



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

TERM VE TERME YAKIN (35 GESTASYON HAFTASI VE ÜZERİ)  
YENİDOĞAN BEBEKLERDE TABURCULUK ÖNCESİ SARILIK  
RİSKLERİNİ BELİRLEMEK VE BİLİRUBİN NOMOGRAMINA GÖRE  
İZLEM SIKLIĞINA KARAR VERMEK

Dr. Muzaffer OCAK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



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

TERM VE TERME YAKIN (35 GESTASYON HAFTASI VE ÜZERİ)  
YENİDOĞAN BEBEKLERDE TABURCULUK ÖNCESİ SARILIK  
RİSKLERİNİ BELİRLEMEK VE BİLİRUBİN NOMOGRAMINA GÖRE  
İZLEM SIKLIĞINA KARAR VERMEK

Dr. Muzaffer OCAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fatma Nilgün KÖKSAL

BURSA-2011

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	v
Giriş.....	1
Yenidoğan Sarılığı.....	2
1. Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi.....	3
1.1. Bilirubin yapısı.....	3
1.2. Bilirubin sentezi.....	4
1.3. Bilirubin plazma transportu.....	5
1.4. Bilirubin metabolizması.....	7
1.5. Bilirubin intestinal geri dolaşımı.....	11
2. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi.....	13
2.1. Genetik, ailesel ve etnik farklılıklar.....	13
2.2. Maternal ve obstetrik faktörler.....	13
2.3. Bebeğe ait faktörler.....	13
2.4. Çevresel faktörler.....	15
3. Yenidoğan Sarılığı Etyolojisi.....	15
3.1. Fizyolojik sarılık.....	15
3.2. Anne sütü sarılığı.....	18
3.3. Prematürite.....	21
3.4. Patolojik sarılık.....	22
4. Kernikterus.....	23
5. Yenidoğan Sarılığında Tanı.....	26
6. Yenidoğan Sarılığında Tedavi.....	27
Gereç ve Yöntem.....	34
Bulgular.....	43
Tartışma ve Sonuç.....	66
Kaynaklar.....	76
Ekler.....	83
Teşekkür.....	84
Özgeçmiş.....	85

## ÖZET

Kernikterus, halen tüm dünyada görülen önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı Bhutani ve arkadaşlarının nomogramının Türk çocuklarında anlamlı hiperbilirubinemi tahmin etme konusundaki etkinliğini değerlendirmektir.

Mayıs 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde doğan, 35-42 hafta arası gebelik yaşına sahip olan kan grubu uyuşmazlığı ya da hemolitik hastalığı bulunmayan 1000 yenidoğan çalışmaya dahil edilmişlerdir. Olguların 210'u 35-37<sup>+6</sup> hafta (grup 1), 790'ı  $\geq 38$  hafta (grup-2) doğum haftasına sahipti. Tüm bebeklerde ilk 24 saatte STB düzeyi ölçüldü. Saat spesifik nomograma göre 4 kategoride (yüksek, yüksek ort, düşük orta, düşük) gruplandırıldı. Bütün bebekler sarılık açısından izlendi.

Taburculuk sırasında ortalama STB düzeyi grup-1 olgularda 5,78 mg/dl, grup-2 olgularda 6,52 mg/dl, ortalama 6,36 mg/dl saptandı. Grup-2 olguların %11,1'i, grup-1 olguların %16,6'sı, tüm bebeklerin %12,3'ü fototerapi aldı, olguların hiç birine kan değişimi yapılmadı. Taburculuk öncesi popülasyonda grup 1 olguların 13 (%6,2)'ü, yüksek risk bölgesinde (YRB) yer alırken izlemde bu olguların %46,1'ine (LR: 27,6, duyarlılık: %51, özgünlük: %97,4, olasılık: %33,3) fototerapi verildi. Yüksek orta risk bölgesindeki (YORB) grup-1 olguların izlemde, %28,8'i fototerapi alırken düşük orta risk bölgesindeki (DORB) olguların %19,5'u fototerapi almıştır. Düşük risk bölgesindeki (DRB) olguların ise sadece 4 (%4,4)'üne (LR: 1,4, duyarlılık: %100, özgünlük: %31,6, olasılık: %0,12) fototerapi verildi.

Grup-2 olguların 22 (%2,8)'si YRB'nde yer alırken izlemde bu olguların %40,9'una (LR: 27,6, duyarlılık: %49,7, özgünlük: %98,2, olasılık: %40) fototerapi verildi. YORB'ndeki olguların, izlemde %13,1'i fototerapi alırken DORB'ndeki olguların %2,2'si fototerapi almıştır. DRB'ndeki olguların sadece 7 (%2,2)'si (LR: 1,5, duyarlılık: %100, özgünlük: %33,2, olasılık: %0,12) fototerapi aldı. Risk gruplarına göre fototerapi alımı açısından iki grup

karşılaştırıldığında sadece sarılıklı kardeş ve sadece hematom olan grup-2'deki olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla fototerapi alımı saptandı (p değeri sırasıyla: 0,034, 0,022 saptandı).

Grup-2 ve Grup-1 bebekler karşılaştırıldığında, artan gestasyonel yaşla birlikte hiperbilürubinemi riskinin 0,7 kez azaldığı saptanmıştır.

Bhutani tarafından tanımlanan saat spesifik bilirubin nomogramının term ve terme yakın türk çocuklarında klinik olarak anlamlı hiperbilürubinemi gelişmesini tahmin ettirdiğini belirledik.

**Anahtar kelimeler:** Saat spesifik bilirubin nomogramı, taburculuktaki bilirubin değeri, term bebek, terme yakın bebek, risk bölgesi.

## SUMMARY

### **Determining the PredischARGE Jaundice Risk in Term and Near Term Newborns (35 Gestation Week and Over) and Determining the Follow up Interval According to Bilirubin Nomograms**

Kernicterus still remains an important health problem seen all over the world. The purpose of this study was to evaluate the success of Bhutani et al's nomogram to predict significant hyperbilirubinemia in Turkish children. One thousand newborns were included in this study that born in the Department of Obstetrics and Gynecology between May 2009 and May 2011, with 35 to 42 weeks gestational age, and without blood group incompatibility or non-hemolytic disease of the newborn. Two hundred-ten of the cases were had 35 – 37+6 gestational age (group 1) and 790 of the cases were had  $\geq 38$  (group 2) gestational age. STB levels were measured in all infants within 24 hours. Cases were grouped 4 categories according to hour specific nomograms (high, high intermediate, low intermediate, low).

All infants were followed up for jaundice. At discharge, mean STB levels in the group-1 patients was 5.78 mg/dl, in the group-2 cases 6.52 mg/dl and the mean of these two groups was 6.36 mg/dl. 16,6 percent of group 1 patients, 11.1 percent of the group 1 patients and 12,3 percent of all newborns received phototherapy, none of the cases needed exchange blood transfusion. In discharge population, 13 patients (6.2%) of the group 1 were detected in the high risk zone (HRZ) and during the follow up 46.1% (LR: 27.6, sensitivity: 51%, specificity: 97.4%, probability: 33.3%) of this patients were received phototherapy. In follow up, in high intermediate risk zone (HIRZ) cases of group-1 28.8 percent of the cases were received phototherapy and 19.5 percent of the cases received phototherapy in the low-intermediate risk (LIRZ) zone of the group. Only four (4.4%) cases received phototherapy in the low-risk zone (LRZ) (LR: 1.4, sensitivity: 100%, specificity: 31.6%, probability: 0.12%).

Twenty two (2.8%) cases in group 2 in the HRZ and during the follow up, 40.9 percent of these cases received phototherapy (LR: 27.6, sensitivity: 49.7, specificity: 98.2, probability: 40%). In the follow up, in HIRZ, 13.1% of the cases and in LIRZ, 2.2% of the cases received phototherapy. Only 7 patients (2.2%) received phototherapy in the LRZ (LR: 1.5, sensitivity: 100%, specificity: 33.2%, probability: 0.12%).

When two groups were compared according to risk groups in terms of the need for phototherapy, statistically significant were only detected, in the history of jaundiced sibling and only the hematoma in group 2 patients (p-value: 0.034, 0.022, respectively).

We found that, the hour-specific bilirubin nomograms that described by Bhutani was able to predict, development of clinically significant hyperbilirubinemia in the term and near-term Turkish infants.

**Key words:** Hour-specific bilirubin nomogram, the value of bilirubin at discharge, full-term infant, near-term infant, risk zone.

## GİRİŞ

Hiperbilirubinemi, yenidoğanda en sık karşılaşılan yakın takip ve tedavi gerektiren klinik problemlerden biridir (1). Sarılık; hemoglobinin hem grubunun yıkım ürünü olarak ortaya çıkan ve dolaşımdan karaciğer tarafından uzaklaştırılan bilirubinin cilt ve sklerayı sarı renge boyamasıdır (2). Bilirubinin yüksek kan düzeylerinde görülen nörotoksisiteden, indirekt bilirubin formu sorumludur. Yenidoğanın özellikle yaşamın ilk haftasında en sık karşılaşılan problemlerinden biri olan hiperbilirubinemi genel olarak bir tedavi gerektirmeksizin kendiliğinden iyileşmekle birlikte yüksek serum bilirubin düzeylerine ulaştığında hastanın tüm yaşamını olumsuz olarak etkileyecek bilirubin ensefalopatisine (kernikterusa) neden olabilmektedir (3).

Dünyada halen Amerika Birleşik Devletleri dahil bir çok ülkede kernikterus, halen önemli oranlarda görülebilmektedir. Kernikterus, yenidoğan döneminde iyi bir takip ve gerekli görüldüğünde fototerapi tedavisi ile önlenebilen bir hastalıktır (3).

Sadece yakın takip ve gerektiğinde kan tetkiki yapılarak önemli derecede mortalite ve morbiditeye sebep olan kernikterusu önleyebilmek amacıyla tüm dünyada sarılık izleminde evrensel olarak belirli kriterler oluşturularak rutin bir şekilde sarılık takibinin yapılması amaçlanmaktadır.

Bizim çalışmamızın amacı Bhutani ve ark.'nın (4, 5) nomogramının Türk çocuklarında anlamlı hiperbilirubinemi tahmin etme konusundaki etkinliğini değerlendirmektir.



## Yenidoğan Sarılığı

Hiperbilirubinemi (sarılık), yenidoğanlarda sık karşılaşılan bir problemdir ve sağlıklı yenidoğanın yaşamın ilk haftasında hastaneye en sık yatış sebebidir (6). Sarılık, genellikle yenidoğan için tehlike yaratmayan sorunlara neden olur. Etiyolojisine bağlı olarak sarılık, doğum sonrası ilk günde de var olabilir, neonatal dönemin herhangi bir zamanında da ortaya çıkabilir. Ancak genellikle, term yenidoğanların yaklaşık %60'ında, preterm yenidoğanların ise %80'inde yaşamlarının 1. haftasında gözlenmektedir. Sarı renk çoğunlukla, indirekt, apolar, lipit-çözünür (lipid-soluble) bir pigment olan bilirubin deride birikmesinin bir sonucudur (7).

Sarılık, bilirubin serum düzeyindeki artışı ile birlikte yüzden başlayarak, karın ve sonra ayaklara doğru ilerler. Dermal basınç, sarılığın anatomik ilerlemesini açığa çıkarabilir (yüz,  $\approx 5$  mg/dl; orta-karın,  $\approx 15$  mg/dl, tabanlar,  $\approx 20$ mg/dL); ancak yine de klinik inceleme tahmini serum düzeylerine bağlı olarak yapılamaz (8). Kramer 1969 yılında dermal zonlara göre bilirubin zonlarını belirtmiştir ve bu tablo günümüzde de halen kullanılmaktadır (Şekil-1) (8).



Dermal zon	ortalama $\pm$ SD (mg/dl)	ortalama $\pm$ SD ( $\mu$ mol/l)
1	$5.9 \pm 0.3$	$101 \pm 5$
2	$8.9 \pm 1.7$	$152 \pm 29$
3	$11.8 \pm 1.8$	$201 \pm 31$
4	$15.0 \pm 1.7$	$257 \pm 29$
5	$>15.0$	$>257$

**Şekil-1:** Kramer'in dermal zonlarına göre ortalama bilirubin değerleri.

Fetusta üretilen indirekt bilirubin anne dolaşımına geçerek anne karaciğeri tarafından metabolize edilir. Çünkü fetusta konjugasyon için gerekli enzimatik reaksiyonlar henüz olgunlaşmamıştır. Karaciğer hastalığı olmayan

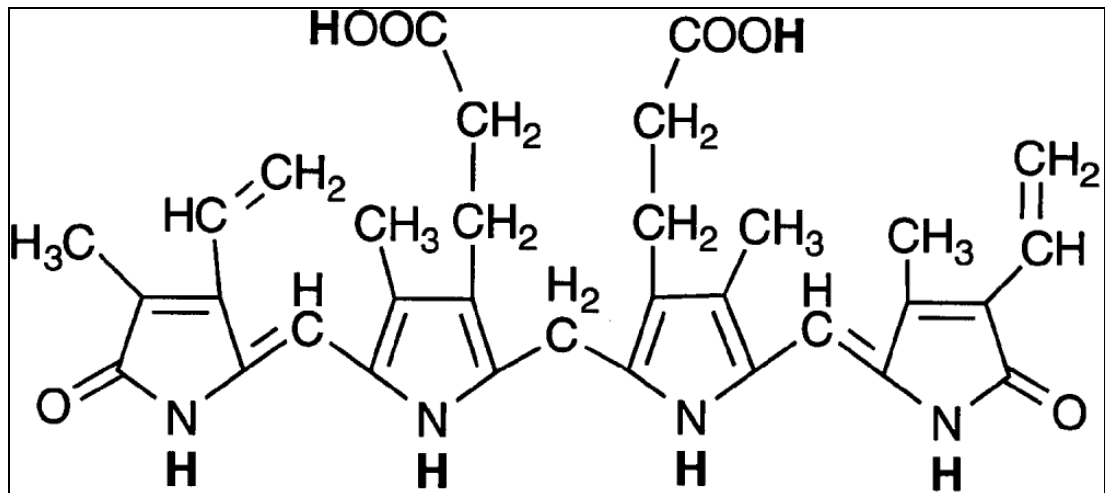
sağlıklı annelerden doğan sağlıklı yenidoğanlarda kordon kanı bilirubin düzeyi 4mg/dL'nin altındadır (9).

## 1. Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi

Bilirubin metabolizmasındaki ana basamaklar; bilirubin sentezi, plazmada taşınması, karaciğere alımı, hepatik konjugasyon, safraya atılması ve bağırsaktan geri emilmesini içerir.

### 1.1. Bilirubin yapısı

Bilirubin, üç tek karbon köprüsüyle birbirine bağlanmış dört pirol halkasından oluşur (şekil-2). Ortadaki karbon köprüsü, orta 2 pirol halkasına tek olarak bağlanır, yanlardaki 2 karbon köprüsü ise diğer iki pirol halkasına çift bağla bağlanır. Bu çift bağlarda 2 farklı konfigürasyon olabilir. Bunlardan birine Z (Almanca zusammen = beraber), diğerine E (Almanca entgegen = karşılıklı) denir. Ana molekül olan hemde, bu çift bağlar Z konumunda olduğu için bilirubin de 4Z, 15Z bilirubin IX  $\alpha$  adını alır. Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğu için hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır. Bu ortaya çıkan bilirubin, indirekt (non konjuge) bilirubin olarak adlandırılır (Şekil-2). Membranlardan geçişi kolaylaştıran bu lipofilik özellik intramoleküler hidrojen bağları sayesinde ortaya çıkar. Lipofilik özellik intrauterin dönemde plasenta yoluyla temizlenmeyi sağlarken postnatal dönemde kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (10).



Şekil 2: Bilirubinün 3 boyutlu yapısı.

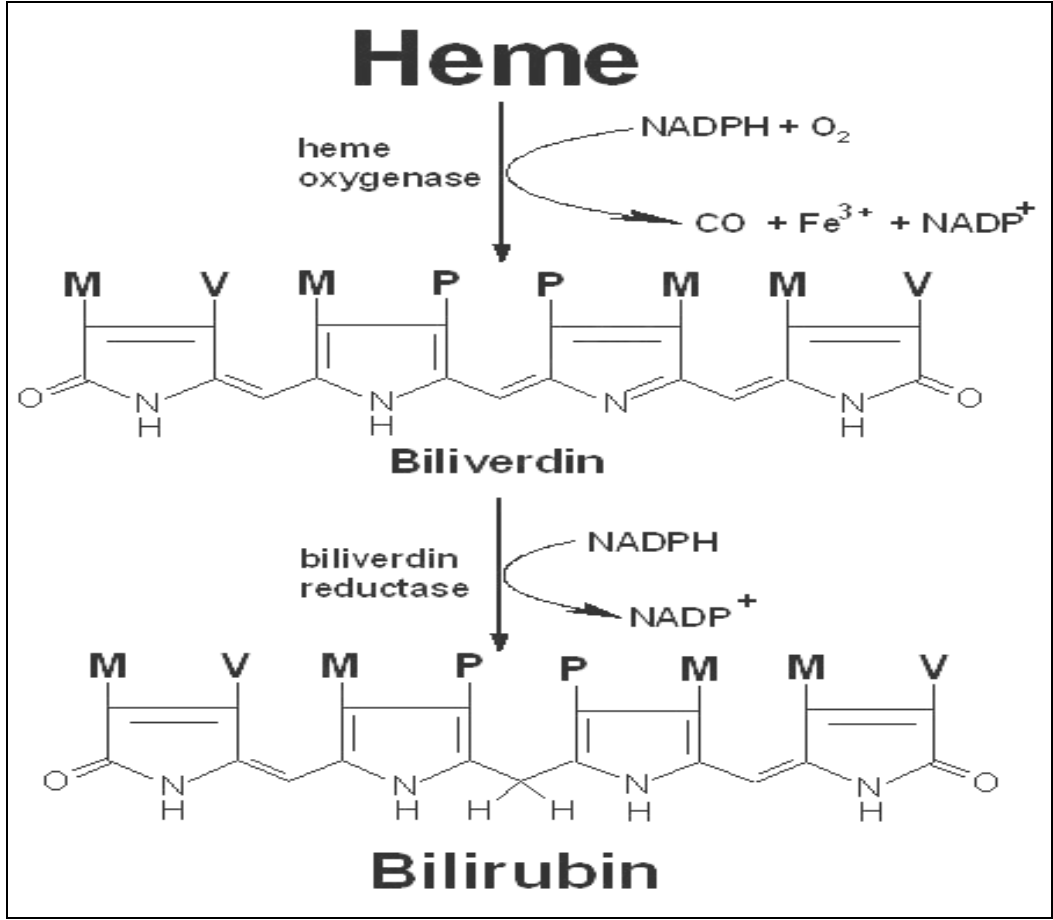
## 1.2. Bilirubin sentezi

Bilirubin, hem katabolizmasının son ürünü olan bir pigmenttir (8). Bilirubinün %80'i fetal eritrositlerin hemolizi sonucunda hemoglobinin parçalanmasıyla açığa çıkan hem (demir protoporfirin IX)'den meydana gelir. Hem; myoglobin, nitrik oksit sentetaz, peroksidaz, katalaz, mitokondrial ve mikrozomal sitokromlar gibi birçok hemoproteinin yapısında bulunan bir protoporfirin halkasıdır. Bu nedenle; elektron transportu, oksidasyon redüksiyon olayları, ilaç metabolizması ve detoksifikasyon için gerekli bir maddedir. Her hücre, kendi ihtiyacı ölçüsünde hem sentezi yapar. Böylece hemin, sentez ve yıkımı dengede tutulur (11, 12).

Özetle bilirubinün büyük çoğunluğu dolaşımdaki eritrositlerin yıkımından, diğer bir kısmı ise diğer hemoproteinlerin yıkımıyla ortaya çıkmaktadır (10). Bir gram hemoglobinin yıkımından 35 mg bilirubin oluşmaktadır (9, 11, 12).

Globin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem; bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar (13, 14). Hem, enzimatik reaksiyonlar sonucunda önce biliverdine daha sonra bilirubine dönüşür (10). Bilirubinün meydana gelmesinde ilk adım hem'in, hem oksijenaz enzimi tarafından biliverdine oksitlenmesidir. Hem oksijenaz, retikuloendotelyal sistemde bulunur. Bu olay sırasında kofaktör olarak oksijen (O<sub>2</sub>) ve nikotin adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaza (NADPH) gereksinim vardır. Mikrozomal enzim sisteminin katalize ettiği bir dizi oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sonucu alfametan köprüsü açılırken karbon monoksit (CO) ve demir (Fe) açığa çıkar (10, 15).

Oluşan biliverdin, biliverdin redüktaz enzimi katalizörlüğünde, kofaktör olarak NADPH kullanılarak biliverdinden bilirubin oluşturulur (Şekil-3). Biliverdinin özellikle IXa izomerine afinitesi olan biliverdin redüktaz yüksek hem oksijenaz aktivitesi olan dokularda fazla miktarda bulunduğu için, biliverdin hemen bilirubine dönüştürülür ve serum veya safrada pek bulunmaz (11, 15).



**Şekil-3:** Hemden bilirubin oluşumu (16).

### 1.3. Bilirubinün plazma transportu

Hem yıkımının son ürünü olan bilirubin dolaşıma salınır. Bilirubinün oluşumu sırasında ortaya çıkan demirin büyük bir kısmı transferine bağlanarak taşınırken, oluşan eşit miktarda karbon monoksit (CO) akciğerler tarafından değiştirilmeden atılır (17).

Bağı olmayan bilirubin serumda taşınmaz ve karaciğer ya da böbrekler tarafında vücuttan uzaklaştırılmaz. Bilirubin suda çözünen bir yapıya sahip olmaması ve zayıf asidik özellikte olması nedeniyle safraya atılmadan önce konjuge edilmesi gerekir. İndirekt (indirekt) bilirubin, plazma albumini veya hepatik ligandin gibi proteinlere bağlandığında plazmada taşınabilir hale gelir (18).

Bilirubin molekülünün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar bilirubin molekülünün iç kısmında bulunduğundan bilirubine hidrofobik ve

lipofilik bir özellik kazandırır. Bilirubin bu lipofilik ve hidrofobik özelliği, membranlardan geçişi kolaylaştırırken, intrauterin dönemde plasenta yoluyla kolayca fetus dolaşımından uzaklaştırılabilmesine olanak sağlar. Postnatal dönemde ise bilirubin bu özelliği kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve zararlı etkilerin (nörotoksisite) ortaya çıkmasına neden olur. Bilirubin bu zararlı etkilerini azaltmanın bir yolu albumine bağlanmasıdır. Bu şekilde karaciğere taşınan bilirubin orada glukronik asit ile konjuge edilerek suda çözünürlüğü artırılır ve bu sayede membranlardan atılması mümkün hale getirilmiş olur (19).

Bilirubin konjuge olmadığında, suda erimeyen bir yapıya sahip olması nedeniyle plazmada transportu ancak bir taşıyıcıya bağlanarak mümkün olabilir. Bilirubin plazmadaki taşıyıcı molekülleri albumin ve alfa-fetoproteindir. İndirekt bilirubini plazmada asıl taşıyan molekül albumindir. Bir gram albumin yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri ile 8,3 mg bilirubin bağlar. Ancak ortamda bağlanmayı engelleyen ve bilirubin ile albumine bağlanmak için yarışmaya giren maddelerin bulunması, bağlanma miktarını azaltır. Plazmada çok düşük düzeylerde bulunan serbest bilirubin fizyolojik rolü çok önemlidir. Kan beyin bariyeri, karaciğer sinuzoidal membranı gibi biyolojik membranlardan geçebilen bu fraksiyon, kernikterus oluşmasından sorumlu olan formdur (20-22).

Ancak bağlanmamış bilirubin laboratuarda ölçümü henüz standardize olmadığı için rutin kullanıma girmemiştir. Bilirubin albumine oranı yenidoğanlarda bağlanmamış bilirubin ile orantılıdır; bu yüzden bilirubin/albumin oranı, bağlanmamış bilirubin yerine kullanılmaktadır (20-22).

Albumin ile bağlanmayı etkileyen pH düşüklüğü, uzun zincirli yağ asitleri, safra asitleri, bazı antibiyotikler (penisilin, oksasilin, sefalotin gibi), analjezikler, antiinflamatuvarlar, diüretikler (furosemid) ve heparin gibi maddeler serbest bilirubini artıracakları için kernikterus riskini artırır. Bu maddelerin albumine bağlanma afiniteleri bilirubinden çok daha az olduğundan, bilirubini albuminden ayıramazlar. Ancak bağlanmak üzere açıkta bulunan bölgeleri kapatarak serbest bilirubin miktarının artmasına yol açarlar (23, 24).

Son yıllarda albümine kovalent bağla çok sıkı bağlı olan başka bir bilirubin saptanmıştır. Diazo boyasıyla direkt reaksiyon veren ve 'yüksek performanslı likit kromatografisi (HPLC) tekniğinin kullanılmasıyla ortaya çıkan bu bilirubin, delta bilirubin olarak adlandırılmaktadır. Sağlıklı kişilerde, fizyolojik veya hemolitik yenidoğan indirekt hiperbilirubinemilerinde pek bulunmayan bu form; hepatit ve kolestatik sarılıklarda saptanmıştır. Serum albuminine sıkı bağlandığı için hücre membranlarını ve kan beyin bariyerini geçemez; bu anlamda toksik değildir (25, 26).

#### **1.4. Bilirubin metabolizması**

Sarılık, Hipokrat zamanından bu yana tespit edilmiş bir bulgudur. Ancak bilirubin metabolizması ile ilgili bilgilerin edinilmesi ve bilirubinin yenidoğan sarılıkları ile olan ilişkisi, 1916'da Van Den Bergh'in bilirubinin direkt ve indirekt reaksiyon veren iki tipini belirlemesiyle açıklığa kavuşmuştur (27, 28).

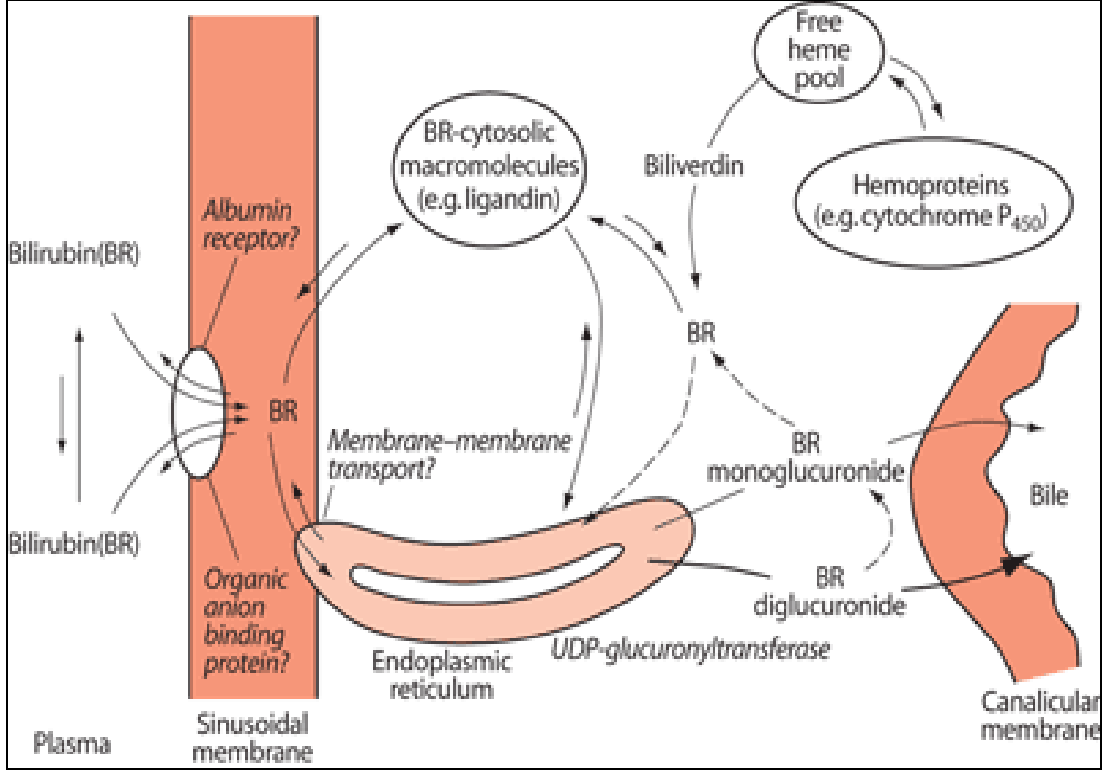
Fleischner ve Pleininger tarafından 1942 de bilirubinin kimyasal analizi yapılmıştır (29). Bilirubinin ölçüm ve klinik değerlendirmesindeki en son gelişme, indirekt (serbest ve albumine bağlı) ve direkt formlarının ölçülebildiği Kodak Ektachem sistemi olarak kabul edilmiştir (29, 30).

Bilirubinin dolaşımdan ve vücuttan uzaklaştırılması için öncelikle karaciğere taşınması ve hepatosit içine alınması gerekmektedir. Bilirubinin uzaklaştırılması için karaciğerde 3 basamaktan geçmesi gerekir. Bu basamaklar sırasıyla hepatosit içerisine bilirubinin alımı, konjugasyonu ve safraya atılımı şeklindedir. Bu basamakların her biri yenidoğanda erişkine göre çok daha yetersizdir (31).

**1.4.1. Bilirubinin karaciğere alınması:** Albumin ile bağlı olarak karaciğere taşınan indirekt bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Hepatosit içine geçen bu indirekt bilirubin ligandin veya Y protein adı verilen sitozolik bir proteine bağlanarak endoplazmik retikuluma taşınır (Şekil-4). Hepatosit içindeki diğer bir reseptör olan Z proteininin bilirubine afinitesi zayıftır (19, 32). Z proteini fetal hayatta tam gelişmiş olmasına karşın, Y proteininin ancak doğumdan sonra 2. haftada erişkin düzeyine ulaşması, fizyolojik yenidoğanın sarılığı

sebeplerinden biridir. Fenobarbital gibi bazı farmakolojik maddeler, hücre içerisindeki ligandin miktarını arttırarak karaciğer hücresi içine alınan indirekt bilirubin miktarını ve dolayısıyla konjuge edilen bilirubin miktarını arttırlar. Bu sayede sarılığı azaltmış olurlar (10, 33).

**1.4.2. Bilirubinin konjugasyonu:** Konjuge olmamış bilirubin yapısındaki hidrojen köprülerinden dolayı nonpolar bir molekül olup pH 7,4'te çözünmez halde bulunur (32). Endoplazmik retikuluma gelen indirekt bilirubin, uridildifosfat glukronil transferaz (UDPGT) enzimi yardımıyla suda eriyen (konjuge), mono ve diglukronid şekline dönüştürülür (Şekil-4) (10). Bilirubinin, UDPGT aktivitesini ve dolayısıyla da kendi konjugasyonunu indüklediği kabul edilir (34, 35). Yenidoğanlarda, monoglukronid şekli daha fazla oluşur. Yenidoğanda UDPGT düzeyleri düşüktür. Doğumdan sonra tüm bebeklerde bu enzimin aktivitesi hızla artar ve 1-2 hafta içinde erişkin düzeyine ulaşır (10). Üridin difosfat glukuronil transferazın aktivitesini divalent katyonlar (Magnezyum, kalsiyum gibi), fenobarbital, klofibrat, etanol ve ksenobiyotiklerin yanısıra seks hormonları, glukagon, sekretin, tiroksin ve kortizol gibi hormonlar da etkilemektedir (10). Yenidoğanda, özellikle prematüre yenidoğanlarda UDPGT aktivitesinin azlığı ya da yokluğu nedeniyle konjugasyon işlevi yetersizdir. Prematür bebeklerde enzim aktivitesi artarak ancak 4-8 haftada erişkin düzeyine ulaşabilir. Doğumdan sonraki ilk 48 saatte meydana gelen konjuge (direkt=suda eriyen) bilirubinin tamamı monoglukuronid formdadır. Ancak 3. günden itibaren safraya salgılanabilen form olan diglukuronidler ön plana çıkarlar. Yaşamın ilk günlerinde konjuge bilirubin, total bilirubinin %12'sinden azdır. Yenidoğan bebekte total bilirubin düzeylerinin yüksek olması nedeniyle konjuge bilirubin düzeyi de erişkine göre yüksektir (33, 36). Üridin difosfat glukuronil transferaz enziminin total glukuronizasyon kapasitesi karaciğerin bilirubin yükünün 100 katıdır. Bu sebeple enzim aktivitesi ancak %1'e indiği zaman indirekt bilirubin artışı olur. Bu durumun klinik örnekleri Crigler Najjar Sendromu ve yenidoğanda görülen sarılıklardır (33).



**Şekil-4:** Bilirubinün konjugasyonu ve safraya atılması (16).

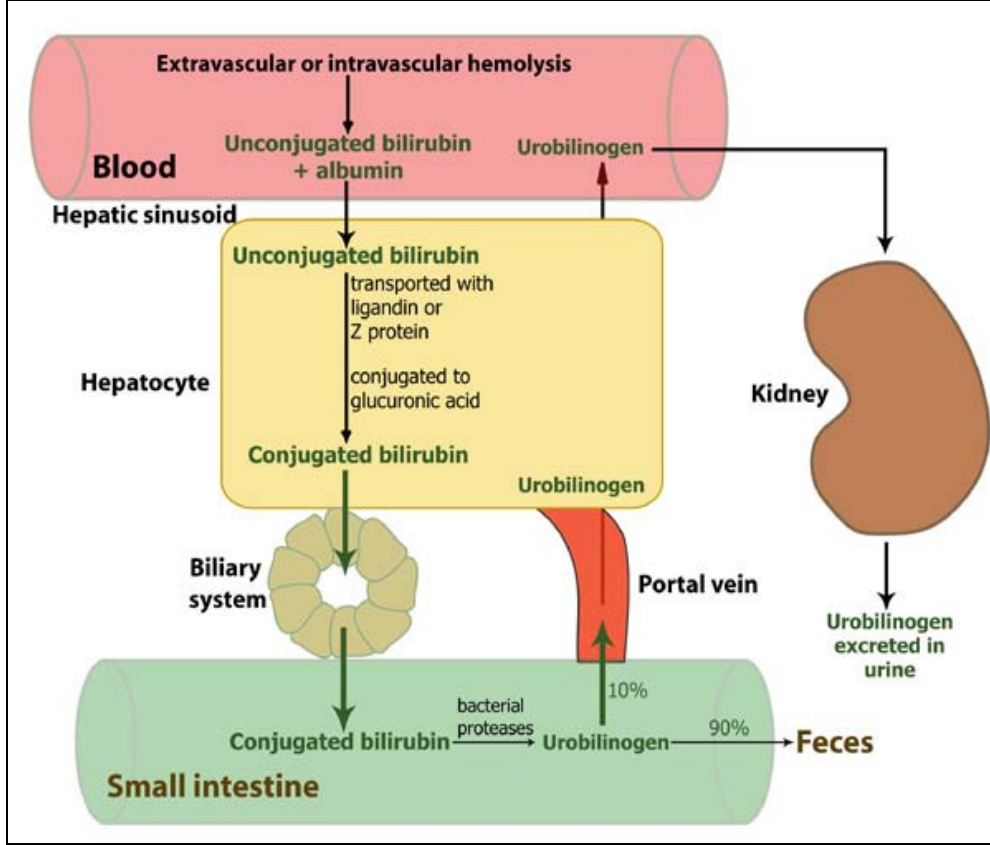
**1.4.3. Bilirubinün atılımı ve enterohepatik dolaşımı:** Bilirubin atılımının %90'ını glukronidile konjugasyon sonucu gerçekleştirilir. Kalan bilirubin ise glukoz, ksiloz, taurin gibi başka maddelerle konjuge edilerek veya oksidasyon, redüksiyon veya hidrosilasyon reaksiyonları sonucunda konjuge forma dönüştürülerek vücuttan uzaklaştırılır (19).

Konjuge edilen suda çözünebilir formdaki bilirubin aktif transportla safraya atılır. Bu ekskresyon aşaması, bilirubin metabolizmasının hız belirleyici basamağını oluşturur. Bilirubin yapımının arttığı durumlarda (örneğin Rh uygunsuzluğu gibi hemoliz durumlarında) ekskresyon kapasitesindeki fizyolojik kısıtlanma nedeniyle genellikle (2 mg/dl'yi geçmeyen) orta derecede direkt bilirubin artışı görülebilir. Kolestaz, safra oluşumu ve atılımındaki azalma sonucunda safrayı oluşturan ürünlerin retansiyonu ve bunların plazmadaki konsantrasyonlarının artışı olarak tanımlanır. Yenidoğanlarda hepatit, metabolik karaciğer hastalığı ve ekstrahepatik bilier obstruksiyonlar kolestaz yapabilen hastalıklara örnek olarak verilebilir (25, 37).



Konjuge form olan bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronid safraya atılır. Safra kanaliküllerinden geçerek ince bağırsağa boşaltılan bu suda çözünme özelliğindeki bilirubinler, stabil olmayan moleküllerdir; bu yüzden kolayca indirekt şekle dönüştürülebilirler. Yenidoğanlarda başlangıçta mukozal bir enzim olarak bulunan ve daha ileriki dönemlerde bakterilerce oluşturulan beta-glukuronidaz; konjuge bilirubini nonenzimatik olarak hidrolize ederek, oluşan nonkonjuge bilirubinin portal dolaşımına tekrar karaciğere dönmesine neden olur. Diğer taraftan bilirubin, yenidoğanın distal bağırsak kesimlerinde yer alan bakteriler aracılığıyla ürobilinoide dönüşür. Kalın bağırsağa ulaşan ürobilinojen, bağırsak bakterileri tarafından sterkobilinojene dönüştürülerek dışkı ile atılırken, bir kısmı ise kolondan geri emilerek genel dolaşıma geçer ve idrarla atılır (Şekil-5). Yaşamın ilk günlerinde yenidoğan bağırsağının henüz bakteriler tarafından kolonize olmamış olması ürobilinoide oluşumunu geciktirir. Bu nedenle yenidoğan ciddi bir şekilde bilirubinin enterohepatik emilim riski ile karşı karşıyadır (33, 38).

Ayrıca yetersiz kalori alımı ve kistik fibrozis hastalığı gibi mekonyum geçişinin geciktiği durumlarda da serum bilirubin düzeyleri enterohepatik dolaşımdaki artışa bağlı olarak daha da fazla yükselebilir. Konjuge edilen bilirubin kanaliküler membrandan bir taşıyıcı yardımıyla safra içine atılır. Enerji gerektiren bu işlem sonunda safra kanalındaki bilirubin konsantrasyonu, hepatosit içindekinin 100 katına kadar ulaşır (10).



**Şekil-5:** Bilirubin taşınması ve metabolizması (16).

### 1.5. Bilirubinün intestinal geri emilimi

Bağırsağa geçen konjuge bilirubin tekrar emilmez ancak konjuge olmamış bilirubin, safra, safra tuzları, fosfolipidler, kolesterol, tiroksin ve diğer bazı maddeler ile birlikte enterohepatik dolaşıma girer. Bilirubinün monoglukronid ve diglukronid formları stabil moleküller olmadığından bağırsaktaki alkali ortamda non-enzimatik olarak hemen konjuge olmamış bilirubin haline dönüşür. Bu bilirubin de enterohepatik dolaşım ile karaciğere geri döner. Bağırsaktaki bilirubin en çok duodenum ve kolondan emilir. Emilen miktar, diyetin cinsine ve miktarına göre değişmekle birlikte, bağırsağa geçen bilirubinün yaklaşık %25'inin geri emildiği düşünülmektedir. Yenidoğanda, enterohepatik dolaşımı arttıran faktörler arasında; bağırsak motilitesinin az olması, içinde bol bilirubin bulunan mekonyum pasajının gecikmesi ve bilirubini, ürobilinojene çevirecek bağırsak bakterilerinin bulunmaması yer almaktadır (10).

## 2. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

### 2.1. Genetik, ailesel ve etnik farklılıklar

Pek çok yenidoğan fizyolojik sarılık geçirmesine rağmen bunun derecesi değişik etnik gruplarda farklı olabilir. Ayrıca anne sağlığı, çevresel faktörler, ilaç kullanımı ve medikal tedavi gibi etkenler fizyolojik sarılığın şiddet ve süresini arttırabilirler.

Amerikan yerlileriyle, Asyalı yenidoğanlarda ise doğdukları yer neresi olursa olsun durum oldukça farklıdır. Siyah ve beyaz ırkla karşılaştırıldığında Asya ırkında fizyolojik sarılığın daha belirgin ve daha uzamış olduğu görülmüştür (10, 31). Rodos ve Midilli adalarında hemoliz olmaksızın, yenidoğan hiperbilirubinemisi vakaları ve kernikterus insidansı fazladır. Bu farklılıklar, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Zencilerde ise tam tersine G6PD eksikliği daha fazla olmasına rağmen sarılık beyazlara göre daha az görülmüştür (10).

Term yenidoğanlarda sarılıklı kardeş öyküsünün de hiperbilirubinemi riskini anlamlı şekilde arttırdığı bilinmektedir. Önceki kardeş ya da kardeşlerinde sarılık öyküsü olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi riski, sarılıklı kardeş öyküsü olmayanlardan 3,1 kat daha yüksek bulunmuştur (38).

### 2.2. Maternal ve obstetrik faktörler

**2.2.1. Sigara içme:** Sigara içen kadınların bebeklerinde hiperbilirubineminin daha az görüldüğü öne sürülmüştür. Bu, sigara içen annelerde emzirme oranlarının daha düşük olmasıyla ilgili olabilir (39).

**2.2.3. Diyabet:** İnsulin bağımlı diyabetik annelerin, makrozomik bebeklerinde hiperbilirubinemi daha sık görülür. Bu bebeklerde bilirubin üretimi daha fazladır çünkü yüksek eritropoetin düzeyleri nedeniyle kırmızı seri hücrelerinin üretimi artmıştır (37, 40).

**2.2.4. İlaçlar:** Epidural anestetikler (özellikle bupivakain) ve induksiyon için kullanılan oksitosinin neonatal hiperbilirubinemiye arttırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (41). Eroin bağımlısı annelerin bebeklerinde bilirubin düzeyleri daha düşüktür. Fenobarbutal anneye yeterli dozda verildiğinde bebeğin ilk haftadaki bilirubin düzeylerini düşürür (41).

### **2.3. Bebeğe ait faktörler**

Yenidoğan döneminde, albuminin, bilirubine afinitesi, erişkine kıyasla azalmış olabilir. Çünkü yenidoğanlar diğer yaş gruplarından daha düşük pH'ya ve özellikle hayatın ilk günlerinde daha düşük serum albumin konsantrasyonuna sahiptir (42).

Düşük pH, bilirubinin dokulara hareketini artırarak, albumin bağlanma bölgelerinden ayrılmasını kolaylaştırır. Ayrıca serbest bilirubinin çözünürlüğünü de azaltarak hücrelere girişine olanak sağlar.

Bilirubinin deri gibi değişik hücresel bölümlere taşınması çok iyi anlaşılammıştır. Ancak bebeğin, bilirubinin toksik etkilerine duyarlılığı ile ilişkili klinik bir önemi olabilir ve vücut dokuları, serum düzeyleri arttığında özellikle beyne girişini ve depolanmasını önlemek amacıyla serbest bilirubin için bir depo olarak iş görebilir (43).

**2.3.1. Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı:** Düşük doğum ağırlığı ve gestasyon yaşının küçük olması hiperbilirubinemi riskini artırır. Otuz sekiz haftadan biraz küçük olan bebeklerde bile bu risk belirgindir (39, 44).

**2.3.2. Cinsiyet:** Erkek bebeklerde kızlara göre daha yüksek bilirubin düzeyleri görülür (44-46).

**2.3.3. Yetersiz Kalori Alımı ve Kilo Kaybı:** Bu durumlarda muhtemelen enterohepatik döngünün artışı, bilirubin düzeylerinin yükselmesine neden olur (44).

**2.3.4. Beslenme şekli:** Kazein hidrolizatlı formüllerle beslenen bebeklerde 10-18. günlerdeki bilirubin düzeyleri, standart kazeinli ya da whey proteinlerini içeren formüllerle beslenen bebeklere göre daha düşük bulunmuştur (47).

**2.3.5. Anne sütü alımı:** Anne sütüyle beslenme ve hiperbilirubinemi arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. İndirekt bilirubindeki en önemli düzeyler, anne-sütü ile beslenen term yenidoğanların yaklaşık %2'sinin yaşamlarının 7. gününden sonra, 2-3. haftaları süresince 10-30 mg/dL gibi maksimal konsantrasyonlarda görülmektedir (48). Yapılan çalışmalarda serum bilirubininin 12 mg/dl üzerine çıkması anne sütü ile beslenen

bebeklerin %12,9'unda görülürken formül ile beslenen bebeklerin %4'ünde görülmüştür (10, 44, 49).

**2.3.6. Mekonyum pasajı:** Rektal termometre ya da supozituarla erken mekonyumpasajının uyarıldığı bebeklerde tepe total bilirubin düzeylerinin 1 mg/dl daha az olduğu iki çalışma ile gösterilmiştir (34).

Mekonyum pasajının geciktiği durumlarda enterohepatik dolaşım artacağından ve beta glukronidaz aktivitesinin de yenidoğan bağırsak sisteminde yüksek olmasından dolayı hiperbilirubinemi riski artmıştır (7, 33).

**2.3.7. Bilirubinin karaciğere alımı ve konjugasyonundaki yetersizlik:** Yenidoğanda, özellikle prematüre yenidoğanlarda UDPGT aktivitesinin azlığı ya da yokluğu nedeniyle konjugasyon işlevi yetersiz olabilir, ancak 4-8 haftada artarak erişkin düzeyine ulaşır (33, 36).

**2.3.8. Artmış beta glukronidaz aktivitesi:** Yenidoğanlarda başlangıçta mukozal bir enzim olarak bulunan ve daha ileriki dönemlerde bakterilerce oluşturulan beta-glukuronidaz; konjuge bilirubini nonenzimatik olarak hidrolize ederek, oluşan nonkonjuge bilirubinin portal dolaşım ile tekrar karaciğere dönmesine neden olur.

**2.3.9. Artmış enterohepatik dolaşım:** Bilirubin, yenidoğanın distal bağırsak kesimlerinde E.coli, C.perfiringens gibi bakteriler aracılığıyla ürobilinoidlere dönüşür. Kalın bağırsağa ulaşan ürobilinojen, bağırsak bakterileri tarafından sterkobilinojene dönüştürülerek dışkı ile atılırken, bir kısmı ise kolondan geri emilerek genel dolaşıma geçer ve idrarla atılır. Yaşamın ilk günlerinde yenidoğan bağırsağının henüz bakteriler tarafından kolonize olmamış olması ürobilinojenerin oluşumunu geciktirir. Bu nedenle yenidoğan ciddi bir şekilde bilirubinin enterohepatik emilim riski ile karşı karşıyadır (33, 36).

## **2.4. Çevresel Faktörler**

**2.4.1. Deniz seviyesinden yükseklik:** Deniz seviyesinden 3100 m. yükseklikte doğan bebeklerde artmış hematokrit düzeyleriyle ilgili olarak bilirubin düzeylerinin 12 mg/dl'nin üzerine çıkma riski dört kat daha fazla bulunmuştur (34).

**2.4.2. Fenolik deterjanlar:** Yenidoğan ünitesinde dezenfeksiyonun fenolik ajanlarla yapılması sonucu iki hastanede hiperbilirubinemi epidemisi yaşanmıştır (34).

**2.4.3. İlaçlar:** Yenidoğanlara pankuronyum verilmesinin hiperbilirubinemi riskini arttırdığı bilinmektedir (34).

Seftriakson, sefaperazon gibi antibiyotiklerle bazı iyodlu kontrast maddeler albumine bağlanmak için bilirubinle yarıştığından sarılığı olan yenidoğanlarda kullanılmamalıdır (34).

**2.4.4. Serbest radikal oluşumu:** Serbest radikal oluşumunun arttığı dolaşım yetersizliği, sepsis, aspirasyon, asfiksi durumlarında total serum bilirubin düzeylerindeki günlük artışın kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (50).

## **3. Yenidoğan Sarılığı Etiyolojisi**

### **3.1. Fizyolojik Sarılık**

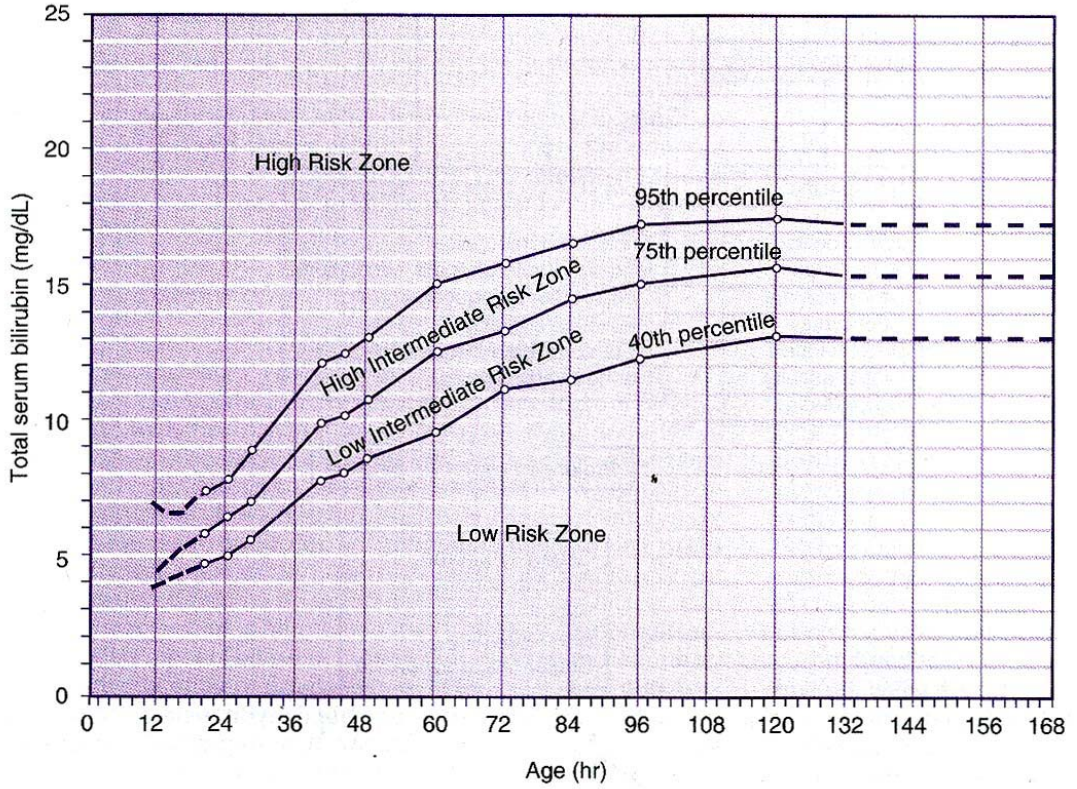
Fizyolojik sarılık gelişmesinde, daha çok yenidoğan karaciğerinin bilirubini tutma, transport etme ve konjugasyonundaki olgunlaşma eksikliği ve bağırsak duvarında bulunan enterik mukozal  $\beta$ -glukuronidaz enziminin yüksek konsantrasyonlarda bulunması sorumlu tutulur. Bu durum yaşamın ilk haftasında serum indirekt bilirubin düzeylerinde artışa yol açar (10, 15, 41, 51).

Fizyolojik sarılık ilk 24 saatten sonra başlar. Matürlerde 3-5. günlerde, prematürlerde 5-6. günlerde pik yapar. Maksimum düzeyi matürlerde 12,9 mg/dl'yi prematürlerde 10 mg/dl'yi geçmez. Matürlerde 2-3 gün içinde hızla azalır ve 1-2 hafta içerisinde erişkin düzeyine iner. Prematürelerde normale dönüş daha uzun sürer ve erişkin düzeye inmesi

haftalarca sürebilir. Fizyolojik sarılığın devam süresi termlerde 7-14 gün, pretermelerde 2-3 haftadır (9, 52).

Fizyolojik sarılık iki evrede incelenir. Genellikle birinci evre ilk üç günde pik değerine ulaşan, beşinci güne kadar bilirubin azaldığı dönemi kapsar. Bu dönemden sonra bilirubin iki hafta kadar 2 mg/dl civarında sabit kaldığı dönem evre iki olarak adlandırılır. Evre bir; UDPGT aktivitesinin azlığı, ikinci evrede ise ligandin eksikliği söz konusudur. Bunların dışında yenidoğanda bilirubin yapım hızı artmıştır. Enterohepatik dolaşımın artmış olması, mekonyum içindeki bilirubin miktarının önemli düzeylere ulaşması ve bağırsak bakterilerinin yokluğu da sarılığa zemin hazırlar.

Fizyolojik sarılık düşünülen bebeklerde de hiperbilirubinemi yakın takip edilmeli ve gerektiği taktirde bebekler yatırılarak tedavi edilmelidir. Çünkü neonatal hiperbilirubinemi güncel kernikterus raporlarında halen yenidoğanlar için toplumsal bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Bhuttani ve ark.'nın (4) yaptığı çalışmalar sonucunda yenidoğanların sarılık izleminin yapılabilmesi için evrensel bir izlem kriteri ortaya konulmuş ve izlem için bilirubin nomogramı oluşturulmuştur (Şekil-6).



**Şekil-6:** Bhuttani ve ark.'nın (4) oluşturduğu bilirubin nomogramı.

Bu bilgiler ışığında değişik populasyonlarda total serum bilirubin için normalin üst sınırı 17-18 mg/dl olarak kabul edilebilir. 15-16 mg/dl'lik değerler bebeğin 5. günden sonra ileri tetkikini gerektirmez, bu olgularda izlemin yeterli olabileceği düşünülmektedir (4).

Sonuç olarak Amerikan Pediatri Akademisi, tedavinin zarardan çok yarar getireceğinin düşünüldüğü bilirubin düzeylerinde müdahaleyi önermekte, bu değerlendirmeyi yaparken bebeğin yaşı ve klinik durumunu da göz önüne almaktadır (20).

Polistemi (kordonun geç klempe edilmesi, materno-fetal transfüzyon, ikizler arası transfüzyon), damar dışına kanama (sefal hematom, iç organlara kanama), mekonyum pasajında gecikme, yutulmuş kan, düşük kalorili beslenme, dehidratasyon, anne sütü ile beslenme, preterm yenidoğan da fizyolojik sarılığın şiddetini arttıran nedenlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde son birkaç yılda yenidoğan sarılığı insidansında artış saptanmıştır. Bu artışın nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber, anne ve



bebeklerin eskiye göre hastaneden daha erken taburcu edilmesi, hastanede iken 6-8 kere beslenen bebeklerin evde aynı sıklıkta beslenememesi artan sarılığın nedeni olarak ileri sürülmüştür (9). Anne sütü ile beslenme oranında artış sarılık sıklığını artıran ikinci bir neden olarak belirtilmektedir. Amerikan pediatri akademisi, 48 saatten erken taburcu edilen yenidoğanların sarılık yönünden yakın takibini önermektedir.

### **Yenidoğanda bilirubin düzeyini arttıran risk faktörleri:**

#### **A - Bilirubin yükünde artış**

1. Eritrosit hacminin fazla oluşu
2. Eritrosit yaşam süresinin kısa oluşu
3. Erken bilirubin artışı
4. Enterohepatik dolaşımın artışı

#### **B- Bilirubinün karaciğere alınmasında defekt**

1. Ligandi (Y proteini) azlığı
2. Y ve Z proteinlerinin diğer anyonlarla bağlanması.
3. Karaciğere alınmasında defekt

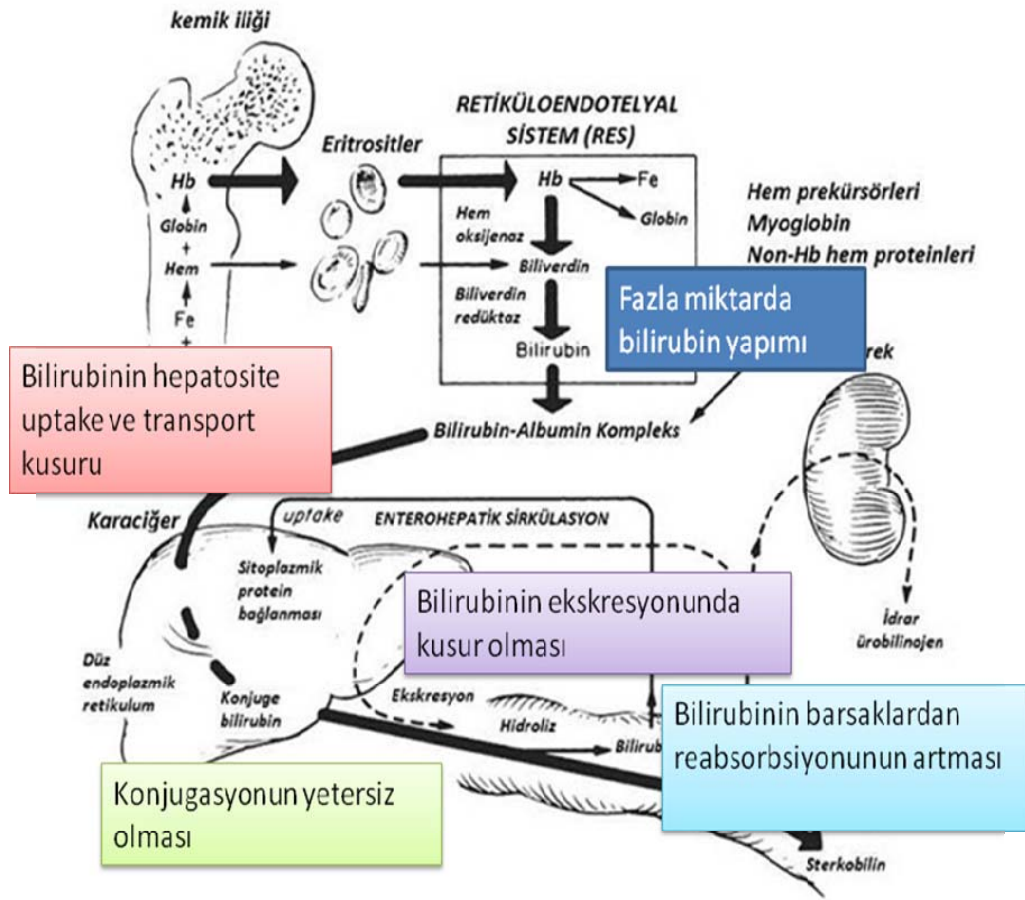
#### **C- Bilirubinün yetersiz konjugasyonu**

1. UDP glukuronil transferaz aktivitelerinde azalma.
2. UDP glukoz dehidrogenaz aktivitesinde azalma.

#### **D- Bilirubin atılımında defekt**

#### **E- Karaciğer dolaşımı**

1. Göbek kordonunun kesilmesiyle karaciğere gelen oksijen miktarında azalma
2. Duktus venosus açıksa portal akımın karaciğere uğramadan geçmesi (Şekil-7).



**Şekil-7:** Fizyolojik sarılığın oluşum mekanizmaları (16).

### 3.2. Anne Sütü Sarılığı

İlk kez 1960'lı yıllarda tanımlanan anne sütü sarılığı çocuk hekimlerinin sık karşılaştığı bir sorundur (53).

Başlangıçta, tüm anne sütüyle beslenen yenidoğanlarda sadece% 1 oranında meydana gelen oldukça nadir görülen bir klinik durum olduğu düşünüldü. Daha sonra İngiltere ve Amerika'da yapılan klinik çalışmalarda anne sütü ile beslenen yenidoğanların üçte birinde indirekt hiperbilirubinemi geliştiğini göstermiştir (54).

Yenidoğan sarılığının şiddetini ve paternini değiştiren en sık değişken beslenme metodudur. Asya ırkında daha belirgin olmakla birlikte normal bir durumdur.

Anne sütü sarılığı, erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki evrede incelenir. Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı, hayatın beşinci gününden sonra

başlayan ve birkaç hafta, hatta hayatın üçüncü ayına kadar sürebilen ve yenidoğan fizyolojik sarılığının normal bir varyasyonu olarak kabul edilen bir durumdur (31, 55, 56).

### **3.2.1. Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı**

Bu tip sarılık sütün özelliklerinden ziyade, emzirmedeki teknik yanlışlıklara bağlıdır. Özellikle annenin ilk çocuğunda, anne sütü miktar olarak ilk 24-48 saatte az olabilir. Annenin ve bebeğin emme konusundaki tecrübesizliği de buna eklenince ilk günlerde süt verimi düşer. Bu dönemde çocuk aç kalacak korkusuyla formülle beslenme yapılması ve bu sırada annenin bebeği emzirmemesi süt miktarının daha da azalmasına yol açar. Sonuçta bebek, yalnızca formül ile beslenen bir bebeğe kıyasla daha az beslenerek dehidratasyona girer ve mekonyum pasajı da gecikir. Sonuç olarak; artmış intestinal geri emilim ve azalmış kalorik alım mekanizmaları ile sarılık meydana gelir (57). Uygun hastane politikaları oluşturarak, kolostrum ve sütün yeterli volüm ve sıklığını sağlayacak şekilde erken emzirmeye başlanması, su, şekerli su gibi sıvılarla desteklenmeden emzirmenin öğretilmesi ve sürekliliğinin sağlanması erken başlangıçlı anne sütü sarılığını önleyebilir (33, 37, 58-60).

### **3.2.2. Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı**

1963 yılında ilk tanımlandığında bir hastalık olduğuna ve tüm anne sütü ile beslenen bebeklerin yalnızca %1'de ortaya çıktığına inanılmıştır (61). Ancak daha sonraki epidemiyolojik çalışmalar %34 gibi yüksek sıklıklar bildirmiştir (62, 63).

Geç anne sütü sarılığı, 3-5. günden sonra ortaya çıkar, 2-3. haftalarda pik serum bilirubin düzeylerine ulaşır ve daha sonra yavaş yavaş azalarak birkaç ay içinde normale döner. Bebeklerde hemoliz bulgusuna veya herhangi bir hastalık belirtisine rastlanmaz. Tartı alımı ve bağırsak fonksiyonları normaldir. Tanı ancak diğer patolojik nedenler ekarte edilerek konur. Bugün için anne sütü ile beslenen bebeklerin yaklaşık üçte birinin klinik olarak, üçte ikisinin ise biyokimyasal olarak iki haftalık olduklarında hala sarılıklı olacakları kabul edilmektedir (64, 65).

Bu yüksek sıklığın tanımlanması anne sütü sarılığına bakışı bir hastalık olmaktan, gelişimsel fizyolojik bir duruma doğru değiştirmiştir. Çünkü yenidoğanın fizyolojik sarılığı ve onun anne sütü sarılığı olarak uzaması hassas olan yenidoğan dönemi boyunca serbest oksijen radikallerinin hasarının önlenmesinde giderek önem kazanmaktadır (30, 54).

Ancak diğer yönlerden sağlıklı anne sütü ile beslenen bebeklerde görülen bu uzamış indirekt hiperbilirubineminin gerçek mekanizması henüz tanımlanamamıştır.

Araştırmalar esas olarak anne sütü içinde bazen bulunabilen bir progesteron metaboliti olan pregnan-3 $\alpha$ , 20  $\beta$  diol sorumlu tutmuştur. Bu maddenin UDPGT inhibe ettiğini belirten ilk çalışmalar daha sonraki bulgularla desteklenmemiştir. İkinci teori anne sütündeki serbest yağ asitlerinin bebeğin karaciğerindeki glukronil transferazı inhibe etmesidir. Ancak bu teoriler de daha sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır (9, 56, 60, 65).

Üçüncü olasılık, anne sütünün, bilirubinin bağırsak emilimini arttırdığıdır (10, 37, 66). Ancak bu teoride tam olarak kanıtlanamamıştır.

Bağırsak florasının, anne sütü alanlarda ve formüla ile beslenenlerde farklı gelişmesi ve böylece bilirubinin ürobilinojene dönüşmesindeki farklılıklar da enterohepatik dolaşımı etkileyerek anne sütü sarılığı gelişmesine katkıda bulunabilir (10).

Anne sütündeki intestinal abzorbsiyonu arttıran faktörün ne olduğu halen belirsizdir. Anne sütündeki yüksek beta glukuronidaz aktivitesi ise artık kabul görmemektedir (37, 61).

Sonuç olarak anne sütü sarılığının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. İntestinal geri emilim, en önemli mekanizma gibi görünmekle birlikte, neden tüm anne sütü ile beslenen bebeklerde sarılık ortaya çıkmadığı net olarak bilinmemektedir. Ancak son yıllarda anne sütü sarılığı ile Gilbert sendromuna yol açan gen polimorfizmi arasında kurulan ilişki, genetik faktörlerinde işe karıştığını göstermektedir (67).

### **3.3. Prematürite**

Preterm doğum, fizyolojik sarılığın süresini ve şiddetini arttırabilir. Her ne kadar bilirubin metabolizması ve transportu prematür bebeklerdeki fizyolojik sarılığın abartılı olmasına katkıda bulursa da esas faktör karaciğerde UDP-GT ekspresyonundaki gecikmedir. Preterm bebeklerde daha sık gözlenen internal kanama, hemoliz, ilaçlar, hipoksi ve diğer hastalıklar gibi patolojik durumlarda fizyolojik sarılığın abartılı seyretmesine neden olabilir (31, 55, 68, 69).

#### **3.4. Patolojik Yenidoğan Sarılığı Nedenleri**

Maisels'in 1981 yılında ilk tariflendiği şekilde patolojik sarılık tanımında; sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması, bilirubin artış hızının günde 5 mg/dl'yi geçmesi, serum direkt bilirubin düzeyinin 1,5-2 mg/dl'nin üstünde olması ve sarılığın term bebeklerde bir, preterm bebeklerde ise iki haftadan daha uzun sürmesi kuralları yer almaktaydı (70). Ancak daha sonra bu tanımlara uyan tüm durumların patolojik sarılık olmayabileceği görüldü. Anne sütü sarılığı nedeniyle term bebeklerde indirekt bilirubin düzeyinin ve sarılık süresinin bu sınırları aşması bunun en güzel örneği olmuş ve daha sonraki yıllarda anne sütü ile beslenenlerde patolojik serum bilirubin düzeyi 15 mg/dl'ye yükseltilmiştir. Ancak anne sütü ile beslenen pek çok sağlıklı bebekte bu sınır da aşıldığından günümüzde term bebeklerde serum bilirubin konsantrasyonlarının 17 mg/dl'den daha yüksek olduğu durumlarda fizyolojik olmadığını düşünülmesi ve sarılık süresinin iki haftadan daha uzun sürdüğü durumlarda uzamış olarak kabul edilmesi giderek kabul görmüştür (55, 71).

Hatta sağlıklı, term ve anne sütü alan bebeklerde bu sınırlar daha da yükseltilebilmektedir (9, 72). Yenidoğan bebeklerdeki patolojik sarılıkların büyük çoğunluğundan bilirubin metabolizma basamaklarında normal fizyolojinin dışında gelişen patolojik süreçler (artmış bilirubin üretimi, hepatik alım eksikliği, yetersiz bilirubin konjugasyonu ve artmış bilirubin enterohepatik dolaşımı) sorumludur (31). Artmış bilirubin üretimi; ABO uyumsuzluğu, eritrosit enzim defektleri veya eritrosit yapısal defektlerinde olabildiği gibi ırksal farklılıklarda da görülebilmektedir (57, 73).

## **Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri:**

### **1. İzoimmunizasyon**

- 1- Rh uyuşmazlığı
- 2- ABO uyuşmazlığı
- 3- Diğer kan grubu uyuşmazlıkları

### **2. Eritrosit içi biyokimyasal defektleri**

- 1- G6PD eksikliği
- 2- Piruvat kinaz eksikliği
- 3- Heksokinaz eksikliği
- 4- Konjenital eritropoetik porfiri
- 5- Diğer biyokimyasal defektleri

### **3. Eritrosit yapı bozuklukları**

- 1- Herediter sferostoz
- 2- Herediter eliptositoz
- 3- İnfantil piknositoz
- 4- Diğer

### **4. Enfeksiyon**

- 1- Bakteriyel
- 2- Viral
- 3- Protozoal

### **5. Sekestrasyon**

- 1- Subdural hematom veya sefal hematom
- 2- Ekimozlar
- 3- Hemanjiomlar
- 4- Akciğer, beyin, karın içi kanamalar

### **6. Diğer**

- 1- Dissemine intravaskuler koagölasyon
- 2- Alfa talasemi

#### 4. Kernikterus

Bilirubin molekülünün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğundan dolayı bilirubin hidrofobik ve lipofilik bir özelliğe sahiptir. Bu özellik membranlardan geçişi kolaylaştırırken, intrauterin dönemde plasenta yoluyla temizlenmeyi sağlar. Postnatal dönemde ise bilirubin kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve kernikterus klliğinde olduğu gibi zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (10).

Kernikterus, bilirubin toksisitesinin beyinde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlayan bir terimdir. Ağır eritroblastozis fetalisten ölen sarılıklı bebeklerin otopsilerinde beyinde bilirubinle boyanmış alanlar olduğu ve bunların belirli bir dağılım gösterdiği saptanmıştır. Kernikterus (Almanca "kern", çekirdek + "ikteros", sarılık) ve bilirubin ensefalopatisi terimleri genellikle eş anlamlı olarak kullanılır. Oysa nöral hasarın mikroskopik bulgusu olmadan da beyin yapılarının sarıya boyanabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle bilirubin ensefalopatisi terimi gerçekte kernikterus ile birlikte çoğu kez gelişen akut ve kronik klinik tabloyu, kernikterus ise bilirubin boyamasının nöropatolojik bulgularını ve karakteristik nöronal hasar dağılımını yansıtır. Patolojik olarak kernikterus, beyin hasarının geriye dönüşümsüz bir şekli olarak bilinir. Oysa klinik gözlemler bilirubin toksisitesinin geçici veya geriye dönüşümlü de olabileceğini göstermektedir (9).

Kernikterus veya bilirubin ensefalopatisi, bazal ganglionlar veya beyin çekirdeklerinde indirekt bilirubin depolanması sonucu ortaya çıkan nörolojik bir sendromdur.

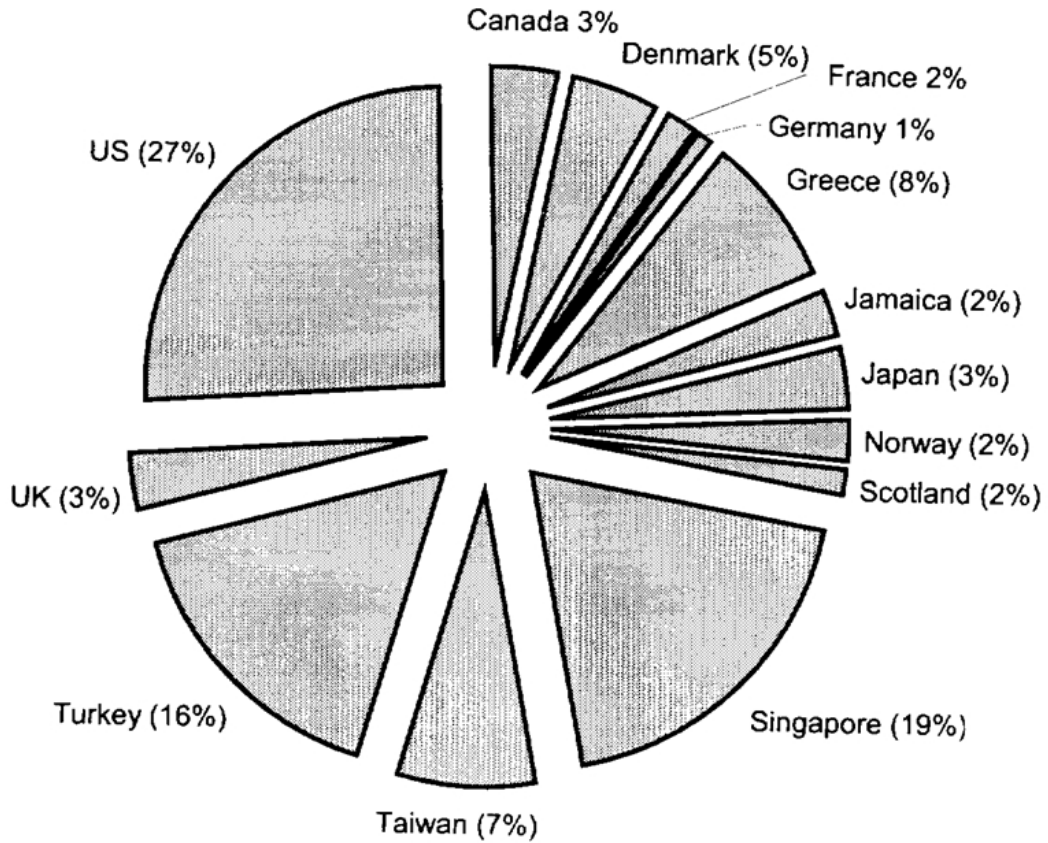
Kernikterus patogenezi, multifaktöriyeldir ve kan beyin bariyerini geçerek nöronal hasar oluşturacak albumine bağlanmış ve bağlanmamış indirekt bilirubin düzeyleri arasındaki etkileşimi içerir (7). Bilirubin toksik etkisi açısından güvenli bir bilirubin düzeyi prematüre veya term bebeklerde tanımlanamamaktadır (74).

Doğum tartısının 2500 gramın altında olması, 34 haftadan daha düşük gestasyonel yaşa sahip prematüre doğum, annenin eğitim düzeyinin

düşük olması, düşük sosyoekonomik düzey, ciddi anemi, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği ve diğer hemoliz yapan durumlar, metabolik asidoz, perinatal ve neonatal komplikasyonlar, bilirubin düzeyi ve maruz kalma süresi, bilirubinin albumine bağlanmasını azaltan sebepler, genetik yatkınlık gibi nedenler kernikterus gelişiminde etkilidir (3, 75, 76).

Klasik kernikterusu en iyi açıklayan klinik tetrad: 1) anormal motor kontrol, anormal kas tonusu, anormal hareketler 2) işitme kaybı ile birlikte olan ya da olmayan işitsel işleme bozukluğu 3) özellikle yukarı verikal bakış bozukluğu ile karakterize okülomotor bozukluk 4) süt dişlerinin mine displazisidir (77).

Kernikterus seyrek görülmesine karşın %10 mortalite ve %70 uzun dönem morbidite ile sonuçlanan bir durumdur (3).



**Şekil-8:** Rapor edilen kernikterus vakalarının ülkelere göre coğrafi dağılımı.



Bilirubin ensefalopatisinin (kernikterus) gelişmesi tüm çocuk hekimlerini korkutmaktadır. Türkiye’de Erkin ve ark.’nın (78) serebral palsili 625 hastada risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada kernikterus oranı %17,1 olarak saptanmıştır. Dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında ilk sırada Amerika Birleşik Devletleri (%27), ikinci sırada Singapur (%19) ve üçüncü sırada Türkiye’nin (%16) bulunması ülkemizde yenidoğan sarılığı üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir (Şekil-8) (3).

### **Kernikterus kliniği:**

Akut bilirubin ensefalopatisinin erken fazında ağır sarılığı olan bebekler letarjik ve hipotonik hale gelir ve emmeleri bozulur. Orta faz stupor, özellikle ekstansör kas gruplarını ilgilendiren hipertoni ve iritabilite ile karakterizedir. Bebeğin ateşi olabilir. Bunu uyuklama ve hipotoni takip edebilir. Hipertoni, retrokollis (boynun arkaya yaylanması) ve opistotonus (gövdenin arkaya yaylanması) şeklinde ortaya çıkabilir. Bu spastisite değildir, çünkü tonus artışı kortikospinal değil ekstrapiramidal kökenlidir (79). Bu evrede acil kan değişimi bazı vakalarda merkezi sinir sistemi değişikliklerini geri döndürebilir. Büyük bir olasılıkla merkezi sinir sistemi hasarının geri dönüşümsüz olduğu faz, belirgin retrokollis, opistotonus, tiz sesle ağlama, beslenememe, apne, ateş, derin stupor-koma, bazen konvulziyon ve koma ile karakterizedir (80). Ciddi belirtilerin ortaya çıktığı term bebeklerin çoğu kaybedilir, yaşayanların bir kısmında ise 2-3 ay içinde kısmi bir iyileşme görülür. Fakat yaşamın ilk yılında derin tendon reflekslerinde artma, opistotonus, kas rijiditesi, anormal hareketler ve konvulziyonlar tekrarlama eğilimindedir. İkinci yılda opistotonus gerilerken, düzensiz ve amaçsız hareketler, kas rijiditesi ve bazı bebeklerde hipotoni yavaş yavaş artar. Üçüncü yılda bilateral koreatetoz, ekstrapiramidal bulgular, konvulziyon, mental gerilik, dizartrik konuşma, yüksek frekanslı işitme kaybı, şaşılık, yukarıya bakış anomalisi ve diş enamel displazisinin eşlik edebildiği nörolojik sendrom tablosu oturur. Bazı bebeklerde piramidal bulgular, hipotoni ve ataksi de görülebilir (81).

## 5. Yenidoğan Sarılığında Tanı

Sarılık yenidoğanda sık görülmesine rağmen hangi bebeklerin sekel açısından riskli olduğuna ve hangilerinin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek büyük önem taşımaktadır. Sarılıklı bir yenidoğanda öykü büyük önem taşır. Antenatal ve perinatal bakım ile doğum anamnezi, beslenme şekli ve miktarı mutlaka incelenmelidir. Ailede sarılık öyküsünün varlığı ve annenin gebeliğinde geçirdiği hastalıklar özellikle sorulmalıdır.

Muayenede sarılık düzeyi inspeksiyonla ve parmakla bastırılınca ortaya çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılır. Transkutanöz bilirubinometreler de aynı amaçla kullanılabilir. Ancak fototerapi veya kan değişimi kararı vermek için, serumda bilirubin düzeyine bakılmalıdır.

Bilirubin üretimiyle CO üretimi arasında bire bir ilişki bulunduğu için, total bilirubin üretiminin incelenmesine, COHb, akciğerden CO atılımı ve end-tidal CO düzeyi ile bakılabilir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada bilirubin üretimi indeksli olarak end-tidal CO ölçümünün hemoliz olup olmadığı ve ciddi hiperbilirubinemi gelişip gelişmeyeceğini tahminde yüksek prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (82).

Bunun dışında tanıda, serum direkt ve indirekt bilirubin düzeyi, anne ve bebek kan grubu, hemoglobin, direkt coombs testi, retikülosit tayini ve periferik yayma incelenmesi yapılmalıdır. Bu tetkiklerle tanıya varılamayan, atipik klinik gidişli veya uzamış sarılıklarda ileri laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (19).

## 6. Yenidoğan Sarılığında Tedavi

Yenidoğan döneminde sarılık sık rastlanılan bir bulgu olup, erken tanı ve tedavi ile istenmeyen sonuçların önüne geçilebilir. Tedavisi geciken olgularda kernikterus gibi mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan durumlarla karşılaşılabilir (39).

Son yıllarda bilirubin antioksidan özelliğinin saptanması, bu özelliğın antioksidan sistemleri yeterince gelişmemiş yenidoğanlardaki öneminin

anlaşılması ve bilirubin, virulan pnömokoklar üzerine toksik etkisinin gösterilmesiyle yenidoğan sarılıklarında uygulanan tedavi rejimleri tekrar gözden geçirilmeye başlanmıştır (83).

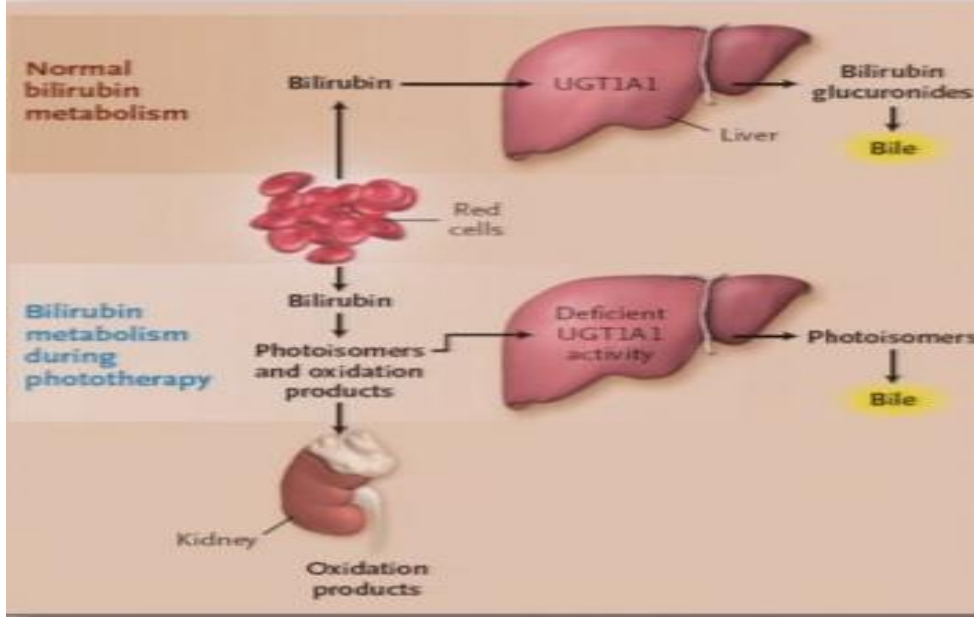
Hiperbilirubinemi tedavisinde uygulanan üç yöntem vardır:

- 1) Fototerapi
- 2) Kan değişimi
- 3) Farmakolojik ajanlar

### **6.1. Fototerapi**

Kramer ve ark.'nın 1958 yılında güneş ışını gören bebeklerin sarılığının süratle azaldığının fark edilmesi fototerapinin temelini oluşturmuştur. Fototerapi böylelikle tüm dünyada yenidoğan sarılıklarının tedavisinde önemli bir yer tutmuştur (39, 71). Yurdakök ve Coşkun (84)'a göre en sık ve öncelikle yapılan tedavi; Kavlu (19)'ya göre ise fototerapi, kan değişiminden sonra hiperbilirubineminin önlenmesinde ve tedavisinde en etkin yöntemdir. Nonhemolitik hiperbilirubinemili bebeklerde, bilirubin seviyesini uzun süre düşük tutmada kan değişiminden daha etkilidir. Fototerapi kullanılmaya başladığından beridir, hemolitik sarılıklarda kan değişim ihtiyacında belirgin azalmaya yol açmıştır. Profektik uygulamada da ilk hafta içinde görülen sarılık oranı %30-50 oranında azalmıştır (85). Neyzi ve Ertuğrul (7)'a göre de, son yıllarda fototerapi ve kan değişimi ile hiperbilirubineminin kontrol altına alınması, klasik kernikterus vakalarının önemli derecede azalmasını sağlamıştır; ancak otopilerde kernikterus görülmektedir. Bu anlamda en riskli grup hasta preterm bebeklerdir.

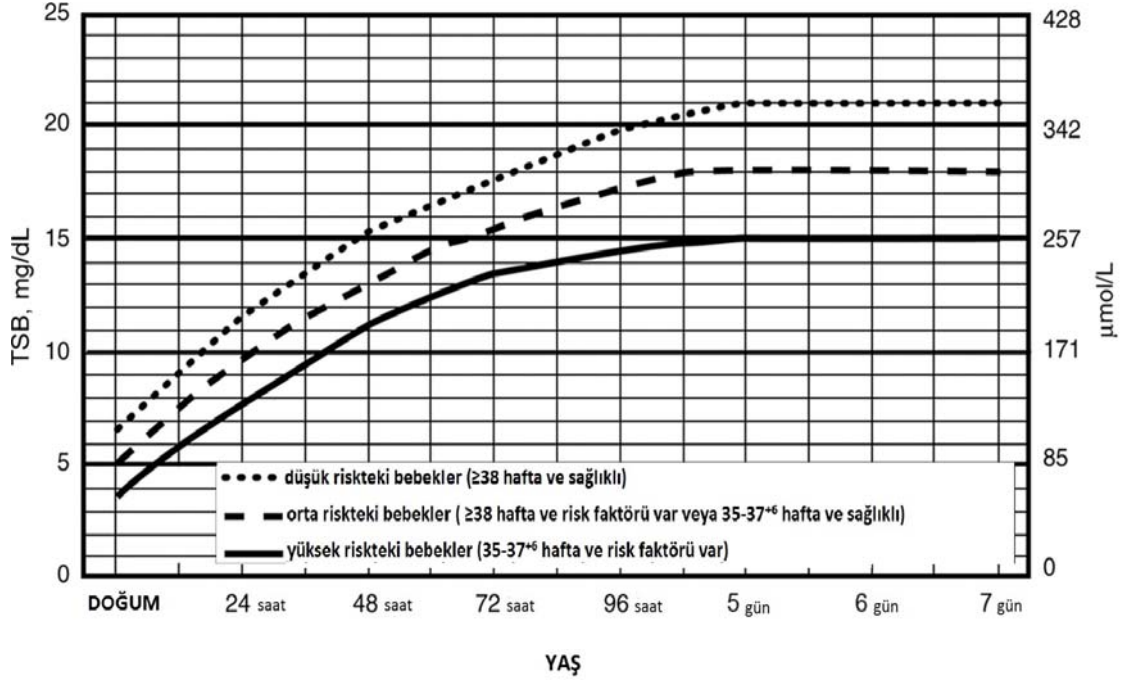
Fototerapi yöntemiyle bilirubin, fotoizomerlerine dönüşmekte ve suda çözüdür hale gelmektedir; ayrıca bilirubin yapısal izomerizasyonu ile oluşan lumirubin safra yoluyla atılmakta; üçüncü olarak fotooksidasyon ile oluşan biliverdin dipirol ve monopirol karaciğer ve böbrekten konjugasyona gerek göstermeden atılmaktadır (Şekil-9) (86).



**Şekil-9:** Fototerapinin etki mekanizması (16).

Bilirubinün en iyi absorbe ettiği ışık 440-460 nm dalga boyundaki mavi ışıktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 525 nm dalga boyundaki yeşil ışığın da en az mavi ışık kadar etkili olduğu bulunmuştur. Etkili bir fototerapinin en az 5u/cm/nm enerji vermesi gerekir. Bunun için de ideal olarak 440-460nm dalga boyunda mavi ışık, 30-40 cm uzaktan ve 40 uw/cm/nm şiddetinde verilmelidir (29, 40).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2004 yılında bebeklere fototerapi uygulanması için uygun bulduğu serum total bilirubin değerlerine göre bebeklere fototerapi uygulanmaktadır. (Şekil 10).



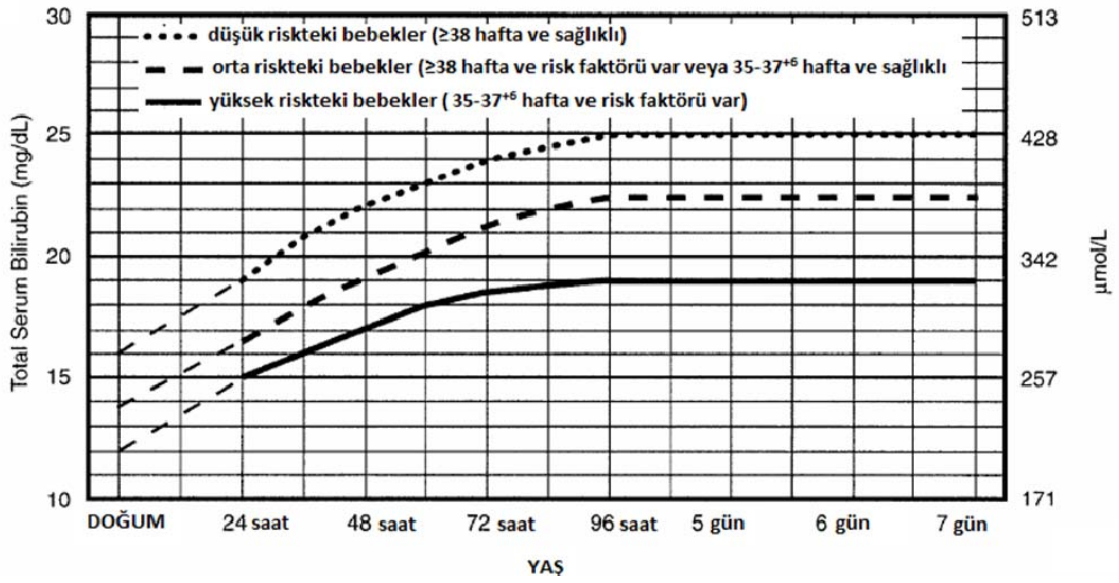
**Şekil 10:** AAP'nin gestasyon yaşı 35 hafta ve üstü olan yenidoğanlarda önerdiği fototerapi klavuzu (5).

## 6.2. Kan Değişimi

İlk kez Wallerstein tarafından ortaya konan ve 1951 yılında Diamond ve ark. (87) tarafından geliştirilen kan değişimi tekniği; Rh uygunsuzluğu nedeniyle meydana gelen hiperbilirubinemiye kontrol etmek ve kernikterustan korunmak için uygulanan ilk tedavi yöntemidir.

Kan değişimi, eritroblastozis vakalarında aneminin hızla düzeltilmesi ya da kernikterusu önlemek için bilirubin düzeyinin azaltılması amaçları ile yapılan acil bir tedavidir (9). Kan değişimi ile bilirubin düzeylerini düşürmenin yanısıra, maternal antikorları uzaklaştırmak, hemolizin yol açtığı anemiye düzeltmek, üzerine antikor bağlı eritrositleri ve diğer toksik maddeleri temizlemek de amaçlanır (32).

Kan değişimi sürecinde, bebek doğum ağırlığı, gebelik haftası, hemoglobin değeri, bilirubin düzeyi, bilirubinün yükselme hızı ve bilirubin/albumin oranı gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Aşağıda Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2004 yılında kan değişimi sınırı için uygun bulunduğu bilirubin değerleri gösterilmektedir (Şekil-11).



**Şekil-11:** Gestasyon yaşı 35 hafta ve üstü olan yenidoğanlarda kan değişimi kılavuzu. (risk faktörleri: izoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısı instabilitesi, sepsis, asidoz, albumin <3 g/dl.) (5).

Değişim bebeğin kan volümünün yaklaşık iki katı (160-170 ml/kg) miktarında kan ile yapılır. En uygun yöntem, umbilikal venin kateterize edilmesidir. Kullanılacak kan taze olmalı (<48 saat) ve sitrat fosfat dekstroz adenin (CPDA) ilavesi ile saklanmış olmalıdır.

Kan değişimi ile ilişkili ölüm her 1000 işlemde 3 tane rapor edilmişse de, sağlıklı 35 hafta ve üzerindeki bebeklerde çok daha nadirdir. Apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm, tromboz ve nekrotizan enterokolit gibi anlamlı morbidite %5 oranında görülür. Ayrıca kan ürünü kullanımı ile ilişkili riskler her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Komplikasyonların görülme sıklığı ise, bir ünite de kan değişimi yapılma sıklığı, personelin becerisi gibi faktörlerle yakından ilişkilidir (20).

Gestasyon yaşı 35 haftanın üstünde olan yenidoğanlarda, yoğun fototerapiye rağmen total serum bilirubin düşmüyor ya da yükseliyorsa, kernikterus riski işlemin riskinden daha yüksekse, ya da kernikterus bulguları varsa kan değişimi yapılması önerilmektedir (88).

### 6.3. Farmakolojik Ajanlar

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar, bilirubin atılımını hızlandırıcı (enterohepatik dolaşımı azaltıcı) veya bilirubin oluşmasını engelleyici etki gösterebilirler (19).

#### **Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar:**

##### A- Bilirubin atılımının hızlandırılması

1. Fenobarbital
2. Etanol
3. Klorokin
4. Antihistaminikler
5. Klofibrat
6. Antipirin

##### B- Bilirubin oluşumunun engellenmesi

1. Kalay protoporfirin ve mezoporfirin
2. Çinko protoporfirin ve mezoporfirin

##### C- Enterohepatik dolaşımın engellenmesi

1. Agar
2. Aktif kömür
3. Kolestramin
4. Polivinil pironidil
5. Bilirubin oksidaz

##### D- Diğer

1. İntravenöz İmmünglobülin
2. Sık beslenme

Ancak bu ajanların en çok kullanılanları fenobarbital, intravenöz immünglobulin (İVİG) ve metalloporfirinlerdir (32):

**6.3.1. Fenobarbital:** Bilirubinün karaciğere alımını, konjugasyonunu ve ekskresyonunu artıran fenobarbital; hem profilaktik amaçlı olarak anneye, hem de tedavi amaçlı olarak bebeğe uygulanmaktadır. Antenatal dönemde 100 mg fenobarbitalin yenidoğan bebekte hiperbilirubinemiye %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (89). Yan etkileri sebebiyle fenobarbitalin yüksek riskli durumlarda kullanımı önerilmektedir.

**6.3.2. İVİG:** Kontrollü çalışmalar Rh ve ABO hemolitik hastalıklarında intravenöz immunglobulin uygulamasının, kan değişimi gereksinimini azalttığını göstermiştir (90, 91). Veriler sınırlı olsa da anti C ve anti E gibi diğer Rh tipindeki hemolitik hastalıklarda da İVİG kullanımı yararlı olabilir.

İVİG'in hemolitik hastalıkta retikuloendotelial Fc reseptörlerini bloke ederek hemolizi engellediği düşünülmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi hemolitik hastalık varlığında; eğer total serum bilirubin değeri yoğun fototerapiye rağmen yükseliyorsa ya da total serum bilirubin seviyesi kan değişimi sınırının 2-3 mg/dl içindeyse, İVİG kullanımını önermektedir.

**6.3.3. Metalloporfirinler:** Bazı metalloporfirinler hem oksijenaz enzimini ve hem metabolizmasını kompetitif olarak inhibe ederek bilirubin yapımını azaltırlar. Bunlardan Kalay (Sn)-mezoporfirin özel mavi ışıklı fototerapiden daha etkili olduğu, hiperbilirubinemiye etkin bir şekilde önleyebileceği veya tedavi edebileceği kanıtlanmıştır (92, 93).

Henüz ABD'de 'Yiyecek ve İlaç Dairesi'tarafından onaylanmayan Sn-mezoporfirin onaylanırsa, fototerapiye yanıt vermeyenlerde kan değişimi ihtiyacını azaltmada hemen uygulama alanı bulacağı beklenmektedir (20).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalında yapılmıştır. Tüm çalışma periyodu boyunca hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde doğan 1913 canlı doğumdan, 35-42 hafta (245-294 gün) arası gebelik yaşına sahip olan tüm yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Yenidoğanların gebelik yaşı, annelerin son adet tarihine (annenin anamnezine göre elde edilen ilk adet gününden itibaren), antenatal ultrason hesaplamalarına ve Ballard skorlama sistemine göre tayin edilmiştir. Son adet tarihini net hatırlamayan annelerin ve/veya gebelik yaşını saptamada kullanılan iki metod arasında önemli farklılıklar mevcut olan (>2 hafta) annelerin bebekleri çalışmaya dahil edilmemiştir. Gebelik yaşı 35 haftadan (<244 gün) küçük olan bebekler ve 42 haftadan (>294 gün) büyük olan bebekler sırasıyla erken doğum ve geç doğum olarak tanımlanmışlar ve çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Çalışmamız için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli izinler alınmıştır (Onam tarihi: 23/06/2009, onam no: 2009-12/5).

Bu çalışmada; gebelik süresi 35 ile 37<sup>+6</sup> hafta (245-265 gün) olan yenidoğanlar, 'grup 1' olarak tanımlanırken, gebelik süresi 38 hafta ile 42 hafta (266-294 gün) arasında olan yenidoğanlar ise 'grup 2' olarak tanımlanmıştır.

### **Dahil Edilme Kriterleri**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde doğan ve 35 ile 42 hafta (245-264 gün) gebelik yaşına sahip sağlıklı (majör konjenital anomalisi veya bir organ malformasyonu olmayan, kromozomal anomalisi olmayan, doğuştan sendromik bir hastalığı olmayan) yenidoğanlardan ailesi çalışmaya katılmayı kabul edenler, ailelerinden onam alınarak çalışmamıza dahil edilmişlerdir.

### **Hariç Tutulma Kriterleri**

Ailesi çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, majör konjenital anomalileri (beyin veya omurilik anomalileri, kromozomal anomaliler, sendromik yenidoğanlar) veya organ malformasyonları olan, izlemde sepsis gelişen veya doğumda yatış gerektirecek solunum sıkıntısı ile doğan, hipoksik yada asfiktik doğum öyküsü olan, sepsis dışı nedenlerden (hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, konjenital adrenal hiperplazi, neonatal konvulsiyon) dolayı yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı yapılan yenidoğanlar, doğumda gönderilen direkt coombs testi pozitif olan ve/veya Rh ve ABO uygunsuzluğu olan, düzenli takibe gelmeyen yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmedi.

İzlemde hipotiroidi, idrar yolu enfeksiyonu, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği, retikülositoz saptanan ve İl Sağlık Müdürlüğü'nce metabolik taramalarında problem bildirilen, ultrason bulgularında iç organ anomalisi (kalp, karaciğer, üriner sistem, intestinal sistem ile ilgili anomali), beyin ve omurilik anomalisi saptanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

### **Takip**

Çalışmaya dahil edilen yenidoğanlar; normal vajinal yol (NVY) ile doğanlar 1. veya 2. gün, sezaryan ile doğanlar 3. gün hastaneden taburcu edilmişlerdir. Yenidoğanların ailelerine beslenme eğitimi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları doktoru tarafından verilmiştir ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü klinik hemşirelerince bu yenidoğanların beslenmesi takip edilmiştir. Beslenme problemi olan yenidoğanlar; çocuk doktorları tarafından değerlendirilmiş, ailelere beslenme eğitimi tekrarlanmış ve yatışı gereken hastalar çalışmadan çıkartılmıştır.

Tüm olgularda cinsiyet, doğum ağırlığı, gebelik yaşı, doğum yöntemi, doğum kilosu, doğum boyu ve doğum baş çevresi, maternal yaş, Apgar skorları, beslenme şekli, aile üyelerinde veya kardeşinde sarılık öyküsü, annenin gebelik öncesi veya süresince sigara kullanıp kullanmadığı veya herhangi bir kronik hastalığa sahip olup olmadığı (hipertansiyon, diyabetes mellitus vb.), annenin kaçınıcı gebeliğinin olduğu, anne ve bebeğin kan grupları, neonatal sarılık ile birlikte kanama, anormal kilo kaybı, hematokrit

değerleri kaydedildi. Anormal kilo kaybı yaşamın ilk üç gününde her gün için ağırlığının %5'inden daha fazlasını kaybetmek olarak tanımlandı.

Yenidoğanların takipleri sırasında ilk serum bilirubin değerleri ilk 24 saat içerisinde venöz olarak alındı. Tüm yenidoğanların serum total bilirubin değeri ve sahip oldukları risk faktörleri tespit edildi. Bebeklerin takipleri, Bhutani ve ark.'nın (4) oluşturduğu saat spesifik bilirubin nomogramındaki risk bölgesinde bulunduğu yere ve sahip oldukları risk faktörlerine göre belirlendi ve öneriler doğrultusunda bebeklerden tekrar serum bilirubin ölçümleri yapıldı. Taburculuk sonrası yenidoğan poliklinik takipleri sırasında uzamış sarılık tespit edilen hastalarda glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, tiroid fonksiyon testi, idrar kültürü (sonda ile), retikülosit tetkikleri bakıldı. Enzim eksikliği, hipotiroidi, idrar yolu enfeksiyonu (ürosepsis), retikülositoz saptanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Yine poliklinik kontrolleri sırasında yenidoğanların tümü tartıldı ve dehidratasyon saptanan yenidoğanlar çalışmadan çıkarıldı. İzlemde yatış gerektirecek serum total bilirubin düzeylerine sahip yenidoğanların taburculuk sonrası serum bilirubin değerleri çalışmada kaydedilmedi. Bebeklerin yatışına; serum total bilirubin değerine göre karar verildi. Bütün hiperbilirubinemili bebekler izlendi ve yaşının 7-10. günlerinde mutlaka muayene edildi ve sarılık gözlenmişse sarılık izlemi için serum bilirubin değeri görüldü.

Yenidoğan takip sıklığı; yukarıda da belirtildiği gibi Bhutani ve ark.'nın 2009 yılındaki çalışmasında belirlediği şiddetli hiperbilirubinemi gelişimi için bebeklerin sahip oldukları risk faktörleri ve yine bu çalışmada şiddetli hiperbilirubinemi gelişimi açısından saat spesifik bilirubin nomogramı öneriler doğrultusunda kullanılarak yapılmıştır.

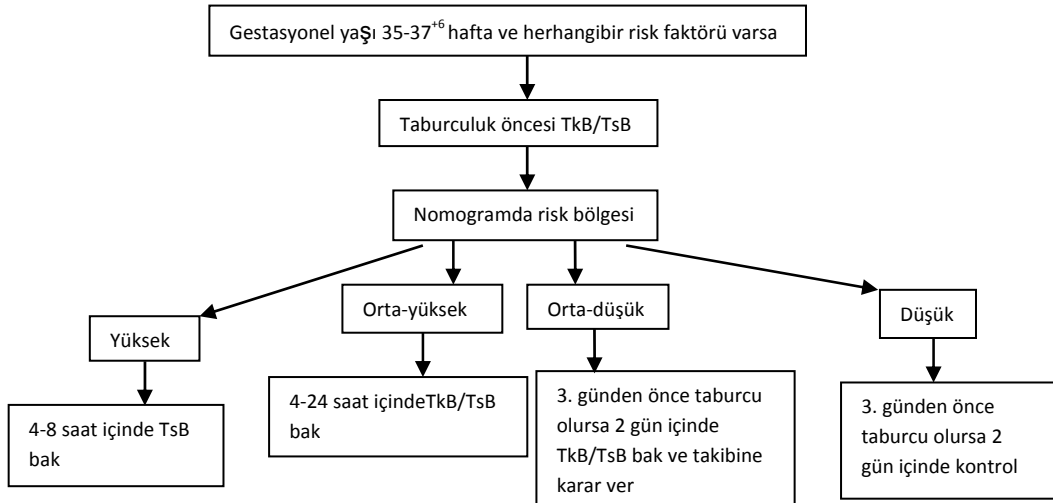
Maisels ve ark. (5) 2009 yılında Bhutani ile birlikte, Bhutani'nin 1999 yılındaki çalışmasını (4) revize ettiler. Son çalışmada yenilenen şiddetli hiperbilirubinemi gelişimi için risk faktörleri:

1. İzomün veya diğer hemolitik hastalıkların varlığı (örneğin; Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği, herediter sferositoz)

2. Sadece anne sütü ile beslenme, hemşirelik bakımının iyi olmaması ve/veya bebekte aşırı kilo kaybı varsa (vücut ağırlığının % 8-10'u)
3. Önceki sarılıklı kardeş
4. Sefal hematoma veya ciddi ezilme
5. Doğu Asya ırkı

Hastada bu risk faktörlerinden birinin bulunması ilk 24 saat içerisinde bilirubin değeri görmeyi gerektirir.

Maisels ve ark.'nın (5) 2009 yılında yaptığı bir çalışma sonucu şiddetli hiperbilirubinemi riski açısından bebeklerin izlemi:



**Şekil-12:** Maisels ve ark.'nın (5) gestasyonel yaşı 35-37<sup>+6</sup> hafta ve risk faktörü olan bebeklerde hiperbilirubinemi izlem önerileri (Tkb: Total kapiller bilirubin, TsB: Total serum bilirubin)

Gestasyon yaşı 35-37<sup>+6</sup> hafta ve üzeri olan ve hiperbilirubinemi açısından risk faktörü bulunan yenidoğanlarda:

Kapiller veya serumdan ölçülen bilirubin değerlerine göre bilirubin nomogramından hastanın sarılık açısından risk bölgesi tespit edilir.

Ölçülen kapiller ya da serum bilirubin değeri;

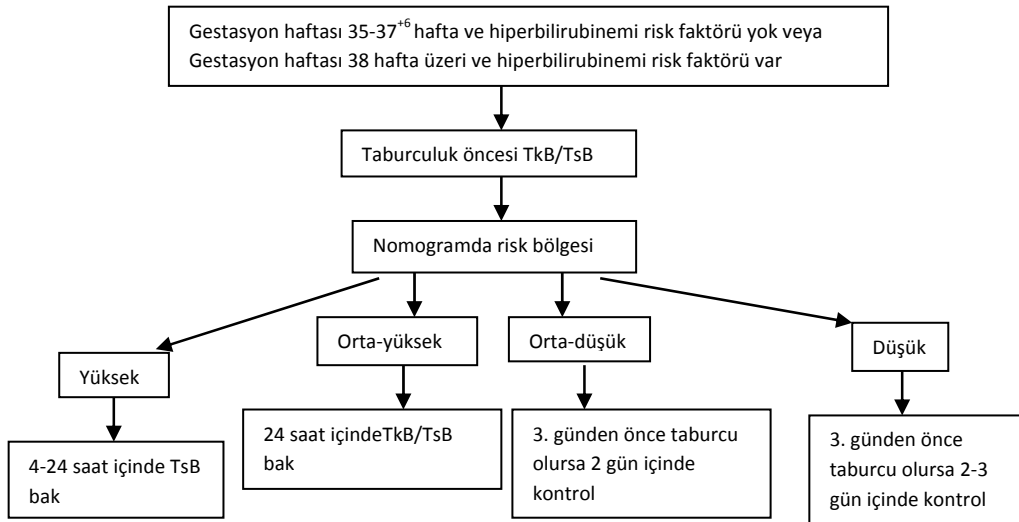
Yüksek risk bölgesinde ise; 4-8 saat içerisinde bu yenidoğandan tekrar kapiller veya serum bilirubin değeri ölçülür ve ölçülen bilirubin değeri,

bilirubin nomogramında yerine konularak risk bölgesi belirlenip kontrol sıklığına karar verilir.

Yüksek orta risk bölgesinde ise; 4-24 saat içerisinde bu yenidoğandan tekrar kapiller veya serum bilirubin değeri ölçülür ve ölçülen bilirubin değeri, bilirubin nomogramında yerine konularak risk bölgesi belirlenip kontrol sıklığına karar verilir.

Düşük orta risk bölgesinde ise; eğer bu yenidoğanın hastaneden taburculuk öncesi kalış süresi 3 günden az ise 2 gün içerisinde bu yenidoğandan tekrar kapiller veya serum bilirubin değeri ölçülür ve ölçülen bilirubin değeri, bilirubin nomogramında yerine konularak risk bölgesi belirlenip kontrol sıklığına karar verilir.

Düşük risk bölgesinde ise; eğer bu yenidoğanın hastaneden taburculuk öncesi kalış süresi 3 günden az ise 2 gün içerisinde bu yenidoğandan tekrar kapiller veya serum bilirubin değeri ölçülür ve ölçülen bilirubin değeri, bilirubin nomogramında yerine konularak risk bölgesi belirlenip kontrol sıklığına karar verilir (Şekil-12).



**Şekil-13:** Maisels ve ark.'nın (5) gestasyonel yaşı 35-37<sup>+6</sup> hafta ve risk faktörü olmayan bebeklerde veya gestasyon haftası 38 hafta üzerinde risk faktörü olan bebeklerde hiperbilirubinemi izlem önerileri (TkB: Total kapiller bilirubin, TsB: Total serum bilirubin)

Gestasyon yaşı 35-37<sup>+6</sup> hafta ve üzeri olan ve hiperbilirubinemi açısından risk faktörü bulunmayan veya gestasyon yaşı 38 hafta ve üzeri olan ve hiperbilirubinemi açısından risk faktörü bulunan yenidoğanlarda:

Kapiller veya serumdan ölçülen bilirubin değerlerine göre bilirubin nomogramından hastanın sarılık açısından risk bölgesi tespit edilir.

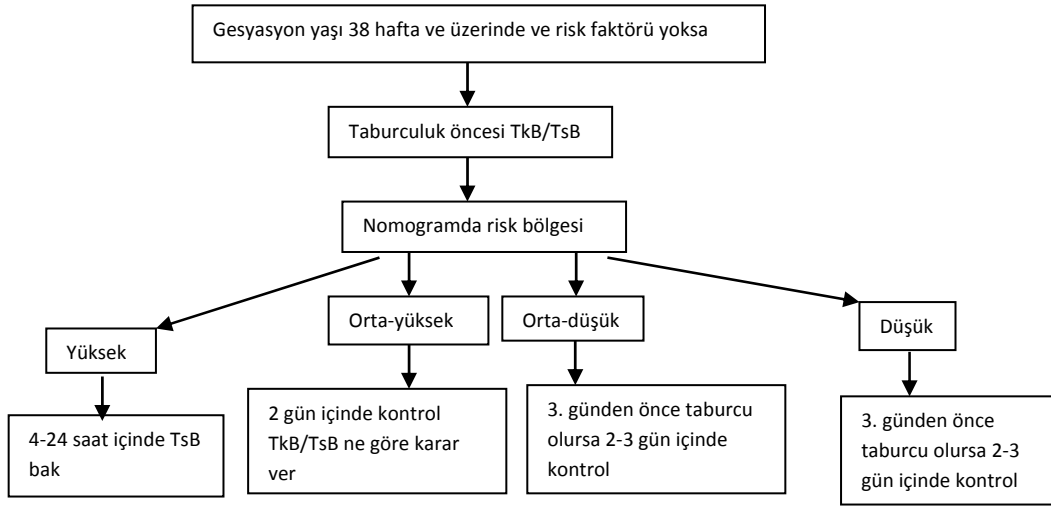
Ölçülen kapiller ya da serum bilirubin değeri;

Yüksek risk bölgesinde ise; 4-24 saat içerisinde bu yenidoğandan tekrar kapiller veya serum bilirubin değeri ölçülür ve ölçülen bilirubin değeri, bilirubin nomogramında yerine konularak risk bölgesi belirlenip kontrol sıklığına karar verilir.

Yüksek orta risk bölgesinde ise; 24 saat içerisinde bu yenidoğandan tekrar kapiller veya serum bilirubin değeri ölçülür ve ölçülen bilirubin değeri, bilirubin nomogramında yerine konularak risk bölgesi belirlenip kontrol sıklığına karar verilir.

Düşük orta risk bölgesinde ise; eğer bu yenidoğanın hastaneden taburculuk öncesi kalış süresi 3 günden az ise, 2 gün içerisinde bu yenidoğandan tekrar kapiller veya serum bilirubin değeri ölçülür ve ölçülen bilirubin değeri, bilirubin nomogramında yerine konularak risk bölgesi belirlenip kontrol sıklığına karar verilir.

Düşük risk bölgesinde ise; eğer bu yenidoğanın hastaneden taburculuk öncesi kalış süresi 3 günden az ise 2-3 gün içerisinde bu yenidoğandan tekrar kapiller veya serum bilirubin değeri ölçülür ve ölçülen bilirubin değeri, bilirubin nomogramında yerine konularak risk bölgesi belirlenip kontrol sıklığına karar verilir (Şekil-13).



**Şekil-14:** Maisels ve ark.'nın (5) gestasyon haftası 38 hafta üzerinde risk faktörü olmayan bebeklerde hiperbilirubinemi izlem önerileri (TkB: Total kapiller bilirubin, TsB: Total serum bilirubin)

Gestasyon yaşı 38 hafta ve üzeri olan yenidoğanlarda:

Hiperbilirubinemi risk faktörü yoksa kapiller ve ya serundan ölçülen bilirubin değerlerine göre bilirubin nomogramından hastanın sarılık açısından risk bölgesi tespit edilir.

Ölçülen kapiller ya da serum bilirubin değeri;

Yüksek risk bölgesinde ise; 4-24 saat içerisinde bu yenidoğandan tekrar kapiller veya serum bilirubin değeri ölçülür ve ölçülen bilirubin değeri, biliirubin nomogramında yerine konularak risk bölgesi belirlenip kontrol sıklığına karar verilir.

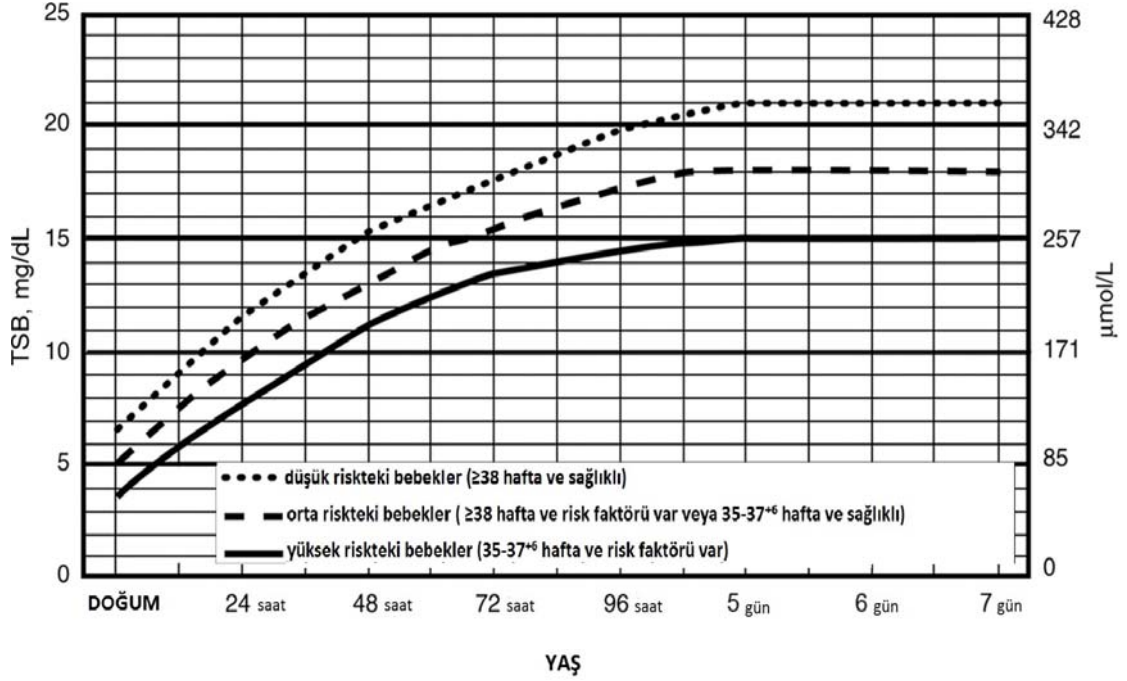
Yüksek orta risk bölgesinde ise; 2 gün içerisinde bu yenidoğandan tekrar kapiller veya serum bilirubin değeri ölçülür ve ölçülen bilirubin değeri, biliirubin nomogramında yerine konularak risk bölgesi belirlenip kontrol sıklığına karar verilir.

Düşük orta risk bölgesinde ise; eğer bu yenidoğanın hastaneden taburculuk öncesi kalış süresi 3 günden az ise 2-3 gün içerisinde bu yenidoğandan tekrar kapiller veya serum bilirubin değeri ölçülür ve ölçülen bilirubin değeri, biliirubin nomogramında yerine konularak risk bölgesi belirlenip kontrol sıklığına karar verilir.

Düşük risk bölgesinde ise; eğer bu yenidoğanın hastaneden taburculuk öncesi kalış süresi 3 günden az ise 2-3 gün içerisinde bu yenidoğandan tekrar kapiller veya serum bilirubin değeri ölçülür ve ölçülen bilirubin değeri, biliirubin nomogramında yerine konularak risk bölgesi belirlenip kontrol sıklığına karar verilir (Şekil-14).

Eğer ölçülen kapiller veya serum bilirubin değeri fototerapi almasını gerektirir düzeyde ise bu yenidoğan yatırılarak fototerapi veya sarılık açısından gerekli olan diğer tedavi yöntemleri uygulanır.





**Şekil-15:** Maisels ve ark.'nın (5), bebeklerin doğum haftası, sahip oldukları risk faktörleri ve STB değerlerine göre belirlediği fototerapi eğrisi

Serum total bilirubin değeri, doğum haftası ve sahip oldukları risk faktörlerine göre bebeklerin yatış algoritması:

- $\geq 38$  hafta bebekler serum total bilirubin değerleri 24. saatte 11 mg/dl, 48. saatte 15 mg/dl, 72. saat ve sonrasında 17 mg/dl' yi aşıyorsa yatırılarak tedavi verilir.
- $\geq 38$  hafta ve risk faktörlerine sahip bebekler veya 35-37<sup>+6</sup> hafta ve risk faktörü bulundurmayan bebekler serum total bilirubin değerleri 24. saatte 10 mg/dl, 48. saatte 13 mg/dl, 72. saatte 15 mg/dl, 96. saat ve sonrasında 17 mg/dl'yi aşıyorsa yatırılarak tedavi verilir.
- 35-37<sup>+6</sup> hafta ve risk faktörüne sahip bebekler serum total bilirubin değerleri 24. saatte 8 mg/dl, 48. saatte 11 mg/dl, 72. saatte 13 mg/dl, 96. saat ve sonrasında 15 mg/dl'yi aşıyorsa yatırılarak tedavi verilir (Şekil-15).

**Bilirubin tetkiki:** Serum bilirubin tetkiki Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvarında diazo metodu ile ARCHITEC c Systems ve Aeroset System (ABOT) kullanılarak gerçekleştirildi. Yöntemin doğruluğu ve kesinliğinin sürdürülebilmesi için gerekli Standart Teknoloji Rehberi önerileri takip edildi. Hastane laboratuvarı için varyasyon kat sayısı  $\leq$  %5 olarak hedeflendi ve 7 günde bir kalibrasyon uygulandı.

**İstatistik:** SPSS 16.0 for Windows istatistik programı kullanılarak değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile, sürekli değişkenler ise ortalama, standart sapma, minimum-maksimum değerleri ile birlikte verildi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar chi-square testi ile araştırıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Farklı duyarlılık, özgünlük ve negatif ve pozitif tahmin edici değerlere sahip persentil serilere dayanarak, 4 persentil serinin risk bölgesi sınırlarını belirttiği bölünmüş risk bölgesi bir nomogram oluşturulmuştur. > 95. persentil olan bölge yüksek risk ve < 40. persentil olan bölge düşük risk olarak adlandırılmıştır. Serum total bilirubin değerleri 40. ile 75. persentiller ve 75. ile 95. persentiller arasında saptandığında sırasıyla bulunduğu yerler düşük-orta ve yüksek-orta risk bölgeleri olarak adlandırılmıştır.

Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki fark student's t testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  ( $p<0.05$ ) alındı.

## BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde Mayıs 2009-Mayıs 2011 tarihleri arasında doğan 35 hafta ve üzeri doğum yaşına sahip ve çalışma kriterlerimize uyan 1000 sağlıklı yenidoğan, şiddetli hiperbilirubinemi riski açısından değerlendirilmek üzere hastanemizde yenidoğan poliklinik takibine alındı. Bu 1000 hastanın 498 (%49,8)'i erkek, 502 (%50,2)'si kız cinsiyetine sahipti (Tablo-1).

**Tablo-1:** Hastaların cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	Sayı	Yüzde (%)
Kız	502	50,2
Erkek	498	49,8
Toplam	1000	100

Çalışmaya alınan yenidoğanların 210 (%21)'u 35-37<sup>+6</sup> hafta arasında doğan (grup 1) sağlıklı yenidoğanlar, 790 (%79)'ını ise 38 hafta ve üzerinde doğan (grup 2) sağlıklı yenidoğanlar oluşturmaktaydı (Tablo-2).

**Tablo-2:** Yenidoğanların gestasyonel yaşa göre dağılımı.

Gestasyon haftası	Sayı	Yüzde (%)
35-37 <sup>+6</sup> hafta (grup 1)	210	21
≥38 hafta (grup 2)	790	79
Toplam	1000	100

Çalışmaya katılan yenidoğanların; 465 (%46,5)'i normal vajinal yol (nvy) ile, 535 (%53,5)'i ise; sezaryan seksiyoyla doğurtulmuştur. Sezaryan sebepleri ise şunlardır: daha önceki gebelikte sezaryan uygulanması, gebenin sezaryan ile doğum yapma tercihi, preeklampsi, eklampsi,

prezentasyon anomalisi, ablasyo plasenta ve ilerlemeyen doğum eylemi (Tablo-3).

**Tablo-3:** Yenidoğanların doğum şekli.

Doğum şekli	Sayı	Yüzde (%)
Normal Vainal Yol	465	46,5
Sezaryan Seksiyo	535	53,5

Doğum yapan annelerden, en küçük yaşa sahip olan anne 17 yaşında, en büyük yaşa sahip olan anne ise 45 yaşında (ortalama;  $29,86 \pm 5,4$  yaş) idi. Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların ortalama doğum haftası  $38^{+3} \pm 1,33$  (35-42 hafta), ortalama doğum ağırlıkları  $3287,38 \pm 473,29$  gr (2000-4950 gr) idi. Olguların boyları 42 cm ile 57 cm arasında değişiyordu (ortalama  $50,03 \pm 2,12$  cm). Olguların baş çevreleri 27 cm ile 37 cm (ortalama  $34,74 \pm 1,44$  cm) arasında saptandı (Tablo-4).

**Tablo-4:** Yenidoğanların demografik ve antropometrik özellikleri.

	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std.deviasyon
Anne yaşı (yıl)	1000	17	45	29,86	5,4
Gestasyon yaşı (hafta)	1000	35	42	38,69	1,33
Doğum ağırlığı (gr)	1000	2000	4950	3287,38	473,29
Doğum boyu (cm)	1000	42	57	50,03	2,12
Doğum baş çevresi (cm)	1000	27	39	34,74	1,44

Doğum yapan annelerden; 341 (%34,1) annenin 1. gebeliği, 321 (%32,1) annenin 2. gebeliği, 157 (%15,7) annenin 3. gebeliği, 83 (%08,3) annenin 4. gebeliği, 55 (%5,5) annenin 5. gebeliği, 29 (%2,9) annenin 6.

gebeliği, 12 (%1,2) annenin 7. gebeliği, 2 (%0,2) annenin ise 8. gebeliği idi (Tablo-5).

**Tablo-5:** Doğum yapan annelerin gebelik sayısı.

Gravida	Sayı	Yüzde (%)
1	341	34,1
2	321	32,1
3	157	15,7
4	83	8,3
5	55	5,5
6	29	2,9
7	12	1,2
8	2	0,2

Çalışma koşullarını sağlayan bebeklerin doğum yapan annelerinin; 229 (22,9)'u 0 Rh(+), 22 (%2,2)'si 0 Rh(-), 437 (%43,7)'si A Rh(+), 59 (%5,9)'u A Rh(-), 146 (%14,6)'sı B Rh(+), 21 (%2,1)'i B Rh(-), 81 (%8,1)'i AB Rh(+), 5 (%0,5)'i AB Rh(-) kan grubuna sahipti (Tablo-6).

**Tablo-6:** Doğum yapan annelerin kan grupları.

Kan grubu	Sayı	Yüzde (%)
0 Rh(+)	229	22,9
0 Rh(-)	22	2,2
A Rh(+)	437	43,7
A Rh(-)	59	5,9
B Rh(+)	146	14,6
B Rh(-)	21	2,1
AB Rh(+)	81	8,1
AB Rh(-)	5	0,5

Çalışmaya alınan bebeklerin; 326 (32,6)'sı 0 Rh(+), 32 (%3,2)'si 0 Rh(-), 388 (%38,8)'i A Rh(+), 45 (%4,5)'i A Rh(-), 142 (%14,2)'si B Rh(+), 12 (%1,2)'si B Rh(-), 48 (%4,8)'i AB Rh(+), 7 (%0,7)'si AB Rh(-) kan grubuna sahipti (Tablo-7).

**Tablo-7:** Yenidoğanların kan grupları.

Kan grubu	Sayı	Yüzde (%)
0 Rh(+)	326	32,6
0 Rh(-)	32	3,2
A Rh(+)	388	38,8
A Rh(-)	45	4,5
B Rh(+)	142	14,2
B Rh(-)	12	1,2
AB Rh(+)	48	4,8
AB Rh(-)	7	0,7

Çalışmaya alınan yenidoğanların 19 (%1,9)'unda sefal hematom, 71 (%7,1)'inde kaput suksadeneum vardı. Olgulardan 4 (%0,4)'ünde başka bir bölgede hematom mevcuttu. Bir (%0,1) olguda ise yüzde peteşiler, 5 (%0,5) olguda da yüzde hematom mevcuttu (Tablo-8).

**Tablo-8:** Doğum travmaları.

Doğum travmaları	Sayı	Yüzde (%)
Kaput suksadeneum	71	7,1
Sefal hematom	19	1,9
Yüzde peteşi	1	0,1
Yüzde hematom	5	0,5
Başka yerde hematom	4	0,4

Grup 1 ve grup 2'deki hastalar; ortalama doğum ağırlığı, ortalama gestasyonel yaş, patolojik kilo kaybı, anne yaşı, cinsiyet, doğum şekli, hematokrit, annede kronik hastalık varlığı, patolojik kilo kaybı ve doğumda hematom varlığı açısından karşılaştırıldı. Grup 1'deki yenidoğanların ortalama doğum ağırlığı (2896,66±446,12) ve ortalama gestasyonel yaşı (36,78±0,83) grup 2'deki hastaların ortalama doğum ağırlığı (3391,25±423,64) ve ortalama gestasyonel yaşı (39,20±0,91) ile karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı bir fark ( $p<0,001$ ) saptanırken diğer parametrelerde istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-9).

**Tablo 9:** Grup 1 ve grup 2 deki hastaların demografik özellikler, doğum şekli, annelerinde var olan kronik hastalık, patolojik kilo kaybı, doğum sırasında oluşan hematom ve hematokrit açısından karşılaştırılması.

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>P</b>
Doğum ağırlığı	2896,66±446,12	3391,25±423,64	<b><u>&lt;0,001</u></b>
Gestasyonel yaş	36,78±0,83	39,20±0,91	<b><u>&lt;0,001</u></b>
Anne yaşı	30,36±5,23	29,73±5,43	0,13
Cinsiyet (E/K)	85/125	413/377	0,002
Doğum şekli (NVY/C-S)	86/124	379/411	0,070
Hematokrit	49,55±3,93	47,24±3,37	0,21
Annede kronik hastalık	88	212	0,001
Patolojik kilo kaybı	11	37	0,87
Hematom	8	21	0,57

Sağlıklı doğan ve doğum sırasında vücudunun herhangi bir kısmında hematom görülen 14 sağlıklı yenidoğanın 5'i fototerapi alırken (%35,7), doğum sırasında kaput suksadeneum gelişen 71 yenidoğanın 50'si fototerapi aldı (%70,4). Fototerapi alan bebeklerde cinsiyet açısından

karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptanmazken, kaput suksadeneuma sahip bebeklerde fototerapi alımı açısından anlamlı bir fark saptandı (p=0,001). Hematomu olan bebeklerde ise genel olarak fototerapi alımına (%15,1) oranla fototerapi alımı açısından yüzdesi daha yüksek (%35,7) olarak saptanmasına karşın istatistiki açıdan anlamlı olarak kabul edilmedi (p=0,19) (Tablo-10)

**Tablo-10:** Fototerapi alımına hematoma, kaput suksadeneum ve cinsiyetin etkisi.

	<b>Hematoma</b>	<b>Cinsiyet E/K</b>	<b>Kaput suksadeneum</b>
Fototerapi Aldı	8	78/74	50
Fototerapi Almadı	21	420/428	21
P	0,19	0,68	<b><u>0,001</u></b>

Grup 1 ve Grup 2 olgular sahip oldukları risk faktörleri açısından karşılaştırıldılar. Grup 1'deki olguların 8 (totalin %3,8'i)'inde sadece sarılıklı kardeş öyküsü vardı ve bu olguların 3 (%37,5)'ünün izlemde fototerapi aldığı görüldü. Grup 2'de ise 17 (totalin %2,1'i) olguda risk faktörü olarak sadece sarılıklı kardeş öyküsü mevcuttu ve bu olguların da 8 (%47)'i izlemde fototerapi aldı. Aşırı kilo kaybı olan 7 (totalin %3,3'ü) grup 1 olgusunun da izlemde 5 (%71)'i fototerapi aldı. Grup 2 olgularının 13 (totalin %4,8'i)'ünde aşırı kilo kaybına rastlandı ve bu hastaların 7'sinin izlemde fototerapi aldığı saptandı. Sadece hematomu olan 3 (totalin %1,4'ü) olgu vardı ve bu olguların da 1 (%33,3)'i fototerapi aldı. Grup'2 de sadece hematomu olan hasta sayısı 14 (totalin %1,8'i) idi ve bu olguların 6 (%42,8)'si fototerapi aldı. Hem sarılıklı kardeş hem de aşırı kilo kaybını birlikte bulunduran sadece bir grup 1 olgusu vardı ve bu olgunun da izlemde fototerapi aldığı saptandı (%100). Hem sarılıklı kardeş, hem de aşırı kilo kaybını birlikte bulunduran 3 grup 2 olgusu mevcuttu ve bu olguların da 2 (%66,6)'si fototerapi aldı. Sarılıklı kardeş ve hematoma risk faktörlerini birlikte bulunduran 1 grup 1 olgusu vardı ve bu olgu



da fototerapi aldı (%100). Grup 2 olgulardan 3'ü sarılıklı kardeş ve hematom risk faktörlerinin her ikisine birden sahipti ve bu olguların 2 (%66,6)'si izlemde fototerapi aldığı görüldü. Grup 1 olguların 3'ünde aşırı kilo kaybı ve hematom saptanırken bu olguların 2 (%66,6)'si fototerapi aldı. Grup 2 ise hem aşırı kilo kaybı hem de hematomu olan 5 olgu içerirken bu olguların 4 (%80)'ü fototerapi aldı. Risk gruplarına göre fototerapi alımı açısından iki grup karşılaştırıldığında sadece sarılıklı kardeş, sadece aşırı kilo kaybı ve sadece hematom olan, grup 1 ve grup 2'deki olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla fototerapi alımı vardı (Tablo-11).

**Tablo-11:** Grup 1 ve Grup 2 olgularda risk faktörleri ve fototerapi alımı.

Risk faktörleri	Grup1	Grup2	Fototerapi alımı		Fototerapi Yüzdesi (%)		P değeri
			Grup 1	Grup 2	Grup1	Grup2	
Sarılıklı kardeş	8	17	3	8	37,5	47	<b>0,034</b>
Aşırı kilo kaybı	7	13	5	7	71	53,8	<b>0,018</b>
Hematom	3	14	1	6	33,3	42,8	<b>0,022</b>
SK + AKK	1	7	1	4	100	57,1	-
SK+ H	1	3	1	2	100	66,6	-
AKK + H	3	5	2	4	66,6	80	-

SK: Sarılıklı kardeş, AKK: Aşırı kilo kaybı, H: Hematom

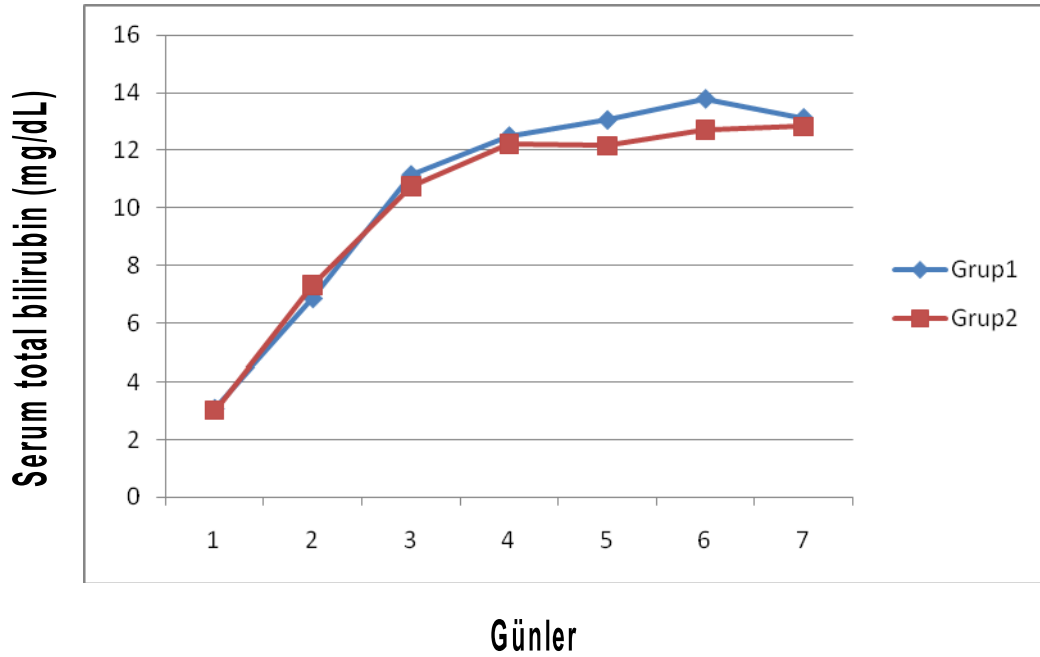
Grup 1 ve grup 2'deki yenidoğanların günlük ortalama bilirubin değerlerine bakıldığında grup 1'de 6. güne kadar artış ( $13,78 \pm 2,90$ ) ve sonrasında azalma ( $13,57 \pm 2,04$ ) saptanırken grup 2 de 7. güne kadar artış saptandı. Grup 1 ve 2 deki yenidoğanların günlük ortalama total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında 2.grubun; 2. gündeki ortalama serum total

bilirubin değeri 1. gruba göre daha yüksek iken diğer günlerdeki ortalama serum total bilirubin değerleri 1. gruba göre daha düşük olarak saptandı.

Grup 1 ve 2'deki yenidoğanların günlük ortalama total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında; günlük ortalama TSB değerlerinde ilk 4 günde belirgin bir fark yokken 5,6 ve 7. günlerde anlamlı farklılık saptandı. Grup 1 ve 2'nin günlük ortalama serum total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında 6. günde ise istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,015$ ) farklılık saptandı (Tablo-12, Şekil-16).

**Tablo-12:** Grup 1 ve Grup 2'de günlük ortalama total bilirubin seviyeleri.

	1.gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün	6. gün	7.gün
Grup 1 (n:210)	3,74±0,85	6,87±2,34	11,15±2,18	12,49±2,29	13,05±3,72	13,58±2,90	13,37±2,04
Grup 2 (n:790)	3,58±0,81	7,32±2,43	10,75±2,18	12,21±3,37	12,16±3,53	12,70±2,15	12,83±2,16
P	0,21	0,16	0,23	0,30	0,14	<b>0,015</b>	0,23



**Şekil-16:** Çalışma gruplarında günlük ortalama serum total bilirubin düzeyleri paterni.

Çalışmamıza katılan 1000 olgunun 210'u grup 1'i oluşturmaktaydı ve bu olguların 35 (%16,6)'inin izlemde fototerapi aldığı saptanırken, grup 2'yi oluşturan olguların 88 (%11,1)'inin fototerapi aldığı tespit edildi. Grup 1 ve Grup 2'de yer alan olgular fototerapi sıklığı açısından karşılaştırıldığında Grup 1'deki olguların Grup 2'deki olgulara göre belirgin olarak daha fazla fototerapi gereksinimleri olmuştur. Bu durum istatistiki açıdan da anlamlı olarak saptanmıştır ( $p=0,009$ ) (Tablo-13).

**Tablo 13:** Gestasyonel yaş ile fototerapi arasındaki ilişki.

Gestasyonel yaş	Fototerapi	
	Aldı	Almadı
<b>Grup 1</b>	35 (%16,6)	173 (%83,4)
<b>Grup 2</b>	88 (%11,1)	703 (%88,9)
<b>P değeri</b>	<b><u>P=0,009</u></b>	

**Tablo-14:** Grup 1 olgularda şiddetli hiperbilirubinemi gelişimi için oluşturulan persentile dayalı risk bölgesinde taburculuk öncesi TSB değerinin tahmin yeteneği.

Risk bölgesi	Total	Fototerapi		Post test olasılık	Sens	Spes	LR+	LR-	LR+§
		aldı	Almadı						
Yüksek risk bölgesi	13	6	7	1/3	51	97,4	19,6	5	2/3
Orta-yüksek risk bölgesi	45	13	32	1/8	84	82	4,6	5,1	1/9
Orta-düşük risk bölgesi	62	12	50	1/51	94,3	68,6	3	12	1/50
Düşük risk bölgesi	90	5	85	1/78	100	31,6	1,4	31	0

Grup 1'deki olgular taburculuk öncesi TSB değerine göre buldukları risk bölgesinin fototerapi alımına etkisi açısından değerlendirildi. Yüksek risk bölgesinde bulunan 13 olgunun 6'sı fototerapi alırken bu bölgenin en yüksek spesifiteye (%97,4) ve en düşük sensitiviteye (%51) sahip olduğu görüldü. Post test olasılık oranının yine en yüksek olarak saptandığı (1/3) bölge yüksek risk bölgesiydi. Yine bu bölgenin LR + oranı en yüksek (19,6) olan bölge olurken ve LR – oranı en düşük (5) olan bölge olarak saptandı. Sensitivitenin, yüksek risk bölgesinden düşük risk bölgesine doğru ilerledikçe arttığı ve düşük risk bölgesinin en yüksek sensitiviteye (%100) sahip olduğu görüldü. Spesifitenin ise, yüksek risk bölgesinden düşük risk bölgesine doğru ilerledikçe azaldığını ve düşük risk bölgesinin en düşük spesifiteye (%31,6) sahip olduğunu, yüksek risk bölgesinin ise en yüksek spesifiteye sahip olduğunu tespit ettik. LR + oranları da benzer şekilde yüksek risk bölgesinden düşük risk bölgesine doğru ilerledikçe azalarak en düşük (1,4) seviyeleri düşük risk bölgesinde tespit edildi. LR – oranlarının ise en yüksek (31) olduğu bölge düşük risk bölgesi olarak saptandı. Post test olasılık değeri ise yine yüksek risk bölgesinde en yüksek değere (1/3) sahipken düşük risk bölgesinde sıfır olarak tespit edildi (Tablo-14).

**Tablo-15:** Grup 2 olgularda şiddetli hiperbilirubinemi gelişimi için oluşturulan persentile dayalı risk bölgesinde taburculuk öncesi TSB değerinin tahmin yeteneği.

Risk bölgesi	Total	Fototerapi		Test sonrası olasılık	Sens	Spes	LR+	LR-	LR+§
		Aldı	Almadı						
Yüksek risk bölgesi	22	9	13	2/5	49,7	98,2	27,6	1,9	3/5
Orta-yüksek risk bölgesi	141	31	110	1/8	89	74	3,4	6,7	1/9
Orta-düşük risk bölgesi	305	41	264	1/47	96,1	61,6	2,5	15,7	1/48
Düşük risk bölgesi	302	7	295	1/82	100	33,2	1,5	33	0

Grup 2 olgular taburculuk öncesi TSB değerine göre buldukları risk bölgesinin fototerapi alımına etkisi açısından değerlendirildi. Yüksek risk bölgesinde bulunan 22 olgunun 9'u fototerapi alırken bu bölgenin en yüksek spesifiteye (%98,2) ve en düşük sensitiviteye (%49,7) sahip olduğu görüldü. Post test olasılık oranının yine en yüksek olarak saptandığı (2/5) bölge yüksek risk bölgesiydi. Yine bu bölgenin LR + oranı en yüksek (27,6) olan bölge olurken ve LR – oranı en düşük (1,9) olan bölge olarak saptandı. Sensitivitenin, yüksek risk bölgesinden düşük risk bölgesine doğru ilerledikçe arttığı ve düşük risk bölgesinin en yüksek sensitiviteye (%100) sahip olduğu görüldü. Spesifitenin ise, yüksek risk bölgesinden düşük risk bölgesine doğru ilerledikçe azaldığını ve düşük risk bölgesinin en düşük spesifiteye (%33,2) sahip olduğunu, yüksek risk bölgesinin ise en yüksek spesifiteye sahip olduğunu tespit ettik. LR + oranları da benzer şekilde yüksek risk bölgesinden düşük risk bölgesine doğru ilerledikçe azalarak en düşük (1,5) seviyeleri, düşük risk bölgesinde tespit edildi. LR – oranlarının ise en yüksek (33) olduğu bölge düşük risk bölgesi olarak saptandı. Post test olasılık değeri ise yine yüksek risk bölgesinde en yüksek değere (2/5) sahipken düşük risk bölgesinde sıfır olarak tespit edildi (Tablo-15).

Fototerapi alan hastaların ilk 24 saatteki STB düzeylerine bakılacak olursa grup 1'deki hastalarda ortalama STB değeri 6,02 mg/dl iken grup 2'deki hastalarda bu değer 7,13 mg/dl olarak saptandı. Totalin ortalama değeri ise 6,61 mg/dl olarak saptandı.

İlk 72 saatte fototerapi alan hastaların %39,7'sini grup 1 hastalar oluşturmaktayken %60,3'ünü grup 2 hastalar oluşturmaktaydı.

**Tablo-16:** Grup 1'deki bebeklerin Bhutani persentili ve fototerapi alımına göre dağılımı.

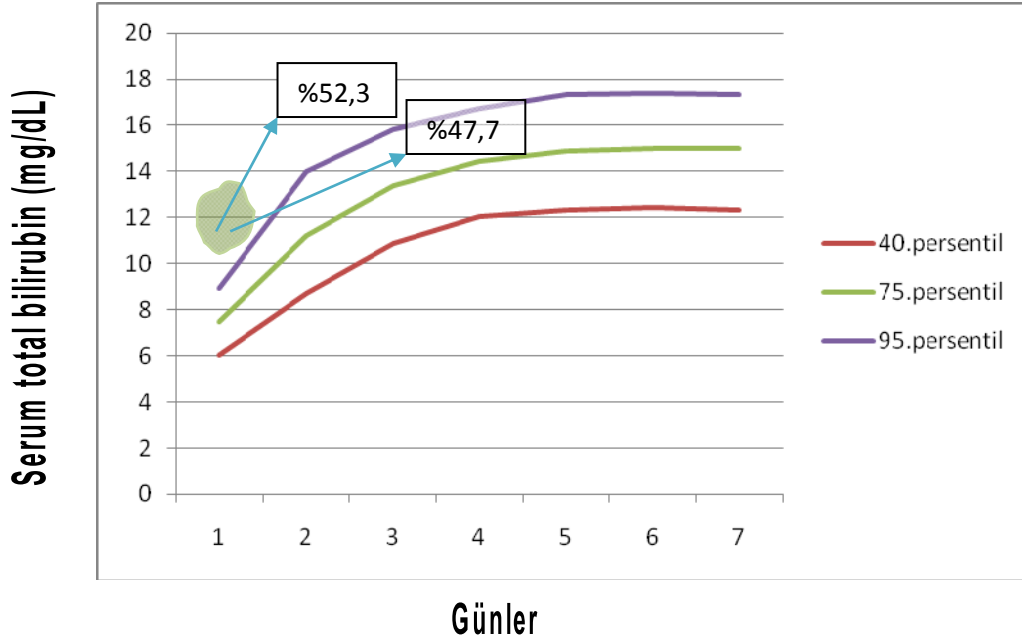
Risk Bölgesi	Fototerapi (+)		Fototerapi (-)		Total	
	n	%	n	%	n	%
Yüksek	6	46,1	7	53,9	13	6,2
Orta yüksek	13	28,8	32	71,2	45	21,4
Orta düşük	12	19,3	50	80,7	62	29,6
Düşük	4	4,4	86	95,6	90	42,8
Total	35	16,6	175	83,4	210	100

Grup 1'deki olgular Maisels ve ark.'nın (5) hazırladığı bilirubin nomogramına göre değerlendirildiğinde; bebeklerin 13 (%6,2)'ü yüksek risk bölgesinde yer alırken izlemde bu olguların 6 (%46,1)'sı fototerapi amaçlı hastaneye yatırıldı. Orta yüksek risk bölgesinde saptanan 45 (%21,4) olgunun 13 (%28,8)'ünde, izlemde fototerapi uygulaması gerektirecek serum total bilirubin değerleri tespit edildi. İzlemde orta düşük risk bölgesinde yer alan 62 olgunun 12 (%19,3)'sine fototerapi verilirken 90 (%42,8) olgudan oluşan düşük risk bölgesindeki olguların sadece 4 (%4,4)'ü fototerapi aldı (Tablo-16).

**Tablo-17:** Grup 2'deki bebeklerin Bhutani persentili ve fototerapi alımına göre dağılımı.

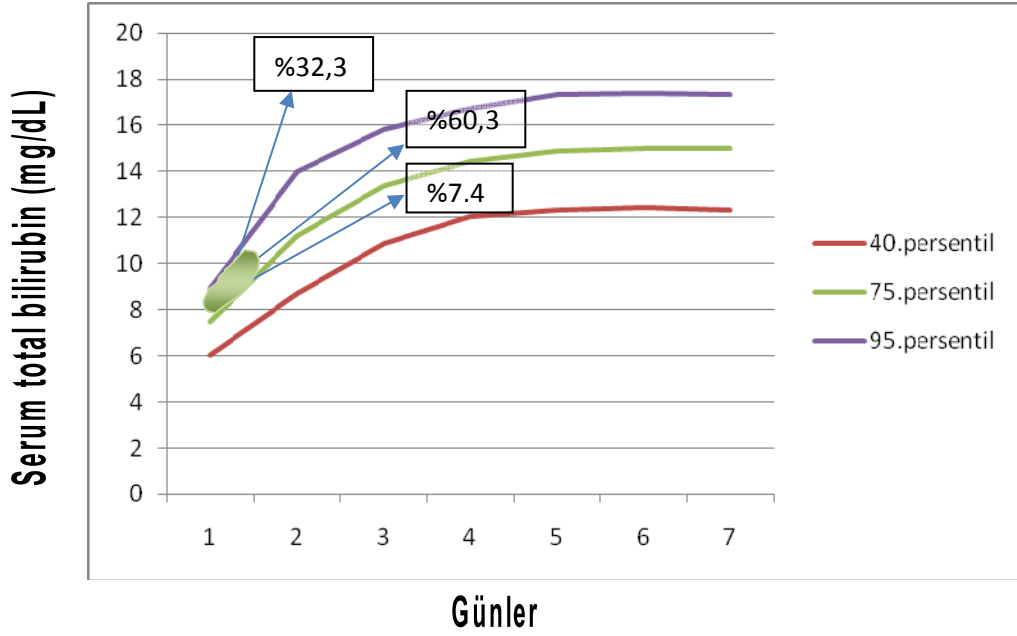
Risk Bölgesi	Fototerapi (+)		Fototerapi (-)		Total	
	n	%	N	%	n	%
Yüksek	9	40,9	13	50,1	22	2,8
Orta yüksek	31	21,3	114	78,7	145	18,3
Orta düşük	41	13,1	270	86,9	311	39,4
Düşük	7	2,2	305	97,8	312	39,5
Total	88	11,1	175	88,9	790	100

Grup 2'deki olgular Bhutani ve ark.'nın (4) hazırladığı bilirubin nomogramına göre değerlendirildiğinde; bebeklerin 22 (%2,8)'si yüksek risk bölgesinde yer alırken izlemde bu olguların 9 (%40,9)'u fototerapi amaçlı hastaneye yatırıldı. Orta yüksek risk bölgesinde saptanan 145 (%18,3) olgunun 31 (%21,3)'ünde, izlemde fototerapi uygulaması gerektirecek serum total bilirubin değerleri tespit edildi. Yine bu olgulardan orta düşük risk bölgesinde yer alan 311 (%39,4) olgunun 41 (13,1)'ine fototerapi verilirken 312 (%39,5) bebekten oluşan düşük risk bölgesindeki olguların sadece 7 (%2,2)'si fototerapi aldı (Tablo-17).



**Şekil-17:** Grup 1'de yüksek risk bölgesinde bulunan olguların sonuçları.

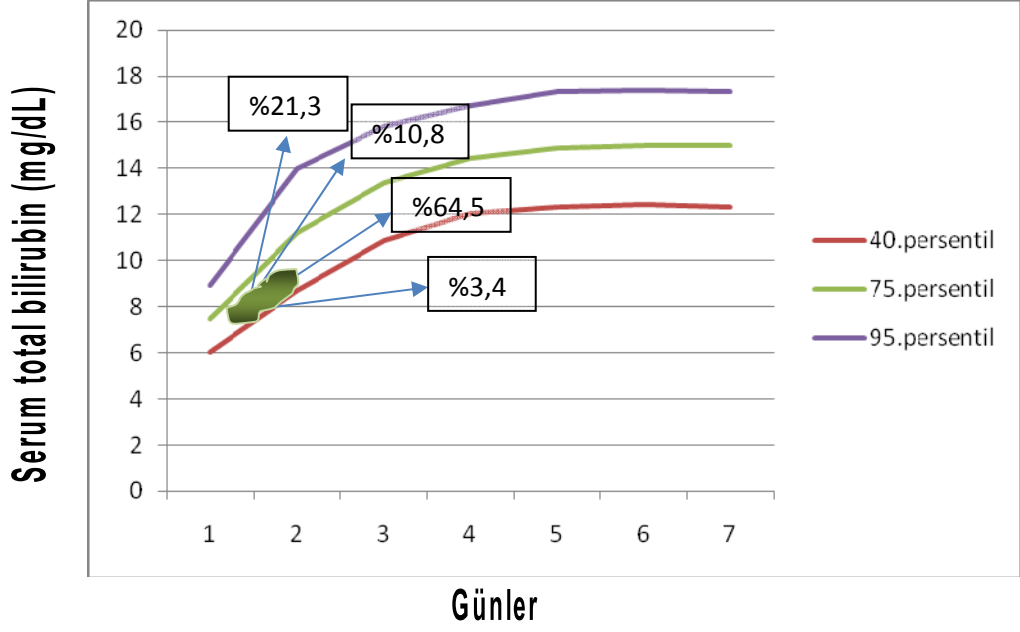
Olguların TSB değerleri; postnatal ilk 7 günlük periyotta Maisels ve ark.'nın (5) oluşturduğu nomograma göre, yerine konularak değerlendirildiğinde, grup 1 olguların; 13 (grup 1 olguların %6,2'si)'ü 24. saatte yüksek risk bölgesinde (95 persentilin üzerinde) iken izlemde bu olguların %53,9'u bir alt bölge olan orta yüksek risk bölgesine geçmiştir (Şekil-17).



**Şekil-18:** Grup 1’de orta yüksek risk bölgesinde bulunan olguların sonuçları.

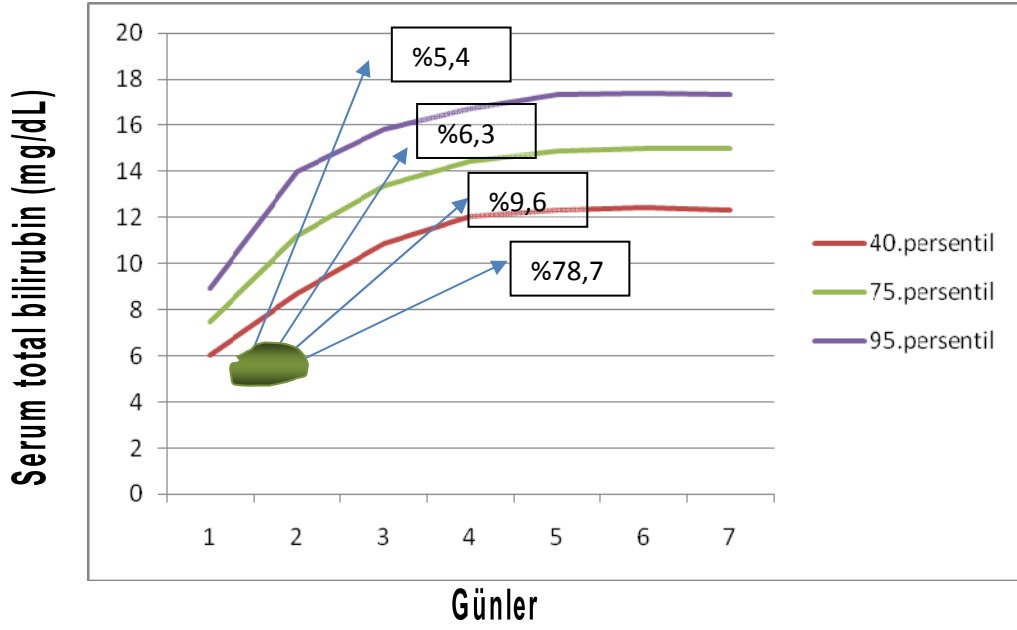
Grup 1 olguların TSB değerleri; postnatal ilk 7 günlük periyotta Bhutani ve ark.’nın (5) oluşturduğu nomograma göre, yerine konularak değerlendirildiğinde, yüksek orta risk bölgesindeki (75p ile 95p arasındaki alan) 45 (total olgunun %21,4’ü) olgunun izlemde, %32,3’ü bir üst bölge olan yüksek risk bölgesine geçerken %7,4’ü bir alt bölge olan orta düşük risk bölgesinde saptandı. Bu olguların %60,3’ü yine aynı risk bölgesi olan orta yüksek risk bölgesinde kalmaya devam etmiştir (Şekil-18).





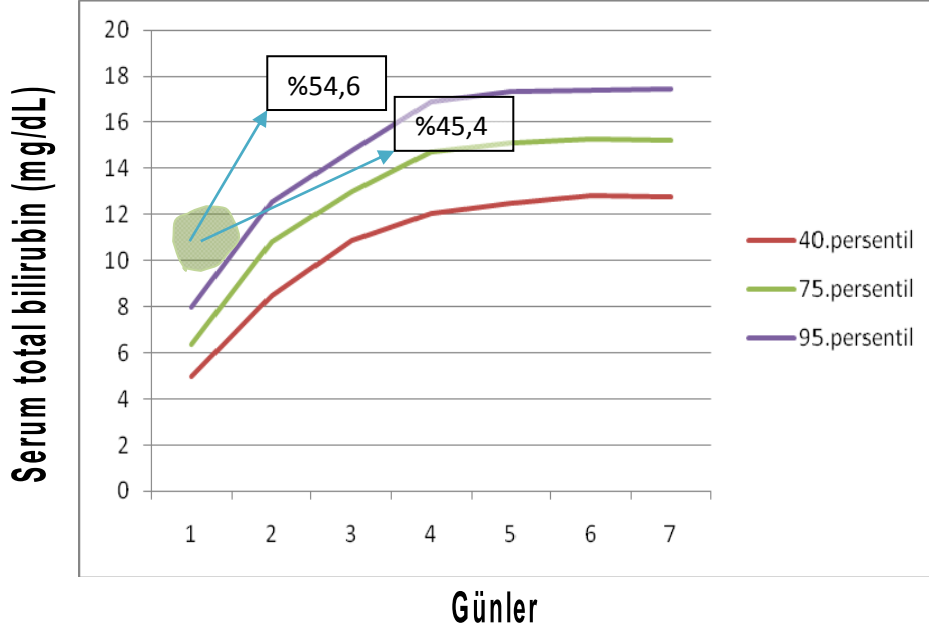
**Şekil-19:** Grup 1'de orta düşük risk bölgesinde bulunan olguların sonuçları.

Orta düşük risk bölgesindeki 62 (grup 1 deki total olgunun %29,5'u) olgunun izlemde %2,3'ü yüksek risk bölgesine geçerken %10,8'i bir üst bölge olan orta yüksek risk bölgesinde saptanmıştır. Olguların %64,5'u yine aynı bölge olan düşük orta risk bölgesine kalmaya devam ederken %3,4 olgu ise bir alt bölge olan düşük risk bölgesinde tespit edilmiştir (Şekil-19).



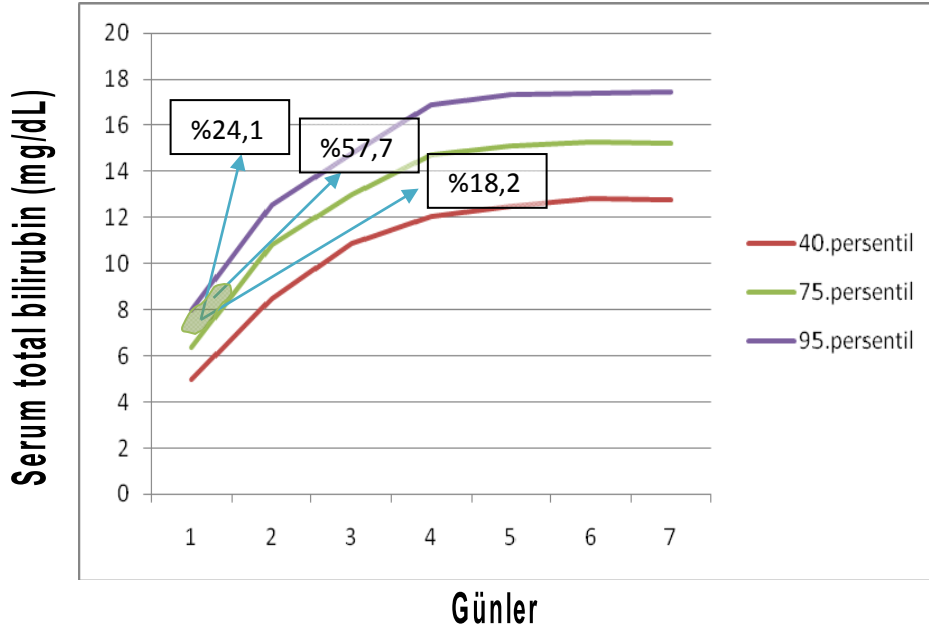
**Şekil-20:** Grup 1'de düşük risk bölgesinde bulunan olguların sonuçları.

İzlemde düşük risk bölgesinde yer alan 90 (total olgunun %42,8'i) olgunun %5,4'ü yüksek risk bölgesine kayarken %6,3 olgu orta yüksek risk bölgesinde saptandı. Yine bu olguların %9,6 sı bir üst bölge olan orta düşük risk bölgesine geçerken %78,7 olgu yine aynı bölge olan düşük risk bölgesinde tespit edildi (Şekil-20).



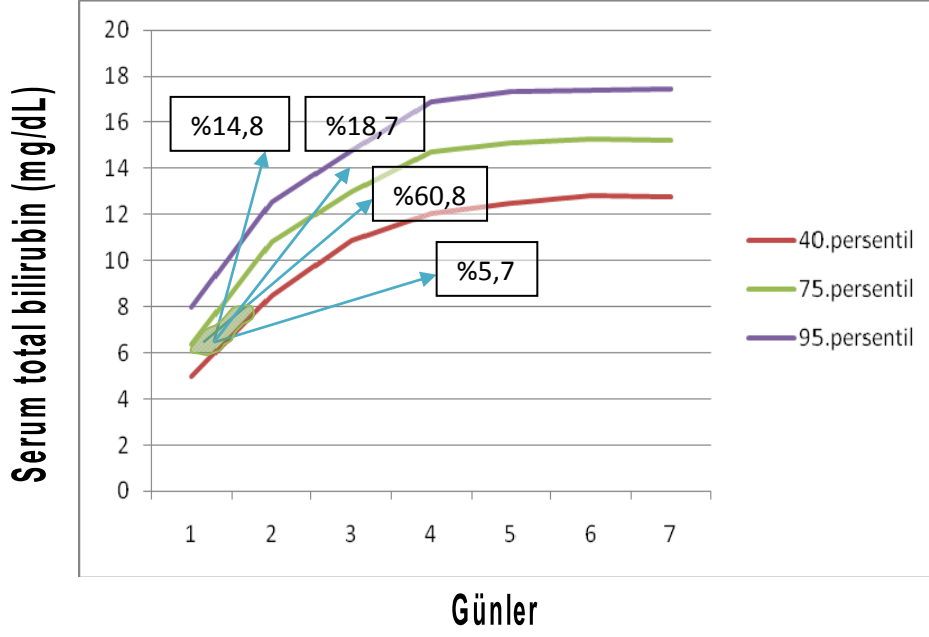
**Şekil 21:** Grup 2'de yüksek risk bölgesinde bulunan olguların sonuçları.

Olguların TSB değerleri; postnatal ilk 7 günlük periyotta Maisels ve ark.'nın (5) oluşturduğu nomograma göre, yerine konularak değerlendirildiğinde, grup 2 olguların; 22 (grup 2 olguların %2,8'i)'si 24. saatte yüksek risk bölgesinde (95 persentilin üzerinde) iken izlemde bu olguların %45,4'ünün bir alt bölge olan orta yüksek risk bölgesine geçtiği görülmüştür. Yüksek risk bölgesindeki olguların %54,6'sının ise aynı risk bölgesinde kalmaya devam ettiği saptanmıştır (Şekil-21).



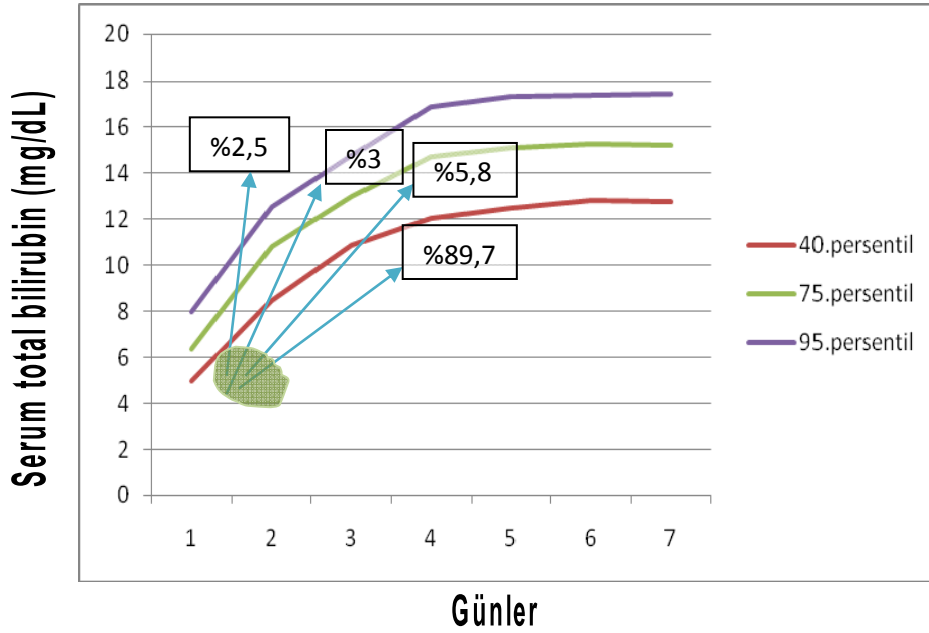
**Şekil-22:** Grup 2’de orta yüksek risk bölgesinde bulunan olguların sonuçları.

Yüksek orta risk bölgesinde (75p ile 95p arasındaki alan) yer alan 145 (total olgunun %18,3’ü) olgunun izlemde, %24,1’i bir üst bölge olan yüksek risk bölgesine geçerken %18,2’si bir alt bölge olan orta düşük risk bölgesinde saptandı. Bu olguların %57,7’si yine aynı risk bölgesi olan orta yüksek risk bölgesinde kalmaya devam etmiştir (Şekil-22).



**Şekil-23:** Grup 2’de orta düşük risk bölgesinde bulunan olguların sonuçları.

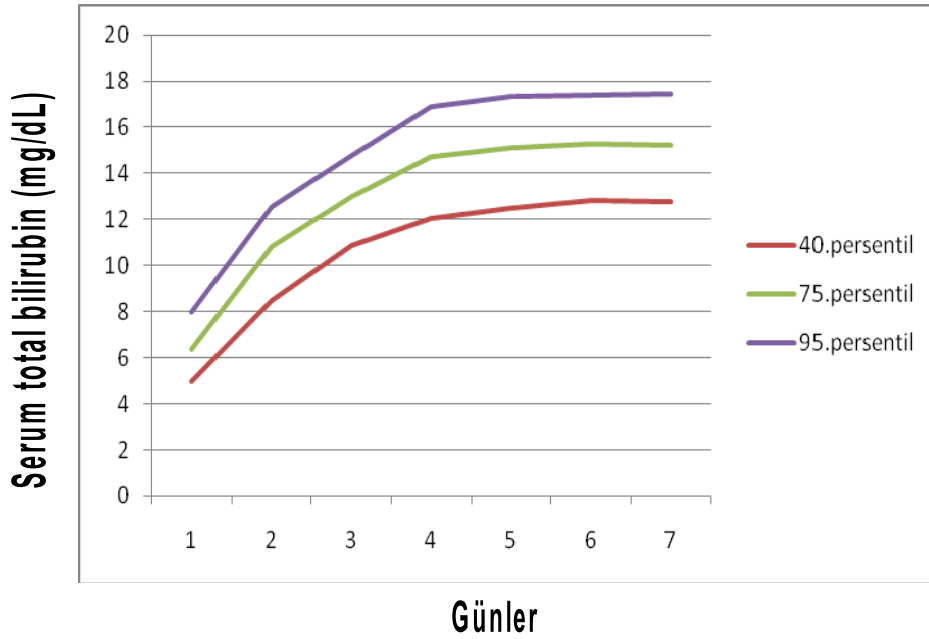
Orta düşük risk bölgesindeki 311 (total olgunun %39,4’ü) olgunun izlemde %14,8’i yüksek risk bölgesine geçerken %18,7’si bir üst bölge olan orta yüksek risk bölgesinde saptanmıştır. Olguların %60,8’i yine aynı bölge olan düşük orta risk bölgesine kalmaya devam ederken %5,7 olgu ise bir alt bölge olan düşük risk bölgesinde tespit edilmiştir (Şekil-23).



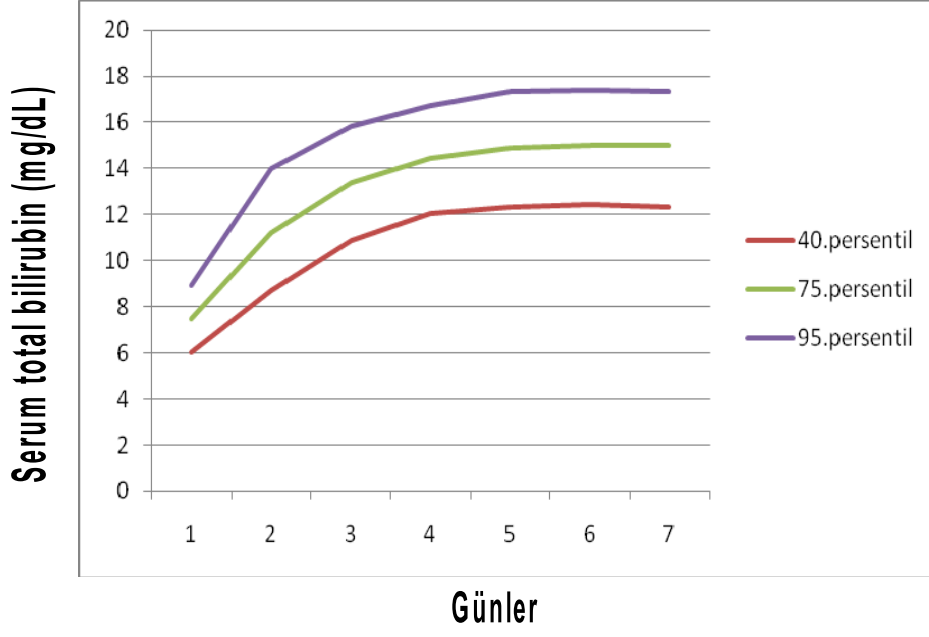
**Şekil-24:** Grup 2’de düşük risk bölgesinde bulunan olguların sonuçları.

İzlemede düşük risk bölgesinde yer alan 312 (total olgunun %39,5'u) olgunun %2,5'u yüksek risk bölgesine kayarken %3 olgu orta yüksek risk bölgesinde saptandı. Yine bu olguların %5,8'i bir üst bölge olan orta düşük risk bölgesine geçerken %89,7 olgu yine aynı bölge olan düşük risk bölgesinde tespit edildi (Şekil-24).

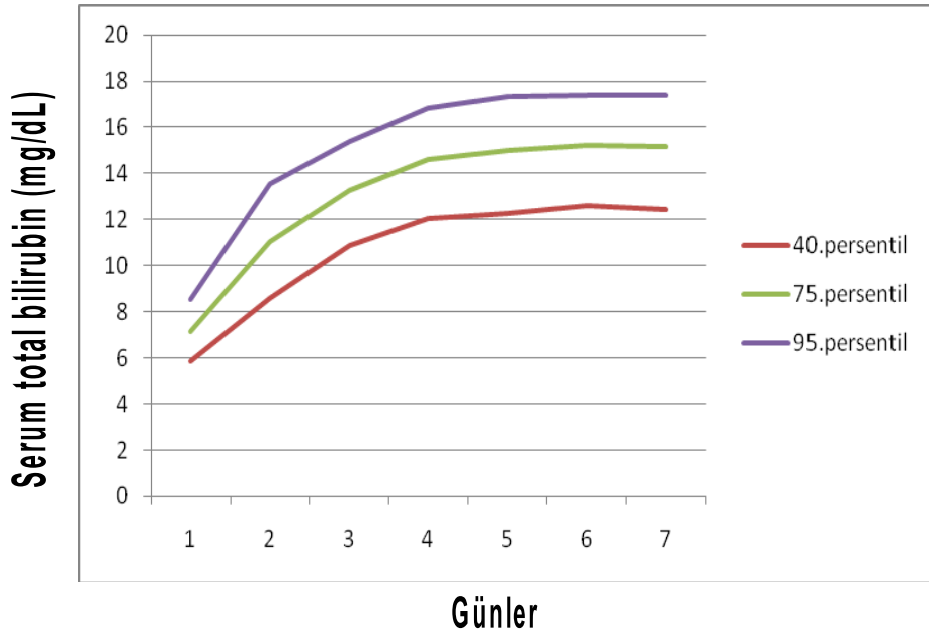
Saate özel serum total bilirubin değerlerine dayanılarak grup 1, grup 2 yeni doğanlar için şiddetli hiperbilirubinemi gelişimi açısından ayrı ayrı ve ortak risk bölgeleri oluşturuldu. 95. persentil eğrisinin üzerinde kalan alan yüksek risk bölgesini, 75. persentil eğrisi ile 95. persentil eğrisi arasında kalan alan yüksek orta risk bölgesini, 75. persentil eğrisi ile 40. persentil eğrisi arasında kalan alan düşük orta risk bölgesini ve 40. persentil eğrisinin altında kalan alan ise düşük risk bölgesini oluşturmaktadır (Şekil 25-27).



Şekil-25: Term bebeklerde bilirubin nomogramı.



Şekil-26: Preterm bebeklerde bilirubin nomogramı.



Şekil-27: Tüm bebeklerde ortak bilirubin nomogramı.

**Tablo 18:** 2004-2011 yılları arasında hastanemizde kan değişimi yapılan olguların dağılımı:

Yıllar	Toplam	Kan değişimi nedenleri			Doğum yeri	
		Rh uyumsuzluğı	ABO uyumsuzluğı	Diğer	Hastanemiz	Dış merkez
2004	6	0	0	6	4	2
2005	13	3	5	5	7 (2)	6
2006	4	2	0	2	2 (1)	2
2007	3	1	0	2	0	3
2008	11	4	3	4	4 (1)	7
2009	3	1	0	2	1 (0)	2
2010	3	3	0	0	3 (0)	0
2011	0	0	0	0	0	0

Hastanemizde doğup da Rh uygunsuzluğu olmayan vaka sayısı parantez içerisinde belirtildi.

Hastanemizde 2004-2011 yılları arasında kan değişimi uygulanan bebek sayısı ve kan değişimi uygulanma nedenleri tabloda belirtildi. Bu yıllar arasında toplam 43 bebeğe kan değişimi yapıldığını tespit ettik. Kan değişimi uygulanan olgular; Rh ve ABO uygunsuzluğu nedeniyle kan değişimi uygulanan olgular ve diğer nedenlere bağlı (hemolitik olmayan) kan değişimi uygulanan olgular olmak üzere gruplandırıldı. Hastanemizde doğan ve kan değişimi yapılan bebeklerde Rh ve ABO uygunsuzluğu dışı kan değişimi uygulanan bebek sayısı parantez içinde belirtildi. Hastanemizde kan değişiminin, 2009-2011 yılları arasında toplan 6 kez yapıldığı ve bu olguların 4'ünde neden Rh uygunsuzluğu iken 2'sinde diğer nedenlere bağlı olarak kan değişimi yapıldığı saptandı. Bu Rh uygunsuzluğu nedeniyle kan değişimi yapılan olguların tamamı hastanemizde doğmuş olan olgulardı. Diğer nedenlere bağlı kan değişimi yapılan olgular ise dış merkezlerden sevk edilmişti. Hastanemizde 2009-2011 yılları arasında doğan ve izlem



kriterlerimize uygun olarak takip edilen hiçbir bebekte kan değişimi uygulanmadığını tespit ettik (Tablo-18).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Sarılık, yenidoğan döneminde sık görülmesine rağmen hangi bebeklerin sekel açısından riskli olduğuna ve hangilerinin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek büyük önem taşımaktadır. Sağlıklı term bebeklerde anlamlı hiperbilirubinemi gelişimini, tahmin ettirecek kritik serum total bilirubin düzeyini saptamak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmaların bazılarında yaşamın ilk 24 saatindeki bilirubin esas alınmıştır (1-4).

Alpay ve ark. (94), anlamlı hiperbilirubinemi gelişen term bebeklerin hepsinde yaşamın ilk 24 saatinde kritik bilirubin düzeyi eşiğinin 6 mg/dl olduğunu bildirmiştir. Fakat yine aynı çalışmada, izleyen günlerde saatlik bilirubin nomogramını kullanmamışlardır.

Tehlikeli hiperbilirubinemi önlemek için tüm bebeklerde taburculuktan önce ciddi hiperbilirubinemi riski açısından sistemik değerlendirme yapılması ve uygun taburculuk zamanına dayalı takibinin ve risk değerlendirmesinin sağlanması en önemli iki noktadır. National Quality Forum 2002'de, kernikterusu "ciddi raporlanması gereken olay" olarak sınıflandırmayı önermiştir. Uygun monitörizasyon, gözetim ve müdahale ile bu yıkıcı durumun önlenmesi gerekmektedir. Çünkü kernikterus, ciddi ve kalıcı nörolojik hasarlarla karakterize yıkıcı bir durumdur ve yayınlanan raporlar bize bu vakaların çoğunun önlenebilir olduğunu göstermektedir (95).

Son yapılan çalışmaların sonuçlarına göre bir değerlendirme yapılacak olursa, artık klinikte daha fazla sarılıklı bebekle karşılaşmakta ve normal popülasyondaki total serum bilirubin değerlerinin eskisine göre belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmektedir (3, 96).

Bebeklerin şiddetli hiperbilirubinemi gelişimi açısından değerlendirilirken mutlaka doğum haftalarının da göz önünde bulundurulması gerekmektedir (96).

Bhutani ve Johnson (96), sağlıklı term bebekler gibi değerlendirilen geç preterm bebeklerde kernikterus gelişimi ile ilgili yaptıkları çalışmada, geç preterm bebeklerde bilirubine bağlı gelişen nörolojik disfonksiyonun

insidansının yüksek olduğunu belirtmektedirler. Bunun da bebeklerin biyolojik hassasiyetinden ziyade geç preterm bebeklerin sayısının giderek artması ve buna bağlı olarak da hekimlerin bu bebekleri term bebek gibi değerlendirme yanlılığına düşmesine bağlamaktadırlar. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu şekilde  $\geq 38$  hafta bebeklerin fototerapi ihtiyacı 35-37<sup>+6</sup> hafta bebeklerinkine göre daha düşük olarak saptanmıştır.

Keren ve ark.'nın (97) yaptığı çalışmada önemli hiperbilirubineminin risk faktörlerinin değerlendirilmesi için klinik risk faktörleri veya çıkış öncesi bilirubin değerlerinin kullanıldığı stratejilerin benzer prediktif doğruluğına sahip olduğu ortaya konulmuştur. En isabetli risk değerlendirme stratejisi olarakta hem taburcu olmadan önceki bilirubin değerlerini hem de klinik risk faktörlerinin (özellikle gestasyonel hafta) birlikte değerlendirilmesini önermişlerdir.

Maisels ve ark.'nın (98) yayınladığı bir derleme kernikterusun halen batı dünyasında da görülmekte olduğunu desteklemektedir. Maisels ve ark'ları kernikterusun aşırı bilirubin düzeyleri ile ilişkili olduğunu, sağlıklı ve anne sütü ile beslenen çocuklarda da görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Kernikterus, serebral palsinin diğer sebepleri ile karşılaştırıldığında 1/40000-1/150000 canlı doğumda bir olan insidansı ile göreceli olarak nadir bir durumdur.

Kernikterus, yenidoğanlarda 20 mg/dl den daha yüksek bilirubin düzeylerinde oluşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1992-2002 yılları arasında yayımlanan ulusal resmi kayıtlara göre sadece 90 kernikterus vakasının olduğu belirtilmiştir. Kaliforniya'da 1995-1996 yılları arasında doğan 50000 den fazla sayıdaki yenidoğan değerlendirilmiştir. Newman ve ark.'nın (45) yaptığı bu çalışmada %2 yenidoğanın total serum bilirubin değerleri 20 mg/dl'den daha yüksek saptanırken %0,15 bebeğin total serum bilirubin düzeyi 25 mg/dl'den daha yüksek ve %0,01 yenidoğanın total serum bilirubin düzeyleri ise 30 mg/dl'den daha yüksek olarak saptanmıştır. Ne hiperbilirubinemi ne de kernikterus bildirim zorunlu hastalıklar olmadığından dolayı bu bilgiler çok efektif olarak kabul edilmemekte ve kernikterusun bu tespit edilen vakalardan daha fazla oranda görüldüğü düşünülmektedir.

Dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında ilk sırada Amerika Birleşik Devletleri (%27), ikinci sırada Singapur (%19) ve üçüncü sırada Türkiye'nin (%16) bulunması ülkemizde yenidoğan sarılığı üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir (3).

Türkiye'de Gülten Erkin ve ark.'nın (78) 2008 yılında, serebral palsili 625 hastada risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada kernikterus oranı %17,1 olarak saptanmıştır. Yine serebral palsili olgularda prognozun belirlenmesi amacıyla 2010 yılında Adana'da Gülen Gül Mert ve Şakir Altunkaya'nın (99) yaptığı benzer bir çalışmada ise bu oran %14,3 olarak saptanmıştır.

STB değeri ile kernikterus gelişimi arasında kuvvetli bir bağ vardır. Yurt dışında 2004 yılında Rh uygunsuzluklu hastalarda kernikterus oranları değerlendirilmiş ve bu çalışmalarda STB değeri 19-24 mg/dl iken kernikterus gelişme oranı %8, STB değeri 25-35 mg/dl iken %33, STB değeri 30-40 mg/dl iken kernikterus gelişme oranı %73 olarak bildirilmiştir (100, 101).

Bu tablonun engellenmesi ve zamanında bir tedavinin başlanabilmesi amacıyla dünyanın her yerinde sarılık takibinde hekimlerin kullanabileceği ortak evrensel bir takip rehberi oluşturmak için çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmalar içerisinde en önemlisi Bhutani ve ark.'nın (4), 1999 yılında yayınladıkları bir çalışmadır ve 2009'da bu çalışmayı revize etmişlerdir. Bu çalışmada 2840 bebeğin total serum bilirubin düzeyi değerlendirilmiş ve 95. persantil değerini 17,8 mg/dl olarak bulmuşlardır. Daha önce ülkemizde Sarıcı ve ark.'nın (102), 2004 yılında yayınladığı 365 bebekten oluşan benzer bir çalışmada da 95. persantil değeri 17,1 mg/dl olarak bulunmuştu. Bu iki çalışmaya benzer bir şekilde yapılan ve ülkemizde bu konuda yapılmış olan en geniş çalışma grubunu oluşturduk. Bin bebeğin dahil olduğu çalışmamızda ise bu değer diğer iki çalışma ile uyumlu olarak grup 1 olgularda 17,3 mg/dl, grup 2 olgularda ise 17,4 mg/dl olarak saptanmıştır.

Sarıcı ve ark.'nın (102) çalışmasında term ve terme yakın bebeklerde hiperbilirubineminin tahmininin gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu yüzden onlar 35-37 hafta arasındaki bebekler için günlük bilirubin nomogramını

oluşturmuşlardı. Nomogram term bebekleri içermiyordu. Biz, Bhutani ve ark.'nın (4) oluşturduğu nomogramlarının Türk çocuklarında etkinliğini göstermeyi amaçladık. Sensitivitesini, spesifitesini karşılaştırdığımızda da Bhutani ve ark.'na benzer figürler bulduk.

Bhutani ve ark.'nın (4) 1999 yılında yayınladıkları ve sonrasında 2009'da revize ettikleri çalışmalarda, hastaların yatış kriteri olarak total serum bilirubin değerinin 2 kez üst üste yüksek risk bölgesinde saptanması koşulu kabul edilmiş (5). Biz ise çalışmamızda olguların STB düzeyini, yatış nomogramına göre bir kez yüksek risk bölgesinde saptadığımızda yatırarak fototerapi verdik. Çünkü yüksek STB değerlerine sahip yenidoğanların beslenmelerinin bozulması nedeniyle STB seviyeleri daha da yükselme eğilimine geçmekte aynı zamanda da sosyal nedenler ve takip gücü nedeniyle 1 kez STB değeri yüksek risk bölgesinde saptanan hastalarımıza yatırarak tedavi vermeyi uygun bulduk. Bhuttani ve ark.'larının çalışmasında yüksek orta risk bölgesinde bulunan olguların izlemde; %12,9'u yüksek risk bölgesine geçerken, düşük-orta risk bölgesinde bulunan olguların %2,2 si yüksek risk bölgesine geçmiştir. Düşük risk bölgesindeki olguların ise hiç biri yüksek risk bölgesine geçmemiştir (4). Bizim çalışmamızda ise yüksek orta risk bölgesinde bulunan olguların 35 (%24,1)'i bir üst bölge olan yüksek risk bölgesine geçerken, orta düşük risk bölgesindeki 46 (%14,8)'sı yüksek risk bölgesine geçtiği saptandı. Düşük risk bölgesindeki olguların ise sadece 8 (%2,5)'i yüksek risk bölgesine ilerlemiş ve fototerapi verilmiştir.

Bhutani ve ark.'nın (4) çalışmasında fototerapi oranı %4,2 iken bizim çalışmamızdaki grup 2 vakaların fototerapi oranı %11,1 olarak tespit edildi. Bhutani ve ark.'nın (4) çalışması ile bizim çalışmamız arasında izlemde yüksek risk bölgesine geçen ve yatırılarak tedavi gören hasta yüzdeleri arasında anlamlı bir fark saptandı. Bu farkı, coğrafi ve irksal farklılıklara, bebeklerin hastaneden erken taburcu edilmesine, ailelerin anne sütü ile beslemedeki ısrarına ve buna bağlı gelişen kilo kaybına ve sosyokültürel düzeyin ülkemizde daha düşük olmasına bağladık.

Sarıcı ve ark.'nın (102) yaptığı çalışmada 35-37<sup>+6</sup> hafta doğanların izlemdeki fototerapi oranı %25,3 olarak saptanırken bizim çalışmamızda ise

%16,6 olarak tespit edildi. Yine aynı çalışmada  $\geq 38$  hafta doğan bebeklerin fototerapi alım yüzdesi %10,5 olarak saptanırken bizim çalışmamızda benzer şekilde %11,1 olarak saptandı. Grup 1 vakalarımızda fototerapi alım oranı Sarıcı ve ark.'nın (4) çalışmasına göre belirgin olarak düşük saptanırken grup 2 olgularımızda ise fototerapi alım yüzdesinde belirgin bir farklılık saptanmadı. Bu farklılık, Sarıcı ve ark.'nın (4) çalışmasındaki bebeklerin ortalama hematokrit değerinin bizim çalışmamıza göre daha yüksek olmasına ve coğrafi farklılıklara bağlanabilir.

Sarıcı ve ark.'nın (102) yaptığı çalışmada genel popülasyondaki fototerapi oranı %16,4 olarak saptanırken, bizim yaptığımız çalışmada ise %12,3 olarak saptadık. Bu sonucun, Sarıcı ve ark.'ninkinden farklı çıkmasının nedeni olarak Sarıcı ve ark.'nin çalışmasında yakın dönem olgu sayısının, total olgu sayısının neredeyse yarısını oluşturuyorken bizim çalışmamızda bu olguların sayısının, total olgu sayısının 1/4'inden daha azını oluşturmasına bağladık. Çünkü yakın dönem (grup 1) olguların fototerapi insidansı dönem (grup 2) olgulara göre diğer 2 çalışmada da olduğu gibi bizim çalışmamızda da belirgin yüksek saptanmıştı.

Biz de çalışmamızda Bhutani ve ark.'nın (4) ve Sarıcı ve ark.'nın (102) çalışmaları ile karşılaştırdığımızda benzer şekilde grup-1'deki olguların fototerapi alım yüzdesini grup-2'deki olgularla kıyasladığımızda daha yüksek olarak tespit ettik. Yine benzer şekilde grup 1 deki hastaların günlük ortalama STB değerlerinin grup 2 deki olgulara kıyasla daha yüksek olarak seyrettiğini saptadık. Bu farklılığı da Bhutani ve ark.'nın ve Sarıcı ve ark.'nın da belirttiği gibi grup 1 deki olguların grup 2 deki olgulara kıyasla daha düşük doğum ağırlığına sahip olmalarına ve sarılıkla ilgili kompensasyon mekanizmalarının daha yetersiz olmalarına ve görece olarak daha kötü bakılmalarına bağladık. Yine grup 1 ve grup 2 deki olgular demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında, Sarıcı ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde anlamlı bir fark saptamadık. Bu da olguların doğum haftaları arasında çok büyük fark olmamasına bağlandı (ortalama gestasyonel yaş: grup 1'de  $36,78 \pm 0,83$  iken grup 2'de  $39,20 \pm 0,91$  olarak saptandı).

Ayrıca çalışmamızda kaput suksadeneumlu hastaların normal populasyona göre daha yüksek oranda fototerapi gereksinimi olduğunu saptadık. Aynı zamanda bu farkı da istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Sefal hematumlu hastalarımızın fototerapi gereksinimi normal populasyona göre belirgin farklı çıkmadı. Bu da sefal hematumlu hastalarımızın sayısının az olmasına ve muhtemel hekimlerin fizik muayenesi sırasında kaput suksadenum olarak değerlendirdiği bazı hastalarda sefal hematomun da eşlik etmesi ihtimaline bağlandı. Yine diğer çalışmalara benzer şekilde sarılıklı kardeş öyküsü olanlarda, patolojik kilo kaybı saptanan olgularda da fototerapi alım oranı anlamlı olarak yüksek saptandı.

Sarıcı ve ark.'nın (102) yaptığı çalışma bizim çalışmamızla kıyaslandığında, olguların ilk 2 gündeki ortalama STB değerleri arasında belirgin farklılık gözlenmezken, 3. günden itibaren bizim çalışmamızdaki günlük ortalama STB değerlerinin Sarıcı ve ark.'nın çalışmasındaki değerlerden yaklaşık 1-1,6 mg/dl kadar daha yüksek olduğu saptandı. Bu da muhtemel coğrafik farklılıklara ve ailelerin genellikle anne sütü ile beslemede ısrarcı olmalarına ve ailelerin sosyokültürel düzeyinin bizim çalışmamızın yapıldığı bölgede daha düşük olmasına bağladık.

Yine Sarıcı ve ark.'nın (102) çalışmasında term bebeklerin serum bilirubin değerleri ~4 ile 5 gün yaşta bir plato oluşturduğunu ve sonrasında düşmeye başladığını saptamışlardır. Buna rağmen aynı çalışmada yakterme yakın yeni doğanların serum bilirubin değerleri yaşamlarının ilk günleri boyunca kademeli artmış ve ilk haftanın sonuna doğru yüksek kalma eğilimi gösterdiği tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda da Sarıcı ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde terme yakın olguların STB değeri ilk haftanın sonuna kadar artış eğilimi gösterirken term olguların platosu bizim çalışmamızda farklı olarak 6. günde oldu ve sonrasında azalmaya başladı.

Sarıcı ve ark.'nın (102) çalışmasında terme yakın bebek grubunda, hiperbilirubinemi gelişim riski ile ilişkili olabilecek hematokrit, doğum ağırlığı, gebelik yaşı, maternal yaş, Apgar skoru, cinsiyet, doğum şekli, besleme şekli, anne sigara kullanımı, annenin kronik hastalıkları, ilk haftanın sonunda neonatal sarılık ve anormal kilo kaybı ve kanamayı da içeren çeşitli

demografik karakteristikler ile ilişkili önemli hiperbilirubinemi geliştiren ve geliştirmeyen yeni doğanlar arasında önemli farklılıklar saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise Sarıcı ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak hematom veya kaput suksadeneumu olan ve patolojik kilo kaybı bulunan olgularda fototerapi alımı açısından anlamlı farklılık tespit ettik.

Maisels ve ark.'nın (103) yapmış olduğu bir çalışmada term ve terme yakın bebeklerin patolojik kilo kaybı açısından karşılaştırıldığında terme yakın bebeklerde patolojik kilo kaybını belirgin yüksek saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise Sarıcı ve ark.'nın (102) çalışmasına benzer şekilde patolojik kilo kaybı açısından term ve terme yakın grup arasında anlamlı sayılabilecek bir fark tespit etmedik.

Bilürubin düzeyleri taburcu olurken yüksek-orta ve yüksek risk bölgesinde olan bebekler daha fazla fototerapi aldı. Hiperbilirubinemi riski, azalan gestasyonel yaşla birlikte artmaktadır. Sarıcı ve ark. (102) term bebekleri, 35-37 haftalık bebeklerle karşılaştırdığında, artan gestasyonel yaşla birlikte azalan hiperbilirubinemi riskini yayınlamıştır (her gestasyon haftası için 0.6 kez). Bizim çalışmamızda ise gestasyon haftası ile ilgili olarak belirgin sabit bir oran saptayamamakla birlikte her gestasyon haftası için 0.7 kez riskin arttığını (risk faktörleri ekarte edilerek bakıldığında) söyleyebiliriz.

Çalışmamızda; doğum ağırlığı, cinsiyet, beslenme paterni, anlamlı kilo kaybı, gestasyonel yaş, risk zonu multipl lojistik regresyon testi ile analiz edildi ve Bhutani risk zonları anlamlı bulundu.

Çalışmamızda; 7 günlük bir periyotta risk faktörleri ve TSB değerlerinin Bhutani ve ark.'nın (4) oluşturduğu nomogramda yerine koyarak yapılan takipler sonucunda preterm ve term olgular için ayrı ayrı nomogramlar oluşturduk. Sonrasında da Bhutani ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde preterm ve term olguların izlemdeki TSB değerleri göz önüne alınarak ortak bir nomogram oluşturduk. Bu oluşturduğumuz nomogramları ayrı ayrı Bhutani ve ark.'nın oluşturmuş olduğu nomogram ile karşılaştırdık. Bhutani ve ark.'nın oluşturduğu nomogramda STB değerleri ile bizim oluşturduğumuz nomogramdaki 40., 75. ve 95. persentillerdeki günlük STB değerleri tek tek karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda STB



değerleri arasında en fazla 0,4 mg/dl lik bir fark tespit edildi. Bu farklılık sonucunda; risk bölgesi değişecek olgu sayısının, olguların takibi ve şiddetli hiperbilirubinemi gelişiminin izlemi bakımından istatistiki açıdan anlamlı bir fark oluşturacak düzeyde olmadığını tespit ettik. Yine terme yakın bebekler için elde ettiğimiz nomogramı, Sarıcı ve ark.'nın (102) oluşturmuş olduğu nomogram ile karşılaştırdık. Sarıcı ve ark.'nın oluşturduğu nomogramdaki persentiller farklı olduğundan dolayı bu karşılaştırmayı daha çok eğrinin 95. persentilini temel alarak yaptık ve nomogramımızla karşılaştırdığımızda STB değerleri arasında en fazla 0,3 mg/dl lik bir fark tespit ettik. Bu farklılığın da diğer çalışma ile karşılaştırmamızdakine benzer bir şekilde, olguların takibi ve şiddetli hiperbilirubinemi gelişiminin izlemi bakımından istatistiki açıdan anlamlı bir fark oluşturacak düzeyde olmadığını saptadık.

Hastaların sarılık açısından izleminde Bhutani ve ark.'nın (4) yaptığı gibi hem term hem de terme yakın bebekler için tek bir nomogram kullanılabilir. Bizim nomogramımızla Bhutani ve ark.'nın nomogramı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen bu konuda evrensel bir birliktelik sağlamak için türk çocuklarının izleminde de Bhutani ve ark.'nın nomogramının kullanılabilceğini düşünüyoruz.

Son yıllarda ülkemizde sağlıkla ilgili büyük atılımlar yapılmış ve sonucunda da sağlık kuruluşlarında yapılan doğum oranlarında belirgin bir artış saptanmıştır. Türkiye genelinde; 2009 yılında sağlık kuruluşlarında yapılan doğum oranı %89 iken 2010 yılında bu oran %92'ye yükselmiştir. Sağlık kuruluşları dışında yapılan doğum oranı ise 2009 yılında %11 iken bu oran 2010 yılında %8'e gerilemiştir. Çalışmamızın yapıldığı Bursa şehrinin oranlarına bakıldığında: Sağlık kuruluşunda yapılan doğum oranı; 2009 yılında %99,44 iken 2010 yılında bu oran %99,55 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar, Türkiye geneli ile karşılaştırıldığında sağlık koşulları ve kişilerin sağlık hizmetlerine ulaşımı çalışmamızın yapıldığı Bursa şehrinde çok daha yüksek oranlarda saptanmıştır (104). Bursa'da doğumların %100'e yakın bir kısmının sağlık kuruluşlarında gerçekleştirilmesi, sağlık personeli, aile hekimleri ve çocuk doktorları sarılık ve izlemi konusunda yeterli bilinçlendirilir

ve bilgilendirilirse, bebeklerin sarılık açısından uygun izleminin gerçekleştirilebileğini düşündürmektedir.

Hastanemizde 2004-2011 yılları arasında toplam 43 olguda kan değişimi yapılmıştır. Kan değişimi yapılan olguların 22'sinde, kan değişimi nedeni olarak Rh ve ABO uyumsuzluğu tespit edilirken, 21 olguda kan değişimi, diğer nedenlere bağlı olarak uygulandı. Hastanemizde, 2009 yılından itibaren doğan tüm bebekler, Bhutani ve ark.'nın oluşturduğu nomograma ve izlem önerilerine göre takip edildi. Bu takip kriterleri uygulanmaya başlandıktan sonra, yenidoğan yoğun bakım kliniğimizde toplam 6 olguya Rh uygunsuzluğu nedeniyle kan değişimi yapılmıştır. Uygulamaya konulan bu takip kriterleri sonrasında, hastanemizde doğan bebeklerin izleminde kernikterus gelişimine yol açabilecek düzeyde STB değeri saptamadık. Sağlıklı term bebeklerde kan değişimi yapmaya neden olacak yükseklikte hiperbilirubinemi de saptanmamıştır. Ülkemizde term ve terme yakın bebeklerin bu kriterler doğrultusunda izlemi, kan değişimi ve kernikterus insidansını azaltacaktır.

Bu çalışma, term ve terme yakın türk çocuklarının izleminde, Bhutani'nin saat spesifik bilirubin nomogramının kullanılmasının, klinik anlamlı hiperbilirubinemiye ön görme açısından etkin olduğunu göstermiştir.

## **SONUÇ:**

Bu çalışma, term ve terme yakın türk çocuklarının izleminde, Bhutani'nin saat spesifik bilirubin nomogramının kullanılmasının, klinik anlamlı hiperbilirubinemiye ön görme açısından etkin olduğunu göstermiştir.

Her popülasyonun günlük serum total bilirubin değerlerinden oluşturulan bir nomogram, sarılık riskinin (yüksek, orta veya düşük) değerlendirilmesinde gerekli olup, ülkemizde bu konu ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır. Ülkemizin farklı bölgelerindeki merkezlerin katıldığı daha çok sayıda bebeği içeren çok merkezli çalışmalar yapılarak ülkemiz için uygun izlem stratejileri geliştirilmelidir.

Bu gerçekleşene kadar tüm bebeklerde taburcu olurken ya da ilk 24 saatte TSB düzeyi ölçülerek, Bhutani ve arkadaşlarının saat spesifik nomogramında risk zonu saptanarak izleme alınması uygun olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Watson RL. Hyperbilirubinemia. Crit Care Nurs Clin North Am 2009;21:97-120.
2. Watchko JF, Maisels MJ. Neonatal jaundice. Semin Neonatol 2002;7:101-103.
3. Ip S, Chung M, Kulig J, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 2004;114:130-153.
4. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy and near-term newborns. Pediatrics 1999;103:6-14.
5. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR and Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant  $\geq 35$  Weeks' Gestation: An Update with Clarifications. Pediatrics 2009;124:1193-8.
6. Oh W, Stevenson DK, Tyson JE, et al. Influence of clinical status on the association between plasma total and unbound bilirubin and death or adverse neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. Acta Paediatr 2010;99:673-8.
7. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Digestive system disorders. In: Piazza, AJ, Stoll BJ (eds). Nelson textbook of pediatrics. 18th edition. Philadelphia: WB Saunders Co. Press; 2000. 753-66.
8. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. Am J Dis Child 1969;118:454-8.
9. Neyzi O, Ertuğrul T. Yenidoğan Sarılığı. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. 402-20.
10. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. Neonatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000. 443-60.
11. Özalp İ. Yenidoğan Sarılıkları. Katkı Pediatri Dergisi 1995;16:744-59.
12. Alpay F. Sarılık. Yurdakök M, Erdem G (editörler). Neonatoloji Dergisi. 1. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. 559-78.
13. Tiribelli C, Ostrow JD. New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism. Report of the international bilirubin workshop. Hepatology 1990;11:303-13.
14. Oran O, Gürakan B. Bilirubin Metabolizması. Katkı Pediatri Dergisi 1995;16:667-9.
15. Wong RJ, DeSandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Fanoroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the fetus and infant. 8th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2006. 1419-66.
16. <http://www.themedicalbiochemistrypage.org/hemeporphyrin.html>.
17. Maisels MJ, Pathak A, Nelson NM, Nathan DG, Smith CA. Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. J Clin Invest 1971;50:1-8.

18. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds). *Avery's Disease of the Newborn*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998. 1033-1043.
19. Ayşenur Kavlu. Kliniğimiz yenidoğan ünitesine yatırılan indirekt hiperbilirubinemili olguların değerlendirilmesi. (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
20. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114;297-316.
21. Ahlfors CE, Wennberg RP. Bilirubin-albumin binding and neonatal jaundice. *Semin Perinatol* 2004;28:334-9.
22. Ahlfors CE, Marshall GD, Wolcott DK, et al. Measurement of unbound bilirubin by the peroxidase test using zone fluidics. *Clin Chim Acta* 2006;365:78-85.
23. Çoban A. Yenidoğanda Sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediatrici*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002. 402-21.
24. Crawford JM, Hauser SC, Goolan JL, et al. Formation, hepatic metabolism and congenital jaundice: A status report. *Semin Liver Dis* 1988;8:105-118.
25. Tiribelli C, Ostrow JD. New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism: report of the Second International Bilirubin Workshop. *Hepatology* 1990;11:303-13.
26. Ostrea EM.Jr, Ontengco EA, Tolia VA, Apostol E. The occurrence and significance of the bilirubin species, including delta bilirubin in jaundiced infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:511-6.
27. Blanckaert N, Schmitt R. Physiology and Pathophysiology of Bilirubin Metabolism. In: Zakim D, Boyer T (eds). *Hepatology*. 1st edition. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1982.
28. Van Den Bergh AAH, Müller P. Über eine direkte und indirekte diazoreaktion auf bilirubin; *Biochem Z* 1916;77-90.
29. Fleischner GM, Arias IM. Recent Advances in bilirubin formation, transport, metabolism and excretion. *Am J Med* 1970;49:576-85.
30. TW Wu, Dappen GM, Powers DM, et al. The Kodak EKTACHEM Clinical Chemistry slide for measurement of bilirubin in newborns: principles and performance. *Clin Chem* 1982;28:2366-72.
31. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 1994;15:422-32.
32. Kabakoğlu Ünsür E. Birinci gün bilirubin değerinin neonatal hiperbilirubinemi olgularının değerlendirilmesinde prediktif değeri. (Uzmanlık Tezi) İstanbul: Zeynep Kamil Doğumevi; 2007.
33. Hansen R. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. In: Maisels MJ, Watchko JF (eds). *Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics*. 5th edition. Singapore: Harward Academic Publishers; 2000. 3-20.
34. Maisels MJ. Neonatal Jaundice. In: Avery G, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology: Pathophysiology & Management of the*

- Newborn. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. 505-6.
35. MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Bilirubin. In: Taeusch WH, Ballard RA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. 995-1020.
  36. Stevenson DK, Dennery PA, Hintz SR. Understanding newborn jaundice. *Perinatol* 2001;1:521-4.
  37. Alonso EM, Whittington PF, Whittington SH, Rivard WA, Given G. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. *J Pediatr* 1991;118:425-30.
  38. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *AJDC* 1988;142:1065-9.
  39. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:770-4.
  40. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1989;360:101-7.
  41. Maisels JM. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG (eds), *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn*. 4th edition. Philadelphia: JB. Lippincott Company; 1994. 630-725.
  42. Notorianni L. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:20-36.
  43. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds). *Avery's Disease of the Newborn*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998. 995-1002.
  44. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 1998;101:995-8.
  45. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organisation. *Pediatrics* 1999;104:1198-203.
  46. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: Measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003;112:1264-73.
  47. Gourley R, Gourley MD, Kreamer B. Neonatal jaundice and diet. *Arch pediatr Adolesc Med* 1999;153:184-8.
  48. Piazza AJ, Stoll BJ. Breastfeeding, neonatal jaundice in newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition. Philadelphia: WB Saunders Co. Press; 2007. 760.
  49. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992;90:741-3.
  50. McDonagh AF. Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol* 1990;17:359-69.
  51. Blanchette V, Doyle J, Schmidt B, Zipursky A. Hematology. In: Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG (eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. 4th edition. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1994. 952-98.
  52. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the matür newborn. *Am Fmly Phys* 2002;65:599-606.

53. Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast fed infants. *Pediatrics* 1963;32:995-1001.
54. LM Gartner. Breastfeeding and jaundice. *J Perinatol* 2001;1:25-9.
55. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds). *Avery's Disease of the Newborn*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998. 1003-7.
56. Hamosh M. Breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:145-9.
57. Slusher TM, Vreman HJ, McLaren DW, Lewison LJ, Brown AK, Stevenson DK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and carboxyhemoglobin concentrations associated with bilirubin-related morbidity and death in Nigerian infants. *J Pediatr* 1995;126:102-8.
58. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 1986;78:837-43.
59. Lascari AD. 'Early'breast-feeding jaundice: clinical significance. *J Pediatr* 1986;108:156-8.
60. Gourley GR, Arend RA. B-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet* 1986;22:644-6.
61. Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast fed infants. *Pediatrics* 1963;32:995-1001.
62. Osborn LM, Reiff MI, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate. *Pediatrics* 1984;73:520-5.
63. Kivlihan C, James EJP. The natural history of neonatal jaundice. *Pediatrics* 1984;74:364-70.
64. Maisels MJ. Clinical rounds in the well-baby nursery: treating jaundiced newborns. *Pediatr Ann* 1995;24:547-52.
65. Forsyth JS, Donnet L, Ross PE. A study of the relationship between bile salts, bile salt stimulated lipase and free fatty acids in breast milk: normal infants and those with breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:205-10.
66. Gartner LM, Lee K, Moscioni AD. Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in the rat. *Pediatr* 1983;103:464-71.
67. Monaghan G, Mc Lennan A, McGeehan A, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr* 1999;134:441-6.
68. Maisels MJ, Gifford KL, Antle CE, Lieb GR. Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. *Pediatrics* 1988;81:505-11.
69. Bracci R, Bounocore G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic study of neonatal jaundice. *Acta Pediatr Scand* 1989;360:87-92.
70. Maisels MJ. Neonatal jaundice. In: Avery GB (ed). *Neonatology, pathophysiology and Management of the Newborn*. 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincott; 1981. 473-544.
71. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal Perinatal Medicine. Disease of the fetus and infants*. 7th edition. St.Louis: Mosby-Year Book; 1997. 1345-89.
72. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term infant: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992;89:809-18.

73. Fischer AF, Nakamura H, Uetani Y, Vreman HJ, Stevenson DK. Comparison of bilirubin production in Japanese and Caucasian infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:27-9.
74. Amin SB, Lamola AA. Newborn jaundice technologies: unbound bilirubin and bilirubin binding capacity in neonates. *Semin Perinatol* 2011;35:134-40.
75. Ogunlesi TA, Ogunfowora OB. Predictors of acute bilirubin encephalopathy among Nigerian term babies with moderate-to-severe hyperbilirubinaemia. *J Trop Pediatr* 2011;57:80-6.
76. Bhutani VK, Stevenson DK, Johnson L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Perinatol* 2011;35:101-13.
77. Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:157-63.
78. Erkin G, Unsal Delialioglu S, Ozel S, Culha C, Sirzai H. Risk factors and clinical profiles in Turkish children with cerebral palsy: analysis of 625 cases. *Int J Rehabil Res* 2008;31:89-91.
79. Volpe JJ. Bilirubin and brain injury. In: Volpe JJ (ed). *Neurology of the newborn*. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2001. 521-46.
80. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
81. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.
82. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate – glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 1998;46:21-6.
83. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1989;360:101-7.
84. Yurdakök M, Coşkun T. *Pediatric Yeni Bilgiler, Yeni Görüşler*. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 1995.
85. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M. Macrosomia in infants of insulin dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989;83:1029-34.
86. Brown AK, Kim MH, Wu PYK, et al. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:393-9.
87. Watchko JF. Exchange transfusion in the management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Maisels MJ, Watchko JF (eds). 5th edition. *Neonatal jaundice monographs in clinical pediatrics*. Singapore: Harwood Academic Publishers; 2000. 169-76.
88. Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition. Philadelphia: Saunders Comp; 2003. 592-6.



89. Trevett TN, Dorman K, Lamvu G, Moise KJ. Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:478-82.
90. Sato K, Hara T, Kondo T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune hemolytic jaundice due to blood group incompatibility. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:163-6.
91. Rubo J, Albrecht K, Lasch P, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1992;121: 93-7.
92. DeSandre GH, Wong RJ, Morioka I, Contag CH, Stevenson DK. The effectiveness of oral tin mesoporphyrin prophylaxis in reducing bilirubin production after an oral heme load in a transgenic mouse model. *Biol Neonate* 2006;89:139-46.
93. Kappas A. A method for interdicting the development of severe jaundice in newborns by inhibiting the production of bilirubin. *Pediatrics* 2004;113:119-23.
94. Alpay F, Sarici Ü, Tosuncuk D, Serdar MA, Inanç N, Gökçay E. The Value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000;106:2-16.
95. Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:129-35.
96. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in Late Preterm Infants Cared for as Term Healthy infants. *Semin Perinatol* 2006;30:89-97.
97. Keren R, Luan X, Friedman S, et al. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics* 2008;121:170-179.
98. Maisels MJ. Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus - not gone but sometimes forgotten. *Early Hum Dev* 2009;85:11:727-32.
99. Gül Mert G. Serebral Palsili Hastalarda Epilepsi Beraberliğini ve Epilepsi Prognozunu Etkileyen Faktörler (Uzmanlık Tezi). Adana: Çukurova Üniversitesi; 2010.
100. Steffensrud S. Hyperbilirubinemia in term and near-term infants: Kernicterus on the rise. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2004;4:191-200.
101. Schwoebel A, Bhutani VK, Johnston L. Kernicterus: A " Never-event" in healthy term and near-term newborns. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2004;4:201-10.
102. Sarıcı Su, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns *Pediatrics* 2004;113:775-80
103. Maisels MJ. Epidemiology of neonatal jaundice. In: Maisels MJ, Watchko JF (eds). *Neonatal jaundice. Monographs in Clinical Pediatrics*. Amsterdam, The Netherlands: Harwood Academic Publishers; 2000. 37-49.

**104.** Sağlık Bakanlığı 2009 ve 2010 yıllıkları Türkiye verileri.

## EKLER

### EK-1: Kısaltmalar

A.B.D.: Amerika Birleşik Devletleri

AKK: Aşırı Kilo Kaybı

C/S: Sezaryan Seksiyo

CO: Karbonmonoksit

COHb: Karboksihemoglobin

DRB: Düşük risk bölgesi

Fe: Demir

G6PD: Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz

H: Hematom

HPLC: Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi

İVİG: İntravenöz immünGlobulin

NADPH: Nikotin Adenin Dinükleotid Fosfat Dehidrojenaz

NVY: Normal vajinal yol

O<sub>2</sub>: Oksijen

ODRB: Orta düşük risk bölgesi

Sens: Sensitivite

SK: Sarılıklı kardeş

Sn: Kalay

Spes: Spesifite

STB: Serum total bilirubin

UDPGT: Uridil difosfat glukronil transferaz

YORB: Yüksek Orta Risk Bölgesi

YRB: Yüksek Risk Bölgesi

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam sayın Prof. Dr. Nihat SAPAN'A;

Tez çalışmamın başlangıcından itibaren tüm aşamalarında her türlü desteğini yanımda hissettiğim, tezimin tamamlanmasında çok büyük emek ve katkıları olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı değerli hocam sayın Prof Dr. Nilgün KÖKSAL'A;

Eğitimime katkıları çok olan tüm değerli hocalarıma, uzmanlara ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Sahip olduğum herşeyde büyük emeği olan, beni eğitimimin her döneminde koşulsuz destekleyen ve bugüne kadar hiç bir fedakarlığı benden esirgemeyen sevgili anneme,

Asistanlığım süresince desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Gül Sevim'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Muzaffer OCAK

## ÖZGEÇMİŞ

Samsun'da 29 Mayıs 1979 tarihinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Samsun'un Bafra ilçesinde tamamladım. Tıp eğitimimi 1997-2004 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptıktan sonra 2006 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'nde uzmanlık eğitimime başladım.