

T. C.
Sağlık Bakanlığı
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
şef: Doç.Dr. Abdülkadir BOZAYKUT

**BİRİNCİ GÜN BİLİRUBİN DEĞERİNİN NEONATAL
HİPERBİLİRUBİNEMİ OLGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE PREDİKTİF DEĞERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Emel KABAKOĞLU ÜNSÜR

İstanbul - 2007

T. C.
Sağlık Bakanlığı
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
şef:Doç.Dr. Abdülkadir BOZAYKUT

**BİRİNCİ GÜN BİLİRUBİN DEğERİNİN NEONATAL
HİPERBİLİRUBİNEMİ OLGULARININ
DEğERLENDİRİLMESİNDE PREDİKTİF DEğERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Emel KABAKOğLU ÜNSÜR

İstanbul - 2007

TEŞEKKÜR

Hastanemizde gerekli olan eğitim ve uygun çalışma ortamını sağlayan Başhekimimiz Sayın Doç.Dr. Ayşenur CELAYİR'e;

Eğitim sürem boyunca klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemize katkıda bulunan, destek ve yakınlığını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Şef Doç. Dr. Abdülkadir BOZAYKUT'a;

Asistanlığım boyunca eğitimime katkıları bulunan kıymetli hocalarım Şef. Doç. Dr. Aysu SAY , Şef. Prof. Dr. Fahri OVALI ,Şef. Dr. Feyza Yıldız'a asistanlık eğitimimin ilk yıllarındaki katkılarından dolayı emekli şefimiz Sn. Uz. Dr. Savaş İNAN'a;

Eğitim süremiz döneminde deneyimlerini esirgemeyen, yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm şef muavinlerimiz Dr. Meral İNALHAN ve Dr. Feray GÜVEN'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Kendileri ile çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kliniğimizin tüm değerli başasistan ve uzmanlarına, özellikle desteğini esirgemeyen Dr. İlke Özahi İPEK'e; asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen; dostça bir çalışma ortamını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle tez çalışmalarımdaki katkılarından dolayı bebek odası hemşirelerine içten teşekkürlerimi sunarım.

Hastanemizin özveri ile çalışan tüm hemşire, laborant, teknisyen ve diğer personeline, özellikle bebek odası sorumlu hemşiresi Kerime CENGİZ'e teşekkür ederim.

Eğitimimin her aşamasında sevgisini ve sabrını esirgemeyen ve bana büyük destek olan sevgili eşim Dr. Mustafa Tolga ÜNSÜR , kızım Tuğçehan Miray ÜNSÜR ve bugünlere gelmemde en büyük paya sahip, emek, sabır ve fedakarlıklarını asla unutamayacağım aileme sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr.Emel KABAĞOĞLU ÜNSÜR

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
A. BİLİRUBİN METABOLİZMASI.....	3
B. FETUS VE YENİDOĞANDA KARACİĞER FONKSİYONLARININ GELİŞİMİ.....	9
C. YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	12
D. FİZYOLOJİK YENİDOĞAN SARILIĞI.....	17
E. PATOLOJİK YENİDOĞAN SARILIĞI.....	20
F. BİLİRUBİN ENSEFALOPATİSİ VE NÖROTOKSİSİTE.	34
G. SARILIKTA TANISAL YAKLAŞIM.....	38
H. SARILIKTA TEDAVİ.....	41
İ. ERKEN TABURCU EDİLME VE YENİDOĞAN SARILIĞI.....	47
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
IV. BULGULAR.....	52
V. TARTIŞMA	60
VI. SONUÇ.....	65
VI. ÖZET.....	66
VII.KAYNAKLAR.....	68

KISALTMALAR

NADPH:	Nikotin adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaz
O ₂ :	Oksijen
CO:	Karbon monoksit
Fe:	Demir
HPLC:	Yüksek performanslı likit kromatografisi
UDPGT:	Üridin difosfat glukuronil transferaz
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
G6PD:	Glukoz_6_fosfat dehidrogenaz
AAP:	Amerikan Pediatri Akademisi
BIND:	Bilirubin tetiklediği nörolojik disfonksiyon
BERA:	Beyin sapı uyarılmış işitsel potansiyelleri
ETCO _C :	End tidal karbon monoksit konsantrasyonu
TSB:	Total serum bilirubini
TKB:	Transkutanöz bilirubin
DB:	Direkt bilirubin
İVİG:	İntravenöz immunglobulin
Sn:	Kalay
SPSS:	Statistical package for the social sciences paket programı
ROC:	(Receiver operating characteristics) Algılayıcı işletim eğrisi
NSD:	Normal spontan yolla doğum
C/S:	Sezeryan
ORT:	Ortalama
SD:	Standart sapma
FT:	Fototerapi

GİRİŞ

Sarılık yenidoğan bebeklerde en sık karşılaşılan sorundur. Genellikle doğumdan sonraki 24-36. saatlerde başlayan yenidoğan sarılığı, total serum bilirubin (TSB) düzeyinin 6-8 mg/dl'ye ulaşmasıyla görünür hale gelir. Tüm vücuda yayıldığında 12-15 mg/dl düzeyinde olduğu tahmin edilir. Sağlıklı, term yenidoğanların yaklaşık %10'unun herhangi bir sebep bulunmaksızın 15 mg/dl'lik fizyolojik sınırı aşabileceği bildirilmiştir (1-2).

Son yıllarda, term yenidoğanların, doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede anneleriyle birlikte taburcu edilmeleri önerilmektedir (3). Erken taburcu etme görüşünde olanlar bunun hem tıbbi hem de psikososyal yönden yararlı olduğunu bildirmektedirler. Buna göre; anne ve bebek arasındaki iletişim ev ortamında erken başlamakta, bu da annenin bebeğe ve doğum sonrası yaşama alışma sürecini kısaltmaktadır. Erken taburcu olan bebeklerin özellikle ilk günlerde meme emme sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Bu bebekler hastane ortamında kısa süre kaldıklarından hastane enfeksiyonları açısından da düşük risk altındadır. Hastanede yatış süresinin kısa olması, aileyi ekonomik açıdan rahatlatmakta, hastane olanaklarından herkesin daha fazla yararlanmasına olanak sağlamaktadır.

Diğer taraftan, yenidoğanların erken taburcu edilmesine karşı olanlar hastane dışında bebeklerin takiplerinin zor olacağını ve bazı hastalıkların tanılarının gecikebileceği görüşündedirler. Özellikle kış mevsiminde hastaneye uzak bölgelerde oturanların ulaşım güçlükleri de gözönünde tutulursa yenidoğanların önemli ve en sık görülen problemi olan sarılık açısından bebekleri takip etmek, riskli olguları belirlemek ve ciddi sarılığı olanları tedavi etmek zorlaşacaktır.

Hastaneden erken çıkarılan ve ayaktan takibi zor olan olguların hangilerinde sarılık gelişebileceğini tahmin etmek ise daha büyük bir problemdir. Önceki bebeğin sarılık geçirmiş olması, bebeğin anne sütüyle

besleniyor olması, doğum sırasındaki bazı faktörler ve en önemlisi de anne ve bebek arasında kan grubu uygunsuzluğunun olmasının, sarılık açısından riskli bebekleri önceden saptamada yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. Öte yandan, altta yatan hiçbir risk faktörü bulunmaksızın çok yüksek bilirubin seviyeleri ile başvuran yenidoğanlar bulunmaktadır (4). Bu bebekler bilirubin nörotoksitesi nedeniyle hem akut hem de uzun dönemde risk altındadırlar.

Bu prospektif çalışmadaki amacımız, hastaneden erken taburcu edilen bebeklerde, tedavi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemi geliştirebilecek olanların önceden tahmin edilebilmesi ve yüksek risk altında olan bebeklerin belirlenmesinde ilk 24.saatte hangi bilirubin düzeyinin prediktif bir parametre olarak kullanılabileceğinin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Sarılık kanda TSB miktarının artması ve bilirubin dokularda birikmesi sonucu, deri ve mukoza renginin sarıya boyanmasıdır. Erişkinlerde serum TSB'in 2 mg/dl'den fazla olması durumunda, yenidoğanda ise damarsal dağılımın özelliği nedeniyle 5-7 mg/dl üzerindeki serum TSB değerlerinde sarılık görünür hale gelir (5-6).

Yenidoğan sarılığı yaşamın ilk haftasında miadında doğan bebeklerin yaklaşık %60'ında, preterm doğanların %80'inde gözlenmektedir (7,8). Genellikle geçici bir durum olmakla birlikte yenidoğan sarılığı doğum sonrası ilk hafta içinde hastaneye yatışların en sık nedenidir (9).

Sarılıkların büyük bir kısmı selim seyirli olup sekelsiz iyileşir. Ancak yüksek indirekt bilirubin seviyesi nörotoksik etkisiyle yenidoğanda kalıcı hasarlara neden olmaktadır. Bu nedenle hiperbilirubineminin önlenmesi ve erken teşhisi ve tedavisi konusunda araştırmalar yapılmaktadır.

Genel bilgiler bölümünde sırasıyla bilirubin metabolizması, fetus ve yenidoğanda karaciğer fonksiyonlarının gelişimi, fizyolojik ve patolojik yenidoğan sarılığı, epidemiyoloji, indirekt hiperbilirubinemi ve nörotoksitesi son olarakta yenidoğan sarılığında tanısal yaklaşım ve tedavisi gözden geçirecektir.

A. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Sarılık Hipokrat'tan beri fark edilen bir bulgu olup, bilirubin metabolizması konusundaki bilgiler ve bilirubin yenidoğan sarılıkları ile ilişkisi, 1916'da Van Den Bergh'in bilirubin direkt ve indirekt reaksiyon veren iki tipini belirlemesinden itibaren açıklık kazanmaya başlamıştır (10,11). Bilirubin kimyasal analizini ise 1942'de Fleischner ve Pleininger yapmışlardır (12). Bilirubin ölçüm ve klinik değerlendirmesindeki en son

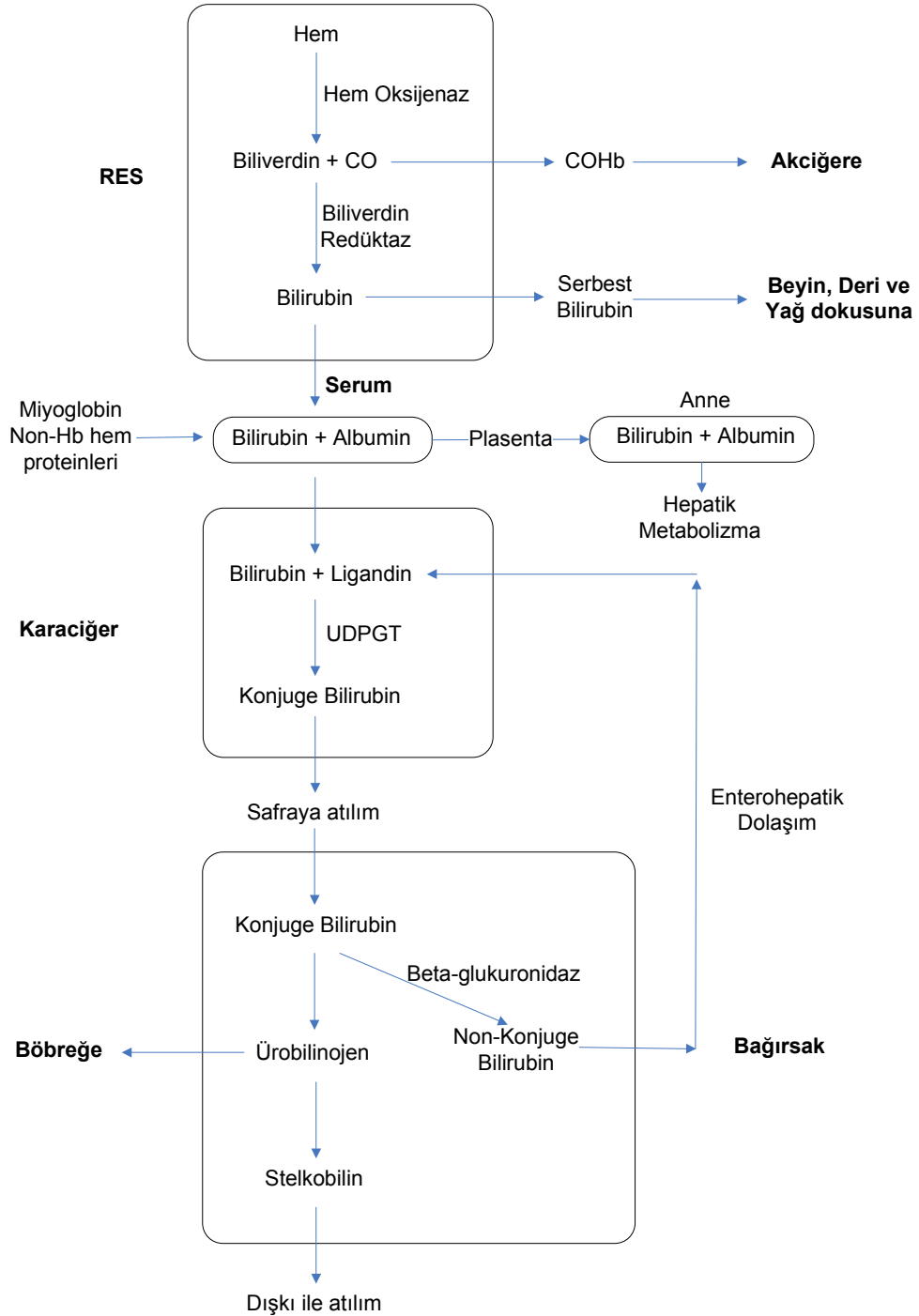
gelişme, indirekt (serbest ve albumine bağlı) ve direkt formlarının ölçülebildiği Kodak Ektachem sistemidir (13).

Bilirubin oluşumu: Bilirubinün %80-90'ı fetal eritrositlerin hemolizi sonucunda hemoglobinin parçalanmasıyla açığa çıkan hem (demir protoporfirin IX)'den meydana gelir. Hem; myoglobin, katalaz, peroksidaz, nitrik oksit sentetaz, mitokondrial ve mikrozomal sitokromlar gibi birçok hemoproteininde bulunan bir protoporfirin halkasıdır. Bu nedenle; elektron transportu, oksidasyon redüksiyon olayları, ilaç metabolizması ve detoksifikasyon için gerekli bir maddedir. Her hücre kendi hemini gereksinimleri doğrultusunda sentez eder. Böylece hem sentez ve yıkımı dengede tutulur. Bir gram hemoglobinin yıkımından 35 mg bilirubin oluşur. Hemoglobinin dışında hem içeren diğer hemoproteinlerden de bir miktar bilirubin meydana gelir (14,15).

Dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retikuloendotelial hücreler tarafından eritrositlerin parçalanması sonucunda ortaya çıkan hemoglobin, hem ve globin şeklinde katabolize edilir. Globin yıkılarak amino asit havuzuna katılırken, hem bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar. Bilirubinün meydana gelmesinde ilk adım hem'in hem oksijenaz enzim tarafından biliverdine oksitlenmesidir. Hem oksijenaz, karaciğer, dalak ve makrofajlarda bulunur. Bu olay sırasında ortamda oksijen (O₂) ve nikotin adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaza (NADPH) gereksinim vardır. Mikrozomal enzim sisteminin katalize ettiği bir dizi oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sonucu alfa-metan köprüsü açılırken karbon monoksit (CO) ve demir (Fe) açığa çıkar. İkinci aşamada biliverdin redüktaz enzimi katalizörlüğünde NADPH ile birlikte biliverdinden bilirubin meydana gelir.

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. Üç tek karbon köprüsüyle birbirine bağlanmış dört pirol

halkasından oluşan bilirubinün özelliği, tamamının (4Z,15Z) izomer şeklinde olması, yani intramoleküler hidrojen bağları nedeniyle suda erimesi mümkün olmayan bir yapıda olmasıdır. Bilirubinün bu hali indirekt bilirubin olarak adlandırılır (14,15). Bilirubin metabolizması şekil 1.1'de özetlenmiştir.



şekil 1.1. Bilirubin metabolizması.

Bilirubinun oluşumu sırasında serbest kalan demirin büyük bir kısmı transferine bağlanırken, oluşan eşit miktarda karbon monoksit (CO) akciğerler tarafından değiştirilmeden atılır. Bilirubin üretim hızının değerlendirilmesinde CO ölçülmesi ile bilirubin üretim hızı tahmin edilebilir. Bu yöntemle yapılan değerlendirmelerde, yenidoğan bilirubin üretim hızı erişkinlerden iki kat fazla (yaklaşık 8.5 mg/kg/gün) bulunmuştur (16).

Biliverdin, toksik olmayan suda erime özelliği nedeniyle özel bir taşıma mekanizması gerektirmeden böbreklerden ve karaciğerden atılabilen bir madde olduğu halde neden toksik ve suda erimeyen bir madde olan bilirubine dönüştürüldüğü biyolojik bir problemdir. Bunun iki nedeni olabileceği düşünülmektedir. Birincisi; intrauterin dönemde yağda eriyen biliverdinin transportunun mümkün olmasıdır. İkinci sebebi ise bütün biliverdin böbreklerden atılacak olsaydı, bunun böbrek tubulleri ve toplayıcı kanallarda tıkanıklık yapması söz konusu olmasıdır (17). Son zamanlarda bilirubinun antioksidan etkisiyle akciğerleri ve hatta intestinal dokuları koruduğu gösterilmiştir (18,19).

Bilirubinun taşınması: Bilirubin konjuge olmadığı suda erimeyi için plasmada transportu ancak bir taşıyıcıya bağlanarak mümkün olabilir. Bu taşıyıcı moleküller albumin ve alfa₂-makroglobulinlerdir. Nonkonjuge bilirubini taşıyan molekül albumindir. Bir gram albumin yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri ile 8.3 mg bilirubin bağlar. Ancak ortamda bağlanmayı engelleyen ve bilirubin ile kompetisyona giren maddelerin bulunması bağlanma miktarını azaltır. Plazmada çok düşük düzeylerde bulunan serbest bilirubinun fizyolojik rolü çok önemlidir. Kan beyin bariyeri, karaciğer sinuzoidal membranı gibi biyolojik membranlardan geçebilen bu fraksiyon, kernikterus oluşmasından sorumlu olan formdur. Ancak bağlanmamış bilirubinun laboratuvar ortamında ölçümü henüz standardize olmadığı için rutin kullanıma girmemiştir. Bilirubinun albumine oranı yenidoğanlarda bağlanmamış bilirubin ile orantılıdır; bu yüzden bilirubin/albumin oranı bağlanmamış bilirubin yerine kullanılmaktadır (1,20,21).

Albumin ile bağlanmayı etkileyen pH düşüklüğü, uzun zincirli yağ asitleri, safra asitleri, bazı antibiyotikler (penisilin, oksasilin, sefalotin gibi), analjezikler, antienflematuarlar, diüretikler (furosemid) ve heparin gibi maddeler serbest bilirubini artıracakları için kernikterus riskini artırır. Bu maddelerin albumin bağlanma afiniteleri bilirubinden çok daha az olduğundan, bilirubini albuminden ayıramazlar. Ancak bağlanmak üzere açıkta bulunan bölgeleri kapatarak serbest bilirubin artmasına yol açarlar (22-24).

Son yıllarda albumine kovalent bağla çok sıkı bağlı olan bir başka 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 (19,25). Bilirubin analizi sırasında delta bilirubin ölçülemez. Konjuge bilirubin direkt bilirubin olarak ölçülürken, albumine bağlı ve serbest olan konjuge olmamış bilirubinin tamamı indirekt bilirubin olarak ölçülür.

Bilirubinin karaciğere alınması: Karaciğere gelen albumine bağlı nonkonjuge bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Hepatosit içine geçen bilirubin ligandin veya Y proteini adı verilen sitosolik bir proteine bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınır. Hepatosit içindeki diğer reseptör olan Z proteininin bilirubine afinitesi zayıftır. Z proteini fetal hayatta tam gelişmiş olmasına karşın, Y proteininin ancak doğumdan sonraki 2. hafta erişkin düzeyine ulaşması yenidoğan sarılığı sebeplerinden biridir. Diğer taraftan fenobarbital gibi bazı farmakolojik maddeler de hücre içerisindeki ligandin miktarını artırır (26,27).

Bilirubin konjugasyonu: Yapısındaki hidrojen köprülerinden dolayı konjuge olmamış bilirubin, nonpolar bir molekül olup pH 7.4'te çözünmez durumdadır. Düz endoplazmik retikuluma giren bilirubin üridin difosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi yardımıyla suda eriyen iki glukuronil grubunun eklenmesiyle mono ve diglukuronid şekline dönüşür. Bilirubin UDPGT aktivitesini dolayısıyla kendi konjugasyonunu indüklediği kabul edilir (28,29).

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(14). Yenidoğanda, özellikle premature yenidoğanlarda UDPGT aktivitesinin azlığı ya da yokluğu nedeniyle konjugasyon işlevi yetersiz olabilir, ancak 4-8 haftada artarak erişkin düzeyine ulaşır. Diğer taraftan doğumdan sonraki ilk 48 saatte meydana gelen konjuge bilirubin tamamı monoglukuronid şeklindedir, ancak 3. günden itibaren safraya salgılanabilen şekli olan diglukuronidler ön plana çıkarlar. Yaşamın ilk günlerinde konjuge bilirubin, total bilirubinün %12'sinden azdır. Yenidoğan bebekte total bilirubin düzeylerinin yüksek olması nedeniyle konjuge bilirubin düzeyi de erişkine göre yüksektir (27,30).

Üridin difosfat glukuronil transferazın total glukuronizasyon kapasitesi karaciğerin bilirubin yükünün 100 katıdır. Bu sebeple enzim aktivitesi ancak %1'e indiği zaman nonkonjuge bilirubin retansiyonu olur. Bu durumun klinik örnekleri Crigler Najjar Sendromu ve yenidoğanda görülen sarılıklardır (19,27).

Bilirubin atılımı ve enterohepatik dolaşımı: Konjuge bilirubin aktif transportla safraya atılır. Bu ekskresyon aşaması bilirubin metabolizmasının hız belirleyici kısmıdır. Artmış bilirubin yapımı hallerinde (örneğin Rh uygunsuzluğunda) ekskresyon kapasitesindeki fizyolojik kısıtlanma nedeniyle genellikle (2 mg/dl'yi geçmeyen) orta derecede direkt bilirubin artışı

görülebilmektedir. Kolestaz, safra formasyonu ve atılımındaki azalma sonucunda safrayı oluşturan ürünlerin retansiyonu ve bunların plazmada artması şeklinde tanımlanır. Yenidoğanlarda hepatit, metabolik karaciğer hastalığı ve ekstrahepatik bilier obstruksiyonlar kolestaz yapabilir (24,31).

Safra kanallıklarından geçerek ince barsağa atılan bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronid, suda çözünebilir özelliktedir ve bunlar stabil olmayan moleküllerdir; bu yüzden kolayca nonkonjuge şekle hidroliz olabilirler. 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. Diğer taraftan yenidoğan distal barsak kesimlerinde E.coli, C.perfringens gibi bakteriler aracılığıyla bilirubin ürobilinoide dönüşür. Kalın barsağa ulaşan ürobilinojen, barsak bakterileri tarafından sterkobilinojene dönüştürülerek dışkı ile atılırken, bir kısmı ise kolondan geri emilerek genel dolaşıma geçer ve idrarla atılır.

Yaşamın ilk günlerinde yenidoğan barsağının henüz bakteriler tarafından kolonize olmamış olması ürobilinoide oluşumunu geciktirir. Bu nedenle yenidoğan ciddi bir şekilde bilirubinin enterohepatik emilim riski ile karşı karşıyadır (27,30). Ayrıca yetersiz kalori alımı ve kistik fibroz hastalığı gibi mekonyum geçişinin geciktiği durumlarda da serum bilirubin düzeyleri enterohepatik dolaşımdaki artışa bağlı olarak daha da fazla yükselebilir.

B. FETUS VE YENİDOĞANDA KARACİĞER FONKSİYONLARININ GELİŞİMİ

Bilirubin normal olarak gebeliğin 12. haftasından itibaren amniyon sıvısında bulunmaya başlar. Konjuge olmamış bilirubinin amniyon sıvısına nasıl geçtiği ise tam olarak bilinmemektedir (32). Muhtemelen trakeobronşial sekresyonlar, üst gastrointestinal sistem mukozasının ekskresyonu ve

umbilikal kordon ile fetus cildinden difüzyon yolları ile geçtiği tahmin edilmektedir (28,33). Amniyon sıvısının normal dolaşımının kesintiye uğradığı barsak atrezisi gibi olaylarda bilirubin miktarının arttığı görülmüştür. Bundan da fetal barsak hücreleri tarafından reabsorbe edildiği anlaşılmaktadır (32,34).

Erken fetal dönemde plazma albumin konsantrasyonu çok düşüktür ve bilirubin alfa-fetoproteine bağlanarak taşınır (35). Fetus karaciğerinde gebeliğin 17. haftasından itibaren bir miktar UDPGT aktivitesi saptansa da bilirubini konjuge etme ve dolaşımdan uzaklaştırma kapasitesi çok düşüktür (36). Bu dönemde bilirubinin temizlenmesi bütünüyle plasenta aracılığıyla gerçekleşmektedir. Plasenta lipoid ortamda eriyebilen konjuge olmamış bilirubine yüksek oranda geçirgenken, suda eriyen konjuge formlara ise geçirgen değildir. Fetal bilirubinin hemen hemen tamamı konjuge olmamış formda olduğundan aktif transport ve pasif difüzyon yoluyla anneye geçer. Karaciğerin immatüritesi fetusun intrauterin yaşam adaptasyonunun bir göstergesidir. Plasentadan geçemeyen konjuge bilirubin oluşumu bu şekilde engellenerek konjuge olmamış şekilde anne tarafına geçebilmesi sağlanmaktadır (37).

Fetal bilirubin yapımının çok arttığı Rh hemolitik hastalığı gibi hallerde bile, fetal bilirubin düzeyi 5 mg/dl'yi geçmez ve doğumda sarılık görülmez. Oysa kordon klemplenmesi ve plasental transferin kesilmesini takiben bilirubin yükselir ve sarılık ortaya çıkar. Fetal kolestatik karaciğer hastalıklarında ise konjuge bilirubin retansiyonu daha doğuştan sarılık olmasına yol açar. Bu durum plasentanın konjuge bilirubine geçirgen olmamasına bağlıdır (38).

Yenidoğanda çeşitli fizyolojik mekanizmaların sonucu olarak hiperbilirubinemiye artmış eğilim vardır. Yenidoğandaki bilirubin metabolizmasının erişkinden farklı olan özellikleri şöyle sıralanabilir:

1. İntrauterin fetus oksijen taşıma kapasitesini artırabilmek için fetal hemoglobin (HbF) yapar ve fazla miktarda (18-19 gr/dl) hemoglobin taşır. Doğumdan sonra yenidoğan bebeğin oksijen taşımak için bu yardımcı mekanizmalara gereksinimi kalmaz. Erişkin hemoglobini (HbA) yapılmaya başlar ve dokulara daha kolay oksijen taşınır, bu nedenle yüksek miktarlardaki hemoglobine de gereksinim kalmaz. Yaşam süresi kısa olan (45-90 gün) fazla miktarlardaki eritrositlerin parçalanması sonucunda, erişkin üretiminin en az iki katı kadar bilirubin yapımı başlar (8-10 mg/kg/gün) (39).
2. Yenidoğanda konjuge olmamış bilirubinin serum albuminine bağlanma oranı ve transport kapasitesi daha düşüktür (1).
3. İndirekt bilirubinin karaciğer hücresi tarafından alınması için gerekli olan proteinlerden Y proteini (ligandin) henüz tam gelişmemiştir. Ancak yaşamın ikinci haftasında erişkin düzeyine ulaşır (40).
4. Fetus ve yenidoğanlarda UDPGT enzimi immatürdür. Doğumda UDPGT aktivitesi erişkindekinin %0.1 ile %1'i kadardır. Aktivitenin erişkin düzeyine ulaşması postnatal 6-14. haftayı bulabilir (41).
5. Anneden bebeğe geçen östrojen ve pregnandiol, bilirubin konjugasyonunu önleyerek sarılığı artırır (40).
6. Yenidoğan karaciğerinin ekskresyon yeteneği erişkine göre daha azdır.
7. Yenidoğanda direkt bilirubini ürobilinojene indirgeyen anaerobik barsak florası tam gelişmemiştir ve bunun yerine konjuge olmamış hale dönerek yeniden emilir ve karaciğerin bilirubin yükünü artırır (1).
8. Yenidoğanda dekonjuge edici enzim olan beta-glukuronidaz aktivitesinin fazla olması, daha fazla bilirubinin enterohepatik dolaşıma dönmesine neden olur.
9. Bazı yenidoğanlarda ductus venozusun açık kalması halinde, vena portadaki kanın bir kısmı karaciğere uğramadan dolaşıma geçerek bilirubinemiği artırır (1).

C. YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Genetik, etnik ve ailesel faktörler :

Pek çok yenidoğan fizyolojik sarılık geçirmesine karşın, bunun şiddet ve süresi gestasyonel yaş ve beslenme yöntemlerine de bağlı olarak değişik ırklardan bebeklerde farklılık göstermektedir. Coğrafik dağılım, çeşitli etnik ve ailevi özellikler yenidoğan sarılığını etkileyen önemli faktörlerdendir.

Fizyolojik sarılığın klasik paterni, kordon kanında ortalama 1.5 mg/dl'den yaşamın üçüncü gününde 5-6 mg/dl'ye varan, 10-12. günlerde normal erişkin düzeyine gerileyen hiperbilirubinemi şeklindedir. Bu seyir genellikle Avrupa ve Afrika popülasyonlarında görülür. Diğer taraftan Doğu Asya ve Amerikan yerlilerinde sarılık daha erken zirve yapar ve daha uzun süre yüksek düzeylerde devam ederek normal düzeylere dönmesi geç olur (42). Newman ve arkadaşları (2) Asya'lı term yenidoğanlarda ilk hafta 20 mg/dl'yi geçen hiperbilirubinemi oranını %3.9, Shu-Chiung Chou ve arkadaşları (8) %1.3 olarak bulmuştur. Siyah, Beyaz ve Latin ırklarda ise bu oran Asya ırkına oranla daha düşük bulunmuştur. Bunun başlıca nedeni olarak, bu etnik gruplarda bilirubin üretiminin fazla ve atılımının yavaş olması gösterilmektedir.

Doğu Asya'lılarda UDPGT enzim geninde bazı mutasyonlar olduğu yönünde bulgular vardır (43,44). Diğer taraftan yenidoğan sarılığının ailesel yönü de vardır (27). Üç bin üç yüz yenidoğanla yapılan bir çalışmada, bir önceki kardeşinde 12 mg/dl üzerinde bilirubin düzeyi olan bebeklerde, hiperbilirubinemi riski 3.1 kat fazla olarak saptanmıştır (45).

Maternal ve obstetrik faktörler :

Diyabet: İnsüline bağımlı diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde hiperbilirubinemi daha sık görülür. Bu bebeklerde bilirubin üretimi daha

fazladır, çünkü yüksek eritropoietin düzeyleri sebebiyle kırmızı seri hücrelerinin üretimi artmıştır. Ayrıca diyabetik annelerin sütündeki beta-glukuronidaz aktivitesi normalin 3 katıdır (8,46,47).

Anne yaşı: Anne yaşı ilerledikçe indirekt hiperbilirubinemi daha sık görülür (2,8,45).

Sigara: Sigara içen kadınların bebeklerinde hiperbilirubineminin daha az görüldüğü öne sürülmüştür. Bu, sigara içen annelerde emzirme oranının daha düşük olmasıyla iligisi olabilir (48).

İlaçlar: Epidural anestezipler (özellikle bupivakain) ve indüksiyon için kullanılan oksitosinin neonatal hiperbilirubinemi artırdığı yönünde pek çok çalışma vardır (2). Aksi yönde etkileri olduğu ya da etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (48-50).

Doğum şekli: Vaginal yolla doğan bebeklerde bilirubin düzeyleri sezeryanla doğanlara göre daha yüksektir. Vakum ekstraksiyonu gibi enstrumantasyon uygulanan bebeklerde sarılık daha fazla görülür (28,51).

Bebeğe ait faktörler :

Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı: Düşük doğum ağırlığı ve küçük gestasyon yaşı hiperbilirubinemi riskini artırır (2,8,48,52). Gestasyon yaşı 36-37 hafta olan yenidoğanlar ile 39-40 haftalık doğanlarla karşılaştırıldığında, 5-7 kat fazla hiperbilirubinemi geliştirme riskine sahiptirler. Her gestasyon haftası düşüşünde, hiperbilirubinemi riski 0.6 kat artar (45).

Cinsiyet: Erkek bebeklerde kız bebeklere göre daha yüksek bilirubin düzeyleri görülür (2,8,49).

Yetersiz kalori alımı ve tartı kaybı: Bu durumlarda, enterohepatik döngünün artışı bilirubin düzeylerinin yükselmesine yardımcı olur (8,49).

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 (28).

Anne sütü alımı: Anne sütüyle beslenme ve hiperbilirubinemi arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Toplam 8000 yenidoğanı kapsayan 12 çalışmanın sonucunda, anne sütüyle beslenen bebeklerde mama ile beslenenlere göre serum total bilirubin düzeylerinin 12 mg/dl üzerine çıkma riskinin 3 kat, 15 mg/dl üzerine çıkma riskinin ise 6 kat fazla olduğu belirlenmiştir (53,54).

Anne sütü alan bebeklerde yaşamın ilk 2-4. günlerinde görülen sarılık erken anne sütü sarılığı, 4-7. günlerinde ortaya çıkan ve 3 aya kadar uzayabilen sarılık ise geç anne sütü sarılığı sendromu olarak anılmakla birlikte, ikisi aynı olayın değişik evreleri olarak kabul edilebilir (55,56).

Yaşamın ilk günlerinde anne sütüyle yetersiz beslenme ya da dehidratasyona bağlı olarak bebeğin kalori alımı sınırlanır ve bir çeşit açlık durumu ortaya çıkar. Bu bebekler açlık nedeniyle yaşamın ilk günlerinde az dışkı çıkarırlar ve bilirubin yükü fazla olan mekonyumun temizlenmesi bu sebeple uzar. Bu durum sık (>10 kez/24 saat) ve yeterli beslenme ile kısa sürede düzeltilebilir.

Diğer taraftan anne sütüyle beslenmeye geç başlama, bebeğe su ya da dekstrozu su verilmesi beslenme sıklığını azaltacağından bilirubin düzeylerinin artmasına neden olur (1,7).

Geç anne sütü sarılığı sendromu ise anne sütüyle beslenen bebeklerin yaklaşık %10-30'unda, yaşamın 5-6. günlerinden sonra görülen, çoğunlukla

2-3 hafta bazen de üç aya kadar uzayabilen sarılıktır. Bu bebeklerin de yaklaşık üçte ikisinde anlamlı düzeyde hiperbilirubinemi saptanmaktadır. Oysa aynı özellikleri taşıyan, fakat mama ile beslenen bebeklerde bu düzeyde sarılık görülmemektedir. Genellikle üçüncü haftada bu bebeklerde 1.5-15 mg/dl arasında değişen bilirubin değerleri saptanır. Seyrek olarak bu düzey, sağlıklı miadında doğmuş bebeklerde, 25 mg/dl üzerine çıkarak bilirubin ensefalopatisi riskini artırmaktadır (7,57).

Anne sütü sarılığı oluş mekanizmaları hakkında çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bunlar tablo 1.1'de özetlenmiştir.

Tablo 1.1. Anne sütü sarılığının oluşumunda rol oynayan faktörler.

Karaciğerden bilirubin klirensini artıranlar	
	Genetik-Gilbert sendromu
Anne sütündeki inhibitör faktörler	
	Pregnandiol
	Lipaz-serbest yağ asitleri
	Bilinmeyen inhibitörler
Bilirubin barsaktan emiliminin artışı	
	Kalori alımının azalması
	Uzamış mekonyum pasajı
	Ürobilin şeklinin artışı
	Beta-glukuronidaz aktivitesi
	Safra asit anormallikleri

Bir çalışmada anne sütünde 3alfa_20beta_pregnandiol denen steroid yapısında bir madde olduğu ve bunun anne sütündeki glukuronil transferaz enzimini inhibe ederek bilirubin konjugasyonunu in vitro olarak önlediği bildirilmiştir (58). Bazı çalışmalarda bu metabolitin sarılığın artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Anne sütünde bulunan ve konjugasyonu inhibe ettiği düşünölen diğer maddeler ise serbest yağ asitleridir. Diğer taraftan anne sütünde bulunan fazla miktardaki taurinin safra asit metabolizması üzerine etkisinin veya anne sütündeki yüksek beta-glukuronidaz aktivitesinin enterohepatik dolaşımı artırarak sarılığın uzamasına neden olabileceği yönünde görüşler vardır. Ancak, henüz bu hipotezlerin hiçbirinin tek başına anne sütü sarılığında rol aldığı yönünde bir kanıt yoktur (57).

Diğer nedenler: Polisitemi (kordonun geç klempe edilmesi, maternofetal transfüzyon ya da ikizler arası transfüzyon sonucu) ve damar dışına kanama da (sefal hematoma, iç organlara kanama gibi) hiperbilirubinemi riskini artırır (7).

Çevresel faktörler :

Deniz seviyesinden yükseklik: Deniz seviyesinden 3100 metre yüksekte doğarlarda, 1600 metre yüksekte doğarlara göre iki kat fazla hiperbilirubinemi görölmüşür. Neden olarak yüksek rakımda doğan bebeklerde hematokrit değerlerinin daha yüksek olabileceği düşünölmesine karşın iki grup arasında hematokrit değerleri yönünden fark bulunamamıştır (28).

Fenolik deterjanlar: Yenidoğan ünitesinde dezenfeksiyonun fenolik deterjanla yapılması sonucu iki hastanede hiperbilirubinemi epidemisi yaşanmıştır (28).

İlaçlar: Yenidoğarlarda pankuronyum, sentetik K vitamini preparatlarının ve kloral hidratin verilmesi hiperbilirubinemi riskini artırır (28).

Diğer nedenler: Hiperbilirubinemi görölen bazı bebeklerde ve annelerinde plazma çinko düzeyleri kontrollere göre düşük bulunmuştur. Çinko eksikliğinin yenidoğanda eritrosit membranında bir bozukluğa ve

hemolize yol açtığı, bu sebeple çinko eksikliği olan bebeklerde hiperbilirubineminin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (59).

D. FİZYOLOJİK YENİDOĞAN SARILIĞI

Sarılık konusunda pek çok çalışma yapılmasına karşın, miadında ya da miadına yakın doğan bebeklerdeki normal bilirubin düzeyi konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Çünkü total serum bilirubin düzeylerini etkileyen etnik, genetik, nutrisyonel ve çevresel pek çok faktör vardır. ABD’de 1955-61 yılları arasında yapılan “Ulusal Perinatal İşbirliği Projesi”nde bebeklerin %95’inde total serum bilirubin konsantrasyonunun 12.9 mg/dl’yi geçmediği gözlemlendiğinden, bu sayı fizyolojik sarılığın üst limiti olarak kabul edilmiştir. Ancak yapılan yeni çalışmalarda 95. persantil düzeyi 17.5 mg/dl, 15.1 mg/dl, 17.4 mg/dl gibi değişik değerler olarak bulunmuştur (60,61).

Ayrıca değişkenliğe yol açan bir diğer faktör de laboratuvar ölçümleri arası farklılıklardır. Bir çalışmada, 14.8 mg/dl olan total serum bilirubin düzeyi 14 farklı üniversite laboratuvarında 12.1 mg/dl ile 18.5 mg/dl arasında değişen değerler olarak analiz edilmiştir (62).

Kordon kanında normal şartlarda 1-3 mg/dl seviyelerinde olan indirekt bilirubin düzeyi, günde en fazla 5 mg/dl artarak, 2 ve 3. günde sarılık gözle görülür hale gelir. Ortalama olarak 4. günde en yüksek seviyeye çıkan bilirubin değeri (~12 mg/dl), birinci haftanın sonunda 2 mg/dl düzeyine iner. Fizyolojik yenidoğan sarılığı olarak adlandırılan bu geçici durum, preterm doğanlarda biraz daha yavaş artarken, daha uzun süren ve daha yüksek düzeylere (~15 mg/dl) ulaşan sarılık görülür (7) (Tablo 1.2).

Tablo 1.2. Fizyolojik yenidoğan sarılığı tanı kriterleri.

	Tanı Kriterleri
1.	sarılığın ilk 24 saatten sonra başlaması
2.	total bilirubin artış hızının 5 mg/dl/gün'den fazla olmaması
3.	total bilirubin düzeyinin term bebekte 12-13 mg/dl'yi, prematüre bebekte 15 mg/dl'yi geçmemesi
4.	direkt bilirubin düzeyinin 1.5-2 mg/dl'yi geçmemesi
5.	sarılığın term bebeklerde bir haftadan, preterm bebeklerde iki haftadan uzun sürmemesi

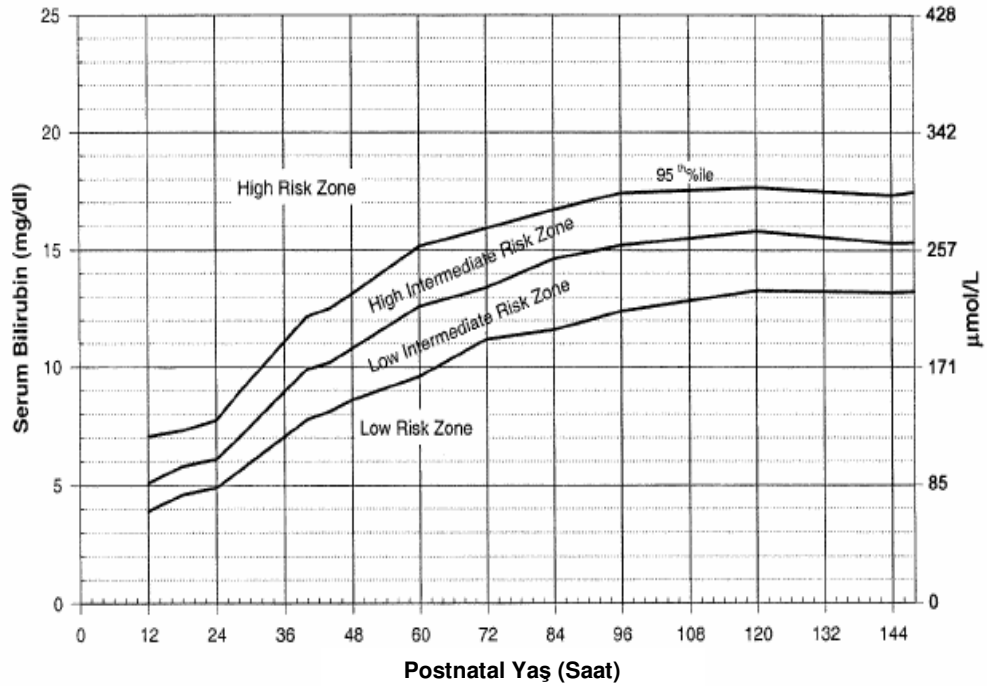
Ancak miyadında doğan bebeklerin %6-7'si 12.9 mg/dl'den yüksek, %3'ü 15 mg/dl'den yüksek bilirubin düzeylerine sahiptir. Ciddi hiperbilirubinemisi olan yenidoğanların %60'ında ailede sarılık hikayesi, 25'ten yüksek anne yaşı, sefal hematoma varlığı, Asya kökenli olma ve anne sütüyle beslenme gibi risk faktörlerinden biri belirlenmiştir. Dolayısıyla risk faktörü bulunmayan bebeklerde, bilirubin düzeyi nadiren 12 mg/dl üzerine çıkar (63). Gestasyon yaşı 35 ve daha büyük olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri Tablo 1.3'te verilmiştir.

Term ve preterm bebeklerde fizyolojik sarılık tanısı hikaye, klinik ve laboratuvar bulguları ışığında, sarılığın bilinen sebepleri dışlanarak konabilir. Risk faktörlerine ek olarak egzajere fizyolojik sarılık açısından hangi bebeğin yüksek risk grubunda olduğunu belirlemenin en iyi yolu ilk 24-72 saatte total serum bilirubinini ölçüp saat bazlı nomogramlarda değerlendirmektir (1). Term ve preterm yakın bebeklerde risk nomogramı şekil 1.2'de verilmiştir.

Tablo 1.3. Gestasyon haftası ≥ 35 hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri.

Major risk faktörleri	
	taburculuk öncesi TSB/TKB* düzeyinin yüksek riskli zonda olması
	ilk 24 saatte sarılık görülmesi
	kan grubu uygunsuzluğu bulunması
	gestasyonel yaşın 35-36 hafta arası olması
	fototerapi almış sarılıklı kardeş öyküsü
	sefal hematoma ya da belirgin ezik
	anne sütüyle beslenme (özellikle yetersiz beslenme sonucu aşırı tartı kaybı olması)
	Doğu Asya, Akdeniz, Amerikan yerli ırkı
Minör risk faktörleri	
	taburculuk öncesi TSB/TKB düzeyinin yüksek orta-risk zonunda bulunması
	gestasyonel yaşın 37-38 hafta arası olması
	taburculuk öncesi sarılık gözlenmesi
	sarılıklı kardeş öyküsü
	diyabetik anne çocuğu ya da makrozomik infant
	anne yaşının ≥ 25 olması
	erkek cinsiyet
Azalmış risk grubu	
	TSB/TKB düzeyinin düşük risk zonunda olması
	gestasyonel yaşın ≥ 41 hafta olması
	formül süt ile beslenme
	siyah ırk
	hastaneden 72 saatten sonra taburcu olması

*TSB: total serum bilirubini, TKB: transkutanöz bilirubin



Şekil 1.2. Term ve terme yakın bebeklerde saat bazlı serum bilirubin nomogramı.

E. PATOLOJİK YENİDOĞAN SARILIĞI VE SEBEPLERİ

İndirekt hiperbilirubinemi eğer ilk 24 saatte ya da 3 günden sonra ortaya çıkarsa, 5 mg/dl/gün'den daha hızlı yükselirse, term bebekte 12 mg/dl'yi, preterm bebekte 15 mg/dl'yi aşarsa, 10-14 günden daha uzun sürerse ve herhangi bir zamanda direkt bilirubin düzeyi >2 mg/dl tespit edilirse sarılık sebebi araştırılmalıdır. Bunun yanısıra ailede hemolitik hastalık hikayesi, hepatomegali, splenomegali, fototerapi başarısızlığı, kusma, letarji, zayıf emme, aşırı tartı kaybı, apne, bradikardi, tiz sesli ağlama, anormal vital bulgu, akolik gaita, idrarda bilirubin ya da kernikterus bulguları varsa yine nonfizyolojik bir sarılık düşünülmelidir (7). Sarılık tiplerinin klinik ve laboratuvar olarak ayırt edici özellikleri tablo 1.4'de gösterilmiştir.

Tablo 1.4. Neonatal sarılıkta ayırıcı tanı.

	Sarılık		En yüksek bilirubin düzeyi		Bilirubin artış hızı (mg/dl/gün)	Örnekleri
	Başlangıç	Bitiş	mg/dl	Süresi(gün)		
Fizyolojik sarılık						Matüritenin derecesiyle orantılı
Term	2-3.gün	4-5.gün	10-12	2-3	<5	
Preterm	3-4.gün	7-9.gün	15	6-8	<5	
Metabolik faktörlere bağlı						Metabolik faktörler: Hipoksi, solunum stresi, karbonhidrat eksikliği Hormonal etki: Gilbert sendromu, bazı hormonlar Genetik: Crigler Najjar send., Gilbert send.
Term	2-3.gün	değişken	>12	1.hafta	<5	
Preterm	3-4.gün	değişken	>15	1.hafta	<5	
Hemolitik durumlar ve hematoma	İlk 24 saatte başlayabilir	değişken	limitsiz	değişken	genellikle >5	Eritroblastozis: Rh, ABO, Kell uygunsuzluğu Konjenital-genetik: Sferositoz, infantil piknositoz İlaçlar: K vitamini Ekstravasküler kanama: Hematom
Hemolitik ve hepatotoksik durumlar	İlk 24 saatte başlayabilir	değişken	limitsiz	değişken	genellikle >5	Enfeksiyon: bakteriyel sepsis, pyelonefrit, hepatit, toksoplazmozis, sitomegalik inkluzyon hastalığı, rubella, sifiliz. İlaçlar: K vitamini
Hepatoselüler hasar	Genellikle 2-3.gün	değişken	limitsiz	değişken	değişken, >5 olabilir	Biliyer atrezi, familyal kolestaz, galaktozemi, hepatit ve enfeksiyon

a. Bilirubin yapımında artma :

Hematolojik hastalıklar:

İmmun mekanizmalar: Yenidoğanda hemolitik hastalık anne dolaşımına geçen fetal eritrositlerin annede izoimmunizasyona neden olması ile ortaya çıkar. Fetal eritrosit antijenlerine karşı annede oluşan IgG yapısındaki antikolar plasentadan geçerek eritrosit membranına bağlanır ve bu eritrositler doku makrofajları tarafından temizlenir. Hemoliz ekstravasküler sahada olur ve çok şiddetli hemoliz olan vakaların dışında plazmada serbest hemoglobin bulunmaz. Parçalanmanın ana yerleri karaciğer ve dalaktır. Başlıca grup uygunsuzlukları Rh, ABO ve minor kan grup sistemlerindeki uygunsuzluklardır (64).

A) Rh uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık: Yenidoğanda aşırı bilirubin yapımının en sık sebebi, anne fetus arasındaki kan grubu uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalıktır. Rh uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık bu grubun içinde en önemlisi, en çok görüleni ve en çok araştırılmış olanıdır.

Her iki ebeveyninden genetik olarak geçen Rh antijenik determinantları C,c,D,d,E,e gibi kan grubu antijenlerinin üretimini ve Rh tipini belirler. Her antijen uygun şartlar altında, spesifik bir antikor cevabına yol açarken, %90 oranında antikor yanıtı D antijenine bağlı oluşur. Eritrosit üzerinde D antijeni varsa (homozigot D/D ya da heterozigot D/d), Rh (+) olarak kabul edilir ve bu antijen fetal eritrosit membranda 11. haftadan itibaren belirmeye başlar (7). Son araştırmalarda Rh sistemi genlerinin 1. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunduğu belirlenmiştir (65). Bunun bilinmesiyle, günümüzde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle, amniyosentezle veya koryon villusta Rh geninin olup olmadığının birinci trimesterde bile saptanması mümkün olabilmektedir (66).

Hastalık insidansı ırk grupları arasında değişir. Beyazların %85'i siyahların %93'ü Rh (+)'tir. Bu nedenle Rh uygunsuzluğu beyaz ırkta üç kat fazladır.

Fetal hücreler gebeliğin herhangi bir döneminde anne dolaşımına geçebilir. Ancak en fazla geçiş doğum sırasında ya da amniyosentez sırasında travma ile olur. Annenin primer immunizasyonu için 0.5-1 ml kan yeterli olabilmektedir. Annede ilk antikor yanıtı IgM tipi anti D oluşumudur, daha sonra IgG tipi anti D oluşur ve indirekt Coombs reaksiyonu pozitifleşir. Yalnızca IgG tipi antikorlar plasentadan geçebildiğinden, bu antikorların titresi annenin sensitizasyonunu en iyi gösterir. Eğer anne ve fetus arasında ABO uygunsuzluğu da varsa anne dolaşımına geçen Rh(+) fetal hücreler, annenin doğal anti-A veya anti-B antikorları tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılır. Bu nedenle Rh uygunsuzluğu ile birlikte ABO uygunsuzluğu da varsa Rh sensitizasyonu daha az görülür (14,22).

Fetusa geçen IgG anti D antikorların Rh(+) eritrositlere bağlanması sonucu direkt Coombs testi pozitifleşir ve bu antikorların miktarlarına göre fetus eritrositlerinde değişik derecelerde hemoliz olur. Sensitize annenin daha sonraki gebeliklerinde hemolitik hastalığın ağırlığı giderek artar. Uygun antijenik karşılaşmaya karşın, Rh(-) annelerin antikor oluşturma kapasitesi değişkendir. Yapılan çalışmalarda anti D varlığı tespit edilen Rh(-) annelerin izoimmunizasyon oranları %10'dan az tespit edilmiştir (7).

Hemolitik hastalığın derecesi maternal antikor düzeyine, antikorların eritrosit membranına afinitesine, fetusun yıkılan eritrositleri kompanse etme yeteneğine bağlıdır.

Anti D antikor 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 dalak olmak üzere ekstrameduller hematopoez başlar. Ekstrameduller eritropoezde eritrosit

matürasyonu tam olmadığı için periferik dolaşıma çekirdekli eritroid seri elemanları geçmeye başlar ve hastalık eritroblastozis fetalis adını alır. Hidrops fetalis gelişen bebeklerde anemi ile birlikte assit, yaygın ödem, plevral ve perikardial efüzyonlar bulunabilir. Fetal dönemde oluşan bilirubin plasenta tarafından temizlendiği için doğumda bu bebeklerin bilirubin düzeyleri 5 mg/dl altındadır. Ancak ilk yarım saat içinde bilirubin hızla yükselir. Coombs testi pozitifdir. Retikülosit sayısı artmıştır. Ağır eritroblastozis fetaliste nonkonjuge bilirubinle birlikte konjuge bilirubin de artmış olarak bulunabilir. Bunun sebebi, hem konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişen karaciğer konjesyonu, hem de ekstrameduller hematopoezin sinuzoidlere yaptığı bası sonucu karaciğerin atılım fonksiyonunun azalmasıdır (26).

Prenatal dönemde immunize olmamış ve eşi Rh(+) olan tüm Rh(-) annelere 28. gestasyon haftasında indirekt Coombs testi yapılır; test negatifse anneye 300 µg anti D immunglobulin yapılır. Standart doz olarak uygulanan 300 µg IgG 30 ml'ye kadar fetal kanda korumayı sağlayacak dozdur. Bu doz miadında olan doğumların %99'unda profilaksi sağlamaya yeterlidir. Anti D IgG'nin doğumdan sonraki 72 saat içinde uygulanması ise ampirik bir uygulama olup, 13 güne kadar olan uygulamalarda kısmen de olsa koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir (67).

İndirekt Coombs testi pozitifse, fetus eritroblastozis fetalis açısından değerlendirilir. Bu amaçla annede anti D titresi ölçülür. Annede yüksek IgG anti D titreleri sensitizasyonu gösterir, ancak fetal hemoliz derecesi için her zaman doğru bilgi vermez. Amniyon sıvısında bilirubinin spektrofotometrik ölçümü ile hemolizin derecesi daha iyi belirlenebilir. Uygulanan seri ultrasonografilerde, hidropsun erken belirtileri (assit, ödem) saptanabilir. İmmunize anne, gebeliği süresince 2-3 haftada bir indirekt Coombs testi ile izlenir (7).

Ağır hemolitik hastalığı olan bebeğin doğumunda kordon m¼mk¼n olduğunca çabuk klampe edilmeli, derhal res¼sitasiyona başlanmalıdır. Ciddi anemi varsa hemen 0 Rh(-) eritrosit s¼spansiyonu ile parsiyel kan değişimi yapılarak hemoglobin d¼zeyi y¼kseltilmelidir. Kordon hemoglobini 12 gr/dl altında, kordon bilirubini 5 mg/dl ¼zerinde olan vakalarda acil kan değişimi yapılmalıdır. Daha az etkilenmiş bebeklerde bilirubin y¼kseliř hızı izlenmeli ve kan değişimine buna g¼re karar verilmelidir (14).

Bu bebeklerde kernikterus riskinin, hızla y¼kselen bilirubin değerleriyle arttığı ve kan değişimi ile riskin belirgin olarak azaldığı 1950'lerden beri bilinmektedir. Kernikterus riskinin tedavisiz bırakılan hemolitik hastalıklı bebeklerde, hemolitik hastalığı olmayanlardan çok daha y¼ksek olduğu pek çok çalışmada g¼sterilmiřtir. Ancak bu bebeklerde, total serum bilirubin değerleri 20 mg/dl altında tutulduğunda kernikterus gelişme olasılığının olmadığı kabul edilir (28).

B) ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık: Hemolize yol açan kan grubu uygunsuzlukları içinde en sık g¼r¼leni ABO grup uygunsuzluğudur. Genellikle anne O, bebek ise A ya da B grubundandır. Rh uygunsuzluğuna kıyasla daha hafif geçmesinin birkaç sebebi vardır:

1. Annede oluşan antikorların çoğu IgM cinsinden olduğu için plasentadan geçmez. Ancak O grubundaki annelerde A ve B grubuna karşı gelişen antikorların bir kısmı IgG cinsinden olduğu için plasentadan geçer.
2. Fetal A ve B antijenlerinin antijenik ¼zellikleri zayıftır.
3. Annede oluşan antikor plasentadaki A ve B antijeni tarafından tutulduğu için fetal dolaşıma girmez.
4. Eritrositler ¼zerinde bulunan A ve B antijeni diğer doku h¼creleri ¼zerinde, ayrıca dolaşımda serbest olarak da bulunduğundan fetusa geçen antikorlar eritrosite ulaşmadan diğer antijenler tarafından tutulur.

Gebeliklerin yaklaşık %15'inde anne O grubu, bebek A veya B grubundandır. Buna karşın, gebeliklerin yalnızca %3'ünde eritrosit-antikor reaksiyonu saptanır, önemli hemoliz ise canlı doğumların %1'inden azında görülür. Doğal olarak oluşan IgG yapısındaki anti A antikorları inkomplet antikorlardır. Bu sebeple Coombs testinin pozitif saptanması güçtür. Olguların ancak %33'ünde Coombs testi pozitifdir. ABO uygunsuzluğunda sensitizasyona gerek olmadığından ilk gebelikte de görülebilir (7). Semptomatik ABO uygunsuzluğunda tanı koyabilmek için; yenidoğanda ciddi sarılık olması, direkt Coombs testinin pozitif olması ve periferik kan yaymasında mikrosferositlerin görülmesi gerekmektedir. ABO uygunsuzluğu olan yenidoğanlarda sarılık yaşamın ilk 12-24 saatlerinde görülür ve çoğunlukla fototerapi ile kontrol altında tutulabilir. Ancak küçük bir grup bebekte kan değişimi gerekli olmaktadır (15).

C) Minor kan grubu uyumsuzlukları: Yenidoğan hemolitik hastalığı vakalarının yaklaşık %3'ünden sorumlu olan Duffy, Kidd ve MNS antijenleri Rh sisteminin daha az antijenik komponentleridir. Patofizyoloji Rh ve ABO uygunsuzlukları ile eşittir. Hastalığın spektrumu subklinik hemolizden, aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemiye kadar değişir. ABO ve Rh sistemi hariç tutulursa, anti K en sık meydana gelen antikordur. K(-) kişilerde anti K oluşumu sıklıkla K(+) kan uygulamasında sonra meydana gelmektedir. On üç bin gebede yapılan bir çalışmada, anti K'ya bağlı hemolitik hastalık sıklığı 1/1000 olarak bulunmuştur (68). Nadir de olsa anti Kell hemolitik hastalığa bağlı hidrops fetalis olguları bildirilmiştir.

Kalıtsal bozukluklar

Eritrositlerde enerji üretimi esas olarak aerob ve anaerob glikolize bağlı olup oksidatif fosforilasyon kullanılmaz. Bu sebeple glikoliz sürecinde meydana gelen aksamalar eritrosit ömrünü ve fonksiyonunu etkiler.

Kalıtısal bozukluklar içinde yenidoğanlarda hiperbilirubinemiye neden olabilen hastalıklar; glukoz- 6- fosfat dehidrogenaz (G6PD) ve piruvat kinaz gibi eritrosit enzim eksiklikleri ve herediter sferositoz, herediter eliptositoz, herediter stomasitoz gibi eritrosit membran defektleridir.

A) G6PD EKSİKLİĞİ: Yenidoğanda hemoliz ve sarılığa yol açan enzim defektleri arasında en sık görülenidir. X'e bağlı resesif geçiş gösterir. Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Arap yarımadası, Güneydoğu Asya ve Afrika bu enzim eksikliğinin en çok görüldüğü yerlerdir. Göçler ve ırklar arası evlilikler nedeniyle bütün dünyada görülen bir sorun olmuştur. X kromozomunda yerleşik olan G6PD geni üzerinde 90'dan fazla mutasyon tespit edilmiştir. Enzimin bu kadar varyantının bulunması, hemolitik hastalığın geniş bir spektruma sahip olmasına yol açar (7).

Diğer yaş gruplarına göre yenidoğan döneminde G6PD eksikliğinin klinik bulguları daha ciddi bir şekilde ortaya çıkabilir ve yenidoğanlarda anemiden çok hiperbilirubinemi dikkat çekicidir. Gebeliğin sonuna doğru eritrosit kitlesindeki hızlı artış nedeniyle, dolaşımda genç eritrositler sayısal olarak oldukça fazladır. Bu nedenle kordon kanında G6PD aktivitesi yüksek olarak bulunabilir. Bu, G6PD eksikliği tanısını dışlamaz (69). Ancak yenidoğanda dolaşımdaki eritrositlerin %10'u yaşlı eritrositlerdir; bu da erişkine göre yüksek bir orandır (erişkinde %1). Buradan da daha çok yaşlı eritrositlerin parçalandığı sonucu çıkmakta; bu fizyolojik yıkım sonucu bilirubin üretimi artmakta ve yenidoğan döneminde fizyolojik olarak karaciğerde konjugasyon yetersiz olduğu için, bu bebeklerde sarılık ön plana çıkan bir bulgu olmaktadır (70).

Klasik olarak oksidatif etkenle karşılaştıktan 24-48 saat sonra hemoliz bulguları ortaya çıkar. Annenin bu etkenlerle karşılaştığı durumlarda, transplasental ya da doğumdan hemen sonra anne sütü ile geçiş olabileceğinden hemoliz erken dönemde de başlayabilir. Preterm infantlarda hemoliz spontan olarak da tetiklenebilir. Bazı antibakteriyeller, antimalaryal

ilaçlar, naftalin inhalasyonu, göbük sterilizasyonunda kullanılan antiseptik maddeler, naftalin inhalasyonu ve K vitamini analogları hemolizi başlatan başlıca etkenlerdir. Bu maddelerle karşılaşan yenidoğanda hemoliz bulguları ve anemi hemen görülmez, ancak birinci haftadan sonra hemoliz belirginleşir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperbilirubinemi, G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda 2-4 kat daha fazla görülmektedir. Son yıllarda G6PD eksikliğine bağlı meydana gelmiş kernikterus vakaları bildirilmiştir (71-73). Diğer taraftan doğum sonrası erken taburculuk sonucunda bebekler evde oksidan maddelerle karşılaşmakta ve hemolitik ataklar erken dönemde ortaya çıkabilmektedir. Glukoz -6- fosfat dehidrogenaz eksikliğinin yaygın olduğu toplumlarda kordon kanında araştırma yapılarak etkilenmiş bebekler erken dönemde tespit edilerek sarılığa bağlı meydana gelecek nörotoksisiteden korunabilir.

B) PİRUVAT KİNAZ EKSİKLİĞİ: Tüm etnik gruplarda görülebilen piruvat kinaz eksikliği, otozomal resesif geçişli, G6PD eksikliğine göre daha seyrek görülen bir enzim eksikliğidir. G6PD eksikliğinin aksine sarılık, anemi ve retikülositoz bulguları başlangıçtan beri vardır. Sarılık kan değişimi gerektirecek kadar yüksek düzeylerde olabilir. Enzim eksikliği sadece niteliksel değildir, bazen de yapı bozukluğu ya da stabilizasyon yetersizliği şeklinde ortaya çıkar ve hemolize neden olabilir. Piruvat kinaz enzim eksikliği, uzamış sarılıklı ve sferositozu olmayan, Coombs testi negatif hemolitik anemili bebeklerde düşünülmesi gereken bir durumdur (29).

C) ERİTROSİT MEMBRAN BOZUKLUKLARI: Eritrosit membran bozuklukları içinde yenidoğan döneminde hemolize neden olanlar başlıca; kalıtsal sferositoz, eliptositoz, stomasitoz ve infantil piknositozdur. Yenidoğan eritrosit yapılarının normalde de bazı farklılıklar göstermeleri sebebiyle, bu hücre yapı bozukluklarını erken dönemde tanımak oldukça zordur. Özellikle prematüre yenidoğanlarda dismorfik hücreler (akantosit ve hedef hücre) çoğunlukla normal şartlarda da görülebilmektedir (74).

Kalıtsal sferositoz ozmotik stres altında frajil hale gelen sferositik eritrositlerle karakterizedir. Otozomal dominant geçer, fakat olguların %10-25'inde anne veya babasında sferositoz bulunmaz. Sferositozlu bebeklerin yaklaşık %50'sinde sarılık gelişir ve genellikle fizyolojik sarılık olarak değerlendirilir. Ancak, yenidoğan döneminde anemi ve kan değişimi gerektirecek derecede hiperbilirubinemi de olabilir.

Aile hikayesinin olması tanıyı desteklemesi açısından önemlidir. Kesin tanı, periferik kan yaymasında sferositik eritrositlerin görülmesi ve inkübasyonlu osmotik frajilite testleri ile konur. ABO hemolitik hastalığında da mikrosferositler görülebileceği için direkt Coombs testi ile immunizasyondan ayırt edilmelidir (29).

Kalıtsal eliptositoz ve stomasitoz, yenidoğan bebekte seyrek görülen hemoliz sebeplerindedir. Osmotik frajilitenin artması sonucunda hemoliz olur ve hiperbilirubinemi meydana gelir. Geçici bir eritrosit membran anomalisi olan infantil piknositozda ise kan değişimi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemi olabilir. Ancak infantil piknositoz geçici bir hastalıktır ve birkaç ay içinde kendiliğinden kaybolur.

Artmış bilirubin yapımının diğer nedenleri

Hemorajik bir olaydan sonra damar dışına toplanan kan, eritrositlerin yıkımıyla aşırı bilirubin oluşumuna neden olarak hiperbilirubinemiye yol açar. Sefal hematoma, subdural hemoraji, adrenal hemoraji ve diğer hematoma bu yolla yaşamın ilk 48-72 saati içinde bilirubin yapımının artmasına sebep olur (15).

Polisitemi: Bir gram hemoglobinin katabolizması sonucunda 35 mg bilirubin oluşur. İkizden ikize kanama, anneden bebeğe kanama olması, kordonun geç klemplenmesi gibi durumlarda eritrosit volumü artacağı için hiperbilirubinemi gözlenir.

Bilirubin enterohepatik dolaşımının artması

Pilor stenozu ya da ileus gibi barsak obstruksiyonu olan durumlarda mekonyumun barsaktan geçiş zamanı uzar. Yaşamın ilk günlerinde intestinal bilirubini ürobilinojene çevirecek bakteriyel flora henüz oluşmamış olduğu için, bebekte beta-glukuronidaz aktivitesi artmış olarak karşımıza çıkar. Tüm bu sebepler enterohepatik dolaşımın artmasına ve bilirubin yüküne neden olur.

b. Bilirubin klirensinde azalma :

A) Crigler Najar Sendromu Tip 1: İlk olarak 1952'de tanımlanan, klinik olarak ciddi seyirli, kronik fakat hemolitik olmayan bir indirekt hiperbilirubinemi sendromudur. Otozomal resesif geçiş göstermesine karşın, genetik heterojenite sık görülür. Üridin difosfat glukuronil transferaz aktivitesinin tam eksikliği sonucu, yaşamın ilk üç gününde kan değişimi gerektiren bilirubin düzeyleri görülür. Tedavisiz kalırsa ilk bir ay sonunda total serum bilirubini 25-35 mg/dl düzeyine ulaşır. Bu sebeple, bu hastalıkta bilirubin ensefalopatisi ve nörogelişimsel gerilik önemli bir risktir. Yoğun fototerapi verilmesi bazı vakalarda bilirubin düzeylerini düşürmede etkili olsa da; çocuk büyüdükçe fototerapinin etkinliği azalır. Genç erişkin dönemde tüm tip 1 hastalarda kernikterus gelişir. Ortotopik karaciğer transplantasyonu bazı vakalarda başarılı olurken, gelecekte kesin tedavi gen terapisi ve enzimin genetik olarak üretilip yerine konması olarak gözükmemektedir (75).

B) Crigler Najar Sendromu tip 2: Tip 1'in aksine UDPGT aktivitesi kısmen var olduğu için, daha hafif derecede hiperbilirubinemi görülür. UDPGT1A geninde oluşan rastgele bir mutasyon sonucu olduğu düşünülmektedir. İndirekt hiperbilirubinemi genelde yaşamın ilk 3 gününde olur ve bilirubin düzeyleri 1.5-22 mg/dl arasında değişebilir. Hiperbilirubinemi bazen tip 1 ile karışacak düzeyde yüksek olabilir. Oral fenobarbitale 7-10 gün içinde cevap alınmasıyla tip 1'den ayırt edilebilir.

C) Gilbert Sendromu: Hafif düzeyde, kronik veya reküren indirekt hiperbilirubinemi ile karakterize nonhemolitik bir hastalıktır. Toplumda görülme sıklığı %2-6 arasındadır. Üridin difosfat glukuronil transferaz aktivitesinin %50 azalması ve karaciğere bilirubin alımında bozukluk ile karakterizedir. Yenidoğan döneminde sarılığa sebep olsa da, tanı genellikle erişkin dönemde konur. Çocuk ya da erişkin dönemde yetersiz kalori alımı, bu hastalığın ortaya çıkmasına sebep olur. Yenidoğan döneminde yetersiz kalori alımında görülen sarılığın da buna benzer mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hafif seyirli olan Gilbert sendromunun tedavisinde de fenobarbital kullanılmaktadır (75).

D) Lucey Driscoll Sendromu: Geçici ailevi neonatal hiperbilirubinemi olarak da adlandırılan bu sendromda, hayatın 2-3. gününde başlayan sarılık 2-3 hafta kadar devam edebilir. Nedeni tam bilinmemekle birlikte, annede glukuronil transferazı inhibe eden bir faktör bulunduğu üzerinde durulmaktadır. Bu faktör doğumdan sonra yavaş yavaş azalmaya başlar ve 14. günden sonra kaybolur (22,26).

E) Doğumsal Metabolik Hastalıklar: Galaktozemi yenidoğan döneminde sarılık görülen hastalıklardan biridir. Genellikle klinik tabloya kusma, tartı alamama, hepatomegali gibi bulgular eşlik eder. Yaşamın ikinci haftasından itibaren konjuge bilirubin yükselir. Tirozinemi ve hipermetiyoninemi gibi daha nadir hastalıklarda ise sarılık karaciğer hasarına bağlı olduğundan, başlangıçtaki indirekt bilirubin yüksekliğini takiben direkt bilirubin yükselir (14).

F) Hipotiroidi: Doğumsal hipotiroidili bebeklerin yaklaşık %10'unda uzayan ve yüksek düzeylere çıkabilen indirekt hiperbilirubinemi görülür. Tiroid hormonuyla tedaviye başladıktan hemen sonra geriler. Bilirubin karaciğere alımının ve UDPGT enzim aktivitesinin yetersizliğine bağlı olarak hiperbilirubinemi oluştuğu düşünülmektedir (7, 76).

İki haftadan uzun süren indirekt hiperbilirubinemiye uzamış sarılık denir. Hemoliz, G6PD eksikliği, anne sütü sarılığı, hipotiroidi, intestinal obstruksiyon, kanın damar dışına sızması ve Crigler Najjar Sendromu gibi hastalıklar ilk planda düşünülmelidir. Patolojik hiperbilirubinemi nedenleri tablo 1.5'de özetlenmiştir.

Konjuge Hiperbilirubinemi

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

Neonatal hepatitler 2500 doğumda bir görülür. Bunun da yaklaşık yarısı ekstrahepatik obstruksiyona bağlıdır. Seriler arasında farklılıklar olmakla birlikte en sık üç sebep olarak; biliyer atrezi (1/10000), neonatal hepatit (1/5000) ve alfa1 antitripsin eksikliği (1/20000) sayılabilir (77,78).

Tablo 1.5. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi nedenleri.

❖ **Bilirubin yapımında artış**

1. Hematolojik hastalık
 - İmmun mekanizmalar
 - ◆ Rh alloimmunizasyonu
 - ◆ ABO ve diğer kan grubu uygunsuzlukları
2. Kalıtsal
 - Eritrosit membran defektleri (sferositoz, eliptositoz, stomasitoz, piknositoz)
 - Eritrosit enzim defektleri (glukoz_6_fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği)
3. Hemoglobinopatiler (alfa talasemi, beta talasemi)
4. Bilirubin yapımının artışı ile ilgili diğer nedenler
 - Sepsis
 - Dissemine intravasküler koagülopati
 - Ekstravazasyon (hematom, pulmoner, serebral kanama)
 - Polisitemi
 - Diyabetik annenin makrozomik bebeği
5. Bilirubinün enterohepatik dolaşımının artması ya da ileus (anne sütü sarılığı, pilor stenozu, ince/kalın barsak obstruksiyonu)

❖ **Bilirubin klirensinde azalma**

1. Prematürite
 2. Glukoz_6_fosfat dehidrogenaz eksikliği
 3. Metabolik
 - Galaktozemi, hipermetiyoninemi, tirozinemi vb.
 - Crigler Najar sendromu
 - Hipotiroidizm
 - Hipopituitarizm
-

F. BİLİRUBİN ENSEFALOPATİSİ VE NÖROTOKSİSİTE

Bilirubin ensefalopatisi, bilirubin toksisitesinin neden olduğu merkezi sinir sistemi bulgularını tarif eder. Kernikterus ise beyin sapı nukleusları ve serebellumun bilirubinle boyanmasını gösteren patolojik tanıdır. Karışıklığı önlemek ve literatürle tutarlılığı sağlamak isteyen Amerikan Pediatri Akademisi'nin (AAP) hiperbilirubinemi alt komitesi; ilk bir haftada görülen bilirubin toksisitesi bulguları için "akut bilirubin ensefalopatisi" terimini, kronik ve kalıcı sekel için "kernikterus" terimini kullanmayı önermektedir (1).

Nonkonjuge bilirubinin beyini sarıya boyadığı ilk kez 1847'de Harvieux tarafından tanımlanmıştır. Kernikterus terimi ise bazal gangliyonların sarıya boyanması anlamında ilk kez 1903'te Schmorl tarafından kullanılmıştır (79).

Görüntüleme metodlarının gelişmesi ve yapılan otopsiler ışığında, nonkonjuge bilirubinin bebeğin nöroprotektif defans mekanizmalarını aştığında; özellikle bazal gangliyonlar, santral ve periferik işitsel yollar, hipokampus, subtalamik nukleuslar, diensefalon, orta beyin, serebellum ve nörohumoral fonksiyon gösteren beyin sapı nukleuslarında nöronal hasar yapmaktadır. Bunun yanısıra nonpigmente alanlar da zarar görebilmektedir. Nöron kaybı, reaktif glioz ve etkilenen ileti sistemlerinde atrofi hastalığının uzun dönemli kronik sekellerinin patogenezinde yer almaktadır (1,7).

Hiç şüphe yok ki, merkezi sinir sisteminde patoloji gelişiminde en önemli etken serum bilirubindir (80). Nonkonjuge bilirubin düzeyinin yanısıra, albumin bağlama kapasitesi, serbest bilirubin düzeyi, kan beyin bariyeri, nöronların duyarlılığı gibi birçok faktör de kernikterus patogenezinde rol oynamaktadır ve halen bu etkenler kısmen aydınlatılabilmektedir (81).

Son otuz yılda yapılan vaka sunumları incelendiğinde, nadir olmasına karşın kernikterus tablosu en az %10 mortalite, %70 uzun dönem morbiditeye sahiptir (4). Hangi bebekte hangi indirekt ya da serbest bilirubin

düzeyinin toksik olacağı hala ön görülememekle birlikte, sağlıklı term bir bebekte kernikterus, hemoliz olmadan 25 mg/dl'nin altında çok nadir görülmektedir. Daha önceden sağlıklı, anne sütüyle beslenen bebeklerde kernikterus, bilirubin düzeyleri 30 mg/dl'yi aştığında görülmüştür. Ayrıca toksik etkilerin ne kadar süre sonunda çıktığı da henüz bilinmemektedir (7).

Kernikterus belirti ve bulguları genelde term bebekte doğumdan 2-5 gün sonra, prematüre bebeklerde ise 7. günden sonra ortaya çıkar. Fakat hiperbilirubinemi yenidoğan döneminin herhangi bir zamanında bu sendroma yol açabilir. Erken dönem bulguları sepsis, asfiksi, hipoglisemi, intrakranial kanama ya da diğer sistemik hastalık bulgularından ayırt edilemeyebilir (7). Bu amaçla "bilirubin tetiklediği nörolojik disfonksiyon" (BIND) skorum sistemi geliştirilmiştir (82,83) (Tablo 1.6).

Tablo 1.6. Bilirubin tetiklediği nörolojik disfonksiyon skorum sistemi.

KLİNİK	1 PUAN	2 PUAN	3 PUAN
Mental durum	Uyuklama, emmede zayıflık	Letarji, iritabilite	Semikoma, konvulziyon
Kas Tonusu	Hafif azalmış	Hiper/hipotoni, Hafif kemer pozisyonu	Belirgin azalma/artma, opistotonus, bisiklet hareketi
Ağlama	Yüksek sesli	Tiz sesli/ seyrek ağlama	Durdurulamayan/ sadece uyararla ağlama

1-3 puan = minimal ensefalopati belirtileri

4-6 puan = progresif fakat reversibl ensefalopati belirtileri

7-9 puan = ileri, çoğunlukla irreversibl ensefalopati
(tedaviyle ciddiyeti azaltılabilir)

Akut bilirubin ensefalopatisinin erken fazında ağır sarılığı olan bebekler letarjik ve hipotonik hale gelir ve emmeleri bozulur. Orta faz stupor, özellikle ekstansor 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(82). Bu evrede acil kan değişimi bazı vakalarda merkezi sinir sistemi değişikliklerini geri döndürebilir. Büyük bir olasılıkla merkezi sinir sistemi hasarının irreversibl olduğu faz, belirgin retrokollis, opistotonus, tiz sesle ağlama, beslenememe, apne, ateş, derin stupor-koma, bazen konvulziyon ve koma ile karakterizedir (1). 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 (84). Kernikterus klinik bulguları Tablo 1.7'de verilmiştir.

Bu klasik bulguların gözleendiği bebeklerde, hayatın ileriki yıllarında kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi gelişir. Ancak bunun tersi doğru değildir. Yüz eritroblastozisli olgunun incelendiği bir çalışmada, yenidoğan döneminde minimal ya da hiç bulgusu olmayan bebeklerin %10'unda sonradan postkernikterik bilirubin ensefalopatisinin klinik bulgularının ortaya çıktığı gözlenmiştir (82).

Tablo 1.7. Kernikterus klinik bulguları.

Akut form	
Faz 1 (ilk 1-2 gün)	Zayıf emme, stupor, hipotoni, konvulziyon
Faz 2 (1. hafta ortası)	Ekstansör kaslarda hipertoni, opistotonus, ateş, retrokollis
Faz 3 (1.hafta sonrası)	Hipertoni
Kronik form	
Birinci yıl	Hipotoni, aktif derin tendon refleksleri, zorunlu tonik ense refleksi, motor becerilerin gecikmesi
Birinci yıl sonrası	Hareket bozuklukları (koreatetoz, hemiballismus, titreme), yukarıya bakış anomalisi, sensörinöral işitme kaybı

Klinik bulguların geniş bir spektruma sahip olması sebebiyle kernikterusun gerçek insidansını tahmin etmek zordur. Fakat belirgin nörolojik bulguları olan bebeklerin %75'ten fazlası kaybedilmekte, hayatta kalan bebeklerin %80'inde ise düzensiz kas spazmlarının eşlik ettiği bilateral koreatetoz görülmektedir (7). ABD'de en geniş veritabanını oluşturan 33272 canlı doğumu 8 yıl boyunca izleyen "Ulusal Perinatal İşbirliği Projesi"nde <20 mg/dl bilirubin düzeyinin nörolojik, mental (IQ) ve işitsel gelişime olumsuz bir etkisinin olmadığı, daha yüksek bilirubin düzeylerinin ise minor motor bozuklukla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (85). On yedi yıllık takip yapılan bir çalışmada ise ≥ 20 mg/dl bilirubin düzeyinin, erkek bebeklerde daha düşük IQ'ya sebep olduğu tespit edilmiştir (86). Nitekim erkek bebeklerin neonatal hiperbilirubineminin yan etkilerine daha hassas olduğu, <20 mg/dl bilirubin düzeyi bulunan 31759 tedavi görmemiş bebeğin kohort incelemesinde de gösterilmiştir (87).

Yüksek bilirubin düzeyinin işitme üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma beyin sapı işitsel potansiyellerinin (BERA) etkilendiğini, ancak tedaviyle bu bozuklukların gerilediğini bildirmiştir (4).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise halen 8-13 yaş arasında olup, term olarak doğan ve yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubinemi için tedavi gören 102 çocuk, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; BERA açısından bir fark bulunamazken, direkt Coombs pozitif olanların IQ'ları daha düşük ve daha belirgin nörolojik bozukluklar tespit edilmiştir (88).

Yenidoğan döneminde belirgin nörolojik bulgu olmadan yaşanan orta derecede hiperbilirubinemiye ikincil beyin hasarı olasılığı ise pek çok araştırmaya konu olmuştur. 15-25 mg/dl seviyelerindeki total serum bilirubini ile ilişkili beyin sapı uyarılmış potansiyelleri, davranış paterni ve ağlamadaki değişikliği gösteren birçok çalışmada, serum bilirubin seviyesi tedavili ya da tedavisiz normale geldiğinde, tespit edilmiş anormalliklerin kaybolduğu görülmüştür (1).

G. SARILIKTA TANISAL YAKLAŞIM

Sarılık, yenidoğanda çok sık görülmesine karşın, hangi bebeklerin sekel açısından riskli olduğu ve hangi bebeklerin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek büyük önem taşır. İlk gözlem vücut renginin sararmasıdır. Bu sararma, baştan ayağa doğru yayılır. Kramer dermal zonlara göre bilirubin düzeylerini 1969 yılında belirtmiş ve günümüze kadar kullanılmagelmiştir (89) (şekil 1.3).

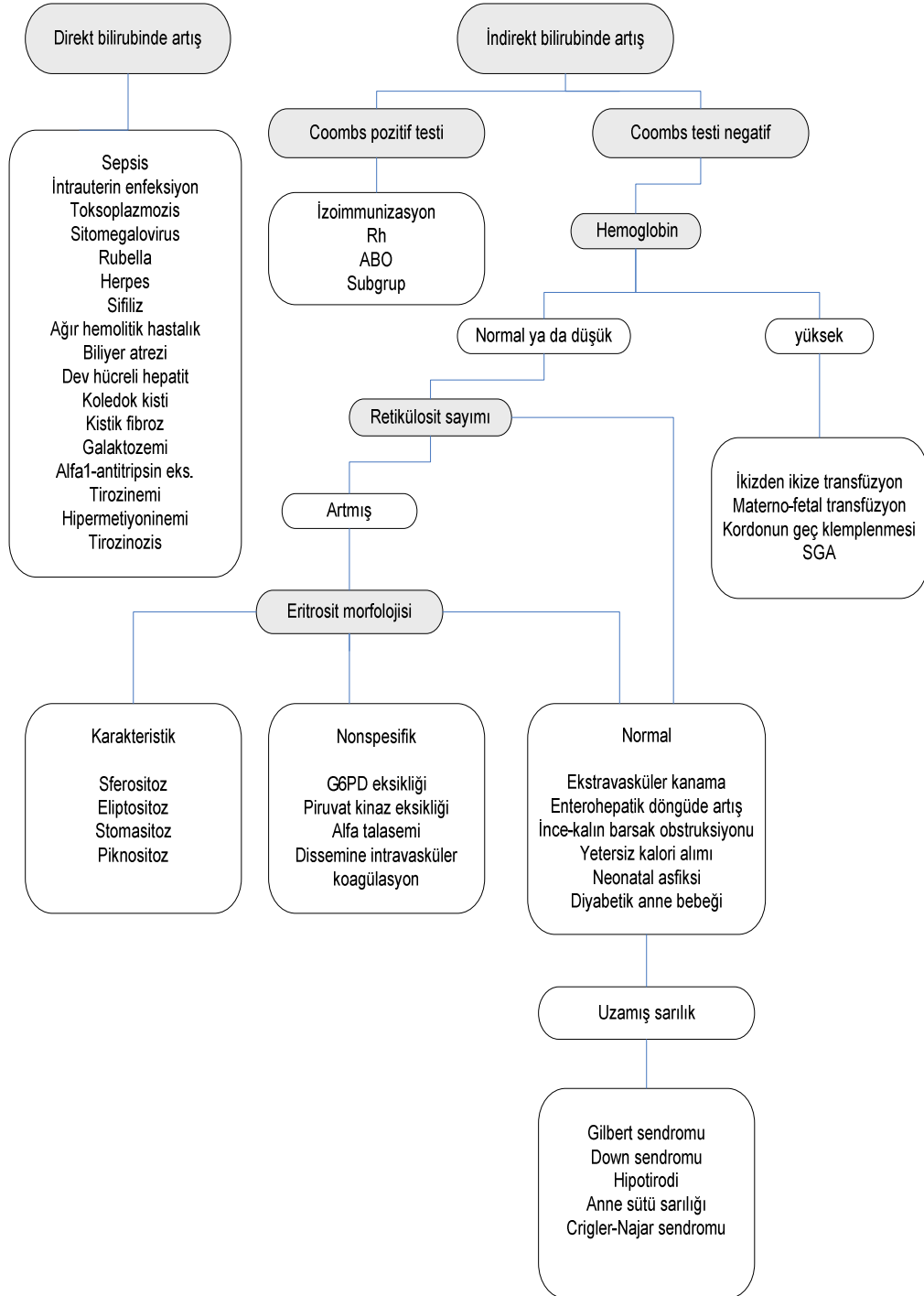
Derideki renk değişimini fotometrik olarak ölçen aletler bilirubin değerini sayısal olarak verir ve inspeksiyonla yapılan tahminlere göre daha değerlidir. Ancak bu yöntemler yalnızca taramalarda kullanılabilir. Fototerapi ya da kan değişimi kararı vermek için total serum bilirubin tayini yapılmalıdır.



Dermal zon	ortalama \pm SD (mg/dl)	ortalama \pm SD (μ 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

Şekil1.3. Kramer'in dermal zonlarına göre yaklaşık bilirubin değerleri.

Sarılıklı bir yenidoğanda öykü büyük önem taşır. Antenatal ve perinatal bakım ile doğum anamnezi, beslenme şekli ve miktarı mutlaka incelenmelidir. Anne, baba ya da kardeşlerden birinde sarılık öyküsü bulunan yenidoğanlar herediter hastalıklar veya kan grubu uygunsuzluğu, anne sütü sarılığı ve metabolik hastalıklar açısından araştırılmalıdır. Annenin gebeliğinde geçirdiği sitomegalovirus, rubella, toksoplazmozis gibi infeksiyonlar ile diyabet, preeklampsi gibi rahatsızlıklar soruşturulmalıdır. Sarılıklı yenidoğana yaklaşım şekil 1.4 ve tablo 1.8'de görülmektedir.



Şekil 1.4. Yenidoğan sarılığına yaklaşım.

Tablo 1.8. Sarılıklı yenidoğanlarda ek laboratuvar değerlendirme.

Endikasyonlar	Yapılması gerekenler
İlk 24 saatte sarılık	TSB ve/veya TKB* ölçümü
Sarıklık yenidoğanın yaşına göre fazla görünüyor	TSB ve/veya TKB* ölçümü
Fototerapi alan bebek, ya da TSB hızlı yükseliyor (persantil atlıyor)	Kan grubu, Coombs testi, tam kan sayımı, periferik yayma, direkt bilirubin düzeyi ölçümü (mümkünse retikülosit, G6PD, ETCO _c ** ölçümü)
Fototerapiye yanıtızsızlık/TSB'nin kan değişimi düzeyine yaklaşması,	Retikülosit, G6PD, albumin dzeyi ölçümü, mümkünse ETCO _c düzeyi
Direkt bilirubin(DB) düzeyi yükseliyor	Tam idrar tahlili, idrar kültürü, sepsis araştırması
3 hafta ve daha uzun süren sarılık ya da hasta bebek	TSB, DB*** ölçümü DB yüksekse kolestaz araştırması Hipotiroidi ve galaktozemi taraması

*TSB: total serum bilirubini, TKB: transkutanöz bilirubin,

**ETCO_c: end tidal karbon monoksit konsantrasyonu,

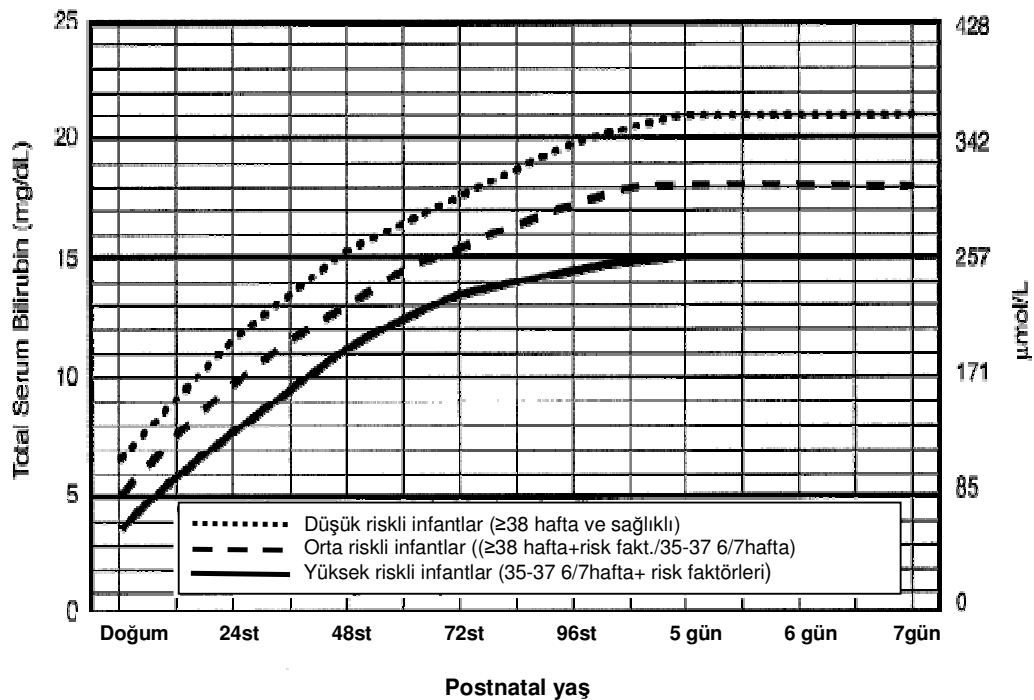
*** DB: direkt bilirubin.

H. SARILIKTA TEDAVİ

Bilirubin toksisitesinin geçici ve kalıcı etkilerinin ortadan kaldırılması için, hiperbilirubineminin zamanında tedavisi büyük önem taşır. Son yıllarda kernikterus olgularının prevalansının artması “vigintifobi” denen “20 korkusu”nun yeniden yerleşmesine yol açmıştır (90). Fakat sağlıklı term bebeklerde bu korkunun yersiz olduğu ve kernikterusun daha yüksek bilirubin düzeylerinde gelişebileceği düşünülmektedir (1). Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan başlıca yöntemler;

- Fototerapi
- Kan değişimi
- Farmakolojik tedavi

FOTOTERAPİ: Yaklaşık 50 yıl kadar önce, güneş ışınları alan sarılıklı bebeklerin deri rengine sarılığın azalması gözlemine dayanan ve günümüzde modern cihazlarla belli dalga boylarındaki ışık ve ışık enerjisinin tedavi amacıyla kullanılması esasına dayanan bir tedavi yöntemidir (91). Hangi bilirubin düzeyinin patolojik olduğu ve hangi sınırlardan sonra sonra tedavi edilmesi gerektiği konusunda bugüne kadar yapılan yüzlerce çalışma ışığında bazı tablolar hazırlanmıştır. Bunlardan en sonucusu AAP'nin önerdiği tablodur (1). Her yoğun bakım merkezinde birbirine benzese de farklı tablolar kullanılabilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin fototerapi sınırı için önerdiği bilirubin değerleri Şekil 1.5'te verilmiştir.



Şekil 1.5. Gestasyon yaşı 35 hafta ve üstü olan yenidoğanlarda fototerapi kılavuzu. (risk faktörleri: izoimmun hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısı instabilitesi, sepsis, asidoz, albumin <3 g/dl.)

Fototerapi, bilirubini daha az lipofilik olan foto-ürünlere çevirerek detoksifiye eder. Bu şekilde dönüşüme uğramış bilirubin karaciğerin konjugasyon sistemini atlar ve daha fazla metabolik olaylara gereksinim kalmadan ekskrete edilir. Bilirubin, ışığı adsorbe ederek fotoizomerlerine dönüşür. Fototerapinin etkili olabilmesi için deriyi en çok geçebilen mavi-yeşil, 450-520 nm dalga boyundaki ışığa gereksinim vardır. İzomerlere dönüşüm üç yolla olur; foto-oksidasyon, konfigürasyonel izomerizasyon ve yapısal izomerizasyon. Foto-oksidasyon, in vitro ortamda oldukça etkili olmasına karşın, sağlıklı bir yenidoğandaki etkisi oldukça sınırlıdır. Bilirubin eliminasyonu çoğunlukla konfigürasyonel izomerizasyon yolu ile olmasına rağmen, fototerapi etkinliği esas olarak lumirubin denen yapısal izomer yapımıyla yakından ilişkilidir. Lumirubin oluşum hızını da ışık spektrumu ve ışığın total dozu belirler (92-94). Yeşil ışık kullanıldığında lumirubin oluşumu daha çok olmaktadır. Günümüzde en çok kullanılan ışık kaynağı özel mavi floresan lambalardır. Fototerapi dozunu ve etkinliğini belirleyen diğer faktörler ışığın enerjisi, bebeğin fototerapi uygulanan vücut alanı, ışık kaynağının bebeğe yakınlığı, fototerapiye başlanan serum bilirubin değeri ve sarılığın sebebidir (1).

Fototerapinin devamlı mı yoksa aralıklarla mı uygulanması gerektiği konusunda tam anlaşmaya varılamamıştır. Ancak genel eğilim yoğun ve devamlı fototerapinin total serum bilirubin düzeyinde etkili bir düşüş sağlanıncaya kadar devam etmesi yönündedir (1).

Gestasyon yaşı 35 haftanın üstünde olup, fototerapi için hastaneye yatırılan bebeklerde yoğun fototerapi ile ilk 24 saatte %30-40 arasında bir düşüş görülür. En belirgin azalmanın ilk 4-6 saatte olduğu bu yöntemde, en az 0.5-1 mg/dl/saat düşüş beklenir. Standart fototerapi sistemlerinde ilk 24 saatte %6-20 arasında bir düşüş görülür (1).

Fototerapinin ne zaman sonlandırılacağı konusunda bir standart yoktur; bebeğin yaşına ve sarılığın sebebine göre değişir. Amerikan Pediatri

Akademisi'nin önerisine göre fototerapi için hastaneye yatırılan bebeklerde (≥ 17 mg/dl); fototerapi total serum bilirubini 13-14 mg/dl düzeyine gerilediğinde kesilmelidir. Hemolitik hastalığı olan bir bebekte, fototerapi 3-4 günlük olmadan kesilirse; ilk 24 saatte rebound bilirubin düzeyi kontrol edilmelidir (1).

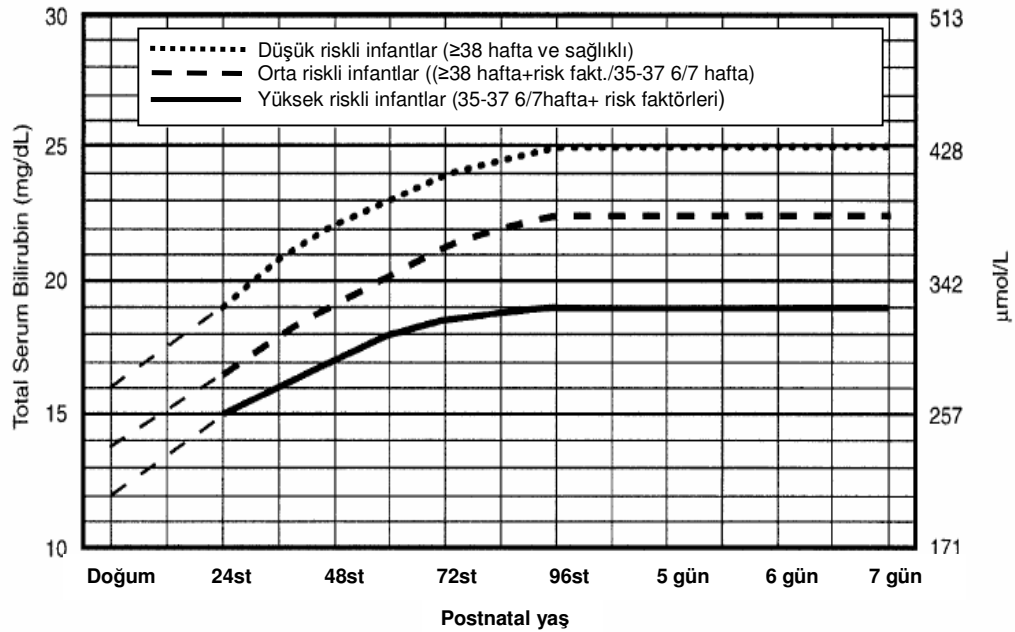
Fototerapi yaklaşık 50 yıldan bu yana milyonlarca bebekte kullanılmakta olup güvenilir bir tedavi yöntemi olmuştur. Çok seyrek olarak kolestatik sarılığı olan bazı bebeklerde bronz bebek sendromu, eritemli maküler döküntü, purpura, bülloz erupsiyonlar, deride yanıklar (kızarıklık, renk değişikliği), gözlerde hasarlanma, ishal, dehidratasyon, hipertermi ve patent duktus arteriosus gibi yan etkiler bildirilmiştir. Tek kontrendikasyonu porfiria varlığıdır (1,7).

KAN DEĞİŞİMİ: İlk kez Wallerstein tarafından ortaya konan ve 1951 yılında Diamond ve arkadaşları tarafından geliştirilen kan değişimi tekniği, Rh uygunsuzluğu nedeniyle meydana gelen hiperbilirubinemiye kontrol etmek ve kernikterustan korunmak için uygulanan ilk tedavi yöntemidir (95). Kan değişimi ile bilirubin düzeylerini düşürmenin yanısıra, maternal antikoru uzaklaştırmak, hemolizin yol açtığı anemiyi düzeltmek, üzerine antikor bağlı eritrositleri ve diğer toksik maddeleri temizlemek de amaçlanır.

Kan değişimine bebeğin doğum ağırlığı, gebelik haftası, hemoglobin değeri, bilirubin düzeyi, bilirubinün yükselme hızı ve bilirubin/albumin oranı gibi faktörler dikkate alınarak karar verilmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin kan değişimi sınırı için önerdiği bilirubin değerleri Şekil 1.6'te verilmiştir.

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 (7).

Değişim, bebeğin kan hacminin yaklaşık iki katı (160-170 ml/kg) miktarında kan ile yapılır. Bu uygulama ile bebeğin sensitize olmuş eritrositlerinin %85'i değişmiş olur. Aynı zamanda serum bilirubin düzeyi başlangıçtaki düzeyin yaklaşık %50'sine iner. Bilirubinün damar dışı alanlarda da bulunması ve kan değişimi sırasında plazma ile bu alanlar arasında sürekli dengelenme süreci, kan değişimi tamamlandıktan sonra 30-60 dakika sonra bilirubinde görülen yükselmenin nedenidir. Bu dengeleme ile bilirubin kan değişimi öncesi değerinin %60'ına erişir (95).



Şekil 1.6. Gestasyon yaşı 35 hafta ve üstü olan yenidoğanlarda kan değişimi kılavuzu. (risk faktörleri: izoimmun hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısı instabilitesi, sepsis, asidoz, albumin <3 g/dl.)

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 (1).

FARMAKOLOJİK TEDAVİ: En çok kullanılan ajanlar fenobarbital, intravenöz immunglobulin (İVİG) ve metalloporfirinlerdir.

Fenobarbital: Bilirubin 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 (96). Yan etkileri sebebiyle fenobarbitalin yüksek riskli durumlarda kullanımı önerilmektedir.

İVİG: Kontrollü çalışmalar Rh ve ABO hemolitik hastalıklarında intravenöz immunglobulin uygulamasının, kan değişimi gereksinimini azalttığını göstermiştir (97-99). Veriler sınırlı olsa da anti C ve anti E gibi diğer Rh tipindeki hemolitik hastalıklarda da İVİG kullanımı yararlı olabilir. İVİG'in hemolitik hastalıkta retikuloendotelyal Fc reseptörlerini bloke ederek hemolizi engellediğı düşünölmektedir. 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.

Metalloporfirinler: Bazı metalloporfirinler hem oksijenaz enzimini ve hem metabolizmasını kompetitif olarak inhibe ederek bilirubin yapımını azaltırlar. Bunlardan Kalay(Sn)-mezoporfirinin özel mavi ışıklı fototerapiden daha etkili olduğu, hiperbilirubinemiye etkin bir şekilde önleyebileceği veya tedavi edebileceği kanıtlanmıştır (100-103).

Henüz ABD'de 'Yiyecek ve İlaç Dairesi' tarafından onaylanmayan Sn-mezoporfirin onaylanırsa, fototerapiye yanıt vermeyenlerde kan değişimi ihtiyacını azaltmada hemen uygulama alanı bulacağı kesindir (1).

I. ERKEN TABURCU EDİLME VE YENİDOĞAN SARILIĞI

Son yıllarda sağlıklı term yenidoğanların doğumdan sonraki en kısa zamanda taburcu edilmeleri yönünde yaygın bir eğilim vardır. Nitekim Newman ve arkadaşlarının yaptığı geniş serili bir çalışmada; term ve terme yakın bebeklerin ortalama hastanede kalış süresi 29.2 ± 4.4 saat (17.6-34 saat) olarak bulunmuştur (2).

Yenidoğanı olabildiğince erken taburcu etmenin psikososyal ve ekonomik açılardan gerekli ve yararlı olduğu yönünde görüşler varken, hastane dışında yenidoğanların takiplerinin zor olacağı, ciddi hiperbilirubinemi gibi bazı hastalıkların gözden kaçabileceği ya da tanılarının gecikebileceği; bu yüzden bebeklerin hastanede daha uzun süre gözlenmesi gerektiği yönünde görüşler de vardır (104,105).

Sağlıklı term yenidoğanlarda morbidite insidansının çok düşük olması nedeniyle yeterli psikososyal destek ve bebek izlem protokolleri geliştirmek koşuluyla yenidoğanlar erken taburcu edilebilirler. Ancak taburculuk öncesi yenidoğan sarılığı açısından risk değerlendirilmesi için, bazı çalışmaların yapılması gerektiği önerilmektedir (1). Bu amaçla;

1. Taburculuk öncesi yenidoğanlar ağır hiperbilirubinemi geliştirme riski açısından değerlendirilmelidir; tüm bakım üniteleri bunun için protokol oluşturmalıdır. Bu risk değerlendirmesi özellikle 72 saatten önce taburcu olan bebekler için önemlidir.
2. Sistematik risk değerlendirmesi taburculuk öncesi total serum bilirubin ya da TKB ölçümü ve/veya klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesi şeklinde yapılır. Hangisi kullanılırsa kullanılsın taburculuk sonrası izlem gereklidir.
3. Tüm hastaneler taburculuk sırasında ebeveynleri sözel ve yazılı olarak bilgilendirmelidir. Bunun içinde sarılığın tanımı, sarılığın izlenmesi gerektiği ve izlemin nasıl olacağı hakkında da bilgiler olmalıdır.

4. Tüm yenidoğanlar taburculuk sonrasındaki ilk birkaç gün içinde doktor tarafından sarılık varlığı açısından tekrar muayene edilmelidir. Bu değerlendirmenin zamanı ve yeri hastanede kalış süresine, hiperbilirubinemi için risk faktörlerinin olup olmamasına ve diğer neonatal problemlerin varlığına bağlıdır.
5. Taburculuk zamanı <24 saat olanlar 72. saatte, 24-47.9 saat olanlar 96. saatte, 48-72 saat olanlar 120. saatte tekrar görülmelidir.
6. Ağır hiperbilirubinemi riski varlığında, uygun takip olanağı sağlanmazsa; takip olanağı sağlanana kadar ya da en yüksek risk periyodu olan 72-96. saatler geçene kadar taburculuk ertelenmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Mayıs 2007 ve Ağustos 2007 tarihleri arasında doğan 37 hafta ve 2500 gram üzeri 300 sağlıklı bebek ile yapıldı. Çalışmanın amacı, hastaneden erken taburcu edilen sağlıklı, miadında doğan bebeklerden tedavi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemi gelişebilecek olanlarının, önceden tahmin edilebilmesidir. Bu amaçla, birinci günde bakılan TSB değerinin daha sonra gelişebilecek hiperbilirubinemiye önceden tespit etmek için kullanılacak bir parametre olarak değeri olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmaya alınan olguların gestasyonel yaşları son adet tarihine ve modifiye Dubowitz maturite skorlamasına göre belirlendi. Çalışmaya 37 haftadan büyük, doğum tartısı 2500 gramın üzerinde olarak problemsiz doğan sağlıklı yenidoğanlar alındı. Olguların doğumda 1. ve 5. dakika Apgar skorları 7'nin üzerindeydi ve fizik muayenelerinde bir patoloji yoktu.

Çalışmaya alınan olguların tümünde olgu takip formu dolduruldu. Formda, anneye ait faktörler (doğum şekli, oksitosin kullanımı, preeklamsi, erken membran rüptürü, çoğul gebelik, diyabet öyküsü, anne kan grubu) ve bebeğe ait faktörler (sarılıklı kardeş öyküsü, bebeğin cinsiyeti, doğum kilosu, Dubowitz'e göre doğum haftası, apgar skoru, kan grubu ve direkt coombs) parametreleri tespit edilerek kaydedildi.

Perinatal asfiksi, asidoz, solunum sıkıntısı, persistan hipotermi, hipoglisemi, hiponatremi, hemoliz, sepsis, menenjit gibi bebeğin hayatını tehdit eden bir hastalık düşünülerek, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebeklerin yanı sıra ilk 24 saat içinde klinik olarak sarılık tespit edilen vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Doğumdan sonraki 24 ± 6 . saatte olgulardan, kan grubu, direkt coombs, TSB ve 120 ± 6 . saatte tekrar TSB bakıldı.

Olgular için 24±6. saatte alınan TSB seviyelerine ait prediktivite (önceden kestirim) değerinin 5. gün bakılan TSB değerleri kullanılarak istatistiksel olarak belirlenmesi amaçlandı.

Ayrıca tüm olgularda, ABO ve Rh uygunsuzluğu olan vakaların 24±6. saatteki TSB değerleri, kan grubu uygunsuzluğu olmayanların TSB değerleri ile karşılaştırılarak sarılık gelişme riski yönünden istatistiki olarak fark olup olmadığı değerlendirildi.

Olgularda sarılık tanı ve tedavisinde dikkate alınacak total serum TSB düzeyleri Amerikan Pediatri Akademisinin (AAP) önerilerine uygun olarak aşağıdaki tablo değerlerine göre belirlendi.

Tablo 3.1 Total serum bilirubini(mg/dl) seviyelerine göre takip ve tedavi

Yaş(saat)	Fototerapi düşün	Fototerapi	Kan değişimi ve yoğun fototerapi
<24*	-	-	-
25-49	≥12	≥15	≥20
49-72	≥15	≥18	≥25
>72	≥17	≥20	≥25

*klinik olarak ilk 24 saatte sarılığı bulunan miadında doğmuş bebekler sağlıklı olarak kabul edilmeyecek ve gerekli incelemeler yapılacaktır.

Total serum bilirubin değerinin 17 mg/dl'nin üzerinde olması hiperbilirubinemi olarak kabul edildi.

Total ve direkt bilirubin değerleri, venöz kan örneğinde sulu yöntemle Dade Bahring otoanalizöründe ölçüldü. Direkt Coombs testi, "microtyping card gel diffusion" yöntemiyle Diamed-ID centrifuge 12S II cihazında bakıldı.

Üçyüz bebek ve annelerine ait tüm veriler bilgisayara yüklendikten sonra, "Statistical Package for the Social Sciences 13.0 for Windows" (SPSS) paket programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Verilerin

ortalama ve standart hata değerleri belirlendi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin değerlendirilmesinde ise tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük vb.) ve Ki-kare testi kullanıldı. Fototerapi uygulananlarda, TSB seviyelerinden hangi noktayı ‘cut off’ noktası olarak alabileceğimizi saptamak içinse “Receiver Operating Characteristic” (ROC) analizi uygulandı.

Çalışmada kanları alınan bebeklerin ebeveynlerine aydınlatılmış hasta onam formu okutularak onayları alındı.

BULGULAR

Çalışma Mayıs 2007 ve Ağustos 2007 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde miadında doğmuş toplam 300 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların 131'i (% 43.7) kız; 169'u (% 56.3) erkektir. Olgular doğumdan sonraki 5 gün süreyle izlenmiş ve 24 ± 6 . ve 120 ± 6 . saatlerde kan alınmıştır. Olguların genel özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların dağılım tablosu

Cinsiyet	Kız	131 (%43.7)
	Erkek	169 (%56.3)
Doğum ağırlığı(gr)	Ortalama±standart sapma	3218.50±24.88
	Median	3200
	Minimum-maksimum	2350-4500
Gestasyon haftası	Ortalama±standart sapma	39.04±0.07
	Median	39
	Minimum-maksimum	37-42

Risk faktörleri dağılımı incelendiğinde; doğumların %21.3'ünde oksitosin kullanıldığı, annelerin %2.7'sinde preeklampsi olduğu, %11.3'ünde erken membran rüptürü olduğu, %3.3'ünde yenidoğan sarılıklı kardeş öyküsü olduğu belirlendi. Olguların %6.6'sı çoğul gebeliklerden doğan bebeklerdi. Yüzde 3.3 oranında bulunan diabetik anne çocuğu olan bebeklerin, hiçbiri fototerapi ihtiyacı göstermedi. Annelere ait risk faktörleri ve risk faktörü bulunan grupların fototerapiye alınma oranları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Risk faktörlerine göre fototerapi alma oranları.

		Fototerapi Aldı mı?			
		Evet		Hayır	
		N	%	N	%
Cinsiyet	Kız	9	3	122	40.7
	Erkek	12	4	157	52.3
Doğum şekli	NSD	11	3.7	132	44
	C/S	10	3.3	147	49
Oksitosin kullanımı	Evet	6	2	61	20.3
	Hayır	15	5	218	72.7
Preeklampsi	Evet	5	1.7	5	1.7
	Hayır	16	5.3	274	91.3
Erken membran ruptürü	Evet	5	1.7	32	10.7
	Hayır	16	5.3	247	82.3
Çoğul gebelik	Evet	3	1	18	6
	Hayır	18	6	261	87
Sarılıklı kardeş öyküsü var mı?	Evet	5	1.7	10	3.3
	Hayır	16	5.3	269	89.7
Diabetik anne çocuğu	Evet	3	1	3	1
	Hayır	18	6	276	92
ABO uygunsuzluğu	Evet	11	3.7	49	16.3
	Hayır	10	3.3	230	76.7
RH Uygunsuzluğu	Evet	6	2	22	7.3
	Hayır	15	5	257	85.7

Çalışmamızda, ilk 5 günlük takipleri sonunda hiperbilirubinemi gelişen 21 bebeğin 9'u kız (%42.86), 12'si erkek (%57.14) olup kız/erkek oranı 1/1.3 bulunmuştur. Hiperbilirubinemi gelişmeyen 279 bebeğin ise kız/erkek oranı 1/1.3 bulunmuştur. Hiperbilirubinemi gelişen 21 bebeğin doğum ağırlığı, gestasyonel haftası, 1. ve 5. dakika Apgar skorları ve cinsiyetleri açısından fototerapi alan ve almayan grup arasında bir fark tespit edilemedi ($p>0.05$).

Anneler arasında en fazla oranda A kan grubu %47'si ($n=141$) tespit edildi. Anne O, bebek A grubu olanlar %14.3 ($n=43$); anne O, bebek B grubu olanlar %5.7($n=17$) ve anne Rh(-), bebek Rh(+) olanlar %10.7 ($n=32$) oranındaydı. Yenidoğanların %74.3'ünde ($n=223$) ABO ya da Rh

uygunsuzluğu yoktu. Çalışmaya alınan bebeklerin kan grupları arasında da major grup %45.7 oranla A grubu (n=137), diğerleri sırasıyla B grubu (%16.7 olan 60 olgunun 11 inde (%18.3) hiperbilirubinemi saptandı.

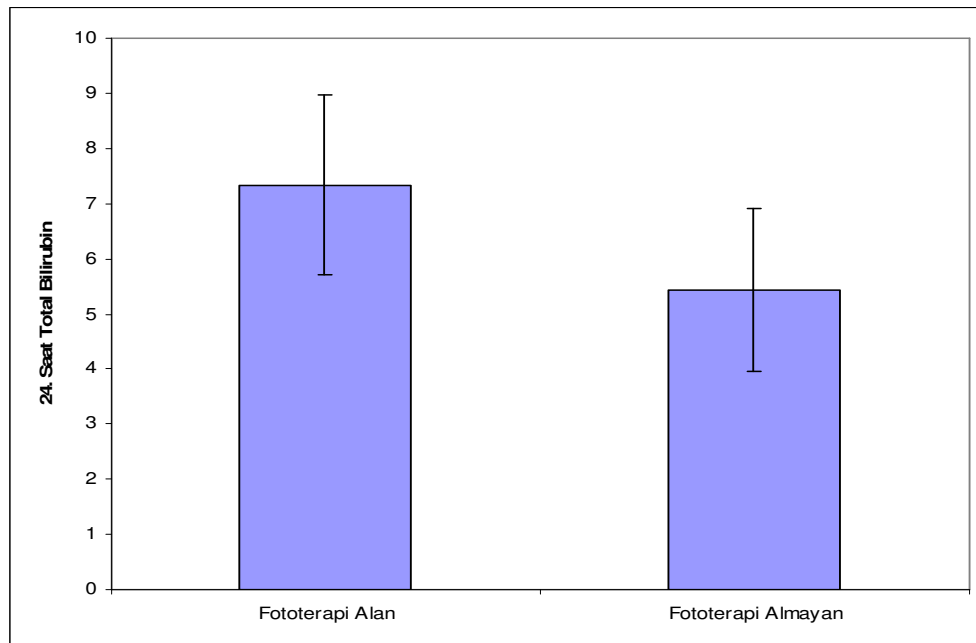
Tablo 4.3: Fototerapi Durumuna Göre 24. Saat Total Serum Bilirubin Düzeylerinin Dağılımı

Fototerapi	24. Saat Total Serum Bilirubini			Test Değ; p
	n	Min-Max	Ort±SD	
Evet	21	4,30-10,55	7,33±1,63	t:5.595; p:0,001**
Hayır	279	0,06-9,70	5,43±1,48	
Toplam	300	0,06-10,55	5,60±1,66	

t: Student t test

** p<0.01

Fototerapi alan olguların 24. saat TSB düzeyleri; fototerapi almayan olguların 24. saat TSB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.01).



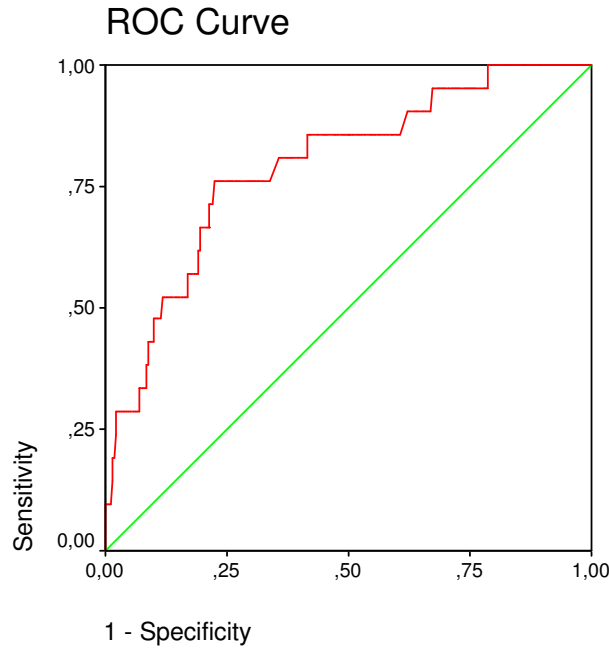
Şekil 4.1: Fototerapi Durumuna Göre 24. Saat Total Serum Bilirubin Düzeylerinin Dağılımı

Tablo 4.4 : 24. Saat Total Serum Bilirubin Düzeylerinin Noktasal Olarak Değerlendirilmesi

Değer	Duyarlılık Sensitivite	Özgüllük Spesifisite	Pozitif kes.değ.	Negatif kes.değ.	Doğruluk	Göreceli risk
5,45	85,71	48,75	11,18	97,84	51,33	5,18
5,50	85,71	49,82	11,39	97,89	52,33	5,39
5,60	85,71	51,61	11,76	97,96	54,00	5,76
5,70	85,71	53,05	12,08	98,01	55,33	6,08
5,80	85,71	56,27	12,86	98,13	58,33	6,86
5,90	80,95	61,29	13,60	97,71	62,67	5,95
6,00	80,95	63,80	14,41	97,80	65,00	6,56
6,10	76,19	66,31	14,55	97,37	67,00	5,53
6,15	76,19	68,82	15,53	97,46	69,33	6,12
6,20	76,19	70,61	16,33	97,52	71,00	6,60
6,30	76,19	73,12	17,58	97,61	73,33	7,35
6,40	76,19	75,99	19,28	97,70	76,00	8,37
6,50	76,19	76,70	19,75	97,72	76,67	8,65
6,60	71,43	77,78	19,48	97,31	77,33	7,24
6,70	66,67	79,21	19,44	96,93	78,33	6,33
6,80	61,90	81,00	19,70	96,58	79,67	5,76
6,90	57,14	83,15	20,34	96,27	81,33	5,45
7,00	52,38	83,87	19,64	95,90	81,67	4,79
7,10	52,38	85,30	21,15	95,97	83,00	5,25
7,20	52,38	86,74	22,92	96,03	84,33	5,78
7,40	52,38	88,17	25,00	96,09	85,67	6,40

Uygulanan ROC analizi sonucunda 6.50 noktası “cut off” noktası olarak belirlenmiştir. Bir başka deyişle, 24. saat TSB düzeyi 6.50 mg/dl ve üzerinde olan olguların, % 76.2 ihtimalle fototerapi alma olasılığı vardır.

Cut off değeri olan 6.50 noktasında duyarlılık % 76.19, özgüllük % 76.70, pozitif kestirim değeri % 19.75, negatif kestirim değeri % 97.72, doğruluğu % 76.67 ve relatif (göreceli) riski 8.65 bulunmuştur. Göreceli riski en yüksek nokta olan 6.50 mg/dl düzeyi "cut off" noktası olarak saptanmıştır.



Şekil 4.2: ROC Eğrisi (Area:0.793)

Tablo 4.5 : Fototerapi Durumuna Göre 24. Saat Total Serum Bilirubin Düzeylerinin 6.50 mg/dl Değeri Üzerinde Değerlendirilmesi

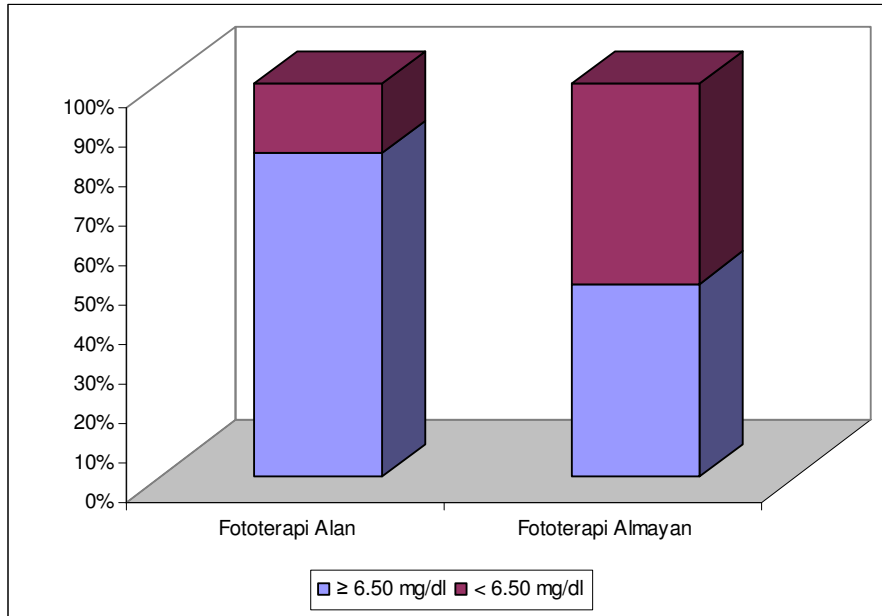
24. Saat Total Bilirubin	Fototerapi				Test Değ; p
	Evet		Hayır		
	n	%	n	%	
≥ 6.50 mg/dl	16	76,2	137	49,1	χ^2 :7,089; p:0,008**
< 6.50 mg/dl	5	23,8	142	50,9	

χ^2 : Ki-kare testi

** p<0.01

Fototerapi alan olgularda 24. saat TSB düzeyinin 6.50 mg/dl ve üzerinde olma oranı (% 76.2); fototerapi almayan olgularda 24. saat TSB

düzeyinin 6.50 mg/dl ve üzerinde olma oranından (% 49.1) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).



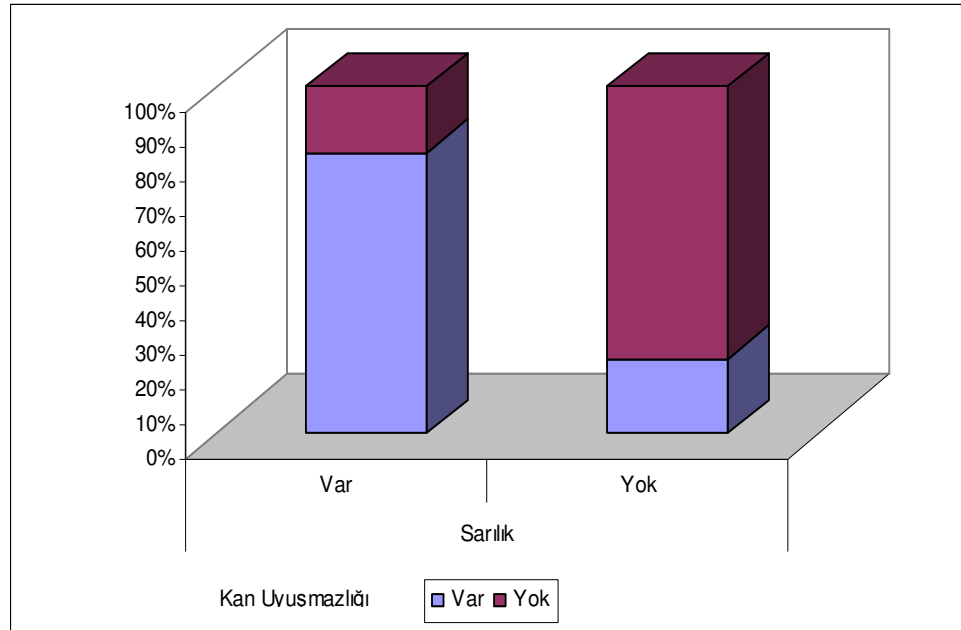
Şekil 4.3: Fototerapi Durumuna Göre 24. Saat Total Serum Bilirubin Düzeylerinin 6.50 mg/dl Değeri Üzerindeki Dağılımı

Tablo 4.6 : Fototerapi Alan Olgularda Kan Uygunsuzluğu Durumunun Değerlendirilmesi

Kan grubu Uygunsuzluğu	Fototerapi				Test Değ; p
	Var		Yok		
	n	%	n	%	
Var	17	81,0	60	21,5	$\chi^2:36.17$
Yok	4	19,0	219	78,5	p:0,001**

χ^2 : Ki-kare testi ** $p<0.01$

Fototerapi ile kan grubu uygunsuzluğu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Fototerapi alan bebeklerde kan grubu uygunsuzluğu görülme oranı (% 81.0); fototerapi almayan bebeklerdeki kan grubu uygunsuzluğu görülme oranından (%21.5) anlamlı düzeyde yüksektir. ($p<0.01$)



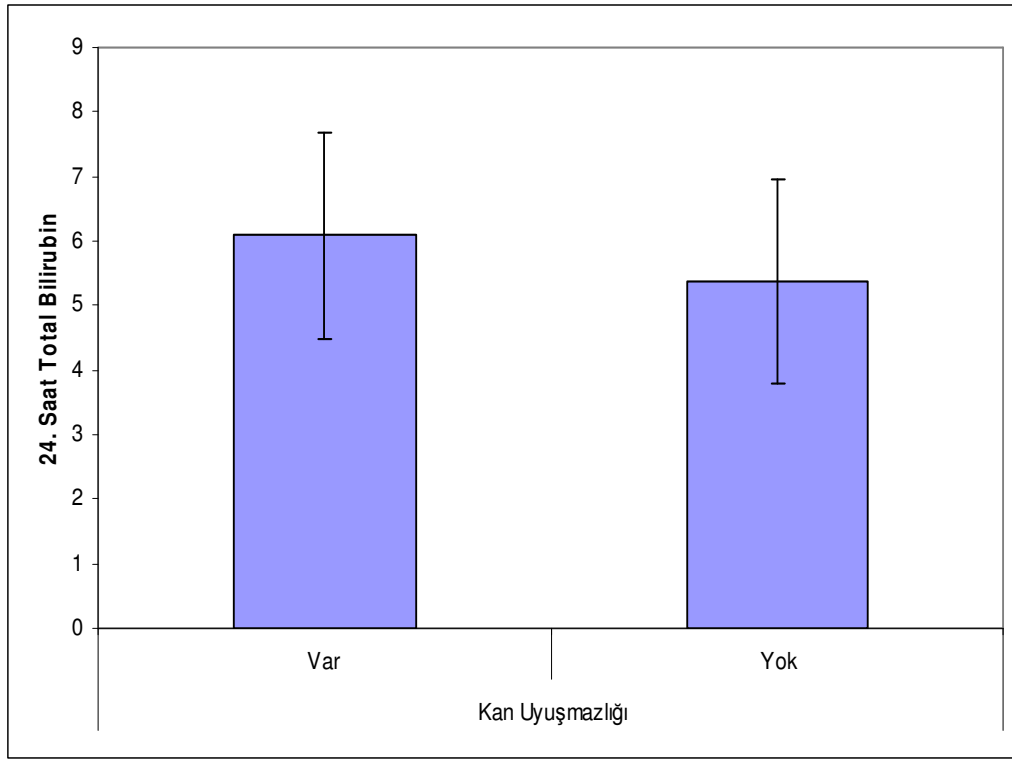
Şekil 4.4: Fototerapi Durumuna Göre Kan Grubu Uyumsuzluğu Dağılımı

Tablo 4.7 : Kan Grubu Uyumsuzluğuna Göre 24. Saat Total Serum Bilirubin Düzeylerinin Dağılımı

Kan Grubu Uyumsuzluğu	24. Saat Total Serum Bilirubin			Test Değ; p
	n	Min-Max	Ort±SD	
Var	77	2,16-10,55	6,07±1,60	t:3.344; p:0,001**
Yok	223	0,06-9,70	5,39±1,52	
Toplam	300	0,06-10,55	5,59±1,57	

t: Student t test

Kan grubu uyumsuzluğu olan olguların 24. saat TSB düzeyleri, kan grubu uyumsuzluğu olmayan olguların 24. saat TSB düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$).



Şekil 4.5: Kan Grubu Uyumsuzluğuna Göre 24. Saat Total Serum Bilirubin Düzeylerinin Dağılımı

TARTIŞMA

Sarılık yenidoğanlarda en sık görülen klinik bulgulardan biridir. Kanda TSB yüksekliği, toksik etkileri olması nedeniyle klinik önemini korumaya devam etmektedir(14).

Neonatal indirekt hiperbilirubinemi, sebep olduğu kalıcı nörolojik sekeller nedeniyle, acil yaklaşım gerektiren bir sorundur. İlk defa izoimmünizasyonu olan indirekt hiperbilirubinemili bebeklerin otopsilerinde bazal ganglia ve diğer beyin nükleuslarında bilirubin birikmesi kernikterus olarak tanımlanmıştır. Yaşayan bebeklerde ise klinik tablo, minimal beyin hasarından mental ve motor fonksiyon bozuklukları, hatta ölüme kadar değişen şekilde kendini gösterebilmektedir. Santral tipte sağırılık, koreoatetoz, ataksi, okülomotor palsi ve dental displazi bilirubin özelliği beyin dokusundaki toksik etkileridir. Yenidoğan, sonraki tüm hayatı boyunca motor bir kusur gelişmese bile, algılama ve öğrenme güçlükleri, zeka düzeyinde gerilik, okul başarısında düşüklük gibi durumlarla karşı karşıya kalabilmektedir(14).

Son çalışmalara göre, neonatal hiperbilirubinemi tanısı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, kernikterus sıklığı azalmakla birlikte hala görülmektedir (114-116).

APA, yenidoğanları kernikterustan korumak için klinisyenlere anne sütü ile beslenmeyi desteklemeyi, taburculuk öncesinde tüm yenidoğanların hiperbilirubinemi gelişimi ile ilgili risk faktörlerini saptamayı, ilk 24 saatte sarılık gelişenlerde TSB yada TKB ölçümünü, elde edilen bilirubin değerlerini hazırlanmış normogramlara göre değerlendirmelerini, endikasyonları varsa fototerapi ve exchange transfüzyon ile tedavi etmelerini önermektedir. Ayrıca ailelere yazılı ve sözlü bilgi verilmesini ve taburculuktan sonra düzenli takiplerini önermektedir(1).

Son yıllarda yenidoğanların mümkün olan en kısa sürede hastaneden taburcu edilmeleri gerektiği görüşü otoriteler tarafından kabul edilerek pek çok ülkede uygulanmaya başlamıştır. Fakat yenidoğanların doğum sonrası hastanede kalış sürelerinin azaltılması hala tartışmalı bir konudur. Erken taburculuğun karşısında olan görüşe göre; hiperbilirubinemi, anne sütü ile malnütrisyona ve dehidratasyona yol açacak beslenme problemleri, konjenital anomalilerin gözden kaçırılması ve maternal doğum sonrası kognitif zorluklar gibi çeşitli riskler sözkonusudur. Karşıt görüş ise; medikal sosyal ve ekonomik nedenlerden ötürü erken taburculuğun avantajlı ve güvenli olduğunu savunmaktadır. Yapılan ilk çalışmalarda, istenmeyen durumlar ile karşılaşılma ve hastaneye tekrar yatışta artma tespit edilmemiş, fakat son çalışmalar erken taburculuğun hastaneye tekrar yatışı arttırdığını desteklemiştir(113).

Amerikan Pediatri Akademisininin 48 saatten önce taburculuk ve postnatal yakın takip önerisi ile birlikte coğrafi, iklimsel, kişisel güvenlik ve hasta uyumsuzluğu nedenleri ile tam bir takip mümkün olamamaktadır. Bu yüzden olabildiği kadar erken, belirgin sarılık geliştirebilecek olan yenidoğanları saptamak ihtiyacı vardır(117).

Bu durum, bebek hastaneden taburcu olmadan önce, sarılığı öngörebilecek testler üzerindeki çalışmalara yoğunluk kazandırmıştır. Bu amaçla çok sayıda araştırma yapılmış; bu araştırmalarda yenidoğana ait ailesel ve etnik çeşitli faktörlerin yanısıra, sarılığın gelişimini öngörebilecek değişik laboratuvar parametreleri incelenmiştir.

Sarılığı öngörebilecek bir test; uygulaması kolay, ilk 24 saatte uygulanabilir ve ekonomik olmalıdır. Bu amaçla daha önce TSB üretiminin bir göstergesi olarak ekspiryum sonu karbon monoksit konsantrasyonunun (ETCOc) ölçümü ve TKB düzeyinin ölçümü gibi tetkikler önerilmiştir (106,107). (ETCOc) ölçümü ileri düzeyde bir enstrumantasyon ve yüksek bir maliyet gerektirmektedir (108). Bu da maliyet/yarar oranını düşürmektedir. Plasma TSB düzeyi ile iyi bir korelasyona sahip olan TKB düzeyi ölçümü ise

derideki melanin pigmentinden etkilenmesi, homojen populasyonlarda bile öngörü hata payının $\pm 50\mu\text{m}/\text{lt}$, hatta $\pm 100\mu\text{m}/\text{lt}$ 'ye kadar çıkması, transkutanöz bilirubinometre cihazlarının miadında doğmuş sağlıklı yenidoğanların sarılık taramasında, tarama aracı olarak kullanılmasına engel olmaktadır (109-111).

Bu testlerin yanısıra ilk 6 saatlik, 24 saatlik ya da taburculuk öncesi TSB düzeyine bakılması önerilmiştir (52,112,113).

Çalışmamızda bu amaçla ≥ 37 hafta ve ≥ 2500 gr doğmuş sağlıklı 300 yenidoğanda 1. ve 5. gün bilirubin değerlerine bakılarak, 5. gündeki hiperbilirubinemi riskini ortaya koyacak 24. saat prediktif TSB değeri saptanmaya çalışıldı. Böylece hiperbilirubinemi gelişebilecek bebeklerin önceden tahmin edilebilmesi amaçlandı. Çalışmamızda 5. günde anlamlı hiperbilirubinemi gelişme oranı % 7 (21 olgu) olarak saptandı. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda ise bu oran %1.7-12 arasında bulunmuştur. Çalışmalar bu oranlardaki farklılığı farklı populasyonlardaki etnik ve coğrafi özelliklere bağlamışlardır(118-119).

Bhutani ve arkadaşlarının 1097 yenidoğanda yaptığı çalışmada, 5 gün boyunca günlük olarak TSB değerleri takip edilmiş, 20 .-28 .saatleri arasında bakılan TSB değeri 5 mg/dl nin altında olan yenidoğanların hiç birinde 5 . günde hiperbilirubinemi gelişmediği, .aynı saatlerde TSB değeri en az 8 mg/dl olan olguların % 33' ünde hiperbilirubinemi geliştiği saptanmıştır(118).

Benzer bir çalışmada Seidman ve arkadaşları, 1075 yenidoğanda hiperbilirubinemi gelişme riskini TSB düzeyi ilk 24 saate 5mg/dl nin altında olanlarda % 1.6, 5mg/dl nin üzerinde olanlarda %6.6 olarak saptamışlardır. İlk 24 saatteki 5 mg/dl değeri cut off değeri olarak saptanmış, bu değer pozitif prediktif değeri oldukça düşük (%8.9) negatif prediktif değeri ise oldukça yüksek (%99) saptanmıştır(120).

Alpay ve arkadaşlarının 498 yenidoğanda yaptığı çalışmada, ilk 24 saatte 6 mg/dl' nin üzerinde bilirubin değeri olan 206 yenidoğanın % 26.21 'inde, TSB seviyesi 6 mg/dl nin altında 292 yenidoğanın da % 2,05 'de daha sonra hiperbilirubinemi geliştiği ortaya konmuştur. Bu çalışmada da 6 mg/dl düzeyi cut off noktası olarak saptanmış, bu değer pozitif prediktif değeri oldukça düşük (% 26.2) negatif prediktif değeri ise oldukça yüksek (%97.9) olarak bulunmuştur(113).

Agarwal ve arkadaşlarının 213 yenidoğanda yaptıkları çalışmada, 24. saatte baktıkları TSB değeri 6 mg/dl' nin altında olan 136 olgunun sadece 1 tanesinde daha sonra hiperbilirubinemi geliştiği , 6mg/dl'nin üstünde olan 77 olgunun ise 21' inde (% 27.2) hiperbilirubinemi geliştiği saptanmıştır. Bu çalışmada cut off değeri olarak saptanan 6 mg/dl nin pozitif prediktif değeri % 27.2 ve negatif prediktif değeri ise % 99.3 olarak tespit edilmiştir(121).

Çalışmamızdaki 300 olgunun 24. saat TSB'i 6.5 mg/dl' nin altında olan 147 olgunun sadece 5' inde daha sonra hiperbilirubinemi gelişmiştir. 24. saat TSB'i 6.5 mg/dl üzerinde olan 153 olgunun 16'sında daha sonra hiperbilirubinemi gelişmiştir. Bu sonuçlar ile 6.50 mg/dl noktası "cut off" noktası olarak belirlenmiştir.

Cut off değeri olan 6.50 mg/dl noktasında duyarlılık % 76.19, özgüllük % 76.70, pozitif kestirim değeri % 19.75, negatif kestirim değeri % 97.72 dir.

Değer	FT alan olgular	Duyarlılık Sensitivite	Özgüllük Spesifisite	Pozitif kes.değ.	Negatif kes.değ.
≥6,50	n=16	76,19	76,70	19,75	97,72

Literatürden anlaşılacağı üzere, farklı noktalar cut-off değeri olarak bulunmuş, bu noktalarda sensitivite ve spesifite konusunda farklı değerler tespit edilmiştir. Bunu çalışma gruplarının heterojenitesine bağlamak mümkündür. Ancak diğer araştırmalarla da benzerlik gösteren çalışmamızda, yüksek oranda negatif prediktivite değeri tespit edilmiştir. Buna göre; 6.5

mg/dl ve altındaki 24. saat TSB değerlerinde, hastaları “düşük riskli” olarak değerlendirip bu hastalarda hiperbilirubinemi gelişmeyeceğini kabul edebiliriz.

Çalışmamızda hiperbilirubinemi için risk faktörü olarak bilinen kan grubu uygunsuzluğu olan (ABO-Rh uygunsuzluğu) olguların fototerapi alma oranları, kan grubu uygunsuzluğu olmayanlar ile karşılaştırıldı. Literatüre göre, ABO uygunsuzluğu tüm gebeliklerin % 15-20 sinde görülür(123). Sarıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %14.8 olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada ABO uygunsuzluğu olan olgularda hiperbilirubinemi gelişim oranı % 21.3 olarak bulunmuştur(122).

Bizim çalışmamızda ABO uygunsuzluğu oranı % 20 ile diğer çalışmalarla uyumludur. ABO uygunsuzluğu olan olgularda hiperbilirubinemi gelişme oranı %18.3 değeri ile yine benzer olarak bulunmuştur.

Araştırmamızda ayrıca kan grubu uygunsuzluğu olan ve olmayan grupların 24.saat TSB düzeyleri karşılaştırıldığında yine ileri düzeyde anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Sağlıklı, miadında doğmuş, yenidoğanların hiperbilirubinemi riskini öngörmek için yapılan 24.saat TSB değeri taramasının; tüm sağlık merkezlerinde yapılabilir olması, kernikterusu önlemede ve tedaviye yön vermede etkin bir test olması nedeniyle, risk faktörleri göz önünde bulundurularak tüm yenidoğanlarda kullanılabileceğini düşünüyöruz.

SONUÇ

1. Yenidoğanların doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede taburcu edilmelerinin anne ve bebek açısından pek çok yararları vardır.
2. Doğumdan sonra 48 saatten daha kısa sürede taburcu edilen bütün yenidoğanlar, taburcu edildikten sonraki 2-3 gün içerisinde hiperbilirubinemi açısından yeniden değerlendirilmelidir.
3. 24.saat TSB düzeyi ile yenidoğanda gelişen hiperbilirubineminin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. 24.saat TSB düzeyinin neonatal hiperbilirubineminin değerlendirilmesinde prediktif değeri vardır.24.saatte ≥ 6.5 mg/dl TSB düzeyi olan bebekler %50 güvenilirliği nedeniyle sarılık açısından daha yakından takip edilmelidir.
4. Yüzde 97.72 özgüllüğü nedeniyle ≤ 6.5 mg/dl 24.saat TSB düzeyinde bebeğin hiperbilirubinemi açısından risksiz olduğu kabul edilebilir. Ailelerine gerekli uyarılar yapılarak, bu bebekler taburcu edilebilir. Düşük riskli grubu belirlemede çok yararlı olan bu test, gereksiz takip ve masrafın önüne geçebilir.
5. Hiperbilirubinemiye öngörmek için önerilen diğer testlerle karşılaştırıldığında 24.saat TSB düzeyi bakılması; tüm sağlık merkezlerinde yapılabilir olması, erken ulaşılabilecek sonuçlar olması ve erken taburculuğa izin vermesi nedeniyle sarılık taramasında kullanılabilir bir testtir.
6. Yenidoğan sarılığının önceden tahmin edilebilmesi ve ciddi hiperbilirubinemi geliştirebileceklerin gözden kaçırılmaması için bu çalışmanın daha geniş popülasyonlarda yapılması daha yararlı olabilir.

ÖZET

Yenidoğanlarda en sık karşılaşılan sorunların başında gelen hiperbilirubinemi, kernikterus ve kalıcı beyin hasarına sebep olabildiği için günümüzde halen önemini korumaktadır. Son yıllarda yenidoğanların mümkün olan en kısa sürede taburcu edilmeleri gerektiği fikri pek çok kişi tarafından kabul görerek birçok ülkede uygulanmaya başlamıştır. Bu yüzden hiperbilirubinemi geliştirebilecek riskli yenidoğanların belirlenmesi de önem kazanmıştır.

Çalışmamızda, bu amaçla sağlıklı, miadında doğmuş yenidoğanların 24.saat TSB değerlerine bakılarak sonradan hiperbilirubinemi gelişebilecek bebeklerin önceden tahmin edilebilmesi amaçlandı.

Miadında, sağlıklı ≥ 2500 gr ve 37. gestasyonel hafta üzerinde doğmuş 300 bebeğin, 24.saat ve 5. gün TSB düzeyleri takip edildi. TSB değerinin 17 mg/dl'nin üzerinde olması "hiperbilirubinemi" olarak kabul edildi ve bebekler fototerapiye alındı.

Fototerapiye alınan grup ile fototerapiye alınmayan grup, kan uygunsuzluğu olan ve olmayan grup, 24.saat TSB değeri ile hiperbilirubinemi gelişme olasılığı açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. Kan grubu uygunsuzluğu olan grup ve fototerapiye alınan grubun 24. saat TSB düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. En yararlı cut-off noktası ise 6.5 mg/dl olarak belirlendi.

Sonuç olarak; anne-bebek arasında kan grubu uygunsuzluğu varsa hiperbilirubinemi olasılığının daha yüksek olduğu; 24.saat TSB düzeyi 6.5 mg/dl ve üzeri değerlerde olan bebeklerde %50 ihtimalle fototerapi ihtiyacı olacağı için, bu bebeklerin yakın takibe alınması gerektiği; 6.5 mg/dl değerinin altında ise %97.72 oranla hiperbilirubinemi gelişmeyeceği, bu

bebeklerin hiperbilirubinemi açısından risksiz olduğu ve ailelerine gerekli uyarılar yapılarak taburcu edilebileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Newman T.B., Escobar G.J., Gonzales V.M. et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organisation. *Pediatrics* 1999; 104; 1198-1203.
3. Norr K.F., Nacion K. Outcomes of postpartum early discharge, 1960-1986. A Comparative Review. *Birth* 1987; 14: 135-141.
4. Ip S., Chung M., Kulig J. et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114; 130-153.
5. Gomella T.L.: Neonatology; Procedures, On-call Problems, Diseases, Drugs. A Lange Clinical Manual, Fifth Edition; Hyperbilirubinemia: 64: 381-396, 2004.
6. Oski F.A. Neonatal Hyperbilirubinemia. Principles of and Practice of Pediatrics, Second Edition, Cashore W.J., Lippincott Company, Philadelphia 1994; 446-455.
7. Stoll B.J., Kliegman R.M. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Saunders Comp. (17th edition) 2003;592-596.
8. Chou S.C., Palmer R.H., Ezhuthachan S. et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: Measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003; 112: 1264-1273.
9. Brown A.K., Damus K., Kim M.H. et al. Factors relating to readmission of term and near-term neonates in the first two weeks of life. Early Discharge Survey Group of the Health Professional Advisory Board of

the Greater New York Chapter of the March of Dimes. *J Perinat Med* 1999; 27(4):263-275.

10. Blanckaert N., Schmitt R. *Physiology and Patophysiology of Bilirubin Metabolism*. Hepatology, First Ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company,1982.
11. Van Den Bergh A.A.H., Müller P. Über eine direkte und indirekte diazoreaktion auf bilirubin; *Biochem Z*. 1916; 77: 90.
12. Fleischner G.M., Arias I.M. Recent Advances in bilirubin formation, transport, metabolism and excretion. *The Am Jour Med* 1970; 49: 576-585.
13. Wu T.W., Dappen G.M., Powers D.M. et al. The Kodak Ektachem clinical chemistry slide for measurement of bilirubin in newborns: principles and performance. *Clin Chem* 1982; 28(12) : 2366-2372.
14. Özalp İ. Yenidoğan Sarılıkları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16: 667-744.
15. Alpay F. Sarılık. *Türk Neonatoloji Derneği, Yurdakök M., Erdem G. (ed) Neonatoloji (ikinci baskı) 2004: 559-579.*
16. Maisels M.J., Pathak A., Nelson N.M., Nathan D.G., Smith C.A. Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. *J Clin Invest* 1971; 50: 1-8.
17. McDonagh A.F. Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol* 1990; 17(2) : 359-69.
18. Stocker R., McDonagh A.F., Glazer A.N., Ames B.N. Antioxidant activities of bile pigments: biliverdin and bilirubin. *Methods Enzymol* 1990; 186: 301-309.
19. Tiribelli C., Ostrow J.D. New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism: report of the International Bilirubin Workshop, April 6-8,1989, Trieste, Italy. *Hepatology* 1990; 11(2): 303-13.

20. Ahlfors C.E., Wennberg R.P. Bilirubin-albumin binding and neonatal jaundice. *Semin Perinatol* 2004; 28 (5): 334-339.
21. Ahlfors C.E., Marshall G.D., Wolcott D.K., Olson D.C., Van Overmeire B. Measurement of unbound bilirubin by the peroxidase test using Zone Fluidics. *Clin Chim Acta* 2005; 15: [Epub ahead of print].
22. Çoban A. Yenidoğanda Sarılık: Pediatri. Neyzi O., Ertuğrul T. (ed) 3.baskı 2002; 402-421.
23. Brodersen R. Bilirubin transport in the newborn infant, reviewed with relation to kernicterus. *J Pediatr* 1980; 96: 349-356.
24. Crawford J.M., Hauser S.C., Goolan J.L. et al. Formation, hepatic metabolism and congenital jaundice: A status report. *Seminars in Liver Disease* 1988; 8: 105-118.
25. Ostrea E.M.Jr, Ontengco E.A, Tolia V.A., Apostol E. The occurrence and significance of the bilirubin species, including delta bilirubin in jaundiced infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 511-516.
26. Dağoğlu T. Yenidoğan sarılıkları. *Neonatoloji*, Dağoğlu T.(ed). 2000: 443-461.
27. Hansen R. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. In: Maisels M.J., Watchko J.F. (eds). *Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics*. Singapore: Harward Academic Publishers 2000; 3-20.
28. Maisels M.J. Neonatal Jaundice. In: Avery G, Fletcher M.A., MacDonald M.G. (eds). *Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn* (fifth ed). Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p.765-820.
29. MacMahon J.R., Stevenson D.K., Oski F.A. Bilirubin. In: Taeusch W.H., Ballard R.A. (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. WB Saunders Company, 1999, p. 995-1020.
30. Stevenson D.K., Dennery P.A., Hintz S.R. Understanding newborn jaundice. *Perinatol* 2001; 21: 521-524.

31. Alonso E.M., Whittington P.F., Whittington S.H., Rivard V.A., Given G. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. *J Pediatr* 1991; 118: 425-430.
32. Brown A.K. Variations in the management of neonatal hyperbilirubinemia: Impact on our understanding of fetal and neonatal physiology. *Birth Defects Original Article Series* 1970; 6(2): 22-30.
33. Goodlin R, Lloyd D. Fetal tracheal excretion of bilirubin. *Biol Neonat* 1968; 12(1): 1-12.
34. Berndon S.W. Gastrointestinal Activity And Water Absorptive Capacity Of The Fetus. *Diagnosis And Treatment Of Fetal Disorders. Proceedings Of The International Symposium On Diagnosis And Treatment Of Disorders Affecting The Intrauterine Patient.* New York, Springer, 1968.
35. Ruoslahti E, Estes T, Seppala M. Binding of bilirubin by bovine and human alpha-fetoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1979; 578(2): 511-519.
36. Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyl transferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem J* 1981 ;15: 196(1): 257-60.
37. Brown A.K. Bilirubin Metabolism InThe Developing Liver. *Biology Of Gestation.* New York, Academic Press. Vol 2 ,1968.
38. Gollan J.L., Knapp A.B. Bilirubin metabolism and congenital jaundice. *Hosp Pract (Off Ed)* 1985 15; 20(2): 83-7, 90, 92-3.
39. MacMahon J.R., Stevenson D.K., Oski F.A. Physiologic Jaundice. In: Taeusch W.H., Ballard R.A. (eds). *Avery's Diseases of the Newborn.* WB Saunders Company, 2000; 51-66.
40. Bhutani V.K., Johnson-Hamerman L., Abbasi S. et al. Early prediction of subsequent hyperbilirubinemia in term and nearly healthy

newborns. Program and Abstracts Ross Special Conference, Hot Topics in Neonatology, Washington DC, 1996.

41. Onishi S., Kawade N., Itoh S., Isobe K., Sugiyama S. Postnatal development of uridine diphosphate glucuronyl transferase activity towards bilirubin and 2-aminophenol in human liver. *Biochem J* 1979; 15;184(3):705-707.
42. Setia S., Villaveces A., Dhillon P., Mueller B.A. Neonatal jaundice in Asian, white and mixed-race infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(3): 276-279.
43. Kaplan M., Hammerman C., Maisels M.J. Bilirubin genetics for the nongeneticist: Hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics* 2003; 111: 886-893.
44. Akaba K., Kimura T., Sasaki A. et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate glucuronyl transferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46: 21-26.
45. Newman T.B., Xiong B., Gonzales V.M., Escobar G.J. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(11): 1140-1147.
46. Jahrig D., Jahrig K., Stiete S., et al. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 360: 101-107.
47. Berk M.A., Mimouni F., Miodovnik M., Hertzberg V., Valuck J. Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989; 83(6): 1029-1034.
48. Linn S., Schoenbaum S.C., Monson R.R. et al. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75(4): 770-774.
49. Johnson C.A., Liese B.S., Hassanein R.E. Factors predictive of heightened third-day bilirubin levels: a multiple stepwise regression analysis. *Fam Med* 1989; 21(4): 283-287.

50. Oral E., Gezer A., Çağdaş A., Pakkal N. Oxytosin infusion in labor: the effect different indications and the use of different diluents on neonatal bilirubin levels. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267(3): 117-120.
51. Ding G., Zhang S., Yao D. et al. An epidemiological survey on neonatal jaundice in China. *China Med J(Engl)* 2001; 114(4); 344-347.
52. Sarıcı Ü., Serdar M.A., Korkmaz A. et al. Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113: 775-780.
53. Maisels M.J., King E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101: 995-998.
54. Seidman D.S., Stevenson D.K. Ergaz Z. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995; 96: 727-729.
55. Gartner L.W. Breastfeeding and jaundice. *Perinatol* 2001; 21: 525-529.
56. Schneider A.P. Breast milk jaundice in the newborn: a real entity. *JAMA* 1986; 255: 3270-3274.
57. Gourley R.G. Breastfeeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Semin Neonatol* 2002; 7: 135-141.
58. Poland R.L. Breast-milk jaundice. *J Pediatr* 1981; 99(1): 86-88.
59. Pintov S., Kohelet D., Arbel E., Goldberg M. Predictive inability of cord zinc, magnesium and copper levels on the development of benign hyperbilirubinemia in the newborn. *Acta Paediatr* 1992 ; 81(11): 868-869.
60. Maisels M.J., Newman T.B. Predicting hyperbilirubinemia in newborns. The importance of timing. *Pediatrics* 1999; 103: 493-494.
61. Newman T.B., Escobar G.J., Branch P.T. et al. Incidence of extreme hyperbilirubinemia in large health maintenance organisation. *Amb Child Health* 1997; 3: 203. Abstract.

62. Vreman H.J., Verter J., Oh W. et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem* 1996; 42(6 Pt 1): 869-873.
63. Newman T.B., Xiong B., Gonzales V.M., Escobar G.J. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organisation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(11): 1140-1147.
64. Zipursky A., Bowman J.M. Isoimmune hemolytic disease, In: Nathan D.G., Oski F.A (eds), *Hematology*, Philadelphia: WB Saunders Comp, 1993; p.44-73.
65. Le van Kim C., Mouro I., Cherif-Zahar B. et al. Molecular cloning and primary structure of the human blood group RhD polypeptide. *Proc Natl Acad Sci USA*.1992; 89(22): 10925-10929.
66. Fisk N.M., Bennett P., Warwick R.M. et al. Clinical utility of fetal RhD typing in alloimmunized pregnancies by means of polymerase chain reaction on amniocytes or chorionic villi. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(1): 50-54.
67. Gruslin-Giroux A., Moore T.R. Erythroblastosis fetalis. In: Fanaroff A.A., Martin R.J. (eds). *Neonatal perinatal medicine, Disease of the fetus and infant* (sixth ed) St Louis: Mosby Year Book, 1997; 300-311.
68. Merlob P., Reisner S.H., Zaizov R. Neonatal anti-Kell isoimmune hemolytic disease with spherocytes. *Pediatr Hematol Oncol* 1986; 3(2): 175-178.
69. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood* 1994; 84: 3613-3636.
70. Vales T. Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Maisels M.J., Watchko J.F. *Neonatal jaundice monographs in clinical pediatrics*. Singapore: Harward Academic Publishers, 2000; 62-72.
71. Nair P.A., Al Khusaiby S.M. Kernicterus and G6PD deficiency-a case series from Oman. *J Trop Pediatr* 2003; 49(2): 74-77.

72. MacDonald M.G. Hidden risks: early discharge and bilirubin toxicity due to glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1995; 96(4 Pt 1): 734-738.
73. Washington E.C., Ector W., Abboud M., Ohning B., Holden K. Hemolytic jaundice due to G6PD deficiency causing kernicterus in a female newborn. *South Med J* 1995; 88(7): 776-779.
74. Watchko J.F. Indirect hyperbilirubinemia in the neonate. In: Maisels M.J., Watchko J.F. Neonatal jaundice monographs in clinical pediatrics. Singapore: Harward Academic Publishers, 2000; 51-66.
75. Rudolph J.A., Balistreri W.F. Metabolic diseases of the liver. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Saunders Comp. (17th edition) 2003; 1319-1323..
76. Grant D.B., Smith I., Fuggle P.W. Tokkar S., Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992;67(1): 87-90.
77. Felber S., Sinatra F. Systemic disorders associated with neonatal cholestasis. *Semin Liver Dis* 1987; 7(2): 108-118.
78. Morecki R. Conjugated hyperbiliruninemia. In: Fanaroff A.A., Martin R.J. (eds), *Neonatal perinatal medicine diseases of the fetus and infant*, Mosby Year Book. 1992. 1104-1117.
79. Juretschke L.J. Kernicterus: Still a concern. *Neonatal Netw* 2005; 24(2): 7-19.
80. Ip S., Glicken S., Kulig J. et al Management of neonatal hyperbilirubinemia. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. AHRQ Publication 03-E011.
81. Wennberg R.P. The blood-brain barrier and bilirubin encephalopathy. *Cell Mol Neurobiol* 2000; 20(1): 97-109.

82. Volpe J.J. Bilirubin and brain injury. In: Volpe J.J. (ed). Neurology of the newborn: WB Saunders; 2001: 521-546.
83. Johnson L., Brown A.K., Bhutani V.K. BIND-a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. Pediatrics 1999; 104: 746.
84. Dennerly P.A., Seidman D.S., Stevenson D.K. Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med 2001; 22; 344(8): 581-590.
85. Newman T.B., Klebanoff M.A. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the Collaborative Perinatal Project. Pediatrics 1993; 92(5): 651-657.
86. Seidman D.S., Paz I., Stevenson D.K. Laor A., Danon Y.L., Gale R. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. Pediatrics 1991; 88: 828-833.
87. Johnson L.H., Sivieri E., Bhutani V.K. Neurologic outcome of singleton ≥ 2500 gr. CORE Project babies not treated for hyperbilirubinemia. Pediatr Res 1999; 45: 203A.
88. Ozmert E., Erdem G., Topcu M. et al. Long-term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. Acta Pediatr 1996; 85(12): 1140-1144.
89. Kramer L.I. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. Am J Dis Child 1969; 118: 454-458.
90. Watchko J.F. Vigintiphobia revisited. Pediatrics. 2005; 115(6): 1747-1753.
91. McDonagh A.F. Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium. J Perinatol 2001; 21 Suppl 1: 7-12.
92. Ennever J.F. Blue light, green light, white light, more light: Treatment of neonatal jaundice. Clin Perinatol 1990; 17: 467-481.

93. Tan K.L. Efficacy of fluorescent daylight, blue, and green lamps in the management of nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1989; 114: 132-137.
94. De Carvalho M., De Carvalho D., Trzmielina S., Lopes J., Hansen T.W. Intensified phototherapy using daylight fluorescent lamps. *Acta Paediatr* 1999 ; 88(7): 768-771.
95. Watchko J.F. Exchange transfusion in the management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Maisels M.J., Watchko J.F. Neonatal jaundice monographs in clinical pediatrics. Singapore: Harward Academic Publishers, 2000; 169-176.
96. Trevett T.N., Dorman K., Lamvu G. Moise K.J. Jr. 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(2): 478-482.
97. 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: 163–166.
98. 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: 93–97.
99. Hammerman C., Kaplan M., Vreman H.J., Stevenson D.K. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: Factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonate* 1996; 70 : 69 –74.
100. Desandre G.H., Wong R.J., Morioka I., Contag C.H., Stevenson D.K. The effectiveness of oral tin mesoporphyrin prophylaxis in reducing bilirubin production after an oral heme load in a transgenic mouse model. *Biol Neonate* 2005 ; 3; 89(3): 139-146 [Epub ahead of print].
101. Dennery PA. Metalloporphyrins for the treatment of neonatal jaundice. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17(2): 167-169.

- 102.** Martinez J.C., Garcia H.O., Otheguy L.E., Drummond G.S., Kappas A. Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1999; 103(1): 1-5.
- 103.** Kappas A. A method for interdicting the development of severe jaundice in newborns by inhibiting the production of bilirubin. *Pediatrics* 2004; 113: 119-123.
- 104.** Zimmerman D.R., Klinger G., Merlob P. Early discharge after delivery. A study of safety and risk factors. *Scientific World Journal* 2003; 18; 3: 1363-1369.
- 105.** Liu S., Wen S.W., McMillan D. et al. Increased neonatal readmission rate associated with decreased length of hospital stay at birth in Canada. *Can J Public Health* 2000; 91(1): 46-50.
- 106.** Stevenson D.K., Fanaroff A.A., Maisels M.J. et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108: 31-39.
- 107.** Sanpavat S., Nuchprayoon I., Smathakanee C., Hansuebsai R. Nomogram for prediction of neonatal hyperbilirubinemia, using transcutaneous bilirubin. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(9): 1187-1193.
- 108.** Smith D.W., Inguillo D., Martin D. et al. Use of noninvasive tests to predict significant jaundice in full-term infants: preliminary studies. *Pediatrics* 1985; 75: 278 - 280.
- 109.** Onks D., Silverman L., Robertson A. Effect of melanin, oxyhemoglobin and bilirubin on transcutaneous bilirubinometry. *Acta Paediatr* 1993; 82: 19-22.
- 110.** Yamaouchi Y., Yamaouchi I. Transcutaneous bilirubinometry. Evaluation of accuracy and reliability in a large population. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 791-795.

111. Knudsen A. Prediction and non-invasive assessment of neonatal jaundice in the term healthy newborn infant. *Acta Paediatr* 1996; 85(4): 393-397.
112. Bhutani V.K., Johnson L., Sivieri E.M. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14.
113. Alpay F., Sarıcı U., Tosuncuk D. et al. The value of first-day bilirubin measurement in predicting significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000; 106: 1-6.
114. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr*. 2002;140:396–403
115. Van Praagh R. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. *Pediatrics*. 1961;28:870–876
116. Tayaba R, Gribetz D, Gribetz I, Holzman IR. Noninvasive estimation of serum bilirubin. *Pediatrics*. 1998;102(3).102/3/e28
117. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Hospital stay for healthy term newborns. *Pediatrics*. 1995;96:788-790
118. Bhutani VK, Johnson LH, Sivieri EM. Universal newborn bilirubin screening. *Pediatr Res*.1997;41:191A
119. Martinez J.C., Otheguy L.E., Garcia H.O., Hyperbilirubinemia in the healthy term breast-fed newborn, conclusions of a close follow-up Program And Abstract Of The Ross Special Conference, Hot Topics'96 In Neonatology.1996:517-518
120. Seidman DS, Ergaz Z, Revel-Vilk S,. The use of bilirubin measurements on the first day of life for prediction of neonatal

jaundice Program And Abstract Of The Ross Special Conference, Hot Topics'96 In Neonotology.1996:284-294

- 121.** Agarwal R, Kaushal M, Aggarwal R.: Early Neonatal Hyperbilirubinemia Using First Day Serum Bilirubin Level Indian Pediatrics 2002; 39:724-730
- 122.** Sarici SU, Yurdakok M,Serdar AM, : An Early (Sixth-Hour) Serum Bilirubin Measurement Is Useful in Predicting the Disease in a Selective High-Risk Population of Newborns With ABO Development of Significant Hyperbilirubinemia and Severe ABO Hemolytic Incompatibility: Pediatrics 2002;109:e53
- 123.** Zipursky A, Bowman JM. Isoimmune hemolytic disease. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. 4th ed. Philadelphia,PA: WB Saunders; 1993:44–74