

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL YAŞI 35 HAFTANIN ÜZERİNDE OLAN
İZOİMMUN HEMOLİTİK HASTALIK DIŞINDA NEONATAL
İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİ OLAN VAKALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Elif ÇOBAN

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Şebnem KADER**

TRABZON – 2021

TEŞEKKÜR

Desteklerini esirgemeyen aileme ve arkadaşşıma; sabrı için Öğr. Üy. Dr. Şebnem KADER'e, destekleri için Prof. Dr. Mehmet MUTLU'ya, Prof. Dr.Yakup ASLAN'a şükranlarımı sunarım.



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
KISALTMALAR LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.BİLİRUBİN METABOLİZMASI	2
2.1.1.Bilirubin Metabolizması.....	2
2.1.2.Bilirubinin Plazmada Taşınması ve Karaciğere Alınması	2
2.1.3.Bilirubinin Konjugasyonu ve Atılımı	3
2.1.4.Enterohepatik Dolaşım	3
2.1.5. İntrauterin ve Postnatal Dönemde Bilirubin Metabolizması	3
2.2.YENİDOĞAN SARILIĞI	4
2.2.1.Yenidoğan Sarılığının Değerlendirilmesi ve Risk Faktörleri.....	4
2.2.2.Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi	7
2.2.2.1.Irk, Genetik ve Ailesel Faktörler	7
2.2.2.2.Maternal ve Obstetrik Faktörler.....	8
2.2.2.3.Bebeğe Ait Faktörler.....	8
2.2.3.Yenidoğan Sarılığı Nedenleri.....	9
2.2.3.1.Fizyolojik Sarılık	9
2.2.3.2.Patolojik Sarılık ve Sebepleri	10
2.2.3.2.1.İzoimmun Hemolitik Hastalık.....	11
2.2.3.2.1.1.Rh Uyuşmazlığı	11
2.2.3.2.1.2.ABO Uyuşmazlığı.....	12
2.2.3.2.1.3.Minor Kan Grubu ve Rh Alt Grup Uyuşmazlıkları	12
2.2.3.2.2.Eritrosit Enzim Defektleri.....	12
2.2.3.2.2.1. Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği.....	12
2.2.3.2.2.2.Piruvat Kinaz Eksikliği	13
2.2.3.2.3.Eritrosit Membran Defektleri	13
2.2.3.2.4.Hemoglobinopatiler	13
2.2.3.2.5. Sepsis	13
2.2.3.2.6. Kapalı Ortam Kanamaları.....	14
2.2.3.2.7. Polisitemi	14
2.2.3.2.8. Makrozomi	15
2.2.3.2.9. Diyabetik Anne Bebeği	15
2.2.3.2.10.Enterohepatik Dolaşımın Artması.....	15
2.2.3.2.11. Prematürite	15
2.2.3.2.12. Crigler Najjar Sendromu Tip 1 ve Tip 2	15
2.2.3.2.13. Gilbert Sendromu	16
2.2.3.2.14. Hipotiroidizm.....	16
2.2.3.2.15. Anne Sütü Sarılığı.....	16

2.2.4. Bilirubin'in İndüklediği Nörolojik Disfonksiyon	17
2.2.5. Yenidoğan Sarılığının Tedavi.....	18
2.2.5.1. Beslenme.....	18
2.2.5.2. Fototerapi	18
2.2.5.3. Kan Değişimi.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. DEHİDRATASYON	21
3.2. POLİSİTEMİ	21
3.3. HİPOTİROİDİ	21
3.4. ENFEKSİYON.....	21
3.5. ANNE SÜTÜ SARILIĞI	22
3.6. ERİTROSİT ENZİM EKSİKLİĞİ	23
3.7. ERİTROSİT MEMBRAN DEFİKTLERİ.....	23
3.8. METABOLİK HASTALIK.....	23
3.9. UZAMIŞ SARILIK.....	23
3.10. UYGULANAN TEDAVİLER.....	23
3.11. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ.....	57
7. ÖNERİLER	57
8. KAYNAKLAR.....	59

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1a: Taburculuk öncesi TcB ve STB düzeylerine, GH ve risk faktörlerine göre önerilen takip ve tedavi akış tablosu

Tablo 1b: Taburculuk öncesi TcB ve STB düzeylerine, GH ve risk faktörlerine göre önerilen takip ve tedavi akış tablosu

Tablo 1c: Taburculuk öncesi TcB ve STB düzeylerine, GH ve risk faktörlerine göre önerilen takip ve tedavi akış tablosu

Tablo 2: 35 hafta üzerinde olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi risk faktörleri için önemli risk faktörleri

Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 4: Bilirubin aralıkları ve hasta dağılımı

Tablo 5: Maternal hastalıkların oranları

Tablo 6: Grupların bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Hiperbilirubinemi etiyolojileri dağılımı

Tablo 8: Dehidratasyon derecelerinin bilirubin değeriyle karşılaştırılması

Tablo 9: Beslenme şekli ve dehidratasyon ilişkisi

Tablo 10: Ağır hiperbilirubinemi ve dehidratasyon ilişkisi

Tablo 11: İdrar yolu enfeksiyonları ve cinsiyet karşılaştırması

Tablo 12: İdrar kültüründe üreyen bakterilerin dağılımı ve koloni sayıları

Tablo 13: Sepsis tiplerinin bilirubin değeriyle karşılaştırılması

Tablo 14: Kanıtlanmış sepsis vakalarındaki patojen mikroorganizmalar

Tablo 15: Kapalı ortam kanamaları

Tablo 16: Primipar ve Multipar Anne Bebeklerinin HB Etiyolojileri

Tablo 17: Kan değişimi yapılan bebeklerin etiyolojileri

Tablo 18: Beslenme şekilleri, cinsiyet, doğum şekli, G6PD enzim eksikliği ve kan değişiminin karşılaştırılması

EKLER LİSTESİ

Ek 1: Etik kurul onay belgesi

Ek 2: Olgu formu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Postnatal yaş ve serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu

KISALTMALAR LİSTESİ

FT: Fototerapi

STB: Serum Total Bilirubin

GH: Gestasyonel Hafta

HB: Hiperbilirubinemi

Hb: Hemoglobin

NADPH: Nikotin Adenin Dinükleotid Fosfat Dehidrogenaz

CO: Karbon Monoksit

OATP: Organik Anyon Taşıyıcı Polipeptid

UDPGT: Uridil Difosfat Glikosil Transferaz

UDPGT 1A1: Uridil Difosfat Glikosil Transferaz 1A1

MRP2: Çoklu İlaç Direnci İlişkili Protein

ATP: Adenozin Trifosfat

ABCC2: Adenozin Trifosfat Bağımlı Multispesifik Organik Anyon Taşıyıcısı

BIND: Bilirubin Kaynaklı Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu

TcB: Transkutan Bilirubin

APA: Amerikan Pediatri Akademisi

G6PD: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz

PK: Piruvat Kinaz

HS: Herediter Sferositoz

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

DAB: Diyabetik Anne Bebeği

CNS: Crigler-Najjar Sendromu

OR: Otozomal Resesif

GS: Gilbert Sendromu

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

IL: İnterlökin

ABE: Akut Bilirubin Ensefalopatisi

IVIG: İntravenöz İmmünglobulin

sT4: Serbest Tiroksin

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

EBS: Erken Başlangıçlı Sepsis

GBS: Geç Başlangıçlı Sepsis

NKS: Nozokomiyal Sepsis

ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik

C/S: Sezaryen Sectio

NSVY: Normal Spontan Vajinal Yol

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

SLE: Sistemik Lupus Eritamatozus

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

DM: Diyabetes Mellitus

MR: Manyetik Rezonans

DIC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

NEK: Nekrotizan Enterokolit

SGA: Gebelik Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlıklı

AGA: Gebelik Haftasına Göre Normal Doğum Ağırlıklı

LGA: Gebelik Haftasına Göre Fazla Doğum Ağırlıklı

EHD: Enterohepatik Dolaşım

ÖZET

GESTASYONEL YAŞI 35 HAFTANIN ÜZERİNDE OLAN İZOİMMUN HEMOLİTİK HASTALIK DIŞINDA NEONATAL İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİ OLAN VAKALARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Amaç: Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi'nde 2008–2018 yılları arasında takip edilen, gestasyonel hafta (GH)'sı 35 hafta ve üzerinde, nonimmün nonhemolitik indirekt hiperbilirubinemi (HB)'si olan yenidoğanların etiyolojik nedenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmaya alınan tüm annelerin ve bebeklerinin demografik özellikleri ve kan grupları, maternal ilaç kullanım öyküsü, bebeklerin probiyotik kullanımı, hemogram, direkt Coombs, retikülosit, total-direkt bilirubin seviyesi, akut faz reaktan düzeyi, tam idrar tahlili, idrar kültürü, idrarda redüktan maddesi, Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) ve Piruvat kinaz (PK) düzeyi, serbest tiroksin (sT4) ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi, gönderilmişse metabolik taramaları, uygulanan tedavilerine ait [fototerapi (FT), kan değişimi] veriler tarandı ve elektronik ortama aktarıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan 364 yenidoğanın, izoimmün hemolitik hastalık dışındaki etiyolojisi saptanabilen patolojik sarılık nedenlerinin sırasıyla anne sütü sarılığı, dehidratasyon, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), konjenital hipotiroidi, sepsis, kapalı ortam kanamaları, eritrosit enzim eksikliği olduğu belirlendi.

Sonuç: Yenidoğanların doğum sonrası değerlendirilmesinde neonatal HB açısından takiplerinin dikkatli yapılması, Bhutani normogramlarına göre patolojik düzeyde bilirubin değeri olan hastalarda anne sütü sarılığının yanı sıra dehidratasyon, İYE, konjenital hipotiroidi, sepsis, kapalı ortam kanamaları, eritrosit enzim eksikliği ve metabolik hastalıklar açısından değerlendirilmeleri önem arz etmektedir.

ABSTRACT

A RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF CASES WITH NEONATAL INDIRECT HYPERBILIRUBINEMIA OVER 35 WEEKS OF GESTATIONAL AGE OTHER THAN ISOIMMUNE HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN

Aim: In this study, it was aimed to determine the etiological causes of patients with non-immune nonhemolytic indirect hyperbilirubinemia (HB) whose gestational week (GH) was 35 weeks and above between 2008 and 2018 at the Farabi Hospital of Karadeniz Technical University.

Method: Demographic characteristics and blood groups of all mothers and their babies included in the study, history of maternal drug use, use of probiotics in babies, hemogram, direct Coombs, reticulocyte, total-direct bilirubin level, acute phase reactant level, complete urinalysis, urine culture, urine reduction substance, Glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) and Pyruvate kinase (PK) level, free thyroxine (fT4) and thyroid stimulating hormone (TSH) level, metabolic screening if sent, data regarding the treatments applied [phototherapy (FT), blood exchange] were scanned and transferred to electronic media.

Results: It was determined that the pathological jaundice of 364 newborns involved in the study whose etiology other than isoimmune hemolytic disease was detected, respectively, were breast milk jaundice, dehydration, urinary tract infection (UTI), congenital hypothyroidism, sepsis, indoor hemorrhages, and erythrocyte enzyme deficiency.

Conclusion: In the postnatal evaluation of newborns, it is important to follow up carefully in terms of neonatal HB, and to be evaluated in terms of dehydration, UTI, congenital hypothyroidism, sepsis, indoor hemorrhages, erythrocyte enzyme deficiency and metabolic diseases in patients with pathological bilirubin value according to Bhutani normograms.

1.GİRİŞ

Sarılık, term bebeklerin yaklaşık %60'ında, preterm bebeklerin % 80'inde görülebilmektedir (1). Yenidoğan sarılıklarının çoğu fizyolojik iken, sarılığı olan bebeklerin %5-6'sında bilirubin seviyesi, FT veya kan değişimi gerektirecek patolojik düzeylere ulaşabilmektedir (1). Yenidoğan sarılığı, erken dönemde bilirubin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BIND), kronik dönemde kernikterus ve hatta ölümlere neden olabilecek bir sorundur. Ancak erken tanınıp uygun şekilde tedavi edilirse, bu ciddi, olumsuz sonuçlar önlenabilir (2, 3).

Patolojik sarılığın nedenleri arasında; izoimmun ve herediter hemolitik anemiler, sepsis, İYE, konjenital hipotiroidi, eritrosit enzim eksiklikleri, metabolik hastalıklar, polisitemi ve kanamalar (hemoliz saptanmayan membran bozuklukları ve hemoglobinopatiler vs...) bulunmaktadır.

Bu çalışmada; 2008-2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Polikliniği'ne başvuran, Neonatoloji Servisinde ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip ve tedavi edilen, GH'sı 35 hafta ve üzerinde, patolojik düzeyde HB'si olan yenidoğanların izoimmun hemolitik anemiler dışındaki etiyolojilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Bilirubin Metabolizması

Bilirubin hem metabolizmasının katabolik son ürünüdür. Hem yıkımı ile ilk olarak biliverdin oluşur ve biliverdin redüktaz enzimi ile bilirubine dönüşerek non konjuge/indirekt bilirubin olarak isimlendirilir. Hepatositlere taşınan indirekt bilirubin glukuronik asitle konjuge edilerek direkt bilirubine dönüşür. Hepatositlerden safraya atılan konjuge bilirubin bağırsağa ulaşır. Bağırsakta β -glukuronidaz enzim etkisiyle tekrar indirekt bilirubine dönüştürülerek bağırsak tarafından emilip sistemik dolaşıma katılır. Bu durum enterohepatik dolaşım (EHD) olarak adlandırılır. EHD total serum bilirubin düzeyine yaklaşık %30 oranında ek yük getirmektedir. Kolona ulaşan bilirubin ise kolon bakterilerinin etkisi ile ürobilinojene ve sterkobilinojene dönüştürülerek gayta ve idrarla atılır.

2.1.1.Bilirubin Metabolizması

Hem, hemoglobinin (Hb) merkezinde bulunur ve oksijeni bağlar (1, 4) Eritrositler parçalanarak, Hb'ini hem ve globine ayırır. Globin, tekrar kullanılmak üzere aminoasit havuzuna katılırken; hem, hem oksijenaz enzimiyle biliverdine dönüşür. Reaksiyon sırasında karbon monoksit (CO) ve demir meydana gelir. Ekspiryum havasındaki CO oranı, bilirubin üretim hızı hakkında fikir verir (1). İkinci reaksiyon, biliverdin redüktaz enzimi ile biliverdinin bilirubine dönüşümüdür (5). Oluşan bilirubin indirekt bilirubin olarak adlandırılır. İndirekt bilirubin hidrofobik ve lipofiliktir (6). Lipofilik özellik bilirubinin membranlardan geçişini kolaylaştırarak, intrauterin dönemde plasenta yoluyla bilirubinin maternal kana geçerek metabolize olmasını sağlarken, postnatal dönemde ise kan-beyin bariyerini geçerek zararlı etkilerin görülmesine neden olur (7).

2.1.2.Bilirubinin Plazmada Taşınması ve Karaciğere Alınması

İndirekt bilirubinin büyük bir kısmı serumda reversibl olarak albumine bağlanarak taşınır (8). Albumine bağlanmayan bilirubinler ise yağda çözüneme özelliğinden dolayı dokulara yerleşebilmektedir (9). Albümine bağlı indirekt

bilirubin, albümininden ayrılarak karaciğere girer. Karaciğere transport işlemi, organik anyon taşıyıcı proteinler (OATP) ve difüzyon aracılığıyla yapılır. Hepatosit sitoplazmasında, Glutasyon S-Transferaz (Ligandin veya Y protein) bilirubini güçlü bir şekilde; Z proteini ise zayıf bir şekilde bağlayarak toksik bilirubin düzeyini azaltırlar (1).

2.1.3.Bilirubinin Konjugasyonu ve Atılımı

Konjugasyon, uridil difosfat glukosil transferaz (UDPGT) enzimi ile katalize edilir (10, 11). UDPGT enzimi ile iki glukuronik asit molekülü, bilirubinin iki karboksil grubuna aktarılıp önce bilirubin monoglukuronid daha sonra bilirubin diglukuronid oluşumunu sağlar.

Direkt bilirubin, çoklu ilaç direnci ilişkili protein 2 (MRP2) ve adenozin trifosfat (ATP) bağımlı multispesifik organik anyon taşıyıcısı (ABCC2) aracılığı ile safraya atılır; safra asitleri, fosfolipidler ve kolesterol ile miçelleri oluşturur.

2.1.4.Enterohepatik Dolaşım

Beta (β) glukuronidaz, yenidoğanlarda ilk günlerinde mukozal bir enzim iken, sonrasında bakteriler tarafından üretilir hale gelir (12). İnce barsakta, bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronid, β glukuronidaz tarafından hidrolize edilir. Oluşan unkonjuge bilirubin pasif mekanizmayla geri emilir ve portal dolaşım ile tekrar karaciğere gelir. Bilirubinin ürobilinoidlere dönüşmesi ise distal barsakta hidrosilasyon ve redüksiyon işlemleri ile olur. Barsak florasında bulunan *Escherichia (E.) coli* ve *Clostridium (C.) perfringens* bu işleme katkı sağlar (13, 14). Oluşan ürobilinojen idrarla, sterkobilinojen ise fekal yolla vücuttan atılır (15).

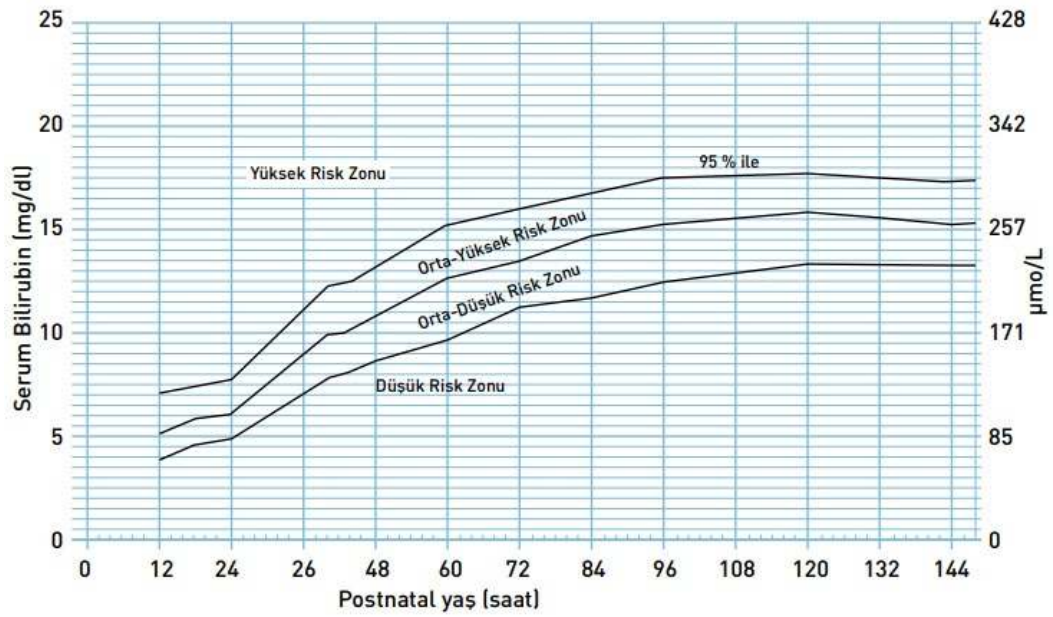
2.1.5. İntrauterin ve Postnatal Dönemde Bilirubin Metabolizması

İntrauterin dönemde yenidoğanlarda, bilirubinin hepatosit içine alınması ve konjugasyon yeteneği azdır ve hepatosit UDPGT aktivitesi 17-30. GH'ları arasında erişkin değerlerinin yalnızca %0.1'i kadardır. Erişkin değerlerini ancak postnatal 6-14' üncü haftalarda yakalarlar (8).

Doğumla birlikte, akciğerlerde oksijenizasyon sağlanmaya başlayınca, oksidatif stres artar, hemoliz hızlanır. Hemolizin artması ile STB düzeyleri yükselir. Bunun altında rol oynayan faktörler; eritrosit sayısının artması ve eritrosit ömrünün kısa olması, albüminin bilirubin bağlama ve taşıma kapasitesinin azalmış olması, bilirubinin karaciğere alınmasında (düşük Y protein seviyesi) yetersizlik, UDPGT enziminin immatür olması, intestinal floranın gelişmemiş olması, artmış β glukuronidaz enzim aktivasyonu sonucu indirekt bilirubinin geri emilimidir (8, 16-18).

2.2.Yenidoğan Sarılığı

Hiperbilirubinemi GH'sı ≥ 35 hafta olan bebeklerde, Bhutani (19) nomogramlarına göre STB'nin >95 persentil üzerinde olmasıdır. Şiddetli HB ise, STB seviyesinin >25 mg/dl olmasıdır (20).



Şekil 1: Postnatal yaş ve serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu (19).

2.2.1.Yenidoğan Sarılığının Değerlendirilmesi ve Risk Faktörleri

Total serum bilirubin değerleri Bhutani (19) bilirubin nomogramına göre değerlendirilmelidir. Saate göre hazırlanmış bilirubin nomogramları; bilirubin

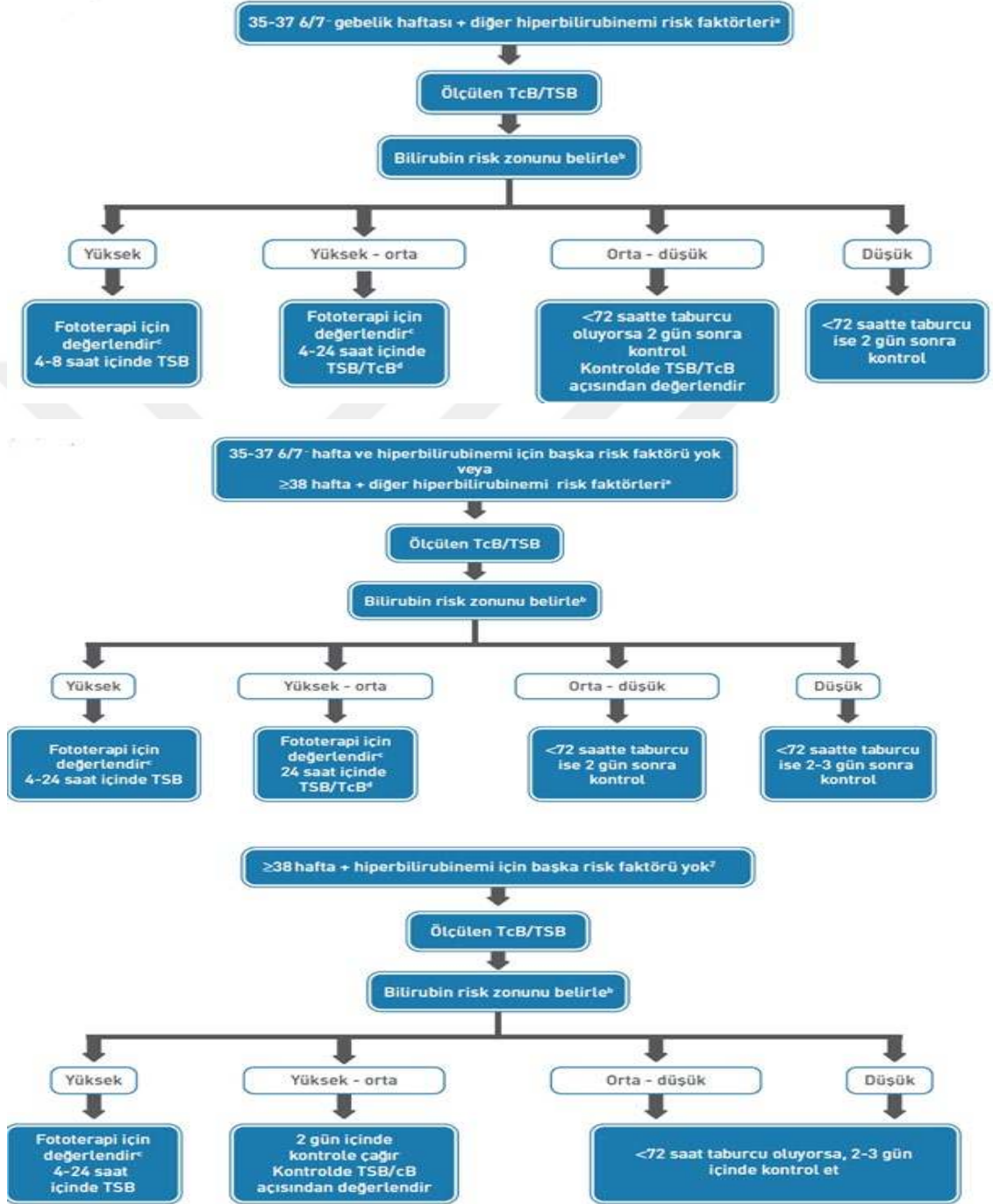
artış hızının takip edilmesine, ciddi HB gelişebilecek yenidoğanların ön görülmesine olanak sağlar (Şekil 1).

Tüm yenidoğanlar hastaneden taburcu olmadan önce bilirubin seviyesi bakılarak değerlendirilmeli ve her yenidoğan ünitesinin risk değerlendirme protokolleri oluşturulmalıdır (21). Özellikle 72 saatten önce hastaneden taburcu olan bebekler için risk zonları belirlenmelidir (22).

İzlem planı bebeğin taburculuk anındaki yaşına ve risk faktörlerinin durumuna göre değişir (Tablo 1a,1b,1c).

Gestasyonel haftası ≥ 35 yenidoğanlar sarılık açısından Amerikan Pediatri Akademisinin (APA) 2004 yılında yayınladığı risk değerlendirme kılavuzuna göre değerlendirilmelidir (Tablo 2) (16).

Tablo 1a,1b,1c: Taburculuk öncesi TcB ve STB düzeylerine, GH ve risk faktörlerine göre önerilen takip ve tedavi akış tablosu



a) Risk faktörleri; 1-Pozitif direkt Coombs testi, kan grup uyumsuzluğu, diğer hemolitik hastalıklar (Hereditör sferositoz, G6PD), 2-Önceki kardeşlerde sarılık öyküsü, 3) Sefal hematoma veya belirgin ekimoz, 4) Anne sütü ile beslenme [emzirme iyi değil ve kilo kaybı fazla (>%8-10)], b) Şekil 3, c) Fototerapi sınırlarına göre değerlendir (Şekil 2), d) Hastanede veya ayaktan izlenebilir (21).

Tablo 2: >35 hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi risk faktörleri (16)

Majör risk faktörleri	Minör risk faktörleri	Azalmış risk faktörleri
• Yüksek riskli zon • 35-36 hafta arası olması • Sarılığın ilk 24 saatte görülmesi • Kan grubu uyumsuzluğu, Direkt Coombs pozitifliği ve diğer hemolitik hastalıkların varlığı • Fototerapi uygulanmış kardeş öyküsü • Sefal hematoma, aşırı ekimoz • Doğu Asya ırkı	• Yüksek-orta riskli zon • 37-38 hafta arası olması • Taburculuk öncesi sarılığın gözlenmesi • Makrozomik diyabetik anne bebeği • Sarılıklı kardeş öyküsü • Anne yaşının >25 olması • Erkek cinsiyet	• Düşük riskli zon • >41 hafta olması • Hastaneden 72 saatten sonra taburculuk • Sadece formül mama ile beslenme • Siyah ırk

2.2.2.Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

2.2.2.1.Irk, Genetik ve Ailesel Faktörler

Doğu Asya ırkında HB sıklığının diğer ırklara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (23). APA'nın 2004 yılı önerilerinde, Doğu Asya ırkı major risk faktörü olarak belirtilmiştir (16).

Önceki kardeşlerinde 12 ve 15 mg/dl' nin üzerinde bilirubin düzeyleri bulunma hikayesi olan bebeklerde, HB riskinin sırasıyla 3.1 ve 12.5 kat fazla olduğu bulunmuştur (8).

Uridildifosfat glikosil transferaz A1A geninin ekzon veya promoter bölgesindeki mutasyon bilirubin konjugasyonunu etkiler (18). Genin promoter bölgesindeki varyasyonların yenidoğan döneminde ilk 96 saatte daha yüksek serum bilirubin düzeyi ve uzamış HB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24, 25).

Anne sütüyle beslenen bebeklerde uzamış sarılık ile UDPGT 1A1 genindeki polimorfizm arasında ilişki gösterilmiştir (26).

2.2.2.2. Maternal ve Obstetrik Faktörler

Sigara içen anne bebeklerinde sigaranın UDPGT enzim indüksiyonu yapması HB riskini azaltma yönünde etkili olabilir ancak sigara içen anne bebeklerinde anne sütünde ciddi miktarlarda azalmaya sekonder olarak yetersiz beslenme sonrası daha fazla HB görülmektedir (8).

Diyabetik annelerde β glukuronidaz aktivitesinin normalin üç katı olması (27); fetal hipoksiye sekonder eritropoetin seviyesinin artmasına sekonder oluşan polisiteminin bilirubin yükünü arttırması nedeniyle diyabetik anne bebeklerinde (DAB) daha fazla HB görülmektedir (28-30).

İleri anne yaşı olan kadınların bebeklerinde indirekt HB daha sık görülür (31, 32).

Vajinal yolla doğan bebeklerin bilirubin seviyeleri C/S ile doğanlara göre daha yüksektir (8).

2.2.2.3. Bebeğe Ait Faktörler

Erkek bebeklerde HB riski daha yüksek bulunmuştur (33). APA'nın 2004 yılında yayınladığı kılavuzda da, erkek cinsiyet şiddetli HB için minör risk faktörleri arasında belirtilmiştir (16).

Düşük doğum ağırlığı ve prematürite HB riskini artırır (34). SGA bebekler ve HB ilişkisine dair yapılan çalışmalarda, SGA bebeklerde daha yüksek HB oranları görülmüştür (35). Geç preterm bebeklerde UDPGT aktivitesinin term bebeklere göre daha düşük oluşu, emme ve yutma immatüriteleri nedeniyle daha fazla beslenme problemi yaşamaları HB riskini arttırmaktadır (23).

Yetersiz kalori alımı ve özellikle doğum sonrası birkaç gün içinde olan patolojik kilo kayıplarının HB ile ilgili olduğu saptanmış ve artmış EHD altta yatan neden olarak gösterilmiştir (32, 36).

Anne sütü ile beslenen bebeklerin %50'sinde ilk iki haftada hafif derecede (5-10 mg/dl) HB görülebilirken, %1'inden azında ise 20 mg/dl üzerinde (20-30 mg/dl) bilirubin seviyesi saptanabilir (1).

2.2.3.Yenidoğan Sarılığı Nedenleri

Yenidoğanda direkt HB nadirdir ve daima patolojiktir, mutlaka araştırılması gerekir. Yenidoğanda indirekt HB fizyolojik olabileceği gibi birçok nedene bağlı patolojik olarak da gelişebilir (1).

2.2.3.1.Fizyolojik Sarılık

Fizyolojik sarılık, fetal eritrositlerin kısa ömrü, yenidoğanın karaciğerinde bilirubin metabolizmasında yer alan enzimlerinin olgunlaşmaması nedeniyle bilirubinün etkin bir şekilde metabolize edilememesi, steril yenidoğan bağırsağı ve artmış enterohepatik sirkülasyonun yol açtığı bir geçiş durumudur (37).

Term ve preterm bebeklerde fizyolojik sarılık tanısı, hikaye ve klinik bulgular ışığında, sarılığın bilinen diğer sebepleri dışlanarak konabilir. Fizyolojik ve patolojik sarılık tanımlaması için bebeğin GH'sı, postnatal yaşı, riskleri bilinmeli ve STB değerleri bilirubin nomogramında değerlendirilmelidir (Şekil 1).

Prematüre yenidoğanlarda fizyolojik sarılık, term yenidoğanlara göre daha şiddetlidir. Ortalama pik STB konsantrasyonları yaşamın 5. gününde 10-12 mg/dl'ye ulaşabilir. Ancak yüksek riskli, ciddi prematüre olan yenidoğanlarda 10-12 mg/dl'ye kadar indirekt bilirubin konsantrasyonları BIND veya kernikterus ile ilişkili olabileceğinden, prematüre yenidoğanlarda tüm sarılık dereceleri yakından izlenmeli ve tam olarak araştırılmalıdır (38).

Fizyolojik sarılığın karakteristik özellikleri; ilk 24 saatten sonra başlaması, STB'nin 5 mg/dl/gün'den daha az, 0.25 mg/dl/saat'ten az artması ve günlük artışın da 5 mg/dl'yi geçmemesidir (22). Term yenidoğanda STB seviyesi postnatal 4.-5. günde pik yapar ve 14 mg/dl'yi geçmez ve HB genellikle bir hafta kadar sürer. Preterm bebekte ise STB düzeyi postnatal 7. gün pik yapar, 12 mg/dl'yi geçmez. HB iki haftaya kadar uzayabilir (8, 39).

Term bebeklerde iki, prematüre bebeklerde üç haftayı geçen HB uzamış sarılık olarak adlandırılır (40).

2.2.3.2. Patolojik Sarılık ve Sebepleri

Patolojik sarılık, GH'sı 35 hafta ve üzerindeki bebeklerde STB değerinin bilirubin nomogramında %95 persentil ve üzerinde olmasıdır (41, 42). Patolojik sarılık, nörotoksosite riski nedeni ile ayrıca önem arz etmektedir.

Patolojik sarılık tanı kriterleri; sarılığın ilk 24 saat içinde ortaya çıkması, STB seviyesinde 5 mg/dl/gün veya 0.25 mg/dl/saat üzerinde artış göstermesi, ilk gün içinde ortaya çıkan ve 5 mg/dl'yi aşan sarılık ve STB değerinin FT nomogramlarında belirlenmiş sınırları aşmasıdır (8). 35 haftanın altında ve düşük doğum tartılı bebekler için postnatal yaş (gün olarak) ve doğum ağırlığına göre hazırlanmış FT ve kan değişimi sınırlarına göre karar verilmektedir (43). Hemolitik hastalık öyküsü, solukluk, hepatosplenomegali, dehidratasyon, aşırı tartı kaybı, kusma, kernikterus varlığı patolojik nedenleri düşündürür (16, 44).

Patolojik sarılık nedenlerini bilirubin yapımında artış, bilirubin atılımında azalma olarak iki grup halinde sınıflandırabiliriz:

Bilirubin yapımında artış

1-Hemolitik hastalıklar

a. İmmün mekanizmalı

b. Kalıtsal nedenler

-Eritrosit enzim defektleri

-Eritrosit membran defektleri

-Hemoglobinopatiler

2- Bilirubinin artmış enterohepatik dolaşımı

3- Diğer nedenler

-Sepsis

-Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)

-Kanama

-Polisitemi

-Makrozomik bebek

-Diyabetik anne bebeği

Bilirubin atılımında azalma

1-Prematürite

2-Crigler Najjar sendromu tip1 ve tip 2

3-Gilbert sendromu

4-Tirozinemi

5-Hipotiroidizm

2.2.3.2.1.İzoimmun Hemolitik Hastalık

Yenidoğanın izoimmun hemolitik hastalığı, yenidoğan sarılığının en sık nedeni (%20) olup, ABO, Rhesus (Rh) ve minör kan grubu sistem uyumsuzluğundan kaynaklanır.

2.2.3.2.1.1.Rh Uyuşmazlığı

Dünya genelinde, Rh uyuşmazlığı prevalansının 100.000 canlı doğumda 276 olduğu tahmin edilmektedir (45, 46). Klinik sorunun ciddiyeti, hafif neonatal HB'den şiddetli anemiye ve hidropsa kadar ilerleyebilmektedir (8). Bu nedenle, profilaktik amaçla 28. gebelik haftasında tüm immunize olmamış Rh negatif kadınlara 300 mcg Rh immün globülin G (Anti D IgG) uygulanmakta ve bebek Rh pozitifse doğumda ek bir doz verilmektedir (8).

En sık görülen hafif hemolitik hastalık, minimal hemoliz, minimum HB ve pozitif direkt antiglobulin testi ile kendini gösterir. Bilirubin düzeyindeki yükselmenin postnatal hızı beklenenden fazla olmadıkça, bu yenidoğanlar genellikle tedaviye ihtiyaç duymazlar. Etkilenen bebeklerin daha küçük bir bölümünde orta derecede hemolitik hastalık bulunur. Bu hemoliz, orta derecede anemi ve artmış kordon kanı bilirubin seviyeleri ile karakterizedir (8).

Ciddi hemolitik hastalık, ölü doğan veya hidrops fetalis olup ciddi etkilenen bebeklerin yaklaşık %25'inde görülür. Ciddi şekilde etkilenen fetüslerin yönetimi, şiddetli anemi ve ölümün önlenmesini hedefler. Bunu başarmak için öncelikle risk altındaki fetüsleri belirlemek gerekmektedir (8).

2.2.3.2.1.2.ABO Uyuşmazlığı

Günümüzde Anti D IgG'nin yaygın kullanımı ile izoimmün hemolitik anemilerin ve yenidoğan sarılıklarının en sık nedeni ABO uyumsuzluğu olarak karşımıza çıkmaktadır. ABO uyuşmazlığı tüm gebeliklerin %15-20'sinde, ABO uyuşmazlığı olan gebelerin %4'ünde, tüm gebeliklerin de %0.6'sında yenidoğanın izoimmun hemolitik hastalığına yol açmaktadır (47).

Hastaların 1/3'ünde direkt Coombs testi pozitifdir, bunların %15'inde STB'i 12.9 mg/dl ve üzerindedir (48). Retikülositoz hafif olabileceği gibi %10-15'e kadar yükselebilir (49). İndirekt bilirubin, ilk 24 saatte yükselir ve vakaların %10-20'sinde, 20 mg/dl'nin üzerine çıkar (50, 51). ABO hemolitik hastalıklı bazı bebeklerde yavaş ilerleyen anemi nedeni ile birkaç hafta sonra eritrosit transfüzyonu gerekebilir (52).

ABO uyuşmazlığı tamamen asemptomatik olabilir veya anemi, sarılık ve hidrops fetalise neden olduğu bildirilmektedir (53). Hafif hemolizi ve sarılığı olan hastalar izlenir, orta ve ağır hemolizi ve sarılığı olan olgulara FT, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve kan değişimi yapılmaktadır (47, 54).

2.2.3.2.1.3.Minor Kan Grubu ve Rh Alt Grup Uyuşmazlıkları

Yapılan metaanalizlere göre, minör kan grubu antijenlerine karşı klinik olarak anlamlı duyarlılaşma insidansı, yaklaşık 1: 330 gebeliktir (8).

Minör kan grubu uyumsuzluğu yenidoğan hemolitik hastalığı vakalarının %3 ile 5'inden sorumludur (55). Klinikte hasta asemptomatik olabilir ya da FT ve kan değişimi gerektirecek düzeyde HB görülebilir (56, 57).

2.2.3.2.2.Eritrosit Enzim Defektleri

2.2.3.2.2.1. Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) en sık görülen enzim eksikliğidir (58). X'e bağlı kalıttır (59). Şimdiye kadar G6PD, 217 farklı genetik varyantla ilişkilendirilmiş ve çok çeşitli klinik belirtilere neden olduğu izlenmiştir (60).

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olan yenidoğanlarda ilk gün ciddi hemoliz ve HB görülür. Vakaların yaklaşık %5'inde ilk 24 saatten sonra sarılık görülür ve STB'i genellikle 20 mg/dl'den fazladır. Bu nedenle erken teşhisi oldukça önemlidir (61). Çalışmalar, G6PD eksikliğinin artmış HB'den sorumlu olduğunu bulmuştur. UGT1A1 promotörün kodlama bölgesi G6PD eksikliği olan bebeklerde Gilbert benzeri bir duruma katkıda bulunur (24, 62).

2.2.3.2.2.2.Piruvat Kinaz Eksikliği

Piruvat kinaz eksikliği, kromozom 1q21'deki piruvat kinaz L/R(PKLR) genindeki birleşik heterozigot, homozigot mutasyonlar sonucu oluşan glikolitik kusurun neden olduğu hemolitik anemidir (63). PK eksikliği, eritrositlerde membran bütünlüğünün bozulması ve bu hücrelerin dalakta yıkımı nedeniyle eritrosit ömründe azalmaya neden olur (64, 65).

2.2.3.2.3.Eritrosit Membran Defektleri

Hereditör sferositoz (HS), eliptositoz, piknositoz, piropoikilositoz ve stomatositozun, yenidoğan döneminde tanı alması, yenidoğanlarda eritrosit şeklinin ve boyutlarının çok farklılık göstermesi nedeni ile zordur (66). Ailede safra kesesi taşı, anemi, splenektomi öyküsü HS'ü düşündürür. HS %75 otozomal dominant kalıtılır (67). HS'da ağır anemi ve hidrops fetalis; spektrin ve band 3 protein bozukluğu beraberliğinde meydana gelebilir (68). HS kesin tanısı, inkübasyonlu osmotik fragilite testleri ile konur (69).

2.2.3.2.4.Hemoglobinopatiler

Homozigot alfa talasemi erken yenidoğan döneminde anemi, hemoliz, hidrops fetalis, ölü doğuma neden olabilir. Beta talasemi yenidoğanlarda bulgu vermez. Orak hücreli anemi, Hb F'in Hb S'e oraklaşmasında inhibitör etkisi nedeniyle yenidoğan döneminde klinik olarak ortaya çıkmaz (68).

2.2.3.2.5. Sepsis

Bakteriyel enfeksiyon potansiyel HB nedeni olduğundan, patolojik HB'li yenidoğanlarda sepsis ve özellikle üriner sistem enfeksiyonları akla gelmelidir

(70, 71). Enfeksiyon nedeniyle HB insidansı bilinmemektedir (72, 73). Yenidoğan enfeksiyonunun klinik belirtilerinin spesifik olmayan belirti ve semptomlardan şiddetli hastalıklara kadar zayıf beslenme, ateş, kusma, böbrek yetmezliği ve solunum sıkıntısı gibi geniş bir spektrumda görüldüğü iyi bilinmektedir.

Bazı yazarlar, indirekt HB olan yenidoğanların İYE açısından tetkik edilmesini önerirken, bazı yazarlar bu açıdan araştırmayı gerekli görmemektedir (71, 74-77). APA'nın, sarılık etiyojisi tetkiki için rutin yapılmasını önerdiği tetkikler arasında idrar tahlili, idrar kültürü yer almayıp APA rutin İYE araştırmasını önermemektedir (16). Başka bir çalışma da idiyopatik HB'li yenidoğanların tanısal değerlendirmesine idrar kültürünün dahil edilmesini önermektedir (75). Bu nedenle, bu hastalarda İYE araştırılması konusundaki öneriler tartışmalıdır (78). Türk Neonatoloji Derneği'nin 2014 tarihli Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım İzlem ve Tedavi Rehberine göre ise yenidoğanın hemolitik hastalığına bağlı olmayan HB nedenleri arasında İYE gösterilerek, hastanın İYE açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (22).

2.2.3.2.6. Kapalı Ortam Kanamaları

Doğum travmalarına bağlı oluşan sefal hematoma, subgaleal hematoma, ekimoz; hipoksi ve kanama bozuklukları sonrası oluşabilen intrakraniyal, pulmoner, adrenal kanamalar ya da vücudun herhangi bir yerindeki gizli kanamalar kanın hemolizi neticesinde yüksek indirekt bilirubin düzeylerine yol açabilir. Doku çevresindeki eritrositler dokuda, dolaşımdakinden daha hızlı metabolize olup sarılığın artmasını sağlayabilir. Bu hemolitik sürecin sonucunda daha büyük bilirubin yükü oluşur (79).

2.2.3.2.7. Polisitemi

Gestasyonel ve postnatal yaşa göre hematokrit veya Hb konsantrasyonunun >2 SD üzerinde olmasıdır. Periferik venöz hematokrit değerinin %65'ten büyük olması polistemidir (80, 81).

2.2.3.2.8. Makrozomi

Doğum ağırlığı >4000 gr üzerinde olan iri bebeklerde, doğum travması ve buna bağlı sefal hematoma, subgaleal hematoma, adrenal hemoraji ve intrakranial kanama gelişebilir (82). Makrozomik yenidoğanlarda artmış eritropoez sonucu polisitemi görülür (83).

2.2.3.2.9. Diyabetik Anne Bebeği

Fetusteki hiperinsulizm sonucu hipoksemi, metabolik hızda ve oksijen tüketiminde artış vardır. Hipoksemi sonucu eritropoetin üretimi artar, polisitemi görülür ve hiperviskoziteye sekonder HB ve renal ven trombozu oluşabilir (84). Bu durum, yenidoğan yoğunbakım ünitesine başvuru, FT tedavisi oranlarının artmasına neden olur (85).

2.2.3.2.10. Enterohepatik Dolaşımın Artması

Yaşamın ilk günlerinde yenidoğan barsak florasının oluşmamış olması nedeni ile ürobilinoitlerin oluşumu gecikir ve bilirubinin enterohepatik emilimi artar (86, 87). Ayrıca pasajın geciktiği durumlarda (kistik fibrozis, mekonyum tıkaçı) ve yetersiz kalori alımı nedeniyle EHD'daki artışa bağlı olarak STB'i yükselir.

2.2.3.2.11. Prematürite

Prematür bebeklerde eritrosit ömrü daha kısadır ve bilirubin konjugasyon enzimlerinde immatüriteye sekonder geçici fonksiyon kaybı söz konusudur (88). Prematür bebeğin postnatal erken dönemde metabolik kararsız olma durumu bilirubin bağlanma afinitesini daha da tehlikeye sokar (89). Bu nedenle, prematür bebeklerde artan hemoliz, bilirubin bağlama kapasitesini aşarak HB riskini artırır.

2.2.3.2.12. Crigler Najjar Sendromu Tip 1 ve Tip 2

Crigler-Najjar sendromunun (CNS) her iki tipi için insidans, 1/1000000'dur ve bazı ülkelerde bu oran daha da yüksektir (90, 91). CNS büyük ölçüde otozomal resesif (OR) geçişlidir, ancak Tip 2 CNS'nin kalıtım paterninde varyasyonların olduğu bilinmektedir (91).

Crigler-Najjar sendromu UPDGT1A1 genindeki mutasyonlar sebebiyle oluşur. İki tip vardır. Tip 1 de UPDGT 1A1 enzim aktivitesi tamamen kaybolur ve ciddi HB düzeyleri kernikterus ile sonuçlanabilir (92, 93). Ergenlikten sonra, HB genellikle kötüleşir ve karaciğer nakli gerekir (94).

Uridil difosfat glikosiltransferaz 1A1 enziminde oluşan kusur, kalıtsal indirekt HB, yani CNS tip 2; hafif-orta şiddette fenotiplere neden olur. CNS-2 için total bilirubin aralıkları 6-20 mg/dl bildirilmiştir. CNS-2'li yenidoğanlar erken yenidoğan döneminde şiddetli HB geliştirir ve geç yenidoğan döneminde uzamış sarılık yapabilir, bazen FT veya kan transfüzyonu gerektirir. Yenidoğan döneminden sonra, genellikle ek tedavi gerekli değildir (95).

2.2.3.2.13. Gilbert Sendromu

Gilbert sendromu, UGT1A1 geninin mutasyonu ile karakterize OR geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. GS'lu hastalar sıklıkla aralıklı, non-hemolitik indirekt HB ile başvururlar. İyi prognozludur (96). Bazı çalışmalar, GS genotipinin emzirme, G6PD eksikliği, ABO uyumsuzluğu ve pilor stenozu gibi faktörlerle birlikteliğinin yenidoğanın HB riskini ve bilirubin ensefalopatisi gibi komplikasyonları arttırdığını göstermiştir (97).

2.2.3.2.14. Hipotiroidizm

Konjenital hipotiroidizmin görülme insidansı 2000 ile 4000 canlı doğumda 1'dir ve önlenabilir nörogelişimsel geriliğin en yaygın nedenlerinden biri olduğu bildirilmektedir (98). Bu nedenle yenidoğan tarama programları, hastalığın erken tanı ve tedavisinde oldukça önemlidir (99). Primer hipotiroidizm en çok indirekt HB ile ortaya çıkarken, santral hipotiroidizm indirekt ve direkt HB'ye neden olabilir (100). Konjenital hipotiroidizm uzamış indirekt HB'nin nedenlerinden birisidir ve UDPGT enzim aktivitesinin gecikmiş olgunlaşması ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (101).

2.2.3.2.15. Anne Sütü Sarılığı

Anne sütü sarılığının etiyolojisi tartışmalıdır. Anne sütünde sarılık etiyolojisine bağlı olabilecek bazı faktörler arasında uzun zincirli yağ asitleri,

EHD artmış olması, 3a-20β pregnanediol, interlökin (IL)1β ve IL-6, β-glukuronidaz, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve alfa-fetoprotein bulunur (102). 3a-20β pregnanediol varlığının, bilirubin konjugasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. IL-1'e ve IL-6' nın HB'ye yol açan kolestatik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (102). EGF'ün barsak motilitesini yavaşlatıp EHD artırarak, indirekt HB'ye yol açtığı düşünülmektedir (103).

Anne sütü sarılığının iki tipi vardır. Erken anne sütü sarılığı ilk bir haftada (en sık ilk dört günde) bebeğin beslenememesine bağlı oluşan HB'dir (104). Özellikle ilk çocuklarını doğuran annelerin, anne sütü miktarının ilk 24-48 saatte az olması nedeniyle bebekler dehidratasyona girebilir ve mekonyum pasajı da gecikir. Bu durum, artmış intestinal geri emilim ve azalmış kalorik alım mekanizmaları ile sarılığa yol açar (105).

Geç anne sütü sarılığı ise anne sütü ile beslenen bebeklerde, dördüncü günden itibaren başlayıp 2-3 haftaya kadar sürebilen, 12 haftaya kadar uzayabildiği görülen anne sütü sarılığıdır (18). STB düzeyleri 22-24 mg/dl üzerine çıkabilir. Diğer kardeşlerde benzer öykü vardır. Bu bebeklerin de yaklaşık üçte ikisinde anlamlı düzeyde HB saptanmaktadır (106, 107). Genellikle üçüncü haftada bu bebeklerde 1.5-15 mg/dl arasında değişen bilirubin değerleri saptanır. Çok nadir olarak bu düzey, sağlıklı miadında doğmuş bebeklerde, 25 mg/dl üzerine çıkarak bilirubin ensefalopatisi riskini arttırabilir (106-108).

2.2.4.Bilirubinin İndüklediği Nörolojik Disfonksiyon

Bilirubinin neden olduğu nörolojik fonksiyon bozukluğu, akut ve kronik bilirubin ensefalopatileri ile ilişkili olanlardan daha düşük bilirubin eşikleri ile ilişkili olan bilirubin nörotoksik bozukluklarıdır (109). BIND, hipotoni, motor anormallikleri, sinirlilik ve emme bozukluğu olarak kendini gösteren bilirubin nörotoksisitesinin akut fazıdır (16). Kernikterus terimi genellikle bilirubin ensefalopatisinin kronik formunu tanımlamak için kullanılmaktadır ve atetoid serebral palsy, işitsel işlev bozukluğu, dental displazi ve yukarı bakış felci ve çeşitli hareket bozuklukları ile bulgu verir (16, 110). Kernikterus bilirubin düzeyi

>25 mg/dl olan bebeklerde yüksek risk, >30 mg/dl aşırı yüksek risk ve geri dönüşü olmayan hasar ile ilişkilidir (111).

2.2.5. Yenidoğan Sarılığının Tedavi

2.2.5.1.Beslenme

Anne sütü ile yeterli beslenebilen bebekler, 10. günde doğum tartısına tekrar ulaşır (112). Yeterli beslenmenin belirtileri, ilk gün 4-6 kez idrarla tamamen ıslanmış bebek bezi ve doğumdan itibaren 4.güne kadar günde 3-4 kez dışkılama sayısıdır (113). Anne sütüne bağlı sarılık düşünülse bile anne sütünün kesilmesi önerilmez. Erken dönemde anne sütü yetersizliği mevcutsa, bebek doğum kilosuna göre %10'dan fazla ağırlık kaybetmişse, dehidratasyonun klinik veya laboratuvar bulguları varsa formula ya da sağılmış anne sütü ile oral yoldan beslenme desteği düşünülebilir (114). Oral alım iyi değilse intravenöz sıvı verilmelidir.

2.2.5.2.Fototerapi

Cilt yoluyla emilen ışık, indirekt bilirubini dışkı ve idrarla atılan bilirubin foto-ürünlerine dönüştürür. FT başladıktan sonra STB seviyesindeki düşüş oranı %6 ile %20 arasındadır (16). STB'i term ve risk faktörü olmayan bebekte 13-14 mg/dl'nin altına düştüğünde veya FT başlama sınırının 2-3 mg/dl altına düştüğünde FT kesilir (22).

Literatürde, FT'de mavi LED ışığın en güvenli ve en etkili ışık kaynağı olduğu için tercih edilmesi gerektiği ifade edilmektedir (115). Bu cihazlar, bilirubinin absorpsiyon spektrumunda yüksek yoğunluklu dar bantlı ışık sağlar ve ultraviyole ışığı yaymaz (116).

Fototerapinin olumsuz etkileri; anne ve bebeğin fiziksel olarak ayrılması, bozulmuş anne-bebek etkileşimi, emzirme sıklığının azalması riski, artmış su kaybı, sulu ishal, sinirlilik, sıcaklık artışı, retina hasarı, bronz bebek sendromu, gonadal toksisite, hipokalsemi, riboflavin eksikliği, kromozom mutasyonları, DNA hasarı ve trombositopeni olarak bildirilmektedir (117-122).

2.2.5.3.Kan Değişimi

Kan değişimi; GH'sı 35 haftanın altındaki bebeklerde doğum kilosuna göre belirlenmiş sınırlarda veya üzerinde bilirubin seviyesi olan, STB seviyesi ≥ 25 mg/dl olan ve akut bilirubin ensefalopati belirtileri bulunan bebeklerde gerçekleştirilmelidir (16). Hemolizi olmayan bebeklerde kan değişimi sonrası ilk altı saat içindeki ölüm oranı, %0.3-0.4 olarak görülmüştür (123).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; 2008-2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde ve Neonatoloji Servisinde takip edilen, Yenidoğan Polikliniğinde değerlendirilen, GH'sı, annenin son adet tarihi ve/veya Ballard'a göre 35 hafta ile 36^{6/7} hafta arasında olup STB seviyesi 12 mg/dl üzerinde olanlar ile GH'sı ≥ 37 hafta olup STB seviyesi 14 mg/dl üzerinde olanlar retrospektif olarak tarandı. Çalışma öncesinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulundan 29.6.2018 tarih ve 24237859-399 sayılı onay alındı (Ek 1).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- GH'sı 35 hafta ile 36^{6/7} hafta arasında olup STB seviyesi 12 mg/dl üzerinde olanlar
- GH'sı ≥ 37 hafta olup STB seviyesi 14 mg/dl üzerinde olanlar (1).
- Termelerde iki hafta, pretermelerde üç haftadan uzun süren sarılıklı bebekler

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

- Son adet tarihi ve/veya Ballard'a göre GH'sı 35 haftanın altında olanlar
- Direkt HB'si olanlar
- Hemolizle seyreden izoimmun hemolitik hastalığı (ABO, Rh, Subgrup ve minör kan grup uyumsuzluğu) olanlar
- Anne kan grubu, bebek kan grubu, direkt Coombs bilgisi eksik olanlar
- GH'sına ve postnatal yaşına göre fizyolojik sınırlarda HB'si olan hastalar

Çalışmaya alınan tüm annelerin yaşı, gravidası, paritesi, mevcut hastalıkları, ilaç kullanım hikayesi, kan grubu bilgisi ile; bebeğe ait demografik bilgiler (cinsiyet, GH, doğum ağırlığı, postnatal yaş, beslenme şekli, probiyotik kullanımı, başvuru ağırlığı, organomegali varlığı, kanama varlığı (sefal hematoma, subgaleal hematoma, surrenal hemoraji), turgoru, tonusu, kan grubu, hemogram, direkt Coombs, retikülosit, periferik kan yayması, total-direkt bilirubini, akut faz reaktan düzeyi, tam idrar tahlili, idrar kültürü, idrarda redüktan maddesi, G6PD

düzeyi, PK düzeyi, sT4 ve TSH düzeyi, metabolik taramaları, uygulanan tedavilerine ait (FT, kan değişimi) veriler tarandı ve elektronik ortama aktarıldı (Ek 2). Etiyolojik tanı aşağıdaki tanımlamalara uygun şekilde konuldu.

3.1.Dehidratasyon

Yeterli anne sütü veya formül mama almamış, cilt turgoru azalmış ve GH'sına ve postnatal yaşına göre hesaplanan fizyolojik kilo kaybının üzerinde kilo kaybı olan vakalar dehidratasyon kabul edildi (124, 125).

Fizyolojik günlük kilo kaybı sınırları term bebeklerde ilk 1 haftada %1 kilo kaybı/gün, preterm bebeklerde %1-2/kilo kaybı/gün kabul edildi (4).

- %5'e kadar olan kilo kayıpları hafif derecede dehidratasyon,
- %5 - %10 arası kilo kaybı olanlar orta derece dehidratasyon,
- %10 ve üzeri derece dehidratasyonu olanlar ağır dehidratasyon kabul edildi (126, 127).

3.2.Polisitemi

Periferik venöz hematokrit değeri %65'in üzerinde olan hastalar polisitemik kabul edildi.

3.3.Hipotiroidi

TSH yüksek, sT4 normal veya düşük saptanan vakalar primer/geçici konjenital hipotiroidi kabul edildi. TSH değeri için eşik değeri postnatal 1. gün 30 mIU/l, postnatal 3. gün 20 mIU/l, 5. ve 7. gün 16 mIU/l, postnatal 10.günde 12 mIU/l kabul edildi (128).

3.4.Enfeksiyon

Sarılığı olan, emmesi ve aktivitesi azalmış, kan grubu uyumsuzluğu olmayan, tarama testlerinde (lökositoz/lökopeni, akut faz reaktan yüksekliği, I/T oranı, trombositopeni veya trombositoz, toksik granülasyon, vakuolizasyon)

pozitiflik bulunan ve kan kültürlerinde üreme tespit edilen hastalar kanıtlanmış sepsis; kan kültüründe üreme olmayanlar ise klinik sepsis kabul edildi (129).

Koagülaz negatif stafilokoklar grubundaki üremeler, aynı anda iki farklı ekstremiteden alınan iki pozitif kan kültürü varlığında; bir pozitif kan kültürü ve kan kültürü ile eş zamanlı alınmış yüksek CRP (>1 mg/dl) varlığında; bir pozitif kan kültürü ve serebrospinal sıvı gibi steril bölgeden ek pozitif kültür varlığında patojen kabul edildi (130).

Yaşamın ilk 72 saatinden önce sepsis tanısı alan yenidoğanlar, erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBS); yaşamın dördüncü ve 30. günleri arasında sepsis tanısı alan yenidoğanlar, geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBS); 30. günden sonra sepsis tanısı alan hastalar çok geç başlangıçlı neonatal sepsis; hastanede takip ve tedavi görmekte iken yatışının 48. saatinden sonra ortaya çıkan veya hastaneden taburcu olduktan sonraki bir hafta içerisinde ortaya çıkan enfeksiyonlar nozokomiyal sepsis (NKS) kabul edildi (129, 131).

Steril idrar poşeti ile alınan ve santirifüj edildikten sonra yapılan mikroskopik incelemesinde 40'lık büyütmede her sahada 5 ve üstü lökosit görülen, dışkı ile kontamine olmamış torba ile alınan tam idrar tetkikinde nitrit pozitifliği/lökosit esterase yüksekliği bulunan; sondalı idrar kültüründe 10.000 CFU/ml üzerinde üreme olan ve teyit sondalı idrar kültüründe de aynı mikroorganizma üreyen İYE kabul edildi.

3.5. Anne Sütü Sarılığı

Anne sütü ile beslenen bebeklerde ilk 4 günde, patolojik düzeyde kilo kaybı ve dehidratasyonu olan hastalar erken anne sütü sarılığı kabul edildi.

Anne sütü ile beslenen, postnatal 5. günden itibaren sarılık şikayeti ile başvuran hastalarda, tüm etiyolojik nedenler dışlandıktan sonra, nedeni saptanamayan hastalar geç anne sütü sarılığı kabul edildi.

3.6. Eritrosit Enzim Eksikliği

Yenidoğan döneminde PK ve G6PD enzim düzeylerinde eksiklik saptanan olgulardan, 3. ayında tekrar enzim düzeyleri çalışıldı. Referans değerlerine göre düşüklük tespit edilenlere eritrosit enzim eksikliği tanısı konuldu.

3.7. Eritrosit Membran Defektleri

Direkt Coombs testi negatif, hemolizi olan HB'li hastaların periferik yaymaları eritrosit morfolojisi açısından incelendi.

3.8. Metabolik Hastalık

Nedeni kan grubu uyumsuzluğu ile izah edilemeyen hastaların idrarları Benedicth testi yapılarak olası karbonhidrat metabolizma bozukluğu açısından değerlendirildi. İdrarda redüktan madde sonucu pozitif olanlardan tekrar idrarda redüktan madde bakıldı. Pozitif olanlardan ileri inceleme için idrarda şeker kromatografisi çalışılacak şekilde metabolik tarama gönderildi.

3.9. Uzamış Sarılık

Term bebeklerde iki hafta, preterm bebeklerde üç haftadan uzun süren sarılıklar uzamış sarılık kabul edildi.

3.10. Uygulanan Tedaviler

Risk faktörleri göz önünde bulundurularak, postnatal yaşına göre Bhutani nomogramlarından tedavi sınırları tespit edildi. FT sınırının üzerinde bilirubin değeri olan hastalara FT verildi. STB'i term ve risk faktörü olmayan bebekte 13-14 mg/dl'nin altına düştüğünde veya FT başlama sınırının 2-3 mg/dl altına düştüğünde FT kesildi.

Postnatal yaşına ve GH'sına göre hazırlanmış bilirubin nomogramlarına göre kan değişim sınırında olan hastalara kan değişimi uygulandı.

3.11.İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Çalışmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik-ÇAG, Interquartile Range- IQR), ortalama $\pm$ SS (Standart Sapma) değerleri verildi.

Çalışma kapsamında elde edilen, ilaç kullanan annelerin kullandığı ilaçlar, kilo, GH gibi değişkenlerin gösteriminde sayı (n) ve yüzde değerleri verildi.

Kan değişimi ve beslenme şekilleri gibi kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare test istatistiği kullanıldı.

Cinsiyet, doğum şekli, annede ilaç kullanımı, GH, DAB, G6PD eksikliği, asfiktik doğum, probiyotik kullanımı, annede GDM, sepsis ve İYE değişkenlerinin bilirubin bazında karşılaştırılmasında, Mann Whitney U testi kullanıldı.

Beslenme şekilleri ve dehidratasyonun bilirubin bazında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenen değişkenlerin ikili karşılaştırılmasında Bonferroni metodu tercih edildi.

4.BULGULAR

Ocak 2008-Ocak 2018 tarihleri arasında HB nedeniyle takip edilen 1530 hasta dosyası tarandı. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan toplam 364 yenidoğan çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 158'i kız (%43.6), 206'sı (%56.4) erkek idi. GH'ları ortalama 37 ± 1.43 (35-41) hafta idi. 142 hastanın (%39) NSVY ile, 222 hastanın (%61) C/S ile doğduğu belirlendi. Hastaların ortalama doğum ağırlıkları 3140 ± 575 gr (1900-5500) idi. 2500 gr altında doğum ağırlığı olan 44 (%12) hasta, SGA olan 12 hasta (%3.2) saptandı (Tablo 3).

Hastaların postnatal yaşları ortalama 9.57 ± 9.14 gün (1-42), STB değerleri ortalama 16.15 ± 3.35 (12.14 –30) mg/dl idi (Tablo 4). Postnatal 1. gününde HB ile başvuran bebeklerin STB değerleri ortalaması 17.20 (15.9-19.42) mg/dl idi.

C/S ile doğan hastaların postnatal başvuru günlerinin ortancası 6 gün iken (ÇAG=10.00) NSVY ile doğan hastaların postnatal yaşlarının ortancası 5 gün (ÇAG=4.00) idi. Doğum şekline, başvuru günü açısından yapılan değerlendirmeye göre; NSVY ile doğan bebeklerin daha erken dönemde sarılık ile hastaneye başvurdıkları izlendi ($p=0.00$).

Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri

	Ortalama Postnatal Yaş	N	%
Cinsiyet			
Kız	8.21±7.52(2-39)	158	43.6
Erkek	10.65±9.78(1-42)	206	56.4
Doğum şekli			
NSVD	2.42±11.83(2-42)	142	39
C/S	7.86±5.74(1-41)	222	61
Gestasyonel hafta			
35-<36 ^{6/7}	7.5±5.76(2-31)	81	22
≥37	10.16±9.58(1-42)	283	78
Doğum ağırlığı			
<2500gr	7.84±7.54(2-33)	44	12.0
2500 gr- 4000 gr	9.90±9.08(1-42)	299	82.3
≥4000gr	8.75±9.47(2-39)	21	5.7
Gestasyonel haftasına göre gelişim			
SGA	8.08±7.25(2-23)	12	3.2
AGA	10.16±9.58(1-42)	321	88.1
LGA	9.56±8.95(1-42)	31	8.5
Postnatal yaş			
1.gün		2	0.5
2.gün		12	3.2
3.gün		38	10.4
4.gün		64	17.5
5-13 gün		170	46.7
14-21 gün		38	10.4
22-42 gün		40	10.9
Toplam		364	100

Tablo 4: Bilirubin Aralıkları ve Hasta Dağılımı

Bilirubin aralıkları (mg/dl)	Ortalama gestasyonel hafta	Ortalama postnatal yaş (gün)	N	%
12.0-15	37.53±1.42(35-41)	11.38±10.68(2-42)	186	51.1
15.1-18	37.93±1.44(35-41)	7.58±6.39(1-39)	113	31.0
18.1-20	38.14±1.48(35-41)	9.4±7.96(1-33)	24	6.6
20.1-23	38.14±1.07(36-40)	7.72±3.84(3-17)	18	5.0
23.1-25	37.66±1.32(35-39)	6.66±4.74(3-18)	9	2.4
25.1-28	36.77±1.20(35-39)	6.33±1.41(4-8)	10	2.8
28.1-30	37.53±1.91(36-40)	7.00±7.76(4-14)	4	1.1
Toplam			364	100

Anne yaşları ortalama 29.66±5.83(18-45) yıl idi. Gebelerin gravida sayıları ortalama 2.48±1.60 (1-7); parite sayıları ortalama 2.06±1.40 (1-7) idi. Annelerin %88.7'si (n:323) ilaç kullanmıyorken; %4.9'u (n:18) levotiroksin, %1.9'unun (n:7) α -metildopa, %1.9'unun (n:7) insülin, %0.8'inin (n:3) ise propiltiourasil, %0.5'inin (n:2) enoksaparin sodyum, %0.2'sinin (n:1) takrolimus ve prednisolon, %0.2'sinin (n:1) prednisolon, %0.2'sinin (n:1) asetilsalisilik asit, %0.2'sinin (n:1) progesteron kullandığı saptandı.

Maternal hastalıklara bakıldığında; 45 gebede diyabetes mellitus (%12.4), 30 (%8.2) gebede hipotiroidi, 12 (%3.3) gebede hipertansiyon, 12 (%3.3) gebede preeklampsi, 3 (%0.8) gebede eklampsi, 3 (%0.8) gebede idiyopatik trombositopenik purpura (İTP), 3 (%0.8) gebede hipertiroidi, 1 (%0.2) gebede Wiskott Aldrich ve sistemik lupus eritematozus (SLE), 1 (%0.2) gebede konjenital hepatik fibrozis nedeni ile karaciğer nakli, 1 (%0.2) gebede derin ven trombozu (DVT), 1 (%0.2) gebede izole SLE bulundu (Tablo 5).

Tablo 5: Maternal hastalıkların oranları

	N	%
Diyabet	45	12.4
- GDM	39	86.8
- Tip 1 DM	2	4.4
- Tip 2 DM	4	8.8
Hipotiroidi	30	8.2
Hipertansiyon	12	3.3
Preeklampsi	12	3.3
Eklampsi	3	0.8
İTP	3	0.8
Hipertiroidi	3	0.8
SLE	1	0.5
Konjenital Hepatik Fibrozis	1	0.2
Wiskott Aldrich ve SLE	1	0.2
DVT	1	0.2
Toplam	114	30.7

Kızların (n:158) bilirubin ortancası 14.84 mg/dl (Çeyrekler arası genişlik (ÇAG)=2.80), erkeklerin (n:206) ise 15.13 mg/dl (ÇAG=2.88) idi. Kız ve erkek bebeklerin bilirubin değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 6).

Hastaların doğum ağırlıkları ortalama 3140 ± 575 gr (1900-5500) idi. Doğum ağırlığı 2500 gr altındaki bebeklerin (n:44) bilirubin ortancası 14.59 mg/dl, doğum ağırlığı 2500 gr ve 4000 gr arasında olan bebeklerin (n:299) bilirubin ortancası 14.99 mg/dl, doğum ağırlığı 4000 gr ve üzerinde olan bebeklerin (n:21) bilirubin ortancası 15.63 mg/dl idi. Düşük doğum ağırlığı olan, normal doğum ağırlığı olan ve iri bebek olan hastaların, bilirubin değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.109$) (Tablo 6).

Serum bilirubin düzeylerinin SGA, AGA, LGA ile ilişkisine bakıldığında; SGA bebeklerin (n:12) bilirubin ortancası 14.80 mg/dl, AGA bebeklerin (n:321) bilirubin ortancası 14.95 mg/dl, LGA bebeklerin (n:31)

bilirubin ortancası 15.47 mg/dl idi. GH'sına göre doğum ağırlıkları grupları ile bilirubin seviyesi arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.813$) (Tablo 6).

Gestasyonel haftası <37 olan bebeklerin (%22, n:81) bilirubin ortancası 14.10 mg/dl ($\text{ÇAG}=3.19$); GH'sı ≥ 37 olan bebeklerin bilirubin ortancası 15.05 mg/dl ($\text{ÇAG}=2.82$) idi. İki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.000$). NSVY ile doğum yapan annelerin [142(%39)] bebeklerinin bilirubin değeri ortancası 15.81 mg/dl ($\text{ÇAG}=4.05$), C/S ile doğum yapan annelerin [222(%61)] bebeklerinin bilirubin ortancası 14.80 mg/dl ($\text{ÇAG}=2.32$) idi. C/S ile doğum yapan anne bebeklerinin bilirubin değerleri NSVY ile doğum yapan anne bebeklerinin bilirubin değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu ($Z=2.245$, $p=0.025$) (Tablo 6).

Anne yaşları 18 yıl ile 45 yıl (ortalama 29.6 ± 5.83 yıl) arasındaydı. Anne yaşı ve bilirubin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($p>0.05$). 25 yaşından büyük, paritesi bir olan anne sayısı 68; 25 yaşından küçük, paritesi iki ve daha fazla olan anne sayısı 23; 25 yaşından büyük, paritesi bir olan anne sayısı 97; 25 yaşından büyük, paritesi iki veya daha fazla olan anne sayısı 174 idi. 25 yaşından büyük, iki ve daha fazla paritesi olan annelerin bebeklerinin STB seviyeleri; 25 yaşından küçük, paritesi bir olan annelerin bebeklerinin STB seviyeleri; 25 yaşından büyük, iki ve üzerinde paritesi olan annelerin bebeklerinin STB seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.206$).

L-tiroksin tedavisi alan anne bebeklerinin (n:18) bilirubin ortancası 15.33 mg/dl ($\text{ÇAG}=3.06$), L- tiroksin tedavisi almayan anne bebeklerinin bilirubin ortancası 14.98 mg/dl ($\text{ÇAG}=2.76$) idi. L-tiroksin tedavisi alan annelerin bebekleri ile L- tiroksin tedavisi almayan annelerin bebeklerinin serum bilirubin seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.496$)(Tablo 6).

Alfa metildopa tedavisi alan annelerin (n:7, %2) bebeklerinin bilirubin ortancası 15.48 mg/dl ($\text{ÇAG}=7.49$), α -metildopa tedavisi almayan annelerin bebeklerinin bilirubin ortancası 14.99 mg/dl ($\text{ÇAG}=2.79$) idi. α -metildopa tedavisi

alan annelerin bebekleri ile α -metildopa tedavisi almayan annelerin bebeklerinin STB seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.992$)(Tablo 6).

Propiltiourasil kullanan annelerin bebeklerinin ($n:3$, %0.8) bilirubin ortancası 16.35 mg/dl ($\text{ÇAG}=4.71$) iken, propiltiourasil kullanmayan annelerin ($n:361$, %99.2) bebeklerinin bilirubin ortancası 15.00 mg/dl ($\text{ÇAG}=2.79$) idi. Propiltiourasil kullanan ve kullanmayan annelerin bebeklerinin bilirubin seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.405$) (Tablo 6).

Diyabetik anne bebeklerinin bilirubin ortancası 14.70 mg/dl ($\text{ÇAG}=3.02$), diyabetik olmayan anne bebeklerinin bilirubin ortancası 15.00 mg/dl ($\text{ÇAG}=2.74$) olup, iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$)(Tablo 6).

Hastaların 181'i (%50) anne sütü ile, 32'si (%8.8) formül mama ile, 95'i (%26.2) anne sütü ve formül mama ile, 32'si (%8.8) total parenteral nutrisyon (TPN) ile, 8'i (%2.2) TPN ve anne sütü/formül mama ile beslenmekte olduğu saptandı. Anne sütüyle beslenen bebeklerin bilirubin ortancası 14.91 mg/dl ($\text{ÇAG}=2.54$), anne sütü ve mamayla beslenen bebeklerin bilirubin ortancası 15.32 mg/dl ($\text{ÇAG}=2.85$), formül mamayla beslenen bebeklerin bilirubin ortancası 14.42 mg/dl ($\text{ÇAG}=3.70$), TPN ile beslenen bebeklerin bilirubin ortancası 16.08 mg/dl (4.27), TPN ve anne sütü/formül mamayla beslenen bebeklerin bilirubin ortancası 15.37 mg/dl ($\text{ÇAG}=3.37$), beslenme şekli bilinmeyen bebeklerin bilirubin ortancası ise 14.27 mg/dl ($\text{ÇAG}=0.67$) idi. Beslenme şekilleri arasında, bilirubin seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Grupların bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

	N	Bilirubin Ortanca	$\chi^2(Z)$	P
Kız	158	14.84 (2.80)	(1.295)	0.195
Erkek	206	15.13 (2.88)		
NSVD	142	15.81 (4.05)	(3.529)	0.000
C/S	222	14.80 (2.32)		
<37	81	14.10 (3.19)	4.433	0.000
≥ 37	283	15.05 (2.82)		
<2500 gr	44	14.59(3.52)		
2500-4000 gr	299	14.99(2.73)	4.438	0.109
≥ 4000 gr	21	15.63(3.41)		
SGA	12	14.80 (3.13)	0.413	0.813
AGA	321	14.95 (2.89)		
LGA	31	15.47 (2.95)		
L- tiroksin alan anne bebeği	18	15.53 (3.06)	(0.681)	0.496
L- tiroksin almayan anne bebeği	346	14.98 (2.76)		
α -metildopa alan anne bebeği	7	15.48 (7.49)	(0.100)	0.992
α -metildopa almayan anne bebeği	357	14.99 (2.79)		
Propiltiourasil alan anne bebeği	3	16.35 (4.71)	(8.34)	0.405
Propiltiourasil almayan anne bebeği	361	15.00 (2.79)		
Diyabetik anne bebeği	45	14.70 (3.02)	(0.761)	0.447
Diyabeti olmayan anne bebeği	319	15.07 (2.74)		
Anne sütü	181	14.91 (2.54)		
Anne sütü ve formül mama	95	15.32 (2.85)		
Formül mama	32	14.42 (3.70)	(7.128)	0.129
TPN	32	16.08 (4.27)		
TPN ve anne sütü/formül mama	8	15.37 (3.37)		
Bilinmiyor	16	14.27 (0.67)		
Probiyotik kullanan	86	14.66 (2.07)	1.943	0.044
Probiyotik kullanmayan	278	15.08 (3.23)		
Toplam	364			

Probiyotik verilen hasta sayısı 86 (%23.8) idi. Ünite protokolü olarak probiyotik alan tüm hastaların sıvı damla formunda *Lactobacillus rhamnosus* GG 10^9 CFU içeren damlayı kullandıkları bilgisine ulaşıldı. Probiyotik verilen bebeklerin bilirubin ortancası ise 14.66 mg/dl (ÇAG=2.07) probiyotik verilmeyen bebeklerin bilirubin ortancası 15.08 mg/dl (ÇAG=3.23) idi. Probiyotik verilen bebeklerin bilirubin ortancası ve probiyotik verilmeyen bebeklerin bilirubin ortancalarına göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.044$) (Tablo 6).

Çalışma kapsamında değerlendirilen 364 hastanın HB etiyolojilerine bakıldığında; %43.4'ünde (n:158) anne sütü sarılığı, %21.9'unda (n:80) dehidratasyon, %14.5'inde (n:53) İYE, %8.7'sinde (n:32) konjenital hipotiroidi, %8.7'sinde (n:32) sepsis, %4.3'ünde (n:16) kanama (adrenal, intrakranial, kas içi), %3.2'sinde (n:12) SGA, %2.4'ünde (n:9) eritrosit enzim eksikliği, %0.8'inde (n:3) polisitemi olduğu aldığı belirlendi (Tablo 7).

Tablo 7: Hiperbilirubinemi etiyolojileri dağılımı

	N	%
• Bilinmeyenler	62	17.3
• Anne sütü sarılığı	158	83.6
- Erken anne sütü sarılığı	26	16.5
- Geç anne sütü sarılığı	132	83.5
• Dehidratasyon	80	21.9
- Hafif dehidratasyon	34	42.5
- Orta dehidratasyon	32	40.0
- Ağır dehidratasyon	14	17.5
• İdrar yolu enfeksiyonu	53	14.5
• Konjenital hipotiroidi	32	8.7
• Sepsis	32	8.7
Kanıtlanmış sepsis	11	34.4
- EBS	3	27.4
- GBS	1	9.0
- NKS	7	63.6
Klinik sepsis	21	65.6
- EBS	11	52.4
- GBS	5	23.8
- NKS	5	23.8
• Kanamalar (adrenal, intrakranial, kas içi)	16	4.3
• SGA	12	3.2
• Eritrosit enzim eksikliği	9	2.4
• Polisitemi	3	0.8

İlk sıradaki etiyolojik neden anne sütü sarılığı idi. Anne sütü sarılığı olan 158 (%43.4) hasta saptandı. Bu hastaların 26'sında (%16.5) erken anne sütü sarılığı, 132'sinde (%83.5) geç anne sütü sarılığı saptandı.

İkinci sıradaki etiyolojik neden dehidratasyon idi. 80 (%21.9) hastada dehidratasyon saptandı. Hafif dereceli dehidratasyonu olanların (n:34) bilirubin ortancası 16.86 mg/dl (ÇAG=4.26), orta dereceli dehidratasyonu olanların (n:32) bilirubin ortancası 17.16 mg/dl (ÇAG=4.58) ve ağır dereceli dehidratasyonu

olanların (n:14) bilirubin ortancası ise 19.96 mg/dl (ÇAG=10.80) olarak belirlendi. Dehidratasyon derecesi arttıkça STB ortanca değerlerinde anlamlı düzeyde artış saptandı ($\chi^2=51.339$, $p=0.000$)(Tablo 8).

Tablo 8: Dehidratasyon derecelerinin bilirubin değeriyle karşılaştırılması

Dehidratasyon	N	Bilirubin Ortanca	χ^2	P
Yok	284	14.64 (1.99)	51.339	0.000
Hafif	34	16.86 (4.26)		
Orta	32	17.16 (4.58)		
Ağır	14	19.96 (10.80)		
Toplam	364			

Anne sütü ile beslenen hastaların %7.1'inde hafif derece dehidratasyon, %8.1'inde orta derece dehidratasyon, %4.3'ünde ağır derece dehidratasyon saptandı. Anne sütü ve formül mama ile beslenen hastaların %13'ünde hafif derece dehidratasyon, %13'ünde orta derece dehidratasyon, %5.2'sinde ağır derece dehidratasyon saptandı. Formül mama ile beslenen hastaların %12.5'inde hafif derece dehidratasyon, %3.1'inde orta derece dehidratasyon saptandı. Beslenme şekilleri ve dehidratasyon dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.304$)(Tablo 9).

Tablo 9: Beslenme Şekli ve Dehidratasyon İlişkisi

	Dehidratasyon				P
	Yok	Hafif	Orta	Ağır	
Anne sütü	140	14	15	8	0.304
Anne sütü ve formül mama	63	13	13	5	
Formül mama	25	4	1	0	
TPN	25	3	3	1	
TPN+anne sütü/formül mama	7	0	0	0	
Bilinmiyor	14	0	0	0	
Toplam	274	34	32	14	

On dört ağır dehidratasyon saptanan hastaların 3'ünde hipernatremi, 3'ünde akut böbrek yetmezliği, 1'inde BIND, 1'inde DIC geliştiği görüldü. 1

hastada kan değişimi yapıldığı saptandı. Hipernatremi saptanan toplam 6 hastanın ortalama sodyum değeri 159 ± 3.7 (151-187) mEq/dl idi.

Ağır dereceli dehidratasyonu olan hastaların bilirubin ortancası ise 19.96 mg/dl (ÇAG=10.80) olarak belirlendi. Ağır dereceli dehidratasyonlu bebeklerin %28'inin (n:4) bilirubin seviyesi 25 mg/dl'den fazla olup ağır HB mevcuttu. Dehidratasyon ile bilirubin seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p=0.001$) (Tablo 10).

Tablo 10: Ağır hiperbilirubinemi ve dehidratasyon ilişkisi

Dehidratasyon	Bilirubin		χ^2	P
	»25 n (%)	<25 n (%)		
Yok	7 (2)	277 (98.0)	12.930	<0.001*
Hafif	0 (0)	34 (100)		
Orta	3 (9.7)	29 (90.3)		
Ağır	4 (28)	10 (72.0)		
Toplam	14	350		

Bebeklerin %14.5'inde (n:53) İYE saptandı. 52'sinde izole İYE, birinde ürosepsis olduğu görüldü. Bu hastada *Klebsiella oxytoca* patojen olarak saptandı. İYE tanısı alan hastalarda erkek/kız oranı 1/1.2 [(n:29(%54.7)/n:24 (%45.2))] idi. İYE ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: İdrar yolu enfeksiyonları ve cinsiyet karşılaştırması

		Cinsiyet		χ^2	P
		Kız	Erkek		
İYE	Var	24 (45.2)	29 (54.7)	0.494	0.799
	Yok	134 (36.8)	177 (48.6)		
Toplam		158	206		

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı alan hastaların ileri değerlendirilmesi neticesinde; üç hastada vezikouretral reflü, iki hastada multistikistik displastik böbrek, bir hastada nefrokalsinozis saptandı. Hastalar çocuk nefroloji takibine alındı.

Hastaların 247'sinden tam idrar tetkiki çalışılmış ve 240'ından sonda ile idrar kültürü için numune alınmıştı. Teyit idrar kültürü ile birlikte iki kez aynı mikroorganizmanın ürediği ve İYE tanısı alan 53 hastada; en sık *E.coli* (%35, n=19) üremesi gözlenirken; 2. sıklıkla *Klebsiella pneumonia* (n:12, %22), 3. sıklıkta *Enterococcus fecalis* (n:9, %15), 4. sıklıkta *Enterobacter aerogenes* (n=8,%15), 5. sıklıkta *K. oxytoca* (n:4,%7.5), 6.sıklıkta *Streptococcus agalactia* (n:1, %1.8) üremesi gözlemlendi (Tablo 12).

Tablo 12: İdrar kültüründe üreyen bakterilerin dağılımı

Patojen mikroorganizmalar	%	Toplam
<i>E. coli</i>	35	19
<i>K. pneumonia</i>	22	12
<i>E. fecalis</i>	15	9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	15	8
<i>K. oxytoca</i>	7.5	4
<i>S. agalactia</i>	1.8	1

Hastaların %8.7'sinde (n:32) konjenital hipotiroidi saptandı. Konjenital hipotiroidi saptanan hastaların 25'inde levotiroksin tedavisi başlandı

Hastaların %8.7'sinde (n:32) sepsis mevcuttu. Bunların 11'i (%34.4) kanıtlanmış sepsis, 21'i (%65.6) klinik sepsis idi. 14 hastada EBS (%44), 6 hastada GBS (%1), 12 hastada NKS (%38) saptandı. Sepsis tanısı olmayan hastaların bilirubin ortancası 14.93 mg/dl (ÇAG=2.70), EBS tanısı olan hastaların bilirubin ortancası 16.49 mg/dl (ÇAG=4.44), GBS tanısı olan hastaların bilirubin ortancası 17.97 mg/dl (ÇAG=10.51), NKS tanısı olan hastaların bilirubin ortancası 14.61 mg/dl (ÇAG=4.30) idi (Tablo 13). Sepsis tipleri ile bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.378).

Tablo 13: Sepsis tiplerinin bilirubin değeriyle karşılaştırılması

Sepsis Tipi	N	Bilirubin Ortanca	χ^2	P
Yok	332 (91.1)	14.93 (2.70)	1.943	0.378
EBS	14 (%3.8)	16.49 (4.44)		
GBS	6 (%1.6)	17.97 (10.51)		
NKS	12 (%3.3)	14.65 (4.30)		
Toplam	364			

Sepsisi olan 32 hastanın 11'inde (%34.4) kanıtlanmış sepsis, 21'inde (%65.6) klinik sepsis saptandı. Kanıtlanmış sepsisi olan 11 hastanın kan kültürlerinde sırasıyla *Stafilococcus (Staf.) epidermidis* (n:3), *Staf. aureus* (n:1), *Staf. hemaliticus* (n:1), *Pseudomonas aeruginosa* (n:1), *Sphingomonas paucimobilis* (n:1), *Acinetobacter lwoffii* (n:1), *Enterobacter aerogenes* (n:1), *Enterococcus faecalis* (n:1), *Gemella species* (n:1), *Kocuria varians* (n:1) saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: Kanıtlanmış Sepsis Vakalarındaki Mikroorganizmalar

	N
Gram Pozitif	8
<i>Staf. epidermidis</i>	3
<i>Staf. aureus</i>	1
<i>Staf. hemaliticus</i>	1
<i>Gemella species</i>	1
<i>Kocuria varians</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
Gram Negatif	3
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1
Toplam	11

Onaltı (%6) hastada kapalı ortam kanaması gelişmiş olup; lokalizasyona göre kanamalar Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15: Kapalı Ortam Kanamaları

	N	%
Sefal hematoma	6	37.5
Subdural hematoma	5	31.3
İntrakranial kanama	3	18.8
-İntraparankimal kanama	2	66.6
-İntraventriküler kanama	1	33.4
Sağ sternomastoid kas içerisinde hematoma	1	6.2
Sürrenal kanama+ subdural hematoma	1	6.2
Toplam	16	100

On iki (%3.2) hastada SGA saptandı. SGA’nın tek başına etiolojide rol aldığı hasta sayısı 4 olup; bu hastaların hiçbirinde polisitemi saptanmadı.

Glukoz altı fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi 175 hastadan gönderildi, 23’ünde G6PD enzim eksikliği saptandı. G6PD eksikliği tanısı hastaların %1.9’una (n:7) konuldu. PK enzim düzeyi 165 hastadan gönderildi. PK enzim eksikliği iki hastada saptandı. PK eksikliği tanısı %0.5 (n:2) hastada konulduğu saptandı. Bu hastalar Çocuk Hematoloji Polikliniği’nde takibe alındı.

Polisitemisi olan üç hasta saptandı. Bu hastaların hiçbirinin annesinde diyabet hastalığı bulunmuyordu. Annede diyabet hastalığı ile bebekte polisitemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Polisitemisi olan hastalarda SGA veya IUGR birlikteliği saptanmadı.

Yüz otuz bir hastadan idrarda redükten madde Benedicth yöntemi ile bakıldı. İdrarda redükten madde pozitif saptanan altı hastadan karbonhidrat metabolizma bozuklukları açısından (galaktozemi?) şeker kromatografisi gönderildi ve normal saptandı.

Hastaların 69’unda (%19) uzamış sarılık saptandı. Bu hastaların 4’ünün GH’sı 35 hafta ile 36^{6/7} hafta arasında, 65’inin GH’sı 37 ile 41 hafta arasında idi.

Uzamış sarılığı olan bebeklerin etiyolojik nedenleri sırasıyla; anne sütü sarılığı (n:50), İYE (n:10), konjenital hipotiroidi (n:3), eritrosit enzim eksikliği (n:2), sepsis (n:1), sağ sternomastoid kas içerisinde hematoma (n=1) olduğu saptandı. Üç hastada etiyoloji belirlenemedi.

Uzamış sarılığı olan hastaların ortalama postnatal yaşları 24.89 ± 8.98 (5-42) gün, ortalama STB değerleri 14.91 ± 1.74 (12.14-21.75) mg/dl olup, 28 hastaya FT verildiği saptandı.

Altmış iki (%17.3) hastanın etiyolojik nedeni belirlenemedi. Bu hastalarda kan grubu uyumsuzluğu ile ilişkilendirilemeyen hemolitik durumlar açısından periferik yaymaları eritrosit morfolojisi ve membran defektleri açısından incelendi. Patoloji saptanmadı.

Primipar ve multipar anne bebeklerinin HB etiyolojileri karşılaştırıldığında; primipar olan annelerin bebeklerinde en sık etiyolojik nedenlerin geç anne sütü sarılığı, dehidratasyon ve İYE olduğu, multipar anne bebeklerinde ise en sık etiyolojik nedenlerin geç anne sütü sarılığı, İYE, dehidratasyon olduğu saptandı (Tablo 16).

Tablo16: Primipar ve Multipar Anne Bebeklerinin HB Etiyolojileri

Primipar	N	Multipar	N
Geç anne sütü sarılığı	40	Geç anne sütü sarılığı	92
Dehidratasyon	33	Dehidratasyon	47
İYE	23	Nedeni bilinmeyenler	45
Nedeni bilinmeyenler	17	İYE	30
Konjenital hipotiroidi	14	Sepsis	21
Sepsis	11	Konjenital hipotiroidi	18
Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı	8	Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı	18
Kapalı ortam kanamaları	8	Kapalı ortam kanamaları	8
Eritrosit enzim eksiklikleri	2	Eritrosit enzim eksiklikleri	7
Polisitemi	0	Polisitemi	2
Toplam	146		288

Hastaların 198'sine FT (%54.1), 15'ine (%4.1) kan değişimi uygulandı. Kan değişimi yapılan hastaların etiyolojileri sıklığına göre; dehidratasyon (n:6), G6PD enzim eksikliği (n:4), sepsis (n:4), konjenital hipotiroidi (n:2), nonimmün hemolitik anemi (n:2) idi. Sepsisi olan 1 hastada nekrotizan enterokolit (NEK) ve DIC, konjenital hipotiroidisi olan 1 hastada da NEK ve G6PD enzim eksikliği, İYE'si olan 1 hastada NEK ve GBS saptandı (Tablo 17).

Nonimmün hemolitik anemi saptanan ilk hastada retikülositoz (%20) ve hepatosplenomegali, periferik yaymasında hemoliz bulguları saptanmış, postnatal 1. gününde iki kez kan değişimi yapılmıştır. Eritrosit enzimleri normal, idrarda redüktan madde negatif saptanmıştır. Talasemi şüphesi ile Hb elektroforezi ve alfa talasemi geni gönderilmiş ve normal olarak sonuçlanmıştır. İzleminde FT ve kan değişimi ile bilirubin düzeyi düşen hastadan beta talasemi geni gönderilemeden kendi isteği ile taburcu edilmiştir.

İkinci hastada ise; postnatal 17 saatinde kan değişimi uygulanmıştır. Periferik yaymasında hemoliz bulguları ve retikülositoz saptanmış ve eritrosit morfolojisi normal görülmüştür. Eritrosit enzim düzeyleri normal, idrarda redüktan maddesi negatif olan hastada intrauterin enfeksiyon etkenleri saptanmamıştır.

Tablo 17: Kan değişimi yapılan bebeklerin etiyolojileri	Sayı
Orta derecede dehidratasyon	3
Orta derecede dehidratasyon, Sepsis	2
Nonimmün hemolitik hastalık	2
G6PD	2
Perfore NEK, DIC, Sepsis	1
G6PD, sepsis	1
İdrar yolu enfeksiyonu, NEK, GBS	1
Akut böbrek yetmezliği, Ağır dehidratasyon	1
Konjenital hipotiroidi	1
Konjenital hipotiroidi, SGA, NEK, G6PDH	1
Toplam hasta sayısı	15

Kan değişimi yapılmayan bebeklerin %50'si (n:175) anne sütüyle, %26.3' (n:92) anne sütü ve mamayla, %8.5'i (n:30) formül mamayla, %8'i (n:28) TPN ile, %2.2'si (n:8) TPN ve anne sütü/formül mamayla beslenirken, %4'ünün (n:14) nasıl beslendiği bilinmemekte idi. Kan değişimi yapılan bebeklerin %40'ı (n:6) anne sütüyle, %20'si (n:3) anne sütü ve mamayla, %13' (n:2) formül mamayla, %26'sı (n:4) TPN ile beslenmekte idi. Kan değişimi yapılan ve yapılmayan bebeklerin arasında, beslenme şekilleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Beslenme şekilleri, cinsiyet, doğum şekli, G6PD enzim eksikliği ve kan değişiminin karşılaştırılması

	Kan değişimi		χ^2	p
	Var	Yok		
	N (%)	N (%)		
Erkek	11(74)	195(56)	1.785	0.182
Kız	4(26)	154(44)		
NSVY	11(74)	131(37.5)		0.005
C/S	4(26)	218(62.5)		
Anne sütü	6 (40)	175 (50.1)		
Anne sütü ve mama	3 (20)	92 (26.3)		
Formül mama	2 (13)	30 (8.5)	0.212	0.305
TPN	4 (26)	28 (8.0)		
TPN ve anne sütü/formül mama	0 (0.0)	8 (2.2)		
G6PD Eksik	4 (1.1)	3 (0.8)	47.132	0.000
G6PD Normal	11 (3.0)	346 (95.5)		

Kan değişimi yapılan hastaların 4' kız (%26), 11'i erkek (%74) idi. Kan değişimi yapılan kızların bilirubin ortancası 18.9 ± 3.55 mg/dl, kan değişimi yapılan erkeklerin bilirubin ortancası 24.80 ± 9.06 mg/dl idi. Kan değişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.182$)(Tablo 16). Kan değişimi yapılan ve C/S ile doğan hastaların (n:4) STB seviyesi ortancası

19.80 (ÇAG=10.58) mg/dl, kan değişimi yapılan ve NSVY ile doğan hastaların STB seviyesi ortancası 21.08 (ÇAG:10.15) mg/dl idi. Kan değişimi ile doğum şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.005$)(Tablo 18).

G6PD enzim eksikliği olan 7 bebeğin %57'sine (n:4) kan değişimi yapıldı. G6PD enzim eksikliği ve kan değişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi ($p=0.000$) (Tablo 18).

Bebeklerin %0.2'sinde (n:1) kernikterus gözlenirken, etiyolojide GBS, İYE ve NEK olduğu belirlendi. Kernikterus gözlenen hastanın GH'sının 37 hafta olduğu, postnatal 5. gününde 27.4 mg/dl STB seviyesi ile hastaneye başvurduğu, kan değişimi uygulandığı görüldü.

5.TARTIŞMA

Sarılık, yenidoğanlarda hastaneye yatışların en sık nedenidir (32, 132). Belirli bir risk faktörü olmadığı durumlarda, yenidoğanlarda STB seviyesi nadiren 12 mg/dl'nin üzerine çıkar. Risk faktörleri arttıkça bilirubin seviyesi de artar (7).

Risk faktörlerinden cinsiyeti ele aldığımızda, erkek cinsiyeti HB için risk faktörü olarak belirten çok sayıda çalışma olduğu görülmektedir (133). APA'nın HB kılavuzunda da, GH'sı 35 haftanın üzerindeki yenidoğanlar için, erkek cinsiyet minör risk faktörü olarak belirtilmiştir (16). Kumar ve C. Sanyasi'nin (134), 300 sağlıklı term bebeğin neonatal HB geliştirme insidansını değerlendirdikleri çalışmalarında, erkek cinsiyette HB daha fazla olup, kız/erkek cinsiyet oranı 1/1.2 saptanmıştır. İsveç'te GH'sı 37 hafta ve üzerinde; non-immun, non-hemolitik HB'si olan 23711 yenidoğan arasında yapılan çalışmada, kız/erkek cinsiyet oranı 1/1.4 (9503/14208) olarak saptanmıştır (135). Ülkemizde yapılan, 50 merkezdeki yenidoğan yoğun bakım ünitesinin dahil olduğu, 5620 HB'si olan yenidoğanın değerlendirildiği çalışmada da, kız/erkek cinsiyet oranı 1/1.1 olarak bulunmuştur (136). 364 yenidoğanın değerlendirildiği çalışmamızda, HB'nin erkek cinsiyette daha fazla olduğu saptanmıştır. 206 yenidoğanın erkek, 158 yenidoğanın kız cinsiyete sahip olduğu çalışmamızda, kız/erkek cinsiyet oranının ise 1/1.3 olduğu görüldü.

Fetal hayattaki progesteron ve östrojen düzeylerinin UDPGT enzimini aktifleştirdiği, testosteronun ise UDPGT enzim aktivitesini azalttığı; gonadektomi yapılmış erkek ve kız cinsiyetteki rat deneylerinde erkek ratlara oranla dişi ratlarda daha fazla HB geliştiği saptanmıştır (137). Çalışmamızda da erkeklerin bilirubin ortancası [15.13 mg/dl (ÇAG=2.88)], kızların bilirubin ortancasına [14.84 mg/dl (ÇAG=2.80)] göre daha yüksek bulunmakla beraber, kız ve erkeklerin bilirubin değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Çalışmamızla uyumlu olarak 2013 yılında, GH'ları, doğum ağırlıkları, anne yaşları ve postnatal yaşları arasında fark bulunmayan, GH'sı 36 hafta ve üzerinde olan, non-hemolitik, non-izoimmun HB'si olan 50 kız ve 29 erkek cinsiyetteki yenidoğan arasında yapılan çalışmada, erkek ve kızların STB seviyeleri arasında

da anlamlı fark bulunmamıştır (138). 1993 yılında yapılan 638 HB'si (STB >15 mg/dl) olan yenidoğanın değerlendirildiği başka bir çalışmada da, cinsiyet ile HB arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (139).

Doğum şekli ile HB riski ilişkisine bakıldığında; bazı çalışmalarda doğum tipinin neonatal HB gelişimi üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir (140, 141). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda vajinal doğumun bir risk etmeni olduğu ve C/S ile doğan bebeklerde sarılık gelişme riskinin daha düşük olduğu ifade edilmiştir (142). İsveç'te yapılan, 23711 yenidoğanın değerlendirildiği bir çalışmada, yenidoğanların %41'i (6895) C/S ile doğmuş ve bu bebeklerde HB riskinin NSVD ile doğanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (135). Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak, C/S ile doğan 222 hastanın (%61) STB düzeyleri (14.80 mg/dl) NSVY ile doğan hastaların STB düzeylerinden (15.81 mg/dl) anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.000$).

Çalışmamızda yüksek oranda C/S ile doğum gerçekleştiği görülmektedir. Sezaryen ile doğum yapan annelerin taburculuk süreleri NSVY ile doğanlara göre daha uzun olup; C/S ile doğum yapan anne bebekleri, anne taburculuk süreleri uzun olduğu için anne yanında daha fazla takip edilme imkanına sahip olmakta ve HB vakaları NSVY ile doğan bebeklere göre daha fazla tespit edilebilmektedir. Taburculuk sırasında risk zonu belirlenerek bir veya iki gün sonra poliklinik kontrollerine çağrılan hastalarda, patolojik düzeyde HB gelişenlerden C/S ile doğan bebeklerin ortalama başvuru günlerinin (6 gün), NSVY ile doğan bebeklerin başvuru gün sayısından (5 gün) daha geç olduğu saptanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda C/S ile doğan vakalarda daha fazla STB seviyesi saptandığını düşünmekteyiz.

Gale ve arkadaşları (33), İsrail'de 1984-1988 yılları arasında doğan 10122 term bebek arasından seçtiği STB seviyesi 12.9 mg/dl üzerinde (doğum ağırlıkları 3192 ± 518 gr) 1154 bebek ile STB seviyesi 12.9 mg/dl altında (doğum ağırlıkları 3527 ± 444 gr) olan 1154 bebeği risk faktörleri açısından karşılaştırmış, düşük doğum ağırlığının HB için risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

Bracci ve arkadaşlarının (143) yaptığı, miadında doğmuş, ortalama doğum ağırlığı 3280 gr (min-max,1580-4700) olan, hemoliz, sepsis, asfiksi ve malformasyonu olmayan, 1126 bebeğin değerlendirildiği çalışmada, HB ile düşük doğum tartısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise düşük doğum tartılı bebeklerin şiddetli HB geliştirme riskine sahip olduğu gösterilmiştir (144).

Çalışmamızda bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3140 ± 575 gr (1800 gr–5500gr) idi. Çalışmamızda normal doğum ağırlığı olan bebek oranı %82 (n:299) idi. 2500 gr altında, düşük doğum ağırlığı olan 44 (%12.1) hasta, 4000 gr ve üzerinde doğum ağırlığı olup iri bebek olan 21 hasta (%5.8) saptandı. Düşük doğum ağırlığı, normal doğum ağırlığı ve iri bebek olan hastaların bilirubin değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.132$). Çalışmamızda doğum ağırlıkları ve bilirubin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=109$).

Yenidoğan sarılığı için SGA bebeklerin risk oluşturduğu bilinmekte fakat SGA'lı bebeklerin yenidoğan sarılığı insidansına ilişkin veri bulunmamaktadır (145). SGA'lı bebeklerde intrauterin hipoksiye bağlı polisitemi HB gelişmesi beklenmektedir. Bizim çalışmamızda ise SGA'lı bebek oranı %3.3 (n:12) olup; SGA'sı olan hastalarda polisitemi saptanmadı.

2013 yılında Çin'de 467 AGA bebek, 233 SGA bebek olmak üzere, 700 düşük ağırlıklı yenidoğanın değerlendirildiği bir çalışmada, SGA'lı bebeklerin AGA'lı bebeklere göre 24., 48., 72. ve 120.saat STB seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (145). Bizim çalışmamızda da SGA (n:76), AGA (n:415) ve LGA (n:65) olan bebeklerin bilirubin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.813$).

Hindistan'da 35 hafta üzerinde ve 2000 gr'dan fazla doğum ağırlığı olan, 462 yenidoğanın değerlendirildiği çalışma, (ortalama doğum ağırlığı 2.711 ± 432 gr; ortalama GH 38 ± 1.5 hafta) GH'sı 35 hafta ile $36^{6/7}$ hafta arasında olan bebeklerin HB açısından riskli olduğunu göstermiştir (144). APA'nın HB kılavuzunda, 35 ile $37^{6/7}$ GH'ları arasında doğan bebekler, HB için yüksek riskli;

GH'sı 38 hafta ve üzerinde doğan bebekler ise düşük riskli bebekler olarak sınıflandırılmıştır (16). İsveç'te yapılan ve 23677 yenidoğanın değerlendirildiği çalışmada, sadece 37 haftadan sonra değil, 38 haftadan sonra doğan bebeklerin de HB geliştirme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiş ve kılavuzlara eklenmesi gereken bir öneri olarak sunulmuştur (135). Çalışmamızda bebeklerin GH'sı ortalama 37 ± 1.43 (35–42) hafta olup; GH'sı 37 hafta ve üzerindeki yenidoğanların STB seviyesi, GH'sı 35 hafta ile $36^{6/7}$ arasındaki yenidoğanların STB seviyesinden anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.000$).

Amerikan Pediatri Akademisi HB kılavuzunda ileri anne yaşının HB için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (16). 23677 hasta ile yapılan bir çalışmada, anne yaşının 30 yaşın üzerinde olması ve HB arasında anlamlı bir ilişki olmasına rağmen, klinik önemi olmadığı bulunmuştur (146). Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi'nde 2010 yılında, 709 yenidoğanın değerlendirildiği, izoimmun hemolitik hastalık dışındaki HB etiyojilerinin araştırıldığı çalışmada; anne yaşı ile HB arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (147). Bizim çalışmamızda da anne yaşı ve bilirubin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Çalışmamızda 364 annenin %11.2'si ($n:41$) ilaç kullanıyordu. En çok L-tiroksin ($n:18$, %4.9) ve α -metildopa ($n:87$, %1.9), daha az olarak propiltiourasil ($n:3$, %0.8) tedavisi kullandıkları gözlemlendi.

Alfa metildopa'nın, hastaların yaklaşık %20'sinde direkt Coombs pozitif/negatif hemolitik anemiye yol açtığı bilinmektedir (148). Literatürde α -metildopa alan anne bebeklerinde hemolitik anemiler bildirilmiştir (148). Çalışmamızda α -metildopa kullanan anne sayısı 7 (%1.9) olup, direkt Coombs pozitifliği ve bu anne bebeklerinin periferik yaymalarında hemoliz bulgusu saptanmadı. α -metildopa kullanan annelerin bebeklerinin bilirubin ortancası 15.48 mg/dl, α -metildopa kullanmayan annelerin bebeklerinin bilirubin ortancası 14.99 mg/dl idi. α -metildopa kullanan ve kullanmayan annelerin bebeklerinin bilirubin seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.992$). Hipertansif gebelerde, antihipertansif ilaç etkilerinin karşılaştırıldığı, 468 gebenin değerlendirildiği çalışmada, α -metildopa kullanan gebelerin bebeklerinde, labetolol kullanan ve

kontrol grubundaki gebelerin bebeklerine göre daha az HB saptandığı belirtilmiştir (149).

Maternal diyabet, neonatal HB için risk faktörü olarak belirtilmektedir (150). GDM, maternal (hipertansiyon, preeklampsi, sezeryan, enfeksiyon) ve fetal morbiditeye (makrozomi, doğum travması, polisitemi) neden olup, neonatal HB riskini artırır (151). Çalışmamızda annelerde DM sıklığı %12.4 (n:45) idi. Diyabet hastalığı olan gebelerin %86'sı GDM (n:39), %4'ü Tip 1 DM (n:2), %8'i Tip 2 DM (n:4) idi. Diyabeti olan annelerin 7'sinin bebeği makrozomik olup, toplam makrozomik bebeklerin %25'ini oluşturmakta idi. Hiçbir DAB'de polisitemi saptanmadı. Diyabetik anne bebeklerinin doğum ağırlığı ortalaması (3313 ± 715 gr), ile diyabetik olmayan anne bebeklerinin doğum ağırlıkları ortalaması (3117 ± 550 gr) arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.064$). DAB'lerinin bilirubin değeri (14.70 mg/dl) ile diyabeti olmayan annelerin bebeklerinin bilirubin değerleri (13.75 mg/dl) arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.447$).

Çalışma kapsamında değerlendirilen 364 hastanın HB etiyolojilerine bakıldığında; %43.4'ünde (n:158) anne sütü sarılığı, %21.9'unda (n:80) dehidratasyon, %14.5'inde (n:53) İYE, %8.7'sinde (n:32) konjenital hipotiroidi, %8.7'sinde (n:32) sepsis, %4.3'ünde (n:16) kanama (adrenal, intrakranial, ekstrakranial, kas içi), %3.2'sinde (n:12) SGA, %2.4'ünde (n:9) eritrosit enzim eksikliği, %0.8'inde (n:3) polisitemi olduğu belirlendi (Tablo 7).

Çalışmamızda en sık etiyolojik neden (%43.4, n:158) anne sütü sarılığı idi. 2011 yılında yapılmış olan izoimmun hemolitik hastalıkların dahil edilmediği prospektif bir çalışmada, anne sütü sarılığı insidansı %38 olarak saptanmıştır (125). HB'si olan bebeklerde Öcal ve arkadaşları %13.9, Narlı ve arkadaşları %6.9 oranında anne sütü sarılığı tanısını koymuşlardır (152).

Çalışmamızda hastaların %7.1'inde erken anne sütü sarılığı, %36.2'sinde geç anne sütü sarılığı olduğu saptandı. Erken anne sütü sarılığı olan 26 hastanın 3'ünde ağır dehidratasyon, 10'ununda orta derecede dehidratasyon olduğu; erken anne sütü sarılığı olan hastaların 4'üne kan değişimi uygulandığı görüldü. İstanbul'da izoimmun hemolitik anemilerin dışlanarak yapıldığı 114 HB'li

yenidoğanın değerlendirildiği çalışmada erken anne sütü sarılığını %11.5 oranında, geç anne sütü sarılığını ise %25 oranında saptamışlardır. Bu hastaların hiçbirinde kan değişim ihtiyacı olmamıştır (125).

Yapılan çalışmalarda, anne sütü ile beslenen bebeklerin formülle beslenen bebeklerden daha yüksek bir bilirubin seviyesine sahip olduğu ifade edilmiştir (153-155). Başka bir çalışmada, 12 mg/dl STB düzeyi için eşik alındığında, anne sütü ile beslenen bebeklerde formula ile beslenen bebeklere göre daha fazla oranda HB geliştiği izlenmiştir (156). Bununla birlikte, bazı çalışmalar, anne sütü ve formülle beslenen bebekler arasındaki serum bilirubin düzeylerinde hiçbir farklılık gözlenmediğini bildirmiştir (131, 157). Doğum ağırlığı 2500 gr'ın üzerinde olan, 343 sağlıklı term yenidoğanın alındığı bir çalışmada, postnatal 72. saatinde 15 mg/dl üzerine çıkan STB seviyeleri ve vücut ağırlıkları değerlendirilmiş, anne sütü ve formülle beslenen bebeklerin HB düzeyleri karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.86$)(158). Bizim çalışmamızda, hastaların 181'inin (%49.7) anne sütü, 32'sinin (%8.7) formül mama, 95'inin (%26) anne sütüne ek olarak formül mama ile beslendiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda beslenme şekilleri, bilirubin seviyeleri ve dehidratasyon dereceleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Probiyotikler, bağırsaktaki bilirubinin ürobilinoidlere dönüşümü ve β -glukuronidaz enzim aktivitesinin azaltılması mekanizmalarıyla enterohepatik dolaşımın bilirubin metabolizması üzerindeki yükünü azaltırlar (159). 2019 yılında probiyotiklerin neonatal sarılık üzerindeki etkinliğini değerlendirmek amacıyla yürütülen, 154 yenidoğanın alındığı çalışmada; probiyotik verilen hastaların FT oranları ve HB oranlarının değerlendirilmiş, probiyotik verilen hastaların FT ile bilirubin düzeylerinin daha hızlı düştüğü gözlenmiştir (160). Mutlu ve ark.'nın (161), 2019 yılında yaptığı, probiyotiğin serum bilirubin düzeyleri üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, probiyotik kullanan bebeklerin STB seviyesinin, probiyotik kullanmayan bebeklerin STB seviyesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki probiyotik alan tüm hastaların sıvı damla formunda *Lactobacillus*

rhamnosus GG 10⁹ CFU içeren damlayı, günde bir kez 5 damla olacak şekilde kullandıkları saptandı. Çalışmamızda probiyotik kullanan bebeklerin STB seviyesinin (14.66 mg/dl), probiyotik kullanmayan bebeklerinin STB seviyesinden (15.08 mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi (p=0.044).

Çalışmamızda ikinci sıklıkta tespit ettiğimiz etiyolojik neden %21.9 oranıyla (n:80) dehidratasyon idi. Türkiye’de 50 merkezde, 2015-2016 yılları arasında, yenidoğan yoğun bakım ünitelerine sarılık nedeniyle yatırılan, GH’sı 35 ve üzerinde olan, 5620 yenidoğanın araştırıldığı çalışmada %27.6 (n:1551) oranında dehidratasyon 2. sırada etiyolojik neden olarak tespit edilmiştir (136).

Sezeryan ile doğumun, yetersiz laktasyon ve postoperatif etkin emzirememe nedeniyle HB’ye yol açtığı bilinmektedir (136). Erdeve ve arkadaşlarının (162), C/S’nin vajinal doğuma kıyasla hipernatremik dehidratasyon riskini 2.4 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda annelerin %61’inin C/S ile doğum yaptığı görülmektedir. Çalışmamızda dehidratasyonu saptanan 80 bebeğin, %54’ünün (n:43) annesinin C/S ile doğum yaptığı ve %52’sinin primipar olduğu belirlenmiştir. Annelerin primipar olması, emzirme konusundaki deneyimsizlikleri, C/S’nin getirdiği emzirme sorunları nedeni ile dehidratasyonun yüksek oranda saptanmış olduğunu düşünmekteyiz.

Dehidratasyonu olan 80 hastanın %32.5’inde erken anne sütü sarılığı saptandı. Bu hastaların 34’ünde (%42.5) hafif, 32’sinde (%40) orta, 14’ünde (%17.5) ağır dehidratasyon olduğu tespit edildi. Dehidratasyonu olan hastalarda; dehidratasyon dereceleri ve bilirubin ortancası açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($\chi^2=51.339$, p=0.001). Dehidratasyon derecelerine bağlı olarak, hipotoni, ateş, sarılık, nöbet, intraventriküler kanama ve serebral ödem, akut böbrek yetmezliği, DIC gibi sistemik komplikasyonlar görülebilir (163, 164). Bizim çalışmamızda da %10’dan fazla patolojik düzeyde kilo kaybı olan hastalardan, üçünde akut böbrek yetmezliği, birinde kernikterus, ikisinde intrakranial kanama geliştiği görüldü.

Çalışmamızda HB etiolojisinde üçüncü sırada (%14.5, n:53) İYE saptandı. Garcia ve Nager (165), 160 asemptomatik sarılıklı yenidoğanın %7.5'inde, Bilgen ve arkadaşları (166), 102 yenidoğanın %8'inde sarılık etiolojisinde İYE'yi neden olarak bildirmişlerdir. 122 yenidoğanın değerlendirildiği başka bir çalışmada, hastaların %12.5'inde İYE saptandığı belirtilmiştir (75). 2004-2007 yılları arasında, 262 indirekt HB'si olan yenidoğanın değerlendirildiği bir çalışmada HB etiolojisinde İYE insidansı %12.2 saptanmıştır (78).

Yenidoğan dönemi, İYE açısından erkek cinsiyetin diğer yaş dönemlerine göre daha riskli olduğu bir dönemdir. Erkek yenidoğanlarda İYE görülme olasılığı, kızlardan daha yüksektir (167-169), Zorc ve arkadaşlarının (170), 1000 ateşli bebeği değerlendirdikleri, prospektif, çok merkezli çalışmasında, sünnetsiz erkeklerin (%21) en yüksek İYE insidansına sahip olduğunu, onları kızların (%5), daha sonra sünnetli erkeklerin (%2) izlediği tespit edilmiştir. Sepsis, eritrosit enzim eksiklikleri, metabolik hastalık, izoimmun hemolitik anemilerin dışlandığı 155 yenidoğan arasında yapılan çalışmada, İYE geçiren yenidoğanların 3'ü (%11.5) kız ve 23'ü (%88.5) erkek olarak belirtilmiştir (171). Başka bir çalışmada da asemptomatik indirekt HB'si ve İYE olan 122 yenidoğan değerlendirilmiş, bu hastaların 39'unun kız (%47), 73'ünün erkek (%61) cinsiyette olduğu bulunmuştur (75). Özdoğan ve arkadaşlarının (78), 2004-2007 yılları arasında Yenidoğan Yoğun Bakım'da indirekt HB nedeniyle yatan 262 yenidoğanı değerlendirdikleri çalışmalarında, HB etiolojisinde %12.2 (n:32) oranında İYE olduğu ve İYE olan 32 hastanın %59'unun (n:19) erkek cinsiyette olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda HB etiolojisinde İYE tespit edilen toplam 53 (%14.3) hastanın, 29'u erkek (%54.7) 24'ü kız (%45.3) olmakla beraber; İYE ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.799).

Diğer yaş gruplarına benzer şekilde yenidoğanlarda İYE'de en sık bakteriyel etken *E.coli*'dir (172). Çin'de 2018 yılında 241 sarılıklı bebeğin %5.5'inde İYE saptanmış olup; %41.7 oranında % *E.coli* en sık tespit edilen patojen olmuştur (i). 217 asemptomatik sarılıklı bebeğin incelendiği başka bir çalışmada ise İYE'nin en sık etkeninin *E.coli* olduğu bildirilmiştir (173).

Emamghorashi (174), 2012 yılında İYE etkeni olarak %76 oranında *E.coli* üremesi göstermiştir. Başka bir çalışmada da en sık karşılaşılan etkenin *K. pneumonia* olduğu bildirilmiştir (75). İstanbul Marmara Üniversitesi'nde yapılmış 3 yıl süren, neonatal İYE tanısı alan 71 yenidoğanın incelendiği çalışmada, en sık tespit edilen etken *E.coli* (%43), 2. sıklıkta görülen etken *K. pneumonia* (%38) olarak saptanmıştır (76). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık *E.coli* (%35, n:19) 2. sıklıkta *K. pneumonia* (%22, n:12) etken olarak tespit edildi. Bu hastalarda eşlik eden üriner sistem patolojileri, 3 (%0.8) hastada veziköüretal reflü, 2 (%0.5) hastada multistik displastik böbrek, 1 (%0.2) hastada nefrokalsinozis idi.

Hastaların %8.7'sine (n:32) konjenital hipotiroidi tanısı konuldu. İstanbul Zeynep Kamil Doğum ve Çocuk Hastanesi'nde 2001-2004 yılları 624 indirekt HB'si olan yenidoğan arasında yapılmış çalışmada konjenital hipotiroidi sıklığı %4.6 bulunmuştur (175). Türkiye'de izoimmun hemolitik anemilerin çalışma dışı bırakıldığı, 114 yenidoğan arasında yapılmış başka bir çalışmada da, bu verilerin tersine konjenital hipotiroidiye rastlanmamıştır (125).

Hipotiroidizmde, karaciğerin glukuronik asit konjugasyon mekanizması ve safra akımı azalır (176). Hipotiroidizmde indirekt HB görülürken; sekonder hipotiroidizmde direkt ve indirekt HB görülmektedir (177). Literatürde maternal L-tiroksin kullanımı ve neonatal HB ilişkisine dair veri bulunmamaktadır. Maternal hipotiroidizm nedeni ile L-tiroksin tedavisi alan annelerin bebeklerinde neonatal tiroid fonksiyonları ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, otoimmun tirodit nedeni ile annesi L-tiroksin tedavisi alan 129 yenidoğan aralıklı bakılan TSH değerleri ile izlenmiş, L-tiroksin dozu artırılan gebelerin yüzdesi, TSH değişikliği olan ve TSH düzeyi normal seyreden yenidoğanlarda benzer bulunmuştur. Ayrıca hipotiroidizm nedeni ile L-tiroksin tedavisine başlanan yenidoğanların, hamilelik sırasında L-tiroksin dozu artırılan annelerin bebekleri olduğu saptanmıştır (178). Bizim çalışmamızda L-tiroksin kullanan anne sayısı 18 (%4.9) idi. L-tiroksin kullanan annelerin bebeklerinin bilirubin ortancası 15.33 mg/dl, L-tiroksin kullanmayan annelerin bebeklerinin bilirubin ortancası 14.98

mg/dl idi. L-tiroksin kullanan ve kullanmayan annelerin bebeklerinin bilirubin seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.496$).

Propiltiourasil, maternal hipertiroidisi olan gebelerde, birinci trimesterden sonra en yaygın kullanılan ilaçtır (179). Propiltiourasil kullanımı gereken en yaygın tiroidal hastalık Graves hastalığı olup, yenidoğanda tirotoksikoz tablosuna neden olabilir. Neonatal tirotoksikoz, postnatal 5-6 hatta 45.günlerde, aritmi, hipertansiyon, kalp yetmezliği yanında direkt ve indirekt HB ile kendini gösterir (179). Çalışmamızda propiltiourasil kullanan anne sayısı 3 (%0.5) idi. Hiç birisinde tirotoksikoz tablosu gözlenmedi. Propiltiourasil kullanan annelerin bebeklerinin bilirubin ortancası 16.35 mg/dl, propiltiourasil kullanmayan annelerin bebeklerinin bilirubin ortancası 15 mg/dl idi. Propiltiourasil kullanan ve kullanmayan annelerin bebeklerinin bilirubin seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.405$).

Çalışmamızda 5. sıklıktaki etiyolojik neden %8.7 oranıyla sepsis (n:32) idi. Aiswarya ve ark (180), yenidoğan yoğun bakımda sarılık için tetkik ve tedavi edilen 231 yenidoğan üzerinde prospektif bir çalışma yürütmüştür. Bu çalışmada, HB etiyolojisinde yenidoğan enfeksiyonları %33.3 oranında ilk sırada yer almıştır.

Hastaların %4.3'ünde (n:16) kanama gelişmiş olup; 6 hastada (%1.6) sefal hematoma, 5 hastada (%1.3) subdural hematoma, 2 hastada (%0.5) intraparakranial kranial kanama, 1 hastada (%0.2) intraventriküler kanama, 1 hastada (%0.2) sağ sternomastoid kas içerisinde hematoma, 1 hastada (%0.2) serebral kanama ve subdural hematoma tespit edildi.

Türkiye'de 50 yenidoğan yoğun bakım merkezinde yapılan, HB'si olan, 5620 yenidoğanın değerlendirildiği çalışmada, sefal hematoma oranı %2.2 olarak bulunmuştur (136). Bu çalışmalarda izoimmun hemolitik anemiler dışlanmamıştır. İzoimmun hemolitik anemilerin dışlandığı çalışmamızda, sefal hematoma oranı %1.6 olarak bulundu.

İstanbul'da izoimmun hemolitik anemilerin dışlandığı ve 104 yenidoğanın değerlendirildiği bir çalışmada, %0.96 oranında (n:1) adrenal hemoraji saptanmıştır (125). Çalışmamızda ise 1 olguda (%0.2) adrenal hemoraji saptandı.

Çalışmamızda eritrosit enzim eksiklikleri %2.4 (n:9) hastada saptandı. G6PD enzim eksikliği tanısı %1.9 (n:7) hastada, PK enzim eksikliği tanısı %0.5 (n:2) hastada konuldu. Hacettepe Üniversitesi'nde 2001-2010 yılları arasında indirekt HB'si olan 4906 yenidoğan arasında yapılan çalışmada G6PD enzim eksikliği oranı %1.12 (n:55) olarak bulunmuştur (181). Türkiye'de Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde izlenen 5620 bebeğin değerlendirildiği çalışmada G6PD eksikliği oranı %0.5 (n:28) olarak rapor edilmiştir. Bu iki çalışmada izoimmun hemolitik anemiler dışlanmamıştır. İstanbul'da izoimmun hemolitik anemilerin dışlanarak yapıldığı çalışmada G6PD eksikliğine rastlanmamıştır (125).

İndirekt neonatal HB vakalarında, PK sıklığı ile ilgili literatürde çok veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte 2018 yılında 5 ülkede 31 merkezin katıldığı PK eksikliği tanısı almış 254 hastanın; %90'ının yenidoğan döneminde indirekt HB tanısı aldığı, %10'unun indirekt HB'si olmadığı saptanmıştır (182). 2007 yılında İran'da, 211 yenidoğan arasında yapılmış çalışmada, 22 yenidoğanda PK düzeyi düşük saptanmıştır. PK düzeyi düşük olan bu hastalar genetik mutasyonlar açısından incelendiğinde 4 hastada mutasyon saptandığı bildirilmiştir. Bu hastaların bilirubin seviyeleri ortalaması 13.7 ± 6.3 mg/dl olarak bulunmuştur (183). 2001-2010 yılları arasında, Amerika'da, STB seviyeleri 25 mg/dl ile 30 mg/dl arasında olan 125 yenidoğan, STB seviyeleri 30 mg/dl üzerinde olan 32 yenidoğan, kernikterusu olan 125 yenidoğanın HB etiyolojileri açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada; PK eksikliği STB seviyesi 25 mg/dl ile 30 mg/dl arasında olan grupta ve sadece bir yenidoğanda tespit edilmiştir. Diğer gruplarda PK eksikliği tespit edilmemiştir (184). Bizim çalışmamızda hastaların %0.5'inde (n:2) PK enzim eksikliği tanısı konuldu.

Sağlıklı yenidoğanlarda polisitemi insidansı %0.4-5'tir (185, 186). Alkhotani, Abdulaziz ve ark. (187), 2014 yılında yaptıkları bir araştırmada %0.4

oranında polisitemi insidansı belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da polisitemi insidansı %0.8 (n:3) saptandı.

Literatürde neonatal polistemi risk faktörleri postmaturite, maternal DM, maternal hipertansiyon ve maternal hipotiroidi olarak belirtilmiştir (188). Bizim çalışmamızda ise polisitemisi olan hastalarının tümünün GH'sı 38 hafta ve üzerinde olup; bir hastanın annesinde hipertansiyon, bir annede hipotiroidi saptandı.

Sarılık etiolojisinin nadir nedenlerinden olan metabolik hastalıklar, hiçbir hastamızda saptanmadı.

Çalışmalarda nedeni bilinmeyen HB %24–%40.9 arasında bildirilmiştir. Satar ve ark (189), %30.9 oranında, Kahveci ve ark (190), %31.8, Chidiebere ve ark (191), %33.3 oranında neonatal HB tanısı ile takip ettikleri hastada, etiyolojik nedeni belirleyememişlerdir. Bizde çalışmamızda HB'si olan %17.3 (n:62) olgunun nedenini belirleyemedik. Bu hastaların eksik tetkikleri (eritrosit enzimleri yada idrarda redükten madde) olması nedeni HB etiyolojileri aydınlatılamadı.

Çalışmamızda FT uygulanan 198 (%54) hasta vardı. İzimmün hemolitik anemilerin dışlandığı 104 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada da, yenidoğanların % 43.3'üne FT uygulanmıştır (125). Çalışmamızda 198 hastanın; %32'si (n:64) dehidratasyon, %23'ü (n:46) geç anne sütü sarılığı, %19.6'sı (n:39) İYE, %11.1'i (n:22) sepsis, %9'u (n:18) konjenital hipotiroidi, %5'i (n:10) kanama, %0.5'inde (n:2) polisitemi, %2.5'u (n:5) G6PD eksikliği, %0.5'sı (n:1) PK eksikliği tanıları ile izlenmiştir.

Kan değişimi gereksinimi %0.24 ile %7 arasında bildirilmektedir. Dallar ve ark (192), HB ile izlenen bebeklerde kan değişimi oranını %6.8 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise kan değişimi oranı %4.1 (n:15) idi. En sık kan değişimi nedeni ise sepsis ve NEK, G6PD eksikliği ve DİC idi.

Nijerya'da 359 kan değişimi yapılan bebeğin cinsiyet açısından değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların 2/3'ünden fazlasının erkek cinsiyete

sahip olduğu saptanmıştır (193). Sırbistan’da, 17 yıllık zaman diliminde, kan değişimi yapılmış 398 yenidoğanın restrospektif incelendiği bir çalışmada, hastaların 221’inin erkek, 177’sinin kız cinsiyete sahip olduğu saptanmıştır. Cinsiyet, kan değişimi için bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (194). Bizim çalışmamızda da kan değişimi yapılan hastaların 4’ü kız (%26.7), 11’i erkek (%73.3) idi. Kan değişimi yapılan kızların STB seviyesi ortancası 18.9 ± 3.55 mg/dl, kan değişimi yapılan erkeklerin STB seviyesi ortancası 24.80 ± 9.06 mg/dl idi. Kan değişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.182$).

2010 yılında İran’da, 118 kan değişimi yapılan yenidoğanın değerlendirildiği çalışmada, hastaların 43’ü (%36) C/S ile 75’i NSVY (%64) ile doğmuş, vajinal doğum ile kan değişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunarak ($p=0.003$), vajinal doğum kan değişimi için bir risk etmeni olarak gösterilmiştir (195). Bizim çalışmamızda da kan değişimi yapılan hastaların 4’ünün (n:26) C/S ile, 11’inin (n:74) NSVY ile doğduğu belirlendi. C/S ile doğanların STB seviyesi ortancası 24.54 (ÇAG= 7.27) mg/dl, NSVY ile doğanların STB seviyesi ortancası 27.24 (ÇAG: 6.18) mg/dl idi. Vajinal doğum ile doğan hastaların yüksek bilirubin düzeylerinin kan değişimi gerektirme oranı, C/S ile doğanların bilirubin düzeylerinin kan değişimi gerektirme oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.005$).

Şiddetli neonatal HB, STB değerinin 25mg/dl üzerinde olmasıdır (196). İzlanda’da yapılan retrospektif, GH’sı 37 hafta ve üzerinde olan yenidoğanların dahil edildiği ve toplamda 339 yenidoğanın tarandığı 10 yıl süren ve şiddetli HB için $>21\text{ mg/dl}$ ’nin eşik değer olarak alındığı bir çalışmada, şiddetli sarılık insidansı %0.52 (n:339) olarak belirtilmiştir (164). 339 yenidoğanın, %16’sının şiddetli yenidoğan sarılığı için bilinen önemli bir risk faktörüne sahip olduğu bulunmuştur. Etiyolojide en sık nedeni ABO uyumsuzluğu ve sefal hematom olarak belirtmişlerdir. Bülbül ve ark.’nın (197), retrospektif olarak Türkiye’de 2000 ila 2009 yılları arasında, FT uygulanan, GH’sı 35 hafta ve üstünde, 1335 yenidoğanı değerlendirdikleri çalışmalarında bebeklerin 137’sinde (%10.3) şiddetli HB (STB $\geq 25\text{ mg/dl}$) saptamışlardır. 2015- 2016 yılları arası

yapılan ve hastaneye yatırılan 5620 neonatal HB vakasının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, vakaların 361'inde (% 6.4) şiddetli HB mevcut olup, etiolojide hemolitik sarılık ve dehidratasyon saptanmıştır (136). Çalışmamızda hastaların %4'ünde (n:15) şiddetli HB (STB $\geq$ 25 mg/dl) izlenmiş olup, etiolojide en sık dehidratasyon, sepsis, ve G6PD eksikliği saptanmıştır. İzoinmun hemolitik anemiler dışındaki indirekt HB nedenlerinin araştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır.

Chou ve ark (32), yaptıkları çalışmada, şiddetli HB tanısı alan bebeklerin %30'unun sadece anne sütüyle, %28'inin anne sütü ve formül mama ile beslendiğini belirtmişlerdir. Katar ve ark.(198), kan değişimi uygulanan HB'li bebeklerde yaptıkları çalışmada, sadece anne sütü alan bebek oranını %100 olarak saptamışlardır. Anne sütü alan bebeklerin formula alan bebeklere göre daha yüksek bilirubin değerlerine sahip oldukları kanıtlanmıştır (199). Kan değişimi yapılan bebeklerin %40'ının (n:6) anne sütüyle, %20'sinin, (n:3) anne sütü ve mamayla, %13'ünün (n:2) formül mamayla, %26.6'sının ise (n:4) TPN ile beslenmekte olduğu görüldü. Kan değişimi yapılan ve yapılmayan bebeklerin, beslenme şekilleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$).

Akut bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus düşük ve orta-gelirli ülkelerde daha fazla olmak üzere yüksek gelirli ülkelerde de görülen bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (200-205). Bununla birlikte, düşük gelirli ülkelerde yapılmış çalışmalar genellikle hastane tabanlı olması nedeni ile ulusal veriler kısıtlıdır (136, 200).

Türkiye'de 2015 yılında yapılmış 5620 yenidoğanın değerlendirildiği çalışmada, akut bilirubin ensefalopatili hasta oranı %2.3 (n:13) saptanmıştır (136). Bu çalışmalarda izoinmun hemolitik anemiler de dahil edilmiştir. İstanbul'da izoinmun hemolitik anemi dışındaki sarılık nedenlerinin araştırıldığı 104 yenidoğan arasında yapılan çalışmada, hiçbir bebeğin kan değişimi ihtiyacı olmamıştır (125). Bizim çalışmamızda bebeklerin %0.2'sinde (n:1) kernikterus gözlenmiş olup, izoinmun hemolitik anemilerin dışındaki indirekt HB etiolojilerinin değerlendirildiği yeni çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇ

Trabzon ve çevre illerden gelen 364 yenidoğanın izoimmun hemolitik anemi dışındaki sarılık nedenlerini araştırdığımız çalışmamızda; 364 hastanın 158'i kız (%43.6), 206'sı (%56.4) erkek, kız/erkek oranı 1/1.3 idi. Hastaların ortalama doğum ağırlıkları 3140 ± 575 gr (1900-5500), başvuru anındaki postnatal yaşları ortalama 9.57 ± 9.14 gün (1-42), STB değerleri ortalama 16.15 ± 3.35 (12.14 –30) mg/dl idi.

- 1- C/S ile doğan bebeklerin STB değerleri NSVY ile doğan bebeklerin STB değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu ($Z=2.245$, $p=0.025$).
- 2- Gestasyonel haftası ≥ 37 olan bebeklerin bilirubin ortancasının (15.05 mg/dl); GH'sı < 37 olan bebeklerin bilirubin ortancasından (14.10 mg/dl) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0.000$).
- 3- Probiyotik kullanan bebeklerin STB seviyesinin, probiyotik kullanmayanlardan anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p=0.044$).
- 4- En sık etiyolojik neden anne sütü sarılığı olup diğer nedenler sırasıyla; dehidratasyon (%21.9), İYE (%14.5), konjenital hipotiroidi (%8.7), sepsis (%8.7), kapalı ortam kanamaları (%4.3) idi.

7.ÖNERİLER

Çalışmamızda en sık neden anne sütü sarılığı ve dehidratasyon idi. Erken anne sütü sarılığı ve dehidratasyonu önlemek adına doğum gerçekleşmeden anneye emzirme eğitimi verilmeye başlanmalı, doğum gerçekleştikten sonra hastaneden taburcu olmadan önce mutlaka anneye bebek bakımı ve emzirme eğitimi verilmeli ve taburculuk sonrası erken dönem kontrol planlanmalıdır.

Çalışmamızda geç anne sütü sarılığı olan hastalarımızda kan değişimi sınırına ulaşan bilirubin seviyesi saptanmadı. Geç anne sütü sarılığı olan hastalar, tedavi gerektirecek patolojik düzeyde HB olasılığı açısından poliklinik kontrollerine çağrılarak; STB seviyeleri hastanın postnatal yaşı ve GH'sına göre Bhutani nomogramında değerlendirilerek, yakın takip edilmelidir.

Uzamiş sarılık veya patolojik düzeye ulaşmış HB'si olan tüm yenidoğanlar İYE, konjenital hipotiroidi, eritrosit enzim eksiklikleri, şüpheli sepsis bulguları varsa sepsis açısından tetkik edilmeli; etiyoloji aydınlatılamıyorsa kanama açısından görüntüleme (USG, MRG) ile değerlendirilmelidir.



8.KAYNAKLAR

1. Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editor. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 1618-59.
2. Berhrman RE, Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 2000.
3. Maisels MJ. Jaundice neonatology. 4th ed. Lippincott Company; 1994.
4. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Newborn. Edited by LP H. St.Louis: Mosby; 2002.
5. Chowdhury NR, Chowdhury, Jayanta Roy Disorders of Bilirubin Metabolism. Liver. 2020;251-6.
6. Dağoğlu T, Ovalı F. Neonatoloji. Edited by TD. İstanbul: Nobel Tıp; 2000.
7. Stoll BJ, Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. 2003.
8. Watchko JF. Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn. 6th ed. MacDonald MG, Seshia MMK, Mullet MD, editor. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. 1198-218 p.
9. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, Rubaltelli FF, Vilei MT, Vreman HJ, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. Pediatrics. 2002; 110(4): e47.
10. Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, Sharma G, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. Human Mutat. 2000; 16(4): 297-306.
11. Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. Pediatrics. 2003; 111(4): 886-93.
12. Cashore WJ. Neonatal Bilirubin Metabolism. In: Cowett R.M, editor. Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism. New York: Springer; 1998.
13. Tiribelli C, Ostrow JD. Intestinal flora and bilirubin. J Hepatol. 2005; 42(2): 170-2.
14. Koničková R, Jiraskova A, Zelenka J, Lešetický L, Sticha M, Vitek L. Reduction of bilirubin ditaurate by the intestinal bacterium *Clostridium perfringens*. Acta Biochimica Pol. 2012; 59: 289-92.
15. Crawford JM, Hauser SC, Gollan JL. Formation, hepatic metabolism, and transport of bile pigments: a status report. Semin In Liver Dis. 1988; 8(2): 105-18.
16. Maisels MJ. Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of The Newborn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005.
17. Raiha N. Hemolysis of human blood caused by oxygen and its prevention with vitamin E; preliminary report. Acta Paediatr. 1955; 44(2): 128-31.
18. Can G, Çoban A, İnce Z. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.
19. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant

- hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999; 103(1): 6-14.
20. Unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn: Pathogenesis and etiology [Internet]. 2020; Erişim adresi: www.uptodate.com/contents/unconjugated-hyperbilirubinemia-in-the-newbornpathogenesisandetiology?search=neonatal%20hyperbilirubinemia&source=search_result&selectedTitle=1~83&usage_type=default&display_rank=1.
 21. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or = 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009; 124(4): 1193-8.
 22. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T, Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım İzlem ve Tedavi Rehberi. 2014.
 23. Watchko JF. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56(3): 671-87.
 24. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr*. 1998; 132(4): 656-60.
 25. Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, Li Volti S, Mollica F, Salemi I, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr*. 1999; 134(4): 441-6.
 26. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate- glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics*. 2000; 106(5): E59.
 27. Chou S-C, Palmer RH, Ezhuthachan S, Newman C, Pradell-Boyd B, Maisels MJ, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics*. 2003; 112(6): 1264-73.
 28. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989; 101-7.
 29. Berk MA, Mimauni F, Miodovnik M. Macrosomia in infants of insulin dependent diabetic mothers. *Pediatrics*. 1989; 83: 1029-34.
 30. American Academy of Pediatrics, Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics*. 1994; 94.
 31. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics*. 1999; 104(5 Pt 2): 1198-203.
 32. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, Newman C, Pradell-Boyd B, Maisels MJ, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics*. 2003; 112(6 Pt 1): 1264-73.
 33. Gale R, Seidman DS, Dollberg S, Stevenson DK. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990; 10(1): 82-6.

34. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics*. 1998; 101(6): 995-8.
35. Liu Q, Yang H, Sun X, Li G. Risk factors and complications of small for gestational age. *Pakistan Journal Of Medical Sciences*. 2019; 35(5): 1199-203.
36. Johnson CA, Liese BS, Hassanein RE. Factors predictive of heightened third-day bilirubin levels: a multiple stepwise regression analysis. *Fam Med*. 1989; 21(4): 283-7.
37. Fanaroff J. *Care of the High-Risk Neonate*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
38. Chou R, Dana T, Buckley DI, Selph S, Fu R, Totten AM. Update alert 3: epidemiology of and risk factors for coronavirus infection in health care workers. *Ann Intern Med*. 2020; 173(6): W123-W4.
39. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*. 2001; 344(8): 581-90.
40. Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol*. 2008; 28(6): 389-97.
41. Boyd S. Treatment of physiological and pathological neonatal jaundice. *Nurs Times*. 2004; 100(13): 40-3.
42. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the Newborn. *Pediatr Rev*. 2011; 32(8): 341.
43. Türk Neonatoloji Derneği. Tanı ve Tedavi Protokolleri. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 1. 2014; 6.
44. Piazza JA, SB, Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
45. Zipursky A, Paul VK. The global burden of Rh disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* ed. 2011; 96(2): F84-F5.
46. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res*. 2013; 74(Suppl 1): 86-100.
47. McDonnell M, Hannam S, Devane SP. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 1998; 78(3): F220-F1.
48. Ozolek JA, WJ, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. *J Pediatr*. 1994; 125(1): 87-91.
49. Kliegman RM, Stanton B, Geme J, Schor NF, Behrman RE. *Blood Disorders*. 20th ed. Edited by Akhil M, WA. 2015.
50. Naiman JL. *Hematologic problems in the newborn*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. p. 326.
51. Yiğit Ş. İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995; 16.
52. Piazza JA, SB. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
53. Mundy CA, Bhatia J. Variable Clinical Presentations of ABO Incompatibility in Dizygotic Twins. *Neonatal Netw*. 2015; 34(6): 317-9.

54. Miller DF, Petrie SJ. Fatal erythroblastosis fetalis secondary to ABO incompatibility report of a case. *Obstet Gynecol.* 1963; 22: 773-7.
55. Özkaya H, Bahar A, Özkan A, Karademir F, Göçmen İ, Mete Z. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ABO Rh ve subgrup (Kell, c, e) uyumsuzlukları. *Türk Pediatri Ars.* 2000; 35: 30.
56. Gökçe İK, Güzoğlu N, Öncel MY, Çalışıcı E, Canbolat FE, Dilmen U. Yenidoğan döneminde anemi ile semptom veren minör kan grubu (anti-C ve anti-E) uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık. *Turk J Pediatr Dis.* 2014; 8(1): 32.
57. Özdemir ÖMA, Küçüktaşcı K, Şahin Ö, Eliaçık Ç, Ergin H. Yenidoğanda anti-E'ye bağlı subgrup uyumsuzluğu: iki olgu sunumu. *ADU Tıp Fak Derg.* 2014; 15: 77.
58. Sanchez Sanchez NJ, Acosta Benito MA, Hernandez Gomez MA. Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency management in western countries. A literature review. *Semergen.* 2019.
59. Eandi Eberle S, Pepe C, Chaves A, Aguirre F, Milanesio B, Fernandez D, et al. Phenotypic and genotypic characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Argentina. Retrospective and descriptive study. *Arch Argent De Pediatr.* 2019; 117(4): 263-70.
60. Sirdah MM, Shubair ME, Al-Kahlout MS, Al-Tayeb JM, Prchal J, Reading NS. Possible association of 3' UTR +357 A>G, IVS11-nt 93 T>C, c.1311 C>T polymorphism with G6PD deficiency. *Hematology.* 2017; 22(6): 370-4.
61. Pahlavanzadeh M, Hekmatimoghaddam S, Teremahi Ardestani M, Ghafoorzadeh M, Aminorraaya M. G6PD Enzyme Deficiency in Neonatal Pathologic Hyperbilirubinemia in Yazd. *Iran J Ped Hematol Oncol.* 2013; 3(2): 69-72.
62. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Ikegami T, Hashimoto M, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochemistry And Molecular Biology International.* 1998; 46(1): 21-6.
63. Tanaka KR, Valentine WN, Miwa S. Pyruvate Kinase (PK) Deficiency Hereditary Nonspherocytic Hemolytic Anemia. *Blood.* 1962; 19(3): 267-95.
64. Nathan DG, Oski FA, Miller DR, Gardner FH. Life-span and organ sequestration of the red cells in pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med.* 1968; 278(2): 73-81.
65. Mentzer WC, Baehner RL, Schmidt-Schonbein H, Robinson SH, Nathan DG. Selective reticulocyte destruction in erythrocyte pyruvate kinase deficiency. *J Clin Invest.* 1971; 50(3): 688-99.
66. Doyle JJ, Schmidt B, Blanch V, Zipursk A. Neonatology, pathophysiology and the management of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1999. p. 1045-92.
67. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Avery's Disease of the Newborn. 7th ed. Edited by Taeusch HW, BR. Philadelphia: WB Saunders; 1998.

68. Maisels MJ. Jaundice. In Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, Neonatology: pathophysiology and management of the newborn. 5th ed. Philadelphia: JB, Lippincott, 1999.p. 765-819.
69. Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics*. 2015; 135(6): 1107-14.
70. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1992; 90(5): 741-3.
71. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*. 2002; 109(5): 846-51.
72. Xinias I, Demertzidou V, Mavroudi A, Kollios K, Kardaras P, Papachristou F, et al. Bilirubin levels predict renal cortical changes in jaundiced neonates with urinary tract infection. *World J Pediatr*. 2009; 5(1): 42-5.
73. Sarıcı SÜ, Kul M, Alpay F. Neonatal jaundice coinciding with or resulting from urinary tract infections? *Pediatrics*. 2003; 112(5): 1212-3.
74. Abourazzak S, Bouharrou A, Hida M. Jaundice and urinary tract infection in neonates: simple coincidence or real consequence? *Arch Pediatr: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie*. 2013; 20(9): 974-8.
75. Shahian M, Rashtian P, Kalani M. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection. *Intern Infect Dis*. 2012; 16(7): e487-e90.
76. Biyikli NK, Alpay H, Ozek E, Akman I, Bilgen H. Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. *Pediatric Int: Official Journal of The Japan Pediatric Society*. 2004; 46(1): 21-5.
77. Mutlu M, Cayır Y, Aslan Y. Urinary tract infections in neonates with jaundice in their first two weeks of life. *World J Pediatr*. 2014; 10(2): 164-7.
78. Bahat Ozdogan E, Mutlu M, Camlar SA, Bayramoglu G, Kader S, Aslan Y. Urinary tract infections in neonates with unexplained pathological indirect hyperbilirubinemia: Prevalence and significance. *Pediatric Neonatol*. 2018; 59(3): 305-9.
79. Christensen RD, Yaish HM. Hemolysis in Preterm Neonates. *Clin Perinatol*. 2016; 43(2): 233-40.
80. Ramamurthy RS, Brans YW. Neonatal Polycythemia: I. Criteria for Diagnosis and Treatment. *Pediatrics*. 1981; 68(2): 168.
81. Ginsburg D, Orkin S, Nathan D. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. Edited by Orkin SH, FD, LT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG. Philadelphia: WB Saunders; 2015.
82. Araujo Junior E, Peixoto AB, Zamarian AC, Elito Junior J, Tonni G. Macrosomia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 38: 83-96.
83. Westgate J. Interpretation of umbilical cord gas results in cases of shoulder dystocia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics And Gynaecology*. 2011; 118(10): 1273-4.
84. Rubarth LB. Infants of diabetic mothers. *Neonatal Netw*. 2013; 32(6): 416-8.
85. Thevarajah A, Simmons D. Risk factors and outcomes for neonatal hypoglycemia and neonatal hyperbilirubinemia in pregnancies complicated

- by gestational diabetes mellitus: a single centre retrospective 3-year review. *Diabet Med*. 2019.
86. Van Beek RH. Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics. Singapore: Harward Academic Publishers; 2000.
 87. Stevenson DK, Dennery PA, Hintz SR. Understanding newborn jaundice. *J Perinatol*. 2001; 21: 521-4.
 88. Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006; 33(4): 839-52.
 89. Stevenson DK, Bhutani VK. Preterm Neonates: Beyond the guidelines for neonatal hyperbilirubinemia. *Clinics In Perinatology*. 2016; 43(2): xvii-xviii.
 90. Kumar P, Sasmal G, Gupta S, Saxena R, Kohli S. Crigler najjar syndrome type 2 (CNS Type 2): An unwonted cause of jaundice in adults. *J Clin Diagn Res: Jcdr*. 2017; 11(7): od05-od6.
 91. Maruo Y, Nakahara S, Yanagi T, Nomura A, Mimura Y, Matsui K, et al. Genotype of UGT1A1 and phenotype correlation between Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31(2): 403-8.
 92. Van der Veere CN, Sinaasappel M, McDonagh AF, Rosenthal P, Labrune P, Odievre M, et al. Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type 1: report of a world registry. *Hepatology*. 1996; 24(2): 311-5.
 93. Ozcay F, Alehan F, Sevmis S, Karakayali H, Moray G, Torgay A, et al. Living related liver transplantation in Crigler-Najjar syndrome type 1. *Transplant Proc*. 2009; 41(7): 2875-7.
 94. Crigler JF, Najjar V. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics*. 1952; 10: 169-79.
 95. Maruo Y, Behnam M, Ikushiro S, Nakahara S, Nouri N, Salehi M. Two Different UGT1A1 Mutations causing Crigler-Najjar Syndrome types I and II in an Iranian Family. *J Gastrointestin Liver Dis: JGLD*. 2015; 24(4): 523-6.
 96. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, et al. Hyperbilirubinemia, augmentation of endothelial function, and decrease in oxidative stress in Gilbert syndrome. *Circulation*. 2012; 126(5): 598-603.
 97. Kaplan M, Hammerman C, Renbaum P, Klein G, Levy-Lahad E. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinaemia in ABO-incompatible neonates. *Lancet*. 2000; 356(9230): 652-3.
 98. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 17.
 99. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med*. 1994; 331(26): 1739-44.
 100. LaFranchi SH, Murphey WH, Foley TP, Larsen PR, Buist NR. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics*. 1979; 63(2): 180-91.
 101. Weldon AP, Danks DM. Congenital hypothyroidism and neonatal jaundice. *Arch Dis Child*. 1972; 47(253): 469-71.
 102. Soldi A, Tonetto P, Varalda A, Bertino E. Neonatal jaundice and human milk. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24(Suppl 1): 85-7.

103. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2011; 96(6): F461-F6.
104. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, et al. The Natural History of Jaundice in Predominantly Breastfed Infants. *Pediatrics*. 2014; 134(2): e340.
105. Neyzi O, Ertuğul T. *Pediatric*. Cilt 1. Nobel Tıp Kitabevi; 2002.
106. Ovalı F. *Neonatoloji*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007. s. 517-36.
107. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev*. 1994; 15(11): 422-32.
108. Stoll BJ, KR. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th. ed. Philadelphia: Saunders Comp; 2004. p. 592-6.
109. Wusthoff CJ, Loe IM. Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015; 20(1): 52-7.
110. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Perinatol*. 2011; 35(3): 101-13.
111. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in the 21st century: frequently asked questions. *J Perinatol: Official Journal of The California Perinatal Association*. 2009; 29(Suppl 1): S20-S4.
112. Türkyılmaz C. Sağlıklı term bebeğin beslenme rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği*. 2014.
113. Donma M, Donma O, Özsoy B. 35 hafta ve üzerindeki gebelik dönemi sonrası doğan yenidoğanlarda gelişen hiperbilirubineminin yönetimi. *Türkiye Klinikleri J Pediatri*. 2007; 16: 186-93.
114. Sarıcı SÜ, Saldır M. Yenidoğan sarılıklarına acil yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2007; 3(33): 1-7.
115. Arslan Y, Akbulut U, Mutlu M, Saygın B. İndirekt Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Karyola Tipi Fototerapi Cihazlarının Etkinliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2011; 20: 30.
116. Kumar P, Chawla D, Deorari A. Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2011(12): Cd007969.
117. Behrman RE, Vaughan III VC. *Nelson textbook of pediatrics*: WB Saunders company; 1983.
118. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. *Manual of neonatal care*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
119. Maurer HM, Fratkin M, McWilliams NB, Kirkpatrick B, Draper D, Haggins JC, et al. Effects of phototherapy on platelet counts in low-birthweight infants and on platelet production and life span in rabbits. *Pediatrics*. 1976; 57(4): 506-12.
120. Pishva N, Pishva H. Incidence of thrombocytopenia in hyperbilirubinemic neonates during phototherapy. 2000.
121. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Källén B. Confirmed association between neonatal phototherapy or neonatal icterus and risk of childhood asthma. *Pediatric Allergy Immunol: Official Publication of The European Society of Pediatric Allergy And Immunology*. 2010; 21: e733-e9.

122. Bauer J, Büttner P, Luther H, Wiecker TS, Möhrle M, Garbe C. Blue light phototherapy of neonatal jaundice does not increase the risk for melanocytic nevus development. *Arch Dermatol.* 2004; 140(4): 493-4.
123. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004; 114(1): e130-e53.
124. Demirel N, İnce Z, Yıldızdaş H. Yenidoğanda Sıvı ve Elektrolit Dengesi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği. 2016.
125. İmseytoğlu G. ABO ve Rh Uyuşmazlığı Olmayan Yenidoğan Sarılığında Etiyoloji. İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; 2011.
126. Ferrández-González M, Bosch-Giménez V, López-Lozano J, Moreno-López N, Palazón-Bru A, Cortés-Castell E. Weight loss thresholds to detect early hypernatremia in newborns. *J Pediatr.* 2019; 95(6): 689-95.
127. Radlović N, Leković Z, Vuletić B, Radlović V, Simić D. Acute Diarrhea in Children. *Srp Arh Celok Lek.* 2015; 143(11-12): 755-62.
128. Mutlu M, Karagüzel G, Aliyazicioğlu Y, Eyüpoğlu İ, Ökten A, Aslan Y. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(2): 120-4.
129. Satar M, Arısoy A, Çelik İ. Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği.
130. Mutlu M, Aslan Y, Aktürk Acar F, Kader Ş, Bayramoğlu G, Yılmaz G. Changing trend of microbiologic profile and antibiotic susceptibility of the microorganisms isolated in the neonatal nosocomial sepsis: a 14 years analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(21):3658-65.
131. Rubaltelli FF. Unconjugated and conjugated bilirubin pigments during perinatal development. IV. The influence of breast-feeding on neonatal hyperbilirubinemia. *Biol Neonate.* 1993; 64(2-3): 104-9.
132. Alizadeh Taheri P, Sadeghi M, Sajjadian N. Severe neonatal hyperbilirubinemia leading to exchange transfusion. *Med J Islam Repub Iran.* 2014; 28: 64.
133. Tioseco JA, Aly H, Milner J, Patel K, El-Mohandes AAE. Does gender affect neonatal hyperbilirubinemia in low-birth-weight infants? *Pediatr Critl Care Med.* 2005; 6(2): 171-4.
134. Mishra AK, Sanyasi Naidu C. Association of cord serum albumin with neonatal hyperbilirubinemia among term appropriate-for-gestational-age neonates. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2018; 5(4): 142-4.
135. Norman M, Åberg K, Holmsten K, Weibel V, Ekéus C. Predicting Nonhemolytic Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2015; 136(6): 1087-94.
136. Erdeve O, Okulu E. The Turkish Neonatal Jaundice Online Registry: A national root cause analysis. 2018; 13(2): e0193108.
137. Muraca M, Fevery JJG. Influence of sex and sex steroids on bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase activity of rat liver. *Gastroenterol.* 1984; 87: 308-13

138. Veni Desai K. The study on the effect of gender on serum bilirubin concentration in infants with neonatal hyperbilirubinemia. . *Int J Pharma Bio Sci.* 2013; 4: 603-8.
139. Phuapradit W, Chaturachinda K, Auntlamai S. Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia. *J Med Assoc Thai = Chotmai het thangphaet.* 1993; 76(8): 424-8.
140. Wood B, Culley P, Roginski C, Powell J, Waterhouse J. Factors affecting neonatal jaundice. *Arch Dis Child.* 1979; 54(2): 111-5.
141. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatric Res.* 2004; 56(5): 682-9.
142. Bülbül A, Okan F, Uslu S, Işçi E, Nuhoglu A. Clinical characteristics of term newborns with hiperbilirubinemia and identification of the risk factors for hiperbilirubinemia. *Turk Arch Pediatr.* 2005; 40(3): 204-10.
143. Bracci R, Buonocore G, Garosi G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic study of neonatal jaundice. A survey of contributing factors. *Acta Paediatric Scand Suppl.* 1989; 360: 87-92.
144. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2015; 10(2): e0117229.
145. Karvendhan R. Profile of Neonatal Jaundice in Low Birth Weight Infants- Comparison between AGA and SGA Subgroups [thesis]. Chennai: Madras Medical College, 2013.
146. Norman M, Åberg K, Holmsten K, Weibel V, Ekéus C. Predicting Nonhemolytic Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2015; 136(6): 1087-94.
147. Yeşilmen DO. Yenidoğan Sarılığına Etki Eden Faktörlerin Retrospektif Araştırılması. Van; 2010.
148. Ozdemir OM, Ergin H, Ince T. A newborn with positive antiglobulin test whose mother took methyldopa in pregnancy. *Turk J Pediatric.* 2008; 50(6): 592-4.
149. Rezk M, Emarh M, Masood A, Dawood R, El-Shamy E, Gamal A, et al. Methyldopa versus labetalol or no medication for treatment of mild and moderate chronic hypertension during pregnancy: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy.* 2020: 1-6.
150. Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M. Evaluation of Maternal Risk Factors in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Arch Iran Med.* 2020; 23(2): 128-40.
151. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A, et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003; 62(2): 131-7.
152. Öcal G, Abal G, Arsan S, Kuyucu N. Yenidoğanda nonfizyolojik nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi. *AÜ Tıp Fak Mecmuası.* 1988;41:657-66.
153. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics.* 1986;78(5):837-43.
154. Preutthipan A, Siripoonya P, Ruangkanhasetr S. Serum bilirubin levels in breast-fed vs formula-fed infants during the first 3-5 days of life.

- Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 1993;76:217-21.
155. Itoh S, Kondo M, Kusaka T, Isobe K, Onishi S. Differences in transcutaneous bilirubin readings in Japanese term infants according to feeding method. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. 2001;43(1):12-5.
 156. Watson RL. Hyperbilirubinemia. *Critical care nursing clinics of North America*. 2009;21(1):97-120, vii.
 157. Sciuto M, Bertino G, Zocco M, Vecchio I, Raffaele R, Trifiletti RR, et al. Incidence and causes of neonatal hyperbilirubinemia in a center of Catania. *Therapeutics and clinical risk management*. 2009;5(1):247-50.
 158. Yang WC, Zhao LL, Li YC, Chen CH, Chang YJ, Fu YC. Bodyweight loss in predicting neonatal hyperbilirubinemia 72 hours after birth in term newborn infants. *BMC pediatrics*. 2013;13:145.
 159. Goldin BR, Gorbach SL. The effect of milk and lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *The American journal of clinical nutrition*. 1984;39(5):756-61.
 160. Armanian AM, Jahanfar S, Feizi A, Salehimehr N, Molaeinezhad M, Sadeghi E. Prebiotics for the prevention of hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(8).
 161. Mutlu M, Aslan Y, Kader S, Akturk Acar F. Preventive Effects of Probiotic Supplementation on Neonatal Hyperbilirubinemia Caused by Isoimmunization. *American journal of perinatology*. 2019.
 162. Erdeve O AB, Arsan S. Emzirilen bebeklerde hipernatremik dehidratasyon: Sezaryen riski bir risk midir? *Ann Trop Paediatr*. 2005; ;25: :147–8.
 163. Lai NM, Ahmad Kamar A, Choo YM, Kong JY, Ngim CF. Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. *The Cochrane Database of Syst Rev*. 2017; 8(8): Cd011891.
 164. Bergmann AU, Thorkelsson T. Incidence and risk factors for severe hyperbilirubinemia in term neonates. *Laeknabladid*. 2020; 106(3): 139-43.
 165. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*. 2002; 109(5): 846-51.
 166. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Patents On Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2019; 13(1): 2-18.
 167. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21(8): 1131-7.
 168. Wang SF, Huang FY, Chiu NC, Tsai TC, Ho UY, Kao HA, et al. Urinary tract infection in infants less than 2 months of age. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1994; 35(4): 294-300.
 169. Bonadio W, Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(4): 342-4.
 170. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Krief W, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*. 2005; 116(3): 644-8.

171. Özcan M, Sarici SÜ, Yurdugül Y, Akpınar M, Altun D, Özcan B, et al. Association Between Early Idiopathic Neonatal Jaundice and Urinary Tract Infections. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*. 2017; 11: doi:1179556517701118.
172. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. 2010; 5(8): e12448.
173. Chen HT, Jeng MJ, Soong WJ, Yang CF, Tsao PC, Lee YS, et al. Hyperbilirubinemia with urinary tract infection in infants younger than eight weeks old. *J Chin Med Assoc*. 2011; 74(4): 159-63.
174. Khalesi N, Khosravi N, Jalali A, Amini L. Evaluation of maternal urinary tract infection as a potential risk factor for neonatal urinary tract infection. *J Fam Reprod Health*. 2014; 8(2): 59-62.
175. Atay E, Bozaykut A, Ipek IO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr*. 2006;52(1):56-8.
176. Inkinen J, Sand J, Nordback I. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(34):919-21.
177. Chuang J, Gutmark Little I, Thyroid Disorders in the Neonate In: Fanaroff AA M, editor. *Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Newborn*. 88. 11 ed. St.Louis: Mosby; 2019. p. 1643-64.
178. Rovelli R, Vigone MC, Giovanettoni C, Passoni A, Maina L, Corrias A, et al. Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Ital J Pediatr*. 2010; 36(1): 24.
179. Özön A, Tekin N, Şıklar Z, Gülcan H, Kara C, Taştekin A, et al. Neonatal effects of thyroid diseases in pregnancy and approach to the infant with increased TSH: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018; 53(Suppl 1): S209-S23.
180. Aiswarya A. T, Sajeeth, C. I. The Incidence, Risk Factors and Management of Neonatal Jaundice in a Government Hospital, Palakkad District, Kerala. *International Journal of Health Sciences and Research*. 2016;6:123-9.
181. Celik HT, Günbey C, Unal S, Gümrük F, Yurdakök M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal hyperbilirubinaemia: Hacettepe experience. *J Paediatric Child Health*. 2013; 49(5): 399-402.
182. Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ, Eber SW, Glader B, Yaish HM, et al. Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Blood*. 2018; 131(20): 2183-92.
183. Yavarian M, Shahian M, Karimi M, Rezaie N. Prevalence of Pyruvate Kinase Deficiency among the Newborns (Shiraz-Iran). *Iranian Journal of Blood and Cancer. Blood Cells Mol Dis*. 2009; 1(3): 89-93.
184. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, Eggert LD, Yaish HM, Reading NS, et al. Unexplained extreme hyperbilirubinemia among neonates in a multihospital healthcare system. *Blood Cells, Mol Dis*. 2013; 50(2): 105-9.
185. Gross GP, Hathaway WE, McGaughey HR. Hyperviscosity in the neonate. *J Pediatric*. 1973; 82(6): 1004-12.
186. Nathan DG, Oski FA. *Hematology of Infancy And Childhood*. 1987.

187. Alkhotani A, Eldin EMN, Zaghloul A, Mujahid S. Evaluation of neonatal jaundice in the Makkah region. *Sci Rep*. 2014; 4: 4802.
188. Hopewell B, Steiner LA, Ehrenkranz RA, Bizzarro MJ, Gallagher PG. Partial exchange transfusion for polycythemia hyperviscosity syndrome. *Am J Perinatol*. 2011; 28(7): 557-64.
189. Satar M, Atıcı A, Evliyaoğlu N, Narlı N, Savaş N, Posat M. Çukurova bölgesinde yenidoğan hiperbilirubinemisi. *Ege Tıp Dergisi*. 1997; 36: 23.
190. Kahveci M, Çeltik C, Acuntaş B. Yenidoğan dönemindeki patolojik sarılıklı olguların değerlendirilmesi. *Sted*. 2004; 13.
191. Osuorah CDI, Ekwochi U, Asinobi IN. Clinical evaluation of severe neonatal Hyperbilirubinemia in a resource-limited setting: a 4-year longitudinal study in south-East Nigeria. *BMC Pediatrics*. 2018; 18(1): 202.
192. Tıraş Ü, Yılmaz R, Dallar Y. Yenidoğan kan değişimi: 4 yıllık Ankara Hastanesi deneyimi. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008; 9: 5-10.
193. Mabogunje CA, Emokpae AA, Olusanya BO. Predictors of Repeat Exchange Transfusion for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatr Crit Care Med: A Journal of The Society of Critical Care Medicine And The World Federation of Pediatric Intensive And Critical Care Societies*. 2016; 17(3): 231-5.
194. Bujandric N, Grujic J. Exchange Transfusion for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia: 17 Years' Experience from Vojvodina, Serbia. *Indian J Hematol Blood Transfus: An Official Journal of Indian Society of Hematology And Blood Transfusion*. 2016; 32(2): 208-14.
195. Heydarian F, Majdi M. Severe neonatal hyperbilirubinemia; causes and contributing factors leading to exchange transfusion at Ghaem Hospital in Mashhad. *Acta Med Iran*. 2010; 48(6): 399-402.
196. Ronald J, Wong BKB, MD, FAAP Unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn. *Pathogenesis and Etiology*. 2020.
197. Bulbul A, Cayonu N, Sanli ME, Uslu S. Evaluation of risk factors for development of severe hyperbilirubinemia in term and near term infants in Turkey. *Pak J Med Sci*. 2014; 30(5): 1113-8.
198. Katar S, Devecioğlu C, Özel A, Sucaklı İ. Kan değişimi yapılan yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etiyolojisinin değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2006; 33(3): 174-7.
199. Öztürk H. Hiperbilirubinemi ile takip edilen bebeklerin değerlendirilmesi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019; 4: 283-300.
200. Olusanya BO, Ogunlesi TA, Kumar P, Boo NY, Iskander IF, de Almeida MF, et al. Management of late-preterm and term infants with hyperbilirubinaemia in resource-constrained settings. *BMC Pediatrics*. 2015; 15: 39.
201. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De l'Association Medicale Canadienne*. 2006; 175(6): 587-90.
202. Greco C, Arnolda G, Boo NY, Iskander IF, Okolo AA, Rohsiswatmo R, et al. Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and

- Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat. *Neonatology*. 2016; 110(3): 172-80.
203. Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr*. 2015; 41: 69.
204. Bratlid D, Nakstad B, Hansen TW. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatr*. 2011; 100(4): 499-505.
205. Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus: Are These Still Problems in the Third Millennium? *Neonatology*. 2011; 100(4): 354-62.





T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KTÜ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI

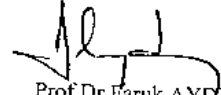
Sayı : 24237859- **394**
Konu: Etik Kurul onay belgesi

29/06/2018

Sayın; Dr. Öğr. Üyesi Şebnem KADER
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.

"Gestasyonel Yaşı 35 Haftanın Üzerinde Olan ve İzommm Hemolitik Hastalık
Dışında Neonatal İndirekt Hiperbilirubinemi Olan Olguların Retrospektif Olarak
İncelenmesi" başlıklı etik kurul 2018/135 protokol numaralı tez çalışma önerisi raporör ve
etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Faruk AYDIN
Etik kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

61080 – Trabzon / TÜRKİYE

Tel: +90 (462) 377 5403

Faks: +90 (462) 325 2270

Elektronik Ağ: www.ktu.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için Hıfızal
Şerafettin YILMAZ
e posta:
serafettinyilmaz@ktu.edu.tr

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

BASVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Gestasyonel Yaşı 35 Haftanın Üzerinde Olan ve İzomün Hemolitik Hastalık Dışında Neonatal İndirekt Hiperbilirubinemi Olan Olguların Retrospektif Olarak İncelenmesi"		
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL/PLAN KODU	2018 / 135		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Şebnem KADER		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları / Yenidoğan Yoğun Bakım		
	TEZ SAHİBİ/DİĞER ARAŞTIRICILAR, UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dr.Elif ÇOBAN, Prof.Dr.Yakup ASLAN, Uzm.Dr.Filiz AKTÜRK ACAR		
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	TEZ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİĞORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYolojik MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		

Sayfa 1

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 3	Tarih: 25/06/2018
	Dr.Öğr.Üyesi Şebnem KADER'in sorumluluğunda yürütülmesi planlanan Arş.Gör.Dr.Elif ÇOBAN'a ait "Gestasyonel Yaşı 35 Haftanın Üzerinde Olan ve İzomün Hemolitik Hastalık Dışında Neonatal İndirekt Hiperbilirubinemi Olan Olguların Retrospektif Olarak İncelenmesi" başlıklı 2018/135 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.S.Caner KARAHAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İZİMLİ
Prof.Dr.S. Murat KESİM Raportör:	Tıbbi Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Yılmaz BÜLBÜL Üye:	Göğüs Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer.	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İZİMLİ
Prof.Dr.Şafak ERSÖZ Üye:	Tıbbi Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Demet SAGLAM AYKUT Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Murat ÇAKIR Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

GESTASYONEL YAŞI 35 HAFTANIN ÜZERİNDE OLAN VE İZOİMMUN HEMOLİTİK HASTALIK DIŞINDA NEONATAL İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİ OLAN OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ BAŞLIKLİ DR.ELİF ÇOBAN'A AİT TEZ ÇALIŞMASI İÇİN OLGU FORMU

Olgu Sırası		Dosya Numarası	
Ad / Soyad			
Cinsiyet		Doğum Tarihi	
Telefon Numarası		İkamet Ettiği İl	
Annede Eşlik Eden Hastalık	GDM Tip 1/2 :		
Annede İlaç Kullanım Öyküsü			
Bebeğin Tanıları	DAB		Sepsis
			İYE
Doğum Travması			Doğum Asfiksisi
Diğer			
Anne Yaşı	Gravida	Parite	Gebelik Yaşı
			Doğum Şekli

Başvuru Tarihi	Postnatal Yaş	Uyruğu	Doğum Ağırlığı (Per.)	Kilo(Per.)	Bç(Per.)	Kilo Kaybı(%)
Hepatomegali	Splenomegali	Sefal Hematom	Subdural Hematom	Turgor	Tonus	
Anne Major / Minor Kan Grubu				Bebek Major / Minor Kan Grubu		
Direkt Coombs	Retikülosit (%)	LDH (U/L)	Direkt / Total Bilirubin(mg/dl)			
Periferik yayma formülü	POİKILOSİTOZ	ANİZOSİTOZ	POLİKROMAZİ	NORMOBLAST	EK BULGU	

KAN SAYIMI	WBC (10 ³ µ/L)		HB (g/dL)		PLT (10 ³ µ/L)	
	RBC (10 ⁶ µ/L)		HCT (%)		RDW(%)	
G6PDH			Piruvat Kinaz			
CRP (mg/dL)		TSH (U/mL)		sT4 (U/mL)		Alb (g/dl)
Tam İdrar Tetkiki	Renk		Ph		Lökosit Esteraz	
	Dansite		Nitrit		Mikroskobi	
İdrar Kültürü	Alınma Şekli		Bakteri		Koloni Sayısı	
Antibiyoqram Sonucu						
İdrarda Redüktan Madde						
Metabolik Taramalar						
Beslenme Sıklığı	Anne Sütü Formül Mama TPN					
Ve İçeriği	Anne Sütü+Formül Mama					
Probiyotik Kullanımı						
Aldığı Tedaviler (Fototerapi Süresi/ Kan Değişimi)						
Kan Değişimi Yapıldı ise MR Bulguları						