bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.417$) (Tablo 14). Bu iki grup (orta risk bölgesi altı ve üstü) AFP değeri <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l olan vakaların oranı bakımından karşılaştırıldığında p değeri 0.356 olarak anlamsız saptandı. Aynı şekilde AFP değeri <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan vakaların oranı bakımından karşılaştırıldığında da p değeri 0.544 olarak anlamsız saptandı (Tablo 21). Ayrıca bu gruplar eğitimde ki-kare analiziyle değerlendirildiğinde de anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 22' de AFP değerlerinin 75. persantile göre duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV gösterilmiştir.

Tablo 21. TSB' nin 75. persantil değerlerine göre ayrılan iki grubun değişik AFP sınır değerlerine göre karşılaştırılması

TSB persantili					p
<75. p			≥75. p		
	n	%	n	%	
AFP, mg/l					
<100	389	88.2	52	11.8	
≥100	53	84.1	10	15.9	0.356
AFP, mg/l					
<140	424	87.6	60	12.4	
≥140	18	90.0	2	10.0	0.544

Tablo 22. AFP değerlerinin 75. persantile göre duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV

TSB persantili			
AFP, mg/l	≥ 75. p, n	<75. p, n	Toplam
≥100	10	53	63
<100	52	389	441
Toplam	62	442	504

Duyarlılık: % 16.1

Özgüllük: %88.0

PPV: %15.9

NPV: %88.2

TSB persantili			
AFP, mg/l	≥ 75. p, n	<75. p, n	Toplam
≥ 140	2	18	20
< 140	60	424	484
Toplam	62	442	504

Duyarlılık: % 3.2

Özgüllük: % 95.9

PPV:%10.0

NPV:%87.6

Not: Duyarlılık: Patolojiyi saptama kapasitesi (100 hastadan kaçını saptayabiliyor). Özgüllük: Normali saptama kapasitesi (100 normalden kaçını saptayabiliyor). PPV: Pozitif öngörü değeri ("Positive predictive value"); pozitif bulunan vakaların % kaç gerçek pozitifdir. NPV: Negatif Öngörü değeri ("Negative predictive value"); negatif bulunan vakaların % kaç gerçek negatifdir.

Tablo 23. Bulguların özeti

-
- Erkeklerin günlük tartı kaybı kızlara göre anlamlı derecede yüksek
 - Erkek bebeklerin TSB ortalaması kızlara göre anlamlı derecede yüksek
 - Bilirubin persantil değeri ≥ 40 . p' deki grupta erkek bebek yüzdesi belirgin olarak fazla
 - Bilirubin persantil değeri ≥ 75 . p' deki grupta erkek bebek yüzdesi anlamlı derecede daha fazla
 - TSB değeri yaşa göre bilirubin nomogramında 2 değişik şekilde ayrılan gruplar ($<40.p$ ve $\geq 40.p$; $<75.p$ ve $\geq 75.p$) arasında hematokrit değerleri, doğum tartısı, boyu ve baş çevresi bakımından anlamlı fark yok
 - Bilirubin persantil değeri ≥ 40 ve ≥ 75 . p.'deki gruplarda günlük tartı kaybı ve patolojik tartı kaybı oranı anlamlı derecede fazla
 - Yaşa göre bilirubin nomogramında yapılan gruplandırmada intrauterin büyüme durumu ve doğum şekli bakımından anlamlı fark yok
 - Cinsiyetler arasında AFP düzeyi bakımından anlamlı fark yok
 - Göbek kordonu AFP ve bilirubin düzeyleri arasında logaritmik skala kullanılarak yapılan lineer regresyon analizinde zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon var
 - Göbek kordonu AFP ile bilirubin persantilleri arasında lineer regresyon analizinde zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon var
 - AFP düzeyleri <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l; <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan gruplar arasında TSB düzeyi bakımından anlamlı fark yok
 - Fototerapi ihtiyacı olan ve olmayan grup arasında AFP düzeyi bakımından anlamlı fark yok
 - Bağımlı değişken olarak total bilirubin alındığında AFP, bilirubin ölçüm saati ve tartı kaybı total bilirubin ile bağımsız ilişkili faktörler olarak saptandı
 - Bağımlı değişken olarak total bilirubin alındığında ve bilirubin ölçüm saati göz önünde bulundurulduğunda AFP ile TSB arasında anlamlı pozitif ilişki var
-

-
- Bağımlı değişken olarak total bilirubin alındığında ve bilirubin ölçüm saati göz önünde bulundurulmadığında AFP ile TSB arasında anlamlı fakat daha zayıf pozitif ilişki var
 - Bilirubin persantiline göre ayrılmış gruplar arasında ($<40.p$ ve $\geq 40.p$; $<75.p$ ve $\geq 75.p$) AFP düzeyi bakımından anlamlı fark yok
 - Bilirubin değeri 40. persantile göre ayrılmış her iki grup <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l; <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan vakaların oranları bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı
 - Bilirubin değeri 75. persantile göre ayrılmış her iki grup <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l; <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan vakaların oranları bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı
-

5. TARTIŞMA

Yenidoğanda komplikasyonları bilinen hiperbilirubineminin erken tanı ve tedavisinin önemi kadar, hangi bebeklerin hiperbilirubinemi açısından risk altında olduğunun belirlenmesi de oluşacak komplikasyonların engellenmesi için önemlidir. Günümüzde yenidoğanların 72 saatten önce taburcu edildiği göz önüne alınırsa ciddi hiperbilirubinemi gelişecek bebeklerin gözden kaçma olasılığının yüksek olduğu görülmektedir. Bu amaçla henüz sarılık gelişmeden risk altındaki yenidoğanları belirlemeye yönelik, değişik parametrelerin hiperbilirubinemiyle ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmaktadır.

Göbek kordonu AFP düzeyi ile neonatal hiperbilirubinemi ilişkisini incelediğimiz çalışmamızda göbek kordonu AFP değeri ortalama 49.1 ± 44.9 mg/l ($1.1-396.2$ mg/l) idi. Bu sonuç literatürle benzerlik göstermekteydi (6, 10). Cinsiyetler arasında AFP düzeyi bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bu bulgu da literatürdeki bir çok yayınlara uyumluydu. (6, 10, 74).

Gale ve arkadaşları (94), İsrail’de 1984-1988 yılları arasında doğan 10122 bebek arasından seçtiği hiperbilirubinemili ve hiperbilirubinemisiz eşit sayıda (toplam 2308) vakayla yaptığı çalışmada hiperbilirubinemi için bazı risk faktörleri saptanmıştır. Bunlardan bazıları erkek cinsiyet, yatış sırasındaki tartı kaybı yüzdesi, sezaryen doğum, düşük doğum tartısıdır. Yine Bracci ve arkadaşlarının (95), İtalya’da miadında ve miada yakın 1126 bebekle yapmış olduğu çalışmada hiperbilirubinemi ile erkek cinsiyet, acil sezaryen ile doğum, hematokrit ve doğum tartısı arasında ilişki saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da genel olarak erkeklerin total bilirubin ortalaması kızlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Bilirubin persantili ≥ 40 ve ≥ 75 . p.’deki grupta tartı kaybı yüzdesi, patolojik tartı kaybı anlamlı derecede fazla saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$). Bu bilgi literatür bilgisiyle uyumluydu (3, 17, 94, 95). Ek olarak bizim çalışmamızda erkeklerin tartı kaybı ortalaması kızlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$).

Çalışmamızda yaşa göre bilirubin nomogramında iki değişik şekilde (düşük risk bölgesi üstü ve altı; orta risk bölgesi üstü ve altı) değerlendirme yapılan gruplar arasında hematokrit, doğum boyu ve tartısı, baş çevresi ve gestasyon yaşı bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tüm vakalarımızın ≥ 37 GH’da olması nedeniyle gestasyon yaşı ile hiperbilirubinemi arasında ilişki saptanamadı.

Riskin ve arkadaşları' nın (6) İsrail' de yapmış oldukları çalışmada 174 miadında yenidoğan incelenmiş. Bu bebeklerin doğum sırasında göbek kordonundan AFP düzeyi için kan alınmıştır. Daha sonra taburculukları sırasında tarama testi alınırken 35-79. saatler arasında total bilirubin düzeyine bakılmıştır (ortalama 57 ± 10 saat). Bebeklerin ortalama total bilirubin düzeyleri 7.3 ± 3.0 mg/dl, göbek kordonu AFP düzeyleri ise 60.2 ± 45.9 mg/l saptanmıştır. Göbek kordonu AFP düzeyleriyle bilirubin düzeyleri arasında lineer regresyon analizinde önemli derecede korelasyon saptanmıştır ($R=0.47$; $p<0.0001$). Göbek kordonu AFP düzeyi ≥ 100 mg/l olan bebeklerin yaşamın 3. gününde belirgin olarak daha yüksek bilirubin düzeylerine sahip oldukları görülmüştür ($p<0.0001$). AFP düzeyi > 140 mg/l olduğunda kesin olarak hiperbilirubineminin tahmin edilebileceği varsayılmış ve eşik AFP düzeyi 140 mg/l kabul edilerek tekrar değerlendirme yapılmıştır. Eşik AFP düzeyi 100 mg/l iken elde edilen sonuçlarla karşılaştırılınca PPV'in artmadığı, NPV'nin benzer olduğu hatta FNR' ın daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada göbek kordonu AFP ile hiperbilirubinemi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte göbek kordonu AFP düzeyi, günlük klinik uygulamaya için önerilmemiştir(6).

Hodr ve arkadaşları (8), Çekoslovakya' da 154 miadında yenidoğanla yaptıkları çalışmada ortalama göbek kordonu AFP düzeylerinin hiperbilirubinemili yenidoğanlarda daha yüksek olduğunu saptamıştır. Göbek kordonu AFP düzeyi >100 mg/l olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişme olasılığı ve fototerapi indikasyonu da önemli derecede fazla saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmadaki yenidoğanlar bireysel olarak incelendiğinde göbek kordonu AFP düzeyi yenidoğan sarılığını önceden tahmin edebilmek için güvenilir bulunmamıştır.

Riskin ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda vakaların göbek kordonu AFP ve TSB düzeyleri logaritmik skala kullanılarak yapılan lineer regresyon analizi ile değerlendirildi ve anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Ancak bu korelasyon zayıf derecedeydi. Farklı olarak AFP düzeyi ≥ 100 mg/l ve <100 mg/l; ≥ 140 mg/l ve <140 mg/l olan vakalar arasında TSB düzeyi bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca bilirubin persantil değerlerine göre iki değişik şekilde gruplandırılan vakalar eşik değer AFP düzeyi 100 mg/l ve 140 mg/l alınarak değerlendirildi. Eşik değer 140 mg/l kabul edildiğinde AFP düzeylerinin $\geq 40.p$ ve $\geq 75.p$ bilirubin değerini öngörmede PPV' in azaldığı, NPV'in ise benzer olduğu görüldü. Bu sonuç Riskin ve arkadaşlarının (6) çalışmasına benzerlik göstermekteydi. Hodr ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmadan farklı olarak fototerapi ihtiyacı olan ve olmayan bebekler arasında AFP düzeyi bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Corchia ve arkadaşları (9), İtalya’ da 78 yenidoğanla yaptıkları çalışmada göbek kordonu AFP ve seruloplazmin düzeyleri ölçülmüştür. Aynı bebeklerin yaşamın dördüncü gününde karboksihemoglobin düzeyleri saptanmıştır. Yüksek karboksihemoglobin ve düşük seruloplazmin düzeyleri hiperbilirubinemi ile ilişkili bulunmuştur($p<0.001$). Kordon kanındaki seruloplazmin düzeyinin karaciğer metabolizmasını iyi gösterdiğini belirtip, hiperbilirubinemiye öngörmede AFP’ den daha anlamlı bir gösterge olarak saptamışlardır (9).

Tan ve arkadaşları (10), Singapur’ da yapmış oldukları çalışmada hiperbilirubinemili 127 vaka ve hiperbilirubinemisiz 136 vakada göbek kordonu AFP düzeylerini değerlendirmiştir. Hiperbilirubinemili vakaların 56’sı , hiperbilirubinemisiz vakaların ise 73’ü G6PD eksikliği olan bebeklerden oluşmuştur. Yenidoğanların ilk 7 gün boyunca total bilirubin düzeylerine bakılmıştır. Göbek kordonu ortalama AFP düzeyi hiperbilirubinemili vakalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). G6PD eksikliği olan ve olmayan vakalar arasında AFP düzeyi bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Eşik AFP değeri 130 mg/l olarak kabul edilmiştir. Bu eşik değere göre FPR %25.5, FNR ise %11.8 saptanmıştır. Göbek kordonu AFP düzeyinin hiperbilirubinemi açısından yüksek riskli yenidoğanları saptamada tarama testi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (10).

Ikonen ve arkadaşları (11), Finlandiya’ da yaptıkları çalışmada miadında doğan hiperbilirubinemili 15 vaka ile hiperbilirubinemisiz 15 vakayı karşılaştırmıştır. Yaşamın ilk 7 haftasında hiperbilirubinemili bebeklerin serum AFP düzeylerinin kontrol grubuna göre 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte hiperbilirubinemili bebeklerin serum bilirubin düzeyleriyle AFP konsantrasyonları arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu sonuç çalışmamızla uyumluydu.

Malan ve arkadaşları (12), Güney Afrika Cumhuriyeti’ nde yapmış oldukları çalışmada 259 yenidoğanı incelemiştir. Miadında doğan bebekler arasında hiperbilirubinemi olan grupta ortalama göbek kordonu AFP düzeyini daha yüksek saptamışlardır. Miadında doğmuş ciddi sarılığı olan bebeklerde göbek kordonu AFP düzeyi >130 mg/l saptanmıştır. Aslında bu çalışmada AFP’ nin maturasyonu yansıtması değerlendirilmiştir. Sonuç olarak da göbek kordonu AFP düzeyinin, gestasyonel yaşı saptamada fizik muayeneden daha iyi bir kriter olduğu saptanmıştır .

Amerikan Pediatri Akademisi 2004 yılında ciddi hiperbilirubinemi gelişimindeki risk faktörlerini sınıflamıştır. Bu sınıflamada postnatal yaşa uygun persantil değerlendirmesi önemli yer tutmaktadır(17).

Riskin ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada 35-79. saatler arasında, Tan ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmadaysa ilk 7 gün süresinde TSB düzeylerine bakılmış ve TSB düzeylerinin yorumunda postnatal yaş göz önünde bulundurulmamıştır. Örneğin; yaşa göre bilirubin nomogramında 11 mg/dl olan TSB düzeyi 35. saatte yüksek risk bölgesindeyken, 79. saatte düşük risk bölgesindedir. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda bilirubinin alındığı yaş dikkate alınmamıştır.

Çalışmamızda bağımlı değişken total bilirubin olarak alındığında AFP, bilirubin ölçüm saati ve tartı kaybı total bilirubin ile bağımsız ilişkili faktörler olarak saptandı. Bağımlı değişken olarak total bilirubin değeri alındığında ve bilirubin ölçüm saati göz önünde bulundurulduğunda AFP ile total bilirubin değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki vardı. Bilirubin ölçüm saati göz önüne alınmadığında ise anlamlı pozitif ilişki bulundu ancak bu ilişki daha zayıftı. Dolayısıyla postnatal yaşa göre bilirubin persantillerinin de AFP düzeyleri ile değerlendirilmesinin anlamlı olacağı ve sonuçlarımızın söz söyleme gücünü artıracığı düşünüldü.

Bilirubin değeri 75. ve 40. persantile göre ayrılmış iki ayrı grup <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l; <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan vakaların oranları bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca AFP değerleri ile bilirubin persantilleri lineer regresyon analiziyle değerlendirildi. Bu değerler arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı. Ancak bu korelasyon da zayıf derecedeydi .

Yaşa göre bilirubin persantilleri kullanılarak göbek kordonu AFP düzeyi ile neonatal hiperbilirubinemi ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma bizim çalışmamızdır. Ayrıca şimdiye kadar yapılmış benzer çalışmalara göre en büyük vaka grubuna sahiptir.

Sonuç olarak; AFP düzeyleri ile TSB değeri ve postnatal yaşa göre bilirubin persantil değerleri arasında anlamlı korelasyon vardı. Ancak bu korelasyonlar zayıf derecedeydi. Göbek kordonu AFP düzeyinin hiperbilirubinemi yönünden risk altında olan yenidoğanları belirleme ve erken tedavi uygulamalarında henüz güçlü bir öngörü aracı olarak yetersiz olduğu kanısına varıldı.

6. SONUÇLAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Mart 2005-Ekim 2005 ayları arasında doğan 504 yenidoğanın alfa-fetoprotein ve bilirubin düzeylerinin laboratuvar bulguları ile korelasyonlarının karşılaştırıldığı bu çalışmanın sonuçları şunlardır.

1. Erkeklerin günlük tartı kaybı ve TSB düzeyi kızlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu.
2. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da bilirubin persantil değeri ≥ 40 . p' deki grupta erkek bebek yüzdesi belirgin olarak fazlaydı. Bilirubin persantil değeri ≥ 75 . p' deki grupta ise erkek bebek yüzdesi anlamlı derecede daha fazlaydı.
3. TSB değeri yaşa göre bilirubin nomogramında 2 değişik şekilde ayrılan gruplar (<40 .p ve ≥ 40 .p; <75 .p ve ≥ 75 .p) arasında hematokrit değerleri, doğum tartısı, boyu ve baş çevresi bakımından anlamlı farklılık yoktu.
4. Bilirubin persantil değeri ≥ 40 ve ≥ 75 . p.'deki gruplarda günlük tartı kaybı ve patolojik tartı kaybı oranı anlamlı derecede fazlaydı.
5. Yaşa göre bilirubin nomogramında yapılan gruplandırmada intrauterin büyüme durumu ve doğum şekli bakımından anlamlı farklılık yoktu.
6. Cinsiyetler arasında AFP düzeyi bakımından anlamlı farklılık bulunmadı.
7. Göbek kordonu AFP ve bilirubin düzeyleri arasında logaritmik skala kullanılarak yapılan lineer regresyon analizinde zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon saptandı.
8. Göbek kordonu AFP ile bilirubin persantilleri arasında lineer regresyon analizinde zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon bulundu.
9. AFP düzeyleri <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l; <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan gruplar arasında TSB düzeyi bakımından anlamlı farklılık yoktu.
10. Fototerapi ihtiyacı olan ve olmayan grup arasında AFP düzeyi bakımından anlamlı farklılık saptanmadı.
11. Bağımlı değişken olarak total bilirubin alındığında AFP, bilirubin ölçüm saati ve tartı kaybı total bilirubin ile bağımsız ilişkili faktörler olarak saptandı.

12. Bağımlı değişken olarak total bilirubin alındığında ve bilirubin ölçüm saati göz önünde bulundurulduğunda AFP ile TSB arasında anlamlı pozitif ilişki vardı.
13. Bağımlı değişken olarak total bilirubin alındığında ve bilirubin ölçüm saati göz önünde bulundurulmadığında AFP ile TSB arasında anlamlı fakat daha zayıf pozitif ilişki vardı.
14. Bilirubin persantiline göre ayrılmış gruplar arasında ($<40.p$ ve $\geq 40.p$; $<75.p$ ve $\geq 75.p$) AFP düzeyi bakımından anlamlı farklılık bulunmadı.
15. Bilirubin değeri 40. persantile göre ayrılmış her iki grup <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l; <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan vakaların oranları bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.
16. Bilirubin değeri 75. persantile göre ayrılmış her iki grup <100 mg/l ve ≥ 100 mg/l; <140 mg/l ve ≥ 140 mg/l olan vakaların oranları bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak; AFP düzeyleri ile TSB değerleri ve postnatal yaşa göre bilirubin persantil değerleri arasında anlamlı korelasyon vardı. Ancak bu korelasyonlar zayıf derecedeydi. Göbek kordonu AFP düzeyinin hiperbilirubinemi yönünden risk altında olan yenidoğanları belirleme ve erken tedavi uygulamalarında henüz güçlü bir öngörü aracı olarak yetersiz olduğu kanısına varıldı.

7.KAYNAKLAR

- 1) Maisels MJ.(2005): Jaundice. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds.): Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, pp 768-846,
- 2) Newman BT., Maisels MJ.(1990): Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full term infants ?, **Clin Perinatol**,17(2), 331-358,
- 3) Maisels MJ., Kring EA.(1998): Length of stay, jaundice and hospital readmission, **Pediatrics**,101, 995-8,
- 4) Huang MJ., Kua KE., Teng HC., et al.(2004): Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates, **Pediatr Res** , 56(5), 682-9,
- 5) Melton K., Akinbi HT.(1999): Neonatal jaundice, strategies to reduce bilirubin-induced complications, **Postgrad Med**,106 (6),167-8, 171-4, 177-8,
- 6) Riskin A., David M., Peksin B., et al. (2004): The role of umbilical cord alpha-fetoprotein as a screening tool for neonatal hyperbilirubinemia, **Am J Perinatol**, 21(2), 93-8,
- 7) Goldstein AI., Farrell RC. (1978): Physiologic Jaundice of the newborn, relation to maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein, **Obstet Gynecol**, 51(3) ,315-317
- 8) Hodr R., Stroufova A., Kepertova M., et al. (1990): Alpha fetoprotein in umbilical cord blood and hyperbilirubinemia in normal neonates, **Cesk Pediatr**, 45(7), 390-393, (Abstract),
- 9) Corchia C., Balata A., Soletta G., et al.(1994): Increased bilirubin production, ceruloplasmin concentrations and hyperbilirubinaemia in full term newborn infants, **Early Hum Dev**, 38, 91-6,
- 10) Tan KL., Loganath A., Roy AC., et al. (1984): Cord plasma alpha-fetoprotein values and neonatal jaundice, **Pediatrics**, 74(6), 1065-1068,
- 11) Ikonen RS., Lindgren J., Niemi E., et al. (1980): Alpha fetoprotein levels in neonatal hyperbilirubinaemia, **Acta Paediatr Scand**, 69, 59-63,
- 12) Malan C., Donald PR., Odendaal HJ., Shanley BC. (1978): Alpha 1- fetoprotein in neonatal jaundice, **S Afr Med J**, 54(7), 281-3(Abstract)
- 13) Can G., Çoban A., İnce Z. (2002): Yenidoğan sarılıkları. Neyzi O., Ertuğrul T.(editörler): Pediatri kitabı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri , sayfa 402-420,

- 14) Lee K-S., Perlman M., Ballantyne M.(1995): Association between duration of neonatal hospital stay and readmission rate, **J Pediatr** , 127(5), 758-766,
- 15) Madden JM., Soumerai SB., Lieu TA., et al. (2004): Length-of-stay policies and ascertainment of postdischarge problems in newborns, **Pediatrics**,113, 42-49,
- 16) Mac Donald M.(1995): Hidden risks: early discharge and bilirubin toxicity due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, **Pediatrics** , 96(4), 734-738,
- 17) Maisels MJ., Baltz RD., Bhutani V., et al. (2004): Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, **Pediatrics**, 114(1), 297-316,
- 18) Mc Donagh AF., Chem C.(1990): Is bilirubin good for you?, **Clin Perinatol**, 17(2), 359-367,
- 19) Tenhunen R., Marver H.S., Schmid R.(1970): The enzymatic catabolism of haemoglobin, stimulation of microsomal heme oxygenase by hematin, **J. Lab. Clin. Med**, 75, 410-421,
- 20) Madan A., MacMahon JR., Stevenson DK.(2005): Neonatal hyperbilirubinemia. In: Taeusch WH, Ballard RA, Gleason CA (eds): *Avery's Diseases Of Newborn*, Philadelphia, Elsevier Saunders, pp: 1226-1256,
- 21) Gourley GR., Arend RA.(1986): Beta-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breastfed and formula-fed babies, **Lancet**, March 22, 1, 644-646,
- 22) Gartner LM.(1994): Neonatal jaundice, **Pediatr Rev**,15(11), 422-432,
- 23) Johnson JD. (1992): Jaundice in Navajo neonates, **Clin Pediatr (Phila)**, 31(12), 716-718,
- 24) Kaplan M., Hammerman C., Maisels MJ.(2003): Bilirubin genetics for the nongenetics: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation, **Pediatrics**, July 13, 111, 886-893,
- 25) Monaghan G., Ryan M., Seddon R., et al. (1996): Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome, **Lancet**, 347, 578-581,
- 26) Bancroft JD., Kreamer B., Gourley GR. (1998): Gilbert's syndrome accelerates development of neonatal jaundice, **J Pediatr**,132(4), 656-660,
- 27) Monaghan G., McLellan A., McGeehan A., et al. (1999): Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn, **J Pediatr** , 134 (4), 441-446

- 28) Akaba K., Kimura T., Sasaki A., et al. (1998): Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: A common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese, **Biochem Mol Biol Int** , 46(1), 21-26,
- 29) Maruo Y., Nishizawa K., Sato H., et al.(2000): Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate glucuronosyltransferase gene, **Pediatrics**, 106, e59,
- 30) Linn S., Schoenbaum SC., Monson RR.(1985): Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia, **Pediatrics**, 75, 770-774,
- 31) Jahrig D., Jahrig K., Stiete S.(1989): Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers, **Acta Paediatr Scand**, Suppl 360, 101-107,
- 32) Berk MA., Mimouni F., Miodovnik M.(1989): Macrosomia in infants of insulin dependent diabetic mothers, **Pediatrics**, 83(6), 1029-1034,
- 33) Black VD., Lubchenco LO., Koops BL .(1985): Neonatal hyperviscosity:Randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on longterm outcome, **Pediatrics**,75(6), 1048-1053 ,
- 34) Gourley R., Gourley MD., Kreamer B.(1999): Neonatal jaundice and diet, **Arch Pediatr Adolesc Med**, 153, 184-188,
- 35) Seidman DS., Stevenson DK., Ergaz Z. (1995): Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia, **Pediatrics**, 96(4), 727-729,
- 36) Schneider AP. (1986):Breast milk jaundice in the newborn. A real entity, **JAMA**, 255(23), 3270-3274,
- 37) Sykes E., Epstein E. (1990): Laboratory measurement of bilirubin, **Clin Perinatol**, 17(2), 407-410,
- 38) Hansen TW.(2000): Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus, **Pediatrics**, 106, E15,
- 39) Turkel SB.(1990): Autopsy findings associated with neonatal hyperbilirubinemia, **Clin Perinatol** ,17(2), 381-396,
- 40) Volpe JJ. (1995):Metabolic encephalopathies. In: Volpe JJ (ed): Neurology of the Newborn. Philadelphia, WB saunders Company, pp:467-582,
- 41) Johnson L., Brown AK., Bhutani VK. (1999): BIND- a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns, **Pediatr Suppl**, 104, 746-747,

- 42) Shapiro SM. (2005): Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin – induced neurologic dysfunction (BIND), **J Perinatol**, 25, 54-59,
- 43) Connolly AM., Volpe JJ. (1990): Clinical features of bilirubin encephalopathy, **Clin Perinatol**, 17(2), 371-379,
- 44) Patra K., Storfer-Isser A., Siner B., et al. (2004): Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s, **J Pediatr**, 144, 626-631,
- 45) Valaes T., Harvey-Wilkes K. (1990): Pharmacologic approaches to the prevention and treatment of neonatal hyperbilirubinemia, **Clin Perinatol**, 17(2), 245,
- 46) Kappas A., Drummond G., Henschke C., et al. (1995): Direct comparison of Sn-mesoporphyrin, an inhibitor of bilirubin production, and phototherapy in controlling hyperbilirubinemia in term and near-term newborns, **Pediatrics**, 95(4), 468-474,
- 47) Martinez JC., Garcia HO., Otheguy L., et al. (1999): Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn-mesoporphyrin, **Pediatrics**, 103(1), 1-5,
- 48) Valaes T., Petmezaki S., Henschke C. (1994): Control of jaundice in preterm newborns by an inhibitor of bilirubin production: studies with tin-mesoporphyrin, **Pediatrics**, 93(1), 1-10,
- 49) Britton JR., Britton NL., Beebe SA. (1994): Early Discharge of the Term Newborn: A continued dilemma, **Pediatrics**, 94(3), 291-296,
- 50) Braveman P., Egerter S., Pearl M. (1995): Early discharge of newborns and mothers. A critical review of the literature, **Pediatrics**, 96(4), 716-726,
- 51) Ryan AS. (1997): The resurgence of breastfeeding in the United States, **Pediatrics**, 99(4), E12,
- 52) Kramer LI. (1969): Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn, **Am J Dis Child**, 118(3), 454-458,
- 53) Moyer VA., Ahn C., Sneed S. (2000): Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice, **Arch Pediatr Adolesc Med**, 154(4), 391-394,
- 54) Newman TB., Xiong B., Gonzales VM., et al. (2000): Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization, **Arch Pediatr Adolesc Med**, 154, 1140-1147,
- 55) Maisels MJ., Ostrea EJ Jr., Touch S., et al. (2004): Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer, **Pediatrics**, 113(6), 1628-1635,

- 56) Bhutani V., Gourley GR., Adler S., et al. (2000): Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia, **Pediatrics**, 106(2), e17,
- 57) Rubatelli FF., Gourley GR., Loskamp N., et al. (2001): Transcutaneous bilirubin measurement: A multicenter evaluation of a new device, **Pediatrics**, 107, 1264-1271,
- 58) Engle WD., Jackson GL., Sendelbach D., et al. (2002): Assessment of a transcutaneous device and the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population, **Pediatrics**, 110(1), 61-67,
- 59) Schumacher R. (2002): Transcutaneous bilirubinometry and diagnostic tests: ‘‘The right job for the tool’’, **Pediatrics**, July 13, 110, 407-408,
- 60) Johnson LH., Bhutani VK., Brown AK. (2002): System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus, **J Pediatr**, 140, 396-403,
- 61) Bhutani VK., Johnson L., Sivieri EM. (1999): Predictive ability of a predischarge hour –specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy-term and near-term newborns, **Pediatrics**, 103(1), 6-14,
- 62) Kaplan M., Hammerman C., Feldman R., et al. (2000): Predischarge bilirubin screening in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates, **Pediatrics**, 105(3), 533-537,
- 63) Alpay F., Sarıcı SÜ., Tosuncuk HD., et al. (2000): The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns, **Pediatrics**, 106(2), 1-5,
- 64) Sarıcı SÜ., Serdar MA., Korkmaz A., et al. (2004): Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near –term and term newborns, **Pediatrics**, 113(4), 775-780,
- 65) Bhutani VK., Johnson LH., Keren R. (2004): Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week, **Pediatr Clin N Am**, 51, 843-861,
- 66) Stevenson DK., Fanaroff AA., Maisels MJ., et al. (2001): Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants, **Pediatrics**, 108(1), 31-39,
- 67) Pedersen K. (1944): Fetusin, new globulin isolated from serum, **Nature**, November 4, 154, 575,
- 68) Bergstrand CG. (1986): Alpha-fetoprotein in paediatrics, **Acta Paediatr Scand**, 75, 1-9,

- 69) Tatarinov YS. (1966): Content of embryo-specific alpha-globulin in fetal and neonatal sera and sera from adult humans with primary carcinoma of the liver, **Fed Proc Transl Suppl**, 25(2), 344-346,
- 70) Bergstrand CG., Karlsson BW., Lindberg T., et al.(1972): Foetoprotein, albumin and total protein in serum from preterm and term infants and small for gestational age infants, **Acta Paediatr Scand**, 61(2), 128-132,
- 71) Gitlin D., Boesman M. (1966): Serum alfa-fetoprotein, albumin and gamma-globulin in human conceptus, **J Clin Invest**, 45(11), 1826-1838,
- 72) Milunsky A., Alpert E. (1974): The value of alpha-fetoprotein in the prenatal diagnosis of neural tube defects, **J Pediatr**, 84(6),889-893,
- 73) Obiekwe BC., Malek N., Kitau MJ., et al. (1985): Maternal and fetal alpha fetoprotein (AFP) levels at term. Relation to sex, weight and gestation of the infant, **Acta Obstet Gynecol Scand**, 64(3), 251-253,
- 74) Bader D., Riskin A., Vasfi O., et al.(2004): Alpha-fetoprotein in the early neonatal period-a large study and review of the literature, **Clinica Chimica Acta**, 349, 15-23,
- 75) Blair JL., Carachi R., Gupta R., et al.(1987): Plasma alpha fetoprotein reference ranges in infancy: effect of prematurity, **Arch Dis Child**, 62, 362-369,
- 76) Gitlin D., Boesman M. (1967): Sites of serum-fetoprotein synthesis in the human and the rat, **J Clin Invest** , 46(6),1010-1016,
- 77) Karlsson BW., Bergstrand CG., Ekelund H., et al. (1972): Postnatal changes of alpha-fetoprotein, albumin and total protein in human serum, **Acta Paediatr Scand**, 61,133-139,
- 78) Tsuchida Y., Endo Y., Saito S., et al. (1978): Evaluation of alpha-fetoprotein in early infancy, **J Pediatr Surg**,13(2),155-162,
- 79) Wu JT., Book L., Sudar K. (1981): Serum alpha fetoprotein(AFP) levels in normal infants, **Pediatr Res**, 15(1), 50-52,
- 80) Gale GB., O'Connor DM., Chu JY. (1988): Normal values alpha-fetoprotein in neonates and infants, **Pediatrics** ,82(1), 138,
- 81) Lee PL., Chang MH., Chen DS., et al. (1989): Serum alpha-fetoprotein levels in normal infants: a reappraisal of regression analysis and sex difference, **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, 8(1), 19-25,
- 82) Seppala M., Rouslahti M. (1972): Radioimmunoassay of maternal serum alpha-fetoprotein during pregnancy and delivery, **Am J Obstet Gynecol**,112(2), 208-212

- 83) Buster JE., Carson SA. (2001): Endocrinology and diagnosis of pregnancy. In: Gabbe SG., Niebyl JR., Simpson JL (eds): Obstetrics - Normal and Problem Pregnancies, Churchill Livingstone, Elsevier Health Sciences, pp 3-34,
- 84) Gitlin D., Kumate J., Urrusti J., et al. (1964): The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus, **J Clin Invest**, 43(10),1938-1951,
- 85) Ainbender E., Hirschhorn K. (1976):Routine alpha-fetoprotein studies in amniotic fluid. **Lancet** , March 13, 1, 597-598,
- 86) Guidbaud S., Bonnet M., Thoulon JM., et al (1973): Alpha-fetoprotein in amniotic fluid. **Lancet**, June 2, 1, 1261,
- 87) Wenk RE., Blitzner M. (2001): Laboratory aspects of gestation management. In: Henry JB(ed): Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, Philadelphia, WB Saunders Company , 446-461,
- 88) Purves LR., Geddes EW. (1972): A more sensitive test for alpha-fetoprotein, **Lancet** , January 1, 1, 47-48,
- 89) Seppala M., Rouslahti M. (1972): Alpha-fetoprotein in normal and pregnancy sera, **Lancet**, February 12, 1, 375-376,
- 90) Wald NJ., Brock DJ., Bonnar J. (1974): Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly by maternal alpha-fetoprotein measurement, **Lancet**, April 27, 1, 765-767,
- 91) Thomas RL., Blakemore KJ. (1990): Evaluation of elevations in maternal serum alpha-fetoprotein: A review, **Obstet Gynecol Surv**, 45(5), 269-283,
- 92) Gitlin D. (1975): Normal biology of alpha-fetoprotein, **Ann N Y Acad Sci**, 259, 7-16,
- 93) Bubb JA. (2004): What's new in prenatal screening and diagnosis?, **Prim Care**, 31, 561-58,.
- 94) Gale R., Seidman DS., Dollberg S., et al.(1990): Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population, **J pediatr Gastroenterol Nutr** ,10, 82-6,
- 95) Bracci R., Bounocore G., Garosi G., et al.(1989): Epidemiologic study of neonatal jaundice. A survey of contributing factors, **Acta Paediatr Scand Suppl**, 360, 87-92,

8. EKLER

8.1. EK 1. Hasta bilgi formu

ANNE

Yaşı:

Gravida ...Parita...Abortus....Küretaj...

Gebelikte ilaç: (.....)

Doğum şekli: (.....)

Prezantasyon(.....)

BEBEK

Adı Soyadı:

Cinsiyeti: Kız() / Erkek()

Anne kan grubu:

Bebek kan grubu:

Doğum tarihi ve saati:

Apgar(1. ve 5. dakika): ()/()

Doğum boyu:

Doğum tartısı:

Doğum baş çevresi:

Gestasyon yaşı:

Beslenme:

- İlk beslenme zamanı
- Anne sütü ()
- İlave süt mama/dekstroz(verildiyse nedeni, miktarı ve verilen süre) (.....)
- Mekonyum pasaj zamanı
- Emmede azalma : Evet() / Hayır()

Fizik muayene:

- Major anomali
- Solukluk
- Peteşi
- Sefal hematoma
- Caput suksadeneum
- Suturalar ve fontaneller
- Makroglossi
- Hepatosplenomegali
- Pletore
- Ekimoz
- Göbek fıtığı

Görünür sarılık yok()

	Doğum	Taburculuk(postnatal yaş/saat)
Kordon kanı AFP düzeyi		
Total bilirubin		
Bilirubin persantil değeri		
Hct(%)		
Çıkış tartısı		
Tartı kaybı (%)		
Beslenme şekli		

Görünür sarılık var()

- Sarılığın başladığı saat:
- Total bilirubinin ilk bakıldığı postnatal yaş(saat):
- Direkt Coombs (Rh veya ABO uyumsuzluğu varsa):

	Doğum	24.saat veya daha önce, saati	48.saat	<u>72.saat</u>	Diğer ölçüm saatleri
Kordon kanı AFP düzeyi					
Total bilirubin					
Bilirubin persantil değeri					
Hct(%)					
Çıkış tartısı					
Tartı kaybı (%)					
Beslenme şekli					

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Canan (CAYMAZ) KUZDAN

Doğum tarihi: 30.03.1978

Doğum Yeri: İstanbul

Ünvanı: Tıpta uzmanlık öğrencisi

Adres: Eski Londra Asfaltı Karanfil Sokak No:1/5 Bahçelievler/İSTANBUL

İş Adresi: İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Medeni Hali: Evli

Eğitim Durumu

1983-1991: Kazım Karabekir İlköğretim Okulu

1991-1994 :Bahçelievler Lisesi

1994-2000 : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

06 Haziran 2001 - 15 Temmuz 2005: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları A.D. İhtisas başlangıç ve bitiş tarihi

Yabancı Dil: İngilizce