

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**2007 - 2009 YILLARI ARASINDA DİCLE
ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE
İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ
TANISIYLA İZLENEN YENİDOĞAN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Emin GÜNEL

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali TAŞ

DİYARBAKIR 2010

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başladığım ilk günden bu yana gerek eğitimim gerekse karşılaştığım sorunlar için yardım ve desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. M. Ali Taş'a, bunun yanında tek tek ismini belirteceğim değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Y. Kenan Haspolat'a, Sayın Prof. Dr. Celal Devecioğlu'na, Sayın Prof. Dr. M. Fuat Gürkan'a, Sayın Prof. Dr. Murat Söker'e, Sayın Prof. Dr. Aydın Ece'ye, Sayın Prof. Dr. Ahmet Yaramış'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayfer Gözü Pirinçcioğlu'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Taşkesen'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Selvi Kelekçi'ye, asistanlık eğitimine birlikte başladığım Sayın Dr. Velat Şen'e ve birçok problemin birlikte üstesinden geldiğimiz, çalışmaktan tüm hayatım boyunca onur ve mutluluk duyacağım asistan arkadaşlarıma, özellikle de Sayın Dr. Feryal Funda Taş, Sayın Dr. Hülya Uzel ve Sayın Dr. Feride Çeliker'e,

Hayatımın her noktasında desteklerini hissettiren Ailem'e ve eşim Müjde Babayiğit Günel'e tüm içtenliğimle TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Dr. Mehmet Emin GÜNEL

İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
1. Bilirubin Metabolizması	3
2. Yenidoğan Sarılıklarının Sınıflandırması	6
3. Bilirubin Toksisitesi	25
4. Sarılıklı Bebeğin Değerlendirilmesi	26
Gereç ve Yöntem	32
1. Vakaların Özellikleri	32
2. Antropometrik Ölçümler	33
3. Laboratuvar Ölçüm ve Değerlendirmeler	34
4. Tanılar	34
5. Tedavi Yaklaşımı	37
Bulgular	38
Tartışma	49
Sonuçlar	64
Özet	68
Summary	70
Kaynaklar	72

KISALTMALAR

RES	Retikuloendotelial Sistem
ER	Endoplazmik Retikulum
UDPGT	Üridildifosfat Glukuronil Transferaz
TSB	Total Serum Bilirubin
TcB	Transkutanoz Bilirubin
ETCO	End Tidal Karbonmonoksit
RhoGAM	Anti D gamaglobulin
G6PD	Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
ABR	Auditore Brainstem Response
SB	Serbest Bilirubin
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
FT4	Serbest T4
IUBG	İntrauterin Büyüme Geriliği
KD	Kan Değişimi
IVIG	İntravenöz İmmunglobulin
SGA	Gestasyonel Yaşa Göre Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA	Gestasyonel Yaşa Göre Normal Doğum Ağırlıklı
LGA	Gestasyonel Yaşa Göre Fazla Doğum Ağırlıklı
CRP	C Reaktif Protein
İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonu
RDS	Respiratuvar Distres Sendromu
EMR	Erken Membran Ruptürü
IV	İntravenöz
Fp	Flavoprotein
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık, yenidoğan bebeklerde en sık karşılaşılan tedavi edilebilir hastalıklardan biridir. Bilirubin atılım ve üretimindeki dengenin artış lehine bozulması sonucu ortaya çıkar. Term bebeklerin %60'ında, preterm bebeklerin ise %80'inde sarılık görülür (1). İnsidansın bu kadar yüksek olması ve ülkemizde doğum oranının yüksekliği konunun önemini daha da çarpıcı bir hale getirmektedir.

Yenidoğan bebeklerin yaklaşık %90'ında yaşamın ilk haftası içinde, serum indirekt bilirubin seviyeleri 2 mg/dL'nin üzerine çıkar. Klinik olarak cilt ve skleralarda sarılığın görülebilmesi için bu değerin 5 - 7 mg/dL'ye yükselmesi gerekmektedir (2, 3). Yenidoğanın indirekt hiperbilirubinemisini anlayabilmek ancak bilirubin metabolizması ve fizyolojik sarılığı kavramakla mümkün olur.

Bilirubin hem katabolizmasının son ürünü olan bir pigmenttir (4). Hemoglobin kimyasal olarak bir protein bölümünden yani globinden ve iki değerli demir içeren bir porfirin halkası olan hemden meydana gelir (2). Hem; hemoglobinin %3,8'ini oluşturur (5). Hem; matür, immatür eritrosit prekürsörlerinin parçalanması ve ayrıca sitokrom, myoglobin, peroksidaz ve katalaz gibi doku proteinlerinin yıkımı ile oluşan bilirubin metabolizmasının ilk basamağıdır (2, 3, 6, 7). Yenidoğanlarda eritrosit yaşam süresi kısa olduğundan ve eritrosit kaynaklı olmayan bilirubin 2 - 3 kez daha fazla olduğundan bilirubin oluşumu artmıştır (2). Oluşan günlük bilirubin erişkindekinin 2 katıdır (4, 7)

Yenidoğan sarılıkları biriken bilirubinin cinsine göre, indirekt ve direkt bilirubin olmak üzere ikiye ayrılır. Yenidoğanda en sık görülen tip olan indirekt hiperbilirubinemi, fizyolojik sarılıkta ve bunun dışında bilirubin yapımının arttığı ya da bilirubinin karaciğer hücresine alınmasının veya konjugasyonunun azaldığı patolojik durumlarda görülür.

Direkt hiperbilirubinemi ise her zaman patolojiktir ve yenidoğan döneminde oldukça az karşılaşılır. İndirekt hiperbilirubinemi, multifaktöriyel bir etiyolojiye

sahiptir. Doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası dönemde, anneye, çocuğa ve çevreye ait birçok olumsuz faktör etken olabilmektedir. Bu kadar olumsuz faktör karşısında, henüz organ fonksiyonları yeterince gelişmemiş olan yenidoğanın, ne kadar büyük bir risk altında olduğu açıkça ortaya çıkmaktadır.

Yenidoğan sarılıklarında, serum bilirubin seviyeleri ile kernikterus arasındaki ilişki bilinmektedir. Beyin hücrelerindeki bilirubin toksik düzeylere çıktığı durumlarda, yenidoğan irritabl veya letarjik olur, emmesi bozulur, anormal bir ağlama saptanır ve işitme bozukluğunu ortaya çıkaran audiotore brainstem response (ABR)'ta anormallikler saptanabilir. Geriye dönüşümsüz ensefalopatiye doğru ilerledikçe nörolojik bulgu olarak opistotonus, hipertoni, tiz sesli ağlama, ateş, apne veya konvülsiyon ortaya çıkar. Eğer hasta yaşarsa, semptomlar bir miktar geriledikten sonra ekstrapiramidal serebral palsi, sinirsel sağırılık, yukarı bakış paralizisi, mental retardasyon ve bazende dişlerde boyanma ile karşımıza çıkar. Koreoatetoz ve işitme kaybı bilirubin ensefalopatisinin tek sekeli olabilir (8).

Hastanın yaşamını ve toplumdaki yerini önemli derecede etkileyebilen bu kernikterus tablosunun önlenmesi için yenidoğan sarılıkları konusunun iyi bilinip, riskli bebeklerin belirlenip yakından izlenmesi büyük bir dikkat ve titizlik gerektirmektedir.

Uzun yıllardır bilinen Hipokrat döneminden beri korkulan ve ailelerin tedirgin olmasına neden olan hiperbilirubinemi günümüzde daha birçok bilinmez yönü ile araştırmalara konu olmaktadır. Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Kliniğinde 2007 Ocak ile 2009 Aralık döneminde takip ve tedavi edilmiş olan indirekt hiperbilirubinemili 405 yenidoğan hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Sarılık, yenidoğan bebeklerde en sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biridir. Genellikle bilirubin eliminasyon ve üretimindeki dengenin geçiçi olarak bozulması sonucu ortaya çıkar.

Yüksek indirekt bilirubinin nörotoksitesi beyinde kalıcı hasara neden olmakta ve bu nedenle hiperbilirubineminin erken tanısı ve önlenmesi için uzun yıllardan beri üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Term bebeklerin %60'ında, preterm bebeklerin ise %80'inde sarılık görülür (1).

Yenidoğan bebeklerin yaklaşık %90' ında yaşamın ilk haftası içinde, serum indirekt bilirubin seviyeleri 2 mg/dL'nin üzerine çıkar. Klinik olarak cilt ve skleralarda sarılığın görülebilmesi için bu değerin 5 - 7 mg/dL'ye yükselmesi gerekmektedir (2, 3). Cilt ve skleralarda görülen bu sarı renk, retikuloendotelial sistem (RES) hücrelerinde, 'hem oksijenaz, biliverdin reduktaz ve nonenzimatik indirgeyici ajanlar' tarafından hemoglobinden oluşan, yağda eriyebilen ve indirekt reaksiyon veren bilirubin pigmentinden ileri gelmektedir. Yenidoğanın indirekt hiperbilirubinemisini anlayabilmek ancak bilirubin metabolizması ve fizyolojik sarılığı kavramakla mümkün olur.

1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

1.1. Bilirubin Oluşumu ve Yapısı

Bilirubin hem katabolizmasının son ürünü olan bir pigmenttir (4). Hemoglobin kimyasal olarak bir protein bölümünden yani globinden ve iki değerli demir içeren bir porfirin halkası olan hemden meydana gelir (2). Hem; hemoglobinin %3,8'ini oluşturur (5). Hemoglobin yıkımında hemoglobin molekülü önce hem ve globine ayrılır. Hem; matür, immatür eritrosit prekürsörlerinin parçalanması ve ayrıca sitokrom, myoglobin, peroksidaz ve katalaz gibi doku proteinlerinin yıkımı ile oluşan bilirubin metabolizmasının ilk basamağıdır (2, 3, 6, 7).

Globulin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem bir dizi reaksiyona uğrar. Hem siklik bir tetrapirrol halkası şeklindedir. Açığa çıkan hemin porfirin

halkası hem oksijenaz enziminin katalize etmesiyle açılır ve ortama demir, karbonmonoksit ve biliverdin çıkar.

Hem oksijenaz enzimi karaciğer parankim ve sinuzoid hücrelerinde, dalak, kemik iliği, beyin, böbrek, akciğer hücreleri ve makrofajlarda bulunur. Bu olaylar endoplazmik retikulum (ER) da gerçekleşir (2, 4).

Biliverdin, toksik olmayan, suda erime özelliği nedeniyle özel bir taşıma mekanizması gerektirmeden böbrekten ve karaciğerden atılabilen bir madde olduğu halde; neden toksik ve suda erimeyen bir madde olan bilirubine dönüştüğü henüz çözümlenememiş biyolojik bir durumdur. Bunun iki nedeni olabilir. Birincisi intrauterin dönemde yağda eriyen bilirubinin transplasental transportunun mümkün olmasıdır. İkinci sebep ise bütün biliverdin böbreklerden atılacak olsaydı bunun böbrek tübülleri ve toplayıcı kanallarda tıkanıklık yapması söz konusu olabilirdi.

Biliverdin de redüklenerek sarı-kırmızı renkteki bilirubini oluşturur. Bilirubin ve türevleri safra pigmentleri adını alır (8, 9). Hem, tüm oksijene bağımlı elektron sistemlerinin başlıca bileşkesi olduğundan her hücre potansiyel olarak bilirubin kaynağıdır. 1000 mg hemoglobinin yıkımı ile 35 mg hem açığa çıkar. Yenidoğanlarda eritrosit yaşam süresi kısa olduğundan ve eritrosit kaynaklı olmayan bilirubin 2 - 3 kez daha fazla olduğundan bilirubin oluşumu artmıştır (2). Oluşan günlük bilirubin miktarı erişkindekinin 2 katıdır (4, 7)

1.2. Bilirubin Taşınması

Bilirubin RES'i terk ederek plazmaya geçer (2). Bilirubin konjüge olmadığında suda erimediği için plazmada transportu ancak bir taşıyıcıya bağlanarak mümkün olur. Bu taşıyıcı protein albumin ve alfa-fetoproteindir. Albumin üzerinde biri yüksek, diğeri düşük afiniteli iki bağlanma bölgesi vardır ve 1 gr albumin yüksek afiniteli bağlama bölgeleri ile 8,5 mg bilirubini bağlar (2, 4, 6).

Asidoz, uzun zincirli yağ asitleri, sülfonamidler, penisilinler, oksasilin, sefalotin gibi bazı antibiyotikler, analjezikler, antiinflamatuvar ilaçlar, furosemid gibi bazı diüretikler heparin gibi maddeler serbest bilirubini arttıracakları için kernikterus

riskini de arttırmaları (1, 2, 6). Her bir albumin molekülüne 2 bilirubin molekülü bağlanabilir. Bilirubin serumda 4 değişik halde bulunabilir: Albumine bağlı konjüge olmamış bilirubin, albumine bağlanmamış serbest bilirubin, konjüge bilirubin (safra ve böbrek yoluyla atılabilir), albumine kovalan bağlı konjüge bilirubin.

Konjüge bilirubin direkt bilirubin olarak ölçülürken, albumine bağlı ve serbest olan konjüge olmamış bilirubinin tamamı indirekt bilirubin olarak ölçülür (8).

1.3. Bilirubinin Karaciğere Verilmesi

Bilirubin albumin kompleksinin karaciğer hücre zarındaki bağlanma bölgesine bağlandığı ve sonra albuminin sirkülasyona geri döndüğü sanılmaktadır.

Hepatosite alınan bilirubin hepatosite Y proteini (ligandin) ile bağlanır. Diğer bir bağlayıcı protein Z proteinidir. Z proteinin bilirubine afinitesi zayıftır. Yenidoğanda ligandin düzeyi erişkindekine nazaran düşüktür (2, 4, 6, 8, 10).

1.4. Konjugasyon

Bilirubinin direkt reaksiyon veren haline gelmesi hepatik parankimde olur. Bilirubin konjugasyonu ER'da Üridildifosfat Glukuronil Transferaz (UDPGT) enziminin katalizörlüğü ile olur (7). Divalan katyonlar (Mg^{+2} , Mn^{+2} , Ca^{+2}), ksenobiyotikler, etanol, DDT, klofibrat ve fenobarbital gibi kimyasal maddelerle, seks hormonları, glukagon, sekretin, tiroksin, kortizol gibi hormonlar enzimin aktivitesini etkilemektedir. Beslenme ve yaş önemli faktörlerdir (1, 2, 4, 6, 8, 10)

1.5. Bilirubin Ekskresyonu

Bilirubin diglukuronid, konsantrasyon gradientine karşı aktif olarak safra kanallarına ve safraya atılır. Bu enerji gerektiren ve hızı kısıtlayan aşama karaciğer hastalıklarında aksar (9). Ankonjüge bilirubin ise, ER'da glukuronize olduktan sonra, mikrotübüler bir sistemden geçer. Safra formasyonu ve atılımdaki azalma sonucunda, safrayı oluşturan ürünlerin retansiyonu ve plazmada bunların artışı şeklinde kolestazis gelişir (1, 2, 6).

1.6. Enterohepatik Sirkülasyon

Konjuge bilirubin stabil olmayan ester olarak, intestinal lümende kolayca ankonjuge şekle hidrolize olabilir. Bilirubin diglukuronid hidrolize olup barsakta bakteriler tarafından indirgenerek ürobilinojen denilen renksiz bir bileşiğe döner. Ürobilinojenin bir kısmı barsaktan geri emilerek portal dolaşıma aktarılır ve böbreğe gelir ve burada sarı renkli ürobiline çevrilip atılır. İdrara rengini verir.

Dışkıdaki ürobilinojenin çoğu barsak bakterileri tarafından oksite olarak sterkobiline döner ve dışkının tipik rengini verir (6, 9). Yenidoğan barsağında bilirubini oksitleyerek diğer ürünler haline getirecek barsak bakterileri yoktur. Yenidoğanda başlangıçta mukozal enzim olarak bulunan daha sonraları bakterilerce yapılan betaglukuronidazın ve yenidoğanın üst gastrointestinal sistem alkali pH'sının enterohepatik dolaşımında rolü vardır (2, 4, 6, 8, 10).

2. YENİDOĞAN SARILIKLARININ SINIFLANDIRILMASI

Yenidoğan sarılıkları biriken bilirubinin cinsine göre, indirekt ve direkt bilirubin olmak üzere ikiye ayrılır. Yenidoğanda en sık görülen tip olan indirekt hiperbilirubinemi, fizyolojik sarılıkta ve bunun dışında bilirubin yapımının arttığı ya da bilirubinin karaciğer hücrelerine alınmasının veya konjugasyonunun azaldığı patolojik durumlarda görülür.

Direkt hiperbilirubinemi ise her zaman patolojiktir ve yenidoğan döneminde daha nadirdir. Sepsiste, intrauterin enfeksiyonlara bağlı hepatitte (toksoplazmozis, sitomegalovirüs, herpes, sifilis) direkt bilirubin, tek başına ya da indirekt bilirubinle birlikte artar (4).

2.1. İndirekt Hiperbilirubineminin Fizyolojik Nedenleri

2.1.1. Fizyolojik Sarılık

Doğumda kordon kanında bilirubin düzeyi 1 - 3 mg/dL olup 2 - 4. günde 5 - 6 mg/dL'ye yükselir ve 5 - 7. günde 2 - 3 mg/dL'ye iner. Bilirubin artış hızı 5 mg/dL/gün'den azdır. Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan bu geçiçi

hiperbilirubinemi fizyolojik bir durumdur. Normal seyreden fizyolojik sarılıkta bilirubin değerinin ulaşabileceği en yüksek sınır değer 12,9 mg/dL kabul edilmektedir. Prematürelerde pik değere ulaşma daha geç olur (5 - 7. günlerde) ve kaybolma süresi de daha uzundur. En yüksek pik değeri de 15 mg/dL'ye kadar ulaşabilir (1, 2). Term yenidoğanların yaklaşık %50'sinde klinik sarılık mevcuttur. Prematürelerde bu oran daha yüksektir (3). Sarılığın devam süresi termelerde 7 - 14 gün, pretermelerde 2 - 3 haftadır (4).

Klasik olarak yenidoğan indirekt hiperbilirubinemisi esas olarak bilirubin konjugasyonundaki yetmezliğe bağlıdır; fetal ve neonatal karaciğerde glukuronil transferaz enzim aktivitesi düşük düzeylerde bulunur (4, 7, 11). Glukuronil transferaz aktivitesinin inhibisyonunda çeşitli faktörlerin, örneğin anneden geçen steroidlerin rolü olduğu düşünölmektedir. Fizyolojik sarılıkta potansiyel olarak önemli bulunan diğer faktörler şunlardır:

- Duktus venozus'un açık kalması, indirekt bilirubinin bir kısmının karaciğere ulaşmadan dolaşıma geçmesine yol açar (11).
- Bilirubin detoksifikasyonunu ve atılmasını sağlayan plasental mekanizmalar doğum ile birlikte devre dışı kalır (11).
- Yenidoğanda karaciğer hücresine gelen bilirubin yükü artmıştır. Eritrosit hacmi fazla, eritrosit ömrü ise kısadır (erişkinde 120 gün, yenidoğanda 45 - 90 gün, prematürede 35 - 50 gün) hemoglobin dışı hem proteinlerinin yıkımı da fazladır (4, 7).
- İndirekt bilirubin neonatal albumine daha az bağlanır (11).
- İndirekt bilirubin karaciğer hücrelerine alınması için gerekli olan akseptör proteinler tam olarak gelişmemiştir. Burada Y proteinin (ligandin) ve Z proteinin yetersiz yapımı etkendir (4).
- Yeni gelişmeye başlayan organizmada organik anyonların kanalikülere atılımı bozuktur (11).
- Bilirubin yenidoğanda önemli derecede enterohepatik dolaşıma girer (7, 11). Yenidoğan barsağında bakteri sayısı çok azdır, bilirubini dekonjuge eden beta-glukuronidaz enziminin aktivitesi ise yüksek düzeydedir. Bu durum barsaktaki konjuge bilirubinin ürobilinojene dönüşerek dışı ile atılması yerine bu enzimin

etkisi ile hidrolize olarak konjuge olmamış bilirubine dönüşmesine ve barsaktan reabsorbe olmasına yol açar (4, 7). Herhangi bir nedenle mekonyum atılımındaki bir gecikme, enterohepatik dolaşımında artma yaparak fizyolojik sarılığı arttırır. Bu nedenledir ki yenidoğanın erken beslenmesi mekonyum pasajını arttıracığından, florayı erken oluşturacağından ve karaciğere yeterince glikoz sağlayacağından dolayı fizyolojik sarılıktan korumada önemli bir faktör oluşturmaktadır.

- Bilirubin konjugasyonunda yetersizlik vardır. Term bebekte UDPGT aktivitesi erişkindekinin %1'i kadardır. Doğum sonrası giderek artan bu aktivite 14 - 18. haftalarda erişkin düzeylerine ulaşır (4, 7).

Fizyolojik sarılık sağlıklı bebeklerde zararlı değildir (1). Yenidoğanda deri ve skleralarda sarılık, serum bilirubin düzeyi 5 mg/dL'yi geçtiğinde fark edildiğinden, çoğu fizyolojik sarılık bilirubin düzeyleri ortalama değerin altındaysa fark edilmeyebilir. Serum bilirubinleri 10 - 12 mg/dL düzeyinde olanlarda sarılık rahatlıkla farkedilir. Bu bebeklerde ayırıcı tanıda sarılığın başlangıç gününe, anne bebek arasında minör kan grubu uyumsuzluklarına, hematoma veya enfeksiyon gibi bulguların bulunup bulunmadığına, beslenme şekline ve 3. günden sonra sarılığın seyrine bakmak gereklidir (11). 13 - 15 mg/dL düzeyinde gözlenen sarılıklar hiperbilirubineminin bir sınırı kabul edilirse, yenidoğan popülasyonunun yaklaşık %3'ünde tedavi ve takip gerektiren bir nedene bağlı sarılık bulunacaktır, diğer bir %3'lük kesim ise normalin istatistikî üst sınırlarını oluşturacaktır (11).

Bilirubin ensefalopatisi riskinden ötürü sarılıklı yenidoğanların incelenmesinde ve mücadelesinde tutarlı bir yaklaşım geliştirilmesi yenidoğan bebeklerle ilgilenen hekimler için oldukça önemli bir konudur. Bu nedenle fizyolojik sayılamayacak sarılıkların önceden belirlenmesi önem arzeder. Fizyolojik sınırların üzerinde hiperbilirubinemi geliştirebilecek bebekleri önceden belirlemek için Amerikan Pediatri Akademisi iki strateji önermiştir.

1- Sararan bebeklerin bilirubin konsantrasyonunu ölçmek ve postnatal yaşa göre bilirubin nanogramında hangi bölgede yer aldığını belirlemek.

2- Ciddi hiperbilirubinemi ile ilişkili klinik risk faktörleri varlığını belirlemek (12). Total serum bilirubin düzeyinin yaşa göre belirlenen değerlerin %95'in üzerinde olması halinde ciddi hiperbilirubinemiden bahsedilir (13).

Bhutani ve arkadaşlarınca geliştirilen bu yöntemde taburcu olmadan önce bebeklerden ölçülen serum bilirubini nanogramda işaretlenerek risk belirlenmektedir. Bir bebeğin taburculuk sonrası hiperbilirubinemi geliştirme olasılığı taburculuk öncesi bilirubin değeri düşük risk bölgesindeyse %0.6, düşük - orta risk bölgesindeyse %3, yüksek - orta risk bölgesindeyse %21 ve yüksek risk bölgesindeyse %54'dür (1, 8, 10).

Tablo 1. 35. hafta yenidoğanlarda ciddi indirekt hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri (12).

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri	Azalmış Risk
Taburculuk öncesi TSB veya TcB yüksek risk bölgesinde ise	Taburculuk öncesi TSB ve ya TcB yüksek orta risk bölgesinde ise	Taburculuk öncesi düşük risk bölgesinde ise
İlk 24 saatte sarılık	Taburculuk öncesi sarılığın gözlenmesi	37-38 hafta gebelik yaşı
Kan grubu uyumsuzluğu + pozitif direkt coombs testi, hematolojik hastalık (G6PD eksikliği), artmış ETCO	Sarılıklı kardeş öyküsü	≥41 hafta gebelik yaşı
35-36 hafta gebelik yaşı	Makrozomik infant	Formula ile beslenme
Fototerapi uygulanmış kardeş öyküsü	Maternal yaş 25 yıl	Siyah ırk
Sefalhematom	Erkek cinsiyet	Hastaneden 72 saat sonra taburcu
Kilo kaybı (yetersiz anne sütü)		
Doğu Asya Irkı		

TSB= Total serum bilirubini, TcB= Transkutan bilirubin, ETCO= End Tidal Karbon Monoksit

Newman ve arkadaşları hiperbilirubinemi için en güçlü risk faktörlerinin kardeşlerde sarılık öyküsünün olması, sadece anne sütüyle beslenme, vücutta morluklar saptanması, Asya ırkı, sefalhematom, anne yaşının 25 ve üzerinde olması ve düşük gestasyonel yaş olduğunu saptamışlardır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin sarılıklı bebeklerin izlem rehberinde yer alan tabloda major ve minör risk faktörleri

verilmiştir, ancak bu tabloda ki risk faktörlerinin hangi kombinasyonlarda hangi oranlarda riski belirleyebildiği belirtilmemiştir (tablo 1) (12).

Risk faktörleri skorlaması mı, nanogram kullanımı mı daha değerli? Nanogram kullanımı daha sensitiftir (%59'a %44). Sarıca ve arkadaşları toplumumuzda yapılan çalışmalardan elde edilen term, sınırda preterm ve ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlar kullanılarak risk haritalarını çıkartmışlardır (15).

Fizyolojik sarılığı ekarte ettiren başlıca kriterler:

- 1- Yaşamın ilk 24 saatlik dilimi içinde klinik sarılık,
- 2- Günde 5 mg/dL'den fazla artan total serum bilirubin konsantrasyonu,
- 3- Miyadında doğmuş bir bebekte 12 mg/dL'yi aşan, preterm bir bebekte 10 - 14 mg/dL'yi aşan total serum bilirubin konsantrasyonu,
- 4- Sarılığın 10 - 14 günden uzun sürmesi,
- 5- Direkt serum bilirubin konsantrasyonunun 2 mg/dL'nin üzerinde olması

2.1.2. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

Hemen hemen her yenidoğanda fizyolojik sarılık görülebilmekle birlikte sarılığın şiddetini, süresini etkileyen faktörler vardır (1, 2, 4, 7).

Genetik ve etnik faktörler

Hiperbilirubinemiyle ırklar arası bir ilişkinin varlığı yapılan araştırmalarda kanıtlanmıştır (3). Uzakdoğulularda ve Amerikan Kızılderililerinde hiperbilirubinemi görülme oranı diğer ırklara göre daha fazladır (7, 16, 17, 18). Çinliler, Japonlar ve Korelilerde de diğer gruplara oranla iki kat fazla serum bilirubin seviyeleri belirtilmiştir (2, 19). Siyah ırkta yapılan çalışmalarda da hiperbilirubinemi görülme oranı doğulu ve beyaz ırkta olmaya göre daha düşük bulunmuştur (18, 19, 20).

Coğrafi faktörler

Moore ve arkadaşları hiperbilirunemi insidansı ile yükseklik arasında bir ilişkinin varlığını göstermiştir (21). Olası mekanizmalar yüksek hematokrit nedeniyle bilirubin yükünde artış, bilirubin klirensinde gecikme, konjugasyonun ve bilirubin salgısının bozulması olarak gösterilebilir (22).

Yenidoğana ait nedenler

Beslenme şekli ve zamanı; bebeğin anne sütü veya mamayla beslenmesiyle hiperbilirubinemi arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde mamayla beslenenlere oranla daha fazla sarılık görülmektedir (23, 24, 25).

Yenidoğanın erken ve sık beslenmesi; erken ve sık beslenme uygun ve yeterli bir sıvı ve kalori alımını teşvik ederek kilo kaybını minimuma indirir. Aynı zamanda intestinal geçiş süresi de azalır, mekonyum çıkışı enterohepatik dolaşımda azalmaya katkıda bulunacaktır (2).

Cinsiyet; erkek bebeklerde kız bebeklere oranla daha fazla hiperbilirubinemi görülmektedir (16, 26).

Gestasyon yaşı; pretermelerde daha yavaş artan ve daha uzun süren sarılık görülür. Bu durum maturasyon ile ilgilidir. Retrospektif olarak 12.461 bebekte yapılan bir çalışmada gestasyon haftası azaldıkça total bilirubin değerinin yükseldiği görülmüştür (16).

Doğum ağırlığı; 2.500 gr'ın altındaki bebeklerde hiperbilirubinemi daha sık görülür (26, 27, 28). Yine doğumdan sonra kilo kaybının da hiperbilirubinemiye arttırdığını gösteren birçok çalışma vardır (17, 24, 26).

Prezentasyon şekli; makat prezentasyonunda daha fazla hiperbilirubinemi görülmüştür. Nedeni doğum travmasına bağlı ekimoz ve hematoma olabilir (2).

Mekonyumun zamanı; sezaryenli bebeklerde mekonyumun geç çıkması durumunda bilirubin anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun mekanizması

anneye verilen anestetik maddenin fetusun sinir sistemine etkisi şeklinde açıklanabilir.

Umblikal kordonun klampe edilme zamanı; eritrosit hacminde artış ve yenidoğanlarda bilirubin seviyelerinde yükselmeye neden olmaktadır (2, 4).

Yüksek kord bilirubini; İsveç'te 291 bebekte yapılan bir çalışmada, kordon kanındaki bilirubin düzeylerinin, sonraki günlerde ortaya çıkacak sarılığın derecesiyle uyumlu olduğu bulunmuştur. Kordon bilirubin düzeyi 1,16 mg/dL'den düşük ise %2,9'luk sarılık riski varken, 2.33 mg/dL'den büyük değerlerde sarılık riski %85'e çıkmaktadır (22).

Anne sütü sarılığı; anne sütü alan bebeklerin bazılarında diğer nedenlerle açıklanamayan yaşamın ilk haftası içinde (3 - 4. gün) erken anne sütü sarılığı veya daha geç ortaya çıkan (4. günden sonra) ve üç aya kadar uzayabilen geç anne sütü sarılığı olabilmektedir (2, 4, 7).

Erken anne sütü sarılığı: Anne sütünün yetersizliğine bağlı kalori eksikliği sonucu gelişmektedir. Kilo kaybı, dehidratasyon ve hafif ateş olabilmektedir (2, 4, 7, 18, 23). Erken başlayan sarılıkta önemli faktör, beslenmeye başlama zamanı ve sıklığıdır (4). Anne sütü alan bebeklerin %13'ünde 1. hafta içerisinde hiperbilirubinemi gelişmektedir. Sebep olarak anne sütünün az olması ve buna bağlı gelişen dehidratasyon ya da kalori alım azlığı ileri sürülmektedir. Yanlış beslenme teknikleri, anne sütüne geç başlanması, az ve seyrek verilmesi, laktasyonun geç başlaması, mekonyum çıkışının gecikmesi dolayısıyla bilirubin atılımının gecikmesine yol açar (11). Sık besleme (>10/24 saat), gece besleme, %5 dektröz ve su verilmesinden kaçınmak, laktasyonu desteklemek erken anne sütü sarılığını önlemektedir (1).

Geç anne sütü sarılığı: Yaşamın 7. gününden başlayarak ve 10 - 15. günlerde 10 - 30 mg/dL'ye ulaşan serum bilirubin düzeyi ile karakterizedir. Emzirmeye devam edilirse 3 - 10 hafta içerisinde gittikçe azalarak düşer. Emzirme kesilirse serum bilirubin seviyesi hızla düşer. Birkaç gün içinde normal düzeye iner. Anne sütünün yeniden başlanması ile önceki yüksek düzeylere ulaşmaz. Fototerapi faydalı olabilir.

Anne sütü sarılığına bağlı kernikterus nadirdir (1). Anne sütü alanlarda, mama ile beslenenlere göre ortalama bilirubin düzeyi ve sarılığın süresi daha fazladır. Bir haftayı geçen sarılığın daha fazla ve sık olduğu görülmüştür. Anne sütüyle beslenen, başka rahatsızlığı olmayan ve normal kilo artışı gösteren bebeklerin %22'sinde orta düzeyde bir sarılığın 2 - 8 hafta sürdüğü gözlenmiştir. Arias ve arkadaşları, anne sütü sarılığı olan bebeklerde, anne stlerindeki yüksek düzeydeki 3-alfa, "20 beta pregnandioln" bilirubinin karaciğerde konjugasyonunu azalttığını ve uzamış sarılığa neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak bundan daha sonra yapılan çalışmalarda, anne sütüyle yüksek düzeyde pregnandiol alanların hepsinde sarılık görülmediği, anne sütü sarılığı olan vakaların ise hepsinde pregnandioln yüksek düzeyde bulunmayabileceği gösterilmiştir (7, 11). Düşük kalori alımının ve anne sütünde mevcut serbest yağ asitleri, nukleotidler, steroidler, metal iyonları gibi maddelerle UDPGT enziminin inhibisyonunun rol oynadığı ileri sürülmektedir (4, 7). Doymamış yağ asitlerinin bilirubin konjugasyonunu inhibe etmesi ve hepatik Z proteininin yağ asitleri tarafından kompetitif bağlanması şeklinde de açıklanmaktadır (2). Anne sütünün uygun şekilde erken ve sık verilmesi geç anne sütü sarılığının şiddetini azaltacaktır (4). Geç anne sütü sarılığı düşünülen bebekler total serum bilirubin (TSB) düzeyi 20 mg/dL civarında ise tedavi edilmemeli; ancak TSB düzeyi 20 - 25 mg/dL arasında ise bu bebeklere 24 - 48 saat süreyle anne sütüne ek, mama başlanarak barsaktan bilirubin absorbsiyonu azaltılabilir. Serum bilirubin düzeyi 25 mg/dL'yi geçerse bu bebeklere fototerapi uygulanmalı ve anne sütü kesilerek 24 saat mama verilmelidir (7).

Anneye ait nedenler

Annenin sigara içmesi; gebelikte sigara içen annelerin bebeklerinde serum bilirubin düzeyleri içmeyenlerden daha düşüktür (20). Sigara içme uteroplental kan akımını azaltır ve fetal karboksihemoglobin düzeyini arttırır. Bu da fetal dönemde glukuronil transferaz aktivitesinde bir artışa ve doğumdan sonra bilirubinin etkin klirensine yol açar (2).

Anne yaşı: tüm yaş grupları arasında 19 yaşın altındaki annelerin bebeklerinde yenidoğan sarılığı görülme oranı düşük, 35 yaşın üstü annelerde ise yüksek oranda bulunmuştur (26, 29).

Annenin aldığı ilaçlar:

Oksitosin: Doğum sancısının başlatılmasında oksitosin kullanımı ile hiperbilirubinemi insidansının yükseldiği bildirilmiştir (16, 17, 30). Çoğu olguda oksitosin kaynaklı sancı sonrasında doğan bebeklerin spontan doğanlardan daha erken doğdukları görülebilmektedir. Oksitosinin antidiüretik etkisinin olduğu bilinmektedir ve infüzyonu da büyük miktarda elektrolitsiz dektroz çözeltileri ile yapılır. Bu annelerin bebeklerinde hiponatremi ve hipoozmolarite görülür (31). Yine bu bebeklerde normal sancı ile doğan bebeklere oranla daha düşük hematokrit ve plazma haptoglobulin düzeyleri de görülmektedir. Bu hemolitik mekanizmayı göz önünde bulunduran araştırmacılar, oksitosin almakta olan annelere minimum miktarlarda serbest sıvı vermişlerdir. Bu deneme sonunda bebeklerde hiperbilirubinemi gözlemlememişlerdir (32).

Diğer ilaçlar; Narkotik ajanlar, barbitürat, aspirin, kloralhidrat, reserpin ve sodyum fenitoin verildiğinde düşük bilirubin değerleri, diazem ve oksitosinde ise yüksek bilirubin değerleri gözlenmiştir (2). Konsepsiyon zamanı oral kontraseptif kullanan annelerin bebeklerinde hiperbilirubinemi daha fazla bulunmuştur (16).

Annenin hastalıkları:

Diabet: Diabetli annelerin çocuklarında yenidoğan sarılığı görülme oranı daha fazladır (17, 33, 34, 35).

Gebelikte Hipertansiyon; Gebelikte hipertansiyonun bulunması bu annelerin bebeklerinde hiperbilirubinemi arttırabildiği gözlenmiştir (26).

Annenin paraziter hastalıkları: Annenin parazitozunun olmasının bebekte prematürelliğe veya düşük doğum ağırlığına neden olabileceği ve buna bağlı olarak bu bebeklerde daha fazla hiperbilirubinemi görülebileceği bildirilmiştir (36).

2.2. İndirekt Hiperbilirubineminin Patolojik Nedenleri

2.2.1. Artmış bilirubin yapımı

Kan Grubu Uyuşmazlıkları

Bilirubin üretimi hemoliz veya çok daha nadir olarak verimsiz eritropoez nedeni ile yükselebilir. Yenidoğanda hemolizin önemli bir nedeni antikorların sebep olduğu hemolitik anemilerdir. Yenidoğanda hemolitik anemi deyince, akla en çok Rh uyuşmazlığı gelir. ABO ve diğer subgrup uyuşmazlıkları da aynı klinik tabloyu yapabilir. Eritrositlere karşı yönelmiş antikorlarla oluşmuş hemolitik anemilere, immun hemolitik anemiler denir. Antikorlar eritrosit antijenleri ile birleşerek hücre yüzeyine yapışırlar. Bu arada aktive olan serum komplemanı hücre zarına yapışarak burada delikler açılmasına ve böylece eritrosit parçalanmasına neden olur. Eritrosit antikorları doğal veya immun, sıcak veya soğuk ve komplet veya inkomplet olabilir. ABO uyuşmazlığında anti A ve anti B doğal antikorlar iken Rh uyuşmazlığındaki anti D ve diğer bütün subgrup antikorları immun antikorlardır. Doğal antikorlar genellikle soğuk, bazen sıcak, immun antikorlar ise sıcak tipte olur. Yenidoğanda hiperbilirubineminin hemolitik anemiye bağlı olduğunu düşündüren başlıca bulgular şunlardır; sarılığın yaşamın ilk 24 - 48 saatinde ortaya çıkması, hemoglobin düzeyinde düşme, eritrosit yapımında artma, eritrosit morfolojisinde değişiklikler ve hemoglobinüri, annede indirekt coombs testi pozitifliği, bebekte direkt coombs testi pozitifliği (1).

Rh Uyuşmazlığı

Rh antijenleri yalnızca eritrosit membranında yer alan antijenler olup Dd, Cc ve Ee olarak isimlendirilirler (1, 2, 4, 8). D antijenin bulunması bireyin Rh pozitif olduğunu, yokluğu ise bireyin Rh negatif olduğunu gösterir. D antijeni ile oluşan uyuşmazlık hastalığın en sık sarılık nedenidir. Diğer antijenlerin antijenik özellikleri düşüktür. İnsidansı toplumlara göre değişmektedir. Beyaz ırkta bu oran %15'tir. Gebeliklerin %9'unda Rh negatif bir anne Rh pozitif bir fetus vardır (2, 8, 13). Rh

negatif bir kadında anti D gelişmesi, antikorun Rh pozitif bir fetusa geçmesi, hemolitik hastalığa neden olur (8). Annenin primer immunizasyonu için 0,05 ila 0,1 ml fetal eritrosit yeterli olur, ancak sensitizasyon sıklıkla doğum sırasındaki fetomaternal kanama sonucu olur. Rh immun cevabı yavaş gelişir, oluşan ilk antikor yanıtı IgM anti D'dir. İlk cevaptan sonra ikinci bir kez Rh pozitif hücrelerle karşılaşıldığında immun cevap çok daha hızlı ve güçlü olup, oluşan antikorlar IgG antiD'dir ve indirekt coombs reaksiyonu pozitifleşir.

Rh hemolitik hastalık aşağıda sayılı koşulların varlığı ile gelişir;

Rh negatif bir anne ve Rh pozitif bir fetus, fetal eritrositlerin anne dolaşımına geçmesi, annenin fetal eritrositler üzerindeki D antijenine karşı sensitizasyonu ve anti D antikorların yapımı, bu antikorların plasenta yoluyla fetal dolaşıma geçmesi, bu antikorların Rh pozitif fetal eritrositlere yapışması, antikorla kaplı fetal eritrositlerin yıkımı (4, 8). Fetusa geçen IgG anti D antikorların Rh pozitif eritrositlere bağlanması sonucu direkt coombs testi pozitifleşir ve antikorların miktarına göre fetus eritrositlerinde değişik derecelerde hemoliz olur (4). Rh negatif kan grubu olan ve Rh pozitif bir bebeğe hamile olan, ABO uyumsuzluğu bulunmayan kadınların %16'sında anti D antikorları gelişir. Bu kadınların pek çoğunda doğumu takiben üç gün içinde anti D gamaglobulinin (RhoGAM) verilmesiyle sensitizasyonun engelleneceği bildirilmiştir (1, 4, 8). Eğer anne ve fetus arasında ABO uyumsuzluğu da varsa, anne dolaşımına geçen Rh pozitif fetal hücreler annenin doğal anti A ve anti B antikorları tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılır (4). Hastalığın şiddeti laboratuvarca kanıtlanmış orta düzeyde hemolizden (vakaların %15'inde) masif karaciğer dalak büyüklüğünün olduğu eritropoetik doku hiperplazisinin geliştiği şiddetli anemiyle seyreden klinik şekle kadar değişebilir (1). Anemiye yanıt olarak karaciğer ve dalakta oluşan ekstrasmeduller eritropoezde eritrosit maturasyonu tam olmadığı için periferik dolaşıma çekirdekli eritroid seri elemanları geçmeye başlar ve böylece eritroblastozis fetalis gelişir (8). Anemiye bağlı solukluk (kordon kanı hemoglobini 3 - 4 gr/dL), kardiyak yetmezlik, masif ödem ve dolaşım kollapsı görülebilir. Deri, plevra, perikard, peritonda sıvı birikimi olabilir. Hidrops fetalis olarak tanımlanan bu tablo sıklıkla uterus içi ölümle sonuçlanır. Sarılık doğumda olmayabilir. Genellikle hiperbilirubinemi yaşamın birinci gününde görülür (1). RhoGAM kullanımının

yaygınlaşmasıyla gelişmiş ülkelerde Rh hemolitik hastalığı çok az görülmektedir. İmmunize olmamış ve eşi Rh pozitif olan tüm Rh negatif kadınlara 28. gebelik haftasında indirekt coombs testi yapılır. Test negatif ise anneye RhoGAM yapılır. Test pozitif ise fetus eritroblastosiz fetalis açısından değerlendirilir. Anne plazmasında IgG anti D titresi ölçülür. Amniyotik sıvıda bilirubin tayini yapılır. Spektrofotometrik yöntemlerle amniyotik sıvıda pigment miktarı saptanabilir (1, 2, 4). Ayrıca seri ultrasonografiler yapılır. Fetal hematokritin %30'un altına düştüğü durumlarda intrauterin eritrosit transfüzyonu yapılarak aneminin gelişmesi engellenir (1, 8). Rh uyuşmazlığında, anemi ve sarılık en önemli iki sorunu oluşturmaktadır. Direkt coombs'u pozitif, kord kanı bilirubini 5 mg/dL veya üzerinde, hemoglobini 10 g/dL veya altında olan bebeklere acil kan değişimi uygulanmalıdır (1). Bunun dışındaki değerler kan değişimi dışı yöntemlerden; fototerapi ve fenobarbital tedavisi ile yakından izlenmelidir. Rh uyuşmazlığında sarılık, anemi ve kernikterus dışında hipoglisemi, akciğerlerde kanama, koagülasyon bozuklukları, uzamış sarılık görülebilmektedir (4).

ABO Uyuşmazlığı

ABO uyuşmazlığı yenidoğanlarda sık görülen hemolitik hastalıklardandır (1). Ancak sık görülmesine rağmen gerek intrauterin gerekse postnatal dönemde ciddi sorunlara yol açmaz (8). Gebeliklerin yaklaşık %15'inde anne 0 grubu, bebek A veya B grubundadır (1, 7). Hemolitik süreç gebeliklerin %0.3 - 2.2'sinde gelişmektedir (1). Kan grubu A veya B olan kişilerde doğal olarak bulunan anti A ve anti B antikorları çoğunlukla IgM molekülleri olduklarından plasentayı geçmezler. 0 grubu kişilerdeki antikorların çoğu ise IgG tipindedir. Bu nedenle, ABO hemolitik hastalıkta genellikle anne 0, fetus A veya B grubundadır. 0 grubu annelerde doğal IgG anti A ve anti B antikorlarının varlığı ilk gebelikte ve önceden sensitizasyon olmadan da ABO hemolitik hastalığı oluşmasını sağlar.

ABO uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalığın, Rh uyuşmazlığına kıyasla daha hafif geçmesinin birkaç nedeni vardır:

1- Daha önce bahsedildiği gibi annede oluşan ABO antikorlarının IgM cinsinde olup plasentayı geçememesi, IgG cinsinde olan A ve B gruplarına karşı oluşan antikorların plasentayı geçmesi,

2- Fetal A ve B antijenlerinin antijenik özelliklerinin zayıf olması,

3- Annede oluşan antikorların plasentadaki A veya B antijenleri tarafından tutulması nedeniyle fetal dolaşıma geçememesi,

4- Eritrositler üzerinde bulunan A ve B antijenlerinin diğer doku hücreleri üzerinde de olması, ayrıca dolaşımda serbest olarak da bulunması fetusa geçen antikorların eritrositlere ulaşmadan diğer antijenler tarafından tutulması nedeniyledir (8).

Sarılık ilk 24 saatte başlar, nadiren şiddetli olur, anemi genellikle hafiftir, çoğunlukla fototerapi ile kontrol altında tutulabilir. Bazı vakalarda sarılık kısa sürede kernikterusa neden olabilecek derecede ağır olabilir. Hidrops fetalis oldukça nadirdir (1). Hastalarda hafif anemi (10 – 12 g/dL), retikulositoz (%10 - 15), polikromazi vardır ve direkt coombs testi zayıf pozitifdir. Etkilenen hastaların %10 – 20'sinde serum bilirubin düzeyi 20 mg/dL'ye yükselebilir (1). Semptomatik ABO uyumsuzluğunu önceden tahmin etmek her zaman mümkün değildir. Uyumsuzluk olan bebeklerde coombs testi negatif olabilmektedir (7).

Minör Kan Grubu Uyuşmazlığı

Eritrositlerin üzerinde 100'den fazla antijen bulunmasına rağmen bunların çok az bir kısmı hemolitik anemi ve sarılığa neden olur (8). Yenidoğan hemolitik anemi vakalarının yaklaşık %3'ünden sorumlu olan bu antijenler Kell, Duffy, Kidd ve MNS sistemi antijenleri ile Rh sisteminin daha az antijenik komponentleridir. Patofizyoloji ABO ve Rh uyuşmazlıklarına benzer (1, 4, 7). Hastalığın spektrumu subklinik hemoliz bulgularından aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemiye kadar değişir. Anti-Kell hemolitik hastalığa bağlı hidrops fetalis olguları bildirilmiştir (4). Yenidoğanın hemolitik hastalığı içerisinde Rh uyumsuzluğuna bağlı izoimmunizasyonunun, RhoGAM kullanımıyla azalması

sonucunda, minör kan grubu uygunsuzlukları giderek ön plana çıkmaya başlamıştır (7).

Eritrosit Enzim Defektleri

Glikoz 6 fosfat Dehidrogenaz: En sık görülenleri glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD), pürivat kinaz (PK) ve glikoz fosfat izomeras eksikliğidir. Eritrositlerde enerji üretimi esas olarak aerob ve anaerob glikolize bağlı olup oksidatif fosforilasyon kullanılmaz. Bu nedenle, glikoliz sürecinde meydana gelen aksamalar eritrosit fonksiyonlarını ve ömrünü etkiler (8, 7).

G6PD enzim eksikliği dünya çapında yaygın enzim defektlerinden biridir (7). Yenidoğanda bulgusu hiperbilirubinemidir. Genellikle hemoliz bulgusu belirgin değildir. İlaça ve enfeksiyonlara bağlı hemoliz bulgusu ortaya çıkabilir. X' e bağımlı geçen bu hastalık çoğunlukla Afrika, Asya, Akdeniz ülkeleri ve Ortadoğu insanlarını etkiler (4, 7, 8). Göçler ve ırklar arası evlilik nedeni ile bütün dünyada görülen bir sorun olmuştur.

G6PD geni (Gd) X kromozomunda yerleşiktir ve Gd (-) erkeklerde enzim eksikliği tamdır ve tarama testleriyle hastalık gösterilebilmektedir. Ancak heterozigot kadınlarda değişik derecelerde enzim aktiviteleri olduğu (%5 - 95) için bunları tarama testleri ile göstermek oldukça zordur. Diğer taraftan eritrositler yaşlandıkça G6PD aktivitesi giderek azalmaktadır. Bu da hemolize eğilimi arttırmaktadır. Ancak yenidoğan döneminde eritrosit yaşı ne olursa olsun ekzojen etkenler ve enfeksiyon etkisiyle hemoliz başlayabilir (7). Homozigot eksikliği olanlarda tipik olarak çok şiddetli olmak üzere, homozigot ve heterozigot formlarda olabilir.

Heksoz monofosfat yolunun önemli bir enzimidir (9). G6PD heksoz monofosfat yolunda ilk adımı katalize eder (37). Heksoz monofosfat yolu iki irreverzibl oksidatif reaksiyondan oluşur ve bunu bir seri reverzibl şeker fosfat dönüşümleri izler. Döngüde direkt olarak hiç ATP üretilmez ve tüketilmez. Bu reaksiyon hücre sitozolünde gerçekleşir. Bu yol biyokimyasal bir redüktan olarak görev yapan NADPH'nin hücre gereksiniminin büyük bölümünü oluşturur. NADPH, hidrojen peroksidin (H₂O₂) glutatyon aracılığıyla detoksifikasyonunu sağlar. Heksoz

monofosfat yolu ayrıca nükleotid sentezi için gerekli riboz fosfatları üretir ve diyet ile alınan beş karbonlu ribozların metabolik kullanımını sağlar (9). Yetmezlik sonucunda oluşan oksidatif stres, eritrosit membran lipidlerini peroksidasyona uğratmak ve hemoglobini okside etmek suretiyle hemolize neden olur.

G6PD eksikliği ile ilişkili sarılığın, hastalığın sıklığı ve ağırlığının toplumlara göre farklılık göstermesi nedeniyle geniş bir varyasyonu vardır. Batı Afrika ve Güneydoğu Asya da tüm yenidoğan sarılıklarının %30'dan fazlasında enzim eksikliği gösterilirken, diğer bir yandan açıklanamayan sarılıkların ise %50'sinden fazlasına neden olduğu bildirilmiştir. Sarılık sıklıkla ilk 1 - 4. günlerde görülür. Gebeliğin sonuna doğru eritrosit kitlesinde hızlı artış nedeniyle dolaşımda genç eritrositler sayısal olarak oldukça fazladır ve bu nedenle kord kanında G6PD aktivitesi yüksek olarak bulunabilir. Diğer taraftan ise yenidoğanlarda dolaşımdaki eritrositlerin %10'u yaşlı eritrositlerdir ve bu erişkine oranla oldukça yüksek bir orandır. Böylece çok sayıdaki yaşlı eritrositler parçalanmakta ve yıkım sonucu bilirubin üretimi artmakta, erken yenidoğan döneminde fizyolojik olarak karaciğerde konjugasyon yetersiz olduğu için de bu bebeklerde sarılık ön plana çıkan bir bulgu olmaktadır (7).

Enzim ekspresyon ve aktivitesinin yanısıra anne ve çocuk arasındaki eritrosit uygunsuzluğuna neden olan genetik farklılıklar, çevresel faktörler içinde annenin maruz kaldığı oksidan ilaç, bitkisel ilaçlar, naftalin, kinin, mentol, göbek sterilizasyonunda kullanılan antiseptik maddeler, K vitamin analogları, anne sütü ile bakla alımı gibi hemolitik ajanlar da sarılığı arttırabilir. Bu maddelerle erken karşılaşan yenidoğanlarda hemoliz bulguları ve anemi hemen görülmez, ancak birinci haftadan sonra hemoliz belirginleşir. G6PD eksikliği olan bazı yenidoğanlarda hiçbir oksidatif uyararla karşılaşmadan da spontan hemoliz meydana gelebilir. Enzim eksikliği olan bebekler genellikle yaşamın ilk bir haftasında hiperbilirubinemiktir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperbilirubinemi, G6PD eksikliği olan bebeklerde 2 - 4 kat daha fazla görülmektedir (7). Sarılık hafif seyredebileceği gibi kernikterus, spastik felç veya ölüme neden olabilecek ağırlıkta olabilir (38, 39). Bazı yeni çalışmalarda G6PD eksikliği olan bebeklerin yaklaşık %53'ünün Gilbert sendromu ile de ilişkili olabileceği ve bu iki antitenin

birlikteliğinde hiperbilirubinemi riskinin sadece G6PD eksikliği olanlara göre daha fazla artacağı bildirilmiştir. Ülkemizde Çukurova bölgesinde G6PD görülme oranı %5,8 - %8,5 arasında değişmekle birlikte, Haberal ve arkadaşlarının İzmir bölgesinde yaptıkları bir çalışmada bu oran %0,5 olarak bulunmuştur (40, 41). Türkiye genelinde ise %1 oranında G6PD eksikliği olduğu bildirilmiştir (42).

G6PD eksikliğinin yaygın olduğu toplumlarda kordon kanında araştırma yapılarak etkilenmiş bebekler erken dönemde tespit edilerek sarılığa bağlı meydana gelecek nörotoksisiteden korunabilir. Son yıllarda ABD’de G6PD eksikliğine bağlı meydana gelmiş kernikterus vakaları bildirilmiştir. Diğer taraftan doğum sonrası erken taburculuk nedeni ile bebekler evde oksidan maddelerle karşılaşmakta ve hemolitik ataklar erken dönemde ortaya çıkmaktadır. G6PD eksikliği olan bebeklerde görülen kernikterus Rh hastalığında görülen ile benzer düzeydedir. Bu nedenle G6PD eksikliği olan bebeklerde ki hiperbilirubinemi oldukça önemlidir ve ciddi şekilde tedavi edilmelidir (7).

Pirüvat kinaz : Eksikliği daha ziyade Kuzey Avrupa ülkelerinde görülür. Otozomal resesif geçen bu hastalıkta sarılık yenidoğan veya süt çocukluğu döneminde ortaya çıkabilir (7, 8). G6PD eksikliğine göre daha seyrek görülen bir enzim eksikliğidir. G6PD eksikliğinin aksine sarılık, anemi ve retikulositoz bulguları başlangıçtan beri vardır.

Sarılık kan değişimi gerektirecek kadar yüksek düzeylerde olabilir. Enzim eksikliği her zaman sadece niceliksel değildir, bazen de niteliksel yapı bozukluğu veya stabilite yetersizliği şeklinde ortaya çıkar ve hemolize neden olabilir. Pirüvat kinaz ezim eksikliği, uzamış sarılıklı ve sferositozu olmayan, coombs testi negatif hemolitik anemili bebeklerde düşünülmesi gereken bir durumdur (7).

Hemoglobin Sentez Defektleri

Alfa Talasemi, nadiren de beta Talasemi çok nadir olarak hiperbilirubinemiye neden olur.

Eritrosit Membran Defektleri

Hereditær sferositoz, eliptositoz, stomatositoz, piknositoz, karaciğerin bilirubin yükünü arttıran hemolitik hastalıklardır ve yenidoğan sarılığının ender nedenlerindendir (4, 7). Yenidoğan eritrosit yapılarının normalde de bazı farklılıklar göstermeleri nedeniyle bu hücre yapı bozukluklarını erken dönemde tanımak oldukça zordur. Özellikle prematüre yenidoğanlarda dismorfik hücreler (akantosit ve target hücre) çoğunlukla normal şartlarda da görülebilmektedir. Hereditær sferositoz osmotik stresle kolayca hemolize olan sferositik eritrosit yapısıyla karakterizedir. Eritrosit zarının iskeletini oluşturan spektrin ve ankrin isimli proteinler arasındaki ilişkide bozukluk sonucunda eritrositten zar parçacıkları ayrılmakta, “eritrosit yüzeyi/eritrosit hacmi” oranı küçülmekte, eritrosit küre şeklini almaktadır. Periferik kan yaymasında sferositlerin görülmesi bu hastalığı düşündürebilir (43). Hastalık %75 oranında otozomal dominant geçiş gösterir. Pozitif aile hikayesi olması tanıyı destekleme açısından önemlidir. Sarılık, genellikle kalıtsal sferositozlu yenidoğanların yarısında meydana gelir ancak çoğunlukla fizyolojik sarılık gibi düşünülerek gözden kaçabilir. Tanı, kan yaymasında sferositik eritrositlerin görülmesi ve inkübasyonlu ozmotik fragilite testi ile konur. Direkt coombs testi ile izoimmunizasyon ayırt edilir (7).

Kalıtsal eliptositoz ve stomatositoz yenidoğan bebekte seyrek görülen hemoliz nedenlerindendir. Osmotik fragilitenin artması sonucunda bu hastalıkta hemoliz olur ve hiperbilirubinemi meydana gelir. Geçici bir eritrosit membran bozukluğu olan infantil piknositoz ise yenidoğanlarda daha sık görülür. Infantil piknositozda kan değişimi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemi olabilir. Ancak infantil piknositoz geçici bir hastalıktır ve birkaç ay içerisinde kendiliğinden kaybolur (7).

İlaçlara Bağlı Sarılık

Yüksek doz K3 vitamini, novobiosin, streptomisin, kloramfenikol ve oksitosin gibi ilaçlarla sarılık arasında direkt bir ilişki bulunmuştur (16, 22, 28, 30, 44). Gebelikte lityum kullanımı yenidoğanda bilirubin düzeyini arttırmaktadır (45).

Kanın Damar Dışına Sızması

Sefalhematom, aşırı deri ezikliklerinde veya anne kanının yutulmasında damar dışına çıkan kan, yenidoğanda karaciğer bilirubin yükünü arttırabilir. Küçük prematüre bebeklerde intrakranial kanama bilirubin oluşumunu arttırır. Sarılık genellikle 3 – 5. günde fark edilir.

Polisitemi

İkizden ikize kanamalar, anneden fetusa kanamalar, umbilikal kordonun geç klemplenmesi gibi durumlarda bebeğe gelen eritrosit volümü artacağından bilirubin yükü artar. Diyabetik anne çocuklarında da polisitemi görülür.

2.2.2. Bilirubinin Enterohepatik Sirkülasyonunun Artışı

Barsak obstrüksiyonunun herhangi bir formuyla veya barsak pasajını azaltan nedenlerle bilirubin dekonjugasyonu ve reabsorbsiyonu artmaktadır. Pilor stenozunda da uzamış şiddetli sarılık olabilmektedir. Yukarı seviyelerdeki barsak obstrüksiyonlarında sarılık daha ciddi, aşağı seviyelerdeki obstrüksiyonlarda ise daha hafif seyretmektedir.

2.2.3. Bilirubin Konjugasyonunda ve Atılımında Azalma

Konjenital hipotiroidi

Hipotiroidili hastaların %10'unda sarılık görülebilir ve hatta bu sarılık hipotiroididen şüphelenmek için ilk bulgu olabilir. Hemoliz bulgusu olmayıp karaciğerin alım ve konjugasyon fonksiyonları etkilenmiştir (8). Benzer şekilde hipopituitarizmlili çocuklardaki sarılık da hipotiroidizme sekonderdir (1).

Tip 1 Glukuronil Transferaz Eksikliği (Crigler Najjar Sendromu Tip I)

Otozomal resesif geçen bu nadir hastalıkta UDPGT enzimi hiç yoktur. Hastalarda ilk üç gün içinde bilirubin düzeyi hızla yükselir, 25 - 35 mg/dL düzeyine kadar çıkabilir. Yoğun tedavi yapılmazsa kernikterus gelişebilir. 20 mg/dL'nin üzerinde indirekt bilirubini olup, uzun süren ve hemoliz olmayan olgularda bu sendrom düşünülmelidir (2, 8).

Tip II Glukuronil Transferaz Eksikliği (Crigler Najjar Sendromu Tip II)

Otozomal dominant geçer ve tip 1 den daha sık görülür, selim seyreder. Otozomal resesif geçenler de tanımlanmıştır. Oluşan bilirubinin %50'den fazlası safra ile monoglukuronid şeklinde atılır. Hastalıkta UDPGT aktivitesi az da olsa mevcuttur. Bilirubin düzeyi 8 - 25 mg/dL arasındadır. UGT1A1'in 182'den fazla mutasyonu bildirilmiştir (1). Fenobarbital tedavisine cevap verir (4, 8, 11).

Gilbert Sendromu

Otozomal dominant geçer. Görülme sıklığı %2 - 5 civarındadır. Bilirubin UDPGT enziminin parsiyel eksikliği ile birlikte bilirubin alım ve hücre içine taşınmasında da yetersizlik sözkonusudur. Karaciğer fonksiyon testleri normal fakat UDPGT aktivitesi %50 kadar azalmıştır. Tanı genellikle yenidoğan döneminde konmaz (2, 4, 11).

Lucey Driscoll Sendromu

Anne serum ve idrarında tanımlanmamış bir faktörün yenidoğan karaciğerinde UDPGT enzimini inhibe etmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Bu rahatsızlığı olan bebekler kan değişimi ile tedavi edildiklerinde normal gelişimini sürdürürler, başka sarılık atakları oluşmaz (2, 4, 8).

Enfeksiyonlar

Bakteriyel sepsisin bulgularından birisi de sarılıktır. Tamamen sağlıklı bir yenidoğanda sadece indirekt hiperbilirubinemi olması enfeksiyonu düşündürmez. Konjenital sifiliz, toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks ve koksaki virus enfeksiyonları yenidoğanda direkt ve indirekt hiperbilirubinemiye sebep olabilir. Direkt ve indirekt hiperbilirubineminin birlikte olduğu durumlarda hasta konjenital enfeksiyonlar açısından incelenmelidir. İndirekt hiperbilirubinemiye sebep olan ve sık karşılaşılan enfeksiyonlardan biri de idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Sarılık ile geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu son 20 yıldır tanımlanmakta olup birçok çalışmada %7 - 35'lere kadar değişen oranlarda sıklık bildirilmiştir. Görülme sıklığı da dikkate alındığında indirekt hiperbilirubinemili hastalarda rutin idrar tahlili ve

idrar kültürünün gerekli olduğu söylenebilir (46). Enfeksiyon bilirubin yükünün artmasına ve bilirubin klerensinin azalmasına yol açarak neonatal hiperbilirubinemiye neden olur.

Metabolik Hastalıklar

Galaktozemi yenidoğan döneminde sarılık oluşturan metabolik hastalıklardan biridir. Kusma, kilo kaybı, hepatomegali, splenomegali gibi bulgular eşlik eder. Tirozinemi ve hipermetiyoninemi de yenidoğan döneminde sarılık görülür.

3. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ

Kernikterus bir Almanca kelime olup ileri düzey sarılık sonucu ölen bebeklerin, bazal ganglionlarının sarı renge boyanması durumları için kullanılmıştır. Obstrüktif sarılığın dışlanabildiği durumlarda serum indirekt bilirubin düzeyleri total serum bilirubin (TSB) konsantrasyonu ölçümüyle değerlendirilmektedir. Her ne kadar Amerikan Pediatri Akademisi' nin yayınladığı rehberlerde TSB, kernikterus riskini belirleyen en önemli faktör olarak kabul edilse de, klinik olarak TSB' nin 20 mg/dL olduğu durumlarda, kişisel risk tayininde zayıf bir yol gösterici olduğu da bilinmektedir. Yenidoğan döneminde orta derecedeki hiperbilirubinemili (13,6 – 26 mg/dL) olguların 12. aydaki değerlendirilmelerinde minör nörolojik disfonksiyonların varlığı saptanmıştır (12).

Beyin hücrelerindeki bilirubin toksik düzeylere çıktığı durumlarda, yenidoğan irritabl veya letarjik olur, emmesi bozulur, anormal bir ağlama saptanır ve işitme bozukluğunu ortaya çıkaran audiotore brainstem response (ABR)'ta anormallikler saptanabilir. Geriye dönüşümsüz ensefalopatiye doğru ilerledikçe nörolojik bulgu olarak opistotonus, hipertoni, tiz sesli ağlama, ateş, apne veya konvülsiyon ortaya çıkar. Eğer hasta yaşarsa, semptomlar bir miktar geriledikten sonra ekstrapiramidal serebral palsy, sinirsel sağırlık, yukarı bakış paralizi, mental retardasyon ve bazende dişlerde boyanma ile karşımıza çıkar. Koreoatetoz ve işitme kaybı bilirubin ensefalopatisinin tek sekeli olabilir. Kernikterus erken tanısında klinik bulguların yanı sıra ABR ve magnetik rezonans da kullanılabilir. Patogenezi komplekstir. Bilirubin ensefalopatisi riski üzerine etkili 4 parametre bulunmaktadır.

1- İndirekt ve total serum bilirubin düzeyi: Nörotoksisite primer olarak serbest bilirubin (SB) düzeyi ile ilişkilidir. SB'nin kan beyin bariyerini geçişi yavaş bir durumdur. Bu sebeple yüksek SB düzeyleriyle karşılaşmak kadar bu yüksek düzeylerle karşılaşma süresi de önemlidir.

2- Bilirubinin serumda bağlanması: Albumine bağlanarak taşınır. Primer bağlama yüzeyleri doydukça, bağlanmamış, SB konsantrasyonu artışa geçer.

3- Beyin kan bariyerinin bilirubine geçirgenliği: İndirekt bilirubin oldukça lipofilik olup albuminin olmadığı durumlarda kolaylıkla kan beyin bariyerine geçer. Asfiksi, hiperozmolalite ve hipogliseminin kernikterusa predispozan faktörler oldukları bilinmektedir. Hipoksi, proteinlerin kan beyin bariyerinden geçişini arttırmaktadır.

4- Hedef hücrenin hassasiyeti: Bilirubinin düşük konsantrasyonlarında anti oksidan etkileri bilinmekle beraber yüksek değerlerde toksiktir (12).

Sarılıklı pretermelerin otopsilerinde ki bulgulara dayanılarak elde edilen insidans değeri %2 – 16 arasındadır. Ciddi nörolojik bozukluğu olan kernikteruslu olguların prognozu kötüdür. Bunların %75'inden fazlası kısa sürede ölürlür. Yaşayanların %80'inde bilateral koreatetos, kas spazmları vardır. Mental retardasyon, sağırılık, spastik kuadriparaziler sıklıdır. Sağlıklı term bebeklerde ve hemoliz yokluğunda serum total bilirubin düzeyi 25 mg/dL'nin altında iken nadiren görülür. Sağlıklı anne sütü alan term bebeklerde, serum bilirubin düzeyi 30 mg/dL'yi aştığında kernikterus görülür (1).

4. SARILIKLI BEBEĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yenidoğan sarılığı ile gelen bir olguyu değerlendirirken ilk ve en önemli adım sağlıklı bir öykü almaktır. Öyküde özellikle sarılığın kaçınıcı gün başladığı ve nasıl geliştiği sorgulanmalıdır. Doğumda veya ilk 24 saat içinde görülen sarılıklarda; hemoliz, gizli kanamalar ve sepsis yada konjenital enfeksiyonlar düşünülmelidir. Serum bilirubin seviyesinin 0,5 mg/dL saatten hızlı artması, solukluk, anemi,

retikulositoz, hepatosplenomegali ve pozitif aile hikayesi olması hemoliz bulgularıdır.

İntrauterin kan transfüzyonu yapılmış bebeğin direkt bilirubin artışı ile birlikte olabileceği unutulmamalıdır. 2 - 10. günlerde görülen sarılıklar genellikle fizyolojik sarılıklardır. Crigler Najjar Sendromuna bağlı sarılıklar da bugünlerde başlayabilir. Erken anne sütü sarılığı da 2 – 3. günlerde başlar.

3. günden sonraki sarılıklarda bakteriyel sepsis, üriner sistem enfeksiyonu ön plandadır. Diğer enfeksiyonlar sifiliz, toksoplazma, sitomegalovirus, enteroviruslardır.

1. haftadan sonraki sarılıklar da özellikle prematür bebeklerde ekimoz ve kanın damar dışına sızmasına bağlı olabilir. Polisitemi erken sarılığa neden olur. 1. haftadan sonra gelişen sarılıklarda; geç anne sütü sarılığı, septisemi, konjenital safra kanalı atrezisi, galaktozemi, hipotiroidi, kistik fibrozis, konjenital hemolitik anemi (eritrosit membran ve enzim defektleri) olabilir. Nadiren fizyolojik sarılık da uzayabilir ki, bu durumda hipotiroidi ve pilor stenozu araştırılmalıdır.

Yenidoğan bebeklerin doğumdan sonra anneleri ile birlikte mümkün olan en erken zamanda taburcu edildiği günümüzde, bebekler taburcu edildikten sonraki ilk günlerde de yeterli bilgi ve beceriye sahip bir sağlık personeli tarafından görülmelidir. Bu ilk muayene zamanı hiperbilirubineminin fizyolojik piki dikkate alınarak düzenlenmelidir.

Ciddi sarılığı olan yenidoğanlarda tanı yaklaşımı (13)

- Laboratuvar testleri
- TSB ve direkt bilirubin düzeyleri
- Anne ve bebekte kan grubu (ABO, Rh)
- Direkt Coombs testi
- Serum albumini
- Tam kan sayımı, periferik yayma ve eritrosit morfolojisi
- Retikülosit sayımı

- Tarama amaçlı TSH mevcut değilse serbest T4 ve serbest T3, TSH
- G6PD (fototerapiye yetersiz yanıt veya etnik, coğrafik yatkınlık)
- İdrarda redükten madde
- Öykü ve prezentasyon ile sepsis düşünülüyorsa kan kültürü, idrar kültürü,
- BOS incelemesi
- Uzamış sarılıklarda idrar kültürü, tiroid fonksiyonları, kolestaz, UDPGT1A1 polimorfizmi, G6PD düzeyi.

5. HİPERBİLİRUBİNEMİDE TEDAVİ

Yenidoğanın hiperbilirubinemisi durumunda tedavi seçenekleri; kan değişimi, fototerapi, medikal tedavidir. Son yıllarda yoğun ve etkin fototerapi uygulamaları ve medikal tedavi kombinasyonları ile kan değişim gereksinimi son derece azalmıştır.

5.1. Fototerapi

Hiperbilirubinemi tedavisinde ilk seçenek tedavi yöntemidir. Kullanılacak lamba ışık tipleri arasında en etkili olanı mavi yeşil spektrumlu 430 - 490 nm arasındaki ışıktır (özel mavi, galyum nitrit LED, fiberoptik fototerapi) (47, 48). Esas meydana gelen olay bilirubinin foton absorbe etmesidir. Absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış hale döner ancak bu durumda fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönmek için enerji kaybeder. Fotokimyasal reaksiyon sonucu bilirubinin molekülü değişir. Bu değişiklik 3 şekilde meydana gelir.

- Konfigürasyon (geometrik) izomerizasyonu,
- Yapısal izomerizasyon,
- Fotooksidasyon.

Geometrik izomerizasyon sonucu oluşan izomerler plazma ile karaciğere oradan safraya ulaşır. Yapısal izomerizasyon sonucu lumirubin oluşur. Fototerapinin yoğunluğu arttıkça lumirubin miktarı da artar. Fototerapi sırasında bilirubinin esas atılma yolu lumirubin şeklinde olur (34). Işık kaynağının yenidoğana uzaklığı ne kadar az ise (özellikle özel mavi lambaların) etkinliği o kadar artmaktadır. Etkili olmasında rol oynayan bir diğer faktör bebeğin yüzey alanıdır. Bilirubin düzeyi aşırı

yüksekse ($>30\text{mg/dL}$) ve yoğun fototerapi uygulanıyorsa birkaç saat içinde 10mg/dL 'ye varan azalma ve ilk 4 - 8 saat içinde en az $0.5 - 1\text{mg/dL}$ 'lik bir azalma beklenebilir (35). haftadan büyük yenidoğanlarda fototerapiye başladıktan sonraki 24 saat içinde başlangıç bilirubin değerinde $\%30 - 40$ 'lık bir azalma olur. En belirgin azalma ilk 4 - 6 saat içinde gerçekleşir (48). Fototerapiye ne zaman son verileceğine dair bir standart bulunmamaktadır.

Hastaneden taburcu edildikten sonra sarılık nedeniyle tekrar yatırılan (genellikle TSB'si 18mg/dL olan) bebeklerde TSB değeri $13 - 14\text{mg/dL}$ 'nin altına düşünce fototerapiye son verilebilir. En önemli ancak nadir komplikasyonu kolestatik sarılıklı yenidoğanda ortaya çıkar. Bu bebeklerde serum, idrar ve deri rengi koyu kahverengi bronz bir renk alır (bronz bebek sendromu). Tek kontrendikasyonu olduğu hastalık konjenital eritropoetik porfiridir (12).

5.2. Kan değişimi

Hiperbilirubinemiye bağlı ensefalopatinin önlenmesi için yapılacak acil girişim kan değişimidir. Kan değişimi (KD) ile bebeğin eritrositlerinin $\%85$ 'den fazlası yenilenirken, serum bilirubin değerleri de $\%50$ düşürülmüş olur. Acil kan değişimi hazırlığı yapılırken, fototerapi ile bilirubin düzeyi $>0.5\text{mg/dL/st}$ düşecek şekilde olmalıdır. Kan değişimi bilirubin düzeyini hızla azaltır, antikorla kaplı eritrositleri uzaklaştırır, varsa anemiyi düzeltir.

Kan değişimi, bir izovolemik prosedür gibi arteriyal yoldan alınıp aynı zamanda venöz yol ile infüzyon yapılmalıdır. İki kat volüm idealdir. Risk durumuna göre sınır değerleri değişmekle birlikte TSB $>30\text{mg/dL}$; yoğun fototerapiye rağmen TSB düzeyinde 0.5mg/dL/saat miktarından daha az düşüş ya da 4 saat içinde 2mg/dL 'den daha az bir düşüşe neden olursa ya da yenidoğanın işitmesi genel olarak iyi iken ABR'de işitmede problem varsa düşünülmelidir (1). Kan değişimi için seçilecek kan grubu hemolitik hastalığın cinsine göre değişir. Rh uyuşmazlığına bağlı hastalarda, ABO grubu uygun Rh negatif kan verilir. ABO uyuşmazlığında ise O grubu bebeğin Rh grubuna uygun kan verilir.

Oluşabilecek komplikasyonlar; kana bağlı, katetere bağlı, işleme bağlı olmak üzere değişir.

5.3. Medikal tedaviler

1- Hemolizin engellenmesi

- a. İntravenöz immunglobulin

2- Bilirubin atılımının hızlandırılması

- a. Fenobarbital
- b. Etanol
- c. Klorokin
- d. Antihistaminikler
- e. Klofibrat
- f. Antipirin

3- Bilirubin oluşumunun engellenmesi

- a. Kalay protoporfirin ve mezoporfirin
- b. Çinko protoporfirin ve mezoporfirin

4- Enterohepatik dolaşımın engellenmesi

- a. Agar
- b. Aktif kömür
- c. Kolestamin
- d. Polivinil pirolidin

e. Bilirubin oksidaz

5- Diğer

a. Sık beslenme

Fenobarbital: en etkili hepatik enzim uyarıcısıdır. Bilirubin dolaşımından alınımı, hepatosit içerisinde bağlanma ve depolanması, glukronik asitle konjugasyonu, safraya ekskresyon safhalarına etkilidir. 5 gün süreyle 5 mg/kg/gün verilir. Üçüncü günden itibaren etkisi başlar, 5. gün maksimum etki gözlenir (7, 12).

Intravenöz İmmunglobulin: Rh immunizasyonu olan yenidoğanlara doğumdan hemen sonra yüksek doz (0,5 - 1 g/kg) intravenöz immunglobulin (IVIG) kullanılması bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi maksimum bilirubin düzeylerini de düşürerek kan değişimi ihtiyacını azaltır. ABO uygunsuzluğu vakalarında da IVIG kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir (1).

Metalloporfirinler: hem oksijenaz enzimini kompetatif olarak inhibe eder.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda 01 Ocak 2007 ve 31 Aralık 2009 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları kliniğinde, indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle izlenen 405 yenidoğan bebeğin retrospektif olarak değerlendirilmesine yer verilmiştir.

1. Vakaların özellikleri

Çalışma grubunu;

1. Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğup, çocuk kliniği tarafından izlenirken sarılık nedeniyle yatırılan bebekler,
2. Yenidoğan sarılığı nedeniyle hastanemize sevk edilip yatırılan bebekler,
3. Kliniğimizde başka bir nedenle takip edilirken sarılığı çıkan yenidoğan bebekler oluşturmuştur.

Hasta yatış kayıtlarından çalışmamıza uygun olan hastalar belirlenip bu hastalar ile ilgili bilgiler arşivde bulunan dosyalardan ve epikrizlerden ayrıca klinikte bulunan kan değişim kayıtlarından elde edilmiştir.

Hastaların ele alınan özellikleri; annenin yaşı, kaçınıcı gebelik olduğu, doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum boyu, baş çevresi, ilk olarak kaçınıcı saatte beslendiği, ilk beslemede ne verildiği, gaita çıkışının kaçınıcı saatte olduğu, annede gebelik hipertansiyonunun varlığı, kliniğimize yatış tanısı, sarılığın fark edildiği gün, kliniğimize yatırıldığı gün, sarılığın vücudun kapladığı kısmı, hemoglobin değeri, hematokrit değeri, total bilirubin değeri, indirekt bilirubin değeri, trombosit sayısı, direkt coombs varlığı, uygulanan tedavi yöntemi ve etyolojisi olarak sıralanabilir.

Gestasyon yaşı annenin son adet tarihine (SAT) göre, SAT'ı bilinmeyen anne bebeklerinin ise gestasyon haftası Yeni Ballard yöntemi ve/veya varsa ilk trimester USG sonucuna göre belirlendi.

Doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 10. persantilin altında olanlar; gebelik yaşına göre düşük ağırlıklı bebek (SGA; small for gestational age). 10 - 90 persantil arasında olanlar; normal ağırlıklı bebek (AGA; appropriate for gestational age). 90 persantilin üstünde olanlar gebelik yaşına göre fazla ağırlıklı bebek (LGA; large for gestational age) olarak belirlendi.

Annelerin verdiği anamnez doğrultusunda anne sütü alıp almadığı, anne sütüne ek mama alımı, ilk beslenme saati, ilk mekonyum yaptığı zaman hasta dosyası ve hemşire gözlemlerinden not edildi.

Prenatal risk faktörleri olarak; maternal hipertansiyon, diabet, ilaç kullanımı belirlenmişti.

Hastalarda sarılığın fark edildiği gün; hastanemize başvurup yatırılan bebeklerde ailelerden alınan anamnez bilgisinden, kliniğimizde başka bir tanı ile yatan ancak sarılığı gelişen bebekler hemşire ve doktor gözlembilgisinden, kadın doğum kliniğinde yatan bebeklerin ise bebek hemşiresi notundan belirlendi.

2. Antropometrik ölçümler

Vücut Ağırlığı: hastaların vücut tartısı hassas bebek terazisinde servis hemşiresi tarafından alındı.

Boy Uzunluğu: boy ölçümü sorumlu doktor tarafından bebek sırtüstü yatar pozisyonda esnek olmayan bir boy ölçer ile ölçüldü.

Baş Çevresi: esnek olmayan bir boy ölçer ile önde kaşların hemen üstünden, arkada protuberansiya oksipitalis üzerinde geçilerek ölçüldü.

Bebeğin yapılan fizik muayenesi esnasında sarılığın farkedildiği bölge (sklera, yüz, gövde üst kısmı, gövde alt kısmı, göbek, kasık, diz, topuk), dehidratasyonun varlığı ve derecesi, ağırlık kaybı (yüzdesi), solukluk, peteşi purpura, hepatomegali, splenomegali, sefal hematoma ve ciltte hematoma gibi bulguların varlığı not edildi.

3. Laboratuvar ölçüm ve değerlendirmeleri

Tam kan sayımı; CELL-DYN 3700 elektronik hücre sayacı (Abbott) ile yapıldı.

Total Bilirubin, İndirekt Bilirubin, Direkt Bilirubin Ölçümü; AEROSET C 8000 autoanalyzer cihazı ile ticari kitler kullanılarak tayin edildi.

Periferik yayma; 1 damla kan lam üzerine damlatılıp diğer lamla 45° açı yapacak şekilde yayıldı. Kuruduktan sonra 5 dakika metanolde tespit edilip yıkandı. Ardından 15 dakika giemza boyası ile bekletildikten sonra su ile yıkanıp, kurutulup Olympus marka mikroskopta değerlendirildi.

Retikülosit yayması; retikülosit boyası kullanılarak 5 damla boya, 4 damla kanla karıştırılarak apandor tüplerinde 15 dakika bekletildi. Cam üzerine yayma yapıp kuruduktan sonra Olympus marka mikroskopta immersiyon objektifinde 100 eritrosite karşı gelen 10 sahada retikülositler sayılarak yüzde (%) cinsinden değeri verildi.

4. Tanılar

Hastalarda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinden sonra sarılığın etiyolojisi belirlenmeye çalışıldı. Laboratuvar değerlendirmesinde bakılan total, direkt ve indirekt bilirubin düzeylerinin ardından annenin ve bebeğin kan grubu, direkt coombs, hemogram, eritrosit morfolojisi değerlendirilmesi ve retikülosit sayımı yapıldı.

ABO uyumsuzluğu; annenin O, bebeğin A ya da B kan grubu, direkt coombs'un negatif yada pozitif olduğu, hayatın ilk günlerinde artan indirekt bilirubin düzeyine eşlik eden hemoglobin düşüklüğü, retikülosit yüksekliği ve periferik yaymada sferositlerin varlığı olan vakalar ABO uyumsuzluğu olarak kabul edildi.

Rh uyumsuzluğu; annenin Rh (-), bebeğin Rh (+) kan grubu, direkt coombs testi (+), annede bakılan indirekt coombs testinin (+) olduğu, hayatın ilk günlerinde artan indirekt bilirubin düzeyine eşlik eden hemoglobin düşüklüğü, retikülosit artışı

ve periferik yaymada hemoliz bulgularının varlığı (anizositoz, poikilositoz, polikromazi, normoblast artışı) ile karakterize olan vakalar Rh uyuşmazlığı olarak kabul edildi.

ABO Rh uyuşmazlığı: annenin O Rh (-), bebeğin A yada B kan grubu ve Rh (+) olduğu, direkt coombs testinin (+), hayatın ilk günlerinde artan indirekt bilirubin düzeyine eşlik eden hemoglobin düşüklüğü, retikülosit artışı, periferik yaymada hemoliz bulguları varlığı (anizositoz, poikilositoz, polikromazi, normoblast artışı) ve sferositozun varlığı ile karakterize olan vakalar ABO Rh uyuşmazlığı olarak kabul edildi.

Subgrup uyuşmazlığı: anne ve bebekte bakılan kan grubu ve Rh adına uyumsuzluk tespit edilmeyen, bebekte bakılan direkt coombs testinin (+) ve annede bakılan indirekt coombs testinin (+) saptanması, artan indirekt bilirubin düzeyine eşlik eden hemoglobin düşüklüğü, retikülosit artışı ve periferik yaymada hemoliz bulgularının varlığı subgrup uyuşmazlığı kabul edildi.

Erken anne sütü sarılığı: yaşamın ilk 2 - 4. günlerinde indirekt bilirubin yüksekliği tespit edilen, kan grubu, Rh uyuşmazlığı olmayan, hemoglobin düşüklüğü ve retikülosit artışı, periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmayan, direkt coombs testi (-), anne sütüyle beslenip zamanında doğmuş term bebeklerin ilk 3 - 5 günde, pretermilerin ise 10. günde doğum kilolarına ulaşamamış bebeklere erken anne sütü sarılığı tanısı kondu.

Kalori alım azlığı: yaşamın ilk haftasında indirekt bilirubin yüksekliği tespit edilip kan grubu, Rh uyuşmazlığı olmayan, hemoglobin düşüklüğü ve retikülosit artışı, periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmayan, direkt coombs testi (-), anne sütüyle beslenen ve enfeksiyon bulgusu olmayıp, emmesi iyi fakat annelerinin öyküde yeterli emzirememesinin farkedildiği, cilt turgoru azalmış, çoğunlukla hipernatreminin eşlik ettiği ve zamanında doğmuş term bebeklerin vücut ağırlıklarının %5'inden pretermilerin %10'undan fazlasını kaybettiği vakalar kabul edildi.

Geç anne sütü sarılığı: Anne sütü ile beslenen bebeklerin yaşamın 5 - 6. gününden sonra görülen, çoğunlukla 2 - 3. haftalarda halen sarılığı olan sağlıklı, gününde doğmuş, yeterli büyüme gösteren, indirekt bilirubin yüksekliği tespit edilip kan grubu, Rh uyumsuzluğu olmayan, hemoglobin düşüklüğü ve retikülosit yüksekliği, periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmayan, direkt coombs testi (-), tiroid fonksiyon testleri, G6PD düzeyi normal olan ve idrar kültüründe üreme olmayan bebekler geç anne sütü sarılığı olarak kabul edildi.

Prematürite: 37. gebelik haftasından önce doğan, bebeklerde enfeksiyon bulguları olmaksızın, çoğunlukla yaşamın 5. gününden sonra tespit edilen ve kalori alım azlığının eşlik etmediği, indirekt bilirubin yüksekliği tespit edilen, kan grubu, Rh uyumsuzluğu olmayan, normal sınırlarda hemoglobin düzeyi olan, retikülositozu ve periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmayan, direkt coombs testi (-), anne sütü veya mamayla beslenen, tiroid fonksiyon testleri ve G6PD düzeyi normal olan bebekler prematürite sarılığı olarak kabul edildi.

Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği: genellikle yaşamın ilk bir haftasında yenidoğan sarılığı ile başvuran ve indirekt bilirubin yüksekliği tespit edilen kan grubu, Rh uyumsuzluğu olmayan, hemoglobin düşüklüğü, retikülosit yüksekliği ve periferik yaymada hemoliz bulgusunun her zaman eşlik etmediği, direkt coombs testi (-), tiroid fonksiyon testleri normal olan ve G6PD düzeyi düşük ($< 6,5$ U/g Hb) olan bebekler G6PD eksikliği olarak kabul edildi.

Enfeksiyon: sarılığı olan, emmesi ve aktivitesi azalmış, kan grubu uyumsuzluğu olmayan, tarama testlerinde (band formasyonu, CRP yüksekliği, trombositopeni, artmış toksik granülasyon) pozitiflik bulunan ve/veya alınan kan, BOS kültürlerinde üreme tespit edilen hastalar, kateter ile alınan idrar kültüründe 10.000 CFU/ml üzerinde üreme olan hastalar enfeksiyon olarak kabul edildi.

5. Tedavi Yaklaşımı

İndirekt hiperbilirubinemi tanısı ile yatan hastaların tedavi endikasyonları açısından günlere göre fototerapi ve kan değişimi sınırları için ‘Nelson Textbook Of Pediatrics’ (17. ve 18. baskı, 2004 ve 2007) kaynağından yararlanıldı

Kan değişimi: iki kişilik ekip tarafından, ısıtılan açık yatakta, asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak usule uygun bir şekilde yapıldı. Kan değişimi öncesi ve sonrası kan kültürleri, gerekli laboratuvar incelemeleri için kan örnekleri alınarak, kan değişimi öncesi ve sonrası bebeklere fototerapi başlandı ve düzenli bilirubin, hemoglobin takipleri yapıldı.

Fototerapi: tüm bebeklere uygulanmış olup üstten bebek derisiyle lambalar arası mesafe 40 cm olacak şekilde yatak üzerine konulan konvansiyonal fototerapi ünitesine monte edilmiş mavi ışık veren 4 floresan ve 2 beyaz floresan lamba kullanıldı. Bebek yatağının etrafı beyaz örtü ile çevrilerek, bebeğin gözleri korunacak şekilde fototerapi uygulandı.

İstatistiksel incelemeler: Çalışmamızda toplamış olduğumuz verileri değerlendirmek için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences computer software) for Windows 17,0 (SPSS Inc.,Chicaco,IL) programı kullanıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde; ortalama değerler, ortalama standart sapma, sayısal değerler ve yüzde oranlar belirlendi, risk faktörleri ile hiperbilirubinemi arasındaki ilişkinin saptanmasında ANOVA ve Kruskal Wallis' ın χ^2 testi kullanıldı.

Preterm ile term bebeklerin, kız ile erkek bebeklerin, gebelik hipertansiyonu varlığı olanlar ile olmayan anne bebeklerinin ve kardeş sayısının (ilk ocuk ve dışındaki ocuk sayısı için) total bilirubin düzey ortalamaları ile karşılaştırılması için student-t testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 405 hastadan 283'ü (%69,87) kliniğimize indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla, 42'si (%10,37) prematürite, 32'si (%7,9) prematürite ve respiratuar distres sendromu (RDS), 23'ü (%5,67) prematürite ve erken membran rüptürü (EMR), 12'si (%2,96) intrauterin gelişim geriliği (IUGR), 9'u (%2,22) sepsis, 4'ü (%0,98) diabetik anne bebeği (DAB) tanısıyla yatırılmıştı (tablo 2).

Tablo - 2. Olguların yatış tanıları

Yatış Tanısı	n (%)
İndirekt Hiperbilirubinemi	283 (69,8)
Prematürite	42 (10,3)
Prematürite RDS	32 (7,9)
Prematürite EMR	23 (5,6)
IUGR	12 (2,9)
Sepsis	9 (2,2)
DAB	4 (0,9)

Çalışmaya katılan 405 hastadan 214'ü (%52,8) erkek, 191'i (%47,2) kız ve erkek kız oranı ise 1,1 saptandı. Yine bu hastaların total bilirubin ortalaması $22,76 \pm 8,36$ mg/dl, indirekt bilirubin ortalaması $19,25 \pm 6,94$ mg/dl, erkek hastaların total bilirubin ortalaması $22,89 \pm 8,48$ mg/dl, indirekt bilirubin ortalaması $20,01 \pm 7,12$, kız hastaların total bilirubin ortalaması $21,14 \pm 8,10$ mg/dl, indirekt bilirubin ortalaması $18,95 \pm 6,20$ mg/dl saptandı. Böylece iki cinsiyet arasındaki ortalama bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 3).

Tablo – 3. Olguların cinsiyeti ile ortalama total bilirubin değeri arasındaki ilişki

Cinsiyet	n (%)	Total Bilirubin ± Standart Sapma (mg/dl)	Ortalama İndirekt Bilirubin (mg/dl)
Kız	191 (47,2)	21,14 ± 8,10	18,95 ± 6,20
Erkek	214 (52,8)	22,89 ± 8,48	20,01 ± 7,12

Çalışmaya katılan 405 hastanın 367'si (%90,6) AGA, 30'u (%7,4) SGA ve 8'i ise (%1,9) LGA saptandı. Düşük doğum ağırlıklı hastaların ortalama total bilirubin değeri 15,87 ± 7,18 mg/dL, ortanca total bilirubin değeri 14,90mg/dL, normal doğum ağırlıklı hastaların ortalama total bilirubin değeri 23,40 ± 8,27 mg/dL, ortanca total bilirubin değeri 21,20 mg/dL ve yüksek doğum ağırlıklı hastaların ise ortalama total bilirubin değeri 19,28 ± 2,28 mg/dL, ortanca total bilirubin değeri 19,10 mg/dL olup gebelik haftasına göre doğum ağırlığı ile ortalama total bilirubin değeri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmıştır (tablo 4).

Tablo – 4. Bebeklerin gestasyonel yaşı ile ortalama total bilirubin değeri ilişkisi

Büyükülüğü	n (%)	Total Bilirubin ± Standart Sapma (mg/dl)	Ortanca Total Bilirubin (mg/dl)
SGA	30 (7,4)	15,87 ± 7,18	14,90
AGA	367 (90,6)	23,40 ± 8,27	21,20
LGA	8 (1,9)	19,28 ± 2,28	19,10

Çalışmaya katılan 405 hastanın ortalama gebelik haftası 36,4 ± 3,2 olup 240'ı (%59,2) matür, 165'i (%40,7) prematür saptandı. Gebelik haftası matür sınırlarda olan hastaların ortalama total bilirubin değeri 25,97 ± 7,68 mg/dL, ortanca total bilirubin değeri 24,30 mg/dL, prematür sınırdaki olanların ise ortalama total bilirubin değeri 18,10 ± 7,02 mg/dL, ortanca total bilirubin değeri 18,60 mg/dL bulundu ve bu sonuca göre gebelik haftası ile total bilirubin değeri arasında ileri derecede istatistiksel olarak ilişki saptanmıştır (P <0,001) (tablo 5).

Tablo – 5. Gebelik haftası ile ortalama total bilirubin değeri ilişkisi

Gebelik Haftası	n (%)	Total Bilirubin ± Standart Sapma (mg/dl)	Ortanca Total Bilirubin (mg/dl)
27	3 (0,7)	18,10 ± 7,02	18,60
28	15 (3,7)		
29	13 (3,2)		
30	1 (0,2)		
31	7 (1,7)		
32	22 (5,4)		
33	8 (2,0)		
34	18 (4,4)		
35	12 (3,0)		
36	40 (9,9)		
37	26 (6,4)		
38	150 (37,0)	25,97 ± 7,68	24,30
39	53 (13,1)		
40	34 (8,4)		
41	3 (0,7)		

Çalışmaya katılan bebeklerin 169'u (%41,7) sezaryen, 236'sı (%58,2) normal şekilde doğmuş olup sezaryen ile doğan hastaların ortalama total bilirubin değeri $19,71 \pm 7,70$ mg/dl, ortanca total bilirubin değeri 19,10 mg/dl, normal doğan hastaların ise ortalama total bilirubin değeri $24,95 \pm 8,13$ mg/dl, ortanca total bilirubin değeri 23,60 mg/dl saptandı ve hastaların doğum şekli ile ortalama total bilirubin değeri arasında anlamlı derecede ilişki saptanmıştır ($P < 0,001$) (tablo 6).

Tablo – 6. Olguların doğum şekline göre ortalama total bilirubin değeri ilişkisi

Doğum Şekli	n (%)	Total Bilirubin ± Standart Sapma (mg/dl)	Ortanca Total Bilirubin (mg/dl)
Normal	236 (58,2)	24,95 ± 8,13	23,60
Sezaryen	169 (41,7)	19,71 ± 7,70	19,10

405 hastanın beslenmeye başladıkları süre genel olarak ortalama 9 ± 9 saat, 213'ü (%52,2) ilk altı saat, 155'i (%38,5) ilk altı 12 saat arası, 37'si ise (%8,88) 12 saat sonrasında beslenmeye başlamış. İlk altı saat beslenen hastaların ortalama total bilirubin değeri $24,16 \pm 7,28$ mg/dl, altı 12 saat arası beslenen hastaların ortalama total bilirubin değeri $22,34 \pm 8,69$ mg/dl, ve 12 saat sonrasında beslenen hastaların ortalama total bilirubin değeri $16,48 \pm 9,83$ mg/dl belirlendi. Hastaların ilk beslenmeye başladıkları süre ile ortalama total bilirubin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P < 0.001$) (tablo 7).

Tablo – 7. Olguların beslenme zamanı ile ortalama total bilirubin değeri ilişkisi

Beslenme Zamanı	n (%)	Total Bilirubin ± Standart Sapma (mg/dl)
0 – 6 saat	213 (52,2)	$24,16 \pm 7,28$
7 – 12 saat	155 (38,5)	$22,34 \pm 8,69$
12. saatten sonra	37 (8,8)	$16,48 \pm 9,83$

Hastaların ilk beslenmeye başladıkları beslenme biçimi 272'ü (%67,4) sadece anne sütü ile 59'u (%14,5) mama ile, 74'ü (%18,2) anne sütü ve mama karışık beslenmiş. Beslenme şekline göre anne sütü ile beslenenlerin ortalama total bilirubin değeri $23,25 \pm 8,09$ mg/dl, ortalanca total bilirubin değeri 20,90 mg/dl., mama ile beslenenlerin ortalama total bilirubin değeri $21,58 \pm 8,30$ mg/dl, ortalanca total bilirubin değeri 21,60 mg/dl, karışık beslenenlerin ortalama total bilirubin değeri $21,89 \pm 9,28$ mg/dl, ortalanca total bilirubin değeri 21,60 mg/dl, saptandı. Böylece beslenme biçimi ile total bilirubin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P > 0,05$) (tablo 8).

Tablo – 8. Olguların beslenme şekli ile ortalama total bilirubin değeri ilişkisi

Beslenme Şekli	n (%)	Total Bilirubin ± Standart Sapma (mg/dl)	Ortanca Total Bilirubin (mg/dl)
Anne Sütü	272 (67,4)	23,25 ± 8,09	20,9
Yalnız Mama	59 (14,5)	21,58 ± 8,30	21,60
Karışık	74 (18,2)	21,89 ± 9,28	21,60

Çalışmamızda 405 olgunun ilk mekonyum çıkarma zamanı değerlendirildiğinde 138'i (%34) ilk altı saat, 153'ü (%37,7) altı 12 saat arası, 75'i (%12,5) 12 ile 24 saat sonra ve 39'u (%9,6) ise 24 saatten sonra mekonyum yapmış. Bu grubun ortalama total bilirubin değeri ile ilişkisine bakıldığında ilk altı saat yapanların ortalama total bilirubin değeri 23,45 ± 6,76 mg/dl, altı 12 saat arası yapanların ortalama total bilirubin değeri 22,88 ± 8,27 mg/dl, 13 – 24 saat arası yapanların ortalama total bilirubin değeri 21,27 ± 9,82 mg/dl ve 24 saat sonrasında yapanların ortalama total bilirubin değeri 22,85 ± 10,38 mg/dl saptandı. Bu grubun ortalama total bilirubin değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P > 0,05$) (tablo 9).

Tablo – 9. Olguların gaita deşarjı zamanı ile ortalama total bilirubin değeri ilişkisi

Mekonyum zamanı	n (%)	Total Bilirubin ± Standart Sapma (mg/dl)
İlk 6 saat	138 (34,0)	23,45 ± 6,76
6 – 12 saat	153 (37, 7)	22,88 ± 8,27
13 – 24 saat	75 (12,5)	21,27 ± 9,82
24 saat sonra	39 (9,6)	22,85 ± 10,38

Çalışmamızdaki bebeklerin annelerinin yaş ortalaması 28,95 ± 6,5 yıl belirlendi. 110'u (%27,1) 18 – 24 yaş arası, 193'ü (%47,6) 25 – 34 yaş arası ve 102'si de (%25,1) 35 yaş ve üstünde saptandı. Yaş grupları ile ortalama total bilirubin değeri arasındaki ilişkiye bakıldığında; 18 24 yaş arası anne bebeklerinin ortalama total bilirubin değeri 23,45 ± 9,1 mg/dl, 25 34 yaş arası anne bebeklerinin ortalama total bilirubin değeri 22,49 ± 7,8 mg/dl ve 34 yaş üstü anne bebeklerinin

ortalama total bilirubin değeri ise $22,55 \pm 8,51$ saptandı. Anne yaşı ile ortalama total bilirubin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P > 0,05$) (tablo 10).

Tablo – 10. Olguların annelerinin yaşı ile ortalama total bilirubin değeri ilişkisi

Anne Yaş Gurubu	n (%)	Total Bilirubin $\pm$ Standart Sapma (mg/dl)
18 – 24 yaş	110 (27,1)	$23,45 \pm 9,1$
25 – 34 yaş	193 (47,6)	$22,49 \pm 7,8$
35 ve üstü yaş	102 (25,1)	$22,55 \pm 8,5$

Olguların yatış tanılarına göre hiperbilirubinemi şiddetine bakıldığında, indirekt hiperbilirubinemili olguların ortalama total bilirubin değeri $25,46 \pm 7,35$ mg/dl, ortanca total bilirubin değeri 23,60 mg/dl, prematüre bebeklerin ortalama total bilirubin değeri $20,81 \pm 5,43$ mg/dl, ortanca total bilirubin değeri 19,25 mg/dl, prematüre RDS bebeklerin ortalama total bilirubin değeri $10,14 \pm 2,10$ mg/dl, ortanca total bilirubin değeri 9,80 mg/dl, IUGR bebeklerin ortalama total bilirubin değeri $12,35 \pm 0,27$ mg/dl, ortanca total bilirubin değeri 12,35 mg/dl, sepsisli bebeklerin ortalama total bilirubin değeri $24,70 \pm 7,09$ mg/dl, ortanca total bilirubin değeri 26,10 mg/dl, diyabetik anne bebeklerinin ortalama total bilirubin değeri $18,35 \pm 1,50$ mg/dl, ortanca total bilirubin değeri 19,10 mg/dl, prematüre erken membran rüptürü tanılı bebeklerin ortalama total bilirubin değeri $11,97 \pm 3,30$ mg/dl, ortanca total bilirubin değeri 11,60 mg/dl saptandı. Buna göre yatış tanısıyla total bilirubin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P < 0,001$) (tablo 11).

Tablo – 11. Olguların yatış tanıları ile ortalama total bilirubin değeri ilişkisi

Yatış Tanısı	n (%)	Total Bilirubin $\pm$ Standart Sapma (mg/dl)	Ortanca Total Bilirubin (mg/dl)
İndirekt Hiperbilirubinemi	283 (69,8)	$25,46 \pm 7,35$	23,60
Prematürite	42 (10,3)	$20,81 \pm 5,43$	19,25
Prematürite RDS	32 (7,9)	$10,14 \pm 2,10$	9,80
IUGR	12 (2,9)	$12,35 \pm 0,27$	12,35

Sepsis	9 (2,2)	24,70 ± 7,09	26,10
DAB	4 (0,9)	18,35 ± 1,50	19,10
Prematürite EMR	23 (5,6)	11,97 ± 3,30	11,60

Çalışmaya katılan olguların anneleri gebelik hipertansiyonu açısından değerlendirildiğinde 7'sinde eklampsi ve 31'inde preeklampsi saptandı. Bu hastalığı olan annelerin ortalama total bilirubin değeri 12,01 ± 2,45 mg/dl, hastalığı olmayan annelerin ortalama total bilirubin değeri ise 22,76 ± 8,36 mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (P <0,001) (tablo 12).

Tablo – 12. Olguların annelerinde gebelik hipertansiyonu varlığı ile ortalama total bilirubin değeri ilişkisi

Gebelik Hipertansiyonu	n (%)	Total Bilirubin ± Standart Sapma (mg/dl)
Mevcut	38 (9,3)	12,01 ± 2,45
Sağlıklı	367 (90,6)	22,76 ± 8,36

Çalışmaya katılan hastalarımızın ortalama kardeş sayısı 3,09 ± 2,16, ilk doğan bebeklerin ortalama total bilirubin değeri 21,47 ± 6,47 mg/dL, bir ve birden çok kardeş sayısı olan bebeklerin ortalama total bilirubin değeri ise 23,27 ± 8,96 mg/dL olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P >0,05) (tablo 13).

Tablo – 13. Kardeş sayısı ile ortalama total bilirubin değeri ilişkisi

Kardeş Sayısı	n (%)	Total Bilirubin ± Standart Sapma (mg/dl)
İlk çocuk	115 (28,3)	21,47 ± 6,47
Bir ve daha fazla kardeş	290 (71,6)	23,27 ± 8,96

Olgularda sarılığın fark edildiği ortalama gün 4,3 ve birinci gün fark edilen olgu sayısı 38, ortalama total bilirubin değeri 26,95 ± 9,45 mg/dL, ikinci yedinci gün arası sarılığı fark edilen olgu sayısı 325, ortalama total bilirubin değeri 23,51 ± 7,74 mg/dL, yedinci günden sonra sarılığı fark edilen olgu sayısı 42, ortalama total

bilirubin değeri $13,18 \pm 4,42$ mg/dL saptandı (tablo 13). Yine aynı şekilde sarılığın fark edildiği gün ile uygulanan tedavi yöntemi incelendiğinde aşağıda belirtilen tablodaki veriler elde edilmiştir (tablo 14).

Tablo – 14. Sarılığın fark edildiği gün ile ortalama total bilirubin değeri, tedavi yöntemi ilişkisi

Fark Edilen Gün	n (%)	Total Bilirubin $\pm$ Standart Sapma (mg/dl)	Tedavi	Yöntemi
			Ecxh. n	Foto. n
İlk 24 Saat	38 (9,3)	$26,95 \pm 9,45$	24	14
2 – 7 Gün	325 (80,2)	$23,51 \pm 7,74$	135	188
7. Gün sonrası	42 (10,3)	$13,18 \pm 4,42$	0	42

Çalışmamıza katılan bebeklerin 260'ında (%64,19) topuklara kadar, 78'inde (%19,25) dize kadar, 46'sında (%11,35) gövde alt kısmına kadar, 15'inde (%3,7) göbeğe kadar ve 6'sında (%1,43) gövde üst kısmına kadar ciltte sarılık gelişmişti. Topuklara kadar sarılık gelişen hastaların ortalama total bilirubin değeri $26,23 \pm 7,87$ mg/dL, dize kadar sarılık gelişen hastaların ortalama total bilirubin değeri $18,52 \pm 3,92$ mg/dL, gövde alt kısmına kadar sarılık gelişen hastaların ortalama total bilirubin değeri $15,46 \pm 5,06$ mg/dL, göbeğe kadar sarılık gelişen hastaların ortalama total bilirubin değeri $12,46 \pm 3,76$ mg/dL, gövde üst kısmına kadar sarılık gelişen hastaların ortalama total bilirubin değeri $9,30 \pm 0,65$ mg/dL saptandı (tablo 15).

Tablo – 15. Olgularda sarılıklı cilt bölgesi ile ortalama total bilirubin değeri ilişkisi

Sarılığın fark edildiği alan	n (%)	Total Bilirubin $\pm$ Standart Sapma (mg/dl)
Gövde üst kısmına kadar	6 (1,4)	$9,30 \pm 0,65$
Göbeğe kadar	15 (3,7)	$12,46 \pm 3,76$
Gövde alt kısmına kadar	46 (11,3)	$15,46 \pm 5,06$
Dize kadar	78 (19,2)	$18,52 \pm 3,92$
Topuklara kadar	260 (64,1)	$26,23 \pm 7,87$

Sarılık tanısıyla yatırılan hastaların 48'inde (%11,85) direkt coombs testi pozitif saptandı ve bunların 36'sında (%8,88) RH Uygunsuzluğu, 12'sinde (%2,96) ABO Uygunsuzluğu tespit edildi. Direkt coombs testinin zayıf pozitif tespit edildiği hasta sayısı ise 6 (%1,48) olup 3'ü (%0,74) RH uygunsuzluğu ve 1'i (%0,24) ABO uygunsuzluğu ve 2'side (%0,48) Subgrup uygunsuzluğu tanısıyla takip edilmekteydi.

Hastaların indirekt hiperbilirubinemi etiyolojisi açısından değerlendirilmesinde nedeni açıklanmayan hasta sayısı 151 (%37,28), sepsise bağlı olan 35 (%8,64), RH Uygunsuzluğu olan 54 (%13,33), ABO Uygunsuzluğu olan 51 (%12,59), prematürite olan 65 (%16,04), Erken anne sütü sarılığı olan 12 (%2,96), Geç anne sütü sarılığı olan 18 (%4,44), malnütrisyon 6 (%1,48), Subgrup Uyuşmazlığı 6 (%1,48), G6PD eksikliği 5 (%1,23) ve idrar yolu enfeksiyonu 2 (%0,49) saptandı.

Olguların ortalama hemoglobin değeri 16 g/dl, ortalama hematokrit değeri %44,38, ortalama trombosit değeri ise $253 \times 10^3/\mu\text{L}$ saptandı. Hastaların etiyolojisiyle total bilirubin, hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri arasındaki ilişki tablo 16'da verilmiştir.

Tablo – 16. Etiyolojiye göre laboratuvar değerleri

Etiyoloji	Tot. Bil. Ort ± Std (mg/dl)	Hgb Ort ± Std (g/dl)	Htc Ort ± Std (%)	Plt Ort ± Std ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
ABO Uygunsuzluğu	32,43 ± 6,91	12,9 ± 2,8	38,5 ± 6,9	233 ± 81
RH Uygunsuzluğu	28,85 ± 8,22	12,5 ± 2,6	38,0 ± 6,3	232 ± 123
Sepsis	22,82 ± 6,24	16,9 ± 2,4	48,6 ± 7,3	284 ± 108
Geç Anne Sütü Sarılığı	17,01 ± 4,16	16,4 ± 2,2	47,5 ± 7,5	228 ± 63
Erken Anne Sütü Sarılığı	16,87 ± 5,50	16,4 ± 1,9	43,5 ± 5,0	352 ± 142

Prematürite	14,90 ± 4,78	16,1 ± 2,0	46,6 ± 5,8	248 ± 81
İYE	21,42 ± 3,15	12,1 ± 1,5	40,1 ± 5,9	225 ± 69
Subgrup	27,85 ± 1,91	9,8 ± 1,1	28,0 ± 5,4	173 ± 17
Uygunsuzluğu				
G6PD	35,40 ± 4,10	14,1 ± 1,7	43,2 ± 4,3	234 ± 41
Malnütrisyon	25,40 ± 4,92	14,7 ± 1,7	41,5 ± 1,6	206 ± 53
Bilinmiyor	21,09 ± 5,90	16,3 ± 2,5	46,9 ± 7,2	262 ± 104

Çalışmamıza katılan hastalara uygulanan tedavi açısından bakıldığında exchange transfüzyon tedavisi yöntemi denenen olgularımızın sayısı 163, bu hastaların ortalama total bilirubin değeri 30,35 ± 6,66 mg/dL, ortalama sarılığın farkedildiği gün 3,0 gün, ortalama gebelik haftası 37,8 hafta saptandı. Aynı şekilde tedavi yöntemi olarak fototerapi denenen olgularımızın sayısı 242, bu hastaların ortalama total bilirubin değeri 17,76 ± 4,90 mg/dL, ortalama sarılığın farkedildiği gün 5,7 gün, ortalama gebelik haftası 35,15 hafta saptandı. (tablo 17)

Tablo 17. Tedavi yöntemi ile ortalama total bilirubin değeri ilişkisi

Tedavi Yöntemi	n (%)	Total Bilirubin ± Standart Sapma (mg/dl)	Sarılığın Fark Edildiği Gün	Ortalama Gebelik Haftası
Kan Değişimi	163 (40,2)	30,35 ± 6,66	3,0	37,8
Fototerapi	242 (59,7)	17,76 ± 4,90	5,7	35,15

TARTIŞMA

Yüzyıllar boyu bilinen ancak bilimsel olarak ilk kez 19.yüzyıl sonlarında önemsenmeye başlanan yenidoğan sarılıkları bu tarihten itibaren hekimlerin ilgisini çekmeye başlamış. Çocuk ve doğum uzmanı olan Dr. John Burns (1774 - 1850) çocuk hastalıkları kitabında sarılığı tanımlamış ve ölümcül bir hastalık olduğunu bildirmiştir (49).

Bu çalışmamızda 2007 yılı başı ile 2009 yılı sonu arasında kliniğimize başvuran ve yenidoğan sarılığı nedeniyle yatırılan 405 hasta ayrıntılı olarak incelendi. Geçmiş yıllarda da yapılan benzer ve kimi daha ayrıntılı incelemelerde hasta sayısı aynı şekilde oldukça fazlaydı. Hasta sayısı olarak diğer çalışmalarla kıyaslandığında Kocabay ve ark. 1987 - 1993 yılları arasında 689 hastayı, Haberal ve ark. 1994 - 1995 yılları arasında 185 hastayı, Narlı ve ark. 1999 - 2003 yılları arasında 362 hastayı, Satar ve ark. 1993 -1995 yılları arasında 514 hastayı yenidoğan sarılığı nedeniyle izlemişlerdir (40, 41, 53, 54).

Sarılık, yenidoğanda en sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Yaşamın ilk 3 gününde tüm sağlıklı yenidoğanlarda serum bilirubin düzeyi $6,5 \pm 2,5$ mg/dL'ye çıkmaktadır (11). Klinik olarak cilt ve skleralarda sarılığın görülebilmesi için bu değerin 5 mg/dL'ye yükselmesi gerekmektedir (2). Bu nedenle, term bebeklerin %60'ında, preterm bebeklerin %80'inde sarılık görülür (1). Diğer açıdan sağlıklı prematürelerde term doğan karşıtlarına göre serum bilirubin düzeyleri %30 - 50 daha fazla olmaktadır. Maisels ve Gifford'un 2416 yenidoğanda yaptıkları bir çalışmada, yenidoğanların %3'ünde 12,9 mg/dL'yi geçen fizyolojik gelişimin bir parçası olarak kabul edilen hiperbilirubinemi saptanırken, diğer %3 - 5'lik kesimde, patolojik bir nedene bağlanabilen 12,9 mg/dL'yi aşan hiperbilirubinemi belirlenmiştir (50). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda yüksek değerlerdeki hiperbilirubinemi sıklığı %17,5 olarak bulunmuştur (51, 52).

İndirekt bilirubin belirli bir düzeyi aştıktan sonra zararlı hale gelir. Özellikle santral sinir sistemindeki hasarına bağlı klinik tabloyu tanımlayan bilirubin ensefalopatisi; hafif bozukluklardan opistotonus, konvülsiyon, hatta geç kalındığı

takdirde ölümle sonuçlanan ağır klinik durumlara kadar değişen düzeylerde nörolojik sekellere yol açmaktadır (kern ikterus) (55). Bu durum gerek bebek gerekse bebeğin ailesi ve hatta toplum için büyük sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle, sarılıklı yenidoğan çocukların zamanı geçirilmeden tanısı konarak tedaviye alınmaları ve konuyla ilgili bilinmeyen yönlerinin en aza indirilmesi için geniş kapsamlı araştırmalar gerekmektedir.

Yapılan çeşitli araştırmalarda yenidoğan sarılığını birçok faktörün etkilediği bildirilmiştir. Bu etkenlerden anneye ait nedenler arasında; annenin yaşı, doğum şekli, kaçınıcı gebelik olduğu, daha önceki gebeliklerinde benzer durum, anne sütünün içeriği, bebeğe ait nedenler arasında ise beslenme şekli, beslenme zamanı, gebelik haftası, anne kan uyuşmazlıkları, mekonyum çıkış zamanı, altta yatan başka bir hastalık ve benzer birçok farklı durum (2, 6, 16, 17, 20, 22, 24, 25, 27, 56, 57, 59).

Çalışmamıza katılan olguların birçoğu aile tarafından geç fark edilen hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan bebeklerden oluşmaktaydı. Yatış tanısı olarak indirekt hiperbilirubinemili olgu sayısı 283 (%69,9) olup kalan 122 (%30,1) hasta başka bir tanıyla yatırılmıştı. Başka bir tanıyla yatırılan hastaların bir kısmında indirekt hiperbilirubinemi yattıkları gün tespit edilmiştir.

Çalışmamızda incelenen 405 olgunun 214'ü (%52,8) erkek, 191'i (%47,2) kız olup erkek/kız oranı 1,12 olup literatürde bildirilen 1 – 1,5 değerine paralel bulunmuştur. Erkek cinsiyetin indirekt hiperbilirubinemi açısından risk faktörü olduğunu bildiren görüşler mevcuttur (1, 16, 22, 60, 62). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Kılıç ve ark. olgularında erkek cinsiyeti %55, Bülbül ve ark. %59, Narlı ve ark. %55,8, Özkaya ve ark. erkek/kız oranını 1,5, Yiğit ve ark. %63,3 olarak bildirmiştir (40, 63, 66). Maisels ve ark. yüksek serum bilirubin seviyeleri bulunan sarılıklı bebeklerde, %61,9 oranında erkek cinsiyet saptamışlardır (17). Hastalarımızdan erkek hastaların total bilirubin ortalaması $22,89 \pm 8,48$ mg/dL, ortalanca total bilirubin değeri $20,01 \pm 7,12$ mg/dl, kız hastaların total bilirubin ortalamaları ise $21,14 \pm 8,10$ mg/dL ve ortalanca total bilirubin değeri $18,95 \pm 6,20$ mg/dl olarak bulundu. Erkek hastalarda total bilirubin ortalaması daha yüksek

bulunsa da, iki cinsiyet arasında ki ortalama fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P > 0,05$).

405 olgunun gebelik yaşı ortalaması $36,49 \pm 3,21$ hafta (dağılımı 27 - 42 hafta) bulundu. 405 olgunun 165'i (%40,7) preterm, 240'ı (%59,3) term olarak saptandı. Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığının, sarılık epidemiyolojisinde önemli yeri olduğu bilinmektedir (17, 20, 60). Yapılan çalışmalarda pretermelerde daha fazla oranda hiperbilirubinemi görüldüğü bildirilmiştir (16, 22, 59, 67). Hastalarımızda preterm bebeklerle term bebekler arasında total bilirubin düzeyi ortalama farkı anlamlı olarak saptanmıştır ($P < 0,001$). Gebelik haftası ile total bilirubin düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı ($P < 0,001$). Gebelik haftası arttıkça bilirubin düzeyi artıyordu. Bu literatüre uyumlu gözüküyordu. Ancak biz servisimizde yatan ve sarılığı çıkan prematüre bebekleri de çalışmamıza aldığımız için böyle bir durumla karşılaştık. Çünkü bebeklerde sarılığı fark eder etmez tedavi gerektiriyorsa fototerapi başlıyorduk ve böylece bilirubin düzeyinin yükselmesini önleyorduk.

Tüm olguların ortalama doğum ağırlığı 2488 gr olup 750 ile 4800 gram arasındaydı. Osborn, Frisberg, Gale, Phuapradit, Ho düşük doğum ağırlığı ile sarılık arasındaki yakın ilişkiye değinmişlerdir (22, 60, 62, 68, 69). Bircan ve ark.da düşük doğum ağırlığının sarılık etiyolojisinde rol oynadığını belirlemişlerdir (70). Gale ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada SGA'lı bebeklerde daha fazla oranda hiperbilirubinemi görüldüğünü bildirmişlerdir (22). Fakat bizim çalışmamızda aksine AGA'lı bebek sayısı 367 (%90,6), SGA'lı bebek sayısı 30 (%7,4) belirlendi. Bu durum literatür ile uyumsuz çıkmış, nedeni ise hastanemizde doğan bebeklere erken dönem yatış verilip hiperbilirubinemi gelişmesinin önüne geçilmesidir.

Bir diğer faktör bebeğin beslenme şekliyle ilgilidir. Bebeğin anne sütü veya mamayla beslenmesiyle hiperbilirubinemi ile arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde mamayla beslenenlere oranla daha fazla sarılık görülmektedir (23, 25). Bülbül ve ark. yaptıkları çalışmada sadece anne sütü ile beslenenlerde diğer bebeklere göre ortalama bilirubin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır (64). Cho ve ark. yaptıkları çalışmada, şiddetli hiperbilirubinemisi olan bebeklerin %30'unun sadece anne sütü

ile, %28'inin ise anne sütü ağırlıklı beslendiğini belirtmişlerdir (71). Diğer bir çalışmada orta şiddette sarılık (serum bilirubin değeri > 12 mg/dL) anne sütü alanlarda %14 iken, formül mama ile beslenenlerde %4; şiddetli sarılık (serum bilirubin değeri > 15 mg/dL) anne sütü alanlarda %2 iken, formül mamayla beslenenlerde %0,3 bulunmuştur (25). Çalışmamıza katılan 405 hastadan sadece anne sütüyle beslenen 272 olgunun ortalama total bilirubin değeri $23,25 \pm 8,09$ mg/dl, mama ile beslenen bebeklerin ortalama total bilirubin değeri $21,58 \pm 8,30$ mg/dl saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak literatür ile uyumlu olarak yine de anne sütüyle beslenenlerin ortalama total bilirubin değeri daha yüksek çıkmıştır.

Beslenme şekli gibi beslenme saati de hiperbilirubinemi açısından oldukça önemli bir faktördür. Çalışmamıza katılan 405 hastanın ortalama beslenmeye başladıkları süre ilk $9,93 \pm 5,28$ saat idi. İlk altı saat beslenen olguların ortalama total bilirubin değeri $24,16 \pm 7,28$ mg/dl ile diğer saatlerde beslenen olgulara göre daha yüksek saptanmıştır. Elde edilen bu veri literatüre uygun değildi. Bu durum hastanemizde yatan olguların büyük kısmının semptomlarından birinin de beslenememe olmaması ve buna bağlı geç beslenme, erken dönem sarılıklarının farkedilmesinden kaynaklandığı ile açıklanmıştır.

İndirekt hiperbilirubinemi etyolojisinde elbette mekonyum çıkış zamanı ve miktarıda önemlidir. Çünkü bir gram yaş mekonyum bir miligram bilirubin içermektedir. Rektal termometre ya da supozituarla erken mekonyum pasajının uyarıldığı bebeklerde tepe total bilirubin düzeylerinin 1 mg/dL daha az olduğu iki çalışma ile gösterilmiştir (72). İncelediğimiz 405 olgudan ilk 6 saat mekonyum yapan bebeklerin ortalama total bilirubin değeri en yüksek idi. En düşük saptanan ise 12 saatten sonra mekonyum çıkışı gözlenen bebeklerde olduğu belirlendi. Mekonyum çıkış zamanı ile ortalama total bilirubin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Belirlenen sonucun nedeni olarak ise ailelerin idrar çıkışı ile mekonyum yaptığı zamanı net olarak birbirinden ayıramaması ve hastanemizde yatan bebeklerin mekonyum çıkışının olmamasına neden bir hastalık tanısıyla yatıyor olması buna bağlı olarak erken dönemde sarılığın farkedilip önlem alınması ile ilişkilendirilmiştir.

Gale ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada yenidoğanda hiperbilirubinemi en fazla 35 yaşından büyük, en az 19 yaşında ve daha küçük annelerin bebeklerinde görülmüştür (22). Annelerin yaşı küçüldükçe hiperbilirubinemi oranı azalır. Bunun nedeni genç annelerin doğumdan önce psikososyal streslerle etkilenmelerinin daha fazla olması ve konjugasyon enzimlerinin doğumdan önce indüklenmesinin artmasıyla açıklanabilir (22, 73). Çalışmamızda ise nedenini bulamadığımız, literatürle ters bir sonuç olarak en yüksek ortalama total bilirubin değeri $23,45 \pm 9,1$ mg/dl ile 18 - 24 yaş arası annelerde saptandı.

Doğum şekli ile hiperbilirubinemi arasında şu ana dek herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Osborn ve Gale travay sırasındaki problemler, sezaryen ve anestezi ile sarılık arasında anlamlı ilişki bulurken, Maisels ve Phuapradit gibi araştırmacılar doğum şekli ile sarılık arasında ilişki tespit edememişlerdir (17, 22, 60, 68). Diazem, epidural anestezi hiperbilirubinemi arttırmakta, ancak bunun kesin nedeni bilinmemektedir (74). Yapmış olduğumuz çalışmada ise normal şekilde doğan bebeklerde ortalama total bilirubin değeri $24,95 \pm 8,13$ mg/dl olup sezaryen ile doğan bebeklerden daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu durumun literatürle ters ilişkili olmasının nedeni ise çalışmamızı yaptığımız bölgede normal doğum oranının daha yüksek olması ve sezaryen doğum ile dünyaya gelen bebeklerin kadın doğum kliniğinde tarafımızca kontrol edilmesi ve erken dönemde sarılıklarının tespit edilip önlem alınması ile açıklanmıştır.

Yenidoğan sarılığı, etiyolojik faktörlere bağlı olarak, doğumda görülebildiği gibi, sıklıkla doğumu izleyen ilk hafta içinde ve nadiren de 2. veya 3. haftalarda uzamış sarılık olarak karşımıza çıkabilmektedir. Olguların kliniğe başvurma yaşları; sarılığın şiddeti, ailenin sosyo-ekonomik ve kültürel yapısı, yaşadığı yörenin coğrafi koşulları gibi değişik faktörlerin etkisiyle değişebilmektedir. Bizim olgularımız da, kliniğe ilk gelişteki genel yaş ortalaması 5,6 gün olarak bulunmuştur. En erken 1.günde yatan 37 hastadan 21'inde RH uyuşmazlığı, 5'inde ABO uyuşmazlığı ve en geç 14. günde yatan 3 hastada geç anne sütü sarılığı tespit edildi. Sarılığın ortaya çıkış zamanı, sarılığın gözle görülebilir hale geldiği gün olup, bunun prognostik önemi oldukça büyüktür. Kabaca ilk 2 günde ve özellikle ilk 24 saatte gelişen sarılıkların prognozu daha ciddidir ve daima patolojik kabul edilmelidir. Genellikle

kan bilirubin düzeyinin normal zamanında doğan bebeklerde ilk 3. güne doğru, prematüre bebeklerde ise ilk 7. güne doğru pik yaptığı görülmektedir (1, 2). Çalışmamızda sarılığın fark edildiği ortalama gün 4,3 olarak bulundu. Sarılık çıkış günlerine göre olgularımız, 1. gün, 2 - 7. gün ve 7. günden sonra ortaya çıkanlar olmak üzere 3 grup halinde değerlendirdiğimizde; 1. günde sarılığı gelişen bebeklerin ortalaması %9,1 ve çoğunluğu RH uyumsuzluğu, 2 - 7. günde sarılığı gelişen hastaların oranı %77,7 ve çoğunluğu nedeni bulunamayan indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan bebekler, 7. günden sonra sarılığı gelişen bebeklerin oranı ise %13,0 ve çoğunluğu prematür RDS tanısıyla yatırılan bebeklerden oluşmaktaydı. Bulgularımıza baktığımızda 1. günde sarılığı farkedilen 37 hastanın 20'si RH uyumsuzluğu, 5'i ABO uyumsuzluğu, 21 RH uyumsuzluğu olan hastanın 20'si kan değişimi ve ABO uyumsuzluğu olan hastaların ise tamamının kan değişimi yöntemiyle tedavi olduğu anlaşılmıştır.

Çalışmamızdaki dikkat çekici bir bulgu da bebeklerin 260'ının başvuru anında topuklara kadar sararmış olmalarıdır. Bu bize ailelerin yenidoğan sarılığı konusunda bilgilerinin eksik ve yanlış olduğunu ve yenidoğan döneminde sarılığı önemsemediklerini göstermiştir. Ayrıca ailelerin sarılığı fark etme günü 4,3 gün iken bebeğin hastaneye getirilme günü 5,6 gün idi. Saatlerin önemli olduğu böylesi bir hastalık durumunda 24 saatten daha uzun süre sonra bebeklerin hastaneye getirilmesi elbette hem hastanede yatış süresini, hem tedavi şeklini hem de sonraki yaşantıyı olumsuz etkilemektedir. Hastalarda sarılığın ortaya çıktığı sürenin önemi uygulanan tedavi yöntemiyle de anlaşılabilir.

Çalışmamıza katılan hastalarda yatış tanılarına göre ortalama total bilirubin değerleri incelendiğinde; en yüksek bilirubin miktarlarına sahip hastaların tamamı indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatış yapıldıkları bununla birlikte en düşük değerlere sahip olan hastaların ise prematür RDS tanısıyla yatırıldıkları görülüyor. Bu beklenen bir sonuç olmakla birlikte sebebi; hastanemiz bölge hastanesi hizmeti vermekte olduğu için sevk edilen bebeklerin bilirubin miktarları çok kez exchange transfüzyon tedavisi sınırının üstünde olup, hastanemizde doğan ve hemen tümünün kliniğimize yatırıldığı prematür RDS tanılı bebeklerin ise sarılıkları erken fark edilip bilirubin miktarının artışına izin verilmemesidir.

Sarılık tanısı ile yatırılan hastaların 48'inde (%11,8) direkt coombs testi pozitif olup bunların 36'sı Rh uyuşmazlığı, 12'si ABO uyuşmazlığı, tanıları ile takip edilmekteydi. Direkt coombs testiyle saptanan antikorlar Ig G yapısındadır. Anti-D antikorlarının tamamı ve anti-A antikorlarının da bir kısmı Ig G yapısında olduğundan, direkt coombs testi yüksek oranda Rh uygunsuzluğunda görülmektedir (1, 76).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 405 hasta sarılık etiyolojileri açısından ele alındığında; prematürite tanısı 65 (%16,0), RH uygunsuzluğu 54 (%13,3), ABO uygunsuzluğu 51 (%12,6) , sepsis 35 (%8,6), geç anne sütü sarılığı 18 (%4,4), erken anne sütü sarılığı 12 (%3,0), subgrup uygunsuzluğu 6 (%1,5), malnütrisyon 6 (%1,5), G6PD 5 (%1,2), İYE 2 (%0,5), nedeni bilinmeyen ise 151 (%37,3) hastada saptanmıştır. Bu sonuçlar bilgilerine tam olarak ulaşabildiğimiz ve çalışmamıza kattığımız hastaların etiyolojileridir.

Kanada'da 2002 - 2004 yılları arasında yapılan ve Rh uyuşmazlığı olan bebeklerin çalışma grubuna alınmadıkları bir araştırmada, nedenlerin başında ABO uyuşmazlığı belirlenmiş ve olguların %64'ünde herhangi bir neden saptanamamıştır (77). Kan uyuşmazlıklarına bağlı yenidoğan hemolitik hastalığı yenidoğanın eritrositlerindeki antijenlere karşı annede oluşan antikorların yarattığı bir durumdur. ABO, Rh ve subgrup uyuşmazlıkları buna neden olabilir (4). Etnik farklılıklar göstermekle birlikte genelde en sık görülen yenidoğan sarılığı nedeni kan uyuşmazlıklarına bağlı hemolitik hastalıklar olup, en sık görülenleri ABO ve Rh uyuşmazlıklarıdır. Canlı doğumların yaklaşık %15'inde bu risk olmakla birlikte hastalık belirtileri sadece %0,3 - 2,2'sinde ortaya çıkmaktadır (1). Tuygun ve ark. uzamış sarılıklı yenidoğanda ABO uyuşmazlığını %8,2 oranında bulmuşlardır (78). Haberal ve ark. indirekt hiperbilirubinemili olgularının %10,8'inde ABO uyuşmazlığı saptarken, Kocabay ve ark. %32,9, Satar ve ark. %38,9, Yiğit ve ark. %21, Guaren ve ark.%10 oranında bulmuşlardır (41, 53, 54, 66, 79).

Hastalıklar RH uygunsuzluğu dahil edilmeden gruplandırıldığında çalışmamızda etiyolojik nedenler içinde prematürelilik (65 olgu, %16,0) birinci nedenle olurken, ABO uygunsuzluğu (51 olgu, %12,6) ikinci en sık neden ve sepsis

(35 olgu, %8,6) üçüncü en sık neden olmuştur. Olgularımızın 151'inde (%37,3) herhangi bir neden bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da ABO uyuşmazlığı %12,6 olmuştur. ABO uyuşmazlığı olan hastaların sarılığı yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkmıştır. Yaşamın 1. gününde sarılığı fark edilen 38 hastanın 5'inde ABO uyuşmazlığı olduğu tespit edilmiştir. Fakat ABO uyuşmazlığı tanısı alan 51 hastanın kalan 46'sının sarılığı 2-7. günde fark edilmiştir. Bunun sebebi aileler tarafından sarılığın doğal bir süreç şeklinde algılanıp, yeterli bilgi donanımına sahip olmadıklarından fark edilmesinde ki gecikme şeklinde olabileceği düşünülmektedir.

Hastanelerde hasta sirkülasyonun çok hızlı olduğu ve taburculuğun erken dönemde yapıldığı günümüzde ailelerin sarılık konusunda uyarılması ve özellikle ABO uyuşmazlığı bulunan hastaların kısa sürelerle takibe çağırılması gerekliliği görülmektedir.

Gebelikte prenatal bakımın yaygınlaşmasıyla, en azından Rh negatif olduğu bilinen hemen hemen tüm gebeler prenatal olarak takip edildiklerinden, gerektiği zaman anti-Rh immunglobulin yapıldığından yenidoğan sarılıklarında Rh uyuşmazlığı oranları giderek düşmektedir (1, 4). Rh hemolitik hastalığı görülme sıklığı 1/1000 olarak tahmin edilmekte ve etkilenmiş bebeklerin yarısından azında tedavi gereksinimi duyulmaktadır (80). Çalışmamızda değerlendirilen 405 hatanın 110'u hemolitik hastalık grubundadır. Hiperbilirubinemiyle takip edilen olgulardan Narlı ve ark. %13,2 Rh uyuşmazlığı, %10,4 ABO + Rh uyuşmazlığı, Kocabay ve ark. %15,2 Rh uyuşmazlığı, Haberal ve ark. %2,7 Rh uyuşmazlığı, Satar ve ark. %6,6 Rh uyuşmazlığı, %3,9 ABO + Rh uyuşmazlığı, Guaren ve ark. %3 Rh uyuşmazlığı bildirmişlerdir (40, 41, 53, 54, 79). Tuygun ve ark. uzamış sarılıkta Rh uyuşmazlığını %3,9, Yiğit ve ark. Rh uyuşmazlığını %4,7, ABO + Rh uyuşmazlığını ise %2,3 olarak bildirmişlerdir (66, 78). Çalışmamızda ise Rh uyuşmazlığı 54 olgu (13,3) belirlenmiş olup literatürle paralellik göstermiştir. ABO + Rh uyuşmazlığı da %0,8 oranında bulunmuştur. Bu vakaların hiçbirine kan değişimi uygulanmamıştır. Rh uyuşmazlığı ile ABO uyuşmazlığının birlikte olduğu durumlarda, fetal eritrositler Rh sensitizasyonuna uğramadan, anti-A ve anti-B antikorları tarafından kaplanmakta, Rh uyuşmazlığına karşı bir çeşit korunma oluşmakta ve Rh uyuşmazlığı belirtilerinin hafiflemesi beklenmektedir.

Erken anne sütü sarılığı; anne sütünün yetersizliğine bağlı kalori eksikliği sonucu gelişmektedir. Kilo kaybı, dehidratasyon ve hafif ateş olabilmektedir (2, 4, 7, 18, 23). Erken başlayan sarılıkta önemli faktör, beslenmeye başlama zamanı ve sıklığıdır (4). Anne sütü alan bebeklerin %13'ünde 1. hafta içerisinde hiperbilirubinemi gelişmektedir. Sebep olarak anne sütünün az olması ve buna bağlı gelişen dehidratasyon ve kalori alım azlığı ileri sürülmektedir (1). Günümüzde bebeklerin doğumdan sonra kısa sürede taburcu edilmeleri yönünde eğilim vardır. Erken taburcu edilen ve hiperbilirubinemi nedeniyle tekrar yatırılan bebeklerin evde yetersiz beslenmeye bağlı yeterli kalori alamadıkları görülmektedir. Çalışmamızda erken anne sütü sarılığı 12 olgu %3,0'lık bir oranla nedenlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Sgro ve ark. yüksek hiperbilirubinemi saptanan bebeklerde %10 üzerinde tartı kaybı oranını %10,9 olarak saptamıştır (77). Bülbül ve ark. çalışmalarında %10 üzeri tartı kaybı oranını %28,9 olarak bulmuşlardır (64). Yanlış beslenme teknikleri, anne sütüne geç başlama, az ve seyrek besleme, laktasyonun geç başlaması, mekonyum çıkışının gecikmesi dolayısıyla bilirubin atılımının gecikmesine yol açar (4). Ayrıca erken anne sütü sarılığı mevcut hastalarımızın ortalama total bilirubin düzeylerinin daha yüksek olduğuda gözlenmiştir. Sık görülmesi, hastaneye yatış gerektirmesi, total bilirubin ortalamasının yüksekliği ile kernikterus açısından taşıdığı risk nedeniyle sık beslenmenin, gece beslenmenin, şekerli sudan uzak durulmasının, laktasyonun desteklenmesinin erken anne sütü sarılığını önlemede oldukça yararlı olacağı düşünülmektedir. Annelere iyi bir emzirme eğitimi verilmesi, emzirmenin öneminin ısrarla vurgulanması, bir takım yanlış inanışların düzeltilmesi ile erken anne sütü sarılığı sıklığında azalma olacağına inanmaktayız.

Tropikal ve subtropikal bölgelerde hiperbilirubinemili olguların %20-30'unda herhangi bir neden bulunmadığı bildirilmektedir (81). Satar ve ark. %30,9 oranında, Kahveci ve ark. %31,8, Kocabay ve ark. %23,9 oranında yenidoğan hiperbilirubinemisinde nedeni bilinmeyen grup olarak belirlemişlerdir (53, 54, 82). Yapmış olduğumuz çalışma literatürle uyumlu olarak %37,3 (151 olgu) oranında yenidoğanın sarılığı etiyolojisi bulunamamıştır.

Prematürite diğer bir yenidoğan sarılığı nedeni olup, prematürelerde daha yavaş artan ve daha uzun süren sarılık görülür. Bu durum maturasyon ile ilgilidir (16). Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan geçici hiperbilirubinemi fizyolojik bir durumdur. Fizyolojik sarılıkta bilirubin değerinin kabul edilebilir en yüksek sınır düzeyi 12,9 mg/dL dir. Term bebekte 2 - 4. günde, preterm bebekte 5 - 7. günde en yüksek düzeye ulaşılır (1, 2). Haberal ve ark.'nın indirekt hiperbilirubinemi grubunda %13,9 oranında prematürite yer almakta idi (41). Özgül ve ark %13,5, Kocabay ve ark. %35,9 oranında prematüriteye bağlı yenidoğan sarılığı tespit etmişlerdir (53, 66). Çalışmamızda ise yenidoğan sarılığı etiyojisi arasında hemolitik hastalıklardan sonra 2. sırada yer almaktadır.

Hardy ve ark, 2500 gramdan küçük doğan 1142 bebeğin %58'inde maksimal serum bilirubin düzeyinin 7 mg/dL' yi aştığını, 2500 gramdan büyük bebeklerin yalnızca %26'sının bu değeri aştığını göstermiştir (83). Retrospektif olarak 12.461 bebekte yapılan çalışmada gestasyon haftası azaldıkça total bilirubin değerinin yükseldiği görülmüştür (16). Bizim çalışmamızda ise bunu tersi olmuştur. Term bebeklerin ortalama total bilirubin düzeyi daha yüksek çıkmıştır. Bunun sebebi prematürite tanısı ile takip ettiğimiz hastaların çoğunun başka bir sebeple hastanemizde yatarken sarılıklarının tarafımızdan erken dönemde fark edilip tedaviye başlanması, buna nazaran term bebeklerin sarılıklarının daha çok aileler tarafından ve daha geç, çok daha yüksek total bilirubin düzeylerinde iken başvurmalarından kaynaklanmaktadır. Aynı şekilde Graziani ve ark. erken dönemde fototerapi ile, 1500 gram altındaki 249 bebeğin yalnızca 3'ünde (%1,2) serum bilirubin değerinin %14,6 mg/dL'nin üzerine çıktığını bildirmiştir (84). Antenatal bakımın iyi verilmiş olması ile hem indirekt hiperbilirubineminin sık görülen etiyolojik nedenlerinden birinin ortadan kaldırılması hem de prematüriteye bağlı gelişebilecek diğer hastalıkların engellenmesi sağlanmış olacağı düşüncesindeyiz.

Enfeksiyon; bilirubin yükünün artmasına ve bilirubin klerensinin azalmasına yol açarak neonatal hiperbilirubinemiye sebep olur. Kahveci ve ark. indirekt hiperbilirubinemili olguların %8,2'sini, Kocabay ve ark. %10'unu, Guaren ve ark. %3'ünü, Narlı ve ark. %11,9'unu, Yiğit ve ark. çoğu İYE olmak üzere %9,7'sini enfeksiyon tanısı ile takip etmişlerdir (40, 53, 66, 79, 82). Çalışmamızdaki olguların

35'inde (%8,6) sepsis saptandı. Bu olgularda sarılığa ek olarak sepsisin diğer klinik ve laboratuvar bulguları da mevcuttu. Bu hastalar daha çok emmeme, hareket azlığı, letarji, kilo kaybı gibi bulguları olup sepsis tanısı ile yatırılıp takipleri esnasında sarılık geliştiren bebeklerdi. Maisels, hiperbilirubineminin sepsis tek bulgusu olabileceğini ancak bunun oldukça nadir olduğunu vurgulamıştır (85). Sepsisin eşlik ettiği hiperbilirubinemilerin azaltılabilmesi için doğumhanelerde sterilite şartlarına dikkat edilmesi gerektiği, ailelere hijyen konusunda eğitim verilmesi gerektiği düşünülmektedir. Kan değişimi uygulanan 163 hastanın 11'inde etyoloji sepsis olarak belirlendi.

Üriner sistem enfeksiyonu (İYE), yenidoğan sarılığının önemli nedenlerindendir. Garcia ve Nager yaşları 8 haftadan küçük asemptomatik, sarılıklı 160 yenidoğandan üretral kateterizasyon ile idrar kültürü almış ve bunların %7,5'inde üreme olmuştur (86). Tuygun ve ark. bu oranı %7,4 bulmuş ve bunların %35,3'ünde sarılığın uzaması haricinde başka bir klinik bulgu saptamamışlardır (78). Sarılıklı yenidoğanlarda İYE sıklığı Narlı ve ark. %11,9, Kahveci ve ark. %3,5 olarak bildirmişlerdir (40, 82). Chavalitdhomrong ve ark. ise 96 olguluk serilerinde %2,9 oranında İYE tespit etmişlerdir (87). Çalışmamızda %0.5 oranında İYE tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olmayan düşük oranın sebebi olarak; sepsis tanısı ile takip ettiğimiz hastaların küçük bir kısmında üriner sistem enfeksiyonu kaynaklı sepsis (ürosepsis) saptanmış olmasına rağmen bu grupta hastalar sepsis olarak kabul edildiler. Ancak görülme sıklığı dikkate alınacak olursa indirekt hiperbilirubinemili hastalarda rutin tam idrar tetkiki ve idrar kültürü almanın gerekli olduğunu söyleyebiliriz.

Uzamış sarılığın en sık nedeni geç anne sütü sarılığıdır. Yenidoğanda intestinal reabsorbsiyon için elverişli bazı fizyolojik farklılıklar dışında anne sütüne ait bir faktörün bu emilimi arttırdığını gösterebilmek için yapılan çalışmalarda, inek sütü bazlı formüller ve sararmamış bebeklerin annelerine ait sütün sıçanların ince barsaklarından indirekt bilirubin absorpsiyonunu inhibe ettiği, uzamış sarılıklı bebeklerin anne sütünün ise absorpsiyonu arttırdığı gösterilmiştir (88). Narlı ve ark. geç anne sütü sarılığı oranını %6,9, Arsan ve ark. da 24 olguluk uzamış sarılıklı gruplarında %25 oranında anne sütü sarılığı tespit etmişlerdir (40, 89). Öcal ve ark.

da %13,9 olguda geç anne sütü sarılığı tanısı koymuşlardır. Kahveci ve ark. bu oranı %3,5 olarak bulmuştur (82). Çalışmamızda 18 olguda (%4,4) geç anne sütü sarılığı tespit ettik. Bizim oranımızın diğerlerine göre düşük olmasının nedeni, çalışma kapsamına sadece servisimizde yatırılarak tedavi alan indirekt hiperbilirubinemi bebeklerin dahil edilmesi ve geç anne sütü sarılığı tanısı alan hastaların total bilirubin değerlerinin düşük olması nedeniyle bu hastaların çevre hastanelere yönlendirilmesiydi. Geç anne sütü sarılığı tanısı alan olguların total bilirubin ortalama değeri $17,01 \pm 4,16$ mg/dl ve tedavi yöntemi olarak tümüne fototerapi uygulandı.

Anne sütünün nutrisyonel ve immunolojik yararları ve toplum özelliklerimiz göz önüne alındığında hastanede yatırılmayı gerektirse de bilirubin düzeyini düşürmek için anne sütünün kesilmesi yerine fototerapi uygulanımını tercih edilmelidir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Akoğlu ve ark. Çukurova bölgesinde eritrosit G6PD enzim eksikliği insidansını %5,8, Özsoylu ve Şahinoğlu' da bu oranı %8,5 olarak bulmuşlardır (91, 92). Say ve ark. Orta Anadolu bölgesinde yaptıkları çalışmada bu oranı %0,5 olarak saptamışlardır (42). İzmir çevresinde %0,94 Türkiye genelinde ise %1 oranında G6PD enzim eksikliği olduğunu bildirmişlerdir (42). Dünya Sağlık Örgütü'nün 1989 yılında açıkladığı G6PD enzim eksikliğinin coğrafi dağılım ve sıklığı ile ilgili yaklaşık sonuçların bildirildiği yayında Avrupa ve Türkiye için G6PD enzim eksikliği insidansı %0,5 - 2,9 olarak verilmiştir (93). Haberal ve ark. İzmir bölgesinde 185 hiperbilirubinemi yenidoğan bebekte G6PD enzim eksikliği sıklığını %0,5, Narlı ve ark. Çukurova Üniversitesinde yenidoğan sarılığı ile yatırılan 362 bebekte %19,2, Satar ve ark. 514 vakada %11,9, Yiğit ve ark. 319 vakada %1,2, Kahveci ve ark. 170 vakada %10, Kocabay ve ark. 689 vakada %2,6 olarak saptamışlardır (40, 41, 53, 54, 66, 82). Tuygun ve ark. araştırdıkları uzamış sarılıklı 64 yenidoğanda G6PD enzim eksikliği bulamamışlardır (78). Johnson ve ark. kern ikterus gelişen olguların %31,5'inde G6PD eksikliği saptamışlardır (94). Çalışmamızda G6PD eksikliği oranı %1,2 (5 olgu) olarak tespit edilmiştir ve tümüne kan değişimi uygulanmıştır. Buna göre sarılıklı hastalarımızda G6PD enzim eksikliği görülme sıklığı Dünya Sağlık Örgütü'nün Türkiye için belirttiği G6PD eksikliği

sıklığına uygunluk göstermektedir. X'e bağılı kalıtılan bir enzim defekti olan G6PD eksikliğinin sıklığı ve klinik olarak ortaya çıkan tablonun ağırlığı değişkenlik göstermektedir. Ülkemiz bu açıdan risk taşımaktadır. Henüz yenidoğan tarama programında değildir. Gelecekte yenidoğan tarama programına G6PD enzim tayininin de dahil edilmesi ve hiperbilirubinemi nedeniyle hastaneye yatırılan olguların ayırıcı tanısında mutlaka yer alması gerektiği kanısına varılmaktadır.

Yenidoğan bir bebekte venöz hematokritin %65 veya üzerinde olması neonatal polisitemi olarak tanımlanır. Yenidoğan bebeklerde geçen eritrosit volümünün artmış olması bilirubin yükünü arttırır (8). Yiğit ve ark. sarılıklı yenidoğanlarda polisitemi sıklığını %7,8, Tuygun ve ark. uzamış sarılıklı yenidoğanlarda %0,4, Satar ve ark. da uzamış sarılıklı vakalarda benzer şekilde %0,4 bulmuşlardır (54, 66, 78).

Sefalhematom, intrakranial kanama, anne kanı yutulması gibi damar dışına çıkan kan yenidoğanda karaciğer bilirubin yükünü arttırabilir. Sarılık genellikle 3-5. günde fark edilir. Tekinalp ve ark. uzamış sarılıklarda sefalhematom görülme sıklığını oranını %3,7 olarak saptamıştır (95). Ergür ve ark. bu oranı %2, Yiğit ve ark. %2,8, Kocabay ve ark. %4,2 olarak saptamışlardır (53, 66, 96). Çalışmamızda da %1,2 oranında sefalhematoma bağılı yenidoğan sarılığı tespit edilmiştir.

Konjenital hipotiroidi, yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur. Prevalans ırk ve etnik yapıya göre değişmekle birlikte dünya genelinde 3500 - 4000 canlı doğumda birdir. Ülkemizde yürütülen bir insidans çalışmasında ise kalıcı konjenital hipotiroidi sıklığı 3344 canlı doğumda bir bulunmuştur. Tedavi edilmeyen vakalarda ciddi zeka geriliği ve asimetric cücelik ortaya çıkar. Erken teşhis yapılmaz ise kalıcı zeka geriliği kaçınılmazdır (97). Hipotiroidili hastaların %10'unda uzayan ve yüksek düzeylere çıkan sarılık görülebilir. Konjenital hipotiroidinin yarattığı fizik, motor ve mental sorunlar nedeniyle ülkemizde dahil pek çok ülkede tarama testleri yapılan bir hastalıktır. Tuygun ve ark. Uzamış sarılıklı yenidoğanlar da hipotiroidi oranını %3,9, Arsan ve ark. %25 oranında yüksek bulmuştur (78, 89). Bu oranı Narlı ve ark. %5,5, Yiğit ve ark. %1, Kahveci ve ark. %3,6, Kocabay ve ark. %0,2 olarak saptamışlardır (40, 53,

66, 82). Erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu konjenital hipotiroidi sıklığının ülkemizde yüksek olduğu, tarama testlerinin yapılması ve sarılıklı bebeklerde de araştırılması gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır.

Fototerapi; Hiperbilirubinemi tedavisinde ilk seçenек tedavi yöntemidir (47). Esas meydana gelen olay bilirubinin foton absorbe etmesidir (12). İndirekt bilirubinin safraya atılım hızını arttırmaktadır. Özellikle düşük doğum ağırlıklı ve hemolizli olgularda etkili olduğu bildirilmektedir (1, 2, 98, 99). Çalışmamızda hastaların hepsi fototerapi almış olup, ortalama fototerapi alma süresi $2,1 \pm 0,9$ gün olmuştur. Hastaların hiçbirinde fototerapiye bağlı yan etki görülmemiştir.

Kan değişiminin yenidoğan sarılığı tedavisinde uygulamaya girmesi ile, 1945 yılından bu yana, eritroblastozis fetalise bağlı ölümlerde ve kernikterus sekellerinde büyük çapta bir azalma olmuştur (1, 2, 100). Çalışmamızda 163 (%40,2) bebeğe kan değişimi uygulandı. Narlı ve ark. kan değişimi oranını %13,3, Kocabay ve ark. %70,2, Palmer ve ark. %2,7 olarak saptamışlardır (40, 53, 101). İkinci kez kan değişimi uygulanan bebek yoktu. Hastanemizde kan değişimi oranının yüksek olmasının sebepleri; hastaların sarılığının fark edildiği gün ile hastaneye başvurdıkları gün arasında ki uzun süre, bölgemizde yenidoğan sarılığının ciddiyetinin henüz kazanılmamış olması, sosyo ekonomik olarak zayıf olunması, hastanemize özellikle bilirubin seviyesi kan değişimini gerektirdiği seviyelerde hasta sevklerinin yapılması ve buna benzerdir.

Hiperbilirubinemilerin zamanında tedavi edilmediğinde, mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan kernikterusla sonuçlanabileceği gerçeği bu konudaki hassasiyetin temelini oluşturur. Zamanında tedavi ile kern ikterus gibi istenmeyen komplikasyonlar önlenmelidir. Toplumumuzda sık görülen yenidoğan sarılığının azaltılması için alınması gerekli önlemlerin başında yenidoğanın erken ve sık beslenmesi, anneye iyi bir antenatal bakım verilmesi ile prematüre doğumların önlenmesi, kan grubu uyumsuzlukları açısından önlem alınması, ailelere anne sütünün öneminin ve getirilerinin ısrarla anlatılması, risk taşıyan bebeklerin yakın takip edilmesi, ailelerin bu konuda bilinçlendirilmesi, yenidoğanın doğum travmalarından korunması, bebeklerin taburculuğu ve yenidoğan muayeneleri esnasında kardeş

öyküsü açısından sorgulanması ve yine de ilk hafta içerisinde beslenme, tartı kontrolü ve sarılık açısından değerlendirilmesi ve bilhassa erken taburcu olan yenidoğmuş bebeklerin erken kontrol muayenelerine çağırılması gerekmektedir.

SONUÇLAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde 2007 - 2009 yılları arasında indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle izlenen 405 hastanın retrospektif değerlendirilmesi sonucunda;

1.Olguların %52,8'i erkek, %47,2'si kız olup, bunların %69,9'u indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılırken, geri kalan %30,1'si de sarılık dışı nedenlerle servisimize yatırılıp, yattığı süre içerisinde sarılığı tespit edilen vakalardan oluşmuştur.

2. Erkek hastaların total bilirubin ortalaması $22,89 \pm 8,48$ mg/dL, kız hastaların total bilirubin ortalaması ise $21,14 \pm 8,10$ mg/dL olarak bulundu. Erkek hastalarda total bilirubin ortalaması daha yüksek bulunsa da, iki cins arasındaki ortalama farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

3. 405 olgunun gebelik yaşı ortalaması $36,49 \pm 3,21$ hafta bulundu. Gebelik haftası ile total bilirubin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($P < 0,001$). Bunun nedeni özellikle term bebeklerdeki sarılığın fizyolojik bir süreç olarak algılanması ve bu bebeklerin daha geç dönemde, preterm bebeklerin ise başka sebeplerle takip ve kontrol için daha erken dönemde hastanelere getirilmeleridir. Hastaların %40,7'si preterm, %59,2'si term, idi. Bu bebeklerin total bilirubin ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Bu grup içinde istatistiksel olarak anlamlı farkı yaratan preterm bebeklerdi. Preterm bebeklerin total bilirubin ortalaması $18,10 \pm 7,02$ mg/dL, term bebeklerin total bilirubin ortalaması $25,97 \pm 7,68$ mg/dL idi. Preterm bebekler daha çok servisimizde başka bir sebeple yatarken (RDS, EMR, konjenital pnömoni), sarılıkları çıkan bebekler olduğundan tedavilerine erken dönemde başlanmıştır.

4. Bebeklerin sarılıklarının farkedilme zamanı 4,3 gün, hastaneye yatırılma zamanı 5,6 gün idi. Bu gecikmenin ailelerin bu konuda yeteri kadar bilgi ve donanıma sahip olamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

5. Tüm olguların %7,4'ü SGA, %90,6'sı AGA, %1,9'u LGA idi. Bu bebeklerin total bilirubin ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0,05$). Farkı yaratan LGA grubu idi. LGA tek başına sarılık için bir risk faktörü oluşturmaya da doğum travmasına zemin hazırlamaktadır (4).

6. Hastaların ortalama beslenmeye başlama saatleri 9 ± 9 saat idi. Erken beslenmeyle sarılık arasında olumsuz bir ilişki bulduk. Erken beslenenlerin ortalama total bilirubin düzeyleri daha yüksekti. Ancak 0-6 saatte beslenmeye başlayanlar daha çok term bebeklerden oluşmakta ve hastaneye sarılık nedeniyle getirilme zamanları geç olmaktaydı. Daha geç beslenmeye başlayan bebekler daha çok farklı tanımlarla yatan ve erken dönemde sarılıkları farkedilenlerden oluşmaktaydı.

7. Bebeklerin %67,4'ü sadece anne sütü, %18,2'si anne sütü + mama, %14,5'i ise sadece mama alan ve sarılıkları bu dönemde farkedilen hastalardan oluşmaktaydı. Sadece anne sütü alan 272 bebeğin total bilirubin ortalaması $23,25 \pm 8,09$ mg/dL, anne sütü ile mama alan 74 bebeğin total bilirubin ortalaması $21,89 \pm 9,28$ mg/dL idi. Bu grubun total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P > 0,05$).

8. İlk 6 saatte mekonyum çıkaran bebekler ile 6-24 saat arasında mekonyum çıkaran bebeklerin total bilirubin ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak ilk 6 saatte yapanlar ile 24-48. saatte yapanlar arasında anlamlı fark vardı. İkinci gün mekonyumunu yapanların ortalama total bilirubin düzeyleri daha düşüktü. Geç mekonyum çıkaran bu bebekler aynı zamanda geç beslenmeye başlayan bebeklerdi ve klinikte yatarak izlenmekteydiler.

9. Annelerin yaş ortalaması $28,95 \pm 6,5$ yıl olarak belirlendi. 18 – 24 yaş aralığında 110 (%27,1), 25 - 34 yaş aralığında 193 (%47,6) ve 35 yaş üstü 102 (%25,1) anne tespit edildi. Yaş grubuna göre total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı.

10. Annelerin 236'sı (%58,2) normal spontan vajinal yolla, 169'u (%41,7) sezaryen ile doğum yapmışlardır. Normal spontan vajinal yolla doğan bebeklerin total bilirubin ortalama değeri daha fazla saptanmış olsa da istatistiksel olarak

anlamalı bulunmuştur. Nedeni ise bölgemizde normal doğum oranı daha fazla olup aynı zamanda sezaryen ile doğan bebeklerin doktor kontrolünde olması bununla birlikte sezaryen olan annelerin normal doğum yapan annelere oranla sosyoekonomik düzeylerinin daha yüksek olması olarak açıklanmıştır.

11. Anneler gebelik hipertansiyonu açısından değerlendirildiğinde 367'sinde (%90,6) hipertansiyon yoktu. 38'inde (%9,3) mevcuttu. Bu iki grubun total bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu durum gebelik hipertansiyonu saptanan olgular sezaryen ile dünyaya gelmiş olup daha çok prematürite tanısıyla takip edilip düşük düzeyde sarılık gelişip erken tanı aldıkları için ortalama total bilirubin değeri düşük saptanmıştır.

12. Hastaların 38'inin (%9,3) sarılığı 1. günde, 325'inin (%80,2) 2 - 7. günde, 42'sinin (%10,3) 8. gün ve sonrasında geliştiği görüldü. Hastaneden taburcu edildikten sonraki ilk haftada rutin muayenenin önemini tekrar vurgulamak gerekmektedir.

13. Bebeklerin başvuru anındaki fizik muayenelerinde 260'ında (%64,1) sarılık topukta tespit edildi. Bu bize, ailelerin sarılığı erken farkedemediklerini göstermektedir.

14. Çalışmamızda 5 hastada (%1,2) G6PD eksikliği saptandı ve bu oran Dünya Sağlık Örgütünün ülkemiz ve Avrupa için saptamış olduğu orana yakın belirlendi.

15. Olguların %37,3'ünde etiyolojik neden saptanamadı.

16. çalışmamızda etyolojik nedenler arasında ilk sırada %27,4 hemolitik hastalıklar RH, ABO ve subgrup uygunsuzluğu, ikinci sırada %16,0 prematürite, üçüncü sırada 8,6 ile sepsis yer almaktadır. Bölgemizde RH uygunsuzluğu ABO uygunsuzluğundan daha çok görülmektedir.

17. İlk gün sarılığı farkedilen 38 bebeğin 24'üne tedavi yöntemi olarak kan değişimi uygulanmış ve bu hastaların çoğunluğu RH uygunsuzluğu tanısı almışlardır.

Bu da ilk gün sararan hastalarda hemolitik hastalık açısından dikkatli olunması gerekliliğini bir kez daha göstermektedir.

18. Prematürite %16,0 sıklık ile yenidoğan sarılı ında ilk sıralarda yer almakta olup iyi antenatal bakım ile  nlenebilir.

19. G6PD eksikliği tanısı konulan olgu sayımız 5 olup (1,2) bu olgularımızın tümüne tedavi yöntemi olarak kan değişimi uygulanmıştır. Bu durum gösteriyorki sarılık nedeniyle başvuran her yenidoğan mutlaka G6PD enzimi eksikliği yönünden değerlendirilmelidir.

ÖZET

Amaç: Yenidoğan sarılığı, yenidoğan döneminin sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biridir. Genellikle bilirubin eliminasyon ve üretimindeki dengenin geçici olarak bozulması sonucu ortaya çıkar. Erken tanı konulup tedavi yapılmadığı zaman, bilirubinin nörotoksik etkisi nedeniyle bazen istenmeyen ölümlere ve nörolojik sekellere yol açabilen bir durumdur. Bu çalışmada, yenidoğan sarılığı ile izlenen olgularda etiyolojiyi belirlemek, sarılığın oluşumuna katkıda bulunan risk faktörlerini ve tedaviyi değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde 2007 - 2009 yıllarında yatarak tedavi ve takip edilen 405 yenidoğan sarılığı olgusu retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmaya alınan 405 olgunun 283'ü (%69,8) indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile, 122'si (%30,2) başka bir tanıyla kliniğimizde yatmış ve yatışı esnasında sarılık tespit edilmiş olgulardı. Olguların 214'i (%52,8) erkek, 191'i (%47,2) kızdı. Gebelik yaşı ortalaması $36,49 \pm 3,21$ hafta idi. Vakaların 165'i (%40,7) preterm, 240'ı (%59,2) term bebeklerdi. Beslenme şekillerine bakıldığında %67,4'ü sadece anne sütü, %18,2'si anne sütü ile mama, %14,5'i ise sadece mama ile beslenmekteydi. Olguların 138'i (%34) ilk 6 saatte, 228'i (%56,2) 6-24 saatte, 39'u (%9,6) 24-48 saatte ilk mekonyumlarını çıkarmışlardır. Bebeklerin beslenmeye başlama zamanları 213'ünün (%52,2) 0-6 saat, 155'nin (%38,5) 6-12 saat, 37'sinin (%8,8) 12-24 saat olduğu saptanmıştı. Doğum şekillerine göre incelendiğinde 236'sı (%58,2) normal spontan vajinal doğum ile, 169'u (%41,7) sezaryen ile doğmuştur. Annelerin 367'sinde (%90,6) hastalık yoktu, 38'inde (%9,3) preeklampsi ve eklampsi mevcuttu. Hastaneye başvuru esnasında hastaların %64,1'inde sarılık topuk bölgesinde idi. Sarılık etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde 405 olgunun 151'inde (%37,3) sarılık etiyolojisi nedeni belirlenememiş, 65'i (%16,0) prematürite, 51'i (%12,6) ABO uyumsuzluğu, 12'si (%3,0) erken anne sütü sarılığı, 35'i (%8,6) sepsis, 2'si (%0,5) idrar yolu enfeksiyonu, 18'i (%4,4) geç anne sütü sarılığı, 5'i (%1,2) G6PD, 54'ü (%13,3) Rh uyumsuzluğu, 6'sı (%1,5) subgrup uyumsuzluğu tanısı aldı.

Sonuç: Yenidoğan döneminde olumsuz sonuçlara yol açabilecek olan sarılıkların önlenmesi için öncelikle iyi bir antenatal bakım yapılmalı, sarılığın artmasına katkıda bulunabilecek risk faktörlerin varlığının belirlenmesi, anneye iyi bir emzirme eğitimi verilmesi, emzirmenin öneminin ısrarla vurgulanması, doğumdan sonra yakın takiplerin yapılması ve ailelerin eğitilmesi ile kernikterus gibi istenmeyen komplikasyonların önüne geçilebilir. Doğumdan önce anne ve babanın kan grubunun tespit edilmesi, ailelerin doğumdan önce yenidoğan sarılığı konusunda bilgilendirilmesi ve bebeklerin kontrol amaçlı takibe çağırılması basit, maliyeti düşük ancak etkili tedbirlerdir. Yenidoğan sarılıklarının etiyolojisi araştırılırken hemolitik hastalıklar, erken anne sütü sarılığı, prematürite, enfeksiyon gibi sık rastlanan nedenler dışında G6PD eksikliği, herediter sferesitoz ve hipotroidi’ de sebep olabileceği sonuçlar açısından mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: G6PD, hiperbilirubinemi, kan değişimi, risk faktörleri, yenidoğan sarılığı.

SUMMARY

EVALUATION OF NEONATES WITH THE DIAGNOSIS OF INDIRECT HYPERBILIRUBINEMIA FOLLOWED UP AT THE PEDIATRIC CLINICS OF DICLE UNIVERSITY HOSPITAL BETWEEN 2007 AND 2009

Aim: Neonatal jaundice is one of the common problems during neonatal period. It usually develops due to transient disruption of the balance between bilirubin elimination and production. Besides, it may cause mortality and neurologic sequela due to the neurotoxic effects of bilirubin if it is not diagnosed early and treated properly. In this study, we aimed to determine the etiology of cases with the diagnosis of neonatal jaundice and to evaluate the risk factors for jaundice and the treatment.

Materials and Methods: 405 neonatal hyperbilirubinemia cases who had been hospitalized and followed up at the Pediatric Clinics of Dicle University of Medical School between 2007 and 2009 were evaluated retrospectively.

Results: 283 of the 405 cases (69,8 %) included in this study were patients hospitalized with the diagnosis of indirect hyperbilirubinemia, whereas 122 infants (30,2 %) were hospitalized with another diagnoses, and developed jaundice during their follow-up in our clinic. 214 of the patients (52,8 %) were male, whereas 191 of them (47,2 %) were female. Mean gestational age at birth was $36,49 \pm 3,21$ weeks. 165 cases (40,7 %) were premature, 240 (59,2 %) mature infants. Regarding their nutritional status, 272 infants (67,4 %) were receiving only breast milk, 74 (18,2 %) both breast milk and formula, and 59 (14,5 %) only formula. 138 patients (34 %) had passed their first meconium during the first six hours, 228 (56,2 %) between 6th-24th hours, 37 (8,8 %) between 24th-48th hours. Regarding the mode of birth, 236 cases (58,2 %) had been born vaginally, whereas 169 (41,7 %) had been delivered by cesarean section. 367 (90,6) of the mothers had not have any disorder, while 38 of them (9,3 %) had had either preeclampsia or eclampsia. At the time of hospital admission, 64,1 %of the patients had icterus on their heels. Regarding the etiology of the jaundice, in 151 of 259 infants (37,3 %) the etiology could not be identified,

while 65 infants (16,0 %) were prematurity, 51 cases (12,6 %) had ABO incompatibility, 12 patients (3 %) had early breast milk jaundice, 35 (8,6 %) had sepsis, 2 infants (0,5 %) had the diagnosis of urinary tract infection, 18 (4,4 %) had late breast milk jaundice, 5 neonates (1,2 %) had been diagnosed as G6PD deficiency, 54 patients (13,3 %) had Rh incompatibility, 6 infant (1,5 %) had subgroup incompatibility.

Conclusion: Firstly, appropriate antenatal care should be ensured to prevent the development of jaundice which may cause unexpected results in the neonatal period. Serious complications such as kernicterus can be avoided by identifying the existence of risk factors that may contribute to the increase of jaundice, educating the mother properly regarding breast-feeding, emphasizing the importance of early breast-feeding, regularly examining the neonate postnatally and educating the families. Determining the blood groups of the parents prenatally, giving information to the families about neonatal jaundice before birth, and necessarily performing the control physical examination of the newborn infants are easy, cheap, and cost effective measures. While evaluating the etiology of neonatal jaundice, underlying diseases such as G6PD deficiency, hereditary spherocytosis and hypothyroidism should be kept in mind besides the common etiologies such as hemolytic disorders, early breast-milk jaundice, prematurity and infections.

Key words: G6PD, hyperbilirubinemia, exchange transfusion, risk factors, neonatal jaundice.

KAYNAKLAR

1. Piazza AJ, Stoll BJ. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Kliegman RM, Jenson HB, Berhman RE, Stanton BF, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed, Philadelphia: WB Saunders Comp, 2007, pp 756-65.
2. MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Bilirubin. In: Taeusch HM, Ballard RA, (eds). Avery's Diseases of the Newborn, 7th ed, Philadelphia: A Division of Horcourt Brace Company, 1998, pp 995-1020.
3. Wong RJ, Desandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8th edition Mosby Elsevier 2006, pp 1419-65.
4. Can G, İnce Z, Çoban A. Yenidoğanda sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T (edi). Pediatri, 3.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2002, s 402-420.
5. Muensch BR, Sysiok et al. Disulfite bonds are a requirement for Kell Ann Cartwright Blood Group Antigen Integrity. Br J Hematol 1983; 54: 573-578.
6. Schmid R. Bilirubin Metabolism in Man. N Eng J Med 1972; 287: 703-709.
7. Alpay F. Sarılık. Yurdakök M, Erdem G (editörler). Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Dergisi, Birinci baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevi, 2004; 559-578.
8. Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. Dağoğlu T, Ovalı F(edi). Neonatoloji, 2. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2007; 517-536.
9. 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.
10. Kültürsay N, Çalkavur Ş. İndirekt Hiperbilirubinemi. Güncel Pediatri 2006; 4: 21-25
11. Cashore WJ. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Oski FA, Angelis CD, Feigin RD, McMillan JA, Warshaw JB, (eds). Principles and Practice of Pediatrics, Second ed, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994, pp 446-55.
12. Vural M. Bilirubin Nörotoksitesisi. Güncel Pediatri 2008; 6: 112-113.
13. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316.

14. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child* 2005; 90: 415-421.
15. Alpay F, Sarıcı SÜ, Tosuncuk HD, Serdar MA, İnanç N, Gökçay E. The value of firstday bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000; 106: 16-22.
16. Friedman L, Lewis PJ, Clifton P, Bulpitt CJ. Factors influencing the incidence of neonatal jaundice. *Br Med J* 1978; 1: 1235-1237.
17. Maisels JM, Gifford K, Antle CE, Leib GR. Jaundice in the healthy newborn infant: A new approach to an old problem. *Pediatrics* 1988; 81: 505-511.
18. Newman TB, Easterling MJ, Goldman ES, Stevenson DK. Laboratory evaluation of jaundice in newborn. *AJDC* 1990; 144: 365-368.
19. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Clinical application of transcutaneous bilirubin measurement. *Acta Pediatr Scand* 1990; 79: 385-390.
20. Linn S, Stepten C, Schoenbaum R, Rosner R. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75: 770-774.
21. Moore LG, Newberry MA, Freeby GM, Crnic LS. Increased incidence of neonatal hyperbilirubinemia at 3.100 m in Colorado. *AJDC* 1984; 138: 157-161.
22. Gale R, Serdman DS, Dollberg S. Epidemiology of Neonatal Jaundice in Jerusalem Population. *J Pediatr Gastroentero and Nutr* 1990; 10: 82-86.
23. Adams JA, Hey DJ, Hall RT. Incidence of hyperbilirubinemia in breast-vs-formula fed infant. *Clin Pediatrics* 1985; 24: 69-73.
24. Maisels JM, Gifford K. Breast-feeding, weight loss and jaundice. *J Pediatr* 1983; 102: 117-118.
25. Schneider AP. Breast milk jaundice in the newborn. *JAMA* 1986; 255: 3270-3274.
26. Özkan H. Hiperbilirubinemi Risk Faktörleri. *Güncel Pediatri* 2008; 6: 119-120.
27. Kiulahan C, James E. The Natural history of neonatal jaundice. *Pediatrics* 1984; 3: 364-370.
28. Maisels JM, Gifford K. Neonatal jaundice in fullterm infants. *Am J Dis Child* 1983; 137: 561-562.
29. Seidman DS, Arman Y, Roll D, Stevenson DK, Gale R. Grand Multiparity an Obstetric or Neonatal Risk Factor? *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1034-1039.

30. Kırımı E, Tuncer O, Koçer M, Ceylan A. Doğum eylemi sırasında uygulanan farklı dozda oksitosin ve salin solüsyonunun yenidoğan sarılığına etkisi. Medical Network GORM 2003; 9: 470.
31. Singhi S, Chookang E, Havist. Intrapartum infusion of aqueous glucose solution, transplacental hyponatremia and risk of neonatal jaundice. Br. J Obstet Gynecol 1984; 9: 1014-1018.
32. Johnson JD, Aldrich M, Angels PL. Oxytocin and neonatal hyperbilirubinemia. Studies of bilirubin production. Am J. Dis Child 1984; 138: 1047-1050.
33. Drevy KJ, Landow SA, Gross SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. Pediatrics 1980; 66: 417-419.
34. Acunaş B. Hiperbilirubinemide tedavi. Güncel Pediatri 2008; 6: 114-118.
35. Stevenson DK, Bartoletti AL, Johnson JD. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production of infants of diabetic mothers. J Pediatr 1979; 94: 956-958.
36. Stratton JA, Miller RD, Schmitt P. Effect of maternal parasitic disease on the neonate. Am J Reprod Immunol Microbiol 1985; 8: 141-142.
37. Atay E, Bozaykut A, İpek İO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. J Trop Pediatr 2005; 2: 56-58.
38. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. N Engl J Med 1991; 324: 169-174.
39. Brown AK. Hyperbilirubinemia in black infants. Clin Pediatr 1992; 10: 712-715.
40. Narlı N, Satar M, Özlü F, Yapıcıoğlu H, Özcan K. Çukurova Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesi'ne yatırılan hiperbilirubinemili bebeklerin etiyolojik yönden değerlendirilmesi. Ç.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 29: 51-55.
41. Haberal Ş, Özkan H, Oğuz A, Gülay H, Sarıgül F. Neonatal indirekt hiperbilirubinemili olguların retrospektif incelenmesi. D.E.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi 1996; 10: 86-89.
42. Say B, Ozand P, Berkel I, Çelik N. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. Acta Paediatr 1965; 54: 319.
43. Jacqueline HC, Bernadette FR. Clinical Hematology Atlası. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1999; 127.

44. Maisels JM. A multifactorial survey of neonatal jaundice. *Br J Obstet Gynaecol* 1972; 84: 534-629.
45. Connoley G, Menahem S. A possible association between neonatal jaundice and longterm maternal lithium ingestion. *Med J Aust* 1990; 152: 272-273.
46. Hannam S, MacDonell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000; 89: 694-697.
47. Sarıcı SÜ, Alpay F, Ünay B, Özcan O, Gökçay E. Comparison of the efficacy of conventional special blue light phototherapy and fiberoptic phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1249-1255
48. Sarıcı SÜ, Alpay F, DüNDARÖZ MR, Özcan O, Gökçay E. Fiberoptic phototherapy versus conventional daylight phototherapy for hyperbilirubinemia of term newborns. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 280-285
49. Dunn PM.Dr. John Burns (1774-1850) and neonatal jaundice. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1416-1417.
50. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast feeding. *Pediatrics* 1986; 78: 837-843.
51. Sarıcı SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113: 775-780.
52. Sarıcı SÜ, Yurdakök M, Serdar MA, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yiğit Ş. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective highrisk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics* 2002; 109: 53-59.
53. Kocabay K, Öncü T, Koç A, Güvenç H, Aygün D, Soyly F, Bektaş S. Elazığ'da yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etyolojisinin araştırılması ve prognoz. *F.Ü.Sağlık Bil. Dergisi* 1996; 10: 63-67.
54. Satar M, Atıcı A, Evliyaoğlu N, Narlı N, Savaş N, Posat M. Çukurova bölgesinde yenidoğan hiperbilirubinemisi. *Ege Tıp Dergisi* 1997; 36: 23-26.
55. Özmert E, Erdem G. İndirekt hiperbilirubinemi ve nörotoksisite. *Katkı pediatri dergisi* 1995; 16: 701-707.

56. Schoetzau A, Hillebrand B. Neonatal morbidity of children of diabetic mothers. ZGebiersthilfe- Prenatol 1990; 194: 58-64.
57. Adams JA, Dennis JH, Hall RT. Incidence of hyperbilirubinemia in breast- vs formula-fed infants. Clin Pediatr 1985; 24: 69-73.
58. Lucas A, Baker B. Breast milk jaundice in premature infants 1986; 61: 1063-1067.
59. Clarkson JE, Cowan JO, Herbison GP. Jaundice in full healthy neonates- a population study. Aust Paediatr 1984; 20: 303-308.
60. Osborn LM, Reiff ML, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate. Pediatrics 1984; 73: 520-525.
61. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus. Pediatrics 2001; 108: 763-765.
62. Frisberg Y, Zelicovic I, Merlob P. Hyperbilirubinemia and influencing factors in term infants. Israel J Med Science 1989; 25: 28-31.
63. Kılıç İ, Ergin H, Çakaloğlu İ. Yenidoğan dönemi indirekt hiperbilirubinemi olgularının değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005; 14: 20-25.
64. Bülbül A, Okan F, Uslu S, İşçi E, Nuhoglu A. Term bebeklerde hiperbilirubineminin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin araştırılması. Türk Pediatri Arşivi 2005; 40: 204-210.
65. Özkaya H, Bahar A, Özkan A, Kandemir F, Göçmen İ, Mete Z. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ABO, Rh ve subgrup uyumsuzlukları. Türk Pediatri Arşivi 2000; 35: 30-35.
66. Yiğit Ö, Sezgin B, Özgürhan G, Cambaz N. İndirekt hiperbilirubinemili olguların değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2006; 2: 41-46.
67. Drew JH, Barrie J, Horaček J, Kitchen WH. Factors influencing jaundice in immigrant Greek infants. Arch Dis Child 1978; 53: 49-52.
68. Phuapradit W, Chaturachinda K, Auntlamai S. Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia, Med Assoc Thai 1993; 76: 424-428.
69. Ho NK. Neonatal jaundice in Asia. Baillieres Clin Haematol 1992; 5: 131-142.
70. Bircan İ, Canatan D, Ertuğ H. Hiperbilirubinemili 140 yenidoğan bebeğin retrospektif değerlendirilmesi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Dergisi 1984; 2: 109-118.

71. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborn: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003; 112: 1264-1273.
72. Maisels MJ. Jaundice .In: Avery G, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatal Pathophysiology & Management of the Newborn*. Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp: 765-819.
73. Elster AB. The effect of maternal age, parity and prenatal care on perinatal outcome in adolescent mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 845-847.
74. Linn S, Stephen C, Schoenbaum R, Rosner R. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75: 770-774.
75. Buchan PC. Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia after induction of labour with oxytocin. *Br J Hematol* 1979; 2: 1255-1257.
76. Kappas A, Drummond GS, Manola T et al. Sn-protoporphyrin use in the management of hyperbilirubinemia in term newborn with direct coombs-positive ABO incompatibility. *Pediatrics* 1988; 8: 485-497.
77. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006; 175: 587-590.
78. Tuygun N, Tıraş Ü, Şıklar Z, Erdeve Ö, Tanyel G, Dallar Y. Yenidoğan uzamış sarılığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı. *Türk Pediatri Arşivi* 2002; 37: 138-143.
79. Guaner RI, Drew JH, Watkins AM. Jaundice: Clinical practice in 88.000 liveborn infants. *Aust NZ Journal Obst.and Gynaecology* 1992; 3: 186-192.
80. Alpay F. Yenidoğan sarılığı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2004; 2: 689-697.
81. Barss P, Comfort K. Ward desing and neonatal jaundice in tropics: report of an epidemic. *Brit Med J* 1985; 291: 400-401.
82. Kahveci M, Çeltik C, Acunaş B. Yenidoğan dönemindeki patolojik sarılıklı olguların değerlendirilmesi. *Sted* 2004; 13: 215-219.
83. Hardy JB, Drage JS, Jackson EC. Serum bilirubin level in newborn infant. The collaborative perinatal project of the national institutes of neurological disorders. *Johns Hopkins Med J* 1971; 128:265.
84. Graziani LJ, Mitchell DG, Kornhouser M. Neurodevelopmental of preterm infants; neonatal neurosonographic and serum bilirubin studies. *Pediatrics* 1992; 89: 229-234.

85. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992; 90: 741-743.
86. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002; 109: 846-851.
87. Chavalitdhamrong PO, Escobedo MB, Barton LL. Hyperbilirubinemia and bacterial infection in newborn. *Arch Dis Child* 1975; 50: 652-654.
88. Gartner LM, Lee K, Moscioni AD. Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in the rat. *J Pediatr* 1983; 103: 464-471.
89. Arsan S, Koç E, Uluşahin N, Sönmezışık G. Yenidoğanda uzamış indirekt hiperbilirubineminin etiyolojik yönden incelenmesi. *MN Klinik Bilimleri* 1995; 3: 14-18.
90. Öcal G, Abal G, Arsan S, Kuyucu N. Yenidoğanda nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi. *AÜ. Tıp Fak. Mecmuası* 1988; 41: 657-666.
91. Akoğlu T, Özer FL, Çığ S, Kümü M, Erdoğan A, Anıl H. 6-phosphate dehydrogenase deficiency in Çukurova province, Turkey. *Int J Epidemiol* 1981; 10: 27-29.
92. Özsoylu Ş, Şahinoğlu M. Hemoglobinopathy survey in an Turk village. *Hum Hered* 1975; 25: 50-52.
93. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Nulletin of the World Health Organisation* 1989; 67: 601-611.
94. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002; 140: 296-403.
95. Tekinalp G, Ergin G, Erdem G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Yenidoğan döneminde uzamış sarılıklar: 82 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları Dergisi* 1996; 39: 441-448.
96. Ergür A, Murat M, Leylek Ö, Cevit Ö, İçağasıoğlu D, Gültekin A. Neonatal ünitesinde uzamış sarılık tanısı alan yenidoğanların değerlendirilmesi. *T Klin J Pediatr* 1997; 6: 167-172.
97. TC Sağlık Bakanlığı. Neonatal tarama programı bülteni.2006; 4911: 21-29.
98. Keenan WJ, Perlstein PH, Light IJ et al. Kernicterus in small sick premature infants receiving phototherapy. *Pediatrics* 1972; 49: 652-655.
99. Brown AK, Kim MH, Wu PYK et al. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics,(Suppl)*1985; 75: 393-400.

100. Ahlfors B. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994; 93: 488-496.
101. Palmer DC, Drew JH. Jaundice, a 10 year review of 41000 live born infants. *J Pediatr* 1983; 19: 86-89.