



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

**PRETERM YENİDOĞANDA
KARBOKSİHEMOGLOBİN DÜZEYLERİ İLE
İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasemin Funda BAHAR

Antalya, 2023



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

**PRETERM YENİDOĞANDA
KARBOKSİHEMOGLOBİN DÜZEYLERİ İLE
İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasemin Funda BAHAR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan ONGUN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Çalışmamda bana yol gösteren, destek ve emeklerini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum ve duyacağım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Hakan Ongun’a, uzmanlık eğitimim boyunca eğitime katkıda bulunan bütün hocalarıma ve uzmanlarımıza,

Zorlu eğitim süresinde gece gündüz omuz omuza çalıştığım, birçok anı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni destekleyen, farklı illerde olsak da hep yanımda hissettiğim, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem, babam, kardeşime;

Pediatric eğitim dönemimde tanıştığım yol arkadaşım, canım eşim Tervik Serhat Bahar’a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini.....	vii
Resimler ve Şekiller Dizini.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2-37
2.1. Yenidoğan Sarılığının Tanımı.....	2-3
2.2. Bilirubin Metabolizması.....	3-8
2.3. Genetik ve Ailesel Farklılıklar.....	9
2.4. Yenidoğan Sarılığı.....	10-25
2.4.1. Fizyolojik Sarılık.....	10-11
2.4.2. Anne Sütü Sarılığı.....	11-13
2.4.2.1. Erken Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı.....	13
2.4.2.2. Geç Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı.....	13-14
2.4.3. Patolojik Sarılık.....	15-24
2.4.3.1. Bilirubin Yapımında Artma	16-22
2.4.3.1.1. Eritrosit Yıkımına Bağlı Hiperbilirubinemi Nedenleri	16-20
2.4.3.1.1.1. Rh uyuşmazlığı.....	16-18
2.4.3.1.1.2. ABO uyuşmazlığı.....	18-19
2.4.3.1.1.3. Subgrup uyuşmazlığı.....	19-20
2.4.3.1.2. Eritrosit Enzim Defekti... ..	20-21
2.4.3.1.2.1. G6PD eksikliği.....	20-21
2.4.3.1.2.2. Pirüvat kinaz eksikliği.....	21
2.4.3.1.3. Eritrosit Membran Defekti.....	21

2.4.3.1.4. Hemoglobininopatiler.....	21
2.4.3.1.5. Polistemi.....	22
2.4.3.1.6. Enfeksiyonlar.....	22
2.4.3.1.7. Damar Dışına Kanama.....	22
2.4.3.2. Bilirubin Klirensinde Azalma.....	22-24
2.4.3.2.1. Crigler Najjar Sendromu.....	22-23
2.4.3.2.2. Gilbert Sendromu.....	23
2.4.3.2.3. Metabolik Hastalıklar.....	24
2.4.3.2.4. Hipotiroidi... ..	24
2.4.3.2.5. Prematürite... ..	24
2.5. Uzun Sarılık.....	25
2.6. Bilirubin Toksisitesi.....	25-27
2.7. Tanı.....	27-29
2.8. Tedavi.....	29-37
2.8.1. Fototerapi.....	30-33
2.8.2. Kan Değişimi.....	33-35
2.8.3. Farmakolojik Tedavi.....	36-37
2.8.3.1. İntravenöz immünoglobulin.....	36
2.8.3.2. Fenobarbital.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38-39
4. BULGULAR.....	40-58
5. TARTIŞMA.....	59-70
6. SONUÇLAR.....	71-72
7. ÖZET.....	73-74
8. KAYNAKÇA	75-85

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Mg: Miligram

Gr: Gram

DL: desilitre

TSB: Total serum bilirubin

ABE: Akut bilirubin ensefalopatisi

RES: Retiküloendotelyal sistem

CO: Karbonmonoksit

NADPH: Sitozolik nikotinamid dinükleotid fosfat

UGT: Üridin difosfoglukronil transferaz

EGF: Epidermal Growth Faktör

AFP: Alfa Fetoprotein

G6PD: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

FT: Fototerapi

PDA: Patent Duktus Arteriyozus

BIND: Bilirubin ilişkili nörolojik disfonksiyon

COHb: Karboksihemoglobin

IVIG: İntravenöz immunoglobulin

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
1. Patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri	16
2. Sarılıklı bebeklerin laboratuvar incelemesi	28
3. 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları	31
4. Kan değişiminde bebek ve anne kan grubuna göre kullanılacak kan grubu	34
5. Çalışmaya alınan bebeklerin demografik ve klinik özellikleri	40-41
6. Çalışmaya alınan bebeklerin annelerine ait özellikler	42
7. Hastaların kan parametreleri	43
8. 0-6. saat ile 24. saat kan parametreleri arasındaki korelasyon	44
9. 0-6. saat ile 48-96. saat kan parametreleri arasındaki korelasyon	45
10. 24. saat ile 48-96. saat kan parametreleri arasındaki korelasyon	46
11. Kan grubu uyumsuzluğuna göre hastaların 0-6. saat, 24. saat ve 48-96. saat kan parametreleri	47
12. Kan grubu uyumsuzluğu durumlarında 0-6. saat ile 24. saat kan parametreleri arasındaki korelasyon	48-49
13. Kan grubu uyumsuzluğu durumlarında 0-6. saat ile 48-96. saat kan parametreleri arasındaki korelasyon	50
14. Kan grubu uyumsuzluğu durumlarında 24. saat ile 48-96. saat kan parameterleri arasındaki korelasyon	52
15. Hastalarda fototerapi ihtiyacının tahmininde 6.saat ve 24. saat ölçülen karboksihemoglobin (COHb) seviyesinin ayırt edici performansı	53
16. Çalışmaya alınan bebeklerin fototerapi ihtiyacına göre demografik ve klinik özellikleri	55
17. Çalışmaya alınan bebeklerin fototerapi ihtiyacına göre annelerine ait özellikleri	56
18. Çalışmaya alınan bebeklerin fototerapi ihtiyacına göre kan parametreleri	57
19. Çalışmaya alınan bebeklerde fototerapi ihtiyacı ile ilişkili faktörler	58

RESİMLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
1. Kramer dermal zonları-bilirubin zonları	3
2. Hem katabolizması ve bilirubin oluşumu	4
3. Bilirubin üretim, metabolizması ve atılımı	8
4. Postnatal yaş ve transkutan veya serum bilirubin düzeyine göre risk durumu	29
5. 35 haftanın üzerinde olan bebeklerde fototerapi sınırları	31
6. 35 hafta ve üzeri bebeklerde kan değişim sınırı	35
7. Çalışmaya alınan bebeklerin Direkt coombs ve kan grubu uyumsuzluğu dağılımı	41
8. Hastalarda fototerapi ihtiyacının öngörülmesinde 6. saat COHb için ROC analizi	53
9. Hastalarda fototerapi ihtiyacının öngörülmesinde 24. saat COHb için ROC analizi	54

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık, bilirubinun deri ve mukozalarda birikmesi sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesi olarak tanımlanır. Yenidoğanda total bilirubin düzeyi 5 mg/dl'yi aştığında sarılık görülür [1]. Bilirubin hem katabolizması sonucu oluşur. Bilirubin karaciğere alınıp, hepatositlerde konjuge olup, safraya atılarak temizlendiği için hiperbilirubineminin ana nedenleri; bilirubin üretiminde artış, bilirubin klirensinde azalma, enterohepatik dolaşımı arttıran nedenlerdir.

Yenidoğanların en az üçte ikisinde yaşamın ilk haftasında klinik olarak sarılık görülür [2]. Genellikle normal fizyolojik bir durum, bilirubin yüksekliğinin bebek için tehlike oluşturmadığı geçici bir fenomen olarak görülmekle birlikte yenidoğanların küçük bir kısmında bilirubin düzeyleri ölüm ve geri dönüşümsüz ciddi beyin hasarına yol açabilecek düzeylere erişebilir.

Zamanında tanı konulup tedavi edilmeyen yüksek bilirubin düzeyi bilirubin ensefalopatisi ve ciddi nörolojik sekellere neden olur [3]. Kernikterus olarak bilinen atetoid serebral palsi gelişebilir [4]. Bu nedenlerle yenidoğan sarılığı, bilirubin düzeylerinin aşırı yükselmesini önlemek ve nörolojik hasar riskini ortadan kaldırmak amacıyla çok dikkatli değerlendirilmeli ve izlenmelidir [5].

Total serum bilirubin (TSB) düzeyinin hangi yenidoğanda ne kadar yükseleceği ve hangi bebekte hangi değerde nörotoksisite yapacağı bilinmemektedir [6]. Bunu öngörmeye yönelik klinik çalışmalar devam etmektedir.

Bu retrospektif çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yapılmıştır. Etik kurul onayı alındıktan sonra 2015-2021 yılları arasında yatan hastalar sistem üzerinden taranmış, 37 haftanın altındaki preterm yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada doğum haftası 37 haftanın altında olan preterm yenidoğanlarda yaşamın ilk günlerinde ölçülen COHb değerlerinin fototerapi ihtiyacı gösteren indirekt hiperbilirubinemi yüksekliğini ön görmedeki etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

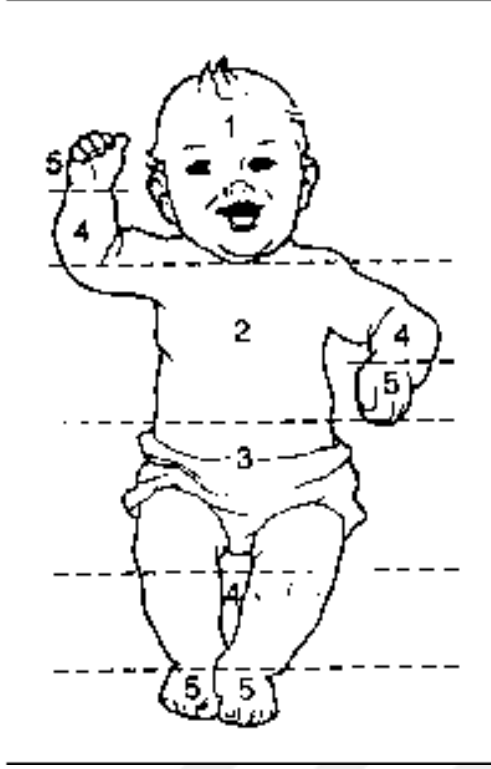
2.1.Yenidoğan Sarılığının Tanımı

Hiperbilirubinemi, yenidoğanda en sık karşılaşılan yakın takip ve tedavi gerektiren klinik problemlerden biridir [7]. Genellikle yaşamın birinci haftasında ortaya çıkar. Term ve prematüre yenidoğanların en sık hastaneye yatış nedenlerindendir [8]. Sağlıklı term yenidoğanların %50-70'inde, preterm yenidoğanların %80'inde görülmektedir [9]. Sarılık, hemoglobinin hem grubunun yıkım ürünü olarak ortaya çıkan ve dolaşımdan karaciğer tarafından uzaklaştırılan bilirubinin cilt ve sklerayı sarı renge boyamasıdır [10]. Sarılık, genellikle doğumun ikinci gününde ortaya çıkar ve çoğunlukla zararlı değildir, kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Fizyolojik sarılık denilen bu durum genellikle tedavi olmaksızın düzelir [11, 12]. Tedavi gerektiren sarılık bebeklerin %5-6'sında görülmektedir [13-15].

Yenidoğan sarılıkları, bilirubin cinsine göre indirekt hiperbilirubinemi, direkt hiperbilirubinemi şeklinde ikiye ayrılır. En sık görülen tip indirekt hiperbilirubinemidir. Çoğu tedavi gerektirmeyen yenidoğan sarılıklarına nörotoksik etkileri nedeniyle ciddiyle yaklaşılmalıdır [16]. Normal koşullarda kord kanındaki bilirubin düzeyi 1-3 mg/dl'dir. Serum bilirubin düzeyi yaşamın ilk 24 saatinde 5 mg/dl'nin altında olacak şekilde yükselir. 2-4. günlerde 5-6 mg/dl'yi bulur ve 5-7. günlerde 2 mg/dl'ye kadar düşme eğilimini gösterir [17]. Bebeğe plazma bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerine çıktığında fark edilir hale gelir [18]. Sarılık bilirubin serum düzeyine göre yüzden başlayarak, karın ve sonra ayaklara doğru ilerler. Kramer 1969 yılında dermal zonlara göre bilirubin zonlarını belirtmiştir. Bu durum yaygın olarak bilinmesine rağmen nedeni tam açıklanamamıştır. 2009 yılında yayımlanan bir çalışmada 50 bebekten oluşan bir örneklem grubu alınmıştır. Yapılan çalışma yenidoğanda sarılığın sefalokaudal progresyonunun vücudun distal kısımlarında azalmış kılcak kan akımının bir sonucu olduğu hipotezini desteklemektedir. Yenidoğan bebeklerin yaşamlarının ilk birkaç gününde baş ve vücutlarının proksimal kısımlarının daha fazla kanlandığı ve bu bölgelerde daha yüksek sıcaklıklara ve artan bilirubin miktarına yol açtığı varsayılmaktadır [19]. Kramer tarafından oluşturulan bu tablo günümüzde halen kullanılmaktadır (Şekil 1) [12].

Total bilirubin düzeyi 4-8 mg/dl arası iken yüz ve skleralarda görünür hale gelir, ayaklara ilerlediğinde bilirubin düzeyi >15 mg/dl'dir [20]. Bilirubin düzeyi göbeğin altında gözle görülen sarılıkta mutlaka ölçülmelidir [21]. Bebeklerde doğumdan sonraki ilk haftalarda görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtilerini tanımlamak için akut bilirubin ensefalopatisi,

bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı sekeli için de kernikterus terimleri kullanılmaktadır [22].



Dermal Zone	Mean $\pm$ SD $\mu\text{mol/l}$
1	101 $\pm$ 5
2	152 $\pm$ 29
3	201 $\pm$ 31
4	257 $\pm$ 29
5	> 257

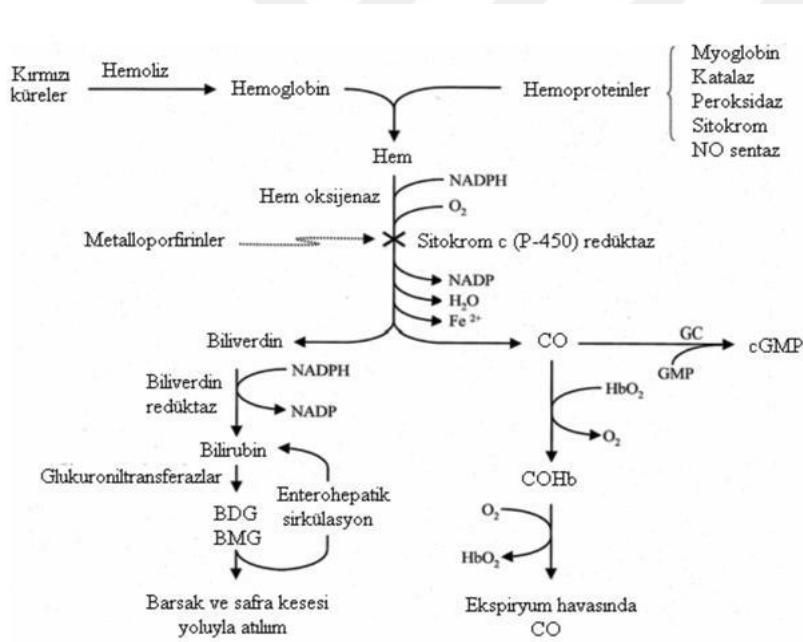
Şekil 1. Kramer dermal zonları-bilirubin zonları

2.2.Bilirubin Metabolizması

Bilirubinün yaklaşık %80-90'ı eritrositlerin retiküloendotelyal sistemde (RES) yıkılması veya inefektif eritropoez ile açığa çıkan hemden meydana gelir. Geri kalan %10-20'si ise miyogloblin, sitokrom, katalaz, peroksidaz, nitrik oksit sentetaz gibi diğer hemoproteinlerin yıkımından oluşmaktadır [23].

Bilirubin metabolizmasında ana basamaklar: Bilirubin sentezi, plazmada taşınması, karaciğere alımı, hepatik konjugasyon, safraya atılması ve barsaktan geri emilimidir [16]. Hem hemoglobinin oksijen taşıyan parçasıdır. Eritrositlerin yıkımı ile hemoglobinden ayrılan hem bilirubine dönüştürülerek vücuttan atılır [24]. Retiküloendotelyal sistemde toplanan ve parçalanan eritrositlerden ortaya çıkan hemoglobin hem ve globin şeklinde katabolize edilir (Şekil 2).

Hemoglobinden önce globin zincirleri ayrılır ve yıkılarak aminoasit havuzuna katılır, hem ise bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar [24]. Hem ortasında demir bulunan bir siklik tetrapirel halkası şeklindedir. Hemin bilirubine dönüşme basamakları içindeki hız kısıtlayan basamak hem oksijenaz tarafından katalize edilir. Hem oksijenaz; karaciğer, dalak, kemik iliği, makrofajlar ve tüm çekirdekli hücrelerde bulunur, hem yükü arttıkça enzimin aktivitesi de artar. Kalay ve çinko protoporfirin gibi metalloporfirinler ise hem oksijenazı inhibe eder.



Şekil 2. Hem katabolizması ve bilirubin oluşumu

Hem oksijenaz tarafından katalizlenen bu reaksiyon sonunda alfa-methan bağı açılırken serbest demir ve akciğerlerden atılan karbonmonoksit (CO) oluşur. Bu nedenle bilirubin üretim

hızının değerlendirilmesinde CO ölçümü, ekspirasyon havasındaki CO miktarının ölçümü (end tidal CO) veya karboksihemoglobin ölçümü kullanılabilir [25]. Serbest kalan demirin büyük kısmı demir bağlayıcı proteinlere (transferrin) bağlanırken, bir kısmı da yeniden hem sentezine girer. Bu reaksiyon sonucunda hemin siklik moleküler yapısı lineer tetrapirel (biliverdin IX a) halini alır [24, 26-28].

İkinci basamakta sitozolik nikotinamid dinükleotid fosfat (NADPH) bağımlı biliverdin redüktaz enzimi katalizörlüğünde biliverdin suda erime özelliği olmayan bilirubine (indirekt bilirubin) dönüştürülür. Plazenta biliverdini uzaklaştıramaz ancak bilirubini uzaklaştırabilir. Biliverdinin birikmesi fetüste toksik hem metabolitlerinin artmasına neden olabilir. Buna karşın bilirubinin yenidoğanlarda antioksidan özelliği olduğu düşünülmektedir. Bu durumda bilirubine dönüşmenin yararlı etkilerinden de söz edilebilir [29].

İndirekt bilirubinin özelliği intramoleküler hidrojen bağları nedeniyle suda erimesi mümkün olmayan bir yapıda bulunmasıdır. Bilirubin zayıf asidik olduğu ve suda çözülmediği için safraya atılmadan önce konjuge edilmesi gerekir. Bilirubin, üç tek karbon köprüsüyle birbirine bağlanmış dört pirel halkasından oluşur. Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğundan hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır. Membranlar arası geçişi kolaylaştıran bu özellik, intrauterin dönemde plazenta yoluyla temizlenme sağlarken postnatal dönemde kan beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bundan dolayı zararlı etkileri engellemek amacıyla dolaşımda albümine ve az bir kısmı HDL'ye bağlı olarak taşınır ve karaciğere gelir.

Bilirubinin albümine affinitesi fazla olduğu için serbest bilirubinin tamamına yakını albümine bağlanır. Albümin bağlanma kapasitesinin dolmasıyla plazmada serbest bilirubin miktarı artmaktadır. Her albümin molekülü birinci daha sıkı, ikinci daha gevşek olmak üzere en az iki bilirubin molekülüne bağlanır. Albümin ile bağlanmayı etkileyen maddelerin albümine bağlanma yeteneği bilirubinden çok daha az olacağından, bilirubini albüminden ayıramazlar. Ancak bağlanma bölgelerini kapatarak serbest bilirubin artmasına yol açarlar [29-31]. Bu maddeler: Uzun zincirli yağ asitleri, sülfonamid, bazı antibiyotikler (penisilin, sefalosporin), analjezikler, antiinflamatuvarlar, diüretikler (furosemid), warfarin, heparin'dir. Serbest bilirubin; kan beyin bariyeri, karaciğer sinüzoidal membranı gibi biyolojik membranlardan geçebilir ve kernikterus gibi toksik etkilerden sorumludur [26, 32-34].

Hepatosit içerisinde Y ve Z protein tarafından indirekt bilirubin endoplazmik retikulumu taşıyıcı [35-38]. Burada safra aracılığı ile karaciğerden barsaklara atılabilmesi için spesifik üridin difosfoglukronil transferaz (UGT) enzimi aracılığı ile glukronik asitle konjuge edilmektedir [18]. UGT enzim ailesinin çeşitli izoformlarından sadece bir izoformu olan UGT1A1, bilirubin glukuronidasyonunda fizyolojik olarak önemlidir. Hepatik UGT1A1 için inhibitör faktörler bazen anne sütünde salgılanır (anne sütü sarılığı). Diğer durumlarda, anne plazmasında bulunan bir inhibitör faktör, plasenta yoluyla fetüse aktarılabilir (Lucey Driscoll sendromu). UGT1A1 eksikliği ayrıca yenidoğanlarda, kronik hepatitlerde ve bazı kalıtsal bozukluklarda (Gilbert sendromu ve Crigler-Najjar sendromu tip 1 ve 2) görülebilir. Oluşan direkt bilirubin safra kanalikülleri aracılığı ile duodenuma boşaltılır. Gelişmiş safra akışı (safra tuzu infüzyonu) ve fenobarbital tedavisi, maksimum bilirubin boşaltım kapasitesini artırır. Konjuge bilirubin atılımı, bir dizi edinilmiş koşulda (örneğin alkolik veya viral hepatit, gebelik kolestazi) ve kalıtsal bozukluklarda (Dubin Johnson sendromu, Rotor sendromu, iyi huylu tekrarlayan intrahepatik kolestaz) bozulur. Burada direkt bilirubin barsak duvarından absorbe edilememektedir. Sağlıklı enterik mukozada beta-glukuronidaz enzimi barsak duvarında bilirubini indirekt bilirubine çevirir [37] (Şekil 4).

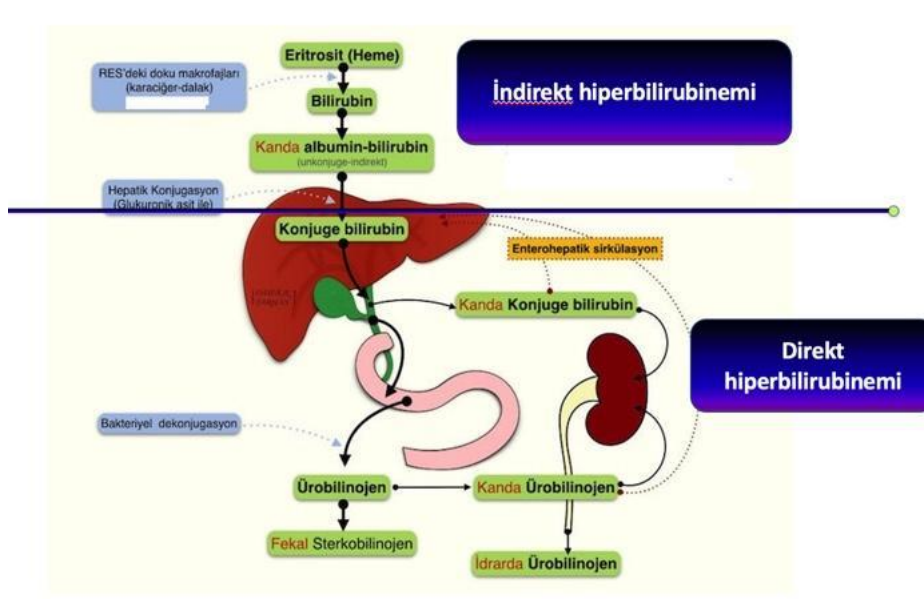
Şiddetli neonatal hiperbilirubinemisi olan bebeklerde serum bilirubin konsantrasyonunu azaltmak için kullanılan fototerapi sırasında; bilirubinin konfigürasyonel ve yapısal fotoizomerleri üretilir. Bu izomerler hidrojen bağından yoksundur ve suda çözünür. Safra ile atılmaktadır [39].

UGT enziminin yenidoğanlarda aktivitesinin azlığı ya da yokluğu nedeniyle konjugasyon işlevi yetersiz olabilir. Enzim aktivitesi term yenidoğanlarda 14. günde erişkin düzeylerine gelmektedir [17]. Beta glukuronidaz enzimi hem termde hem de preterm bebeklerde erişkinlerden çok yüksek düzeylerde bulunmakta ve direkt bilirubini yeniden indirekt bilirubine çevirmektedir. Ancak yaşamın ilk günlerinde yenidoğan barsağının henüz bakteriler tarafından kolonize olmaması, barsak motilitesinin az olması, mekonyum pasajının gecikmesi bu dönüşümü geciktirir. Bu nedenle yenidoğanlar ciddi bir şekilde bilirubinin enterohepatik emilim riskiyle karşı karşıya kalır. Ayrıca üst barsak yolu tıkalı, mekonyum geçişi geciken veya aç kalan yenidoğanlarda yeniden emilim için aşırı miktarda bilirubin mevcuttur, bu durum yenidoğan sarılığının yoğunluğunu ve süresini arttırabilir.

Barsakta oluşan bu indirekt bilirubin intestinal mukozayı geçer ve portal dolaşım ile tekrar karaciğere gelir. Barsak lümeninde kalan diğerkonk bilirubinler ise barsak tarafından geri absorbe edilemeyen sterkobiline dönüştürölür [36].

Barsakta glukuronattan ayrılan bilirubinin büyük çoğunluğuk çekumda ve özellikle sağ kolonda bulunan anaerobik bakterilerin (*Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*) enzimleriyle indirgenir ve ürobilinojen denilen bir grup renksiz bilirubin ürünleri oluşur. Ürobilinojenler, barsaktan emilerek portal dolaşım yoluyla karaciğere gelir. Karaciğere gelen ürobilinojenlerin büyük kısmı molekülde bazı değışiklikler yapıldıktan sonra tekrar safra yoluyla barsağı ve çok az bir kısmı ise idrarla dışarı atılır.

Ürobilinojenler, kolonda okside olarak bilinler ve ürobilinler denilen renkli bilirubin ürünlerini oluşturur (şekil 3). İdrarda ürobilinojen artışına neden olan durumlar; aşırı bilirubin üretimi (hemoliz), yeniden emilen ürobilinojenin yetersiz karaciğerk klirensi (siroz, hepatit), bilirubinin barsak bakterilerine aşırı maruz kalması (kabızlık) şeklindedir. 2022'de yayınlanan bir çalışmada 69 sarılığı olan yenidoğank çalışmaya dahil edilmiş olup mekonyum örnekleri alınmıştır. Sağılıklı kontrol grubuna göre, sarılıklı yenidoğanklarda mekonyum örneğinde *Escherichia coli*, *Staphylococcus* gibi barsak bakterilerinin fazla miktarda olduğı saptanmıştır. Bu çalışmayla barsak mikrobiata bileşiminin, yenidoğank sarılığı için potansiyel bir belirteç olduğı görölmüştür [40].



Şekil 3. Bilirubin üretim, metabolizması ve atılımı

Konjuge olmayan bilirubin birçok hücre ve organel için toksiktir. Bilirubin toksisitesine karşı koruma sağlayan fizyolojik mekanizmalar arasında, yukarıda anlatıldığı gibi plazma albüminine bağlanma ve karaciğer tarafından hızlı alım, konjugasyon ve klirens yer alır. Bu etkili koruyucu mekanizmalar nedeniyle, konjuge olmayan bilirubinin zararlı etkileri, yüksek derecede konjuge olmayan hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlar ve kalıtsal bilirubin konjugasyon bozuklukları olan kişilerle sınırlıdır. Yenidoğanda belirgin şekilde yükselmiş serum konjuge olmayan bilirubin konsantrasyonları (genellikle 20 mg/dl üzerinde), hafif nörolojik anormalliklerden şiddetli ensefalopatiye veya kalıcı bilirubin kaynaklı nörolojik hasara (yaygın olarak kernikterus olarak) kadar değişen klinik beyin hasarına neden olabilir [41].

2.3. Genetik ve Ailesel Farklılıklar

UGT1A1 ekspresyonundaki hatalar sonucunda hiperbilirubinemi sendromları oluşmaktadır (Crigler Najjar sendromu Tip 1-2, Gilbert sendromu) [42]. Irklar arası total bilirubin farklılıkları konjugasyon kapasitesindeki spesifik genetik varyasyonlardan da kaynaklanabilir [26]. Örnek olarak UGT1A1 geninin promoter bölgesindeki timin-adenin tekrarlarına bağlı oluşan polimorfizmler Asya, Afrika ve Kafkas bireylerinde farklılık göstermektedir. Bu polimorfizmler enzim aktivitesinde azalmaya yol açarak total bilirubinde artışa neden olur [43]. Diğer bir sarılık oluşumunda farklılığa yol açan neden, ırksal farklılık gösteren Asyalılarda görülen UGT1A1 genindeki Gly71Arg mutasyonudur. %20 bireyde yüksek sarılık düzeyine neden olmaktadır [44, 45]. G6PD eksikliği de risk faktörleri arasında bulunmakta ve bu enzim eksikliği Doğu Asya ırkında yaygın görülmektedir. Doğu Asya ırkında dört farklı UGT1A1 varyantı saptanmış olup bunlar G211A, C686A, C1011T, T1456G enzim aktivitesinde azalma ile ilişkilidir. En yaygın varyant G211A olup, oran %13-23 arası değişmektedir [46].

Gilbert sendromu, UDPGT1 eksikliğinin hafif ve yaygın şeklidir. Gilbert sendromlu bebeklerin bilirubin klirensinde azalma, total bilirubini arttıran diğer faktörler (örneğin hemolitik hastalık) kombinasyon halinde ciddi veya aşırı hiperbilirubinemiye neden olur [47, 48]. Gilbert sendromlu anne sütüyle beslenen bebeklerde, Gilbert sendromu olmayan anne sütüyle beslenen bebeklere kıyasla hiperbilirubinemi gelişme riski üç ile dört kat fazladır. Yakın zamanlı 2021’de yayımlanan bir çalışmada 36 genetik varyant ile yenidoğan sarılığının tahmin edilmesini kolaylaştırmanın klinik önemi ve etkili yaklaşımına ışık tutulmuştur [49].

1991 yılında yayımlanan bir çalışmada yenidoğan sarılığında genetik değişkenliğin rolü araştırılmıştır. Kan grubu uyumlu, zamanında doğmuş yenidoğanlarda prospektif yapılan çalışmada genetik, çevresel, gelişimsel değişkenler analiz edilmiştir. Üç genetik faktör (PGM1, ACP1, ADA) ve üç genetik olmayan değişken (yaşamın ilk gününde bilirubin seviyesinin yükselmesi, daha önce kürtaj öyküsü bulunması, annede alkollü içecek kullanımı) anlamlı öngörüye sahip bulunmuştur [50].

2.4. Yenidoğan Sarılığı

2.4.1.Fizyolojik Sarılık

Normal koşullarda kord kanındaki bilirubin düzeyi 1-3 mg/dl'dir. Yenidoğanların çoğunda postnatal ilk haftada kalıcı olmayan total bilirubin seviye artışının olduğu durum fizyolojik sarılık olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalarda term ve terme yakın yenidoğanların hemen hemen %80'inde total serum bilirubin düzeyinin 5 mg/dl üzerinde olduğu görülmüştür.

Term yenidoğanda serum bilirubin düzeyi yaşamın ilk 24 saatinde 5 mg/dl'nin altında olacak şekilde yükselir. 2-4. günlerde 5-6 mg/dl'yi bulur ve 5-7. günlerde 2 mg/dl'ye kadar düşme eğilimi gösterir. Prematüre veya düşük kilolu doğan bebeklerde hastalığın belirtileri 4-6. günler arasında ortaya çıkabilir. Prematüre yenidoğanda fizyolojik sarılık daha geç başlar ve daha yavaş yükselir. 4-7. günlerde pik yaparak 8-12 mg/dl'ye ulaşabilir [51]. Yenidoğan bebeklerde fizyolojik sarılık gelişmesine katkıda bulunan faktörler arasında kan hacminin fazla olması, eritrosit ömrünün kısa olması, yetersiz hepatik alım, konjugasyon yetersizliği, bilirubin ekskresyonunda azalma, intestinal floranın gelişmemiş olması, yüksek beta glukuronidaz aktivitesi, intestinal motilitenin azalması, uzayan mekonyum pasajı, artmış enterohepatik dolaşım sayılabilir [52].

Fizyolojik sarılık tanı kriterleri [22]:

- 1.Sarılık 2-3. günde başlar. 4-5. günde pik yapar, 7-10. günde kaybolur.
- 2.Total bilirubinin artışı 5 mg/dl/günden azdır.
- 3.Konjuge bilirubin seviyesi 2 mg/dl'yi veya total bilirubinin %20'sini geçmez.
- 4.Sarılık miad bebeklerde bir haftadan, prematürelerde iki haftadan daha uzun süre devam etmez.
- 5.Total bilirubin düzeyi miyadlarda saat spesifik Bhutani nomogramında 95. persentilin altında saptanır.

Amerika Pediatri Akademisi'ne göre 35 hafta ve üzeri bebeklerdeki başlıca risk faktörleri [22];

- Yüksek riskli bölgede taburculuk öncesi yüksek total bilirubin veya transkutan bilirubin düzeyi
- İlk 24 saatte görülen sarılık
- Pozitif antiglobulin testi ile kan grubu uyumsuzluğu, bilinen diğer hemolitik hastalıklar (G6PD eksikliği)
- Gebelik yaşının 35-36 hafta olması
- Kardeşle fototerapi alma öyküsü
- Sefal hematoma varlığı
- Beslenme azlığı
- Doğu Asya ırkı

Küçük risk faktörleri;

- Yüksek-orta riskli bölgede taburculuk öncesi yüksek total bilirubin veya transkutan bilirubin düzeyi
- Gebelik yaşının 37-38 hafta olması (erken term)
- Taburcu olmadan önce görülen sarılık
- Önceki kardeşle sarılık öyküsü
- Diabetik annenin makrozomik bebeği
- Anne yaşı > 25 yaş
- Erkek cinsiyet

2.4.2. Anne sütü sarılığı

Pediatristlerin sık karşılaştığı sorunlardan biri de anne sütü sarılığıdır [37]. İlk defa 1960'lı yıllarda tanımlanmıştır. Beslenme yönetimi; yenidoğanlarda sarılığın paternini ve şiddetini etkileyen değişkenlerin en başında gelmektedir. Asya toplumlarında daha belirgin olmakla birlikte hemen hemen tüm toplumlarda, formüle ile beslenen bebeklere göre anne sütü ile beslenenlerde sarılığın şiddeti ve süresi daha fazladır [53-55].

2011 yılında yayımlanan ve İran'da 413 yenidoğanda yapılan bir çalışmada anne sütü sarılığının cinsiyetten, yaştan, doğum ağırlığından, başlangıçtaki total serum bilirubin düzeyinden bağımsız olduğu bulunmuştur [56].

Anne sütü sarılığında iki tane farklı ama ilişkili olay tanımlanmaktadır. Birincisi yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkan erken başlangıçlı anne sütü sarılığıdır. İkincisi ise geç başlangıçlı anne sütü sarılığı olup, beşinci günden sonra başlayıp birkaç hafta, bazen üç aya kadar devam edebilen ve fizyolojik sarılığın normal bir varyantı olarak düşünülen durumdur [53, 55, 57].

Anne sütü sarılığının altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Anne sütü sarılığıyla ilişkili olabilecek faktörler arasında pregnane-3a, 20 beta-diol, interlökin 1 beta, beta glukuronidaz, EGF ve alfa-fetoprotein bulunur [58]. Pregnane-3a, 20 beta-diol varlığının bilirubin konjugasyonunu engellediği ve bunun da bilirubin atılımını azalttığı düşünülmektedir.

Beta-glukuronidaz, vücutta doğal olarak bulunan ve barsaktaki bilirubini dekonjuge ederek, atılım yerine yeniden emilimini arttıran bir enzimdir [59]. alışmalar, bu enzimin formül sütündeki aktivitesinin ihmal edilebilir olduğunu, ancak insan sütünde önemli olduğunu göstermiştir [60]. İnterlökin 1 betanın hiperbilirubinemiye yol açan kolestatik bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. EGF, anne sütünde ve anne sütüyle beslenen bebek serumunda daha yüksek konstanstrasyonda bulunur. Bunun nedeni bu maddenin bilirubinin barsak emilimini artırması ve yenidoğan döneminde barsak hareketliliğini azaltarak, konjuge olmayan bilirubin düzeylerinin artmasına neden olmasıdır [59]. Anne sütü sarılığı olan bebeklerin serumunda AFP seviyesi yüksek bulunur. Bunun altında yatan mekanizma anlaşılamamıştır.

Birçok alışma UGT1A1 geninin kodlama bölgesindeki mutasyonların anne sütü sarılığı geliştirme riskini artırdığını göstermiştir. Bu genin düzenleyici bölgesindeki mutasyonların, kalıcı hiperbilirubinemiye neden olduğu bilinen iki sendrom; Crigler-Najjar sendromu ve Gilbert sendromudur [61].

Anne sütü, beta glukuronik asidin hidrolizini katalize eden yüksek konsantrasyonlarda beta–glukuronidaz içerir [62]. Buna karşılık, bebek formülünde ihmal edilebilir miktarda beta glukuronidaz vardır ve formülle beslenen bebeklerin bilirubin seviyeleri anne sütü alanlara göre daha düşüktür [63, 64]. Anne sütüyle beslenen bebeklerde, beta glukuronik asit kaybının, konjuge olmayan bilirubinin barsak absorbsiyonunu artırdığı düşünülmektedir [62]. Kazein hidrolizat formülünde bulunan enzimatik olarak hidrolize kazein veya L-aspartik asit gibi beta glukuronidaz inhibitörleri, anne sütüyle beslenen yenidoğanlarda profilaktik olarak kullanılmıştır [65]. Bununla birlikte, anne sütüyle ilişkili uzamış direkt hiperbilirubinemi iyi

huyludur ve profilaktik kullanılan ajanların faydası net görülmemiş olup kullanılması önerilmemektedir.

2.4.2.1 Erken Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı

Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı, anne sütü ile yetersiz beslenme veya beslenememe sarılığı olarak adlandırılabilir. Bu bebeklerde hem bebeğin ilk 24-48 saatte emmeye olan adaptasyonu hem de özellikle ilk çocuğunu doğuran annenin emzirme konusundaki tecrübesizliği nedeniyle anne sütü ile beslenme yetersizdir. Anne sütü alan bebeklerde yaşamın ilk 2-5. günlerinde görülen sarılığa denir. En önemli nedeni açlık ve artmış enterohepatik dolaşımdır [26]. Anne sütü alan bebeklerdeki bilirubin değerlerinin ve kernikterus riskinin mama ile beslenen bebeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir [15, 63, 66].

Optimum emzirme için emzirmeye doğumdan sonraki ilk saatte başlanması, günde en az 10-12 defa emzirilmesi ve ağırlık kaybının %8'den az olması önerilmiştir [67].

Bebeğin yetersiz beslenmesi sonucunda bebek dehidrate kalır ve mekonyum çıkışında gecikme olur. Kalori alımının azalması ve intestinal geri emilimin artması ile bebekte sarılık ortaya çıkar [68]. Erken başlangıçlı anne sütü sarılığını önlemek için erken dönemde emzirmeye başlanmalı, emzirmenin öğretilmesi ve sürekliliği sağlanmalıdır [53, 54, 68-70].

2.4.2.2. Geç Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı

Anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda görülen ve yaşamın ilk haftasından sonra başlayan, ikinci haftada pik yapan ve üç aya kadar uzayabilen sarılığa ise anne sütü sarılığı sendromu veya geç başlangıçlı anne sütü sarılığı denilmektedir [22]. Bebek diğer yönlerden tamamen sağlıklıdır. Tanısı diğer nedenlerin ekarte edilmesiyle konabilir [18]. İntestinal absorpsiyonu arttıran nedenler sorumlu tutulmaktadır (Anne sütündeki beta glukuronidaz aktivitesi gibi) [62, 65]. Postnatal 7. günde başlayarak, 10-15. günlerde pik yapıp, 10-20 mg/dl'ye ulaşan serum bilirubin düzeyleri ile karakterizedir. Bu durum anne sütüyle beslenen sağlıklı yenidoğanların 1/3'ünde görülebilir. Total bilirubin düzeyi 5-10 mg/dl arasında değişebilir, bazı bebeklerde 20-25 mg/dl'yi geçen şiddetli etkilenmelerde görülebilir [22, 26, 71]. Emzirmeye devam edilirse 3-10 hafta içerisinde gittikçe azalır ancak üçüncü aya kadar yüksek de kalabilir [26, 71]. Fototerapiden nadir olarak fayda görebilir. Anne sütüne bağlı sarılıkta kernikterus görülme sıklığı azdır [72].

Anne sütüne bağı sarılığın nedeni hala tam olarak bilinmemektedir. Anne sütünde bulunan esterleşmemiş yağ asitleri, beta glukuronidaz gibi maddeler bilirubin metabolizmasında inhibisyona neden olabilir. Artan bilirubin düzeyleri çoğu zaman ikinci haftadan sonra düşmeye başlar, ancak üç aya kadar da yüksek seyredebilir [26].

Araştırmalar, anne sütü içerisinde glukuronil transferaz enzimini inhibe eden veya bilirubinin enterohepatik sirkülasyonunu artıran bir madde üzerinde yoğunlaşmıştır. Anne sütünde bulunan pregnan-3 alfa, 20 beta-diol adındaki steroidin glukuronil transferaz enzimini inhibe ettiğini bildiren bazı araştırmalar mevcuttur ancak daha sonra elde edilen veriler desteklememiştir [73]. Anne sütüne bağı sarılıklı bebekte hemoliz bulgusu yoktur, bebek hasta görünümü değildir. Vücut ağırlık artışı ve intestinal fonksiyonları normaldir.

Kumral ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada postpartum üç ve dördüncü haftalarda anne sütünde ve bebeğin kanındaki EGF düzeyine bakılmıştır. Anne sütü sarılığı olan grupta, olmayan gruba göre anlamlı yüksek EGF düzeyi saptanmıştır. Ayrıca sütteki EGF düzeyi, bebeğin bilirubin ve kanındaki EGF düzeyi ile korele bulunmuştur. Sarılığın derecesi sütteki EGF düzeyiyle ilişkili saptanmıştır. EGF'nin bu etkiyi nasıl yaptığı net bilinmese de gastrik motiliteyi inhibe etmesi, artmış bilirubin absorpsiyonu ve aktivasyonu üzerinde durulmaktadır [74]. Tüzün ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anne sütündeki Bifidobacterium türlerinin anne sütü sarılığındaki koruyucu etkisi araştırılmıştır [75]. Sütün ve bebeğin fekal örnekleri Bifidobacterium türleri açısından incelenmiştir. Anne sütü sarılığı olmayan bebeklerin anne sütünde Bifidobacterium bifidum ve feçesinde Bifidobacterium adolescentis, Bifidobacterium longum içeriği yüksek saptanmıştır. Bifidobacterium bifidum içeriği anne sütünde ve feçeste anlamlı korele bulunmuştur. Anne sütünde ve feçeste bulunan Bifidobacterium türleri bilirubin düzeyi ile negatif korele saptanmıştır. Sonuçlar anne sütündeki Bifidobacterium türlerinin anne sütü sarılığından koruyucu etkisini desteklemektedir. Tedavide inhibitor amaçlı sindirilmiş kazein ve L aspartik asit denenmiştir [65]. Bu ajanların faydası net görülmemiş olup kullanılması önerilmemektedir.

2.4.3. Patolojik Sarılık

Fizyolojik ve anne sütü sarılığı dışındaki tüm nedenler patolojik sarılık olarak adlandırılmaktadır. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi eğer ilk 24 saatte oluşursa, 5 mg/dl/günden daha hızlı artarsa, 10-14 günden daha fazla devam ederse ve herhangi bir zamanda direkt bilirubin düzeyi 2 mg/dl'nin üzeri saptanırsa sarılık sebebi araştırılmalıdır [76].

Hepato-splenomegali, ailede hemolitik hastalık varlığı, fototerapi başarısızlığı, letarji, apne, zayıf emme, bradikardi, aşırı tartı kaybı, tiz sesli ağlama, anormal vital bulgu, kernikterus bulguları, akolik gaita varlığında fizyolojik olmayan sarılığı düşünmeliyiz.

Patolojik sarılık kriterleri [22]:

- İlk 24 saat içerisinde gözlenmesi,
- Serum bilirubin değerindeki artışın 5 mg/dl/gün üzerinde olması,
- Uzamış sarılık varlığı (term bebekte iki, preterm bebekte üç haftadan uzun sürmesi),
- Direkt bilirubinemi varlığı (TSB değerinin <5 mg/dl iken direkt bilirubin >1 mg/dl olması veya düzeyin 2 mg/dl'den fazla olması),
- TSB değerinin 5 mg/dl'nin üzerinde iken totalin %20'sinden fazla olması,
- Total serum bilirubinin Bhutani nomogramında 95. persentilin üstünde olması,
- Hemoliz bulgularının görülmesi şeklindedir.

Tablo 1. Patolojik İndirekt Hiperbilirubinemi nedenleri [22]

Bilirubin Yapımında Artma	Bilirubin Atılımında Azalma
1. Hemolitik hastalıklar	1. Prematürite
a. İmmun mekanizmalı	2. Doğuştan metabolizma hastalıkları
Rh uyumsuzluğu	a. Crigler Najjar sendromu tip 1 -2
AB0 uyumsuzluğu	b. Gilbert sendromu
Subgrup uyumsuzluğu	c. Tirozinemi
b. Kalıtsal	d. Hipermetioninemi
Eritrosit enzim defektleri (G6PD eksikliği, pirüvat kinaz eksikliği)	3. Metabolik nedenler
Eritrosit membran defektleri (eliptositoz, hereditör sfersitoz, stomatositoz)	a. Hipotiroidizm
Hemoglobinopatiler (alfa talasemi, beta talasemi)	b. Hipopituitarizm
Anstabil hemoglobin	
2. Diğer nedenler	
Sepsis	
Disemine intravasküler koagülasyon	
Kanama	
Polisitemi	
Dişabetik anne bebeği	
3. Bilirubin enterohepatik dolaşımının artması	

2.4.3.1 Bilirubin Yapımında Artma

2.4.3.1.1. Eritrosit Yıkımına Bağlı Hiperbilirubinemi Nedenleri

2.4.3.1.1.1. Rh uyumsuzluğu

Rh immünizasyon olması için Rh (-) annenin Rh (+) bebek taşıması gerekmektedir. Fetal eritrositlerin anne kanına geçmesi ile maternal immünizasyon oluşur. Rh sisteminde 40'dan fazla antijen tanımlanmış olup sadece 5 tanesi C, c, D, d, E olarak adlandırılanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Yenidoğan hemolitik hastalığı vakalarının %30-35'ı Rh uyumsuzluğu sonucu oluşur [77-79].

Her antijen spesifik bir antikor yanıtına neden olsa da %90 D antijenine karşı antikor cevabı meydana gelmektedir. Eritrositler üzerinde D antijeni yer alıyorsa Rh (+) olarak adlandırılmaktadır. D antijeni fetal dönemde 11. haftadan itibaren eritrosit üzerinde görülmeye başlar. Anti D antikoru 19S ve 7S yapısındadır ve sadece 7S yapısındakiler plasentayı geçerek fetüste hemolize yol açar. Eritrositler anti D antikoru ile kaplanarak dalak ve karaciğerde

parçalanmaktadır. Fetal hücreler en fazla doğum anında ve amniosentez sırasındaki travmaya bağlı olarak anne dolaşımına geçse de gebeliğin herhangi bir sürecinde de annenin dolaşımına geçebilir. %50 oranında doğum eylemi esnasında maternal duyarlılık görülmekte olup gebeliğin birinci trimesterında %7, ikinci trimesterında %16, üçüncü trimesterında %15 oranında fetomaternal transfüzyona bağlı sensitizasyon olabilmektedir [80]. İlk gebelikte Anti D antikoru oluşturan annelerin genellikle Rh (+) anneden doğdukları görülmüştür. Bu annelerin fetüs iken kendi annelerinden dolaşımlarına katılan Rh (+) eritrositlerle duyarlı hale geldiği tahmin edilmektedir. Rh (-) annenin duyarlılığı, Rh (+) gebelik sayısı ile doğru orantılı olarak artar [81].

Annenin primer immünizasyonu için 0,5-1 ml kan yeterlidir. Başlangıçta oluşan antikor IgM yapısında olup sonrasında IgG tipi anti D meydana gelir ve indirekt coombs reaksiyonu pozitifleşir. Başlangıçta oluşan IgM yapısındaki antikorlar, plasentayı geçmediklerinden fetüs üzerinde herhangi bir etkileri olmaz. İlk immün cevaptan sonra ikinci kez Rh pozitif hücrelerle karşılaşıldığı zaman gelişen immün cevap ise çok daha hızlı ve güçlüdür. Sadece IgG yapısındaki antikorlar plasentadan geçebildiği için, annenin sensitizasyonunu en iyi gösteren bu antikor titresidir. Fetal dolaşıma geçen IgG tipi antikorlar Rh pozitif eritrositleri hemoliz ederek fetüste hemolitik hastalığa neden olurlar. Hemolitik hastalığın derecesi maternal antikor titresine, eritrosit membranının antikora afinitesine ve fetüsün devam eden eritrosit yıkımını kompanse etme kapasitesine bağlıdır [79]. Anne ile bebek arasında Rh uyuşmazlığı ile birlikte ABO uyuşmazlığı da varsa anneye geçen Rh (+) hücreler, annede bulunan doğal Anti-A ve Anti-B antikorları ile hızlıca dolaşımdan uzaklaştırılır. Bundan dolayı Rh ve ABO uyuşmazlığı birlikteğinde Rh sensitizasyonu daha hafif seyirli görülmektedir [82, 83].

Direkt coombs testi pozitifliği, IgG anti D antikorların fetüse geçerek Rh (+) eritrositlere bağlanmasıyla oluşur. Bunun sonucunda fetüste değişik derecelerde hemoliz görülür. Rh (-) annelerin antikor oluşturma kapasitesi, uygun antijenik karşılaşmaya rağmen değişkenlik göstermektedir [84].

Hastalığın şiddeti klinik bulgu oluşturmayan minimal hemolizden derin anemi, eritroblastozis fetalis ve hidrops fetalis tablosuna kadar farklılık gösterebilmektedir. Etkilenen bebeklerin yaklaşık %50'sinde doğumda tedaviye ihtiyacı olmayan hafif bir anemi görülürken, hiçbir zaman şiddetli hiperbilirubinemi görülmez. Yaklaşık %25-30'unda fototerapi ve/veya kan değişimi gerekirken, %20-25'inde intrauterin dönemde hidrops fetalis gibi şiddetli klinik

tablo ortaya çıkmaktadır [85]. Bebeğin hematokrit düzeyi %30'un altına düştüğü durumlarda intrauterin eritrosit transfüzyonu yapılması önerilmektedir. Bu transfüzyonlar belirli aralıklarla tekrarlanarak fetüsün sağlıklı doğmasına çalışılır [86].

Anemi intrauterin dönemde, hiperbilirubinemi ise doğumdan sonra önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Etkilenen bebekte ekstramedüller hematopoezde eritrosit matürasyonu tam olmadığı için periferik dolaşıma çekirdekli eritroid seri elemanları geçmeye başlar ve böylece hastalık eritroblastozis fetalis adını alır. Kemik iliği dışında da aktif eritropoez görülür, hepatosplenomegali oluşur. Fetal dönemde oluşan bilirubin, plasenta aracılığıyla dolaşımdan temizlendiğinden doğum sırasında bilirubin seviyesi 5 mg/dl'den daha azdır. Fakat ilk yarım saatte bilirubin seviyesi hızlı bir şekilde artmaktadır. Hidrops fetalis gelişen olgularda anemi ile birlikte asit, yaygın ödem, plevral ve perikardiyal efüzyon bulunabilir. Ağır eritroblastozis fetaliste, ekstramedüller hematopoezin sinüzoidlere yaptığı basıya bağlı olarak karaciğer atılım fonksiyonunun azalması ve konjestif kalp yetmezliği sonucunda oluşan karaciğer konjesyonu nedeniyle indirekt hiperbilirubinemi ile birlikte direkt hiperbilirubinemi görülebilmektedir [87].

Eşi Rh (+) olan ve prenatal dönemde immunize olmamış bütün Rh (-) annelere, 28. gebelik haftasında indirekt coombs bakılması önerilir. Sonuç negatifse anti D immunoglobulin uygulanır. Anti D IgG'nin postnatal 72 saat içerisinde yapılması ampirik bir uygulama olup, 13 güne kadar yapılan uygulamalarda da kısmi bir koruyuculuk olduğu görülmüştür [88]. Eğer sonuç pozitifse bebeğin eritroblastozis fetalis açısından değerlendirilmesi gerekir. Anne plazmasında anti D IgG titre ölçümü, amnion sıvısında da bilirubin tayini yapılır.

2.4.3.1.1.2. ABO uyuşmazlığı

Yenidoğanlarda sık görülen hemolitik hastalıklardan biri ABO uyuşmazlığı olmasına rağmen, intrauterin ve postnatal dönemde ciddi problemlere yol açmamaktadır [89]. Gebeliklerin yaklaşık %15'inde anne O grubu, bebek A veya B grubudur [16, 72]. Gebeliklerin %0,3-2,2'sinde hemoliz görülmektedir [16]. Kan grubu A veya B olanlarda anti A ve anti B doğal olarak bulunur ve çoğunlukla IgM tipinde olduklarından plasentayı geçemezler. O grubu kişilerdeki antikorların çoğu ise IgG tipindedir. Bundan dolayı, ABO hemolitik hastalıkta

çoğunlukla anne O, bebek A veya B grubundandır. O grubu annelerde doğal anti A ve B antikorların bulunması nedeniyle ilk gebelikte ve sensitizasyon olmadan da ABO hemolitik hastalığı oluşmaktadır. Etkilenen bebekler genellikle doğumda asemptomatiktir ve anemi yoktur veya hafif düzeydedir. Sarılık genellikle ilk 24 saatte ortaya çıkar, ancak bilirubinin yükselme hızı Rh uyuşmazlığına göre daha yavaştır. Fototerapi, ABO uyuşmazlığı için yeterli bir tedavidir [90].

ABO uyuşmazlığı nedeniyle oluşan hemolitik hastalığın, Rh uyuşmazlığına göre daha hafif geçmesinin bazı sebepleri vardır:

- 1- Annedeki ABO antikorlarının IgM tipinde olup plasentayı geçememesi, IgG tipinde olan A ve B grubuna karşı oluşan antikorların plasentayı geçmesi,
- 2- Fetal hücrelerde bulunan A ve B antijenlerinin zayıf antijenik özellik taşıması,
- 3- Annedeki antikorların plasentadaki A ve B antijenleri aracılığıyla tutularak fetal dolaşıma geçememesi,
- 4- Eritrositlerde bulunan A ve B antijenlerinin diğer doku hücreleri üzerinde ve dolaşımda da serbest halde bulunması nedeniyle fetüse geçen antikorların eritrositlere varmadan diğer antijenler tarafından tutulmasındandır [89].

ABO uyuşmazlığında bazen sarılık kısa bir süre içerisinde kernikterusa neden olabilecek kadar ağır bir klinik tablo oluşturur. Hidrops fetalis nadir olarak görülür [72]. Hastalarda hafif anemi (10-12 g/dl), retikülositoz görülebilir. Periferik yaymada sferositoz, polikromazi, normoblast saptanabilir. Etkilenen bebeklerin %10-20'sinde bilirubin düzeyi ilk 24 saatte 20 mg/dl'ye ulaşabilir [79]. Semptomatik ABO uyuşmazlığını önceden tahmin etmek her zaman kolay değildir. Coombs testi %33'ünde pozitif bulunabilir. Coombs testi negatif de olabilir [16].

2.4.3.1.1.3. Subgrup uyuşmazlığı

Eritrositlerin üzerinde yüzden fazla antijen olmasına rağmen bunların çok az bir kısmı anemi ve sarılığa yol açar [89]. Yenidoğan hemolitik anemi olgularının %3'den sorumlu olan antijenler Kell, Duffy, Kidd ve MNS sistemi antijenleri ile Rh sisteminin daha az antijenik komponentleridir. Patofizyolojisi ABO ve Rh uyuşmazlıkları ile benzerlik gösterir [16, 72, 91]. Hastalığın seyri subklinik hemoliz bulgularından, aktif hemoliz ve kan değişimi gerektirecek

ciddi hiperbilirubinemiye kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Anti-Kell hemolitik hastalığı sonucu nadir olarak hidrops fetalis olguları görölmüştür [91]. Rh uyuşmazlığına bağlı izoimmünizasyonun azalmasıyla subgrup uyuşmazlıkları giderek daha ön plana çıkmıştır [16].

2.4.3.1.2. Eritrosit Enzim Defektleri

Eritrosit enzim defektleri arasında en sık görülenler: G6PD, pirüvat kinaz, nükleotidaz, glukoz fosfat izomeras, glutatyon sentetaz ve fruktokinazdır. Eritrositlerde enerji üretimi için oksidatif fosforilasyon kullanılmaz. Bunun yerine aerob ve anaerob glikoliz ile enerji üretimi sağlanır. Bundan dolayı, glikoliz sürecinde oluşan aksamalar eritrosit fonksiyon ve yaşamını etkiler [16, 89]. G6PD eksikliği en yaygın enzim eksikliğidir. X'e bağlı geçiş gösterir. Erkeklerde daha sık görülür. Klinik bulgular değişir, yenidoğan döneminde oksidan stres altında kalan, asidoz, hipoglisemi veya bebeklerde gelişen hemoliz sonucu sarılıkla bulgu verir. Sarılık genelde 24-72 saatte gelişir [79, 92, 93]. Diğer önemli enzim eksikliği otozomal resesif geçişli, yenidoğan döneminde hemolitik sarılıkla bulgu veren pirüvat kinaz eksikliğidir. Hemolitik hiperbilirubinemisi olan hastalarda enzim tayini yapılarak tanı konulabilir [79].

2.4.3.1.2.1. Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzimi, eritrositleri oksidatif hasardan koruyan genetik kusura neden olan kalıtsal bir hastalıktır [94]. Dünya çapında ciddi hiperbilirubinemi ve kernikterusa yol açan eritrosit enzim defektleri arasında en fazla karşılaşılanı G6PD eksikliğidir ve X 'e bağlı resesif kalıtım gösterir. En sık Afrika, Akdeniz bölgesi, Güneydoğu Asya ve Orta Doğu'da görölmektedir. Bu gen üzerinde 90'dan fazla mutasyon saptanmıştır. Bu kadar varyant olması nedeniyle hemolitik hastalık geniş bir spektrum oluşturur.

G6PD eksikliği, yenidoğan döneminde diğer yaşı gruplarıyla kıyaslandığında daha ciddi klinik bulgulara yol açabilir. Hiperbilirubinemi anemiye göre daha sık görölmektedir. G6PD eksikliğinde görülen hiperbilirubinemi iki şekilde oluşur. Birincisi ilaçlar, enfeksiyonlar, göbek sterilizasyonunda kullanılan maddeler, K vitamini, naftalin inhalasyonu gibi çevresel faktörlerin etkisiyle total serum bilirubin düzeyinde ani ve şiddetli artış olmasıdır. Bu ani artış öngörülemediğinden hiperbilirubinemi önlemek ve tedavi etmek zordur. İkincisi UGT1A1 gen ekspresyonunu engelleyen ve bundan dolayı hepatik bilirubin konjugasyonunu sınırlayan genetik polimorfizmle birlikte hafif bir hemolizin görülmesidir [95].

G6PD eksikliği ile neonatal hiperbilirubinemi riski 21.585 yenidoğanı içeren kohort çalışmasında %3,92 olarak gösterilmiştir [96]. Amerika’da 1992-2004 arasında yapılan çalışmadaki metaanalizde yer alan verilerde kernikterus vakalarının %30’undan fazlasının G6PD eksikliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır [97].

2.4.3.1.2.2. Pirüvat Kinaz Eksikliği

Pirüvat kinaz eksikliği, tüm toplumlarda karşılaşılabilen, otozomal resesif geçiş gösteren ve G6PD eksikliği ile kıyaslandığında daha az karşılaşılan bir enzim eksikliğidir. G6PD eksikliğinin tersine baştan beri retikülositoz, anemi, sarılık vardır. Kan değişimi yapılmasına neden olacak düzeyde sarılık saptanabilir. Uzamış sarılığı ve hemolitik anemisi olan bebekte sferositoz yoksa ve coombs testi negatifse pirüvat kinaz eksikliği düşünülmelidir [26].

2.4.3.1.3. Eritrosit Membran Defektleri

Yenidoğan sarılıklarının nadir nedenlerinden olan hereditör sferositoz, eliptositoz, stomatositoz ve piknositoz karaciğerin bilirubin yükünü artıran hemolitik hastalıklardandır [16, 38]. Hereditör sferositoz, osmotik stresle kolayca hemolize uğrayan sferositik eritrosit yapısıyla karakterizedir. Periferik yaymada sferosit görülünce bu hastalık akla gelmelidir [98]. %75 otozomal dominant geçiş gösterir. Kalıtsal sferositozlu yenidoğanların yarısında sarılık görülür. Tanı periferik yayma ve osmotik fragilite testi ile konulmaktadır.

2.4.3.1.4. Hemoglobinopatiler

Yenidoğanda çoğunlukla görülmez. Homozigot alfa talasemi, yenidoğanlarda erken dönemde hemoliz, anemi, hidrops fetalis veya doğumdan sonra kısa süre içerisinde ölüme neden olabilir. Hb F’de beta zinciri bulunmadığından beta talasemi yenidoğan döneminde ortaya çıkmaz.

2.4.3.1.5. Polisitemi

Hemoglobin ve hematokrit değerinin yaşa göre 2 SD üzerinde olması polisitemi olarak adlandırılır. Hematokrit değerinin artması yenidoğan sarılığı için risk faktörüdür. Anneden fetüse kanama, ikizden ikize transfüzyon, umbilikal kordun geç klemplenmesi ile bebeğe geçen eritrosit volümü arttığından bilirubin yükü artar ve hiperbilirubinemi görülür. Diabetik anne bebeklerinde de polisitemi görülür [99].

2.4.3.1.6. Enfeksiyonlar

Yenidoğan dönemindeki enfeksiyonlarda sarılık görülebilir. Özellikle sepsis ve idrar yolu enfeksiyonları sık sarılık sebeplerindendir. Sepsis, eritrositlerde hemolize yol açarak bilirubin miktarını artırır ve karaciğerde konjugasyonda azalma ile bilirubin atılımında azalmaya yol açabilir. Konjuge veya unkonjuge bilirubin düzeyi birlikte arttığında, ilk olarak TORCH grubu enfeksiyonlar olmak üzere konjenital enfeksiyonlar düşünülmelidir [37].

2.4.3.1.7. Damar Dışına Kanama

Sefal hematoma, ekimoz, intrakraniyal kanama, pulmoner kanama veya herhangi bir yerde oluşan gizli kanama, eritrositlerin damar dışına çıkarak yıkılmasına ve serum bilirubin seviyesinde artışa yol açar [21].

2.4.3.2. Bilirubin Klirensinde Azalma

2.4.3.2.1. Crigler-Najjar Sendromu:

Tip 1: Otozomal resesif geçen bu hastalıkta neden UGT1A1 enzim yokluğudur. Otuzdan fazla genetik mutasyon saptanmıştır. Şiddetli indirekt hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde başlar ve yaşam boyu devam eder. Hastalarda postnatal ilk üç günde bilirubin hızla yükselir. Bilirubin değeri hastaya göre 14-50 mg/dl aralığında değişir [46]. Bu hastalar özellikle yenidoğan döneminde bilirubin kaynaklı nörolojik işlev bozukluğu yani kernikterus açısından risk altındadır [100]. Tanı karaciğer biyopsisinde histoloji normal iken enzimin gösterilemeyişi ile konur. Bu sendrom genelde fataldir. Yenidoğan döneminde amaç kernikterusu önlemektir.

Bunun için yoğun fototerapi ve kan değişimi yapılır. Hepatik transplantasyon eksik enzimi sağladığı için tedavi kúratiftir. Gelecekteki tedavi olasılığı hemin, bilirubine değişimini selektif olarak inhibe edecek ajanları içermektedir [46, 79, 101, 102].

Tip 2: UGT1A1 enzim aktivitesini azaltan ancak yok etmeyen nokta mutasyonlarından kaynaklanır. Otozomal dominant geçişli bu sendrom tip 1'den daha sık görúlr ve daha iyi seyirlidir. Etkilenen hastalarda yenidoğan döneminde ve daha sonra çocuklukta-yetişkinlikte sarılık ile kendini gösterir [103]. Sarılık açlık, genel anestezi, hastalık ile tetiklenmektedir [104]. Hepatik glukuronil transferaz enzim aktivitesi eksiktir. Total bilirubin düzeyi 5,3-37,6 mg/dl aralığındadır. Tip 1'den fenobarbitale cevap vermesi ile ayrılır. Nörolojik hasar nadirdir [46, 105].

2.4.3.2.2. Gilbert Sendromu:

Bilirubin glukuronidasyonunun en yaygın kalıtsal bozukluğudur. Ailesel hemolitik olmayan sarılık olarak da adlandırılır [106]. Serum bilirubin düzeyinde 2-3 mg/dl gibi ılımlı yükselişle karakterizedir. Bireye göre bilirubin düzeyi 0,8-10 mg/dl aralığında değişir. Safrada total bilirubin düzeyi normaldir [46]. Sıklığının %2-6 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bilirubinün karaciğere alımında bozukluk ve glukuronil transferaz enzim aktivitesinde yaklaşık %70'lik azalma görúlr [46]. Tekrarlayan sarılık epizodlarıyla kendini gösterir. Dehidratasyon, oruç tutma, eř zamanlı hastalık, menstürasyon, aşırı eforla tetiklenebilir [107]. Gilbert sendromlu çocukların yenidoğan döneminde daha ağır hiperbilirubinemi geçirip geçirmeyeceklerine dair kesin bir bilgi yoktur [11, 79, 86, 108]. Yenidoğan döneminde genellikle tanı konulamaz, çoğunlukla ergenlik döneminde tanı konulmaktadır.

2.4.3.2.3. Metabolik hastalıklar

Galaktozemi, 1/35.000-60.000 oranında nadir görülen bir hastalıktır ve sarılık yenidoğan döneminde ilk bulgu olabilir. Bu hastalarda çoğunlukla sarılıkla birlikte kusma, kilo kaybı, emmede azalma, iritabilite ve letarji gibi klinik bulgular görülür. Postnatal birinci haftada indirekt bilirubin hakimiyeti görülürken, ikinci haftadan itibaren muhtemel karaciğer hasarı nedeniyle direkt bilirubin hakimiyeti görülür. Aile öyküsü, idrarda redükten madde pozitifliği ve Escherichia Coli sepsisi tanısı desteklemektedir [26].

Tirozinemi, hipermetioninemi gibi daha nadir görülen hastalıklarda da yenidoğan döneminde sarılık görülür. Karaciğer hasarı geliştiğinden çoğu zaman kolestaz ortaya çıkmaktadır [79].

2.4.3.2.4. Hipotiroidi

Uzamış sarılığın önemli sebeplerindendir. Tarama programlarıyla erken yakalanmaya başlanmıştır. Hipotiroidili hastaların %10'unda sarılık görülebilir ve hatta bu sarılık hipotiroididden şüphelenmek için ilk bulgu olabilir. Bu hastalarda UGT1A1 aktivitesinde düşüklük, bilirubinin karaciğere alınımının bozulması ve ligandin konsantrasyonlarındaki düşüklük sebep olarak ileri sürülmektedir. Tiroid hormon tedavisiyle sarılık hızla düzelmektedir [87, 109].

2.4.3.2.5. Prematürite

Prematürelerde, çoğunlukla yetersiz beslenme, gecikmiş dışkılama ve enterohepatik dolaşımın artması söz konusudur. Ayrıca eritrosit yaşam süresi de kısadır. Term bebeklere göre 35-36. haftadaki bebeklerde, hiperbilirubinemi görülme ihtimali daha fazladır [110].

2.5. Uzamış Sarılık

Genel olarak term bebeklerde iki haftadan, preterm bebeklerde ise üç haftadan sonra klinik olarak devam eden indirekt hiperbilirubinemi durumunda uzamış sarılık söz konusudur. [111]. Bu tür hastalarda direkt hiperbilirubinemiler ekarte edilmelidir. Etiyolojide anne sütü sarılığı, hemolitik hastalıklar, hipotiroidi, üriner enfeksiyon, Crigler Najjar sendromu, Gilbert sendromu, pilor stenozu yer almaktadır [112].

G6PD ve UGT1A1 genindeki mutasyonlar uzamış sarılık ile ilişkili bulunmuştur [113]. Ülgenalp ve arkadaşları çalışmalarında UGT1A1 exon 1 promoter bölgesindeki polimorfizmlerin uzamış ve patolojik sarılıkla ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmada hasta gruplarını patolojik ve uzamış sarılığı olan gruplar oluşturmuştur. Gruplar arasında promoter bölgedeki polimorfizmler arasında fark saptanmamıştır [114].

Bozyaka ve arkadaşları çalışmalarında anne sütü ile ilişkili uzamış sarılığın hem oksijenaz-1 geni promoter bölgesinde tekrarlayan kısa allellerle ilişkili olabileceğini saptamışlardır. Lökosit DNA'sından elde edilen hem oksijenaz-1 geni promoter bölgesi PCR tekniği ile çalışılıp tekrarlayan allel bölgeleri ortaya konmuştur. Uzamış sarılığı olan hasta grubunda allel tekrarını sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek saptamışlardır [115].

2.6. Bilirubin Toksisitesi

Hiperbilirubinemi ve beyin hasarı arasındaki bağlantı ilk olarak 1950'lerin başında Mollison ve arkadaşlarının yenidoğan hemolitik hastalığı olan bebeklerde kernikterus riskinin bilirubin düzeyi ile dramatik olarak arttığını ve kan değişiminin bu riski önemli ölçüde azaltabileceğini gösterdikleri zaman kuruldu [116-118]. Bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon, kan beyin bariyerini geçen serbest bilirubinin neden olduğu seçici beyin hasarından kaynaklanır. Bilirubin ilişkili nörolojik disfonksiyon, total serum bilirubin seviyesinin yüksekliğinin önemli komplikasyonudur. Risk faktörleri arasında erken doğum, hemoliz varlığı, perinatal-neonatal komplikasyonlar, albümin düşüklüğü, bilirubine maruz kalmanın şiddeti ve süresi bulunmaktadır. Total bilirubin konsantrasyonu 30 mg/dl'nin üzerinde olan term ve geç preterm bebekler risk altındadır. Akut ve kronik bilirubin ensefalopatisi

şeklinde ikiye ayrılır. Akut bilirubin ensefalopatisi geri dönüşümlü olabilir, tedavi edilmezse geri dönüşümsüz forma dönüşür. Bilirubin ilişkili nörolojik disfonksiyonda en sık etkilenen bölgeler; bazal gangliyon, okulomotor ve işitsel işlevler için beyin sapı çekirdeklerini içerir [119].

Akut bilirubin ensefalopatisi terimi kernikterusun akut klinik belirtilerini tanımlamak için kullanılır. Kronik bilirubin ensefalopatisi ise kernikterus olarak adlandırılır. Bilirubin nörotoksisitesinin neden olduğu patolojik durumun kronik ve kalıcı kliniğidir.

2021’de yayımlanan ABD veritabanı çalışmasında 2002-2017 yılları arasında dünyaya gelen 57.989.476 yenidoğan çalışmaya dahil edilmiştir. %91’i term, %9’u prematüre idi. Bilirubin nörotoksisitesinin zamanında doğmuş bebeklerde erken doğmuş bebeklere göre yıllar içinde azaldığı saptanmıştır. Bu çalışma yenidoğan verilerini kullanan, türünün en büyük çalışmasıdır. Fototerapi kullanımının yıllar içinde arttığı, kernikterusun zamanında doğan bebeklerde azaldığı, kernikterusun çoğunlukla izoimmünizasyon sarılığı olmayan bebeklerde görüldüğü, siyahi bebeklerde daha az yenidoğan sarılığı olmasına rağmen kernikterus gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır [120].

Akut bilirubin ensefalopatisinde, erken evrede klinik belirtiler silik olabilir. Bebek letarjiktir ancak uyandırılabilir. Uyandırıldığında hafif-orta derecede hipotoni ve tiz ağlama vardır. Bu aşamada teşhis etmek zordur. Orta fazda, müdahale yapılmazsa erken evrenin ilerlemesi hiperbilirubineminin ilerlemesi ve kalıcılığı ile sonuçlanır. Bebek zayıf bir emme veya uyuşuk kuvvetli emme ile sınırlı ya da gergin olabilir. Ağlama tiz olabilir, bebeği teselli etmek zordur. Uyarıyla boyun (retrokollis) ve gövdenin (opistotonus) geriye doğru kavislenmesiyle başlayan hafif veya orta şiddette hipertoni gelişir. Tonus artışı kortikospinal değil ekstrapiramidal kaynaklı olduğundan bu durum spastisite olarak değerlendirilmemektedir [119]. Bu aşamada acil kan değişimi kalıcı etkilenmeyi önler. İleri evre; apne, beslenememe, ateş, nöbet ve komaya ilerleyen bir durumla karakterizedir. Hipertonisite, el ve ayakların bisiklete binme tarzı hareketleri veya seyirmesi ile kalıcı retrokollis, opistotonus ortaya çıkar. Ağlama teselli edilemez. Ölüm, solunum yetmezliği veya inatçı nöbetlerden kaynaklanır.

Kronik bilirubin ensefalopatisi: Kernikterus olarak adlandırılan bu durum doğumdan sonraki ilk yıl içerisinde gelişir [119, 121]. Genel olarak bilişsel işlev nispeten korunur, başlıca nörolojik özellikleri, beyin klasik etkilenen bölgelerini (bazal ganglionlar, okulomotor ve

işitsel işlev için beyin sapı çekirdekleri) ve beyincik, hipokampus ve beyin sapında saptanan manyetik rezonans görüntülemeye dayalı bulguları yansıtır [122, 123]. Kernikterus gelişen olguların %90'ında, serum bilirubin düzeylerinin 25 mg/dl 'nin üzerinde olduğu belirtilse de bilirubinin hangi düzeyde toksik etki yaptığı hala tam olarak belli değildir [124]. Kronik bilirubin ensefalopatisi birinci yılda hipotoni, derin tendon reflekslerinde artış, tonik boyun refleksi ve motor becerilerde gerileme olma şeklinde bulgu verir. Birinci yıldan sonra ekstrapiramidal bozukluklar (ballismus, koreateoz, tremor), yukarı bakış kısıtlılığı, sensorinöral işitme kaybı ve daha az sıklıkla mental retardasyon şeklinde klinik gösterir [125, 126].

2.7. Tanı

Sarılık, yenidoğanlarda çok sık gözlenmekte olup kalıcı hasar açısından hangi bebeklerin risk taşıdığını belirlemek ve hangilerine tedavi verilmesi gerektiğini bilmek çok önemlidir. Sarılığın tanısında ilk bulgu vücut renginin sararmasıdır. Muayenesi ışıklı ortamda yapılmalıdır. Sarılık düzeyi inspeksiyonla ve parmakla bastırınca ortaya çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılmalıdır. Sarılık yüzde başlar ve sonrasında ayağa doğru yani sefalokaudal olarak yayılır. Ciltte görülen sarılığın seviye olarak meme başının yukarısında olması durumunda TSB düzeyinin 12 mg/dl 'den daha az olduğu düşünülebilir, fakat meme başının aşağısında olması halinde bilirubin düzeyi ile fizik muayene bulguları arasındaki ilişkinin azaldığı belirtilmiştir [127, 128]. Herhangi bir şüphe olması durumunda kan total bilirubin değeri veya transkutan bilirubin düzeyi ölçülmelidir [129]. Bunun dışında tanı için serum direkt, indirekt bilirubin düzeyi, anne ve bebek kan grubu, direkt coombs, retikülosit değeri, periferik yayma incelemesi yapılmalıdır.

Toplumlar arasında cilt renginin değişken olması, hızla artan bilirubin seviyesinin hemen ciltte depolanmaması, kişiye göre değişebilmesi gibi sebeplerden dolayı sarılığın gözle değerlendirilmesi TSB düzeyini tahmin etmede tek başına yeterli olmamaktadır [13, 15, 130].

Sarılığı olan yenidoğanda anamnez çok önemlidir. Antenatal ve perinatal öykü, beslenme şekli ve miktarı, annenin gebeliğinde geçirmiş olduğu rubella, sitomegalovirüs, toksoplazma enfeksiyonu, diyabet, preeklampsi gibi rahatsızlıklar mutlaka sorgulanmalıdır.

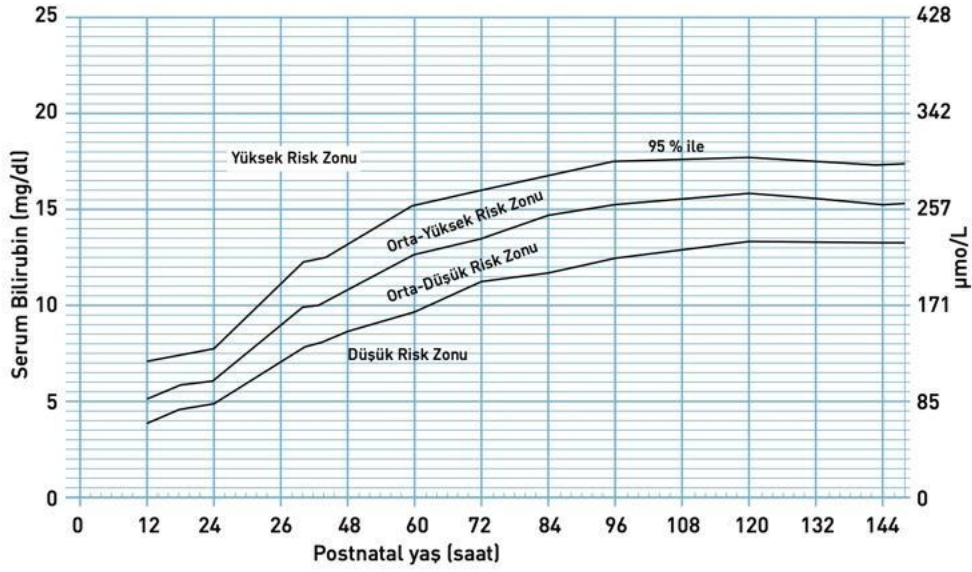
Ayrıca anne, baba ve kardeşlerde sarılık öyküsü, herediter hastalıklar, kan grubu uyumsuzlukları ve metabolik hastalıklar yönünden de detaylı bir şekilde anamnez alınmalıdır.

Hastaların takibinde bilirubin seviyelerine göre risk durumları ve takip önerileri açısından değerlendirme Şekil 4’de belirtilmiştir [22].

Sarılığın nedeni araştırılırken laboratuvar incelemelerinden yararlanılabilir. Fakat yapılan tüm araştırmalara rağmen sağlıklı bebeklerin %95’inde herhangi bir neden bulunamayabilir [24]. Amerikan Pediatri Akademisi, gebelik haftası 35 haftanın üzerinde olan sarılıklı bebeklerde laboratuvar incelemelerinin hangi durumlarda yapılması gerektiğini belirten bir klavuz yayınlamış olup Tablo 2’de belirtilmiştir [131, 132].

Tablo 2. Sarılıklı bebeklerdeki laboratuvar incelemesi [22]

Endikasyonlar	Değerlendirme
İlk 24 saatte ortaya çıkan sarılık	STB ölçün
Bebğin normalden daha sarı görülmesi	TcB ve/veya STB ölçün
Fototerapi alan veya STB hızla yükselen ve öykü ve fizik muayene ile nedeni açıklanamayan sarılık	Kan grubu ve Coombs testi Tam kan sayımı ve periferik yayma Direkt bilirubin ölçümü Retikülosit sayısı, G6PD, idrarda redüktan madde Bebğin yaşı ve STB’ye göre 4-24 saat içinde tekrarla
Kan değişimi gerektirecek düzeyde olan veya fototerapiye yanıt vermeyen STB	Albumin
Direkt hiperbilirubinemi	İdrar tetkiki ve idrar kültürü, sepsis araştırması (öykü ve fizik muayene düşündürüyorsa)



Şekil 4. Postnatal yaş ve transkutan veya serum bilirubin düzeyine göre risk durumu [22]

2.8. Tedavi

Yenidoğan sarılığında en korkulan komplikasyon kernikterusdur. Kernikterus, serbest bilirubin düzeyine ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğine bağlıdır. Gebelik haftası kan beyin bariyerinin geçirgenliğini etkiler. Ayrıca gebelik haftası arttıkça bilirubinin albümine bağlanmasının arttığına dair yayınlar vardır [129, 133]. Ancak gebelik haftası her zaman doğru tespit edilmeyebilir.

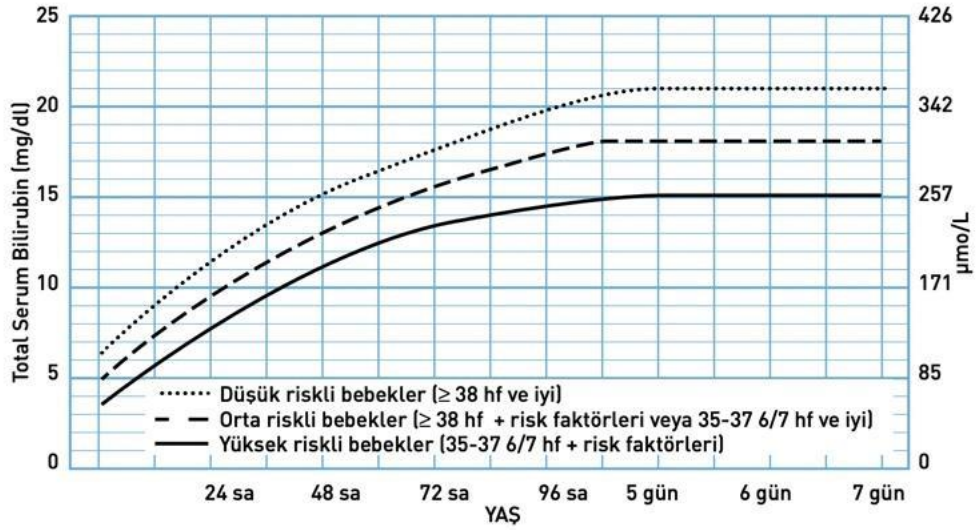
Doğum ağırlığı bu açıdan daha pratiktir. Çoğu bebekte doğum ağırlığı maturasyonla koreledir. Ancak zamanında doğan bebeklerde kabul edilen normal doğum ağırlığı olan 2500 gram, sarılık açısından term bebeklere göre daha riskli olan geç preterm bebeklerde de görülebilir. Bu nedenle bu sınırdaki bebeklerde gebelik haftası da çok önemlidir. Hem gebelik haftası, hem de doğum ağırlığının kullanıldığı tedavi eşiklerinin belirlendiği eğriler ve tablolar vardır [134-136]. Maturasyon için gebelik haftası daha geçerli olmasına rağmen, 35 haftanın altında doğum tartısına göre verilen verilerin kullanılması daha pratiktir [137]. 35 haftanın üzerindeki bebeklerde ise hem gebelik haftasını, hem de risk faktörlerini değerlendirme kapsamına alan AAP eğrilerinin kullanılması uygundur [22].

Ciddi hiperbilirubinemisi olan infantlarda TSB'nin azaltılması fototerapi (FT), kan değişimi, anne sütü alım sıklığını ve etkinliğini artırmak veya yetersiz anne sütü alanlarda formula ile takviye sonrası sağlanır.

2.8.1. Fototerapi

Fototerapinin hiperbilirubinemi üzerindeki etkisi, ilk defa 1956'da İngiltere'de Miss. J. Ward'ın sorumlu hemşire olarak çalıştığı prematüre kliniğinde tesadüfen saptanmıştır. Yenidoğanların vücudun güneş ışınlarıyla temas eden kısımlarında sarılığın azaldığı, beyazlaşmanın olduğu görülmüştür. Bu konu ile ilgili ilk kez 1958 yılında Cremer ve arkadaşları tıbbi yayın yapmıştır [16]. Ancak fototerapinin yaygın olarak kullanılması, 1968 yılında Lucey ve arkadaşları tarafından yenidoğan sarılığının tedavisinde fototerapinin etkisi ve güvenilirliği ile ilgili yapılan yayından sonra başlamıştır [87].

Fototerapinin amacı indirekt bilirubin düzeyini düşürüp kan değişim ihtiyacını azaltmak ve bilirubin ensefalopati gelişimini engellemektir. Fototerapi bilirubin düzeylerinin monitörize edilebildiği ve risk faktörleri açısından bebeğin değerlendirilebileceği merkezlerde uygulanmalıdır. Fototerapinin hangi bilirubin düzeyinde başlanması gerektiğine dair kesin bilimsel veriler yoktur. Tedavi kararı total serum bilirubin düzeyi, serum bilirubin düzeyinin artış hızı, bebeğin doğum ağırlığı, gebelik haftası, postnatal yaşı ve risk faktörlerinin varlığına göre verilir. Serum bilirubin düzeyi bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesitesi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında fototerapi başlanır. 35 haftanın altındaki bebeklerde Tablo 3, 35 haftanın üzerindeki bebeklerde Şekil 5 kullanılır.



Şekil 5. 35 haftanın üzerinde olan bebeklerde fototerapi sınırları

Doğum ağırlığı (gr)	24-48 saat	49-72 saat	72. saatten sonra
< 1000	4 (10)*	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500 - 1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥ 2000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

Tablo 3. 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları (İzoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, letarji, hipotermi, hipoalbüminemi, asidoz, sepsis gibi risk faktörleri varsa belirtilen değerin iki birim altı tedavi sınırı kabul edilir.)

Fototerapide kullanılan ışığın dalga boyu, ışığın şiddeti, uygulanan alan ve ışığın bebeğe olan uzaklığı gibi faktörler tedavinin etkinliğinde yer alır. Bilirubinin foton absorbe etmesi, fototerapide esas olaydır. En fazla 450 nm dalga boyundaki fotonlar absorbe edilir. Fotonun absorbe edilmesi ile bilirubin uyarılır, fakat bu şekilde uzun süre kalmaz ve izomerlere yani eski haline dönmek için enerji kaybetmeye başlar. Bu enerji kaybı konfigürasyonel izomerizasyon, yapısal izomerizasyon, fotooksidasyon olmak üzere üç şekilde olabilir. Fototerapi sırasında bebeğin ışığa maruz kalan yüzey alanı mümkün olduğu kadar geniş tutulur.

Tek yönlü FT kullanılırken bebeğin ışığa maruz kalan vücut yüzeyi %35 iken, çok yönlü fototerapide bu oran %80'lere ulaşır [73].

Fototerapi etkinliği cihaz ne kadar yaklaştırılırsa o kadar artar [22]. Ancak halojen ve tungsten lambalar kullanıldığından lambalar yanığa neden olabileceği için bebeğe çok yaklaştırılmamalıdır [116]. Bebek ve bu cihazlar arasında 35-40 cm mesafe bırakılır [138].

Fototerapinin aralıklı veya devamlı uygulanması ile ilgili tam olarak fikir birliği sağlanmamıştır. Ancak yaygın yaklaşım, TSB seviyesinde etkili bir azalma olana kadar devamlı uygulanmasıdır. Fototerapi için hastaneye yatırılan ve gestasyon yaşı 35 haftanın üzerinde olan bebeklerde yoğun fototerapi uygulanması ile ilk 24 saat içerisinde bilirubin düzeyinde %30-40 düşüş görülür. İlk 4-6 saat içerisinde belirgin azalma görülürken, minimum 0,5-1 mg/dl/saat azalma beklenir. Standart fototerapi ile bilirubin düzeyinde, ilk 24 saat içerisinde %6-20 oranında azalma görülür [82]. Total serum bilirubini term ve risk faktörü olmayan bebekte 13-14 mg/dl 'nin altına düştüğünde veya fototerapi başlama sınırının 2-3 mg/dl altına düştüğünde kesilir [22].

Fototerapi çoğunlukla güvenilir ve etkili bir tedavidir. Yan etkisi oldukça azdır. Fototerapi alan yenidoğan bebeklerde insensible sıvı kaybı artmakta ve gaita kıvamında yumuşama görülmektedir. Bu nedenle fototerapi altındaki bebeklerde uygun hidrasyon sağlanmalı ve yeterli idrar çıkışı olduğu görülmelidir. Ciltte fototerapiye bağlı döküntüler olur, tedavi kesildikten sonra düzelir. Yeterli hidrasyon, beslenme ve ısı kontrolü önemlidir. Takipte klinik iyileşme veya sarılığın ilerlemesi, uyku paterni, beslenme veya ağlama paterninde değişiklikler gibi erken bilirubin ensefalopatisi bulguları değerlendirilmelidir [22]. FT hemolizi arttırmaz. Retina hasarını önlemek için gözler kapatılmalıdır [129]. Retina hasarı gözleri kapatılmamış maymunlarda tespit edilmiştir. Göz bantlarının uzun süre kullanımına bağlı olarak da gözlerde pürülan konjunktivit bildirilmiştir [139, 140]. Ayrıca prematüre bebeklerde antioksidan bir madde olan bilirubin düzeyinin FT ile düşürülmesinin 32 gebelik haftasının altında doğan bebeklerde prematüre retinopatisini arttırdığına dair yayınlar vardır. Üreme organlarının uzun süre fototerapiye maruz kalması endişe sebebi olmuştur ama kanıtlanmamıştır [141]. Prematüre bebeklerde fototerapi idrar kalsiyum atılımını artırarak hipokalsemiye neden olabilir. Klinik olarak nadiren bulgu verir ve FT kesildikten sonra 24 saat içerisinde kendiliğinden düzelir [142]. Özellikle 1500 gramın altındaki prematüre bebeklerde yüksek güçte FT cihazları kullanıldığında PDA insidansı artabilir [143]. 1984 yılında

yayımlanan bir çalışmada yenidoğan hiperbilirubinemisi olan 55 erkek üzerinde 18 yıllık takip çalışmasında coombs testi pozitif olan ve 5 gün veya daha uzun süre hiperbilirubinemisi olan yedi bebeğin ulusal ortalamadan önemli ölçüde daha düşük zeka ortalamasına sahip olduğu saptanmıştır [144]. 2022 yılında yayımlanan retrospektif kohort çalışmasında 1988-2018 yılları arasında 32 gebelik haftası ve üzerinde doğan tüm bebekler incelenmiştir. Bu hastalarda 18 yıllık izlem sonrasında spesifik olarak hematopoetik kanserler ve lösemi için artmış risk saptanmıştır [145]. Profilaktik fototerapi kullanımı önerilmemektedir. Fototerapinin tek gerçek kontraendikasyonu konjenital porfiria ve ailede porfiria öyküsü bulunmasıdır. Bu hastalarda fototerapi, şiddetli kabarma ve ışığa duyarlılığa neden olabilir [146].

2.8.2. Kan değişimi

Kan değişimi tekniği, ilk defa Wallerstein tarafından ortaya konmuş, Diamond ve arkadaşları tarafından 1951 yılında uygulanmış olup, Rh uygunsuzluğuna bağlı ortaya çıkan hiperbilirubinemiye kontrol altına almak, kernikterusu önlemek amacıyla uygulanan tedavi yöntemidir [147]. Kan değişimindeki amaç, bilirubin seviyelerini düşürmek, anneden gelen antikorları dolaşımdan uzaklaştırmak, hemolize bağlı oluşan anemiye düzeltmek, antikor bağlı eritrositleri ve diğer toksik maddeleri temizlemektir. Hemolitik durumlarda, ciddi anemilerde, TSB'de hızlı yükselme ve yoğun fototerapiye rağmen bilirubin seviyesinde düşüş olmadığında kan değişimi yapılmaktadır [128, 148, 149].

Kan değişimi bu konuda tecrübeli kişilerce yapılmalıdır. Sıcak ortamda yapılır, ısı kaybının engellenmesi için işlem açık yataklarda gerçekleştirilir. Bebek aç bırakılmaz, işlem öncesi gerekirse nazogastrik sonda ile mide boşaltılır. Bebek işlem boyunca monitörize edilir. Kan değişim öncesi, işlem sırasında ve sonrasında yoğun fototerapiye devam edilir. Genellikle kan bankası tarafından eritrosit ile plazma hematokriti %50-60'a indirecek şekilde karıştırılır. Kan grubu uyumsuzluklarında O eritrosit, AB plazma kullanılır [26]. ABO uyumsuzlukları haricinde plazma yerine serum fizyolojik veya albümin eklenebilir. Uyuşmazlık yoksa kan değişimi çocuğun kan grubu ile aynı gruptan kan ile yapılmalıdır.

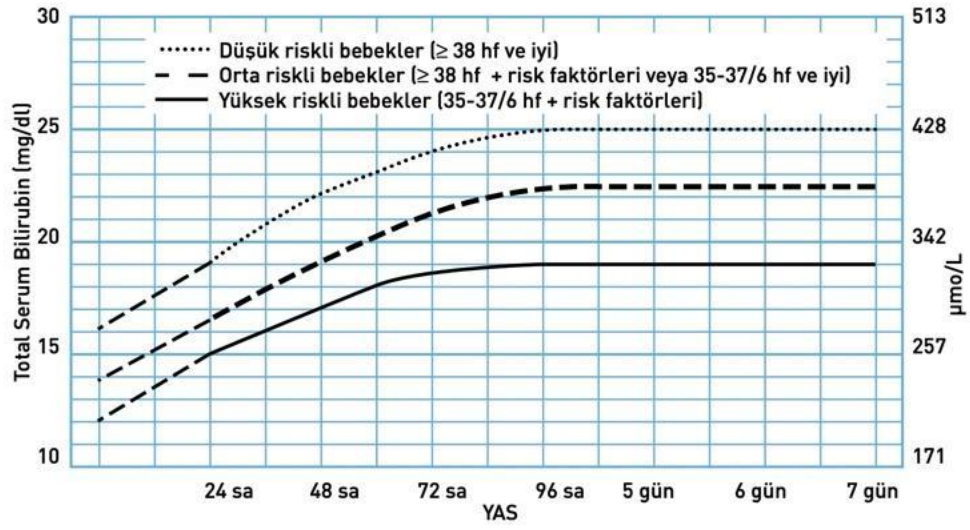
Tablo 4. Kan değişiminde bebek kan grubu ve anne kan grubuna göre kullanılacak kan grubu

Bebek kan grubu	Anne kan grubu	Kullanılacak kan
A Rh (+)	A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-) O Rh (-)	A Rh (-) O Rh (-) A Rh (-) O Rh (-) eritrosit A grubu plazma
B Rh (+)	A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-) O Rh (-)	B Rh (-) O Rh (-) B Rh (-) O Rh (-) eritrosit B grubu plazma
AB Rh (+)	A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-)	B Rh (-) O Rh (-) B Rh (-) O Rh (-) eritrosit B grubu plazma
O Rh (+)	A Rh (-) B Rh (-) O Rh (-)	O Rh (-)

Kan değişimi için kullanılacak kan ışınlanıp, filtrelenir [26, 150]. Hiperbilirubinemi tedavisinde çift hacimli kan değişimi yapılır [26, 150]. Term bebekte 2x80 ml/kg, preterm bebekte 2x100 ml/kg şeklinde çift hacimli kan değişimi uygulandığında eritrositlerin %86'sı değiştirilmiş olur. Bir defada alınıp verilen kan miktarı 5 ml/kg'ı aşmamalı ve her alışveriş yavaşca, ortalama üç dakikada yapılmalıdır. Kan değişim süresi ortalama 1-2 saattir. Hızlı yapılan kan değişimi, kan basıncı değişikliğine neden olduğundan serebral ve gastrointestinal kan akımlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Kan değişimi ilaçların vücuttan atılımına neden olacağından dozun tekrarlanması veya ilaç düzeylerinin monitörizasyonu gerekir.

Kan değişiminde %1-2 mortalite ve %2-12 oranında trombositopeni, nekrotizan enterokolit, portal ven trombozu, hipotermi, elektrolit bozukluğu, enfeksiyon, apne, greft versus host hastalığı gibi komplikasyonlar görülebilir [109, 151].

Yakın zamanda yayınlanmış 15 yıla uzanan retrospektif bir çalışmada farklı hastalıkları olan 106 bebeğin %2'si kan değişiminden sonra ölürken, %12'sinde ciddi komplikasyonlar gelişmiştir [109]. Bu komplikasyonlar nedeniyle, kan değişim transzyonunu azaltmak için fototerapi en st düzeye çıkarılmalıdır [22]. 35 hafta üzeri ve altı bebeklerde kan değişim sınırı Tablo 3 ve şekil 6'da grlmektedir.



Şekil 6. 35 hafta ve üzeri bebeklerde kan değişim sınırı

Doğum ağırlığı (gr)	24-48 saat	49-72 saat	72. saatten sonra
< 1000	4 (10)*	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500 - 1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥ 2000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

Tablo 3. 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları

(İzoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, letarji, hipotermi, hipoalbuminemi, asidoz, sepsis gibi risk faktörleri varsa belirtilen değerin iki birim altı tedavi sınırı kabul edilir.)

2.8.3. Farmakolojik Tedavi

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

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar

A. Bilirubin atılımını hızlandıranlar

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

B. Bilirubin oluşumunu engelleyenler

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

C. Enterohepatik dolaşımı engelleyenler

1. Agar
2. Aktif kömür
3. Kolestiramin

D. Diğerleri

1. İntravenöz immunoglobulin (IVIG)
2. Sık beslenme

2.8.3.1. İntravenöz immunoglobulin

Rh ve ABO hemolitik hastalıklarında IVIG kullanılması ile kan değişiminin azaldığı kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir [152, 153]. IVIG, retiküloendotelial Fc reseptörlerini bloke edip hemolizi engellemektir. Amerikan Pediatri Akademisi, hemolitik hastalık varlığında yoğun fototerapiye rağmen bilirubin düzeyinde artış görülüyorsa ve bilirubin düzeyi exchange sınırına yakınsa IVIG kullanılabileceğini önermektedir. Standart olarak IVIG 0,5-1 gr/kg dozunda, iki saatte verilir ve gerek görülürse 12 saat sonra tekrarlanır.

2.8.3.2. Fenobarbital

Bilirubin karaciğere alımı, konjugasyonu ve atılımını arttıran fenobarbital, glukuronil transferaz enzimini uyarır ve bilirubin klirensini hızlandırır. Term ve preterm bebeklerde etkinliği gösterilmiştir. Crigler Najjar tanı ve tedavisinde kullanılabilir. Hiperbilirubinemi tedavisinde rutin kullanımı önerilmez. Deneysel çalışmalarda fenobarbitalin büyüme, cinsiyet hormonları ve puberte üzerinde etkili olabileceği gösterildiği için gebelerde rutin kullanımı önerilmez [87].



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği'nde 01.01.2015-01.01.2021 tarihleri arasında yatışı yapılan, 37 hafta altında, doğumu takiben ilk 24 saat içinde yatan ve ilk yatış esnasında kan gazı alınan tüm yenidoğanlar dahil edilmiştir. Bu çalışma kesitsel analitik şekilde planlanmıştır. Çalışmaya dahil olan hastaların dosyaları retrospektif bilgisayar ortamında incelenmiştir. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar tarih: 13.01.2021 ve Karar no: KAEK-34).

Yapılan araştırmada doğum haftası 37 hafta üzeri olanlar, postnatal 24 saati geçtikten sonra yatışı yapılanlar, direkt bilirubin yüksekliği olanlar, respiratuar asidoz varlığı olanlar (30-36 hafta arasındakilerde kan gazı pH <7,30-pCO₂ >45 mmHg; <30 hafta olanlarda kan gazı pH <7,27-pCO₂ >50 mmHg), verilerine tam ulaşamayan bebekler çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya 297 yenidoğan dahil edilmiştir. Tüm yenidoğanların demografik (doğum kilosu, doğum şekli, doğum haftası) ve klinik özellikleri (fototerapi alması, alma günü, sepsis öyküsü, kültür üremesi), çalışmaya alınan bebeklerin annelerinin özellikleri (anne yaşı, ek hastalık varlığı, annede sigara kullanımı) kaydedilmiştir.

Hastaların hepsinde direkt coombs testi, anne ve bebek kan gruplarına bakılmıştır. Rh negatif anneden doğan bebeklerin kan grubunun Rh pozitif olması durumunda Rh uyumsuzluğu, anne kan grubu O bebek kan grubu A veya B olma durumu ise ABO uyumsuzluğu olarak adlandırılmıştır.

Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler ise ortalama, standart sapma (SS), medyan, minimum, maksimum ve çeyrekler arası aralık (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunuldu. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun sürekli değişkenleri arasındaki farkın analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun sürekli değişkenlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Post-hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Farklı zamanlarda ölçülen kan parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile belirlendi. 0-6.saat ve 24.saat COHb düzeyinin bebeklerde fototerapi ihtiyacını ayırt eden optimal eşik değerleri, ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar, Eğri Altında Kalan Alan (AUC), eşik değerleri (cut-off), duyarlılık, seçicilik, negatif ve pozitif tahmin değerleri ve %95 güven aralıkları ile sunuldu. Değişkenlerin optimal eşik değerleri Youden indeks ile belirlendi. Bebeklerde fototerapi ihtiyacını bağımsız olarak etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları (GA) ile verildi. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp. Armonk, NY) ile yapıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 297 bebek dahil edildi. Doğum kilosu 10 bebeğin (%3,4) 500 gram altı, 95 bebeğin (%32) 500-999 gram, 46 bebeğin (%15,5) 1000-1499 gram, 46 bebeğin (%15,5) 1500-1999 gram, 49 bebeğin (%16,5) 2000-2499 gram ve 51 bebeğin (%17,2) 2500 gram üstüydü. Bebeklerin %39,4'ü (n=117) 29 hafta öncesinde, %24,2'si (n=72) 29 hafta ile 33 hafta 6 gün arasında ve %36,4'ü (n=108) 34 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında doğdu. 271 bebeğin (%91,2) doğum şekli sezaryendi.

238 bebekte (%80,1) sepsis gözlenmezken, 38 bebekte (%12,8) klinik sepsis ve 21 bebekte (%7,1) kültür pozitif sepsis izlendi. Kültür pozitif sepsiste en sık üreyen mikroorganizma Acinetobakter'di (%7,1). 151 bebek (%50,8) fototerapi aldı. Fototerapi alan bebeklerin 75'inde (%49,7) 2.gün, 41'inde (%27,2) 3.gün, 17'sinde (%11,3) 4.gün, 13'ünde (%8,6) 5.gün, 5'inde (%3,3) 6.gün ve sonrasında fototerapiye başlandı. Tablo 5'de çalışmaya alınan bebeklerin demografik ve klinik özelliklerine ilişkin bilgiler belirtilmiştir.

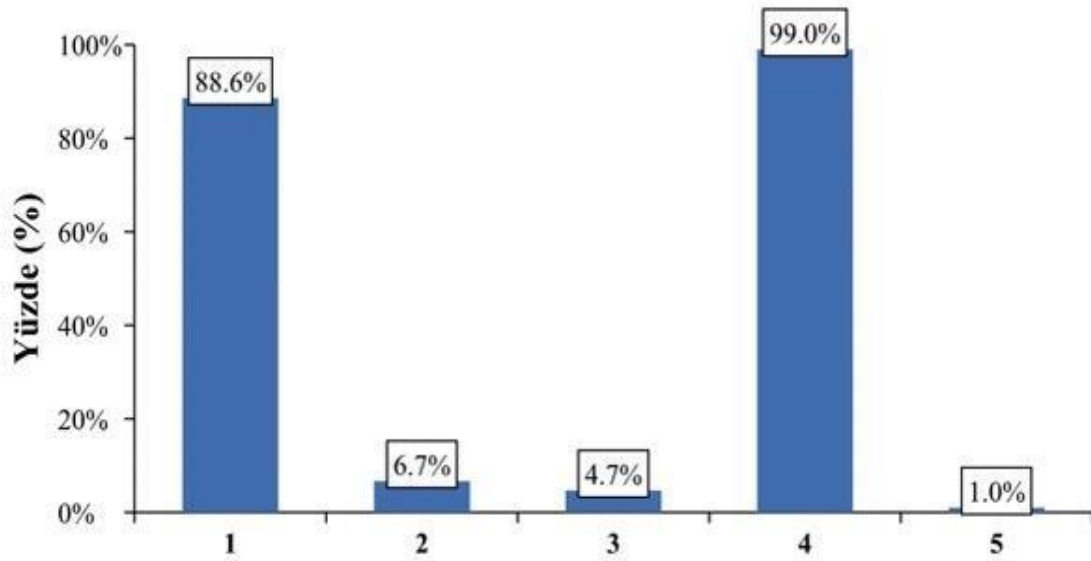
Tablo 5. Çalışmaya alınan bebeklerin demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	n	%
Doğum kilosu		
<500 gram	10	3,4
500-999 gram	95	32,0
1000-1499 gram	46	15,5
1500-1999 gram	46	15,5
2000-2499 gram	49	16,5
>2500 gram	51	17,2
Doğum haftası		
<29 hafta	117	39,4
29hafta -33 ⁶⁷ hafta	72	24,2
34hafta -36 ⁶⁷ hafta	108	36,4
Doğum şekli		
C/S	271	91,2
NSVY	26	8,8

Tablo 5. Çalışmaya alınan bebeklerin demografik ve klinik özellikleri devamı

Değişkenler	n	%
Sepsis		
Negatif	238	80,1
Klinik sepsis	38	12,8
Kültür pozitif sepsis	21	7,1
Acinetobakter	11	3,7
Candida	2	0,7
E. coli	1	0,3
Pseudomonas	1	0,3
Enterococcus faecium	2	0,7
Klebsiella	1	0,3
Serratia	1	0,3
Streptococcus oralis	2	0,7
Stap. capitis	1	0,3
Moraxella osloensis	1	0,3
Fototerapi		
Almayan	146	49,2
Alan	151	50,8
Fototerapi başlama günü (n=151)		
2.gün	75	49,7
3.gün	41	27,2
4.gün	17	11,3
5.gün	13	8,6
6.gün ve sonrası	5	3,3

Şekil 7. Çalışmaya alınan bebeklerin direkt coombs ve kan grubu uyumsuzluğu dağılımı



Şekil 7’de çalışmaya dahil edilen bebeklerin kan grubu uyumsuzluğu ve direkt coombs varlığına göre dağılımı gösterilmiştir. Bebeklerin %88,6’sında (n=263) kan grubu uyumsuzluğu gözlenmezken, %6,7’sinde ABO (n=20) ve %4,7’sinde (n=14) Rh uyumsuzluğu mevcuttu. Sadece 3 hastada (%1) direkt coombs pozitifliği.

Çalışmaya alınan bebeklerin annelerine ait özellikler Tablo 6’da sunulmuştur. 20 yaş ve altı 16 anne (%5,4), 20-30 yaş arası 126 anne (%42,4), 31-40 yaş arası 142 anne (%47,8), 41-50 yaş arası 12 anne (%4) ve 50 yaş üzeri 1 anne (%0,3) bulunmaktaydı. Annelerde en sık izlenen ek hastalıklar sırasıyla; plasental hastalık (%16,8), preeklampsi (%13,8) ve gestasyonel diyabet (%5,1). 21 anne (%7,1) sigara kullanmaktaydı.

Tablo 6. Çalışmaya alınan bebeklerin annelerine ait özellikler

Değişkenler	n	%
Anne yaşı		
<20	16	5,4
20-30	126	42,4
31-40	142	47,8
41-50	12	4,0
>50	1	0,3
Ek hastalıklar		
Plasental hastalık	50	16,8
Preeklampsi	41	13,8
Gestasyonel diyabet	15	5,1
Tiroid hastalığı	9	3,0
Nörolojik hastalık	6	2,0
Kardiak hastalık	3	1,0
Renal hastalık	4	1,3
Romatolojik hastalık	4	1,3
Karaciğer hastalığı	5	1,7
Akciğer hastalığı	3	1,0
Hematolojik hastalık	2	0,7
Metabolik hastalık	1	0,3
Annede sigara kullanımı	21	7,1

Hastaların ilk 6 saat, 24.saat ve 48-96. saat ölçülen kan parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 7’de verilmiştir. Hastaların ilk 6 saatte ölçülen medyan COHb değeri %0,9 (IQR: 0,5-1,2), hemoglobin değeri 16,3 gr/dL (IQR: 14,6-17,9), total bilirubin değeri 3,29 mg/dL (IQR: 1,49-6,46), indirekt bilirubin değeri 2,97 mg/dL (IQR: 1-5,8), direkt bilirubin değeri 0,43 mg/dL (IQR: 0,29-0,9), albümin değeri 2,98 gr/dL (IQR: 2,41-3,26) ve retikülosit değeri %0,83 (IQR: 0,79-30,9) olduğu saptandı. İlk 6 saatte üç hastada (%1) hemoliz pozitifliği.

Hastaların 24. saatte ölçülen medyan COHb değeri %0,7 (IQR: 0,3-1), hemoglobin değeri 15,5 gr/dL (IQR: 13,8-17,2), total bilirubin değeri 6,06 mg/dL (IQR: 4,9-7,2), indirekt bilirubin değeri 5,5 mg/dL (IQR: 4,33-6,5), direkt bilirubin değeri 0,53 mg/dL (IQR: 0,44-0,66), albümin değeri 2,9 gr/dL (IQR: 2,59-3,2) ve retikülosit değeri %5,17 (IQR: 0,4-53) bulundu. 24. saatte üç hastada (%1) hemoliz pozitifliği.

Hastaların 48-96. saatte ölçülen medyan COHb değeri %0,7 (IQR: 0,3-1,1), hemoglobin değeri 14,2 gr/dL (IQR: 12,3-16,2), total bilirubin değeri 6,25 mg/dL (IQR: 3,92-8,71), indirekt bilirubin değeri 5,59 mg/dL (IQR: 3,11-8,12), direkt bilirubin değeri 0,72 mg/dL (IQR: 0,59-0,89), albümin değeri 3,09 gr/dL (IQR: 2,68-3,4) ve retikülosit değeri %9,52 (IQR: 2,99-11,5) belirlendi. 48-96.saat aralığında beş hastada (%1,7) hemoliz pozitifliği.

Tablo 7. Hastaların kan parametreleri

Değişkenler	İlk 6 saat Medyan(IQR)	24. saat Medyan(IQR)	48-96. saat Medyan(IQR)
COHb	0,9(0,5-1,2)	0,7(0,3-1)	0,7(0,3-1,1)
pH	7,36(7,31-7,4)	7,36(7,31-7,42)	7,32(7,26-7,38)
pCO ₂	36,4(31-41,1)	33,8(27,8-39,6)	37(31,5-42,3)
Hemoglobin	16,3(14,6-17,9)	15,5(13,8-17,2)	14,2(12,3-16,2)
Total bilirubin	3,29(1,49-6,46)	6,06(4,9-7,2)	6,25(3,92-8,71)
İndirekt bilirubin	2,97(1-5,8)	5,5(4,33-6,5)	5,59(3,11-8,12)
Direkt bilirubin	0,43(0,29-0,9)	0,53(0,44-0,66)	0,72(0,59-0,89)
Albümin	2,98(2,41-3,26)	2,9(2,59-3,2)	3,09(2,68-3,4)
Hemoliz, n(%)			
Negatif	294(99)	294(99)	292(98,3)
Pozitif	3(1)	3(1)	5(1,7)
Retikülosit (%)	0,83(0,79-30,9)	5,17(0,4-53)	9,52(2,99-11,5)

Tablo 8’de ilk 6 saatte ölçülen COHb, hemoglobin ve albümin değerleri ile 24. saatte ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonucu sunulmuştur. 0-6. saat COHb düzeyi ile 24. saat hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde zayıf ($r=0,221$; $p<0,001$), 24. saat total bilirubin ($r=0,167$; $p=0,008$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,173$; $p=0,006$) arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon bulundu.

0-6. saat hemoglobin değerleri ile 24. saat hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde çok güçlü ($r=0,822$; $p<0,001$), 24. saat albümin ($r=0,381$; $p<0,001$), total bilirubin ($r=0,262$; $p<0,001$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,288$; $p<0,001$) arasında ise pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı.

0-6. saat albümin değerleri ile 24. saat albümin, total bilirubin ve indirekt bilirubin değerleri arasında pozitif yönde ve hemoglobin değerleri ile negatif yönde korelasyon olduğu görülürken, bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 8. 0-6. saat kan parametreleri ile 24. saat kan parametreleri arasındaki korelasyon

24. saat	İlk 6 saat ölçümler								
	COHb			Hemoglobin			Albümin		
	<u>r</u>	<u>p</u>	<u>n</u>	<u>r</u>	<u>p</u>	<u>n</u>	<u>r</u>	<u>p</u>	<u>n</u>
COHb	0,095	0,277	132	0,125	0,154	131	.	.	3
Hemoglobin	0,221	<0,001	249	0,822	<0,001	246	-0,250	0,589	7
T. bilirubin	0,167	0,008	251	0,262	<0,001	249	0,214	0,645	7
İ. bilirubin	0,173	0,006	251	0,288	<0,001	249	0,214	0,645	7
D. bilirubin	0,016	0,805	250	-0,087	0,173	248	0,072	0,878	7
Albümin	0,033	0,638	205	0,381	<0,001	204	0,429	0,397	6

Spearman korelasyon test.

Tablo 9’da ilk 6 saatte ölçülen COHb, hemoglobin ve albümin değerleri ile 48-96. saatte ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları verilmiştir. 0-6. saat COHb düzeyi ile 48-96. saat hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon bulundu ($r=0,145$; $p=0,041$). 0-6. saat COHb düzeyi ile 48-96. saat retikülosit değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,172$).

0-6. saat hemoglobin değerleri ile 48-96. saat hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,541$; $p<0,001$), 48-96. saat total bilirubin ($r=0,273$; $p<0,001$), indirekt bilirubin ($r=0,267$; $p<0,001$) ve albümin değerleri ($r=0,235$; $p<0,001$) arasında pozitif yönde

zayıf korelasyon saptandı. 0-6. saat hemoglobin değerleri ile 48-96. saat retikülosit değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,505$).

0-6. saat albümin değerleri ile 48-96. saat total bilirubin, indirekt bilirubin ve direkt bilirubin değerleri arasında negatif yönde ve 48-96. saat albümin değerleri arasında pozitif yönde korelasyon olduğu görülürken, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 9. 0-6. saat kan parametreleri ile 48-96. saat kan parametreleri arasındaki korelasyon

48-96. saat	İlk 6 saat ölçümler								
	COHb			Hemoglobin			Albumin		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
COHb	0,038	0,677	121	0,017	0,857	120	.	.	2
Hemoglobin	0,145	0,041	199	0,541	<0,001	198	0,107	0,819	7
T. bilirubin	-0,036	0,642	172	0,273	<0,001	170	-0,464	0,294	7
İ. bilirubin	-0,040	0,600	172	0,267	<0,001	170	-0,464	0,294	7
D. bilirubin	-0,058	0,454	172	-0,006	0,938	170	-0,393	0,383	7
Albumin	0,060	0,409	193	0,235	0,001	191	0,321	0,482	7
Retikülosit	0,718	0,172	5	0,400	0,505	5	.	.	1

Spearman korelasyon test.

Tablo 10'da 24. saatte ölçülen COHb, hemoglobin ve albümin değerleri ile 48-96. saatte ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonucu belirtilmiştir. 24. saat COHb düzeyi ile 48-96. saat hemoglobin ($r=0,326$; $p=0,001$), COHb ($r=0,283$; $p=0,011$), total bilirubin ($r=0,237$; $p=0,037$) ve albümin değerleri ($r=0,219$; $p=0,034$) arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı. 24. saat COHb düzeyi ile indirekt bilirubin değerleri arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülürken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,052$).

24. saat hemoglobin değerleri ile 48-96. saat hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde güçlü ($r=0,614$; $p<0,001$), 48-96. saat albümin ($r=0,313$; $p<0,001$), total bilirubin ($r=0,268$; $p=0,001$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,263$; $p=0,001$) arasında ise pozitif yönde zayıf ilişki olduğu tespit edildi.

24. saat albümin değerleri ile 48-96. saat albümin ($r=0,597$; $p<0,001$) ve hemoglobin değerleri ($r=0,441$; $p<0,001$) arasında pozitif yönde orta düzeyde, 48-96. saat total bilirubin ($r=0,364$; $p<0,001$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,360$; $p<0,001$) arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon gözlemlendi.

Tablo 10. 24. saat kan parametreleri ile 48-96. saat kan parametreleri arasındaki korelasyon

48-96. saat	24.saat ölçümler								
	COHb			Hemoglobin			Albumin		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
COHb	0,283	0,011	80	0,069	0,483	106	0,071	0,480	102
Hemoglobin	0,326	0,001	99	0,614	<0,001	169	0,441	<0,001	139
T. bilirubin	0,237	0,037	78	0,268	0,001	147	0,364	<0,001	119
İ. bilirubin	0,221	0,052	78	0,263	0,001	147	0,360	<0,001	119
D. bilirubin	0,125	0,277	78	0,028	0,733	147	-0,155	0,093	119
Albumin	0,219	0,034	94	0,313	<0,001	164	0,597	<0,001	136
Retikülosit	.	.	.	0,100	0,873	5	.	.	3

Spearman korelasyon test.

Kan grubu uyumsuzluğuna göre bebeklerin 0-6. saat, 24. saat ve 48-96. saat kan parametreleri Tablo 11’de karşılaştırılmıştır. ABO ve Rh uyumsuzluğu olan bebeklerin 0-6. saat hemoglobin değerleri kan uyumsuzluğu olmayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulundu ($p=0,023$). Bebeklerde kan uyumsuzluğu varlığına göre COHb düzeyi ($p=0,547$) ve albümin değerleri ($p=0,210$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

Rh uyumsuzluğu olan bebeklerin 24. saat direkt bilirubin değerlerinin kan uyumsuzluğu olmayan ve ABO uyumsuzluğu olan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,005$). En yüksek 24. saat hemoglobin değerlerinin kan uyumsuzluğu olmayan grupta, en düşük 24. saat hemoglobin değerlerinin ise Rh uyumsuzluğu olan grupta olduğu, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,060$). Kan uyumsuzluğu ile 24. saatte bakılan diğer kan parametreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki belirlenmedi ($p>0,05$).

ABO uyumsuzluğu görülen bebeklerde 48-96. saat direkt bilirubin değerleri kan grubu uyumsuzluğu olmayan bebeklere göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,013$). Kan

uyuşmazlığı ile 48-96. saatte ölçülen diğer kan parametreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 11. Kan grubu uyuşmazlığına göre hastaların 0-6. saat, 24. saat ve 48-96. saat kan parametreleri

Kan parametreleri	Kan uyuşmazlığı olmayanlar (n=263)	Kan uyuşmazlığı olanlar		p
		ABO (n=20)	Rh (n=14)	
İlk 6 saat				
COHb	0,9(0,5-1,2)	0,8(0,4-1,1)	0,8(0,6-1,1)	0,547
Hemoglobin	16,4(14,7-18,1) ^a	15(14-17,2) ^b	14,8(11,9-17) ^b	0,023
Albumin	2,69(1,76-3,26)	-	3,21(2,81-3,7)	0,210
Retikülosit	-	-	0,83(0,79-30,9)	-
24. saat				
COHb	0,7(0,3-1)	0,6(0,4-1,2)	1(0,4-1)	0,829
Hemoglobin	15,7(14-17,5)	14,6(13,2-16,1)	13,6(12,2-17,2)	0,060
Albumin	2,91(2,6-3,2)	2,76(2,46-3,13)	2,82(2,6-3,01)	0,548
Total bilirubin	6,08(4,95-7,1)	5,77(4,43-6,55)	7,8(5,24-8,9)	0,125
İndirekt bilirubin	5,5(4,33-6,42)	5,16(3,79-6,12)	6,79(4,62-8,2)	0,159
Direkt bilirubin	0,52(0,44-0,65) ^a	0,46(0,42-0,74) ^a	0,7(0,62-1,07) ^b	0,005
Retikülosit	5,17	-	26,7(0,4-53)	0,999
48-96. saat				
COHb	0,7(0,3-1,1)	0,6(0,3-1)	0,9(0,4-0,9)	0,907
Hemoglobin	14,3(12,5-16,2)	12,8(12,3-15,8)	13,45(9,6-16,5)	0,352
Albumin	3,1(2,68-3,4)	2,96(2,59-3,2)	3,04(2,78-3,47)	0,544
Total bilirubin	6,2(3,8-8,65)	7,07(4,79-9,56)	6,27(4,26-10,8)	0,573
İndirekt bilirubin	5,55(3,08-8,03)	5,9(4,34-9,3)	5,56(3,4-9,88)	0,670
Direkt bilirubin	0,7(0,58-0,86) ^a	0,97(0,71-1,22) ^b	0,81(0,69-1,02) ^{a,b}	0,013
Retikülosit	9,52	396,5(2,99-790)	5,86(0,21-11,5)	0,819
Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test. Bir satırdaki aynı harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.				

Tablo 12’de kan grubu uyuşmazlığı alt gruplarında ilk 6 saatte ölçülen COHb ve hemoglobin değerleri ile 24. saatte ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonucu sunulmuştur. Kan grubu uyuşmazlığı olmayan hastalarda, 0-6. saat COHb düzeyi ile 24. saat hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde zayıf ($r=0,242$; $p<0,001$), 24. saat total bilirubin ($r=0,146$; $p=0,029$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,155$; $p=0,020$) arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon belirlendi. Kan grubu uyuşmazlığı olmayan hastalarda, 0-6. saat hemoglobin değerleri ile 24. saat hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde çok güçlü ($r=0,808$; $p<0,001$), 24. saat albümin ($r=0,373$; $p<0,001$), total bilirubin ($r=0,296$; $p<0,001$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,327$; $p<0,001$) arasında ise pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı.

ABO uyumsuzluğu olan hasta grubunda, 0-6. saat COHb düzeyi ile 24. saat COHb, albümin ve direkt bilirubin değerleri arasında zayıf bir ilişki gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Aynı hasta grubunda, 0-6. saat hemoglobin değerlerinin 24. saat hemoglobin değerleri ile pozitif yönde çok güçlü ilişki olduğu saptandı ($r=0,794$; $p<0,001$). 24. saat COHb, total bilirubin, indirekt bilirubin, direkt bilirubin ve albümin değerlerinin 0-6. saat hemoglobin değerleri ile pozitif yönde ilişkili olduğu görülürken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Rh uyumsuzluğu olan hastalarda, 0-6. saat COHb düzeyi ile 24. saat total bilirubin, indirekt bilirubin ve direkt bilirubin arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyona rastlanmış olup, istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Rh uyumsuzluğu olan hastalarda, 0-6. saat hemoglobin değerleri ile 24. saat COHb ($r=0,879$; $p=0,009$) ve hemoglobin değerleri ($r=0,840$; $p=0,001$) arasında pozitif yönde çok güçlü bir ilişki gözlemlendi. 24. saat total bilirubin, indirekt bilirubin ve direkt bilirubin değerlerinin 0-6. saat hemoglobin değerleri ile negatif yönde ve albümin değerlerinin 0-6. saat hemoglobin değerleri ile pozitif yönde ilişkili olduğu görülürken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. Kan grubu uyumsuzluğu durumunda 0-6. saat kan parametreleri ile 24. saat kan parametreleri arasındaki korelasyon

24.saat	İlk 6 saat ölçümler					
	COHb			Hemoglobin		
	r	p	n	r	p	n
Yok						
COHb	0,126	0,18	115	0,071	0,456	114
Hemoglobin	0,242	<0,001	219	0,808	<0,001	216
Albumin	0,011	0,886	182	0,373	<0,001	181
T. bilirubin	0,146	0,029	224	0,296	<0,001	222
İ. bilirubin	0,155	0,020	224	0,327	<0,001	222
D. bilirubin	-0,028	0,677	223	-0,098	0,146	221
ABO						
COHb	0,352	0,319	10	0,344	0,331	10
Hemoglobin	-0,059	0,816	18	0,794	<0,001	18
Albumin	0,361	0,225	13	0,501	0,081	13
T. bilirubin	0,090	0,740	16	0,233	0,386	16
İ. bilirubin	0,068	0,803	16	0,231	0,389	16
D. bilirubin	0,333	0,207	16	0,338	0,200	16

Tablo 12. Kan grubu uyumsuzluğu durumunda 0-6. saat kan parametreleri ile 24. saat kan parametreleri arasındaki korelasyon (devamı)

24.saat	İlk 6 saat ölçümler					
	COHb			Hemoglobin		
	r	p	n	r	p	n
Rh						
COHb	-0,369	0,415	7	0,879	0,009	7
Hemoglobin	0,183	0,569	12	0,840	0,001	12
Albumin	-0,159	0,661	10	0,365	0,300	10
T. bilirubin	0,550	0,079	11	-0,494	0,122	11
İ. bilirubin	0,549	0,080	11	-0,493	0,123	11
D. bilirubin	0,439	0,176	11	-0,210	0,535	11

Spearman korelasyon test.

Tablo 13’de kan grubu uyumsuzluğu alt gruplarında ilk 6 saatte ölçülen COHb ve hemoglobin değerleri ile 48-96. saatte ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonucu verilmiştir. Kan grubu uyumsuzluğu olmayan hastalarda, 0-6. saat COHb düzeyi ile 48-96. saat hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon belirlendi ($r=0,150$; $p=0,047$). Kan grubu uyumsuzluğu olmayan hastalarda, 0-6. saat hemoglobin değerleri ile 48-96. saat hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,516$; $p<0,001$), 48-96. saat total bilirubin ($r=0,307$; $p<0,001$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,303$; $p<0,001$) arasında pozitif yönde zayıf ve albümin değerleri ($r=0,177$; $p=0,021$) arasında ise pozitif yönde çok zayıf korelasyon gözlemlendi.

ABO uyumsuzluğu olan hasta grubunda, 0-6. saat COHb düzeyi ile 48-96. saat COHb arasında pozitif yönde ve direkt bilirubin değerleri ile negatif yönde bir ilişki olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Aynı hasta grubunda, 48-96. saat hemoglobin, albümin, total bilirubin ve indirekt bilirubin değerlerinin 0-6. saat hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülürken, bu ilişkinin istatistiksel anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Rh uyumsuzluğu olan hastalarda, 0-6. saat COHb düzeyi ile 48-96. saat kan parametreleri arasında anlamlı ilişki gözlenmedi ($p>0,05$). Rh uyumsuzluğu olan hastalarda, 0-6. saat hemoglobin değerleri ile 48-96. saat COHb düzeyi arasında pozitif yönde çok güçlü ($r=0,975$; $p=0,005$), hemoglobin ($r=0,646$ $p=0,043$) ve albümin değerleri ($r=0,697$; $p=0,037$) arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyona rastlandı.

Tablo 13. Kan grubu uyumsuzluğu durumlarında 0-6. saat kan parametreleri ile 48-96. saat kan parametreleri arasındaki korelasyon

48-96.saat	İlk 6 saat ölçümler					
	COHb			Hemoglobin		
	r	p	n	r	p	n
Yok						
COHb	0,016	0,873	108	-0,036	0,709	107
Hemoglobin	0,150	0,047	176	0,516	<0,001	175
Albumin	0,054	0,479	171	0,177	0,021	169
T. bilirubin	-0,052	0,524	150	0,307	<0,001	148
İ. bilirubin	-0,057	0,485	150	0,303	<0,001	148
D. bilirubin	-0,033	0,693	150	-0,002	0,980	148
ABO						
COHb	0,466	0,244	8	0,024	0,954	8
Hemoglobin	0,154	0,617	13	0,493	0,087	13
Albumin	0,124	0,686	13	0,536	0,059	13
T. bilirubin	0,061	0,868	10	0,455	0,187	10
İ. bilirubin	-0,018	0,960	10	0,418	0,229	10
D. bilirubin	-0,304	0,393	10	-0,018	0,960	10
Rh						
COHb	-0,158	0,800	5	0,975	0,005	5
Hemoglobin	-0,024	0,947	10	0,646	0,043	10
Albumin	0,084	0,829	9	0,697	0,037	9
T. bilirubin	0,224	0,484	12	-0,182	0,570	12
İ. bilirubin	0,195	0,543	12	-0,165	0,609	12
D. bilirubin	-0,043	0,895	12	0,217	0,498	12

Spearman korelasyon test.

Tablo 14’de kan grubu uyumsuzluğu alt gruplarında 24. saatte ölçülen COHb ve hemoglobin değerleri ile 48-96. saatte ölçülen kan parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonucu belirtilmiştir. Kan grubu uyumsuzluğu olmayan hastalarda, 24. saat COHb düzeyi ile 48-96. saat hemoglobin ($r=0,260$; $p=0,014$) ve total bilirubin değerleri ($r=0,239$; $p=0,048$) arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon belirlendi.

Kan grubu uyumsuzluğu olmayan hastalarda, 24. saat hemoglobin değerleri ile 48-96. saat hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,583$; $p<0,001$), 48-96. saat albümin ($r=0,288$; $p<0,001$), total bilirubin ($r=0,311$; $p<0,001$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,308$; $p<0,001$) arasında pozitif yönde zayıf korelasyona rastlandı. Kan grubu uyumsuzluğu olmayan hastalarda, 24. saat albümin değerleri ile 48-96. saat albümin değerleri arasında pozitif yönde güçlü ($r=0,622$; $p<0,001$), 48-96. saat hemoglobin değerleri ile pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,448$; $p<0,001$), total bilirubin ($r=0,374$; $p<0,001$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,363$; $p<0,001$) arasında ise pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu görüldü.

ABO uyumsuzluğu olan hasta grubunda, 24. saat COHb düzeyi ile 48-96. saat COHb düzeyi arasında pozitif yönde çok güçlü bir korelasyon bulundu ($r=0,967$; $p=0,014$). 48-96. saat albümin ve hemoglobin değerleri ile 24. saat COHb düzeyi arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). ABO uyumsuzluğu olan hasta grubunda, 24. saat hemoglobin değerlerinin 48-96. saat hemoglobin değerleri ile pozitif yönde güçlü ilişkili olduğu tespit edildi ($r=0,733$; $p=0,007$). 48-96. saat albümin, total bilirubin ve indirekt bilirubin değerleri 24. saat hemoglobin değerleri ile pozitif yönde ilişkili olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). ABO uyumsuzluğu olan hasta grubunda, 24. saat albümin değerleri ile 48-96. saat hemoglobin ve albümin değerleri arasında pozitif yönde ve 48-96. saat COHb düzeyi ile negatif yönde bir ilişki gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Rh uyumsuzluğu olan hastalarda, 24. saat COHb düzeyi ile 48-96. saat hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde ve 48-96. saat total bilirubin ile negatif yönde bir korelasyon görülmüş olup, bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Rh uyumsuzluğu olan hastalarda, 24. saat hemoglobin değerleri ile 48-96. saat hemoglobin değerleri arasında pozitif yönde çok güçlü bir korelasyona rastlandı ($r=0,832$; $p=0,005$). 48-96. saat COHb ve albümin değerlerinin 24. saat hemoglobin değerleri ile pozitif yönde, total bilirubin ve indirekt bilirubin değerlerinin 24. saat hemoglobin değerleri ile negatif yönde ilişkili olduğu görülürken istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Rh uyumsuzluğu olan hasta grubunda, 24. saat albümin değerleri ile 48-96. saat COHb, albümin, total bilirubin ve indirekt bilirubin değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 14. Kan grubu uyumsuzluğu durumlarında 24. saat kan parametreleri ile 48-96. saat kan parametreleri arasındaki korelasyon

48-96.saat	24. saat ölçümler								
	COHb			Hemoglobin			Albumin		
	r	p	n	r	p	n	r	p	n
Yok									
COHb	0,229	0,053	72	0,036	0,729	95	0,055	0,603	91
Hemoglobin	0,260	0,014	88	0,583	<0,001	148	0,448	<0,001	123
Albumin	0,169	0,124	84	0,288	<0,001	143	0,622	<0,001	120
T. bilirubin	0,239	0,048	69	0,311	<0,001	127	0,374	<0,001	104
İ. bilirubin	0,220	0,069	69	0,308	<0,001	127	0,363	<0,001	104
D. bilirubin	0,114	0,353	69	0,035	0,700	127	-0,174	0,077	104
ABO									
COHb	0,947	0,014	5	0,111	0,812	7	-0,408	0,364	7
Hemoglobin	0,633	0,127	7	0,733	0,007	12	0,427	0,252	9
Albumin	0,691	0,086	7	0,557	0,060	12	0,300	0,433	9
T. bilirubin	.	.	3	0,383	0,308	9	0,071	0,879	7
İ. bilirubin	.	.	3	0,517	0,154	9	0,107	0,819	7
D. bilirubin	.	.	3	-0,100	0,798	9	-0,143	0,760	7
Rh									
COHb	.	.	3	0,600	0,400	4	0,800	0,200	4
Hemoglobin	0,316	0,684	4	0,832	0,005	9	0,071	0,879	7
Albumin	.	.	3	0,574	0,106	9	0,643	0,119	7
T. bilirubin	-0,203	0,700	6	-0,224	0,507	11	0,429	0,289	8
İ. bilirubin	0,001	0,999	6	-0,256	0,448	11	0,429	0,289	8
D. bilirubin	0,058	0,913	6	0,050	0,883	11	-0,214	0,610	8

Spearman korelasyon test.

Tablo 15’de bebeklerde fototerapi ihtiyacını ayırt etmede 0-6. saat ve 24. saat COHb düzeyi için yapılan ROC analizi bulguları belirtilmiştir. 0-6. saat COHb düzeyi için eğri altında kalan alan (AUC) 0,560 (95% GA: 0,501-0,617; p=0,076; Şekil 8) ve 24.saat COHb düzeyi için AUC değeri 0,583 (95% GA: 0,494-0,668; p=0,098; Şekil 9) hesaplanırken, 0-6. saat ve 24. saat COHb düzeyinin bebeklerde fototerapi ihtiyacını ayırt etme performansının yüksek olmadığı görüldü.

İlk 6 saatte bakılan COHb eşik düzeyinin >0,6 olması fototerapi ihtiyacını %72,19 duyarlılık ve %41,78 seçicilik ile tahmin etmektedir. Tedavi ihtiyacını tahmin etmede COHb eşik düzeyi >0,6 için pozitif tahmin değeri %56,2 ve negatif tahmin değeri %59,2’dir.

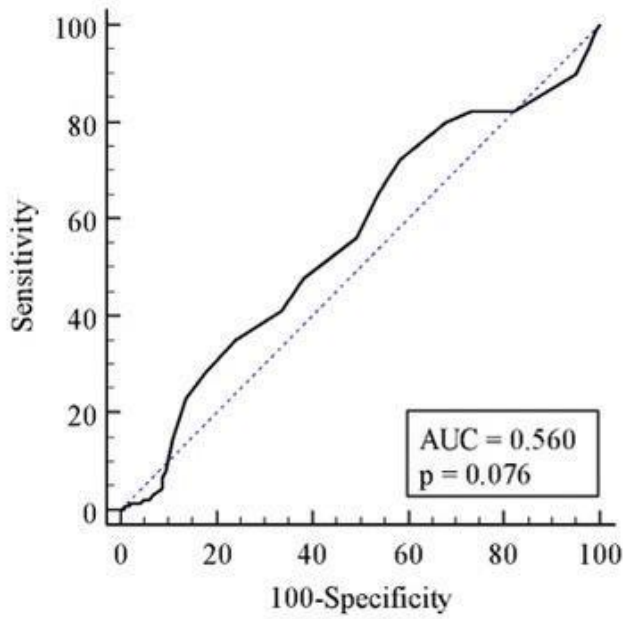
24. saatte bakılan COHb eşik düzeyinin >0,6 olması fototerapi ihtiyacını %63,38 duyarlılık ve %54,1 seçicilik ile belirlemektedir. Tedavi ihtiyacını öngörmede COHb eşik düzeyi >0,6 için pozitif tahmin değeri %56,2 ve negatif tahmin değeri %59,2’dir.

Tablo 15. Hastalarda fototerapi ihtiyacının tahmininde 6.saat ve 24. saat ölçülen karboksihemoglobin (COHb) seviyesinin ayırt edici performansı

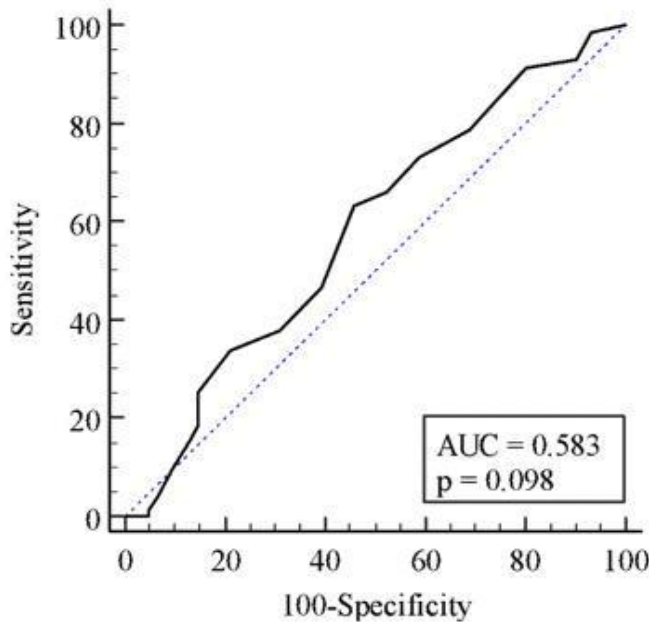
COHb	AUC (%95 GA)	p	Cut-off value	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PTD (%)	NTD (%)
6.saat	0,560 (0,501-0,617)	0,076	>0,6	72,19	41,78	56,2	59,2
24.saat	0,583 (0,494-0,668)	0,098	>0,6	63,38	54,10	61,6	55,9

AUC; area under curve, GA; güven aralığı, PTD; pozitif tahmin değeri, NTD; negatif tahmin değeri.

Şekil 8. Hastalarda fototerapi ihtiyacının öngörülmesinde 6. saat COHb için ROC analizi



Şekil 9. Hastalarda fototerapi ihtiyacının öngörülmesinde 24. saat COHb için ROC analizi



Çalışmaya alınan bebeklerin fototerapi ihtiyacına göre demografik özellikleri ve klinik özellikleri Tablo 16'da belirtilmiştir. 1000-1499 gram arası doğan bebeklerde fototerapi ihtiyacının daha sık olduğu (%23,8-%6,8) görülmüştür; buna karşılık 2000 gram ve üzeri bebeklerde fototerapi ihtiyacının belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (2000-2499 gram: %11,9-%21,2, 2500 gram üstü grupta %10,6-%24; $p < 0,001$). Fototerapi ihtiyacının 2000 gram ve altı yenidoğanlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (%77,5-%54,8, $p < 0,001$). Fototerapi ihtiyacının 29^{0/7}-33^{6/7} hafta arasında daha yoğun olduğu (%31,8-%16,4), 34^{0/7} haftadan sonra fototerapi ihtiyacının azaldığı görüldü (%25,2-%47,9, $p < 0,001$). Doğum şekli ($p = 0,928$), sepsis ($p = 0,147$), kan grubu uyumsuzluğu ($p = 0,260$) ve direkt coombs pozitifliği ($p = 0,999$) bebeklerde fototerapi ihtiyacına göre anlamlı farklılık göstermemektedir.

Tablo 16. Çalışmaya alınan bebeklerin fototerapi ihtiyacına göre demografik özellikleri ve klinik özellikleri

Değişkenler, n(%)	Yok (n=146)	Var (n=151)	p
Doğum kilosu			
<500 gram	8(5,5) ^a	2(1,3) ^a	<0,001
500-999 gram	44(30,1) ^a	51(33,8) ^a	
1000-1499 gram	10(6,8) ^a	36(23,8) ^b	
1500-1999 gram	18(12,3) ^a	28(18,5) ^a	
2000-2499 gram	31(21,2) ^a	18(11,9) ^b	
>2500 gram	35(24) ^a	16(10,6) ^b	
Doğum kilosu			
<2000 gram	80(54,8)	117(77,5)	<0,001
≥2000 gram	66(45,2)	34(22,5)	
Doğum haftası			
<29hafta	52(35,6) ^a	65(43) ^a	<0,001
29hafta-33 ⁶⁷ hafta	24(16,4) ^a	48(31,8) ^b	
34hafta-36 ⁶⁷ hafta	70(47,9) ^a	38(25,2) ^b	
Doğum şekli			
C/S	133(91,1)	138(91,4)	0,928
NSVY	13(8,9)	13(8,6)	
Sepsis			
Negatif	121(82,9)	117(77,5)	0,147
Klinik sepsis	19(13)	19(12,6)	
Kültür sepsis	6(4,1)	15(9,9)	
Kan grubu uyumsuzluğu			
Yok	131(89,7)	132(87,4)	0,260
ABO	11(7,5)	9(6)	
Rh	4(2,7)	10(6,6)	
Direkt coombs			
Negatif	145(99,3)	149(98,7)	0,999
Pozitif	1(0,7)	2(1,3)	

Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki aynı harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir. □

Annelerin yaşı ve altta yatan hastalıkları ile fototerapi ihtiyacı arasındaki ilişki Tablo 17’de incelenmiş olup, maternal özellikler ile bebeklerin fototerapi ihtiyacı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir ($p>0,05$).

Tablo 17. Çalışmaya alınan bebeklerin fototerapi ihtiyacına göre annelerine ait özellikler

Değişkenler, n(%)	Yok (n=146)	Var (n=151)	p
Anne yaşı			
<20	10(6,8)	6(4)	0,233
20-30	67(45,9)	59(39,1)	
31-40	61(41,8)	81(53,6)	
41-50	7(4,8)	5(3,3)	
>50	1(0,7)	0(0)	
Ek hastalıklar			
Preeklampsi	22(15,1)	19(12,6)	0,535
Plasental hastalık	24(16,4)	26(17,2)	0,857
Gestasyonel diyabet	7(4,8)	8(5,3)	0,843
Tiroid hastalığı	2(1,4)	7(4,6)	0,174
Nörolojik hastalık	4(2,7)	2(1,3)	0,441
Kardiak hastalık	1(0,7)	2(1,3)	0,999
Renal hastalık	3(2,1)	1(0,7)	0,364
Romatolojik hastalık	2(1,4)	2(1,3)	0,999
Karaciğer hastalığı	3(2,1)	2(1,3)	0,680
Akciğer hastalığı	1(0,7)	2(1,3)	0,999
Hematolojik hastalık	1(0,7)	1(0,7)	0,999
Metabolik hastalık	1(0,7)	0(0)	0,492
Annede sigara kullanımı	9(6,2)	12(7,9)	0,549

Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki aynı harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Tablo 18'de bebeklerin fototerapi ihtiyacına göre 0-6. saat ve 24. saat kan parametreleri karşılaştırılmıştır. 6. saat ve 24. saatte bakılan COHb düzeyi medyan değeri fototerapi ihtiyacı gösteren bebeklerde diğer gruba kıyasla daha yüksek bulunsa da, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,075$ ve $p=0,099$). Fototerapi ihtiyacı gelişen bebeklerde 24. saatte ölçülen medyan total bilirubin ($p<0,001$), indirekt bilirubin ($p<0,001$) ve direkt bilirubin değerleri ($p=0,001$) anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Tablo 18. Çalışmaya alınan bebeklerin fototerapi ihtiyacına göre kan parametreleri

Değişkenler, medyan(IQR)	Yok	Var	p
İlk 6 saat			
COHb	0,8(0,4-1,1)	0,9(0,6-1,3)	0,075
Hemoglobin	16,3(14,7-17,8)	16,4(14,5-18)	0,723
Albumin	2,78(2,09-3,21)	3,01(2,69-3,44)	0,610
Retikülosit (%)	-	0,83(0,79-30,9)	-
24. saat			
COHb	0,6(0,3-0,9)	0,7(0,4-1,1)	0,099
Hemoglobin	15,5(14,1-17,1)	15,5(13,4-17,7)	0,848
Total bilirubin	5,54(4,53-6,6)	6,51(5,37-7,9)	<0,001
İndirekt bilirubin	5(4,03-6,01)	5,92(4,81-7,31)	<0,001
Direkt bilirubin	0,5(0,41-0,6)	0,58(0,48-0,7)	0,001
Albumin	2,93(2,5-3,23)	2,9(2,6-3,2)	0,798
Retikülosit (%)	5,17	26,7(0,4-53)	0,999

Mann-Whitney U test.

Çalışmaya dahil edilen bebeklerde fototerapi ihtiyacı ile bağımsız olarak ilişkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 19’da sunulmuştur. 0-6. saat COHb ve 24. saat COHb düzeyi için iki ayrı model oluşturuldu. Model 1’de, bebek doğum kilosunun 2000 gram altında olması (OR: 2,356; %95 GA: 1,170-4,741; p=0,016) ve bebek doğum haftasının $29^{0/7}$ - $33^{6/7}$ hafta arasında olması (OR: 2,389; %95 GA: 1,162-4,911; p=0,018) fototerapi ihtiyacı için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. 0-6. saat COHb düzeyi fototerapi ihtiyacının belirlenmesinde bağımsız risk faktörü olarak bulunmadı. Model 2’de, bebek doğum kilosunun 2000 gram altında olmasının fototerapi ihtiyacı riskini arttırdığı saptandı (OR: 3,381; %95 GA: 1,030-11,542; p=0,048). 24. saat COHb düzeyi fototerapi ihtiyacının belirlenmesinde bağımsız risk faktörü olarak belirlenmedi.

Tablo 19. Çalışmaya alınan bebeklerde fototerapi ihtiyacı ile ilişkili faktörler

Değişkenler	Model 1		Model 2	
	OR(%95 GA)	p	OR(%95 GA)	p
Doğum kilosu				
<2000 gram	2,356(1,17-4,741)	0,016	3,381(1,03-11,542)	0,048
≥2000 gam	Referans	-	Referans	-
Doğum haftası				
<29hafta	1,309(0,622-2,757)	0,478	1,264(0,338-4,729)	0,728
29 ⁰⁷ -33 ⁶⁷ hafta	2,389(1,162-4,911)	0,018	1,38(0,401-4,748)	0,609
34 ⁰⁷ -36 ⁶⁷ hafta	Referans	-	Referans	-
Anne yaşı	1,225(0,858-1,748)	0,265	1,248(0,742-2,099)	0,403
Annede tiroid hastalığı	3,754(0,705-19,986)	0,121	2,472(0,372-16,442)	0,349
0-6.saat COHb	1,137(0,774-1,67)	0,514	-	-
24.saat COHb	-	-		0,299

5. TARTIŞMA

Hiperbilirubinemi, yenidoğanda en sık karşılaşılan yakın takip ve tedavi gerektiren klinik problemlerden biridir [7]. Genellikle yaşamın birinci haftasında ortaya çıkar. Term ve prematüre bebeklerin en sık hastaneye yatış nedenlerindendir [8]. Sağlıklı term yenidoğanların %50-70'inde, preterm yenidoğanların %80'inde görülmektedir [9].

Yenidoğanda belirgin şekilde yükselmiş serum indirekt bilirubin konsantrasyonları (genellikle 20 mg/dl üzerinde), hafif nörolojik anormalliklerden şiddetli ensefalopatiye veya kalıcı bilirubin kaynaklı nörolojik hasara (yaygın olarak kernikterus olarak bilinir) kadar değişen klinik beyin hasarına neden olabilir [41]. Bilirubin ensefalopatisinin önlenabilir olması, sarılık izlem ve klinik yaklaşımının önemini arttırmıştır. Hollanda'da erken doğmuş ve gestasyonel yaşa göre küçük bebeklerle ilgili ileriye dönük anket çalışmasında, yenidoğan dönemindeki maksimum serum total bilirubin konsantrasyonu ile düzeltilmiş iki yaşındaki nörogelişimsel sonuç arasındaki ilişki incelenmiştir. Nörogelişimsel problemi olan çocukların maksimum serum total bilirubin konsantrasyonları normal nörogelişimi olan çocuklara göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ($p=0,02$) [154].

Çeşitli araştırmacılar tarafından sarılığın öngörülmesi amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Zhu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada çok sayıda klinik deneyle kanıtlanmış tahmin algoritmalarına sahip tek çipli mikrobilgisayar sisteminin çekirdeği olarak C8051F020'yi kullanan bir sarılık tahmincisi sunulmuştur. Sarılık tahmin edicisinin; sarılık insidansını azaltabileceği, sarılıklı bebeklerin durumunu hafifletebileceği, patolojik yenidoğan sarılığını etkili bir şekilde öngörebileceği saptanmıştır [155].

Bizim retrospektif çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yapılmıştır. Etik kurul onayı alındıktan sonra 2015-2021 yılları arasında yatan hastalar sistem üzerinden taranmış, 37 hafta altı preterm yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Doğum haftası 37 hafta altı preterm yenidoğanlarda yaşamın ilk günlerinde ölçülen COHb değerlerinin fototerapi ihtiyacını gösteren indirekt hiperbilirubinemi yüksekliğini ön görmedeki etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmaya 297 bebek dahil edilmiştir.

Gestasyon yaşının yenidoğan sarılığı epidemiyolojisinde önemli yeri bulunmaktadır. Pretermelerde hiperbilirubinemi sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da doğum haftası 29^{0/7}-33^{6/7} hafta arasında olanların fototerapi ihtiyacının daha fazla olduğu; doğum haftası 34^{0/7}-36^{6/7} hafta olanların fototerapi ihtiyacının en az olduğu görülmüştür. Ünal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada prematüreliliğin hiperbilirubinemi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir [156]. Günel 'in çalışmasında ise gebelik haftası ile total bilirubin seviyeleri arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur [157]. Gestasyon yaşının artmasıyla bilirubin düzeylerinin azaldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da gestasyon haftası küçüldükçe fototerapi ihtiyacının arttığı gösterilmiştir.

Doğum şekli ile hiperbilirubinemi arasındaki ilişki incelendiğinde, normal spontan vajinal yol ile doğanlarda sarılığın daha fazla olduğu bazı çalışmalarda görülmüştür. Phuapradit tarafından yapılan çalışmada doğum şekli ile total bilirubin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır [158]. Günel tarafından yapılan çalışmada ise, normal spontan vajinal yol ile doğan bebeklerde ortalama total bilirubin düzeyi sezaryen ile doğanlardan daha yüksek bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir [157]. Yine Tan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da normal spontan vajinal yol ile doğanların total bilirubin düzeyi sezaryen ile doğanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır [159]. Çalışmamızda ise sezaryen ve spontan vajinal yolla doğum ile fototerapi ihtiyacı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Düşük doğum ağırlığının sarılık için risk faktörü olduğu literatürde gösterilmiştir. Çalışmamızda olgular doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde 500 gram altı 10 bebek, 500-999 gram 95 bebek, 1000-1499 gram 46 bebek, 1500-1999 gram 46 bebek, 2000-2499 gram 49 bebek, 2500 gram ve üstü 51 bebek çalışmaya dahil edilmiştir. Gale ve arkadaşları tarafından, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sarılığın daha fazla görüldüğüne dair bir çalışma yapılmıştır

[160]. Bizim çalışmamız ile uyumlu olduğu görülmektedir. Bircan ve arkadaşları düşük doğum ağırlığının sarılık etiolojisinde rol oynadığını göstermişlerdir [161]. Osborn, Frisberg, Phuapradit, Gartner ve arkadaşları düşük doğum ağırlığıyla sarılık arasındaki sıkı ilişkiye değinmişlerdir [158, 162-164].

Kan uyuşmazlıklarına bağlı yenidoğan hemolitik hastalığı, annede oluşan antikorların yenidoğan ertirositlerinde bulunan antiijenlere karşı oluşturduğu bir durumdur. ABO, Rh ve subgrup uyuşmazlıkları buna yol açabilmektedir [27]. Genellikle yenidoğan sarılığının en sık nedeni kan uyuşmazlıkları olup, en sık görülenler ABO ve Rh uyuşmazlıklarıdır. Bizim çalışmamızda, çalışmaya alınan bebeklerin %88,6'sında kan grubu uyuşmazlığı görülmezken, %6,7'sinde ABO (n=20) ve %4,7'sinde (n=14) Rh uyuşmazlığı mevcuttu. Sadece üç hastada (%1) direkt coombs testi pozitif. Watchko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABO uyuşmazlığı gebelerin yaklaşık olarak %15'inde görülse de, bu bebeklerin çok küçük bir kısmında şiddetli hiperbilirubinemi meydana geldiği saptanmıştır [95]. Tuygun ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sarılıklı yenidoğanlarda ABO uyuşmazlığını %8,2 oranında bulmuşlardır [165]. Tan'ın çalışmasında %20,2 oranında yalnızca ABO uygunsuzluğu saptanmıştır [166]. Haberal ve arkadaşları, indirekt hiperbilirubinemili olguların % 10,8'inde ABO uyuşmazlığı saptarken, Kocabay ve arkadaşları %32,9, Satar ve arkadaşları %38,9, Yiğit ve arkadaşları %21, Kılıç ve arkadaşları %19,3, Guaner ve arkadaşları %10 oranında bulmuşlardır [74, 115, 167-169, 202]. Bolat ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, indirekt hiperbilirubinemi ile yatırılan bebeklerin %29,2'sinde ABO uyuşmazlığı, %6,4'ünde Rh uyuşmazlığı saptamışlardır [170]. Ünal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, indirekt hiperbilirubinemili 575 hastadan %14,3'ünde ABO uyuşmazlığı, %2,3'ünde Rh uyuşmazlığı, %1,9'unda ABO ve Rh uyuşmazlığı, %0,9'unda subgrup uyuşmazlığı tespit edilmiştir [156]. Bizim çalışmamızda ise kan grubu uyuşmazlığı fototerapi ihtiyacına göre anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,026). Rh uygunsuzluğu Bircan ve arkadaşlarının çalışmalarında %10, Guaran ve arkadaşlarının çalışmalarında %3, Vitrinel ve arkadaşlarının çalışmalarında %8,4, Polat ve arkadaşlarının çalışmalarında %8 bulunmuştur [37, 42, 161, 202]. Çalışmamızda bulduğumuz değerler literatürde yayımlanan değerlere benzerlik göstermemektedir. Vos ve arkadaşları, ABO uyumsuzluğunun yenidoğan sarılığının bir nedeni olarak rolünü, sarılık derecesi ile ilişkisini ve Güney Afrikalı siyahlarda şiddetli sarılığa etiyolojik katkısını belirlemek için retrospektif bir çalışma yapmıştır. Yapılan çalışmada hastalar, ABO kan grup uyuşmazlığı ve serum bilirubin düzeylerine göre sınıflandırıldı. Yüksek serum bilirubinlerinde ABO uyumsuzluğu, bebeklerin neredeyse yüzde 58'inde sarılığın ana nedeni olarak

görülmüştür. Bu bulgular, yenidoğan siyah bebeklerde şiddetli sarılığın bir nedeni olan ABO uyumsuzluğunun önemini vurgulamıştır [171]. Routray ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada patolojik sarılıkta risk faktörleri kan grubu uyumsuzluğu (%6), sepsis (%12), sefal hematom (%5,4) ve idiyopatik (%1,7) olarak bulunmuştur [42]. Kan grubu uyumsuzluğunda ABO uyumsuzluğu (%39,2) diğer literatür çalışmaları ile uyumlu olarak en yaygın neden olarak saptanmıştır [172]. Bizim çalışmamızda bebeklerin %88,6'sında (n=263) kan grubu uyumsuzluğu gözlenmezken, %6,7'sinde ABO (n=20) ve %4,7'sinde de (n=14) Rh uyumsuzluğu mevcuttu.

Obstetrik komplikasyon, düşük doğum ağırlığı, doğum asfiksisi, Rh uyumsuzluğu, emzirme ve polisitemi yenidoğan sarılığının belirleyicileri arasındadır. 2019 yılında yayımlanan Asefa ve arkadaşlarının vaka kontrol çalışmasında yenidoğan sarılığının erken dönemde önlenmesi ve zamanında tedavisinin uzun süreli komplikasyon ve ölüm nedeni olmasından dolayı önemli olduğu vurgulanmıştır. Vakalar arasında 0 kan grubu annenin sarılık geliştirme olasılığı, A kan grubuna kıyasla %90 daha azdı. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sarılık olasılığı kontrollere kıyasla 4,3 kat daha fazlaydı. Rh uyumsuzluğu olan yenidoğanlar, kontrollere kıyasla sarılık açısından 5,5 kat yüksek risk altındaydı. Polisitemi, sarılığı olan yenidoğanlarda sarılığı olmayan yenidoğanlara göre daha sıktı. Yenidoğan “B” kan grubu, yenidoğan sarılığı ile negatif bir ilişkiye sahipti [173].

Annenin hastalığı ile yenidoğan sarılığı ilişkisi de birçok araştırmanın konusu olmuştur. Son araştırmalar yenidoğan sarılığının astım [174, 175], otizm spektrum bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) [176, 177] ve epilepsi [178, 179] gibi pediatrik hastalıklar için bir risk faktörü olabileceğini bildirmiştir. Bu nedenle, yenidoğan sarılığı için maternal risk faktörlerinin belirlenmesi, maliyet etkin sağlık harcamalarının sağlanmasında ve sarılıkla ilişkili hastalıkların tahmin edilmesinde önemlidir. Araştırmamızda bebeklerin annelerine ait yaş ve klinik özellikler dahil edilmiş olup literatürde az çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda 20 yaş ve altı 16 anne (%5,4), 20-30 yaş arası 126 anne (%42,4), 31-40 yaş arası 142 anne (%47,8), 41-50 yaş arası 12 anne (%4) ve 50 yaş ve üzeri 1 anne (%0,3) bulunmaktaydı. Annelerde en sık görülen hastalıklar sırasıyla; plasental hastalıklar (%16,8), preeklampsi (%13,8) ve gestasyonel diyabetti (%5,1). 21 anne (%7,1) sigara kullanmaktaydı. Literatürde görülen bir diğer çalışmada annelerin 24'ünde (%27,3) gebelik süresince hipertansiyon, preeklampsi, plasenta previa, IVF, plasental yetmezlik, gestasyonel diyabet; 64

annede ise (%72,7) kronik ITP, ablasyo plasenta, oligohidroamnios, anhidroamnios, hipotiroidi, epilepsi, plasenta previa, astım, koryoamnionit, talasemi taşıyıcılığı saptanmıştır [18]. Çalışmamızda annelerin yaşı ve altta yatan hastalıkları ile fototerapi ihtiyacı arasındaki ilişki incelendiğinde maternal özellikler ile bebeklerin fototerapi ihtiyacı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne yaşı, ırk, primiparite, genç gebelik, diyabetes mellitus, Rh uyuşmazlığı, ABO uyuşmazlığı, doğum sırasında oksitosin kullanımı ve emzirme gibi sadece birkaç predispozan faktör tanımlanmıştır. 91.230 kişi çalışmaya dahil edilmiş, çalışmanın sonucunda yenidoğan sarılığı için maternal risk faktörlerinin gebelikte sifiliz ve leiomyoma, gebelik öncesi salpingooforit olduğu tespit edilmiştir [180].

Hamilelik sırasında annenin sigara içmesi ile erken yenidoğan sarılığı riski arasındaki ilişkiyi araştırmak için 1989 yılında Diwan ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışmasında annesi hamilelik sırasında sigara içen bebeklerin yenidoğan sarılığı riski sigara içmeyenlerin bebeklerinkine göre daha düşüktü (olasılık oranı=0,81; %95 güven aralığı=0,66-0,99 [181]. Bu yapılan çalışmadan farklı olarak annenin sigara içmesinin doğum sonrası ilk üç günde plazma bilirubin konsantrasyonu üzerindeki etkisi Knudsen ve arkadaşları tarafından 137 yenidoğan katılımlıyla araştırılmıştır. Annelerin %43'ü hamilelik sırasında sigara içtiğini bildirmiştir. Doğum sonrası yaşamın ilk 24 saatinde plazma bilirubin konsantrasyonundaki medyan artış, sigara içenlerden doğan yenidoğan grubunda, sigara içmeyenlerden doğan yenidoğan grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,02$). Annenin sigara içmesinin, çeşitli mekanizmalarla bebeklerde doğum sonrası plazma bilirubin konsantrasyonunu etkileyebileceği ileri sürülmektedir [182].

2016'da Lee ve arkadaşları tarafından yayımlanan çalışmada toplam 6057 (%0,6) doğumun hemolitik sarılıktan, 36869 (%3,6) doğumun da hemolitik olmayan sarılıktan etkilendiği belirtilmiştir. Hemolitik sarılık için en güçlü risk faktörleri annenin alloimmünizasyonu, kan grubunun 0 olması ve büyük kardeşlerde yenidoğan sarılığı olarak saptanmış. Hemolitik olmayan sarılık için en güçlü risk faktörleri ise erken doğum, daha büyük kardeşlerde yenidoğan sarılığı, annenin Doğu veya Güneydoğu Asya kökenli olması ve annenin obezitesi olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmada diğer çalışmaların aksine annenin sigara içmesi, her iki sarılık türü için de azalmış riskle ilişkilendirilmiştir [183]. Sigara dumanının mikrozomal enzim glukuronil transferazı indüklediği ve böylece bilirubin metabolizmasını

arttırdığı varsayılmıştır [181, 184]. Bizim çalışmamızda sigara kullanımı ile bebeklerin fototerapi ihtiyacı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir ($p>0,05$).

Enfeksiyon; bilirubin yükünün artmasına ve bilirubin klirensinin azalmasına yol açarak neonatal hiperbilirubinemiye sebep olur [157]. Kahveci ve arkadaşları indirekt hiperbilirubinemili olguların %8,2'sini sepsis tanısı ile takip etmişlerdir [185]. Kocabay ve arkadaşları ise hiperbilirubinemili bebeklerin %10'unu sepsis tanısı ile takip etmişlerdir [186]. Bizim çalışmamızda da 238 bebekte (%80,1) sepsis negatifken, 38 bebekte (%12,8) klinik sepsis ve 21 bebekte (%7,1) kültür pozitif sepsis izlendi. Kültür pozitif sepsiste en sık üreyen mikroorganizma *Acinetobakter*'di (%7,1). 2011'de Rijal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yenidoğan sarılığının prevalansını, altta yatan risk faktörlerini ve bu durumdan kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi önlemeye yönelik stratejilerin belirlenmesi ve uygulanmasında değerli olabilecek fototerapinin etkinliğini değerlendirmek amaçlanmış olup hiperbilirubinemi gelişen fototerapi veya kan değişim ihtiyacı olan 86 yenidoğan çalışmaya dahil edilmiştir. Septisemi, prematürite ve ABO uyumsuzluğu sırasıyla %33,7-%23,2 ve %13,9 olgularda gözlenmiş. Çalışmada septisemi, prematürelilik ve ABO uyumsuzluğu yenidoğan sarılığının en sık görülen risk faktörleri olarak bulunmuştur [187]. 2018'de yayımlanan Hansen ve arkadaşlarının çalışmasında ise erken başlangıçlı yenidoğan sepsisine dahil olan en yaygın bakterilerden *Streptococcus agalactiae* ile fizyolojik sarılık arasındaki ilişki çalışılmıştır [1, 2]. Önceki çalışmalar bilirubinin antioksidan özelliklere sahip olduğunu ve endotoksik şokta faydalı olduğunu gösterse de, bilirubinin antibakteriyel özelliklere sahip olup olmadığı konusunda çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışma fizyolojik sarılığın erken başlangıçlı neonatal sepsisten korunmada evrimsel bir rolü olabileceğini öne sürmektedir [188].

Etiyopya'da 2020 yılında Aynalem ve arkadaşları tarafından yayımlanan çalışmada preterm bebeklerde hiperbilirubinemi risk faktörleri araştırılmış olup bu çalışmada da diğer çalışmalara benzer şekilde erken doğmuş bebeklerde hiperbilirubinemi ile ilişkili başlıca risk faktörleri ABO uyumsuzluğu, sepsis ve Rh izoimmünizasyonu olarak bulunmuştur [189]. Thordis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 383 fototerapi ihtiyacı olan yenidoğan çalışmaya dahil edilmiş olup %73,6'sında ABO kan grubu uyuşmazlığı saptandı. 2005-2012 yıllarında İzlanda'daki yenidoğanlarda pozitif direkt coombs testinin en yaygın nedeni anne ve bebek arasındaki ABO kan grubu uyuşmazlığı olduğu bulunmuştur [190]. Bizim çalışmamızda

ise sepsis ($p=0,147$), kan grubu uyumsuzluğu ($p=0,260$) ve direkt coombs pozitifliği ($p=0,999$) bebeklerde fototerapi ihtiyacına göre anlamlı farklılık göstermemektedir.

Bilirubin metabolizmasında hem oksijenaz tarafından katalizlenen reaksiyon sonunda alfa-methan bağı açılırken serbest demir ve akciğerlerden atılan karbonmonoksit (CO) oluşur. Bu nedenle bilirubin üretim hızının değerlendirilmesinde CO ölçümü, ekspirasyon havasındaki CO miktarının ölçümü (end tidal CO) veya karboksihemoglobin ölçümü kullanılabilir [25]. Engel ve arkadaşları nefes örneklerinin pik CO, CO₂ ve H₂ konsantrasyonlarını ölçen taşınabilir, prototip bir cihazı 50 direkt coombs pozitif, kan grubu uyumsuz bebek üzerinde değerlendirdi. Fototerapi alan 18 antikor pozitif, ABO uyumsuz bebek için ortalama CO değeri fototerapi almayan 32 bebeğin ortalamasından daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). CO ile fototerapi süresi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Bu nedenle, solunan havada her iki gazı da ölçen ve H₂'den etkilenmeyen portatif bir alet, hiper veya hipoventilasyon tarafından bozulmayan hem katabolizması ve bilirubin üretiminin bir göstergesi olarak klinik kullanıma sahip olmalıdır [191]. Böyle anlamlı sonuçlar bulunması bu alandaki çalışmaların sayısını arttırmıştır, bu konu aynı zamanda benim tez çalışmamın da ana konusunu oluşturmaktadır.

Ebbesen tarafından kan değişim ihtiyacı olan 17 yenidoğan incelenmiştir. Rh uyumsuzluğuna bağlı kan değişim ihtiyacı olan bebeklerde yaşamın ilk gününde serum ve albümin bağlanma kapasitesinde şiddetli bir düşüş olduğu görülmüştür [192]. Vodret ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada genetik bir fare modeli kullanılmıştır. Farelere aralıklı olarak insan serum albümini verilerek plazma bilirubin bağlanma kapasitesi artırılmış, serbest bilirubin miktarı azaltılmıştır. Bu fareler fototerapi verilmeden bu şekilde tedavi edilmeye çalışılmış ve serbest bilirubinin serebellumda ve ön beyinde birikimi azaltılmıştır. Bu sonuçlar, kan değişiminin gerekli olabileceği durumlarda bilirubin nörotoksitesini önlemek veya tedavi etmek için şiddetli akut hiperbilirubinemi koşullarında albümin uygulamasının potansiyel kullanımını desteklemektedir [193]. Ardakani ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada akut bilirubine bağlı nörolojik disfonksiyonu (BIND) öngörmede bilirubin albümin (B/A) oranının total serum bilirubin (TSB) düzeyi ile ilişkisi çalışılmıştır. Çalışmada ROC eğrisine göre, akut BIND'yi öngörmede B/A oranı için %100 duyarlılık ve %94 özgüllük saptanmıştır. B/A oranının TSB ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Bu, özgüllüğü artırabilir ve ikterik yenidoğanlarda kan değişim transfüzyonu gibi gereksiz invaziv tedaviyi önleyebileceği öngörülmektedir [194]. Mishra ve arkadaşının yaptığı çalışmada kord serum albümin düzeyi ile serum bilirubin ilişkisinin term yenidoğanlarda sarılık gelişimini öngörülebilirliği çalışılmıştır.

300 bebekten oluşan çalışmada sarılık gelişen yenidoğanların %95'inde albümin düzeyi 2,8 g/dl ve altında bulunurken, kordon serum albümininin 3,4 g/dl ve üzerinde olan grupta yenidoğanların hiçbirinde sarılık gelişmemiştir. Kord kanı albümin düzeyinin yenidoğan sarılığını öngörmeye bir risk göstergesi olarak kullanılabileceği bulunmuştur [195]. Bizim çalışmamızda 0-6. saat albümin değerleri ile 24. saat albümin, total bilirubin ve indirekt bilirubin değerleri arasında pozitif yönde ve hemogloblin değerleri ile negatif yönde korelasyon olduğu görülürken, bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$). 0-6. saat albümin değerleri ile 48-96. saat total bilirubin, indirekt bilirubin ve direkt bilirubin değerleri arasında negatif yönde ve albümin değerleri ile pozitif yönde korelasyon olduğu görülürken, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Kan grubu uyumsuzluğu olmayan hastalarda, 24. saat albümin değerleri ile 48-96. saat total bilirubin ($r=0,374$; $p<0,001$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,363$; $p<0,001$) arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu görüldü. ABO uyumsuzluğu olan hasta grubunda 48-96. saat albümin ve hemogloblin değerleri ile 24. saat COHb düzeyi arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Rh uyumsuzluğu olan hasta grubunda, 24. saat albümin değerleri ile 48-96. saat COHb, albümin, total bilirubin ve indirekt bilirubin değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Christensen ve arkadaşları kan transfüzyonu ve hiperbilirubinemi arasındaki ilişkiyi çalışmıştır. Transfüzyon sonrası total serum bilirubin düzeyinde ortalama artış 2,2 mg/dL olarak bulunmuştur. Eritrosit transfüzyonu ile total serum bilirubin yükselmesi arasında bir ilişki tanımlanmamıştır ancak yenidoğanlara yapılan transfüzyon sonrasında bilirubinin yükseldiğinin bilinmesi transfüzyondan sonra yenidoğanda sarılık açısından dikkatli olması gerektiğini düşündürmektedir [196]. Bizim çalışmamızda da hemogloblin değerleri ile bilirubin arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Hastaların transfüzyon alıp almadığına ise bakılmamıştır. 0-6. saat hemogloblin değerleri ile 24. saat hemogloblin değerleri arasında pozitif yönde çok güçlü ($r=0,822$; $p<0,001$), 24. saat albümin ($r=0,381$; $p<0,001$), total bilirubin ($r=0,262$; $p<0,001$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,288$; $p<0,001$) arasında ise pozitif yönde zayıf korelasyona rastlandı. 0-6. saat hemogloblin değerleri ile 48-96. saat hemogloblin değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,541$; $p<0,001$), 48-96. saat total bilirubin ($r=0,273$; $p<0,001$), indirekt bilirubin ($r=0,267$; $p<0,001$) ve albümin değerleri ($r=0,235$; $p<0,001$) arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı. 24. saat hemogloblin değerleri ile 48-96. saat hemogloblin değerleri arasında pozitif yönde güçlü ($r=0,614$; $p<0,001$), 48-96. saat albümin ($r=0,313$; $p<0,001$), total

bilirubin ($r=0,268$; $p=0,001$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,263$; $p=0,001$) arasında ise pozitif yönde zayıf ilişki olduğu tespit edildi.

1995 yılında Yao ve arkadaşları, kernikterus ve kognitif bozukluğun hiperbilirubinemi ile bağlantılı olabileceğini göstermelerine rağmen, daha yakın tarihli çalışmalar bilirubinin hücresel düzeyde gerçekten yararlı etkileri olabileceğini öne sürdü. Bu nedenle, bilirubinin moleküler ve hücresel fizyolojisini daha iyi anlamaya ihtiyaç vardır. Bilirubinin serum veya doku seviyesinde incelenmesi uzun vadeli nörolojik gelişim için etkilere sahip olabileceği veya normal vücut stres tepkilerine müdahale edebileceği öngörülmektedir. CO'nun hem katabolizması yoluyla üretimi, hücreden hücreye iletişimdeki veya diğer önemli hücresel reaksiyonlardaki rolüyle ilgili daha fazla araştırmayı gerektirir. Çeşitli deneysel koşullar altında CO₂'yi daha iyi tespit etmek için yeni yöntemler geliştirilmektedir. COHb'nin pulmoner CO atılımını ölçerek toplam bilirubin üretimini tahmin edilebileceğini öngören bir çalışma yayımlanmıştır [197]. 2001 yılında Stevenson ve arkadaşları düzeltilmiş endtidal karbon monoksitin (CO), tek bir ölçüm olarak veya serum total bilirubin (STB) ölçümleriyle kombinasyon halinde hiperbilirubinemi gelişimini tahmin edip edemeyeceğini belirlemeyi amaçlamıştır. Hem ETCOc hem de STB ölçümleri yaşamın 30±6. saatlerinde yapıldı. STB ayrıca 96±12. saatte ve ardından yaşa özel STB saat tablosuna dayalı bir akış şeması izlenerek ölçüldü. Hiperbilirubinemisi olan bebeklerin %76'sı popülasyon ortalamasından daha yüksek ETCOc'a sahipti. STB ve ETCOc'un 30±6. saat gibi kısa bir sürede artan bilirubin üretimi (örneğin hemoliz) veya eliminasyonu azalmış (konjugasyon kusurları) bebekleri ve ayrıca sarılık veya diğer nedenlerle taburcu olduktan sonra erken takip gerektiren bebekleri tanımlayabileceği saptanmıştır. 2006 yılında Hong Pu ve arkadaşları bu öngörüyle ilgili bir çalışma yayımlamıştır. Hong Pu ve arkadaşlarının çalışmasına hemolitik hastalık (n=75), enfeksiyon hastalığı (n=52), intrakraniyal kanama (n=32) ve anne sütüyle beslenme (n=30) nedeniyle yenidoğan sarılığı olan 189 hasta alındı. Kontrol grubu olarak gebelik yaşı, postnatal yaş ve doğum kilosu uyumlu patolojik sarılığı olmayan 152 yenidoğan çalışmaya dahil edildi. Arteriyel kapiller kan COHb seviyesi, 270 CO-oksimetre ile tespit edildi. Hemolitik hastalığa bağlı sarılığı olan hastalarda COHb ve serum total bilirubin seviyeleri kontrol grubunda ölçülenlerden anlamlı olarak daha yüksekti. Kafa içi kanamaya bağlı sarılığı olan hastalardaki düzeyler de kontrol grubundakilerden anlamlı düzeyde yüksekti. Enfeksiyöz hastalık veya anne sütü ile beslenme nedeniyle sarılığı olan hastalar, sadece daha yüksek serum STB seviyeleri ($p<0,01$) gösterirken COHb seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı değildi. Hemolitik hastalık veya intrakraniyal kanama nedeniyle sarılığı olan hastalar indirekt

hiperbilirubinemi ile başvurmuş olup, anne sütüne bağlı indirekt hiperbilirubinemisi olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek COHb seviyelerine ve daha düşük STB seviyelerine sahipti ($p<0,01$). Hemolitik hastalığa bağlı sarılığı olan hastalarda COHb ve serum total bilirubin seviyeleri intravenöz gamaglobulin tedavisinden sonra belirgin olarak azalmıştır ($p<0,01$). COHb düzeyi, artan bilirubin üretiminin tamamlayıcı bir göstergesi olarak kullanılabilir. COHb yüksekliğinin hemolitik hastalıkta ve kafa içi kanamada COHb yükseldiği için yenidoğan sarılığının tanısında faydalı olabileceği gösterilmiştir [198]. 2016 yılında Bhutani ve arkadaşları sağlıklı geç preterm ve zamanında doğan yenidoğanlarda total serum bilirubin ve ETCOc arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 35 hafta üzeri ve 2000 gram üzerinde doğan 79 bebek çalışmaya dahil edilmiştir. Solunum desteğine ihtiyaç duyan, ciddi yaşamı tehdit eden konjenital anomalisi olan, 2000 gram altı doğan, son üç ay içerisinde sigara içme öyküsü olanlar hariç tutulmuştur. Altı saat ile altı gün arasındaki yenidoğanların TB ve ETCOc belirlemeleri, doğum sonrası yaş gruplarına göre sınıflandırılmıştır. Doğum sonrası yaş gruplarına (0-24, 24-48 ve 48-72) göre ETCOc'un median değerleri şu şekildeydi: 2,0-1,9-1,8-2,2 (n=11); 1,6-1,5-1,1-2,0 (n=58); ve sırasıyla 2,0-1,8-1,6-2,3 (n=9) şeklinde idi. ETCOc $\geq 2,5$ olan bebekler yüksek risk altında, 1,5 ile 2,5 arasında olanlar orta derecede risk altında ve $\leq 1,5$ olan bebekler düşük risk altında olduğu gösterilmiştir. Çalışmada hiperbilirubinemi riskinin ETCOc'den bağımsız olmadığı ($p<0,01$) saptanmıştır [199]. 2016 yılında Journal Of Perinatal Medicine dergisinde yayımlanan çalışmada COHb'nin, bilirubinde hızlı bir artış riski taşıyan yenidoğanların daha erken tanımlanmasına izin vermek için yüksek hemoglobin döngüsünün bir belirteci olarak faydalı olabileceği belirtilmiştir [200]. 2017 yılında Almanya'da Bailey ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gestasyonel hafta ayırımı yapılmaksızın, hastalık alt grup sınıflaması olmaksızın ve fototerapi ihtiyacı olup olmadığı gözetilmeksizin COHb-TSB arasındaki korelasyona bakılmıştır. Karboksihemoglobin ve total serum bilirubin pik noktaları arasında iki gün kadar fark mevcuttur. Karboksihemoglobin değerinin pik yapması total serum bilirubin değerinden her zaman daha önce olmuştur. Karabulut ve arkadaşları tarafından 2020'de yayımlanan bir çalışmada COHb değeri %2,2 iken duyarlılık %80,8, özgüllük %95,5, olabilirlik oranı %18,1, pozitif tahmin değeri %94,7 ve negatif tahmin değeri %83,2 olarak belirlendi. COHb'nin hemolizi saptamada duyarlı ve özgül bir yöntem olduğu, erken ve şiddetli hiperbilirubinemiye neden olan hemolitik hastalıkların erken tanısında kullanılabileceği bulunmuştur [201]. Bizim çalışmamıza sadece patolojik sarılığı olmayan preterm bebekler dahil edilmiştir. 0-6. saat COHb düzeyi ile 24. saat total bilirubin ($r=0,167$; $p=0,008$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,173$; $p=0,006$) arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon bulundu. 24. saat COHb düzeyi ile total bilirubin ($r=0,237$; $p=0,037$) arasında ise pozitif yönde zayıf

korelasyona rastlandı. 24. saat COHb düzeyi ile indirekt bilirubin değerleri arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülürken bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,052$). Kan grubu uyumsuzluğu olmayan hastalarda, 0-6. saat COHb düzeyi ile 24. saat total bilirubin ($r=0,146$; $p=0,029$) ve indirekt bilirubin değerleri ($r=0,155$; $p=0,020$) arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon belirlendi. ABO uyumsuzluğu olan hasta grubunda, 0-6. saat COHb düzeyi ile 24. saat direkt bilirubin değerleri arasında zayıf bir ilişki gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Rh uyumsuzluğu olan hastalarda, 0-6. saat COHb düzeyi ile 24. saat total bilirubin, indirekt bilirubin ve direkt bilirubin değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyona rastlanmış olup, istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Kan grubu uyumsuzluğu olmayan hastalarda, 24. saat COHb düzeyi ile 48-96. saat total bilirubin değerleri ($r=0,239$; $p=0,048$) arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon belirlendi. Rh uyumsuzluğu olan hastalarda, 24. saat COHb düzeyi ile 48-96. saat total bilirubin arasında negatif yönde bir korelasyon görülmüş olup, bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Bebeklerde fototerapi ihtiyacını ayırt etmede 0-6. saat ve 24. saat COHb düzeyi için yapılan ROC analizi bulguları çalışmamızda belirtilmiştir. 0-6. saat COHb düzeyi için eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,560 (95% GA: 0,501-0,617; $p=0,076$; Şekil 1) ve 24. saat COHb düzeyi için AUC değeri 0,583 (95% GA: 0,494-0,668; $p=0,098$; Şekil 2) olarak hesaplanırken, 0-6. saat ve 24. saat COHb düzeyinin bebeklerde fototerapi ihtiyacını ayırt etme performansının yüksek olmadığı görüldü. İlk 6 saatte bakılan COHb eşik düzeyinin $>0,6$ olması fototerapi ihtiyacını %72,19 duyarlılık ve %41,78 seçicilik ile tahmin etmektedir. Tedavi ihtiyacını tahmin etmede COHb eşik düzeyi $>0,6$ için pozitif tahmin değeri %56,2 ve negatif tahmin değeri %59,2'dir. 24. saatte bakılan COHb eşik düzeyinin $>0,6$ olması fototerapi ihtiyacını %63,38 duyarlılık ve %54,1 seçicilik ile belirlemektedir. Tedavi ihtiyacını öngörmede COHb eşik düzeyi $>0,6$ için pozitif tahmin değeri %56,2 ve negatif tahmin değeri %59,2'di. Fototerapi alan ve almayan bebeklerin kıyaslanmasında ilk 6 saat ve 24. saatte bakılan COHb düzeyinin medyan değeri fototerapi ihtiyacı gösteren bebeklerde diğer gruba kıyasla daha yüksek bulunsa da, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,075$ ve $p=0,099$).

Çalışmaya dahil edilen bebeklerde fototerapi ihtiyacı ile bağımsız olarak ilişkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular sunulmuştur. 0-6. saat COHb ve 24. saat COHb düzeyi için iki ayrı model oluşturuldu. Model 1'de, bebek doğum kilosunun 2000 gram altında olması (OR: 2,356; %95

GA: 1,170-4,741; $p=0,016$) ve bebek doğum haftasının $29^{0/7}$ - $33^{6/7}$ hafta arasında olması (OR: 2,389; %95 GA: 1,162-4,911; $p=0,018$) fototerapi ihtiyacı için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. 0-6. saat COHb düzeyi ile fototerapi ihtiyacı arasında bağımsız ilişki bulunmadı. Model 2’de, bebek doğum kilosunun 2000 gram altında olmasının fototerapi ihtiyacı riskini arttırdığı saptandı (OR: 3,381; %95 GA: 1,030-11,542; $p=0,048$). 24. saat COHb düzeyinin fototerapi ihtiyacını belirlemedeki rolü bağımsız risk faktörü olarak saptanmadı.



6.SONUÇLAR

1. Doğum haftası 29^{0/7}-33^{6/7} arasında olanların fototerapi ihtiyacının daha fazla olduğu; doğum haftası 34^{0/7}-36^{6/7} olanların fototerapi ihtiyacının en az olduğu görülmüştür. Pretermelerde gestasyon haftasının artmasıyla fototerapi ihtiyacında azalma olduğu saptanmıştır.

2. Çalışmamızda sezaryenla doğum %91,2 saptanmış ancak sezaryen ve spontan vajinal yolla doğum ile fototerapi ihtiyacı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

3. Kan grubu uyumsuzluğu ile hiperbilirubinemi arasındaki ilişki diğer çalışmalarda bulunmasına rağmen; bizim çalışmamızda bebeklerin %88,6'sında (n=263) kan grubu uyumsuzluğu gözlenmezken, %6,7'sinde ABO (n=20) ve %4,7'sinde (n=14) Rh uyumsuzluğu mevcuttu. Çalışmamızda kan grubu uyumsuzluğu olan (p=0,260) bebeklerde fototerapi ihtiyacı anlamlı farklılık göstermemektedir.

4. İndirekt hiperbilirubinemi risk faktörleri arasında sepsis saptanan çalışmalar bulunmakta olup bazı çalışmalarda fizyolojik sarılığın sepsis için koruyucu faktör olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise sepsisli (p=0,147) bebeklerde fototerapi ihtiyacı anlamlı farklılık göstermemektedir.

5. Çeşitli çalışmalarda albümin değerindeki düşüklük ile indirekt hiperbilirubinemi arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüş olup bizim çalışmamızda 0-6. saat albümin değerleri ile 48-96. saat total bilirubin, indirekt bilirubin ve direkt bilirubin değerleri arasında negatif yönde korelasyon olduğu görülürken, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

6. Term bebek ya da gestasyonel hafta belirtilmeden yapılan çalışmalarda COHb değeri ile bilirubin arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiş olup, bizim çalışmamızın ana amacı indirekt hiperbilirubinemiye öngörmede COHb değerini kullanmaktır. Yapılan çalışmamızda 0-6. saat COHb düzeyi ile 24. saat total bilirubin (r=0,167; p=0,008) ve indirekt bilirubin değerleri (r=0,173; p=0,006) arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon bulundu.

7. Kan grubu uyumsuzluğu olanlarda bu çalışma gruplandırılmıştır. Kan grubu uyumsuzluğu olmayan hastalarda, 0-6. saat COHb düzeyi ile 24. saat total bilirubin (r=0,146; p=0,029) ve indirekt bilirubin değerleri (r=0,155; p=0,020) arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon

belirlendi. ABO uyumsuzluğu olan hasta grubunda, 0-6. saat COHb düzeyi ile 24. saat direkt bilirubin değerleri arasında zayıf bir ilişki gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Rh uyumsuzluğu olan hastalarda, 0-6. saat COHb düzeyi ile 24. saat total bilirubin, indirekt bilirubin arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyona rastlanmış olup, istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). 24. saat COHb düzeyi ile 48-96. saat total bilirubin değerleri ($r=0,239$; $p=0,048$) arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon belirlendi.

8. Yapılan çalışmada ilk 6 saatte bakılan COHb eşik düzeyinin $>0,6$ olması fototerapi ihtiyacını %72,19 duyarlılık ve %41,78 seçicilik ile tahmin etmektedir. Tedavi ihtiyacını tahmin etmede COHb eşik düzeyi $>0,6$ için pozitif tahmin değeri %56,2 ve negatif tahmin değeri %59,2'dir. 24. saatte bakılan COHb eşik düzeyinin $>0,6$ olması fototerapi ihtiyacını %63,4 duyarlılık ve %54,1 seçicilik ile belirlemektedir. Fototerapi alan ve almayan bebeklerin kıyaslanmasında ilk 6 saat ve 24. saatte bakılan COHb düzeyi medyan değeri fototerapi ihtiyacı gösteren bebeklerde diğer gruba kıyasla daha yüksek bulunsa da, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,075$ ve $p=0,099$).

7.ÖZET

Amaç: Çalışmada doğum haftası 37 haftanın altındaki preterm yenidoğanlarda yaşamın ilk günlerinde ölçülen COHb değerlerinin fototerapi ihtiyacı gösteren indirekt hiperbilirubinemiye ön görmedeki etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun sürekli değişkenleri arasındaki farkın analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun sürekli değişkenlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Post-hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Farklı zamanlarda ölçülen kan parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile belirlendi. 0-6.saat ve 24.saat COHb düzeyinin bebeklerde fototerapi ihtiyacını ayırt eden optimal eşik değerleri, ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirildi. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp. Armonk, NY) ile yapıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: İlk 6 saatte bakılan COHb eşik düzeyinin 0,6'dan büyük olması fototerapi ihtiyacını %72,19 duyarlılık ve %41,78 seçicilik ile tahmin etmektedir. Tedavi ihtiyacını tahmin etmede COHb eşik düzeyi >0,6 için pozitif tahmin değeri %56,2 ve negatif tahmin değeri %59,2'dir. 24. saatte bakılan COHb eşik düzeyinin 0,6'dan büyük olması fototerapi ihtiyacını %63,38 duyarlılık ve %54,1 seçicilik ile belirlemektedir. Tedavi ihtiyacını öngörmede COHb eşik düzeyi >0,6 için pozitif tahmin değeri %56,2 ve negatif tahmin değeri %59,2'dir.

Sonuçlar: 37 haftanın altındaki preterm yenidoğanlarda yaşamın ilk günlerinde ölçülen COHb değerleri ile indirekt bilirubin değerleri arasında pozitif korelasyon gözlenirken, COHb düzeyinin bebeklerde fototerapi ihtiyacını ayırt etme performansının yüksek olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Sarılık, Yenidoğan, karboksihemoglobin

7.SUMMARY

Aim: The aim of the study was to investigate the effectiveness of COHb values measured in the first days of life in preterm newborns with a gestational age less than 37 weeks, in predicting indirect hyperbilirubinemia, which indicates the need for phototherapy.

Materials and Methods: The relationship between categorical variables was evaluated with Pearson chi-square test and Fisher's Exact test. The Mann-Whitney U test was used to analyze the difference between continuous variables of two independent groups. Kruskal Wallis test was used for non-parametric comparison of continuous variables of three or more groups. Bonferroni correction was performed in post-hoc tests. The relationship between blood parameters measured at different times was determined by Spearman correlation test. Optimal threshold values of 0-6 hour and 24. hour COHb levels that distinguish the need for phototherapy in infants were evaluated with ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis. All analyzes were performed with the IBM SPSS 23.0 package program (IBM Corp. Armonk, NY). P values less than 0,05 were considered statistically significant.

Results: A threshold level of COHb measured in the first 6 hours more than 0,6 predicts the need for phototherapy with a sensitivity of 72,19% and a selectivity of 41,78%. The positive predictive value for the COHb threshold level higher than 0,6 in estimating the need for treatment is 56,2% and the negative predictive value is 59,2%. A threshold level of COHb measured at the 24th hour higher than 0,6 determines the need for phototherapy with a sensitivity of 63,38% and a selectivity of 54,1%. The positive predictive value for the COHb threshold level higher than 0,6 in predicting the need for treatment is 56,2% and the negative predictive value is 59,2%.

Conclusion: While COHb values measured in the first days of life and indirect bilirubin values were positively correlated in preterm neonates than 37 gestational week, the performance of COHb level in distinguishing the need for phototherapy in infants was not high.

Keywords: Jaundice, newborn, carboxyhemoglobin

8. KAYNAKÇA

1. Hansen, T.D. Bratlid, Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. Care of Jaundiced Neonate. New York: McGraw-Hill, 2012: p. 65-95.
2. Bhutani, V.K.L. Johnson-Hamerman. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2015.20:1-64.
3. Kaplan M, Maurizio M, Cathy H, Fiminof R, Maria T. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. Pediatrics, 2002. 110(4): p. e47-e47.
4. Kaplan, M., P. Merlob, R. Regev, Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. Journal of Perinatology, 2008. 28(6): p. 389-397.
5. Üstün N., Yenidoğan sarılığı. Klinik Tıp Pediatri Dergisi, 2019. 11(4): p. 213-218.
6. Schwartz, Hamilton P., Beth E., Richard M., Ruddy, Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies. Pediatric emergency care, 2011. 27(9): p. 884-889.
7. Mendalawi M., Role of intravenous extra fluid therapy in icteric neonates receiving phototherapy. Saudi medical journal, 2010. 31(4): p. 459-60.
8. Jardine L., Woodgate P., Neonatal jaundice. American Family Physician, 2012. 85(8): p. 824-825.
9. Bülbül A., Okan F., Uslu S., İşçi E., Nuhoglu O. Term bebeklerde hiperbilirubineminin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin araştırılması Orijinal Araştırma. Türk Pediatri Arşivi, 2005. 40(3): p. 204-210.
10. Kaplan, M., Bromiker R., Hammerman C., Severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus: are these still problems in the third millennium? Neonatology, 2011. 100(4): p. 354-362.
11. Behrman R., Richard E. The fetus and neonatal infant. In WB Saunders company, editors. Nelson textbook of pediatrics. 12nd ed. Philadelphia; 1983.p 1000-1040
12. Kramer L. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. American Journal of Diseases of Children, 1969. 118(3): p. 454-458.
13. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kremer B, Dalin C, Johnson LH et. al., Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. Pediatrics, 2000. 106(2): p. e17-e17.
14. Johnson, L., Bhutani V. Guidelines for management of the jaundiced term and near-term infant. Clinics in perinatology, 1998. 25(3): p. 555-574.
15. Johnson L., Bhutani V., Brown A. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. The Journal of pediatrics, 2002. 140(4): p. 396-403.
16. Alpay, F., Öztürk A. Yenidogan sarılığı. Türkiye Klinikleri, 2004. 2: p. 689-97.
17. Lee, K, Perlman S., Ballantyne M., Elliott M., To T. Association between duration of neonatal hospital stay and readmission rate. The Journal of pediatrics, 1995. 127(5): p. 758-766.
18. Richard J., Avray A., Michele C. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine e-book: diseases of the fetus and infant. In Elsevier Health Sciences, editors. 10 th ed. Newsletter; 2014.p800-850.

19. Purcell N., Beeby J. The influence of skin temperature and skin perfusion on the cephalocaudal progression of jaundice in newborns. *Journal of paediatrics and child health*, 2009. 45(10): p. 582-586.
20. Knudsen A., Ebbesen F. Cephalocaudal progression of jaundice in newborns admitted to neonatal intensive care units. *Neonatology*, 1997. 71(6): p. 357-361.
21. Çoban A. İndirekt hiperbilirubinemi tedavisi. *Güncel Pediatri Dergisi*, 4 (3), 2006.
22. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 2004. 114(1): p. 297-316.
23. Hansen T., Maisels M., Watchko J. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. *Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics*. Singapore: Harward Academic Publishers, 2000: p. 3-20.
24. Gürsoy T., Yigit S. Yenidogan sarılığı. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2004. 35: p. 143-153.
25. Blaschke T., Berk F., Rodkey D., Scharschmidt L., Collison B., Waggoner, J. et al., Drugs and the liver—I: Effects of glutethimide and phenobarbital on hepatic bilirubin clearance, plasma bilirubin turnover and carbon monoxide production in man. *Biochemical Pharmacology*, 1974. 23(20): p. 2795-2806.
26. Dennery P., Seidman D., Stevenson K. Neonatal hyperbilirubinemia. *New England Journal of Medicine*, 2001. 344(8): p. 581-590.
27. Neyzi O., Ertuğrul T. Yenidoğan. *Nobel Tıp Kitabevi. Pediatri 1-2. İstanbul*. 2020, s.800-850.
28. Porter M., Dennis M. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *American Family physician*, 2002. 65(4): p. 599.
29. Ahlfors C., Wennberg P. Bilirubin albumin binding and neonatal jaundice. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2015;20:70-90
30. Huang M., Kua J., Teng K., Tang H., Weng S., Huang W. et al, Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatric research*, 2004. 56(5): p. 682-689.
31. Pasanen M., Neuvonen P., Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1. *Pharmacogenomics*. 2008: p.19-33
32. Ostrow J., Pascolo L., Brites D., Tiribelli C. Molecular basis of bilirubin-induced neurotoxicity. *Trends in molecular medicine*, 2004. 10(2): p. 65-70.
33. Cohen R., Wong R., Stevenson D. Understanding neonatal jaundice: a perspective on causation. *Pediatrics & Neonatology*, 2010. 51(3): p. 143-148.
34. Robertson A., Karp W., Brodersen R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. *Acta Pædiatrica*, 1991. 80(12): p. 1119-1127.
35. Alpay F., Yurdakök M., Erdem G. Sarılık. *Türk Neonatoloji Derneği, Neonatoloji*, 2004: p. 559-578.
36. Wong, R. Kaplan, M., Sibley E., Stevenson D. Neonatal jaundice and liver disease: Martin RJ. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 8th ed, Philadelphia, Pa.: Mosby Elsevier, 2006.
37. Sivashlı E., Yeni doğan bebeklerde uzamış sarılık. *Gaziantep Medical Journal*, 2009. 15(2): p. 49-55.
38. Can G., Çoban A., İnce Z. Yenidoğanda sarılık. *Pediatri İstanbul: Nobel Tıp*, 2010: p. 467-490.
39. Itoh S., Onishi S. Kinetic study of the photochemical changes of (ZZ)-bilirubin IX α bound to human serum albumin. Demonstration of (EZ)-bilirubin IX α as an intermediate in photochemical changes from (ZZ)-bilirubin IX α to (EZ)-cyclobilirubin IX α . *Biochemical Journal*, 1985. 226(1): p. 251-258.
40. Xueli Zhang, Shujuan Zeng, Guoqiang Cheng, Liufang He, Mingqiu Chen, Mingbang Wang. et al, Clinical Manifestations of Neonatal Hyperbilirubinemia Are Related to Alterations in the Gut Microbiota. *Children*, 2022. 9(5): p. 764.

41. Shapiro S., Bhutani K. Johnson L. Hyperbilirubinemia and kernicterus. Clinics in perinatology, 2006. 33(2): p. 387-410.
42. Valaes T. Bilirubin metabolism: review and discussion of inborn errors. Clinics in perinatology, 1976. 3(1): p. 177-209.
43. Beutler E., Gelbart T., Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? Proceedings of the National Academy of Sciences, 1998. 95(14): p. 8170-8174.
44. Akaba K., Kimura, T., Sasaki, A., Tanabe, S., Ikegami, T., Hashimoto, et al., Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. IUBMB Life, 1998. 46(1): p. 21-26.
45. Long, J., Zhang S., Fang X., Luo Y., Liu, J., Neonatal hyperbilirubinemia and Gly71Arg mutation of UGT1A1 gene: a Chinese case-control study followed by systematic review of existing evidence. Acta paediatrica, 2011. 100(7): p. 966-971.
46. Watchko J, Lin Z. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2010.20:1-64.
47. Kaplan M., Renbaum P., Levy Lahad E., Hammerman C., Lahad A., Beutler E. et al, Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1997. 94(22): p. 12128-12132.
48. Watchko J. Vigintiphobia revisited. Pediatrics, 2005. 115(6): p. 1747-1753.
49. Deng H., Zhou, Y., Wang, L., Zhang, C. Ensemble learning for the early prediction of neonatal jaundice with genetic features. BMC medical informatics and decision making, 2021. 21(1): p. 1-11.
50. Lucarini N, Gloria-Bottini F., Tucciarone L., Carapella E., Maggioni G., Bottini E. et al., Role of genetic variability in neonatal jaundice. A prospective study on full-term, blood group-compatible infants. Experientia, 1991. 47(11): p. 1218-1221.
51. Miall L. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine-Diseases of the Fetus and Infant. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2015.20:100-164.
52. Gartner L, Herschel M, Jaundice and breastfeeding. Pediatric Clinics, 2001. 48(2): p. 389-400.
53. Wu, T., Dappen W., Powers G., Lo D., Rand H., Spayd, R. W. et al., The Kodak Ektachem clinical chemistry slide for measurement of bilirubin in newborns: principles and performance. Clinical chemistry, 1982. 28(12): p. 2366-2372.
54. Maisels M. Pathak A., Nelson N., Nathan M., Smith C. Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. The Journal of Clinical Investigation, 1971. 50(1): p. 1-8.
55. Stoll B., Kliegman M. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004: p. 562-96.
56. Eghbalian F., Raeisi R., Eslah S., Jiryae N. The prevalence of prolonged jaundice due to breast milk jaundice in hospitalized newborn; a study among Iranian neonates. Immunopathologia Persa, 2020. 7(2): p. e22-e22.
57. Jährig D., Jährig K., Stiete S., Beyersdorff, E., Poser H., Hopp H. et al. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. Acta Paediatrica, 1989. 78: p. 101-107.
58. Soldi A., Tonetto P., Varalda A., Bertino. Neonatal jaundice and human milk. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2011. 24(sup1): p. 85-87.
59. Preer G., Philipp B. Understanding and managing breast milk jaundice. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2011. 96(6): p. F461-F466.

60. El-Kholy M., Halim H., Marzouk A. Beta-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed versus formula-fed babies. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*, 1992. 67(3-4): p. 237-248.
61. Maruo Y., Morioka Y., Fujito H., Nakahara S., Yanagi T., Matsui K., et al., Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. *The Journal of pediatrics*, 2014. 165(1): p. 36-41. e1.
62. Gourley G, Arend R. β -Glucuronidase and hyperbilirubinaemia in breast-fed and formula-fed babies. *The Lancet*, 1986. 327(8482): p. 644-646.
63. Gourley G., Kreamer B, Arend R. The effect of diet on feces and jaundice during the first 3 weeks of life. *Gastroenterology*, 1992. 103(2): p. 660-667.
64. Gourley G., Kreamer R., Cohnen B., Kosorok M. Neonatal jaundice and diet. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 1999. 153(2): p. 184-188.
65. Gourley G. Li R., Kreamer B., Kosorok R. Et. A controlled, randomized, double-blind trial of prophylaxis against jaundice among breastfed newborns. *Pediatrics*, 2005. 116(2): p. 385-391.
66. Maisels M, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics*, 1986. 78(5): p. 837-843.
67. Gartner L. Breastfeeding and jaundice. *Journal of Perinatology*, 2001. 21(1): p. S25-S29.
68. Poland R. Breast-milk jaundice. 1981. p. 86-88.
69. Stoll B., Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. Elsevier. *Seminars in perinatology*. 2003.P. 45-56
70. Linn S., Schoenbaum S., Monson C., Rosner R., Stubblefield S., Ryan P. et al. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 1985. 75: p. 70-774.
71. Provisional committee on quality improvement; subcommittee on hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics*, 1994, 94(4): p. 558-565.
72. Piazza A., Stoll B. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. *Nelson text book of Pediatrics*, 2007. 19: p. 603-12.
73. Bhutani K., Johnson L., Sivieri M. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*, 1999. 103(1): p. 6-14.
74. Kumral A., Özkan H., Duman N., Yeşilırmak D., Islekel H., Özalp Y. et al., Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor. *Pediatric research*, 2009. 66(2): p. 218-221.
75. Tuzun F., Kumral A., Duman N., Ozkan H. Breast milk jaundice: effect of bacteria present in breast milk and infant feces. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2013. 56(3): p. 328-332.
76. Chou S., Palmer R., Ezhuthachan H., Newman S., Pradell P., Bold B., et al., Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics*, 2003. 112(6): p. 1264-1273.
77. Zipursky A., Bowman J. Isoimmune hemolytic diseases hematology of infancy and childhood," *Hematology*, editor: Nathan DG, Oski FA. 1993, WB Saunders, Philadelphia.p. 200-230
78. Marsh W., Pehta J. Erythrocyte blood groups in humans. *Hematology of infancy and childhood*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: p. 1663-1691.
79. Yiğit Ş. İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım. *Katki Pediatri Dergisi*, 1995. 16: p. 680-700.
80. Neyzi O., Ertuğrul T. *Pediatri 1, 2. Baskı*, Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 1993: p. 69-100.

81. Narendran V., Hoath S. Thermal management of the low birth weight infant: a cornerstone of neonatology. *The Journal of pediatrics*, 1999. 134(5): p. 529-531.
82. Özalp İ, Yurdakök M., Coşkun T. *Pediatride Gelişmeler*. Sinem Ofset, Ankara, 1999.
83. Neyzi O., Ertugrul T., *Pediatric*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002: p. 402-21.
84. Watchko J., Maisels M. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2003. 88(6): p. F455-F458.
85. Bowman, J., The management of alloimmune fetal hemolytic disease. *Neonatal Jaundice*. London, UK: Harwood Academic Publishers, 2000: p. 23-6.
86. Dağoğlu T., Ovalı F. İndirekt hiperbilirubinemi. *Neonatoloji*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000. 443: p. 460.
87. Dağoğlu T. Hiperbilirubinemi, İç: Dağoğlu T, editör. *Neonatoloji*, İstanbul, Nobel Tıp, 2000. 50: p. 443-60.
88. Gruslin Giroux A., Moore T. Erythroblastosis fetalis. *Neonatal perinatal medicine, Disease of the fetus and infant*. 6 th ed. St Louis: Mosby Year Book, 1997: p. 300-311.
89. Ovalı F., İndirekt Hiperbilirubinemi. Editör. Dağoğlu T., Ovalı F. *Neonatoloji*, İstanbul, Nobel tıp kitabevi, 2007. 2: p. 517-536.
90. Ross M., Alarcon P. Hemolytic disease of the fetus and newborn. *NeoReviews*, 2013. 14(2): p. e83-e88.
91. Can G., Çoban A., İnce Z. Yenidoğan ve Hastalıkları. Editör.O. Neyzi, T. Ertugrul. *Pediatric*.
92. Casado A., Casado C., Lopez-Fernandez E., Torre R. Enzyme deficiencies in neonates with jaundice. *Panminerva Medica*, 1995. 37(4): p. 175-177.
93. Kaplan M., Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes. *The Journal of pediatrics*, 2001. 139(1): p. 137-140.
94. Mycek M., Harvey R., Champe P. *Pharmacology*. Vol. Lippincott Williams & Wilkins. 1997. 1997: p.100-120
95. Watchko J. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. *Pediatric Clinics*, 2009. 56(3): p. 671-687.
96. Liu H., Liu W., Tang X, Wang T. Association between G6PD deficiency and hyperbilirubinemia in neonates: a meta-analysis. *Pediatric hematology and oncology*, 2015. 32(2): p. 92-98.
97. Johnson L., Bhutani VK, Karp K., Sivieri E., Shapiro S. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *Journal of Perinatology*, 2009. 29(1): p. S25-S45.
98. Schnieden H., Rees R. Book Review: *Pharmacology & Therapeutics* 3, no. 2 1977 Part B: General & Systematic Pharmacology. 1979, SAGE Publications Sage UK: London, England.p.20-35
99. Black V., Lubchenco D., Luckey D., Koops D., McGuinness, M., Powell., et al. Developmental and neurologic sequelae of neonatal hyperviscosity syndrome. *Pediatrics*, 1982. 69(4): p. 426-431.
100. Strauss KA., Ahlfors A., Soltys C., Mazareigos K., Young G., Bowser M., et al. Crigler-Najjar syndrome type 1: pathophysiology, natural history, and therapeutic frontier. *Hepatology*, 2020. 71(6): p. 1923-1939.
101. Wolfsdorf J., Crigler J. Cornstarch regimens for nocturnal treatment of young adults with type I glycogen storage disease. *The American journal of clinical nutrition*, 1997. 65(5): p. 1507-1511.
102. Kliegman R., Behrman B., Jenson H. Stanton B. *Nelson textbook of pediatrics e-book*. 2007: Elsevier Health Sciences.

103. Sleisenger M. Nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with hepatic glucuronyl transferase deficiency: a genetic study in four generations. *Transactions of the Association of American Physicians*, 1967. 80: p. 259-266.
104. Crigler J., Najjar V. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics*, 1952. 10(2): p. 169-180.
105. Lauer B., Githens A., Hayward J., Conrad R., Yanagihara D., Tubergen R. et al., Probable graft-vs-graft reaction in an infant after exchange transfusion and marrow transplantation. *Pediatrics*, 1982. 70(1): p. 43-47.
106. Gilbert A., Lereboullet P. La cholemie simple familia le. *Semaine Med*, 1901. 21: p. 241.
107. Fretzayas A., Moustaki M., Liapi O., Karpathios T. Gilbert syndrome. *European journal of pediatrics*, 2011. 171(1): p. 11-15.
108. Bancroft, J., Kreamer B., Gourley G. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *The Journal of pediatrics*, 1998. 132(4): p. 656-660.
109. Jackson J. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics*, 1997. 99(5): p. e7-e7.
110. Hay W., Levin M., Sondheimer J., Deterding M. Diagnóstico y tratamiento pediátricos. McGraw-Hill Interamericana Editores. 2010: p. 35-67
111. Çoban A., Kaynak M., Türkmen M., Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*, 2018. 53(Supp: 1): p. 172-179.
112. Barria M., *Selected Topics in Neonatal Care*. 2018: BoD–Books on Demand.
113. Olusanya, B.O., F.B. Osibanjo, and T.M. Slusher, Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 2015. 10(2): p. e0117229.
114. Ülgenalp A., Duman N., Schaefer F., Whetsell L., Bora E., Gülcan H., et al., Analyses of polymorphism for UGT1* 1 exon 1 promoter in neonates with pathologic and prolonged jaundice. *Neonatology*, 2003. 83(4): p. 258-262.
115. Bozkaya O., Kumral G., Yesilirmak D., Ulgenalp, A., Duman N., Ercal D., et al., Prolonged unconjugated hyperbilirubinaemia associated with the haem oxygenase-1 gene promoter polymorphism. *Acta Paediatrica*, 2010. 99(5): p. 679-683.
116. Bhutani V., Neonatal Hyperbilirubinemia and the Potential Risk of Subtle Neurological Dysfunction: Commentary on the article by Soorani-Lunsing et al. On page 701. *Pediatric research*, 2001. 50(6): p. 679-680.
117. Armitage, P., Mollison P., Further analysis of controlled trials* of treatment of haemolytic disease of the newborn. *Bjog: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1953. 60(5): p. 605-620.
118. Hsia D., Allen Y., Gellis S., Diamond, S. Erythroblastosis fetalis: Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. *New England Journal of Medicine*, 1952. 247(18): p. 668-671.
119. Volpe, J., *Neurology of the newborn E-book*. 2008.
120. Qattea I., Farghaly E., Elgendy M., Mohamed M., Aly H. Neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin neurotoxicity in hospitalized neonates: analysis of the US Database. *Pediatric Research*, 2021: p. 1-7.
121. Van T., Brink P., Smith J., Ackermann C., Solomons R. Bilirubin-induced neurological dysfunction: a clinico-radiological-neurophysiological correlation in 30 consecutive children. *Journal of Child Neurology*, 2016. 31(14): p. 1579-1583.
122. Wisnowski J., Panigrahy A., Painter M., Watchko J. Magnetic resonance imaging abnormalities in advanced acute bilirubin encephalopathy highlight dentato-thalamo-cortical pathways. *The Journal of pediatrics*, 2016. 174: p. 260-263.

123. Wisnowski J., Panigrahy A., Ressam M., Watchko J. Magnetic resonance imaging of bilirubin encephalopathy: current limitations and future promise. Elsevier. Seminars in perinatology. 2014.p.35-50
124. Ip S., Chung M., Kulig J., O'Brien R., Sege R., İ. Glicken S. et al., An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics, 2004. 114(1): p. e130-e153.
125. Van Praagh R., Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. Pediatrics, 1961. 28(6): p. 870-876.
126. Jones M., Sands R., Hyman C., Sturgeon P., Koch F. Longitudinal study of the incidence of central nervous system damage following erythroblastosis fetalis. Pediatrics, 1954. 14(4): p. 346-350.
127. Knudsen A., Brodersen R., Skin colour and bilirubin in neonates. Archives of Disease in Childhood, 1989. 64(4): p. 605-609.
128. Riskin A., Abend M., Weinger M., Bader D., How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns? Clinical pediatrics, 2003. 42(2): p. 153-158.
129. Bhutani K., Johnson, H., Keren R., Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. Pediatric Clinics, 2004. 51(4): p. 843-861.
130. Porter M., Dennis B., Hyperbilirubinemia in the Term Newborn-Dewitt Army Community Hospital. Fort Belvoir Virginia, 2002. 65(4).
131. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Sub-committee on hyperbilirubinemia. Pediatrics, 1994. 94: p. 558-565.
132. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics, 2004. 114(1): p. 297-316.
133. Ebbesen F., Nyboe J., Postnatal changes in the ability of plasma albumin to bind bilirubin. Acta Paediatrica, 1983. 72(5): p. 665-670.
134. Slusher T., Olusanya B. Neonatal jaundice in low-and middle-income countries. Care of the jaundiced neonate, 263, 273.
135. Bratlid D., Nakstad B., Hansen T., National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. Acta Paediatrica, 2011. 100(4): p. 499-505.
136. Arlettaz R., Blumberg A., Buetti L., Fahnenstich H., Mieth D., Roth K. et al., Assessment and treatment of jaundice newborn infants 35 0/7 or more weeks of gestation. Swiss Soc Neonatology, 2007. 1(4).
137. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No. 1. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Sayı, 2002.
138. Barrington K., Sankaran K., Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. Paediatrics & Child Health, 2007. 12(suppl_B): p. 1B-12B.
139. Paludetto R., Mansi G., Rinaldi P., Saporito M., De Curtis M., Ciccimarra F. et al., Effects of different ways of covering the eyes on behavior of jaundiced infants treated with phototherapy. Neonatology, 1985. 47(1): p. 1-8.
140. Fok T., Wong W., Cheung K., Eye protection for newborns under phototherapy: comparison between a modified headbox and the conventional eyepatches. Annals of tropical paediatrics, 1997. 17(4): p. 349-354.
141. Koç H., Altunhan H., Dilsiz A., Kaymakçı A., Duman S., Oran B., et al., Testicular changes in newborn rats exposed to phototherapy. Pediatric and Developmental Pathology, 1999. 2(4): p. 333-336.
142. Karamifar H., Amir H., Pishva N., Prevalence of phototherapy-induced hypocalcemia. 2002:166-168

143. Xiong T., Qu Y., Cambier S., Mu D. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do? *European journal of pediatrics*, 2011. 170(10): p. 1247-1255.
144. Nilsen S., Finne, P., Beregs P., Stamnes O. Males with low birthweight examined at 18 years of age. *Acta Pædiatrica*, 1984. 73(2): p. 168-175.
145. Bugaiski-Shaked A., Association Between Neonatal Phototherapy Exposure and Childhood Neoplasm. *The Journal of Pediatrics*, 2022.p.111-116
146. Maisels M., McDonagh F., Phototherapy for neonatal jaundice. *New England Journal of Medicine*, 2008. 358(9): p. 920-928.
147. Watchko J., Exchange transfusion in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Neonatal Jaundice*. London, United Kingdom: Harwood Academic Publishers, 2000: p. 169-176.
148. Hansen T., Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics*, 2000. 106(2): p. e15-e15.
149. Maisels M., Baltz R., Bhutani V., Neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics*, 2001. 108(3): p. 763-765.
150. Schmid R., Bilirubin metabolism in man. *New England Journal of Medicine*, 1972. 287(14): p. 703-709.
151. Öztürk M. Kan değişimi sonrası gelişen graft-versus-host hastalığı. *Erciyes Tıp Dergisi*, 1997;19(1):52-56
152. Sato K., Hara T., Kondo T., Iwao H., Honda S., Ueda K. et al., High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune haemolytic jaundice due to blood group incompatibility. *Acta Paediatrica*, 1991. 80(2): p. 163-166.
153. Hammerman C., Kaplan M., Vreman H. Stevenson D. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. *Neonatology*, 1996. 70(2): p. 69-74.
154. Van de Bor M., Van Zeben-van der A., Verloove-Vanhorick, T., Brand P., Ruys J. Hyperbilirubinemia in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 2 years of age: results of a national collaborative survey. *Pediatrics*, 1989. 83(6): p. 915-920.
155. Zhu P., Yuan H., Tan Z., Zhu G. Yi, Y. Development of transcutaneous jaundice predictor for the neonates. *Sheng wu yi xue Gong Cheng xue za zhi= Journal of Biomedical Engineering= Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi*, 2011. 28(3): p. 592-596.
156. Ünal S., Eker S., Kılıç G., Yılmaz A. Özaydın E. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*, 2008. 17(4): p. 223-9.
157. Günel M., 2007–2009 yılları arasında Dicle Üniversitesi Hastanesinde İndirekt hiperbilirubinemi tanısıyla izlenen yenidoğan hastaların değerlendirilmesi. *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi*, Diyarbakır, 2010.
158. Phuapradit W., Chaturachinda K., Auntlamai, S., Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaiher Thangphaet*, 1993. 76(8): p. 424-428.
159. İlhan T., Salihoğlu Ö., Demirelli Y., Hatipoğlu S. Yenidoğan ünitesine indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle yatan bebeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri ve ilişkili risk faktörleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2012. 3(1): p. 38-43.
160. Gale R., Seidman D., Dollberg S., Stevenson, D. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 1990. 10(1): p. 82-86.

161. Bircan İ., Canatan D., Ertuğ H., 140 yenidoğan bebeğin retrospektif değerlendirilmesi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi, 1984. 2: p. 109-118.
162. Osborn L., Reiff M., Bolus R., Jaundice in the full-term neonate. Pediatrics, 1984. 73(4): p. 520-525.
163. Frishberg Y., Zelicovic I., Merlob P., Reisner S. Hyperbilirubinemia and influencing factors in term infants. Israel journal of medical sciences, 1989. 25(1): p. 28-31.
164. Gartner L., Lee K., Keenan W., White N., Bryla D. Effect of phototherapy on albumin binding of bilirubin. Pediatrics, 1985. 75(2): p. 401-441.
165. Tuygun N., Tıraş Ü., Şıklar Z., Erdeve Ö., Tanyer G., Dallar Y. et al., Yenidoğan uzamış sarılığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı Orijinal Araştırma. Türk Pediatri Arşivi. 37(3).
166. Tan I., Salihoğlu Ö., Demirelli Y., Hatipoğlu S. Clinical and laboratory characteristics and associated risk factors of infants hospitalized in neonatal unit due to indirect hyperbilirubinemia. JCEI. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2012. 3(1): p. 38-43.
167. Haberal Ş., Özkan H., Oğuz A., Gülen H., Sarıgül F. Neonatal indirekt hiperbilirubinemili olguların retrospektif incelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 1996.
168. Kılıç İ., Ergin H., Çakaloz İ., Yenidoğan dönemi indirekt hiperbilirubinemi olgularımızın değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr, 2005. 14: p. 25.
169. Yiğit Ö., Sezgin B., Özgürhan G., Cambaz N. İndirekt hiperbilirubinemili olguların değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi, 2006. 2(2): p. 41-46.
170. Bolat F., Uslu S., Bülbül A., Cömert S., Güran Ö., Baş E., et al., Yenidoğan indirekt hiperbilirubinesinde ABO ve Rh uyumsuzluğunun karşılaştırılması. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 2010. 44(4): p. 156-61.
171. Vos G., Adhikari M., Coovadia H., A study of ABO incompatibility and neonatal jaundice in Black South African newborn infants. Transfusion, 1981. 21(6): p. 744-749.
172. Routray S., Behera R., Mallick B., Acharya D., Sahoo JP, Kanungo GN et al., The spectrum of hemolytic disease of the newborn: evaluating the etiology of unconjugated hyperbilirubinemia among neonates pertinent to immunohematological workup. Cureus, 2021. 13(8).
173. Asefa G., Gebrewahid T., Nuguse G., Gebremichael H., Birhane M., Zereabruk K., et al., Determinants of neonatal jaundice among neonates admitted to neonatal intensive care unit in Public General Hospitals of Central Zone, Tigray, Northern Ethiopia, 2019: a case-control study. BioMed Research International, 2020.
174. Olusanya B., Kaplan M., Hansen T., Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. The Lancet Child & Adolescent Health, 2018. 2(8): p. 610-620.
175. Slusher T., Zamora T., Appiah D., Stanke J., Strand U., Lee B., et al., Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. BMJ paediatrics open, 2017. 1(1).
176. Kuzniewicz M., Niki H., Walsh E., McCulloch C., Newman T. Hyperbilirubinemia, phototherapy, and childhood asthma. Pediatrics, 2018. 142(4).
177. Ku M., Sun H., Sheu J., Lee H., Yang S., Lue K. et al., Neonatal jaundice is a risk factor for childhood asthma: a retrospective cohort study. Pediatric allergy and immunology, 2012. 23(7): p. 623-628.
178. Lozada L., Nylund C., Gorman G., Hisle-Gorman E., Erdie-Lalena C., Luehn D., et al., Association of autism spectrum disorders with neonatal hyperbilirubinemia. Global Pediatric Health, 2015. 2: p. 2333794X15596518.

179. Maimburg R., Bech B., Vaeth M., Moller-Madsen B., Olsen J. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics*, 2010. 126(5): p. 872-878.
180. Yu Y., Choi J., Lee M., Kim K., Ryu H., Han H. et al., Maternal disease factors associated with neonatal jaundice: a case-control study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2022. 22(1): p. 1-12.
181. Diwan V., Vaughan V., Yang Y., Maternal smoking in relation to the incidence of early neonatal jaundice. *Gynecologic and obstetric investigation*, 1989. 27(1): p. 22-25.
182. Knudsen A., Maternal smoking and the bilirubin concentration in the first three days of life. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1991. 40(2): p. 123-127.
183. Linn S., Schoenbaum C., Monson R., Rosner B., Stubblefield P., Ryan K. et al., Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 1985. 75(4): p. 770-774.
184. Lee B., Le Ray I., Sun Y., Wikman A., Reilly M., Johansson S. et al., Haemolytic and nonhaemolytic neonatal jaundice have different risk factor profiles. *Acta Paediatrica*, 2016. 105(12): p. 1444-1450.
185. Kahveci M., Çeltik C., Acunaş B., Yenidoğan dönemindeki patolojik sarılıklı olguların değerlendirilmesi. *Sepsis*, 2004. 14(6): p. 215-219.
186. Kocabay K., Öncü T., Koç A., Güvenç H., Aygün D., Soylu F., et al., Elazığ'da yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etiolojisinin araştırılması ve prognoz. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1996. 10: p. 63-67.
187. Rijal P., Bichha RP., Pandit B., Lama L. Overview of neonatal hyperbilirubinemia at Nepal Medical College Teaching Hospital. *Nepal Medical College Journal: NM CJ*, 2011. 13(3): p. 205-207.
188. Hansen R., Gibson S., De paiva Alves E., Goddard M., MacLaren A., Karcher A., et al., Adaptive response of neonatal sepsis-derived Group B Streptococcus to bilirubin. *Scientific reports*, 2018. 8(1): p. 1-10.
189. Aynalem S. Hyperbilirubinemia in Preterm Infants Admitted to Neonatal Intensive Care Units in Ethiopia. *Global Pediatric Health*, 2020. 7: p.12-13
190. Kristinsdottir T., Kjartansson S., Hardardottir H., Jonsson T., Halldorsdottir A. Positive Coomb's test in newborns; causes and clinical consequences Summary of cases diagnosed in the Blood Bank in the years 2005 to 2012. *Laeknabladid*, 2016. 102(7-8): p. 326-331.
191. Engel R., Popelka G., Single breath CO measurements normalized to 5% CO₂ in Coombs' test positive neonates. *Physiological Measurement*, 2007. 28(9): p. 977.
192. Ebbesen F., Effect of exchange transfusion on serum reserve albumin for binding of bilirubin and index of serum bilirubin toxicity. *Acta Pædiatrica*, 1981. 70(5): p. 643-648.
193. Vodret S., Bortolussi G., Schreuder AB, Jašprová J., Vitek L., Verkade H., et al., Albumin administration prevents neurological damage and death in a mouse model of severe neonatal hyperbilirubinemia. *Scientific reports*, 2015. 5(1): p. 1-13.
194. Ardakani S., Dana V., Ziaee V., Ashtiani M. Djavid G., Alijani M. et al., Bilirubin/albumin ratio for predicting acute bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Iranian Journal of Pediatrics*, 2011. 21(1): p. 28.
195. Mishra A., Naidu C., Association of cord serum albumin with neonatal hyperbilirubinemia among term appropriate-for-gestational-age neonates. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2018. 5(4): p. 142-144.
196. Christensen R., Baer VL., Snow GL., Butler A., Istrup J. Association of neonatal red blood cell transfusion with increase in serum bilirubin. *Transfusion*, 2014. 54(12): p. 3068-3074.

197. Yao T., Stevenson, D., Advances in the diagnosis and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Clinics in perinatology*, 1995. 22(3): p. 741-758.
198. Pu XH., Li Q., Guo XQ, An T., Qiu M., Wang XQ. et al., Value of carboxyhemoglobin in the diagnosis of neonatal jaundice. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2006. 8(4): p. 291-294.
199. Bhutani V., Srinivas S., Castillo Cuadrado M., Aby J., Wong R., Stevenson D. et al., Identification of neonatal haemolysis: an approach to predischage management of neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Paediatrica*, 2016. 105(5): p. e189-e194.
200. Bailey D., Fuchs H., Hentschel R., Carboxyhemoglobin the forgotten parameter of neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of perinatal medicine*, 2017. 45(5): p. 613-617.
201. Karabulut B., Arcagok B., A neglected and promising predictor of severe hyperbilirubinemia due to hemolysis: carboxyhemoglobin. *Fetal and pediatric pathology*, 2020. 39(2): p. 124-131.
202. Guaran, R.L., J.H. Drew, and A.M. Watkins, Jaundice: clinical practice in 88,000 liveborn infants. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 1992. 32(3): p. 186-192.

