

Yenidoğan Kliniğinde İndirekt Hiperbilirubinemi Nedeniyle İzlenen Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Etyolojilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Epidemiological Characteristics and Etiology of Patients Following in Indirect Hyperbilirubinemia in the Newborn Clinic

Elif Sağsak¹ ORCID No: 0000-0001-7121-1575, Ayşegül Zenciroğlu ORCID No: 0000-0002-3488-4962

¹ Dr Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara.

Geliş Tarihi/Received: 12.05.2020
Kabul Tarihi/Accepted: 17.06.2020
Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Elif Sağsak,
Karayolları Mh. Avrupa Konutları
Tem 22/49 GOP/İstanbul, Türkiye.
E-posta: caliskanozturk@yahoo.com

Anahtar Sözcükler:

İndirekt hiperbilirubinemi
Sarılık
Yenidoğan

Key Words:

Indirect hyperbilirubinemia
Jaundice
Newborn

ÖZ

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım servisinde indirekt hiperbilirubinemi nedeni ile izlenen hastaların klinik özellikleri, etyolojileri ve tedavi şekillerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya; 2006-2008 yılları arasında Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan-Prematüre Servisi'ne indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla izlenen 1220 hasta alındı. Başka nedenlerle izlenen, takipleri sırasında sarılık gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarından gestasyon yaşı, cinsiyet, doğum şekli, anne yaşı, annenin gebelikte varsa kullandığı ilaç, akrabalık, sarılık başlama saati, beslenme şekli, başvuru yakınması, sarılık dışında ek fizik muayene bulgusu, anne-bebek kan grubu, direkt Coombs, periferik yayma, idrar-kan kültürü, uygulanan tedavi, varsa tedavi komplikasyonu, radyolojik görüntüleme bilgilerine ulaşıldı.

Bulgular: Term ve preterm 732'si erkek (%60), 488'si (%40) kız (E/K:1,5) toplam 1220 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama gestasyon yaşı; 37,53±2,18 (aralık 31-42) hafta idi. 876'sı (%71,8) normal vajinal yolla, 344'ü (%28,2) sezaryanla doğmuştu. Anne yaşının ortalaması 25,8±5,17 yıldır (aralık 17-44). Akrabalık %20 (n:244) hastada saptandı. Sarılık, bebeklerin %9,2'sinde ilk 24 saatte saptanırken, %90,8'inde ilk 24 saatten sonra saptandı. Etyolojide en sık kan grubu uygunsuzluğu (n:392) ve prematüre doğum (n:356) görüldü. Uzamış sarılık nedeniyle tetkik edilen 54 hastanın 42'si geç anne sütü sarılığı tanısı aldı. %28 hastanın sarılık nedeni tespit edilemedi. 568 hastaya fototerapi, 414 hastaya yoğun fototerapi uygulandı. 54 hastaya intravenöz immünglobin verilirken, 164 hastaya kan değişimi, 12 hastaya kan değişimi ve immünglobin uygulandı.

Sonuç: İHB'nin en sık sebebi kan grubu uygunsuzluğu ve erken doğumdur. Nedeni açıklanamayan yenidoğan sarılıkları da önemli bir yer kaplamaktadır. Bebeğin taburcu olmadan önceki muayenesi ve ailelerin sarılık ve emzirme konusunda bilgilendirilmesi sarılık komplikasyonlarını önlemede önemlidir.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the clinical features, etiology and treatment modalities of patients followed up in neonatal intensive care unit for indirect hyperbilirubinemia.

Material and Method: A total of 1220 patients admitted to the Neonatology and Premature Clinic of Dr Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children's Health and Disease Training and Research Hospital with the diagnosis of indirect hyperbilirubinemia were included. Patients who were followed up for other reasons were not included in the study. Patient files were reviewed retrospectively.

Results: A total of 1220 patients, 60% boy and 40% girl were included in the study. Mean gestational age of the patients; 37.53±2.18 weeks. 876 of them were born by normal vaginal route, 344 of them were born by cesarean section. The mean age of the mother was 25.8±5.17. Consanguinity was detected in 20% of patients. Jaundice was detected in the first 24 hours in 112 (9.2%) of the babies, and after 24 hours in 1108 (90.8%). The

most common etiology of indirect hyperbilirubinemia was blood group incompatibility (n: 392) and prematurity (n: 356). Of 54 patients who were examined for prolonged jaundice, 42 were diagnosed with late breast milk jaundice. The cause of jaundice was not detected in 28% patients. Phototherapy was applied to 982 patients. Fifty-four patients received intravenous immunoglobulin. Blood exchange was performed in 164 patients.

Conclusion: The common cause of indirect hyperbilirubinemia is blood group incompatibility and prematurity. Jaundice with unexplained reasons also attract attention. It is very important that the baby is examined before discharge and families are informed about jaundice and breastfeeding.

Giriş

Sarılık; yenidoğanlarda sık karşılaşılan bir sorun olup, kanda bilirubin miktarının artıp dokularda birikmesi sonucu deri ve mukoza renginin sarıya boyanması olarak tanımlanır. Sağlıklı term bebeklerin yaklaşık %60'ında, pretermilerin %80'inde yaşamın ilk haftasında sarılık görülür (1). Ülkemizde yenidoğanlarda hiperbilirubinemi sıklığı ile ilgili veriler net değildir (2). Sık görülen fizyolojik sarılık dışında çok çeşitli nedenlere bağlı patolojik sarılık da görülür. Zamanında tanı konup tedavi edilemeyen yüksek bilirubin düzeyinin yol açacağı bilirubin ensefalopatisi ciddi nörolojik sekellere neden olur (3,4). Hiperbilirubinemi erken tanınıp tedavi edildiği zaman bu sonuçlar engellenebilir. Bu nedenle sarılık, günümüzde de önemini korumaktadır. Bilirubin toksisitesinin 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 (5).

Bu çalışmada yenidoğan servisimizde indirekt hiperbilirubinemi (İHB) tanısı ile yatırılarak tedavi edilen term ve preterm bebeklerin epidemiyolojik özellikleri, etyolojileri, yapılan tedavi ve klinik gidişleri araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem

2006-2008 yılları arasında Dr Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan-Prematüre Servisi'ne İHB tanısı ile yatırılan toplam 1220 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Başka nedenlerle izlenen, takipleri sırasında İHB gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta dosyalarından gestasyon yaşı, cinsiyet, doğum şekli, anne yaşı, annenin gebelikte varsa kullandığı ilaç, akrabalık, sarılık başlama saati, beslenme şekli, başvuru yakınması, sarılık dışında ek fizik muayene bulgusu, anne-bebek kan grubu, direkt Coombs, periferik yayma, idrarkan kültürü, uygulanan tedavi, varsa tedavi komplikasyonu, radyolojik görüntüleme bilgilerine ulaşıldı.

Total bilirubin (TB), tiroit fonksiyon testleri, glukoz-6-P dehidrogenaz (G6PD) düzeyi kuru biyokimya tüpünde "BeckmanCoulter LX 20PRO" cihazıyla, hemogram, anne-bebek kan grubu, direkt coombs ise EDTA'lı tüple "Classis IG Gel Station" cihazıyla çalışıldı. Her iki cihaz da günlük kalibre ediliyordu. Her hastanın periferik yayması ve idrar analizi incelendi. Suprapubik aspirasyonla alınan idrar kültüründe >10000cfu/ml üremesi kültür pozitif olarak kabul edildi. Bu hastalara idrar yolu enfeksiyonu tanısı konuldu.

Annenin kan grubu O bebeğin kan grubu A veya B olup direkt coombs testi pozitif saptanan ya da test negatifken kan yaymasında hemoliz bulguları, belirgin sferositoz veya hematokrit düşüşü olan yenidoğanlar ABO uygunsuzluğu olarak değerlendirildi. Anne kan grubu Rh negatif, bebek kan grubu Rh pozitif olan yenidoğanlar Rh uygunsuzluğu olarak değerlendirildi. Nedeni açıklanamayan hemoliz bulguları, retikulositoz, direkt coombs testi pozitifliği veya izlemde hematokrit düşüşü olan hemolitik hiperbilirubinemili olgularda anne-bebek minör kan grupları ve G6PD enzim düzeyi çalışıldı. Anne sütüyle beslenmede sorun yaşamış ve yaşamın ilk haftasında fizyolojik kayıptan fazla (%10'un üzerinde) ağırlık kaybı olmuş yenidoğanlar erken anne sütü sarılığı olarak değerlendirildi.

Uzamış sarılık nedeni ile takip edilen, fizik muayene bulgusu normal olan, kilo alımı ve beslenmesi iyi olan, laboratuvar incelemesinde ve radyolojik görüntülemesinde patolojik bulgu saptanmayan hastalar geç anne sütü sarılığı tanısı aldı. Hastaların etyolojilerine yönelik araştırmada neden bulunamadıysa ekstravazasyon araştırmak amacı ile kranial ve batın ultrason görüntülemeleri yapıldı. Ayrıca, idrar yolları enfeksiyonu tanısı alan hastalara üriner sistem ultrason, kan değişimi yapılan hastalara da taburcu olmadan önce batın ultrason yapıldı.

Hastalara klinik (ateş, hipotermi, taşikardi, bradikardi, emmede azalma, huzursuzluk, asidoz, hipo-hiperglisemi, vb) ve/veya laboratuvar bulgularıyla (periferik yayma, akut faz reaktanları vb) ile sepsis tanısı konuldu.

Tedavi endikasyonu açısından günlere göre fototerapi ve kan değişimi sınırları, Amerika Pediatri Akademisi'nin (APA) önerilerine göre değerlendirildi (6). Total serum bilirubin seviyesinin >25 mg/dL olması ya da fototerapiye rağmen total bilirubin seviyelerinin düşme eğiliminde olması ve 20 mg/dL üzerinde seyretmesi kan değişimi kriterleri olarak kabul edildi. Başvuru bilirubin değeri >20 mg/dl olan her hastaya ve kan değişimi yapılan hastalara BAEP (Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri), kranial Manyetik Rezonans (MR) incelemesi planlandı.

Kan değişimini yapılacak hastaların kan değişimi öncesi ve sonrası total bilirubin, direkt ve indirekt bilirubin, serum kalsiyum, kan şekeri, hemogram çalışıldı, kan kültürü için ekim yapıldı.

Hastaların fototerapi alırken total bilirubin değerleri 6 saat aralarla kontrol edildi. Fototerapi alma endikasyonu kalmayan hastaların fototerapileri kesilip 6 saat sonra rebound bilirubin bakıldı. Bilirubin değerlerinde yükselme olmayan hastalar taburcu edildi.

Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistik analizinde SPSS for Windows 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve median, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Bu çalışma uzmanlık tezinden üretilmiş bir çalışma olup XXXX tarafından etik onayı bulunmaktadır (E.192/2020). Çalışmamızda araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Bulgular

Çalışmaya 732'si erkek (%60), 488'si (%40) kız (E/K:1,5) toplam 1220 hasta alındı. Hastaların ortalama gestasyon yaşları; 37,53±2,18 (aralık 31-42) hafta idi. 876'sı normal vajinal yolla (%71,8), 344'ü sezaryenle (%28,2) doğmuştu.

Anne yaşının ortalaması 25,8±5,7 (aralık 17-44) yılı. Akrabalık 244 (%20) hastada saptandı. Annelerin 32'si (%2,6) levotroksin, 24'ü (%2,0) clexan, 12'si (%1,0) oral antidiyabetik, 8'i (%0,7) antiepileptik, 3'ü (%0,3) antihipertansif ilaç kullanıyordu. 1076 (%88,2) anne ise gebeliği boyunca ilaç kullanmamıştı.

Sarılık, bebeklerin 112'sinde (%9,2) ilk 24 saatte, 1108'inde (%90,8) 24 saatten sonra saptandı. 1204 (%98) bebeğin ailesi sarılık yakınması ile başvururken, 16 (%1,3) bebeğin ailesi başka yakınmalarla (çok uyuma,

emmeme) başvurduğunda sarılık saptanmıştı. Sarılık nedeniyle başvurmayan hastaların fizik muayenesinde sarılık yanı sıra 4'ünde hipotoni (%0,3), 8'inde opustotonus (%0,7), 4'ünde dehidratasyon (%0,3) belirlendi.

Tablo 1. Yenidoğanların indirekt hiperbilirubinemi (İHB) nedenleri

Tanı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kan grubu uygunsuzluğu	241	19,8
Prematürite+kan grubu uygunsuzluğu	151	12,3
Prematürite	205	16,8
Bilinmeyen nedenler	349	28,6
Geç anne sütü sarılığı	42	3,4
Sepsis	24	1,96
Hipotiroidi	32	2,6
Patolojik tartı kaybı	60	4,9
Polistemi	28	2,3
Sefal hematoma	28	2,3
Adrenal kanama	12	0,98
G6PD eksikliği	4	0,32
Kaput sukcedenum	12	0,98
Sepsis+dehidratasyon	8	0,65
İdrar yolları enfeksiyonu	12	0,98
Adrenal kanama+sefal hematoma	4	0,32
Sefal hematoma+hipotiroidi	8	0,65

Etyolojik nedenler Tablo 1'de gösterilmiştir. Etyolojide en sık kan grubu uygunsuzluğu (n:392) ve prematürite (n:356) görüldü. Uzamış sarılık nedeniyle tetkik edilen 54 bebeğin 42'si (%3,4) geç anne sütü sarılığı tanısı aldı. 349 (%28,6) hastanın etyolojisi tespit edilemedi. 268 (%22) ABO uygunsuzluğu, 80 (%6,6) Rh uygunsuzluğu, 16,2 (%1,3) minör kan grubu uygunsuzluğu, 16 (%1,3) Rh+ABO uygunsuzluğu, 8 (%0,7) Rh+ minör kan uygunsuzluğu, 4 (%0,4) ABO+ minör kan uygunsuzluğu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. İzoinmünizasyon görülme dağılımı

Hemolitik İHB nedeni	n	%
ABO uygunsuzluğu	268	22
Rh uygunsuzluğu	80	6,6
ABO+Rh uygunsuzluğu	16	1,3
Subgrup uygunsuzluğu	16	1,3
Rh+ subgrup uygunsuzluğu	8	0,7
ABO+subgrup uygunsuzluğu	4	0,4

Başvuruda ortalama total bilirubin değeri 19,2±4,8 mg/dl idi (aralık 11-36,1). Normal doğum ile dünyaya gelen bebeklerin yatıştaki total serum bilirubin düzeyleri,

sezaryen ile dünyaya gelen bebeklerin yatıştaki düzeylerinden istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p < 0,01$).

Bebeklerin 396'sında (%32,4) TB 20-25 mg/dl arasında, 112'sinde (%9,1) >25 mg/dl belirlendi. TB 20-25 mg/dl arasında olan 396 hastanın 24'ünde (%6) Rh uygunsuzluğu belirlenirken, TB 25 mg/dl üzerinde olan 112 hastanın ise 16'sında (%14,2) Rh uygunsuzluğu mevcuttu ($p:0,008$). Ciddi hiperbilirubinemide en sık görülen etyoloji Rh uygunsuzluğu (%15,6) ve sepsisten (%7,8); TB 20-25 mg/dl arasında olan hastalarda en sık sefal hematoma görüldü (%7,1). Sefal hematoma; 12 (%3) hasta ile hipotiroidi izledi.

Bebeklerin 936'sı (%76,7) sadece anne sütü, 268'si (%22,0) anne sütü ve mama, 8'i (%0,7) sadece mama, 8'i (%0,7) ise inek sütü ile besleniyordu. Sadece anne sütü alanlar 2,3 gün, mama alanlar 3,7 gün fototerapi almıştı ($p:0,005$).

Hastaların 84'ünde (%6,9) direkt Coombs pozitif saptandı. Coombs pozitif hastaların 48'inde (%57,1) Rh uygunsuzluğu görüldü. Rh uygunsuzluğu olanların %56'sında direkt Coombs pozitifken, ABO uygunsuzluğunun %44'ünde Coombs pozitifliği ($p < 0,0001$). Direkt Coombs pozitif olan hastaların total bilirubin değeri olmayanlara göre daha yüksekti ($p < 0,002$).

Bebeklerin 1144'ünün (%93,8) periferik yaymasında özellik yokken 76'sında (%6,2) hemoliz bulgusu vardı. 12 (%1) hastanın idrar kültüründe, 44 (%3,6) hastanın kan kültüründe üreme saptandı.

Fototerapi; 68 (%46,6) hastaya, yoğun fototerapi 414 (%33,9) hastaya uygulandı. 54 (%4,4) hastaya intravenöz immünglobin (IVIG) verildi. 8 (%0,7) hastaya ise fototerapi uygulanırken fenobarbital de verildi. Fototerapi süresi ortalaması $2,3 \pm 0,8$ gün idi (aralık 1-5). 164 (%13,4) hastaya kan değişimi, 12 (%1) hastaya kan değişimi+IVIG uygulandı. Kan değişimi yapılan 176 hastanın 140'ında (%79,5) komplikasyon görülmezken, 16 (%9) hastanın kan değişimi sonrasında alınan kan kültüründe üreme, 4 (%2,2) hastada apne ve bradikardi, 16 (%9) hastanın ise kontrol batın ultrasonunda portal ven trombozunu düşündürülen bulgular tespit edildi. Portal ven trombozu düşünülen hastalara heparin verildi. Takiplerinde batın ultrason normaldi. Kan değişimi yapılan hiçbir hastada elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipkalemi, hipokalsemi) veya nekrotizan enterokolit görülmedi.

Kan değişimi yapılan hastalarda en sık (%36,4) ABO uygunsuzluğu saptandı. 12 (%6,8) hastada Rh, 4 (%2,3) hastada minör kan grubu, 8 (%4,5) hastada Rh ve ABO, 4 (%2,3) hastada ise Rh ve minör kan grubu uygunsuzluğu görüldü. 84 (%47,7) hastada ise uygunsuzluk yoktu.

BAEP uygulanan 44 hastanın 28'si (%63,6) normal, 16'sında (%36,4) p1 latanslarda uzama saptandı 20 hastaya kranial MR çekildi. 16 (%80) hasta normal saptanırken 4 (%20) hastada kernikterus bulguları saptandı.

Hastaların 16'sı (%1,3) pnömoni, 4'ü (%0,3) tekrar bilirubin yükselmesi, 4'ü (%0,3) anemi, 4'ü (%0,3) ise ateş etyolojisi araştırılmak için tekrar hastaneye yatırıldı. Tekrar yatırılan hastaların ikisinde nazokomial sepsis saptandı.

Tartışma

İHB; normal doğumun, anne sütü ile beslenmenin yaygınlaştırılması ve doğumdan sonra anne ve bebeğin erken taburcu olması nedeni ile günümüzde de önemini korumaktadır (2). Serum bilirubininin oksidatif hasarlara karşı koruyucu, antioksidan özellikte bir madde olduğu bilinmektedir. Ancak bebeklerin küçük bir bölümünde hiperbilirubinemi yüksek düzeylerde olmakta ve dolayısıyla nörotoksik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle bütün sarılık olgularına ciddiyetle yaklaşılmalıdır (1).

Erkek cinsiyetin hiperbilirubinemi için risk faktörü olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (7-9). Çalışmamızda erkek/kız oranı 1,5 olarak bulundu. Bu değer, literatürde bildirilen 1-1,5 arasındaki değerlerle uyumludur. Çalışmamızda bebeklerin çoğunun normal vajinal yolla doğduğu görülmüştür. Vajinal doğum sırasında gelişebilen sefal hematoma veya yaygın ekimoz ciddi hiperbilirubinemi için risk faktörüdür (10,11). Vajinal yolla doğan bebeklerin başvuru TB değerleri sezaryenle doğan bebeklere göre daha yüksekti.

Bebeklerin anne yaşı ortalaması 25,8 yıl tespit edildi. Literatürde anne yaşı ile ilgili çok veri bulunmamasıyla birlikte ülkemizde yapılan iki çalışmadan birinde hastaların %59,9'unun diğerinde %41,8'inin ilk bebek olduğu gösterilmiştir (12,13). Bu da bize gebelik sayısı, dolayısıyla anne yaşı ile birlikte annenin tecrübesinin artacağını ve bebek beslenmesinin daha iyi olacağı için sarılık insidansının azalabileceğini gösterdi.

Literatürde doğum indüksiyonu için kullanılan oksitosinin neonatal hiperbilirubinemi artıracağı yönünde pek çok çalışma mevcuttur (7,14). Ancak diğer ilaçlarla ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamızda gebelikte en sık levotroksin kullanıldığını saptadık. Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada nedeni tespit edilemeyen İHB'li bebeklerin çoğunda total tiroksin (TT4) ≥ 13 $\mu\text{g}/\text{dL}$ olarak saptanmıştır (15). Dolayısıyla gebelikte annenin kullandığı bebekte tiroid metabolizmasını etkileyebilecek ilaçlar İHB'ye neden olabilir.

Yenidoğanların %90,8'inde sarılık ilk 24 saatten sonra başlamıştır. Bu da yenidoğanın hastaneden taburcu olmadan yapılan kontrollerin önemini göstermektedir. Tüm yenidoğanlar taburcu olmadan önce ciddi hiperbilirubine-mi risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (16). TB'nin tepe yaptığı dönemden önce taburcu edilen bebekler yükselme döneminde sarılık açısından takip edilmelidir. Taburculuk öncesi alınan bilirubin düzeyi yüksek risk bölgesinde (>95 persantil) olan yenidoğanlar taburcu edilmemelidir (2).

Ailelerin çoğu (%98'i) sarılık nedeniyle başvurmuş olsa da %1,3'ü bebekteki sarılığı fark etmeyip emmede azalma, sürekli uyuma gibi daha ciddi yakınmalarla başvurdu. Bu hastaların fizik muayenesinde de bilirubin ensefelopatisi bulguları vardı. Bu da bize ailelerin sarılık konusunda bilgi eksiksikleri olduğunu, bazı ailelerce sarılığın normal karşılandığını, ancak başka bulgular eşlik ettiğinde doktora başvurduklarını göstermektedir.

Kan grubu uygunsuzluğu (ABO uygunsuzluğu) ve pre-matürite İHB'nin en sık nedenleri olarak saptandı. Çalışmamızda birden fazla etyolojik faktöre sahip olan hastalar da vardı. Ebbesen ve ark.ları özellikle ciddi hiperbilirubinemini multifaktöriyel olduğunu savunmuşlardır (16). Bu nedenle yüksek bilirubin değerlerinde, saptanan etyoloji dışındaki nedenler de sorgulanmalıdır.

Rh uyumsuzluğu zaman içerisinde modern jinekolojik yaklaşımlar sonucunda azalırken, ABO uygunsuzluğu hala önemli risk faktörü olmaya devam etmektedir. Hayatın ilk 24 saati bebek izleminde çok büyük önem taşımaktadır. Anne ve bebek kan grupları belirlenmeli, TB düzeyleri takip edilmeli, patolojik seviyedeki indirekt hiperbilirubinemi-lik olgular gözleme alınarak tedavi edilmelidir. Nedeni bilinmeyen hemolitik sarılıklı olgularda minör kan grubu uygunsuzlukları da akla gelmelidir (1).

Artmış bilirubin yükü, karaciğerde UDP-GT ekspresyondaki gecikme nedeniyle pretermelerde sarılık daha uzun sürebilir veya daha yüksek düzeylere ulaşabilir (17). Özellikle prematür bebeklerde term bebeklere göre daha düşük bilirubin düzeylerinde bile kernikterus gelişebileceği gösterilmiştir. Bu durum genellikle albumin düşüklüğü veya albumin-bilirubin bağlanmasındaki aksaklıklarda gelişmektedir. Ayrıca prematür bebeklerde klasik kenikterus bulguları dışında bilirubin tetiklediği nörolojik disfonksiyonlar da görülebilmektedir (inkoordinasyon, yürüyüş bozuklukları, sakarlık, ince motor hareket bozukluğu, ataksi gibi) (18). Bu nedenle preterm veya düşük doğum ağırlıklı bebekler daha dikkatli izlenmelidir.

Çalışmamızda bebeklerin çoğu normal vajinal yolla doğduğundan etyolojide ekstrasvazasyonu üçüncü sıklıkla

gördüğümüzü düşündük. Dikkatli fizik muayene ve şüphe doğrultusunda ultrason ile görüntüleme yapılması önemlidir. Yenidoğan bebeklerde kilo kaybı sarılık için önemli bir risk faktörüdür (19,20). Salas ve ark. çalışmalarında yenidoğanlarda tartı kaybının fazla olması ile hiperbilirubinemi arasında kuvvetli ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (21). Niestijl ve ark. ise hiperbilirubinemi gelişmesini önlemek için fizyolojik ağırlık kaybı olan bebeklerde anne sütü ile sık sık emzirmelerini ve patolojik ağırlık kaybı olanlarda ise anne sütüne ek olarak mama desteği önermişlerdir (19). Okan ve ark. indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerin %11,1'inde, Çayönü ve ark. %8'inde patolojik kilo kaybı tespit etmişlerdir (22,23). Bizim çalışmamızda bu oran %4,9 olarak saptandı. Bebeklerin %76,7'sinin sadece anne sütü ile beslendiğini göz önüne alınırsa literatüre göre daha düşük tespit ettiğimiz bu oran bize annelerin beslenme konusunda iyi eğitildiğini düşündürdü. Ayrıca anne sütü alan hastaların fototerapi uygulanma süresinin de daha kısa olduğunu saptadık. Ancak halen bebeklere ilk günlerde su ve şekerli su verilmesinin sarılığı önleyeceğine dair inanış devam etmektedir. Dolayısıyla taburculuk öncesi ailelere beslenme ve sarılık konusunda bilgilendirilme yapılması çok önemlidir.

Erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu konjenital hipotiroidi özellikle uzamış sarılıkta ilk akla gelen nedenlerden biri olmalıdır. Yorulmaz ve ark. son yıllardaki çalışmasında konjenital hipotiroidiyi etyolojide %2,5 oranında tespit etmiştir (24). Çalışmamızda bu oran %2,6 saptandı. Yenidoğanın uzamış sarılıkla ilişkili yapılan çalışmalarda ise konjenital hipotiroidi %1,2 ile %3,9 oranında tespit edilmiştir (25).

Bazı yazarlar yenidoğanlarda sarılığın, bakteriyel sepsisin ilk bulgusu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (26). Çalışmamızda hastaların %1,96'sında sepsis, %1'inde İYE tespit edildi. Literatürde İYE daha yüksek oranda saptanmıştır (24). Bu, bizim sadece torba idrar kültüründe üremesi olan hastaları İYE olarak kabul etmemizle ilişkili olabilir. Uzamış sarılığı olan hastalar konjenital hipotiroidi gibi İYE açısından da mutlaka değerlendirilmelidir.

G6PD eksikliği Marmara Bölgesinde sarılıklı yeni doğanlarda %3,8, Çukurova Bölgesinde %8,3 olarak bildirilmiştir (27). Son yıllardaki çalışmalarda daha düşük oranlar elde edilmiştir (%2, %1,20) (13,24). Bizim çalışmamızda G6PD eksikliği %0,3 oranında tespit edildi. Bu oranın düşük saptanmasının nedeni sadece hemoliz bulguları olan hastalarda enzim tayini yapmamız olabilir.

Uzamış sarılık tespit edilen 54 olgunun 42'si geç anne sütü sarılığı tanısı aldı. Ailelere bebeklerin anne sütü

almaya devam etmesi özellikle anlatıldı. 349 olgumuzun İHB nedeni bulunamadı. Ulovansky ve ark.'nın çalışmasında nedeni açıklanamayan sarılık olgularının sıklıkla uridiedifosfat (UDP)-glukronil transferazA1 gen polimorfizimi olabileceğini savunmuşlardır (15). Nedeni açıklanamayan sarılıklar hakkında daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Ciddi hiperbilirubinemde en sık görülen etyoloji Rh uygunsuzluğu (%15,6) ve sepsisten (%7,8); bilirubin düzeyi 20-25 mg/dl arasında olan hastalarda en sık görülen sefal hematomu (%7,1). Tiker ve ark.'larının 774 hasta ile yaptıkları çalışmada ciddi hiperbilirubinemi saptadıkları 93 hastanın %20,4'ünde izoimmunizasyon, %7,5'inde sepsis tespit etmişlerdir (28). Bu oranlar bizim bulgularımıza yakındır.

Periferik yayma ve direkt Coombs değerlendirmesi İHB izleminde çok önemlidir. Coombs pozitifliği hemolizi ve sarılığın ciddiyetini gösterir. Nitekim yayınlanan diğer çalışmalar gibi bizim çalışmamızda da direkt Coombs pozitifliği olan hastaların total bilirubin değeri daha yüksek bulunmuştur (28).

Bilirubin nörotoksitesi için en hassas bölgeler beyin sapı işitme çekirdekleri, inferior colliculus ve 8. kranial sinirdir. İşitme sorunlarının baskın olduğu kernikterus kronik bilirubin ensefelopatisinin bir alt tipidir ve sıklıkla pretermelerde görülür. İşitme sisteminde yüksek bilirubin yapabileceği hasarı denetlemek için ciddi bilirubinemi olan bebeklere otoakustik işitme testine ek olarak BAEP yapılmalıdır (29). Çalışmamızda BAEP ve kranial MR'da patoloji saptanan hastalar nöroloji kliniğine yönlendirildi. Kernikterus için Amerika Pediatri Akademisi (APA) 2004 yılında yayınladığı klavuzda kernikterus için 'artık görülmesi gereken bir durum' olarak bahsetmiştir (6). Ancak görülmeye devam etmesi bu konuda daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Yenidoğanın hiperbilirubinemi tedavisinde en sık ve güvenle kullanılan yöntem fototerapidir (30). Hastaların

fototerapi alma süreleri beslenme şekilleri ile karşılaştırıldığında; sadece anne sütü alan bebeklere anne sütü ile birlikte mama alan bebeklerden daha kısa süre fototerapi uygulandığı görüldü. Hastanemizin, bebek dostu hastane olmasından dolayı; sarılığın etyolojisinde anne sütü sarılığı düşünülse dahi bebekler anne sütü ile beslenmeye devam edilmiştir. Hastalara fototerapi tedavileri sonlandırıldıktan 4-6 saat sonra rebound bilirubin düzeyi bakıldığı için, tekrar bilirubin yükselmesi nedeni ile tekrar yatırılan hastaların sayısında literatüre göre düşüklük tespit ettiğimizi düşünmekteyiz. Kan değişiminin ciddi komplikasyonları (apne, bradikardi, sepsis, portal ven trombozu) görülebileceği için doğru endikasyonda ve doğru yöntemle yapılması önemlidir.

Hasta sayısı çalışmamızın kuvvetli yönüken, retrospektif olması kısıtlayıcı özelliğidir. Ayrıca, G6PD enzim eksikliğini sadece hemoliz olan vakalarda inceledik. Oysa ki bu vakaların hepsinde hemoliz tespit edilmeyebilir, tedavi gerektiren tüm sarılıklı bebekler enzim eksikliği açısından değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, indirekt hiperbilirubinemi, zamanında fark edilip tedavi edilmediğinde mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan bilirubin ensefelopatisi ile sonuçlanabileceğinden halen önemini korumaktadır. Sarılık halen bazı ailelerce gözden kaçabilmekte veya önemsenmemektedir. Yenidoğan bebekler hastaneden taburculuk öncesi sarılık risk faktörleri açısından değerlendirilip, dikkatlice muayene edilmeli ve aileler bilgilendirilmeli, kontrole çağrılmalıdır. Anneler emzirmeye özendirilmeli, beslenme problemi, dehidratasyonu olan bebeklere emzirme ile birlikte sağlanmış süt/formül mama başlanmalıdır. Nedeni açıklanamayan yenidoğan sarılıkları halen etyolojide büyük bir yer tutmaktadır. Bunun aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Kan değişimi yapılmayan ancak yüksek bilirubin seviyesi olan bebekler de işitme hasarı yönünden değerlendirilmelidir. Kan değişimi gerekli endikasyonlarda uygulanmalı, hastalar komplikasyonları açısından dikkatlice izlenmelidir.

Yazarlık katkısı: Fikir/Hipotez: ES, AZ Tasarım: ES, AZ Veri toplama/Veri işleme: ES Veri analizi/Makalenin hazırlanması: ES Makalenin kontrolü: AZ

Etik Kurul Onayı: Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan, E.192/2020 karar no ile alınmıştır. Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

Hasta Onayı: Hastaların tümünden çalışmaya katılmaları için onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- 1- Madam A, MacMahon JR, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. Avery's diseases of newborn. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 122-1229.
- 2- Coban A, Turkmen M, Gursoy T. Turkish neonatal society guideline to the approach, follow-up, and treatment of neonatal jaundice. *Turk Pediatri Ars* 2018;53:172-179.
- 3- Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 21th ed. Philadelphia: Saunders; 2019. p. 592-596.
- 4- Neyzi O, Ertugrul T. Yenidoğan Hastalıkları. *Pediatri. Cilt1 içinde* Ed: Neyzi O, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara 2002;402-420.
- 5- Hansen TW. Guidelines for treatment of neonatal jaundice. is there a place forevidence-based medicine. *Acta Pediatr* 2001;90:292-295.
- 6- American academy of pediatrics, provisional committee for quality improvementand subcommittee on hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
- 7- Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999;104:1198-1203.
- 8- Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: Measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003;112:1264-1273.
- 9- Johnson CA, Liese BS, Hassanein RE. Factors predictive of heightened third-day bilirubin levels: A multiple stepwise regression analysis. *Fam Med* 1989;21:283-287.
- 10- Macmillian JA, De Angelis CD, Feigin RD. Oski's pediatrics In: Cashore JW, editors. Jaundice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 2000. p. 197-206.
- 11- Ding G, Zhang S, Yao DQ, et al. An epidemiological survey on neonatal jaundice in China. *Chin Med J* 2001;114:344-347.
- 12- Ünal S, Eker S. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *J Pediatr* 2008;17:223-229.
- 13- Ozturk HS. Hiperbilirubinemi ile takip edilen bebeklerin değerlendirilmesi. *OJTHS* 2019;4:283-300.
- 14- Oral E, Gezer A, Cagdas A, Pakkal N. Oxytosin infusion in labor: the effect different indications and the use of different diluents on neonatal bilirubin levels. *Arch Gynecol Obstet* 2003;267:117-120.
- 15- Ulanovsky I, Smolkin T, Almashanu S. Hyperthyroxinemia at birth: A cause of idiopathic neonatal hyperbilirubinemia?. *World J Pediatr* 2018;14:247-253.
- 16- Ebbesen F, Andersson C, Verder H. Extreme hyperbilirubinemia in term and near term infants in Denmark. *Acta Paediatrica* 2005;95:59-64.
- 17- Wong RJ, Desandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Neonatal-perinatal medicine. diseases of the fetus and infant. 8th ed. Philadelphia: MosbyElsevier; 2006. p. 1419-65.
- 18- Jon F Watchko. Bilirubin-induced neurotoxicity in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2016;43:297-311.
- 19- Niestijl AL, Sauer PJ. Breastfeeding during the first few days after birth: Sometimes insufficient. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:504-505.
- 20- Bertini G, Dani C, Pezzati M, Rubaltelli FF. Prevention of bilirubin encephalopathy. *Biol Neonate* 2001;79:219-223.
- 21- Salas AA, Salazar J, Burgoa CV, De-Villegas CA, Quevedo V, Soliz A. Significant weight loss in breastfed term infants readmitted for hyperbilirubinemia. *BMC Pediatr* 2009;9:82-85.
- 22- Okan F, Köymen G, Cevahir E, Nuhoglu A. Hyperbilirubinemia risk factors and frequency of healthy term infants. *J Pediatr* 2006;15:144-150.
- 23- Çayönü N, Bülbül A, Uslu S, Bolat F, Güran Ö, Nuhoglu A. Indirect hyperbilirubinemia changes of newborn babies in the last decade. *Sisli Etfal Hastan Tıp Bul* 2011;45:85-93.
- 24- Yorulmaz A, Yücel M, Sert S, Özdem S. Investigation of risk factors and clinical and laboratory characteristics of infants hospitalized in neonatal unit due to jaundice. *J Contemp Med* 2018;8:7-13.
- 25- Tuygun N, Tıraş Ü, Şıklar Z, Tanyar G. Yenidoğan uzamış sarılığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı. *Turk Pediatri Ars* 2002;37:138-143.
- 26- Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992;90:741-743.
- 27- Büyükokuyan ME, Süleyman H. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Med Sci* 2001;21:415-419.
- 28- Tiker F, Gulcan H, Kılıçdag H. Extreme hyperbilirubinemia in newborn infants. *Clinical Pediatrics* 2006;45:257-261.
- 29- Shapiro SM. Kernicterus. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF. ed. Care of the jaundiced neonate. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 2012;229-242.
- 30- Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks gestation: An update with clarification. *Pediatrics* 2009;124: 1193-1198.