



**K.K.T.C.
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİDOĞAN SARILIĞININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
RİSK ETMENLERİ**

NUR POLATDEMİR ÇEVİK

BİYOKİMYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

LEFKOŞA 2013



**K.K.T.C.
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİDOĞAN SARILIĞININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
RİSK ETMENLERİ**

NUR POLATDEMİR ÇEVİK

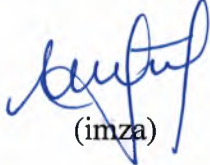
**BİYOKİMYA BÖLÜMÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
DR. EDA BECER**

LEFKOŞA 2013

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

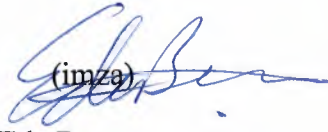
Bu çalışma jürimiz tarafından Biyokimya Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



(imza)

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Güldal Mehmetçik

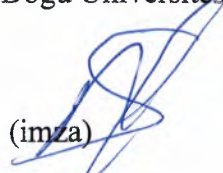
Yakın Doğu Üniversitesi



(imza)

Danışman: Dr. Eda Becer

Yakın Doğu Üniversitesi



(imza)

Üye: Prof. Dr. Nihal Selmayenli

Yakın Doğu Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Yakın Doğu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği' nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür ve Enstitü Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



(imza)

Prof. Dr. İhsan Çalış

Enstitü Müdürü

İTHAF

Eşim Ümit Çevik'e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yardımları için Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi doktorlarından Dr. Ayşegül Zenciroğlu'na ve uzman çocuk doktoru Betül Polatdemir'e, Hocalarım Prof. Dr. Güldal Mehmetçik ve Dr. Eda Becer' e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
İTHAF	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğan Sarılığı	3
2.2. Yenidoğan Sarılıklarında Tanı	4
2.3. Bilirubin Metabolizması	5
2.3.1. Bilirubin Sentezi	6
2.3.2. Bilirubinin Plazmada Taşınması	7
2.3.3. Bilirubinin Karaciğere Alımı	8
2.3.4. Bilirubinin Hepatik Konjugasyonu	9
2.3.5. Bilirubinin Enterohepatik Dolaşımı	9
2.4. Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi	11
2.5. Yenidoğan Sarılığının Etiyolojisi	12
2.5.1. Fizyolojik Yenidoğan Sarılığı.....	12
2.5.2. Patolojik sarılık	15
2.5.3. Anne Sütü Sarılığı.....	15
2.5.4. Prematürite	17
2.6. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi.....	17
2.6.1. Genetik, Etnik ve Ailesel Faktörler.....	17
2.7. Yenidoğanda Bilirubin Düzeyini Arttıran Risk Faktörleri	18
2.7.1. Bilirubin Yapımında Artış	18
2.7.2. Bilirubin Klirensinde Azalma	25

2.7.3. Konjuge Hiperbilirubinemi	27
2.7.4. Maternal ve Obstetrik Faktörler	27
2.7.4.1. Diyabet	27
2.7.4.2. Anne yaşı	28
2.7.4.3. Sigara	28
2.7.4.4. İlaçlar	28
2.7.4.5. Doğum şekli	28
2.7.5. Bebeğe Ait Faktörler	28
2.7.5.1. Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı	28
2.7.5.2. Cinsiyet	29
2.7.5.3. Yetersiz kalori alımı ve tartı kaybı	29
2.7.5.4. Mekonyum pasajı	29
2.7.5.5. Anne sütü alımı	29
2.7.5.6. Diğer nedenler	31
2.7.6. Çevresel Faktörler	31
2.7.6.1. Deniz seviyesinden yükseklik	31
2.7.6.2. Fenolik deterjanlar	31
2.7.6.3. İlaçlar	31
2.7.6.4. Diğer nedenler	31
2.8. Yenidoğan Sarılıklarında Tedavi	32
2.8.1. Fototerapi	32
2.8.1. Kan değişimi	34
2.8.2. Farmakolojik tedavi	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. İstatistik inceleme	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	43
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	55

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1. Yenidoğan fizyolojik sarılığının tanı kriterleri	12
Tablo 2-2. Gestasyon haftası ≥ 35 hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri.	14
Tablo 2-3. Patolojik sarılık kriterleri	15
Tablo 4-1. Hasta grubuna ait genel bilgiler	39
Tablo 4-2. Sarılığa neden olan etiyolojik nedenler	40
Tablo 4-3. Doğum şekli ve ortalama bilirubin değerleri arasındaki ilişki	40
Tablo 4-4. Beslenme şekli ve ortalama bilirubin değerleri arasındaki ilişki	41
Tablo 4-5. Hastalara ve sağlıklı bebeklere ait tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal verilerin sonuçları	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1.Kramer'in dermal zonlarına göre yaklaşık bilirubin değerleri.....	5
Şekil 2-2. Bilirubin metabolizması basamakları.....	6
Şekil 2-3. Hem'den biliverdin ve indirekt bilirubin oluşumu.....	7
Şekil 2-4. Bilirubinin enterohepatik dolaşımı.....	10

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

APA: Amerikan Pediatri Akademisi

G6PD: Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz

Hb: Hemoglobin

IVIg: İntravenöz immunglobulin

TKB: Transkutanöz bilirubini

TSB: Total serum bilirubini

UDPGT: Uridin Difosfat Glikuroniltransferaz

O₂: Oksijen molekülü

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

CO: Karbonmonoksit

ALT: Alanin amino transferaz

AST: Aspartat amino transferaz

TSH: Tiroid stimulating hormon(tiroid uyarıcı hormon)

FT3: Serbest triyodotirin

FT4: Serbest tiroksin

CRP: C reaktif protein

ÖZET

Çevik, NP. Yenidoğan Sarılığının Klinik Özellikleri ve Risk Etmenleri. Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Programı, Yüksek Lisans Tezi, Lefkoşa, 2013.

Hiperbilirubinemi, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan ve tedavi edilmesi gereken sorunlardan biridir. Yenidoğan sarılığı sağlıklı term bebeklerin 60%'ında, prematüre bebeklerin ise hemen hemen tümünde görülmektedir. Sağlıklı term ve prematüre yenidoğan bebeklerde bilirubin konsantrasyonunun yükselmesine bağlı olarak sarılık gelişmektedir. Bu çalışmada hemolitik olmayan hiperbilirübinemili sağlıklı yenidoğanların klinik özelliklerinin belirlenmesi ve hiperbilirubinemi açısından risk etmenlerinin saptanması amaçlanmıştır. Bu kapsamda 35 yenidoğan sarılığı hastası ve 35 sağlıklı bebek içeren çalışma grubu oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan her denneğin doğum ağırlığı, anne yaşı, hiperbilirubineminin başlama zamanı, tedavi öyküsü, bebeğin beslenme ve doğum şekli hakkında bilgileri alınmıştır. Total, direkt ve indirekt serum bilirubin, hemoglobin, retikülosit, serbest T3 ve T4 seviyeleri ölçülmüştür. Bebeğin ve annenin kan grubu belirlenmiştir. Çalışmaya katılan yenidoğan sarılığı hastası bebeklerin 22'si erkek, 13'ü kızdır. Bebeklerin gestasyonel yaşları 37.81 ± 2.30 ve doğum ağırlıkları ise 3233.46 ± 447.80 gramdır. Çalışmaya katılan bebeklerin hiçbiri için kan değişimi tedavi yöntemi kullanılması gerekmemiştir. Çalışma sonucuna göre doğum şeklinin hiperbilirubinemi gelişmesi üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir, ancak bebeğin beslenme şeklinin sarılık gelişmesi üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak beslenme şekli yüksek bilirubin değeri gelişimi için anlamlı bir risk etmeni olarak bulunmuştur. Yenidoğan sarılığının temel nedenleri ve etkilerinin daha kapsamlı anlaşılabilmesi için daha geniş popülasyonlarda geliştirilmiş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

ABSTRACT

Çevik, NP. Clinical Characteristics and Risk Factors of Newborns with Hyperbilirubinemia. Near East University, Institute of Health Science, Biochemistry, Master Thesis, Nicosia, 2013.

Hyperbilirubinemia is the most common condition requiring evaluation and treatment in newborns. The clinical manifestation of hyperbilirubinemia—jaundice—occurs in 60% of normal newborns and nearly all preterm infants. Term and preterm newborns develop jaundice due to elevation of bilirubin concentration during their first week. The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics of newborns with nonhemolytic hiperbilirubinemia and identify the risk factors for hiperbilirubinemia. The study group consisted of 35 newborns with hyperbilirubinemia and 35 healthy newborns. History including birth weight, mother's age, the onset time of hyperbilirubinemia, history of feeding, history of treatment and method of delivery were taken for all subjects. Total, direct and indirect serum bilirubin, blood group of the mother and baby, hemoglobin, reticulocyte count, free T3, free T4 and TSH assay were done in all cases. The gender, mean gestational age and mean birth weight of the infants were 33 male, 12 female; 37.81 ± 2.30 weeks and 3233.46 ± 447.80 g, respectively. None of the babies required exchange transfusion. Our study showed that the method of delivery was not associated with the development of significant hyperbilirubinemia but the history of feeding were associated with high bilirubin level in study group. In conclusion, this study confirms that history of feeding have been associated with an increased risk of hyperbilirubinemia. Further detailed studies based on greater populations are needed in order to confirm these relations which will help us improve our knowledge about the newborn hyperbilirubinemia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık, hemoglobinin yapısında bulunan hem molekülünün yıkım ürünü olarak oluşan ve dolaşımdan karaciğer tarafından atılan bilirubinin plazma düzeyinin, cilt ve sklerayı sarıya boyayacak kadar yükselmesi olarak tanımlanmaktadır. Sarılık, yenidoğanda en sık görülen klinik bulgulardan biridir (Oran ve diğerleri, 1995; Suskan E. ve diğerleri, 1986). Yenidoğan döneminde sarılık ile çok sık karşılaşmakta, genellikle tedavi gerektirmeden kendiliğinden gerilemektedir. Sağlıklı term bebeklerin %50-70'inde sarılık görülürken, bu oran preterm bebeklerde % 80'lere çıkmaktadır (Maisels M.J. ve diğerleri, 1998; Madam A. ve diğerleri, 2005).

Hiperbilirubinemi, ölümler ve ciddi sekellere neden olabilmektedir. Erken tanınıp tedavi edildiği zaman ise bu sekeller engellenebilir. Bundan dolayı sarılık, uzun yıllar olduğu gibi günümüzde de önemini korumaktadır. Yüksek bilirubin seviyelerinin erken tanı ve tedavisinin yapılmadığı durumlarda bilirubin ensefalopatisinin (kernikterus) gelişmesi tüm çocuk hekimlerini korkutmaktadır. Dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında ilk sırada Amerika Birleşik Devletleri (%27), ikinci sırada Singapur (%19) ve üçüncü sırada Türkiye'nin (%16) bulunması ülkemizde yenidoğan sarılığı üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir (Ip S. ve diğerleri, 2004).

Bilirubin toksitesinin, ne zaman başladığı, hangi aşamada geri dönüşlü olduğu ya da hangi koşullarda kalıcı bozukluklara yol açtığı, bunun coğrafik, etnik ve genetik temelleri tam olarak bilinmediği için tedavi protokollerinin sağlam bilimsel verilere dayandırılması güç olmaktadır. Bu nedenle epidemiyolojik, sosyolojik ve sağlık hizmetini dağıtmadaki ülkeler arası farklılıkları yeterli yansıtmamasından dolayı bazı hastaların anlamlı riske maruz kalmasına yol açacağından, tek bir tedavi rehberinin tüm ülkelere uygulanmasına karşı çıkılmaktadırlar. Değişik coğrafi bölgelerden yapılacak çalışmaların tedavileri yönlendireceği, düşünülmektedir (Mac Mahon J.R., 1998).

Çalışma kapsamında doğumdan itibaren izlenen yenidoğanlar ile sonradan indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yenidoğan ünitesinde yatırılarak tedavi edilen

bebeklerin sarılık nedenleri ve sarılık gelişimindeki risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Çalışmanın amacı

Çalışma, Türkiye'de doğan bebeklerin sarılık gelişimindeki risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmanın amacı, bebeklerin sarılık gelişimindeki risk faktörlerini belirlemek ve bu risk faktörlerinin sarılık gelişimine etkisini araştırmaktır. Çalışmanın amacı, bebeklerin sarılık gelişimindeki risk faktörlerini belirlemek ve bu risk faktörlerinin sarılık gelişimine etkisini araştırmaktır.

Yenidoğan sarılık, doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde bebeklerin serum bilirubin düzeylerinin yükselmesiyle ortaya çıkar. Yüksek bilirubin düzeyleri, beyin hasarına ve diğer komplikasyonlara neden olabilir. Sarılık, genellikle doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde bebeklerin serum bilirubin düzeylerinin yükselmesiyle ortaya çıkar. Yüksek bilirubin düzeyleri, beyin hasarına ve diğer komplikasyonlara neden olabilir. Sarılık, genellikle doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde bebeklerin serum bilirubin düzeylerinin yükselmesiyle ortaya çıkar. Yüksek bilirubin düzeyleri, beyin hasarına ve diğer komplikasyonlara neden olabilir.

Sarılık, doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde bebeklerin serum bilirubin düzeylerinin yükselmesiyle ortaya çıkar. Yüksek bilirubin düzeyleri, beyin hasarına ve diğer komplikasyonlara neden olabilir. Sarılık, genellikle doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde bebeklerin serum bilirubin düzeylerinin yükselmesiyle ortaya çıkar. Yüksek bilirubin düzeyleri, beyin hasarına ve diğer komplikasyonlara neden olabilir. Sarılık, genellikle doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde bebeklerin serum bilirubin düzeylerinin yükselmesiyle ortaya çıkar. Yüksek bilirubin düzeyleri, beyin hasarına ve diğer komplikasyonlara neden olabilir.

Sarılık, doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde bebeklerin serum bilirubin düzeylerinin yükselmesiyle ortaya çıkar. Yüksek bilirubin düzeyleri, beyin hasarına ve diğer komplikasyonlara neden olabilir. Sarılık, genellikle doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde bebeklerin serum bilirubin düzeylerinin yükselmesiyle ortaya çıkar. Yüksek bilirubin düzeyleri, beyin hasarına ve diğer komplikasyonlara neden olabilir. Sarılık, genellikle doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde bebeklerin serum bilirubin düzeylerinin yükselmesiyle ortaya çıkar. Yüksek bilirubin düzeyleri, beyin hasarına ve diğer komplikasyonlara neden olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Sarılığı

Sarılık, hemoglobinin yapısında bulunan hem molekülünün yıkım ürünü olan bilirubinin, erişkin serumunda 2 mg/dl, yenidoğanda 5-7 mg /dl'nin (damarsal dağılım özelliği nedeniyle) üzerine çıkıp, cilt ve skleranın sarıya boyaması ile oluşur (Berhrman R.E., 2000).

Yenidoğan sarılığı sadece yeni doğan bebeklerde görülen, kandaki safra boyası olan bilirubin maddesinin vücutta birikimine bağlı olarak derinin ve mukoza denilen vücut içi derisinin sarıya boyanmasıdır. Sağlıklı ve zamanında doğmuş bebeklerin % 60'ında, erken doğan bebeklerin ise % 80'inde sarılık görülür (Berhrman R.E, 2000). Yenidoğan sarılıkları, bilirubinin cinsine göre indirekt hiperbilirubinemi (konjuge olmamış bilirubin) ve direkt hiperbilirubinemi (konjuge olmuş bilirubin) olarak ikiye ayrılır. Yenidoğanda en sık görülen tip indirekt hiperbilirubinemidir.

Embriyonal dönemde bebeğin eritrosit yapısı farklıdır. Yenidoğan döneminde ise bebeğin, anne kanındakilerden daha farklı yapıda eritrositlere ihtiyacı vardır. Bu nedenle doğar doğmaz bebeğin kanındaki eritrositleri hızla yıkılmaya başlar ve yerine yeni eritrositler yapılmaktadır. Ancak bu yıkılan alyuvarlardan bol miktarda sarılık maddesi yani bilirubin üretilmektedir. Normalde bilirubin karaciğerde işlenerek vücuttan atılacak hale getirilmektedir. Fakat bu fazla üretilen bilirubin bebeğin karaciğer kapasitesini aştığı için bebeğin kanında ve dokularında birikmeye başlar, bebeğin cildini ve dokularını sarı renge boyayarak yenidoğan sarılığına yol açar (Gartner LM., 1994; Maisels MJ, 1988).

İndirekt hiperbilirubinemi eğer ilk 24 saatte ya da 3 günden sonra ortaya çıkarsa, 5 mg/dl/gün'den daha hızlı yükselirse, term bebekte 12 mg/dl'yi, preterm bebekte 15 mg/dl'yi asarsa, 10-14 günden daha uzun sürerse ve herhangi bir zamanda direkt bilirubin düzeyi >2 mg/dl tespit edilirse sarılık sebebi araştırılmalıdır. Bunun yanı sıra ailede hemolitik hastalık hikâyesi, hepatomegali, splenomegali, fototerapi başarısızlığı, kusma, letarji, zayıf emme, aşırı tartı kaybı, apne, bradikardi, tiz sesli ağlama, anormal

vital bulgu, akolik gaita, idrarda bilirubin ya da kernikterus bulguları varsa yine nonfizyolojik bir sarılık düşünülmelidir (Stoll B.J. ve diğerleri, 2003).

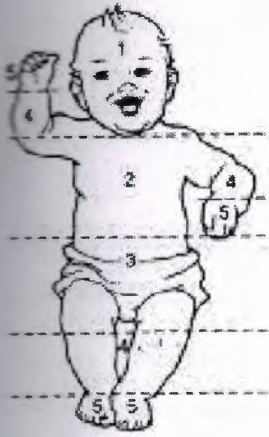
2.2. Yenidoğan Sarılıklarında Tanı

Yenidoğan sarılığı genellikle doğumdan birkaç gün sonra görülüp, 8-10 gün içinde kaybolur ve kaybolması en son göz aklarında olur. Erken doğan bebeklerde sarılık görülme sıklığı ve hastalığın şiddeti daha fazladır ve 4-5 günde belli olur. Bilirubin maddesi önce göz akında, sonra da deride birikir ve gözlerle deri sarımsı bir renk alır. Göz akındaki sarımsı renk yüzden başlayarak gövdeye, ayaklara ve ellere doğru yayılır. Geçici bir hastalık olan yenidoğan sarılığı yüksek bilirubin düzeyleri sebebiyle kalıcı zihinsel hasara neden olabilir, bu nedenle ihmal edilmemelidir (Melton K. ve arkadaşları, 1999).

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

Muayenede sarılık düzeyi inspeksiyonla ve parmakla bastırılınca ortaya çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılır. Transkutanöz bilirubinometreler de aynı amaçla kullanılabilir. Ancak fototerapi veya kan değişimi kararı vermek için, serumda bilirubin tayini yapılmalıdır (Şekil 4).

Bilirubin üretimiyle CO üretimi arasında bire bir ilişki bulunduğu için, total bilirubin üretiminin incelenmesine, COHb, akciğerden CO atılımı ve end-tidal CO düzeyi ile bakılabilir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada bilirubin üretimi indeksli olarak end-tidal CO ölçümünün hemoliz olup olmadığı ve ciddi hiperbilirubinemi gelişip gelişmeyeceğini tahminde yüksek prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (American Academy of Pediatrics, 2004).



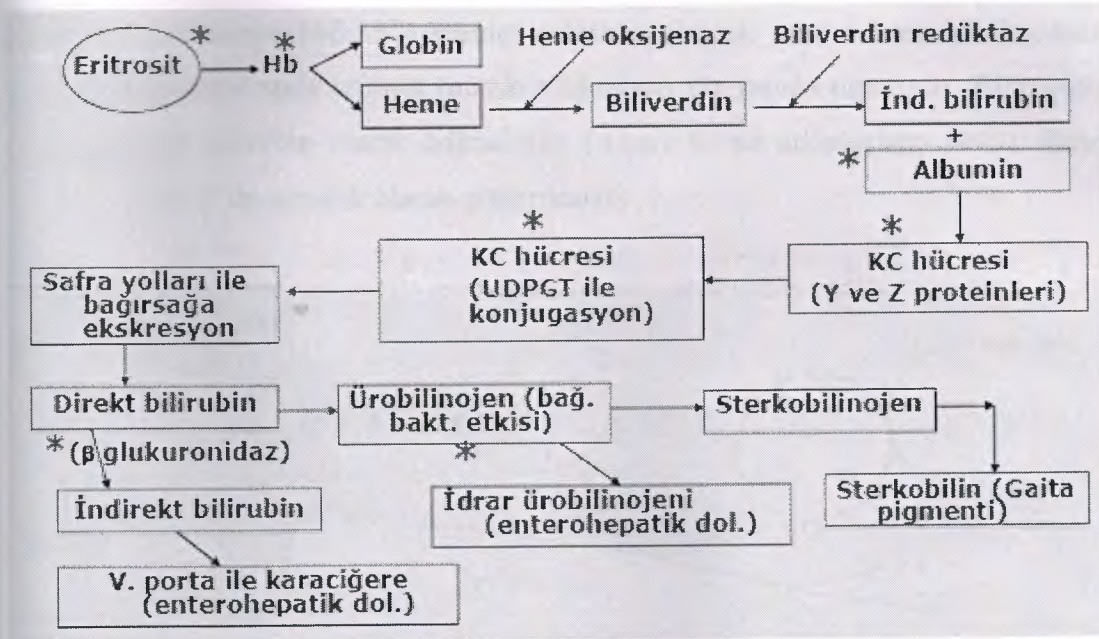
Dermal zon	ortalama $\pm$ SD (mg/dl)	ortalama $\pm$ SD (μ mol/l)
1	5.9 ± 0.3	101 ± 5
2	8.9 ± 1.7	152 ± 29
3	11.8 ± 1.8	201 ± 31
4	15.0 ± 1.7	257 ± 29
5	>15.0	>257

Şekil 2-1.Kramer'in dermal zonlarına göre yaklaşık bilirubin değerleri

2.3. Bilirubin Metabolizması

Bilirubin metabolizmasındaki ana basamaklar (Şekil1) ;

1. Bilirubin sentezi
2. Bilirubinin plazmada taşınması
3. Bilirubinin karaciğere alımı
4. Bilirubinin hepatik konjugasyon
5. Bilirubinin safraya atılması
6. Bilirubinin barsaktan geri emilmesidir.



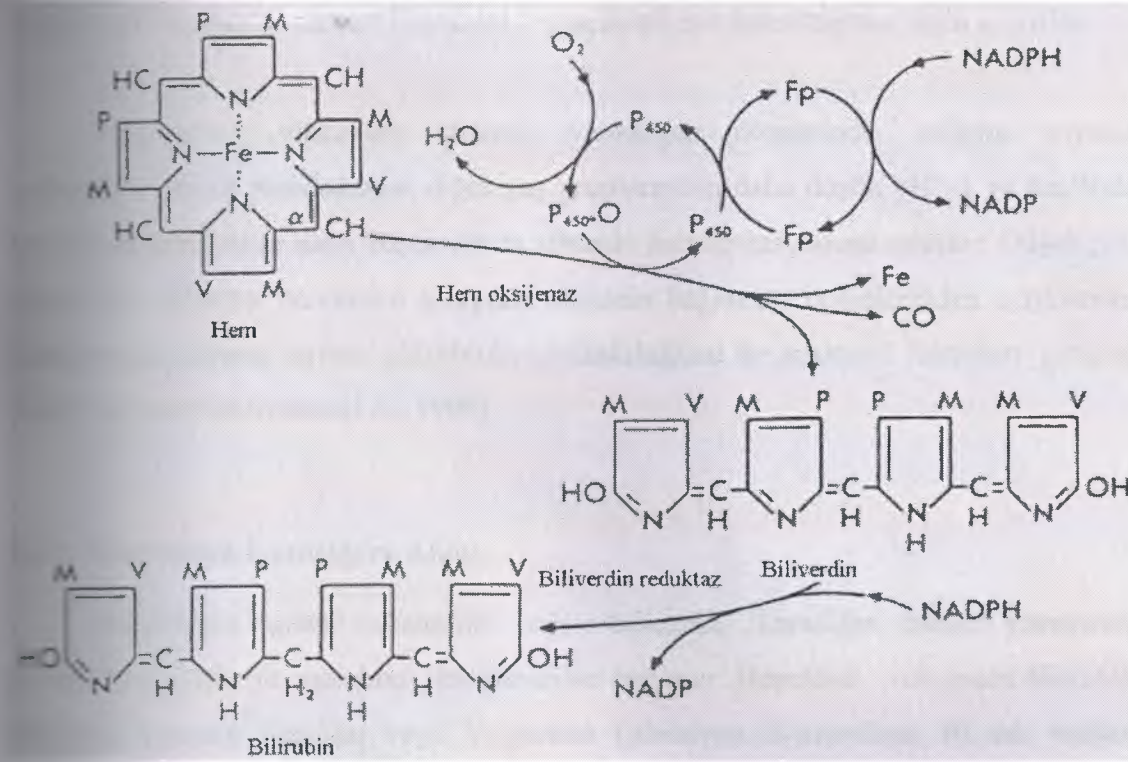
Şekil 2-2. Bilirubin metabolizması basamakları.

2.3.1. Bilirubin Sentezi

Bilirubinün %80-90'ı fetal eritrositlerin hemolizi sonucunda hemoglobinin parçalanmasıyla açığa çıkan hem (demir-protoporfirin IX)'den meydana gelir. Hem; myoglobin, katalaz, peroksidaz, nitrik oksit sentetaz, mitokondria ve mikrozomalsitokromlar gibi birçok hemoproteinin yapısında bulunan bir protoporfirin halkasıdır. Bir gram hemoglobinin yıkımından 35 mg bilirubin oluşur. Hemoglobinin dışında hem içeren diğer hemoproteinlerden de bir miktar bilirubin meydana gelmektedir (Özalp İ.,1995; Alpay F.,2004).

Retikuloendotelial hücreler tarafından eritrositlerin parçalanması sonucunda ortaya çıkan hemoglobin, hem ve globin şeklinde katabolize edilir. Globin yıkılarak aminoasit havuzuna katılmaktadır. Hem ise bir dizi enzimatik reaksiyona uğramaktadır. İlk olarak hem oksijenaz enzim tarafından biliverdine oksitlenmektedir. Hem oksijenaz, karaciğer, dalak ve makrofajlarda bulunur. Bu olay sırasında ortamda oksijen (O_2) ve nikotin adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaza (NADPH) gereksinim vardır. Mikrozomal enzim sisteminin katalize ettiği bir dizi oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sonucu karbon monoksit (CO) ve demir (Fe) açığa çıkar. İkinci aşamada biliverdin redüktaz enzimi ile biliverdinden bilirubin meydana gelir. Oluşan bilirubin

İzomerliği, tamamının (4Z,15Z) izomer şeklinde olması, yani intramoleküler hidrojen bağları nedeniyle suda erimesi mümkün olmayan bir yapıda olmasıdır. Bilirubin bu tür indirekt bilirubin olarak adlandırılır (Alpay F. ve arkadaşları, 1995). Bilirubin sentezi Şekil 2' de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2-3. Hem'den biliverdin ve indirekt bilirubin oluşumu

2.3.2. Bilirubinün Plazmada Taşınması

Hem yıkımının ilk basamağının tamamlanması ile retikuloendotelial sistem veya hepatik parankim hücrelerinde oluşan bilirubin oluşmaktadır. Bağlı olmayan bilirubin serumda taşınmaz ve karaciğer ya da böbrek tarafından atılamaz. Bilirubin zayıf asidik olduğu ve suda çözünemediği için safraya atılmadan önce konjuge edilmesi gerekir. İndirekt bilirubin, plazma albumini veya hepatik ligandin gibi proteinlere bağlandığında plazma gibi su içeren solüsyonlarda taşınabilir hale gelir (McMahon JR ve diğerleri, 1998). Her bir albumin molekülü iki bilirubin molekülü bağlayabilir. Teorik olarak 1g albuminin bağlama kapasitesi 8,5 mg bilirubindir (Çoban A., 2002).

Term bir yenidoğanın normal serum albumin konsantrasyon sınırları içinde (3,5-5,0) maksimum 25-30 mg/dl konsantrasyonundaki bilirubini taşıyacak bağlanma bölgesi vardır (Ostrea E.M. ve arkadaşları, 1988). Albumin ile bağlanmayı etkileyen pH düşüklüğü, uzun zincirli yağ asitleri, safra asitleri, bazı antibiyotikler (penisilin, oksasilin, sefalotin gibi), analjezikler, antienflematuarlar, diüretikler (furosemid) ve heparin gibi maddeler serbest bilirubini artıracakları için kernikterus riskini artırır.

Albuminin, bilirubine afinitesi yenidoğan döneminde, erişkine kıyasla azalmıştır. Çünkü yenidoğanlar diğer yaş gruplarından daha düşük pH'ya ve özellikle hayatın ilk günlerinde daha düşük serum albumin konsantrasyonuna sahiptir. Düşük pH, bilirubinin dokulara hareketini artırarak, albumin bağlanma bölgelerinden ayrılmasını kolaylaştırır. Ayrıca serbest bilirubinin çözünürlüğünü de azaltarak hücrelere girişine olanak sağlar (Notoronianni L., 1990).

2.3.3. Bilirubinin Karaciğere Alımı

Karaciğere gelen albumine bağlı bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Hepatosit içine geçen bilirubin sitozolde bulunan ligandin veya Y protein (glutasyon S-transferaz B) adı verilen reseptöre bağlanarak düz endoplasmik retikuluma taşınır. Hepatosit içindeki bir diğer reseptör olan Z proteininin (yağ asidi bağlayıcı protein) bilirubin afinitesi zayıftır. Bilirubinin bu sitozolik proteinlere bağlanması bilirubinin hücre dışına geri çıkışını önler. Bilirubinin safra içerisine salgılanması ve vücuttan atılımı için daha suda çözünür hale gelmesi gerekmektedir. Düz endoplasmik retikuluma gelen bilirubin IX α (ZZ) 'uridildifosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi' yardımıyla suda eriyen iki glukuronil grubunun bilirubinin bir veya her iki propiyonik ucuna eklenmesi ile mono ve diglukuronid şekline dönüşür. Enzim eşliğinde meydana gelen bu glukuronidasyon vücuttaki en önemli detoksifikasyon mekanizmalarından biridir.

Yenidoğanda UDPGT düzeyleri düşüktür, ancak doğumdan sonra bütün bebeklerde enzimin aktivitesi hızlı bir şekilde artar ve 1-2 hafta içinde erişkin düzeye ulaşmaktadır.

2.3.4. Bilirubin Hepatik Konjugasyonu

Konjuge olmamış bilirubin, apolar bir molekül olup pH 7.4'te çözünmez durumdadır. Düz endoplazmik retikuluma giren bilirubin üridil difosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi yardımıyla suda eriyen iki glukuronil grubunun eklenmesiyle mono ve diglukuronid şekline dönüşmektedir. Bilirubin UDPGT aktivitesini dolayısıyla kendi konjugasyonunu indüklediği kabul edilmektedir (Maisels M.J. ve arkadaşları, 1999). Bilirubin atılımının %90'ını glukuronidle konjugasyon oluşturur. Kalan bilirubin ise glukoz, ksiloz, taurin gibi başka maddelerle konjuge olarak veya oksidasyon, hidroksilasyon veya redüksiyon reaksiyonlarına girerek suda erir hale gelir ve atılır.

Konjuge edilen bilirubin kanaliküler membrandan bir taşıyıcı yardımıyla safra içine atılır. Enerji gerektiren bu işlem sonunda safra kanalındaki bilirubin konsantrasyonu, hepatosit içindekinin 100 katına kadar ulaşır. Bu aşama bilirubin metabolizmasının hız belirleyici basamağıdır (Dağoğlu T., 2007).

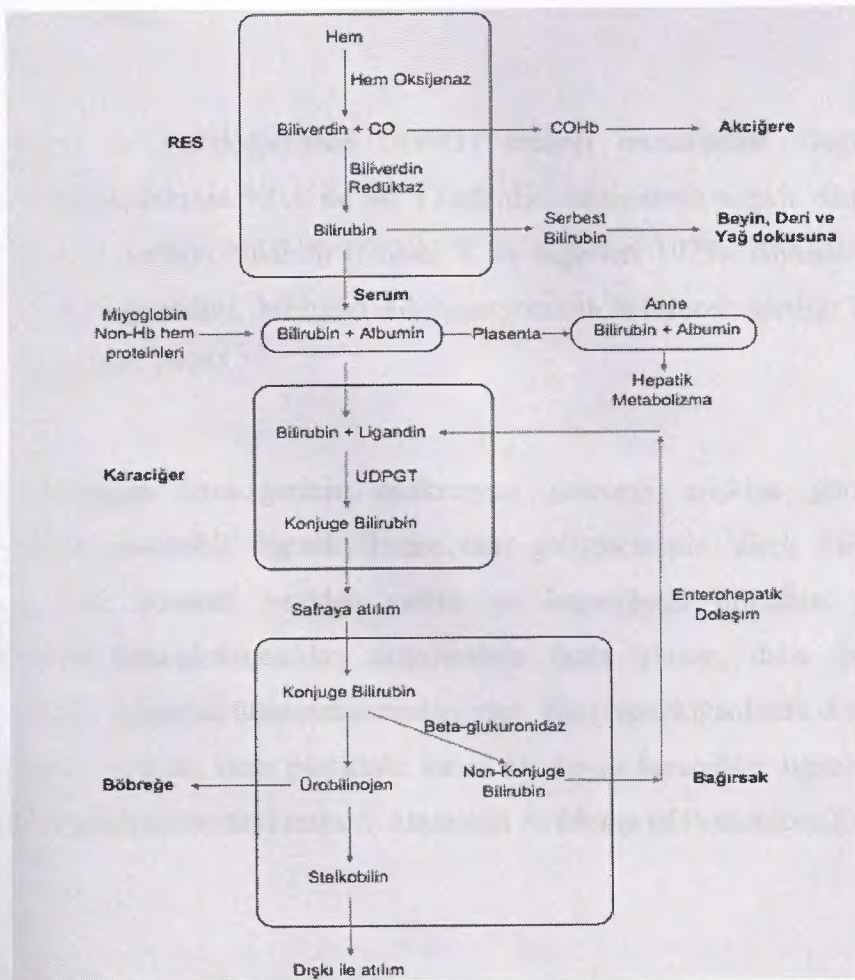
Magnezyum, kalsiyum gibi katyonlar, fenobarbital, klofibrat, etanol ve ksenobiyotiklerin yanı sıra cinsiyet hormonları, glukagon, sekretin, tiroksin ve kortizol gibi hormonlar UDPGT aktivitesini etkilemektedir (Özalp İ., 1995). Yenidoğanda, özellikle prematüre yenidoğanlarda UDPGT aktivitesinin azlığı nedeniyle konjugasyon işlevi yetersiz olabilir, erişkin düzeyine ancak 4-8 haftada artarak ulaşır. Doğumdan sonraki ilk 48 saatte meydana gelen konjuge bilirubin tamamı monoglukuronid şeklindedir. Ancak 3. günden itibaren diglukuronidler ön plana çıkmaktadır. Yaşamın ilk günlerinde konjuge bilirubin, total bilirubin %12'sinden azdır. Yenidoğan bebekte total bilirubin düzeylerinin yüksek olması nedeniyle konjuge bilirubin düzeyi de erişkine göre yüksektir.

2.3.5. Bilirubin Enterohepatik Dolaşımı

Karaciğerden safra kanalları vasıtasıyla ince bağırsağa atılan bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronid, stabil olmayan, suda çözünme özelliğindeki moleküllerdir. Kolayca nonkonjuge şekle hidrolize olabilirler. Beta-glukuronidaz; konjuge bilirubini nonenzimatik olarak hidrolize ederek, oluşan

nonkonjuge bilirubinin portal dolaşımla tekrar karaciğere dönmesine neden olur. Bu enzim yenidoğanlarda başlangıçta mukozal bir enzim olarak, daha ileriki dönemlerde ise bakterilerce oluşturulur. Diğer taraftan yenidoğan distal bağırsak kesimlerindeki bakteriler aracılığıyla bilirubin ürobilinoidlere dönüşür. Kalın bağırsağa ulaşan ürobilinojen, bağırsak bakterileri tarafından sterkobilinojene dönüştürülerek dışkı ile atılırken, bir kısmı ise kolondan geri emilerek genel dolaşıma geçer ve idrarla atılır (Şekil 3).

Enterohepatik dolaşımı arttıran faktörler arasında; barsak motilitesinin az olması, içinde bol bilirubin bulunan mekonyum pasajının gecikmesi ve bilirubini, ürobilinojene çevirecek barsak bakterilerinin bulunmaması yer almaktadır (Dağoğlu T. ve diğerleri, 2007).



Şekil 2-4. Bilirubinin enterohepatik dolaşımı

2.4. Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi

Yenidoğanda bilirubin metabolizmasının erişkinden farklı özelliklerinin olması ve bazı fizyolojik mekanizmaların sonucu olarak yenidoğanda hiperbilirubinemiye artmış eğilim vardır.

Yaşam süresi kısa olan (45-90 gün) fazla miktarlardaki eritrositlerin parçalanması sonucunda, erişkin üretiminin en az iki katı kadar bilirubin yapımı başlar (8-10 mg/kg/gün) (Gollan J.L. ve diğerleri, 1985). Yenidoğanda konjuge olmamış bilirubinin serum albüminine bağlanma oranı ve transport kapasitesi daha düşüktür (American Academy of Pediatrics, 2004). İndirek bilirubinin karaciğer hücresi tarafından alınması için gerekli olan proteinlerden Y proteini (ligandin) henüz tam gelişmemiştir. Ancak yaşamın ikinci haftasında erişkin düzeyine ulaşır (Bhutani V.K. ve diğerleri, 1996).

Fetus ve yenidoğanlarda UDPGT enzimi immatürdür. Doğumda UDPGT aktivitesi erişkindekinin %0.1 ile %1'i kadardır. Aktivitenin erişkin düzeyine ulaşması postnatal 6-14. haftayı bulabilir (Onishi S. ve diğerleri 1979). Anneden bebeğe geçen östrojen ve pregnandiol, bilirubin konjugasyonunu önleyerek sarılığı artırır (Bhutani V.K. ve diğerleri, 1996).

Yenidoğan karaciğerinin ekskresyon yeteneği erişkine göre daha azdır. Yenidoğanda anaerobik barsak florası tam gelişmemiştir, direk bilirubin konjuge olmamış hale dönerek yeniden emilir ve karaciğerin bilirubin yükünü artırır. Yenidoğanda beta-glukuronidaz aktivitesinin fazla olması, daha fazla bilirubinin enterohepatik dolaşıma dönmesine neden olur. Bazı yenidoğanlarda duktus venozusun açık kalması halinde, vena portadaki kanın bir kısmı karaciğere uğramadan dolaşıma geçerek hiperbilirubinemiye artırır (American Academy of Pediatrics, 2004).

2.5. Yenidoğan Sarılığının Etiyolojisi

2.5.1. Fizyolojik Yenidoğan Sarılığı

Doğumda kordon kanında bilirubin düzeyi 1-3 mg/dl olup 2-4. günde 5-6 mg/dl'ye yükselir ve 5-7. günde 2-3 mg/dl'ye iner. Bilirubin artış hızı günde 5 mg/dl'den azdır. Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan bu geçici hiperbilirubinemi fizyolojik bir durumdur. Fizyolojik sarılıkta bilirubin değerinin ulaşabileceği en yüksek değer 12,9 mg/dl kabul edilmektedir. Prematürlerde pik değere ulaşma daha geç (5-7.günlerde), kaybolma süresi daha uzun ve en yüksek pik değeri de 15 mg/dl'dir (Mac Mahon JR ve diğerleri,1998; Piazza AJ. Ve diğerleri,2007). Term yenidoğanların yaklaşık %50'sinde klinik sarılık mevcuttur. Prematürlerde bu oran daha yüksektir. Sarılığın devam süresi termelerde 7-14 gün, pretermelerde 2-3 haftadır. Fizyolojik yenidoğan sarılık kriterleri Tablo 1'de görülmektedir. (Can G. ve diğerleri, 2002).

Klasik olarak yenidoğan indirekt hiperbilirubinemisi bilirubin konjugasyonundaki yetmezliğe bağlıdır. Fetal ve neonatal karaciğerde glukuronil transferaz enzim aktivitesi düşük düzeylerde bulunur (Alpay F. ve diğerleri, 2004; Cashore WJ., 1994). Glukuronil transferaz aktivitesinin inhibisyonunda çeşitli faktörlerin rolü (örneğin anneden geçen steroidlerin) olduğu düşünülmektedir.

Tablo 2-1.Yenidoğan fizyolojik sarılığının tanı kriterleri

-
- 1- Sarılığın ilk 24-36. saatten sonra başlaması,
 - 2- Serum total bilirubin seviyesinin artış hızının 5 mg/dL/gün'den az olması,
 - 3- Serum total bilirubin seviyesinin term infantlarda 12 mg/dL'yi, prematürelerde 15 mg/dL'yi geçmemesi,
 - 4- Serum direkt bilirubin seviyesinin < 2 mg/dL olması,
 - 5- Sarılığın term bebeklerde 1 haftadan az, prematüre bebeklerde 10-14 günden az sürmesidir (Madam A. ve diğerleri, 2005; Stoll BJ. ve diğerleri, 2004).
-

Serum bilirubin düzeylerini etkileyen etnik, genetik, nutrisyonel ve çevresel pek çok faktör nedeniyle sarılık konusunda çok sayıda çalışma yapılmasına karşın, term ve terme yakın doğan bebeklerdeki normal bilirubin düzeyi konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Ayrıca laboratuvar ölçümleri arası farklılıklar da değişkenliğe yol açan

bir diğer faktördür. Yapılan araştırmalarda bilinen risk faktörü olmayan yenidoğanların %95'inde TSB düzeyinin 12.9 mg/dL'yi geçmediği gösterilmekle birlikte daha sonraki çalışmalarda değişik toplumlarda 17-18 mg/dL'ye ulaşan bilirubin değerlerinin normal kabul edilebileceği bildirilmiştir (Araujo K. ve diğerleri, 2004).

Umbilikal kord kanındaki indirekt bilirubin miktarı normal koşullarda 1-3 mg/dL'dir ve doğumdan sonra kan bilirubin düzeyi günde 5 mg/dL'den daha düşük bir hızla artmaya başlar. Böylece 2-3. günde gözle görülebilen sarılık oluşur. Yükselen indirekt bilirubin 2-4. günlerde 5-6 mg/dL seviyesinde zirve yapar. Sonra giderek düşmeye başlayarak 5-7. günlerde 2 mg/dL'nin altına düşer. Bu geçici durum fizyolojik yenidoğan sarılığı olarak adlandırılır. Preterm doğanlarda biraz daha yavaş artarak daha uzun süren ve daha yüksek düzeylere ulaşan sarılık görülmektedir (Madan A. ve diğerleri, 2005).

Bilirubin düzeyi, risk faktörü bulunmayan bebeklerde nadiren 12 mg/dL üzerine çıkar. Ciddi hiperbilirubinemisi olan yenidoğanların %60'ında ailede sarılık hikayesi, 25'ten yüksek anne yaşı, sefal hematoma varlığı, Asya kökenli olma ve anne sütüyle beslenme gibi risk faktörlerinden biri belirlenmiştir (LI Wei-zhong ve diğerleri, 2004).

Gebelik haftası 35 ve daha büyük olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından Amerikan Pediatri Akademisi 2004 yılında klinik uygulama kılavuzunda major, minör ve azalmış risk grubu olarak tanımlanan risk faktörleri yayınlamıştır (Tablo 2) (Fernandes A. ve diğerleri, 2006).

Tablo 2-2. Gestasyon haftası ≥ 35 hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri.

Majör risk faktörleri

Taburculuk öncesi TSB/TKB* düzeyinin yüksek riskli zonda olması
 İlk 24 saatte sarılık görülmesi
 Gestasyonel yaşı 35-36 hafta arası olması
 Fototerapi almış sarılıklı kardeş öyküsü
 Anne sütüyle beslenme (özellikle yetersiz beslenme)
 Doğu Asya, Akdeniz, Amerikan yerli ırkı
 Sefal hematoma ya da belirgin ezik
 Kan grubu uyumsuzluğu bulunması

Minör risk faktörleri

Taburculuk öncesi TSB/TKB* düzeyinin yüksek orta-risk zonunda bulunması
 Gestasyonel yaşı 37-38 hafta arası olması
 Taburculuk öncesi sarılık gözlenmesi
 Sarılıklı kardeş öyküsü
 Diyabetik anne çocuğu ya da makrozomik infant
 Anne yaşının ≥ 25 olması
 Erkek cinsiyet

Azalmış risk grupları

TSB/TKB düzeyinin düşük risk zonunda olması
 Gestasyonel yaşı ≥ 41 hafta olması
 Formül süt ile beslenme
 Siyah ırk
 Hastaneden 72 saatten sonra taburcu olması

*TSB: total serum bilirubini, TKB: transkutanöz bilirubin

2.5.2. Patolojik sarılık

Fizyolojik sarılık ve anne sütü sarılığı dışındaki tüm nedenler patolojik sarılık olarak adlandırılmaktadır. Yenidoğan bebeklerde patolojik sarılık bilirubinin aşırı üretimi, bilirubinin hepatosite alımında ya da konjugasyon mekanizmalarında kısmi veya tam eksiklik sonucunda meydana gelir. Total serum bilirubin (TSB) konsantrasyonu term yenidoğanlarda, ilk gün 5 mg/dl'den, ikinci gün 10 mg/dl'den, daha sonraki günlerde 12-15 mg/dl'den fazla olursa patolojik indirekt hiperbilirubinemi olarak kabul edilir TSB düzeyi term yenidoğanların %6-7'sinde 12,9 mg/dl, %3'ünde 15 mg/dl'in üzerindedir. Patolojik sarılık değerlendirmelerine ait kriterler Tablo 3'de görülmektedir. (Madan A. ve diğerleri, 2005; Stoll BJ. ve diğerleri, 2004).

Tablo 2-3. Patolojik sarılık kriterleri

-
- 1- Sarılığın ilk 24 saatte görülmesi
 - 2- Kord kanında bilirubinin 5 mg/dl veya daha fazla olması
 - 3- STB artış hızının saatte 0,5 mg/dl veya günde 5 mg/dl'den fazla olması
 - 4- STB düzeyinin term bebeklerde beyaz ırkta 12 mg/dl, Asyalı yenidoğanlarda 15 mg/dl, prematüre bebeklerde 10-14 mg/dl'nin üzerinde olması veya TSB düzeyinin doğum saatine göre 95. persantilin üzerinde olması
 - 5- Term yenidoğanlarda sarılığın 14 günden uzun sürmesi
 - 6- Direkt bilirubin düzeyinin 1,5-2 mg/dl'nin üzerinde veya TSB konsantrasyonunun %20'sinden fazla olması (Alpay F. ve diğerleri, 2004; Cashore WJ., 1994).
-

2.5.3. Anne Sütü Sarılığı

Uzun yıllardan beri anne sütüne bağlı sarılık bilinmektedir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde mamayla beslenenlere göre sarılık 3-6 kat daha sık gözlenmektedir. Bu tip sarılık, herhangi başka bir sarılık etiyolojisi bulunmayan, anne sütüyle beslenen bebeklerde fototerapinin en sık uygulandığı sarılık tipi gibi görünmektedir (Lascari AD. ve diğerleri, 1986). Anne sütü sarılığı erken ve geç olmak üzere iki dönem halinde incelenirse de, ikisi arasında net bir ayırım yapmak güçtür ve aynı olayın değişik evreleri olarak kabul edilebilir.

Erken anne sütü sarılığı; ilk birkaç gün içinde görülür ve anne sütünün özelliklerinden ziyade emzirmedeki teknik yanlışlıklara bağlıdır. Beslenme hacim ve sıklığında azalma sonucu bebek dehidratasyona girer ve mekonyum pasajı da gecikir. Normal ağırlıkta bir bebeğin mekonyumunda toplam 100-200 mg bilirubin bulunabileceği tahmin edilmektedir. Artmış enterohepatik dolaşım, hiperbilirubinemiye neden olur. Bu durum sık ve yeterli beslenme ile kısa sürede düzeltilebilir (Gourley G.R. ve diğerleri, 1986).

Diğer taraftan anne sütüyle beslenmeye geç başlama, bebeğe su ya da dekstrozu su verilmesi beslenme sıklığını azaltacağından bilirubin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (McMahon J.R. ve diğerleri, 1998; Monaghan G. ve diğerleri, 1999).

Geç anne sütü sarılığı; anne sütüyle beslenen bebeklerin yaklaşık %10-30'unda görülen 4.-6. günden itibaren yavaş yavaş artan hiperbilirubinemi ile karakterizedir. Bilirubin yüksekliği ikinci haftaya kadar devam eder ve daha sonra yavaş yavaş azalarak birkaç ay içinde normale döner. Bilirubin düzeyleri 12-20 mg/dl'ye kadar yükselebilir ancak patolojik değildir (McMahon JR. Ve diğerleri, 1998).

Bu bebeklerde hemoliz bulgusuna veya herhangi bir hastalık belirtisine rastlanmaz. Tartı alımı ve bağırsak fonksiyonları normaldir. Tanı ancak diğer patolojik nedenleri ekarte ederek konur.

Anne sütü sarılığının oluşumunda rol oynayan faktörler:

- Bilirubin barsaktan emiliminin artışı: Uzamış mekonyum pasajı, ürobilin şeklinin artışı, beta-glukuronidaz aktivitesi, safra asit anormallikleri, kalori alımının azalması,
- Karaciğerden bilirubin klirensini etkileyenler: Genetik-Gilbert sendromu,
- Anne sütündeki inhibitör faktörler: Lipaz, serbest yağ asitleri, pregnandiol, bilinmeyen inhibitörler.

Etyolojide, anne sütü içinde bulunabilen pregnan-3alfa-20betadiol, β -glukuronidazlar, non-esterifiye yağ asitleri sorumlu tutulmuştur. Bu maddeler in vitro olarak UDPGT'yi inhibe eder. Bağırsak florası gelişiminin, anne sütü alanlarda ve mama ile beslenenlerde farklı olması ve böylece bilirubin ürobilinojene dönüşmesindeki

farklılıklar da enterohepatik dolaşımı etkileyerek anne sütü sarılığı gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (Bracci R. ve diğerleri, 1989; Newman A.J. ve diğerleri, 1963).

2.5.4. Prematürite

Bilirubin metabolizması ve transportu prematüre bebeklerdeki fizyolojik sarılığın abartılı olmasına katkıda bulunur. Fakat esas faktör karaciğerde UDPGT enzim düzeylerindeki gecikmedir. Tüm bu nedenlerden preterm doğum, fizyolojik sarılığın süresini ve şiddetini arttırabilir. Ayrıca preterm bebeklerde daha sık gözlenen internal kanama, hemoliz, ilaçlar, hipoksi ve diğer hastalıklar gibi patolojik durumlar da fizyolojik sarılığın abartılı seyretmesine neden olabilir (Gartner LM., 1994).

2.6. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

2.6.1. Genetik, Etnik ve Ailesel Faktörler

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

Fizyolojik sarılığın klasik paterni, kordon kanında ortalama 1.5 mg/dl'den yaşamın üçüncü gününde 5-6 mg/dl'ye varan, 10-12. günlerde normal erişkin düzeyine gerileyen hiperbilirubinemi şeklindedir. Bu seyir genellikle Avrupa ve Afrika popülasyonlarında görülmektedir. Diğer taraftan Doğu Asya ve Amerikan yerlilerinde sarılık daha erken zirve yapar ve daha uzun süre yüksek düzeylerde devam ederek normal düzeylere dönmesi geç olmaktadır (Setia S. ve arkadaşları, 2002; Newman ve arkadaşları, 1999). Asya'lı term yenidoğanlarda ilk hafta 20 mg/dl'yi geçen hiperbilirubinemi oranını %3.9'dur (Chou S.C., 2003). Siyah, Beyaz ve Latin ırklarda ise bu oran Asya ırkına oranla daha düşük bulunmuştur. Bunun başlıca nedeni olarak, bu etnik gruplarda bilirubin üretiminin fazla ve atılımının yavaş olması gösterilmektedir.

Doğu Asya'lılarda UDPGT enzim geninde bazı mutasyonlar olduğu yönünde bulgular vardır (Kaplan M. ve arkadaşları, 2003; Akaba K. ve arkadaşları, 1998). 3103 yenidoğanla yapılan bir çalışmada, bir önceki kardeşinde 12 mg/dl üzerinde bilirubin düzeyi olan bebeklerde, hiperbilirubinemi riski 3.1 kat fazla olarak saptanmıştır (Newman T.B. ve arkadaşları 2000).

2.7. Yenidoğanda Bilirubin Düzeyini Arttıran Risk Faktörleri

2.7.1. Bilirubin Yapımında Artış

1. Hematolojik hastalık

- İmmun mekanizmalar

İmmun mekanizmalar, yenidoğanda hemolitik hastalık anne dolaşımına geçen fetal eritrositlerin annede izoimmunizasyona neden olması ile ortaya çıkar. Fetal eritrosit antijenlerine karşı annede oluşan IgG yapısındaki antikorlar plasentadan geçerek eritrosit membranına bağlanır ve bu eritrositler doku makrofajları tarafından temizlenir. Hemoliz ekstrasvasküler sahada olur ve çok şiddetli hemoliz olan vakaların dışında plazmada serbest hemoglobin bulunmaz. Parçalanmanın ana yerleri karaciğer ve dalaktır. Başlıca grup uygunsuzlukları Rh, ABO ve minor kan grup sistemlerindeki uygunsuzluklardır (Zipursky A. ve arkadaşları, 1993; Fisk N.M. ve arkadaşları, 1994).

- Rh alloimmunizasyonu

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

Her iki ebeveynden genetik olarak geçen Rh antijenik determinantları C,c,D,d,E,e gibi kan grubu antijenlerinin üretimini ve Rh tipini belirler. Her antijen uygun şartlar altında, spesifik bir antikor cevabına yol açarken, %90 oranında antikor yanıtı D antijenine bağlı oluşur. Eritrosit üzerinde D antijeni varsa (homozigot D/D ya da heterozigot D/d), Rh (+) olarak kabul edilir ve bu antijen fetal eritrosit membranda 11. haftadan itibaren belirmeye başlar.

Son araştırmalarda Rh sistemi genlerinin 1. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunduğu belirlenmiştir (Le van Kim C. ve arkadaşları, 1992). Bunun bilinmesiyle, günümüzde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle, amniyosentezle veya koryon villusta Rh geninin olup olmadığının birinci trimesterde bile saptanması mümkün olabilmektedir (Fisk N.M. ve arkadaşları, 1994).

Hastalık insidansı ırk grupları arasında değişir. Beyazların %85'i siyahların %93'  Rh (+)'tir. Bu nedenle Rh uygunsuzluğu beyaz ırkta üç kat fazladır. Fetal hücreler gebeliğin herhangi bir döneminde anne dolaşımına geçebilir. Ancak en fazla geçiş doğum sırasında ya da amniyosentez sırasında travma ile olur. Annenin primer immunizasyonu için 0.5-1 ml kan yeterli olabilmektedir. Annede ilk antikor yanıtı IgM tipi anti D oluşumudur, daha sonra IgG tipi anti D oluşur ve indirekt Coombs reaksiyonu pozitifleşir. Yalnızca IgG tipi antikorlar plasentadan geçebildiğinden, bu antikorların titresi annenin sensitizasyonunu en iyi gösterir. Eğer anne ve fetus arasında ABO uygunsuzluğu da varsa anne dolaşımına geçen Rh(+) fetal hücreler, annenin doğal anti-A veya anti-B antikorları tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılır. Bu nedenle Rh uygunsuzluğu ile birlikte ABO uygunsuzluğu da varsa Rh sensitizasyonu daha az görülür ( zalp I., 1995;  oban A., 2002).

Fetusa geçen IgG anti D antikorların Rh(+) eritrositlere bağlanması sonucu direkt Coombs testi pozitifleşir ve bu antikorların miktarlarına göre fetus eritrositlerinde değişik derecelerde hemoliz olur. Sensitize annenin daha sonraki gebeliklerinde hemolitik hastalığın ağırlığı giderek artar. Uygun antijenik karşılaşmaya karşın, Rh(-) annelerin antikor oluşturma kapasitesi değişkendir. Yapılan çalışmalarda anti D varlığı tespit edilen Rh(-) annelerin izoimmunizasyon oranları %10'dan az tespit edilmiştir (Stoll B.J.ve arkadaşları, 2003).

Hemolitik hastalığın derecesi maternal antikor düzeyine, antikorların eritrosit membranına afinitesine, fetusun yıkılan eritrositleri kompanse etme yeteneğine bağlıdır. Anti D antikor etkisiyle eritrositlerin yıkılması fetal anemiye, bu da daha fazla eritrosit yapımına yol açar. Kemik iliğindeki eritrosit yapımı, yıkımı karşılayamaz hale geldiği zaman başta karaciğer ve dalak olmak üzere ekstrameduller hematopoez başlar. Ekstrameduller eritropoezde eritrosit matürasyonu tam olmadığı için periferik dolaşıma

çekirdekli eritroid seri elemanları geçmeye başlar ve hastalık eritroblastozis fetalis adını alır. Hidrops fetalis gelişen bebeklerde anemi ile birlikte assit, yaygın ödem, plevral ve perikardial efüzyonlar bulunabilir. Fetal dönemde oluşan bilirubin plasenta tarafından temizlendiği için doğumda bu bebeklerin bilirubin düzeyleri 5 mg/dl altındadır. Ancak ilk yarım saat içinde bilirubin hızla yükselir. Coombs testi pozitifdir. Retikülosit sayısı artmıştır. Ağır eritroblastozis fetaliste nonkonjuge bilirubinle birlikte konjuge bilirubin de artmış olarak bulunabilir. Bunun sebebi, hem konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişen karaciğer konjesyonu, hem de ekstrasmeduller hematopoezin sinuzoidlere yaptığı bası sonucu karaciğerin atılım fonksiyonunun azalmasıdır (Dagoglu T., 2000).

Prenatal dönemde immunize olmamış ve eşi Rh(+) olan tüm Rh(-) annelere 28. gestasyon haftasında indirekt Coombs testi yapılır; test negatifse anneye 300 µg anti D immunglobulin yapılır. Standart doz olarak uygulanan 300 µg IgG 30 ml'ye kadar fetal kanda korumayı sağlayacak dozdur. Bu doz miadında olan doğumların %99'unda profilaksi sağlamaya yeterlidir. Anti D IgG'nin doğumdan sonraki 72 saat içinde uygulanması ise ampirik bir uygulama olup, 13 güne kadar olan uygulamalarda kısmen de olsa koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir (Gruslin-Giroux A. ve arkadaşları, 1997).

İndirekt Coombs testi pozitifse, fetus eritroblastozis fetalis açısından değerlendirilir. Bu amaçla annede anti D titresi ölçülür. Annede yüksek IgG anti D titreleri sensitizasyonu gösterir, ancak fetal hemoliz derecesi için her zaman doğru bilgi vermez. Amniyon sıvısında bilirubinin spektrofotometrik ölçümü ile hemolizin derecesi daha iyi belirlenebilir. Uygulanan seri ultrasonografilerde, hidropsun erken belirtileri (assit, ödem) saptanabilir. İmmunize anne, gebeliği süresince 2-3 haftada bir indirekt Coombs testi ile izlenir (Stoll B.J. ve arkadaşları, 2003).

Ağır hemolitik hastalığı olan bebeğin doğumunda kordon mümkün olduğunca çabuk klampe edilmeli, derhal resüsitasyona başlanmalıdır. Ciddi anemi varsa hemen 0 Rh(-) eritrosit süspansiyonu ile parsiyel kan değişimi yapılarak hemoglobini düzeyi yükseltilmelidir. Kordon hemoglobini 12 gr/dl altında, kordon bilirubini 5 mg/dl üzerinde olan vakalarda acil kan değişimi yapılmalıdır. Daha az etkilenmiş bebeklerde bilirubin yükseliş hızı izlenmeli ve kan değişimine buna göre karar verilmelidir (Özalp I., 1995).

Bu bebeklerde kernikterus riskinin, hızla yükselen bilirubin değerleriyle arttığı ve kan değişimi ile riskin belirgin olarak azaldığı 1950'lerden beri bilinmektedir. Kernikterus riskinin tedavisiz bırakılan hemolitik hastalıklı bebeklerde, hemolitik hastalığı olmayanlardan çok daha yüksek olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bu bebeklerde, total serum bilirubin değeri 20 mg/dl altında tutulduğunda kernikterus gelişme olasılığının olmadığı kabul edilir (Maisels M.J. ve arkadaşları, 1999).

- ABO ve diğer kan grubu uyumsuzlukları

ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık, hemolize yol açan kan grubu uyumsuzlukları içinde en sık görüleni ABO grup uyumsuzluğudur. Genellikle anne O, bebek ise A ya da B grubundandır. Rh uyumsuzluğuna kıyasla daha hafif geçmesinin birkaç sebebi vardır:

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

Gebeliklerin yaklaşık %15'inde anne O grubu, bebek A veya B grubundandır. Buna karşın, gebeliklerin yalnızca %3'ünde eritrosit-antikor reaksiyonu saptanmaktadır; önemli hemoliz ise canlı doğumların %1'inden azında görülür. Doğal olarak oluşan IgG yapısındaki anti A antikorları inkomplet antikorlardır. Bu sebeple Coombs testinin pozitif saptanması güçtür. Olguların ancak %33'ünde Coombs testi pozitifdir. ABO uyumsuzluğunda sensitizasyona gerek olmadığından ilk gebelikte de görülebilir (Stoll B.J. ve arkadaşları, 2003). Semptomatik ABO uyumsuzluğunda tanı koyabilmek için; yenidoğanda ciddi sarılık olması, direkt Coombs testinin pozitif olması ve periferik kan yaymasında mikrosferositlerin görülmesi gerekmektedir. ABO uyumsuzluğu olan

yenidoğanlarda sarılık yaşamın ilk 12-24 saatlerinde görülür ve çoğunlukla fototerapi ile kontrol altında tutulabilir. Ancak küçük bir grup bebekte kan değişimi gerekli olmaktadır (Alpay F., 2004).

Minor kan grubu uyumsuzlukları, yenidoğan hemolitik hastalığı vakalarının yaklaşık %3'ünden sorumlu olan Duffy, Kidd ve MNS antijenleri Rh sisteminin daha az antijenik komponentleridir. Patofizyoloji Rh ve ABO uyumsuzlukları ile eştir. Hastalığın spektrumu subklinik hemolizden, aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemiye kadar değişir. ABO ve Rh sistemi hariç tutulursa, anti K en sık meydana gelen antikordur. K(-) kişilerde anti K oluşumu sıklıkla K(+) kan uygulamasında sonra meydana gelmektedir. On üç bin gebede yapılan bir çalışmada, anti K'ya bağlı hemolitik hastalık sıklığı 1/1000 olarak bulunmuştur (Merlob P. Ve arkadaşları, 1986). Nadir de olsa anti Kell hemolitik hastalığa bağlı hidrops fetalis olguları bildirilmiştir.

2. Kalıtsal

- Eritrosit membran defektleri (sferositoz, eliptositoz, stomasitoz, piknositoz)

Eritrosit membran bozuklukları, eritrosit membran bozuklukları içinde yenidoğan döneminde hemolize neden olanlar başlıca; kalıtsal sferositoz, eliptositoz, stomasitoz ve infantil piknositozdur. Yenidoğan eritrosit yapılarının normalde de bazı farklılıklar göstermeleri sebebiyle, bu hücre yapı bozukluklarını erken dönemde tanımak oldukça zordur. Özellikle prematüre yenidoğanlarda dismorfik hücreler (akantosit ve hedef hücre) çoğunlukla normal şartlarda da görülebilmektedir (Watchko J.F., 2000).

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

Aile hikâyesinin olması tanıyı desteklemesi açısından önemlidir. Kesin tanı, periferik kan yaymasında sferositik eritrositlerin görülmesi ve inkübasyonlu osmotik fragilite testleri ile konur. ABO hemolitik hastalığında da mikrosferositler görülebileceği için direkt Coombs testi ile immunizasyondan ayırt edilmelidir (MacMahon J.R. ve arkadaşları, 1999).

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

- Eritrosit enzim defektleri (glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği)

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

G6PD eksikliği yenidoğanda hemoliz ve sarılığa yol açan enzim defektleri arasında en sık görülenidir. X'e bağlı resesif geçiş gösterir. Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Arap yarımadası, Güneydoğu Asya ve Afrika bu enzim eksikliğinin en çok görüldüğü yerlerdir. Göçler ve ırklar arası evlilikler nedeniyle bütün dünyada görülen bir sorun olmuştur. X kromozomunda yerleşik olan G6PD geni üzerinde 90'dan fazla mutasyon tespit edilmiştir. Enzimin bu kadar varyantının bulunması, hemolitik hastalığın geniş bir spektruma sahip olmasına yol açar (Stoll B.J. ve arkadaşları, 2003).

Diğer yaş gruplarına göre yenidoğan döneminde G6PD eksikliğinin klinik bulguları daha ciddi bir şekilde ortaya çıkabilir ve yenidoğanlarda anemiden çok hiperbilirubinemi dikkat çekicidir. Gebeliğin sonuna doğru eritrosit kitlesindeki hızlı artış nedeniyle, dolaşımda genç eritrositler sayısal olarak oldukça fazladır. Bu nedenle

kordon kanında G6PD aktivitesi yüksek olarak bulunabilmektedir. Bu, G6PD eksikliği tanısını dışlamaz (Beutler E., 1994). Ancak yenidoğanda dolaşımdaki eritrositlerin %10'u yaşlı eritrositlerdir; bu da erişkine göre yüksek bir orandır (erişkinde %1). Buradan da daha çok yaşlı eritrositlerin parçalandığı sonucu çıkmakta; bu fizyolojik yıkım sonucu bilirubin üretimi artmakta ve yenidoğan döneminde fizyolojik olarak karaciğerde konjugasyon yetersiz olduğu için, bu bebeklerde sarılık ön plana çıkan bir bulgu olmaktadır (Vales T. ve arkadaşları, 2000).

Klasik olarak oksidatif etkenle karşılaştıktan 24-48 saat sonra hemoliz bulguları ortaya çıkar. Annenin bu etkenlerle karşılaştığı durumlarda, transplasental ya da doğumdan hemen sonra anne sütü ile geçiş olabileceğinden hemoliz erken dönemde de başlayabilir. Preterm infantlarda hemoliz spontan olarak da tetiklenebilir. Bazı antibakteriyeller, antimalaryal ilaçlar, naftalin inhalasyonu, göbek sterilizasyonunda kullanılan antiseptik maddeler, naftalin inhalasyonu ve K vitamini analogları hemolizi başlatan başlıca etkenlerdir. Bu maddelerle karşılaşan yenidoğanda hemoliz bulguları ve anemi hemen görülmez, ancak birinci haftadan sonra hemoliz belirginleşir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperbilirubinemi, G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda 2-4 kat daha fazla görülmektedir. Son yıllarda G6PD eksikliğine bağlı meydana gelmiş kernikterus vakaları bildirilmiştir (Nair P.A. ve arkadaşları, 2003; Washington E.C. ve arkadaşları, 1995).

Diğer taraftan doğum sonrası erken taburculuk sonucunda bebekler evde oksidan maddelerle karşılaşmakta ve hemolitik ataklar erken dönemde ortaya çıkabilmektedir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinin yaygın olduğu toplumlarda kordon kanında araştırma yapılarak etkilenmiş bebekler erken dönemde tespit edilerek sarılığa bağlı meydana gelecek nörotoksisiteden korunabilir.

Piruvat kinaz eksikliği, tüm etnik gruplarda görülebilen piruvat kinaz eksikliği, otozomal resesif geçişli, G6PD eksikliğine göre daha seyrek görülen bir enzim eksikliğidir. G6PD eksikliğinin aksine sarılık, anemi ve retikülositoz bulguları

başlangıçtan beri vardır. Sarılık kan değişimi gerektirecek kadar yüksek düzeylerde olabilmektedir. Enzim eksikliği sadece niteliksel değildir, bazen de yapı bozukluğu ya da stabilizasyon yetersizliği şeklinde ortaya çıkar ve hemolize neden olabilir. Piruvat kinaz enzim eksikliği, uzamış sarılıklı ve sferositozu olmayan, Coombs testi negatif hemolitik anemili bebeklerde düşünülmesi gereken bir durumdur (MacMahon J.R. ve arkadaşları, 1999).

3. Hemoglobinopatiler (alfa talasemi, beta talasemi)

4. Bilirubin yapımının artışı ile ilgili diğer nedenler

- Sepsis
- Dissemine intravasküler koagülopati
- Ekstravazasyon (hematom, pulmoner, serebral kanama)
- Polisitemi
- Diyabetik annenin makrozomik bebegi

5. Bilirubinün enterohepatik dolaşımının artması ya da ileus (anne sütü sarılığı, pilor stenozu, ince/kalın barsak obstruksiyonu)

2.7.2. Bilirubin Klirensinde Azalma

1. Prematürite

2. Metabolik

- Galaktozemi, hipermetiyoninemi, tirozinemi vb.

Doğumsal metabolik hastalıklardan biri olan galaktozemi yenidoğan döneminde sarılık görülen hastalıklardan biridir. Genellikle klinik tabloya kusma, tartı alamama, hepatomegali gibi bulgular eşlik eder. Yaşamın ikinci haftasından itibaren konjuge bilirubin yükselir. Tirozinemi ve hipermetiyoninemi gibi daha nadir hastalıklarda ise sarılık karaciğer hasarına bağlı olduğundan, başlangıçtaki indirekt bilirubin yüksekliğini takiben direkt bilirubin yükselir (Özalp I.,1995).

- Crigler Najar sendromu

Crigler Najar Sendromu Tip 1, ilk olarak 1952'de tanımlanan, klinik olarak ciddi seyirli, kronik fakat hemolitik olmayan bir indirekt hiperbilirubinemi sendromudur.

Otozomal resesif geçiş göstermesine karşın, genetik heterojenite sık görülür. Üridin difosfat glukuronil transferaz aktivitesinin tam eksikliği sonucu, yaşamın ilk üç gününde kan değişimi gerektiren bilirubin düzeyleri görülür. Tedavisiz kalırsa ilk bir ay sonunda total serum bilirubini 25-35 mg/dl düzeyine ulaşır. Bu sebeple, bu hastalıkta bilirubin ensefalopatisi ve nrogelesimsel gerilik önemli bir risktir. Yoğun fototerapi verilmesi bazı vakalarda bilirubin düzeylerini düşürmede etkili olsa da; ocuk büyüdükçe fototerapinin etkinliği azalır. Genç erişkin dönemde tüm tip 1 hastalarda kernikterus gelişir. Ortotopik karaciğer transplantasyonu bazı vakalarda başarılı olurken, gelecekte kesin tedavi gen terapisi ve enzimin genetik olarak üretilip yerine konması olarak gözükmektedir (Rudolph J.A. ve arkadaşları, 2003).

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

- Hipotiroidizm

Hipotiroidi, doğumsal hipotiroidili bebeklerin yaklaşık %10'unda uzayan ve yüksek düzeylere çıkabilen indirekt hiperbilirubinemi görülür. Tiroid hormonuyla tedaviye başladıktan hemen sonra şikayetler ortaya çıkmaktadır. Bilirubinin karaciğere alımının ve UDPGT enzim aktivitesinin yetersizliğine bağlı olarak hiperbilirubinemi oluştuğu düşünülmektedir (Stoll B.J. ve arkadaşları, 2003; Grant D.B. ve arkadaşları, 1992).

- Gilbert Sendromu

Gilbert Sendromu; hafif düzeyde, kronik veya reküren indirekt hiperbilirubinemi ile karakterize nonhemolitik bir hastalıktır. Toplumda görülme sıklığı %2-6 arasındadır. Üridin difosfat glukuronil transferaz aktivitesinin %50 azalması ve karaciğere bilirubin alımında bozukluk ile karakterizedir. Yenidoğan döneminde sarılığa sebep olsa da, tanı genellikle erişkin döneminde konur. ocuk ya da erişkin dönemde yetersiz kalori alımı,

bu hastalığın ortaya çıkmasına sebep olur. Yenidoğan döneminde yetersiz kalori alımında görülen sarılığın da buna benzer mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hafif seyirli olan Gilbert sendromunun tedavisinde de fenobarbital kullanılmaktadır (Rudolph J.A. ve arkadaşları, 2003).

- Lucey Driscoll Sendromu

Lucey Driscoll Sendromu, geçici ailevi neonatal hiperbilirubinemi olarak da adlandırılan bu sendromda, hayatın 2-3. gününde başlayan sarılık 2-3 hafta kadar devam edebilir. Nedeni tam bilinmemekle birlikte, annede glukuronil transferazı inhibe eden bir faktör bulunduğu üzerinde durulmaktadır. Bu faktör doğumdan sonra yavaş yavaş azalmaya başlar ve 14. günden sonra kaybolur (Neyzi O.ve arkadaşları 2002; Dağoğlu T., 2000).

2.7.3. Konjuge Hiperbilirubinemi

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

Neonatal hepatitler 2500 doğumda bir görülür. Bunun da yaklaşık yarısı ekstrahepatik obstruksiyona bağlıdır. Seriler arasında farklılıklar olmakla birlikte en sık üç sebep olarak; biliyer atrezi (1/10000), neonatal hepatit (1/5000) ve alfa1 antitripsin eksikliği (1/20000) sayılabilir (Felber S.ve arkadaşları, 1987; Morecki R.ve arkadaşları, 1992).

2.7.4. Maternal ve Obstetrik Faktörler

2.7.4.1. Diyabet

İnsüline bağımlı diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde hiperbilirubinemi daha sık görülür. Bu bebeklerde bilirubin üretimi daha fazladır, çünkü yüksek eritropoietin düzeyleri sebebiyle kırmızı seri hücrelerinin üretimi artmıştır.

Ayrıca diyabetik annelerin sütündeki betaglukuronidaz aktivitesi normalin 3 katıdır (Chou S.C.ve arkadaşları 2003; Jahrig D. ve arkadaşları, 1989; Berk M.A. ve arkadaşları, 1989).

2.7.4.2. Anne yaşı

Anne yaşı ilerledikçe indirekt hiperbilirubinemi daha sık görülür (Newman T.B.ve arkadaşları, 1999; Newman T.B.ve arkadaşları, 2000; Chou S.C. ve arkadaşları, 2003).

2.7.4.3. Sigara

Sigara içen kadınların bebeklerinde hiperbilirubineminin daha az görüldüğü öne sürülmüştür. Bu, sigara içen annelerde emzirme oranının daha düşük olmasıyla iligisi olabilir (Linn S. ve arkadaşları, 1985).

2.7.4.4. İlaçlar

Epidural anestezikler (özellikle bupivakain) ve indüksiyon için kullanılan oksitosinin neonatal hiperbilirubinemiye artırdığı yönünde pek çok çalışma vardır (Newman T.B. ve arkadaşları, 1999). Aksi yönde etkileri olduğu ya da etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Linn S., ve arkadaşları 1985; Oral E. ve arkadaşları, 2003).

2.7.4.5. Doğum şekli

Vaginal yolla doğan bebeklerde bilirubin düzeyleri sezeryanla doğanlara göre daha yüksektir. Vakum ekstraksiyonu gibi enstrumantasyon uygulanan bebeklerde sarılık daha fazla görülür (Maisels M.J. ve arkadaşları, 1999; Ding G. ve arkadaşları, 2001).

2.7.5. Bebeğe Ait Faktörler

2.7.5.1. Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı

Düşük doğum ağırlığı ve küçük gestasyon yaşı hiperbilirubinemi riskini artırır (Newman T.B. ve arkadaşları, 1999; Chou S.C. ve arkadaşları, 2003; Linn S. ve arkadaşları, 1985; Sarıcı Ü. Ve arkadaşları, 2004). Gestasyon yaşı 36-37 hafta olan yenidoğanlar ile 39-40 haftalık doğanlarla karşılaştırıldığında, 5-7 kat fazla

hiperbilirubinemi geliştirme riskine sahiptirler. Her gestasyon haftası düşüşünde, hiperbilirubinemi riski 0.6 kat artar (Newman T.B. ve arkadaşları, 2000).

2.7.5.2. Cinsiyet

Erkek bebeklerde kız bebeklere göre daha yüksek bilirubin düzeyleri görülür (Newman T.B. ve arkadaşları, 1999; Chou S.C. ve arkadaşları, 2003; Johnson C.A. ve arkadaşları, 1989).

2.7.5.3. Yetersiz kalori alımı ve tartı kaybı

Bu durumlarda, enterohepatik döngünün artışı bilirubin düzeylerinin yükselmesine yardımcı olur (Chou S.C. ve arkadaşları, 2003; Johnson C.A. ve arkadaşları, 1989).

2.7.5.4. Mekonyum pasajı

Rektal termometre ya da supozituarla erken mekonyum pasajının uyarıldığı bebeklerde tepe total bilirubin düzeylerinin 1 mg/dl daha az olduğu iki çalışma ile gösterilmiştir (Maisels M.J. ve arkadaşları, 1999).

2.7.5.5. Anne sütü alımı

Anne sütüyle beslenme ve hiperbilirubinemi arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Toplam 8000 yenidoğanı kapsayan 12 çalışmanın sonucunda, anne sütüyle beslenen bebeklerde mama ile beslenenlere göre serum total bilirubin düzeylerinin 12 mg/dl üzerine çıkma riskinin 3 kat, 15 mg/dl üzerine çıkma riskinin ise 6 kat fazla olduğu belirlenmiştir (Maisels M.J. ve arkadaşları, 1998; Seidman D.S. ve arkadaşları, 1995).

Anne sütü alan bebeklerde yaşamın ilk 2-4. günlerinde görülen sarılık erken anne sütü sarılığı, 4-7. günlerinde ortaya çıkan ve 3 aya kadar uzayabilen sarılık ise geç anne sütü sarılığı sendromu olarak anılmakla birlikte, ikisi aynı olayın değişik evreleri olarak kabul edilebilir (Gartner L.W. ve arkadaşları, 1986).

Yaşamın ilk günlerinde anne sütüyle yetersiz beslenme ya da dehidratasyona bağlı olarak bebeğin kalori alımı sınırlanır ve bir çeşit açlık durumu ortaya çıkar. Bu

bebekler açlık nedeniyle yaşamın ilk günlerinde az dışkı çıkarırlar ve bilirubin yükü fazla olan mekonyumun temizlenmesi bu sebeple uzar. Bu durum sık (>10 kez/24 saat) ve yeterli beslenme ile kısa sürede düzeltilebilir.

Diğer taraftan anne sütüyle beslenmeye geç başlama, bebeğe su ya da dekstrozlu su verilmesi beslenme sıklığını azaltacağından bilirubin düzeylerinin artmasına neden olur (American Academy of Pediatrics, 2004; Stoll B.J. ve arkadaşları, 2003).

Geç anne sütü sarılığı sendromu ise anne sütüyle beslenen bebeklerin yaklaşık %10-30'unda, yaşamın 5-6. günlerinden sonra görülen, çoğunlukla 2-3 hafta bazen de üç aya kadar uzayabilen sarılıktır. Bu bebeklerin de yaklaşık üçte ikisinde anlamlı düzeyde hiperbilirubinemi saptanmaktadır.

Aynı özellikleri taşıyan, fakat mama ile beslenen bebeklerde bu düzeyde sarılık görülmemektedir. Genellikle üçüncü haftada bu bebeklerde 1.5-15 mg/dl arasında değişen bilirubin değerleri saptanır. Seyrek olarak bu düzey, sağlıklı miadında doğmuş bebeklerde, 25 mg/dl üzerine çıkarak bilirubin ensefalopatisi riskini artırmaktadır (Stoll B.J. ve arkadaşları, 2003; Gourley R.G. ve arkadaşları, 2002).

Yapılan bir çalışmada anne sütünde 3alfa-20-beta pregnandiol denen steroid yapısında bir madde olduğu ve bunun anne sütündeki glukuronil transferaz enzimini inhibe ederek bilirubinün konjugasyonunu in vitro olarak önlediği bildirilmiştir (Poland R.L., 1981). Bazı çalışmalarda bu metabolitin sarılığın artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ancak, henüz bu hipotezlerin hiçbirinin tek başına anne sütü sarılığında rol aldığı yönünde bir kanıt yoktur (Gourley R.G. ve arkadaşları, 2002).

Anne sütünde bulunan ve konjugasyonu inhibe ettiği düşünülen diğer maddeler ise serbest yağ asitleridir. Diğer taraftan anne sütünde bulunan fazla miktardaki taurinin safra asit metabolizması üzerine etkisinin veya anne sütündeki yüksek beta-glukuronidaz aktivitesinin enterohepatik dolaşımı artırarak sarılığın uzamasına neden olabileceği yönünde görüşler vardır.

2.7.5.6. Diğer nedenler

Polisitemi (kordonun geç klempe edilmesi, maternofetal transfüzyon ya da ikizler arası transfüzyon sonucu) ve damar dışına kanama da (sefal hematoma, iç organlara kanama gibi) hiperbilirubinemi riskini arttırmaktadır (Stoll B.J. ve arkadaşları, 2003).

2.7.6. Çevresel Faktörler

2.7.6.1. Deniz seviyesinden yükseklik

Deniz seviyesinden 3100 metre yüksekte doğarlarda, 1600 metre yüksekte doğarlara göre iki kat fazla hiperbilirubinemi görülmüştür. Neden olarak yüksek rakımda doğan bebeklerde hematokrit değerlerinin daha yüksek olabileceği düşünülmeye karşın iki grup arasında hematokrit değerleri yönünden fark bulunamamıştır (Maisels M.J., 1999).

2.7.6.2. Fenolik deterjanlar

Yenidoğan ünitesinde dezenfeksiyonun fenolik deterjanla yapılması sonucu iki hastanede hiperbilirubinemi epidemisi yaşanmıştır (Maisels M.J.ve arkadaşları, 1999).

2.7.6.3. İlaçlar

Yenidoğanlarda pankuronyum, sentetik K vitamini preparatlarının ve kloral hidratın verilmesi hiperbilirubinemi riskini artırır (Maisels M.J. ve arkadaşları, 1999).

2.7.6.4. Diğer nedenler

Hiperbilirubinemi görülen bazı bebeklerde ve annelerinde plazma çinko düzeyleri kontrollere göre düşük bulunmuştur. Çinko eksikliğinin yenidoğanda eritrosit membranında bir bozukluğa ve hemolize yol açtığı, bu sebeple çinko eksikliği olan bebeklerde hiperbilirubineminin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (Pintov S. ve arkadaşları, 1992).

2.8. Yenidoğan Sarılıklarında Tedavi

Yenidoğan sarılıklarında tanı bebeğin cildine bakılarak ve kandaki bilirubin düzeyi ile konulur. Hafif fizyolojik sarılıklarda tedaviye gerek duyulmaz. Belirli bir düzeyin üzerinde olan ve düşmeyen sarılıklarda en sık uygulanan tedavi yöntemi ultraviyole ışınlarının kullanıldığı fototerapidir. Etkili bir yöntem olan fototerapide bilirubin, ışığın etkisiyle suda eriyen ve vücuttan kolayca atılabilen bir hale getirilir. Bebeğin deri yüzeyi çok geniş olduğu için, ışık tedavisinin etkisi daha belirgindir. Tedavi sırasında tamamen çıplak bırakılan bebeğin gözleri ışıktan zarar görmesin diye kapatılır. Bu işlem sırasında bebeğin derisinde sıvı kaybı olacağından dışarıdan ek sıvı verilir. Fototerapi sırasında besinlerin bağırsaklardan geçiş süresi kısaldığı için bebeğin dışkılama sayısı da artabilir. Sarılık tedavisinin amacı beyinde oluşabilecek problemleri ortadan kaldırmaktır. Bilirubin düzeylerini belirlenen sınırların altında tutmak için öncelikle bebeğin yeterli sıvı ve kalori alması sağlanmalıdır. Bilirubin düzeyinin fototerapi sınırlarını aşması durumunda da göbeğe yerleştirilen bir kateter yardımıyla bebeğin kanı değiştirilerek kandaki bilirubin düzeyi düşürülür (Melton K. ve arkadaşları, 1999) (Kramer L.I.,1969).

Son yıllarda bilirubin antioksidan özelliğinin saptanması bu özelliğin antioksidan sistemleri yeterince gelişmemiş yenidoğanlardaki önemini anlaşılmaması ve bilirubin, virulan pnömokoklar üzerine toksik etkisinin gösterilmesiyle yenidoğan sarılıklarında uygulanan tedavi rejimleri tekrar gözden geçirilmeye başlanmıştır.

Hiperbilirubinemi tedavisinde uygulanan üç yöntem vardır.

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

2.8.1. Fototerapi

1958 yılında Cremer ve arkadaşlarının güneş ışını gören bebeklerin sarılığının süratle azaldığının fark edilmesi fototerapinin temelini oluşturmuştur. Fototerapi o günden beri tüm dünyada yenidoğan sarılıklarının tedavisinde önemli bir yer tutmuştur (Halamek LP. Ve diğerleri, 1997; Linn S. ve diğerleri, 1985).

Fototerapi kan değişiminden sonra hiperbilirubineminin önlenmesinde ve tedavisinde en etkin yöntemdir. Nonhemolitik hiperbilirubinemili bebeklerde, bilirubin seviyesini uzun süre düşük tutmada kan değişiminden daha etkilidir. Fototerapi kullanılmaya başlanması ile, hemolitik sarılıklarda kan değişim ihtiyacında belirgin azalmaya görülmüştür. Proflaktik uygulamada da ilk hafta içinde görülen sarılık oranı %30-50 oranında azaltmıştır (Berk M.A. ve diğerleri, 1989).

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

Bu enerji kaybı 3 şekilde olur.

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

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

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

Bilirubin en iyi absorbe ettiği ışık 440-460 nm dalga boyundaki mavi ışıktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 525 nm dalga boyundaki yeşil ışığın da en az mavi ışık kadar etkili olduğu bulunmuştur. Etkili bir fototerapinin en az 5u/cm/nm enerji vermesi gerekir. Bunun için de ideal olarak 440-460nm dalga boyunda mavi ışık, 30-40 cm uzaktan ve 40 uw/cm/nm şiddetinde verilmelidir (Küçüköyük Ş., 1994; Jahrig D. ve diğerleri, 1989).

Fototerapi 40 yıldan uzunca bir süredir yaygın olarak kullanılmakta ve genellikle güvenilir olduğu düşünülmekle beraber bazı yan etkileri de bulunur. Gözler kapatılmadan yapılan fototerapi retinal dejenerasyona yol açabilir. Gerek buharlaşma, gerekse dışkı kıvam ve miktarının artması nedeniyle sıvı kaybı, vasoaktif intestinal polipeptid artışına bağlı ishal, lumirubinin atılamaması nedeniyle oluşan bronz bebek sendromu, melanin sentezinin uyarılması ve/veya ultraviyole ışınlarının saçılmasıyla bronzlaşma mast hücrelerinin fotosensitizasyonu sonucu histamin salınması ile oluşan kızarıklık, eritrositlerde fotosensitizasyona bağlı hemoliz, villöz epitel hasarına bağlı laktoz intoleransı, özellikle prematürelde hipokalsemi, LH düzeylerinde düşüş ve PDA riskinde artış başlıca yan etkileridir (Küçüköyük Ş., 1994; Dağoğlu T. ve diğerleri, 2000).

2.8.1. Kan değişimi

Bu teknik dolaşımda bilirubini hızla elimine etmesinin yanında eritrositleri hedef alan antikorları da uzaklaştırır. Kan değişimi özellikle herhangi bir nedenle hemolizi süren bebeklerde yararlıdır. Bir veya iki santral katater yerleştirilir ve bebekten alınan küçük kan volumleri yerine donörden alınmış aynı miktarda eritrosit plazma ile karıştırılarak ya da tam kan şeklinde verilir. Bu işlem bebeğin kan volumünün iki katı değiştirilene dek sürdürülür. İşlem süresince serum elektrolitleri ve bilirubin periyodik olarak ölçülmelidir. Donör kanında antikoagülan olarak kullanılan sitrat fosfat dekstrozdaki sitratın bebeğin kalsiyum iyonları ile şelat oluşturması hipokalsemiye neden olabileceği için kan değişimi sırasında kalsiyum glukonat infüzyonu gerekebilir. Ayrıca işlem sırasında verilen sıvılardaki yüksek glukoz konsantrasyonlarına bağlı artmış insülin üretimi ciddi hipoglisemilere neden olabilir (Watchko J.F. ve diğerleri 2000).

Kan değişimi ile dolaşımdan uzaklaştırılan bilirubin miktarı hem dokularda depolanmış ve dolaşıma yeniden girecek olan bilirubin miktarına hem de hemoliz oranına göre değişir. Bazı olgularda serum bilirubin konsantrasyonunu yeterince düşürebilmek için işlemin tekrarlanması gerekir. Kan değişiminden 1-4 saat önce 1 g/kg dozunda tuzdan fakir albümin infüzyonu ortalama uzaklaştırılan bilirubin miktarını doğum ağırlığı kilogramı başına 8,7 den, 12,3 mg/dl ye tek arttırabilir ve bu da bilirubin bağlanmasında albüminin önemini göstermektedir (Rudolph J.A. ve diğerleri, 2003).

Kan değişiminin; trombositopeni, portal ven trombozu, nekrozitan enterokolit, elektrolit bozukluğu, graft versus host hastalığı ve enfeksiyon gibi pek çok komplikasyonu bildirilmiştir. İşleme bağlı morbidite riski %5 dolayında bildirilmekte ve en sık olarak apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm ve hipotermi görülmektedir (McMahon J.R. ve diğerleri, 1998).

Genel kan değişimi kuralları özetlenecek olursa:

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

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

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

2.8.2. Farmakolojik tedavi

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

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar:

A- Bilirubin atılımının hızlandırılması

1. Fenobarbital
2. Etanol
3. Klorokin

4. Antihistaminikler

5. Klofibrat

6. Antipirin

B- Bilirubin oluşumunun engellenmesi

1. Kalay protoporfirin ve mezoporfirin

2. Çinko protoporfirin ve mezoporfirin

C- Enterohepatik dolaşımın engellenmesi

1. Agar

2. Aktif kömür

3. Kolestramin

4. Polivinil pironidil

5. Bilirubin oksidaz

D- Diğer

1. İntravenöz immunglobulin

2. Sık beslenme

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2012 yılında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Hastanenin yenidoğan ünitesine yatırılarak tedavi edilen gestasyon yaşı ≥ 35 hafta olan 35 indirekt hiperbilirubinemili hastanın klinik özellikleri ve hiperbilirubinemi açısından risk etmenlerinin belirlenmesi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar 35 sağlıklı bebeğin sonuçları ile karşılaştırılarak istatistiksel inceleme yapılmıştır.

Çalışma grubunu oluşturan bebeklerin kriterleri;

- 1- Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum servisinde doğup, pediatristler tarafından izlenirken, hiperbilirubinemisi tespit edilip yatırılan bebekler,
- 2- Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum servisinde doğup, taburcu olduktan sonraki izlemlerinde sarılık tesbit edilip yatırılan bebekler,
- 3- Türkiye içinde doğup, Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne sevk edilen hiperbilirubinemili bebekler,
- 4- Diğer nedenlerle yenidoğan servisinde takip edilirken sarılığı çıkan bebekler.

Çalışmaya sadece 35 hafta ve üzerindeki indirekt hiperbilirubinemili bebekler dahil edildi. Gestasyon yaşı; 34 hafta ve daha düşük olan bebekler, çalışmadan çıkarıldı. Sözü edilen koşullara uyan 35 bebek çalışma kapsamına alındı. Hastaların doğum tarihleri, gestasyon yaşları, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, yatış yaşları, sarılığın başlangıç zamanı, sarılık başladığı zamanki direkt ve indirekt bilirubin seviyeleri, yatış süreleri, yatış boyunca beslenme şekilleri, tedavi yöntemi, tanıları ve taburcu olduğundaki sağlık durumu kaydedildi.

Yenidoğan sarılığı hastası bebeklerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası total bilirubin, indirekt bilirubin, hemoglobin, hematokrit, retikülosit, direct coombs, ALT, AST, TSH, FT3 ve FT4 değerleri Dr.Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Laboratuvarında rutin olarak yapılan yöntemlerle belirlenmiştir.

3.1. İstatistik inceleme

Sürekli sayısal (kantitatif) değerler ortalama $\pm$ standart sapma (ss) ile ifade edilmiştir. Kantitatif değişkenler *Student t-testi* ve *ANOVA* ile karşılaştırılmıştır. Kategorik (nominal) değerler yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

Tablo 1.1. Demografik veriler

Parametre	Ortalama (SS)
Doğum yeri	37.81 $\pm$ 2.39
Doğum tarihi (yıl)	1211.46 $\pm$ 447.89
Materniteye girme tarihi (yıl)	1082.14 $\pm$ 476.84
Baş çevresi (cm)	71.46 $\pm$ 7.24
Boy (cm)	16 $\pm$ 1.49
Anne yaşı	29 $\pm$ 6.23
Kapine (yıl)	1 $\pm$ 1.4
Yaş (gün)	2 $\pm$ 0.8
Cinsiyet	100%
Değerlendirme yöntemi	100%

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında Dr.Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılarak tedavi edilen ve gestasyon yaşı ≥ 35 hafta 35 bebek çalışmaya dahil edilmiştir. Gestasyon yaşı 35 haftadan küçük olan, hematolik hastalık, enfeksiyon ve başka hastalığı olan bebekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hasta grubuna ait genel bilgiler Tablo 4-1’de verilmiştir.

Tablo 4-1. Hasta grubuna ait genel bilgiler

Parametreler	
Doğum yaşı (hafta)	37.81 ± 2.30
Doğum kilosu (gram)	3233.46 ± 447.80
Hastaneye geliş kilosu (gram)	3082.14 ± 476.88
Baş çevresi (cm)	35.06 ± 1.28
Boy (cm)	48 ± 1.89
Anne yaşı	28.14 ± 6.25
Kaçıncı çocuk	1.68 ± 0.89
Yaş (gün)	3.63 ± 1.60
Cinsiyet	12 kız/23 erkek

Değişkenler hakkındaki sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtilmiştir.

Sarılık nedenleri etiyolojik olarak değerlendirildiğinde kan uyuşmazlığı, biyokimyasal bozukluklar ve enfeksiyon gibi nedenler karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanında dehidratasyon, sefal hematoma ve diyabetik anne bebeği olma gibi sebepler de çalışma grubundaki bebeklerin sarılık nedenleri arasına girmektedir. Tablo 4-2’ de sarılığın ortaya çıkmasında rol oynayan etiyolojik nedenlerin sıklık ve yüzde verileri belirtilmiştir. Çalışmada elde edilen verilere göre bebeklerin 22.85%’de sarılığa neden olan etiyolojik neden belirlenememiştir. Olguların 17.14%’de Rh uyuşmazlığının, 14.28%’de ise ABO uyuşmazlığının sarılığa neden olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda Rh ve ABO uyuşmazlığı bebeklerde sarılık oluşumunu tetikleyen başlıca etiyolojik neden olarak belirlenmiştir.

Tablo 4-2. Sarılığa neden olan etiyolojik nedenler

Etyoloji	Sıklık	Yüzde
Kan uyumsuzluğu		
Rh	6	17.14
ABO	5	14.28
ABO+Rh	0	0
Rh+Subgrup uyumsuzluğu	2	5.71
Biyokimyasal		
Hipotiroidi	4	11.49
Enfeksiyon		
Pnömoni	2	5.71
Sepsis	1	2.85
İdrar yolu enfeksiyonu	2	5.71
Omfalit	1	2.85
Diğer		
Dehidratasyon	2	5.71
Sefal hematoma	1	2.85
Diabetik anne bebeği	1	2.85
Nedeni tespit edilemeyen	8	22.85
Toplam	35	100

Çalışmamız kapsamında yenidoğan sarılığı hastası bebeklerin 71.43%'ü sezaryen ve 28.57%'si normal doğum şekli ile dünyaya gelmiştir. Normal spontan vajinal yolla doğan bebeklerin bilirubin değerleri ile sezaryen ile doğan bebeklerin bilirubin değerleri Tablo 4-3'de karşılaştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirme sonucunda sezaryenla doğan bebeklerde bilirubin değerlerinin normal vajinal yolla doğan bebeklere göre daha yüksek çıktığı saptanmıştır. Fakat iki bilirubin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.42$).

Tablo 4-3. Doğum şekli ve ortalama bilirubin değerleri arasındaki ilişki

Doğum şekli	Bilirubin değerleri (mg/dl)		p
	Sayı	%	
Sezaryen	25	71.43	0.42
Normal vajinal doğum	10	28.57	
Toplam	35	100	

Değişkenler hakkındaki sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtilmiştir.

Tablo 4-5. Hastalara ve sağlıklı bebeklere ait tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal verilerin sonuçları

Parametreler	Tedavi öncesi (n=35)	Tedavi sonrası (n=35)	Sağlıklı bebek (n=35)	p
Total bilirubin (mg/dl)	17.74± 3.29	14.11±2.22	10.1±2.64	<0.001
İndirekt bilirubin (mg/dl)	16.78±3.11	12.93±2.03	0.33±0.12	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	15.48±2.21	15.16±2.04	16.62±0.91	0.003
HCT (%)	45.85±6.31	45.64±6.02	49.23±2.66	0.008
CRP (mg/L)	3.50±2.91	3.23±1.35	0.28±0.14	<0.001
ALT (U/L)	19.63±10.05	17,74±4,20	17,86±3,98	0.42
AST (U/L)	53.71±29.11	34.14±5.82	29.26±5.73	<0.001
TSH	4.47±2.23	3.73±1.15	2.82±0.92	<0.001
FT4 (pg/mL)	1.82±1.87	1.76±1.46	1.67±0.11	0.9
FT3 (pg/mL)	2.99±0.83	2.99±0.83	3.00±0.61	0.99

5. TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde bebeklerin büyük bir bölümünde sarılık ortaya çıkmaktadır. Bu bebeklerin bir bölümünde sarılık tedavi gerektirmeden kendiliğinden gerilemektedir. Fakat bebeklerin küçük bir bölümünde hiperbilirubinemi yüksek düzeylerde olmakta ve bunun sonucunda da nörotoksik etkiye bağlı olarak koreatetoid serebral palsi ve mental retardasyonu gibi nörolojik sekeller ortaya çıkabilmektedir.

Erken yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi gelişimiyle ilgili başlıca risk etmenleri kan grubu uyumsuzluğu, erkek cinsiyet, anne sütü ile beslenme, erken taburcu edilme, patolojik tartı kaybı, diyabetik anne çocuğu olma, damar dışı alana kanama, önceki çocukta sarılık olması, doğum şekli, genetik nedenler ve G6PD eksikliği gibi hemolitik hastalıklar olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda, gebelik haftası 35 ve üstündeki indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda etiyolojik faktörler ile biyokimyasal değerler ve tedavileri değerlendirilmiştir.

Cinsiyet yenidoğan sarılığı için risk faktörü oluşturmaktadır. Erkek bebeklerde yenidoğan sarılığı daha sık görülmektedir. Giovanna B. ve ark. ile Kalkan I ve ark. erkek cinsiyetin yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi gelişiminde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda yenidoğan sarılığı hastası bebeklerin %65'i erkek cinsiyete sahiptir. Bu da erkek cinsiyetin sarılık açısından risk faktörü oluşturduğunu göstermektedir.

Yapılan birçok çalışmalarda hiperbilirubinemi nedeniyle yatırılan bebeklerde anne sütüyle beslenme oranları 80-90% olarak bildirilmektedir. Anne sütü ile ilişkili hiperbilirubinemi iki farklı tanıda incelenmektedir. Birincisi anne sütü ile beslenme sarılığı, anne sütünün azlığı ve emzirme tekniğindeki yanlışlıklardan dolayı yetersiz beslenmeye bağlı olarak sıvı ve kalori gereksiniminin karşılanmaması sonucu mekonyum geçişinin azalarak bilirubinin enterohepatik döngüsünün artmasına bağlı olarak yaşamın ilk 4 gününde ortaya çıkmaktadır. İkincisi anne sütü sarılığı, anne

sütünde bulunan bazı maddelerin (pregnan 3 alfa 20 beta diol, nonesterifiye uzun zincirli yağ asitleri) üridindifosfat glukuronil transferaz enzimini engellemesiyle bilirubin metabolizmasının azalmasına ve anne sütünde glukuronidaz enziminin yüksek bulunması nedeniyle enterohepatik döngünün artmasına bağlanmakta, yaşamın ilk haftasında başlayıp 3 ay kadar sürebilmektedir (Alpay F., 2004; Gartner LM., 1994). Çalışmamız sonucunda yenidoğan sarılığı hastası bebekler beslenme şekillerine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre bebeklerin 54.29%'u anne sütü ile, 34.28%'i sadece mama ile ve 11.43%'ü ise hem anne sütüyle hem de mama ile beslenmektedir. Bu gruplar karşılaştırıldığı zaman anne sütü ile beslenen bebeklerin yüksek oranda olduğu görülmektedir. Ayrıca beslenme şekiline göre gruplar bilirubin düzeyi bakımından karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Bülbül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beslenme şekillerine göre bebeklerin oranlarını sırası ile, anne sütü ile beslenenler %44.5, sadece mama ile beslenenler %7.5 ve anne sütü ile mamayı karışık alanlar %48 bulmuştur. Fakat anne sütüyle beslenen bebeklerin bilirubin düzeyi diğer bebeklere göre istatistiksel olarak yüksek bulunmamıştır. Chou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, şiddetli hiperbilirubinemi tanısı olan bebeklerin %30' unun sadece anne sütüyle, %28' inin anne sütü ağırlıklı beslendiği belirtilmektedir. Diğer bir çalışmada orta şiddette sarılık (serum bilirubin değeri $>12\text{mg/dl}$) anne sütü alanlarda %14 iken, formül mamayla beslenenlerde %4; şiddetli sarılık (serum bilirubin değeri $>15\text{mg/dl}$) anne sütü alanlarda %2 iken, formül mamayla beslenenlerde %0,3 bulunmuştur.

Doğum şekli ile hiperbilirubinemi riskinin araştırıldığı çalışmalarda, vakum ile doğum bir risk etmeni olarak bildirilirken, sezaryen ile doğan bebeklerde sarılık gelişme riskinin daha düşük olduğu bildirilmektedir. Bunun nedeni olarak vakum ile doğumlarda, doku hasarına bağlı olarak kanın damar dışına geçmesiyle bilirubin yükünün artmasının hiperbilirubinemiye neden olduğu belirtilmiştir (Giovanna B. ve ark, 2001). Bülbül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Fakat normal vajinal doğum oranı yüksek bulunmuştur ve vakum ile doğan bebeklerin bilirubin düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda literatür bilgisinden farklı olarak hiperbilirubin hastası bebeklerin 71.43%'ünün sezaryen doğum şekli ile dünyaya geldiği bildirilmiştir.

Kan değişiminin; trombositopeni, portal ven trombozu, nekrozitan enterokolit, elektrolit bozukluğu, graft versus host hastalığı ve enfeksiyon gibi pek çok komplikasyonu bildirilmiştir. İşleme bağlı morbidite riski %5 dolayında bildirilmekte ve en sık olarak apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm ve hipotermi görülmektedir (McMahon J.R. ve diğerleri, 1998).

Genel kan değişimi kuralları özetlenecek olursa:

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

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

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

2.8.2. Farmakolojik tedavi

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

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar:

A- Bilirubin atılımının hızlandırılması

1. Fenobarbital
2. Etanol
3. Klorokin

4. Antihistaminikler

5. Klofibrat

6. Antipirin

B- Bilirubin oluşumunun engellenmesi

1. Kalay protoporfirin ve mezoporfirin

2. Çinko protoporfirin ve mezoporfirin

C- Enterohepatik dolaşımın engellenmesi

1. Agar

2. Aktif kömür

3. Kolestramin

4. Polivinil pironidil

5. Bilirubin oksidaz

D- Diğer

1. İntravenöz immunglobulin

2. Sık beslenme

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2012 yılında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Hastanenin yenidoğan ünitesine yatırılarak tedavi edilen gestasyon yaşı ≥ 35 hafta olan 35 indirekt hiperbilirubinemili hastanın klinik özellikleri ve hiperbilirubinemi açısından risk etmenlerinin belirlenmesi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar 35 sağlıklı bebeğin sonuçları ile karşılaştırılarak istatistiksel inceleme yapılmıştır.

Çalışma grubunu oluşturan bebeklerin kriterleri;

- 1- Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum servisinde doğup, pediatristler tarafından izlenirken, hiperbilirubinemisi tespit edilip yatırılan bebekler,
- 2- Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum servisinde doğup, taburcu olduktan sonraki izlemlerinde sarılık tesbit edilip yatırılan bebekler,
- 3- Türkiye içinde doğup, Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne sevk edilen hiperbilirubinemili bebekler,
- 4- Diğer nedenlerle yenidoğan servisinde takip edilirken sarılığı çıkan bebekler.

Çalışmaya sadece 35 hafta ve üzerindeki indirekt hiperbilirubinemili bebekler dahil edildi. Gestasyon yaşı; 34 hafta ve daha düşük olan bebekler, çalışmadan çıkarıldı. Sözü edilen koşullara uyan 35 bebek çalışma kapsamına alındı. Hastaların doğum tarihleri, gestasyon yaşları, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, yatış yaşları, sarılığın başlangıç zamanı, sarılık başladığı zamanki direkt ve indirekt bilirubin seviyeleri, yatış süreleri, yatış boyunca beslenme şekilleri, tedavi yöntemi, tanıları ve taburcu olduğundaki sağlık durumu kaydedildi.

Yenidoğan sarılığı hastası bebeklerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası total bilirubin, indirekt bilirubin, hemoglobin, hematokrit, retikülosit, direct coombs, ALT, AST, TSH, FT3 ve FT4 değerleri Dr.Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Laboratuvarında rutin olarak yapılan yöntemlerle belirlenmiştir.

3.1. İstatistik inceleme

Sürekli sayısal (kantitatif) değerler ortalama $\pm$ standart sapma (ss) ile ifade edilmiştir. Kantitatif değişkenler *Student t-testi* ve *ANOVA* ile karşılaştırılmıştır. Kategorik (nominal) değerler yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında Dr.Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılarak tedavi edilen ve gestasyon yaşı ≥ 35 hafta 35 bebek çalışmaya dahil edilmiştir. Gestasyon yaşı 35 haftadan küçük olan, hematolik hastalık, enfeksiyon ve başka hastalığı olan bebekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hasta grubuna ait genel bilgiler Tablo 4-1’de verilmiştir.

Tablo 4-1. Hasta grubuna ait genel bilgiler

Parametreler	
Doğum yaşı (hafta)	37.81 ± 2.30
Doğum kilosu (gram)	3233.46 ± 447.80
Hastaneye geliş kilosu (gram)	3082.14 ± 476.88
Baş çevresi (cm)	35.06 ± 1.28
Boy (cm)	48 ± 1.89
Anne yaşı	28.14 ± 6.25
Kaçıncı çocuk	1.68 ± 0.89
Yaş (gün)	3.63 ± 1.60
Cinsiyet	12 kız/23 erkek

Değişkenler hakkındaki sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtilmiştir.

Sarılık nedenleri etiyolojik olarak değerlendirildiğinde kan uyuşmazlığı, biyokimyasal bozukluklar ve enfeksiyon gibi nedenler karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanında dehidratasyon, sefal hematoma ve diyabetik anne bebeği olma gibi sebepler de çalışma grubundaki bebeklerin sarılık nedenleri arasına girmektedir. Tablo 4-2’ de sarılığın ortaya çıkmasında rol oynayan etiyolojik nedenlerin sıklık ve yüzde verileri belirtilmiştir. Çalışmada elde edilen verilere göre bebeklerin 22.85%’de sarılığa neden olan etiyolojik neden belirlenememiştir. Olguların 17.14%’de Rh uyuşmazlığının, 14.28%’de ise ABO uyuşmazlığının sarılığa neden olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda Rh ve ABO uyuşmazlığı bebeklerde sarılık oluşumunu tetikleyen başlıca etiyolojik neden olarak belirlenmiştir.

Tablo 4-2. Sarılığa neden olan etiyolojik nedenler

Etyoloji	Sıklık	Yüzde
Kan uyumsuzluğu		
Rh	6	17.14
ABO	5	14.28
ABO+Rh	0	0
Rh+Subgrup uyumsuzluğu	2	5.71
Biyokimyasal		
Hipotiroidi	4	11.49
Enfeksiyon		
Pnömoni	2	5.71
Sepsis	1	2.85
İdrar yolu enfeksiyonu	2	5.71
Omfalit	1	2.85
Diğer		
Dehidratasyon	2	5.71
Sefal hematoma	1	2.85
Diabetik anne bebeği	1	2.85
Nedeni tespit edilemeyen	8	22.85
Toplam	35	100

Çalışmamız kapsamında yenidoğan sarılığı hastası bebeklerin 71.43%'ü sezaryen ve 28.57%'si normal doğum şekli ile dünyaya gelmiştir. Normal spontan vajinal yolla doğan bebeklerin bilirubin değerleri ile sezaryen ile doğan bebeklerin bilirubin değerleri Tablo 4-3'de karşılaştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirme sonucunda sezaryenla doğan bebeklerde bilirubin değerlerinin normal vajinal yolla doğan bebeklere göre daha yüksek çıktığı saptanmıştır. Fakat iki bilirubin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.42$).

Tablo 4-3. Doğum şekli ve ortalama bilirubin değerleri arasındaki ilişki

Doğum şekli	Bilirubin değerleri (mg/dl)		p
	Sayı	%	
Sezaryen	25	71.43	0.42
Normal vajinal doğum	10	28.57	
Toplam	35	100	

Değişkenler hakkındaki sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtilmiştir.

Tablo 4-5. Hastalara ve sağlıklı bebeklere ait tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal verilerin sonuçları

Parametreler	Tedavi öncesi (n=35)	Tedavi sonrası (n=35)	Sağlıklı bebek (n=35)	p
Total bilirubin (mg/dl)	17.74± 3.29	14.11±2.22	10.1±2.64	<0.001
İndirekt bilirubin (mg/dl)	16.78±3.11	12.93±2.03	0.33±0.12	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	15.48±2.21	15.16±2.04	16.62±0.91	0.003
HCT (%)	45.85±6.31	45.64±6.02	49.23±2.66	0.008
CRP (mg/L)	3.50±2.91	3.23±1.35	0.28±0.14	<0.001
ALT (U/L)	19.63±10.05	17,74±4,20	17,86±3,98	0.42
AST (U/L)	53.71±29.11	34.14±5.82	29.26±5.73	<0.001
TSH	4.47±2.23	3.73±1.15	2.82±0.92	<0.001
FT4 (pg/mL)	1.82±1.87	1.76±1.46	1.67±0.11	0.9
FT3 (pg/mL)	2.99±0.83	2.99±0.83	3.00±0.61	0.99

5. TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde bebeklerin büyük bir bölümünde sarılık ortaya çıkmaktadır. Bu bebeklerin bir bölümünde sarılık tedavi gerektirmeden kendiliğinden gerilemektedir. Fakat bebeklerin küçük bir bölümünde hiperbilirubinemi yüksek düzeylerde olmakta ve bunun sonucunda da nörotoksik etkiye bağlı olarak koreatetoid serebral palsy ve mental retardasyonu gibi nörolojik sekeller ortaya çıkabilmektedir.

Erken yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi gelişimiyle ilgili başlıca risk etmenleri kan grubu uyumsuzluğu, erkek cinsiyet, anne sütü ile beslenme, erken taburcu edilme, patolojik tartı kaybı, diyabetik anne çocuğu olma, damar dışı alana kanama, önceki çocukta sarılık olması, doğum şekli, genetik nedenler ve G6PD eksikliği gibi hemolitik hastalıklar olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda, gebelik haftası 35 ve üstündeki indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda etiyolojik faktörler ile biyokimyasal değerler ve tedavileri değerlendirilmiştir.

Cinsiyet yenidoğan sarılığı için risk faktörü oluşturmaktadır. Erkek bebeklerde yenidoğan sarılığı daha sık görülmektedir. Giovanna B. ve ark. ile Kalkan I ve ark. erkek cinsiyetin yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi gelişiminde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda yenidoğan sarılığı hastası bebeklerin %65'i erkek cinsiyete sahiptir. Bu da erkek cinsiyetin sarılık açısından risk faktörü oluşturduğunu göstermektedir.

Yapılan birçok çalışmalarda hiperbilirubinemi nedeniyle yatırılan bebeklerde anne sütüyle beslenme oranları 80-90% olarak bildirilmektedir. Anne sütü ile ilişkili hiperbilirubinemi iki farklı tanımda incelenmektedir. Birincisi anne sütü ile beslenme sarılığı, anne sütünün azlığı ve emzirme tekniğindeki yanlışlıklardan dolayı yetersiz beslenmeye bağlı olarak sıvı ve kalori gereksiniminin karşılanmaması sonucu mekonyum geçişinin azalarak bilirubin enterohepatik döngüsünün artmasına bağlı olarak yaşamın ilk 4 gününde ortaya çıkmaktadır. İkincisi anne sütü sarılığı, anne

sütünde bulunan bazı maddelerin (pregnan 3 alfa 20 beta diol, nonesterifiye uzun zincirli yağ asitleri) üridindifosfat glukuronil transferaz enzimini engellemesiyle bilirubin metabolizmasının azalmasına ve anne sütünde glukuronidaz enziminin yüksek bulunması nedeniyle enterohepatik döngünün artmasına bağlanmakta, yaşamın ilk haftasında başlayıp 3 ay kadar sürebilmektedir (Alpay F., 2004; Gartner LM., 1994). Çalışmamız sonucunda yenidoğan sarılığı hastası bebekler beslenme şekillerine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre bebeklerin 54.29%'u anne sütü ile, 34.28%'i sadece mama ile ve 11.43%'ü ise hem anne sütüyle hem de mama ile beslenmektedir. Bu gruplar karşılaştırıldığı zaman anne sütü ile beslenen bebeklerin yüksek oranda olduğu görülmektedir. Ayrıca beslenme şekiline göre gruplar bilirubin düzeyi bakımından karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Bülbül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beslenme şekillerine göre bebeklerin oranlarını sırası ile, anne sütü ile beslenenler %44.5, sadece mama ile beslenenler %7.5 ve anne sütü ile mamayı karışık alanlar %48 bulmuştur. Fakat anne sütüyle beslenen bebeklerin bilirubin düzeyi diğer bebeklere göre istatistiksel olarak yüksek bulunmamıştır. Chou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, şiddetli hiperbilirubinemi tanısı olan bebeklerin %30' unun sadece anne sütüyle, %28' inin anne sütü ağırlıklı beslendiği belirtilmektedir. Diğer bir çalışmada orta şiddette sarılık (serum bilirubin değeri $>12\text{mg/dl}$) anne sütü alanlarda %14 iken, formül mamayla beslenenlerde %4; şiddetli sarılık (serum bilirubin değeri $>15\text{mg/dl}$) anne sütü alanlarda %2 iken, formül mamayla beslenenlerde %0,3 bulunmuştur.

Doğum şekli ile hiperbilirubinemi riskinin araştırıldığı çalışmalarda, vakum ile doğum bir risk etmeni olarak bildirilirken, sezaryen ile doğan bebeklerde sarılık gelişme riskinin daha düşük olduğu bildirilmektedir. Bunun nedeni olarak vakum ile doğumlarda, doku hasarına bağlı olarak kanın damar dışına geçmesiyle bilirubin yükünün artmasının hiperbilirubinemiye neden olduğu belirtilmiştir (Giovanna B. ve ark, 2001). Bülbül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Fakat normal vajinal doğum oranı yüksek bulunmuştur ve vakum ile doğan bebeklerin bilirubin düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda literatür bilgisinden farklı olarak hiperbilirubin hastası bebeklerin 71.43%'ünün sezaryen doğum şekli ile dünyaya geldiği bildirilmiştir.

doğum şekli ile bilirubin seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamız sonucunda, bebeğin cinsiyetinin ve anne sütü ile beslenmesinin yenidoğan sarılığı gelişmesinde bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ayrıca bebeğin doğum şekli ile bilirubin seviyesi arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir. Dünya kernikterus bildirilen ülkeler arasında Türkiye 16% oranı ile üçüncü sırada bulunmaktadır. Bu nedenle yenidoğan sarılığının risk faktörlerinin belirlenmesi için daha geniş hasta popülasyonu kullanılarak ve daha fazla veri tabanı oluşturularak araştırma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Akaba K., Kimura T., Sasaki A. et al. (1998). Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate glucuronyl transferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int*; 46: 21-26.

Alpay F. (2004). Sarılık, Türk Neonatoloji Derneği, Yurdakök M., Erdem G.(ed) Neonatoloji (ikinci baskı): 559-579.

American Academy of Pediatrics (2004). Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*; 114; 297-316.

Araujo K, Da SJ, Sanudo A, Kopelman B. (2004). Plasma Concentrations of Cardiac Troponin I in Newborn Infants *Clin Chem*; 50(9):1717-8.

Berhrman R.E, Kliegman R.M. Nelson W. E. (2000). Nelson Textbook of Pediatrics. Neonatal hyperbilirubinemia. Saunders Company, 513-519.

Berk M.A., Mimouni F., Miodovnik M., Hertzberg V., Valuck J. (1989). Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics*, 83(6): 1029-1034.

Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics* 2001; 107:41-4.

Beutler E. (1994). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*; 84: 3613-3636.

Bhutani V.K., Johnson-Hamerman L., Abbasi S. et al. (1996). Early prediction of subsequent hyperbilirubinemia in term and nearly healthy newborns. Program and Abstracts Ross Special Conference, Hot Topics in Neonatology, Washington DC.

Bracci R, Bounocore G, Bruchi S, Berni S. (1989). Epidemiologic study of neonatal jaundice. *Acta Paediatr Scand*;360:S87-S92.

Can G, Çoban A, İnci Z. (2002). Yenidoğan Sarılıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric Cilt:1 Nobel İstanbul*: 402-20.

Cashore WJ. (1994). Neonatal Hyperbilirubinemia In: Oski FA, Angelis CD, Feigin RD, Mc Millan JA, Warshaw JB. (eds). *Principles and Practice of Pediatrics*, Second ed, Philadelphia:JB Lippincott Company: pp 446-55.

Chou S.C., Palmer R.H., Ezhuthachan S. et al. (2003). Management of hyperbilirubinemia in newborns: Measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 112: 1264-1273.

Çoban A. (2002). Yenidoğanda Sarılık: Pediatri. Neyzi O., Ertuğrul T. (ed) 3.baskı; 402-421.

Dağoğlu T., Ovalı F. (2000). İndirekt Hiperbilirubinemi. *Neonatoloji*, İstanbul, Nobel Tıp, 443-460

Dağoglu T. (2000). Yenidoğan sarılıkları. *Neonatoloji*, Dağoglu T.(ed): 443-461.

Dağoğlu T., Ovalı F. (2007). İndirekt Hiperbilirubinemi. *Neonatoloji*, İstanbul, Nobel Tıp, 517-536

Ding G., Zhang S., Yao D. et al. (2001). An epidemiological survey on neonatal jaundice in China. *China Med J(Engl)*; 114(4); 344-347

Felber S., Sinatra F. (1987). Systemic disorders associated with neonatal cholestasis. *Semin Liver Dis*; 7(2): 108-118.

Fernandes A, Falcoa AS, Silva RSM, Gordo AC, Gama MJ, Brito MA et al (2006). Inflammatory signalling pathways involved in astroglial activation by unconjugated bilirubin *J Neurochem*; 96: 1667-69.

Fisk N.M., Bennett P., Warwick R.M. et al. (1994) Clinical utility of fetal RhD typing in alloimmunized pregnancies by means of polymerase chain reaction on amniocytes or chorionic villi. *Am J Obstet Gynecol*; 171(1): 50-54.

Gartner LM. (1994). Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* ;11:422-432.

Gartner L.W. (2001). Breastfeeding and jaundice. *Perinatol*; 21: 525-529.

Giovanna Carlo D, Michele T, Firmino FR. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice. *Pediatrics* 2001; 107: 41-7.

Gollan J.L., Knapp A.B. (1985). Bilirubin metabolism and congenital jaundice. *Hosp Pract (Off Ed)* ;15; 20(2): 83-7, 90, 92-3.

Gourley GR, Arend RA. (1986). B-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet*; 22:644-646.

Gourley R.G. (2002). Breastfeeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Semin Neonatol*; 7: 135-141.

Grant D.B., Smith I., Fuggle P.W. Tokkar S., Chapple J. (1992). Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child*; 67(1): 87-90.

Halamek LP, Stevenson DK. (1997). Neonatal jaundice. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds, Neonatal Perinatal Medicine. Disease of the fetus and infants, St. Louis, Mosby-Year Book, pp 1345-1389.

Hansen R. (1997). Fetal and neonatal bilirubin metabolism. In: Maisels M.J., Watchko J.F. (eds). Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics. Singapore: Harward Academic Publishers; 3-20.

Ip S, Chung M, Kulig J, et al and Subcommittee on Hyperbilirubinemia (2004). An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics; 114: 130- 53.

Jahrig D, Jahrig K, Stiete S. (1989). Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. Acta Paediatr Scand; Suppl 360:101-107.

Johnson C.A., Liese B.S., Hassanein R.E. (1989). Factors predictive of heightened third-day bilirubin levels: a multiple stepwise regression analysis. Fam Med; 21(4): 283-287.

Kalkan I, Heljic S, Dzinovic A, Kurtagic S, Maksic H. Neonatal hyperbilirubinemia: evaluation and treatment. Med Arh 1999; 53: 43-5.

Kaplan M., Hammerman C., Maisels M.J. (2003). Bilirubin genetics for the nongeneticist: Hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. Pediatrics; 111: 886-893.

Küçüköyük Ş. Yenidoğan sarılıkları. Yenidoğan hastalıkları, 1994, 400-425.

Kramer L.I. (1969). Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. Am J Dis Child ; 118: 454-458.

Lascari AD. (1986). 'Early' breast-feeding jaundice: clinical significance. J Pediatr; 108:156-158.

Le van Kim C., Mouro I., Cherif-Zahar B. et al. (1992). Molecular cloning and primary structure of the human blood group RhD polypeptide. *Proc Natl Acad Sci USA*; 89(22): 10925-10929.

LI Wei-zhong, LIN Wei-qing, MA Liang, et al (2004). (Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital to Shantou University Medical College, Guangdong Shantou 515041, China) Clinical value of myocardial enzymes evaluation in neonates unconjugated hyperbilirubinemia(*Hebei Medicine*) -05

Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. (1985). Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*;75:770-774.

MacMahon J.R., Stevenson DK, Oski FA. (1998). Management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Disease of the Newborn*, Philadelphia, WB Saunders, pp 1033-1043.

MacMahon J.R., Stevenson D.K., Oski F.A. (1999). Bilirubin. In: Taeusch W.H., Ballard R.A. (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. WB Saunders Company, p. 995-1020.

Madam A, MacMahon JR, Stevenson DK. (2005). Neonatal Hyperbilirubinemia. In: HW Taeusch, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of Newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders: 1226- 9.

Maisels M.J. Neonatal Jaundice., (1999). In: Avery G, Fletcher M.A., MacDonald M.G. (eds). *Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn* (fifth ed). Lippincott Williams & Wilkins, p.765- 820.

Maisels M.J., King E. (1998). Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics*; 101: 995-998.

Martin R.J. (eds) (1997). *Neonatal perinatal medicine, Disease of the fetus and infant* (sixth ed) St Louis: Mosby Year Book; 300-311.

Melton K, Akinbi HT. (1999). Neonatal jaundice: strategies to reduce bilirubin – induced complications. *Postgraduate Med*;106:167-178.

Merlob P., Reisner S.H., Zaizov R. (1986). Neonatal anti-Kell isoimmune hemolytic disease with spherocytes. *Pediatr Hematol Oncol*; 3(2): 175-178.

Monaghan G, Mc Lennan A, McGeehan A, et al. (1999). Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr*; 134:441-446.

Morecki R. (1992). Conjugated hyperbilirubinemia. In: Fanaroff A.A., Martin R.J. (eds), *Neonatal perinatal medicine diseases of the fetus and infant*, Mosby Year Book. 1104-1117.

Nair P.A., Al Khusaiby S.M. (2003). Kernicterus and G6PD deficiency-a case series from Oman. *J Trop Pediatr*; 49(2): 74-77.

Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders Comp. (17th edition) 2003; 1319-1323.

Newman AJ, Gross S. (1963). Hyperbilirubinemia in breast fed infants. *Pediatrics*; 32:995-1001.

Newman T.B., Escobar G.J., Gonzales V.M. et al. (1999). Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organisation. *Pediatrics*; 104; 1198-1203.

Newman T.B., Escobar G.J., Branch P.T. et al. (1997). Incidence of extreme hyperbilirubinemia in large health maintenance organisation. *Amb Child Health*; 3: 203. Abstract.

Newman T.B., Xiong B., Gonzales V.M., Escobar G.J. (2000). Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 154(11): 1140-1147.

Niestijl AL, Sauer PJ. Breast feeding during the first few days after birth: sometimes inefficient. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 504-5.

Notoronianni L. (1990). Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clin Pharmacokinet*; 18:20-36.

Onishi S., Kawade N., Itoh S., Isobe K., Sugiyama S. (1979). Postnatal development of uridine diphosphate glucuronyl transferase activity towards bilirubin and 2-aminophenol in human liver. *Biochem J*; 15;184(3):705-707

Oral E., Gezer A., Çağdaş A., Pakkal N. (2003). Oxytosin infusion in labor: the effect different indications and the use of different diluents on neonatal bilirubin levels. *Arch Gynecol Obstet*; 267(3): 117-120.

Oran O, Gürakan B. (1995). Bilirubin Metabolizması, *Katkı Pediatri Dergisi* 16:667-669.

Ostrea EM, Ongtengco EA, Tolia VA, Apostol E. (1988). The occurrence and significance of the bilirubin species, including delta bilirubin, in jaundiced infants. *J Pediatr Gastroenterology*;7:511-516.

Özalp İ. (1995). Yenidoğan Sarılıkları. *Katkı Pediatri Dergisi*; 16: 667-744.

Piazza AJ., Stoll BJ. (2007). Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B, Stanton B.F *Nelson Textbook of Pediatrics*. Saunders Comp. (18th edition);756-766.

Pintov S., Kohelet D., Arbel E., Goldberg M. (1992). Predictive inability of cord zinc, magnesium and copper levels on the development of benign hyperbilirubinemia in the newborn. *Acta Paediatr*; 81(11): 868-869.

Ronald J.W., David K.S., Charles E.A., Hendrik J.V. (2007). Neonatal Jaundice: Bilirubin Physiology and Clinical Chemistry *Pediatrics in Review*; 8(2): 58-66.

Rudolph J.A., Balistreri W.F. (2003). Metabolic diseases of the liver. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Saunders Comp. (17th edition); 1319-1323.

Sarıcı Ü., Serdar M.A., Korkmaz A. et al. (2004). Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*; 113: 775-780.

Sarılk. Türk Neonatoloji Derneği, Yurdakök M., Erdem G. (2004). Neonatoloji (ikinci baskı); 559-579.

Schneider A.P. (1986). Breast milk jaundice in the newborn: a real entity. *JAMA*; 255: 3270-3274.

Seidman D.S., Stevenson D.K., Ergaz Z. (1995). Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*; 96: 727-729.

Setia S., Villaveces A., Dhillon P., Mueller B.A. (2002). Neonatal jaundice in Asian, white and mixed-race infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 156(3): 276-279.

Steffensrud S. (2004). Hyperbilirubinemia in term and near-term infants: Kernicterus on the rise. *Newborn and Infant Nursing Reviews*; 4:191-200.

Stoll B.J., Kliegman R.M. (2003). Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Saunders Comp. (17th edition); 592-596.

Stoll BJ, Kliegman RM. (2004). Digestive System Disorders. In Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier-Saunders: 583-598.

Suskan E., Öcal G, Berk R. (1986). Yenidoğan hiperbilirubinemisinde fototerapi, Çocuk hastalıkları dergisi 1 (1) :24-28.

Vales T. (2000). Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Maisels M.J., Watchko J.F. Neonatal jaundice monographs in clinical pediatrics. Singapore: Harward Academic Publishers, 62-72.

Vreman H.J., Verter J., Oh W. et al. (1996). Interlaboratory variability of bilirubin measurements. Clin Chem; 42(6 Pt 1): 869-873.

Washington E.C., Ector W., Abboud M., Ohning B., Holden K. (1995). Hemolytic jaundice due to G6PD deficiency causing kernicterus in a female newborn. South Med J; 88(7): 776-779.

Watchko J.F. (2000). Indirect hyperbilirubinemia in the neonate. In: Maisels M.J., Watchko J.F. Neonatal jaundice monographs in clinical pediatrics. Singapore: Harward Academic Publishers; 51-66.

Wong RJ, Desandre GH, Sibley E, Stevenson DK. (2006). Neonatal Jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8th edition Mosby Elsevier; 1419-65.

Yiğit Ş. (1995). İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım,Katkı Pediatri Dergisi 16:680-700.

Zipursky A., Bowman J.M. (1993). Isoimmune hemolytic disease, In: Nathan D.G., Oski F.A (eds), Hematology, Philedelphia: WB Saunders Comp; p.44-73.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nur	Soyadı	Polatdemir Çevik
Doğ.Yeri	İskenderun	Doğ.Tar.	06.06.1987
Uyruğu	TC	TC Kim No	74353046350
Email	npolatdemir@gmail.com	Tel	0.533.8498420

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Ankara Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü	2010
Lise	Hacı Ömer Tarman Anadolu Lisesi	2005

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Orta	Çok iyi	77,5	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	82		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Matlab	İyi
Chemcad	İyi
Aoutocad	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

-

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Puzzle yapmak, turistik geziler yapmak, spor yapmak