

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

115193

KLİNİĞİMİZDE YATARAK TEDAVİ EDİLEN 226
YENİDOĞAN SARILIKLI HASTANIN GENEL
ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Osman AKDENİZ

115193

T.C.

Diyarbakır

DİYARBAKIR

2002

ÖNSÖZ

Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde sık karşılaşılan ve genellikle benign bir problemdir. Ancak konjuge olmamış bilirubin belli koşullar altında nörotoksiktir. İndirekt bilirubinin potansiyel nörotoksitesi nedeniyle hiperbilirubinemiler, yenidoğan döneminde çocuk hekimlerini çok sık endişelendiren bir problemdir. Özellikle son yıllarda gelişmiş ülkelerde kernikterus vakalarında artış saptanması bu konunun tekrar gündeme gelmesini sağlamıştır. Bu çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Kliniği'ne yatarak takip ve tedavileri yapılan 226 yenidoğan sarılıklı hasta, retrospektif olarak incelenmiş ve hastalıkla ilgili epidemiyolojik, demografik, klinik, laboratuvar ve prognostik özellikler ile tedavi yöntemleri ve sonuçları değerlendirilmiştir.

İhtisas sürem boyunca her konudaki destekleriyle eğitimimdeki katkılarından dolayı, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocam Prof. Dr. M. Celal Devecioğlu olmak üzere, Prof. Dr. M. Ali Taş, Prof. Dr. Kenan Haspolat, Doç. Dr. Metin Kılıç, Doç. Dr. Zelal Bircan, Doç. Dr. Aydın Ece, Doç. Dr. Murat Söker, Doç. Dr. Fuat Gürkan, Doç. Dr. Ahmet Yaramış, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kervancıoğlu, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Boşnak, Yrd. Doç. Dr. Bünyamin Dikici ve Yrd. Doç. Dr. Fatma Çelik'e şükran ve teşekkürlerimi sunarım. Tezimin istatistiksel değerlendirmesini yapmamda her türlü destek ve yardımını esirgemeyen Prof. Dr. M. Yusuf Çelik'e ve eğitimim boyunca birlikte çalıştığım başta asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm klinik çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca bana her türlü desteği büyük bir özveriyle sağlayan anne ve babama saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Osman Akdeniz

Şubat 2002

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD.....	35
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA.....	51
SONUÇLAR.....	59
ÖZET.....	61
SUMMARY.....	62
KAYNAKLAR.....	63

GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperbilirubinemi sebep olduğu ölümler ve ciddi sekeller nedeniyle ve erken tanınıp tedavi edildiği zaman bu sonuçların engellenebilir olmasından dolayı uzun yıllar olduğu gibi günümüzde de önemini korumaktadır (1,2).

Yenidoğan döneminde nispeten sık görülen hiperbilirubinemilerin korkulan sonucu olan kernikterüs vakalarının %50'si daha yenidoğan döneminde kaybedilir. Yine bu hastalardan hayatta kalanların bir kısmının uzun dönem takiplerinde ciddi nörolojik sekellere rastlanmaktadır. Konunun önemi ölçüsünde uzun yıllar yapılan tüm çalışmalara rağmen bilirubinin oluşumu, toksisitesi, tanı ve tedavisiyle ilgili tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Özellikle hiperbilirubineminin uzun dönem prognozla ilişkili özellikleri henüz netlik kazanmış değildir (3,4).

Hiperbilirubinemi etyolojisi ve ilişkili olarak tanı ve tedavisinin bölgesel farklılıklar gösterdiği iyi bilinmektedir. Bu nedenle bazı yazarlar epidemiyolojik, sosyolojik ve sağlık hizmetini dağıtımındaki ülkelerarası farklılıkları yeterli yansıtmamasından dolayı bazı hastaların anlamlı riske maruz kalmasına yol açacağından, tek bir tedavi rehberinin tüm ülkelere uygulanmasına karşı çıkmaktadırlar. Bu yazarlar değişik coğrafi bölgelerden yapılacak çalışmaların ışıktutacağı farklı tedavi rehberlerinin hazırlanması görüşünde birleşmektedirler. Böylece daha geniş bir kitleye ve daha pratik yaklaşımlar yapılabileceği düşünülmektedir (5).

Biz de bu çalışmamızda hasta grubumuzdaki öncelikleri belirlemek için Ağustos 2000-Temmuz 2001 tarihleri arasındaki bir yıllık sürede yenidoğan sarılığı tanısı alıp, hastanemiz çocuk kliniğine yatarak takip ve tedavisi yapılan 226 hastayı retrospektif olarak inceleyip; etyoloji, klinik gidiş, prognoz, tedavi yöntemlerinin etkinliği ve komplikasyonlar açısından değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Sarılık, hemoglobinin hem parçasının yıkım ürünü olarak yapılan ve dolaşımdan karaciğer tarafından temizlenen bilirubinin plazma düzeyinin cilt ve sklerayı sarıya boyayacak kadar yükselmesi olarak tanımlanır. Erişkinlerde serum bilirubin düzeyi 2mg/dl'den fazla olması durumunda sarılık farkedilirken, yenidoğanlarda damarsal dağılım özelliği nedeniyle 5-7mg/dl'nin üzerindeki serum bilirubin değerlerinde sarılık gözle görünür hale gelir (2,6,7).

BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Bilirubinin %75'i dolaşımdaki eritrositlerin yıkımından, %25'i ise yetersiz eritropoez ile hemoproteinlerin (myoglobulin, sitokrom, katalaz, siklooksijenaz, guanilsiklaz, nitrik oksit sentaz ve peroksidaz v.b.) parçalanmasıyla ortaya çıkan hemin katabolizması sonucu oluşur (8-10).

Eritrositlerin dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retiküloendotelial (RE) hücreler tarafından parçalanmaları sonucunda ortaya çıkan hemoglobin, hem ve globin şeklinde katalize edilir. Globin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken; hem, bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar (11,12).

Hem (protoporfirin IX) ortasında demir bulunan bir siklik tetrapirrol halkası şeklindedir. Hemin parçalanmasındaki ilk enzimatik basamakta, redükte nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH), sitokrom c redüktaz ve hem oksijenazdan oluşan mikrozomal enzim sisteminin katalize ettiği reaksiyonlar sonucunda biliverdin IXa'ya dönüşüm gerçekleşir. Bu dönüşümde siklik molekül yapısı çoğunlukla alfa, nadiren de beta, gamma ve delta karbonlarından açılarak, lineer tetrapirrol (biliverdin) halini alır. Reaksiyon sonucunda demir ve karbonmonoksit açığa çıkar. Açığa çıkan demirin büyük kısmı demir bağlayıcı proteinlere (transferrin) bağlanırken, bir kısmı da yeniden hem sentezine girer; karbonmonoksit ise değiştirilmeden akciğerlerle atılır. Başka endojen olaylarla da karbonmonoksit oluşabilirse de, bunların miktarlarının azlığından dolayı ekspirasyon havasındaki karbonmonoksit ölçülmesiyle hem yıkımı, dolayısıyla bilirubin üretim hızıyla ilgili doğru bilgi edinilebilir (8,11-13).

Mikrozomal hem oksijenaz aktivitesi, dalakta en fazla olmak üzere, karaciğer makrofajlarında (Kupfer hücreleri), hepatositlerde, kemik iliğinde, proksimal renal tübül hücrelerinde, makrofajlarda ve koroid pleksusta saptanmıştır (9,11,12). Hem yükü arttıkça enzimin aktivitesi de artar. Kalay ve çinko protoporfirin gibi metalloporfirinler ise hem oksijenazı inhibe ederler. Buradan hareketle hiperbilirubinemi tedavisinde metalloporfirinler kullanılmıştır (9,14).

Bilirubin sentezinde ikinci adım, sitozolik NADPH bağımlı biliverdin redüktaz enzimi katalizörlüğünde gerçekleşir ve biliverdin bilirubin haline indirgenir. Reaksiyonda biliverdin yapısındaki sıkı bir bağ olan santral methen bağına ikinci hidrojen eklenerek bu bölge daha kolay oynar bir hale getirilir. Molekülün bu noktasından katlanabilmesi bilirubin molekülünün suda erimeme özelliğine yol açar. Biliverdin redüktaz enzimi yüksek hem oksijenaz aktivitesi bulunan dokularda fazla miktarda olduğundan biliverdin hemen bilirubine dönüştürülür ve serumda veya safrada pek bulunmaz (8,11,12).

Suda çözünebilir, dolayısıyla karaciğer ve böbreklerden kolayca atılabilecek, üstelik toksik olmayan bir madde olan biliverdinin nasıl olupta taşınması ve işlenmesi zor, hem de toksik olabilen bir maddeye çevrildiği tam olarak anlaşılamamıştır. Bunun bazı sebeplerinin olabileceği düşünülmüştür. İntrauterin dönemde yağda eriyebilen bilirubinin transplasental transportunun mümkünken, biliverdinin plasenta tarafından uzaklaştırılamaması sonucu birikmesinin fetusta toksik hem metabolitlerinin artmasına yol açabileceği veya son yıllarda yapılan çalışmalarda bilirubinin antioksidan etkisi nedeniyle membran lipidlerinin peroksidasyonunu önleyebileceği, antioksidan sistemleri henüz gelişmemiş olan yenidoğanlarda bu etkinin çok daha fazla olabileceği öne sürülmüştür(12,15,16).

Erişkinde günde 3-4 mg/kg bilirubin üretimi varken sağlıklı term bir yenidoğan bebekte ise günde 8-10mg/kg bilirubin yapımı gerçekleşir. Yenidoğanda dolaşımdaki eritrosit kitlesinin fazla ve ortalama eritrosit yaşam süresinin 60-90 gün gibi kısa olması artmış bilirubin yapımının nedenidir (3,11,12).

Retiküloendotelial sistemde oluşan konjuge olmamış bilirubin buradan ayrılarak dolaşıma geçer. Unkonjuge bilirubin suda erimediği için plazmada transportu ancak bir taşıyıcıya bağlanarak mümkün olur. Bu molekül albumin ve alfa fetoproteindir

(AFP). Unkonjuge bilirubini asıl taşıyan molekül albumindir. Bir molekül insan albumini enaz iki molekül bilirubin bağlar ve bu bağlanma bilirubinin plazmadaki erirliğini arttırarak biyolojik membranlardan geçişi engeller. Albumin üzerinde yüksek bağlanma afinitesi olan hidrofobik özellikte bir bölge vardır ki buraya bilirubin molekülü çok sıkı bağlanır ve hidrofilik anyonlar ile 6-10 arasındaki pH değişiklikleri buradan olan bağlanmayı etkilemez. Bir de daha düşük afiniteli sekonder bağlanma bölgeleri üzerinden kolayca ayrılabilen bağlarla, bilirubin molekülü albumine bağlanarak taşınır. Pratikte bir molekül albuminin bir molekül bilirubinle sıkı bir şekilde bağlandığı söylenebilir. Böylece 1 gram albumin bu yüksek afiniteli bölgeleri ile 8,3 mg bilirubin bağlar (3,12).

Ancak, ortamda bağlanmayı engelleyen ve bilirubinle kompetisyona giren pH düşüklüğü, uzun zincirli yağ asitleri, sülfonamidler, bazı antibiyotikler (penisilinler, oksasilin, sefalotin rifampicin, seftriakson gibi), analjezikler, antienflamatuarlar, diüretikler (furasemid, klortiazid), radyoğrafik kontrast maddeler, heparin gibi maddelerin bulunması veya albumin bağlanma bölgelerinin konfigürasyonunun değişmesi bağlanma miktarını azaltır. Böylece artan serbest bilirubin; kan-beyin bariyeri, karaciğer sinüzoidal membranı gibi biyolojik membranlardan geçebilen ve kernikterus oluşumundan sorumlu olan biyolojik formdur (1,12,17).

Konjuge bilirubin de afinitesi unkonjuge bilirubine göre düşük olmakla birlikte, plazmada albumine bağlı olarak taşınır. Son yıllarda hepatit ve kolestatik sarılıklarda hastalığın süresinin uzunluğuyla ilişkili olarak bulunan, high performance liquid chromatography (HPLC) tekniğiyle ortaya konan ve diazo boyasıyla direk reaksiyon veren, albumine çok sıkı kovalent bağla bağlı, delta bilirubin veya biliprotein olarak adlandırılan bir çeşit bilirubin tanımlanmıştır. Delta bilirubin albumine bağlı olduğu için biyolojik membranları geçemez ve toksik değildir; ancak albumin bağlanma bölgelerini bloke etmek suretiyle unkonjuge bilirubinin serbest ve toksik biçiminin artmasına sebep olur (12,17).

Eritrositler ve lipoproteinlerde bilirubin transportunda rol oynayabilir. Ancak albumine göre afinitelerinin çok düşük olması nedeniyle bu şekil taşınma ancak albumin düzeyi düşük veya bilirubin düzeyi fazla olduğunda sözkonusu olur (11,12).

Karaciğere gelen albumine bağlı bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Unkonjuge bilirubinin hepatosit

içine alınışının, enerji gerektirmeyen, kolaylaştırılmış diffüzyon şeklinde olduğu düşünülmektedir. Bu diffüzyon iki yönlüdür ve hepatositte plasmaya reaksiyona girmemiş bilirubin akışı da mevcuttur. Crigler-Najar ve Gilbert sendromu gibi unkonjuge hiperbilirubinemi hallerinde, bilirubinin hepatik alımı normalken plasmaya geri dönüşün arttığı saptanmıştır (12,17,18).

Hepatosite alınan bilirubin ligandin veya Y protein adı verilen intrasellüler reseptöre bağlanarak düz endoplasmik retikuluma taşınır. Hepatosit içinde daha az miktarda bulunan bir diğer reseptör olan Z proteininin bilirubin afinitesi, zayıftır. Fenobarbital uygulaması ligandin konsantrasyonunu dolayısıyla intrasellüler bilirubin bağlanmasını artırır. Yenidoğanlardaki ligandin düzeyi, erişkinlere nazaran düşüktür ancak bu düşüklüğün klinik önemi bilinmemektedir (9,12,17,18).

Düz endoplasmik retikuluma gelen bilirubin, uridildifosfat glukronil transferaz (UDPGT) enzimi yardımıyla suda eriyen iki glukronil grubunun eklenmesiyle mono ve diglukronid şekline dönüşür. İnsanlarda safradaki konjuge bilirubinin yaklaşık %80'i diglukronid formudur. Yenidoğanlarda UDPGT düzeyleri düşüktür, ancak doğumdan sonra term veya preterm olmasına bakılmaksızın tüm yenidoğanlarda enzim aktivitesi hızla artarak 1-2 hafta içinde erişkin düzeyine ulaşır (9,12,18,19).

Glukronidle konjugasyon, bilirubin atılımının %90'nını oluşturur. Kalan bilirubin ise glukoz, ksiloz, taurin gibi başka maddelerle konjuge olarak veya oksidasyon, hidroksilasyon veya redüksiyon reaksiyonlarına girerek suda erir hale gelir ve atılır (9).

Üridildifosfat glukronil transferazın total glukronidasyon kapasitesi karaciğerin bilirubin yükünün yüz katıdır. Bu nedenle enzim aktivitesi ancak %1'e indiği zaman unkonjuge bilirubin retansiyonu olur. Bu durumun klinik örnekleri Crigler-Najar ve yenidoğanın fizyolojik sınırlarıdır (12,18).

Konjuge edilen bilirubin kanaliküler membrandan bir taşıyıcı yardımı ile safra içine atılır. Safra yollarındaki bilirubin konsantrasyonu hepatosit stoplazmasının yaklaşık yüz katı kadardır ve safraya bilirubin atılımına karşı büyük bir konsantrasyon gradyenti vardır. Bu nedenle atılım enerji gerektiren bir olaydır (9).

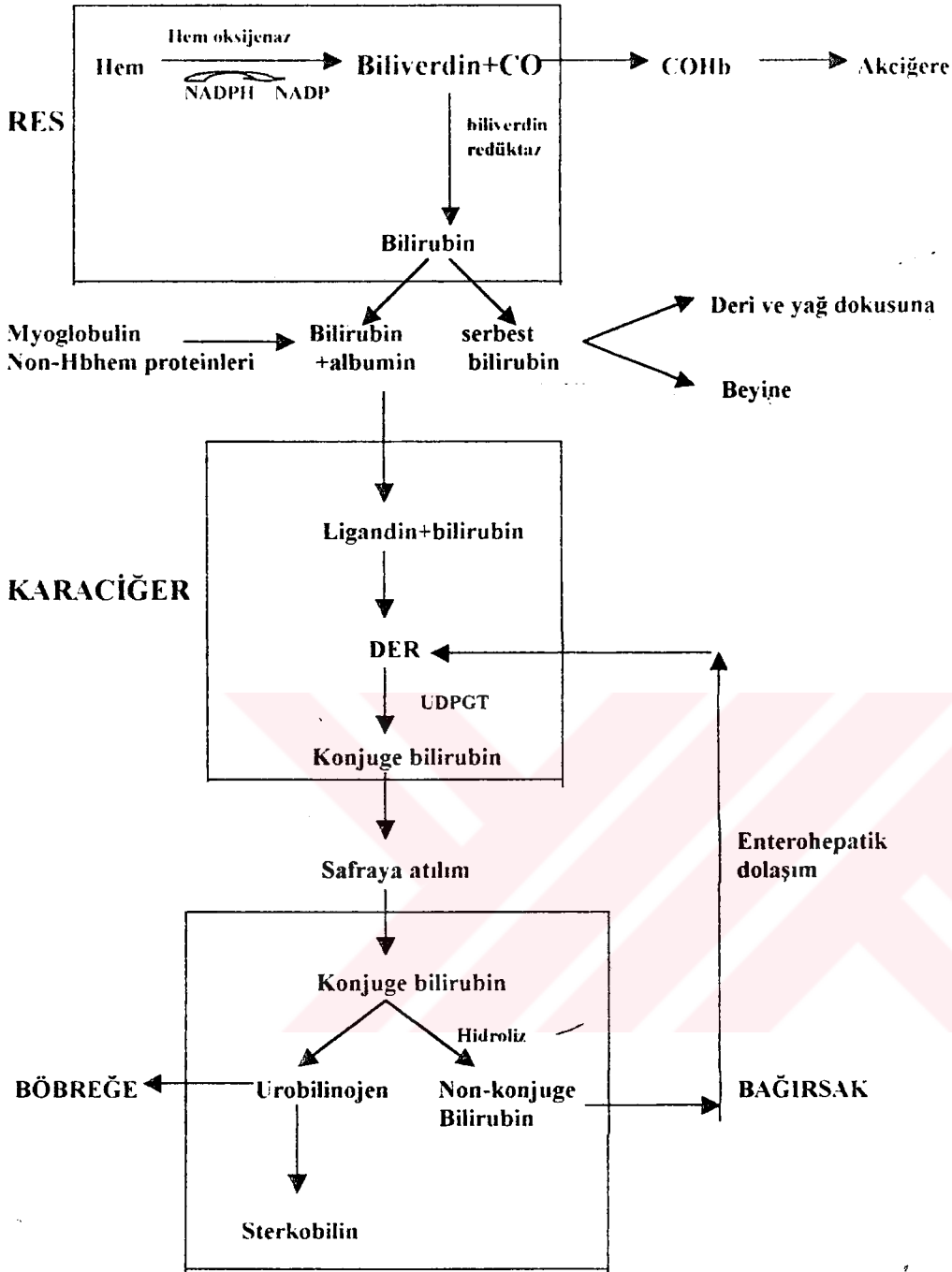
Konjuge bilirubinin ekskresyonu, bilirubin metabolizmasının hız belirleyici kısmıdır. Tm (maximal secretory time), hepatik alım hızından da konjugasyon hızından da daha düşüktür. Klinikte artmış bilirubin yapımı hallerinde (Rh uygunsuzluğu gibi),

ekskresyon kapasitesindeki fizyolojik kısıtlanma nedeniyle orta derecede direkt bilirubin artışı (genellikle 2mg/dl'yi geçmez) görülebilir (12,18).

Kolestazis safra formasyonu veya atılımındaki azalma sonucunda, safrayı oluşturan ürünlerin retansiyonu ve plazmada artması şeklinde tanımlanır. Böyle hallerde konjuge bilirubin yanında, safra asitleri, kolesterol ve fosfolipidler de artar. Oysa, yalnızca bilirubin ekskresyonunun bozulduğu durumlarda (örneğin Dubin Johnson sendromu), sadece konjuge bilirubin artarken serum safra tuzları normal bulunur (12,18).

Karaciğerden safra yoluyla duodenuma atılan bilirubinin monoglukronid ve diglukronid formları stabil moleküller olmadığı için barsaktaki alkali ortamda nonenzimatik olarak; başlangıçta yenidoğanlarda mukozal bir enzim olarak bulunan, sonraları bakterilerce oluşturulan beta glukronidaz ile enzimatik olarak hidrolize edilip kolayca unkonjuge bilirubin haline dönüşebilir. Oluşan unkonjuge bilirubin intestinal lümeninden muhtemelen pasif mekanizmayla emilip portal dolaşım ile tekrar karaciğere gelir ve zaten tam matür olmayan karaciğerin bilirubin yükünü artırır. İntestinal muhtevada fazla bilirubin olması, intestinal floranın tam oluşmayıp kolon bakterilerince ürobilinojene dönüşmenin yeterli olmayışı, fetal hayatta çok olan mukozal beta glukronidazın, yenidoğan döneminde de bir müddet aktivitesini sürdürmesi ve üst intestinal pH yüksekliği nedeniyle hidrolizin olması yenidoğanlarda enterohepatik sirkülasyonu arttıran nedenlerdir (9,12).

Distal barsak segmentlerine gelen bilirubin, burada özellikle Clostridium perfringens ve E.Coli gibi bakteriler tarafından bir dizi hidroksilasyon-redüksiyon işlemleriyle ürobilinoidlere (redükte oldukları düzeye göre ürobilin, ürobilinojen, sterkobilinojen, sterkobilin) dönüştürülür. Bunların da %20 gibi az bir kısmı geri emilip enterohepatik sirkülasyonla, yeniden işlenip ekskrete edilmek üzere karaciğere gelir. Bilirubin metabolizması şekil 1'de özetlenmiştir (9).



Şekil 1. Bilirubin metabolizması

BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ

Konjuge olmayan bilirubinin bazı durumlarda beyin hücrelerine geçebileceği ve bunun nöronal disfonksiyon ve ölümle ilişkisinin tanınması, belirgin hiperbilirubinemili yenidoğanların dikkatle izlenerek tedavi edilme nedenlerini oluşturur(20). Kesin bilimsel veriler tersini gösterinceye dek hiperbilirubinemi geçici hafif ensefalopatiden nöronal nekroza bağlı kalıcı ağır nörolojik bozukluğa kadar uzanan yelpazesi olan bir durum olarak kabul edilmelidir (4).

Bilirubinin nöronal hasarın mikroskopik bulgusu olmadan da beyin yapılarını sarıya boyayabileceğinin gösterilmesine kadar “kernikterus” ve “bilirubin ensefalopatisi” terimleri birbirlerinin yerine kullanılıyordu. Oysa kernikterus nedeniyle gelişen bilirubin ensefalopatisi akut ve kronik klinik tabloyu tanımlarken, patolojik bir terim olan kernikterus ise karakteristik yerleşimli boyanma ve nöronal hasarın nöropatolojik bulgularını yansıtır (21,22).

Fizyopatoloji: Beyine her maddenin geçişine izin vermeyen bir kan beyin bariyerinin varlığı uzun zamandan beridir bilinmektedir. Daha sonra yapılan çalışmalar kan-beyin bariyerinin küçük molekül ve iyonların serbestçe girip çıkmasına engel olan ve aralarında “tight junction” bulunan endotel hücrelerinden oluştuğunu göstermiştir. Bu endotel tabakası etrafında kapiller duvarın gücünü arttıran bir iskelet görevi gören bazal membran ve onun çevresinde de beyin kapiller endotel hücrelerinin bu şekilde farklılaşmasında rol aldığı düşünülen astrositler bulunur (23).

Yenidoğanlarda kan-beyin bariyerinin immatürasyonu halen tartışmalıdır. Bununla birlikte pretermelerde bazı maddelere karşı geçirgenliğin daha fazla olduğu ileri sürülmektedir. İntakt bir kan-beyin bariyerini esas olarak geçen ve toksik etki gösteren serbest bilirubindir. Öte yandan endotel hücrelerinin harabiyetiyle bozulan kan-beyin bariyeri, albumine bağlı bilirubinin de beyine geçişine olanak tanır. Hipoksi, hiperkarbi, hiperosmolar madde enjeksiyonu, ağır asidoz, konvülziyonlar, sepsis, menenjit, hipertansiyon, prematürlerdeki intrakranial kanamalar kan-beyin bariyerinde fonksiyon bozukluğuna yol açan olaylardır (8,9,23).

Bilirubin kan-beyin bariyerini üç durumda geçmektedir. 1) Normalde çok az miktarda bulunan serbest bilirubinin geçmesi: Bu miktar serum bilirubin düzeyi

albuminin total bağlama kapasitesini aştığı durumlarda artar (Bir miktar bilirubin eritrosit ve dokulara bağlansa da bunun klinik önemi yoktur). 2) Albumine bağlanmasının azalması ile serbest bilirubinin artması; bilirubinin albumine bağlanmasını bozan ilaçlar veya metabolik durumlarda önem kazanır. 3) Kan-beyin bariyerinin bozulması ile albumine bağlı bilirubinin beyine geçmesi (8,23).

Beyine geçen bilirubin özellikle bazal ganglionlar, globus pallidus, hipocampus ve bazen cerebellumda birikir. Özellikle fatal olgularda meningeal ve kortikal yüzeylerin de bilirubinle hafifçe lekелendiğı gözlenmiştir. Bilirubinin bu dağılım paterninin sebebi bilinmemekle birlikte bu bölgelerin vaskülaritesi ve lipid yapısı bilirubinin taşınması, alınması ve bağlanmasını etkileyebilir (9,19).

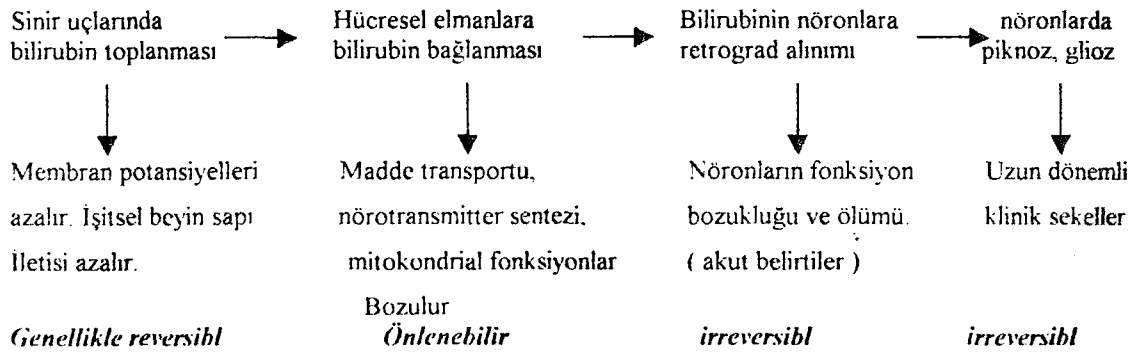
Bilirubinin dokulardaki toksik etkisi çeşitli enzimlerin reseptör bölgelerine bağlanarak ortaya çıkar. İn vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda bilirubinin mitokondri disfonksiyonuna yolaçtığı ve mitokondri ömrünü kısalttığı, oksidatif fosforilasyonu bozduğu ve ATP sentezini azalttığı, sodyum-potasyum değişimine engel olarak hücre içinde su ve sodyum tutulumuna sebep olduğu, eksojen siklik adenosin monofosfata cevabı, protein kinaz ve sinaptozon 1'in fosforilasyonunu, hücre içinde glikojen depolanmasını, tirozin alımı ve dopamin sentezini, membran potansiyellerinin azalmasıyla nöronlar arası iletiyi azalttığı gösterilmiştir. Kernikterusun histopatolojik bulguları ise: aksonal şişme, nöronlarda vakuolizasyon ve nöronlar arası mesafenin artmasıdır(8,9,23-25). İmmatür ratlarda yapılan bir çalışmada laktat düzeyinde artış, hücre glukoz düzeyinde azalma ve serebral glikoz metabolizmasının hasarıyla hiperbilirubinemi asosiye bulunmuştur (26). Değişik beyin bölgelerinin fonksiyonel bulguları farklı olduğu gibi nöronların bilirubine karşı duyarlılıkları da gestasyonel yaşa ve postnatal yaşa bağlı olarak farklılıklar gösterir. Örneğin; çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde klasik kernikterus semptomları görülmez (9,19).

Klinik Görünüm: Klinik tabloyu tanımlamak için değişik terimler kullanılmıştır. **Kernikterus:** Geriye dönüşümsüz beyin hasarı olarak bilinir. Bununla beraber, klinik gözlemler bilirubin toksisitesinin geçici veya geriye dönüşümlü de olabileceğini göstermektedir. Yükselen bilirubin düzeyiyle artan letarji, kan değişim

sonrası düzelmekte. beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerde meydana gelen değişiklikler bilirubin düzeylerinin düşmesiyle hızla geriye dönebilmektedir (27).

Akut bilirubin ensefalopatisi: Üç evreden oluşur. İlk hafta içerisinde görülen birinci evrede bebek letarjik ve hipotoniktir, emmesi zayıftır ve konvülsiyonları vardır. Bu bulgular nonspesifik olmakla beraber varlığında, bilirubin ensefalopatisi düşünülmelidir. İlk haftanın sonuna doğru, ikinci evre görülür. Bebekte hipertoni (retrokollis, opustotonus), tiz sesle ağlama, ateş ve konvülsiyon olur. Moro refleksi kaybolur. Rijidite, yukarı bakış paralizisi, solunum düzensizliği, pulmoner ve gastrik kanamalar terminal belirtilerdir. Bu belirtilerin görüldüğü bebeklerin %50'si ölür. Üçüncü evrede hipertoni geriler ve hastanın iyileşiyor olduğu izlenimi alınır (4,8,9). İkinci evrede hipertoni gelişenlerde kronik postkernikterik ensefalopati gelişir; ancak tersi doğru değildir. Kronik postkernikterik ensefalopatisi olanların %10'unda yenidoğan döneminde hiç bulgu olmadığı veya minimal olduğu gösterilmiştir (28).

Kronik bilirubin ensefalopatisi: Hiperbilirubineminin uzun dönem sekellerinin bulunduğu klinik tabloyu ifade eder. Kronik ensefalopatinin klasik sekele tetradı ekstrapiramidal bozukluklar, sensorinöral işitme kaybı, bakış anormallikleri, diş minesini hipoplazisidir. Mental retardasyon daha az sıklıkla görülür (4,8). Uzun dönem prognozla ilişkili faktörler bu konudaki yoğun çalışmalara rağmen net değildir. Bilirubin toksisitesinin fizyopatolojisi şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. Bilirubin toksisitesinin fizyopatolojisi

YENİDOĞAN SARILIKLARINA YAKLAŞIM

ETYOLOJİ:

A)-FİZYOLOJİK SARILIK: Erişkindeki normal bilirubin değerleri dikkate alınacak olursa yenidoğan bebeklerin %97'sinde serum bilirubin değerleri normalden yüksektir. Fizyolojik sarılık normal gelişimle bağlantılı bir olaydır, benignidir, kendini sınırlar ve tedavi gerektirmez. Zamanında doğan, cord bilirubin düzeyi 1,5mg/dl veya daha düşük olan, diğer açılardan sağlıklı bebeklerde bilirubin düzeyi yükselerek 3-4. günlerde ortalama 6-8mg/dl'lik pik düzeylere ulaşır ve daha sonra düşerek normal seviyelere iner. İnsanlarda fizyolojik sarılığın seyri 2 faz halinde incelenir. Genellikle faz I ilk üç günde pik değerine ulaşan, beşinci güne kadar bilirubinin azaldığı dönemi kapsar. Bu dönemden sonra bilirubinin iki hafta kadar 2mg/dl civarında sabit kaldığı dönem faz II olarak adlandırılır. Faz I fazla miktarda olan bilirubin yapımının konjugasyon eksikliği ile birlikte olması nedeniyle görülür. Faz II fizyolojik sarılığın mekanizması ise daha az bilinmekle birlikte, ligandin eksikliğine bağlı olarak bilirubinin karaciğere alınmasındaki gecikme ve enterohepatik sirkülasyondaki artışın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde, formula ile beslenen bebeklere göre faz I ve özellikle faz II çok daha uzamaktadır. Zamanında doğan bebeklerde fizyolojik üst sınır 12,9mg/dl'dir. Prematür yenidoğanlarda ise bilirubin 5-7. günlerde ortalama 10-12mg/dl'lik pik düzeylerine erişir ve takiben düşer. Prematür bebeklerde fizyolojik üst sınır 15mg/dl'dir. Yenidoğanlarda görülen bu sarılık tablosuna fizyolojik hiperbilirubinemi adı verilir (1,6,7,19,29).

Fizyolojik Hiperbilirubinemi Mekanizmaları:

A.Karaciğerde artmış bilirubin yükü

1. Erişkinlere kıyasla yenidoğanlarda kilo başına düşen eritrosit volümü yüksektir.
2. Erişkinlerde eritrosit ömrü 120, fetal eritrositlerde 70-90 gündür.
3. Enterohepatik dolaşımda artma
4. Erken işaretlenmiş bilirubinde artma

B.Bilirubinin plazmadan karaciğere yetersiz alınımı

1. Azalmış Y proteini ve intrasellüler bilirubinin Y proteinine bağlanmasındaki azlık

- 2.Y ve Z proteinlerinin diğer anyonlarla bağlanması
- 3.İlk 48-72 saatte yetersiz kalori alımı

C.Bilirubinin yetersiz konjugasyonu

- 1.UDP glukuronil transferaz aktivitelerinde azalma
- 2.UDP glikoz dehidrogenaz aktivitesinde azalma

D.Bilirubin atılımında azalma

Oluşum mekanizmaları ve epidemiyolojisini verdiğimiz fizyolojik sarılığın tanı kriterleri şunlardır:

- 1-Sarılığın ilk 24 saatten sonra başlaması
- 2-Total bilirubinin günlük artış hızının 5mg/dl'den fazla olmaması
- 3-Total bilirubin düzeyinin miadındaki bebeklerde 12,9mg/dl'yi, prematüre bebeklerde 15mg/dl'yi geçmemesi
- 4-Direkt bilirubin düzeyinin 1,5-2mg/dl'yi geçmemesi
- 5-Sarılığın miadındaki bebekte bir haftadan, prematüre bebekte iki haftadan uzun sürmemesi.

Hiperbilirubinemi etyolojisinde yukarıda saydığımız nedenlerin yanında sarılığın şiddet ve süresiyle ilgili bazı faktörler de rol oynamaktadır. Bu risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Yenidoğan sarılığının epidemiyolojisi

Faktörler	Serum bilirubin düzeyine etkileri		
	Arttıranlar	Azaltanlar	Etkisi olmayan
İrk	Doğu Asyalı Amerikan Yerlisi Yunanlı	Afro-Amerikan	
Genetik veya Ailesel	Daha önce sarılıklı doğum		
Maternal	Primipar(?) Yaşlı anne Diabet Hipertansiyon Oral kontraseptif İlk trimester kanamaları Zn düzeyinde azalma	Sigara	
Anneye Uygulanan İlaç	Oksitosin Diazepam Epidural anestezi Prometazin	Fenobarbital Meperidin Rezerpin Aspirin Kloralhidrat Eroin Fenitoin Alkol Antipirin	Betaadrenerjik ajanlar
Gebelik ve Doğum	Erken membran Ruptürü Forceps Vakum Makadi doğum		Fetal distres Düşük APGAR

Bebek	DDAB(Düşük doğum ağırlıklı bebek) Prematürite Erkek cins Gecikmiş kordon klemp Yüksek kordon bilirubin düzeyi Gecikmiş mekonyum pasajı Anne sütü Az kalori alımı Kilo kaybı Düşük serum Mg ve Zn düzeyi
Bebeğe Verilen İlaçlar	Kloralhidrat
Diğer	Yüksek rakım



B)-PATOLOJİK SARILIK

Hiperbilirubinemi, fizyolojik olarak değerlendirilmez ise patolojik olarak adlandırılır; ancak bilirubin düzeyleri 12,9mg/dl üzerinde olan bebeklerin yarıdan fazlasında herhangi bir neden saptanamaz ve bu sarılıklar fizyolojik sarılığın abartılı formları olarak kabul edilebilir (9,19). Diğer non-konjuge hiperbilirubinemi nedenlerini iki grupta incelemek mümkündür.

1.Bilirubin yapımında artışa neden olan durumlar

2.Bilirubin atılımında azalmaya neden olan durumlar

Yenidoğan döneminde eritrosit yıkımına ve dolayısıyla bilirubin artışına yolaçan en önemli nedenler, kan grubu uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalıklardır (9).

1.Bilirubin artmış yapımı

A.Hemolitik hastalıklar

Yenidoğanlarda hemolitik hastalıklara bağlı sarılıklara tanı konulması acil tedavi yaklaşımları açısından önemlidir. Hiperbilirubineminin hemolitik hastalığa bağlı olduğunu düşündüren bulgular şunlardır.

1. Yaşamın ilk 24 saatinde ortaya çıkması ve/veya bilirubin 5mg dl/günden daha hızlı yükselmesi

2.Hemoglobin düzeyinin hızla düşmesi

3.Eritrosit yapımında artma göstergeleri

4.Eritrosit morfolojisinde değişiklikler

5.Hemoglobinüri

Yaşamın ilk 24 saatinde sarılık gözlenen bir bebekte anemi, retikülositoz olması ve periferik yaymada hemoliz bulgularının saptanması hemolitik hastalığı düşündürmelidir (7).

Yenidoğanda patolojik indirekt hiperbilirubinemi yapan nedenler Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2 Yenidoğanda Patolojik İndirekt Hiperbilirubinemi Yapan Nedenler

- 1- Fetomaternal kan grubu uyumsuzlukları
 - a- Rh
 - b- ABO
 - c- Diğer
- 2- Herediter sferositoz
- 3- Eritrosit enzim eksiklikleri
 - a- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
 - b- Pirüvat kinaz
 - c- Diğer eritrosit enzimleri
- 4- Orak hücreli anemi
- 5- Talassemi
- 6- VitaminK₃, nitrofurantoin, sülfonamidler, antimalaryal ilaçlar, penisilin verilmesi
- 7- Polisitemi
 - a- Göbek kordonunun geç kapatılması
 - b- Anneden çocuğa kan geçmesi
 - c- Fetustan fetusa kan geçmesi
- 8- Kapalı kanamalar
 - a- Sefal hematoma
 - b- İntra kranial kanama
 - c- Ciltte ekimozlar
- 9- Konjenital veya neonatal enfeksiyonlar
 - a- Bakterial (sepsis)*
 - b- TORCH kompleksi
- 10-Kalıtsal Glukronil transferaz enzim eksikliği
 - a- Tipl (Crigler-Najar sendromu)
 - b- Tipl (Arias sendromu)
- 11-Metabolik bozukluklar
 - a- Anne sütüne bağlı sarılık
 - b- Galaktozemi*
 - c- Familial sarılık
 - d- Kalıtsal fruktoz intoleransı
 - e- Tirozinemi*
 - f- Hipotiroidi
 - g- Hipermetionemi*
 - h- Lucey-Driscoll sendromu
 - i- Diabetik anne çocuğu
- 12-Enterohepatik dolaşımın artması
 - a- Kan yutulması
 - b- Pilon stenozu
 - c- Barsak stenozu veya yokluğu
 - d- Mekonyum ileusu
 - e- Konjenital aganglionik megakolon
 - f- Anüler pankreas
 - g- Hipoperistaltizm
- 13- Diğer nedenler
 - a- Kistik fibrozis
 - b- Alfa-1 antitripsin eksikliği
 - c- Prematürel
 - d- Total parenteral beslenme
 - e- Rotor hastalığı
 - f- Gilbert sendromu
 - g- Dubin-Johnson sendromu
 - h- Hipopituitarizm*

*Direkt bilirubinde de yükselme görülür.

1.İzoimmun Hemolitik Hastalık

Anne dolaşımına geçen fetal eritrositlerin annede izoimmunizasyona neden olması sonucu oluşan IgG yapısındaki antikorların plasentadan geçerek fetal eritrositlerin parçalanmasına neden olması yenidoğanda hemolitik hastalığın temelini oluşturur. Hemoliz genelde ekstrasvasküler alanda olur. Ancak annenin ürettiği antikor miktarı arttıkça bir miktar hemolizin intravasküler alanda da gerçekleştiği görülür. Eritrosit antijenleri genetik olarak belirlenen glikoproteinlerdir. Kan grubu O olan bir kişide antijenik yapısı A ve B substanslarına benzeyen bakteriyal glikoproteinler tarafından yapımı başlatılan anti A ve anti B antikorları oluşur. Bunlara doğal antikorlar denir. Doğal antikorların çoğu IgM yapısında antikorlar olduğundan plasentayı geçemezler. IgG yapısında olanlar ise plasentayı geçerek hemolize neden olurlar. İzoimmunizasyonun ensık sebebi anne ile bebek arasındaki ABO uyumsuzluğu ve annenin Rh duyarlanmasıdır (7,19,30,31).

Rh Uyuşmazlığı

ABO sisteminden sonra en önemli kan grubu sistemi Rh sistemidir. Rh sisteminde 40 tan fazla antijen tanımlanmış olmasına karşın sadece 5 tanesi yaygın olarak kullanılmaktadır (D,C,c,E,e). Bu antijenler ile ilgili genler 1 numaralı kromozomun kısa kolunda yerleşiktir. Hemolitik hastalığa yol açan Cw, Cx, Du gibi çeşitli varyantları belirlenmiştir. Yenidoğanın hemolitik hastalığı vakalarının %30-35 i Rh uyumsuzluğu sonucu oluşur (7,9,31,32).

Rh-pozitif terimi D antijeninin varlığını gösterir. ‘Küçük d’ insan eritrositlerinde antijen olarak bulunmadığı için Rh(D) için heterozigotluğu tayin etmek oldukça zordur(33). Bu durum anne Rh-negatif, baba Rh-pozitif olduğunda özel bir önem taşır. Rh-pozitif bireylerin %58 inin heterozigot, %42 sinin homozigot olduğu bilinir (34).

Rh antijen negatifliği her toplumda farklı bir dağılım gösterir. Bask’larda Rh antijen negatifliği %34 oranında tespit edilirken Çin’lilerde ve Japon’larda hemen hiç görülmez. Beyaz Amerika’lılarda bu oran %15, siyah Amerika’lılarda ise %8 dir. Genel bir ifadeyle dünyada %15 oranında Rh antijen negatifliği sözkonusudur (9,33).

İzoimmünizasyon. Rh-negatif annenin Rh-pozitif eritrositlerle ilk kez karşılaşmasıyla olur. Anne kanının fetal eritrositlerle karşılaşması başlıca doğum olayı, düşükler ya da fetomaternal transfüzyonla olur. Maternal sensitizasyonun en sık görülen şekli %50 oranla doğum eylemi sırasında. Gebeliğin birinci trimesterinde %7, ikinci trimesterinde %16 ve üçüncü trimesterinde %15 oranında fetomaternal transfüzyona bağlı sensitizasyon olabilmektedir. Bunların dışında anneye Rh-pozitif kan transfüzyonu, amniyosentez, koryonik villus biyopsisi, kordosentez, ektopik gebelik, sezeryan, plasenta'nın elle çıkarılması, forceps uygulaması, anneye oksitosin verilmesi, abrubsiyo plasenta, plasenta previa ve travma gibi olaylar da anneyi değişik oranlarda sensitize edebilirler. Sensitizasyon için 0,05-0,1ml fetal eritrositin anne dolaşımına geçmesi genellikle yeterli olmaktadır (3).

Rh-pozitif eritrositlerle annenin ilk karşılaşmasında immun cevap genellikle çok yavaş olur. İlk önce IgM yapısındaki antikorlar oluşur. Bunlar büyük molekül yapıları nedeniyle plasentayı geçemediklerinden fetüs üzerinde herhangi bir etkileri olmaz. İlk immun cevaptan sonra ikinci bir kez Rh-pozitif hücrelerle karşılaşıldığı zaman gelişen immun cevap ise çok daha hızlı ve güçlü olup, ortaya çıkan antikorlar plasentayı geçebilecek özelliklere sahip IgG yapısındadır. Fetal dolaşıma geçen 7S yapısındaki IgG tipi antikorlar Rh-pozitif eritrositleri hemolize ederek fetusta anemiye neden olurlar. Hemolitik hastalığın derecesi maternal antikor titresine, eritrosit membranının antikora afinitesine ve fetusun devam eden eritrosit yıkımını kompanse etme kapasitesine bağlıdır(7,33). Yenidoğanın hemolitik hastalığından sorumlu IgG antikorları IgG1 ve IgG3 subgrupundandır. IgG2 ve IgG4 hemolitik hastalıkta rol oynamazlar (34).

Anti-D immünoglobulin uygulamasından önce tüm hamilelerde izoimmünizasyon oranı %0.5-1.0 iken, 1968' de Rh-pozitif bebeği olan Rh-negatif annelere doğumdan sonra ilk 72 saat içerisinde anti-D immünoglobulin uygulamasının rutine girmesiyle sıklık %0.1 lere kadar düşmüştür. Bu uygulama Rh hemolitik hastalığından kaynaklanan ölü doğum ve yenidoğan ölümlerini belirgin olarak azaltmıştır (33).

Rh duyarlanmasına maruz kalan kadınların %5-9'u ilk Rh-pozitif bebek doğumundan sonraki 6 ay içinde antikor geliştirirken, %7-12'sinde duyarlanma olmasına

rağmen antikor gelişimi ikinci Rh-pozitif gebelikte olur. Böylece ABO uygun, birinci Rh-pozitif gebelikten sonra Rh-negatif kadınların yaklaşık %16'sı duyarlanır; ancak büyük bir kısmında (%84) duyarlanma olmamıştır. ABO uyumsuzluğu da eşlik ediyorsa aktive olan hemoliz anne dolaşımında bulunan bütün fetal eritrositleri ortadan kaldıracığından Rh antijeni annenin immün sistemi tarafından hiçbir zaman tanınmayacağı için immün reaksiyonda olmayacaktır. Bu hastalarda Rh izoimmünizasyon riski %16 lardan %1-2 lere kadar azalır (33,34).

Rh-negatif kadınların %1-2 sinde daha ilk Rh-pozitif gebeliğinde, daha önce Rh antijeni ile karşılaşma öyküsü olmamasına rağmen uyumsuzluk görülmüştür. Bu kadınların Rh pozitif annelerden doğdukları yani daha fetal hayattayken duyarlandıkları düşünülür (Büyük anne teorisi) (31).

Klinik olarak bebeklerde sarılıktan ağır hidropsa kadar uzanan değişik bulgu ve belirtiler ortaya çıkar. Anti-D antikorların etkisiyle eritrositlerin yıkılması fetal anemiye bu da daha fazla eritrosit yapımına yol açar. Kemik iliğindeki eritrosit yapımı, yıkımı karşılayamaz hale geldiği zaman başta karaciğer ve dalakta olmak üzere ekstramedüller hematopoez başlar. Ekstramedüller hematopoezde eritrosit matürasyonu tam olmadığı için periferik dolaşıma çekirdekli eritroid seri elemanları geçmeye başlar ve böylece hastalık eritroblastozis fetalis adını alır. Hidrops fetalis gelişen olgularda anemi ile birlikte assit, yaygın ödem, plevral ve perikardiyal effüzyonlar bulunabilir. Fetal dönemde oluşan bilirubin plasenta tarafından temizlendiği için bu bebeklerin doğumdaki bilirubin düzeyi 5mg/dl nin altındadır, ancak ilk yarım saat içinde bilirubin düzeyi hızla yükselebilir. Coombs testi pozitifdir, retikülosit sayısı artmıştır. Ağır eritroblastosis fetaliste, nonkonjuge bilirubinle birlikte konjuge bilirubinde artmış olabilir. Bunun nedeni gelişen konjestif kalp yetmezliğine bağlı gelişen karaciğer konjesyonu, ekstramedüller hematopoezin sinüzoidlere yaptığı bası ve koyulaşmış safra sendromudur. Kord kanındaki bilirubin ve hemoglobin düzeyiyle hastalığın şiddeti arasında paralellik vardır (9,33).

Rh duyarlı gebeliklerde annenin daha önceki öyküsünde Rh uyumsuzluğuna bağlı ölü doğum veya etkilenmiş bebek öyküsü varsa, ya da annede bakılan antikor titresi 1:8 den yüksek ise gebeliğin 18-20. haftaları arasında amniyosentez yapıp, amniyon sıvısında bilirubinin spektrometrik tayini yapılarak, bebeğin etkilenip etkilenmediği

belirlenebilir. Ancak bu teknikle hatalı sonuçlar bulunabilir. Ultrason eşliğinde perkütan kordosentez yapılarak fetustan kan örneği alınması Rh uyuşmazlığının şiddetinin değerlendirilmesinde çok daha önemlidir. Bebeğin hemoglobin düzeyi gebelik haftasına göre ortalama olması gerekenden 2 gram azsa izlenmesi, 2-7 gram azsa tercihen intra vasküler transfüzyon yapılması (eskiden intra abdominal transfüzyon yapıldı) önerilmektedir. 7 gramdan fazlaysa genelde tabloya hidrops eşlik etmektedir. Ölümünün çoğu 33. haftadan sonra olduğu için, 33 haftadan büyük ve intrauterin etkilenme bulguları olan hastalar doğurtulmalıdır (7).

ABO Uygunsuzluğu

ABO uygunsuzluğu yenidoğanda hemolitik hastalıklar grubunun %65 ini oluşturur. ABO uyuşmazlığında ortaya çıkan hemoliz, sensitizasyona bağlı olabileceği gibi, var olan doğal antikorun plasentadan pasif transferi sonucunda da gelişebilir. ABO sistemine ait antikorlar genelde 19S yapısında olup plasentadan geçemezler. Ancak bazı O ve B grubundaki kişilerde anti-A aktivitesinin bir kısmının 7S yapısında olduğu ve plasentadan geçebildiği gösterilmiştir. Böyle bir annenin A kan grubundan bebeği olursa ilk gebeliğinde dahi hemoliz olabilir (7).

Klinik bulguları Rh uyuşmazlığına benzer, ancak gelişim seyri ve hızı farklıdır. Sarılık genellikle 36.saat civarında ortaya çıkar, ancak bilirubinin yükselme hızı Rh uyuşmazlığına göre yavaştır. Nadiren ağır hemoliz, sarılık ve kernikterusa yol açar. ABO uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalığın, Rh uyuşmazlığına kıyasla daha hafif geçmesinin başlıca nedenleri şunlardır (3,9).

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

2. Fetal A ve B antijenlerinin antijenik özellikleri zayıftır.

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

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

Laboratuarda hemoglobin genellikle normal veya normale yakın bulunur. Coombs testi vakaların ancak %33 ünde pozitif bulunabilir. Hafif bir retikülositoz olabilir (%10-15). Periferik yaymada sık olarak sferositoz, polikromazi ve çekirdekli eritrosit saptanabilir.İndirekt bilirubin yükselir; vakaların %10-20 sinde, 20mg/dl nin üzerine çıkar (7).

Subgrup Uyuşmazlıkları

Subgrup uyuşmazlığı yenidoğan hemolitik hastalığı vakalarının %3 ünden sorumludur(3). Bu vakalardan en fazla bilinenleri anti-c, anti-E veya anti-Kell'e bağlıdır. Klinik tablo hafif anemiden şiddetli hemolitik hastalığa kadar değişir. Özellikle anti-Kell şiddetli hemolitik hastalığa neden olur.Tanı ve tedavisi Rh uygunsuzluğuna benzer (7,9,34).

2.Eritrosit Enzim Defektleri

Eritrositte enerji üretimi esas olarak anaerobik glikolizle olur. Bu yoldaki enzimlerden herhangi birindeki eksiklikler, eritrositlerin oksidan stres altında kalması halinde hemolizine yol açar. En sık görülenleri glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, pirüvat kinaz, 5'-nükleotidaz, glukoz fosfat izomeraz, glutatyon sentetaz ve fruktokinazdır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği en yaygın enzim eksikliğidir. X'e bağlı geçiş gösterir. Erkeklerde daha sık görülmekle beraber, defektif gen sıklığının fazla olması nedeniyle homozigot kızlar da nadir değildir. Şimdiye kadar üç yüzden fazla mutant gen saptanmıştır. Klinik bulgular hangi mutasyonun var olduğuna göre değişir. Yenidoğan döneminde oksidan stres altında kalan, asidozu, hipoglisemisi veya enfeksiyonu bulunan bebeklerde gelişen hemoliz sonucu sarılıkla bulgu verir. Sarılık genelde 24-72 saat arasında gelişir(7,9,36,37). Diğer önemli enzim eksikliği otozomal resesif geçişli, yenidoğan döneminde hemolitik sarılıkla bulgu veren pirüvat kinaz eksikliğidir. Hemolitik hiperbilirubinemisi olan hastalarda enzim tayini yapılarak tanı konabilir (7,9).

3.Eritrosit Membranının Herediter Defektleri

Herediter sferositoz, eliptositoz, stomatositoz ve kserositoz yenidoğan döneminde hemoliz ve sarılıkla bulgu verebilir. Genellikle tanı daha geç dönemde konur. Ancak aile öyküsünün olması ve periferik yaymada eritrosit morfolojisinde anormallik saptanması ilk birkaç haftada tanı konmasını sağlayabilir (2,7,19).

4.Hemoglobin Sentez defektleri

Talasemiler yenidoğan döneminde nadiren hiperbilirubinemiye neden olur (alfa talasemi ve diğer talasemiler v.b.) (7).

5.Kan Ekstravazasyonu

Anne kanının yutulması, sefal hematoma, intrakranial, pulmoner ve intraabdominal kanamalarda ekstravaze olan kanın hemolizine bağlı sarılık görülebilir. Bu vakalarda sarılık postnatal 3-5. günde görülür. Çünkü ekstravaze olan kanın bilirubin metabolizması yavaştır. Tanı inspeksiyon ve anne kanının yutulduğu vakalarda apt testiyle konur (19).

6.Polisitemi

Anneden bebeğe kanama, ikizden ikize kanama, kordun geç klemplenmesi, diabetik ve adrenal hiperplazili anne bebeklerinde en sık görülür. Eritrosit kitlesindeki artışın neden olduğu bilirubin oluşum hızının artması sarılığa yol açar. Klinik bulgular postnatal 48. saatten sonra ortaya çıkar ve parsiyel exchange ile tedavi edilmelidir (2,6,7).

7.Bilirubinin Enterohepatik Sirkülasyonundaki Artış

Barsak tıkanıklığına neden olan ince barsaklarda obstrüksiyon veya pilor stenozu gibi durumlarda mekonyumun barsaktan geçiş zamanı uzayacağından bilirubinin enterohepatik dolaşımının artmasına bağlı sarılık oluşur (3,7).

B.Bilirubin klirensinde azalma

1.Crigler-Najar sendromu

Tip I: Neonatal dönemde ekstrem sarılıkla ilişkilidir. Karaciğer histolojisi normal, anemi kanıtı veya karaciğer hastalığı yoktur. Bu bozukluk otozomal resesif geçer ve geni kromozom 2q37 üzerine haritalanmıştır. Sebep hepatik glukronil transferaz enzim yokluğudur. Hastalarda postnatal ilk üç günde bilirubin hızla yükselir ve 25-35mg/dl düzeyine kadar gelir. Yoğun tedavi yapılmazsa kernikterus gelişebilir. Tanı karaciğer biyopsisinde histoloji normalken enzimin gösterilemeyişi ile konur. Bu sendrom genellikle fataldir. Uzun zaman fototerapi uygulaması ve bilirubin bağlayıcı ajan kullanımı hayal kırıklığıyla sonuçlanmıştır. Fenobarbitalle serum bilirubin düzeylerinde düşüş gözlenmez. Yenidoğan döneminde amaç kernikterusa gitmeyi önlemektir bunun için yoğun fototerapi ve exchange transfüzyon yapılır. Hepatik transplantasyon eksik enzimi sağladığı için tedavide küratiftir. Ancak nörolojik zedelenme olmadan yapılmalıdır. Gelecekte tedavi olasılığı hemin bilirubine değişimini selektif olarak inhibe edecek ajanları içermektedir (1,7,9,19,38).

Tip II: Otozomal dominant geçişli bu sendrom tipli den sık görülür ve daha selimdir. Tipi'den fenobarbitale cevap vermesiyle ayrılır. Nörolojik hasar nadirdir. Bilirubinin %50'den fazlası monoglukronid şeklinde konjuge edilir (7,9,19).

2.Gilbert Sendromu

Serum bilirubin düzeyinde 2-3mg/dl gibi ılımlı yükselişle karakterizedir. Sıklığının %2-6 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Elektron mikroskopisinde not edilen minör değişiklikler dışında karaciğer histolojisi ve fonksiyonları normaldir. Mutasyonun kromozom 2 üzerinde ve parsiyel dominant şekilde rol oynadığı düşünülür. Bilirubinin karaciğere alınımında bozukluk ve glukronil transferaz enzim aktivitesinde azalma görülür. Özel bir tanı testi olmamasına rağmen safra asidi koliglisilin düzeyleri düşük, buna karşılık chenodeoksikolik asit düzeylerinin normal oluşu tanıyı destekler. Kalorik yoksunluk bu hastalarda serum bilirubin düzeyini 2-3 kat artırır. Tedavi gerekli değildir, fakat glukronidasyon ve salgılama fenobarbitalle indükte edilebilir (1,7-9,19,39).

3.Lucey-Driscoll sendromu

Bazı ailelerde görülen şiddetli neonatal hiperbilirubinemi ve önemli kern sekeli olan bu sendromda, maternal serum ve idrarında identifiye edilememiş bir faktörün glukronil transferaz inhibisyonu yaptığı düşünülmektedir. Tipik olarak exchange transfüzyonla tedavi edilir ve başka sarılık epizodunun görülmediği normal bir gelişim yaşanır (3,19).

4.Hipotiroidizm

Persistan sarılığın önemli sebeplerindendir. Tarama programlarıyla erken yakalanmaya başlanmıştır. Hipopitüitarizmli olgularda da hiperbilirubinemiye seconder hipotiroidizmin sebep olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda UDPGT aktivitesinde düşüklük, bilirubinin karaciğere alınımının bozulması ve ligandin konsantrasyonlarındaki düşüklük sebep olarak ileri sürülmektedir (9,19).

5.Metabolik bozukluklar

Galaktozemi, tirozinemi ve hipermetioninemi yenidoğan döneminde sarılıkla bulgu verebilir. Bu hastalıklarda sarılık karaciğer hasarına bağlı olduğundan başlangıçtaki indirekt bilirubini takiben direkt bilirubin de yükselir. Klinik tabloya kusma, kilo kaybı, hepatosplenomegali gibi bulgular eşlik edebilir. Tanı spesifik laboratuvar testleriyle konur (7).

6.Enfeksiyonlar

Bakteriel sepsiste gerek endotoksinler vasıtasıyla olan hemoliz gerekse bilirubin metabolizmasının bozulmasıyla, birlikte direk bilirubin artışının da görüldüğü indirekt hiperbilirubinemi görülebilir(41). Direkt ve indirekt hiperbilirubineminin birlikte görüldüğü durumlarda, başta TORCH grubu enfeksiyonlar olmak üzere konjenital enfeksiyonlar akla gelmelidir (7).

ANNE SÜTÜ SARILIĞI

Anne sütüyle sarılık arasındaki ilişki yaklaşık 40 yıldır bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda serum bilirubininin 12mg/dl üzerine çıkması anne sütüyle beslenen bebeklerin %12,9 unda görülürken, mamayla beslenen bebeklerin %4 ünde görülmüştür. Anne sütüne bağlı sarılık 2-4 gün gibi erken dönemde veya 4-7 gün gibi geç dönemde görülebilir (9).

Erken anne sütü sarılığı sütün içeriğindeki maddelerin etkilerinden çok emzirmedeki teknik yanlışlıklara bağlıdır. Bu dönemde gerek anne sütünün miktarındaki azlık, gerek ilk bebeğiye emzirme konusundaki annenin tecrübesizliği nedeniyle yeterli beslenemeyen bebeğin dehidratasyona girmesi ve mekonyum pasajının gecikmesiyle enterohepatik dolaşımın artması sonucu serum bilirubin düzeyi yükselmektedir. Erken anne sütü sarılığını önleyebilmek için bebeğin sık sık emmesi sağlanmalı, bu konuda anne desteklenmeli ve anne sütünü büsbütün azaltacak olan mamayla beslenme engellenmelidir. Geç anne sütü sarılığı ise 3-5. günden sonra yavaş yavaş artan hiperbilirubinemi ile karakterizedir ve anne sütü içindeki bazı maddelerle ilişkilidir. Bunlar UDPGT'yi in vitro inhibe eden pregnanediol, lipas, poliansatüre yağ asidi gibi maddelerdir. Ancak bu maddelerin in vivo etkinliği henüz kanıtlanmamıştır. Geç anne sütü sarılığı 2. haftaya kadar devam eder ve sonra azalarak birkaç ay içinde normale döner.

Anne sütü sarılığı genelde serum bilirubin düzeyinde hafif artma ve sarılığın süresinde biraz uzama şeklinde bulgu verirken; bazı hastalarda 30mg/dl'ye kadar yükselen serum bilirubin düzeyi, 12 haftaya uzanan süresi ve hatta kernikterus vakaları bildirilmiştir. Genelde anne sütünün 48 saatlik kesilmesine serum bilirubin düzeyindeki hızlı düşüşle yanıt verir (1,9,19,41-43). Tanı konduktan sonra yapılacak en önemli işlerden biri, anne-babaya gerekli bilgileri vermek, sarılığın 2-3 ay kadar uzayabileceğini söylemek ve onları psikolojik olarak rahatlatmaktır.

UZAMIŞ SARILIK

Term bir bebekte iki haftadan uzun süren indirekt hiperbilirubinemi durumunda uzamış sarılıktan bahsedilir. Bu tür hastalarda direkt bilirubin düzeyi bakılarak direkt hiperbilirubinemiler ekarte edilmelidir (7).

Uzamış indirekt hiperbilirubinemi sebepleri şöyle sıralanabilir

- Hemolitik hastalıklar
- Anne sütü sarılığı
- Pilor stenozu
- Hipotiroidizm
- Crigler-Najar sendromu
- Kanın ekstravaze olduğu durumlar

KONJUGE HİPERBİLİRUBİNEMİLER

Konjuge bilirubin düzeyinin 2mg/dl'den fazla veya total bilirubinin %20'sinden fazla olması konjuge hiperbilirubinemi olarak tanımlanır. İntrinsik hepatik hasar sonucu gelişen obstrüktif hiperbilirubinemi veya konjenital hepatobiliar obstrüksiyonun yenidoğan döneminde görülen ilk bulgusudur. Erken dönemde indirekt hiperbilirubinemi predominansı ile birlikte görülür; fakat vakaların çoğunda hızla 2mg/dl'nin üstüne çıkar ve öyle kahr. Konjuge bilirubin toksik değildir, ancak persiste etmesi spesifik tanısal değerlendirmeyi gerektirir (7,19). Başlıca konjuge hiperbilirubinemi nedenleri Tablo 3'te verilmiştir.

YENİDOĞAN SARILIKLARINDA TANI

Sarılık yenidoğanlarda sık görülmesine rağmen hangi bebeklerin sekel açısından riskli olduğu ve hangilerinin tedavisi edilmesi gerektiği hala net değildir.

Sarılıklı bir yenidoğanda öykü büyük önem taşır. Antenatal ve perinatal bakım ile doğum anamnezi, beslenme şekli ve miktarı mutlaka incelenmelidir. Ailede sarılık öyküsünün varlığı ve annenin gebeliğinde geçirdiği hastalıklar özellikle sorulmalıdır.

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

Bilirubin üretimiyle CO üretimi arasında bire bir ilişki bulunduğu için, total bilirubin üretiminin incelenmesine, COHb, akciğerlerden CO atılımı ve end tidal CO düzeyi ile bakılabilir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada bilirubin üretim indeksi olarak end-tidal CO ölçümünün hemoliz olup olmadığı ve ciddi hiperbilirubinemi gelişip gelişmeyeceğini tahminde yüksek prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (44).

Bunun dışında laboratuvar tanıda serum direkt ve indirekt bilirubin düzeyi, anne ve bebek kan grubu, hemoglobin, hematokrit, direkt coombs testi, retikülosit tayini ve periferik yayma incelemesi yapılmalıdır. Bu tetkiklerle tanıya varılamayan, atipik klinik gidişli veya uzamış sarılıklarda ileri laboratuvar incelemeler yapılmalıdır. Yenidoğan sarılıklarında tanısal yaklaşım şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3 Yenidoğan Döneminde Direkt Hiperbilirubinemi Yapan Hastalıklar**1.Ekstrahepatik bilier patolojiler**

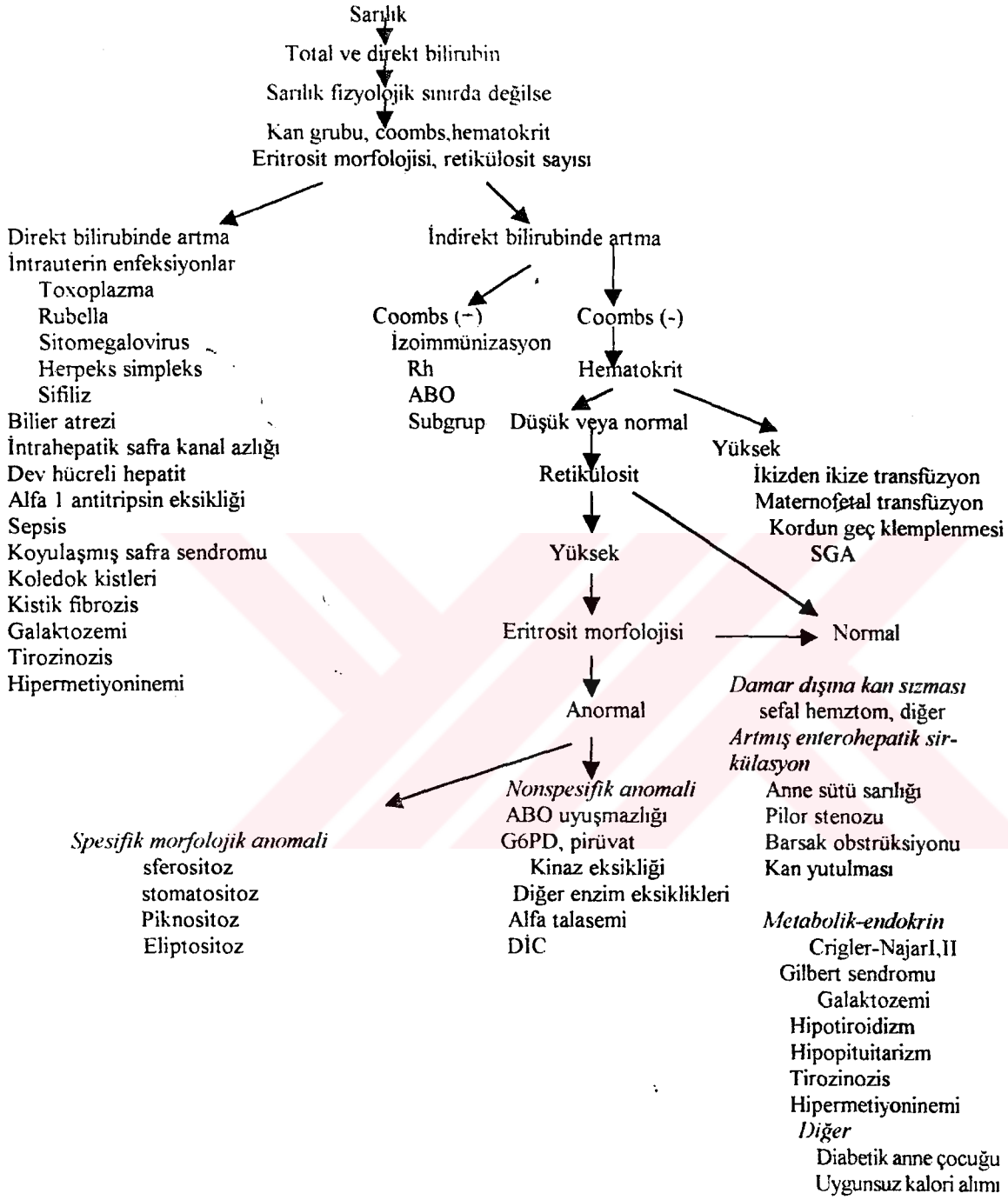
- Ekstrahepatik bilier atrezi
- Koledok kisti
- Safra kanalı stenozu
- Safra kanalı perforasyonu
- Neoplasm
- Kolelitiazis

2.İntrahepatik bilier patolojiler

- İntrahepatik safra kanalı azlığı
 - Sendromik form (Alagille sendromu)
 - Nonsendromik form
- Koyulaşmış safra sendromu
- Caroli hastalığı(intrahepatik safra kanallarının kistik dilatasyonu)
- Konjenital hepatik fibrozis ve infantil poikistik hastalık

3.Hepatosellüler patolojiler

- Metabolik ve genetik
 - Aminoasit metabolizması(Tirozinemi)
 - Lipid metabolizması(Wolman, Nieman-Pick, Gaucher)
 - Karbonhidrat metabolizması(Galaktozemi, Herediter fruktoz intoleransı, TipIV glikojenez)
 - Peroksizomal hastalıklar(Zellweger, Adrenolökodistrofi, Glutarikasidüri TipII, Olivosebellar atrofi)
 - Endokrin(İdiopatik hipopituitarizm, hipotiroidi)
 - Familyal, ekskresyon defekti olanlar(Dubin-Johnson, Rotor, Byler, lenfödem ile giden kolestaz-Aagenaes-Familyal benign rekürrent intrahepatik kolestaz)
 - Safra asit sentez defekti (Trihidroksikoprostanik asidemi)
 - Protein sentez defekti (Alfa-1 antitripsin eksikliği, Kistik fibrozis)
 - Kromozomal hastalıklar (Trizomi 17, 18, 21)
- Enfeksiyöz
 - Viral(Sitomegalovirus, Rubella, Echo, Varicella)
 - Bakterial-Protozoal(Toksoplasma, Sifilis, Listeria, Tbc)
 - Toksik hepatit (Sepsis, Üriner Enfeksiyon, Total Parenteral Beslenme, İskemik Nekroz)
- Hematolojik
 - Eritroblastozis fetalis
 - Konjenital eritropoetik porfiri
 - Idiopatik neonatal hepatit (Giant cell hepatit)



Şekil 3. Yenidoğan sarılıklarına tanısal yaklaşım

TEDAVİ

Yenidoğan sarılıklarının çoğu benign, kendini sınırlayan ve tedavi gerektirmeyen karakterdedir; ancak az bir kısmında tedavi gerekebilir. Yenidoğan sarılıklarının tedavisinde amaç temelde santral sinir sisteminde bilirubin toksisitesine bağlı oluşabilecek kalıcı bozuklukları önlemektir. Ancak hangi bilirubin düzeylerinde hangi tedavilerin uygulanması gerektiği günümüzde netleşmemiştir (45).

Suda çözünen dolayısıyla idrarla rahatlıkla atılabilecek olan, üstelik de toksik olmayan biliverdinin, vücutta taşınması ve işlenmesi zor aynı zamanda toksik olabilen bilirubin molekülüne hem de enerji harcanarak dönüşümünün altında yattığı düşünülen sebepler yıllarca araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Son yıllarda bilirubin antioksidan özelliğinin saptanması, bu özelliğin antioksidan sistemleri yeterince gelişmemiş yenidoğanlardaki önemini anlaşılması ve bilirubin virulan pnömokoklar üzerine toksik etkisinin gösterilmesiyle yenidoğan sarılıklarında uygulanan tedavi rejimleri tekrar gözden geçirilmeye başlanmıştır. Yenidoğan bebeklerin plazmalarındaki bilirubini ne kadar azaltmalıyız?, Acaba fototerapi ve kan değişimini gereğinden fazla mı uyguluyoruz? Hekimlerin “vigintofobi” si (yirmi korkusu, yani bilirubin düzeyi 20mg/dl’yi aşınca kan değişimi yapılmalıdır inancı) doğrumudur? Gibi sorular hastaların tedavisinde sınırlarımızı bilmemiz gerektiğinin altını çizmektedir (46).

Hiperbilirubinemi tedavisinde uygulanan üç yöntem vardır.

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

Fototerapi : Bilirubin fotolabil olduğu 1938’de anlaşılmış olmasına rağmen, bu özelliğinden tedavide faydalanılması 1958 yılında Cremer ve arkadaşlarının güneş ışını gören bebeklerin sarılığının süratle azaldığının farkedilmesi ve artifisyonel ışık kaynağı kullanılarak bu durumun ıspatlanmasıyla başlamıştır. Fototerapi o günden beri tüm dünyada sarılıkların korunma ve tedavisinde önemli yer tutmuştur (6,45).

Fototerapi kan değişiminden sonra hiperbilirubineminin önlenmesinde ve tedavisinde en etkin yöntemdir. Nonhemolitik hiperbilirubinemili bebeklerde, bilirubin seviyesini uzun süre düşük tutmada kan değişiminden daha etkilidir. Fototerapi

kullanılmaya başlandığından beridir. hemolitik sarılıklarda kan değişim ihtiyacında belirgin azalmaya yol açmıştır. Profilaktik uygulamada da ilk hafta içinde görülen sarılık oranını %30-50 oranında azaltmıştır (47).

Fototerapi küçük prematürlerde profilaksi amacıyla da kullanılmaktadır. Özellikle doğum ağırlığı 1500 gr'ın altında olan bebeklerde birlikte olan hastalıklar (hipoksi, asidoz, sepsis) nedeniyle düşük serum bilirubin değerlerinde kernikterus gelişebilmesi ve kan değişiminin morbidite ve mortalitesinin yüksek olması, profilaktik fototerapi uygulamasını gerekli kılar(48). Kontrollü çalışmalarda ağırlığı 2500 gr'dan düşük bebeklerde fototerapi kullanımının kan değişim oranını %24.4'den %4,2'ye düşürdüğü tespit edilmiştir (46,49).

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

1. Foton emisyonu(floresans): Çok nadir olur.
2. Isı üretimi: En sık olan olaydır.
3. Fotokimyasal reaksiyon

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

1. Fotooksidasyon
2. Şekilsel izomerizasyon
3. Yapısal izomerizasyon

Bilirubin en iyi absorbe ettiği ışık 440-460 nm dalga boyundaki mavi ışıktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 525nm dalga boyundaki yeşil ışığın da en az mavi ışık kadar etkili olduğu bulunmuştur. Etkili bir fototerapinin en az $5 \text{ u/cm}^2/\text{nm}$ enerji vermesi gerekir. Bunun için de ideal olarak 440-460 nm dalga boyunda mavi ışık, 30-40 cm uzaktan ve $40 \text{ uw/cm}^2/\text{nm}$ şiddetinde verilmelidir (9,46).

Son zamanlarda geliştirilen fiberoptik fototerapi, bebeğe sarılan battaniye benzeri bir örtü yardımıyla küvöze gerek kalmaksızın yatakta fototerapi almalarına olanak sağlamıştır(50,51). Bunun dışında çok yönlü fototerapi uygulamalarıyla tedavide

fototerapi başarısı artırılmıştır (52,53). Bazı yazarlar sürekli fototerapi uygulamasının aralıklı uygulamaya nazaran daha etkili olduğunu iddia ederken, bazıları tersini savunmuştur.

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

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

Kan değışimi: Kan değışimi bebek kanının uygun donör kaniyla değıştirilmesidir. Kan değışiminde amaç anneden geçen IgG tipi antikorların bebek eritrositlerini yıkması nedeniyle yükselen bilirubin düzeylerini düşürmek, dolaşımnda bulunan duyarlı eritrositleri uzaklaştırarak aşırı bilirubin oluşumunun devam etmesini önlemek ve hemolizin yol açtığı anemiyi düzeltmektir (1,2,6,54).

Kan değışimi bebek kan hacminin iki misliyle yapılır. Umbilikal kateterizasyonla bebek ağırlığına orantılı hacimlerle kan alınıp verilerek işlem tamamlanır. Bu işlemle bebek kan hacminin %85'i değıştirilmiş olur. Serum bilirubin değeri önceki değerin %45'ine düşer, ancak 30 dakika sonra yeniden %60'ına çıkar (2,6).

Kandeğışimi hiperbilirubinemi tedavisinde geliştirilmiş yeni yöntemlere karşın bilirubin düzeyinin hızla düşürölmesi gerektiğinde güvenilecek tek metoddur.

Kan değışim endikasyonları farklı merkezlerde değışik kriterlere göre yapılmaktadır. Bu kriterler: bebeğın doğum ağırlığı, gebelik haftası, hemoglobın değeri, bilirubin düzeyi ve bilirubin yükselme hızıdır.

Tablo 5,6 ve 7'de American Academy of Pediatrics'in (AAP) 1994'te yayınladığı "Practice parameter Management of Hyperbilirubinemia in the Healthy Term

Newborn" başlıklı bildirisinde belirttiği tedavinin anahatlarının guncelleştirilmiş ve hasta bebekleri de içine almış olarak genişletilmiş hali görülmektedir

Kan değişim komplikasyonları

Kan değişimi sonucu mortalite oranı yapılan total değişim sayısına göre hesaplanır. Genellikle mortalite oranı %1'in altındadır.

Kana bağlı komplikasyonlar

- Aşırı heparinizasyon
- Graft versus host hastalığı
- Hemoliz
- Hipepotasemi ve aritmi
- Hipoglisemi
- Hipocalsemi ve tetani
- Metabolik asidoz
- Hemoglobin S içeren hücrelerin oraklaşması
- Trombositopeni
- Enfeksiyon bulaşması(Hepatit, CMV, HIV, bakteriler vb)

Katetere bağlı komplikasyonlar

- Kalp aritmileri
- Emboli
- Enfeksiyon(sepsis, omfalit, tromboflebit, karaciğer absesi)
- İntravasküler kateter kaybı
- Nekrotizan enterokolit
- Periferik iskemi ve nekroz
- Renovasküler hipertansiyon
- Tromboz
- Damar perforasyon

İşleme bağlı komplikasyonlar

- Kanama
- Hava embolisi
- Mekanik, termal veya osmotik eritrosit hasarına bağlı hemoliz

- Hipotermi
- İntrakranial kanama
- Hipo/hipervolemi
- Trombositopeni

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar

A) *Bilirubin atılımını hızlandıranlar*: Bu grup ilaçlar enzim aktivasyonu ve/veya bilirubin ekskresyonunu hızlandırarak etki gösterir. Başlıcaları: fenobarbital, etanol, klorokin, antihistaminikler, klofibrat, antipirin, buculome ve zixoryndir.

B) *Bilirubin oluşumunun engellenmesi*: Hem oksijenazı inhibe ederek, hemden biliverdin oluşumunu engelleyip, hemin safradan atılımını sağlarlar. Bunlar metalloporfirinlerdir.

- Çinko protoporfirin ve mezoporfirin (55)
- Kalay protoporfirin ve mezoporfirin (56)

C) *Enterohepatik dolaşımın engellenmesi*: Başlıca agar, aktif kömür, kolestiramin, polivinil pirolidin, bilirubin oksidazı içerir.

D) *İntravenöz immünglobulin* de hemolitik sarılıklarda başarıyla kullanılmıştır. Fetusta RES'teki Fc reseptörlerini kapatarak hemolizi engellediği öne sürülür. Yapılan çalışmalar fototerapiyle birlikte kullanıldığında kan değişim ihtiyacını azalttığını veya tamamen ortadan kaldırdığını ve hastanede kalış süresini azalttığını göstermiştir (57).

Tablo 5 Sağlıklı term yenidoğanlarda fototerapi ve exchange sınırları

Yaş	Fototerapi (Total serum bilirubin mg/dl)	Kan değişimi (Total serum bilirubin mg/dl)
İlk 24 saat	10-12	20
25-48 saat	12-15	20-25
49-72 saat	15-18	25-30
>72 saat	18-20	25-30

- Bilirubin yükselme hızı 0.5mg/dl/h üzerindeyse daha düşük bilirubin düzeylerinde de kan değişimi yapılmalıdır (58)
- Eğer hastanın kabul ediliş bilirubini kan değişimi sınırındaysa önce fototerapi denenmelidir. Kan değişimi hazırlığı yapılırken 2 saat içinde bilirubin düzeyi tekrarlanmalı. Bilirubin 0,5mg/dl/h' ten fazla düşmüyorsa kan değişimi yapılmalıdır. Eğer kabul bilirubini kan değişim sınırının üstündeyse kan değişimi yapılmalıdır.

Tablo 6 Hasta term yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi düzeyleri

Yaş	Fototerapi (Total serum bilirubini mg/dl)	Kan değişimi (Total serum bilirubini mg/dl)
İlk 24 saat	7-10	18
25-48 saat	10-12	20
49-72 saat	12-15	20
>72 saat	12-15	20

- Kan değişimi hematokrit düzeyi %35'den düşük ve/veya bilirubin yükseliş hızı 0.5mg/dl/h'den fazla ise daha düşük bilirubin düzeylerinde de yapılmalıdır (58)
- Eğer başvuru bilirubini kan değişimi sınırındaysa önce fototerapi denenmelidir. Takiben 2 saat içinde kan değişimi hazırlığı yapılırken bilirubin düzeyi tekrarlanmalıdır. Bilirubin 0,5mg/dl/h'den fazla düşmüyorsa kan değişimi yapılmalıdır. Eğer başvuru bilirubini kan değişim sınırının üzerindeyse kan değişimi yapılmalıdır.

Hasta yenidoğan: Hemoliz, sepsis, asidoz, hipoksi, hipalbuminemi(<2,5mg/dl) olanlar.

Tablo 7 Hasta ve sağlıklı prematüre yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi sınırları(<37 hafta)

Ağırlık (gr)	Sağlıklı (Total serum bilirubin düzeyi mg/dl)		Hasta (Total serum bilirubin düzeyi mg/dl)	
	Fototerapi	Kan değişimi	Fototerapi	Kan değişimi
1000 gr'a kadar	5-7	10	4-6	8-10
1001-1500	7-10	10-15	6-8	10-12
1501-2000	10	17	8-10	15
>2000	10-12	18	10	17

- >35 hafta ve >72 saatlik yenidoğanlarda fototerapi için daha yüksek düzeyler düşünülmelidir.

Hasta yenidoğan hemoliz, asidoz, sepsis, hipoksi ve hipoalbuminemi olanlar.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ağustos 2000-Temmuz 2001 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Kliniğine hiperbilirubinemi tanısıyla yatarak tedavisi yapılan 226 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır.

Çalışma grubu şu bebeklerden oluşuyordu:

1. Dicle Üniversitesi Tıp fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde doğup çocuk kliniğince izlenip yatırılan bebekler.

2.Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde doğup, taburcu olduktan sonra sarılık tespit edilip, çocuk kliniğine yatırılan bebekler.

3.Diyarbakır ilinde D.Ü.T.F. hastanesi dışındaki hastanelerden birinde veya evde doğup, kliniğimize sevk edilerek yatırılmış bebekler.

4.Diyarbakır dışında doğup yakınmaları nedeniyle D.Ü.T.F. hastanesi çocuk kliniğine sevk edilen veya başvuran ve yatırılan bebekler.

5.D.Ü.T.F. hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğine yenidoğan sarılığı dışında bir nedenle yatıp, klinikte yatarak sarılığı beliren bebekler.

Çalışmanın başlangıcında bir yıllık süre içerisinde yenidoğan kliniğine yatan tüm hastalar taranarak yenidoğan sarılığı tanısı almış bebekler tespit edildi ve bebeklere ve klinik takibe ait dosyalardan edinilen bilgiler önceden hazırlanan araştırma formuna işlendi.

Oluşturulan araştırma formu şunları içeriyordu:

- Bebeğin adı soyadı
- Gestasyonel yaşı
- Doğum ağırlığı
- Hastaneye yatış tarihi
- Hastaneye yatışta bebeğin kaç günlük olduğu
- Bebeğin doğum yeri ve doğum şekli
- Bebeğin beslenmesi
- Başvuru anındaki bilirubin düzeyleri
- Maksimum bilirubin düzeyi ve günü
- Annenin yaşı, gebelik, düşük ve ölü doğum sayısı

- Anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı
- Sarılık açısından aile öyküsü
- Anne-bebek kan grupları
- Direkt coombs testi sonuçları
- Bebeğin başvuru anında ve çıkıştaki hematokrit değerleri ve periferik yayma özellikleri
- Sarılığın etyolojisi
- Etyolojiye eşlik eden başka risk faktörü olup olmadığı
- Tedavi yöntemleri
- Kernikterus bulgularının olup olmadığı
- Bakılabilen hastalarda AST/ALT ve Albumin düzeyleri
- Sarılığın başlama günü
- Hemoliz olup olmadığı
- Klinik seyir, sonuç ve komplikasyonlar

Hastalarda doğum ağırlığı varsa gönderildiği kliniğin epikriz notları, yoksa aileden alınan anamneze göre belirlendi; yine sarılığın başlama günü gönderen kliniğin doktorunun gözlemine, böyle bir kayıt yoksa ailenin anamnezine dayandırıldı.

Kan grupları, coombs testleri ve biyokimyasal değerler D.Ü.T.F. hastanesi kan bankası ve merkez laboratuvarında çalışıldı.

Sonuçların değerlendirilmesinde Khi-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde Ağustos 2000-Temmuz 2001 tarihleri arasında yenidoğan sarılığı tanısı alıp, yatarak tedavi edilen 226 hasta incelendi. Olguların 155'i (%68,1) erkek, 71'i (%31,9) kız olarak saptandı. Erkek-kız oranı 2.16 olarak bulundu.

226 bebeğin 177'si (%78,3) matür iken 49'u (%21,7) 37 haftalıktan küçük olan prematürelere içermektedir. Cinsiyetin matüriteyle ilişkisi anlamlı bulunmadı($P=0,756$)(Tablo 8).

Tablo 8 Olguların matürite ve cinsiyetlerine göre dağılımı

CİNSİYET	MATÜR	PREMATÜR	TOPLAM
Erkek	120 (%67,7)	35 (%71,4)	155 (%68,1)
Kız	57 (%32,3)	14 (%28,6)	71 (%31,9)
Toplam	177 (%78,3)	49 (%21,7)	226 (%100)

Yenidoğan bebeklerin 70'inin (%30,9) annelerinin 1. gebeliklerinden, 42'sinin (%18,5) 2. gebeliklerinden, 114'ünün (%50,6) ise 3. ve daha sonraki gebeliklerinden doğduğu saptandı. Olguların doğum şekli incelendiğinde 52'sinin (%23) sectio ile, 174'ünün (%77) vaginal yol veya müdahaleli doğum ile doğduğu saptandı. (Tablo 9)

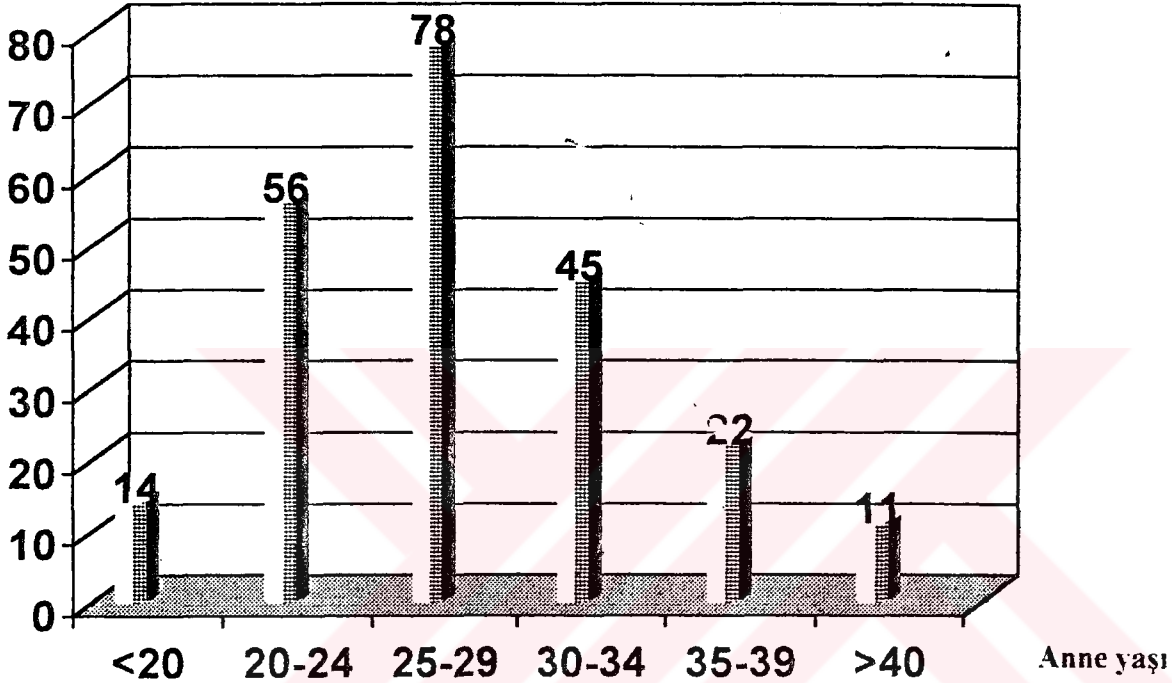
Tablo 9. Olguların doğum şekline göre dağılımları

DOĞUM ŞEKLİ	SAYI	%
Vaginal yol	174	77
Sectio	52	23

226 bebeğin 18'i (%7,9) çoğul gebeliklerden doğarken, geriye kalan 208 (%92,1) bebek tekil gebelikler sonucu dünyaya gelmişlerdi.

Olguların anne yaşları da incelendi. Anne yaşları 20-30 yaşlar arasında yoğunlaşıyordu. Olguların anne yaşlarının dağılımı Grafik 1'de görülmektedir.

Grafik 1 Anne yaşlarının dağılımı



Olguların geldikleri yerler incelendiğinde 149 (%65,9) bebeğin il merkezlerinden, 77 (%34,1) bebeğin ise ilçe veya köylerden geldiği saptandı. Hastaların 76'sının (%33,6) anne ve babası arasında akrabalık ilişkisi mevcutken 150'sinde (%66,4) akrabalık yoktu.

İncelemeye alınan bebeklerin ortalama doğum kilosu 2755,8 gram olarak belirlendi. En düşük doğum ağırlığına sahip hastamız 1100 gram ağırlığında 28 haftalık bir prematüre, en ağır hastamız ise 5300 gram ağırlığında diyabetik bir annenin çocuğuydu. Hastaların doğum ağırlıklarının dağılımı Tablo 10.'da görülmektedir.

Tablo 10 Olguların doğum ağırlığına göre dağılımı

DOĞUM AĞIRLIĞI(Gram)	SAYI	%
<1500	7	3.1
1500-1999	24	10.6
2000-2499	44	19.5
2500-2999	64	28.3
3000-3999	79	34.9
>3999	8	3.6
Toplam	226	100

Hastalar başvurdukları aylara göre değerlendirildiğinde en sık başvurunun bölgemizde sıcak ve kurak iklimin en üst düzeyde hissedildiği Temmuz ve Ağustos aylarında olduğu görüldü(%13.3). Yapılan analizde aylar arasındaki fark anlamlı bulundu($P=0,016$). Bu mevsimde başvuran hastaların %17,4'ünde hafif ile ağır arasında dehidratasyon bulguları mevcuttu. Olguların başvurdukları aylara göre dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11 Olguların başvurdukları aylara göre dağılımı

AYLAR	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	Toplam
n	9	15	18	14	18	15	30	30	17	24	20	16	226
%	4	6.6	8	6.2	8	6.6	13.3	13.3	7.5	10.6	8.8	7.1	100

Hastaların hastaneye ortalama başvuru günü 5.47 gündü.. En erken başvuran hastamız doğum sonrası 2. saatte 14.4 mg/dl total bilirubin düzeyiyle başvuran ve yenidoğanın hemolitik hastalığı tanısı konan hastayken, engeç başvuran hastamız uzamış sarılık şikayetiyle 28 günlükken başvurup, idiopatik neonatal hepatit tanısı almıştı.

Hastaların 33'ünde (%14.1) sarılık açısından aile hikayesi mevcutken, 193 vakada böyle bir anamnez alınamadı. Aile hikayesi bulunan hastalarda hastaların hastaneye daha erken başvurduğu, ortalama başvuru bilirubinin daha düşük olduğu ve sarılığın daha erken başladığı görülmüşüne rağmen aradaki farklar anlamlı bulunmadı (sırasıyla $P=0,06$, $P=0,061$, $P=0,809$). Tablo 12'de aile hikayesi varlığına göre hastaların bazı özellikleri görülmektedir.

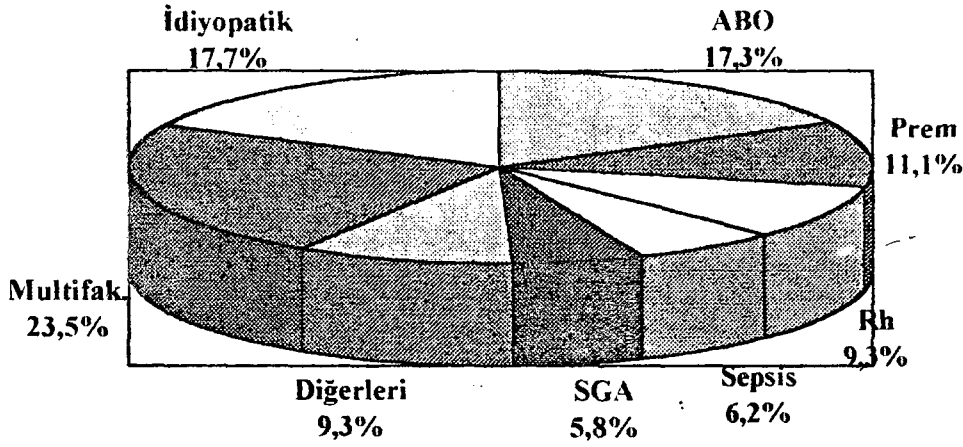
Tablo 12. Aile hikayesi varlığına göre sarılığın bazı özellikleri

Sarılığın özelliği	Aile hikayesi(+)	Aile hikayesi(-)
Ortalama başvuru günü	5,09±5,06	5,56±3,7
Ortalama başlangıç günü	2,06±1,29	2,56±1,4
Ortalama başvuru T.Bil'i	22,13±9,069	23,4±9,54

Hastaların hastaneye başvurudaki ortalama total bilirubin düzeyi 23.3mg/dl (2.8-60.6), ortalama hematokrit değeri %52.5 (23-75) olarak bulundu. Ortalama sarılığın başlangıç günü 2.49 gündü. Sarılığın hastaların 52'sinde (%23) 1.gün, 77'sinde (%34,1) 2.gün, 54'ünde (%23.8) 3.gün ve 43'ünde (%19.1) 4.gün veya daha sonra ortaya çıktığı saptandı.

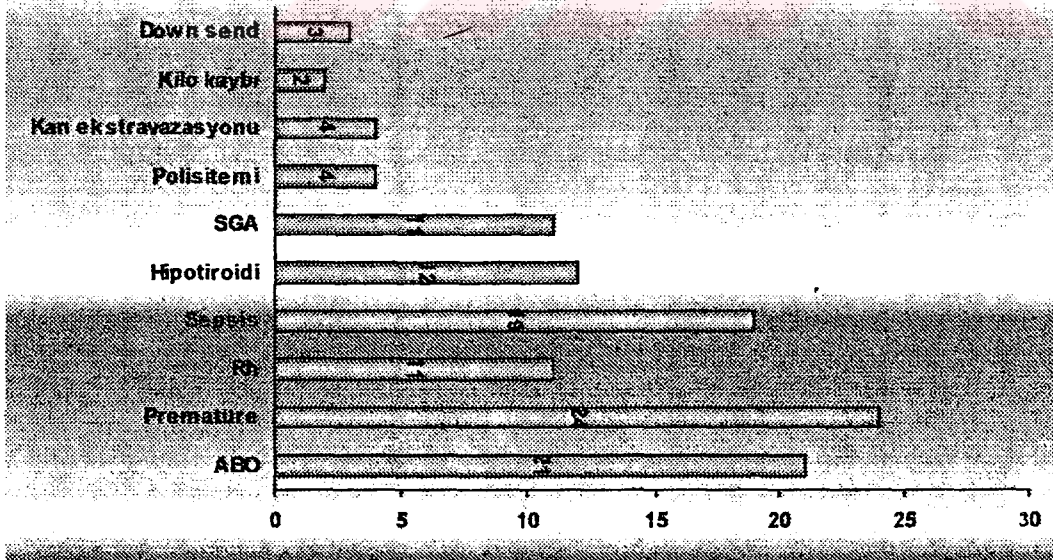
Hastalar etyolojik olarak incelendiğinde en sık sebep olarak 53 (%23.4) vakayla birden fazla etyolojik nedenin birarada olduğu multifaktöryel nedenler saptandı. 40 (%17.7) vakada ise herhangi bir sebep bulunamadı. Hastaların etiyolojik nedenlere göre dağılımı Grafik 2'de görülmektedir.

Diğer nedenler arasında 5 olgu %3/kg/gün'den fazla kilo kaybı, 2 olgu polisitemi, 2 olgu hipotiroidi, 2 olgu anne sütü sarılığı, 2 olgu Rh+ABO, 2 olgu diabetik anne bebeği, 1 olgu kongenital toxoplasmosis, 1 olgu G6PDH enzim eksikliği, 1 olgu sferositoz, 1 olgu kan ekstrevasasyonu, 1 olgu idiyopatik neonatal hepatit, 1 olgu annenin kullandığı ilaçlara bağlıydı.



Grafik 2 Hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı

Multifaktöryel nedenler 21 ABO uygunsuzluğu, 24 prematüre, 11 Rh uygunsuzluğu, 19 sepsis, 12 hipotiroidi, 11 SGA, 4 polisitemi, 4 kan ekstrevasyonu, 2 kilo kaybı, 3 down sendromunun değişik şekillerde kombinasyonundan oluşuyordu. Bu kombinasyonlarda en sık 9 vakayla prematüre + ABO uygunsuzluğu bulunan hastalar yer alıyordu (Grafik 3).



Grafik 3. Multifaktöryel etyolojide rol alan etkenlerin dağılımı

Multifaktöryel etyolojideki risk faktörleri tek tek ele alınınca, hastaların 60'ında (%26,5) ABO uygunsuzluğu, 32'sinde (%14.1) Rh uygunsuzluğu, 49'unda (%21.6) prematürite, 33'ünde (%14.6) sepsis, 24'ünde (%10.6) SGA, 14'ünde (%6.2) hipotiroidi, 7'sinde (%3.1) kilo kaybı, 6'sında (%2.6) polisitemi, 5'inde (%2.2) kan ekstrevasyonu, 3'ünde (%1.3) down sendromu, 2'ser (%0.9) hastada anne sütü, ABO+Rh uygunsuzluğu, diabetik anne bebeği ve 1'er (%0.44) hastada da kongenital toksoplazmozis, kongenital sferositozis, idiyopatik neonatal hepatit, G6PDH enzim eksikliği, annenin kullandığı ilaçlar etyolojik ajan olarak rol oynamaktaydı.

Rh uygunsuzluğu bulunan hastaların 15'inde (%46.8), ABO uygunsuzluğu bulunan hastaların ise 1'inde (%1.6) olmak üzere toplam 16 hastada direkt coombs testi pozitif bulundu.

Hastaların doğum şekline göre incelenmesinde doğum şeklinin matüriteyle ilişkisi anlamlı bulunmadı ($P=0,393$). Vaginal doğumların ortalama hastaneye başvuru günü $6.05 \pm 4,17$ gün olarak bulunurken bu sayı sectio doğumlarda $3.62 \pm 2,17$ gündü. Aradaki fark anlamlıydı ($P=0,000$). Yine vaginal doğumların hastaneye başvuru günündeki ortalama total bilirubin düzeyi $24.7 \pm 9,82$ mg/dl iken, sectio doğumlarda $18.5 \pm 6,082$ mg/dl ($P=0,014$); ortalama sarılık başlangıç günü vaginal doğumlarda $2.66 \pm 1,51$ günken, sectio doğumlarda $2.04 \pm 1,15$ gündü ($P=0,000$). Farklar anlamlı bulundu. Toplam 14 akut bilirubin ensefalopatisi saptanan hastaların sadece biri sectioyla doğarken, geriye kalan 13 hasta vaginal yolla doğmuştu. Doğum şekline göre hastaların bazı özellikleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Doğum şekline göre hastaların bazı özellikleri

Hasta özellikleri	Vaginal doğum (n=174)	Sectio (n=52)	Tüm hastalarda (n=226)
Prematüre	35	14	49
Matür	139	38	177
Ortalama hastaneye başvuru günü	6.05	3.62	5.47
Ortalama başvuru Bilirubini (mg/dl)	24,7	18.5	23.3
Ortalama sarılık başlangıç günü	2.66	2.04	2.49
A.bilirubin ensefalopatisi	13	1	14

ABO, Rh veya Rh+ABO uygunsuzluğu olan bebeklerin (multifaktöryel etyolojidekiler de dahil) 32'sinde (%34.04) sarılık ilk 24 saat içinde başlarken, kan uyuşmazlığı olmayan bebeklerde ancak 20 (%15.1) vakada sarılık ilk 24 saatte farkedilmişti. Aradaki farklar anlamlıydı(P=0,002). Tüm hastaların %19'unda sarılık 4. günden sonra başlarken, %81 gibi büyük kısmında ilk 3 gün içinde başlamaktaydı. Sarılığın başlangıç gününün etyolojik faktörlere göre dağılımı Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Etiyolojiye göre sarılığın başlama günü

ETYOLOJİ	0-24 saat	25-48 saat	49-72 saat	>72 saat	Toplam
ABO	11 %28.2	16 %41	8 %20.5	4 %10.3	39 %17.2
Rh	10 %47.6	4 %19.1	2 %9.5	5 %23.8	21 %9.3
Prematüre	2 %8	10 %40	10 %40	3 %12	25 %11.1
SGA	3 %23.2	0 %0	4 %30.7	6 %46.1	13 %5.8
Sepsis	5 %35.7	5 %35.7	4 %28.6	0 %0	14 %6.2
Diğerleri	3 %14.4	7 %33.3	7 %33.3	4 %19	21 %9.3
Multifaktöryel	12 %22.6	18 %34	9 %17	14 %26.4	53 %23.5
İdiyopatik	6 %15	17 %42.5	10 %25	7 %17.5	40 %17.6
Toplam	52 %23	77 %34.1	54 %23.9	43 %19	226 %100

Yine etyolojiye göre hastaların başvuru anındaki total bilirubin düzeyi de incelendi. İncelenen olguların %60,2'sinin hastaneye başvurduğu sırada serum bilirubin düzeyinin 20mg/dl yi geçtiği saptandı. İnceleme sonuçları Tablo 15'te görülmektedir.

Tablo 15. Etyolojiye göre başvurdaki bilirubin düzeyleri (mg/dl) ve yüzdeleri

Etyoloji	<15	%	15.1-17.9	%	18-19.9	%	20-23	%	23.1-26	%	26.1-45	%	Toplam%
ABO uyg.	4	10.3	5	12.8	3	7.7	5	12.8	8	20.5	14	35.9	39 17.2
Rh uyg.	8	38	1	4.8	1	4.8	3	14.2	1	4.8	7	33.4	21 9.3
Prematüre	6	24	4	16	1	4	4	16	4	16	6	24	25 11.1
Sepsis	1	7.1	1	7.1	1	7.1	3	21.6	1	7.1	7	50	14 6.2
SGA	2	15.3	0	0	2	15.3	1	7.7	3	23	5	38.7	13 5.8
Diğerleri	2	9.5	9	42.8	0	0	3	14.3	3	14.3	4	19.1	21 9.3
Multifak.	13	24.5	9	16.9	3	5.7	3	5.7	3	5.7	22	41.5	53 23.5
İdiyopatik	4	10	4	10	6	15	11	27.5	5	12.5	10	25	40 17.6
Toplam	40	17.7	33	14.6	17	7.5	33	14.6	28	12.4	75	33.2	226 100

Olguların ortalama maksimum bilirubin düzeyi 25,38mg/dl ve ortalama maksimum bilirubin günü 5,65 gün olarak bulunmuştur. Hastaların klinik takiplerinde, bilirubin düzeyinin en yüksek olduğu günlere göre etyolojik dağılım Tablo 16'da gösterilmiştir. Kan grubu uyumsuzluğu bulunan grupta ilk 4 gün içinde hastaların %45,6'sında bilirubin pik yaparken, bu düzey uyumsuzluk bulunmayan grupta %38'de kalmaktaydı. Ancak aradaki farklar anlamlı değildi ($P=0,295$).

Tablo 16. Etyolojiye göre maksimum bilirubin günleri

Etyoloji	Matürite	1.gün (n)	2.gün (n)	3.gün (n)	4.gün (n)	5.gün (n)	6.gün (n)	>7.gün (n)	Toplam (n)
ABO	Matür	3	2	7	6	10	6	15	49
	Prematür	1	2	0	2	1	0	5	11
	Toplam	4	4	7	8	11	6	20	60
Rh	Matür	4	2	5	6	5	2	3	27
	Prematür	0	1	0	1	0	1	2	5
	toplam	4	3	5	7	5	3	5	32
Diğer	Matür	1	9	12	14	18	10	37	101
	Prematür	0	4	4	7	7	4	7	33
	toplam	1	13	16	21	25	14	44	134
Toplam		9	20	28	36	41	23	69	226

Yenidoğan sarılığı tanısıyla incelenen hastaların tümüne fototerapi uygulanırken, bu hastalardan 114'üne (%50.4) fototerapiye ek olarak kan değişimi de uygulandı. 113(%50) hastanın başvuru sırasındaki bilirubin düzeyi kan değişim sınırının üstündeydi. Doğum ağırlığı 2500 gramın altındaki hasta grubunun %60'na kan değişimi uygulanırken, bu oran 2500 gram üstündeki hastalarda %45.7'de kaldı. Ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı(P=0,06). Uygulanan tedavi yöntemlerinin doğum ağırlığıyla ilişkisi Tablo 17'de incelenmiştir.

Tablo 17. Doğum ağırlığına göre uygulanan tedavi yöntemleri

Doğum ağırlığı (Gram)	Fototerapi	Kan değişimi			Toplam
		1kez	2kez	3veüstü	
<1500	2(%28.6)	3(%42.8)	2(%28.6)	0	7(%3.1)
1500-1999	10(%41.6)	6(%25)	8(%33.4)	0	24(%10.6)
2000-2499	18(%40.9)	16(%36.4)	8(%18.2)	2(%4.5)	44(%19.5)
2500-2999	32(%50)	23(35.9)	4(%6.3)	5(%7.8)	64(%28.3)
3000-3999	44(%55.7)	23(%29.1)	11(%13.9)	1(%1.3)	79(%34.9)
>3999	6(%75)	1(%12.5)	1(%12.5)	0	8(%3.6)
Toplam	112(%49.5)	72(%31.8)	34(%15)	8(%3.7)	226(%100)

Bu çalışmada uygulanan tedavinin etyolojiyle ilişkisi de incelendi Tablo 18 bu ilişkiyi göstermektedir.

Tablo 18. Etyolojiye göre uygulanan tedavi yöntemi

Etyoloji	Fototerapi	Kan değişimi			Toplam
		1kez	2kez	3veüstü	
ABO	17(%43.6)	15(38.4)	6(%15.4)	1(%2.6)	39(%17.2)
Rh	9(%42.8)	7(%33.3)	3(%14.3)	2(%9.6)	21(%9.3)
Prematüre	12(%48)	8(%32)	5(%20)	0	25(%11.1)
Sepsis	9(%64.3)	3(%21.4)	2(%14.3)	0	14(%6.2)
SGA	4(%30.7)	7(%53.8)	2(%15.5)	0	13(%5.8)
Multifaktöryel	23(%43.4)	15(%28.3)	11(%20.7)	4(%7.6)	53(%23.5)
Diğerleri	16(%76.2)	4(%19)	1(%4.8)	0	21(%9.3)
İdiyopatik	22(%55)	13(%32.5)	4(%10)	1(%2.5)	40(%17.6)
Toplam	112(%49.5)	72(%31.8)	34(%15)	8(%3.7)	226(%100)

Multifaktöryel etyolojideki kan grubu uygunsuzlukları da dahil edilince kan değişimi, uyuşmazlık bulunan toplam 94 hastanın 57(%60.6)'sine uygulanırken, uyuşmazlık bulunmayan 132 hastanın ancak 57'sine(%43.1) uygulandı. Kan grubu uygunsuzluğu bulunan gruba daha fazla kan değişimi uygulandığı görüldü. Farklar anlamlıydı($P=0,014$).

Matürite ve fototerapi alma sürelerine göre çalışma grubunu oluşturan olguların dağılımı Tablo 19'da görülmektedir.

Tablo 19. Matürite durumlarına göre olguların fototerapi alma süreleri

Fototerapi süreleri (saat)				
	24-48	49-96	>96saat	Toplam
Matür	74	80	23	177
(%)	(41.8)	(45.2)	(13)	(78.3)
Prematüre	14	19	16	49
(%)	(28.5)	(38.8)	(32.7)	(21.7)

Olgular fototerapi alma sürelerine göre incelendiğinde Prematüre hastaların %28.5'ine 24-48 saat, %38.8'ine 49-96 saat, %32.7'sine 96 saat ve daha fazla fototerapi verilirken, miadında doğan hastaların %41.8'ine 24-48 saat, %45.2'sine 49-96saat, %13'üne 96 saat ve daha fazla fototerapi verilmişti. Prematüre hastalara daha uzun süre fototerapi yapıldığı görüldü. Farklar anlamlıydı(P=0,005). Prematüre hastaların ortalama fototerapi alma süreleri 4.2 gün iken, matür hastaların ortalama fototerapi alma süreleri 3 gündü.

Hastaların geldikleri yerlere göre uygulanan tedaviye bakıldığında kan değişimi kırsal yerleşim alanından gelen 77 hastanın 43'üne(%55.8) uygulanırken, 149 kent merkezinden gelen hastanın 71'ine (%47.6) uygulanmıştı. Fark anlamlı bulunmadı(P=0,304).

Kliniğimizde yapılan toplam 114 kan değişimi sonucunda komplikasyon olarak ölüm görülmezken, 5 (%4.4) vakada postexchange anemi, 4(%3.5) vakada sepsis, 1(%0,44) vakada periton perforasyonu saptandı.

Bu çalışmada sarılığa eşlik eden risk faktörleri de incelendi. En sık tespit edilen faktör 13'er hastayla (%5.7) EMR ve enfeksiyonlardı (sepsis dışında). Yenidoğan sarılıklarına eşlik eden risk faktörleri Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Yenidoğan sarılıklarına eşlik eden risk faktörleri

Risk Faktörü	Olgu sayısı	%
EMR	13	5.7
Enfeksiyon	13	5.7
RDS	2	0.9
Asfiksi	4	1.8
Diğer nedenler	8	3.5
Risk faktörü yok	186	82.4
Toplam	226	100

*2 kalp yetmezliği, 1 hipoglisemi, 5 tane de birkaç risk faktörünün birarada bulunduğu sebepler.

Çalışma grubunu oluşturan 226 yenidoğanın 8'inde uzamış sarılık tespit edildi. Uzamış sarılıklar etyolojik olarak incelendiğinde: 2 vakada hipotiroidi, 1 vakada hipotiroidi+ABO uyumsuzluğu, 1 vakada sfersitoz, 1 vakada anne sütü sarılığı, 1 vakada sepsis+SGA, 1 vakada idiyopatik neonatal hepatit ve 1 vakada da G6PDH enzim eksikliği saptandı.

İncelenen 226 hastadan 14'ünde başvuru anında akut bilirubin ensefalopatisi bulguları mevcuttu. Bu hastaların 2'sinde Rh uyumsuzluğu, 2 olguda sepsis, 1 olguda ABO uyumsuzluğu, 1 olguda prematürite + RH uyumsuzluğu, 1 olguda intra kranial kanama +hipotiroidi+ ABO uyumsuzluğu, 2 olguda sepsis+ ABO uyumsuzluğu, 1 olguda prematürite, 1 olguda sepsis+ SGA, 1 olguda hipotiroidi etyolojik ajan olarak rol oynarken 2 olguda neden saptanamadı. Hastaların başvuru sırasındaki bilirubin düzeyi arttıkça akut bilirubin ensefalopatisi görülme sıklığında artış görüldü. Akut bilirubin ensefalopatisi bulguları gösteren hastaların başvuru sırasındaki bilirubin düzeylerine göre dağılımı Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. Akut bilirubin ensefalopatili olguların başvuru sırasındaki bilirubin düzeyleri

Bilirubin düzeyi(mg/dl)	Olgu sayısı	%
<20	1	7.1
20.1-25	1	7.1
25.1-30	2	14.2
>30	10	71.6

Akut bilirubin ensefalopatisi(ABE) pozitif olgularda hastaneye ortalama başvuru günü 6.29 ± 1.64 gün iken, negatif olgularda 5.43 ± 4.04 gün, pozitif olgularda başvurudaki ortalama serum bilirubin düzeyi 38.1 ± 11.615 mg/dl iken negatif olgularda 22.3 ± 8.45 mg/dl olarak bulundu; farklar anlamlıydı(sırayla $P=0.031$, $P=0.000$). Ortalama maksimum bilirubin düzeyi ABE pozitif olgularda negatif olgulara göre daha yüksek gözlenmesine rağmen, fark anlamlı değildi($P=0.280$). Yine ABE(+) ve (-) olgular arasında sarılığın ortalama başlangıç günleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($P=0.095$). Ensefalopatili vakalardan sadece Rh uygunsuzluğu olan bir hastada DCT pozitifliği. Akut bilirubin ensefalopatisi bulguları gösteren vakaların 3'ü ex olmuştur. Akut bilirubin ensefalopatili (ABE) olguların diğer olgularla karşılaştırılması Tablo 22'de verilmiştir

Tablo 22. ABE pozitif ve negatif olguların karşılaştırılması

	ABE(+)	ABE(-)
Sarılığın başlangıç günü	2.92	2.46
Ortalama başvuru günü	6.28	5.41
Ortalama başvuru bilirubin düzeyi	38.1mg/dl	22.3
Ortalama maksimum bilirubin düzeyi	40.2mg/dl	25.38mg/dl

Toplam 8 hastamız ex oldu. Bu hastaların 3'ünde kernikterus bulguları mevcutken, diğer hastalarda ağır prematürelliğe ve sepsise bağlı komplikasyonlar ölüm nedenlerini oluşturuyordu.

TARTIŞMA

Yenidoğan döneminin en sık patolojilerinden biri olan hiperbilirubinemiler son yıllarda beyin hasarı sonucu gelişen kernikterus vakalarında saptanan artış nedeniyle yeniden eski önemini kazanmıştır.

Çalışmamızda incelenen 226 vakada erkek/kız oranı 2,16 olarak saptandı. Erkek cinsiyetin hiperbilirubinemi için risk faktörü olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır (1,29,59,60). Ancak çalışmamızda bulduğumuz değer literatürde bildirilen 1-1,5 arasında değişen değerlerden oldukça yüksektir. Bu yüksekliğin bölgemizin sosyokültürel özelliğinden kaynaklanan erkek çocuklarına daha fazla önem verme temelinde, erkek olguların daha fazla hastaneye getirilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Kliniğimizde daha önce Donma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu oran 2,5 olarak bulunmuştu (61). Bulduğumuz değer bu orana göre düşüklüğü geçen süre içerisindeki bölgenin eğitim düzeyindeki artışa bağlanabilir.

Hastaların %23'ünün sectio ile, %77'sinin ise vaginal yolla doğduğu saptandı. Bu çalışmada vaginal yolla doğan bebeklerin hastaneye yatış bilirubin değeri sectioyla doğan bebeklere göre yüksek bulunmuştur. Osborn, Gale sarılıkla sectio arasında anlamlı ilişki bulurken, Maisels, Phuapradit gibi birçok çalışmacı doğum şekliyle sarılık arasındaki ilişkiyi anlamlı bulmamışlardır (29,62-64). Bizim vaginal doğumlarda bulduğumuz yüksek yatış bilirubin değeri, sectio doğumlarda hastaların sağlık personeli gözetiminde ve daha fazla hastanede kalmasına; böylece erken tanı konup tedavi için henüz düşük bilirubin değerlerindeyken refere edilmesine bağlandı. Bunu kanıtlar nitelikte sectio doğumlarda hastaların hastaneye daha erken başvurduğu ve sarılığın daha erken farkedildiği saptandı. Farklar istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı. Yine akut bilirubin ensefalopatisi bulguları gösteren olgulara vaginal doğumlarda daha sık rastlanmasında hastaların hastaneye daha geç ve daha yüksek bilirubin düzeylerine ulaştıktan sonra başvurmasına bağlandı.

Hastaneye başvurdıkları aylara göre değerlendirildiğinde hastaların bölgemizdeki sıcak ve kurak iklimin kendini en fazla hissettirdiği yaz aylarında daha sık

başvurduğu saptandı. Dehidratasyon ve kilo kaybının sarılığı provake ettiği Osborn, Frishberg Gale ve Maisels'in çalışmalarında bildirilmiştir (29,59,62,63). Yine ülkemizde yapılan iki çalışma dehidratasyon ve kilo kaybının sarılık etyolojisindeki önemini vurgulamıştır (61,65). Biz de hastalarımızın yaz aylarındaki başvuru sıklığının, bu mevsimde, bebeklerde ilk günlerdeki zaten yetersiz olan beslenmenin komplike ettiği sıcağa bağlı sıvı kaybıyla açıklamanın doğru olacağını düşündük. Nitekim yetersiz beslenmeye bağlı kilo kaybını etyolojik ajan olarak saptadığımız hastaların tümü 7. ve 8. aylarda kliniğimize başvurmuşlardı. Yine yaz mevsiminde başvuran hastaların önemli bir kısmında dehidratasyon bulgularının bulunması bu düşüncemizi desteklemektedir. Erken ve sık beslenmenin kilo kaybı ve dehidratasyonu azaltacağı ve hiperbilirubinemi riskini en aza indireceği gösterilmiştir (63).

Çalışmamızda ele aldığımız olguların %66'sı kent merkezlerinden gelirken %34'ü ilçe ve köylerden gelmekteydi. Nüfusun önemli bir bölümünün yaşadığı ilçe ve köylerden müracaatın %34'lerde kalması halkımızın konuyla ilgili yeterli bilgiye sahip olmadığını ve konunun önemini yeterince kavramadığını göstermektedir. Yine çalışmamızda saptadığımız ortalama sarılığın başlama günü 2,49 gün iken hastaneye başvuru gününün 5,47gün olması, hastaların %60,2'sinin başvuru anındaki bilirubin düzeyinin 20mg/dl'yi, %50'sinin o hasta için belirlenen kan değişimi sınırını geçmiş olması bu düşüncemizi kanıtlar niteliktedir. Bulgularımız Donma ve Bircan'ın bulgularıyla uyumludur (61,66).

İncelenen olguların %33,6'sında akraba evliliği mevcuttu. Bu oran 1993'teki Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması bulgularında Güneydoğu anadolu bölgesi için verilen %45.3 oranına göre düşüktür (67). Bu sonuç bölge halkının akraba evliliğinin ortaya çıkardığı sorunlar konusunda bilinçlenmeye başladığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Kaynaklarda sarılık açısından kardeş öyküsünün bulunmasının risk faktörü olduğu belirtilmiştir (1, 60,62). Bizim çalışmamızda aile hikayesi pozitif olan olguların sarılığı daha erken farkettiğini, hastaneye erken ve daha düşük bilirubin düzeyiyle başvurduğunu gördük. Ancak aradaki farklar anlamlı değildi. Bunun için daha büyük ölçekli çalışmalara gerek vardır.

Çalışmamızda yenidoğan sarılığı etyolojisinde en sık %23,5 ile birkaç etyolojik ajanın birarada bulunduğu multifaktöryel etyolojinin rol oynadığını gördük.

Bulduğumuz değer Guaran ve Palmer'in değerlerine göre oldukça yüksekti (68,69). Bununla birlikte birçok çalışmada multifaktöryel etyolojinin bildirilmediği görüldü. Çalışmamızda multifaktöryel etyolojinin bu kadar yüksek oranda bulunması bize hastalarımızın sarılıktan çok başka şikayetlerle başvurduğunu ve sarılığın primer nedeninin tarafımızca yapılan muayenede saptandığını düşündürdü. Yani aileler aşırı bile olsa patolojik sarılığı farketmemekte ve sarılığın tümünü fizyolojik olarak algılamaktadır. Nitekim günlük pratiğimizde grup uyuşmazlıklarında bile ailelerin sarılığı kendi batıl inançlarından kaynaklanan yöntemlerle tedaviyi ilk olarak denediği (hastanın üstüne sarı örtü örtülmesi, karın cildinin jiletle kesilmesi, kulak arkası veya dil altının kesilmesi, karın cildinin kızgın şişe dağlanması v.b.), ancak hastalar letarji, emmeme, konvülsiyon, şok gibi sepsis ve kernikterus bulguları gösterdiği zaman veya prematürite, SGA, hipotiroidi ve diğer sebeplerle ilgili problemlerden dolayı bir sağlık kuruluşuna bu şikayetlerle getirdiğine sıkça şahit olduk. Hastaların sarılığın başlangıç gününe göre kliniğimize başvuru gününün oldukça gecikmiş olması bu düşüncemizi desteklemektedir. Bu ve çalışmamızda bulduğumuz diğer sonuçlar, bize ailelerin bu konuda yenidoğan sağlığı için tehlikeli boyutlara varan eğitim eksikliğinin bulunduğunu ve bu açığın giderilmesi gerektiğini göstermektedir.

ABO uyumsuzluğunu çalışmamızda %17,3 oranında etyolojik ajan olarak tespit ettik. Ancak multifaktöryel etyolojideki ABO uyumsuzluklarında dahil edilince bu oran %27'ye çıkmaktaydı. ABO uyuşmazlığını Donma ve arkadaşları %25,9, Bircan ve arkadaşları %24,1, Guaran ve arkadaşları %10, Vitrinel ve arkadaşları %33,4, Polat ve arkadaşları %31,6 olarak saptamışlardır (61,66,68,70,71). Toplumumuzda O kan grubu oranının %33 olduğu gözönüne alınırsa ABO uyumsuzluğu riski taşıyan gebelik oranının %22 olacağı ileri sürülebilir(72). Çalışmamızda bulduğumuz değer literatürle uyumludur.

Rh uyumsuzluğu, çalışmamızda %9,3 oranında etyolojik ajan olarak saptanmıştır. Yine multifaktöryel etyolojideki Rh uyumsuzlukları da dahil edilince bu oran %14,1'e çıkmaktadır. Bu oran Bircan ve arkadaşlarının çalışmasında %10, Guaran ve arkadaşlarının çalışmalarında %3, Vitrinel ve arkadaşlarının çalışmasında %8,4, Polat ve arkadaşlarının çalışmasında %8 bulunmuştur (66,68,70,71). Donma ve arkadaşlarının daha önce kliniğimizde yaptıkları bir çalışmada Rh uyumsuzluğu %14,5 olarak bulunmuştur (61). Çalışmamızda bulduğumuz değerler ülkemizden bildirilen değerlere göre bir miktar yüksekti. Bunun olası sebebi bölgemizdeki yüksek doğum hızı nedeniyle, başvuran

hastaların az bir kısmının primipar annelerden (%30,9), geriye kalan büyük kısmın ise (%70,1) multipar annelerden doğması olabilir. Bilindiği gibi primipar anne bebeklerinde birtakım özel koşullar dışında Rh izoimmunizasyonu gerçekleşmemektedir.

Prematüritenin hiperbilirubinemiyle olan sıkı ilişkisi değişik kaynaklarca, değişik zamanlarda bildirilmiştir (1, 15, 19, 60,64). Bizim çalışmamızda hastaların %21,7'si prematüreyken, hiperbilirubinemi sebebi olarak tek başına prematürite %11,1 oranında görülmekteydi. Geriye kalan prematüre hastalar multifaktöryel etyoloji içinde incelenmiştir. Etiyolojik ajan olarak prematüriteyi; Donma ve arkadaşları çalışmalarında %11,9 bulurken, Bircan ve arkadaşları %11,6, Guaran ve arkadaşları %36, Vitrinel ve arkadaşları %19, Polat ve arkadaşları %21,1 olarak saptamışlardır (61,66,68,70,71). Bulgularımız literatür bulgularıyla uyumluydu.

Hastalar doğum ağırlığına göre incelendiğinde 2500 gram altındaki olgu oranı %33,2 idi. Ancak gestasyonel yaşına göre 10 persantil altındaki doğum ağırlığı olarak tanımlanan (73) SGA'lı bebek oranı %10,6 saptandı. Kaynaklarda 2500 gram altındaki bebeklerin 1/3'ünün SGA olduğu belirtilmektedir (73). Bulduğumuz oran beklenen değerle uyum içindedir. SGA'nın tek başına etyolojik ajan olarak rol oynadığı hasta oranı ise çalışmamızda %5,8 olarak bulundu. Osborn, Frisberg, Gale, Phuapradit, Ho düşük doğum ağırlığıyla sarılık arasındaki sıkı ilişkiye değinmişlerdir (29,59,62,64,74). Yine ülkemizden yapılan iki çalışmada Donma ve arkadaşları %9,9 ve Bircan ve arkadaşları %2,4 oranında SGA'nın sarılık etyolojisinde rol oynadığını göstermişlerdir (61,66).

Hastalarımızda sık rastladığımız etyolojik ajanlardan biride yenidoğan sepsisiydi. Tek başına sepsis etyolojide %6,2 oranında rol oynarken, multifaktöryel etyolojideki sepsisli olgularda dahil edilince incelenen hastaların %14,6'sında sepsis tespit edilmişti. Bu oran Guaran ve arkadaşlarının çalışmalarında %3 bulunurken, Bircan ve arkadaşları %4,28, Polat ve arkadaşları %4 olarak saptamışlardı (66,68,71). Bazı yazarlar diğer açılardan sağlıklı görünen yenidoğanlarda sarılığın, bakteriyel sepsisin ilk bulgusu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Rooney ve arkadaşları bir çalışmada hiperbilirubinemi ve enfeksiyonlu 22 yenidoğan tanımlamışlardır (75). Maisels, hiperbilirubineminin sepsisin tek bulgusu olabileceğini ancak bunun oldukça nadir olduğunu vurgulamıştır (40). Kliniğimizde daha önce Donma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sepsisin %9,4 oranında yenidoğan sarılıklarında etyolojik ajan olarak rol oynadığı bildirilmiştir (61).

Bulduğumuz değerin diğer çalışmalarda bildirilen değerlere göre daha yüksek oluşu bölgemizde doğumların daha steril koşullarda yapılması gerektiği, ailelere antiseptik kurallarıyla ilgili eğitim verilmesi ve prenatal iyi izlem gereksiniminin önemini gözler önüne sermiştir. Burada el yıkamanın enfeksiyonları önlemedeki etkin rolünü de hatırlatmak istiyoruz.

Çalışmamızda olguların %17,7'sinde tüm incelemelere rağmen etyolojik ajan tespit edilememiştir. Bu oranı Donma ve arkadaşları %16,6, Bircan ve arkadaşları %34,3, Guaran ve arkadaşları %23,8, ve Singhal ve arkadaşları %34,6 olarak saptamışlardır (61,66,68,76). Bulgularımız literatür bulgularıyla uyumludur.

Çalışmamızda ABO uyumsuzluğu olan 62 hastanın 1(%1,7)'inde, Rh uyumsuzluğu olan 32 hastanın ise 15(%46,8)'inde direkt coombs testi pozitif olarak bulundu. Rh uyumsuzluğunda direkt coombs testi pozitifliğini Rubo ve arkadaşları %34, Ünlüoğlu ve arkadaşları %15,8 bulmuşlardır (77,78). Yine Ece ve arkadaşları, 157 kan grubu uyuşmazlığı bulunan hastayla yaptığı incelemede, 26 Rh uyumsuzluklu hastanın tümünde direkt coombs testini pozitif olarak bulmuşlardır (79). Bulduğumuz değer literatürde çok geniş sınırlar içinde bildirilen değerlerle uyumludur. ABO uyumsuzluklarında direkt coombs testi pozitifliği genel olarak %13-50 arasında rapor edilmiştir. Çalışmamızda bulduğumuz değer bildirilen değerlere göre oldukça düşüktür. ABO grup uyuşmazlığında immün hemoliz olsa bile, direkt coombs testi pozitifliğinin, ancak kordon kanında çalışıldığı zaman yüksek oranda pozitiflik verdiği, doğumdan sonraki günlerde çalışılan örneklerde düşük oranda pozitif sonuçlar verdiği Orzalesi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada gösterilmiştir (80). Lucas ve arkadaşlarının Sri Lanka'da 101 ABO uyumsuzluklu hastada yaptığı bir çalışmada da direkt coombs testi sadece 4 vakada zayıf pozitif olarak bulunmuştur (81). Lucas ve arkadaşları bu çalışmasında anne kanında bakılan antiA veya antiB IgG'nin tüm hastalarda yüksek olduğu üzerinde durmuştur. Yine Ozolek ve arkadaşları A ve B kan grubuna sahip annelerin A, B veya AB kan grubuna sahip bebekleriyle grup uyuşmazlığı varsa direkt coombs testinin kordon kanında ancak %13 oranında pozitif olduğunu göstermişlerdir (82). Çalışmamızda kordon kanı değerleri test edilmediği için ve coombs testi ortalama 6. günde çalışıldığı için daha düşük bir değer bulunmuştur. Yurdumuzdan Ece ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer nedenlerden dolayı bu oran %4 olarak bulunmuştur (79). Bulduğumuz değer Ece'nin ve Lucas'ın bulduğu değerlerle uyum göstermektedir.

Bu çalışmamızda kan grubu uygunsuzluğu bulunan hastalarda sarılığın daha erken başladığı ve daha yüksek bilirubin düzeyine sahip oldukları bulundu. Bu bulgu klasik bilgilerimizle uyumludur. Yine bu çalışmada olguların %50,4'üne kan değişimi uygulanmıştır. Bu oranı Guaran ve arkadaşları %2,3, Palmer ve arkadaşları %2,9, Keenan ve arkadaşları %14 bulurken(68,69,83); ülkemizden yapılan çalışmalarda bu oran Bircan ve arkadaşları %55,7, Vitrinel ve arkadaşları %18, Polat ve arkadaşları %54,6, Donma ve arkadaşları %38,4 olarak bulunmuştur (66,70,71). Bizim çalışmamızda bulduğumuz değer Polat ve Bircan'ın bulgularıyla uyumlu olmasına rağmen özellikle yurtdışından bildirilen verilere göre oldukça yüksektir. Bunun nedeninin hastanemizin bölgemizde kan değişimi uygulayan tek merkez olması ve hastaların hastaneye geç başvurması olduğu düşünüldü. Nitekim hastaların %50'sinin hastaneye başvurduğu sıradaki bilirubin düzeyi kan değişim sınırının üzerindeydi.

Çalışmamızda kan değişiminin kan grubu uyumsuzluğu bulunan hastalara diğer gruba göre anlamlı olarak daha sık yapıldığı bulundu. Bu bulgumuzda klasik bilgilerimizle ve Guaran, Palmer, Diskhit, Jackson, Hovi ve ülkemizden de Vitrinel, Polat ve Bircan'ın bulgularıyla uyum göstermektedir (66,68-71,84-86).

Bu çalışmada kırsal alandan hastanemize başvuran hastalara kent merkezlerinden gelenlere göre daha fazla kan değişimi uygulandığı görüldü. Ancak aradaki fark anlamlı değildi. Bunun için daha büyük ölçekli çalışmaya gerek vardır.

Yine uygulanan tedavi yöntemiyle doğum ağırlığı arasındaki ilişkide araştırmacılar tarafından üzerinde durulan konulardandır. Narang ve arkadaşları, Donma ve arkadaşları, Keenan ve arkadaşları çalışmalarında düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yüksek oranda kan değişimine ihtiyaç duyduklarını saptamışlardır (48,61,83). Bizde çalışmamızda doğum ağırlığı azaldıkça kan değişimiyle tedavi edilen hasta oranının arttığını gördük. Ancak bu bulgumuz istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun için büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fototerapi son yıllarda değişen ve gelişen tekniklerle yenidoğan sarılığında daha etkin ve yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamıştır. Çeşitli çalışmalarda yenidoğan sarılığında fototerapiyle tedavinin etkinliği araştırılmıştır (45,87-90). Kliniğimizde tedavi edilen tüm hastalara da kliniğe kabulünden itibaren fototerapi uygulanmıştır. Çalışmamızda prematür hastalara anlamlı olarak daha fazla süreyle fototerapi verilmesi gerektiği görüldü.

Bu bulgumuzda prematüre hastalarda daha uzun süre devam eden sarılığın tedavisi için daha fazla fototerapiye ihtiyaç görüleceği şeklindeki klasik bilgilerimize uymaktadır.

Çalışmamızda yenidoğan sarılığına eşlik eden risk faktörleri arasında ilk sırayı EMR ve enfeksiyonlar almaktaydı. EMR direkt olarak sarılık açısından risk faktörü olabileceği gibi, indirekt olarak prematürelliğe yol açarak da risk faktörü oluşturabilir. Linn ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sarılık ile EMR arasında önemli pozitif ilişki bulmuşlardır (91).

Çalışma grubumuzu oluşturan 226 hastanın 8'inde uzamış sarılık saptanmıştı. Uzamış sarılık oranı Arsan ve arkadaşlarının çalışmasında %11,2 olarak bulunmuştu (92). Bizim bulduğumuz oranın bu çalışmadaki orandan farklılığının uzamış sarılıkları genelde yatırmadan poliklinikten takip etmemize bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Uzamış sarılıklarda etyolojik olarak 2 vakada hipotiroidi, 1 vakada hipotiroidi + ABO uyumsuzluğu, 1 vakada sferositoz, 1 vakada G6PDH enzim eksikliği, 1 vakada idiyopatik neonatal hepatit, 1 vakada anne sütü sarılığı ve 1 vakada da sepsis + SGA saptandı. Burada özellikle hipotiroidinin önemini hatırlatmak istiyoruz. Yenidoğan sarılığı tanısı alıp tedavi edilen 226 hastanın 14'ünde (%6,2), uzamış sarılıkların ise 3'ünde (%37,5) hipotiroidi saptanmış olması henüz ülkemizde rutin tarama programı içinde olmayan hipotiroidinin en azından yenidoğan döneminde sarılık tespit edilen hastalarda mutlaka bakılması gerektiğini düşünmekteyiz. Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada da konjenital hipotiroidinin uzamış sarılık etyolojisinde %25 oranında rol oynadığı gösterilmiştir (92).

İncelenen 226 olgunun 14'ü kliniğimize başvurduğu sırada akut bilirubin ensefalopatisi bulguları göstermekteydi. Bu hastaların 2'sinde etyolojik ajan saptanamazken diğer 12 hastada saptanan etyolojik ajanlar arasında ensik Rh ve ABO uyumsuzluğuyla birlikte sepsis yer almaktaydı.

Kernikterus gelişimi üzerine etkili olan ve uzun dönem sekellerle bağlantılı faktörler net olarak ortaya konmamıştır. Ancak Seidman, Yılmaz, Nilsen, Özmert gibi birçok araştırmacı bilirubin düzeyi ve yüksek bilirubine maruz kalma süresinin akut ensefalopati ve uzun dönem sekelleriyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (93-96).

Bizim çalışmamızda saptadığımız akut bilirubin ensefalopatisi 14 hastanın 10'unda (%71,6) bilirubin düzeyi 30mg/dl'nin üzerindeyken, birinde 20mg/dl'nin altında birinde 20-25mg/dl arasında ve ikisinde 25-30mg/dl arasındaydı. Yine akut bilirubin ensefalopatisi saptanan ve saptanmayan hastalar arasında yaptığımız bir analizde sarılığın

başlangıç günleri arasında anlamlı ilişki bulunmazken; akut bilirubin ensefalopatisi saptanan grubun saptanmayan gruba göre hastaneye daha geç başvurduğu ve başvurudaki bilirubin düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı. Bu bulgumuz literatür bulgularıyla uyumludur.

Toplam 8 hastamız ex oldu. Bu hastaların 3'ünde kernikterus bulguları mevcutken, diğer hastalarda ağır prematürelğe ve sepsise bağlı komplikasyonlar ölüm nedenlerini oluşturmaktaydı.

Hiperbilirubinemilerin zamanında tedavi edilmediği zaman mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan kernikterusla sonuçlanabileceği gerçeği bu konudaki hassasiyetin temelini oluşturur. Yenidoğan döneminde çok sık görülen hiperbilirubinemilerden hangilerinin agresif bir şekilde tedavi edilmesi gerektiği iyi belirlenmeli ve sarılık zamanında tedavi edilerek kernikterus gibi istenmeyen sonuçlar önlenmelidir.



SONUÇLAR

Dicle Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Çocuk kliniğinde yatarak tedavi edilen 226 hastanın retrospektif incelemesiyle şu sonuçlara varılmıştır.

- ✓ Yenidoğan sarılığı olgularında erkek/kız olgu oranı tüm bildirilen değerlerin üzerinde olarak 2,16 şeklinde bulunmuştur. Bu oranın yüksek bulunmasının bölge halkının erkek çocuklarına daha fazla değer vermesinden kaynaklanan, kız çocuklarını daha az hastaneye getirmesine bağlı olduğunu düşündük. Bu sorunun halkımızın eğitimiyle aşılabileceğini düşünmekteyiz.
- ✓ Nüfusun önemli bir kısmını oluşturan ilçe ve köylerden başvuranların oranı %34'lerde kalırken hastaların büyük kısmı kent merkezlerinden müracaat etmekteydi. Hastaların başvuru sırasında %50'sinin bilirubin düzeyleri o hasta için belirlenen kan değişim sınırını geçmişti. Yine ortalama sarılığın başlama günü 2,49 günken, hastaların hastaneye ortalama başvuru günü 5,47 gündü. Tüm bu bulgular halkımızın biran önce bu konuda toplu iletişim araçlarıyla eğitilmesi gerektiğini göstermektedir.
- ✓ Hastaların hastaneye başvurdıkları aylar incelendiğinde en sık başvurunun bölgemizde sıcak ve kurak iklimin en fazla hakim olduğu yaz aylarında olduğu gözlemlendi. Yine bu aylarda başvuran hastalarda dehidratasyon ve kilo kaybı önemli sarılık sebeplerindendi. Bu sorunun önüne geçebilmek için annelerin bebeklerini erken ve sık beslemesi ve bu aylarda doğan bebeklerin sarılık yönünden daha yakın izlenmesi sağlanmalıdır.
- ✓ Yenidoğan sarılıklı hastalar arasında sectioyla doğan bebeklerin hastaneye daha erken ve daha düşük bilirubin düzeyiyle başvurduğu ve kernikterus vakalarının bu grupta daha az görüldüğünü saptadık. Bu sonuç vaginal doğumlarda son yıllarda yaygınlaşan bebeklerin erken taburcu edilmesinin ve kontrol dışı kalmasının ciddi problemlere yolaçağını düşündürmüştür. Bu nedenle erken taburcu

edilen bebekler mutlaka doğum sonrası 3. günde hiperbilirubinemi yönünden kontrole çağrılmalıdır.

- ✓ Çalışmamızda etyolojik ajan olarak en sık multifaktöryel nedenler bulunmuştur. Bu da bize hastaların sarılık ancak diğer sebeplerle komplike olduğu zaman hastaneye getirildikleri; halkın yenidoğan sarılığını sağlık problemi olarak görmediğini düşündürmüştür. Çalışmamızda diğer sık bulduğumuz etyolojik ajanlar ABO uygunsuzluğu, Rh uygunsuzluğu, Sepsis ve SGA idi.
- ✓ Bu çalışmamızda anne ile bebek arasında kan grubu uygunsuzluğu bulunan hastalarda sarılığın daha erken başladığı, bu hastaların daha yüksek bilirubin düzeylerine sahip olduğu ve bu hastalara tedavi olarak daha sık kan değişimi uygulandığı görüldü.
- ✓ Yine bu çalışmada prematüre hastalara daha sık fototerapi uygulanması gerektiği saptandı.
- ✓ Yenidoğan döneminde sarılık sık rastlanan bir bulgu olup, erken tanı ve tedavi ile istenmeyen sonuçların önüne geçilebilir. Geciken olgularda kernikterus gibi mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan durumlarla karşılaşılabilir. Çalışmamızda 14 olguda kernikterus tespit edilmiştir. Kernikterus saptanan olguların diğer hastalara göre daha yüksek bilirubin değerlerine sahip olduğu ve hastaneye daha geç başvurduğu saptanmıştır. Bu sonuçta bize yenidoğan hiperbilirubinemili olgularda erken tanı ve tedavinin önemini hatırlatmıştır.

ÖZET

Neonatal hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde sık karşılaşılan genellikle benign, ancak erken tanı konup tedavisi yapılmadığı zaman serbest bilirubinin potansiyel nörotoksitesi nedeniyle bazen istenmeyen ölümlere ve uzun dönem nörolojik sekellere yol açmaktadır.

Bu çalışmada kliniğimiz yenidoğan ünitesine neonatal hiperbilirubinemi tanısıyla yatarak tedavisi yapılan 226 bebeğin dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların 155'i erkek 71'i kızdı. 226 Hastanın 177'si matürken 49'u prematür olarak tespit edilmişti. Yenidoğan sarılıklarında en sık etyolojik ajan olarak %23,5 ile multifaktöryel etyolojiler saptanırken, bunu %17,6 ile ABO uyumsuzluğu, %11,2 ile prematürite ve %9,3 ile Rh uyumsuzluğu takip etmekteydi. İncelenen hastaların %17,6'sında etyolojik ajan saptanamamıştı.

Hastalarda sarılığın ortalama başlangıç günü 2,49 gün iken ortalama hastaneye başvuru günü 5,47 gün olarak bulundu. Kan uyuşmazlığı bulunan grupta sarılığın daha erken başladığı ve bilirubin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı.

Hastaların kliniğimize en sık sıcak yaz aylarında başvurduğu görüldü. Hastaların tümüne hastaneye başvurdıkları andan itibaren fototerapi uygulanırken, %50,4 'üne kan değişimi uygulandı. Kan grubu uyumsuzluğu bulunan grupta kan değişimi yapılma oranı, uyuşmazlık bulunmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti.

İncelenen sarılıklı hastalardan sectioyla doğanların hastaneye daha erken ve daha düşük bilirubin düzeyiyle başvurduğu bulundu. Bu grup hastada kernikterus ta daha az görülüyordu.

Toplam 14 hastada kernikterus saptandı. Kernikterus saptanan hastaların hastaneye daha geç ve daha yüksek bilirubin düzeyleriyle başvurdıkları görüldü.

Sonuç olarak yenidoğan döneminde sık karşılaşılan ve genellikle benign olan ancak tedavi edilmezse potansiyel nörotoksik olan sarılıkların erken tanı ve tedavisiyle kernikterus gibi istenmeyen sonuçların önüne geçilebileceği, bunun için de ailelerin doğumdan önce ve sonra yenidoğan sarılığı hakkında doğru bilgilendirilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

Neonatal hyperbilirubinemia is a common and in most cases benign problem in neonates. If it is not early diagnosed and treated free bilirubin is potentially neurotoxic. Sometimes it can cause unwanted deaths and long period neurologic sequelae.

In this study 226 babies who had been diagnosed as neonatal hyperbilirubinemia and stayed in our clinic's neonatal unit were evaluated retrospectively.

155 of the patients were male and 71 of them were female. While 177 of 226 patients were found mature 49 of them were premature.

In neonatal hyperbilirubinemia the most common cause was multifactorial reasons by the percentage of 23,5 and this was followed by ABO incompatibility with 17,6, premature 11,2 and Rh incompatibility 9,3.

While the average beginning day of the jaundice was 2,49 days the average of applying to the hospital was found as 5,47 days. In the group in which blood incompatibility was found was noticed to have jaundice earlier and have the bilirubin level higher.

It was noticed that the patients applied to the hospital during the hottest months of the summer. While all the patients were applied phototherapy 50,4 of them was applied exchange transfusion. The rate of exchange transfusion in the group having blood incompatibility was considerably higher than that of not having it.

Among the examined patients having jaundice ones who were born sectionally were found to have applied the hospital earlier and with less bilirubin level. In this group kernikterus was also found less.

Kernikterus was found in total 14 patients. Those who were found to have kernikterus was noticed to have applied the hospital later and with a higher bilirubin level.

As a result jaundice in neonatal period common and generally benign but if not treated they can be potentially neurotoxic and early diagnosis of the jaundice and its treatment can prevent the unwanted results such as kernikterus. Therefore it has been noticed that it's necessary to inform the families about the neonatal jaundice before and after born.

KAYNAKLAR

1. Berhrman R.E, Kliegman R.M. Nelson W.E. Nelson Textbook of Pediatrics. Neonatal Hyperbilirubinemia. Saunders Company, 2000. 513-519
2. Maisels M.J. Jaundice Neonatology, Fourth Edition, (Eds): Avery G.B, Pletcher M.A, Mac Donald M.G., J.B. Lippincott Company, 1994, 630-725
3. Neyzi O, Ertuğrul T.Y. Pediatri 1 İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1993,288-306
4. Çoban A. Neonatal hiperbilirubinemde izlem XI. Ulusal Neonatoloji Kongresi kongre kitabı. 2001;121-130
5. Hansen TW. Guidelines for treatment of neonatal jaundice. Is there a place for evidence-based medicine?, Acta Paediatr 2001 Mar;90:292-95
6. Küçüköyük Ş. Yenidoğan Sarılıkları. Yenidoğan Hastalıkları, 1994, 400-425
7. Yiğit Ş. İndirekt Hiperbilirubinemiler ve Sarılıklı Yenidoğan Bebeğe Yaklaşım, Katkı Pediatri Dergisi 16: 680-700, 1995
8. Dennerly P.A., Seidman D.S., Stevenson D.K. Neonatal Hyperbilirubinemia. New England Journal of Medicine 2001;344:581-590
9. Dağoğlu T., Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. Neonatoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2000, 431-448
10. Sarılioğlu F., Yurdakök M., Kutluk M.T. İndirekt Hiperbilirubinemiye Bağlı Sarılık, Çocuk Hastalıklarında Tanı ve Tedavi 1993,96-100
11. Tiribelli C, Ostrow JD. New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism. Report of the international bilirubin workshop, April 6-8, 1989, Trieste, Italy. Hepatology 11:303-313, 1990
12. Oran O., Gürakan B. Bilirubin Metabolizması, Katkı Pediatri Dergisi 16:667-679, 1995
13. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Carbon monoxide in breath, blood, and other tissues. In: Penney DG, ed. Carbon monoxide toxicity. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 2000: 22-30
14. Rubatelli FF. Current drug treatment options in neonatal hyperbilirubinemia and the prevention of kernikterus, Drugs 56: 23-30, 1998
15. Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD, Rice-Evans CA. Bilirubin and ascorbate antioksidant activity in neonatal plasma. FEBS Lett 1994;349: 197-200

16. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh. et al. Bilirubin is an antioksidant of possible physiological importance. *Science* 1987;235:1043-1046
17. Blanchette V, Doyle J, Schmidt B, Zipursky A. Hematology.in: Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG (Eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1994: 952-98
18. Crawford JM, Hauser SC, Gollan JL. Formation, Hepatik metabolism and Transport of bile pigments: A status report. *Seminars in liver disease* 1988;8:105-118
19. Macmillan JA, De angelis CD, Feigin RD. Oski's pediatrics In: Cashore JW. *Jaundice* Lippincot Co 2000, 197-206.
20. American Academy of Pediatrics, American Collage of Obstetricians and Gynecologists: *Hyperbilirubinemi*.In: *Guidelines for Perinatal Care*, ed 3, Elk Grove Village Ill, 1992, American Academy of Pediatrics
21. Connolly AM, Volpe JJ. Clinical features of bilirubin encephalopathy. *Clin Perinatol* 1990;17:371-379
22. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn* Third edition Philadelphia: WB Saunders, 1995:490-514
23. Özmert E, Erdem G. İndirekt hiperbilirubinemi ve nörotoksisite, *Katkı Pediatri Dergisi* 16:701-707,1995
24. Sellinger M, Haag K, Burckhardt G. Sulfated bile acids inhibit Na(+)-H(+) antiport in human kidney brush-border membran vesicles. *Am J Physiol* 1990;258:F986-F991
25. Bratlid D. How bilirubin gets into the brain. *Clin Perinatol* 1990;17:449-65
26. Roger C, Koziel V, Vert P. Regional cerebral metabolik consequences of bilirubin in rat depend upon post-gestational age at the time of hyperbilirubinemia. *Brain Res Dev Brain Res* 1995;87:194-202
27. Chin KC, et al. Improvemnt in auditory and visually evoked potentials in jaundiced preterm infants after exchange transfusion. *Arch Dis Child* 1985;60:714-718
28. Johnston WH, Angara V, Bauml R, et al. Erythroblastosis fetalis and hyperbilirubinemia : A five year follow up with neurological psychological and audiological evaluation. *Pediatrics* 1967;39:88-94
29. Osborn L.M., Reiff M.I., Bolus R. Jaundice in the Full-Term Neonate, *Pediatrics*, 73:520-525, 1984

30. Dufour DR, Monaghan WP. ABO hemolytic disease of the newborn. A retrospective analysis of 254 cases. *Am J Pathol* 73:369-73, 1980
31. Zipursky A, Bowman JM. Isoimmun hemolytic disease, In: Nathan DG, Oski FA(eds), *Hematology of infancy and childhood*, 4 th ed, Philadelphia, W.B. Saunders 1993, pp: 44-73
32. Marsh WL, Pehda J. Erythrocyte blood groups in humans, In: Nathan DG, Oski FA(eds), *Hematology of infancy and childhood*, 4 th ed, Philadelphia, Wb Saunders 1993, pp: 1663-91
33. Alpay F. Rh immunizasyonu ve hidrops fetalis oluşumu X. Ulusal Neonatoloji Kongresi, kongre kitabı; 2000,35-39
34. Foruste J. Alloimmune hemolytic anemias. In: Lee GR, Bithell TC, Forester J(eds) et al., *Wintrobe's clinical hematology*, Philadelphia, Lea and Febiger 1993, pp:1146-69
35. Taeusch Hw, Ballard RA. Isoimmunization. In: *Avery's Disease of the Newborn*, W.B: Saunders Company, Philadelphia, 1998, pp:85-89
36. Casado A, Casado C, Lopez-Fernandez E. Enzyme deficiencies in neonates with jaundice. *Panminerva Med* 1995;37:175-7
37. Kaplan M, Hammerman C, Vreman H.J. Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes. *J pediatr* 2001;139:137-40
38. Green RM, Gollan JL. Crigler-Najar disease type I: therapeutic approaches to genetic liver disease into the next century. *Gastroenterology* 1997;112:649-51
39. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley Gr. Gilbert syndrom accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr* 1998;132:656-60
40. Maisels MJ, Kring E. Risk of Sepsis in the Newborn With Severe Hyperbilirubinemia, *Pediatrics*, 90:741-43, 1992
41. Lascari AD. "Early" breast-feeding jaundice: Clinical significance, *Journal of Pediatr*, 108:156-58, 1986
42. Maisels MJ, Gifford K. Normal Serum Bilirubin Levels in the Newborn and the Effect of Breast-Feeding. *Pediatrics*; 78:837-42, 1986
43. De Steuben C. Breast-Feeding and Jaundice. A review, *J Nurse Midwifery*, 37: 59S-66S, 1992

44. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics*, 2001; 108:31-39
45. Tan KL. Phototerapi for neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 1996; 85:277-279
46. Yurdakök M. Hiperbilirubinemide Işık ve İlaç Tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 16:722-43, 1995
47. Vales T, Kolopoulos C, Koltsidopoulos A. Impact of Phototherapy in The Management of Neonatal Hyperbilirubinemia: Comparison of historical cohorts, *Acta Paediatr*, 85:273-76, 1996
48. Narang A, Kumar P, Kumar R. Neonatal Jaundice in Very low birth weight babies. *Indian Journal Paediatr*; 68:307-9, 2001
49. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 1, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi* 1989, 247-67
50. Lindgren C, Nilsson T. Treatment of neonatal hyperbilirubinemi with BiliBed; *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999; 119:4027-9
51. Holtrop PC, Madison K, Maisels MJ. A clinical trial of fiberoptic phototherapy vs conventional phototherapy. *Am J Dis Child* 1992; 146:235-237
52. Gürsoy T, Aliefendioğlu D, Aslan AT. Neonatal indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde çok yönlü fototerapi etkinliğinin standart fototerapi ile karşılaştırılması; *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 2000; 43:51-55
53. Tan KL. Efficacy of bidirectional fiber-optik phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1997; 99:727
54. Tekinalp G. Kan değişimi. *Katkı Pediatri Dergisi*; 16:744-59, 1995
55. Vreman HJ, Ekstrand BC, Stevenson DK. Zinc protoporphyrin administration in rhesus neonates. *J Paediatr* 1990; 117:292-297.
56. Kappas A, Drummond GS, Manola T. Sn-protoporphyrin use in the management of hyperbilirubinemia in term newborns with direkt coombs-pozitif ABO incompatibility. *Pediatrics* 1988; 81:485-497
57. Sato K, Hara T, Kondo T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune haemolytic jaundice due to blood group incompatibility. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:163-66
58. Poland RL, Ostra EM. Neonatal Hyperbilirubinemia In: Klaus MH, Fanarof AA, editörs. *Care of the high risk neonate*. Third edition, Philadelphia: WB Saunders, 1986 239-261

59. Frishberg Y, Zelicovic I, Merlob P. Hyperbilirubinemia and Influencing Faktors in Term Infants, Israel Journal of Medical Sciences, 25:28-31, 1989
60. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal Jaundice and Kernikterus, Pediatrics, 2001;108:763-765
61. Donma M., Taş MA., Günbey S. Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Genel Özellikler ve Tedavi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 17:74-81, 1990
62. Gale R., Seidman D.S., Dolberg S. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 10:82-6, 1990
63. Maisels MJ, Gifford K, Antle C.E. Jaundice in the Healthy Newborn Infant: New Approach to an Old Problem, Pediatrics, 81:505-511, 1988
64. Phuapradit w, Chaturachinda K, Auntlamai S. Risk faktors for neonatal hyperbilirubinemia, Med Assoc Thai 1993; 76:424-8
65. Gürsel RY. Yenidoğan sarılıklarında etyolojik faktörlerin araştırılması. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, uzmanlık tezi 1996
66. Bircan İ, Canatan D, Ertuğ H. Hiperbilirubinemili 140 yenidoğan bebeğin retrospektif değerlendirilmesi. Akdeniz Üniv. Tıp Fak. Dergisi;2:109-118, 1984
67. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması Bulguları, 1993
68. Guaran RI, Drew JH, Watkins AM. Jaundice: Clinical practice in 88,000 liveborn infants. Aust NZ Journal Obstetrics and Gynaecology 3:186-192, 1992
69. Palmer DC, Drew JH. Jaundice: a 10 year review of 41,000 live born infants. Aust Paediatr J 1983, 19:86-9
70. Vitrinel A, Yavrucu S, Raif AO. 1987-1990 yılları arasında kliniğimizde izlenen yenidoğan sarılıkları. Haydarpaşa Numune Hastanesi Tıp Dergisi ;32:81-83, 1992
71. Polat A, Öktem F, Koç H. Yenidoğan hiperbilirubinemili 963 hastanın değerlendirilmesi, Türkiye Klinikleri Pediatri; 2:26-30, 1993
72. Binyıldız P, Büyüksel C. Türkiye’de kan grupları dağılımı. Tıp fakültesi mecmuası, 42:166, 1979
73. Samancı N, Dağoğlu T(eds), Ovalı F. Neonatoloji, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 2000;173-180

74. Ho NK. Neonatal jaundice in Asia. *Baillieres Clin Haematol*;5:131-42, 1992
75. Rooney JG, Hill DJ, Danks DM. Jaundice associated with bacterial infection in the newborn infant. *American Journal of Disease of Childhood*, 122:39-42, 1971
76. Singhal PK, Singh M, Paul VK. Spectrum of neonatal hyperbilirubinemia. An analysis of 454 cases, *Indian Pediatr*, 29:319-325, 1992
77. Rubo J, Albrecht K, Lasch P. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh haemolytic disease. *J Pediatr*, 121:93-7, 1992
78. Ünlüoğlu İ, Dallar Y, Tanyer G. Yenidoğan sarılıklı olguların değerlendirilmesi. *Ankara Hastanesi Tıp Bülteni*; 26:117-123, 1991
79. Ece A, Evis B. Sarılıklı yenidoğanlarda kan grubu uyumsuzlukları ve direkt coombs testi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*;4:176-81, 1994
80. Orzalesi M, Gloria F, Lucarelli P. ABO system incompatibility: Relationship between direkt coombs test positivity and neonatal jaundice; *Pediatrics* 51:288-89, 1973
81. Lucas GN. Neonatal jaundice due to ABO incompatibility in Sri Lankan. *Indian J Pediatr*;63:381-84, 1996
82. Ozolek JA, Watchko JF, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. *J Pediatr* 125:87-91, 1994
83. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion *Pediatrics*, 75:417-21, 1985
84. Dikshit SK, Gupta PK. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia. *Indian Pediatr* 26:1139-45, 1989
85. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 99:e7, 1997
86. Hovi L, Siimes MA. Exchange transfusion with fresh heparinized blood is a safe procedure. Experiences from 1069 newborns. *Acta Paediatr Scand*;74:360-65, 1985
87. Gartner LM, Kwang SL, Keenan WJ. Effect of phototherapy on albumin binding of bilirubin *Pediatrics*; 75: 401-6, 1985
88. Brown AK, Kim MH, Wu PYK. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*; 75:393-400, 1985

89. Rubatelli F, Camurri S, Sala M. Treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Med Chir*; 12:17-23, 1990
90. Kalpoyiannis N, Androulakis N, Hadjigerorgiou E. Efficacy of phototherapy and/or exchange transfusions in neonatal jaundice. *Clin; Pediatr* 21:602-6, 1982
91. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, et al. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 75:770-4, 1985
92. Arsan S, Koç E, Uluşahin N, ve ark. Yenidoğanda uzamış indirekt hiperbilirubineminin etyolojik yönden incelenmesi. *Klinik Bilimler Pediatride Yönelişler* 1:14-18, 1995.
93. Seidman DS, Paz I, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics* 89:823-24, 1991
94. Yılmaz Y, Karadeniz L, Yıldız F. Neurological prognosis in term newborn with indirekt hyperbilirubinemia. *Indian Pediatrics* 38:165-68, 2001
95. Nilsen St, Finne PH, Bergso P. Males with neonatal hyperbilirubinemia examined at 18 years of age. *Acta Pediatr Scand* 73:176-80, 1984
96. Ozmert E, Erdem G, Topçu M. Long-term follow-up of unconjugated hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. *Acta Pediatr* 85:1440-44, 1996