



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPERBİLİRUBİNEMİLİ YENİDOĞAN HASTALARDA
SUBGRUP KAN UYUŞMAZLIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Önder YAŞAR
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2018



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPERBİLİRUBİNEMİLİ YENİDOĞAN HASTALARDA
SUBGRUP KAN UYUŞMAZLIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Önder YAŞAR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. İlyas YOLBAŞ

DİYARBAKIR – 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Celal DEVECİOĞLU başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Kenan HASPOLAT, Prof. Dr. Murat SÖKER, Doç. Dr. İlyas YOLBAŞ, Doç. Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Doç. Dr. Ayfer Gözü PİRİNÇİOĞLU, Doç. Dr. Alper AKIN, Doç. Dr. Velat ŞEN, Doç. Dr. Meki BİLİCİ, Doç. Dr. Müsemma KARABEL, Yrd. Doç. Dr. Fesih AKTAR, Yrd. Doç. Dr. Kamil YILMAZ, Uzm. Dr. Veysiye Hülya ÜZEL, Uzm. Dr. Edip UNAL, TAŞ, Uzm. Dr. Mehmet TÜRE, Uzm. Dr. Hasan BALIK, Uzm. Dr. Funda Feryal TAŞ ve Uzm. Dr. Kahraman ÖNCEL'e teşekkür ederim.

Bilgi ve desteğini esirgemeyen, tez yazım süresince bana değerli vaktini ayıran danışman hocam Doç. Dr. İlyas YOLBAŞ'a teşekkür ederim. Bu süreçte beraber çalışmaktan keyif aldığım ve düzenli şekilde hasta kayıtlarını oluşturan tüm doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim. Hastanemizde çalışan tüm hemşire ve personellerimize teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan, mutluluk ve huzur kaynağım olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Önder YAŞAR

Diyarbakır-2018

ÖZET

Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Yenidoğan sarılığı etiyolojisinde birçok sebep bulunmaktadır. Kan grup uygunsuzlukları da bu sebeplerden biridir.

Amaç: Bu çalışma hiperbilirubinemi etiyolojisine genel bir yaklaşım olmayıp, bu çalışmada spesifik olarak subgrup uygunsuzluklarının etyolojideki sıklığı, kan grup uygunsuzluklarıyla birlikteliği ve verilen tedavilerin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Bu çalışma 1 Ocak 2016 ve 30 Haziran 2017 arasındaki süre içerisinde, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan servisinde hiperbilirubinemi tanısıyla takip ve tedavi edilen 240 yenidoğanda subgrup uygunsuzlukların muhtemel rolü ve görülme sıklığı hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla yapıldı. Sarılıklı bebeklerde; tam kan sayımı, total bilirubin, direkt bilirubin ve indirekt bilirubin, DC testi bakıldı. Ayrıca anne ile bebekte kan grubu ve (D⁴⁺), (E), (e), (C), (c), (Kell), (C^w) subgruplarına bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 240 yenidoğan bebekten %32'sinde subgrup uygunsuzluğu saptandı. Subgrup uyumsuzluğu olan vakaların %35,4'ünde sadece subgrup uygunsuzluğu olduğu görüldü, bu değer tüm sarılıklı olguların %11,6'sını oluşturmaktaydı. Subgrup uyumsuzluğu olanların %34,2'sine OA-OB uygunsuzluğu ve %35,4'üne Rh uygunsuzluğu eşlik etmekteydi. Subgrup uygunsuzluğu saptanan vakaların %5'inde subgrup uygunsuzluğuna hem ABO uygunsuzluğu hem de Rh uygunsuzluğu eşlik ettiği saptandı. Subgrup uygunsuzluğu saptanan vakalar tümüyle değerlendirildiğinde en sık uygunsuzluk olarak (C) uygunsuzluğu; tek başına ve diğer subgrup uygunsuzluklarına beraber olmak üzere, subgrup uygunsuzluklar içerisinde %43 oranında saptandı. Aynı şekilde (D⁴⁺) uygunsuzluğu da tek başına ve diğer olgularla birlikte görülerek subgrup uygunsuzluklar içerisinde %35 vakada saptandı. Ayrıca (E) uygunsuzluğu da subgrup uygunsuzluklar içerisinde; tek başına ve diğer olgularla birlikte %33 olguda saptandı.

Subgrup uygunsuzluğu olan vakaların %38'inde DCT pozitifliği saptandı. (D⁴⁺)+(C) birlikteliği görülen vakaların %59,1'inde DCT pozitifliği saptandı.

Bu tüm subgrup uygunsuzluğu saptanan vakaların % 16'sını oluşturmaktaydı. Subgrup uygunsuzluğuyla beraber Rh uygunsuzluğu görülen olguların %57,14'ünde DCT pozitif. Rh uygunsuzluğu ve (D⁴⁺)+(C) uygunsuzluk birlikteliğinin %66,7'sinde, DCT pozitif. Subgrup uygunsuzluğuyla beraber OA ve OB uygunsuzluğu olan vakaların %40,7'sinde DCT pozitif.

Subgrup uygunsuzluğu olan olguların %16,5'ine kan değişimi uygulandı. (D⁴⁺)+(C) birlikteliği olan uygunsuzluk grubunun %40,9'una kan değişimi yapıldı ve bu kan değişimi yapılan olguların %69'unu oluşturmaktaydı. Rh ve (D⁴⁺)+(C) uygunsuzluğu saptanan olguların %46,9'una kan değişimi yapıldı ve bu değer kan değişimi yapılan subgrup uygunsuzluğu olan olguların %69,2'sini oluşturmaktaydı. Rh ve ABO uygunsuzluğuna eşlik etmeyen sadece (D⁴⁺) + (C) subgrup uygunsuzluğu olan durumun %50'sine kan değişimi uygulandı.

Subgrup uygunsuzluk görülen vakaların % 24,1'inde IVIG tedavisi verildi ve bu IVIG verilen olguların %57,8'ini (D⁴⁺)+(C) uygunsuzluğu oluşturmaktaydı. (Rh)+(D⁴⁺)+(C) uygunsuzluğu birlikteliğinin %60'ına IVIG tedavisi verildiği saptandı ve bu tüm IVIG verilen olguların %47'sini oluşturmaktaydı. OA-OB uygunsuzluğunun eşlik ettiği olguların %11,1'ine IVIG verildiği tespit edildi. Rh ve ABO uygunsuzluğuna eşlik etmeyen sadece subgrup uygunsuzluğu olan vakaların %17,85'ine IVIG tedavisi verildiği saptandı.

Sonuç: Bu bulgular sonucunda çoğu zaman gözden kaçan ve maliyeti yüzünden bakılamayan subgrup uygunsuzluklarının araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu çalışmanın hekim arkadaşlar tarafından incelenmesini ve hiperbilirubinemi nedeniyle başvuran hastalarda subgrup uygunsuzluğun da gözardı edilmemesini ve bu sayede hastalara uygun tanı konularak, uygun tedavi verilmesini amaçlıyoruz.

Anahtar kelimeler: Subgrup uygunsuzluk, yenidoğan sarılığı, hiperbilirubinemi

ABSTRACT

Hyperbilirubinemia is one of the most common problems in the neonatal period. There are many reasons in the etiology of newborn hyperbilirubinemia. Blood group incompatibilities are also one of these reasons.

Objectives: This study was not a general approach to the etiology of hyperbilirubinemia. This study specifically aimed to investigate the frequency of subgroup nonconformities in the etiology, association with blood group incompatibilities and the treatment which is given for hyperbilirubinemia.

Materials and Methods: This study was conducted between 1 January 2016 to 30 June 30 2017 to inform about the possible role of subgroup maladies in 240 newborns who were followed up and treated with the diagnosis of hyperbilirubinemia in the neonatal department of the Dicle University Medical Faculty. We looked total blood count, total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin, DC test in jaundiced babies. We also looked at the subgroups of maternal and infant blood groups and (D⁴⁺), (E), (e), (C), (C), (Kell), (C ^ w).

Findings: Subgroup inconvenience was detected in 32% of the 240 newborn babies taken to work. 35.4% of cases with subgroup incompatibility were found only subgroup incompatibility, which accounted for 11.6% of all jaundice cases. 34.2% of those with subgroup incompatibility were accompanied by OA-OB incompatibility and 35.4% with Rh incompatibility. It was found that 5% of cases that detected subgroup incompatibility were accompanied by both ABO non-compliance and Rh incompatibility for sub-group inappropriateness. (C) incompatibility as the most frequent nonconformity when fully judged by the cases in which the subgroup impropriety is determined; was found to be 43% in subgroup nonconformities. Likewise (D⁴⁺) incompatibility was found 35% in subgroup nonconformities. Furthermore, (E) ncompatibility was found 3% in subgroup nonconformities.

DCT positivity was detected in 38% of subgroup irrelevant cases. DCT positivity was detected in 59.1% of the cases with conjunctival involvement (D⁴⁺)+(C). This constituted 16% of cases in which all subgroup incompatibilities were detected. DCT positivity was 57.14% in cases of Rh

incompatibility with subgroup incompatibility. Rh incompatibility and DCT positivity in 66.7% of the (D⁴⁺)+(C) nonconformity association. 40.7% of cases with OA and OB incompatibility with subgroup incompatibility were DCT positives.

Blood exchange was applied to 16.5% of cases with subgroup inconvenience. (D⁴⁺)+(C), 40.9% of the nonconformity group had blood exchange and this accounted for 69% of the blood exchange cases. Blood exchange was performed in 46.9% of the cases in which Rh and (D⁴⁺, C) incompatibility were detected, which accounted for 69.2% of the cases of subgroup obsolescence. Only 50% of the cases with (D⁴⁺)+(C) subgroup incompatibility without accompanying Rh and ABO incompatibility were subjected to blood exchange.

IVIG treatment was given in 24.1% of the cases with subgroup inconvenience and 57.8% (D⁴⁺)+(C) of these IVIG cases were inconvenient. (Rh)+(D⁴⁺)+(C) incompatibility was found to account for 60% of IVIG treatments, accounting for 47% of all IVIG cases. It was found that 11.1% of cases with OA-OB incompatibility were given IVIG. It was found that 17.85% of cases with subgroup incompatibility that did not accompany Rh and ABO incompatibility were given IVIG treatment.

Conclusion: As a result of these findings, we think that sub-group inconveniences which are often overlooked and can not be looked at due to cost, should be investigated. We hope that this study will be examined by friends and that subgroup maladjustment is not overlooked in patients admitted due to hyperbilirubinemia.

Keywords: Subgroup incompatibility, neonatal jaundice, hyperbilirubinemia

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Yenidoğan Sarılığı	3
2.2. Yenidoğanda Sarılık fizyolojisi	3
2.2.1. Bilirubin Metabolizması	3
2.2.2. Bilirubin Yapısı ve Üretimi	3
2.2.3. Bilirubinin Plazmada Taşınması	5
2.2.4. Bilirubinin Karaciğere Alınması	5
2.2.5. Bilirubinin Konjuge Edilmesi	5
2.2.6. Bilirubinin Atılımı	6
2.2.7. Enterohepatik Dolaşım	6
2.3. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi	7
2.4. Yenidoğan Sarılıklarının Sınıflandırılması	10
2.4.1. İndirekt Hiperbilirubinemi	10
2.4.1.1. İndirekt Hiperbilirubineminin Fizyolojik Nedenleri	10
2.4.1.1.1. Fizyolojik Sarılık	10
2.4.1.1.2. Anne Sütü Sarılığı	13
2.4.1.1.2.1. Erken Başlangıçlı Anne Sütü	
Sarılığı	14
2.4.1.1.2.2. Geç Başlangıçlı Anne Sütü	
Sarılığı	14
2.4.1.2. Patoloji Sarılık ve Sebepleri	14
2.4.1.2.1. Artmış Bilirubin Yapımı	15

2.4.1.2.2. Bilirubin Enterohepatik Dolaşımının Artması	23
2.4.1.2.3. Bilirubin Konjugasyonunda ve Atılımında Azalma ..	24
2.4.2. Direkt Hiperbilirubinemi	25
2.4.3 Uzamış Sarılık	26
2.5. Bilirubin Ensefalopatisi ve Nörotoksitesi	26
2.6. Yenidoğan Sarılığının Tanısı ve Değerlendirilmesi	27
2.7. Yenidoğan Sarılıklarında Tedavi	30
2.7.1. Fototerapi	31
2.7.2. Exchange	33
2.7.3. Farmakolojik Tedavi	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. Vakaların Özellikleri	35
4. BULGULAR	38
4.1. Olguların Genel Özellikleri	38
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	62

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfalar

Tablo 1: Gebelik haftası 35 hafta ve üzerinde olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri	13
Tablo 2: Sarılıklı bebeklerde laboratuvar incelemesi: APA önerileri 2004	29
Tablo 3: Yenidoğanların taburcu edilme saatine göre kontrol zamanı	30
Tablo 4: Gebelik haftası 35 hafta ve sonrasında doğan hiperbilirubinemili yenidoğanların izleminde öneriler	30
Tablo 5: Subgrup uygunsuzluğu olan olguların genel özellikleri oranı	38
Tablo 6: Subgrup uygunsuzluğu olan olguların genel özellik ortalamaları	39
Tablo 7: Subgrup uygunsuzlukları içerisinde, subgrup uygunsuzluğu olan vakaların tek başına ve birlikte görülme sıklığı	40
Tablo 8: Subgrup uygunsuzlukları içerisinde, uygunsuzluk DC testi ilişkisi	41
Tablo 9: Subgrup uygunsuzlukları içerisindeki uygunsuzluk kan değişimi sıklığı	42
Tablo 10: Subgrup uygunsuzluğu ve IVIG tedavisinin, subgrup uygunsuzlukları içerisindeki sıklığı	43
Tablo 11: Sadece subgrup uygunsuzluğunun ve subgrup uygunsuzluğu ile OA, OB ve Rh uygunsuzluğu birlikteliğinin, subgrup uygunsuzlukları içerisindeki görülme sıklığı	44
Tablo 12: Sadece subgrup uygunsuzluğu ve subgrup uygunsuzluğu ile OA, OB ve Rh uygunsuzluğu birlikteliğinde DC testi ilişkisi	46
Tablo 13: Sadece subgrup uygunsuzluğunda ve subgrup ile OA, OB-Rh uygunsuzluğu birlikteliğinde kan değişim oranı	48
Tablo 14: Subgrup uygunsuzluğunda ve subgrup ile OA,OB-Rh uygunsuzluğu birlikteliğinde IVIG tedavisi sıklığı	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1: Term ve terme yakın bebeklerde saat bazlı serum bilirubin nomogramı	12
--	----



KISALTMALAR

C/S	: Sezaryen
CO	: Karbonmonoksit
COHb	: Karboksihemoglobin
DC	: Direkt Coombs
ER	: Endoplazmik retikulum
ETCO	: End-tidal karbon monoksit
G6PD	: Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HbA	: Erişkin hemoglobin
HbF	: Fetal hemoglobin
Hem	: Demir protoporfirin
HO	: Hem oksijenaz
IVIG	: İntravenöz immunglobulin
NADPH	: Nikotin adenin dinükleotid fosfat dehidrojenaz
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
O₂	: Oksijen
RES	: Retikuloendotelial sistem
TcB	: Transkutanöz bilirubin.
TSB	: Total serum bilirubin
UDPGT	: Uridildifosfat glukuronil transferaz

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hemoglobinin hem parçasının yıkımı sonrası oluşan ve karaciğer aracılığıyla dolaşımdan uzaklaştırılan bilirubinin plazma seviyesinin, cilt ve sklerayı sarıya boyayacak seviyede yükselmesi sarılık olarak tanımlanır. Sarılık, yenidoğan bebeklerde en sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biridir. Bilirubinin üretimi ve eliminasyonu arasındaki dengenin geçici olarak bozulması sonucu meydana gelir (122).

Geç preterm ve term doğan yenidoğanlarda 72.saatten sonra STB düzeyinin 17 mg /dl den büyük olması belirgin, 20 mg/dl den büyük olması ciddi, 25 mg/dl den büyük olması aşırı, 30 mg/dl den büyük olması tehlikeli hiperbilirubinemi olarak tanımlanmaktadır (104). Hiperbilirubinemi, ciddi sekellere ve ölümlere sebep olabilmektedir. Erken tanınıp tedavi edildiğinde ise bu sonuçlar önlenabilir. Bu nedenle, uzun yıllar olduğu gibi günümüzde de sarılık önemini korumaktadır (64, 124).

Dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında ilk sırada ABD (%27), ikinci sırada Singapur (%19) ve üçüncü sırada Türkiye'nin (%16) bulunması ülkemizde yenidoğan sarılığı üzerinde daha fazla çalışılması gerektiği görülmektedir (92).

Benzer vakaların yayınlanması, 2004 yılında APA'nın yenidoğan sarılığı ile ilgili önerilerin olduğu yeni bir rehber oluşturmaya neden olmuştur. Taburcu edilirken sağlıklı görünen term bebeklerde, hiperbilirubinemiye bağlı ciddi komplikasyonları bildiren çalışmalar, bu komplikasyonların taburcu sonrası takiple önlenebileceğine dikkat çekmekte, sarılık ortaya çıktığında risk faktörlerinin aşikar olmayabileceğini belirterek, yüksek riskli bebeklerin saptanmasının önemini vurgulamaktadır (125).

Eritrositlerin üzerinde 100' den fazla antijen olduğu halde bunların çok az bir kısmında hemolitik anemi ve sarılık oluşur (16). Kell, Duffy, Kidd ve MNS sistemi antijenleri ile Rh sisteminin daha az antijenik komponentleri yenidoğan hemolitik anemi vakalarının yaklaşık %3'ünden sorumludur. Hemolizin patofizyolojisi Rh ve ABO uyumsuzlukları ile benzerlik göstermektedir (6, 13, 15). Hastalığın kliniği subklinik hemoliz bulgularından aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemiye kadar değişkendir. Anti-Kell

antikorlarının sebep olduğu hemolitik hastalığa bağlı hidrops fetalis vakaları bildirilmiştir (15). Rh uygunsuzluğuna bağlı izoimmunizasyonun Rhogam kullanımıyla azalması sonucunda yenidoğanın hemolitik hastalığı içerisinde subgrup uygunsuzlukları giderek n plana çıkmaktadır (13).

Yenidoğan sarılıklarında yapılan çalışmalarda subgrup (C, E, Kell) uyuşmazlıklarının sıklığının klasik bilgilerin üzerinde olduğu tespit edilmiştir (68,69,70). Subgrup uyuşmazlıklarının patofizyolojileri teşhis ve tedavileri Rh hemolitik hastalığında olduğu gibidir (63, 65, 71, 74).

Bu alışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Kliniği'nde 1 Ocak 2016 ve 30 Haziran 2017 tarihleri arasında yenidoğan sarılığı tanısı ile izlenen ve tedavi edilen 240 olgu retrospektif olarak incelendi. Sarılığın oluşumunu etkileyen risk faktörleri, etyolojik nedenleri ve tedavi yöntemleri değerlendirildi. Bu çalışmada subgrup uygunsuzluğu saptanan 79 hasta tespit edilmiş olup, subgrup kan uyuşmazlıklarının etyolojideki sıklığı retrospektif olarak çalışmamızda incelendi.

Bu çalışmanın hekim arkadaşlar tarafından incelenmesini ve hiperbilirubinemi nedeniyle başvuran hastalarda subgrup uygunsuzluğun da gözardı edilmemesini ve bu sayede hastalara doğru tanı konularak, uygun tedavi verilmesini amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Yenidoğan Sarılığı

Sarılık, bilirubin miktarının artması ve bilirubinin dokularda birikmesiyle, cilt ve mukozanın sarı renge boyanması ile oluşmaktadır. Erişkinlerde total serum bilirubin (TSB) düzeyi 2 mg/dl'den fazla olduğunda, yenidoğanlarda ise vasküler dağılım özelliğinden dolayı TSB düzeyinin 5 mg/dl'den fazla olduğu değerlerde sarılık görünür hale gelmektedir (1, 2).

Yenidoğan sarılığı yaşamın ilk bir ayında sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Term bebeklerin %70'inde, preterm bebeklerin ise %80'inde ilk haftada sarılık gözlenmektedir. Genellikle bu sarılık doğumdan 2-3 gün sonra başlamakta, 7 ila 10 gün içerisinde kaybolmaktadır. Sarılığa neden olan indirekt bilirubin artışının temel nedenleri arasında eritrosit ömrünün kısa olması ve eritrosit sayısının fazla olması sayılabilir. Ayrıca karaciğerde bilirubin konjugasyonun yetersizliği de bilirubin artışına neden olabilmektedir (3, 4).

Sarılık, sebebe bağlı olarak, doğumdan itibaren tüm yenidoğan dönemi süresince herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. Sarılık sıklıkla, ilk olarak yüzde fark edilir, bilirubinin serum seviyesi yükseldikçe bacaklarda ve karın cildinde de gözlemlenir (5). Cilt ve sklerada oluşan sarı renk, retikuloendotelial sistem (RES) hücrelerinde, 'hem oksijenaz, biliverdin redüktaz ve nonenzimatik indirgeyici' ajanlar tarafından hemoglobinden oluşan, yağda eriyebilen ve indirekt reaksiyon veren bilirubin pigmentinden dolayı oluşmaktadır. Sarılıklar genellikle iyi seyirli olup, sekel bırakmadan iyileşmektedir. Fakat yüksek indirekt bilirubin seviyesi, nörotoksik etkisi sebebiyle yenidoğanda kalıcı sorunlara sebep olabilmektedir. Bundan dolayı hiperbilirubineminin önlenmesi, erken tanı ve tedavisi konusunda araştırmalar yapılmaktadır (6, 7).

2.2. Yenidoğanda Sarılık Fizyolojisi

2.2.1. Bilirubin Metabolizması

2.2.2. Bilirubin Yapısı ve Üretimi

Bilirubin hem yıkımının son ürünü olarak meydana gelen bir pigmenttir (15). Hemoglobin yapı olarak bir protein olan globin bölümünden ve iki değerlikli demir içeren bir porfirin halkası olan hemden oluşmaktadır (9). Hemoglobinin

%3,8'ini hem oluşturmaktadır (10). Hemoglobin yıkımıyla, hemoglobin molekülü ilk olarak hem ve globine ayrılır. Hem; olgun eritrosit, olgunlaşmamış eritrosit prekürsörlerinin parçalanması ve sitokrom, myoglobin, katalaz ile peroksidaz gibi doku proteinlerinin katabolizmasıyla oluşan bilirubin metabolizmasının ilk basamağını oluşturmaktadır. Bu nedenle; oksidasyon redüksiyon tepkimeleri, elektron taşınması, ilaç metabolizması ve detoksifikasyon için gereken bir maddedir (9, 11, 12, 13). Diğer taraftan globülin yıkılıp aminoasit havuzuna katılırken, hem bir dizi tepkimeye uğrar. Siklik bir tetrapireol halkası şeklindeki hemin porfirin halkası, hem oksijenaz (HO) enzimin katalizör desteğiyle açılması sonucu demir, karbonmonoksit (CO) ve biliverdin ortaya çıkmakta. Bu basamakta katalizör rolündeki hem oksijenaz enzimi; karaciğer parankim ve sinüzoid hücreleri, makrofaj, dalak, akciğer, kemik iliği, beyin ve böbrek hücrelerinde bulunmaktadır. Bu reaksiyonlar hücrelerin endoplazmik retikulumunda (ER) meydana gelmektedir (14, 15).

Hem'in yıkımındaki birinci basamak olan biliverdin oluşumu aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamaktır. Hem oksijenaz tarafından bu basamakta, hem yapısındaki alfametililen bağı yıkmakta, böylelikle vücutta solunumla uzaklaştırılabilen karbonmonoksit ile tekrar kullanılabilen demir açığa çıkmaktadır. Bu tepkime anında ortamda nikotin adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaza (NADPH) ve oksijen (O₂) bulunması gerekmektedir. Hem oksijenaz, makrofajlarda, karaciğer ve dalakta bulunur. Hem miktarı artması enzimi aktive etmekteyken; protoporfirin, kalay, çinko gibi metalloporfirinler ise hem oksijenazı inhibe etmektedir. Bu nedenle metalloporfirinler hiperbilirubineminin tedavisinde kullanılmıştır (16).

İkinci basamakta NADPH ve biliverdin redüktaz enziminin katalizör etkisiyle biliverdinden bilirubin oluşmaktadır. Hemoksijenaz aktivitesi fazla olan dokularda, biliverdinin özellikle IXa izomerine afinitesi olan biliverdin redüktaz miktarı fazla olduğu için biliverdin hızlı bir şekilde bilirubine dönüştürülür, safrada ya da serumda pek bulunmaz (9, 12, 13).

Yaklaşık 1000 mg hemoglobinin yıkılmasıyla 35 mg hem oluşmaktadır. Yenidoğanlarda eritrosit ömrünün kısa olması nedeniyle bilirubin seviyesi 2-3 kat

daha yüksektir (14). Bundan dolayı günlük oluşan bilirubin düzeyi erişkin düzeyinin 2 katıdır (13, 15).

2.2.3. Bilirubinin Plazmada Taşınması

Hem'in parçalanmasıyla meydana gelen bilirubin RES'den çıkıp plazmaya geçer (14). Bu sırada bilirubin konjuge olmadığından alfa fetoprotein ve albümin adlı taşıyıcılarla plazmada taşınır. Albumin üzerinde iki tane yüksek ve düşük afinitesi olan bağlanma bölgeleri mevcut olup, afinitesi yüksek olan bağlanma bölgesi ile 8,5 mg bilirubini bağlayabilir (12, 14, 15). Bilirubin; albümine bağlı şekilde konjuge olmayan, albümine bağlanmayıp serbest halde , konjuge halde ve albümine kovalan bağlı şekilde serumda 4 farklı şekilde bulunabilir. Konjuge haldeki bilirubin; direkt bilirubin olarak değerlendirilirken, serbest olan ve albümine bağlı olan nonkonjuge bilirubin indirekt bilirubin olarak değerlendirilmektedir (16).

2.2.4. Bilirubinin Karaciğere Alınması

Konjuge olmamış albümine bağlı bilirubin karaciğere gelerek, karaciğer hücre yüzeyinde albüminden ayrılıp membran reseptörlerine bağlanmaktadır. Bilirubin hepatosit içine geçerek Y proteini (ligandin) adlı sitozolik bir proteine bağlanıp düz endoplazmik retikuluma transfer edilmektedir. Hepatosit içerisindeki bir başka reseptör Z proteindir ve Z proteinin bilirubine afinitesi azdır. Fetal hayatta Z proteini tam gelişmiştir, ancak Y proteini postnatal ikinci haftada erişkin seviyesine çıkmaktadır. Bu durum yenidoğan sarılığı nedenlerindendir. Fenobarbital gibi bir takım farmakolojik ajanlarda hücre içerisindeki ligandin düzeyini yükseltmektedir (16, 17). Ayrıca bilirubin membran-membran transferiyle de bu proteinlere ihtiyaç duymadan endoplazmik retikuluma transfer olmaktadır (14, 18).

2.2.5. Bilirubinin Konjuge Edilmesi

Yapısında bulunan hidrojen köprüleri nedeniyle nonkonjuge bilirubin, polar olmayan bir molekül olduğundan pH 7,4'te çözünemez. Bilirubin düz endoplazmik retikuluma gelerek, üridin difosfat glukuronil transferaz (UDPGT)

enzimi aracılığıyla suda eriyebilen iki glukuronil grubu eklenerek mono ve diglukuronid haline dönüştürülmektedir. Bilirubinin UDPGT aktivitesini ve bu şekilde kendi konjugasyonunu indüklediği kabul edilmektedir (19).

2.2.6. Bilirubinin Atılımı

Konjuge bilirubinin safraya atılımı aktif transportla gerçekleşmektedir. Bu atılım basamağı bilirubin metabolizmasının hız belirleyici basamağıdır. Bilirubin yapımının arttığı durumlarda (örneğin Rh uygunsuzluğunda) atılım miktarındaki fizyolojik kısıtlamadan dolayı genel olarak (2 mg/dl'yi geçmeyen) orta derecede bilirubin artışı gözlenmektedir (20).

2.2.7. Enterohepatik Dolaşım

Safra kanaliküllerinden geçip ince barsağa atılan bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronid, suda çözünebilen ve nonstabil yapılar olduğundan, kolaylıkla nonkonjuge şekle hidroliz olabilmektedir. Yenidoğanlarda ilk başta mukozal bir enzim olarak bulunan ve daha sonraki dönemlerde bakterilerce oluşturulan betaglukuronidaz; konjuge bilirubini nonenzimatik yolla hidrolize ederek, oluşan nonkonjuge bilirubinin portal dolaşımına yeniden karaciğere dönmesini sağlamaktadır. Ayrıca yenidoğanın barsak distal kısımlarında C.perfringens, E.coli gibi bakteriler tarafından bilirubin ürobilinoide çevrilir. Kolona ulaşan ürobilinojen, barsak bakterileri aracılığıyla sterkobilinojene dönüştürülüp dışkıyla uzaklaştırılırken, bir miktar da kolondan geri emilir ve sistemik dolaşıma katılarak, idrarla uzaklaştırılır (20, 21).

Yenidoğanda farklı fizyolojik mekanizmalardan dolayı hiperbilirubinemiye eğilim artmıştır. Yenidoğandaki bilirubin metabolizmasının erişkinden farklı özellikleri şunlardır:

1- Yenidoğanda nonkonjuge bilirubinin serumdaki albümine bağlanma oranı ve taşınma miktarı daha azdır (22).

2- Erişkine göre yenidoğanda karaciğerin ekskresyon yeteneği daha düşüktür (22).

3- Yenidoğanın, dekonjuge enzim olan beta glukuronidaz aktivitesi daha çok olduğundan, daha fazla bilirubinin enterohepatik sirkülasyona uğramasını sağlamaktadır (22).

4- Direkt bilirubini ürobilinojene indirgeyen anaerobik barsak florası yenidoğanda immatür olduğundan, bunun yerine nonkonjuge şekilde tekrar emilerek karaciğerin bilirubin yükü artar (22).

5- Yenidoğanların bazılarında ductus venozus açık kalarak, vena portadaki bir miktar kan karaciğere uğramayıp dolaşıma katılarak bilirubinemi arttırır (22).

6- İntrauterin dönemde daha fazla oksijen taşımak amacıyla fetal hemoglobin (HbF) yapılır ve fazla miktarda (18-19 mg/dl) hemoglobin taşınır. Doğum sonrası yenidoğanda oksijen taşıma amacıyla bu yardımcı mekanizmalara ihtiyaç yoktur. Erişkin hemoglobini (HbA) oluşmakta ve oksijen dokulara daha kolay geçer, bunun için fazla miktarda hemoglobine de ihtiyaç yoktur. Kısa yaşam süresine sahip (45-90 gün) fazla miktardaki eritrositlerin parçalanmasıyla, erişkindeki üretimin en az iki katı kadar (8-10 mg/kg/gün) bilirubin oluşur (23).

7- Fetus ve yenidoğanlardaki UDPGT enzimi olgunlaşmamıştır. Doğum anında UDPGT aktivitesi erişkindekinin %0,1 ile % 1'i kadardır. Erişkindeki aktivite seviyesine çıkması doğum sonrası 6-14 haftayı bulabilmektedir (24).

8- Karaciğer hücresi tarafından indirekt bilirubinin alınması için gereken proteinlerden Y proteini (ligandin) henüz tam gelişmemiştir. Erişkin seviyesine ancak hayatın ikinci haftasında ulaşmaktadır (24).

9- Östrojen ve pregnandiol anneden bebeğe geçip, bilirubin konjugasyonunu engelleyerek sarılık miktarını arttırmaktadır (24).

2.3. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

Yenidoğanların tamamına yakını fizyolojik sarılığa sahip olmakla beraber, epidemiyolojik çalışmalarda hiperbilirubineminin şiddet ve süresi; doğum ağırlığı, gestasyon yaşı, beslenme durumu, beslenme tipi, genetik yapı, ırk ve coğrafi bölgeye göre belirgin farklılıklar görülmektedir (25).

Genetik ve etnik faktörler: Hiperbilirubinemi ile ırksal farklılıklar arasında olan ilişki çalışmalarla ispatlanmıştır (11). Örneğin Çinliler, Japonlar ve

Koreliler’de diğ er etnik gruplara oranla hiperbilirubinemi iki kat daha fazla g r l r (14, 26). Aynı Şekilde baŐ ka  alıŐ malarda, siyah ırkta hiperbilirubinemi g r lme oranı beyaz ırka g re daha d Ő k saptanmıŐ tır (27, 28). Hepatik bilirubin klirensinde rol oynayan UDPGT enzimini kodlayan gen sekansındaki varyasyonlarında  zellikle Doğ u Asya ırkındaki infantlarda hiperbilirubinemiye katkıda bulunduğ unu belirten yakın zamanlı  alıŐ malar mevcuttur. Gilbert sendromu, Crigler-Najjar sendromu, G6PD eksikliğ i ve hatta ABO uygunsuzluğ unda UDPGT enzimidaki genetik varyasyonların bu hastalıklardaki indirekt hiperbilirubinemi Şiddetini etkilediğ i belirtilmektedir (29, 30)

 evresel fakt rler: Moore ve arkadaŐ ları (31), hiperbilirubinemi insidansı ile y ksek rakım arasında bir iliŐ kinin olduğ unu g stermiŐ tir. Hematokrit y ksekliğ i nedeniyle bilirubin y k nde artıŐ , bilirubin klirensinde gecikme, konjugasyonda ve bilirubin salgısında bozulma olası mekanizmalar olabilir (32). Yenidoğ anlarda sentetik K vitamini preperatlarının, pankuronyum ve kloral hidratın verilmesi hiperbilirubinemi riskini arttırmaktadır (13). Alb mine bağ lanmak i in bilirubinle yarıŐ abilen sefaperazon, seftriakson gibi antibiyotikler ve bazı iyotlu kontrast maddeler sarılığ ı olan yenidoğ anlarda kullanılmaması gerekir (19).

Anneye ait fakt rler :

a) Annenin Hastalıkları

1) Gebelikte hipertansiyon: Gebelikte hipertansiyon varlığ ının bilirubin d zeyini y kseltebildiğ i g zlenmiŐ tir (33).

2) Annenin paraziter hastalıkları: Annede paraziter hastalıkların bebekte d Ő k doğ um ağ ırlığ ı veya premat riteye ve bunun sonucunda daha y ksek oranda hiperbilirubinemiye neden olabildiğ i g sterilmiŐ tir (34).

b) Annenin aldığ ı ila lar: Oksitosin; doğ um sancısının baŐ latılmasında kullanılan oksitosinin hiperbilirubinemi insidansının y kselmesine yol a tığ ı g sterilmiŐ tir (35, 36, 37). Diazepam alındığ ında bilirubin d zeyinin y ksek

olduğu, kloralhidrat, narkotik ajanlar, asetil salisilik asit, barbiturat, reserpin ve sodyum fenitoin alındığında ise bilirubin düzeyinin düşük olduğu görölmüştür (14). Eroine bağımlı olan annelerin bebeklerinde bilirubin seviyeleri daha düşüktür. Anneye yeterli dozda fenobarbital verilirse bebeğin ilk haftadaki bilirubin düzeylerini azaltır (19).

c) Annenin sigara içmesi: Sigara içmeyen annelerin bebeklerinde serum bilirubin düzeyleri içenlere göre daha fazladır (19). Sigara içme uteroplasental kan akımında azalmaya ve fetal karboksihemoglobin düzeyinde artmaya yol açar. Bu durumda fetal dönemde glukuronil transferaz aktivitesindeki bir artışa yol açar ve doğumdan sonra bilirubinün etkin klirensine yol açar (14).

d) Anne yaşı: Bütün yaş grupları arasında 35 yaşın üzerindeki annelerin bebeklerinde yenidoğan sarılığı görölme oranı en yüksek, 19 yaşın altındaki annelerde ise en düşük oranda saptanmıştır (33, 38).

Bebeğe ait faktörler

a) Doğum şekli: Sezaryenla doğanlara göre vajinal yolla doğan bebeklerde bilirubin seviyeleri daha çoktur. Sarılık, vakum ekstraksiyonu gibi enstrumantasyon uygulananlarda daha çok izlenmektedir (19, 39).

b) Doğum ağırlığı: 500 gram altındaki yenidoğanlarda hiperbilirubinemi iki kat daha sık görülür (33,40). Doğum sonrası tartı kaybının hiperbilirubinemide artışa neden olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (33, 36, 41).

c) Gestasyon yaşı: Prematürelerde daha uzun süren, daha yavaş artan sarılık görülür ve bu durum maturasyonla ilişkilidir (35).

d) Umbilikal kordun klempe edilmesinde gecikme: Yenidoğanlarda bilirubin seviyesinde ve eritrosit hacminde artışa sebep olur (14, 15).

e) Beslenme şekli ve zamanı: Anne sütüyle beslenen bebeklerde, formül süt ile beslenenlere oranla daha fazla sarılık saptanmıştır (42, 43). Yenidoğanın sık ve erken beslenmesi, sıvı ve kalori alımını teşvik ederek tartı kaybını azaltır. Bu durum aynı zamanda barsak geçiş sürecini de azaltarak, mekonyum çıkışı enterohepatik dolaşımda azalmaya katkıda bulunur (14).

f) Cinsiyet: Erkek bebeklere oranla kız bebeklerde daha az hiperbilirubinemi görülmektedir (33, 35).

g) Diğer: Damar dışına kanama (iç organlara kanama, sefal hematoma gibi) ve polisitemi hiperbilirubinemi riskini artırır (13).

2.4. Yenidoğan Sarılıklarının Sınıflandırılması

Yenidoğan sarılıkları biriken bilirubin çeşidine göre; direkt bilirubin ve indirekt bilirubin olarak sınıflandırılır. Yenidoğanda en sık olarak indirekt hiperbilirubinemi oluşur. İndirekt hiperbilirubinemi fizyolojik sarılıkta ve bilirubin yapımının arttığı, karaciğer hücresine alınmasının ya da konjugasyonunun azaldığı durumlarda oluşmaktadır. Direkt hiperbilirubinemi daima patolojik kabul edilir ve yenidoğan döneminde nadiren görülmektedir. Karaciğeri tutan metabolik hastalıklar, idiopatik neonatal hepatit, safra yolu patolojileri, intrauterin enfeksiyonlara bağlı hepatitte (sfiliz, sitomegalovirus, toxoplazmosis, herpes) ve sepsiste direkt bilirubin tek başına ya da indirekt bilirubinle birlikte artar (15). Yaptığımız çalışmada indirekt hiperbilirubinemi değerlendirilecektir.

2.4.1. İndirekt Hiperbilirubinemi

2.4.1.1. İndirekt Hiperbilirubineminin Fizyolojik Nedenleri

2.4.1.1.1. Fizyolojik Sarılık

Fizyolojik sarılık yenidoğanda polisitemi, eritrositlerin kısa yaşam süresinden dolayı artmış bilirubin yüküne karşın, yenidoğan karaciğerinin bilirubinin tutulması, transferi ve konjugasyonundaki immaturite nedeniyle oluşmaktadır (44). Kordon kanındaki indirekt bilirubin seviyesi normal şartlarda

1-3 mg/dl olup, günde maksimum 5 mg/dl yükselerek, 2. ve 3. günde fark edilir duruma gelmektedir. Ortalama 4. gün maksimum düzeye çıkan bilirubin değeri (~12 mg/dl), ikinci haftanın bitiminde 2 mg/dl seviyesine geriler. Yenidoğanın fizyolojik sarılığı olarak isimlendirilen bu geçici durumda, prematürelde bilirubin değeri daha yavaş artar, sarılık daha uzun sürer ve daha fazla değerlere (~12 mg/dl) ulaşır (7).

Fizyolojik yenidoğan sarılığı tanı kriterleri (7)

- Sarılık 2.-3. günlerde başlar, 4.-5. günlerde pik yapar 7.-10. günlerde kaybolur,
- Total bilirubinin artış hızı 5 mg/dl/günden, 0,2 mg/dl/saatten azdır,
- Direkt bilirubin düzeyi 1,5-2 mg/dl'yi ya da totalin %10'unu geçmez,
- Miad bebekte total bilirubin düzeyi 13 mg/dl'yi, prematürede 15 mg/dl'yi geçmez
- Miad bebeklerde sarılık bir haftadan, prematürelde iki haftadan uzun sürmez.

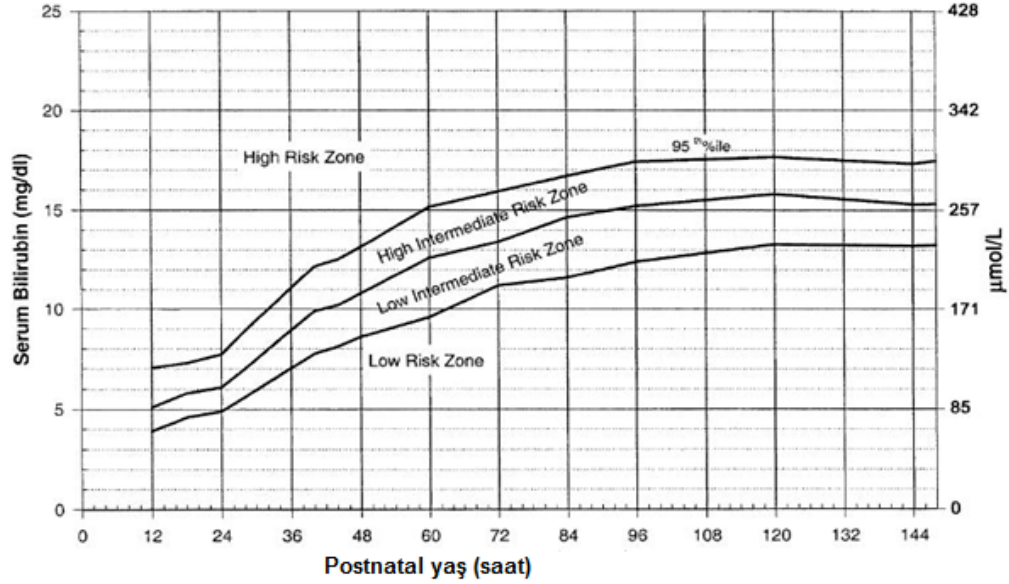
Bilirubin ensefalopatisi riski nedeniyle sarılıklı yenidoğanların incelenmesinde ve takibi için hekimler tarafından tutarlı bir yaklaşım geliştirilmesi önemlidir. Bu sebepten dolayı fizyolojik sayılamayacak patolojik sarılıkların önceden belirlenmesi önemlidir. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından sınırların üzerinde hiperbilirubinemi geliştirebilecek (riskli) bebekleri önceden belirlemek amacıyla iki strateji sunulmuştur:

1- Sarılıklı bebeklerin bilirubin miktarının belirlenmesi ve postnatal yaşa (saat) göre bilirubin nomogramında hangi bölgede yer aldığının tespit edilmesi (Şekil I).

2- Ciddi hiperbilirubinemi ile ilişkili klinik risk faktörleri varlığının tespit edilmesi(45).

Total serum bilirubin seviyesinin yaşa (saat) göre belirlenmiş değerleri %95'in üstünde olduğunda ciddi hiperbilirubinemi olarak değerlendirilir (22). Bhutani ile arkadaşları (46) tarafından geliştirilen bu metotta taburcu edilmeden önce bebeklerin serum bilirubin düzeyinin ölçülmesi ve nomogramda işaretlenmesi ile risk değerlendirilmektedir. Taburcu olduktan sonra, bir

bebekte hiperbilirubinemi gelişme olasılığı; taburculuk öncesi bilirubin değeri eğer düşük risk bölgesindeyse %0,6, düşük-orta risk bölgesinde olması durumunda %3, orta-yüksek risk bölgesinde olduğunda %21 ve yüksek risk bölgesindeyse de %54'tür (6, 16, 47).



Şekil 1: Term ve termeye yakın bebeklerde saat bazlı serum bilirubin nomogramı (24)

Gestasyon haftası ≥ 35 hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2004 yılında yayınladığı klinik uygulama klavuzuna göre tanımlanmıştır. Major, minör ve azalmış risk grubu olarak tanımlanan faktörler aşağıda sıralandığı gibidir (Tablo 1.)(48).

Tablo 1: Gebelik haftası 35 hafta ve üzerinde olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri (48)

Major risk faktörleri	Minör risk faktörleri	Azalmış risk faktörleri
-Taburculuk öncesi TSB veya TcB yüksek riskli bölgede olması	-Taburculuk öncesi TSB veya TcB yüksek- orta riskli bölgede olması	-Taburculuk öncesi düşük risk bölgesinde olması
-İlk 24 saatte sarılığın görülmesi	-Taburculuk öncesi sarılığın görülmesi	-Mamayla beslenme
-Gestasyonel yaşın 35-36 hafta arasında olması	-Kardeş sarılık öyküsü	- ≥ 41 hafta gebelik yaşı
-Kardeştefoterapi uygulanma öyküsü	-Makrozomik yenidoğan	-Hastaneden taburculuğun 72 saat sonra olması
-Sefal hematom	-Maternal yaş ≥ 25 yıl	
-Kilo kaybı (yetersiz anne sütü)	-Erkek cinsiyet	
-Doğu Asya ırkı	-Gestasyonel yaşın 37-38 hafta arasında olması	
-Kan grubu uyumsuzluğu, Pozitif direkt coombs testi,artmış ETCO,hemolitik hastalık(G6PD)		

TSB: Total serum bilirubin **TcB:** Transkutan bilirubin

ETCO: End-tidal karbon monoksit **G6PD:** glukoz 6 fosfat dehidrojenaz

2.4.1.1.2. Anne Sütü Sarılığı

Çocuk hekimlerin sık karşılaştığı bir sorun olan anne sütü sarılığı ilk kez 1960'lı yıllarda tanımlanmıştır (49). Yenidoğanda, sarılığın şiddetini ve paternini etkileyen en sık değişken beslenme yöntemidir. Asya ırkında daha belirgin olmakla beraber bütün ırklarda anne sütüyle beslenen bebeklerde sarılığın şiddeti ve süresi formül mamayla beslenenlere göre daha fazladır (5, 50, 51).

İki tane birbirinden farklı, fakat ilişkili olay tanımlanmıştır. Birincisi; yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkan anormal bir durum olan anne sütüyle beslenme ile ilişkili sarılık ya da erken başlangıçlı anne sütü sarılığı. İkincisi;

yaşamın beşinci gününden sonra başlayan ve birkaç hafta, hatta hayatın üçüncü ayına kadar sürebilen ve yenidoğan fizyolojik sarılığının normal bir varyasyonu olarak kabul edilen bir durum olan geç başlangıçlı anne sütü sarılığıdır (5, 50, 52).

2.4.1.1.2.1. Erken Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı

Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı, anne sütü ile yeterince beslenememe veya yetersiz anne sütü ile beslenme sarılığı olarak da tanımlanır. İlk günlerdeki süt verimi, özellikle ilk çocuğunu doğuran annenin emzirme konusundaki tecrübesizliği ve bebeğin ilk 25-48 saatte emme adaptasyon sorunu da eklendiğinde azalır. Bu dönemde çocuk aç kalacak korkusuyla formül mama ile beslenme yapılması, süt miktarının daha da azalmasına neden olur. Sonuç olarak bebek, yalnızca formül mamayla beslenen bir bebeğe göre daha az beslenmiş olur, dehidratasyona girer ve mekonyum pasajında gecikme olur. Azalmış kalori alımı ve artmış intestinal geri emilim mekanizmalarıyla sarılığa neden olur (53). Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı; uygun hastane politikaları oluşturulması, barsaktaki süt ve kolostromun yeterli hacim ve sıklığını sağlamak için emzirmenin erken başlanması, su, şekerli su gibi sıvı desteği olmadan emzirmenin öğretilmesi ve devamlılığının sağlanmasıyla engellenebilir (5, 7, 27, 50, 51).

2.4.1.1.2.2. Geç Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı

Yaşamın ortalama yedinci gününde başlayan ve 10-15. Günlerinde 10-30 mg/dl'ye ulaşan serum bilirubin değeri ile karakterizedir. Emzirmeye devam edildiğinde 3-10 hafta içerisinde giderek azalır ve düşer. Eğer emzirme kesilirse serum bilirubin değeri hızlı bir şekilde düşer. Birkaç gün sonrasında ise normal değerlere varır. Anne sütü yeniden başladığında önceki yüksek seviyelere ulaşması beklenmez. Fototerapi verilmesi gerekebilir ve bu yararlı olabilir. Anne sütü sarılığında kernikterus nadiren görülür (6).

2.4.1.2. Patoloji Sarılık ve Sebepleri

Patolojik Sarılık Tanı Kriterleri (54)

1. Kord kanında bilirubin seviyesinin 5 mg/dl'den fazla olması,
2. İlk 24 saatte sarılığın görülmesi,

3. Total bilirubin artış hızının günde 5 mg/dl'den fazla olması,
4. Total bilirubin seviyesinin miad bebeklerde >12,9 mg/dl'yi, prematüre bebeklerde ise yaşa ve gestasyona uygun sınırlardan fazla olması,
5. Direkt bilirubin seviyesinin 1,5-5 mg/dl'yi veya TSB seviyesinin %10'unu geçmesi,
6. Sarılığın süresinin miad bebeklerde bir haftadan, prematüre bebeklerde iki haftadan fazla olması,
7. Hemoliz bulgularının beraberinde görülmesi,

Ayrıca emme güçlüğü, aşırı tartı azalması, kusma, letarji, ailede hemolitik hastalık öyküsü, fototerapi başarısızlığı, splenomegali, hepatomegali, anormal vital bulgu, tiz sesli ağlama, bradikardi, apne, akolik gaita, idrarda bilirubin veya kernikterus bulguları saptanması durumunda da patolojik sarılık akla gelmelidir (5).

Normal fizyolojinin dışında meydana gelen bilirubin metabolizmasındaki patolojik süreçler (bilirubin üretim artışı, karaciğere alım eksikliği, bilirubin konjugasyonu yetersizliği ve bilirubin enterohepatik dolaşımın artması) yenidoğan bebeklerdeki patolojik sarılıkların büyük çoğunluğundan sorumludur (18). Eritrosit enzim defektleri veya eritrosit yapısal defekleri, ABO uyumsuzluğu, Rh uyumsuzluğunda olabildiği gibi ırksal farklılıklarda da bilirubin üretiminde artış olabilmektedir (55, 56, 57).

2.4.1.2.1. Artmış Bilirubin Yapımı

a) Kan grubu uyumsuzlukları

1) Rh Uyumsuzluğu

Rh immünizasyonun meydana gelmesi için Rh (-) bir annenin, Rh (+) bir bebek taşıması gerekir. Maternal immünizasyon için fetal eritrositlerin anne kanına geçmesi gerekir. Rh sistemindeki antijenler C, c, D, d, E, e olarak adlandırılır. Tüm antijenler uygun şartlarda, spesifik bir antikor yanıtı oluşturmakla beraber, %90 oranında antikor yanıtı D antijenine bağlı meydana gelir. Eritrositler üzerinde D antijeni varlığında (heterozigot Dd veya homozigot DD) Rh (+) olarak isimlendirilir. Fetal eritrosit üzerinde 11. haftadan itibaren D antijeni belirir. Anti D antikoru 19S ve 7S yapısındadır ve plasentayı geçerek

fetusta hemolize yol açan 7S yapısında olanlardır. Karaciğer ve dalakta Anti D antikoruyla kaplanan eritrositler parçalanır. Fetal hücreler gebeliğin herhangi bir döneminde anne dolaşımına geçebilmektedir. Ancak bu geçiş en fazla doğum anında ya da amniyosentez anındaki travma sebebiyle olmaktadır. İlk gebelik sırasında anti D antikor oluşun annelerin, genellikle Rh (+) annelerden doğdukları tespit edilmiştir. Bu anneler fetüs iken kendi annelerinden geçen Rh (+) eritrositlerle sensitize oldukları sanılmaktadır. Rh (-) annenin Rh (+) gebelik sayısı arttıkça annenin sensitizasyonu artar (58).

Hastalık insidansı ırklar arasında farklıdır. Beyaz ırkın %85'i, siyah ırkın %93 ü Rh(+)’tir . Bundan dolayı Rh uyuşmazlığı beyaz ırkta üç kat fazla görülür. Annenin primer immunizasyonu için 0,05-0.1 ml kan yeterlidir. IgM tipi anti D oluşması annede ilk antikor yanıtıdır. Sonrasında IgG tipi anti D meydana gelir ve indirekt Coombs reaksiyonu pozitif olur. Sadece IgG tipi antikorlar plasentadan geçebildiği için, annenin sensitizasyonunu en iyi bu antikorların titresi göstermektedir. Ayrıca anne dolaşımına geçen Rh (+) fetal hücreler, anne ve fetüs arasında ABO uyumsuzluğu da varsa, annedeki doğal anti-A veya anti-B antikorları aracılığıyla hızlıca dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır. Bundan dolayı Rh sensitizasyonu, Rh uyuşmazlığı ve ABO uyumsuzluğu birlikteliğinde daha az görülmektedir (8, 59).

Direkt Coombs (DC) testi, fetusa geçen IgG tipi anti D antikorların Rh (+) eritrositlere bağlanmasıyla pozitif olur ve bu antikorların düzeylerine göre fetüs eritrositlerinde farklı düzeylerde hemoliz meydana gelir. Rh (-) annelerin antikor oluşturma kapasitesi, uygun antijenik karşılaşmaya rağmen farklıdır. Anti D varlığı saptanan Rh (-) annelerin izoimmunizasyon oranları, yapılan çalışmalarda %10’dan az saptanmıştır (5).

Hastalığın seyri klinik bulgu vermeyen minimal hemolizden derin anemi, eritroblastozis fetalis ve hidrops tablosuna kadar farklılık gösterir. Etkilenen infantların yaklaşık %50 kadarında doğumda tedaviye ihtiyaç göstermeyen hafif bir anemi görülür ve hiçbir zaman şiddetli hiperbilirubinemi oluşmaz. Yaklaşık % 25-30 kadarında fototerapi ve/veya kan değişimi gerekirken, %20-25 kadarında intrauterin dönemde hidrops geliştirecek kadar şiddetli klinik tablo oluşur (60).

Anemi intrauterin dönemde, hiperbilirubinemi ise doğumdan sonra önemli sorunlardır. Hemolize yanıt vermek için etkilenen bebek eritrosit üretimini artırır. Bundan dolayı kan periferik yaymasında çekirdekli eritrositler ve retikülosit seviyesinde artış olur. Kemik iliği dışında aktif eritropoez oluşur ve hepatomegali, splenomegali meydana gelir. Fetal dönemdeki bilirubin plasentadan temizlendiğinden doğum sırasında bu bebeklerde bilirubin seviyeleri 5 mg/dl'den azdır. Ancak bilirubin ilk yarım saat içerisinde hızlıca artar. Ağır eritroblastozis fetaliste direkt bilirubin, indirekt bilirubinle birlikte artabilir. Bunun nedeni, hem ekstramedüller hematopoezin sinuziodlere yaptığı basıdan dolayı karaciğerin atılım fonksiyonunun azalması, hem de konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişen karaciğer konjesyonudur (16).

Eşi Rh (+) olan ve prenatal dönemde immunize olmamış tüm Rh (-) annelere 28. gebelik haftasında indirekt coombs uygulanır. Sonuç negatif ise anneye 300 µg anti D immunglobulin yapılır. Standart doz olarak yapılan 300 µg IgG 30 ml'ye kadar fetal kanda koruma sağlayan miktardır. Miad doğumların %99'unda profilaksi sağlamak için bu doz yeterli olur. Sonuç pozitif ise fetüsün eritroblastozis fetalis yönünden değerlendirilmesi gerekir. Anne plazmasında IgG anti D miktarı ölçülür. Amniyotik sıvıda bilirubin tayini yapılır. Spektrofotometrik yöntemlerle amniyotik sıvıda pigment miktarı belirlenebilir (6, 9, 10).

Anti D IgG'nin doğum sonrası 72 saat içerisinde uygulanması ampirik bir uygulamadır ve 13 güne kadar olan uygulamalarda kısmen de olsa önleyici etkisi olduğu saptanmıştır (61).

Rh uygunsuzluğunda en önemli iki sorun sarılık ve anemidir. Acil kan değişimi direkt coombsu pozitif, kord kanı bilirubini 5 mg/dl veya üstünde, hemoglobin 10 g/dl veya altında olan bebeklere yapılmalı (6). Bunun dışındaki değerler, kan değişimi dışı yöntemler olan fenobarbital ve fototerapi tedavisi ile yakın takibe alınmalıdır. Rh uygunsuzluğunda sarılık, anemi ve kernikterus dışında hipoglisemi, akciğerde kanama, uzamış sarılık, koagülasyon bozuklukları oluşabilir (15).

2) ABO Uygunsuzluğu

Yenidoğanlarda sık görülen hemolitik hastalıklardan biri de ABO uygunsuzluğudur (6). Sık görülmesine rağmen postnatal ve intrauterin dönemde ciddi problemlere neden olmaz (16). Gebeliklerin yaklaşık %15'inde bebek A veya B grubunda, anne ise O grubundadır (13). Gebeliklerin %0,3-2,2 kadarında hemolitik süreç gelişebilir (6). Kan grubu A veya B olan kişilerde doğal olarak bulunan, çoğunlukla IgM yapısındaki anti-A ve anti-B antikorları plasentayı geçemezler. Kan grubu O olanlardaki doğal antikorlar ise çoğunlukla IgG tipindedir. Bu nedenle ABO hemolitik hastalıkta genellikle fetüs A veya B grubunda, anne O grubundadır. Kan grubu O olan annelerde ilk gebelikte ve önceden duyarlanma olmadan da doğal olarak var olan IgG anti-A ve anti-B antikorları ABO hemolitik hastalığın oluşmasına neden olur. Rh uyuşmazlığına kıyasla ABO uyuşmazlığı sonucu gelişen hemolitik hastalığın daha hafif geçmesinin sebepleri şunlardır (16):

- 1- Annedeki ABO antikorlarının IgM yapısında olması nedeniyle plasentayı geçememesi, IgG yapısındaki A ve B gruplarına karşı oluşan antikorların plasentayı geçmesi,
- 2- Fetal A ve B antijenlerin zayıf antijenik özelliği,
- 3- Plasentadaki A ve B antijenlerin annede oluşan antikorları tutması nedeniyle antikorların fetal dolaşıma geçmesi,
- 4- Eritrositlerin dışında diğer doku hücreleri üzerinde ve dolaşımda da A ve B antijenlerinin serbest olarak bulunması nedeniyle fetusa geçen antikorların eritrositlere ulaşmadan diğer antijenler tarafından tutulmasıdır (16).

Anemi genellikle hafif seyirlidir, sarılık ilk 24 saatte başlar ve nadiren şiddetli olur, genellikle fototerapi ile kontrol altına alınabilir. Sarılık bazı vakalarda kısa sürede kernikterusa neden olabilecek düzeyde ağır olabilir. Hidrops fetalis oldukça nadir görülür (6). Hastalarda retikülositoz (%10-15), polikromazi, hafif anemi (10-12 gr/dl) vardır ve direkt coombs zayıf pozitifdir. Etkilenen hastalarda %10-20 oranında serum bilirubin değeri 20 mg/dl'ye çıkabilir (6). Semptomatik ABO uyuşmazlığını her zaman önceden tahmin etmek mümkün değildir. Uygunsuzluğu olan bebeklerde coombs testi negatif olabilmektedir (13).

3) Subgrup Uygunsuzluğu

Hemolitik Hastalığa Yol Açan Minör Kan Grubu Antijenleri (62)

1. Rh sisteminde: Lw, Evans, Be^a, Go^a, Ce^s, ce, E^w, E, e, c^x, c^w, C, c

2. Kell sisteminde: js^b, js^a, kp^b, kp^a, ku, k, K

3. Duffy sisteminde: Fy³, Fy^a

4. Kidd sisteminde: Jk b, Jk³, Jk^a

5. MNS sisteminde: M, N, S, s, Far, U, V, W, Hut, Hill, En^a, Mur, Mt^a, Mit, M^v

6. Diğer sistemlerde: PPI, p^k, Lu^a, Lu^b, Lu^g, anti^a, Di^b, Bi, By, Good, Fr^a, rd, Re^a, Zd, ami Yt^a, anti Yt^b, anti Do^a, antiCo^a, anti Wr^a, At^a, Jr^a, Ge

Hemolitik Hastalığa Yol Açan Minör Kan Grubu Antikorları (62)

1. Rh sisteminde: Anti-C, anti-c, anti c^w, c^x, Lw, Evans, Be^a, Go^a, Ce^s, ce, E^w, E, e, c^x

2. Kell sisteminde: Anti- js^b, js^a, kp^b, kp^a, ku, k, K

3. Duffy sisteminde: Anti-Fy^a, Fy³,

4. Kidd sisteminde: Anti- Jk^a, Jk^b, Jk³

5. MNS sisteminde: Anti-M, N, S, s, Far, U, V, W, Hut, Hill, En^a, Mur, Mt^a, Mit, M^v

6. Diğerler sistemlerde: Anti-PPIp^k, Lu^a, Lu^b, Lu^g, Di^b, anti Yt^a, anti Yt^b, antiDo^a, antiCo^a, antiw^a.

Yenidoğanın hemolitik hastalığı içerisinde Rh uygunsuzluğuna bağlı izoimmunizasyonunun, RhoGAM kullanımıyla azalması sonucunda minör kan grubu uygunsuzlukları giderek ön plana çıkmaya başlamıştır (13). Anti-c, anti-C, anti-kell, anti-E, anti-e subgrup antikorların çoğunu oluşturur (63, 65, 66, 71).

Subgrup antikorlardan anti-E ve anti Kell spontan veya müşterek antijenlere sahip bakteri enfeksiyonlarına sekonder oluşabilmektedir. Subgrup antikorları ve bunların neden olduğu hemolitik hastalıkla ilgili yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Gebelerde ortalama %1-2 civarındadır (67). Subgrup uyuşmazlıkları yenidoğan hemolitik hastalıklarının %5'inden sorumludur. Bunların çoğu Anti-c, anti-E, anti-e ve anti-Kell'e bağlı oluşmaktadır (63, 64). Yenidoğan sarılıklarında yapılan çalışmalarda subgrup (C, E, Kell)

uyuşmazlıkların sıklığının klasik bilgilerin üzerinde olduğu rapor edilmektedir (68, 69, 70).

Subgrup uyuşmazlıkları klinikte hafif anemiden, şiddetli hemolitik hastalık ve hidropsa kadar ilerleyen bir tablo gösterirler. Şiddetli hemolitik hastalık ve ölüm nadiren oluşmakta, bunların çoğundan anti-Kell ve anti-c sorumlu tutulmaktadır (71, 72, 73).

Subgrup uyuşmazlıklarının patofizyolojileri, teşhis ve tedavileri Rh hemolitik hastalığında olduğu gibidir (63, 65, 71, 74).

b) Eritrosit Enzim Defektleri

En sık görülen enzim defektleri; glukoz 6 fosfat dehidrojenaz (G6PD), glukoz fosfat izomeraz ve pirüvat kinaz eksikliğidir. Eritrositlerde enerji üretimi oksidatif fosforilasyonla olmayıp, temelde aerob ve anaerob glikolizle olur. Glikoliz sırasında oluşan aksamalar eritrosit ömrüne ve fonksiyonlarına etki etmektedir (13, 16).

1) G6PD Eksikliği

G6PD enzimi Hekzos Monofosfat yolundaki önemli bir enzimdir (75). Hekzos monofosfat yolunda ilk basamağı G6PD katalize etmektedir (76). Hekzos monofosfat yolu iki geri dönüşümsüz oksidatif reaksiyon ve bunu bir seri geri dönüşümlü şeker-fosfat dönüşümlerinden oluşur. Döngüde direkt olarak ATP üretimi ve tüketimi olmaz. Bu reaksiyon hücre sitozolünde meydana gelir. Biyokimyasal bir redüktan olarak görev yapan NADPH'ın hücre ihtiyacının çoğunu Hekzos Monofosfat yolu sağlar. NADPH, hidrojen peroksidin (H_2O_2) glutatyon aracılığıyla detoksifikasyonunda rol alır. Ayrıca Hekzos monofosfat yolu nükleotid sentezinde gereken riboz fosfatları üretmekte ve diyet ile alınan beş karbonlu ribozların metabolik kullanımını sağlamaktadır (75).

G6PD eksikliği dünya genelinde şiddetli hiperbilirubinemi ve kernikterusa neden olan enzim defektleri arasında en sık karşılaşılanıdır ve geçişi X'e bağlı resesiftir. Bu enzim eksikliğinin en çok karşılaşıldığı bölgeler Arap yarımadası, Akdeniz bölgesi, Güneydoğu Asya'dır. X kromozomunda bulunan G6PD geninde 90'dan fazla mutasyon saptanmıştır. Enzim çeşidinin bu derece

fazla olması, hemolitik hastalığın spektrumunun geniş olmasına neden olmaktadır (5). Klasik olarak hemoliz bulguları oksidatif etkenle karşılaştıktan 24-48 saat sonra görülür. Annenin bu etkenlerle karşılaştığı durumlarda, transplasental veya doğumdan hemen sonra anne sütü ile geçiş olabileceğinden hemoliz erken dönemde de görülebilir. Prematüre yenidoğanlarda spontan olarak da hemoliz gerçekleşebilir. Hemolizi başlatan başlıca etkenler; bazı antibiyotikler, göbek sterilizasyonunda kullanılan antiseptikler, antimalaryal ilaçlar, naftalin inhalasyonu ve K vitamini analoglarıdır. Bu maddeler ile karşılaşılana yenidoğanda hemoliz bulguları ve anemi hemen olmamakta, fakat ilk hafta sonrasında hemoliz belirginleşmektedir. G6PD eksikliği saptanan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2-4 kat daha çok olmaktadır. Son yıllarda G6PD eksikliği nedeniyle oluşan kernikterus çalışmaları yapılmıştır (77, 78). Türkiye genelinde ise %1 oranında G6PD eksikliği olduğu bildirilmiştir (79). Bölgemizde kliniğimiz tarafından yapılan bir çalışmada %9 olarak bulunmuştur (80).

2) Pirüvat Kinaz Eksikliği

Otozomal resesif geçişi olan Pirüvat Kinaz eksikliği Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık görülmekte ve bu hastalıkta sarılık süt çocukluğu veya yenidoğan döneminde olabilmektedir (13,16). Pirüvat Kinaz eksikliği G6PD eksikliğine göre daha seyrek görülmektedir. G6PD eksikliğine zıt olarak anemi, sarılık, retikülositoz başlangıçtan beri görülmektedir. Sarılık kan değişimine neden olabilecek kadar yüksek seviyede olabilir. Enzim eksikliği bazen niteliksel stabilite yetersizliği veya yapısal bozukluk şeklinde bazen de niceliksel şekilde ortaya çıkabilir ve hemolize yol açabilir. Uzun süreli sarılık ve sferositozu olmayan, coombs testi negatif hemolitik anemili bebeklerde pirüvat kinaz enzim eksikliği düşünülmesi gerekir (13).

c) Eritrosit Membran Bozuklukları

Yenidoğan sarılığının nadir nedenlerinden olan hereditör sferositoz, eliptositoz, stomatositoz, piknositoz karaciğerdeki bilirubin yükünde artışa neden olan hemolitik hastalıklardır (13, 15).

Herediter sferositoz osmotik stresle karşılaşıldığında kolayca hemolize olan sferositik eritrosit yapısıyla karakterizedir. Eritrosit membranının iskeletini meydana getiren spektrin ve ankrin isimli proteinler arasındaki ilişkide bozulma olmasıyla eritrositten zar parçacıkları kopmakta, eritrosit yüzeyi/eritrosit hacmi oranı düşmekte, eritrosit küre şekline dönüşmektedir. Periferik kan yaymasında sferositlerin görülmesi bu hastalığı akla getirmelidir (81). Hastalık %75 oranında otozomal dominant geçişle olmaktadır. Splenektomi, pozitif aile hikayesi, safra kesesi taşı varlığı, sarılık öykülerinin olması tanıyı destekler. Band 3 ve spektrin proteinindeki defektif genler ile hereditör sferositoz beraber olduğunda, ağır anemi ve hidrops fetalis görülebilir (19).

Yenidoğan bebekte az görülen hereditör eliptositoz ve stomasitoz da, hemoliz nedenlerindendir. Hiperbilirubinemi ve hemoliz osmotik fragilitenin artmasıyla oluşur. Piknositoz ise yenidoğanda daha sık görülen, geçici bir eritrosit membran anomalisi olup, kan değişimi ihtiyacı olacak düzeyde hiperbilirubinemi yapabilir. Ancak birkaç ay içinde kendiliğinden kaybolan infantil piknositoz geçici bir hastalıktır (13).

d) İlaça Bağlı Sarılık

Sarılık ile yüksek doz K3 vitamini, streptomisin, novobiosin, oksitosin ve kloramfenikol gibi ilaçlar arasında direkt bir ilişki olduğu saptanmıştır (32, 35, 37, 40, 82). Gebelikte lityum kullanımı yenidoğanlarda bilirubin düzeyinde artışa neden olur (83).

e) Hemoglobinopatiler

Yenidoğan döneminde sık görülmezler. Yenidoğan döneminde homozigot alfa talasemi; hemoliz, erken anemi, hidrops fetalis, ölü doğum veya doğumdan kısa bir süre sonra ölüme sebep olmaktadır. Beta talasemi, Hb F'de beta zinciri bulunmadığından yenidoğanlarda görülmez.

HbF'in HbS üzerinde polimerizasyonu ve oraklaşmada inhibitör etkisinden dolayı yenidoğanda orak hücreli anemide klinik bulgu saptanmaz (19).

f) Polisitemi

Hematokrit miktarının artması yenidoğan sarılığı için risk faktörüdür ve eritrosit kütleindeki artış karaciğerde bilirubin yapımında artışa neden olmaktadır. İkizden ikize kanamalar, umbilikal kordonun geç klemplenmesi, anneden fetusa kanamalar gibi durumlarda bebeğe gelen eritrosit volümü arttığı için bilirubin yükü artmaktadır. Diyabetik anne çocuklarında da polisitemi olur. Bununla birlikte parsiyel kan değişimi yapılan ya da semptomatik tedavi uygulanan polisitemik infantların ortalalama bilirubin değerleri, hiperbilirubinemi insidansı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir (84).

g) Enfeksiyon

Yenidoğan döneminde enfeksiyonlarda sarılık oluşur. Özellikle sepsis ve idrar yolu enfeksiyonları sık sarılık sebeplerindendir. Sepsis eritrositlerde hemolize yol açarak bilirubin yükünü arttırmaktadır, ayrıca karaciğerde konjugasyonda azalma sonucu bilirubin atılımında azalmaya sebep olabilir. Hepatite neden olabilen bakteriyel, fungal, viral ve protozoal enfeksiyonlar aynı zamanda direkt bilirubin yüksekliğine de yol açabilir. Yapılan çalışmalarda idrar yolu enfeksiyonları, asemptomatik sarılık ve ateşi olan infantlarda %5-11 oranında görülürken, asemptomatik infantlarda %0,7-1,4 oranında görülmüş ve etkilenen sarılıklı infantların %55'inde üriner sistem anomalileri saptanmıştır (85, 86).

h) Damar Dışına Kanama

Sefal hematoma, 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 (8).

2.4.1.2.2. Bilirubinin Enterohepatik Dolaşımının Artması

Pilor stenozu veya ileus gibi barsak obstrüksiyonunda mekonyumun barsaktan geçme süresi artar. Barsaktaki bilirubini ürobilinojene dönüştüren bakteriyel flora yaşamın ilk günlerinde oluşmadığından, bebeğin beta

glukuronidaz aktivitesi artar. Tüm bu sebepler enterohepatik sirkülasyonun artmasına ve bilirubin artışına yol açar (7, 87).

2.4.1.2.3. Bilirubin Konjugasyonunda ve Atılımında Azalma

a) Konjenital Hipotiroidi

Hipotiroidili hastaların %10 kadarında sarılık tespit edilmekte ve hatta hipotiroididen şüphelenmek için bu sarılık ilk bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hemoliz bulgusuna rastlanmaz, karaciğerin alım ve konjugasyon fonksiyonlarında patoloji saptanır (16). Yine hipopituitarizmli çocuklardaki sarılıkta hipotiroidizme sekonder meydana gelir (6).

b) Gilbert Sendromu

Bilirubin alım sorunu, hücre içine taşınmasında yetersizlik ve bilirubin UDPGT enzimin parsiyel eksikliği vardır. Karaciğer fonksiyon testleri normal; ancak UDPGT aktivitesi %50 kadar azalmıştır. Görülme sıklığı %2-5 olup otozomal dominant geçiş gösterir. Genellikle yenidoğan döneminde tanı konulamaz (2, 14, 15).

c) Crigler Najjar Tip I

Nadir görülen bu hastalıkta UDPGT enzimi hiç yok ve otozomal resesif olarak geçmektedir. Hastalarda bilirubin seviyesi ilk üç gün hızlıca artar ve 25-35 mg/dl değerine ulaşabilir. Yoğun tedavi verilmezse kernikterus oluşabilir. Uzun süren ve hemoliz olmayan, 20 mg/dl'nin üzerinde indirekt bilirubini olan olgularda bu sendrom akla gelmelidir (14, 16).

d) Crigler Najjar Tip II

Tip I'den daha sık görülen bu hastalıkta UDPGT aktivitesi az da olsa var, selim seyirlidir ve otozomal dominant geçiş göstermektedir. Otozomal resesif geçişte olabilir. Oluşan bilirubinin yarısından fazlası safra ile monoglukuronid halinde atılmaktadır. Bilirubin miktarı 8-25 mg/dl seviyesinde olur (6). Fenobarbital tedavisine yanıt alınır (2, 15, 16).

e) Lucey Driscoll Sendromu

Anne serum ve idrarında tanımlanamayan bir nedenden dolayı yenidoğan karaciğerinde UDPGT enziminin inhibe olduğu sanılmaktadır. Bu bebekler kan değişimi uygulanırsa, normal olarak gelişimini sürdürürler ve başka sarılık atakları meydana gelmez (14, 15, 16).

f) Metabolik Hastalıklar

Galaktozemi 1/ 35.000-60.000 sıklığında görülen nadir bir hastalıktır ve yenidoğan sarılığı hastalığının ortaya çıkışında tek bulgu olabilir. Ancak galaktozemili bir yenidoğanda anlamlı sarılık hemen daima kusma, yetersiz beslenme, aşırı tartı kaybı, letarji ve irritabilite gibi hastalığının diğer klinik belirtilerinin olduğu durumlarda meydana gelmektedir. Hayatın ilk haftasında indirekt bilirubin hakimiyeti mevcuttur. İkinci haftadan itibaren muhtemel karaciğer hasarı nedeniyle direkt bilirubin hakimiyeti görülmektedir. Aile öyküsünün pozitif olması, idrarda redüktan madde pozitifliği, eşlik eden diğer bulgular ve E.coli sepsisi tanıda yardımcı olur (88).

Tirozinemi, hipermetiyoninemi gibi daha nadir durumlardaysa karaciğer hastalığı varlığında çoğu kez kolestaz görülmektedir (89).

2.4.2. Direkt Hiperbilirubinemi

Sarılıklı bir yenidoğanda direkt bilirubinin 2 mg/dl'den fazla olması veya total bilirubinin %20'sinden fazlasının direkt bilirubin olması direkt hiperbilirubinemi olarak tanımlanır ve her zaman patolojik olarak değerlendirilmelidir. Yenidoğan bebekte sarılığın 2.-3. haftalardan sonra devam etmesi kolestaz ve diğer direkt hiperbilirubinemi nedenlerini akla getirmelidir. Direkt hiperbilirubinemi varlığında, koyu renkli idrar ve açık renkli gaita; neonatal kolestazın en önemli bulgularındandır (90).

Neonatal hepatitler 2500 doğumda bir görülür ve bunun yaklaşık yarısı ekstrahepatik obstrüksiyona bağlıdır. Seriler arasında farklılıklar olmakla birlikte en sık üç sebep olarak; biliyer atrezi (1/10000), neonatal hepatit (1/5000) ve alfa 1-antitripsin eksikliği (1/20000) sayılabilir (90).

2.4.3. Uzamış Sarılık

Miad bebekte iki haftadan uzun süren indirekt hiperbilirubinemi (STB>13,9 mg/dl) uzamış sarılık olarak adlandırılmaktadır. En sık nedenleri; geç anne sütü sarılığı, kanın damar dışına çıktığı durumlar, hemolitik hastalıklar, pilor stenozu, hipotiroidi, Crigler Najjar sendromudur. Uzamış sarılık olgularında enfeksiyon ve direkt hiperbilirubinemi nedenleri dışlanmalıdır (91).

2.5. Bilirubin Ensefalopatisi ve Nörotoksitesi

Kernikterus; serebellum ve beyin sapı nükleuslarının bilirubinle boyanmasını gösteren patolojiyi tarif ederken, bilirubin ensefalopatisi; bilirubin toksisitesi nedeniyle merkezi sinir sistemi bulgularının olması durumudur. Amerikan Pediatri Akademisi'nin hiperbilirubinemi alt komitesi; karışıklığı önlemek ve literatürle tutarlılığı sağlamak için, 'akut bilirubin ensefalopatisi' terimini birinci hafta görülen bilirubin toksisitesine ait bulgular için, 'kernikterus' terimini ise kronik ve kalıcı sekel için kullanılmasını belirtmektedir (22).

Bilirubin toksik etkilerinin hangi bilirubin düzeyinde ortaya çıktığı net olarak belli değildir. Kernikterus gelişen yenidoğanların %90'ında serum total bilirubin düzeylerinin 25 mg /dl'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (92).

Ağır sarılığı olan yenidoğanlar akut bilirubin ensefalopatisinin erken fazında hipotonik ve letarjik olup, emmeleri bozulmaktadır. Orta fazda stupor, özellikle ekstansor kas gruplarını ilgilendiren hipertoni ve irritabilite ile karakterizedir. Bebekte vücut sıcaklığı artabilir ve sonrasında uyuklama ve hipotoni olabilmektedir. Hipertoni ise, retrokollis ve opistotonus şeklinde görülebilir. Tonus artışı kortikospinal değil ekstrapiramidal kaynaklı olduğundan bu durum spastisite değildir (93). Bazı çalışmalara göre bu dönemdeki acil kan değişimi ile merkezi sinir sistemi değişiklikleri geri dönebilmektedir. Yüksek ihtimalle merkezi sinir sistemindeki hasarın geri dönüşümsüz olduğu evre, tiz sesle ağlama, belirgin retrokollis, beslenememe, apne, opistotonus, ateş, derin stupor-koma, bazen konvulziyon ve koma ile karakterize olduğu dönemdir (22, 93).

Kernikterusun klinik özellikleri ve dönemlere göre bulguları şunlardır (94):

Akut dönem:

Faz 1: İlk 1-2 gün- Emmede azalma, stupor, hipotoni ve nöbet

Faz 2: İlk hafta ortası- Ekstansör kaslarda tonus artışı, opistotonu, ateş

Faz 3: İlk haftadan sonra- Hipertoni

Kronik dönem:

Birinci yıl: Hipotoni, tendon reflekslerinde artış, tonik ense refleksi ve motor becerilerde gerileme olması

Bir yıldan sonra: Hareket bozuklukları (koreatetoz, tremeor, ballismus), yukarı bakış felci ve nörosensoryal işitme kaybı olması (94).

2.6. Yenidoğan Sarılığının Tanısı ve Değerlendirilmesi

Bebekteki sarılık varlığı ışıklandırılmış bir odada cilt ve cilt altı dokunun rengini ortaya çıkaracak kadar cilde parmakla bastırarak soldurulmasıyla muayene edilebilir. STB miktarının 4 mg/dl altındaki değerlerde sarılık fark edilemez. Total serum bilirubin değerindeki artış baştan ayağa doğru (sefalo-kaudal) yayılan sarılıkla birlikte, yani yüzde gövdeye ve ekstremitelere, en sonunda ayak tabanı ve avuca yayılım olur (126). Sarılığın yayılımına bakarak bilirubin düzeyleri tahmin edilebilir; yüz 5 mg/dl, göğsün yukarısındaysa 10 mg/dl, karında ise 12 mg/dl, avuç içi ve ayak tabanı dahil ise >15 mg/dl olduğu söylenebilir (95). Ciltte gözlenen sarılığın meme başı seviyesinin altında olması halinde fizik bulgular ve bilirubin düzeyi arasındaki ilişkinin güvenilirliğinin azaldığı belirtilmiştir. Meme başı seviyesinin üzerinde ise TSB 12 mg/dl altında olduğundan bahsedilebilir (96, 97).

Sarılıklı bir yenidoğanda öykünün önemi büyüktür. Doğum anamnezi, antenatal ve perinatal bakım, beslenme şekli ve miktarı mutlaka değerlendirilmelidir. Anne, baba veya kardeşlerden birinde sarılık öyküsü olan yenidoğanların, herediter hastalıklar veya kan grubu uyumsuzluğu, anne sütü sarılığı ve metabolik hastalıklar yönünden incelenmesi gerekir. Annenin gebelik döneminde geçirmiş olduğu sitomegalovirüs, rubella, toksoplazmozis gibi enfeksiyonlar ile diyabet, preeklampsi gibi durumlar sorgulanmalıdır. Sarılık nedeni araştırılırken laboratuvar incelemelerinden yararlanılabilir. Fakat yapılan

tüm laboratuvar çalışmalarına rağmen sarılıklı bebeklerin %95'inde sebep bulunamaz (98).

Fizik muayenede patolojik sarılığın bilinen sebeplerini tanımlamak için gereken bulgulara odaklanmalı, solukluk, hepatosplenomegali, peteşi, ekimoz, hematom, tartı kaybı, dehidratasyon değerlendirilmelidir. Sarılık taramasında inspeksiyona göre transkutanöz bilirubinometreler daha iyi sonuç vermektedir. Transkutanöz bilirubin ölçümü 35. haftadan büyük doğan yenidoğanlarda ve bilirubin seviyesinin 15 mg/dl'den az olduğu değerlerde yarar sağlar. Ancak fototerapi veya kan değişimi kararı gereken durumlarda serum total bilirubin miktarının ölçülmesi gerekmektedir (22).

Bilirubin üretimiyle CO üretimi arasında birebir ilişki olduğundan, total bilirubin üretiminin incelenmesi, karboksihemoglobin (COHb), akciğerden CO atılımı ve end-tidal CO seviyesi ile tespit edilebilir. Bilirubin üretimi indeksli olarak end-tidal CO ölçümünün hemoliz olup olmadığı ve ciddi hiperbilirubinemi gelişip gelişmeyeceğini tahminde yüksek tahmin değerine sahip olduğu son yıllarda yapılan bir çalışmada belirtilmiştir (99). Yenidoğan sarılığının ilk değerlendirmesi yenidoğanın yaşına göredir (22).

APA, gebelik haftası 35 haftanın üzerinde olan sarılıklı bebeklerde laboratuvar incelemelerinin hangi durumlarda yapılması gerektiğini belirten bir klavuz yayınlamıştır. (Tablo 2.)

Tablo 2: Sarılıklı bebeklerde laboratuvar incelemesi: APA önerileri 2004

Endikasyon	Değerlendirme
- o Sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması - o Yaşa göre yüksek bilirubin değeri	- o TcB* ve/veya TSB ölçümü - o TcB* ve/veya TSB ölçümü
o Fototerapi alıyorsa veya TSB hızlı yükseliyorsa, hikaye ve fizik muayene ile açıklanamıyorsa	- o Eğer kord kanından alınmadıysa kan grubu ve direkt coombs testi - o Tam kan sayımı ve periferik yayma değerlendirmesi - o Direkt bilirubin ölçümü, Retikülosit sayımı, G6PDH ve yapılabiliyorsa ETCOc**bakılabilir - o TSB ölçümlerini bebeğin yaşına göre 4-24 saat aralıklarla tekrarlanması
o TSB değerinin kan değişim düzeylerine yükselmesi veya fototerapiye yanıt vermemesi durumunda	o Retikülosit sayımı, G6PD, albümin ve yapılabiliyorsa ETCOc** yapılmalı
o Direkt (konjuge) bilirubin yüksekse	o İdrar incelemesi ve idrar kültürü alınması, eğer hikaye ve fizik muayene destekliyorsa sepsis yönünden değerlendirilmesi
o Sarılık 3 haftadan uzun sürmüşse veya bebek hasta ise	- o Total ve direkt bilirubin ölçümü - o Eğer direkt bilirubin yükselmiş ise kolestaz nedenleri yönünden araştırılması - o Galaktozemi ve tiroid tarama sonuçlarının kontrol edilmesi ve bebeğin hipotiroidizm bulguları açısından değerlendirilmesi

*Transkutan bilirubin

** Ekspirasyon havasındaki karbonmonoksit düzeyi

Taburculuk Sonrası Takiplerin Programlanması (22)

Tüm bebekler sarılığın varlığı veya yokluğu açısından değerlendirilmek üzere taburcu edildikten sonra ilk birkaç gün içinde deneyimli bir sağlık personeli tarafından muayene edilmelidir (Tablo 3).

Tablo 3: Yenidoğanların taburcu edilme saatine göre kontrol zamanı (22)

Taburcu saati	Kontrol Zamanı (st)
24 saatten önce	72 saat
24 saat ve 47,9 saat arası	96 saat
48-72 saat arası	120 saat

Hiperbilirubinemi 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 immunglobulin kullanılmalıdır. Hiperbilirubinemi riski olan bebekler tanınmalı ve yakın takip edilerek fototerapi ihtiyacı olduğunda tedavi edilmelidir (8). Gebelik haftası 35 hafta ve sonrasında doğan hiperbilirubinemili yenidoğanların izlemi için öneriler tablo 4'te gösterilmiştir (100).

Tablo 4: Gebelik haftası 35 hafta ve sonrasında doğan hiperbilirubinemili yenidoğanların izleminde öneriler (100)

✓ Başarılı emzirme desteklenmeli ve geliştirilmeli ✓ Hiperbilirubinemi değerlendirmesi ve tanımlanması için bir protokol olmalı ✓ İlk 24 saatte sarılık gelişen yenidoğanların serum TSB ya da transkutanöz bilirubin düzeyleri ölçülmeli ✓ Sarılığın derecesini gözle tahmin etmek özellikle koyu renkli bebeklerde yapılabilir ✓ 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 hiperbilirubinemili riski açısından bütün bebekler sistematik olarak değerlendirilmeli ✓ Taburculuk zamanına ve risk değerlendirmesine göre uygun izlem sağlanmalı

2.7. Yenidoğan Sarılıklarında Tedavi

Yenidoğan sarılıklarının tedavisindeki temel amaç santral sinir sisteminde bilirubin toksisitesi nedeniyle oluşabilen kalıcı bozuklukları engellemektir.

Yenidoğanın yaşı, maternal ve gestasyonel öyküsü, fizik muayene, total bilirubin değeri ve yükselme hızı tedaviye başlamadan önce belirlenmelidir. Fakat hangi tedavilerin, hangi bilirubin düzeylerinde uygulanması gerekliliği günümüzde net olamamıştır (101, 102). Hiperbilirubineminin toksik etkilerini inceleyen eski çalışmaların çoğunda hemolitik hastalığı olan yenidoğanlar değerlendirilmiştir. Hemoliz varken bilirubin değerinin 20 mg/dl'den fazla olması durumunda artmış kernikterus riski vardır (103). Bu gözlem ciddi hiperbilirubinemisi olan bütün yenidoğanlarda exchange yapılmasına sebep olmuştur. Ancak yakın tarihli hemolizi olmayan term bebeklerin daha yüksek serum bilirubin seviyelerinde zarar görmediği saptanmıştır (102). Ciddi yenidoğan sarılığının gelişiminin önlenmesi için ulusal tarama programının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada, tek bir bilirubin düzeyinin eşik değer olarak verilmesinin mümkün olmadığı, doğum haftası ve saat spesifik bilirubin nomogramının kullanılmasının daha uygun olacağı belirtilmiştir (104).

Hiperbilirubinemi 3 yolla tedavi edilebilir (8). Bu tedavi yöntemleri;

1- Fototerapi: Bilirubini karaciğer konjugasyon sistemine gerek duymayan ürünlere dönüştürür. Bu ürünler daha fazla metabolize olmadan idrar ve safra ile atılır.

2- Kan değişimi: Mekanik olarak bilirubini temizler

3- Farmakolojik ajanlar: Hem'in parçalanmasının ve bilirubin üretimini önleyerek, bilirubini temizleyen normal metabolik yolları hızlandırır ya da bilirubinin enterohepatik dolaşımını azaltır.

2.7.1. Fototerapi

Fototerapinin hiperbilirubinemi üzerine etkisi ilk olarak 1956 yılında İngiltere'de Miss. J. Ward tarafından sorumlu hemşire olarak çalıştığı prematüre servisinde rastlantısal olarak farkedilmiştir. Bebeklerin açık havada güneşe maruz kalmalarını takiben vücudun güneş ışınlarıyla temas eden bölgelerde sarılığın azaldığını, o yerlerin beyazlaştığını farkederek. Cremer ve arkadaşları tarafından 1958'de bu konudaki ilk tıbbi yayın yapılmıştır (106). Ancak 1968 yılında Lucey ve arkadaşlarının fototerapinin yenidoğan sarılığı tedavisindeki güvenilirliği ve etkinliği konusunda yayın yapmalarından sonra yaygın olarak kullanılmıştır (16).

Bilirubin fototerapi ile daha az lipofilik olan foto-ürünlere dönüştürülerek detoksifiye olur. Bu yolla dönüşüme uğrayan bilirubin karaciğerin konjugasyon sisteminden kurtulur ve daha fazla metabolik olaylar gerekmeden ekskrete olur. Işığı adsorbe eden bilirubin fotoizomerlerine çevrilir. Fototerapinin etkili olabilmesi için deriyi en fazla geçen 450-520 nm dalga boyundaki mavi-yeşil ışık gerekmektedir (106). İzomerlere dönüşüm; foto-oksidasyon, konfigürasyonel izomerizasyon ve yapısal izomerizasyon şekilde olur. Foto-oksidasyon; in vitro ortamda epey etkiliyken, sağlıklı bir yenidoğandaki etkisi çok kısıtlıdır. Bilirubin eliminasyonu çoğunlukla konfigürasyonel izomerizasyon yolu ile olmaktadır, esas olarak lumirubin denen yapısal izomer yapımı ile fototerapi etkinliği arasında yakın ilişki vardır. Işık spektrumu ve ışığın total dozu lumirubin oluşum hızını da belirlemektedir (106, 107). Lumirubin oluşumu yeşil ışık kullanımında daha fazlayken, özel mavi floresan lambalar günümüzde en çok kullanılan ışık kaynağıdır. Sarılığın nedeni, ışık enerjisi, ışık kaynağının bebeğe yakınlığı, bebeğin fototerapi uygulanan vücut alanı, fototerapiye başlanan serum bilirubin seviyesi fototerapi dozunu ve etkinliğini belirleyen öteki faktörlerdir (22).

Fototerapinin aralıklarla mı yoksa devamlı uygulanması konusunda fikir birliği yapılamamıştır. Fakat yaygın yaklaşım total serum bilirubin seviyesinde etkili bir düşüş sağlanana kadar yoğun ve devamlı fototerapiye devam edilmesidir. Fototerapi için hastaneye yatırılan ve gestasyon yaşı 35 haftanın üzerinde olan bebeklerde yoğun fototerapi ile ilk 24 saatte %30-40 arasında azalma saptanır. Bu yöntemde en belirgin azalma ilk 4-6 saatte olurken, minimum 0,5-1 mg/dl/saat azalma beklenmektedir. Standart fototerapiyle ilk 24 saatte %6-20 arasında azalma saptanır (59).

LED fototerapi en son kullanıma giren fototerapi yöntemidir. LED fototerapide lamba ömrü daha uzun ve ışık gücü daha fazladır. Konvansiyonel fototerapiden daha etkili ve soğuk ışık olduğundan deri değişiklikleri ve deriden sıvı kaybı riskinin daha az olduğu saptanmıştır (108).

Fototerapi uygulamasının güvenilir olduğu biliniyorken; yan etki olarak villöz hasara bağlı geçici laktoz intoleransı, diyare, insensibl sıvı kaybında artma, geçici retinal dejenerasyon, lumirubinin atılamamasına bağlı bronz bebek

sendromu, geçici cilt değişiklikleri, hipokalsemi, trombositopeni görülebilir (109, 110).

2.7.2. Exchange

Kan değişimi tekniği ilk kez Wallerstein tarafından ortaya çıkarken, Rh uygunsuzluğu nedeniyle meydana gelen hiperbilirubinemiye kontrol etmek ve kernikterusu önlemek için 1951 yılında Diamond ve arkadaşları tarafından uygulanan ilk tedavi şeklidir (111). Exchange ile bilirubin seviyesini düşürmekle beraber, hemolizle oluşan anemiye düzeltmek, maternal antikorları uzaklaştırmak, üzerine antikor bağlı eritrositleri ve diğer toksik maddeleri temizlemek de mümkündür. Hemolitik durumlarda, TSB değeri hızlıca arttığında, ciddi anemi olduğunda ve yoğun fototerapi tedaviye rağmen bilirubin değerinde azalma olmadığında kan değişimi önerilmektedir (97, 112, 113).

Kan değişimi sırasında bilirubin ekstravasküler alandan plazmaya çekilir ve ekstravasküler alan ile plazmada bulunan bilirubin arasındaki kısmi denge devamlı sağlanmaktadır. Çift hacim kanla yapıldığında (160-170 cc/kg) eritrositlerin %85'i değiştirilmektedir. Kan değişimi sonrasında serum bilirubin değeri kan değişimi öncesinin %45'i kadarken 30-60 dk içinde tekrar denge oluşur ve serum bilirubini artarak (rebound etki) kan değişimi öncesi değerlerin %60'ına ulaşır (113, 114). Exchange için seçilecek kan grubu hemolitik hastalığın çeşidine göre belirlenir. Rh uyumsuzluğu olanlarda, ABO grubu uygun Rh negatif kan verilir. ABO uyumsuz olanlarda ise O grubu bebeğin Rh grubuna uygun kan verilir (97, 112, 113).

Kan değişiminin %1-2 mortalite ve % 2-12 oranında komplikasyona (trombositopeni, nekrotizan enterokolit, siyanoz, portal ven trombozu, hipotermi, elektrolit bozukluğu, enfeksiyon, apne) neden olduğu bildirilmiştir (115,116).

Exchange yapılması gereken vaka sayısını; Rh uygunsuzluğu vakalarının azalması, fototerapinin etkin kullanımı, hemolitik hastalıklarda Rhogam ve intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanımı belirgin olarak azaltmıştır (104, 117, 118).

2.7.3. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik ajanların etkileri bilirubin konjugasyonunu hızlandırarak (fenobarbital, kolorokin, klofibrat), bilirubin yapımını önleyerek (kalay veya çinko protoporfirini; hem oksijenaz inhibisyonu) veya enterohepatik dolaşımı engelleyerek (agar, aktif kömür, kolestramin) olmaktadır (119, 120).

Fenobarbital; hepatik enzim uyarıcılarından en etkili olanıdır. Bilirubin dolaşımından alınması, hepatosit içerisinde bağlanma ve depolanması, glukronik asitle konjugasyonu, safraya ekskresyon safhalarına etkilidir. Beş gün boyunca 5 mg/kg/gün dozda verilir. Etkisi üçüncü günde başlar, maksimum etki 5. günde görülür (13, 45).

Rh immünizasyonu olan yenidoğanlara doğumdan hemen sonra yüksek doz (0,5-1 gr/kg) intravenöz immünglobulin (IVIG) uygulanması maksimum bilirubin düzeylerini düşürmekte ve bilirubin yükselme hızını da yavaşlatarak kan değişimi ihtiyacını azaltmaktadır. IVIG kullanımının, ABO uygunsuzluğu vakalarında da yararlı olabileceği bildirilmiştir (6).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 1 Ocak 2016 ve 30 Haziran 2017 arasındaki süre içerisinde, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Kliniği'nde, hiperbilirubinemi tanısıyla takip ve tedavi edilen 240 yenidoğan bebek retrospektif olarak incelendi. Çalışma Dicle Üniversitesi etik kurul 184 no'lu sayı 13.10.2017 tarihli onayı alınarak gerçekleştirildi.

3.1. Vakaların Özellikleri

Çalışma grubunu;

1- Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğup, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan kliniği tarafından izlenip, sarılık nedeniyle yatırılan yenidoğanlar,

2- Bir sağlık kuruluşundan hastanemize yenidoğan sarılığı nedeniyle sevk edilerek yatırılan yenidoğanlar,

3- Başka bir sağlık kuruluşunda doğup, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğimize başvurup sarılık nedeniyle yatırılan bebekler,

Belirtilen süre içerisinde kliniğimize yatırılmış hastaların dosyalarından yenidoğan sarılığı tanısı almış bebek sayısı tespit edildi. Bu hastalarla ilgili bilgilere kliniğimizde düzenli olarak tutulan epikriz ve kayıtlarından ulaşıldı. Her olgu için bir form doldurularak aşağıdaki bilgiler kaydedildi.

1. Anne yaşı
2. Anne kan grubu ve subgrup antijenleri
3. Anne baba akrabalığı
4. Kaçınıcı gebelikten olduğu
5. Doğum şekli
6. Cinsiyeti
7. Doğum yeri
8. Yatış yaşı
9. Yatış süresi
10. Hemogram
11. Biyokimya
12. Bebek kan grubu ve subgrup antijenleri

13. DCT

14. IVIG tedavisi verilip-verilmediği

15. Kan değişimi yapıp-yapılmadığı

Olguların tümünde hemogram biyokimya, bebekte DC testi, anne ve bebek kan grubu, anne ve bebekte kan subgruplarına (D^{4+} , C, E, c, e C^w , Kell) bakıldı. Annede D^{4+} , C, E, c, e C^w , Kell antijeni negatif, bebekte D^{4+} , C, E, c, e C^w , Kell antijeni pozitif olması subgrup uygunsuzluğu olarak değerlendirildi. Rh negatif anneden doğan bebeklerin kan grubunun Rh pozitif olması durumunda Rh uygunsuzluğu, anne kan grubu O bebek kan grubu A olması durumu OA uygunsuzluğu, anne kan grubu O bebek kan grubu B olması durumu OB uygunsuzluğu olarak adlandırıldı.

Direkt Coombs Testi; Aglutinasyon yöntemi ile bakılan tetkik için EDTA'lı tüpe alınan kandan çalışıldı. Kuru tüpe 1ml dilüent (Tavşan anti-Ig G ve monoklonal anti-C3d içeren solüsyon), üzerine 10 mikrolitre EDTA'lı tüpe alınan kandan pipetlendi. Böylece % 8'lik eritrosit süspansiyonu hazırlandı. Liss-coombs kartına 50 mikrolitre pipetlendi. 10 dakika santrifüj edildikten sonra pozitif veya negatiflik durumu değerlendirildi.

Kan Grubu Tayini; EDTA'lı tüpe alınan kandan çalışıldı. Kuru tüpe ID-dilüent 2 solüsyonundan 1 basım (0,5 ml) konulup üzerine 25 mikrolitre EDTA'lı tüpe alınan kandan ilave edildi. Böylece % 5'lik eritrosit süspansiyonu hazırlandı. Monoklonal kartlara (Ortho) 25 mikrolitre %5'lik eritrosit süspansiyonundan pipetlendi. 10 dakika santrifüje edildikten sonra değerlendirildi.

Tam kan sayımı (BK, HBG, HTC, MCV, MVH, MCHC, PLT, RDW); CELL-DYN Ruby modeli ile yapıldı.

Total Bilirubin, İndirekt Bilirubin, Direkt Bilirubin Ölçümü; Alınan venöz kan örneklerinden enzimatik yöntemle Architect c16000 otoanalizatör cihazı kullanılarak tayin edildi.

Çalışmaya alınan yenidoğanlardan elde edilen veriler değerlendirilirken istatistiksel analizler için 'Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows v17.0.0' programı kullanıldı. Elde edilen veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası

karşılaştırılmasında Student t testi ve normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasındaki yüzde oranlarının karşılaştırılması Chi-square testi ile yapıldı. Tüm testlerde $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Olguların Genel Özellikleri

Sarılığı olan 240 bebekten, 79'unda (%32) subgrup uygunsuzluğu saptandı. Subgrup uygunsuzluğu olan olguların %44,3'ü kız, %55,7'si erkek, %63,6'sı normal spontan vaginal yol (NSVY) %36,4'ü sezaryen (C/S) ile doğum gerçekleşmişti. Annelerin %16,45'i primipar, %83,55'i multipar idi. Olguların %20,3'ü hastanemizde doğmuş ve %79,7'sinin doğumu dış merkezde gerçekleşmişti. Uygunsuzluk saptanan olguların %30,8'inde anne ve baba arasında akrabalık vardı (Tablo 5). Ortalama yatış yaşı $4,52 \pm 3,28$ gün, doğum ağırlıkları $2921,22 \pm 602,41$ gram, ortalama yatış süresi $7,71 \pm 5,1$ gün, ortalama gestasyon yaşı $37,63 \pm 2,29$ haftaydı, olguların annelerinin ortalama yaşı $29,65 \pm 6,94$ yıl olup, olguların ortalama Hb düzeyi $15,06 \pm 3,7$ g/ dl idi. Ortalama total bilirubin düzeyi $21,17 \pm 5,98$ mg/ dl idi. Ortalama indirekt bilirubin düzeyi $20,34 \pm 5,79$ mg / dl (Tablo 6).

Tablo 5: Subgrup uygunsuzluğu olan olguların genel özellikleri oranı

	n	%
Cinsiyet	44/35	%55,7 / %44,3
Erkek / Kız		
Doğum şekli	49/28	%63,6 / %36,4
NSVY / C-S		
Anne	13/66	%16,45/ %83,55
Primipar / multipar		
Doğum yeri	16/63	%20,3 / %79,7
Hastanemiz/ Dış merkez		
Anne baba akraba	24	% 30,8

Tablo 6: Subgrup uygunsuzluğu olan olguların genel özellik ortalamaları

N: 79	Ortalama± SS
Ortalama yatiş yaşı (gün)	4,52± 3,28
Doğum ağırlığı (gram)	2921,22 ± 602,41
Ortalama yatiş süresi (gün)	7,71±5,1
Gestasyon yaşı (hafta)	37,63±2,29
Anne ortalama yaş (yıl)	29,65 ± 6,94
Ortalama Hb düzeyi (g/ dl)	15,06 ± 3,7
Ortalama total bilirubin düzeyi (mg / dl)	21,17 ± 5,98
Ortalama indirekt bilirubin düzeyi (mg / dl)	20,34 ± 5,79

Çalışmamızda sarılığı olan 240 bebekten, 79’unda (%32) subgrup uygunsuzluğu saptandı. Subgrup uygunsuzluklar tek başına ve diğer subgrup uygunsuzluklarla birlikte görüldü. Subgrup uygunsuzlukları içerisinde en sık görülen %13,8 ile (D⁴⁺)+(C) birlikteliği iken, tek başına (E) uygunsuzluğu %8,8 ve (c) uygunsuzluğu %8,2 sıklıkta görüldü. Ancak tüm subgrup uygunsuzlukları beraber değerlendirildiğinde (C) uygunsuzluğu tek başına ve diğer subgrup uygunsuzluklarla beraber olmak üzere toplamda 34 olguda (%43) görülerek en sık uygunsuzluk olarak saptandı. Aynı şekilde (D⁴⁺) uygunsuzluğu da tek başına ve diğer olgularla birlikte görülerek toplam 28 vakada (%35) saptandı. Ayrıca (E) uygunsuzluğu da tek başına ve diğer olgularla birlikte 26 olguda (%33) saptandı. Tek başına (C^w) uygunsuzluğu hiç saptanmadı. Sadece bir tane saptanan üç subgurp uygunsuzluk içerisinde (D⁴⁺)+(C)+(C^w) görüldü. Olgular tek başına ve diğer subgrup uygunsuzluklarıyla beraber görülme sıklığı ve subgrup uygunsuzluk içerisindeki oranları tablo 7’de gösterildi. Elde edilen veriler tüm hiperbilirubinemi hastalara göre bakıldığında 34 olgu olan (C) uygunsuzluğu tüm sarılıklı hastaların % 14,1’inde, 28 vaka (D⁴⁺) uygunsuzluğu % 11,6’sında, 26 vaka olan (E) uygunsuzluğu ise %10,8’inde saptandı.

Tablo 7: Subgrup uygunsuzlukları içerisinde, subgrup uygunsuzluğu olan vakaların tek başına ve birlikte görülme sıklığı

Uygunsuzluk	n	%
D⁴⁺	1	% 1,3
C	9	% 11,4
E	14	% 17,7
c	13	% 16,5
e	2	% 2,5
C^w	0	0
Kell	3	% 3,8
(D⁴⁺) + (C)	22	% 27,8
(E)+(c)	8	% 10,1
(D⁴⁺)+ (E)	4	% 5,1
(C) + (e)	1	% 1,3
(C)+(Kell)	1	% 1,3
(D⁴⁺)+(C)+(C^w)	1	% 1,3
	79	%100

Subgrup uygunsuzluğu olan vakaların %62'sinde DC testi negatifliği saptanırken, %38'inde DC testi pozitifliği saptandı. (D⁴⁺)+(C) birlikteliği görülen 22 vakanın %59,1'inde DC testi pozitifliği saptandı. Bu tüm subgrup uygunsuzluğu saptanan vakaların % 16'sını oluşturmaktadır. Sadece birer olgu olan (D⁴⁺)+(C)+(C^w) beraberliği ve tek başına (D⁴⁺) uygunsuzluğunda DC testi %100 pozitif saptandı. Çalışmamızda Kell uygunsuzluğu görülen 3 olgunun tamamında ve sadece birer olgu olarak tespit edilen (C+Kell), (C+e) beraberliklerinde de DC testi %100 negatif saptandı. DC testi pozitifliği 1-4 poziflik olarak derecelendirilmiş olup subgrup uygunsuzlukların DC testi ile ilişkisi tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8: Subgrup uygunsuzlukları içerisinde, uygunsuzluk DC testi ilişkisi

Uygunsuzluk	Negatif n-(%)	Bir pozitif n-(%)	İki pozitif n-(%)	Üç pozitif n-(%)	Dört pozitif n-(%)	n
D⁴⁺	0	0	0	1/1 (%100)	0	1
C	6/9 (% 66,7)	1/9(11,1)	0	0	2/9(%22,2)	9
E	11/14(%78,58)	2/14(%14,28)	0	0	1/14(%7,14)	14
c	9/13(%69,2)	1/13(%7,7)	2/13(%15,4)	1/13(%7,7)	0	13
e	1/2(%50)	0	0	0	1/2(%50)	2
C^w	0	0	0	0	0	0
Kell	3/3 (%100)	0	0	0	0	3
(D⁴⁺) + (C)	9/22(%40,9)	0	2/22(%9,1)	5/22(%22,7)	6/22(%27,3)	22
(E)+(c)	5/8(%62,5)	1/8(%12,5)	0	0	2/8(%25)	8
(D⁴⁺)+ (E)	3/4(%75)	0	0	0	1/4 (%25)	4
(C) + (e)	1/1(%100)	0	0	0	0	1
(C)+(Kell)	1/1(%100)	0	0	0	0	1
(D⁴⁺)+(C)+ (C^w)	0	0	0	1(%100)	0	1
	49/79- (%62)	5/79- (%6,3)	4/79- (%5,13)	8/79- (%10,12)	13/79- (%16,45)	79

Vakaların tümüne fototerapi uygulandı. Uygunsuzluk saptanan olguların % 83,5'inde kan değişimine gerek duyulmadı. Subgrup uygunsuzluğu olan olguların %16,5'ine kan değişimi uygulandı. (D⁴⁺)+(C) birlikteliği olan uygunsuzluk grubunun %40,9'una kan değişimi yapıldı ve bu kan değişimi yapılan tüm olguların %69'unu oluşturmaktaydı. Birer vaka olarak saptanan (D⁴⁺), (C+e) beraberliği, (C+Kell) beraberliği, (D⁴⁺)+(C)+(C^w) beraberliği ve tek başına görülen (e), (c) uygunsuzluğunda %100 kan değişimine gerek duyulmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Subgrup uygunsuzlukları içerisindeki uygunsuzluk kan değişimi sıklığı

Uygunsuzluk	Kan Değişim yapılmayan n-(%)	Kan Değişim yapılan n-(%)	n
D⁴⁺	1/1(%100)	0	1
C	8/9 (% 88,9)	1/9 (% 11,1)	9
E	13/14 (%92,9)	1/14 (%7,1)	14
c	13/13 (% 100)	0	13
e	2/2(%100)	0	2
C^w	0	0	0
Kell	3/3 (%100)	0	3
(D⁴⁺) + (C)	13/22(%59,1)	9/22(%40,9)	22
(E)+(c)	7/8(%87,5)	1/8(%12,5)	8
(D⁴⁺) + (E)	3/4(%75)	1/4(%25)	4
(C) + (e)	1/1(%100)	0	1
(C)+(Kell)	1/1(%100)	0	1
(D⁴⁺)+(C)+(C^w)	1/1(%100)	0	1
	66/79-(%83,5)	13/79-(%16,5)	79/79-%100

Subgrup uygunsuzluk görülen vakaların % 24,1’inde IVIG tedavisi verildi. %75,9’unda diğer tedavi yöntemleri uygulandı. (D⁴⁺)+(C) birlikteliği olan uygunsuzluk grubunun %50’sine IVIG verildi ve bu IVIG verilen tüm olguların %57,8’ini oluşturmaktaydı (Tablo 10).

Tablo 10: Subgrup uygunsuzluğu ve IVIG tedavisinin, subgrup uygunsuzlukları içerisindeki sıklığı

Uygunsuzluk	IVIG tedavisi almayan n-(%)	IVIG tedavisi alan n-(%)	n
D⁴⁺	1/1(%100)	0	1
C	7/9 (% 77,8)	2/9 (% 22,2)	9
E	12/14 (%85,7)	2/14 (%14,3)	14
c	12/13 (% 92,3)	1/13 (%7,7)	13
e	2/2(%100)	0	2
C^w	0	0	0
Kell	3/3 (%100)	0	3
(D⁴⁺) + (C)	11/22(%50)	11/22(%50)	22
(E)+(c)	6/8(%75)	2/8(%25)	8
(D⁴⁺)+ (E)	3/4(%75)	1/4(%25)	4
(C) + (e)	1/1(%100)	0	1
(C)+(Kell)	1/1(%100)	0	1
(D⁴⁺)+(C)+(C^w)	1/1(%100)	0	1
	60/79-(%75,9)	19/79-(%24,1)	79

Subgrup uygunsuzluğu tespit edilen 79 olgu, ABO ve Rh uygunsuzluğu beraberliği açısından değerlendirildi ve 79 olgunun %35,4'ünde sadece subgrup uygunsuzluğu olduğu, 79 olgunun %34,2'sine OA-OB uygunsuzluğu ve %35,4'ine Rh uygunsuzluğu eşlik etmekteydi. OA-OB ve Rh uygunsuzluğuna bazı olgularda sadece bir subgrup uygunsuzluğu, bazılarında da birden fazla subgrup uygunsuzluğu eşlik ettiği saptandı. Bu birlikteliğin olduğu vakaların %5'inde subgrup uygunsuzluğuna hem ABO uygunsuzluğu hem de Rh uygunsuzluğu eşlik ettiği saptandı. 28 vakada görülen Rh uygunsuzluğuna en sık eşlik eden subgrup uygunsuzluğu 15 vaka (%53) ile (D⁴⁺)+(C) birlikteliği iken, tüm Rh uygunsuzluğu olan vakalarda toplamda 24 (%87,5) vakada C uygunsuzluğu ve 24 (%87,5) vakada (D⁴⁺) uygunsuzluğu saptandı. ABO uygunsuzluğuna eşlik eden subgrup uygunsuzluk vakalarında; anne kan grubu O ve bebek kan grubu A olan 4 vaka ile anne kan grubu O ve bebek kan grubu B

olan 4 vaka olmak üzere toplamda 8 (%29,6) vakada E uygunsuzluğu ABO uygunsuzluğuna en sık eşlik eden subgrup olarak belirlendi. Rh ve ABO uygunsuzluğuna eşlik etmeyen, sadece subgrup uygunsuzluğu olan 28 olgudan 9'u (%32,1) (c) subgrup uygunsuzluğu olarak tek başına en fazla görülmekteydi. Bu aynı zamanda subgrup uygunsuzluğu saptanan 79 olgunun %11,4'ünü oluşturmaktaydı. Ayrıca (E) uygunsuzluğu 6 (%21,4) vakada tek başına saptandı. Tüm subgrup uygunsuzluğu saptananların %7,6 sını oluşturunuyordu. Tüm olgular içerisinde Sadece bir olgu olan (C)+(C^w)+(D⁴⁺) uygunsuzluğu Rh uygunsuzluğuyla beraber olduğu saptandı. (C^w) uygunsuzluğuna tek başına rastlanmadı (Tablo11).

Tablo 11: Sadece subgrup uygunsuzluğunun ve subgrup uygunsuzluğu ile OA, OB ve Rh uygunsuzluğu birlikteliğinin, subgrup uygunsuzlukları içerisindeki görülme sıklığı

Uygunsuzluk	n	%
(OA)+(C)	2	%2,53
(OA)+(E)	4	%5,1
(OA)+(c)	3	%3,8
(OA)+(e)	2	%2,53
(OA)+(Kell)	2	%2,53
(OA)+(E)+(c)	3	%3,8
(OA)+(Rh)+(C)+(D ⁴⁺)	2	%2,53
(OB)+(C)+(e)	1	%1,3
(OB)+(E)	4	%5,1
(OB)+(c)	1	%1,3
(OB)+(E)+(c)	1	%1,3
(OB)+(Rh)+(C)	1	%1,3
(OB)+(Rh)+(C)+(D ⁴⁺)	1	%1,3
(Rh)+(D ⁴⁺)	1	%1,3
(Rh)+(E)+(D ⁴⁺)	4	%5,1
(Rh)+(C)+(C ^w)+(D ⁴⁺)	1	%1,3
(Rh)+(C)	3	%3,8
(Rh)+(C)+(D ⁴⁺)	15	%19
C	3	%3,8
E	6	%7,6
c	9	%11,4
Kell	1	%1,3
(C)+(D ⁴⁺)	4	%5,1
(E)+(c)	4	%5,1
(C)+(Kell)	1	%1,3
	79	%100

Subgrup uygunsuzlukların DC testi ilişkisi daha önce tablo 8’de gösterildi. Bu bölümde DC testi ilişkisinin sadece subgrup uygunsuzluğu olan ve subgrup uygunsuzluğunun Rh ile OA-OB uygunsuzluklarına eşlik ettiği durumlarda nasıl olduğu değerlendirildi. Daha öncede belirtildiği gibi DC testi negatifliği %62 oranında idi. DC testi %38 vakada ise pozitif. DC testi pozitifliği 1’den 4’e kadar derecelendirildi. Subgrup uygunsuzluğuyla beraber Rh uygunsuzluğu görülen 28 olgunun %57,14’ünde DC testi pozitif. Rh uygunsuzluğu görülen vakaların %53’üne en sık eşlik eden subgrup uygunsuzluğu olan (D⁺)(C) birlikteliğinin %66,7 sinde, DC testi pozitif ve bu değer DC testi pozitifliği olan 30 olgunun %33,3’ünü oluşturmaktaydı. Rh uygunsuzluğuna ve ABO uygunsuzluğuna eşlik etmeyen sadece subgrup uygunsuzluğu olan 28 olgunun %17’sinde DC testi pozitif saptandı ve bu değer tüm subgrup uygunsuzlarının %6,32’sini oluşturmaktaydı. Sadece subgrup uygunsuzluğu olan vakalar içerisinde en sık görülen (c) uygunsuzluğunun %88,9’unda DC testi negatif saptandı.

(OB)+(Rh) ve subgrup uygunsuzluğunun üçününde birlikte olduğu 2 olguda da DC testi %100 negatif saptandı. Subgrup uygunsuzluğuyla beraber OA ve OB uygunsuzluğu olan 27 vakanın %40,7’sinde DC testi pozitif. (OA)+(Rh)+(C,D⁺) uygunsuzluğunun birlikte görüldüğü 2 olgunun %100 ünde DC testi pozitif saptandı (Tablo 12).

Tablo 12: Sadece subgrup uygunsuzluğu ve subgrup uygunsuzluğu ile OA, OB ve Rh uygunsuzluğu birlikteliğinde DC testi ilişkisi

Uygunsuzluk	Negatif n-(%)	Bir pozitif n-(%)	İki pozitif n-(%)	Üç pozitif n-(%)	Dört pozitif n-(%)	n
(OA)+(C)	1/2 (%50)	1/2 (%50)	0	0	0	2
(OA)+(E)	3/4 (%75)	1/4(%25)	0	0	0	4
(OA)+(c)	1/3 (%33,3)	1/3(%33,3)	1/3(%33,3)	0	0	3
(OA)+(e)	1/2 (%50)	0	0	0	1/2 (%50)	2
(OA)+(Kell)	2/2 (%100)	0	0	0	0	2
(OA)+(E)+(c)	2/3 (%66,7)	0	0	0	1/3(33,3)	3
(OA)+(Rh)+(C)+(D ⁴⁺)	0	0	0	2/2(%100)	0	2
(OB)+(C)+(e)	1/1 (%100)	0	0	0	0	1
(OB)+(E)	3/4 (%75)	1/4(%25)	0	0	0	4
(OB)+(c)	0	0	0	1/1 %100)	0	1
(OB)+(E)+(c)	0	1/1(%100)	0	0	0	1
(OB)+(Rh)+(C)	1/1 (%100)	0	0	0	0	1
(OB)+(Rh)+(C)+(D ⁴⁺)	1/1 (%100)	0	0	0	0	1
(Rh)+(D ⁴⁺)	0	0	0	1/1(%100)	0	1
(Rh)+(E)+(D ⁴⁺)	3/4 (%75)	0	0	0	1/4(%25)	4
(Rh)+(C)+(C ^w)+(D ⁴⁺)	0	0	0	1/1 (%100	0	1
(Rh)+(C)	2/3 (%66,7)	0	0	0	1/3 (%33)	3
(Rh)+(C)+(D ⁴⁺)	5/15(%33,3)	0	1/15(%6,7)	3/15(%20)	6/15(%40)	15
C	2/3 (%66,7)	0	0	0	1/3 (%33)	3
E	5/6(%83,3)	0	0	0	1/6(16,7)	6
c	8/9(%88,9)	0	1/9(%11,1)	0	0	9
Kell	1/1 (%100)	0	0	0	0	1
(C)+(D ⁴⁺)	3/4 (%75)	0	1/4(%25)	0	0	4
(E)+(c)	3/4 (%75)	0	0	0	1/4(%25)	4
(C)+(Kell)	1/1 (%100)	0	0	0	0	1
	49/79- (%62)	5/79- (%6,3)	4/79- (%5,13)	8/79- (%10,12)	13/79- (%16,45)	79

Subgrup uygunsuzluğunun görüldüğü 13 vakaya kan değişimi yapıldığı tablo 9’da gösterildi. Bu kan değişimi uygulanan vakaların burada sadece subgrup uygunsuzluğu olan, OA-OB ve Rh uygunsuzlukları ile subgrup uygunsuzluğu birlikteliği değerlendirildi. Rh ve (D⁴⁺)+(C) uygunsuzluğu saptanan olguların %46,9’una kan değişimi yapıldığı, bu birliktelik Rh–subgrup uygunsuzluğu vakalarının %25’ini oluştururken, tüm subgrup uygunsuzluğunun %8,8’ini ve kan değişimi yapılan subgrup uygunsuzluklarının %69,2’sini oluşturmaktaydı. Rh ve ABO uygunsuzluğuna eşlik etmeyen sadece subgrup uygunsuzluğu olan vakalarda

(D⁴⁺)+(C) birlikleliğinin %50'sine kan değişimi uygulanırken, Rh ve ABO uygunsuzluğuna eşlik etmeyen sadece subgrup uygunsuzluğu olan; 4 vaka (E)+(c), 9 vaka (c) ve 6 vaka (E) saf subgrup uygunsuzluklarının %100'üne kan değişimi uygulanmadı. Rh ve ABO uygunsuzluğuna eşlik etmeyen, sadece subgrup uygunsuzluğu saptananlar içerisinde 3 subgrup uygunsuzluğuna kan değişimi uygulandı, bu değer saf subgrup uygunsuzluğu görülenlerin %10,7'sini oluştururken ve bu durum tüm olguların %3,3'n oluşturuyordu. OA uygunsuzluğuna eşlik eden subgrup uygunsuzluğu olanlardan sadece 2 olguya kan değişimi uygulandı ve bu vakaların ikisinde de (E) uygunsuzluğu mevcuttu, ayrıca OB uygunsuzluğuna eşlik eden subgrup uygunsuzlukların hiçbirine kan değişimi uygulanmadı (Tablo 13).

Tablo 13: Sadece subgrup uygunsuzluğunda ve subgrup ile OA, OB-Rh uygunsuzluğu birlikteliğinde kan değişim oranı

Uygunsuzluk	Kan değişimi yapılmayan n-(%)	Kan değişimi yapılan n-(%)	n
(OA)+(C)	2/2 (%100)	0	2
(OA)+(E)	3/4 (%75)	1/4(%25)	4
(OA)+(c)	3/3 (%100)	0	3
(OA)+(e)	2/2 (%100)	0	2
(OA)+(Kell)	2/2 (%100)	0	2
(OA)+(E)+(c)	2/3 (%66,7)	1/3(%33,3)	3
(OA)+(Rh)+(C)+(D ⁴⁺)	2/2 (%100)	0	2
(OB)+(C)+(e)	1/1 (%100)	0	1
(OB)+(E)	4/4 (%100)	0	4
(OB)+(c)	1/1 (%100)	0	1
(OB)+(E)+(c)	1/1 (%100)	0	1
(OB)+(Rh)+(C)	1/1 (%100)	0	1
(OB)+(Rh)+(C)+(D ⁴⁺)	1/1 (%100)	0	1
(Rh)+(D ⁴⁺)	1/1 (%100)	0	1
(Rh)+(E)+(D ⁴⁺)	3/4 (%75)	1/4(%25)	4
(Rh)+(C)+(C ^w)+(D ⁴⁺)	1/1 (%100)	0	1
(Rh)+(C)	3/3 (%100)	0	3
(Rh)+(C)+(D ⁴⁺)	8/15(%53,3)	7/15(%46,7)	15
C	2/3 (%66,7)	1/3(%33,3)	3
E	6/6(%100)	0	6
c	9/9(%100)	0	9
Kell	1/1 (%100)	0	1
(C)+(D ⁴⁺)	2/4 (%50)	2/4 (%50)	4
(E)+(c)	4/4 (%100)	0	4
(C)+(Kell)	1/1 (%100)	0	1
	66/79-%83,5	13/79-%16,5	79

Daha önce Subgrup uygunsuzluğunun görüldüğü 19 olgunun tedavisinde IVIG kullanıldığı tablo 10'da gösterildi. (Rh)+(D⁴⁺)+(C) birlikteliğinin %60'ına IVIG tedavisi verildi, bu tüm IVIG verilen olguların %47'sini oluşturmaktaydı. ABO uygunsuzluğunun eşlik ettiği toplamda 3 (%11,1) vakaya IVIG verildiği tespit edildi. Rh ve ABO uygunsuzluğuna eşlik etmeyen sadece subgrup uygunsuzluğu olan vakaların 5 (%17,85) 'ine IVIG tedavisinin verildiği saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: Subgrup uygunsuzluğunda ve subgrup ile OA,OB-Rh uygunsuzluğu birlikteliğinde IVIG tedavisi sıklığı

Uygunsuzluk	IVIG tedavisi almayan n-(%)	IVIG tedavisi alan n-(%)	n
(OA)+(C)	2/2 (%100)	0	2
(OA)+(E)	4/4 (%100)	0	4
(OA)+(c)	3/3 (%100)	0	3
(OA)+(e)	2/2 (%100)	0	2
(OA)+(Kell)	2/2 (%100)	0	2
(OA)+(E)+(c)	2/3 (%66,7)	1/3(%33,3)	3
(OA)+(Rh)+(C)+(D ⁴⁺)	1/2 (%50)	1/2 (%50)	2
(OB)+(C)+(e)	1/1 (%100)	0	1
(OB)+(E)	3/4 (%75)	1/4 (%25)	4
(OB)+(c)	1/1 (%100)	0	1
(OB)+(E)+(c)	1/1 (%100)	0	1
(OB)+(Rh)+(C)	1/1 (%100)	0	1
(OB)+(Rh)+(C)+(D ⁴⁺)	1/1 (%100)	0	1
(Rh)+(D ⁴⁺)	1/1 (%100)	0	1
(Rh)+ (E)+(D ⁴⁺)	3/4 (%75)	1/4(%25)	4
(Rh)+(C)+(C ^w)+(D ⁴⁺)	1/1 (%100)	0	1
(Rh)+(C)	2/3 (%66,7)	1/3(%33,3)	3
(Rh)+(C)+(D ⁴⁺)	6/15(%40)	9/15(%60)	15
C	2/3 (%66,7)	1/3(%33,3)	3
E	5/6(%83,3)	1/6(%16,7)	6
c	8/9(%88,9)	1/9(%11,1)	9

Tablo 14'ün devamı. Subgrup uygunsuzluğunda ve subgrup ile OA,OB-Rh uygunsuzluğu birlikteliğinde IVIG tedavisi sıklığı

Uygunsuzluk	IVIG tedavisi almayan n-(%)	IVIG tedavisi alan n-(%)	n
Kell	1/1 (%100)	0	1
(C)+(D⁴⁺)	3/4 (%75)	1/4 (%25)	4
(E)+(c)	3/4 (%75)	1/4 (%25)	4
(C)+(Kell)	1/1 (%100)	0	1
	60/79--%75,9	19/79-%24,1	79

5. TARTIŞMA

Sarılık, yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan sorunlardandır ve hayatın ilk 3-4. gününde tüm sağlıklı yenidoğanlarda serum bilirubin seviyesi $6,5 \pm 2,5$ mg/dL olmaktadır (127). Cilt ve skleralarda klinik olarak sarılığın görünür olması için bu değerin 5-7 mg/dL'ye çıkması gerekir (9). Bu nedenle, miad bebeklerde %60, prematürelerde %80 oranında sarılık görülür (6). İndirekt bilirubin kanda belirli bir düzeyi aştıktan sonra zararlı hale gelmekte, santral sinir sistemindeki hasarına bağlı klinik tabloyu tanımlayan bilirubin ensefalopatisi motor fonksiyonlarda, işitmede hafif bozukluktan yaşamın ilk günlerinde opistotonus, konvülsiyon, hatta ölümle sonuçlanan ağır klinik durumlara kadar değişen düzeylerde nörolojik sekellere neden olmaktadır (128).

Çeşitli araştırmacılar tarafından hiperbilirubinemide erkek cinsiyetin risk faktörü olduğu saptanmıştır (6, 32, 35, 129, 130). Maisels ve ark. yüksek serum bilirubin seviyeleri bulunan sarılıklı bebeklerde, %61,9 oranında erkek cinsiyet saptamışlardır (123). Çalışmamızda subgrup uygunsuzluğu olan 79 olgunun 44'ü (%55,7) erkek, 35'i (%44,3) kızdı. Erkek/kız oranı 1,25 olarak saptandı. Bulduğumuz değer literatürde bildirilen cinsiyete göre yenidoğan sarılığı oranı olan 1-1,5 arasında değişen değerlerle paralellik göstermektedir.

Yenidoğanın hemolitik hastalığı içerisinde Rh uygunsuzluğuna bağlı izoimmunizasyonunun, RhoGAM kullanımıyla azalması sonucunda minör kan grubu uygunsuzlukları giderek ön plana çıkmaya başlamıştır (13). Subgrup antikorların çoğunu anti-c, anti-Kell, anti-C, anti-E, anti-e oluşturur (63,65,66,71). Subgrup uyuşmazlıkları yenidoğan hemolitik hastalıklarının %5'inden sorumludur ve bunların çoğu anti-c, anti-E anti-e ve anti-Kell'e bağlı oluşmaktadır (63,64). Yenidoğan sarılıklarında yapılan çalışmalarda subgrup (C, E, Kell) uyuşmazlıkların sıklığının klasik bilgilerin üzerinde olduğu rapor edilmektedir (68, 69, 70).

Karagöl ve ark.'nın çalışmasında 106 indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanda subgrup uygunsuzluklarına bakılmış ve %37,7'sinde C, %20,8'inde c, %28,3'ünde E, %8,5'inde e ve %4,7'sinde Kell grup uygunsuzluğu tespit etmişler (131).

Yenidoğan sarılığında subgrup uygunsuzluk oranını Aslan ve ark. (69)

%10,4, Özkaya ve ark. (70) %10,4 , Alp ve arkadaşları (68) %6,3 olarak saptamışlar. Yenidoğan sarılığında (C) uyuşmazlığını Aslan ve arkadaşları (69) %7,3, Özkaya ve ark. (70) %7,2 rapor etmişler. (C) uyuşmazlığını Subgrup uyuşmazlıkları içerisindeki oranı Aslan ve ark. (14) %66 olarak saptamışlar. Yenidoğan sarılığındaki (E) subgrup uygunsuzluğu oranını Aslan ve ark. (69) %1,7, Özkaya ve ark. (70) %1,6, subgrup uyuşmazlıkları içerisindeki oranı Aslan ve ark. (69) %16,6, Özkaya ve ark. (70) %8 rapor etmişler. Kanada’da 2002-2004 yılları arasında yapılan ve Rh uyuşmazlığı olan bebeklerin yakın takip edildikleri için çalışma grubuna alınmadıkları bir araştırmada (258 bebek), yüksek bilirubin değerleri nedenlerinin %4,65’ini subgrup kan uyuşmazlıklarının oluşturduğunu bildirmişler (136).

Çalışmamızda sarılığı olan 240 yenidoğanın, %32’sinde subgrup uygunsuzluğu saptandı. Subgrup uygunsuzluklar tek başına ve diğer subrup uygunsuzluklarla birlikte görüldü. Çalışmaya alınan 79 subgrup uygunsuzluğu saptanan grup içerisinde en sık görülen %13,8 ile (D⁴⁺)+(C) birlikteliği iken, tek başına (E) uygunsuzluğu % 8,8 ve (c) uygunsuzluğu %8,2 sıklıkta görüldü. Ancak vakalar tümüyle değerlendirildiğinde en sık uygunsuzluk olarak (C) uygunsuzluğu tek başına ve diğer subgrup uygunsuzluklarıyla beraber olmak üzere, subgrup uygunsuzluklar içerisindeki oranı %43 saptandı. Aynı şekilde (D⁴⁺) uygunsuzluğu da tek başına ve diğer olgularla birlikte görülerek toplam %35 vakada saptandı. Ayrıca (E) uygunsuzluğu da tek başına ve diğer olgularla birlikte %33 olguda saptandı (Tablo 7). Bulunun değerler çalışmadaki tüm hiperbilirubinemi hastalara göre incelendiğinde; (C) uygunsuzluğu tüm sarılıklı hastaların % 14,1’ini, (D⁴⁺) uygunsuzluğu % 11,6’sını, (E) uygunsuzluğu ise %10,8’ini oluşturmaktaydı.

Çalışmamızda ayrıca subgrup uygunsuzluğu tespit edilen 79 olgu, OA-OB ve Rh uygunsuzluklarıyla beraberliği açısından da değerlendirildi. Subgrup uyuşmazlığı olan vakaların %35,4’ünde sadece subgrup uygunsuzluğu olduğu görüldü, bu değer tüm sarılıklı olguların %11,6’sını oluşturmaktaydı. Aynı şekilde Subgrup uyuşmazlığı olanların %34,2’sine OA-OB uygunsuzluğu ve %35,4’üne Rh uygunsuzluğu eşlik etmekteydi. OA-OB ve Rh uygunsuzluğuna bazı olgularda sadece bir subgrup uygunsuzluğu, bazılarında da birden fazla subgrup

uygunsuzluğu eşlik ettiği saptandı. Subgrup uyuşmazlığı olan vakaların %5'inde subgrup uygunsuzluğuna; hem Rh uygunsuzluğu hem de OA veya OB uygunsuzluğu eşlik etmekteydi. Rh uygunsuzluğu saptananların %53'ünde (C)+(D⁴⁺)'nin birlikteliği saptanırken, tüm Rh uygunsuzluğu olan vakaların toplamda %85,7'sinde (C) uygunsuzluğu ve %85,7'sinde (D⁴⁺) uygunsuzluğu saptandı. ABO uygunsuzlukları saptananların; anne kan grubu O ve bebek kan grubu A olan vakaların (OA uygunsuzluğu) %14,8'i ile, anne kan grubu O ve bebek kan grubu B olan vakaların (OB uygunsuzluğu) %14,8'i olmak üzere toplamda, %29,6 oranında (E) uygunsuzluğu, ABO uygunsuzluğuna en sık eşlik eden subgrup olarak belirlendi. Rh, OA ve OB uygunsuzluklarına eşlik etmeyen, sadece subgrup uygunsuzluğu olan olguların %33,3'ünde (c) subgrup uygunsuzluğu tek başına en fazla görülmekteydi. Bu aynı zamanda subgrup uygunsuzluğu saptanan 79 olgunun %11,4'ünü oluşturmaktaydı. Ayrıca sadece subgrup uygunsuzluğu olan olguların %22'sinde (E) uygunsuzluğu tek başına saptandı ve bu tüm subgrup uygunsuzluğu saptananların %7,6'sını oluşturmuyordu (Tablo 11).

Çoğu kez maliyeti nedeniyle bakılamayan ya da ilk başta düşünülmeyen subgrup uygunsuzluklarının, hem sadece subgrup uygunsuzluğu hem de diğer kan grubu uygunsuzluklarıyla birlikteliği yenidoğan sarılığının önemli sebeplerinden olduğu görülmekte. Bu bakımdan özellikle sık görülen subgrup uygunsuzluklarının değerlendirilmesi gerekmekte. Çalışmamızda görüldüğü üzere subgrup uygunsuzluğu içerisinde (c), (C), (D⁴⁺) ve (E) önemli oranda yer almaktadır. Özellikle OA-OB uygunsuzluğunda (E) uygunsuzluğu, Rh uygunsuzluğunda (C), (D⁴⁺) ve OA-OB -Rh uygunsuzluğu olmayan sadece subgrup uygunsuzluğu olan vakalarda; (c) ve (E) uygunsuzluğu önemli oranda görülmektedir. Bu konuda daha geniş ve kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Hemolizi engelleyerek bilirubin yapımını azaltan IVIG'in Rh uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalığı olanlarda kullanımının kan değişimi gereksinimini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Rh izoimmunizasyonu olan bebeklere doğumdan hemen sonra 0,5 gr/kg'dan IVIG verilmesi bilirubin yükselme hızını da düşürür. IVIG, Rh izoimmunizasyonu vakalarında invaziv ve

komplikasyonlara neden olabilen bir uygulama olan kan değişimini, anlamlı şekilde azalttığından gittikçe daha çok kullanılmaktadır. ABO uyuşmazlığının gidişatını da hafifletebilir. Anti-E anti-C tipi Rh uyuşmazlıklarında da İVİG faydalı olabilir (16, 22, 132).

Çalışmamızda subgrup uygunsuzluk görülen tüm vakaların %24,1 inde İVİG tedavisi verildi. (D⁴⁺)+(C) birlikteliği olan uygunsuzluk grubunun %50'sine İVİG verildi ve bu subgrup uygunsuzluğu olan İVİG verilen olguların %57,8'ini oluşturmaktaydı (Tablo 10). Ayrıca subgrup uygunsuzluğunun, OA-OB ve Rh uygunsuzluklarıyla da beraber olduğu durumlar da İVİG tedavisi açısından değerlendirildi. (Rh)+(D⁴⁺)+(C) uygunsuzluğu birlikteliğinin %60'ına İVİG tedavisi verildiği saptandı ve bu tüm İVİG verilen olguların %47'sini oluşturmaktaydı. OA-OB uygunsuzluğunun eşlik ettiği olguların %11,1'ine İVİG verildiği tespit edildi. Rh ve OA-OB uygunsuzluğuna eşlik etmeyen sadece subgrup uygunsuzluğu olan vakaların %17,85'ine İVİG tedavisinin verildiği saptandı (Tablo 14). Çalışmamıza göre Rh ve subgrup uygunsuzluğu bereberliğinde İVİG tedavisine daha fazla ihtiyaç olduğu görülmekte, özellikle de (D⁴⁺)+(C) uygunsuzlukları eşlik edenlerde ciddi oranda İVİG tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. OA-OB uygunsuzlarında daha az oran da İVİG tedavisine ihtiyaç duyulduğu görülmekte. Sonuç olarak bu konuda literatürde çalışma bulunamadı, bizim çalışmamızda da özellikle de (D⁴⁺)+(C) subgrup uyuşmazlıklarının görüldüğü vakalarda, yüksek sarılık nedeniyle İVİG verme endikasyonu ihtimali yüksek olduğundan dolayı bu (D⁴⁺)+(C) subgrup uyuşmazlığı olan hastaların yakın takibe alınması gerektiği kanaatindeyiz. Ayrıca bu konuda yapılacak yeni ve kapsamlı çalışmaların ciddi faydası olacağı kanaatindeyiz.

Kan değişimi tekniği ilk kez Wallerstein tarafından ortaya çıkarken, Rh uygunsuzuluğu sebebiyle meydana gelen hiperbilirubinemiye kontrol etmek ve kernikterusu önlemek için 1951 yılında Diamond ve arkadaşları tarafından uygulanan ilk tedavi şeklidir (111). Exchange ile bilirubin seviyesini düşürmekle beraber, hemolizle oluşan anemiye düzeltmek, maternal antikorları uzaklaştırmak, üzerine antikor bağlı eritrositleri ve diğer toksik maddeleri temizlemekte mümkündür. Hemolitik durumlarda, TSB değeri hızlıca arttığında, ciddi anemi olduğunda ve yoğun fototerapi tedaviye rağmen bilirubin değerinde azalma

olmadığında kan değişimi önerilmektedir (97, 112, 113). Exchange yapılması gereken vaka sayısını; Rh uygunsuzluğu vakalarının azalması, fototerapinin etkin kullanımı, , hemolitik hastalıklarda Rhogam ve intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanımı belirgin olarak azaltmıştır (104, 117, 118).

Minor kan grup uyumsuzluğunda çok seyrek olmakla birlikte, kan değişimine gereksinim gösteren ciddi hemolitik reaksiyonlar gözlenebilmektedir. Anti E'ye bağlı direkt antiglobulin pozitifliği de olan ve iki kez kan değişimi gerektiren bir olgu ülkemizden bildirilmiştir (133). Tayvan'daki Çin toplumunda, on yıllık dönemde yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi gelişen 2615 çocuk arasında 15 olguda annedeki antikörlara bağlı hemolitik hastalık saptanmış olup, sıklık %0,01 olarak bildirilmiştir. Altı olgu anti E, üç olgu anti E+c, 3 olgu anti D, bir olgu anti c ve birer olgu da anti-Hil ve Anti-Mur'a karşı saptanmış ve üçü anti D olmak üzere yedi olguda kan değişimi gerekmiştir (134). Deveci (135) çalışmasında kan değişimi gerektiren olguların %19,6'sını OA, OB ve Rh uygunsuzluğuna eşlik etmeyen sadece subgrup uygunsuzluğunu saptarken, subgrup uygunsuzluğu ve diğer kan grubu uygunsuzluklarıyla beraber %26,7'sini oluşturduğunu rapor etmiş. Kan değişimi yapılan bu değerler sadece subgrup uygunsuzluğu saptananların %39,2'sini, subgrup ve diğer kan grubu uygunsuzluklarının %42,8'ini oluşturduğu rapor edilmiştir. Kanada'da 2002-2004 yılları arasında yapılan ve Rh uyumsuzluğu olan bebeklerin yakın takip edildikleri için çalışma grubuna alınmadıkları bir araştırmada (258 bebek), tüm vakaların %22,1'ine kan değişimi uygulandığı bildirilmiştir (136).

Çalışmamızda subgrup uygunsuzluğu olan olguların %16,5'ine kan değişimi uygulandı. (D⁴⁺)+(C) birlikteliği olan uygunsuzluk grubunun %40,9'una kan değişimi yapıldı ve bu kan değişimi yapılan subgrup uygunsuzluğu olan olguların %69'unu oluşturmaktaydı. Birer vaka olarak saptanan (D⁴⁺), (C+e) beraberliği, (C+Kell) beraberliği, (D⁴⁺)+(C)+(C^w) beraberliği ve tek başına görülen (e), (c) uygunsuzluğunda %100 kan değişimine gerek duyulmadı (Tablo 9). Subgrup uygunsuzluğuyla, Rh uygunsuzluğu beraberliğinde en sık birliktelik olan Rh ve (D⁴⁺)+(C) olan olgularının %46,7'sine kan değişimi uygulandı ve bu değer kan değişimi yapılan subgrup uygunsuzluğu olan olguların %69,2 sini oluşturmaktaydı. Sadece subgrup

uygunsuzluğu olan vakalarda (D⁴⁺)+(C) birlikteliğinin %50'sine kan değişimi uygulanırken, Rh ve ABO uygunsuzluğuna eşlik etmeyen sadece subgrup uygunsuzluğu olan; (E)+(c) birlikte uygunsuzluğu, (c) ve (E) saf subgrup uygunsuzluklarının % 100'üne kan değişimi uygulanmadı. OA uygunsuzluğu ve subgrup uygunsuzluğu birlikteliğinin %12,5'ine kan değişimi uygulandı ve bu vakalarda (E) uygunsuzluğu mevcuttu, ayrıca OB uygunsuzluğuna ve subgrup uygunsuzlukları beraberliğinin hiçbirine kan değişimi uygulanmadı. Çalışmamıza göre özellikle (D⁴⁺)+(C) subgrup uygunsuzluğunun olduğu vakalarda kan değişimine daha fazla gerek duyulduğu, (c) ve (E) uygunsuzluğu saptanan olguların çok azında kan değişimi gerektiği saptandı. Ayrıca OB uygunsuzluğu eşlik eden subgrup uygunsuzluklarına kan değişimi hiç yapılmadı (Tablo 13). Sonuç olarak bu konuda literatürde detaylı çalışma bulunamadı, bizim çalışmamızda da özellikle de (D⁴⁺)+(C) subgrup uyuşmazlıklarında yüksek sarılık nedeniyle kan değişimi yapma endikasyonu ihtimali yüksek olduğundan hem sadece (D⁴⁺)+(C) subgrup uyuşmazlığı olan hem de diğer kan grubu uyuşmazlıklarına eşlik eden (D⁴⁺)+(C) uyuşmazlığının olduğu hastaların yakın takibe alınması gerektiği kanaatindeyiz. Ayrıca bu konuda yapılacak yeni ve kapsamlı çalışmaların ciddi faydası olacağı kanaatindeyiz.

Eritrosit antijen uyumsuzlukları immün hemolitik hastalığın yenidoğan dönemindeki en sık sebebidir. Günümüze kadar yenidoğanın hemolitik hastalığıyla ilişkilendirilmiş elliden fazla eritrosit antijeni tanımlanmıştır (137). Eskiden yenidoğanın hemolitik hastalığının en sık nedeni Rh D alloimmünizasyonu iken, gebelikte ve doğum sonrası anti-D globulin profilaksi uygulamasının yaygınlaşmasıyla beraber günümüzde Rh-D alloimmünizasyon sıklığı giderek azalmakta ve diğer eritrosit antijenlerine karşı gelişen alloimmünizasyon önem kazanmaktadır (138). DC testi pozitifliğinin ABO ve Rh uyuşmazlıkları ile açıklanamadığı durumlarda diğer minör uyuşmazlıkların sebep olabileceği ve antikor taramasının faydası olacağı bildirilmektedir (85, 139).

Deveci (135) çalışmasında tüm vakalar içerisinde %19,4 oranında DC testi pozitif bulunmuş. DC pozitif olgularda %26,6 ABO uygunsuzluğu, %10 Rh uygunsuzluğu, %13,3 sadece subgrup uygunsuzluğu, %43,6 subgrup ve diğer kan grubu uygunsuzluğu birlikteliği, %6,6 olguda da uygunsuzluk olmadığı rapor

edilmiş. DC testi pozitifliği sadece subgrup uygunsuzluğu olanların %14,2 sinde, subgrup ve diğer kan grubu uygunsuzluğu beraberliği görülenlerin %37,1'inde saptanmış.

Çalışmamızda subgrup uygunsuzluğu olan vakaların %62'sinde DC testi negatifliği saptanırken, %38'inde DC testi pozitifliği saptandı. (D⁴⁺)+(C) birlikteliği görülen vakaların %59,1'inde DC testi pozitifliği saptandı. Bu tüm subgrup uygunsuzluğu saptanan vakaların % 16'sını oluşturmaktadır. Sadece birer olgu olan (D⁴⁺)+(C)+(C^w) beraberliği ve tek başına (D⁴⁺) uygunsuzluğunda DC testi %100 pozitif saptandı. Çalışmamızda tek başına Kell uygunsuzluğu görülenlerin %100'ünde ayrıca; sadece birer olgu olarak tespit edilen (C + Kell) ve (C+e) beraberliğinde de DCT %100 negatif saptandı (Tablo 8).

Ayrıca Subgrup uygunsuzluğu ve Rh uygunsuzluğu birlikteliği olan olguların %57,14'ünde DCT pozitif. Rh uygunsuzluğu görülen vakaların %53'üne en sık eşlik eden subgrup uygunsuzluğu olan (D⁴⁺)+(C) birlikteliğinin %66,7 sinde, DC testi pozitif ve bu değer DC testi pozitifliği olan tüm olguların %33,3 ünü oluşturmaktaydı. Rh uygunsuzluğu ve ABO uygunsuzluğuna eşlik etmeyen sadece subgrup uygunsuzluğu olan olguların %17'sinde DC testi pozitif saptandı ve bu değer tüm subgrup uygunsuzluklarının %6,32'sini oluşturmaktaydı. Sadece subgrup uygunsuzluğu olan vakalar içerisinde en sık görülen (c) uygunsuzluğunun %88,9'unda DCT negatif saptandı. (OB)+(Rh) ve subgrup uygunsuzluğunun üçününde birlikte olduğu 2 olguda da DC testi %100 negatif saptandı. Subgrup uygunsuzluğuya beraber OA ve OB uygunsuzluğu olan vakaların %40,7'sinde DC testi pozitif. (OA)+(Rh)+(D⁴⁺)+(C) uygunsuzluğunun birlikte görüldüğü olguların %100 ünde DCT pozitif saptandı (Tablo 12). Bu bulgular eşliğinde özellikle (D⁴⁺)+(C) birlikteliği olan uygunsuzlukların tümünde DC testi pozitifliği yüksek oranda görülmekte olup, daha öncede bahsedildiği gibi bu birlikteliğin olduğu vakalarda hem kan değişimi oranı, hem de IVIG tedavisi ihtiyacı yüksek oranda görülmekte idi. Bu nedenle (D⁴⁺)+(C) subgrup uygunsuzluğu olan vakaların dikkatle izlenmesi gerektiği kanaatindeyiz. Subgrup uygunsuzluğu da en az Rh uygunsuzluğu kadar problemlere yol açmaktadır. Profilaksi de söz konusu olmadığından bilinen antijenlere bağlı olmayan coombs pozitif bebeklerde subgrup antijenlerin

araştırılması kanaatindeyiz. Bu konuda yapılacak yeni ve kapsamlı çalışmaların ciddi faydası olacağına inanmaktayız.



6. SONUÇLAR

1 Ocak 2016 ve 30 Haziran 2017 arasındaki süre içerisinde, hiperbilirubinemi tanısıyla takip ve tedavi edilen 240 yenidoğan bebek retrospektif olarak incelendi. Sarılığı olan 240 bebekten %32'sinde subgrup uygunsuzluğu saptandı. Subgrup uygunsuzluğu olan olguların %44,3'ü kız, %55,7'si erkek, % 63,6'sı normal NSVY %36,4'ü C/ S ile doğum gerçekleşmişti. Annelerin %16,45'i primipar, %83,55'i multipar idi. Olguların %20,3'ü hastanemizde doğmuş ve %79,7 sinin doğumu dış merkezde gerçekleşmişti. Uygunsuzluk saptanan olguların % 30,8'inde anne ve baba arasında akrabalık vardı (Tablo 5). Ortalama yatış yaşı $4,52 \pm 3,28$ gün, doğum ağırlıkları $2921,22 \pm 602,41$ gram, ortalama yatış süresi $7,71 \pm 5,1$ gün, ortalama gestasyon yaşı $37,63 \pm 2,29$ haftaydı, olguların annelerinin ortalama yaşı $29,65 \pm 6,94$ yıl olup, olguların ortalama Hb düzeyi $15,06 \pm 3,7$ g/ dl, ortalama total bilirubin düzeyi $21,17 \pm 5,98$ mg/ dl idi. Ortalama indirekt bilirubin düzeyi $20,34 \pm 5,79$ mg / dl saptandı (Tablo 6).

Subgrup uygunsuzluklar tek başına, diğer subgrup uygunsuzluklarıyla ve Rh, OA, OB uygunsuzluklarıyla birlikte görüldü. Tüm hiperbilirubinemili hastalara göre incelendiğinde; (C) uygunsuzluğu tüm sarılıklı hastaların % 14,1'ini, (D⁴⁺) uygunsuzluğu % 11,6'sını, (E) uygunsuzluğu ise %10,8'ini oluşturmaktaydı. Subgrup uygunsuzluğu saptanan vakalar tümüyle değerlendirildiğinde en sık uygunsuzluk olarak görülen (C) uygunsuzluğu; tek başına ve diğer subgrup uygunsuzluklarıyla beraber olmak üzere, subgrup uygunsuzluklar içindeki oranı %43 olarak saptandı. Aynı şekilde (D⁴⁺) uygunsuzluğu da tek başına ve diğer olgularla birlikte görülerek toplam %35 vakada saptandı. Ayrıca (E) uygunsuzluğu da tek başına ve diğer olgularla birlikte %33 olguda saptandı (Tablo 7).

Subgrup uyuşmazlığı olan vakaların %35,4'ünde sadece subgrup uygunsuzluğu olduğu görüldü, bu değer tüm sarılıklı olguların %11,6'sını oluşturmaktaydı. Subgrup uyuşmazlığı olanların %34,2'sine OA-OB uygunsuzluğu ve %35,4'üne Rh uygunsuzluğu eşlik etmekteydi. Subgrup uygunsuzluğu saptanan vakaların %5'inde subgrup uygunsuzluğuna hem ABO uygunsuzluğu hem de Rh uygunsuzluğu eşlik ettiği saptandı. Tüm Rh

uygunsuzluğu olan vakaların %85,7'sinde (C) uygunsuzluğu ve %85,7'sinde (D^{4+}) uygunsuzluğu saptandı. OA-OB uygunsuzluklarına en sık eşlik eden subgrup, %29,6 oranında (E) uygunsuzluğuuydu. Rh ve OA-OB uygunsuzluğuna eşlik etmeyen, sadece subgrup uygunsuzluğu olan olguların %33,3'ünde (c) subgrup uygunsuzluğu olarak tek başına en fazla görülmekteydi. Bu aynı zamanda subgrup uygunsuzluğu saptanan 79 olgunun %11,4'ünü oluşturmaktaydı. Ayrıca sadece subgrup uygunsuzluğu olan olguların %22'sinde (E) uygunsuzluğu tek başına saptandı ve bu tüm subgrup uygunsuzluğu saptananların %7,6' sını oluşturunuyordu (Tablo 11).

Subgrup uygunsuzluğu olan vakaların %38'inde DCT pozitifliği saptandı. (D^{4+})+(C) birlikteliği görülen vakaların %59,1'inde DCT pozitifliği saptandı. Bu tüm subgrup uygunsuzluğu saptanan vakaların % 16'sını oluşturmaktadır. (D^{4+})+(C)+(C^w) beraberliği ve tek başına (D^{4+}) uygunsuzluğunda DC testi %100 pozitif saptandı. Kell, (C + Kell) ve (C+e) uygunsuzluğunda DC testi %100 negatif saptandı (Tablo 8).

Subgrup uygunsuzluğuya beraber Rh uygunsuzluğu görülen olguların %57,14'ünde DC testi pozitif. Rh uygunsuzluğu ve (D^{4+})+(C) uygunsuzluk birlikteliğinin %66,7'sinde, DC testi pozitif. Sadece subgrup uygunsuzluğu olan olguların %17'sinde DC testi pozitif saptandı ve bu değer tüm subgrup uygunsuzlarının % 6,32'sini oluşturmaktaydı. Sadece subgrup uygunsuzluğu olan vakalar içerisinde en sık görülen (c) uygunsuzluğunun %88,9'unda DC testi negatif saptandı. Subgrup uygunsuzluğuyla beraber OA ve OB uygunsuzluğu olan vakaların %40,7'sinde DC testi pozitif. (OA)+(Rh)+(D⁴⁺)+(C) uygunsuzluğunun birlikte görüldüğü olguların %100'ünde DC testi pozitif saptandı. (OB)+(Rh) ve subgrup uygunsuzluğunun üçününde birlikte olduğu durumda DC testi %100 negatif saptandı (Tablo 12).

Subgrup uygunsuzluğu olan olguların %16,5'ine kan değişimi uygulandı. (D^{4+})+(C) birlikteliği olan uygunsuzluk grubunun %40,9'una kan değişimi yapıldı ve bu kan değişimi yapılan olguların %69'unu oluşturmaktaydı. (D^{4+}), (C+e) beraberliği, (C+Kell) beraberliği, (D^{4+})+(C)+(C^w) beraberliği ve tek başına görülen (e) uygunsuzluğu, (c) uygunsuzluğunda %100 kan değişimine gerek duyulmadı (Tablo 9).

Rh ve (D⁴⁺)+(C) uygunsuzluğu saptanan olguların %46,9'una kan değişimi yapıldı ve bu değer kan değişimi yapılan subgrup uygunsuzluğu olan olguların %69,2'sini oluşturmaktaydı. Rh ve ABO uygunsuzluğuna eşlik etmeyen sadece (D⁴⁺)+(C) subgrup uygunsuzluğu olan olguların %50'sine kan değişimi uygulandı. Rh, OA ve OB uygunsuzluklarına eşlik etmeyen sadece subgrup uygunsuzluğu olan; (E)+(c), (c) ve (E) saf subgrup uygunsuzluklarının % 100'üne kan değişimi uygulanmadı. OA uygunsuzluğu ve subgrup uygunsuzluğu birlikteliğinin %12,5'ine kan değişimi uygulandı ve bu olguların tamamında (E) uygunsuzluğu mevcuttu, ayrıca OB uygunsuzluğu ve subgrup uygunsuzlukları beraberliği görülen olguların hiçbirine kan değişimi uygulanmadı (Tablo 13).

Subgrup uygunsuzluk görülen vakaların % 24,1'inde IVIG tedavisi verildi ve bu IVIG verilen olguların %57,8'ini (D⁴⁺)+(C) uygunsuzluğu oluşturmaktaydı (Tablo 10).

(Rh)+(D⁴⁺)+(C) uygunsuzluğu birlikteliğinin %60'ına IVIG tedavisi verildiği saptandı ve bu tüm IVIG verilen olguların %47'sini oluşturmaktaydı. ABO uygunsuzluğunun eşlik ettiği olguların %11,1'ine IVIG verildiği tespit edildi. Rh ve ABO uygunsuzluğuna eşlik etmeyen sadece subgrup uygunsuzluğu olan vakaların %17,85'ine IVIG tedavisi verildiği saptandı (Tablo 14).

Sonuçlardan da anlaşılacağı üzere özellikle (D⁴⁺)+(C) uygunsuzluğunun olduğu durumlarda hem DC testi pozifliği oranının yüksek olduğu, hem de kan değişimine daha fazla ihtiyaç duyulduğu, ayrıca IVIG tedavisine daha fazla ihtiyaç olduğu görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Gilmoore MM. Hyperbilirubinemia. In: Gomella TL, Cunningham DM, Eyal FG, editörs. Neonatology; Procedures, On-call Problems, Diseases, Drugs, 5th ed. New York, Lange Medical Books, Mc Graw-Hill Publishers;.p.381-88.
2. Oski FA. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Cashore WJ, editor. Principles and Practice of Pediatrics, 2th ed. Philedelphia, Lippincott Company; 1994.p.446-55.
3. Abdelazız, S. B., El-Shafeı, A. M., Health and Lifestyle Assessment among Medical Students of El Kasr El Aini, Faculty of Medicine, Cairo University. *Journal of American Science*, 8(2). 2012
4. Ives, N. K., Management of neonatal jaundice. *Paediatrics and Child Health*, 21(6): 270-276, 2011.
5. Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In:Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics,17th ed. Philadelphia, Saunders Comp;2003.p.592-6. p.756-66.
6. Piazza AJ, Stoll BJ.Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn.In:Kliegman RM, Jenson HB, Berhman RE, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics.18 th ed. Philadelphia:WB Saunders Comp;2007.p.756-66.
7. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S. et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: Measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics*.2003;112: 1264-73.
8. Çoban A. Yenidoğanda Sarılık. İç: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. *Pediatri*.3.baskı. İstanbul Nobel Tıp;2010.s.396-21.,S.467-490
9. JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice. In:Taeusch WH, Ballard RA, editors. Avery's Diseases of the Newborn. Philadelphia, WB Saunders Company; 2000.p.51-66.
10. Muensch BR, Sysiok et al. Disulfite bends are a requirement for Kell Ann Cartwright Blood Group Antigen Integrity. *Br J Hematol*1983;54:573-578.

11. Wong RJ, DeSandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and liver diseases. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant; 2006; 8(1). p. 1419-66.
12. Schmid R. Bilirubin Metabolism in Man. N Eng J Med 1972; 287: 703- 709.
13. Alpay F. Sarılık. Yurdakök M, Erdem G (editörler). Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Dergisi, Birinci baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevi, 2004; 559-578.
14. Macmahon, J, Stevenson, D., Avery' s Diseases of the Newborn 7th ed. Philadelphia: A Division of Horcourt Brace Company. p.: 995–1020, 1998
15. Can, G., İnze, Z., Çoban, A., Pediatri, 3 baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2002. p.: 402–20
16. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. İç: Dağoğlu T, editör. Neonatoloji, İstanbul, Nobel Tıp; 2007; 58: 403-60, 517-36.
17. Hansen R. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. In: Maisels MJ, Watchko JF, editors. Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics. Singapore: Harward Academic Publishers; 2000. p. 3-20.
18. Gartner LM. Neonatal Jaundice. Pediatr Rev. 1994; 15: 442-32.
19. Maisels MJ. Neonatal Jaundice. In: Avery G, Fletcher MA, MacDonald MG. (Eds). Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 765-820.
20. Alonso EM, Whittington PF, Whittington SH, Rivard VA. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. J Pediatr 1991; 118(3): 425-30.
21. Stevenson DK, Dennery PA, Hintz SR. Understanding newborn jaundice. Perinatol 2001; 21(1): 521-4.
22. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114(1): 297-316.
23. MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice. In: Taeusch WH, Ballard RA. (Eds). Avery' s Diseases of the Newborn. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2005. p. 1256-66.

24. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L, Abbasi S. Early prediction of subsequent hyperbilirubinemia in term and nearly healthy newborns. Program and Abstracts Ross Special Conference, Hot Topics in Neonatology Abstract Book p. 284-94, Washington DC, .
25. Bracci R, Buonocore G, Garosi G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic study of neonatal jaundice. *Acta Pediatr Scand*.1989;360:87-92.
26. Wong, R., Desandre, G., Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant, 8 th edition. Mosby Elsevier. 2006; p.: 1419–65.
27. Linn, S., Schoenbaum, S. C., Monson, R. R., Rosner, B., Stubblefield, P. G., Ryan, K. J. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 1985; 75(4): 770-774.
28. Newman, T. B., Easterling, M. J., Goldman, E. S., Stevenson, D. K., Laboratory evaluation of jaundice in newborns: frequency, cost, and yield. *American Journal of Diseases of Children*. 1990; 144(3): 364-368.
29. Watchko JF. Identification of neonates risk for hazardous hyperbilirubinemia: Emerging Clinical insights. *Pediatr Clin of North Am*.2009;56:671-87.
30. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, et al. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res*.2004;154(11):1140-7
31. Moore, L. G., Newberry, M. A., Freeby, G. M., Crnic, L. S., Increased incidence of neonatal hyperbilirubinemia at 3,100 m in Colorado. *American Journal of Diseases of Children*. 1984; 138(2): 157-161.
32. Gale, R., Seidman, D. S., Dollberg, S., Stevenson, D. K., Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1990; 10(1): 82-86.
33. Özkan, H., Hiperbilirubinemide Risk Faktörleri. *Güncel Pediatri*, 6, 2008; 119-20.
34. Stratton, J. A., Miller, R. D., Schmidt, P., Effect of maternal parasitic disease on the neonate. *American journal of reproductive immunology and microbiology*.1985; 8(4): 141-142.
35. Friedman, L., Lewis, P. J., Clifton, P., Bulpitt, C. J., Factors influencing the incidence of neonatal jaundice. *Br Med J*. 1978; 1(6122): 1235-1237.

36. Maisels, M. J., Gifford, K., Antle, C. E., Leib, G. R., Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. *Pediatrics*.1988; 81(4): 505-511.
37. Kırımı, E., Tuncer, O., Koçer, M., Ceylan, A., Doğum eylemi sırasında uygulanan farklı dozda oksitosin ve salin solüsyonunun yenidoğan sarılığına etkisi. *Med Netw*. 2003; 9:470.
38. Seidman, D. S., Armon, Y., Roll, D., Stevenson, D. K., Gale, R., Grand multiparity: an obstetric or neonatal risk factor?. *American Journal of obstetrics and gynecology*. 1988; 158(5): 1034-1039.
39. Ding G, Zhang S, Yao D. et al. An epidemiological survey on neonatal jaundice in China. *China Med J(Engl)*.2001;114(4);344-47.
40. Maisels, M. J., Gifford, K., Neonatal jaundice in full-term infants: role of breast-feeding and other causes. *American Journal of Diseases of Children*. 1983; 137(6): 561-562.
41. Maisels, M. J., Gifford, K., Breast-feeding, weight loss, and jaundice. *The Journal of pediatrics*, 1983; 102(1), 117-118.
42. Adams, J. A., Hey, D. J., Hall, R. T., Incidence of hyperbilirubinemia in breast-vs. formula-fed infants. *Clinical pediatrics*. 1985; 24(2): 69-73.
43. SCHNEIDER, A. P. (1986). Breast milk jaundice in the newborn: a real entity. *Jama*. 255(23): 3270-3274.
44. Gartner LM, Herschel M. Jaundice and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* 48:389–399, 2001
45. Vural M. Bilirubin Nörotoksitesi. *Güncel Pediatri* 2008;6:112-113.
46. Bhutani, V. K., Johnson, L., Sivieri, E. M., Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999; 103(1): 6-14.
47. Kültürsay, N.,Nedenler ve Tanı. *Güncel Pediatri*. 2006; 2: 21-5.
48. Maisels MJ., Baltz RD., Bhutani V., et al. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, *Pediatrics*, 2004; 114: 297-316.

49. Sivaslı E. Yenidoğan bebeklerde uzamış sarılık. Gaziantep Tıp Dergisi.2009;15(2):49-55.
50. Wu TW, Dappen GM, Powers DM. et al. The Kodak Ektachem clinical chemistry slide for measurement of bilirubin in newborns: principles and performance. Clin Chem.1982;28(12):2366-72.
51. Maisels MJ, Pathak A, Nelson NM, Nathan DG, Smith CA. Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants.J Clin Invest.1971; 50 :1-8.
52. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. Acta Paediatr Scand.1989;360:101-7.
53. Poland RL. Breast-milk jaundice. J Pediatr.1981; 99(1): 86-8.
54. Rosenthal P, Sinatra F. Jaundice in infancy Pediatr Rev.1989;11:79-86.
55. Slusher TM, Vreman HJ, McLaren DW, Lewison LJ, Brown AK, Stevenson DK.Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and carboxyhemoglobin concentrations associated with bilirubin-related morbidity and death in Nigerian infants. J Pediatr 1995; 126: 102-108.
56. Johnson JD, Angelus P, Aldrich M, Skipper BJ. Exaggerated jaundice in Navajo neonates: The role of bilirubin production. Am J Dis Child 1986; 140: 889-890.
57. Fischer AF, Nakamura H, Uetani Y, Vreman HJ, Stevenson DK. Comparison of bilirubin production in Japanese and Caucasian infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988; 7: 27-29
58. Doyle JJ, Schmidt B, Blanch V, Zipursk A. Hematology. In Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG,eds. Neonatology, pathophysiology and the management of the Newborn. 5 th edition. Philadelphia, JB Lippincott Company;1999.p.1045-92.
59. Özalp İ. Yenidoğan Sarılıkları. Katkı Pediatri Dergisi.1995;16: 667-744.
60. Bowman JM. The management of alloimmune fetal hemolytic disease. In: Maisels JM, Watchko JF,eds. Neonatal Jaundice. London,UK:Harwood Academic Publishers;2000.p.23-6.
61. Yiğit S, Ciliv G, Aygün C, Erdem G. Breast milk beta-glucuronidase levels in hyperbilirubinemia. Turk J Pediatr.2001;43:118-20.

62. Daniels GI, Anstee DJ, Carfron JP, et al. Blood group terminology 1995. from the ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens. Vox Sang 1995;69:265-279.
63. Yiğit Ş. İndirek hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğana yaklaşım. Katkı Pediatri Dergisi 1995;5:680-700.
64. Berhrman R.E, Kliegman R.M. Nelson W. E. Nelson Textbook of Pediatrics.Neonatal hyperbilirubinemia. Saunders Company 2000; 513-519.
65. Mentzer WC, Glader BE. Erythrocyte Disorders in Infancy In: Taeusch HW, Ballard RA(Eds). Avery's Diseases of the Newborn. (7th ed.) Philadelphia: WB Saunders Company,1998,pp 1080-1111.
66. Weinstein L. Irregular antibodies causing hemolytic disease of the newborn. Obstet Gynec Surv 1976;31 :581.
67. Solola A, Sıbaı B, Mason JM. Irregular Antibodies: An assessment of routine prenatal screening. Obstet Gynecol 1983;61:25-29.
68. Alp H, Altınkaynak S, Energin VM, Ceviz N, Selimoglu MA. Yenidoğanda hiperbilirubinemi sorunu: Etyolojik değerlendirme ve tedavi sonuçları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1995; 38:47-55.
69. Aslan Y, Erduran E, Gedik Y, Mocan H, Yıldırım A, Soylu H. İndirekt Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Kell, C ve E Subgrup Uyuşmazlıkları T. Klin. Pediatr 1996; 5:93-98.
70. Ozkaya H, Bahar A, Ozkan A, Karademir F, Gocmen İ, Mete Z. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ABO, RH ve subgrup (Kell, c, e) uyumsuzlukları. Türk Ped Arş 2000; 35: 30-5.
71. Duguid JKM. Antenatal serological testing and prevention of hemolytic disease of the newborn. J Clin Pathol 1997;50:193-196
72. Appelman Z, Lurie S, Juster A, borenstein R. Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-c. Int. J Gynecol Obstet 1990;33:73-75.
73. Caine ME,Mueller-Heubach E. Kell sensitization in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1986;154:85-90.
74. Narlı N. Neonatal hiperbilirubinemi. IX. Ulusal Neonatoloji Kongre Kitabı. Çukurova Üniversitesi Basımevi 1998 ss; 125-142.

75. Champe PC, Harvey RA. Amino Asitlerin Özgün Ürünlere Çevrilişi. Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E (edi). Biyokimya, 2. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 1997;261-264.
76. Atay E,Bozaykut A,İpek İO.Glucose-6-phosphatedehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia.J Trop Pediatr 2005;2:56-58
77. Nair PA, Al Khusaiby SM. Kernicterus and G6PD deficiency-a case series from Oman. J Trop Pediatr 2003;49(2):74-7.
78. MacDonald MG. Hidden risks: early discharge and bilirubin toxicity due to glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. Pediatrics 1995;96(4):734-8.
79. Say B, Ozand P, Berkel I, Çelik N. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. Acta Paediatr 1965;54:319.
80. Katar S, Devecioğlu C, Özel A, Sucaklı İ. Kan değişimi yapılan yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etyolojisinin değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi.2006;33(3):174-7.
81. Jacqueline HC, Bernadette FR. Clinical Hematology Atlası. W.B. Saunders Company, Philadelphia,1999;127.
82. Jeffares, M. J., A multifactorial survey of neonatal jaundice. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1977; 84(6): 452-455.
83. Connoley, G., Menahem, S., A possible association between neonatal jaundice and long-term maternal lithium ingestion. *The Medical journal of Australia*. 1990; 152(5): 272-273.
84. Black VD, Lubchenco LO, Koops BL, et al. Neonatal hyperviscosity randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on long-term outcome. Pediatrics.1985;75:1048-53.
85. Xinias I, Demertzidou V, Mavroudi A, Kollios K, et al. Bilirubin levels predict renal cortical changes in jaundiced neonates with urinary tract infection. World J Pediatr.2009;5(1):42-5.
86. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. Acta Paediatr Scand.1985;74:925-33.

87. Rudolph JA, Balistreri WF. Metabolic diseases of the liver. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (Eds) Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2003. p.1319-23.
88. Berry GT. Inborn errors of carbohydrate ammonia, aminoacid and organic acid metabolism. In: Taeusch HW, Ballard RA, editors. Avery's disease of the newborn. Philadelphia: WB Saunders;1998.p.245-74.
89. Maisels MJ. Jaundice. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds.): Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 768-846
90. Morecki R. Conjugated hyperbilirubinemia. In: Fanaroff AA, Martin RJ. (Eds), Neonatal perinatal medicine diseases of the fetus and infant. 7th ed. Mosby Year Book. 2002;1419-66.
91. Notorianni L. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. Clin Pharmacokinet 18.20-36, 1990.
92. Ip S, Chung M, Kulig J, et al. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics.2004;114:130-53.
93. Volpe JJ. Bilirubin and brain injury. In: Volpe JJ. (Eds). Neurology of the newborn. Philadelphia: WB Saunders; 2001: p.521-46.
94. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK: Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med 2001;344:581–590.
95. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. Pediatrics; 1992 89(5):809–818.
96. Knudsen A, Brodersen R: Skin colour and bilirubin in neonates. Arch Dis Child.1989 64(4):605-9.
97. Riskin A, Weinger MA, Bader D. How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns. Clin Pediatr.2003;42:153-8.
98. Gürsoy T, Yigit S. Yenidogan sarılığı. Hacettepe Tıp Dergisi.2004;35:143-53.
99. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate – glucuronosyltransferase gene:

a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 46:21-26, 1998.

100. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics*. 1994; 94 :558 –562.
101. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995 96:(4 pt1):730–733,
102. Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants. *Clin Perinatol* 1990 17: 331–358.
103. Gartner LM, Herrarias CT, Sebring RH. Practice patterns in neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1998101(1 pt 1):25–31,
104. Bhutani VK, Vilms RH, Hamerman-Johnson L. Universal bilirubin screening for severe neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2010 30:S6-S15.
105. Alpay F. Sarılık. İç: Yurdakök M, Erdem G, editörler. Neonatoloji. 2.baskı. Ankara, Türk Neonatoloji Derneği. Alp Ofset;2004.s.559-79.
106. Ennever JF. Blue light, green light, white light, more light: Treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1990;17(2):467-81.
107. De Carvalho M, De Carvalho D, Trzmielina S, Lopes J, Hansen TW. Intensified phototherapy using daylight fluorescent lamps. *Acta Paediatr* 1999;88(7):768-71.
108. Karagol BS, Erdeve O, Atasay B, Arsan S. Efficacy of Light Emitting Diode phototherapy in comparision to conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2007 60(1):31-34.
109. Tribelli C, Ostrow JD. New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism. Report of the international bilirubin workshop, April 6-8, 1989, Trieste, Italy. *Hepatology* 11.303-313, 1990.
110. Neyzi O, Ertuğrul T, *Pediatric Cilt1*, Nobel Tıp Kitabevi 2002:402-420.
111. Watchko JF. Exchange transfusion in the management of neonatal hyperbilirubinemia.In: Maisels MJ, Watchko JF. Neonatal jaundice

- monographs in clinical pediatrics. Singapore: Harward Academic Publishers;2000;169-76.
- 112.** Hansen TWR. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics*.2000;106:e15.
 - 113.** Neoanatal jaundice and kernicterus. American Academy of Pediatrics Subcommitteon Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*.2001;108:763-5.
 - 114.** Maisels MJ: Epidemiology of neonatal jaundice. In: Maisels MJ, Watchko JF, editors. Neonatal Jaundice. Monographs in Clinical Pediatrics. Amsterdam, The Netherlands: Harwood academic publishers;2000;37-49.
 - 115.** Jackson JC. Adverse events associated with Exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997 99:724-724.
 - 116.** Maisels MJ. Is Exchange transfusion for hyperbilirubinemia in danger of becoming extinct? *Pediatr Res* 45:210A, 1999.
 - 117.** Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the Term Newborn. *American Family Physician* 2002 65(4):599-606
 - 118.** Rennie J, Burman-Roy s, Murphy MS. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010 340(May):340-342.
 - 119.** Kappas A, Drummond GS, Henschke C, Valeas T. Direct comparision of Snmesoporphyrin, an inhibitor of bilirubin production, and phototherapy in controlling hyperbilirubinemia in term and near-term newborn. *Pediatrics* 1995 95(4):468-474.
 - 120.** Caglayan S, Candemir H, Aksit S, Kansoy S, Asik S, Yaprak I. Superiority of oral agar and phototherapy combination in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1993 92:86-89.
 - 121.** Vural, M., Bilürubin Nörotoksisitesi. *J Curr Pediat*. 2008; 6: 1.
 - 122.** Oran O, Gurakan B. Bilirubin Metabolizması. *Katkı Pediatri Dergisi*.1995;16:667-9.
 - 123.** Watson R. Hyperbilirubinemia. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2009;21:97-120.
 - 124.** Maisels M.J. Jaundice neonatology, Fourth Edition , (Eds):Avery G.B, Pletcher M.A., Mac Donald M. G. ,J.B. Lippincott Company 1994; 630-725.

125. Okan F, Köymen G, Cevahir E, Nuhoglu A. Sağlıklı term yenidoğanlarda hiperbilirubinemi sıklığı ve risk faktörleri. Türkiye Klinikleri J Pediatr.2006;15:144-50.
126. Knudsen A, Ebbesen F. Cephalocaudal progression of jaundice in newborns admitted to neonatal intensive care units. Biol Neonate 71:357-61, 1997.
127. Ahlfors CE, Wennberg RP. Bilirubin-albumin binding and neonatal jaundice. Semin Perinatol.2004;28(5):334-39.
128. Özmert E, Erdem G. İndirekt hiperbilirubinemi ve nörotoksisite. Katkı pediatri dergisi 1995;16:701-707.
129. Osborn LM, Reiff ML, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate. Pediatrics 1984;73:520-525.
130. Frisberg Y, Zelcovic I, Merlob P. Hyperbilirubinemia and influencing factors in term infants. Israel J Med Science 1989;25:28-31.
131. Karagol BS, Zenciroglu A, Okumus N, Karadag N, Dursun A, Hakan N. Hemolytic disease of the newborn caused by irregular blood subgroup (Kell, C, c, E, and e) incompatibilities: report of 106 cases at a tertiary care centre. Am J Perinatol 2012;29:449-454.
132. Rubo J, Albrecht K, Lasch P, Laufkötter E, Leititis J, Marsan D, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. J Pediatr. 1992;121:93-7.
133. Sarici SU, Alpay F, Yeşilkaya E, Ozcan O, Gokcay E. Hemolytic disease of the newborn due to isoimmunization with anti-E antibodies: a case report. Turk J Pediatr 2002; 44(3): 248-50.
134. Wu KH, Chu SL, Chang JG, Shih MC, Peng CT. Haemolytic disease of the newborn due to maternal irregular antibodies in the Chinese population in Taiwan. Transfus Med 2003; 13(5): 311-4.
135. Deveci, N.(2003) İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ABO,RH ve subgrup uyumsuzlukları. Yayınlanmamış Uzmanlık tezi. Kayseri: EÜ. Tıp Fakültesi.
136. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. CMAJ 2006; 175: 587-90.

137. Moise Kenneth J. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:207-214.
138. Tiblad E, Kublickas M, Ajne G et al. Procedure-related complications and perinatal outcome after intrauterine transfusions in red cell alloimmunization in Stockholm. *Fetal Diagn Ther* 2011;30:266-273.
139. Vucinovic M, Jadric H, Karelavic D, Roje D, HasplHundrić Z, Hrgović Z, et al. Haemolytic disease of the newborn-from a mother with anti-Kell, anti-E and antiVel anti-erythrocyte alloantibodies. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2004; 208: 197-202.

