

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**YENİDOĞAN SARILIKLARINDA ETYOLOJİK FAKTÖRLERİN
ARAŐTIRILMASI**

T 49330

UZMANLIK TEZİ

R. Yüksel GÜRSEL

Tbp. Yzb.

ANKARA - 1996

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanlığı'nın 01.03.1996 gün ve 0530-94-22 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Hiperbilirubinemi, yenidoğan döneminin en sık karşılaşılan sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Fizyolojik sınırlar içinde zarar vermemesine karşın, patolojik düzeylerdeki sarılık uygun biçimde takip ve tedavi edilmez ise merkezi sinir sistemi hasarına yol açabilir.

Bu çalışma 1988-1996 yılları arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesine hiperbilirubinemi nedeni ile yatan yenidoğanları etyolojik faktörler yönünden incelenmesini amaçlamaktadır.

Uzmanlık öğrenciliğim dönemimde bilgi ve deneyimlerinden her zaman istifade ettiğim ve yetişmemde büyük emekleri geçen çok değerli hocalarım Em.Prof.Tbp.Tuğg. Şakir TANINDI ve Prof. Tbp. Kd. Alb. Erdal GÖKÇAY başta olmak üzere; hocam Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Okan ÖZCAN'a, Doç. Tbp.Kd. Alb. Engin KACAR'a, Doç. Hv. Tbp. Yb. Faruk ALPAY'a ve her türlü sıkıntımıza çare arayan Kliniğimizin Yardımcı Doçentlerinden Tbp. Bnb. Rıdvan AKIN'a, Tbp.Yb. Mustafa Koray LENK'e, Tbp. Kd. Yzb. A.Emin KÜREKÇİ'ye, diğer uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, katkılarından dolayı Dr. Mahir GÜLEÇ'e ve çalışmalarımda desteğini esirgemeyen sevgili eşime teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Yüksel GÜRSEL

Eylül 1996

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	27
ÖZET.....	34
İNGİLİZCE ÖZET.....	35
KAYNAKLAR.....	36

GİRİŞ

Neonatal hiperbilirübinemi, yenidoğan döneminde en sık görülen sorunlardan biridir. Hiperbilirübinemi hakkında sayısız araştırma yapılmış olsa da nedenleri tam olarak ortaya konulamamıştır. Matür bebeklerin %60'ında, prematür bebeklerin %80'inde ilk yedi gün içerisinde hiperbilirübinemi görülür. Tedavi gerektirecek bilirübin düzeyleri yenidoğan bebeklerin ancak %10-20'sinde saptanır (4,9,16,22,29,36,38).

Hiperbilirübineminin önemi merkezi sinir sistemi üzerine yaptığı hasar nedeniyledir. Fizyolojik sarılık zarar vermemesine rağmen, patolojik düzeylerdeki sarılık uygun şekilde takip ve tedavi edilmezse kernikterusa neden olabilir (4,9,29, 31,38).

Neonatal hiperbilirübinemi oluşmasında çeşitli etyolojik faktörler ile risk faktörleri rol oynar. Etyolojide ABO ve/veya Rh uygunsuzluğu, enfeksiyon, prematürite, düşük doğum ağırlığı, polistemi, kapalı kanamalar, neonatal enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar ve intestinal obstrüksiyon gibi nedenler sorumludur. Cinsiyet, ırk, erken doğum, yetersiz sıvı veya kalori alımı, doğum şekli, erken membran rüptürü, anneye ve yenidoğana uygulanan ilaçlar ve düşük doğum ağırlığı ise risk faktörleridir (4,7,9,13,14,15,23,28,38).

Bu çalışmada amacımız 8 yıllık bir süre içinde kliniğimizde hiperbilirübinemi nedeni ile yatan yenidoğanlarda etyolojik faktörlerin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Sağlıklı bir erişkinde serum bilirübini 1 mg/dl'den daha azdır. Erişkinlerde serum bilirübini 2 mg/dl'den fazla olması durumunda sarılık farkedilirken, yenidoğanlarda damarsal dağılımın özelliği nedeniyle 5-7 mg/dl'nin üzerindeki serum bilirubin değerlerinde sarılık gözle görülür hale gelir. Önce yüz derisinden özellikle nazolabial kıvrımlarda fark edilir. Gövde derisinde 10 mg/dl'de, ayak tabanı ve avuç içlerinde ise 15 mg/dl'yi geçince sarılık görülür. Sarılık yaşamın ilk haftasında, zamanında doğan bebeklerin %50-60'ında ve prematurelerin %80'inde gözlenmektedir. Tüm bebeklerin yaklaşık olarak %6-8'inde bilirubin 15 mg/dl'nin üzerindedir (4,23,29,31,38,43).

BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Bilirubin Oluşumu

Bilirubin Hem katabolizmasının son ürünü olup, başlıca kaynağı hemoglobindir. Yenidoğan bebeklerde günlük bilirubinün %75'i dolaşımdaki eritrositlerin yıkımından, %25'i ise aktif olmayan eritropoezden kaynaklanır. Retiküloendotelyal sistemde 1 g. hemoglobinin yıkılmasıyla 35 mg bilirubin oluşur (23,28).

Hem'in bilirübine dönüşümünde ilk adım mikrozomal hemoksijenazın α -metan köprüsünü açmasıyla gerçekleşir. Bu reaksiyondan karbonmonoksit ile ilk safra pigmenti olan biliverdin oluşur. Açığa çıkan karbonmonoksit solunumla akciğerlerden atılır. Atılan bu karbonmonoksitin miktarı bilirubin yapım hızı hakkında bilgi verir. Bilirubin sentezinin ikinci adımı, NADPH'ye (Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat) biliverdin redüktaz tarafından gerçekleştirilir ve biliverdin bilirubin haline indirgenir. Bilirubin IX, insanlarda doğal olarak oluşan izomerdir (28,38).

Suda çözünebilir, dolayısıyla karaciğer ve böbreklerden kolayca atılabilecek, üstelik toksik olmayan bir madde olan biliverdinin nasıl olupta

taşınması ve işlenmesi zor, hem de toksik olabilen bir maddeye çevrildiği tam olarak anlaşılamamıştır (28). Son yıllarda yapılan araştırmalar bilirübinin yenidoğanda antioksidan rol oynadığını göstermektedir (3).

Erişkinde günde 3-4 mg/kg bilirübin üretimi varken, normal bir yenidoğanda ise bilirübin üretimi 6-10 mg/kg'dır. Yenidoğanda eritrosit kitlesinin erişkinlerden fazla olması, eritrosit yaşam süresinin 80-90 gün gibi kısa olması ve bilirübin yapımının yaşlı eritrositlerden daha çok diğer kaynaklardan sağlanması yenidoğanlarda günlük bilirübin üretiminin fazla olmasını açıklamaktadır (23,31).

Bilirübinin Taşınması

Konjuge olmamış bilirübin retiküloendotelial sistemden ayrılarak plazmaya geçer ve dolaşımda albümine bağlanarak taşınır. Bir molekül insan albümini en az iki molekül bilirübin bağlar ve bu bağlanma bilirübinin plazmada erirliğini artırır. İlk bilirübin molekülünün albümine bağlanması ikinci molekülün bağlanmasından daha güçlüdür. Albümine gevşek bağlanma bilirübin toksisitesine eğilimi arttırmaktadır. Albümine bağlı bilirübin kan-beyin bariyerini aşamaz ve toksik değildir (23,29,31).

Hepatik Tutulum

Karaciğer parankim hücreleri selektif ve yüksek etkili şekilde bilirübini plazmadan uzaklaştırma kapasitesine sahiptir. Konjüge olmamış bilirübin karaciğer hücrelerine girişi zar ya da sitoplazmik reseptörlerin yardımı olsun olmasın genel olarak enerji gerektirmeyen pasif bir diffüzyon biçiminde olmaktadır. Bu diffüzyon iki yönlüdür ve hepatositte plazmaya, reaksiyona girmemiş bilirübin akışı da mevcuttur. Hücre içinde taşınımı, ligandin proteinlerle (örneğin; Y proteini, glutathion S, transferaz B) ve muhtemelen diğer sitozolik taşıyıcı proteinlere bağlanma ile gerçekleşir. Fenobarbital uygulaması ligandin konsantrasyonunu dolayısıyla intrasellüler bilirübin bağlanmasını artırır(23,28).

Konjugasyon ve Ekskresyon

Hidrojen bağlı konformasyonu nedeni ile unkonjuge bilirubin nonpolardır ve Ph-7.4'te sıvılarda çözünmez. Atılımı için bilirubin suda erir yani konjuge hale getirilmesi gerekir. Bu durum bilirubin enzimatik yolla; şeker ve glukuronik asit ile birleştirip suda daha çok çözünen yeni pigment oluşturulması şeklinde yapılır. Yeterli polar hale geldikten sonra safra ve böbreklerden atılır. Glukuronik asit ile esterefikasyonu sonucu bilirubin bir veya iki formasyonu meydana gelir, bunlar; bilirubin monoglukuronit veya diglukuronittir. Diglukuronit formu propiyonik asit yan zincirinde karboksil grubunun C₈ ve C₁₂'nin ikisinin esterleşmesi ile meydana gelir (28).

Monoglukuronit formu, kaba ve düz endoplazmik retikulumda yerleşmiş hepatik üridindifosfoglukuronil transferaz (UDPGT) enzimi tarafından katalize edilir (23).

Bilirubin diglukuronit insan safrasının major pigmentini oluşturmaktadır. Konjugasyondan sonra bilirubin karaciğer hücreleri tarafından süratle atılır. Safra yollarındaki bilirubin konsantrasyonu, hepatosit sitoplazmasının yaklaşık yüz katı kadardır ve safraya bilirubin atılımına karşı büyük bir konsantrasyon gradienti vardır. Bu nedenle atılım enerji gerektiren bir olaydır. Safra ile barsağa atılan bilirubin büyük bir kısmı özellikle Clostridium perfringens ve Esherischia coli gibi bakteriler tarafından sterkobilinojen, sterkobilin, ürobilinojen ve ürobiline çevrilir. Çok az bir kısmı da barsakta bulunan betaglukuronidaz enzimi ile tekrar indirek bilirubine çevrilerek enterohepatik dolaşımla karaciğere gelir ve bilirubin yükünü arttırır (29,34).

YENİDOĞAN SARILIKLARININ ETYOLOJİSİ

A. Fizyolojik sarılık

B. Hemolitik hastalıklar

1. Fetomaternal kan grubu uyumsuzlukları

ABO, Rh ve diğerleri

2. Herediter sferositoz

3. Eritrosit enzim eksiklikleri

G-6PD, Pirüvat kinaz ve diğerleri

4. Orak hücreli anemi

5. Talasemialar

6. Vitamin K₃, nitrofurantoin, sülfonamidler ve penisilin gibi ilaçlar

C. Polistemi

D. Kapalı kanamalar

Sefalhematom, intrakranial kanamalar ve ciltte ekimoz

E. Konjenital veya neonatal enfeksiyonlar

Sepsis

TORCH

F. Kalıtsal glukuronil transferaz enzim eksiklikleri

1. Tip I (Crigler Najjar sendromu)

2. Tip II (Arias sendromu)

G. Metabolik Bozukluklar

1. Anne sütüne bağlı sarılık

2. Galaktozemi

3. Ailesel sarılık
4. Kalıtsal fruktoz intoleransı
5. Tirozinemi
6. Hipotiroidi
7. Hipermetioninemi
8. Lucey Driscoll
9. Diabetik anne bebeği

H. Enterohepatik dolaşım artması

1. Kan yutulması
2. Pilor stenozu
3. Barsak stenozu
4. Mekonyum ileusu
5. Konjenital megakolon
6. Anüler pankreas
7. Açlık ve diğer nedenlere bağlı hipoperistaltizm

İ. Diğer nedenler

1. Kistik fibrosis
2. α -1 antitripsin eksikliği
3. Prematürite
4. Kalp yetmezliği
5. Total Parenteral Nütrisyon
6. Safra asitleri
7. İnfantil Gaucher hastalığı
8. Rotor sendromu
9. Gilbert sendromu (23)

Fizyolojik Hiperbilirübinemi

Yenidoğanların tümünde serum indirek bilirübin düzeyi 2 mg/dl'yi aşar. Bu seviye zamanında doğan bebeklerde yükselerek 2-4. günlerde 6-8 mg/dl'lik pik düzeylerine ulaşmakta ve daha sonra düşmektedir. Zamanında doğanlarda fizyolojik sınırın üst düzeyi 12 mg/dl'dir. Prematür yenidoğanlarda bilirübin 5-7. günlerde 10-12 mg/dl'lik pik düzeylerine erişir ve takiben düşer. Prematürlerde üst sınır 15 mg/dl'dir. Yenidoğanda görülen bu sarılık tablosuna fizyolojik hiperbilirübinemi adı verilir (4,23,31,32,38).

Fizyolojik Hiperbilirübinemi Mekanizmaları

A. Karaciğerde artmış bilirübin yükü

1. Erişkinlere kıyasla bebeklerde kilo başına düşen eritrosit volümü yüksektir.
2. Erişkinlerde eritrosit ömrü 120 gün iken fetal eritrositlerde 80-90 gündür.
3. Enterohepatik dolaşımda artma
4. Erken işaretlenmiş bilirübinde artma

B. Bilirübinin plazmadan karaciğere yetersiz alınımı

1. Azalmış Y proteini
2. Y ve Z proteinlerinin diğer anyonlarla bağlanması
3. İik 48-72 saatte yetersiz kalori alınımı

C. Bilirübinin yetersiz konjugasyonu

1. UDPGT aktivitelerinde azalma

D. Bilirübinin atılımında azalma (4,23,29)

Hiperbilirubinemi etyolojisinde yukarda saydığımız nedenlerin yanında birtakım risk faktörleri de rol oynamaktadır. Bu risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir (29).

Tablo 1. Yenidoğan sarılığının epidemiyolojisi

Faktörler	Serum Bilirubin Düzeylerine Etkileri		
	Artıranlar	Azaltanlar	Etkisi Olmayan
İrk	Doğu Asyalı Native Amerikalı Yunanlı	Afro-Amerikan	
Genetik veya ailesel	Daha önce sarılıklı doğum		
Maternal	Primipar (?) Yaşlı anne Diabet Hipertansiyon Oral kontraseptif İlk trimestir kanamaları Çinko düzeyinde azalma	Sigara	
Anneye uygulanan ilaç	Oxitosin Diazepam Epidural anestezi Prometazin	Fenobarbital Meperidin Rezerpin Aspirin Kloral hidrat	Betaadrenerjik ajanlar

		Heroin	
		Fenitoin	
		Alkol	
		Antipirin	
Gebelik ve doğum	Erken Membran Ruptürü		Fetal Distres
	Forseps		Düşük APGAR
	Vakum		
	Makadi doğum		
Bebek	DDAB (Düşük doğum ağırlıklı bebek)		
	Prematürite		
	Erkek		
	Gecikmiş kordon klempi		
	Yüksek kordon bilirubin düzeyi		
	Gecikmiş mekonyum pasajı		
	Anne sütü		
	Az kalori alımı		
	Kilo kaybı		
	Düşük serum çinko ve magnezyum düzeyi		
Bebeğe ilaç	Kloral hidrat		
Diğer	Yüksek rakım		

Maternal Faktörler

Sigara : Birçok çalışmada gösterilmiştir ki gebelik boyunca sigara içen annelerin bebeklerinde içmeyenlere göre daha düşük bilirubin değerlerine sahiptirler (12,29).

Diabet: İnsüline bağımlı diabetli annelerin bebekleri kontrol grubuna göre daha fazla sarılık olma şansına sahiptirler. İneffektif eritropoez ve polisitemi bu bebeklerde sarılıktan sorumlu tutulabilirler. İlave olarak bu annelerin sütlerinde betaglukuronidaz üç kat daha fazla bulunmuştur. Bu da bilirubinün enterohepatik sirkülasyonunun artmasını sağlar (19,29,34).

Diğer Faktörler : Hiperbilirubinemi primipar annelerin bebeklerinde daha sık ortaya çıktığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yine bazı çalışmalarda genç annelerin bebeklerinde daha düşük bilirubin düzeyleri saptanmıştır (15,29,34).

Doğum Şekli : Vajinal yolla doğan matür yenidoğanların sezeryanla doğanlara göre ilk bir hafta içerisinde daha yüksek bilirubin seviyelerine sahip oldukları bildirilmiştir (14,20,29).

Forseps ile vakum ekstraksiyon karşılaştırmasında sarılık riskinde artış gösterilememiştir. Buna rağmen, yapılan epidemiyolojik çalışmalarda müdahaleli doğumlarda hiperbilirubinemi riskinin arttığı saptanmıştır (29).

Doğum Ağırlığı ve Gebelik Yaşı : Düşük doğum ağırlıklı ve prematür bebekler hiperbilirubinemi için oldukça yüksek risk taşırlar. Sınırdaki prematür bebekler bile zamanında doğanlara göre daha fazla hiperbilirubinemi riski taşırlar. Bu risk 37. gebelik haftasında doğarlarda bile zamanında doğarlara göre dört kat fazladır (7,13,14,15,16).

Cinsiyet : Erkek bebekler kız bebeklere göre daha yüksek hiperbilirubinemi riski taşıdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir, fakat, fizyopatolojisi açıklanamamıştır. (13,14,27,29,36).

Beslenme, Kilo Kaybı ve Kalori Alımı : Kalori alımının bilirubin metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Düşük kalori alımı yüksek bilirubin düzeyi ile ilişkilidir. Erken beslenmenin intestinal geçiş zamanını azalttığı ve

bilirubinun enterohepatik sirkülasyonunu önlediği bilinmektedir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ilk saatlerde beslenmeleri ile 12-48 saat sonra beslenmelerinden daha düşük bilirubin düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir. 120 kcal/kg/gün ile beslenen bebekler 60 kcal/kg/gün ile beslenen bebeklere göre daha düşük bilirubin düzeylerine sahiptir. İlk günlerdeki kilo kaybı ile yüksek bilirubin düzeyleri arasında belirgin ilişki mevcuttur (2,6,11,27,29,30).

Anne Sütü ve Sarılık: Hiperbilirubinemi insidansının artışı ile anne sütü ile beslenme arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. 1963-1964 yıllarında hiperbilirubinemi ile sarılık arasında ilişki tanımlanmıştır. Sağlıklı miadında yenidoğanlarda ilk bir haftada görülen sarılığın 2. ve 3. haftaya kadar devam ettiği, 10-30 mg/dl gibi düzeylere ulaştığı gösterilmiştir. Anne sütüne devam edilirken yüksek bilirubin düzeylerinin 4-10 gün kadar devam ettiği sonra yavaşça azaldığı, normal düzeylere 3-12 haftada ulaştığı gösterilmiştir. Eğer anne sütüne ara verilirse 48 saat içinde serum bilirubin düzeyleri düşer. Anne sütü ile beslenmeye bağlı sarılık erken (2-4. günlerde) veya geç (4-7.günlerde) görülebilir (3,7,12,24,35,38).

Anne Sütü ile Oluşan Sarılığın Patogenezi :

Bilirubinun karaciğerden klirensini azaltanlar :

- . Azalmış kalorik alım
- . Anne sütündeki inhibitör maddeler:
 - pregnandiol, serbest yağ asitleri
- . Bilirubinun barsaktan emiliminin artması
- . Mekonyum pasajının geçikmesi
- . Ürobilinojen yapımında azalma
- . β -Gluluronidaz (29)

HİPERBİLİRÜBINEMİ TEDAVİSİ

Yenidoğan dönemindeki sarılıkların çoğu benign karakterlidir. Herhangi bir tedaviye gerek kalmadan, spontan olarak geriler ve kaybolur. Az bir kısmında çeşitli tedavi metodları uygulamak gerekir. Hiperbilirübinemide, tedavinin amacı etyoloji ne olursa olsun bilirübin konsantrasyonunun nörotoksisiteye sebep olacak düzeye yükselmesini önlemektir. Bu arada sebep tespit edildiğinde mümkünse tedavi edilir (23). Hiperbilirübinemi tedavisinde uygulanan üç yöntem vardır:

1- Fototerapi

2- Kan değişimi

3- Farmakolojik ajanlar.

Fototerapi

Bilirübinin fotolabil olduğu 1938 yılında anlaşılmasına rağmen, bu özelliğinden tedavide faydalanılması, 1958 yılında Cremer ve arkadaşları tarafından güneş ışını gören bebeklerin sarılığının daha süratle azaldığının farkedilmesi ve artifisyel ışık kaynağı kullanılarak bu durumun ispat edilmesi ile başlamıştır. Daha sonra tüm dünyada yenidoğan sarılıklarının korunma ve tedavisinde önemli bir yer almıştır (23,41,42).

Günümüzde fototerapi, nonhemolitik hiperbilirübinemili bebeklerde bilirübin seviyesini uzun süre düşük tutmada kan değişiminden daha etkilidir. Hemolitik sarılıklarda da klinik gidişi önemli ölçüde etkiler ve kan değiştirme ihtiyacını belirgin şekilde azaltmıştır. Profilaktik uygulamada da ilk hafta içerisinde görülebilen sarılık oranını %30-50 azalttığı bildirilmiştir (44).

Fototerapinin etkinliği sadece bilirübin seviyesini düşürmesi değil, aynı zamanda mevcut bilirübini detoksifiye etmesidir (23,31). Fototerapi endikasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Fototerapi endikasyonları

Doğum Ağırlığı	Koşul	Bilirubin düzeyi
1500 g	serum bilirubin düzeyine bakılmaksızın ilk 24 saat	
1500-1999 g	hemoliz yok ise	10 mg/dl
	hemoliz var ise	8 mg/dl
2000-2499 g	hemoliz yok ise	12 mg/dl
	hemoliz var ise	10 mg/dl
2500 g ve üzeri		15 mg/dl

Fototerapi etkin ve yaygın bir şekilde kullanılmasına rağmen etki mekanizması net bir şekilde açıklanamamıştır. Günümüzde bilirubinün ışığı absorbe ettiği, bunun sonucunda daha az lipofilik, suda eriyebilen ve vücuttan uzaklaştırılması için konjugasyona ihtiyaç göstermeyen moleküllere dönüştüğü gösterilmiştir (23,29). Bilirubinün ışığı absorbe etmesiyle üç çeşit kimyasal reaksiyon oluşur :

1- Fotooksidasyon, 2- Şekilsel izomerizasyon, 3- Yapısal izomerizasyon

Fototerapinin tedavi başarısını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunların bir kısmı seçilen tedavi uygulamasına, bir kısmı tercih edilen teknik özelliğe bağlıdır. Bazı yazarlar sürekli fototerapi uygulamasının, aralıklı uygulamaya nazaran daha etkili olduğunu iddia ederken bazıları tersini savunmuştur (42,44). Fototerapi etkinliğinde rol oynayan diğer bir etken de ışığa maruz kalan vücut yüzeyidir. Bebeğin hem ön tarafına hem de sırtına fototerapi uygulanması tek taraftan uygulamaya göre aynı ışık dozunda daha iyi sonuçlar vermiştir (29,42) Fototerapinin optimal etkinliğinin dalga boyu 425-475 nm dağılımında, şiddeti ise $40 \mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olarak bulunmuştur (8,23,29,41).

Fototerapi 35 yıldan fazla süredir milyonlarca bebeğe uygulanmasına rağmen henüz ciddi fototerapi toksisitesine rastlanmamıştır (42,47).

Kan Değişimi

Kan değişimi bebek kanının uygun donör kanı ile değiştirilmesidir. Hemolitik durumlarda hem bilirübini hem de antieritrosit antikörlerini vücuttan uzaklaştırdığı için etkili bir yöntemdir. Yan etkilerinden dolayı belirli endikasyonlarda uygulanır (4,23,29).

Kan değişimi bebek kan hacminin iki misli donör kanı umbilikal vene konan kateter vasıtası ile bebek ağırlığına orantılı hacimlerle alıp vermek suretiyle gerçekleştirilir. Bu işlem sonunda bebek kanının %85'i değiştirilmiş olur. Serum bilirübin düzeyi önceki değer %45'ine düşer. Kan değişiminden sonraki 30 dk içinde %60'ına çıkar (23,29).

Kan değişimi endikasyonları :

Göbek kordonunda;

- 1- Hemoglobinin 12 gr/dl'den az olması
- 2- Retikülosit sayısının %15'ten fazla olması
- 3- Bilirübünün 5 mg/dl'den fazla olması
- 4- Periferik kanda normoblast oranının %10'dan yüksek olması
- 5- Periferde proeritroblast görülmesi
- 6- Fenolsulfoftalein bağlanma kapasitesi düşük olması

Doğumu izleyen ilk iki günde;

- 1- Periferik kanda bilirübünün 20 mg/dl'den fazla olması veya saatte 1 mg/dl'ye yakın hızda artması
- 2- Normal yenidoğan reflekslerinin azalması
- 3- Önceki gebeliklerde kernikterus veya ölü doğum öyküsü
- 4- Doğumdan evvel veya doğum sırasında anoksi
- 5- Doğum öncesi amnios sıvısı incelenmesinde 450 nm'de optik dansitenin artması.

Serum bilirubin düzeyi ve bebeğin doğum tartısı ile yaşı bir arada değerlendirilerek hiperbilirubinemi tedavisinde uygulanacak yöntem seçilebilir (23, 31). Tablo 3'de exchange transfüzyon endikasyonları verilmiştir.

Tablo 3 : Exchange transfüzyon endikasyonları

Vücut tartısı (gr)	Normal bebek (mg/dl)	Hasta bebek*	(mg/dl)
1000 ve altı	10	10	
1001 - 1250	13	10	
1251 - 1500	15	13	
1501 - 2000	17	15	
2001 - 2500	18	17	
2501 ve üzeri	20	18	

* Perinatal asfiksi, asidoz, sepsis, hipotermi, hipoalbüminemi

Kan değişim komplikasyonları :

Kan değişimi sonucu mortalite oranı yapılan total değişim sayısına göre hesaplanır. Genellikle mortalite oranı %1'in altındadır (4,23,29).

Erken komplikasyonlar

Hipokalsemi

Hipoglisemi

Hiperpotasemi

Hava embolisi

Trombüs oluşumu

Asidoz, hipernatremi

Sepsis

Kalp durması

Kalp yetmezliği

Hipotermi

Umbilikal venin kateterle delinmesi

Heparin fazlalığı

Geç Komplikasyonlar

Serum hepatiti

Nekrotizan enterokolit

Portal ven trombusü

Anemi (23, 29)

Farmakolojik Tedavi

a) Bilirubin klirensindeki metabolik aktiviteyi hızlandıranlar:

Fenobarbital; karaciğer hücresinde ligandin konsantrasyonunu artırır. Glukuronil transferaz enzimini uyarır, bilirubin ekskresyonunu hızlandırır. Etkili olması için 3-7 gün süre gerektiğinden tedavide kullanımı kısıtlıdır. Tip II Crigler-Najjar ve Gilbert sendromunda etkilidir.

Henüz deneme aşamasında olan ilaçlar; klofibrat, buculome ve zixoryn'dir.

b) Enterohepatik sirkülasyonu etkileyen ajanlar:

Bunlar barsak lümeninde bağlayan aktif kömür, agar ve polyvinyl pyrolidine'dir.

c) Hem oksijenazı inhibe edenler; metalloporfirinler hemden biliverdin oluşumunu engelleyip, hemin safradan atılımını sağlar.

d) Hemolizin inhibe edilmesiyle bilirubin üretiminin azaltılması; izoimmün hemolitik hastalıklı bebeklerde yüksek doz intravenöz immünglobülin uygulanması ile başarılı sonuçlar alınmıştır (23,29,31).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1.1.1988 ile 1.5.1996 tarihleri arasında GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hiperbilirübinemili 975 yenidoğanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır. Bebekler etyolojide rol oynayabilecek olan faktörler ve mevcut özellikleri yönlerinden değerlendirildi. Bunlar; gebelik yaşı, anne yaşı, kaçınıcı gebelikten doğduğu, doğum şekli, cinsiyeti, doğum ağırlığı, kliniğe kabul ağırlığı, sarılık görülme yaşı, hiperbilirübinemi pik yaşı, kan grupları, hemoglobin, hematokrit, retikülosit değerleri ile hiperbilirübinemi nedenleri olabilecek ABO ve Rh uygunsuzlukları, hipotiroidi, polistemi, enfeksiyon, prematürite, Down sendromu, kan ekstrevasasyonu, belirgin kilo kaybı yönlerinden değerlendirildi. Ayrıca hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve komplikasyonları açısından da değerlendirildi.

Dosyalardan toplanan veriler önce bilgi formlarına aktararak kodlandıktan sonra, kişisel bilgisayarda SPSS 5.0 for Windows paket program ile bilgisayara girilmiş ve değerlendirilmiştir. Sonuçların yorumlanmasında Ki Kare ve t testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Cinsiyet :

Hiperbilirubinemili 975 bebeğin 590'i (%60.5) erkek, 385'i (%39.5) kız olarak tespit edildi. Erkek, kız oranı (590/385) 1.53 olarak bulundu.

Maturite :

975 bebeğin 855'i (%87.7) miadında, 120'si (%12.3) prematür bebek idi.

Tablo 4. Olguların maturite ve cinsiyetlerine göre dağılımları

	Erkek		Kız		Toplam		χ^2	p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Matür	533	62.3	322	37.3	855	87.7		
Prematür	57	47.5	63	52.5	120	12.3		
Toplam	590	60.5	385	39.5	975	100	9.70	0.001

Gebelik sayısı :

Yenidoğan bebeklerin %58.5'i annelerin 1. gebeliklerinden, %29.5'i 2. gebeliklerinden, % 12'si ise 3.ve daha sonraki gebeliklerden doğduğı saptandı.

Doğum şekli :

Bebeklerin 704'ü (%72.2) spontan vajinal yol ile, 182'si (%18.7) sectio ile, 72'si (7.3) müdahaleli doğum (vakum veya forceps) ile, 17'si (%1.7) makadi yol ile doğdukları saptandı. Tablo 5'te olguların doğum şekline göre dağılımlar verilmiştir.

yol ile doğdukları saptandı. Tablo 5'te olguların doğum şekline göre dağılımlar verilmiştir.

Tablo 5. Olguların doğum şekline göre dağılımları

DOĞUM ŞEKLİ	SAYI	%
Spontan vajinal	704	72.2
Sectio	182	18.7
Müdahaleli	72	7.3
Makadi	17	1.7

Doğum kilosu:

Bebeklerin ortalama doğum kilosu 3121 ± 658 g. (1069-4800g.), ortalama kabul kilosu 2928 ± 608 g. (1069-4700g.) idi. Yenidoğanların 48 'i 2500 gramın altında miadında doğan düşük doğum ağırlıklı bebekeler (DDAB) idi.

Hematolojik özellikler ve sarılık görülme yaşı:

Yenidoğanların ortalama hemoglobin değeri 18.32 ± 2.7 g. (7-32 gr.), ortalama hematokrit değeri $\%54.6 \pm 8.3$ (%21-%92), ortalama retikülosit değeri $\%2.8 \pm 2.7$, ortalama yatış bilirübin değeri 17.7 ± 3.9 mg/dl (6.6-45.3), ortalama sarılık görülme yaşı 2.7 ± 1.6 gün (1-9 gün) olarak bulundu. Bebeklerin %10.1'inde 1.gün, %42.5'unda 2. gün, %30.1 'unda 3. gün, %17.5'inde 4. ve daha sonraki günlerde sarılığın aile tarafından farkedildiği saptandı. 28 kan uyuşmazlığı olan olguda direk antiglobülin testi pozitif olarak saptandı.

Yenidoğanların ortalama hemoglobin değeri 18.32±2.7 g. (7-32 gr.), ortalama hematokrit değeri %54.6 ± 8.3 (%21-%92),ortalama retikülosit değeri %2.8 ± 2.7, ortalama yatış bilirubin değeri 17.7 ± 3.9 mg/dl (6.6-45.3), ortalama sarılık görülme yaşı 2.7 ± 1.6 gün (1-9 gün) olarak bulundu. Bebeklerin %10.1'inde 1.gün, %42.5'unda 2. gün, %30.1 'unda 3. gün, %17.5'inde 4. ve daha sonraki günlerde sarılığın aile tarafından farkedildiği saptandı. 28 kan uyuşmazlığı olan olguda direk antiglobülin testi pozitif olarak saptandı.

Etyoloji :

Hiperbilirubinemili yenidoğanların nedenleri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Olguların hiperbilirubinemi nedenleri

ETYOLOJİ	SAYI	%
ABO	207	21.23
Prematürite *	120	12.3
Kilo kaybı ^Ω	105	10.7
Rh uygunsuzluğu	69	7.07
Düşük doğum ağırlığı	48	4.9
Diğer nedenler ^Ψ	38	3.89
ABO+Rh uygunsuzluğu	29	2.97
Polistemi	27	2.7
Enfeksiyon ^φ	26	2.6
Kan Ekstravazasyonu	9	0.92
Nedeni açıklanamayan	297	30.54

* 37. Gebelik haftasında ve daha önce doğan bebekler

φ Sepsis ve üriner enfeksiyon

Ψ 6 olgu down sendromu, 3 olgu hipotiroidi, 2 olgu G6PD noksanlığı, 7 olgu diabetik anne bebeği, 1 olgu kistik fibrosis, 2 olgu hipoalbünemi, 3 olgu konjenital malformasyon, 1 olgu neonatal hepatit, 1 olgu subgrup uyuşmazlığı, 1 olgu akut böbrek yetmezliği, 1 olgu duedonal obstrüksiyon, 9 olgu hipoglisemi, 1 olgu ITP'yi kapsamaktadır.

Ω %3/kg/gün'de fazla kilo kaybı olan yenidoğanlar

Doğum şekli ve yatış bilirubin düzeyi:

Doğum şekillerine göre ortalama bilirubin düzeyleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Doğum şekli ve ortalama yatış bilirubin düzeyleri

Doğum şekli	ortalama bilirubin değeri (mg/dl)
Normal,spontan vajinal	18.0
Sectio	17.0
Müdahaleli	17.9

Normal yolla doğan bebeklerin ortalama bilirubin düzeyi 18.0 mg/dl, sectio ile doğan bebeklerin ortalama bilirubin düzeyi 17.0 mg/dl, müdahaleli doğumla doğan bebeklerin ortalama bilirubin düzeyi 17.9 mg/dl olarak bulundu. Normal ve müdahaleli doğumla dünyaya gelen hiperbilirubinemili bebeklerin serum bilirubin düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı. (p>0.05).

Sectio ve müdahaleli doğumla doğan hiperbilirübinemili bebeklerin bilirübin düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Normal doğum ve sectio ile doğan hiperbilirübinemili bebeklerin bilirübin düzeyleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Kan uyuşmazlığı durumuna göre sarılığın görülme yaşı:

ABO veya Rh uygunsuzluğu bulunan bebeklerin 55'inde (%18) sarılık ilk 24 saat içerisinde görülürken, kan uyuşmazlığı olmayan yenidoğanların 44'ünde (%6) ilk 24 saatte sarılık farkedildiği saptandı. Aradaki fark anlamlı olarak bulundu ($p<0.05$). 2-3. günlerde kan uyuşmazlığı olan bebeklerin 225'de (%72) sarılık görülürken, bu sayı kan uyuşmazlığı olmayan bebeklerde 332 (%58) olarak bulundu. Aradaki fark anlamlı idi ($p<0.05$).

Etyolojilerine göre bilirübin düzeyleri : Yatış Bilirübin düzeyleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Etyolojilere göre bilirübin düzeyleri

Bilirübin düzeyleri mg /dl ve yüzdeleri

	6-15	%	15.1-17.9	%	18-19.9	%	20-23	%	23.1-26	%	26-45	%
	37	17.9	60	29	50	24.2	46	22.2	3	1.4	11	5.4
	12	17.4	21	30.5	20	29	8	11.5	7	10.1	1	1.5
h	5	17.3	10	34.5	8	27.6	4	13.8	2	6.8		
.	71	59.1	29	24.2	10	8.3	2	1.7	8	6.7		
	23	48	12	25	8	17.7	1	3.1	1	2.1	3	4.1
iyon	11	42.3	3	11.5	6	23	3	11.5	1	3.8	2	7.6
yı	14	13.3	31	29.5	39	37.2	17	16.2	2	1.9	2	1.9
ra	2	22.2	3	33.3	3	33.3	1	1.2				
mi	2	7.4	6	22.2	13	48.2	4	14.8	2	7.4		
	19	51.4	8	21.6	7	18.9	2	5.4			1	2.7
siz	26	8.8	120	40.4	69	23.2	59	19.9	19	6.4	4	1.3

Bu çalışmada 975 olgunun 221'si (%22.6) bilirubin düzeyleri 20 mg/dl ve daha üzerinde olduğu saptandı. 221 olgunun 82'sinde (%37.1) ABO, Rh ve ABO+Rh uygunsuzluğu bulundu. Geriye kalan 139 hastanın 82'nin nedeni ortaya konulamadı. 57 hastada ise kilo kaybı, prematürite, SGA, polistemi, enfeksiyon ve diğer nedenler oluşturuyor idi.

Etyoloji ve tedavi yöntemleri:

Etyoloji ve tedavi yöntemlerine göre olguların dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Etyolojiye göre tedavi yöntemleri (E.T.: Exchange Transfüzyon)

Etyoloji	1 kez E.T.		2ve daha çok		Fototerapi ^θ		Toplam
ABO uyg.	38	%18.3	37	%17.8	132	%63.9	207
Rh uyg.	20	%29	5	%7.2	44	%63.8	69
ABO+RH	6	%20.6	1	%3.8	22	%75.6	29
DDAB	17	%35.1	7	%14.9	24	%50	48
Kilo Kaybı	19	%20.8	7	%6.6	79	%72.6	105
Prematürite	25	%20.8	9	%7.5	86	%71.7	120
Enfeksiyon	7	%27	6	%23	13	%50	26
Polistemi	6	%22.2	1	%3.8	20	%74	27
Diğer	10	%26.3	5	%13.1	23	%60.6	38
Kan ekstrva.	-		-		9		9
Nedensiz	21	%7	-		276	%93	297

^θ Sadece fototerapi uygulanan bebekleri içermektedir.

Exchange transfüzyon uygulanan her bebek transfüzyon alıncaya kadar ve transfüzyon sonrası fototerapi almaktadır. Exchange Transfüzyon uygulanan bebeklerin %43'ünde kan uyuşmazlığı bulunmakta idi. ABO uyuşmazlığı olan bebekler, Rh uyuşmazlığı olan bebeklere göre daha sık exchange transfüzyon yapıldığını saptadık.

Maturite ve fototerapi süresi:

Matürite ve fototerapi alma sürelerine göre çalışma grubunu oluşturan olguların dağılımı Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Matürite durumlarına göre olguların fototerapi alma süreleri

	Fototerapi süreleri (saat)		
	24-48	49-96	96 ve ↑
Matür	285	303	149
(%)	(33.8)	(35.9)	(17.7)
Prematür	35	39	45
(%)	(26)	(29)	(34.4)

Miadında yenidoğanların %34'üne ortalama fototerapi süresi 24-48 saat, %36'sına 49- 96 saat, %18'ine 96 saat ve daha çok fototerapi uygulanmıştır. Prematür bebeklerin %26'sına 24-48 saat, %29'una 49-96 saat, 34.4'üne 96 saatten daha çok fototerapi uygulanmıştır. 96 saatin üzerinde fototerapi alan prematür yenidoğan oranı matür yenidoğanlara göre daha çok idi. Aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Doğum ağırlığı ve exchange transfüzyon :

1500 g. ve altında doğanların diğer doğum ağırlıklarına göre daha sık exchange transfüzyon aldıklarını saptandı. Tablo 11'de exchange transfüzyon doğum ağırlığına ilişkin veriler verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların doğum ağırlıkları ve exchange transfüzyon (E.T.) uygulanma durumlarına göre dağılımları

Doğum ağırlığı (g)	E.T.sayı (%)	E.T. yapılmayan (%)	Toplam (%)
<1500gr.	6 (42.8)	8 (58.2)	14 (1.43)
1500-1999	13 (26.5)	36 (73.5)	49 (5.12)
2000-2499	19 (21.8)	68 (78.2)	87 (8.93)
2500-2999	52 (30.4)	119 (69.6)	171 (17.5)
3000-3999	136 (23.6)	439 (76.4)	575 (59)
3999 ve üzeri	20 (25.3)	59 (74.7)	79 (8.15)

Bu çalışmada kliniğimiz yenidoğan ünitesinde 1988-1996 yılları arasında 246 hiperbilirübinemili yenidoğana toplam 319 exchange transfüzyon işlemi yapıldığı saptanmıştır. 159 olguya tek exchange transfüzyon yapılırken, 87 olguya 2 ve daha fazla exchange transfüzyon yapılmıştır. Toplam mortalite ve morbidite oranı %7 olarak tespit edilmiştir. 3 olgu exchange sonrası 24 saat içinde ex olmuştur. Bu ex olgularının biri 3. transfüzyon sonrası şiddetli hemolize bağlı akut böbrek yetmezliğinden, diğer iki olgu ikinci transfüzyonu müteakiben emboli nedeni ile ex olmuştur. Toplam mortalite oranı işlem sayısına %0.9 olarak bulunmuştur. Exchange transfüzyon komplikasyonlarına göre olguların dağılımı Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Exchange tranfüzyon komplikasyon oranları

Komplikasyon	Sayı	%
Exitus	3	0.9
Postexchange anemi	8	2.5
Sepsis	7	2.1
Graft Versus Host Disease	2	0.6
Nekrotizan Enterokolit	1	0.3
Hipokalsemi	1	0.3
Elektrolit bozukluğu	1	0.3
Toplam	23	7

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda hiperbilirübinemili yenidoğanlarda erkek : kız oranı 1.5: 1 olarak saptandı. Bracci, Frishberg, Linn, Maisels erkek cinsiyetin hiperbilirübinemi için bir risk faktörü olduğunu vurgulamışlardır (7,14,21,27). Polat ve arkadaşlarının (36) çalışması ile bizim çalışmamız uyumlu bulunmuştur. Bizim bulgularımız ve diğer araştırma bulguları erkek bebeklerde hiperbilirübinemi görülme riskinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Prematür yenidoğanlarda ise kız cinsiyetin, erkek cinsiyetten daha fazla olduğunu saptadık. Ancak hiperbilirübinemi riskinin erkek yenidoğanlarda niçin daha fazla olduğunu açıklayan fizyopatolojik mekanizma bilinmemektedir.

Olguların %73.9'u normal doğum ile, %18.7'si sectio ile, %7.3'ü makadi yol ile doğmuştur. Bu çalışmada sectio ile doğan bebeklerin ortalama yatış bilirübin değeri normal ve makadi doğuma göre daha düşük bulunmuştur. Osborn ve arkadaşları (32) sectio ile sarılık arasında önemli ilişki bulurken Maisels ve arkadaşları (27) doğum şekli ile sarılık arasında ilişki saptamamışlardır. Hastanemizin kadın doğum kliniğinde sectio ile doğan bebekler, normal yol ile doğan bebeklere göre 3-4 gün daha geç taburcu olmaktadır. Dolayısıyla bu bebeklerde sarılık hekim tarafından daha erken saptanmasıdır. Bu konuda daha büyük örnekli ve kontrollü çalışmalara gerek vardır.

Gale ve arkadaşları (15) yaptıkları çalışmada primipar annelerin bebeklerinde yenidoğan sarılığının daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda olguların %58.5'inin primipar annelerden doğduklarını saptadık. Bunun olası nedenleri, annelerin sarılık hakkında yeterli düzeyde bilgi sahibi olmamaları ve sarılıklı yenidoğanlara yanlış uygulamaların yapılması şeklinde özetlenebilir.

Çalışmamızda sarılığın genellikle 2. ve 3. günlerde başladığı, 4-5. günlerde en yüksek değerlere ulaştığı görülmüştür. 6. ve daha sonraki günlerde bilirübinin pik yaptığı olgularda, ailenin sarılığı geç farketmediği ve yenidoğan sarılığı hakkında bilgi sahibi olmadığı düşünülmüştür.

Bu çalışmada ABO uyumsuzluğu %21.23 olarak saptandı. Polat ve arkadaşları (36) ABO uyumsuzluğunu %31.6, Guaran ve arkadaşları (16) %10, Vitrinel ve arkadaşları (45) %33.4 olarak saptamışlardır. Toplumumuzda O kan grubu oranının %33 olduğu göz önüne alınırsa ABO uyumsuzluğu riski taşıyan gebelik oranının %22 olacağı ileri sürülebilir (5).

Rh uyumsuzluğu çalışmamızda %7.07 olarak saptanmıştır. Bu oran Guaran ve arkadaşlarının (16) çalışmalarında %3, Polat ve arkadaşlarının (36) çalışmalarında %8, Vitrinel ve arkadaşlarının (45) çalışmasında %8.4 olarak bildirilmiştir. ABO ve Rh birlikte olan olguların oranı %2.97 bulunmuştur. Polat ve arkadaşlarının (36) çalışmalarında bu oran %3.1, Vitrinel ve arkadaşlarının (45) çalışmasında %2.5 olarak bulunmuştur.

ABO uyumsuzluğu yenidoğanda hemolitik hastalıklar grubunun %65 ini oluşturur. Genellikle hafif seyreder. ABO uyumsuzluğu vakalarının yalnızca %10'unda hemolitik hastalık görülür. En sık görülen şekil annenin O, çocuğun A veya B olduğu tiptir. Annenin A veya B kan grubu olduğu durumlarda çok daha az klinik bulgu vermektedir. Bunun nedeni O kan grubuna sahip olanlarda daha fazla antikor gelişmesi şeklinde açıklanmaktadır(17,33) Etkilenen çocuk oranının düşük olmasının nedeni bu kişilerde genellikle bulunan izohemaglutininlerin IgM yapısında olması ve bunların plasentadan geçmemesidir. Yalnızca az sayıda O grubu anne yüksek düzeyde IgG tipi antikor taşır. Bu tip antikor plasentayı geçer ve çocuğu etkiler. Ancak bilirübin yükselme hızı Rh uyumsuzluğuna göre yavaştır. Bunun nedeni;

1) A ve B antijenlerinin vücuttaki birçok epitelyal dokuda bulunması ve muhtemelen anti-A ve anti-B leri absorbe ederek fetal eritrositlere bağlanabilecek miktarlarını azaltması,

2) Fetal eritrositler üzerinde daha az sayıda A ve B reaktif bölgelerin varlığı nedeni ile hücre başına daha az miktarda anti-A ve anti-B absorpsiyonu olması şeklinde açıklanır (17,31,33).

Rh uyuşmazlığı tablosunun oluşması için annenin Rh negatif, fetüsün Rh pozitif olması ve annenin daha önce Rh pozitif kan ile duyarlılık kazanarak anti Rh antikor oluşturması gerekir. Rh negatif kadınların %5'i hemolitik hastalıklı çocuk doğururlar. Bunun nedenleri ilk gebelikte sensitizasyonun çok nadir olarak oluşması, az çocuklu ailelerin toplumda çoğalması, Rh pozitif babaların %55'inin heterozigot genotipte olması ve bunun sonucu çocuğun Rh negatif olabilmesi, Rh negatif kadınların antikor yapabilme güçlerinin farklı olması ve son yıllarda anti Rh antikorun uygulanması şeklinde özetlenebilir (29,31).

Rh uyuşmazlığının ABO uyuşmazlığı ile birlikte olduğu olgularda, fetal eritrositler daha Rh sensitizasyonuna uğramadan anti-A ve anti-B antikorları ile bloke edileceğinden, Rh uyuşmazlığına bir çeşit korunma oluşmakta ve Rh izoimmünizasyonun belirtileri hafiflemektedir. (23,29,48)

Frisberg (14), Linn (25), Maisels(27) ve Phuapradit (37) düşük doğum ağırlığının hiperbilirübinemi gelişimi için bir risk faktörü olduğunu belirtmektedirler. Bu çalışmada 975 hiperbilirübinemili yenidoğanda 48 olguda (%4.9) DDAB (Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek) saptadık. Ancak DDAB'lerin nekadarında hiperbilirübinemi geliştiğini göstermek için kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Prematürite ve düşük doğum ağırlığı hiperbilirübinemi ile çok sıkı ilişki göstermektedir. 37. gebelik haftasında doğanların, miadında doğan bebeklerden dört kat fazla sarılık riski taşıdıkları gösterilmiştir (7,9,13,14,15,27) Bu çalışmada prematürite %12.3 olarak saptanırken, Guaran ve arkadaşları (16) %36, Polat ve arkadaşları (36) %21.1 Vitrinel ve arkadaşları (45) %19 olarak saptamışlardır.

Kalori alımının bilirübin metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Azalmış kalori alımı yüksek serum bilirübin düzeyinin yükselmesine neden olur. Erken beslenme intestinal geçiş zamanını kısaltır ve enterohepatik

sirkülasyonu azaltır. Doğumdan sonraki ilk günlerdeki kilo kaybının hiperbilirubinemi gelişimi ile sıkı bir bağlantısı olduğu gösterilmiştir(2,6,10,11).

Bu çalışmada en dikkati çeken nokta olguların 105'inde (%10.7) başka hiçbir neden yok iken kilo kaybının %3/gün'ün üzerinde bulunmasıdır. Erken ve sık aralıklarla beslenmenin kilo kaybını azaltacağı ve dolaylı olarak hiperbilirubinemi riskinin en aza indireceği gösterilmiştir(2,11,27,29).

Kalori alımının sınırlandırılması serum bilirubin üzerine etkisi ilk olarak Gilbert ve Herski tarafından 1906 yılında, daha sonra Barret (2) 24-48 saat açlığın normal yetişkinlerde ve karaciğer hastalığı olan kişilerde belirgin serum bilirubin yükselmesine neden olduğunu saptamışlardır. Bloomer ve arkadaşları (6) açlık sırasında bilirubinün hepatik klirensinin büyük oranda azaldığını göstermişlerdir. Yenidoğan bebeklerin anne sütü ile yeterli miktarda beslenmeleri için geçen süre (genellikle ilk 3-5 gün) yetişkinlerdeki kalorik kısıtlamayı taklit eder, sonuçta indirek bilirubin düzeyi artar. Bu olayların fizyopatolojik mekanizması ise tam olarak açıklanamasa da ileri sürülen savlar vardır; ratlar aç bırakıldıklarında hem oksijenaz aktivitesinin arttığı dolayısıyla bilirubin sentezinin ve hepatositlerin bilirubin yükünün fazlaştığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışma insan denemelerinde solunum havasında karbon monoksitin artması ile beraber olmadığından bu sav pek geçerli değildir. Bazı çalışmalarda ise açlık sırasında nonesterifiye yağ asitlerinin arttığı ve karaciğerin bilirubin klirensini azalttığı ileri sürülmektedir. (26,30)

Çalışmamızda hiperbilirubinemi nedeninin 26 (%2.6) yenidoğanda enfeksiyon kaynaklı olduğu görüldü. Guaran ve arkadaşları (16) enfeksiyonu %3 neden olarak bulurken, Polat ve arkadaşları (36) %4 olarak saptamışlardır. Bazı yazarlar sağlıklı görünen yenidoğanlarda nedeni açıklanamayan sarılığın enfeksiyonun tek belirtisi olabileceğini ileri sürmektedirler. Rooney ve arkadaşları (37) bir çalışmada hiperbilirubinemili ve enfeksiyonlu 22 yenidoğan tanımlamışlardır. Bu bebeklerin bazıları 28.3 ile 50 mg/dl gibi çok yüksek bilirubin düzeylerine sahip olduklarını, bazılarında ise direk bilirubin yüksekliğini göstermişlerdir. Bu çalışmada 20

mg/dl'yi aşan enfeksiyonlu 6 yenidoğan saptadık. Bunların ikisinin bilirubin düzeyi 25 mg/dl'nin üzerinde idi. Maisels, hiperbilirubineminin sepsisin tek belirtisi olabileceğini, ancak, bunun çok nadir bir durum olduğunu vurgulamıştır (28).

1 gram hemoglobinin yıkılması ile 35 mg bilirubin oluşmaktadır. Bu da yüksek hematokrit değerlerinin neonatal hiperbilirubinemi gelişiminde risk faktörü oluşturduğunu açıklamaktadır (18,23,29).Çalışmamızda polistemiye etyolojik faktör olarak 27 olguda (%2.7) saptadık. Wiswel ve arkadaşları 55 polistemili yenidoğanda yaptıkları bir çalışmada olguların %21.8'inde hiperbilirubinemi geliştiğini göstermişlerdir (46).

Sefalhematom , intrakraniyal ve pulmoner kanama damar dışındaki eritrositlerin yıkılması ile serum bilirubin düzeyinin yükselmesine neden olabilmektedir.Kan ekstrevasyonu, 975 olgunun 9'unda (%0.92) hiperbilirubinemi nedeni olarak saptandı. Guaran ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kan ekstrevasyonunu %1.3 olarak bulmuşlardır (16). Maisels bir çalışmasında kan ekstrevasyonunu olguların %1'inde saptamıştır (28). Bizim olguların hepsi sefalhematomlu yenidoğanlar idi.

Bu çalışmada etyolojisi açıklanamayan hiperbilirubinemili olgu sayısı 297 (%30.54) olarak saptanmıştır. Guaran ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %23.8 olarak bulunmuştur (16). Singhal ve arkadaşları ise bu oranı %34.6 olarak saptamıştır (40). Anne sütünün neden olduğu sarılığın patogeneğinde; azalmış kalorik alım, anne sütündeki pregnandiol ve serbest yağ asitleri gibi inhibitör maddeler, bilirubin barsaktan emilmesini arttıran β -glukorinidaz gibi maddeler sorumlu tutulmuştur (1,26,39). Hastanemizin kadın doğum kliniğinde anne sütü ile beslenme önerildiğinden bu olguların etyolojisinde anne sütünün önemli yeri olduğu düşünülebilir. Maisels (28) yaptığı bir çalışmada anne sütü ile beslenen veya nedeni bulunamayan olgu oranını %94.8 gibi yüksek bir oranda saptamıştır. Yapılan bir çok çalışmada anne sütü ile beslenen yenidoğanlar, formül süt ile beslenen yenidoğanlara göre daha fazla hiperbilirubinemi geliştiği ve anne sütü ile beslenmenin hiperbilirubinemi için önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (9,13,14,25,26,27).

Bu çalışmada kan uyuşmazlığı bulunan olgularda, sarılığın daha önce başladığı ve daha yüksek bilirubin düzeylerine sahip oldukları ve bu bebeklere kan değişiminin daha sık uygulandığı da dikkati çekmektedir. Bu bulgu klasik bilgilerimizle uyumludur.

Bu çalışmada 975 hiperbilirubinemili yenidoğanın 246'sına (%25.2) 319 exchange transfüzyon işlemi uygulandığı saptandı. Transfüzyon yapılan bebeklerin %43'ünü kan uyuşmazlığı bulunan yenidoğanlar oluşturuyor idi. Bu oran Polat ve arkadaşlarının (36) çalışmaları ile uyumlu olduğu saptandı. Exchange transfüzyon oranı 1500 gramın altındaki bebeklerde belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Bunun nedenin bu bebeklerin enfeksiyon, nekrotizan enterokolit gibi komplikasyonların sık karşılaşılmamasından olabileceği düşünülebilir. Exchange transfüzyon mortalitesi işlem sayısına göre %0.9 olarak bulundu. Guaran ve arkadaşları 248 bebekte transfüzyon mortalitesini 3 olguda (%1.2) rapor ederken, Keenan ve arkadaşları 190 bebekte 331 exchange transfüzyon işleminde bebek sayısına göre %0.53 , işlem sayısına göre %0.3 mortalite bildirmektedirler (16,21) .

Sonuç olarak;

1- Hiperbilirubinemili 975 bebek etyolojik faktörler yönünden incelendiğinde olguların %30.54'ün nedeni saptanamadı. ABO uygunsuzluğu %21.23 olguda, prematürite %12.3 olguda, kilo kaybı %10.7 olguda, Rh uygunsuzluğu %7.07 olguda, düşük doğum ağırlığı %4.9 olguda, diğer nedenlerle oluşan hiperbilirubinemi %3.89 olguda, ABO+Rh uygunsuzluğu %2.97 olguda, polistemi %2.7 olguda, enfeksiyon %2.6 olguda, kan extravazasyonu %0.92 olguda neden olarak saptandı.

2- Belirgin kilo kaybının etyolojik faktörler içinde %10.5'lik bir oranda yer aldığı gözönüne alınırsa yenidoğan bebeğin erken ve sık aralıklarla beslenmesinin hiperbilirubinemi riskini azaltabileceği,

3- Hiperbilirubinemi başlama yaşının bizim olgularımızda da 2-3. gün olduğu, 4-5. günlerde pik yaptığı ve prematür yenidoğanlar matür yenidoğanlara göre daha uzun süre fototerapi aldığı,

4- Exchange transfüzyon komplikasyonları, işlem sayısı gözönüne alındığında %1'in altında olduğu,

5- Ülkemizde neonatal hiperbilirübineminin nedenlerini ortaya koymak için, değişik coğrafik bölgelerde çok merkezli kontrollü çalışmalar yapılması,

6- Ailelerin doğumdan önce ve doğumdan sonra yenidoğan sarılığı hakkında doğru bilgedindirilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.



ÖZET

Bu çalışmada kınığimizin yenidoğan ünitesinde yatan hiperbilirübinemili 975 bebeğın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Yenidoğanlar hematolojik parametreleri, kaçınıcı gebelikten doğduğu, doğum şekli, doğum ağırlığı, kabul ağırlığı, yaşı, sarılık görölme yaşı, bilirübin pik yaşı, ABO ve Rh uygunsuzluğu, prematürite, kan extravazasyonu, polistemi, Down sendromu, hipotiroidi, enfeksiyon, yetersiz sıvı ve kalori alımı yönlerinden araştırıldı.

ABO uygunsuzluğu %21.23, Rh uygunsuzluğu %7.07, ABO+Rh uygunsuzluğu %2.91, prematürite %12.3, Kan extravazasyonu %0.92, Polistemi %2.7, enfeksiyon %2.6, düşük doğum ağırlığı %4.9, yetersiz sıvı kalori alımı %10.7, diğđer nedenler (Down sendromu, hipotiroidi, diabetik anne bebeği, barsak obstrüksiyonu, akut böbrek yetmezliği, G-6PD eksikliği, subgrup uygunsuzluğu) %3.86, nedeni açıklanamayan hiperbilirübinemi %30.5 olarak saptandı. Kan uyuşmazlığı olan bebeklerde sarılığın daha erken farkedildiği, daha çok exchange transfüzyon uygulandığı gözlendi. Prematür bebeklerin, matür bebeklere göre daha uzun süre fototerapi aldıkları saptandı. 246 bebeğe 319 exchange transfüzyon işleminin yapıldığı, mortalite oranınının bebek sayısına göre %1.2, işlem sayısına göre %0.9 olduğu görüldü.

Sonuç olarak; Ülkemizde neonatal hiperbilirübineminin etyolojilerini aydınlatmak için değişik bölgelerde çok merkezli araştırmaların yapılması gerektiği kanısına varıldı.

SUMMARY

In this study, 975 newborns with hyperbilirubinemia saw at newborn unit of department of pediatrics of Gülhane Military Medical Academy were evaluated retrospectively.

Characteristics of the newborns including parity of their mothers, pattern of birth, birth weight, weight at time of admission, postnatal age, age at jaundice was first noticed, blood extravasation, polycythemia, Down's syndrome, hypothyroidism, infection, inadequate fluid and calory intake, age at peak bilirubin level, ABO and Rh incompatibilities, prematurity were recorded. Medical conditions associated with hyperbilirubinemia in the jaundiced newborns were ABO incompatibility 207 (21.23%), Rh incompatibility 69 (7.07%), blood extravazation 9 (0.92%), polycythemia 27 (2.7%), infection 26 (2.6%), low birth weight 48 (4.9%), inadequate fluid and calory intake 105 (10.7%),and others 38 (3.8%) including Down's syndrome, hypothyroidism, newborn from diabetic mother, renal failure, G-6PD deficiency, etc. Of the newborns, 297 (30.5%) had unexplained hyperbilirubinemia. It was observed that the babies with blood incompatibility needed exchange transfusion more frequently and their jaundice had been observed earlier. It was also noted premature newborns exposed to phototherapy for longer time than that of mature ones. Three hundred and nineteen exchange transfusion procedures were performed on 246 newborns with hyperbilirubinemia. The mortality rate of exchange transfusion procedures was 0.9%. In conclusion, it was ascertained that the cause of hyperbilirubinemia remained unexplained in a considerable number of cases. However, percentage of postnatal weight loss was an important etiologic factor. We suggest those multicenter studies in different regions are necessary to disclose etiologic factors of neonatal hyperbilirubinemia in our country.

KAYNAKLAR

1. Auerbach, K.G., Gartner, K.M.: Breast Feeding and Human Milk : Their Association with Jaundice in the neonate, *Clinical Perinatology*, 14:89-92, 1987.
2. Barret, P.V.D.: Hyperbilirubinemia and Fasting, *JAMA*, 217: 1349, 1971.
- 3 . Benaroon, D.A., Bowen, F.W.: Variation of Initial Serum Bilirubin Rise in Newborn Infants with Type of Illness, *Lancet*, 338: 78-80, 1990.
4. Berhrman, R.E., Kliegman, R.M., Nelson, W.E.: *Nelson Textbook of Pediatrics, Neonatal Hyperbilirubinemia*. Saunders Company, 1992, 476-481
5. Binyıldız, P., Büyükyüksel, C. : Türkiye’de Kan Grupları Dağılımı. *Tıp Fakültesi Mecmuası*, 42: 166, 1979.
6. Bloomer, J.R., Barret, P.V., Rodkey, F.L., *Studies of Mechanism of Fasting Hyperbilirubinemia*, *Gastroenterology*, 61:479-482, 1971.
7. Bracci, R., Buonocore, G., Garosi, G., Bruchi, S., Berni, S.: Epidemiologic Study of Neonatal Jaundice, *Acta Pediatr Scand. Supplement* , 360: 87-92, 1989.
8. Brown, A.K., Kim, M.H., Wu, P.Y.K., Bryla, D.A.: Efficacy of Phototherapy And Management of Neonatal Hyperbilirubinemia, *Pediatrics* 75: 393-400, 1985
9. Blackburn, S., *Hyperbilirubinemia and Neonatal Jaundice*, *Neonatal Network*, 14:15-25, 1995.
10. Butler, D.A., MacMillan, J.P., *Relationship of Breat Feeding and Weight Loss to jaundice in the Newborn Period: Review of the Literature and results of a Study*, *Cleveland Clinic Quarterly*, 61: 479-483, 1971.

11. Cornblath, M., Forbes, A.E., Pildes, R.S.: A Controlled Study of Early Fluid administration on Survival Low Birth Weight Infants, *Pediatrics*, 38: 547-548, 1966.
12. Diwan, V.K., Vaughan, T.L., Yang, C.Y.: Maternal Smoking in Relation to The Incidence of Early Neonatal Jaundice, *Gynaecology and Obstetrics Investigation*, 27: 22-24, 1989.
13. Friedman, L., Lewis, P.J., Clifton, P.: Factors Influencing the Incidence of Jaundice, *British Medical Journal*, 1:235-237, 1978
14. Frisberg, Y., Zelicovic, I., Merlob, P., Reisner, S.H.: Hyperbilirubinemia and Influencing Factors in Terms Infants, *Israel Journal of Medical Sciences*, 25: 28-31, 1989.
15. Gale, R., Seidmann D.S., Dollberg, S.: Epidemiology Neonatal Jaundice in the Jerusalem Population, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 10: 82, 1990.
16. Guaran, R.C., Drew, J.H., Watkin, A.M.: Jaundice: Clinical Practice in 88,000 Liveborn Infants Aust. NZ. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 3:186-192, 1992
17. Heier, H.E., Fuselseth, D., Lindemann R., Ovigstad, E., Maternal Blood Group O As a Risk Factor of Neonatal Hyperbilirubinemia Requiring Treatment, *Tidsskrift for Lægeforen*, 116: 34-36, 1996.
18. Ho, N.K., Neonatal Jaundice in Asia, *Baillieres Clinical Haematology*, 5: 131-142, 1992.
19. Hod, M., Merlob P., Friedman, S., Schoenfeld, A., Ovadia, J., Gestational Diabetes Mellitus : A Survey of Perinatal Complications in The 1980s, *Diabetes Supplement 2*, 40: 74-78, 1991.
20. Horiguchi, T., Bauer, C., Ethnic Difference in Neonatal Jaundice: Comparison of Japanese and Caucasian Newborn Infants, *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 121: 71-73, 1975.

21. Keenan, W.J., Novak, K.K., Sutherland J.M., Bryla D.A., Fetterly K.L., Morbidity and Mortality Associated with Exchange Transfusion, *Pediatrics*, 75: 417-421 1985 .
22. Kivlahan, C., James, E.J.P., The Natural History of Neonatal Jaundice, *Pediatrics*, 74: 364-368, 1984.
23. Küçüköyük, Ş., Yenidoğan Sarılıkları. Yenidoğan Hastalıkları, 1994, 400-425
24. Lascari, A.D.: Early Breast Feeding Jaundice : Clinical Significance, *Journal of Pediatrics*, 108: 156-157, 1986.
25. Linn, S., Schoenbaum, S.C., Manson, R.R., Rosner, B., Stubblefield, P.G., Ruan, K.J., Epidemiology of Neonatal Hyperbilirubinemia, *Pediatrics*, 75: 770-774, 1985.
26. Maisels, M.J., Gifford, K., Normal Serum Bilirubin Levels in the Newborn and the Effect of Breast Feeding, *Pediatrics*, 78: 837-843, 1986.
27. Maisels, M.J., Gifford, K., Antle, C.E., Leib, G.R., Jaundice in the Healthy Newborn Infant: New Approach to an Old Problem, *Pediatrics*, 81: 505-511, 1988.
28. Maisels, M.J., Kring, E., Risk of Sepsis in Newborn With Severe Hyperbilirubinemia, *Pediatrics*, 90: 741-743, 1992.
29. 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.
30. Meyer, B.H., Sholtz, H.E., Schall, R., Müller, F.O., Hundt, H.K., Moree, F.O., the Effect of Fasting on Total Serum Bilirubin Concentrations, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 39: 169-171, 1995.
31. Neyzi, O., Ertuğru T., Yenidoğan Sarılıkları. *Pediatrici*, Cilt: 1, Nobel Kitabevi, İstanbul 1989, 247-267.
32. Osborn, L.M., Reiff, M.I., Bolus, R., Jaundice in The Full Term Neonate, *Pediatrics*, 73: 520-525, 1984.

33. Ozolek, J.A., Watchko, J.F., Mimouni, F., Prevalance And Lack of Clinical Significance of Blood Group Incompatibility in Mother With Type A or B, *Journal of Pediatrics*, 125: 87-91, 1994.
34. Peevy, K.J., Landaw, S.A., Gross, S.J., Hyperbilirubinemia in Infants of Diabetics Mothers, *Pediatrics*, 66: 417-419, 1980.
35. Phuapradit, W., Chaturachind, K., Aunlamai, G., Risk Factors For Neonatal Hyperbilirubinemia, *Journal of Medical Association Thai*, 76: 424-428, 1993.
36. Polat, A., Öktem, F., Koç, H., Bodur, S., Yenidoğan Hiperbilirubinemili 963 Hastanın Değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri Pediatari*, 2: 26 -30, 1993.
37. Rooney, J.G., Hill, D.J., Danks, D.M., Jaundice Associated With Bacterial Infection in The Newborn Infant, *American Journal of Disease of Chidhood*, 122: 39-42, 1971.
38. Rudolph, A.M., Disorders of Bilirubin Metabolism. *Rudolph's Pediatrics*, (Ed) Rudolph A.M., Prentice Hall Incoporation, 1991, 1054-1057.
39. Schneider, A.P.: Breast Milk Jaundice in the Newborn: A Real Entity. *JAMA*, 255: 3270, 1986.
40. Singhal, P.K., Singh, M., Paul, V.K., Deorari, A.K., Ghorpade, M.G., Spectrum of Neonatal Hyperbilirubinemia: An Analysis of 454 Cases, *Indian Pediatr*, 29:319-325, 1992.
41. Tan, K.L., Phototherapy For Neonatal Jaundice, *Clinical Perinatology*, 18: 423-439, 1991.
42. Tan, K.L., Phototherapy For Neonatal Jaundice, *Acta Pediatr*, 85: 277-279, 1996.
43. Ullrich, D., Fevery, J., Sieg, A., Tischler, T., Bircher, J., The Influence of Gestational Age On Bilirubin Conjugation in Newborns, *European Journal of Clinical Investigetion*, 21: 83-89, 1991.

44. Vales, T., Kolopoulos, C., Koltsidopoulos, A., The Impact of Phototherapy in The Management of Neonatal Hyperbilirubinemia: Comparison of Historical Cohorts, *Acta Pediatr*, 85: 273-276, 1996.
45. Vitrinel, A., Yavrucu, S., Olut, R. A., Yavuz, C., Bezci, S., Çobacıoğlu, D., 1987-1990 Yılları Arasında Kliniğimizde İzlenen Yenidoğan Sarılıkları, *Haydarpaşa Numune Hastanesi Tıp Dergisi*, 32: 81-83, 1992.
46. Wiswell, T.E., Cornish, J.D., Northam, R.S., Neonatal Polycythemia: Frequency of Clinical Manifestations And Other Associated Findings, *Pediatrics*, 78: 26-30 1986.
47. Yao, T.C., Stevenson, D.K., Advances in Diagnosis And Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia, *Clinical Perinatology*, 22: 741-758, 1995.
48. Zipursky, A., Bowman, J.M., Isoimmun Hemolytic Diseases. *Neonatology*, Fourth Edition, (Eds) Avery, G.B., Fletcher, M.A., Mac Donald, M.G., J.B. Lippincott Company, 1994, 44-73.