

Yenidoğan Dönemi İndirekt Hiperbilirubinemi Olgularımızın Değerlendirilmesi

THE EVALUATION OF INDIRECT HYPERBILIRUBINEMIA CASES IN NEWBORN PERIOD

Dr. İlknur KILIÇ,^a Dr. Hacer ERGİN,^a Dr. İnanç ÇAKALOZ^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, DENİZLİ

Özet

Amaç: İndirekt hiperbilirubinemi, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan sorunlardan birisidir. Ciddi olgularda kalıcı nörolojik sekel ve ölüme neden olduğundan acil yaklaşım gerektirir. Bu çalışmada patolojik indirekt hiperbilirubinemi ve uzamış sarılık nedeniyle izlenen olguların etiyojisi, uygulanan tedavi yöntemleri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 1999-Ocak 2004 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Neonatoloji Bölümü'nde patolojik indirekt hiperbilirubinemi ve uzamış sarılık tanılarını ile takip edilen 140 olgu değerlendirilmeye alınmıştır.

Bulgular: Hastaların 90'ı term (%64.3), 50'si preterm (%35.7) olup, 63 (%45)'ü kız, 77 (%55)'si erkek idi. Hiperbilirubinemi nedeniyle takip edilen olguların 27 (%19.3)'ünde ABO, 11 (%7.9)'ünde Rh, 2 (%1.4)'ünde subgrup, 4 (%2.9)'ünde ABO ve Rh uyumsuzluğu saptanırken, 96 olguda (%68.6) kan grubu uyumsuzluğu tespit edilmedi. Rh uyumsuzluğu bulunan 11 olgunun 8 (%5.7)'inde direk Coombs pozitifliği ile duyarlanma saptandı. Olguların 8 (%5.7)'inde konjenital hipotiroidi, 6 (%4.2)'sında glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği; 26 (%18.5)'sında respiratuar distress sendromu, 57 (%40.7)'sinde sepsis, pnömoni ve omfalit gibi enfeksiyonlar; patolojik hiperbilirubinemili hastalarımızın 14 (%10)'ünde, uzamış sarılığı olan hastalarımızın 11 (%20.7)'inde idrar yolu enfeksiyonu tespit edildi. Olguların 100 (%71.4)'üne fototerapi uygulanırken, 19 olguya (%13.6) kan değişimi yapıldı. Kan değişimi yapılan olgularda en önemli risk faktörü olarak Rh uyumsuzluğu (%42.1) tespit edildi.

Sonuç: Yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubinemi önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Risk faktörlerinin belirlenmesi, klinik izlem ve erken tedavi nörolojik sekel ve ölüm oranını azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan dönemi, risk faktörleri, indirekt hiperbilirubinemi, kan grubu uyumsuzluğu

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:20-25

Abstract

Objective: Indirect hyperbilirubinemia is a common problem in newborn period. Because of neurological sequel and increased death rates in some serious cases, this situation will need emergency treatment. In this study; the etiology, clinical progress and the treatment methods were evaluated in nonphysiologic indirect hyperbilirubinemia and prolonged jaundice.

Material and Methods: 140 cases of nonphysiologic indirect hyperbilirubinemia and prolonged jaundice which were followed-up in Pamukkale University Hospital Neonatology Unit during January 1999-January 2004 were studied.

Results: 90 babies (64.3%) were term while 50 babies (35.7%) were preterm. 77 of the cases were male and the 63 were female. 27 of the cases (19.3%) had ABO, 11 cases (7.9%) had Rh, 2 cases (1.4%) had subgrup and 4 cases (2.9%) had both ABO and Rh incompatibility. 96 (68.6%) of the cases did not have neither ABO nor Rh incompatibility. 8 cases of 11 Rh incompatibility cases had positive coombs test. 8 (5.7%) cases had congenital hypothyroidism, 6 (4.2%) cases had glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, 26 (18.5%) cases had respiratory distress syndrome, 57 cases (40.7%) had sepsis, pnömonia or omphalitis. Urinary tract infections were detected in 14 (10%) patients of nonphysiologic indirect hyperbilirubinemia and in 11 (20.7%) patients of prolonged jaundice. 100 (71.4%) infants received phototherapy and 19 infants (13.6%) received exchange transfusions. The most important risk factor for exchange transfusion was Rh incompatibility (42.1%).

Conclusion: Indirect hyperbilirubinemia is an important risk factor for mortality and morbidity in newborn period. Defining the risk factors for nonphysiologic indirect hyperbilirubinemia, good follow-up and early treatment would reduce neurological sequel and mortality rate.

Key Words: Newborn, risk factors, indirect hyperbilirubinemia, blood group incompatibilities

Geliş Tarihi/Received: 25.05.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 30.11.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. İlknur KILIÇ
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
DENİZLİ
iakilic@superonline.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Zamanında doğan yenidoğan bebeklerin yaklaşık %60-70'i, prematüre bebeklerin ise hemen hemen tamamı yaşamın ilk günlerinde hiperbilirubinemi sorunuyla karşı karşıya kalırlar.^{1,2} İlk haftada patolojik

Tablo 1. Sağlıklı term bebeklerde hiperbilirubinemi tedavisine yaklaşım.

Yaş (saat) Saat	Fototerapiyi düşün*	Total serum bilirubin düzeyi mg/dL (pmol/L)			Kan değişimi ve intensif fototerapi
		Fototerapi	İntensif fototerapinin yetersiz kaldığı durumlarda kan değişimi**		
< 24 ***	-----	-----	-----	-----	
25-48	≥ 12 (210)	≥ 15 (260)	≥ 20 (340)	≥ 25 (430)	
49-72	≥ 15 (260)	≥ 18 (310)	≥ 25 (430)	≥ 30 (510)	
> 72	≥ 17 (290)	≥ 20 (340)	≥ 25 (430)	≥ 30 (510)	

* Fototerapi bu total serum bilirubin seviyelerinde klinisyenin görüşünde başlatılabilir ya da bebek izleme alınır.

** Yoğun fototerapi ile 4-6 saat içerisinde total serum bilirubin düzeyinde 1-2 mg/dL düşüş sağlanmalıdır. Bu azalma kan değişim sınırının altında süreklilik göstermelidir. Bunun sağlanamaması fototerapi yetersizliğinin göstergesidir.

*** Klinik olarak sarılığı olan, 24 saatlik ve daha küçük olan term bebekler sağlıklı olarak kabul edilmezler ve ileri araştırma gerekir. İlk 24 saatte 5 mg/dL'nin üzerinde olan serum total bilirubin düzeyleri ve saatte 0.5 mg/dL'nin üzerinde olan artışlar patolojik olarak kabul edilir.⁷

hiperbilirubinemi %4.8 ile %15.5 arasında bildirilmiştir.^{3,4} Yenidoğanda hiperbilirubinemi oluşmasında çeşitli risk faktörleri eskiden beri bilinmektedir. Bu faktörler ırk, anne ve bebeğe ait nedenler, doğum şekli veya kullanılan ilaçlar olabilmektedir. Bilirubin yapımının fazla olması, karaciğere alınmasında azalma, bilirubin konjugasyonunda bozulma, enterohepatik sirkülasyonundaki artış patolojik sarılığın yaygın nedenleridir.^{5,6} Ciddi indirekt hiperbilirubinemi nörotoksik etkileri olabileceğinden, hafif düzeyde ve patolojik olmayan hiperbilirubinemiden ayırt edilmelidir.

Bu çalışmada; 5 yıllık süre içerisinde patolojik indirekt hiperbilirubinemi ve uzamış sarılık tanısı ile yenidoğan servisinde izlenen 140 olgu etiyoloji, bilirubin düzeyleri ve uygulanan tedavi yöntemleri açısından değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Ocak 1999 ile Ocak 2004 tarihleri arasında retrospektif olarak Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Ünitesi'nde patolojik indirekt hiperbilirubinemi veya uzamış sarılık tanıları ile izlenen 140 hastada sarılık açısından risk faktörleri araştırıldı. Gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, sarılığın başlangıç günü öğrenildi. Total ve indirekt bilirubin düzeyleri izlendi, tam kan sayımı, periferik yayma, direk coombs testi, anne ve bebeğin kan grubu, karaciğer enzimleri, tiroid fonksiyonları, kanda glukoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim düzeyi saptandı. Hastalar enfeksi-

yon açısından değerlendirildi. Tüm olgulardan idrar kültürü alındı. Sarılık açısından risk faktörleri araştırıldı. İndirekt serum bilirubin düzeyi 12.9 mg/dL'nin üzerinde olan term bebekler patolojik hiperbilirubinemi, 2. haftanın sonunda 8.8 mg/dL'nin üzerinde olan term bebekler uzamış sarılık olarak kabul edildi.⁷⁻⁹ Preterm bebeklerde patolojik sarılık, fototerapiye başlama sınırının üzerindeki bilirubin düzeyleri olarak kabul edildi.⁶

ABO uyumsuzluğu, annede O, bebekte A ya da B kan grubu saptanan ve periferik yaymasında hemoliz bulgusu olan olgular kabul edildi. Rh uyumsuzluğuna bağlı duyarlanma için annede Rh (-), bebekte Rh (+) kan grubuna sahip olma ve direkt coombs (+)'liği kriter olarak alındı. Subgrup uyumsuzluğu ise ABO ya da Rh kan grubu uyumsuzluğu olmayıp direkt coombs (+) olan olgular kabul edildi.

Olgularımızda uygulanan hiperbilirubinemi tedavisi Tablo 1 ve 2'deki kriterler göz önüne alınarak uygulandı.^{7,10} İlk 24 saatte sararan bebeklerde, bilirubin artış hızı, hemoglobin düzeyi ve indirekt serum bilirubin düzeyleri tedavi şeklini belirledi.

Fototerapi tedavisi, Air-Shields halojen lambalı fototerapi cihazları ile sağlandı. Kan değişiminde donör kan miktarı için bebek kan hacmi birim olarak kullandı. Bebekte değiştirilen kan miktarı, 80 cc/kg'dan 2 hacim olacak şekilde ayarlandı. İşlem sırasında her defasında alınıp verilecek kan miktarı 3-5 ml/kg kadardı.

Tablo 2. İndirekt hiperbilirubinemde yaş ve doğum ağırlıklarına göre tedavi tablosu (bilirubin mg/dL).

Ağırlık (gr)	24-48 saat	49-72 saat	> 72 saat
< 1000	4 (10)	5 (11)	6 (12)
1000-1500	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500-2000	7 (15)	9 (16)	10 (17)
2000-2500	8 (17)	12 (18)	14 (19)
> 2500	12 (20)	15 (23)	17 (25)

İlk rakam fototerapi sınırını, parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir.

Hasta bebek perinatal asfiksi, asidoz, hipoglisemi, hipotermi, sepsis, menenjit gibi tanılarla izlenen bebektir.

Hasta bebeklerde fototerapi ve kan değişimi, tabloda verilen değerlerden 2 mg/dL daha düşük düzeylerde uygulanmalıdır.¹⁰

İstatistiksel değerlendirme; SPSS paket 10.0 programında χ^2 yöntemi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

Bulgular

Ocak 1999-Ocak 2004 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bölümü'nde patolojik indirekt hiperbilirubinemi ve uzamış sarılık tanılarıyla izlenen 140 olgu değerlendirildi. Olguların 90'ı term (%64.3), 50 (%35.7)'si pretermdi. Olguların 69 (%49.3)'ü Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde doğmuştu. Olguların 63 (%45)'ü kız, 77 (%55)'si erkek olup, erkek/kız oranı 1.2 idi. Olguların ortalama doğum ağırlıkları 2688 ± 731 gram (950-4150) arasında bulundu.

İndirekt hiperbilirubinemi nedeniyle takip edilen hastaların 128 (%91.4)'ünde patolojik sarılık, 53 (%37.8)'ünde uzamış sarılık saptandı.

Hiperbilirubinemi nedeniyle takip edilen olguların 27 (%19.3)'ünde ABO, 11 (%7.9)'ünde Rh, 4 (%2.9)'ünde ABO ve Rh uyuşmazlığı, 2 (%1.4)'ünde subgrup uyuşmazlığı tespit edilirken, 96 olguda (%68.6) kan grubu uygunsuzluğu tespit edilmedi. Rh uygunsuzluğu bulunan 11 olgunun 8 (%5.7)'inde direkt Coombs pozitifliği ile duyarlanma saptandı. Subgrup uyuşmazlığı düşünülen hastalar; major kan grubu uyuşmazlığı olmayıp, direkt coombs testi (+) saptanan olgulardır. Bu olgulara subgrup analizi yapılamadı. Hiperbilirubinemili olguların kan grup uyuşmazlığına göre klinik, tetkik ve tedavi sonuçları Tablo 3'te belirtilmiştir.

Sarılıklı olguların bilirubin değerleri ortalama 16.7 ± 5.5 mg/dL (5-34), sarılığın başlangıcı ortalama 2.9 ± 2.0 gün (0-16) olarak saptandı.

ABO uygunsuzluğu saptanan olguların 2 (%7.4)'ünde, Rh uygunsuzluğu saptananların 8 (%72.4)'ünde, Rh ve ABO uygunsuzluğu beraber olan 4 olgunun tümünde (%100) direkt Coombs pozitifliği saptandı. Güçlü direkt Coombs pozitifliği [(3+) ve (4+)] Rh uygunsuzluğu olan olguların 8 (%72.4)'ünde ve ABO uygunsuzluğu olan olguların 1 (%9.1)'inde bulundu.

İlk 48 saatte sarılık ortaya çıkanların, 7 (%9.5)'sinde Rh, 14 (%18.9)'ünde ABO uyuşmazlığı tespit edildi. Rh uygunsuzluğu saptanan olgularla diğer hastalar karşılaştırıldığında ilk 48 saat içinde sarılığın ortaya çıkmasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). ABO uygunsuzluğu saptanan olgularla diğer hastalar karşılaştırıldığında ilk 48 saat içinde sarılığın ortaya çıkmasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Olguların 100 (%71.4)'üne fototerapi uygulanırken, 19 olguya (%13.6) kan değişimi yapılmıştır.

Tablo 3. Kan grup uyuşmazlığına göre klinik, laboratuvar ve tedavi sonuçları.

	ABO uyuşmazlığı	Rh uyuşmazlığı	ABO-Rh uyuşmazlığı	Subgrup uyuşmazlığı	Uyuşmazlık saptanmayan	Toplam
Olgu sayısı (%)	27 (%19.3)	11 (%7.9)	4 (%2.9)	2 (%1.4)	96 (%68.6)	140 (%100)
Coombs testi (+)	2	8	4	2	0	16
Sarılık başlama yaşı (gün)	3.11 ± 2.7	2.09 ± 2.1	1.25 ± 0.5	3.0 ± 0	3.01 ± 1.8	2.4 ± 0.42
Maksimum bilirubin (mg/dL)	17.25 ± 4.12	26.07 ± 6.8	15.6 ± 3.2	23.6 ± 4.2	15.4 ± 4.6	19.5 ± 4.5
Fototerapi	20	10	4	2	64	100
Kan değişimi	3	8	1	1	6	19

Bu olguların 4 (%2.9)'üne 2. kez kan değişimi yapılması gerekmiştir. Kan değişimi yapılan 19 hastanın sadece 1'i hastanemizde doğan ve Rh uygunsuzluğu ve hipotiroidi tespit edilen bir olguydu. Kan değişimi yapılan hastaların 11 (%57.9)'i, fototerapi alanların 45 (%45)'i term yenidoğandı. Kan değişimi yapılan olguların 8 (%42.1)'inde Rh, 3 (%15.8)'ünde ABO, 1 (%5.3)'inde ABO ve Rh uygunsuzluğu, 1 (%5.3)'inde subgrup uyumsuzluğu varken, 6 (%31.5)'sında kan grubu uyumsuzluğu saptanmadı. Kan değişimi yapılan olgularda saptanan risk faktörleri Tablo 4'te gösterildi.

Toplam 140 indirekt hiperbilirubinemili olgunun 8 (%5.7)'inde konjenital hipotiroidi, 6 (%4.2)'sında G6PD enzim eksikliği tespit edilirken, uzamış sarılıklı olguların 3 (%5.7)'ünde konjenital hipotiroidi, 1 (%1.9)'inde G6PD enzim eksikliği tespit edildi.

Hiperbilirubinemili olgularımızın 14 (%10)'ünde, uzamış sarılığı olan olgularımızın 11 (%20.7)'inde idrar yolu enfeksiyonu tespit edildi. Bu olguların %85.7'si term yenidoğandı. İdrar kültüründe en sık izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla Klebsiella, E. coli, Pseudomonas'dı. Olguların 57 (%40.7)'sinde idrar yolu enfeksiyonu dışında diğer enfeksiyonlar saptandı. Hastaların 38'inde sepsis, 2'sinde akciğer enfeksiyonu, 17'sinde omfolit tespit edildi. Uzamış sarılığı olan term bebeklerde idrar yolu dışındaki enfeksiyonlar %13 (omfolit %11.3, sepsis %1.8) oranında saptandı. Olguların 26 (%18.5)'sında Respiratuar Distres Sendromu (RDS) tespit edildi.

Fototerapi alan 100 hastanın 34 (%34)'ü hastanemizde doğmuş, 66 (%66)'sı hastanemize dışarıdan gelmiş olan bebekler, kan değişimi yapılan 19 hastanın 1 (%5.3)'i hastanemizde doğmuş, 18 (%94.7)'i dışarıdan gelmiş olan bebekler olduğu saptandı.

Bilirubin düzeyi 25 mg/dL'nin üzerinde olan 12 hastanın 1'inde konjenital hipotroidi, 5 (%41.7)'inde Rh, 3 (%25)'ünde ABO uyumsuzluğu, 1 (%8.3)'inde subgrup uyumsuzluğu bulunurken 3 (%25)'ünde kan grubu uyumsuzluğu saptanmadı.

Tartışma

Sarılık ülkemizde sık görülen ve neden olduğu kalıcı nörolojik sekeller nedeniyle acil yaklaşım

Tablo 4. Kan değişimi yapılan olguların risk faktörleri.

	Bebek sayısı (n), yüzdesi (%)
ABO Uyumsuzluğu	3 (%15.8)
Rh Uyumsuzluğu	8 (%42.1)
ABO ve Rh Uyumsuzluğu	1 (%5.3)
Subgrup Uyumsuzluğu	1 (%5.3)
D. Coombs (+)	10 (%52.8)
Hipotiroidi	1 (%5.3)

gerektiren bir problemdir.¹⁰ İndirekt bilirubin beyin dokusunda birikip, işitme kaybı, koreoatetoz, dental displazi, ataksi, okulomotor felçler gibi nörolojik tablolara yol açabilir.¹ En önemli risk faktörleri; kan grubu uygunsuzlukları, anneye ait faktörler (diabet, ilaç kullanımı), bebeğin doğum travması, kilo kaybı, kullandığı ilaçlar, anne sütüyle beslenme, cinsiyetinin erkek olması, polisitemi, prematürite ve Batı Asya, Akdeniz ülkeleri, Amerikan yerlileri etnik kökenine sahip olmadır.^{5,6} Çin, Japon, Kore, Amerikan yerlilerinde ve diğer Asya ülkelerinde term infantlarda en yüksek serum bilirubin konsantrasyonu ortalama 10-14 mg/dL olarak görülür. Bu düzey beyaz ve siyah Amerikan popülasyonuna göre 2 kat fazladır.¹¹ Otopsielerde, bilirubin toksisite kanıtı olan kernikterus Asyalılarda daha sık saptanmıştır.¹¹ Ülkemizde Alpay ve ark.nın çalışmasında ABO, Rh uygunsuzluğu, G6PD enzim eksikliği olmayan term bebeklerin %12.5'unda hayatın ilk 5 günü içinde 17 mg/dL'yi geçen indirekt hiperbilirubinemi saptanmıştır.¹²

Hiperbilirubinemi görülme oranı yapılan çalışmalarda erkeklerde kızlara oranla daha yüksek görülmüştür.^{1,13,14} Bizim çalışmamızda da erkek/kız oranı 1.2 olarak saptanmıştır ve bu sonuç diğer çalışmaları destekler niteliktedir. Ancak, çalışmamızda kan değişimi yapılan olgularda kız cinsiyette (%57.9) artış görülmüştür.

Şiddetli hemolizi olan olgularda etiyolojide öncelikle ABO, Rh uyumsuzluğu akla gelmeli, bunlar saptanmadığı zaman direkt Coombs testi pozitif ise ve/veya derin anemisi varsa, subgrup uyumsuzluğu yönünden inceleme yapılmalıdır.¹⁰ Çalışmamızda subgrup uyumsuzluğu %1.4 tespit edilirken,

Doğan ve ark.nın çalışmasında %0.3 olarak gösterilmiştir.¹

Ülkemizde yapılan çalışmalarda indirekt hiperbilirubinemi ABO uyumsuzluğu insidansı %14.8, ABO uyumsuzluğunda anlamlı hiperbilirubinemi insidansı %21.3, %12.5, %27.1 gibi değişen oranlarda belirtilmiştir.^{1,12,15} Ciddi hemolitik hastalık ise %4.4 oranında rapor edilmiştir.¹⁵ Bizim çalışmamızda indirekt hiperbilirubinemi ABO uyumsuzluğu insidansı %19.3 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda direkt Coombs (+)'liği ile desteklenen Rh uyumsuzluğu %5.7 bulunurken, Doğan ve ark.nın çalışmasında %0.3 olarak saptanmıştır.¹ Günümüzde gebelik takibinin artması ve anti-D profilaksi uygulaması ile insidansı azalmasına karşın, çalışmamızda kan değişiminde en önemli risk faktörü olarak Rh uyumsuzluğu (%42.1) tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ABO uyumsuzluğu saptanan olguların %7,4'ünde direkt Coombs pozitifliği saptanırken, Sarıcı ve ark.nın çalışmasında bu oran %20, Lucas ve ark.larının çalışmasında ise %4 olarak bulunmuştur.^{15,16} Hiperbilirubinemili ABO uyumsuzluğu olan olgularımızın %11.1'ine kan değişimi yapılması gerekmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda bu oran %3.4-20.4 gibi farklı oranlarda bildirilmiştir.^{1,15} Çalışmamızda kan değişimi oranının yüksek olmasının nedeni yenidoğan referans merkezi olmamız ve bölgemizde kan değişimlerinin yapılması gereken durumlarda hastaların hastanemize gönderiliyor olmasından kaynaklanmış olabilir.

Kan değişimi hiperbilirubinemi tedavisinde uygulanan yöntemlerdendir. Bu çalışmada olgularımızın %13.5'ine kan değişimi yapılması gerekmiştir. Ülkemizdeki başka bir çalışmada benzer şekilde %19.6 bulunmuştur.¹ Kan değişimi yapılan olguların %52.8'inde direkt Coombs pozitif tespit edilmiştir. Literatürlerde patolojik hiperbilirubinemi kan değişimi oranı daha az oranda rapor edilmektedir (%1.08-1.5).^{17,18} Ülkemizde, etnik köken, sosyal nedenler, anti-D profilaksinin daha nadir uygulanıyor olması kan değişiminin ülkemizde daha sık görülmesinin nedeni olabilir.

Çalışmamızda hiperbilirubinemili 140 olgunun %10'unda idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır. Uzamış sarılıklı olgularda ise %20.7'ye ulaşan

idrар yolu enfeksiyon oranı Tekinalp ve ark.nın çalışmasında %4.9 olarak gösterilmiştir.¹⁴ Bir çalışmada da afebril, asemptomatik, 8 haftadan küçük sarılık şikayeti ile başvuran bebeklerin %7.5'ünde idrar yolu enfeksiyonu rapor edilmiştir.¹⁹ Bu çalışmada üriner enfeksiyon saptanan bebeklerin %50'sinde sarılığın 8. günden sonra başladığı gösterilmiştir. Patolojik ve özellikle uzamış sarılığı olan tüm olgular idrar yolu enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda idrar yolu dışındaki sepsis, pnömoni, omfolit gibi enfeksiyonlar %40.7, RDS %18.5 oranında tespit edilirken, Doğan ve ark.nın çalışmasında idrar yolu enfeksiyonları dışındaki enfeksiyonlar %24.4, RDS %7.6 oranında gösterilmiştir.¹ Çalışmamızda uzamış sarılığı olan term bebeklerde idrar yolu dışındaki enfeksiyonlar %13 (omfolit %11.3, sepsis %1.8) oranında iken Tekinalp ve ark.nın çalışmasına %7.2 (omfolit %2.4, sepsis %3.6, pnömoni %1.2) oranında gösterilmiştir.¹⁴

İndirekt hiperbilirubinemi saptanan olguların 8 (%5.7)'inde konjenital hipotiroidi, 6 (%4.2)'sında G6PD enzim eksikliği tespit edilmiştir. Konjenital hipotiroidi saptanan olguların 3 (%5.7)'ünde, G6PD enzim eksikliği saptanan olguların 1 (%1.9)'inde sarılığın uzadığı gözlenmiştir. Tekinalp ve ark.nın çalışmasında uzamış sarılıklı olgularda hipotiroidi %1.2, G6PD enzim eksikliği %1.2 oranında gösterilmiştir.¹⁴

Fototerapi tedavisi alan tüm hastaların %34'ünün hastanemizde doğmuş olduğu saptandı. Kan değişimi yapılan hastaların ise 1'i haricinde tümü dışarıda doğup hastanemize gelmiş bebeklerdi. Hastanemizde doğan bebeklerin yatarken yakın takibi, risk faktörlerinin belirlenmesi, taburcu edildikten sonra sık kontrole çağrılması ve aile eğitimlerine önem verilmesi ile bu sayı azalmış olabilir.

Çalışmamızdaki 140 olgunun %37'sinde neden olan faktör aydınlatılamamıştır. Çalışmalarda nedeni bilinmeyen patolojik hiperbilirubinemi bizim çalışmamıza benzer şekilde %24-40.9 arasında bildirilmiştir.^{17,20} Tekinalp ve ark.nın çalışmasında uzamış sarılıklı term yenidoğanlarda %76.8'inde, çalışmamızda ise %31.7'sinde uzamış

sarılığı açıklayacak bir neden bulunamamıştır.¹⁴ Asya etnik kökenlilerde bilirubin konjugasyonunda anahtar enzim olan UDP-Glukuronil transferaz (UGT1A1) enzimin polimorfizmlerinin etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir.^{8,21} Bu nedenle Gilbert's Sendromu'na yol açan UGT1A1 gen polimorfizmine ülkemizde bakılması yararlı olacaktır. Ülgenalp ve ark.nın çalışmasında nedeni açıklanamayan patolojik ve uzamış sarılıkta UGT1A1 promotor bölge polimorfizminin anlamlı bir rol oynamadığı bulunmasına karşın başka bir çalışma literatürde yer almamaktadır.³

Hiperbilirubinemili olgularda, idrar yolu enfeksiyon olasılığı yüksek olması sebebiyle tüm olguların bu açıdan değerlendirilmesi tanı ve tedavide yardımcı olacaktır. Nedeni açıklanamayan tüm hiperbilirubinemi olgularında buna ek olarak UGT1A1 gen polimorfizminin rol oynayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bilirubin düzeyi, hemolizi olan term yenidoğanlarda > 20 mg/dL (342 µmol/L), hemolizi olmayanlarda > 25 mg/dL (428 µmol/L) olduğunda bilirubin toksisite riski artar.^{5,7} Pretermelerde ise indirekt bilirubin düzeyinin 10-12 mg/dL'nin üzerinde olmasının bilirubin ensefalopatisiyle ilişkili olabileceği belirtilmektedir.¹¹ Kernikterus gelişen term yenidoğanların %40-50'sinde, pretermelerin ise çoğunda mortalite görülmektedir.¹¹ Mortalite ve morbidite açısından yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi tedavisi önemlidir. En önemli risk faktörlerinden kan grubu uygunsuzluğu olan olguların dikkatli izlemi mortalite ve nörolojik sekel riskini azaltacaktır.

KAYNAKLAR

- Doğan Y, Güngör S, Gürgöze MK, Taşkın E, Yolmaz E, Aygün D. Yenidoğan hiperbilirubinemili olguların değerlendirilmesi. *Hipokrat Pediatri Dergisi* 2003;3:108-11.
- Alpay F. Sarılık. In: Yurdakök M, Erdem G, eds. *Neonatoloji. Türk Neonatoloji Derneği. Ankara: Alp Ofset, 2004. p.559-78.*
- Ülgenalp A, Duman N, Schaefer FV, et al. Analyses of Polymorphism for UGT1*1 Exon 1 Promoter in Neonates with Pathologic and Prolonged Jaundice. *Biol Neonate* 2003;83(4):258-62.
- Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics* 2001;107:41.
- Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.
- Stoll BJ, Kliegman RM. The fetus and the Neonatal Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. p.592-8.*
- American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994;94:558-65.
- Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr* 1999;134:441-6.
- Huang CS, Chang PF, Huang MJ, Chen ES, Hung KL, Tsou KI. Relationship between bilirubin UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 2002;52(4):601-5.
- Erdem G, Tekinalp G, Dağoğlu T. Neonatal indirekt hiperbilirubinemi. *Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No.2. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2002;6:12-8.
- Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and Liver Disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Newborn. St Louis, Mosby; 2002. p.1309-50.*
- Alpay F, Sarıcı SU, Tosuncuk HD, Serdar MA, İncan N, Gökçay E. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000;106:E16.
- Polat A, Öktem F, Koç H, Bodur S. Yenidoğan dönemi hiperbilirubinemili 963 hastanın değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Pediatri* 1993;2:26-9.
- Tekinalp G, Ergin H, Erdem G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Yenidoğan döneminde uzamış sarılıklar: 82 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:441-8.
- Sarıcı SU, Yurdakök M, Serdar MA, et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO Incompatibility. *Pediatrics* 2002;109:53.
- Lucas GN. Neonatal jaundice due to ABO incompatibility in Sri Lanka. *Indian J Pediatrics* 1996;63:381-4 (abstract).
- Dzinovic A, Heljic S, Maksic H, Hrnjic Z. Neonatal hyperbilirubinemia: Evaluation and treatment. *Med Arh* 2002;56:44-5 (abstract).
- Kalkan I, Heljic S, Dzinovic A, Kurtagic S. Neonatal hyperbilirubinemia: Evaluation and treatment. *Med Arh* 1999;53:43-5 (abstract).
- Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002;109: 846-45.
- Dawodu A, Qureshi MM, Moustafa IA, Bayoumi RA. Epidemiology of clinical hyperbilirubinaemia in Al Ain, United Arab Emirates. *Ann Trop Paediatr* 1998;18(2):93-9 (abstract).
- Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics* 1999;103: 1224-7.