

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Bakırköy Dr. Sadi Konuk
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dr. Sami Hatipoğlu
ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi ve
Aile Hekimliği Koordinatörü

**KLİNİĞİMİZ YENİDOĞAN ÜNİTESİNE
YATIRILAN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİLİ
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ayşenur Kavlu

İstanbul - 2006

TEŞEKKÜR

Hastanemiz Başhekimi Sn. Uz. Dr. Zafer Çukurova'ya, eğitimim boyunca ve tez çalışmamda yardımlarını, bilgi ve deneyimini esirgemeyen değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi ve Aile Hekimliği Koordinatörü Uz. Dr. Sami Hatipoğlu'na,

Eğitimim süresince bana emeği geçen Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefleri Sn. Doç. Dr. Kadir Savan'a, Sn. Doç. Dr. Can Tüfekçi'ye, Genel Cerrahi Klinik Şefi Sn. Prof. Dr. Erşan Aygün'e, Dahiliye Klinik Şefleri Sn. Doç. Dr. Baki Kumbasar'a, ve Sn. Doç. Dr. Mesut Başak'a, Dahiliye Klinik Şef Yardımcısı Sn. Uz. Dr. Zeynep Öner Özcan'a, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği Şefi Sn. Prof. Dr. Hayrettin Kara'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışma olanağı bulduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, dostlarımla Uz. Dr. Mehmet Bahadır Barutçugil, Uz. Dr. Bahar Salihoğlu, Uz. Dr. Serdar Öztora'ya ve Dr. Filiz Savaş Göker'e teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme, destekleri ve yanımda oldukları için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ayşenur Kavlu

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1.YENİDOĞAN SARILIĞI.....	5
2.1.1.YENİDOĞAN SARILIĞININ FİZYOLOJİSİ.....	5
2.1.1.1.Bilirubin sentezi.....	6
2.1.1.2.Bilirubinün plazma trasportu.....	6
2.1.1.3.Bilirubin metabolizması.....	8
2.1.1.4.Bilirubinün intestinal geri emilimi.....	9
2.1.2.YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	10
2.1.2.1.Genetik, ailesel ve etnik farklılıklar.....	10
2.1.2.2.Maternal ve obstetrik faktörler.....	11
2.1.2.3.Bebeğe ait faktörler.....	13
2.1.2.4.Çevresel faktörler.....	13
2.1.3.YENİDOĞAN SARILIĞI ETYOLOJİSİ.....	14
2.1.3.1.Fizyolojik sarılık.....	14
2.1.3.2.Anne sütü sarılığı.....	16
2.1.3.3.Prematürite.....	19
2.1.3.4.Patolojik yenidoğan sarılığı nedenleri.....	19
2.1.4.YENİDOĞAN SARILIĞINDA TANI.....	28
2.1.5.YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ.....	30
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	37
3.1. Muayene ve Ölçüm.....	38
3.2. İstatistiksel İncelemeler.....	39
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	49
6. ÖZET	53
7. KAYNAKLAR	54
8. EK-1	67

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık, yenidoğanda en sık görülen klinik bulgulardan biridir. Sarılık, hemoglobinin, hem parçasının yıkım ürünü olarak yapılan ve dolaşımdan karaciğer tarafından atılan bilirubinin plazma düzeyinin, cilt ve sklerayı sarıya boyayacak kadar yükselmesi olarak tanımlanır (1,2).

Hiperbilirubinemi, ölümler ve ciddi sekillere neden olabilir. Erken tanınıp tedavi edildiği zaman ise bu sonuçlar engellenebilir. Bundan dolayı sarılık, uzun yıllar olduğu gibi günümüzde de önemini korumaktadır (3,4). Bilirubin toksitesinin, ne zaman başladığı, hangi aşamada geri dönüşlü olduğu ya da hangi koşullarda kalıcı bozukluklara yol açtığı, bunun coğrafik, etnik ve genetik temelleri tam olarak bilinmediği için tedavi protokollerinin sağlam bilimsel verilere dayandırılması güç olmaktadır (5-7). Bu nedenle bazı yazarlar epidemiyolojik, sosyolojik ve sağlık hizmetini dağıtmadaki ülkeler arası farklılıkları yeterli yansıtmamasından dolayı bazı hastaların anlamlı riske maruz kalmasına yol açacağından, tek bir tedavi rehberinin tüm ülkelere uygulanmasına karşı çıkmaktadırlar. Bu yazarlar değişik coğrafi bölgelerden yapılacak çalışmaların yönlendireceği, farklı tedavi rehberlerinin hazırlanması görüşünde birleşmektedirler. Böylece daha geniş bir kitleye ve daha pratik yaklaşımlar yapılabileceği düşünülmektedir (8).

Bu çalışmada, doğumdan itibaren izlenen yenidoğanlar ile sonradan indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yenidoğan ünitesinde yatırılarak tedavi edilen yenidoğanların, sarılık nedenleri araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Sarılık, hemoglobinin hem parçasının yıkım ürünü olan bilirubinin, erişkin serumunda 2 mg/dl, yenidoğanda 5-7 mg /dl'nin (damarsal dağılım özelliği nedeniyle) üzerine çıkıp, cilt ve skleranın sarıya boyaması ile oluşur (3,9,10).

Sarılık, yenidoğan servisinde en sık karşılaşılan sorunlardan birisidir (26). Term bebeklerin % 60' da, pretermilerin % 80' de yaşamın ilk haftasında klinik olarak sarılık gözlenir.Genellikle geçici bir durum olmakla birlikte, yenidoğan sarılığı, doğum sonrası ilk hafta içinde hastaneye yatışların en sık nedenidir (11).

2.1.YENİDOĞAN SARILIĞI

Yenidoğan sarılıkları, bilirubinin cinsine göre indirekt hiperbilirubinemi (konjuge olmamış bilirubin) ve direkt hiperbilirubinemi (konjuge olmuş bilirubin) olarak ikiye ayrılır.Yenidoğanda en sık görülen tip indirekt hiperbilirubinemidir.

Yenidoğan sarılıklarına yaklaşımda; fizyolojik olmayan sarılıkların araştırılarak gereksiz tetkik ve tedaviden kaçınılması gerektiği açıktır. Bu aşamada fizyolojik sarılık tanımının ne olduğu karşımıza önemli bir sorun olarak çıkmaktadır. Çünkü patolojik sarılığın klasik bir tanımlaması yapılmış olsa bile fizyolojik sarılığın sınırlarının ne olduğu giderek daha fazla tartışılmaya başlanmıştır (7,12,13).

2.1.1.YENİDOĞAN SARILIĞININ FİZYOLOJİSİ

Bilirubin metabolizmasındaki ana basamaklar; bilirubin sentezi, plazmada taşınması, karaciğere alımı, hepatik konjugasyon, safraya atılması ve barsaktan geri emilmesidir.

2.1.1.1.Bilirubin Sentezi

Eritrositlerin dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retikuloendotelial hücreler tarafından parçalanmaları sonucunda ortaya çıkan hemoglobin, hem ve globin şeklinde

katalize edilir. Hem'in katabolizması sonucu bilirubin ortaya çıkar. Bilirubinün % 75' i dolaşımında eritrositlerin yıkımından, %25'i ise myoglobulin, sitokrom, katalaz, siklooksijenaz, guanilsiklaz, nitrikoksit sentaz ve peroksidaz gibi diğer hemoproteinlerin yıkımından gelir (26).

Globin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar (1,17). Hem önce biliverdine daha sonra bilirubine dönüşür. 1 mol hem'in, 1 mol bilirubine dönüşmesi sırasında, 1 mol karbonmonoksit açığa çıkar. Bilirubin üretim hızının incelenmesinde karbonmonoksit analizi kullanılabilir.

Hem oksijenaz (HO), karaciğer, dalak ve makrofajlarda bulunur ve hem yükü artıkça enzimin aktiviteside artar. Kalay ve çinko protoporfirin gibi metalloporfirinler ise hem oksijenazı inhibe eder. Buradan hareketle hiperbilirubineminin tedavisinde metalloporfirinler kullanılmıştır (26).

2.1.1.2.Bilirubinün Plazma Transportu

Hem yıkımının ilk basamağının tamamlanması ile retikuloendotelial sistem veya hepatik parankim hücrelerinde oluşan bilirubin dolaşıma salınır. Bağlı olmayan bilirubin serumda taşınmaz ve karaciğer ya da böbrek tarafından atılamaz. Bilirubin zayıf asidik olduğu ve suda çözünemediği için safraya atılmadan önce konjuge edilmesi gerekir. İndirekt bilirubin, plazma albumini veya hepatik ligandin gibi proteinlere bağlandığında plazma gibi su içeren solüsyonlarda taşınabilir hale gelir (19).

Plazmadaki tüm proteinlerin %50'sini oluşturan albumin, ilaçlar ve metal iyonlar kadar bilirubin gibi endojen bileşikleride bağlama yeteneğine sahiptir. Her bir albumin molekülü yüksek afinite ile bir bilirubin molekülünü ve daha zayıf bir afiniteyle de ikincisini bağlama kapasitesine sahiptir (7,18,19).

Term bir yenidoğanın normal serum albumin konsantrasyon sınırları içinde (3,5-5,0) maksimum 25-30 mg/dl konsantrasyonundaki bilirubini taşıyacak bağlanma bölgesi vardır (21).

Bilirubin molekülünün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğundan hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır. Bu özellik membranlardan geçişi kolaylaştırırken, intrauterin dönemde plasenta yoluyla temizlenmeyi sağlar. Postnatal dönemde ise bilirubinin kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bilirubinin bu zararlı etkilerini azaltmanın bir yolu albumine bağlanmasıdır. Bu şekilde karaciğere taşınan bilirubin orada glukronik asit ile konjuge hale gelince suda çözünürlüğü artar, membranlardan atılması kolaylaşır. Fetal hayatta, karaciğerde konjugasyon olmaz, hatta bağırsakta bulunan alfa glukronidaz enzimi, oluşabilecek konjuge bilirubinleride parçalar. Doğumdan sonra ise karaciğerde konjugasyon aktif hale gelirken bağırsaktaki alfa glukronidaz aktivitesi ise azalır.

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 (20). 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 (19).

2.1.1.3.Bilirubin Metabolizması

Bilirubin dolaşımından ve vücuttan uzaklaştırılması için karaciğer hücrelerine alınması gereklidir. Hepatosit içine, bilirubin alınımı, konjugasyonu ve atılımı olmak üzere 3 ana basamak şeklindedir. Her bir basamak, erişkinlere göre yenidoğanda yetersizdir (7).

Karaciğere gelen albumine bağlı bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Hepatosit içine geçen bilirubin ligandin veya Y protein adı verilen intraselüler reseptöre bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınır. Hepatosit içindeki bir diğer reseptör olan Z proteininin bilirubin afinitesi zayıftır. Yenidoğanlardaki ligandin düzeyi, erişkinlere göre düşüktür. Ancak bu düşüklüğün klinik önemi bilinmemektedir. Düz endoplazmik retikuluma gelen bilirubin, uridildifosfat glukronil transferaz (UDPGT) enzimi yardımıyla suda eriyen, mono ve diglukronid şekline dönüşür. Yenidoğanlarda, monoglukronid şekli daha fazla oluşur. Yenidoğanda UDPGT düzeyleri düşüktür. Doğumdan sonra tüm bebeklerde enzimin aktivitesi hızla artar ve 1-2 hafta içinde erişkin düzeye ulaşır.

Glukronidle konjugasyon, bilirubin atılımının %90'ını oluşturur. Kalan bilirubin ise glukoz, ksiloz, taurin gibi başka maddelerle konjuge olarak veya oksidasyon, hidrosilasyon veya redüksiyon reaksiyonlarına girerek suda erir hale gelir ve atılır.

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 (26).

2.1.1.4.Bilirubin İntestinal 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. Bilirubinin monoglukronid ve diglukronid formları stabil moleküller olmadığından bağırsaktaki alkali ortamda non-enzimatik olarak hemen konjuge olmamış bilirubin haline dönüşür. Bu bilirubinde karaciğere geri döner.

Bağırsaktaki bilirubin en çok duodenum ve kolondan emilir. Emilen miktar, diyetin cinsine ve miktarına göre değişmekle birlikte, bağırsağa geçen bilirubinin yaklaşık %25'inin geri emildiği düşünülmektedir.

Yenidoğanda, enterohepatik dolaşımı arttıran faktörler arasında; barsak motilitesinin az olması, içinde bol bilirubin bulunan mekonyum pasajının gecikmesi ve bilirubini, ürobilinojene çevirecek barsak bakterilerinin bulunmaması yer almaktadır (26).

Oral agar, kolestramin ve aktif kömür verilmesi, bağırsaktaki bilirubini bağlayarak sarılığın artmasını önleyebilir (26).

2.1.1.6. Bilirubin; işe yaramayan bir katabolik son ürün müdür?

Biliverdin, suda eriyen bir molekül olmasına rağmen enerji kullanılarak bilirubine çevrilmektedir. Daha sonra yine enerji kullanılarak suda eriyen bir forma dönüştürülmesi, vücuttaki diğer metabolizmalar ile karşılaştırıldığında açıklanamamaktadır. Ancak plasentanın bilirubini uzaklaştırabildiği, buna karşılık biliverdini uzaklaştıramayacağı unutulmamalıdır. Biliverdin birikmesinin fetusta toksik etkilere neden olabileceği düşünülebilir. Bilirubinin, antioksidan etkisinin olduğu (22) ve membran lipidlerinin peroksidasyonunu önleyebileceği düşünülmektedir. Antioksidan sistemleri yeteri kadar gelişmemiş olan yenidoğanlarda bu etkinin çok daha fazla olabileceği öne sürülür. Bu durumda bilirubinin yararlı etkilerinden söz edilebilir. Geleneksel Çin tıbbında birçok ilacın yapımında bilirubin bezoarlarının kullanılmaktadır (26).

Ayrıca oksidatif hasarı önlemede rol oynayabilen Vitamin E, beta karoten ve askorbik asit gibi daha küçük protein ya da enzim olmayan moleküllerde vardır. Yenidoğan döneminde ise oksidatif stresler kolaylıkla ortaya çıkabilmekte buna karşın vitamin E ve diğer endojen antioksidan enzimler ise baskılanmış düzeylerde olabilmektedir (7, 19).

Bunlara ilaveten bilirubin oluşumunu başlatan enzim olan HO, hipotermi gibi oksidatif streslere genel yanıt olarak indüklenabilen bir proteindir (23). Buna karşılık hem, serbest oksijen radikal reaksiyonlarını katalizleyebilmektedir. Bu nedenle HO'nin stimülasyonu, bir yandan intraselüler hemi azaltarak, diğer yandan da bilirubin oluşumunu sağlayarak oksidatif hasarı önleyebilir.

Hem katabolizmasının bir ürünü olarak CO ile ilgili de tartışmalar vardır. Geçmişte bir zehir olduğu düşünülen CO'nin yakın zamanda nitrik oksit (NO) ile benzer şekilde intraselüler bir haberci olarak beyin ve vasküler dokular tarafından kullanıldığı gösterilmiştir (24). Ancak bunun klinik önemi henüz bilinmemektedir.

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Yenidoğanlarda ortaya çıkan hiperbilirubineminin şiddeti ve süresi; gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, ırk, coğrafi bölge, genetik yapı, beslenme durumu ve beslenme tipine göre belirgin olarak değişmektedir (7, 12, 13, 14-16).

2.1.2.1. 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 sarılık daha belirgin ve daha uzamıştır (7,26). Rodos ve Midilli adalarında

hemoliz olmaksızın, yenidoğan hiperbilirubinemisi vakaları ve kernikterus insidansı fazladır. Bu farklılıklar, G6PD eksikliğinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Zencilerde ise tam tersine G6PD eksikliği daha fazla olmasına rağmen sarılık beyazlara göre daha az görülür (26).

Term yenidoğanlarda sarılıklı kardeş öyküsünün de hiperbilirubinemi riskini anlamlı şekilde arttırdığı iyi bilinmektedir. Önceki kardeş ya da kardeşlerinde sarılık öyküsü olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi riski, sarılıklı kardeş öyküsü olmayanlardan 3,1 kat daha yüksek bulunmuştur (15).

2.1.2.2. Maternal ve obstetrik faktörler

Sigara içme: Sigara içen kadınların bebeklerinde hiperbilirubineminin daha az görüldüğü öne sürülmüştür. Bu sigara içen annelerde emzirme oranlarının daha düşük olmasıyla ilgili olabilir (29).

Diabet: İnsulin bağımlı diabetik annelerin, makrozomik bebeklerinde hiperbilirubinemi daha sık görülür. Bu bebeklerde bilirubin üretimi daha fazladır çünkü yüksek eritropoetin düzeyleri nedeniyle kırmızı seri hücrelerinin üretimi artmıştır (30,31).

İlaçlar: Epidural anestetikler (özellikle bupivakain) ve indüksiyon için kullanılan oksitosinin neonatal hiperbilirubinemiye arttırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (25). Eroin bağımlısı annelerin bebeklerinde bilirubin düzeyleri daha düşüktür. Fenobarbütal anneye yeterli dozda verildiğinde bebeğin ilk haftadaki bilirubin düzeylerini düşürür (25).

Tablo yenidoğanın bilirubin düzeyini etkileyen anneye ait faktörler (26).

	Arttıranlar	Azaltanlar
İrk	Doğu Asyalılar Kızılderililer Rumlar	Zenciler
Anne sorunları	Primipar Yaşlı anne Diabet Hipertansiyon Oral kontraseptif İlk trimestr kanaması Plazma çinko düzeyinde azalma	Sigara
Annenin kullandığı ilaçlar	Oksitosin Diazepam Epidural anestezi Prometazin	Fenobarbital Meperidin Rezerpin Aspirin Kloral hidrat Eroin Fenitoin Antipirin Alkol

2.1.2.3.Bebeğe ait faktörler

Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı: Düşük doğum ağırlığı ve gestasyon yaşının küçük olması hiperbilirubinemi riskini artırır. Otuzsekiz haftadan biraz küçük olan bebeklerde bile bu risk belirgindir (29,32).

Cinsiyet : Erkek bebeklerde kızlara göre daha yüksek bilirubin düzeyleri görülür (32).

Yetersiz kalori alımı ve kilo kaybı: Bu durumlarda muhtemelen enterohepatik döngünün artışı, bilirubin düzeylerinin yükselmesine neden olur (32).

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 (33).

Anne sütü alımı: Anne sütüyle beslenme ve hiperbilirubinemi arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. 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 (26,32,34,35).

Mekonyum pasajı: Rektal termometre ya da supozituarla erken mekonyum pasajının uyarıldığı bebeklerde tepe total bilirubin düzeylerinin 1 mg/dl daha az olduğu iki çalışma ile gösterilmiştir (25).

2.1.2.4.Çevresel faktörler

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 fazladır (25).

Fenolik deterjanlar:Yenidoğan ünitesinde dezenfeksiyonun fenolik ajanlarla sonucu iki hastanede hiperbilirubinemi epidemisi yaşanmıştır (25).

İlaçlar :Yenidoğanlara panküronyum verilmesi hiperbilirubinemi riskini arttırır (25). Seftriakson, sefaperazon gibi antibiyotiklerle bazı iyodlu kontras maddeler albumine bağlanmak için bilirubinle yarıştığından sarılığı olan yenidoğanlarda kullanılmamalıdır (25).

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 (37).

2.1.3.ETYOLOJİ

2.1.3.1.Fizyolojik sarılık

Fizyolojik sarılık, yenidoğan karaciğerinin bilirubini tutma, transport etme ve konjugasyonundaki olgunlaşma eksikliğinden kaynaklanır. Bu durum yaşamın ilk haftasında serum indirekt bilirubin düzeylerinde artışa yol açar. Ortaya çıkan bu geçici hiperbilirubinemi fizyolojik sarılık olarak adlandırılır (26,38-41). Term yenidoğanın, kordon kanı bilirubin düzeyi 1,1-2,1 mg/dl'dir. Doğumdan sonra bilirubin düzeyi yükselerek 3-5. günlerde ortalama 6-7 mg/dl'lik pik düzeylere ulaşır ve daha sonra düşerek normal seviyelere iner. Fizyolojik sarılık iki evrede incelenir. Genellikle birinci evre ilk üç günde pik değerine ulaşan, beşinci güne kadar bilirubinin azaldığı dönemi kapsar. Bu dönemden sonra bilirubinin 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.

Ancak son çalışmalar bu değerlerin normal total bilirubin değerlerini yansıtmadığını gösterdi. Gerçekten de artık klinikte daha fazla sarılıklı bebekle karşılaşılmakta ve normal populusyondaki total serum bilirubin değerleri eskisine göre belirgin olarak daha yüksek saptanmaktadır. Bhutani ve arkadaşları (44) 2840 bebeğin total serum bilirubin düzeyini değerlendirmiş ve 95. persantil değerini 17,5 mg/dl olarak bulmuşlardır. Bu bebeklerin %41'i siyah, %43' beyaz ve Asyalı olup, %59'u anne sütü alıyordu. Başka bir çalışmada ise 95. persantil değeri 17,4 olarak saptandı (25).

Bu bilgiler ışığında değişik populusyonlarda total serum bilirubin için normalin üst sınırı 17-18 mg/dl olarak kabul edilebilir. 15-16 mg/dl'lik değerler bebeğin ileri tetkikini gerektirmez, bu olgularda izlemin yeterli olabileceği düşünülmektedir (44).

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 (45).

Polistemi (kordonun geç klempe edilmesi, materno-fetal transfüzyon, ikizler arası transfüzyon), damar dışına kanama (sefal hematoma, i organlara kanama), mekonyum pasajında gecikme, yutulmuş kan, düşük kalorili beslenme, dehidratasyon, anne sütü ile beslenme, pretermlik yenidoğanda 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 (58). Anne sütü ile beslenme oranında artış sarılık sıklığını arttıran 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

2.1.3.2. Anne sütü sarılığı

Yenidoğan sarılığının şiddetini ve paternini değiştiren en sık değişken beslenme metodudur. Asya ırkında daha belirgin olmak üzere tüm ırklarda, anne sütü ile beslenen bebeklerde sarılığın şiddeti ve süresi formül mama ile beslenenlere göre artmıştır (7,12,13,16). İki farklı, fakat ilişkili olay tanımlanmıştır. Birincisi; anne sütü ile beslenme ile ilişkili sarılık ya da erken başlangıçlı anne sütü sarılığı, hayatın ilk günlerinde ortaya çıkan anormal bir durumdur. İkincisi; 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 (7,13,46).

Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı

Bu tip sarılık sütün özelliklerinden ziyade, emzirmedeki teknik yanlışlıklara bağlıdır. Özellikle ilk çocuklarını doğuran kadınlarda anne sütünün miktarı ilk 24-48 saatte az olabilir. Annenin ve bebeğin emme konusundaki tecrübesizliğide buna eklenince ilk günlerde süt verimi düşer. Bu dönemde çocuk aç kalacak korkusuyla formülle beslenme yapılması, 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. Artmış intestinal geri emilim ve azalmış kalorik alım mekanizmaları ile sarılığa yol açar (58). Uygun hastane politikaları oluşturularak, barsaktaki 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 (7,13,16,47,48).

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 (49). Ancak daha sonraki epidemiyolojik çalışmalar %34 gibi yüksek sıklıklar bildirmiştir (50,51). 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 nedenleri ekarte ederek 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 (52,53).

Bu yüksek sıklığın tanımlanması anne sütü sarılığına bakışı bir hastalık olmaktan, gelişimsel fizyolojik bir durum olmaya 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 (7,13).

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 pregnan-3 α , 20 β diol sorumlu tutulmuştur. 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 (46,48,54,58).

3. olasılık, anne sütünün, bilirubinün bağırsak emilimini arttırdığıdır (53,55,26). Ancak bu teoride tam olarak kanıtlanamamıştır. Bağırsak florasının, anne sütü alanlarda ve formula ile beslenenlerde farklı gelişmesi ve böylece bilirubinün ürobilinojene dönüşmesindeki farklılıklarda enterohepatik dolaşımı etkileyerek anne sütü sarılığı gelişmesine katkıda bulunabilir (26)

Anne sütündeki intestinal arbsobsiyonu arttıran faktörün ne olduğu halen belirsizdir. Anne sütündeki yüksek beta glukuronidaz aktivitesi ise artık kabul görmemektedir (48,53).

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 (27).

2.1.3.3.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 geçikmedir. Preterm bebeklerde daha sık gözlenen internal kanama, hemoliz, ilaçlar, hipoksi ve diğer hastalıklar gibi patolojik durumlarda fizyolojik sarılığın abartılı seyretmesine neden olabilir (7,12,14,19).

2.1.3.4.Patolojik yenidoğan sarılığı nedenleri

Maisels'in 1981 yılında ilk tariflendiği şekliyle patolojik sarılık tanımında; sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması, bilirubin artış hızının günde 5 md/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 (56). 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 (5,6). Hatta sağlıklı, term ve anne sütü alan bebeklerde bu sınırlar daha da yükseltilebilmektedir (57,58).

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 (7). Artmış bilirubin üretimi; ABO uyumsuzluğu, eritrosit enzim defektleri veya eritrosit yapısal defektlerinde olabildiği gibi irksal farklılıklarda da görülebilmektedir (59-61).

Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri

1. İzimmünizasyon

- 1- Rh uyumsuzluğu
- 2- ABO uyumsuzluğu
- 3- Diğer kan grubu uyumsuzlukları

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- Bakteriyal

2- Viral

3- Protozoal

5. Sekestrasyon

1- Subdural hematoma veya sefal hematoma

2- Ekimozlar

3- Hemanjiomlar

4- Akciğer, beyin, karın içi kanamalar

6. Diğer

1- Dissemine intravasküler koagülasyon

2- Alfa talasemi

1-İzoimmun hemolitik hastalık

Anne dolaşımına geçen fetal eritrositlerin annede izoimmunizasyona neden olması sonucu oluşan IgG yapısındaki antikorların plasentadan geçerek fetal eritrositlerin parçalanmasına neden olması yenidoğanda hemolitik hastalığın temelini oluşturur. Hemoliz genelde ekstravasküler alanda olur. Ancak annenin ürettiği antikor miktarı arttıkça bir miktar hemolizin intravasküler alanda da gerçekleştiği görülür.

Eritrosit antijenleri genetik olarak belirlenen glikoproteinlerdir. Kan grubu O olan bir kişide, antijenik yapısı A ve B substanslarına benzeyen bakteriyel glikoproteinler tarafından yapımı başlatılan anti A ve anti B antikorları oluşur. Bunlara doğal antikorlar denir. Doğal antikorların çoğu IgM yapısında antikorlar olduğundan plasentayı geçemezler. IgG yapısında olanlar ise plasentayı geçerek hemolize neden

olurlar. İzoimmunizasyonun en sık sebebi anne ile bebek arasındaki ABO uyumsuzluğu ve annenin Rh duyarlanmasıdır (10,42,62,63).

1.1. Rh uyumsuzluğu

ABO sisteminden sonra en önemli kan grubu sistemi Rh sistemidir. Rh sisteminde 40'dan fazla antijen tanımlanmış olmasına karşın sadece 5 tanesi yaygın olarak kullanılmaktadır (D,C,c,E,e). Rh antijeni yalnızca eritrosit membranında yer alır. Yenidoğanın hemolitik hastalığı vakalarının %30-35'i Rh uyumsuzluğu sonucu oluşur (10,63,64).

Rh pozitif terimi D antijeninin varlığını gösterir (65). Rh pozitif bireylerin %58'inin heterozigot, %42'sinin homozigot olduğu bilinir (66). Rh antijen negatifliği her toplumda farklı bir dağılım gösterir. Bask'larda Rh antijen negatifliği %34 oranında tesbit edilirken, Çin'lilerde ve Japon'larda hemen hemen hiç görülmez. Beyaz Amerika'lılarda bu oran %15, siyah Amerika'lılar da ise %8'dir. Genel bir ifade ile dünyada %15 oranında Rh antijen negatifliği söz konusudur (65).

Rh negatif annenin, 0,1 ml Rh pozitif eritrositlerle karşılaşmasıyla sensitizasyon olur. Anne kanının fetal eritrositlerle karşılaşması başlıca; doğum, düşük ya da fetomaternal transfüzyonla olur. Maternal sensitizasyonun en sık görülen şekli %50 oranla doğum eylemi sırasında. Gebeliğin birinci trimesterinde %7, ikinci trimesterinde %16 ve üçüncü trimesterinde %15 oranında fetomaternal transfüzyona bağlı sensitizasyon olabilmektedir (67).

Rh pozitif eritrositlerle annenin ilk karşılaşmasında immun cevap genellikle çok yavaş olur. İlk önce IgM yapısındaki antikorlar oluşur. Bunlar plasentayı geçemediklerinden fetus üzerinde herhangi bir etkileri olmaz. İlk immun cevaptan sonra ikinci bir kez Rh pozitif hücrelerle karşılaşıldığı zaman gelişen immun cevap ise çok daha hızlı ve güçlü olup, ortaya çıkan antikorlar plasentayı geçebilecek özelliklere

sahip IgG yapısındadır. Fetal dolaşıma geçen IgG tipi antikorlar Rh pozitif eritrositleri hemolize ederek fetusta hemolitik hastalığa neden olurlar. Hemolitik hastalığın derecesi maternal antikor titresine, eritrosit membranının antikora afinitesine ve fetusun devam eden eritrosit yıkımını kompanse etme kapasitesine bağlıdır (10,65,66).

Anti-D immunglobulin uygulanmasının yaygınlaşmasından sonra gelişmiş ülkelerde Rh hemolitik hastalığı çok az görülmektedir. Bu uygulama Rh hemolitik hastalığından kaynaklanan ölü doğum ve yenidoğan ölümlerini belirgin olarak azaltmıştır (65).

Rh duyarlanmasına maruz kalan kadınların %5-9'u ilk Rh pozitif bebek doğumundan sonraki 6 ay içinde antikor geliştirirken, %7-12'sinde duyarlanma olmasına rağmen antikor gelişimi ikinci Rh pozitif gebelikte olur. Böylece ABO uygun, birinci Rh pozitif gebelikten sonra Rh negatif kadınların yaklaşık %16'sı duyarlanır. Ancak büyük bir kısmında (%84) duyarlanma olmamıştır. ABO uyumsuzluğunda eşlik ediyorsa aktive olan hemoliz anne dolaşımında bulunan bütün fetal eritrositleri ortadan kaldıracığından Rh antijeni annenin immun sistemi tarafından hiçbir zaman tanınmayacağı için immun reaksiyonda olmayacaktır. Bu hastalarda Rh izoimmunizasyon riski %16'lardan, % 1-2'lere kadar azalır (63,65,66).

Klinik olarak bebeklerde sarılıktan ağır hidropsa kadar uzanan değişik bulgu ve belirtiler ortaya çıkar. Anti-D antikorların etkisiyle eritrositlerin yıkılması, fetal anemiye bu da daha fazla eritrosit yapımına yol açar. Kemik iliğindeki eritrosit yapımı, yıkımı karşılayamaz hale geldiği zaman başta karaciğer ve dalakta olmak üzere ekstrameduller hematopoez başlar. Ekstrameduller hematopoezde eritrosit matürasyonu tam olmadığı için periferik dolaşıma çekirdekli eritroid seri elemanları geçmeye başlar ve böylece hastalık eritroblastozis fetalis adını alır. Hidrops fetalis gelişen olgularda anemi ile birlikte asit, yaygın ödem, plevral ve perikardial effüzyonlar bulunabilir. Fetal

dönemde oluşan bilirubin plasenta tarafından temizlendiği için bu bebeklerin doğumdaki bilirubin düzeyi 5 ml/dl'nin altındadır, ancak ilk yarım saat içinde bilirubin düzeyi hızla yükselebilir. Coombs testi pozitifdir, retikülosit sayısı artmıştır. Ağır eritroblastosis fetaliste, nonkonjuge bilirubinle birlikte konjuge bilirubinde artmış olabilir. Bunun nedeni gelişen konjestif kalp yetmezliğine bağlı oluşan karaciğer konjesyonu, ekstramedüller hematopoezin sinüzoidlere yaptığı bası ve koyulaşmış safra sendromudur. Kord kanındaki bilirubin ve hemoglobin düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında paralellik vardır (65).

Prenatal dönemde, Rh sensitizasyonu, anne plazmasında anti-D bakılarak tanınabilir. Fetal ultrasonografi ile hidropsun derecesi belirlenebilir. Amniosentez yapılarak da amnios sıvısı içindeki bilirubin konsantrasyonu ölçülebilir. Bebeğin hematokrit düzeyi %30'un altına düştüğü durumlarda intrauterin (tercihen intravasküler) eritrosit transfüzyonu yapılması önerilmektedir. Bu transfüzyonlar belli aralıklarla tekrarlanarak fetusun sağlıklı doğmasına çalışılır (26,10).

1.2.ABO Uyuşmazlığı

Hemolize yol açan kan grubu uyumsuzlukları içinde en sık görüleni ABO uyumsuzluğudur. Sık görülmesine rağmen gerek intrauterin gerekse postnatal dönemde ciddi sorunlara yol açmaz. Daha önce sensitize olmamış bir annenin ilk gebeliğinde de ortaya çıkabilir (26).

Klinik bulguları Rh uyumsuzluğuna benzer, ancak gelişim seyri ve hızı farklıdır. Sarılık genellikle 36. saat civarında ortaya çıkar, ancak bilirubinün yükselme hızı Rh uyumsuzluğuna göre yavaştır. Nadiren ağır hemoliz, sarılık ve kernikterusa yol açar. ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalığın, Rh uyumsuzluğuna kıyasla daha hafif geçmesinin başlıca nedenleri şunlardır (26,67);

1-Annede oluşan ABO antikorlarının çoğu IgM cinsinden olduğu için plasentadan geçmez. Ancak O grubu annelerde, A ve B gruplarına karşı gelişen antikorların bir kısmı IgG cinsinden olduğu için plasentadan geçer.

2-Fetal A ve B antijenlerinin antijenik özellikleri zayıftır.

3-Annede oluşan antikor plasentadaki A ve B antijenleri tarafından tutulduğu için fetal dolaşıma girmez.

4-Eritrositler üzerinde bulunan A ve B antijenleri diğer doku hücreleri üzerinde, ayrıca dolaşımında serbest olarak da bulunduğundan fetusa geçen antikorlar eritrositlere ulaşmadan diğer antijenler tarafından tutulur.

Laboratuvarında hemoglobin genellikle normal veya normale yakın bulunur. Coombs testi vakaların ancak %33'de pozitif bulunabilir. Hafif bir retikulositoz olabilir (%10-15). Periferik yaymada sık olarak sferositoz, polikromazi ve çekirdekli eritrosit saptanabilir. İndirekt bilirubin, ilk 24 saatte yükselir (vakaların %10-20'de, 20 mg/dl'nin üzerine çıkar) (10).

1.3. Sub grup uyumsuzlukları

Yenidoğan hemolitik hastalığı vakalarının %3'den sorumlu olan bu antijenlerden en fazla bilinenleri, Kell, Duffy, Kidd ve MNS olup Rh hastalığına benzer hemolize yol açarlar. Klinik tablo hafif anemiden şiddetli hemolitik hastalığa kadar değişir. Tanı ve tedavisi Rh uyumsuzluğuna benzer şekildedir (10,66).

2-Eritrosit Enzim Defektleri

En sık görülenleri; glukoz 6 fosfat dehidrogenaz, piruvat kinaz, 5' nükleotidaz, glukoz fosfat izomeraz, glutatyon sentetaz ve fruktokinazdır.

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği en yaygın enzim eksikliğidir. X'e bağlı geçiş gösterir. Erkeklerde daha sık görülür. Klinik bulgular değişir. Yenidoğan döneminde oksidan stres altında kalan, asidozu, hipoglisemisi veya enfeksiyonu

bulunan bebeklerde gelişen hemoliz sonucu sarılıkla bulgu verir. Sarılık genelde 24-72 saat arasında gelişir (10,68,69). Diğer önemli enzim eksikliği otozomal resesif geçişli, yenidoğan döneminde hemolitik sarılıkla bulgu veren piruvat kinaz eksikliğidir. Hemolitik hiperbilirubinemisi olan hastalarda enzim tayini yapılarak tanı konabilir (10).

3-Eritrosit Membranının Herediter Defektleri

Herediter sferositoz, eliptositoz, infantil piknositoz ve diğerleri yenidoğan döneminde hemoliz ve sarılıkla bulgu verebilir. Genellikle tanı daha geç dönemde konur. Ancak aile öyküsünün olması periferik yaymada eritrosit morfolojisinde anormallik saptanması ilk birkaç haftada tanı konmasını sağlayabilir (10,42).

B.Bilirubin klerensinde azalma

1-Crigler-Najjar Sendromu

Tip 1: Otozomal resesif geçen bu hastalıkta neden hepatik glukronil transferaz enzim yokluğudur. Hastalarda postnatal ilk üç günde bilirubin hızla yükselir ve 25-35 mg/dl düzeyine kadar gelir. Yoğun tedavi yapılmazsa kern ikterus gelişebilir. Tanı karaciğer biyopsisinde histoloji normal iken enzimin gösterilemeyişi ile konur. Bu sendrom genellikle fataldir. Yenidoğan döneminde amaç kernikterusu önlemektir. Bunun için yoğun fototerapi ve kan değişimi yapılır. Hepatik transplantasyon eksik enzimi sağladığı için tedavide küratiftir. Ancak nörolojik zedelenme olmadan yapılmalıdır. Gelecekte tedavi olasılığı hemin, bilirubine değişimini selektif olarak inhibe edecek ajanları içermektedir (3,10,42,70).

Tip 2: Otozomal dominant geçişli bu sendrom, tip 1'den sık görülür ve daha iyi seyirlidir. UDPGT enzim aktivitesi eksiktir. Tip 1'den fenobarbütale cevap vermesi ile ayrılır. Nörolojik hasar nadirdir. Bilirubinün %50'den fazlası monoglukronid şeklinde konjuge edilir (10,42).

2-Gilbert Sendromu

Serum bilirubin düzeyinde 2-3 mg/dl gibi ılımlı yükselişle karakterizedir. Sıklığının %2-6 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Elektron mikroskopisinde not edilen minör değişiklikler dışında karaciğer histolojisi ve fonksiyonları normaldir. Bilirubinün karaciğere alınımında bozukluk ve glukronil transferaz enzim aktivitesinde azalma görülür. Özel bir tanı testi olmamasına rağmen safra asidi koliglisilin düzeyleri düşük, buna karşılık kenodeoksikolik asit düzeylerinin normal oluşu tanıyı destekler. Gilbert sendromlu çocukların yenidoğan döneminde daha ağır hiperbilirubinemi geçirip geçirmeyecekleri hakkında kesin bir bilgi yoktur (3,10,26,42,71).

3-Lucey Driscoll Sendromu

Bazı ailelerde görülen geçici neonatal hiperbilirubinemi ve önemli kern sekeli olan bu sendromda, nedeni tam bilinmemekle beraber annede, bir faktörün glukronil transferaz inhibisyonu yaptığı düşünülmektedir. Hayatın 2-3. gününde başlayan sarılık 2-3 hafta kadar devam edebilir ve kan değişimi yapılabilecek düzeylere erişebilir (42,67).

4-Hipotroidizm

Uzamış sarılığın önemli sebeplerindendir. Tarama programlarıyla erken yakalanmaya başlanmıştır. Hipotiroidili hastaların %10'unda sarılık görülebilir ve hatta bu sarılık hipotiroididen şüphelenmek için ilk bulgu olabilir. Bu hastalarda UDPGT aktivitesinde düşüklük, bilirubinün karaciğere alınımının bozulması ve ligandin konsantrasyonlarındaki düşüklük sebep olarak ileri sürülmektedir (26,42). Tiroid hormonu tedavisi ile sarılık hızla düzelir.

5-Metabolik Bozukluklar

Galaktozemi, tirozinemi ve hipermetioninemi yenidoğan döneminde sarılıkla bulgu verebilir. Bu hastalıklarda sarılık karaciğer hasarına bağlı olduğundan

başlangıçtaki indirekt bilirubini takiben direkt bilirubin de yükselir. Klinik tabloya; kusma, kilo kaybı, hepatosplenomegali gibi bulgular eşlik edebilir. Tanı spesifik laboratuvar testleriyle konur (10).

6-Enfeksiyonlar

Bakteriyel sepsiste gerek endotoksinler aracılığıyla olan hemoliz, gerekse bilirubin metabolizmasının bozulmasıyla birlikte indirekt hiperbilirubinemi görülebilir (72). Direk ve indirekt hiperbilirubineminin birlikte görüldüğü durumlarda, başta TORCH grubu enfeksiyonlar olmak üzere konjenital enfeksiyonlar akla gelmelidir (10).

Uzamış Sarılık

Term bir bebekte iki haftadan uzun süren indirekt hiperbilirubinemi durumunda uzamış sarılıktan bahsedilir. Bu tür hastalarda, direkt hiperbilirubinemiler ekarte edilmelidir (10).

Uzamış indirekt hiperbilirubinemi nedenleri;

1-Hemolitik hastalıklar

2-Anne sütü sarılığı

3-Pilor stenozu

4-Hipotiroidizm

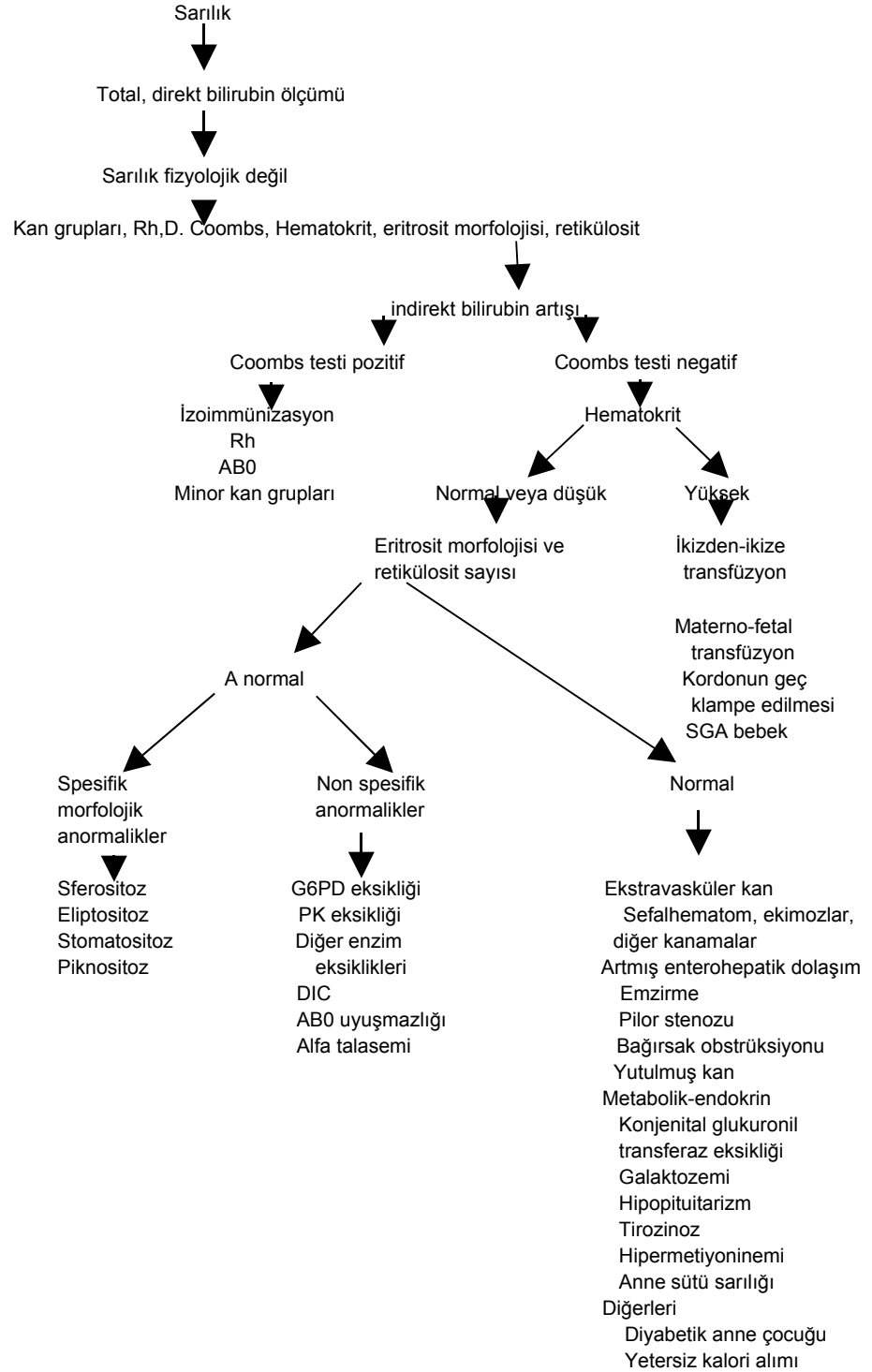
5-Crigler Najjar sendromu

6-Kanın damar dışına çıktığı durumlar.

2.1.4.YENİDOĞAN SARILIKLARINDA TANI

Sarılık yenidoğanda sık görülmesine rağmen hangi bebeklerin sekel açısından riskli olduğunu ve hangilerinin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek büyük önem taşır.

İndirekt hiperbilirubinemili bebeğe yaklaşım;



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 artaya çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılır. Transkutanöz bilirubinometreler de aynı amaçla kullanılabilir. Ancak fototerapi veya kan değişimi kararı vermek için, serumda bilirubin tayini yapılmalıdır.

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 (28).

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 incelemeler yapılmalıdır.

2.1.5.YENİDOĞAN SARILIKLARINDA TEDAVİ

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

Yenidoğan sarılıklarının tedavisinde amaç temelde santral sinir sisteminde bilirubin toksisitesine bağlı oluşabilecek kalıcı bozuklukları önlemektir. Ancak hangi bilirubin düzeylerinde hangi tedavilerin uygulaması gerektiği günümüzde netleşmemiştir (29).

Son yıllarda bilirubin antioksidan özelliğinin saptanması, bu özelliğın antioksidan sistemleri yeterince gelişmemiş yenidoğınlardaki öneminin anlaşılması ve bilirubinin, virulan pnömokoklar üzerine toksik etkisinin gösterilmesiyle yenidoğın sarılıklarında uygulanan tedavi rejimleri tekrar gözden geçirilmeye başlanmıştır. Yenidoğın bebeklerin plazmalarındaki bilirubini ne kadar azaltmalıyız? Acaba fototerapi ve kan değişimini gereğinden fazla mı uyguluyoruz? Hekimlerin “vigintofobi”si (yirmi korkusu, bilirubin düzeyi 20 mg/dl’yi aşınca kan değişimi yapılmalıdır inancı) doğrumudur? gibi sorular hastaların tedavisinde sınırlarımızı bilmemiz gerektiğinin altını çizmektedir (30).

Hiperbilirubinemi tedavisinde uygulanan üç yöntem vardır.

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

Fototerapi

1958 yılında Cremer ve arkadaşlarının güneş ışını gören bebeklerin sarılığının süratle azaldığının fark edilmesi fototerapinin temelini oluşturmuştur. Fototerapi o günden beri tüm dünyada yenidoğın sarılıklarının tedavisinde önemli bir yer tutmuştur (6,29).

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. Proflaktik uygulamada da ilk hafta içinde görülen sarılık oranı %30-50 oranında azaltmıştır (31).

Fototerapinin etki mekanizması için günümüzde kabul edilen görüş şöyledir. Bilirubin bir foton absorbe eder, absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış hale gelir, ancak bu durumda fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönebilmek için enerji kaybeder. Bu enerji kaybı 3 şekilde olur.

- 1) Foton emisyonu (floresans): çok nadir olur.
- 2) Isı üretimi: en sık olan olaydır.
- 3) Fotokimyasal reaksiyon

İlk iki olay sonucu bilirubin molekülünde herhangi bir değişiklik olmazken, Fotokimyasal reaksiyonlar sonucu bilirubin molekülü daha az lipofilik, suda eriyebilen ve vücuttan uzaklaştırılması için konjugasyona ihtiyaç göstermeyen moleküllere dönüşürler. Bu dönüşüm 3 şekilde oluşur.

- 1) Fotooksidasyon
- 2) Konfigurasyonel (geometrik) izomerizasyon
- 3) Yapısal izomerizasyon

Bilirubinin 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 (9,30).

Son zamanlarda geliştirilen fiberoptik fototerapi, bebege sarılan battaniye benzeri bir örtü yardımıyla küvöze gerek kalmaksızın yatakta fototerapi almalarına olanak sağlamıştır (33,34). Bunun dışında çok yönlü fototerapi uygulamalarıyla tedavide fototerapi başarısı arttırılmıştır (35,36). Bazı yazarlar sürekli fototerapi uygulamasının aralıklı uygulamaya nazaran daha etkili olduğunu iddia ederken, bazıları tersini savunmuştur.

Fototerapi 40 yıldan uzunca bir süredir yaygın olarak kullanılmakta ve genellikle güvenilir olduğu düşünölmekle beraber bazı yan etkileri de bulunur.

Gözler kapatılmadan yapılan fototerapi retinal dejenerasyona yol açabilir. Gerek buharlaşma, gerekse dışkı kıvam ve miktarının artması nedeniyle sıvı kaybı, vasoaktif intestinal polipeptid artışına bağılı ishal, lumirubinin atılamaması nedeniyle oluşan bronz bebek sendromu, melanin sentezinin uyarılması ve/veya ultraviyole ışınlarının saçılmasıyla bronzlaşma mast hücrelerinin fotosensitizasyonu sonucu histamin salınması ile oluşan kızarıklık, eritrositlerde fotosensitizasyona bağılı hemoliz, villöz epitel hasarına bağılı laktoz intoleransı, özellikle prematürelde hipokalsemi, nedeni bilinmemekle birlikte LH düzeylerinde düşüş ve PDA riskinde artış başlıca yan etkileridir. Deride şiddetli büllöz lezyonlara, hemolize ve ölüme neden olabildiğinden, fototerapi konjetinal eritropoetik porfirili bebeklerde kontrendikedir (9,26,58).

Kan değışimi

Kan değışimi, ciddi yenidoğan sarılığının ilk başarılı tedavisidir (73). Bu teknik dolaşımında bilirubini hızla elimine etmesinin yanında eritrositleri hedef alan antikorlarıda uzaklaştırır. Kan değışimi özellikle herhangi bir nedenle hemolizi süren bebeklerde yararlıdır. Bir veya iki santral katater yerleştirilir ve bebekten alınan küçük kan volumleri yerine donörden alınmış aynı miktarda eritrosit plazma ile karıştırılarak ya da tam kan şeklinde verilir. Bu işlem bebeğın kan volumünün iki katı değıştirilene dek sürdürölür. İşlem süresince serum elektrolitleri ve bilirubin periyodik olarak ölçölmelidir. Donör kanında antikoagölan olarak kullanılan sitrat fosfat dekstrozdaki sitratın bebeğın kalsiyum iyonları ile şelat oluşturması hipokalsemiye neden olabileceğı için kan değışimi sırasında kalsiyum glukonat infzyonu gerekebilir. Ayrıca işlem sırasında verilen sıvılardaki yüksek glukoz konsantrasyonlarına bağılı artmış insölin üretimi ciddi hipoglisemilere neden olabilir (74). Bankada 4 günden daha fazla

bekletilmiş kanlar aşırı potasyum yüküne sahiptir. Bu nedenle eritrositlerin yıkanması ya da uygun plazma ile resüspansiyonu gereklidir (5).

Kan değişimi ile dolaşımdan uzaklaştırılan bilirubin miktarı hem dokularda depolanmış ve dolaşıma yeniden girecek olan bilirubin miktarına hem de hemoliz oranına göre değişir. Bazı olgularda serum bilirubin konsantrasyonunu yeterince düşürebilmek için işlemin tekrarlanması gerekir. Kan değişiminden 1-4 saat önce 1 g/kg dozunda tuzdan fakir albümin infüzyonu ortalama uzaklaştırılan bilirubin miktarını doğum ağırlığı kilogramı başına 8,7 den, 12,3 mg/dl ye tek arttırabilir ve bu da bilirubin bağlanmasında albüminin önemini göstermektedir (75).

Kan değişiminin kullanımı fototerapinin girişimden sonra büyük ölçüde azalmıştır (76) ve fototerapinin daha etkin kullanımı bunu daha da azaltabilecek ve olası mortalite ve morbidite riskinden kaçınılacaktır (77).

Kan değişiminin; trombositopeni, portal ven trombozu, nekrozitan enterokolit (78), elektrolit bozukluğu, graft versus host hastalığı (79) ve enfeksiyon gibi pek çok komplikasyonu bildirilmiştir. İşleme bağlı morbidite riski %5 dolayında bildirilmekte ve en sık olarak apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm ve hipotermi görülmektedir (5). Yakın zamanda yayınlanmış 15 yıla uzanan retrospektif bir çalışmada değişik hastalıkları olan 106 bebeğin %2 si kan değişiminden sonra ölürken, %12'si ciddi komplikasyonlar geliştirmiştir (80). Bunların içinde diğer yönlerden sağlıklı olan 81 bebeğin tümü yaşamış yalnızca birinde nekrozitan enterokolit gelişmiştir. Bu nedenle kan değişiminin, yoğun fototerapinin yetersiz kaldığı veya serum bilirubin konsantrasyonunu 48 saat içinde 25 mg/dl ye ulaşması beklenen artış hızındaki hemolizli bebeklerde, yani işleme bağlı komplikasyon ve ölüm riskinin bilirubin ensefalopatisi riskini açacağı durumlarda kullanılması önerilmektedir (58).

Bu önerilerin uygulanmasıyla kan değişimi yapılma sıklığı azaldığı için geçmişte kan değişimi ile ilgili yan etkilerin kaybolduğunu gösteren çalışmalarda vardır (81). Bu çalışmalarda %0,1 ölüm, %2 ciddi sekel gibi düşük oranlar bildirilmektedir (82). Ayrıca pratik parametreler doğru uygulandığında bu yararlar artmış kern ikterus riski olmadan sağlanacaktır.

Kan değişimi uygulanması için gerekli klasik total bilirubin düzeyleri tablo da verilmiştir (58). Ancak genel kurallar özetlenecek olursa (5,7,58);

-İlk gün ortaya çıkan sarılık durumlarında, doğum ağırlığı ve bazı risk durumlarına göre total bilirubin düzeyi baz alınarak yapılan öneriler tamamen geçersizdir ve mutlaka ileri araştırmayı ve bireysel değerlendirmeyi gerektirir.

-Hangi spesifik bilirubin düzeyinin kan değişimini gerektirdiği ile ilgili belirsizlik sürmektedir ve kan değişimi için hazırlıklar yapılırken yoğun fototerapi uygulanması önerilir. Bu özellikle ilk görüldüğünde kan değişim sınırında bilirubin düzeyine sahip bebekler için önemli bir konudur. Yoğun fototerapi ile total serum bilirubin düzeyinin 4-6 saat içinde 1-2 mg/dl kadar düşmesi beklenir. Bu düşme gerçekleşmiyorsa ileri araştırmayı ve genellikle kan değişimini gerektirir.

-Total serum bilirubin düzeyi, risk durumu ya da sarılığın başlangıç günü ne olursa olsun bebeğın nörolojik bulgularındaki değişim, bilirubin ensefalopatisi tanısını düşündürüyorsa, bu kan değişimini zorunlu kılar. Bu bulgular bilinç durumu, tonus ve ağlama karakteristiğindeki değişimlerle, santral orjinli ateş ve nöbet varlığını içermektedir.

Tablo: Sağlıklı term yenidoğanlarda yaşa göre (saatlik) hiperbilirubinemi tedavisi (total serum bilirubini mg/dl) (26,58).

Yaş (saat)	Fototerapi düşün	Fototerapi	Fototerapi; yetersizse, kan değişimi	Kan değişimi ve yoğun fototerapi
25-48	≥12 mg/dl	≥15 mg/dl	≥20 mg/dl	≥25 mg/dl
49-72	≥15 mg/dl	≥18 mg/dl	≥25 mg/dl	≥30 mg/dl
>72	≥17 mg/dl	≥20 mg/dl	≥25 mg/dl	≥30 mg/dl

Farmakolojik tedavi

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

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 immunglobulin
2. Sık beslenme

İntravenöz immunglobulin

Rh izoimmunizasyonu olan yenidoğanlarda doğumdan hemen sonra yüksek doz (0,5 g/kg) intravenöz immunglobulin (İVİG) kullanılması bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi maksimum bilirubin düzeylerini de düşürerek kan değişimi ihtiyacını azaltır (26). ABO uyumsuzluğu vakalarında da İVİG kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir.

İVİG tedavisinin yan etkisi gözlenmemiştir ve kan değişimi gibi invaziv ve komplikasyonlara yol açabilecek bir uygulamayı, anlamlı şekilde azalttığı için Rh izoimmunizasyonu vakalarında giderek daha fazla tercih edilmektedir (26).

Fenobarbital

Karaciğer mikrozomal enzim induksiyonu yaparak, bilirubin konjugasyonunu arttırmakla birlikte, bilirubinün karaciğere alınmasını da kolaylaştırır ve safra akımını artırır.

Deneysel çalışmalarda, fenobarbitalin büyüme, cinsiyet hormonları ve puberte üzerinde etkili olabileceği gösterildiği için gebelerde rutin kullanımı önerilmez (26).

3- YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma; Temmuz 2004 – Haziran 2005 yılları arasında, Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde, yatırılarak tedavi edilen 80 indirekt hiperbilirubinemi hasta üzerinde yürütülmüştür.

Çalışma grubunu oluşturan bebeklerin kriterleri;

- 1- Bakırköy Dr. Sadi Konuk E.A.Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum servisinde doğup, pediatristler tarafından izlenirken, hiperbilirubinemi tesbit edilip yatırılan bebekler,
- 2- Bakırköy Dr. Sadi Konuk E.A.Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum servisinde doğup, taburcu olduktan sonraki izlemlerinde sarılık tesbit edilip yatırılan bebekler,
- 3- İstanbul'da doğup, hastanemize sevk edilen hiperbilirubinemi bebekler,
- 4- Diğer nedenlerle yenidoğan servisinde takip edilirken sarılığı çıkan bebekler.

Çalışmaya sadece 37 hafta ve üzerindeki indirekt hiperbilirubinemi bebekler dahil edildi. Gestasyon yaşı; 36 hafta ve daha düşük olan bebekler, çalışmadan çıkarıldı. Serviste çalışan doktorlar ve personel çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi ve takip protokollerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı.

Bu koşullara uyan 80 bebek çalışma kapsamına alındı. Hastaların çalışma (Ek 1) formuna; protokol numaraları, doğum tarihleri, gestasyon yaşları, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, yatış yaşları, sarılığın başlangıç zamanı, sarılık başladığı zamanki direkt ve indirekt bilirubin seviyeleri, yatış süreleri, yatış boyunca

beslenme şekilleri, tedavi yöntemi, tanıları ve taburcu olduğundaki sağlık durumu kaydedildi.

3.1.Muayene ve ölçüm

Doğumhane ve Kadın Doğum Servisinde yapılan rutin vizitlerle bütün yenidoğan bebekler muayeneden geçirilerek, taburcu olana kadar sarılıkları olup olmadığı kontrol edildi. Yenidoğan servisine kabul edilen her hasta uzman bir pediatri hekimi tarafından muayene edildi ve sarılık bulunup bulunmadığı kaydedildi. Yenidoğan servisinde yatmakta olan tüm hastalar, rutin vizitlerde sarılık yönünden değerlendirildi. Hastalarda sarılık tespit edildiği takdirde 2 cc venöz kan örnekleri kuru biyokimya tüplerine alınarak, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, Architect C 8000 aleti kullanılarak direkt ve indirekt bilirubin düzeyi saptandı. Cihazların kalibrasyonu günlük olarak yapılmaktaydı. Tedavi endikasyonu açısından günlere göre fototerapi ve kan değişimi sınırları, Neonatoloji (Türkan Dağoğlu, Fahri Ovalı 2000) kaynağından alınan bilgilere göre değerlendirildi.

3.2.İstatistik inceleme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for social Sciences) for Windows 11,0 (SPSS Inc., Chicaco, IL) ve GraphPad InStat 3,06 for Windows (GraphPad Software Inc., San Diego, California) programları kullanıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde; ortalama, standart derivasyon ve x^2 testi, ortalamalar arasındaki farkın belirlenmesinde ANOVA testi ve Turkey- Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi uygulandı.P<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 37 hafta ve üzerindeki, indirekt hiperbilirubinemisi olan 80 yenidoğan bebek alındı. Çalışmaya alınan bebeklerin ortalama gestasyon yaşları; 38,94 (min: 37, max: 42, SD: 1,205) hafta olarak saptandı. Çalışmaya alınan bebeklerin cinsiyetlerine bakıldığında; 22'sinin kız (%27,5) ve 58'inin erkek (%72,5) olduğu gözlemlendi. Doğum şekli yönünden 32 sectio ile (%40) ve 48 normal spontan vajinal yolla doğum (%60) mevcuttu. Bebeklerin hastanede yatış süresi minimum 1 gün ile maksimum 32 gün (ortalama 3,86 gün SD: 4,906) arasındaydı. Bebeklerde sarılığın başladığı güne bakıldığında, minimum 1. gün ile maksimum 27. günler arasında (ortalama 4,39 SD: 4,166) saptandı.

Hastaların tamamının tedavisinde, fototerapi uygulanmış olup kan değişimi ya da İVİG uygulanması gerekmemiştir. Fototerapi ile ilgili komplikasyonlar; deri döküntüleri, diyare şeklinde olmuştur, diğer komplikasyonlar gelişmemiştir.

Sepsis nedeni ile yenidoğan servisine yatırılıp takiplerinde hiperbilirubinemisi de oluşan 2 hasta (%2,5) exitus olmuştur.

Hastaların yatış indirekt bilirubin değerleri minimum 9,20 mg/dl ile maksimum 26,30 mg/dl (ortalama 17,4923 mg/dl SD: 3,9568) arasındaydı. Hastaların doğum ağırlıkları minimum 2100 gr ile 5020 gr (ortalama 3228,88 gr SD: 542,97) arasındaydı.

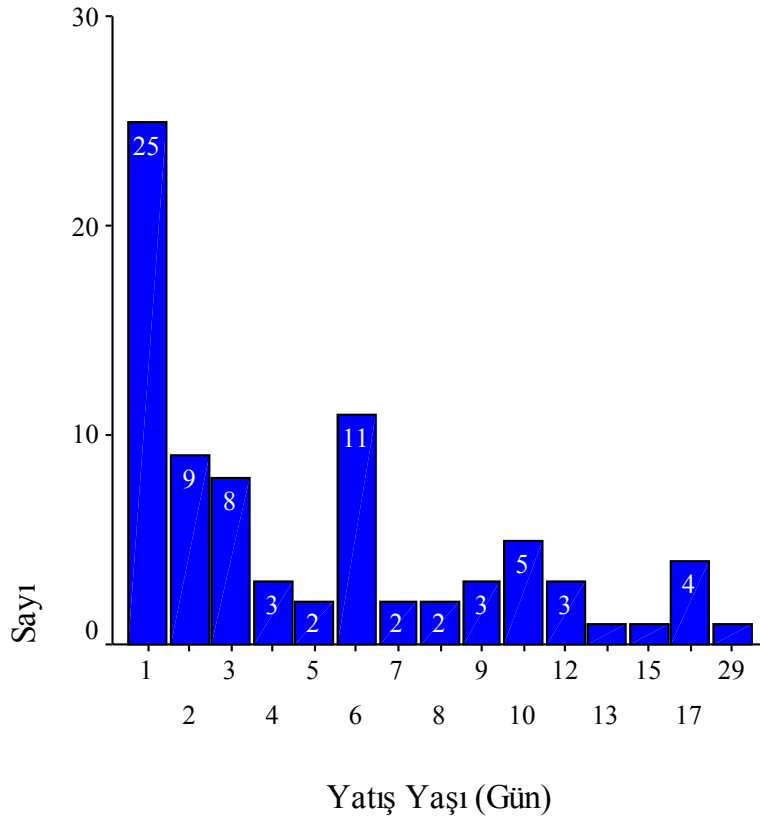
Etyoloji	Sıklık	Yüzde
Kan uyuşmazlığı		
Rh	7	8,75
ABO	23	27,5
ABO+ Rh	3	3,75
Diğer		
Travma	1	1,25
Diabetik Anne Bebeği	1	1,25
Hipotiroidi	2	2,5
Sepsis	6	7,5
Mekonyum aspirasyonu	3	3,75
TTN	8	10
Nedeni tesbit edilemeyen	26	32,5
Toplam	80	100

TTN:Yenidoğanın geçici takipnesi

Takip edilen hastaların 26'sında (%32,5) yapılan tetkikler sonucunda hiperbilirubinemiye neden olacak herhangi bir patoloji saptanmadı. Bu hastaların yatış yaşları göz önüne alındığında; ilk 24 saatten sonra olması, bilirubin artış hızının fizyolojik sarılık sınırlarını aşmaması bir kısmını fizyolojik sarılık olarak düşündürdü. Ayrıca hastanemiz bebek dostu hastanesi çerçevesinde uygulamalar yaptığımızdan, sarılığı olan hiçbir bebeğin anne sütü kesilmedi.

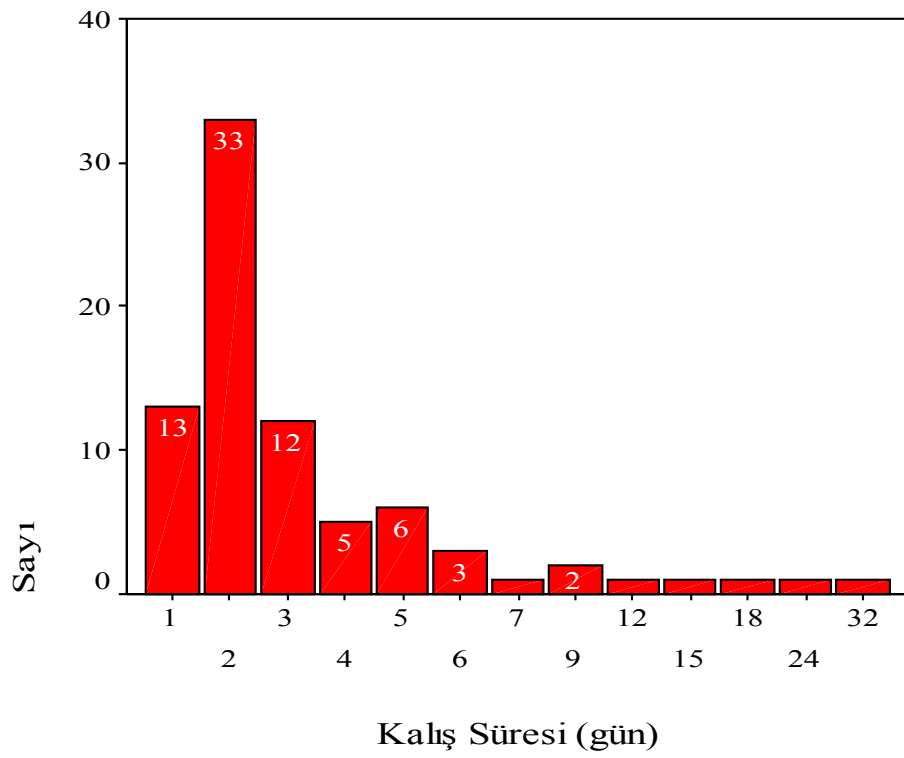
ABO uyuşmazlığı tek başına 23 (%27,5) hastada, diğer tanılarla birlikte ise toplam 39 (%36,5) hastada hiperbilirubinemi etkeni olarak saptandı. Rh uyuşmazlığı 7 hastada (%8,75) tek başına, 3 hastada (%3,8) ABO uyuşmazlığı ile birlikte ve 3 hastada (%3,8) sepsis ile birlikte; toplam 13 hastada (%16,4) saptandı. Sepsis ve Yenidoğanın geçici takipnesi tanılarıyla yatırılan hastaların takiplerinde bilirubin seviyelerinde artış olması üzerine çalışmaya alındı. Bu hastalara asıl tedavileri ile birlikte fototerapi de uygulandı. Hiperbilirubinemi tanısı ile takip edilen diğer hastalar arasında; bir diabetik anne bebeği, iki hipotiroidili bebek bulunuyordu. Sepsis tanısı ile yatırılan iki bebek, tedavileri devam eder iken exitus oldu.

Hastaneye yatış yaşları dikkate alındığında; ilk bir haftada yatırılan hiperbilirubinemili bebeklerin %75 gibi yüksek oranda olduğu görülmektedir.



Grafikte dikey bölümde bebek sayısı, yatay bölümde bebeklerin hastaneye başvurduklarındaki yaşları belirtilmektedir. Çalışmaya alınan 80 bebeğin, 25'i hastanemize ilk 24 saat içinde başvurmuştur. Hastaların %72,5'i, 3 gün veya daha az süre ile tedavi görmüşlerdir. Hiperbilirubinemiye eşlik eden, Yenidoğanın Geçici Takipnesi, Mekonyum Aspirasyonu, sepsis gibi hastalıkların olduğu bebeklerde kalış

sürelerinin uzadığı görülmektedir.



Sütünlarin içinde belirtilen rakamlar bebek sayısını göstermektedir. Yatay olarak gösterilen ise hastanede kalış süresidir.

Hastaların primer tanıları göz önüne alınarak yatış süreleri karşılaştırıldığında:

N=Hasta Sayısı

Primer Tanı	N	Ortalama Kalış Süresi	Standart Deviasyon
Rh	7	2,14	,690
ABO	28	2,96	1,774
Sepsis	8	11,00	11,514
TTN	8	8,25	4,743
Nedeni tesbit edilemeyen	26	1,92	,845
Diğer	3	2,33	,577
Toplam	80	3,86	4,906

TTN:Yenidoğanın geçici takipnesi

Yatış süreleri yönünden tanımlar arasında anlamlı farklar saptandı:

-ABO uyumsuzluğına bağlı hiperbilirubinemi hastaları ile nedeni tesbit edilemeyen hiperbilirubinemiler, Rh uyumsuzluğı ve diğer tanımları alanlar arasında anlamlı fark saptanmaz iken ($p > 0,05$); Yenidoğanın Geçici Takipnesi tanısı alanlar ile anlamlı fark ($p < 0,05$) ve sepsis tanısı alanlar ile çok yüksek derecede anlamlı fark ($p < 0,001$) saptanmıştır.

-Nedeni tesbit edilemeyen sarılığı olan hastalar ile Rh uyumsuzluğı ve diğer tanımları alanlar arasında anlamlı fark saptanmaz iken ($p > 0,05$); Yenidoğanın Geçici Takipnesi tanısı alanlar ile yüksek derecede anlamlı fark ($p < 0,001$) saptanmıştır.

-Rh uyumsuzluğu olan hastalar ile diğer tanımları alanlar arasında anlamlı fark saptanmaz iken ($p > 0,05$); Yenidoğanın Geçici Takipnesi tanısı alanlar ile anlamlı fark ($p < 0,05$) ve sepsis tanısı alanlar ile çok yüksek derecede anlamlı fark ($p < 0,001$) saptanmıştır.

-Sepsis tanısı alan hastalar ile Yenidoğanın Geçici Takipnesi tanısı alanlar arasında anlamlı fark saptanmaz iken ($p > 0,05$); diğer tanımları alanlar arasında anlamlı fark ($p < 0,05$) saptanmıştır.

- Yenidoğanın Geçici Takipnesi tanısı alan hastalar ile diğer tanıları alan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastaların primer tanıları göz önüne alınarak yatış yaşları (gün) karşılaştırıldığında:

N= Hasta sayısı

Primer Tanı	N	Ortalama	Standart Deviasyon
Rh	7	4,86	4,451
ABO	28	3,68	5,368
Sepsis	8	4,88	4,764
TTN	8	1,00	,000
Nedeni tesbit edilemeyen	26	8,27	4,548
Diğer	3	8,00	8,185
Toplam	80	5,29	5,256

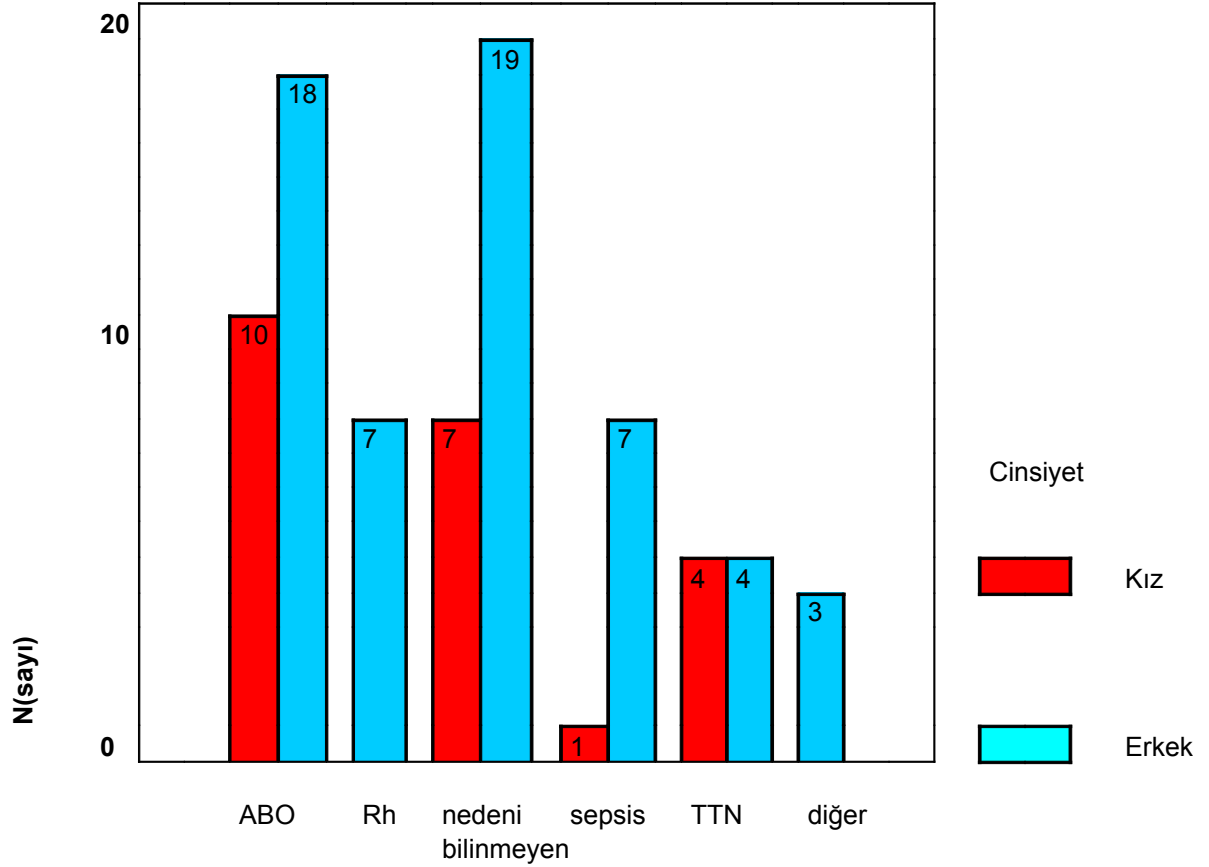
TTN: Yenidoğanın geçici takipnesi

Yatış yaşları yönünden tanılar arasında anlamlı fark saptandı:

-ABO uyumsuzluğu nedeniyle hiperbilirubinemi ile Nedeni tesbit edilemeyen sarılıklı hastalarının yatış yaşları arasında anlamlı fark ($p<0,05$) saptandı.

-Nedeni tesbit edilemeyen sarılıklı ile Yenidoğanın geçici takipnesi tanısıyla yatan hiperbilirubinemi hastalarının yatış yaşları arasında ileri derecede anlamlı fark ($p<0,01$) saptandı.

Primer tanıların cinsiyetlere göre dağılımı:



Primer Tanı

TTN: yenidoğanın geçici takipnesi.

Gestasyon haftalarına göre primer tanıya sahip hasta tablosu:

Tanı	Gestasyon Haftası					
	37	38	39	40	41	42
	sayı	sayı	sayı	sayı	sayı	sayı
Rh	1	3		3		
ABO	1	7	4	14	2	
TTN	2	2	2	1		1
Sepsis	1	4		3		
Nedeni tesbit edilemeyen	4	10	3	8	1	
Diğer		1		2		

TTN: Yenidoğanın geçici takipnesi

Hastaların doğum ağırlıkları minimum 2100 gr ile 5020 gr (ortalama 3228,88 gr SD:

542,97 gr) arasındaydı.

Gestasyon haftasına göre ortalama doğum ağırlıkları (gr):

N=Hasta sayısı

Gestasyon yaşı (hafta)	N	Ortalama Doğum ağırlığı (gram)	Standart Deviasyon
37	9	2537,78	301,404
38	27	3215,19	546,481
39	9	3157,78	325,376
40	31	3423,23	510,107
41	3	3640,00	243,311
42	1	3200,00	
Toplam	80	3228,88	542,976

Primer tanıya göre hastaların yatış esnasındaki indirekt bilirubin seviyeleri:

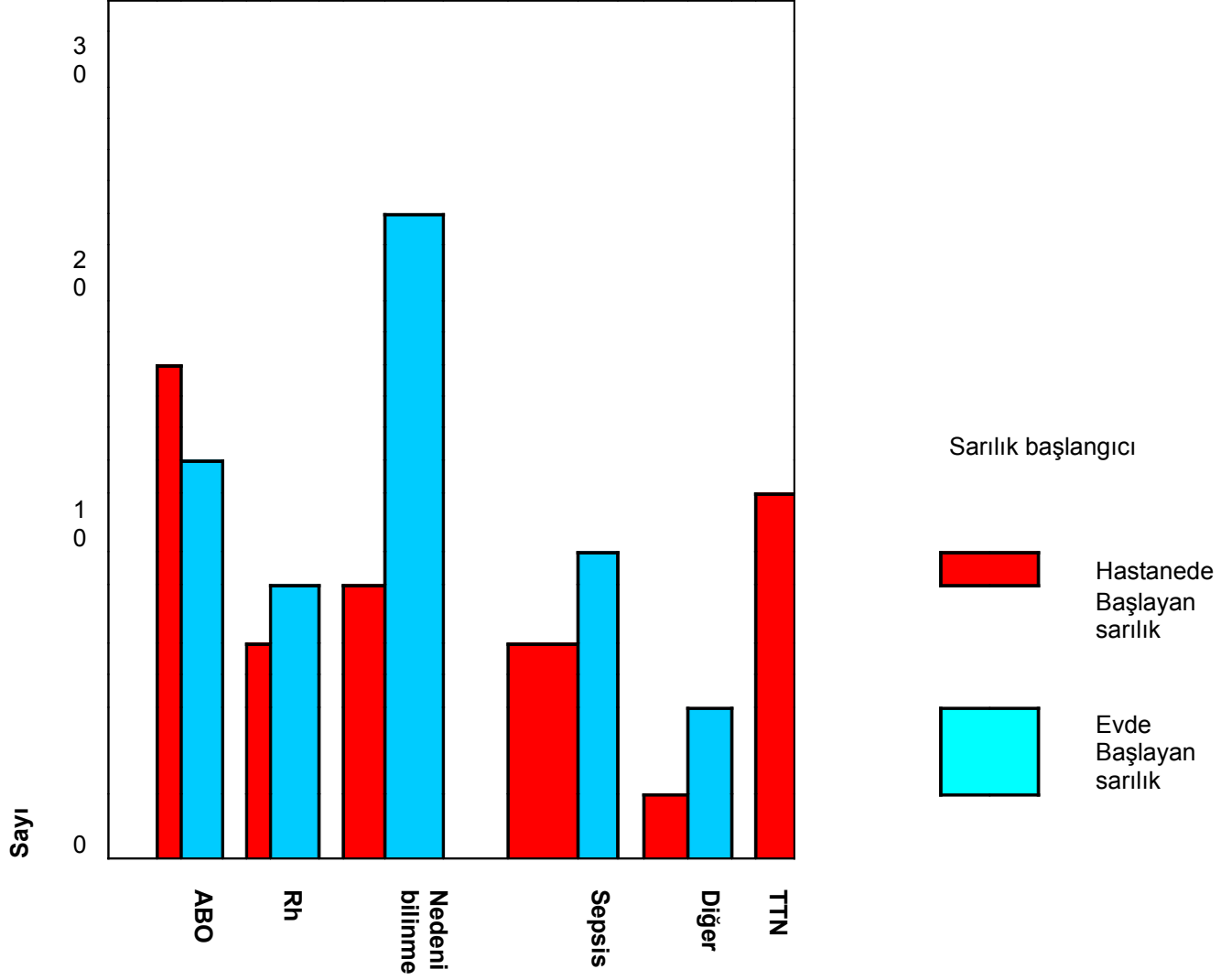
N= Hasta sayısı

Primer Tanı	N	Ortalama İndirekt Bilürubin (mg/dl)	Standart Deviasyon
Rh	7	17,43	3,39
ABO	28	17,07	4,49
TTN	8	15,05	3,95
Sepsis	8	16,03	3,75
Nedeni tesbit edilemeyen	26	19,06	3,08
Diğer	3	17,49	4,53
Toplam	80	17,49	3,95

Tanılar arasında indirekt bilirubin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı

(p>0.05). TTN: Yenidoğanın geçici takipnesi

Başka nedenlerle hastanede yatarken sarılığı çıkan bebekler ile evde sarılığı tesbit edilip yatırılan bebekler;



Bebeklerin yenidoğan servisinde kalış süreleri boyunca beslenme şekilleri

incelendiğinde:

Beslenme	Sıklık	Yüzde
Anne sütü	50	62,5
Anne sütü + formül süt	14	17,5
Formül süt	1	1,3
Parantral beslenme	5	6,3
Anne sütü + Parenteral	7	8,8
Anne sütü + Formül + Parenteral	3	3,8
Toplam	80	100,0

Bebeklerin %62,5'i tek başına ve toplamda %92,4'ü diğer beslenme yöntemleri ile birlikte anne sütü almaktaydı. Bebeklerin %6,3'ü yalnız parenteral beslenmekteydi. Geri kalan %93,7'inde enteral beslenmeye devam edildi.

Beslenme şekillerine göre kalış süreleri incelendiğinde;

Beslenme	Sıklık	Ortalama Kalış Süresi (gün)	Standart Deviasyon
Anne sütü	50	3,30	4,042
Anne sütü + formül süt	14	2,07	1,072
Formül süt	1	2,00	-
Parantral beslenme	5	5,75	4,349
Anne sütü + Parenteral	7	5,71	4,461
Anne sütü + Formül + Parenteral	3	15,00	14,731
Toplam	80	100,0	4,906

Doğum şekli yönünden primer tanılar incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tanı	Doğum Şekli	
	Sezeryan	Spontan Vajinal Doğum
ABO	9	19
Nedeni bilinmeyen	11	15
Rh	5	2
Sepsis	3	5
TTN	2	6
Diğer	2	1
Toplam	32	48

5.TARTIŞMA

Miadında doğan, yenidoğanların %50-75’de sarılık görülmektedir (1,2). Yenidoğan sarılığı; genellikle fizyolojik sarılık için tanımlanan süre olan ilk hafta içinde seyrini tamamlasa da, etyolojik faktörlere bağlı olarak daha uzun bir süre devam edebileceği gibi şiddeti de değişkenlik gösterebilir.

Yaşamın ilk günlerinde indirekt bilirubin yükselmesi sonucu oluşan sarılık, komplikasyonları açısından dikkatle incelenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması gereken bir sorundur.

Son yıllarda yenidoğan sarılığının tedavisinde, özellikle sağlıklı term bebeklerde, bilirubin seviyesinin yirmiye çıkma korkusuna dayanan eski uygulamalardan daha ılımlı bir yaklaşıma doğru önemli bir değişim yaşanmıştır (26,57,58).

Çalışmamızda yenidoğan sarılığı nedeniyle takip edilen 80 vaka incelenmiştir. Takip edilen bebeklerin cinsiyetlerine bakıldığında; 22’sinin kız (%27,5) ve 58’inin erkek (%72,5) olduğu gözlemlendi. Erkek / kız oranı 2,6 olarak bulundu. Erkek cinsiyetin hiperbilirubinemi için risk faktörü olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (3,43,83,84). Ancak bulduğumuz değerler, literatürde bildirilen 1-1,5 arasında değişen değerlerden yüksektir.

Doğum şekillerine bakıldığında; 32 bebeğin sectio (%40), 48 bebeğin (%60) ise normal spontan vajinal yol ile doğduğu tesbit edilmiştir. Doğum şekli yönünden primer tanılar incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Osborn ve Gale, travay sırasındaki problemler, sezeryan ve anestezi ile sarılık arasında önemli

ilişki bulurken, Maisels ve Phuapradit gibi araştırmacılar (43,86,87), doğum şekli ile sarılık arasında ilişki tesbit edememişlerdir.

Çalışmamızda, yenidoğan sarılığı etyolojisinde; ABO uyumsuzluğu %35, Rh uyumsuzluğu %8,75 olarak saptanmıştır. ABO uyumsuzluğu, Bircan ve arkadaşları % 24.1, Guaran ve arkadaşları % 10, Vitrinel ve arkadaşları % 33.4, Polat ve arkadaşları %31.6 olarak tesbit etmişlerdir (88,89,90,91).

Rh uyumsuzluğu, çalışmamızda % 8,75 tek başına; %3,8 ABO uyumsuzluğu ile birlikte; %3,8 sepsis ile birlikte toplam %16,4 etyolojik neden olarak saptanmıştır. Bu oran, Bircan ve arkadaşlarının çalışmalarında %10, Guaran ve arkadaşlarının çalışmalarında %3, Vitrinel ve arkadaşlarının çalışmalarında %8,4, Polat ve arkadaşlarının çalışmalarında %8 bulunmuştur (88,89,90,91). Çalışmamızda bulduğumuz değerler literatürde yayınlanan değerlere benzerlik göstermektedir.

Yenidoğan sarılığı nedeniyle hastaneye yatan bebeklerin yatış yaşlarına bakıldığında %75'nin ilk yedi gün içerisinde yattığı görülmektedir. Bu da bize ilk gün ve birinci haftada yapılan kontrollerin önemini göstermektedir.

Yenidoğan servisinde sepsis nedeniyle takip edilirken sarılığı ortaya çıkan bebek oranı %5 idi. Etiyolojide sepsis ile birlikte Mekonyum Aspirasyonu, Yenidoğanın geçici takipnesi, ABO ve Rh uyumsuzluğunun da birlikte olduğu bebek oranı ise %12,6 idi. Bu oran Guaran ve arkadaşlarının çalışmalarında %3, Bircan ve arkadaşlarının çalışmalarında ise %4,28, Polat ve arkadaşlarında %4 olarak saptanmıştır (88,89,91). Bazı yazarlar diğer açılardan sağlıklı görünen yenidoğanlarda sarılığın, bakteriyel sepsisin ilk bulgusu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Rooney ve arkadaşları bir çalışmada hiperbilirubinemi ve enfeksiyonu olan 22 yenidoğan tanımlamışlardır (92). Maisels, hiperbilirubineminin sepsisin tek bulgusu olabileceğini ancak bunun oldukça

nadir olduğunu vurgulamıştır (35). Çalışmamızda bulduğumuz sepsisin eşlik ettiği hiperbilirubinemi bebek oranlarının literatürdeki verilerden biraz daha yüksek oluşu; doğumhanelerde steriliteye daha dikkat edilmesi gerektiğini, ailelere antisepsi konusunda eğitim verilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Hastalar doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde; minimum 2100 ile 5020 gr (ortalama 3228,88 gr SD:542,97 gr) arasındaydı. Çalışmamızda gestasyon yaşı, 37 hafta ve üzerinde olan bebekler alındı. Gestasyon yaşı, 37 hafta olan 9 bebeğin ortalama doğum ağırlığı 2500 gr ve üzerinde idi. Çalışmamızda düşük doğum ağırlıklı bebek saptanmamıştır. Ancak Osborn, Frisberg, Gale, Phuapradit, Ho düşük doğum ağırlığıyla sarılık arasındaki sıkı ilişkiye değinmişlerdir (43,83,86,87,93). Bircan ve arkadaşları %2,4 oranında düşük doğum ağırlığının sarılık etyolojisinde rol oynadığını göstermişlerdir (85,88).

Fototerapi son yıllarda değişen ve gelişen tekniklerle yenidoğan sarılığında daha etkin ve yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamıştır. Çeşitli çalışmalarda yenidoğan sarılığında fototerapiyle tedavinin etkinliği araştırılmıştır (93,94-97). Kliniğimizde tedavi edilen tüm hastalara da kliniğe kabulünden itibaren fototerapi uygulanmıştır.

Hastaların beslenme şekilleri ile hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında; anne sütü ile birlikte formül süt alan bebekler ile sadece formül süt alan bebeklerin diğerlerine göre hastanede bir gün daha az kaldığı saptanmıştır. Hastanemiz, bebek dostu hastanesi olmasından dolayı; sarılığın etyolojisinde anne sütü sarılığı düşünülse dahi bebekler anne sütü ile beslenmeye devam edilmiştir. Anne sütünün yararlarının göz ardı edilmemesi gerekmektedir.

Çalışmamıza takip edilen hastalardan ikisinde hipotiroidi saptanmıştır. Bu bize rutin olarak tiroid tarama testinin yapılmasının önemini tekrar göstermiştir. Bu hastaların yapılan kontrollerinde, bir bebeğin TSH değerleri normal olarak

bulunmuştur. İkinci kontrolünde de TSH değeri yüksek saptanan bebek ise konjenital hipotiroidi olarak değerlendirilip pediatrik endokrine yönlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda yenidoğanın uzamış sarılığında, konjenitel hipotiroidinin etyolojik neden olma insidansı %1,2 ile %3,9 gibi farklı oranlarda saptanmıştır (98). Yenidoğanın, uzamış sarılıklarında altta yatan nedeni araştırmak gerekmektedir.

Sepsis tanısı ile takip ettiğimiz hastalardan, hiperbilirubineminin de eşlik ettiği iki sarılıklı bebek exitus olmuştur.

Çalışmamız boyunca takip edilen hiçbir hastada kern ikterus bulguları gelişmemiştir. Hiperbilirubinemilerin zamanında tedavi edilmediği zaman mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan kern ikterusla sonuçlanabileceği gerçeği bu konudaki hassasiyetin temelini oluşturur. Yenidoğan döneminde sarılık ile başvuran bebeklerin iyi değerlendirilip, nedenlerinin tesbit edilip hangilerinin daha agresif şekilde tedavi edileceği saptanmalıdır. Zamanında tedavi ile kern ikterus gibi istenmeyen komplikasyonlar önlenmelidir.

6.SONUÇ

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi edilen indirekt hiperbilirubinemili 80 hastanın incelenmesi ile şu sonuçlara varılmıştır;

Yenidoğan sarılığı nedeni ile başvuranlarda erkek/kız bebek oranı; 2,6 olarak bulunmuştur. Bu oran literatürde belirtilenlerden daha yüksektir. Bunun nedeni erkek bebeklerin daha fazla önemsenmesinden dolayı olduğunu düşündük. Ailelerin eğitimi ile bu sorunun aşılabileceğini düşünmekteyiz.

Sarılık nedeniyle getirilen bebeklerin %75'nin ilk üç ile yedi gün içinde sarılıkları saptanmıştır. Hastaneden taburcu edildikten sonraki ilk haftada rutin muayenenin önemini tekrar vurgulamak gerekmektedir.

Çalışmamızdaki bebeklerden ikisinde hipotiroidi tesbit edildi. Hipotiroidi sekellerinin önlenebilir olması tarama testinin ihmal edilmemesi gerektiğini gözler önüne sermektedir.

Çalışmamızda kern ikterus bulgularına hiç rastlanmamıştır. Bu bize ailelerin sarılık konusunda daha da bilinçlendiklerini düşündürmektedir.

Çalışmamızda etyolojik neden olarak en sık, nedeni tesbit edilemeyen (olasılıkla fizyolojik sarılık ve anne sütü sarılığı), ikinci sıklıkta ABO uyumsuzluğu saptanmıştır. Aileler, anne sütünün verilmesi, emzirme teknikleri konusunda, anne sütünün yanında şekerli su verilmemesi konusunda eğitilmelidir. Hastanemiz bebek dostu hastanesi olduğundan uygulamalarımız, emzirmenin özendirilmesi, uygun ve doğru emzirme tekniklerinin öğretilmesi şeklindedir. Böylelikle erken başlangıçlı anne sütü sarılığı da önlenmeye çalışılmaktadır.

7.ÖZET

Yenidoğan sarılığı, yenidoğan döneminin sık karşılaşılan sorunlarından birisidir. Ancak erken tanı konup tedavisi yapılmadığı zaman bilirubinün nörotoksik etkisi nedeniyle bazen istenmeyen ölümlere ve uzun dönem nörolojik sekellere yol açabilen bir durumdur.

Bizim çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım servisinde yatarak tedavi edilen 80 indirekt hiperbilirubinemili yenidoğan incelendi.

Hastaların 22'si kız, 58'i erkekti.çalışmaya gestasyon yaşı 37 hafta ve üzerinde olan bebekler alındı. Yenidoğan sarılıklarında etyolojik neden olarak en sık; nedeni tesbit edilemeyen sarılık (%32,5) saptandı. Bunu %27,5 ile ABO uyumsuzluğu, %8,75 Rh uyumsuzluğu ve multifaktöryal nedenler izledi.

Hastaneye başvuru yaşına bakıldığında %75'nin ilk yedi günde olduğu saptanmıştır. %31,3 bebekte ilk gün sarılık tesbit edilmiştir.

Hastanede takip edilirken beslenme şekilleri incelendiğinde anne sütü alan bebeklerin, formül süt alanlardan bir gün daha uzun hastanede kaldığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak yenidoğan döneminde olumsuz sonuçlara yol açabilecek olan sarılıkların önlenmesi için doğumdan sonra gerekli takiplerin yapılması (özellikle ilk bir hafta) ve ailelerin eğitilmesi ile kern ikterus gibi istenilmeyen komplikasyonların önüne geçilebilir. Doğumdan önce anne ve babanın kan grubunun tesbit edilmesi, ailelerin doğumdan önce yenidoğan sarılığı konusunda bilgilendirilmesi basit, maliyeti düşük ancak etkili tedbirlerdir.

8.KAYNAKLAR

1. Oran O,Gürakan B.Bilirubin Metabolizması, Katkı Pediatri Dergisi 16:667-669,1995.
2. Suskan E,Öcal G,Berk R: Yenidoğan hiperbilirubinemisinde Fototerapi, Çocuk hastalıkları dergisi 1 (1) :24-28, 1986
3. Berhrman R.E, Kliegman R.M. Nelson W. E. Nelson Textbook of Pediatrics .Neonatal hyperbilirubinemia.Saunders Company, 2000, 513-519
4. Maisels M.J. Jaundice neonatology, Fourth Edition , (Eds):Avery G.B, Pletcher M.A., Mac Donald M. G. ,J.B. Lippincott Company, 1994,630-725
5. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Management of neonatal hyperbilenemia. In:Taeusch HW, Ballard RA, eds.Avery's Disease of the Newborn , Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1033-1043
6. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice.In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds,Neonatal Perinatal Medicine.Disease of the fetus and infants, St.Louis , Mosby-Year Book, 1997 ,pp 1345-1389.
7. Gartner LM. Neonatal jaundice.Pediatr Rev 1994 ;15:422-432.
8. Hansen TW. Guidelines for treatment of neonatal jaundice . Is there a place for evidence – based medicine , Acta Pediatr 2001 Mar; 90:292-95
9. Küçüködük Ş. Yenidoğan sarılıkları. Yenidoğan hastalıkları, 1994, 400-425
10. Yiğit Ş. İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım, Katkı Pediatri Dergisi 16:680-700, 1995

11. Melton K, Akinbi HT. Neonatal jaundice: strategies to reduce bilirubin – induced complications. *Postgraduate Med* 1999;106:167-178.
12. Maisels MJ, Gifford KL, Antle CE, Lieb GR. Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. *Pediatrics* 1988;81:505-511.
13. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice . In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Disease of the Newborn* 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1003-1007.
14. Bracci R, Bounocore G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic study of neonatal jaundice. *Acta Pediatr Scand* 1989;360:S87-S92.
15. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *AJDC* 1988;142:1065-1069.
16. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 1986;78:837-843.
17. Tiribelli C, Ostrow JD. New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism. Report of the international bilirubin workshop, April 6-8, 1989, Trieste, Italy. *Hepatology* 11:303-313, 1990
18. Robertson A, Karp W, Borderson R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. *Acta Pediatr Scand* 1991;1119-1127.
19. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice . In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Disease of the Newborn* 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 995-1002.
20. Notoronianni L. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:20-36.

21. Ostrea EM, Ongtengco EA, Tolia VA, Apostol E. The occurrence and significance of the bilirubin species, including delta bilirubin, in jaundiced infants. *J Pediatr Gastroenterology nutr* 1988;7:511-516.
22. Mc Donagh . Is bilirubin good for you? *Clin perinatol* 1990;17:359-369.
23. Ewing JF, Maines MD. Glutathione depletion induces heme oxygenase-1 (HSP32) mRNA and protein in rat brain. *J Neurochem* 1993;60:1512-1519.
24. Motita T, Kourembanas S. Endothelial cell expression of vasoconstrictors and growth factors is regulated by smooth muscle cell-derived carbon monoxide. *J Clin Invest* 1995;96:2676-2682.
25. Maisels MJ. Jaundice . In: Avery G, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*. Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp:765-819.
26. Dağoğlu T., Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. *Neonatoloji, İstanbul, Nobel Tıp* 2000, 443-460
27. 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; 134:441-446.
28. 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; 46:21-26
29. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:770-774.
30. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1989; Suppl 360:101-107.

31. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M. Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989; 83:1029-1034.
32. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 1998;101:995-998.
33. Gourley R, Gourley MD, Kreamer B. Neonatal jaundice and diet. *Arch pediatr Adolesc Med* 1999;153:184-188.
34. Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995;96:727-729.
35. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992;90:741-743.
36. Carvalho M, Robertson S, Klaus M. Fecal bilirubin excretion and serum bilirubin concentrations in breast-fed and bottle-fed infants. *J Pediatr* 1985;107:786-789.
37. McDonagh AF, Chem C. Is bilirubin good for you? *Perinatol* 1990;17:359-367.
38. Blanchette V, Doyle J, Schmidt B, Zipursky A. Hematology . In:Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG (Eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia : JB Lippincott Co, 1994:952-98.
39. Cashore WJ. Neonatal hyperbilirubinemia. In : Oski FA (eds), *Principles and practice of pediatrics*. 2 nd ed. Philadelphia J. B. Lippincott Company 1994, pp:446-455.
40. Gardner LM. Neonatal Jaundice. *Pediatrics in review* 1994 ;15:422-431.
41. Maisels JM. Jaundice. In : Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald Mg (eds), *neonatology : Pathophysiology and management of the newborn*. 4 th ed, Philadelphia, JB. Lippincott Company. 1994,pp630-725.
42. Macmillian JA, De angelis CD, Feigin RD. Oski's pediatrics In: Cashore JW. *Jaundice* lippincott Co 2000, 197-206.

43. Osborn L.M., Reiff M.L., Bolus R. Jaundice in the full- Term Neonate, *Pediatrics*, 73:520-525,1984.
44. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive aǵabeylity of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healty-term and near – term newborns. *Pediatrics* 1999;103:6.
45. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter:management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994;94:558-562.
46. Hamosh M. Breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:145-149.
47. Lascari AD. ‘Early’ breast-feeding jaundice:clinical significance. *J Pediatr* 1986;108:156-158.
48. Gourley GR, Arend RA. B-glucronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet* 1986;22:644-646.
49. Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast fed infants. *Pediatrics* 1963;32:995-1001.
50. Kivlihan C, James EJP. The natural history of neonatal jaundice. *Pediatrics* 1984;74:364-370.
51. Osborn LM, Reiff m₁, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate. *Pediatrics* 1984;73:520-525.
52. Maisels MJ. Clinical rounds in the well-baby nursery: treating jaundiced newborns. *Pediatr Ann* 1995 ;24:547-552.
53. Alonso EM, Whitigton PF, Whittington SH, Rivard WA, Given G. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. *J Pediatr* 1991;118:425-430.

54. 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;11:205-210.
55. Gartner LM, Lee K, Moscioni AD. Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in the rat. *Pediatr* 1983;103:464-471.
56. Maisels MJ. Neonatal jaundice. In : Avery GB, ed. *Neonatology, pathophysiology and Management of the Newborn*, 2 th ed. Philadelphia JB Lippincott, 1981, pp 473-544.
57. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term infant: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992;89:809-818.
58. Neyzi O, Ertuğrul T, *Pediatric Cilt1*, Nobel Tıp Kitabevi 2002;402-420
59. Slusher TM, Vreman HJ, McLaren DW, Lewison LJ, Brown AK, Stevenson DK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and carboxyhemoglobin concentrations associated with bilirubin-related morbidity and death in Nigerian infants. *J Pediatr* 1995;126:102-108.
60. Johnson JD, Angelus P, Aldrich M, Skipper BJ. Exaggerated jaundice in Navajo neonates: the role of bilirubin production. *Am J Dis Child* 1986;140:889-890.
61. Fischer AF, Nakamura H, Uetani Y, Vreman HJ, Stevenson DK. Comparison of bilirubin production in Japanese and Caucasian infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:27-29.
62. Dufour DR, Monaghan WP. ABO hemolytic disease of the newborn. A Retrospective analysis of 254 cases. *Am J Pathol* 73:369-73,1980
63. Zipursky A, Bowman JM. Isoimmun hemolytic disease , In:Nathan DG, Oski FA(eds), *Hematology of infancy and childhood*, 4 th ed. Philadelphia, W.B. Saunders 1993 , pp:44-73.

64. Marsh WL, Pedha J. Erythrocyte blood groups in humans, In: Nathan DG, Oski FA (eds), Hematology of infancy and childhood, 4 th ed, Philedelphia, Wb Saunders 1993,pp:1663-91.
65. Alpay F. Rh immunizasyonu ve hidrops fetalis oluşumu X. Ulusal Neonatoloji Kongresi, kongre kitabı;2000,35-39.
66. Foruste J. Alloimmune hemolytic anemias. In : Lee GR, Bithell TC, Forester J(eds) et al., Wintrobe's clinical Hematology, Philedelphia, Lea and Febigar 1993, pp:1146-69.
67. Neyzi O, Ertuğrul T. Y. Pediatri 1 İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1993,288-306.
68. Casado A, Casado C, Lopez-Fernandez E. Enzyme deficiencies in neonates with jaundice. Panminerva Med 1995;37:175-7.
69. Kaplan M, Hammerman C, Vreman H.J. Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes. J pediatr 2001;139:137-40.
70. Gren RM, Gollan JL. Crigler- Najjar disease type I: therapeutic approaches to genetic liver disease into the next century. Gastroenterology 1997;112:649-51.
71. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley Gr. Gilbert syndrom accelerates development of neonatal jaundice. J Pediatr 1998;132:656-60.
72. Lascari AD. 'Early' breast –feeding jaundice: Clinical significance, Journal of Pediatr, 108:156-58,1986.
73. Diamond LK, Allen FH Jr. Thomas WO Jr. Erithroblastosis fetalis. 7. treatment with Exchange transfusion. N Engl J Med 1951;244:39-49.
74. Rubaltelli FF, Griffith PF. Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. Drugs 1992;43:864-872.

75. Odell GB, Cohen SN, Gordes EH. Administration of albumin in the management of hyperbilirubinemia by Exchange transfusions. *Pediatrics* 1962;30:613-621.
76. Valaes T, Koliopoulos C, Koltsidopoulos A. The impact of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia; comparison of historical cohorts. *Acta paediatr* 1996;85:273-276.
77. Hansen TW. Acute management of extreme neonatal jaundice: the potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta paediatr* 1997;86:843-846.
78. Livaditis A, Wallgren G, Faxelius G. Necrotizing after catheterization of the umbilical vessels. *Acta Paediatr Scand* 1974;63:277-282.
79. Lauer BA, Githens JH, Hayward AR, Conrad PD, Yanagihara RT, Tubergen DG. Probable graft-vs-graft reaction in an infant after Exchange transfusion and marrow transplantation. *Pediatrics* 1982;70:43-47.
80. Jackson JC. Adverse events associated with Exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997;99:724-724.
81. Maisels MJ. Is Exchange transfusion for hyperbilirubinemia in danger of becoming extinct? *Pediatr Res* 1999;45:210A.
82. Jackson JC. Adverse events associated with Exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997;99:5/e7.
83. Frisberg Y, Zelicovic I, Merlob P. Hyperbilirubinemia and Influencing Factors in Term Infants, *Israel Journal of Medical Sciences*, 25:28-31, 1989.
84. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and Kernicterus, *pediatrics*, 2001;108:763-765.

85. Gale R., Seidman D.S., Dolberg S. Epidemiology of neonatal jaundice in the jerusalem population, Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 10:82-6,1990.
86. Phuapradit W, Chaturachinda K, Aunlamai S. Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia, Med Assoc Thai 1993;76:424-8
87. Bircan İ, Canatan D, Ertuğ H. Hiperbilirubinemili 140 yenidoğan bebeğin retrospektif değerlendirilmesi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi 2:109-118,1984
88. Guaran RI, Drew JH, Watkins AM. Jaundice : Clinical practice in 88,000 liveborn infants. Aust NZ Journal Obstetrics and Gynaecology 3:186-192,1992
89. Vitrinel A, Yavrucu S, Raif AO. 1987-1990 yılları arasında kliniğimizde izlenen yenidoğan sarılıkları. Haydarpaşa Numune Hastanesi Tıp Dergisi;32:81-83,1992.
90. Polat A, Öktem F, Koç H. Yenidoğan hiperbilirubinemili 963 hastanın değerlendirilmesi, Türkiye Klinikleri Pediatri;2,26-30,1993.
91. Rooney JG, Hill DJ, Danks DM. Jaundice associated with bacterial infection in the newborn infant . american Journal of Disease of Childhood, 122:39-42,1971
92. Ho NK. Neonatal jaundice in Asia. Bailieres Clin Haematol:5:131-42,1992
93. Gartner LM, Kwang SL, Kenan WJ. Effect of phototherapy on albumin binding of bilirubin pediatrics;75:401-6,1985.
94. Brown AK, Kim MH, Wu PYK. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics ;75:393-400,1985.
95. Rubatelli F, Camurri S, Sala M. Treatment of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatr Med Chir;12:17-23,1990.
96. Kolpoyiannis N, Androulakis N, Hadjigerorgiou E. Efficacy of phototherapy and/ or Exchange transfusion in neonatal jaundice. Clin ; pediatr 21:602-6,1982

97. Arsan S, Koç E, Uluşahin N, ve ark. Yenidoğanda uzamış indirekt hiperbilirubineminin etyolojik yönden incelenmesi. Klinik bilimler Pediatride Yönelişler 1:14-18,1995.
98. Tuygun N, Tıraş Ü, Şıklar Z, Tanyar G. Yenidoğan uzamış sarılığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı. Türkiye pediatri arşivi, 2002; cilt 37, sayı 3, sayfa 138-143.

EK 1:

TERM YENİDOĞAN SARILIĞI ARAŞTIRMASI

DR.AYŞENUR KAVLU

TARİH:

PROT:

AD SOYAD:

CİNSİYETİ:

HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ:

DOĞUM TARİHİ:

DOĞUM KİLOSU: (gram)

GESTASYON HAFTASI: (hafta)

DOĞUM ŞEKLİ:

1.C/S

2.NSD

BESLENME ŞEKLİ:

1.Anne sütü.

2.AS+Formül süt

3.Formül süt+İnek sütü.

4.Formül süt

5.Parenteral

6.Diğer

HASTANEYE YATIŞ YAŞI (ay/gün):

SARILIĞIN BAŞLADIĞI GÜN (doğumdan itibaren):

LABORATUAR:

T. BİL:	HB:	ANNE KAN GR:	
İ. BİL:	HCT:	BEBEK KAN GR:	
DİREK COOMBS:	SGOT:	T3:	T4:
	SGPT:	sT3:	sT4:
		TSH:	
CRP:	TİT:		
RETİKÜLOSİT:	PY:		

ETYOLOJİ: (Taburcu olurken saptanan son tanı)