

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

UZAMIŞ SARILIKLA İZLENEN YENİDOĞANLARIN
ETİYOLOJİK VE NÖROGELİŞİMSEL
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sezin HELVACIOĞLU AYYILDIZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Esin KOÇ

ANKARA
TEMMUZ 2023

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

UZAMIŞ SARILIKLA İZLENEN YENİDOĞANLARIN
ETİYOLOJİK VE NÖROGELİŞİMSEL
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sezin HELVACIOĞLU AYYILDIZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Esin KOÇ

ANKARA
TEMMUZ 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda ve asistanlık eğitimimde bana yol gösteren, engin bilgi ve tecrübesiyle destek olan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum tez danışmanım Prof. Dr. Esin KOÇ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve özellikle başasistanlık dönemimde desteklerini hep hissettiğim Prof. Dr. Aysun BİDECİ'ye,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen, desteğini her zaman hissettiğim Doç. Dr. Tuba ÇELEN YOLDAŞ'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım başta Duygu olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve yandal uzmanlarına,

Her zaman yanımda olduklarını hissettiren, fedakarlıklarını, desteklerini ve sevgilerini her koşulda gösteren, bir kadın hekim olarak bugünlere gelmemi sağlayan, ilk öğretmenlerim, çocukları olmaktan gurur duyduğum annem Seher HELVACIOĞLU ve babam Serdar HELVACIOĞLU'na,

Yanımda olamasa da varlığını her an hissettiğim, bir hekim olarak hayata ve mesleğime bakışımı bütünüyle değiştiren biricik ağabeyim Hüseyin HELVACIOĞLU'na,

Asistanlığın tüm zorluklarını beraber aştığım, en büyük desteğim, biricik yol arkadaşım, eşim Melih AYYILDIZ'a,

En içten şekilde teşekkür ederim.

İçindekiler

1	GİRİŞ VE AMAÇ	11
2	GENEL BİLGİLER	13
2.1	SARILIK TANIMI	13
2.2	BİLİRUBİN METABOLİZMASI	15
2.2.1	<i>Hem yıkımı</i>	15
2.2.2	<i>Bilirubin üretimi</i>	16
2.2.3	<i>Bilirubin plazmada transportu</i>	17
2.2.4	<i>Bilirubin karaciğere alınması</i>	18
2.2.5	<i>Bilirubin konjugasyonu</i>	18
2.2.6	<i>Bilirubin atılımı ve enterohepatik dolaşımı</i>	19
2.3	YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ	20
2.3.1	<i>Genetik, ailesel ve etnik faktörler</i>	20
2.3.2	<i>Maternal ve obstetrik risk faktörleri</i>	21
2.3.3	<i>Yenidoğana ait faktörler</i>	23
2.3.4	<i>Çevresel faktörler</i>	24
2.4	YENİDOĞAN SARILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE YÖNETİMİ	24
2.5	YENİDOĞANIN UZAMIŞ SARILIĞI	31
2.5.1	<i>Yenidoğan uzamış sarılığında tanı</i>	31
2.5.2	<i>Yenidoğanda uzamış sarılık nedenleri</i>	33
2.6	BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ	41
2.7	GELİŞİMSEL GERİLİK	44
3	GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1	UZAMIŞ SARILIK ETİYOLOJİSİNE YÖNELİK TANISAL DEĞERLENDİRMELERİN TANIMLANMASI	47
3.2	ÇALIŞMADA KULLANILAN GELİŞİMSEL ARAÇLAR	50
3.2.1	<i>Bayley Bebekler ve Çocuklar için Gelişim Değerlendirme Ölçeği</i>	50

3.2.2	<i>Erken Gelişim Evreleri Envanteri</i>	51
3.3	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	52
4	BULGULAR	53
4.1	UZAMIŞ SARILIKLI BEBEKLERİN DEMOGRAFİK VE ETİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	53
4.2	UZAMIŞ SARILIKLI BEBEKLERDE NÖROGELİŞİMSEL TEST SONUÇLARI	68
5	TARTIŞMA	81
5.1	UZAMIŞ SARILIKLI BEBEKLERİN DEMOGRAFİK VE ETİYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ	81
5.2	UZAMIŞ SARILIKLI BEBEKLERDE NÖROGELİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ	89
6	SONUÇLAR	94
7	KAYNAKLAR	98
8	ÖZET	105
9	SUMMARY	107
10	EKLER	110
10.1	EK 1 ETİK KURUL FORMU	110
10.2	EK 2 OLGU RAPOR FORMU	112
11	ÖZGEÇMİŞ	115

i. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bilirubin üretimi

Şekil 2. AAP 2022 rehberine göre nörotoksisite risk faktörleri olmadan fototerapi eşik değerleri

Şekil 3. AAP 2022 rehberine göre bir ya da daha fazla nörotoksisite risk faktörleri varlığında fototerapi eşik değerleri

Şekil 4. AAP 2022 rehberine nörotoksisite risk faktörleri olmadan kan değişimi eşik değerleri

Şekil 5. AAP 2022 rehberine göre bir ya da daha fazla nörotoksisite risk faktörleri varlığında kan değişimi eşik değerleri

Şekil 6. Anne ve bebek kan grubu dağılımı

Şekil 7. Uzamış sarılıklı bebeklerin etiyolojik dağılımı

Şekil 8. Uzamış sarılık nedeniyle fototerapi alan bebeklerin etiyolojik dağılımı

ii. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmaya alınan tüm olguların demografik özellikleri

Tablo 2. Prenatal riskler

Tablo 3. Uzun sarılık olan tüm bebeklerde tanı anında postnatal yaş (gün), yatış gün sayısı, tedavi durumu

Tablo 4. Uzun sarılık nedeniyle fototerapi alan bebeklerde tanı anında postnatal yaş (gün), yatış gün sayısı, tedavi durumu

Tablo 5. Bebeklerin beslenme durumu ve fizik muayene bulguları

Tablo 6. Bebeklerin başvuruda bakılan Hb, Hct ve Rct tetkiklerine göre karşılaştırılması

Tablo 7. Uzun sarılıklı bebeklerde hematolojik nedenler

Tablo 8. Yenidoğanın geçici TSH yüksekliğinin eşlik ettiği uzun sarılık olguları

Tablo 9. Uzun sarılıklı bebeklerin etiyolojisine göre başvuruda bakılan TSB (mg\dl) değerleri

Tablo 10. Anne sütü sarılığı olan olguların diğer uzun sarılık nedenlerine göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 11. Uzun sarılık süreleri

Tablo 12. Uzun sarılıklı bebeklerin etiyolojisine göre sarılık sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 13. Vaka ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Tablo 14. Vaka ve kontrol gruplarında prenatal risklerin değerlendirilmesi

Tablo 15. Vaka grubunun sarılık tedavisi alma durumu

Tablo 16. Vakaların başvuruda bakılan total bilirubin (mg\dl) ve maksimum total bilirubin (mg\dl) düzeyleri ve tam kan sayımı parametreleri

Tablo 17. Vakaların etiyolojik değerlendirilmesi

Tablo 18. Vakaların hematolojik etiyolojisine göre değerlendirilmesi

Tablo 19. Vakaların ayrıntılı gelişimsel test sonuçları

Tablo 20. Vaka ve kontrol grubu arasında EGE sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 21. Multivariate analiz ile EGE ince-motor alanı ile ilişkili faktörler

Tablo 22. Multivariate analiz ile EGE problem çözme alanı ile ilişkili faktörler

Tablo 23. Vaka ve kontrol gruplarında BSID-III bileşik puanlarının karşılaştırılması

Tablo 24. Vaka ve kontrol grubu arasında en az 1 gelişimsel gecikmesi olanların karşılaştırılması

Tablo 25. Multivariate analiz ile EGE ince-motor veya problem çözme alanlarında gecikmeyi etkileyen faktörler

iii. KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
ABE	: Akut Bilirubin Ensefalopatisi
AGA	: Appropriate for gestational age
AS	: Anne sütü
BİND	: Bilirubin İndüklediği Nörolojik Disfonksiyon
BSID	: Bayley Bebekler İçin Gelişim Değerlendirme leği
CO	: Karbon monoksit
COHb	: Karboksihemoglobin
C/S	: Cesarean Section-sezaryan
DM	: Diabetes Mellitus
EGE	: Erken Gelişim Evreleri
EMR	: Erken membran rüptürü
GDM	: Gestasyonel DM
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
GY	: Gestasyon yaşı
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit

HO-1	: Hem oksijenaz-1
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
Ig G	: İmmünglobulin G
KBB	: Kan beyin bariyeri
KSB	: Kernikterus Spektrum Bozuklukları
LGA	: Large for gestational age
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
Rtc	: Retikülosit
SGA	: Small for gestational age
TcB	: Transkütanöz bilirubin
TND	: Türk Neonatoloji Derneği
TNSA	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
TSB	: Total serum bilirubin
UDP	: Üridin difosfoglukuronat
UGT1A1	: Üridin difosfoglukuronat -glukuronoziltransferaz 1A1

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık, yenidoğan döneminde acile başvuru ve yatış nedenleri arasında en sık görülen klinik bulgudur. Term yenidoğanların %60'ında ve pretermilerin %80'inde hayatın ilk haftasında görülür (1).

Küresel bir sağlık problemi olarak değerlendirilen yenidoğan sarılığının yönetiminde temel amaç nörolojik hasarlanmayı engellemektir (1, 2). Bu kapsamda yapılan çalışmalar orta ve ağır derecede sarılığı olan hastalarda akut bilirubin ensefalopatisi ve kernikterusa odaklanmaktadır. Bu nedenle ciddi hiperbilirubinemi ile ilgili çok sayıda çalışma olmakla beraber literatürde ılımlı ya da uzamış hiperbilirubinemi ile takip edilen olguların nörolojik etkileniminin incelendiği çalışma sayısı kısıtlıdır (2). Nörolojik hasarlanmayı önlemenin yanı sıra sarılıkla kendisini belli eden hastalıkların erken tanısı ve tedavisinin geciktirilmemesi, sarılık yönetimindeki kritik noktalardandır. Bununla birlikte sarılığın yenidoğanlarda en sık görülen klinik bulgulardan olması nedeniyle; anne bebek bağlanmasını engellemeden ve anne sütü ile beslenmeye ara vermeden bebeklere tanı konulması ve gerekirse tedavisinin yapılması gerekmektedir.

Tedavi gerektiren sarılık olgularının ülkemizde taburculuk sonrası yeniden yatıştan sonra en sık ikinci komplikasyonu uzamış sarılıktır (3). Uzamış sarılık; term bebeklerde iki haftadan, preterm bebeklerde üç haftadan uzun süren sarılığı ifade eder. Ülkemizde sıklığı net olarak bilinmemekte olup; anne sütü sarılığı, yetersiz kalori alımı, hemoliz, idrar yolu enfeksiyonu, metabolik hastalıklar, TORCH enfeksiyonları, konjenital hipotiroidi, kolestaz başlıca nedenleri arasındadır.

Anne sütü ile beslenen yenidoğanların %15-40'ında altta yatan patolojik neden olmaksızın uzamış sarılık görülmektedir (4). Ancak toplumdaki genel sıklık bilinmediği ve acil durumların dışlanması gerekliliğinden ötürü uzamış sarılıkla takip edilen tüm olgularda etiyolojiye yönelik çoklu laboratuvar testleri yapılmaktadır. Altta yatan neden bulunamayan ve anne sütü ile beslenen yenidoğanlar anne sütü sarılığı olarak tanımlanmakta ve rutin kontrollerine devam edilmektedir. Gelişimsel testler uzamış sarılıklı hasta grubu için altta yatan neden fark etmeksizin rutin olarak klinik uygulamalarda kullanılmamaktadır.

Ancak Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2022 yılında yayınlanan son rehberine göre uzamış sarılıklı hastalarda nrotoksisitenin değerlendirilmesi için kısıtlı sayıda çalışma olduğu ve bu nedenle nörolojik etkilenmenin en aza indirilmesi için bilirubin nomogramlarına göre fototerapi sınırının 2mg/dl üzerinde total serum bilirubin seviyesi olan olgulara fototerapi tedavisi uygulanabileceği ifade edilmektedir (5).

Literatürde, uzamış sarılık ve gelişimsel gecikmenin beraber grldĞu konjenital enfeksiyon, konjenital hipotiroidi, metabolik, genetik sendromlar gibi uzamış sarılığa neden olabilecek etiyolojik faktörlerle ilgili ayrı ayrı çalışmalar olmakla birlikte, daha önce uzamış sarılıkla takip edilen olguların olası bütün etiyolojik faktörlerle beraber genel gelişimsel ve nörolojik değerlendirmesini gösteren bir çalışma yoktur (6, 7, 8).

Bu çalışmada uzamış sarılıkla takip ettiğimiz 12-48 ay arası term ve geç preterm olguların retrospektif olarak etiyolojik ve demografik değerlendirmesinin bütüncül

bir şekilde yapılması; total serum bilirubin (TSB) düzeyi 15 mg/dL üzerinde olan uzamış sarılıklı olguların prospektif olarak nörolojik ve gelişimsel değerlendirilmesinin yapılması amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Sarılık Tanımı

Sarılık; bilirubinin deri ve mukozalarda birikimi sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesidir. Bu duruma hiperbilirubinemi yani bilirubinin düzeyinin serum ya da plazmada artması neden olur (9).

Erişkinlerde normal TSB düzeyi 1 mg/dL altındadır. Erişkin hastalarda TSB düzeyi 3 mg/dL üzerine çıktığında sarılık gözle görülür hale gelirken (10); yenidoğan bebeklerde TSB düzeyi 5 mg/dL’yi aştığında sarılık gözle görülür hale gelir (9).

Sarılık; hiperbilirubineminin sonucu olsa da sıklıkla neonatal sarılık ve neonatal hiperbilirubinemi terimleri birbirinin yerine kullanılır.

Yenidoğanlarda birlikte giden ciddi bir hastalık olmaksızın inceleme ve takip gerektiren, en sık rastlanan klinik durum sarılıktır (1). Yine literatüre göre yenidoğanların acil servise en sık başvuru nedenleri arasında da ilk sırayı sarılık almaktadır (11). Tahmini olarak yenidoğanların üçte ikisinin yaşamın ilk haftasında klinik olarak sarardığı düşünülmektedir (1, 12).

Yenidoğan sarılıkları küresel bir sağlık sorunu olup Birleşmiş Milletler’in 2030’a kadar yürürlükte olan “Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri”ne göre tüm

yenidoğanların sağkalımı, büyümesi ve uzun süreli iyilik hali için güçlü bir ajanda oluşturulmalıdır (13).

Yenidoğan sarılığı önemli bir sağlık durumu olarak küresel ilgiyi de üzerine çekmiştir (14, 15). 2016 yılında küresel olarak 5 yaş altı ölümlerin 100.000’de 8’ine yenidoğan sarılıkları neden olup, ölüm nedenleri arasında 16. sırada yer almaktadır. Yenidoğan ölüm nedenlerine bakıldığında sarılık kaynaklı ölüm 0-6 gün arası erken neonatal dönemde 1309/100.000 oranında; 7-27 gün arası geç neonatal dönemde ise 187/100.000 oranında görülmektedir. Küresel olarak sıralandığında erken neonatal dönemde ölüm nedenleri arasında 7. sırayı alırken geç neonatal dönemde 9. sırayı almaktadır (15).

Sarılık; genellikle yenidoğanların gelişiminde fizyolojik, geçici ve benign bir süreç olarak değerlendirilse de yenidoğanların küçük bir bölümünde yüksek miktarda bilirubinin dolaşıma katılmasından ve beyinde birikiminden ötürü nörolojik hasara ve bazen kalıcı hasara neden olabilmektedir (9).

Yenidoğanların sarılık takibinde temel amaç risk gruplarını belirleyip bilirubin düzeyinin aşırı yükselmesini önleyerek nörolojik hasar riskini ortadan kaldırmaktır (1). Aynı zamanda tanısal tetkikleri ve tedavi sınırlarını mümkün olduğunca anne bebek bağıını bozmadan ve emzirme başarısını, anne sütü alımını azaltmadan belirlemek gerekmektedir.

2.2 Bilirubin Metabolizması

Yenidoğan sarılığı bilirubin üretimi ve vücuttan uzaklaştırılması arasındaki dengesizlikten kaynaklanır (9). Yenidoğan bebeklerdeki klinik önemi deri ve müköz membranlarda depolanarak kolayca fark edilebilen sarılık kliniğini oluşturmaktan kaynaklanmaktadır. Herhangi bir zamanda oluşan sarı renk ya da yüksek serum total bilirubin düzeyi; yaşam boyu devam eden, bilirubinün hepatosite alınması, konjugasyonu ve konjuge ürünün atılması basamaklarını içeren bilirubin atılımı ile bilirubinün üretimini kapsayan birleşik süreci temsil eder.

2.2.1 Hem yıkımı

Yıkım yolağında ilk reaksiyon hemin oksidasyonla biliverdine çevrilmesidir. Bu reaksiyonda görev alan enzim ise hem oksijenazın indüklenebilir bir formu olan ve hepatosit zarlarında yer alan hem oksijenaz-1 (HO-1)'dir. Hız kısıtlayıcı olan bu ilk basamak sonunda biliverdin üretilir, hemoglobin yapımında yeniden kullanılmak üzere demir serbestleştirilir ve akciğerlerden atılmak üzere eşmolar miktarda karbon monoksit (CO) açığa çıkar. Biliverdin, biliverdin redüktaz aracılığıyla sitozolde bilirubine çevrilir (16, 17).

Bilirubin; hücre zarındaki lipitlere bağlanan ve peroksidatif hasarı önleyerek hücre zarı bütünlüğünü korumaya yardımcı olan güçlü bir antioksidandır (18).

Literatüre göre yenidoğanlarda bilirubin üretim hızı 8.5 mg/kg/gün olup erişkinlerdekini iki katı hızdadır (20). Bu durumun nedeni olarak erişkinlerde eritrosit yarı ömrü 120 gün iken yenidoğanlarda eritrosit yarı ömrünün ortalama 52 gün olması gösterilmektedir (21). Yenidoğandaki bilirubin havuzuna büyük katkı sağlayan bir diğer faktör de enterohepatik döngünün bir parçası olan bağırsaktan bilirubin emilimidir (17).

2.2.3 Bilirubinin plazmada transportu

Retiküloendotelyal hücreler tarafından dolaşıma verilen unkonjuge bilirubin pH 7.4'te çözünmediği için taşıyıcı olan albümine hızlıca ancak geri dönüşlü biçimde bağlanır. Ortalama olarak her bir gram albümine 7-8 mg/ dL unkonjuge bilirubin bağlanabilir (17).

Çocuklar ve yetişkinlere kıyasla fizyolojik olarak yenidoğanların plazma bilirubin bağlama kapasiteleri daha düşüktür. Bu durum albümin konsantrasyonunun ve bağlanma kapasitelerinin yenidoğanlarda daha az olmasına bağlı görülür.

Unkonjuge bilirubinin albümin tarafından bağlanması, bilirubin nörotoksitesinin belirlenmesinde önemli olduğu, çünkü unkonjuge bilirubin fraksiyonunun Bilirubinin İndüklediği Nörolojik Disfonksiyon (BİND)'da klinik olarak kullanılan TSB'den daha hassas bir belirteç olduğu düşünülmektedir (22). Ancak henüz Japonya dışında serbest bilirubin düzeyinin ölçen güvenilir ve klinik kullanıma açık; yenidoğanın BİND geliştirme riskini değerlendiren yöntemler bulunmamaktadır (17).

Total bilirubin (serum ya da plazma) düzeyi, bilirubinin alışlagelmiş klinik laboratuvar ölçümüdür ve hiperbilirubinemi yönetiminde karar vermede temeli oluşturur. İndirekt ya da unkonjuge bilirubin, artmış hemoliz veya azalmış glukuronidasyonla serum ya da plazmada artar. Direkt ya da konjuge bilirubin düzeyi ise bilirubinin konjuge edilebildiği ancak olgunlaşmamış atılım yolağı ya da kolestatik hastalıklar nedeniyle atılamadığı durumlarda plazmada artar (23).

2.2.4 Bilirubinin karaciğere alınması

Bilirubin hepatosite alınmadan önce dolaşımdaki albüminden ayrılır. Organik anyon taşıyıcı proteinler ve taşıyıcı aracılı pasif difüzyonla hücre içine alınır. Unkonjuge bilirubin, hepatosit sitoplazmasında ligandin ya da B-ligandin (Y proteini)'e bağlanır. Ligandinler hücre içi ana taşıyıcı proteinlerdir ve bilirubine bağlanmaları potansiyel olarak toksik serbest bilirubin düzeyinin düşük tutulmasına yardımcı olur (17).

2.2.5 Bilirubinin konjugasyonu

Bilirubinin safraya atılması için polar, suda çözünür hale dönüştürülmesi gerekir. Konjugasyon; her bir bilirubin molekülünün iki glukuronik asit molekülü tarafından konjuge edildiği iki basamaklı bir enzimatik süreçtir. İlk basamakta Üridin difosfoglukuronat -glukuronoziltransferaz 1A1 (UGT1A1) enzimi aracılığıyla bilirubin monoglukuronidi oluşturulur. Bilirubin monoglukuronid suda çözünebilir ve değişiklik gerekmeden safraya atılabilir ancak yetişkinlerde total bilirubinin 2/3'ü diglukuronid formunda safraya atılır. Bu nedenle reaksiyonun ikinci basamağında monokonjugata ikinci glukuronid molekülü

eklenir. Yenidoğanlarda UGT1A1 enzim aktivitesindeki %1'lik fizyolojik azalmayla dahi unkonjuge hiperbilirubinemi görülmektedir (17).

Erişkinlerde bilirubinin 2/3'ü diglukuronid formunda atılırken; yenidoğanlarda monoglukuronid konjugat baskın olan form olup, UGT1A1 enzim aktivitesi sağlıklı yetişkinlerdekisinin %1'i kadardır ve postnatal 3.aya kadar katlanarak artar. 3. ayda erişkinlerdeki aktivite düzeyine ulaşır (17).

2.2.6 Bilirubinin atılımı ve enterohepatik dolaşımı

Konjuge edilen bilirubin hepatosit tarafından enerji gerektiren aktif transportla safra kanallarına atılır (9). Bu durum hayatın ilk haftasından sonra bilirubin atılımında hız kısıtlayıcı basamak gibi görünmektedir (24). Yenidoğanın hemolitik hastalığında olduğu gibi geniş bir bilirubin havuzunun eliminasyonu gerektiğinde; bilirubin atılım kapasitesi aşılabılır ve konjuge bilirubin tekrar dolaşıma salınabilir (25).

Konjuge bilirubin bağırsaklardan emilmez. Ancak mono- ve diglukuronid bilirubinler görece labil olup unkonjuge bilirubine hidrolize edilebilirler. Tekrar unkonjuge edilmiş olan bilirubin bağırsak mukozasından geçerek enterohepatik dolaşıma girer ve konjuge edilmek üzere unkonjuge bilirubin havuzuna katılmış olur.

Enterohepatik dolaşım mekanizmasında önemli olan hem term hem de pretermelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan enterik mukozal enzim β -glukuronidazdır (26).

Bilirubin atılımına ilişkin çalışmalar yalnızca erişkinlerde yapılmakla birlikte elde edilen bilgiler bağırsağa atılan total bilirubinin %25'inin unkonjuge bilirubin olarak yeniden emilime uğradığını göstermektedir. Toplam bilirubinin %10 'u değişmemiş halde dışkı ile atılmaktadır. Kalan pigment ürobilinoidlere çevrilir ve çoğu dışkı ile atılırken küçük bir kısmı kolonda yeniden emilerek karaciğer ve böbrek tarafından atılır (17).

Yenidoğanlarda erişkine göre bağırsakta unkonjuge bilirubin konsantrasyonu daha yüksektir, bu durum enterohepatik dolaşıma katkı sağlar. Artmış bilirubin üretimi, bilirubin glukuronidlerinin artmış hidrolizi ve mekonyumda yüksek konsantrasyonlarda bilirubin bulunması bu durumun nedenlerindendir. Daha büyük çocuklar ve erişkinlere göre yenidoğan bağırsağında bilirubini ürobilinojene çevirecek bakteri florasının azlığı bağırsaktaki bilirubin yükünü artırır. Mukozal β -glukuronidazın yüksek aktivitesi, erişkinlerdekine aksine diglukuronidlerden ziyade monoglukuronid konjugatların atılması, bilirubin konjugatlarının hidrolizini artırır (17).

2.3 Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

Yenidoğanlarda sarılığın insidansı, şiddeti ve süresi; ırk, gebelik haftası, doğum ağırlığı, genetik yapı, coğrafi bölge, maternal faktörler, beslenme tipi ve beslenme durumuna göre değişmektedir (27).

2.3.1 Genetik, ailesel ve etnik faktörler

Sarılığın şiddeti, süresi farklı etnik gruplarda farklı şekillerde seyredebilir. Doğu Asya ve Meksika kökenli bebeklerde ortalama maksimum TSB

konsantrasyonları, Avrupa/Amerikalı beyazlara göre belirgin olarak daha yüksektir (9). Literatüre göre term yenidoğanlarda bilirubin piki Avrupa/Amerikalılarda ve Afrika kökenlilerde postnatal 48-120. saatler arasında 5-6 mg/dL düzeyi ile olurken, Asya kökenlilerde 72-120. saatlerde 10-14 mg/dL düzeyleri ile olmaktadır. Süre anlamında da etnik kökenlerde farklılık görülmektedir. Avrupa/Amerikalılarda ve Afrika kökenlilerde ilk pik 5 gün sürerken, Asya kökenli yenidoğanlarda bu süre 7-10 güne kadar uzamaktadır (17). Ülkemizde yenidoğanlarda hiperbilirubinemi sıklığı ile ilgili net veriler yoktur. 2018 yılında yapılan çok merkezli çalışmada toplum bazlı olmasa da sarılıkla başvuran bebeklerde ciddi hiperbilirubinemi sıklığı (>25 mg/dL) %6,4 bulunmuştur (3).

Ailesel faktörler incelendiğinde, bir önceki kardeş/kardeşlerde TSB>12mg/dL ise yenidoğan bebeğin TSB düzeyi 12mg/dL'yi aşan sarılık geçirme riski kontrol grubuna göre 3 kat fazla bulunmuştur (28).

Genetik faktörlere bakıldığında Japonlarda, Korelilerde ve Çinlilerde sıklıkla bulunan ancak Avrupalı/Amerikalı beyazlarda nadir olan UGT genindeki UGT1A1*6 (Gly71Arg) mutasyonu Asya toplumlarında Gilbert Sendromu ile ilişkilendirilmiş olup; bu topluluklarda yenidoğan hiperbilirubinemisi insidansını artırdığı gösterilmiştir (29, 30).

2.3.2 Maternal ve obstetrik risk faktörleri

Diabetes Mellitus (DM): İnsülin bağımlı DM'li annelerin bebeklerinde kontrol grubuna göre sarılık geçirme oranı daha yüksektir (31, 32). Ayrıca artmış

doğum ağırlığı/boy oranı olan ve makrozomik olan bebeklerde hiperbilirubinemi daha belirgin olarak öne çıkmaktadır (31, 33).

Diyabetik anne bebeklerinde hematokrit seviyesinin daha yüksek olması, kord kanında eritropoetin seviyesinin daha yüksek bulunması ve diyabetik annelerin sütünde kontrol grubuna kıyasla β -glukuronidaz aktivitesinin 3 kat fazla olması; DM'li annelerin bebeklerinde hiperbilirubinemi görülme sıklığının daha fazla olmasının nedenleri arasındadır (32, 33, 34).

Anne Yaşı: İleri yaştaki annelerin bebeklerinde sarılık geçirme riski kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (35).

İlaçlar: Doğum indüksiyonu için kullanılan oksitosinin; mekanizması net olarak anlaşılamasa da hiperbilirubinemi artırdığı gösterilmiştir (9). Bir antiepileptik olan fenobarbital ise mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak bilirubin konjugasyonunu ve safra yoluyla atılımını artırır (36). Anne ve/veya bebeğe yeterli dozlarda verildiğinde fenobarbital postnatal ilk haftada serum bilirubin seviyelerini düşürmede etkilidir (36) ancak uzun dönem toksik etkileri nedeniyle hamile kadınlarda bu amaçla kullanımına karşı çıkmaktadır (37).

Doğum Şekli: Literatüre göre vajinal yolla doğan term yenidoğanlarda sezaryen ile doğanlara göre TSB düzeyi daha yüksektir. Bu durumun muhtemel nedeni olarak sezaryen doğum sırasında kord klemplenmesine bağlı plasental transfüzyonun azalması gösterilmiştir (38). Doğumda vakum kullanımı da sefal hematoma, ekimoz gibi durumlara yol açarak hiperbilirubinemi riskini artırır. 1

gram hemoglobin yıkımıyla 35 mg bilirubin oluşması nedeniyle sefal hematoma ve ekimozlar yenidoğanın bilirubin yükünü belirgin şekilde artırır (16).

2.3.3 Yenidoğana ait faktörler

Gestasyon Yaşı (GY): Hemolitik bir durum olmadığında term ve geç preterm yenidoğanlarda hiperbilirubinemi riski ile ilişkili açık ara en önemli faktör gestasyon yaşıdır. Geç pretermelerin term yenidoğanlara göre hiperbilirubinemi geliştirme riski 5-7 kat artmıştır (39, 40).

Doğum Ağırlığı: Doğum ağırlığı gestasyon yaşının direkt yansıması olduğu için düşük doğum ağırlığının artmış hiperbilirubinemi riski ile ilişkili olduğu uzun süredir bilinmektedir (9) ancak çalışmalarda gestasyon yaşı kontrol edildikten sonra artmış doğum kilosu ile belirgin hiperbilirubinemi arasında ilişki bulunmuştur (41). Makrozomik diabetik anne bebeklerinde hiperbilirubinemi geliştirme riski, doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun (AGA) bebeklere göre daha fazladır (9).

Cinsiyet: Bir grup olarak erkek bebeklerde kız cinsiyetteki bebeklere göre daha yüksek bilirubin seviyeleri saptanmıştır (42).

Kalori Alımı ve Kilo Kaybı: Bilirubin artmış hepatik sirkülasyonundan ötürü, yetersiz kalori alımında TSB’de artış görülür. Hiperbilirubinemi ile postnatal ilk birkaç gündeki kilo kaybı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (16).

Anne Sütü Alımı: Anne sütü ile beslenmenin TSB düzeyinde artış ve belirgin hiperbilirubinemiyle ilişkili olduğu uzun yıllardır yapılan çalışmalarla

gösterilmiştir (9, 39, 43). 8000'den fazla yenidoğanı kapsayan toplam 12 çalışmanın değerlendirildiği bir analizde anne sütü ile beslenen yenidoğanların formül mama ile beslenenlere göre TSB ≥ 12 mg/dl olma riskinin 3 kat fazla olduğu ve TSB'nin 15 mg/dl üzerine çıkma riskinin 6 kat fazla olduğu gösterilmiştir (9).

Serbest Radikaller: Dolaşım bozukluğu, sepsis, asfiksi gibi serbest radikallerin arttığı durumlarda TSB düzeyinde günlük artışın kontrol grubuna göre belirgin azaldığı gösterilmiştir (44). Literatüre göre bu durum bilirubinin serbest radikal çöpçü gibi davranması ve antioksidan olarak tüketimi ile ilgilidir (45, 46).

Diğer nedenler: Sefal hematoma, intrakranial kanama, yaygın ekimoz gibi ekstrasvasküler kanamalar ve polisitemi hiperbilirubinemi riskini artırır (9).

2.3.4 Çevresel faktörler

Deniz Seviyesinden Yükseklik: Rakım arttıkça hiperbilirubinemi insidansının arttığı gösterilmiştir (47, 48).

İlaçlar: Kloralhidrat ve panküronyumun artmış hiperbilirubinemi riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49) (50).

2.4 Yenidoğan Sarılığının Değerlendirilmesi Ve Yönetimi

Yenidoğanların üçte ikisinde hayatın ilk haftasında klinik olarak sarılık görülür (12). Anne sütünün günümüzdeki kadar yaygın olmadığı ve fototerapinin bir tedavi olarak kullanılmadığı yıllarda yapılan çalışmalarda TSB'nin 12.9 mg/dL'yi aşmadığı görülmüştür. Geçici olan bu durum için fizyolojik sarılık terimi kullanılmaktadır ancak term veya geç preterm yenidoğanların bilirubin

seviyelerinin birbirlerinden farklılık göstermesi nedeniyle “fizyolojik” bir TSB düzeyi saptamak mümkün görünmemektedir (51). Bu nedenle son rehberlerde her yenidoğanın gestasyon yaşına, risk faktörlerine göre bilirubin nomogramında değerlendirilmesi, tedavi gereksinimi olmadığı takdirde fizyolojik sarılık olarak yaklaşılması önerilmiştir (1).

Yenidoğan sarılıklarında ilk amaç sarılığın gelişimini azaltacak önlemleri almaktır. Bu nedenle birincil ve ikincil koruma önlemleri tanımlanmıştır. Türk Neonatoloji Derneği (TND) tarafından birincil koruma önlemleri yeterli ve başarılı emzirme ile su ve şekerli su desteğinden kaçınma olarak belirlenmiştir. Su ve şekerli su vermenin hiperbilirubinemiye önlemediği ve sarılığı azaltmadığı aksine yetersiz beslenme ve hiponatremiye yol açtığı bilinmektedir. Tek başına anne sütü ile beslenmenin hiperbilirubinemi riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (52). Ancak emzirme sıklığının ve kalori alımının artması ile anlamlı hiperbilirubineminin sıklığının azalmaktadır bu nedenle annelerin bebeklerini emzirmeleri teşvik edilmelidir (1). İkincil koruma önlemlerinde ilk sırayı kan gruplarının belirlenmesi almaktadır. Yenidoğanın hemolitik hastalığının neden olduğu hiperbilirubineminin önüne geçmek için tüm gebelerin ABO ve Rh kan gruplarına bakılmalıdır (53). Anne kan grubu bilinmiyorsa veya annenin kan grubu 0 veya Rh negatif ise, mümkün olan en kısa sürede yenidoğanın kordon kanından ya da periferik kandan ABO ve Rh kan grubuna ve direkt Coombs testine bakılmalıdır (5). İkincil koruma önlemlerinin devamında sarılığın klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yer almaktadır.

Tüm yenidoğanlar doğumdan taburculuğa kadar geçen sürede 12 saatte bir görsel olarak cilt rengi ile değerlendirilmelidir. İlk 24 saatte görsel olarak sararan bebeklerde altta yatan olası hemolitik hastalık nedeniyle TSB ya da transkütanöz bilirubin (TcB) en kısa sürede ölçülmelidir (1).

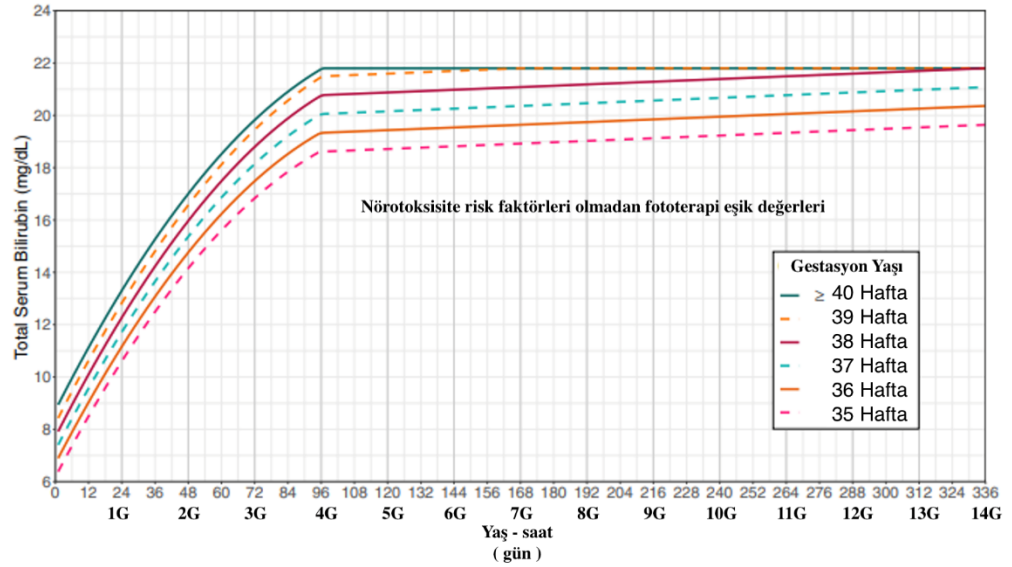
Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)'nin 2022'de yayınlanmış son rehberinde fizyolojik-patolojik sarılık ayırımına gidilmemiş olup klinik olarak belirgin hiperbilirubinemi geliştirecek yenidoğanlar için risk faktörleri tanımlanmıştır (5). Rehberine göre;

- Düşük gestasyon yaşı (40 haftanın altında her hafta düşüşüyle risk artmaktadır.)
- Yaşamın ilk 24 saatinde sarılık görülmesi
- Taburculuk öncesi ölçülen TcB ya da TSB'nin fototerapi verme eşiğine yakın olması
- Postnatal ilk 24 saatte TSB ya da TcB'de saatlik 0.3 mg/dl'den, 24. saatten sonra saatlik 0.2mg/dl'den hızlı artış görülmesiyle şüphelenilen ya da bilinen hemoliz varlığı
- Taburculuk öncesi fototerapi verilmesi
- Ebeveyn ve/veya kardeşte fototerapi, kan değişimi öyküsü
- Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Eksikliği dahil olmak üzere aile ya da akrabalarda kalıtsal eritrosit anormallikleri
- Suboptimal alım ile birlikte yalnızca AS ile beslenme
- Skalpte hematoma, belirgin ekimoz
- Down Sendromu

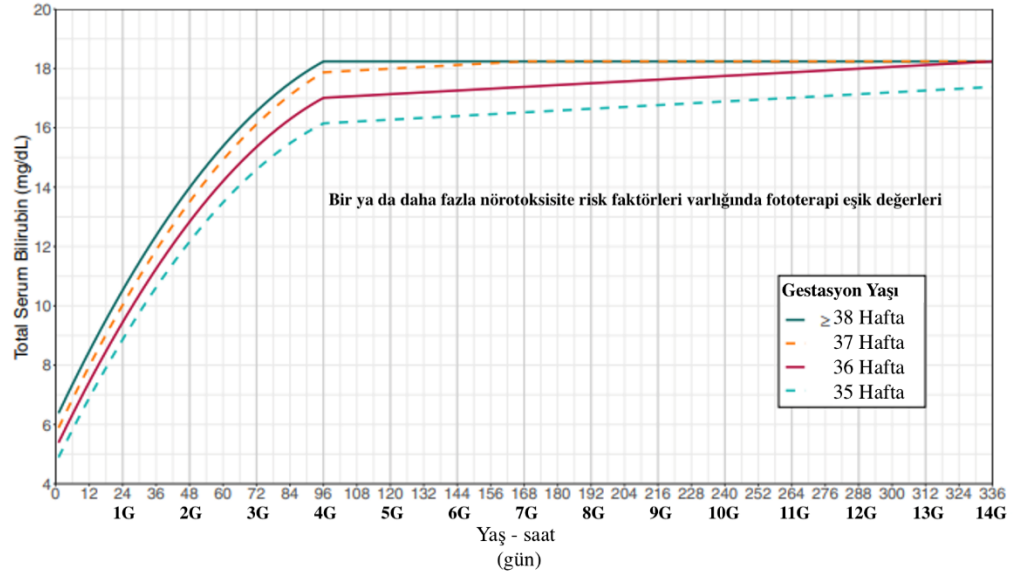
- Diabetik annenin makrozomik bebeği yakın izlem gerektirmektedir (5).

AAP'nin 2004 yılında yayımlanan son rehberinden farklı olarak 2022 yılındaki revizyonda nörotoksisite risk faktörleri tanımlanmış ve buna göre gestasyon yaşı 35 haftanın üzerinde olan bebeklerde takip için iki ayrı bilirubin nomogramı belirlenmiştir. Nörotoksisite risk faktörleri;

- Gestasyon yaşının 38 haftanın altında olması
- Albümin <3 g/dL
- İzöimmün hemolitik hastalık (pozitif direkt coombs testi), G6PD eksikliği, diğer hemolitik durumlar
- Sepsis
- Son 24 saat içinde klinik instabilite olarak belirlenmiş olup buna göre düzenlenen bilirubin nomogramları şekil 2 ve 3'tedir (5).



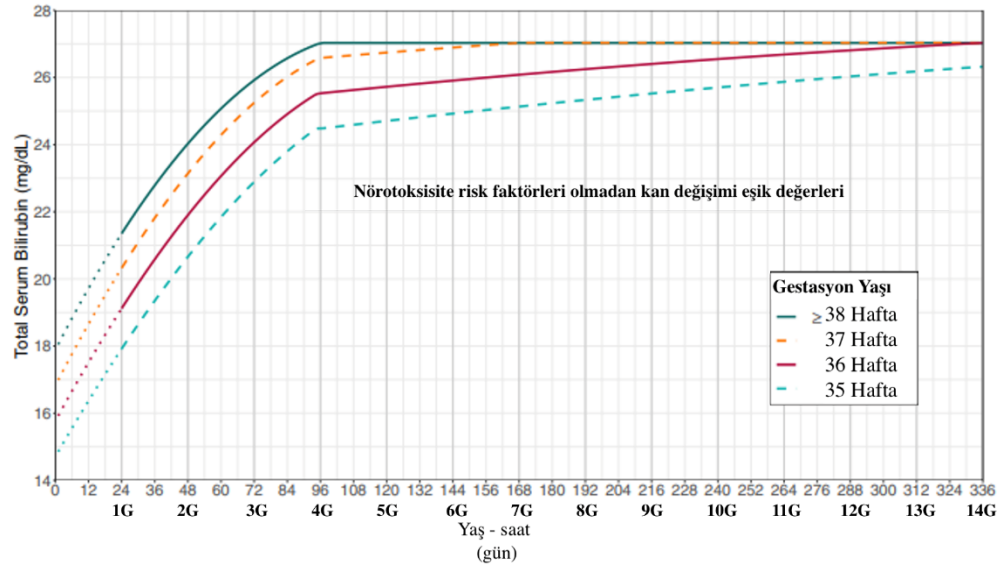
Şekil 2. AAP 2022 rehberine göre nörotoksisite risk faktörleri olmadan fototerapi eşik değerleri (5)



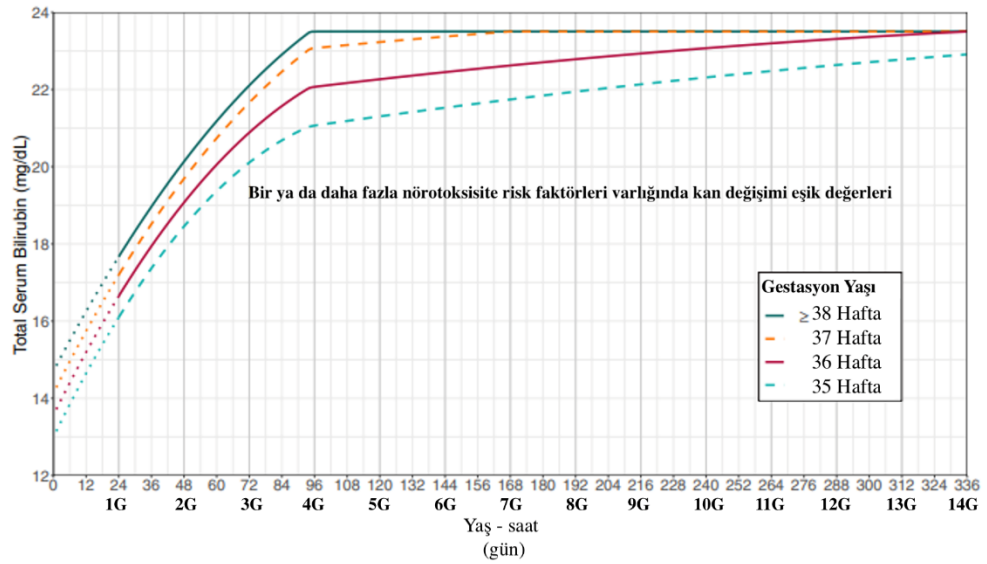
Şekil 3. AAP 2022 rehberine göre bir ya da daha fazla nörotoksosite risk faktörleri varlığında fototerapi eşik değerleri (5)

Fototerapi başlanan yenidoğanlarda, postnatal yaşına, nörotoksosite risk faktörlerinin varlığına, başlangıç TSB düzeyine ve gidişatına göre kontrol TSB düzeyleri görülmelidir. Mevcut aneminin saptanması ya da ileriki dönemde gelişecek aneminin değerlendirilmesi için fototerapi başlanırken bazal hemoglobin, hematokrit düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Annelerinde pozitif antikor öyküsü olan ya da anne kan grubu Rh kan grubundan bağımsız olarak 0 olan veya Rh negatif olan yenidoğanlarda fototerapi ihtiyacı doğduğunda direkt Coombs testi yapılmalıdır. Yoğun fototerapiye rağmen TSB düzeyi aniden yükselen ya da başlangıçta TSB düşük seyredip aniden yükselen yenidoğanlarda sarılığın nedeni bilinmiyorsa G6PD düzeyi ölçülmelidir. Fototerapiyi bitirme kararı anne ve bebeğin ayrılma süresini ve fototerapiye maruziyeti en aza indirecek ancak bir yandan da TSB düzeyinde rebound yükselişi önleyecek

dengede olmalıdır. TSB düzeyi saatlik bilirubin nomogramında fototerapi başlanan düzeyin en az 2 mg/dL altına indiğinde fototerapinin kesilmesi düşünülebilir. Gestasyon yaşının 38 hafta altında olması, fototerapinin postnatal ilk 48 saatte verilmesi, hemolitik hastalık varlığı rebound hiperbilirubinemi için risk faktörleri olup gerekirse fototerapi süresinin uzatılması ve fototerapi bitirildikten 6-12 saat sonra kontrol TSB düzeyi ölçülmesi gerekir. TSB düzeyi, kan değişim sınırının 2 mg/dL altına kadar ya da daha fazla yükseldiğinde tıbbi yoğun bakımın artırılması gerekir. Kan değişim sınırları, fototerapi sınırlarında olduğu gibi nörotoksisite risk faktörlerine, gestasyon yaşına ve postnatal yaşa göre değişmektedir. Orta ya da ileri düzeyde akut bilirubin ensefalopatisi (ABE) belirtileri gösteren yenidoğanlarda acil kan değişimi yapılmalıdır. İzoinmün hemolitik hastalığı olan (örn; pozitif direkt Coombs testi) ve TSB düzeyi yoğun bakım gerektiren düzeylere çıkan yenidoğanlarda intravenöz immünglobulin (İVİG) verilebilir, 12 saatte bir tekrar edilebilir (5).



Şekil 4. AAP 2022 rehberine nörotoksisite risk faktörleri olmadan kan değişimi eşik değerleri (5)



Şekil 5. AAP 2022 rehberine göre bir ya da daha fazla nörotoksisite risk faktörleri varlığında kan değişimi eşik değerleri (5)

Sarılıklı bebeğin taburculuk sonrası izleminde son rehberler taburculukla kontrol randevu arasındaki süreye ve ek TSB ya da TcB ölçümlerinin yapılmasına karar vermek için ölçüm anındaki bilirubin değeri ile fototerapi verme sınırı arasındaki farka bakılmasını önermektedir (5).

2.5 Yenidoğanın Uzamış Sarılığı

Uzamış sarılık; term bebekte iki haftadan, preterm bebekte üç haftadan uzun süren sarılık olarak tanımlanmaktadır (54). Yapılan bir çalışmaya göre anne sütü ağırlıklı beslenen infantların postnatal 28. günden sonra TSB düzeyi %34'ünde 5mg/dL'nin, %9'unda 10 mg/dL'nin ve %1'inde 12.9 mg/dL'nin üzerinde bulunmuştur (55). 2018 yılında Türkiye'de yapılan çok merkezli çalışmada da taburculuk sonrası kısa dönemde en sık ikinci komplikasyon olarak %39 sıklıkla uzamış sarılık görülmüştür (3).

Uzamış sarılıkların büyük çoğunluğu anne sütü sarılığıdır ancak aynı zamanda ciddi bir patolojinin ilk belirtisi de olabilir bu nedenle öncelikle direkt-indirekt bilirubin yüksekliği değerlendirilmelidir (1).

2.5.1 Yenidoğan uzamış sarılığında tanı

Uzamış sarılığı değerlendirmek için uluslararası genel bir uzlaşısı yoktur, ülkelere göre etiyolojik nedenlerin ve uzamış sarılık sıklığının değişmesi nedeniyle farklı protokoller izlenmektedir. Türk Neonatoloji Derneği'nin 2022 sarılık rehberine göre uzamış sarılıklı hastalara yaklaşımda öncelikle bebeğin büyüme ve beslenmesi değerlendirilmeli, idrar ve gaita rengi sorgulanmalı, detaylı fizik muayene ile birlikte başlangıç testleri olarak aşağıdakiler istenmelidir:

1. Direkt, indirekt bilirubin tayini
2. Anne-bebek kan grubu, direkt Coombs testi
3. Tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit sayısı
4. G6PD enzim düzeyi
5. Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4)
6. Tam idrar tetkiki, idrar kültürü
7. İdrarda redüktan madde (1)

Direkt bilirubin yüksekliği durumunda hasta kolestaz yönünden incelenmelidir. Direkt bilirubin yüksekliği için sınır serumda ≥ 1 mg/dL olarak belirlenmiştir ve kolestaz tanısı için artık direkt bilirubinin total bilirubinin %20'sinden fazlası olma şartı aranmamaktadır (56). Bilier atrezi prevalansının düşük olması (14.000 canlı doğumda 1) ve direkt bilirubin cut-off değerinin 95. persentilde olması nedeniyle, tek değer direkt bilirubin yüksekliği olan hastaların kontrol değerinin görülmesi önerilmektedir. Kontrolde direkt bilirubin değeri yükselen hastalara muhtemel kolestaz nedeniyle ileri inceleme yapılması gerekir. Direkt hiperbilirubineminin görülebildiği ve erken tanı tedavi gerektiren üriner sistem enfeksiyonları, izoimmün hemolitik hastalıklar, sepsis ve yenidoğanın metabolik hastalıkları da ekarte edilmelidir (5).

Uzamış sarılıkta fototerapi eşik değerleri tartışmalı olmakla birlikte TND 2022 kılavuzu postnatal beşinci gündeki tedavi sınırlarının kullanılmasını önermektedir (1). AAP 2022 kılavuzu ise uzamış sarılıklı bebeklerin çoğunun ayaktan takip edilen hastalar olması nedeniyle, posnatal günden bağımsız olarak fototerapi sınırının 2 mg/ dL içinde olan hastalara evde fototerapi verilmesini bir

seçenek olarak sunmaktadır (5). Altta yatan hastalıkları olan yenidoğanların tedavisi ise etiyolojiye göre düzenlenmelidir.

2.5.2 Yenidoğanda uzamış sarılık nedenleri

- I. Anne sütü sarılığı
- II. Hemoliz
- III. Karaciğer Alım ve Konjugasyon Bozukları
- IV. Enfeksiyon
- V. Metabolik, endokrin nedenler (5, 9, 17, 57, 58)

2.5.2.1 Anne sütü sarılığı:

Tek başına anne sütü ile beslenmenin hiperbilirubinemi riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (52). Anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda başlangıç zamanına göre sarılık değerlendirmesi ikiye ayrılır (5).

2.5.2.1.1 Yetersiz Kalori Alımına İkincil Hiperbilirubinemi

Anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda, postnatal 3-5. günler arası pik yapan yetersiz kalori alımına bağlı gelişen sarılıktır. Genellikle artmış kilo kaybıyla ilişkilidir. Bu tip sarılıkta özellikle ağır seyrettiğinde anne sütünden ziyade yetersiz kalori alımı ne çıkar; bu nedenle AAP'nin son rehberinde anne sütü sarılığındansa yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi olarak adlandırılması önerilmiş olup bundan sonraki bölümlerde de bu şekilde adlandırılmıştır. (5, 52). Günde 8 defadan daha az anne style beslenme daha yüksek TSB düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir (59). Yetersiz kalori alımı gaita sayısında azalmaya ve artmış hepatik sirkülasyona katkıda bulunur (52).

2.5.2.1.2 Anne Sütü Sarılığı Sendromu

Erken dönemde yetersiz kalori alımına ikincil gelişen sarılığın aksine, yeterli anne sütü ve yeterli kilo alımında görülen sarılığa “anne sütü sarılığı” ya da “anne sütü sarılığı sendromu” denilmektedir (5). Anne sütüyle beslenen yenidoğanların %15-40’ında uzamış sarılık görülmektedir (4, 58). Uzamış unkonjuge bilirubinin görüldüğü bu sarılık tipi 3 aya kadar uzayabilir ve çoğunlukla altta yatan patolojik bir neden bulunmamıştır (52). Literatüre göre UGT1A1 ve OATP2 genlerindeki polimorfizmler uzamış sarılık patogeneziyle ilişkilendirilmiştir (9, 16). Spesifik tanısal testlerin yokluğu nedeniyle anne sütü sarılığı tanısı koyulmadan önce uzamış sarılığa neden olabilecek hastalıkların dışlanması gerekmektedir (9). Yeterli beslenme hiperbilirubinemiden korunmada büyük önem taşımaktadır bu nedenle gerek erken gerek geç dönem anne sütü sarılığında emzirmenin kesilmemesi, doğumdan sonraki ilk bir saat içinde emzirmeye başlamanın teşvik edilmesi ve annenin günde en az 8 kez emzirmesi önerilmektedir (1, 5).

2.5.2.2 Hemoliz

Yenidoğan döneminde hemolitik hastalıklar sarılık gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Hemolitik hastalıklar immün ve nonimmün olmak üzere iki grupta incelenmektedir. İmmün hemolitik hastalıklar; Rh uyumsuzluğu, ABO uyumsuzluğu ve minör kan grubu uyumsuzluğudur. Nonimmün hemolitik hastalıklar ise eritrosit enzim eksiklikleri, eritrosit membran defektleri, hemoglobinopatiler ve sepsis, ekstrasvasküler alanda kan toplanması gibi genel başlıklar altında incelenebilir (9).

2.5.2.2.1 Rh Uygunsuzluğu

Rh uygunsuzluğu geçmiş on yıllarda ağır hemolitik hiperbilirubineminin en sık nedeni ve kernikterusun en yaygın nedenlerinden biri iken maternal profilaktik RhoGAM uygulanması ve yakın fetal takip, intrauterin kan transfüzyonları ile hastalığın insidansı ve şiddeti belirgin ölçüde azalmıştır. Rh kan grubu proteinleri yüksek antijenik özelliktedir. Birçok farklı terminoloji olsa da en yaygın kullanılan sistem, CDE sistemidir. 3 majör allel (C,c;D,d;E,e) ve birçok minör allel içermektedir (17). Antikor yanıtının % 90'ından D antijeni sorumludur (60). İmmünizasyon süreci Rh negatif kadının, D antijenine maruz kalmasıyla başlar. 0.1 mL'lik bir fetomaternal kanamayla bile D antijeni maternal sensitizasyon oluşturabilir. Fetal eritrosit üzerindeki D antijenine maruziyete annenin immün sistemi anti-D immünglobulin G antikorları oluşturarak yanıt verir. Oluşan immünglobulin G (Ig G) plasentayı geçer ve D antijeni içeren fetal eritrositlere bağlanır. Antijen-antikor etkileşimi hemolize ve anemiye yol açar. Masif hemolizin getirdiği yük, yenidoğanın konjugasyon ve atılım kapasitesini aşabilir ve doğumdan sonra ilk 24 saat içinde sarılık görülebilir (17, 60).

2.5.2.2.2 ABO Uygunsuzluğu

Rh immünizasyonunun artmasıyla, gelişmiş ülkelerde yenidoğanda hemolitik hastalığın en sık nedeni ABO uygunsuzluğu olmuştur. Rh uygunsuzluğuna göre klinik daha hafif seyretmektedir. Anne kan grubu 0 iken yenidoğanın kan grubunun A ya da B olmasıdır. Gebeliklerin %12'sinde 0 kan grubu anneden A ya da B kan grubuna sahip yenidoğan görülmektedir ve bu gebeliklerin 1/3'ünde direkt coombs pozitif olarak saptanmaktadır. Yapılan çok

merkezli çalışmalarda bilirubin ensefalopati/kernikterus veya çok ağır hiperbilirubinemili olgular değerlendirildiğinde ABO uyumsuzluğu %19-55 sıklığında bulunmuştur (17, 60). Literatüre göre hemolitik hastalık ya da direkt coombs pozitifliği olmadan sadece ABO uyumsuzluğu varlığında UGT1A1 geninde görülen bir polimorfizm nedeniyle kontrollerle kıyaslandığında TSB düzeyinin 15 mg/dL görülme sıklığı belirgin derecede artmaktadır (61).

2.5.2.2.3 Minör Kan Grubu Uyumsuzluğu

Rh veya ABO dışındaki minör kan grubu uyumsuzlukları yenidoğanın hemolitik hastalıklarının <%5'inden sorumludur. Patogenezi diğer kan grubu uyumsuzluklarıyla benzerdir. Kell, Duffy ve MNS kan grupları minör kan grubu uyumsuzluklarına yol açan antijenlerdendir (17, 60).

2.5.2.2.4 Eritrosit Enzim Eksiklikleri

Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Eksikliği: G6PD eksikliği; en yaygın, klinik olarak anlamlı eritrosit enzim eksikliğidir ve her yıl 4.5 milyon yenidoğanı etkilemektedir (16). Özellikle Akdeniz Havzası, Afrika, Ortadoğu ve Asya'da görülme sıklığı artmakla birlikte, seyahat kolaylığının ve göçlerin artmasıyla dünyanın her bölgesinde görülme sıklığı artmaktadır (9). Türkiye'de 2018'de yayınlanan çok merkezli çalışmaya göre coğrafi lokasyona ve etnisiteye göre değişmekle birlikte hiperbilirubinemi ile yatışı yapılan yenidoğanlarda G6PD sıklığı %0,5 olarak bulunmuştur (3). G6PD, oksidatif hasara karşı heksoz monofosfat yolağındaki ilk tepkimeyi katalizleyerek eritrosit membranının stabilize edilmesine yardımcı olmaktadır. Eksikliğinde, eritrosit membranı oksidatif hasara açık hale gelmekte ve hemoliz gerçekleşmektedir. G6PD eksikliği

X resesif geçişlidir. Yenidoğanlarda G6PD eksikliğinde, saptanabilen belirgin bir tetikleyici olmadan ciddi hemolitik hiperbilirubinemi ani olarak ortaya çıkabilmekte, fototerapi tedavisi yetersiz kalmakta ve kan değişimi gerekebilmektedir. G6PD eksikliğindeki bu durum kernikterusun tamamen onlenebilir bir neden olmasının engellemektedir (9, 17). Daha yaygın görülen ve klinik olarak daha iyi giden formunda ise kontrol grubuna göre birkaç kat artmış şekilde orta derecede genellikle fototerapiye yanıtlı sarılık görülmektedir (17). Ciddi hiperbilirubinemi, formula ile beslenen yenidoğanda TSB düzeyinde ani artış ya da geç başlangıçlı sarılık ve uzamış sarılık varlığında G6PD eksikliğinden şüphelenilmeli ve hasta test edilmelidir. G6PD eksikliğinde akut atak sonrasında hemolizin belirgin bulgusu olan anemi ve retikülositoz genellikle görülmez. Bu nedenle klinik şüphe olması durumunda 3 ay sonra yeniden G6PD düzeyi görülmesi onerilmektedir (5, 16).

Pirüvat Kinaz Enzim Eksikliği: Otozomal resesif geçişli olup, G6PD eksikliğine kıyasla daha az sıklıkta görülmekte ve G6PD eksikliğinin aksine sarılık, anemi ve retiklositozla kliniğe yansımaktadır. Ciddi hiperbilirubinemi ve kernikterusa neden olabilmektedir (16).

2.5.2.2.5 Eritrositin Yapısal Bozuklukları

Eritrosit membranındaki ve hücre iskeletindeki defektler, hücrenin şeklini ve deforme olabilirliğini değiştirerek splenik sinzoidlerden süzülürken sekestrasyona uğramasına neden olmaktadır. Temel klinik bulgular; hemoliz, hiperbilirubinemi ve splenomegalidir (17).

Hereditör Sferositoz: Yenidoğan döneminde akut hemoliz ve hiperbilirubinemiye yol açan hereditör eritrosit membran defektlerinden en sık görülenidir. Otozomal dominant veya resesif kalıtılmaktadır. Tanı periferik yaymada sferositlerin görülmesi ve ozmotik fragilite testi ile koyulmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre hereditör sferositoz tanısı ile izlenen yenidoğanların %63'ünde fototerapi gerektiren sarılık saptanmıştır (17, 62).

İnfanıl Piknositoz: Hemoliz ve sarılıkla giden geçici eritrosit morfolojisi anomalisidir. Anemi ve hemoliz postnatal 2-3 aya kadar devam edebilmekte, sarılık özellikle ilk iki hafta ağır seyredebilmektedir (17).

2.5.2.2.6 Sekestrasyon

Kanın vücut boşluklarında sekestrasyonu sonucunda eritrositler katabolize olur, hem salınımı ve bilirubin üretimi artar. Doğum travmasıyla skalpte kan birikimi (örn; sefal hematoma, subdural hematoma, subgaleal hematoma) ya da vücutta oluşan ekimozlar hiperbilirubinemiye yol açmaktadır (9, 16, 17).

Uzamış sarılıkta etiyolojik dağılımın incelendiği Çetinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında hemolitik hastalıklar %10 sıklıkta tespit edilmiş olup bu grubun %69'unu ABO ve Rh uyumsuzluğu oluşturmaktadır. Çalışmada G6PD eksikliği %1,9, eritrosit membran defekti %0,7, subgrup uyumsuzluğu ise %0,7 oranında saptanmıştır. (63). Tuygun ve arkadaşlarının çalışmasında ise uzamış sarılıklı olguların %8,2'sinde ABO uyumsuzluğu, %3,9unda Rh uyumsuzluğu, %2,6'sında subgrup uyumsuzluğu tespit edilmiştir (57).

2.5.2.3 Karaciğer alım ve konjugasyon bozuklukları

Gilbert Sendromu: Popülasyonun %6'sını etkileyen, benign seyirli, kronik unkonjuge hiperbilirubinemiye yol açan bir hastalıktır. Karaciğere bilirubin alımında bozukluk ve hepatik UGT1A1 aktivitesinde azalma ile karakterizedir. (17, 64). Özellikle ABO uygunsuzluğu ya da G6PD eksikliği gibi tekrarlayan hemolitik olayların varlığında Gilbert Sendromu yenidoğan döneminde klinik bulgu verebilmektedir ve bu durumda yenidoğanda ağır hiperbilirubinemi ve kernikterus gelişme riski artmaktadır. Gilbert sendromu ayrıca uzamış sarılığa neden olan yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi ve anne sütü sarılığı sendromuyla da ilişkilendirilmektedir (64).

Crigler Najjar Sendromları: Crigler Najjar Sendromu tip 1; hepatik UGT1A1 enzim aktivitesinin tamamen yokluğu ile karakterize, nadir otozomal resesif bir hastalıktır. UGT1A1 genindeki mutasyon nedeniyle bilirubin konjuge edilememekte ve postnatal ilk 3 günde ciddi hiperbilirubinemi gelişmektedir. TSB 25-30 mg/dL'ye kadar çıkabilmektedir ve sıklıkla hayatın ilk bir haftasında kan değişimi gerekmektedir. Agresif tedavi başlanılmadığında kernikterus sıklıkla gelişmektedir. UGT1A1 indüksiyonunu sağlayan fenobarbital tedavisi tip 1'de etkisiz olup hastalığın kesin tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Crigler Najjar Sendromu tip 2 (Arias Sendromu) ise tip 1'den daha yaygın görülüp, daha benign seyretilmektedir. Tip 1'den farklı olarak TSB 20 mg>/dL'ye kadar çıkmakta, daha nadiren kernikterusla seyretilmekte ve fenobarbital tedavisine yanıt vermektedir (16, 17).

2.5.2.4 Enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyon; hemoliz ve hiperbilirubineminin bilinen nedenlerindendir. Sepsis; hemoliz yoluyla TSB seviyesini yükselterek veya konjugasyonu bozarak ve bilirubin atılımını azaltarak sarılığa neden olmaktadır. İnflamatuvar veya oksidatif stresle indüklenen HO-1 aktivitesindeki artışın bu mekanizmada rol oynadığı düşünülmektedir (9, 16, 17).

Yapılan bir çalışmada acil servise başvuran 160 asemptomatik sarılıklı bebeğin 12'sinde (%7.5) idrar kültürü pozitif bulunmuştur (65). Literatüre göre sarılık postnatal 8. günden sonra fark edildiyse ve direkt bilirubin yüksekliği mevcutsa idrar kültürünün pozitif çıkma olasılığı artmaktadır (16). Uzamış sarılıklı olguların incelendiği iki çalışmada idrar yolu enfeksiyonu (İYE) sıklığı sırasıyla %14,9 ve %7,4 bulunmuştur (57, 63). Sepsiste olduğu gibi İYE'de de hemoliz ve kolestaz yoluyla sarılığın geliştiği ve antibiyotik tedavisiyle de sarılığın gerilediği düşünülmektedir (66).

Yenidoğanlarda sarılık prevalansı göz önüne alındığında indirekt hiperbilirubineminin bakteriyemi ya da yeni başlayan sepsiste tek klinik gösterge olma olasılığının çok nadir olduğu düşünülmektedir (16).

Konjenital sifiliz, TORCH enfeksiyonları gibi kronik intrauterin enfeksiyonlarda konjuge-unkonjuge bilirubin yüksekliği birlikte görülmekte ve uzamış sarılığa neden olmaktadır (16).

2.5.2.5 Metabolik ve endokrin nedenler

Hipotiroidi: Konjenital hipotiroidi yenidoğanlarda karşılaşılan en sık endokrin problemidir (67). UGT1A1 aktivitesindeki yetersizliğe bağlı olarak konjenital hipotiroidi ile takipli yenidoğanların %10'unda uzamış sarılık görülmektedir (9, 17, 68). Tiroid hormon tedavisi ile hiperbilirubinemi hızlıca hafiflemektedir (17). Yenidoğan tarama programında konjenital hipotiroidi taranmakla birlikte vakaların gözden kaçırılmaması adına postnatal sarılığı 2. ve 3. haftalarda devam eden tüm yenidoğanlar hipotiroidi açısından tetkik edilmelidir (16).

Galaktozemi: Galaktozemi nadir bir metabolik hastalık olup klinik bulgularından birisi de uzamış sarılıktır (9, 16, 69). Tanıda idrarda redüktan madde, şeker kromatografisi ve enzim düzeylerine bakılmaktadır (17).

Tirozinemi: Uzamış konjuge hiperbilirubinemiye neden olan metabolik hastalıklardandır (9). Hastalığın primer tutulum yerinin karaciğer olması ve kolestazın eşlik etmesi nedeniyle sarılık görülmektedir (16).

2.6 Bilirubin Toksisitesi

Bilirubin, hem katabolizması sonucu oluşan sarı bir pigment olup, konjugasyona uğramadan önce albümine bağlı şekilde dolaşımda bulunmaktadır. Bu durum genellikle benign olarak değerlendirilse de bebeklerin küçük bir yüzdesinde serbest bilirubin artmakta ve kan beyin bariyeri (KBB)'ni geçerek nöronlarda hasara yol açmaktadır. Bilirubin beyinde mikroglia ve astrosit aktivasyonuna, myelinizasyonun bozulmasına ve nöronlarda hücre ölümüne yol

açmaktadır (70, 71). Albümine bağlanmada azalma, asidoz, hemoliz, prematürite, bilirubine maruziyet süresi ve bilirubin konsantrasyonu gibi ilişkili risk faktörlerine göre nörotoksik etkileri geçici ya da uzun dönemli olabilir (71).

Yenidoğan döneminde BİND ve ilişkili komorbiditelere karşı hassas veya kritik zaman pencerelerinin farklı nörolojik ve davranışsal bozuklukları nasıl belirleyebileceği tam olarak anlaşılmamıştır (17, 71).

Fare modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada; UGT1 geninde null mutasyon geliştirilmiş farelerde hayatın ilk üç haftasında bilirubin maruziyetinin haftalara göre farklı şekillere yol açtığı ve fototerapinin beyin hasarını önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (72).

Potansiyel bir toksine ne kadar uzun süre maruz kalınırsa, toksinin bir etkiye neden olma olasılığının o kadar yüksek olabileceği varsayılarak çalışmalar yapılmıştır (16).

Özmert ve arkadaşlarının çalışmasında TSB düzeyi ≥ 20 mg/dL olup, bilirubine maruziyeti 6 saatten az, 6-11 saat arası ve 12 saatten fazla olan hastalar karşılaştırılmış ve nörolojik hasar riskinde sırasıyla %2,3, %18,7 ve %26 artış tespit edilmiştir (73).

Unkojuge hiperbilirubineminin neden olduğu toksisite, Schmorl'un 120 sarılıklı bebeğin otopsi bulgularını incelediği dönüm noktası niteliğindeki çalışması sayesinde yüzyılı aşkın süredir bilinmektedir. Schmorl bazal ganglionlar ve medulla oblongatada bilirubinle boyanmış alanların belirginleştiği ve çevre dokudan ayrıldığını tespit etmiş ve “kernikterus” (Almanca kern-çekirdek, icteros-

sarılık) terimini kullanmayı önermiştir (74). Kernikterus terimi bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekellerini tanımlamak için ve genellikle bilirubin ensefalopatisiyle eşanlamlı kullanılmaktadır. Tanımlardaki karışıklığı önlemek amacıyla AAP “akut bilirubin ensefalopatisi” teriminin postnatal ilk haftada görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtilerini, “kernikterus” teriminin ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekellerini tanımlamak için kullanılmasını önermiştir (1). AAP 2022 rehberine göre kernikterus; koreatetoid serebral palsi, yukarı bakış kısıtlılığı, diş minesi hipoplazisi, sensörinöral işitme kaybı ile karakterize kalıcı nörolojik bozukluktur (5). Akut bilirubin ensefalopatisi (ABE) ise erken evrelerde letarji, hipotoni; postnatal ilk haftanın sonunda stupor, hipertoni, tiz sesle ağlama, konvülsiyon, retrokollis, opistotonus ile karakterizedir (1).

Literatürde son yıllarda gelişmiş ülkelerde kernikterus vakalarının görülmesi ve yeniden artışa dikkat çekilmesi nedeniyle bilirubin nörotoksitesinin daha geniş bir çatı altında kavramsallaştırılmasını sağlamak üzere Kernikterus Spektrum Bozuklukları (KSB) teriminin kullanılması tartışılmaktadır (1, 5, 75). KSB terimi ayrıca klasik kernikterusla ilişkilendirilmeyecek düzeyde bilirubin konsantrasyonu olup hafif nörogelişimsel bulguları olan hastalarda aradaki muhtemel ilişkiyi işaret etmektedir. Ancak hafif anormalliklerin bilirubin ile ilişkisi literatürde tartışmalı olup, daha düşük bilirubin seviyelerindeki infantların tedaviyle korunabileceği konusunda kesin kanıtlar bulunmamaktadır (5, 76, 77, 78).

BİND hem hafif nörogelişimsel bulguları hem de ciddi düzeyde hiperbilirubinemiye maruziyetle ilişkili tüm nörolojik bulguları çeşitli şekillerde adlandırmak için kullanılan bir terimdir. Aynı zamanda ABE'nin gidişatını ve ciddiyetini belirlemede kullanılan bir skorlama sistemidir (77, 79). AAP 2022 rehberine göre BİND; ABE şiddetini ve ABE'nin kernikterus ya da KSB'ye gidişini ölçmek için skorlamada kullanılmalıdır (5).

Uzamış indirekt sarılıkta sarılığa maruziyetin artmasıyla nörotoksisite riskinin arttığına dair literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (5, 73).

2.7 Gelişimsel Gerilik

Gelişim; fizyolojik, sosyal, duygusal, dil becerisi ve bilişsel alanlarda, genetiğin ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile bireyin dünyaya uyum sağlamasına olanak tanıyan sistemli ve sürekli değişimler bütünü olarak tanımlanmaktadır. Gelişimsel gerilik; yaşa göre bir veya daha fazla alanda standardize yöntemlerle gerilik saptanmasıdır. Literatürde neonatal hiperbilirubineminin nörogelişime etkisi üzerine çalışmalar bulunmaktadır. Farklı nörogelişim değerlendirme ölçütlerinin kullanılması çalışmaları karşılaştırma aşamasında güçlüğü neden olmaktadır. Çalışmaların bir kısmında nörogelişim değerlendirmesi Bayley Bebekler İçin Gelişim Değerlendirme Ölçeği (BSID) ile değerlendirilirken bazı çalışmalarda ise genel gelişimsel tarama testleri kullanılmıştır. Kanıtlar aralarındaki ilişki karmaşık görülse de neonatal hiperbilirubinemi ile gelişimsel gecikme arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (80, 81, 82, 83).

Zimbabwe’de 1991-1992 yılları arasında doğan term veya preterm olan 50 hastanın dahil edildiği kohort çalışmasında, TSB düzeyi 23,4 mg/dL üzerinde olan hastalar 1 yaşında nörogelişimsel açıdan değerlendirilmiş ve serum bilirubini ile BSID skorları arasında istatistiksel anlamı ilişki saptanmıştır (84).

Danimarka’da 1994-2004 yılları arasında doğan term bebekleri ele alan geniş, toplum temelli bir kohort çalışmasında ise; tanı kodları taranarak yenidoğan sarılığı geçirenlerin, dil/konuşma ve öğrenme bozukluklarını da içerecek şekilde gelişimsel bozukluklar açısından belirgin artmış risk saptanmıştır (85).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

01.01.2018-31.12.2022 tarihleri arasında beş yıl boyunca Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzamış sarılık tanısı ile takipli geç preterm ve term yenidoğan bebekler çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca 06.03.2023 tarih, 196 numaralı karar sayısı ile onay alındı. Verilerine ulaşılamayan ya da eksik verileri olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Term bebeklerde postnatal 14. günden sonra, geç preterm bebeklerde postnatal 21. günden sonra total bilirubin 5 mg/dL ve üzeri değerler uzamış sarılık olarak kabul edildi. Bu kriteri karşılayan 416 uzamış sarılıklı yenidoğan olgusu çalışmaya dahil edildi. Uzamış sarılıklı yenidoğanların kayıtlı dosyalarından prenatal, natal ve postnatal öyküleri elde edildi. Anne yaşı, eğitim düzeyi, akraba evliliği varlığı, annede sistemik hastalık varlığı (preeklamps, gestasyonel diyabetes mellitus gibi...), parite sayısı, gebelik yaşı, doğum şekli, doğum ağırlığı, cinsiyet, APGAR skoru, doğumda resüsitasyon öyküsü, uzamış sarılık tanı anında postnatal yaşı,

başvuru zamanında ve izlem bitiminde ve izlem süresince ulaşılan maksimum total bilirubin değerleri, anemi varlığı, başvuru zamanı vücut ağırlıkları, patolojik tartı kaybı, fizik muayenede patolojik bulgular (sefal hematoma gibi...), gayta ve idrar rengi, beslenme şekli (anne sütü, anne sütü-formüla ya da sadece formüla), izlem süreleri, aldıkları tedavi ve tedavi süreleri kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm olguların dosyalarından; total bilirubin, direkt bilirubin, ALT, AST, bebek kan grubu, anne kan grubu, direkt coombs, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), retikülosit (rtc) yüzdesi, periferik yayma değerlendirmesi, tiroid fonksiyon testleri (TFT), G6PD düzeyi, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, idrarda redüktan madde, CRP sonuçları araştırıldı ve tekrar değerlendirildi.

1. Total bilirubin, direkt bilirubin, ALT, AST: Beckman Coulter 5800 cihazıyla çalışılmıştır.

2. Bebek kan grubu, anne kan grubu, direkt coombs testi: ABO ve Rh grupları forward gruplama yöntemi ile direkt coombs ise polispesifik yöntemle çalışılmıştır.

3. Hemogram, retikülosit: Sysmex XT 2000 cihazı ile lazerle okuma yöntemiyle çalışılmıştır.

4. Tiroid fonksiyon testleri: TSH, total T4 ve serbest T4 düzeyleri Beckman Coulter DXI-800 CLIA yöntemi ile çalışılmıştır.

5. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz: Biochrom marka cihazda heparinli kan alınarak kolorimetrik yöntem ile çalışılmıştır. Referans enzim miktarı 70-140 olarak belirtilmiştir.

6. Tam idrar tetkiki ve idrar kültürü: Tam idrar tahlili Sysmex otomasyon cihazı ile çalışılmıştır. İdrar kültüründe suprapubik aspirasyonla >1000 cfu/mL, mesane kateterizasyonu ile >10.000 cfu/mL üremesi olan hastaların idrar kültürü pozitif kabul edilmiştir.

7. Periferik yayma: Başvuru ya da yatış anında yapılmış olan periferik yaymalar anamnez notları üzerinden değerlendirilerek, eritrosit morfolojisi ve hemoliz varlığı olup olmadığına bakılmıştır.

8. İdrarda redüktan madde: Fehling A, Fehling B yöntemi ile çalışılmıştır. Pozitif olması anlamlı olarak değerlendirilerek şeker kromatografisi ve tandem mass tarama yapılmıştır.

9. C Reaktif Protein (CRP): Enfeksiyon düşünülen olgulardan alınmış olup ADVIA Chemistry Wide Range C-Reactive Protein (wrCRP) testi serum ve plazmadaki CRP'yi lateksi artırılmış bir immünotürbidimetrik yöntem kullanarak ölçüm yapılmıştır.

3.1 Uzamış Sarılık Etiyolojisine Yönelik Tanısal Değerlendirmelerin

Tanımlanması

SGA (Small for Gestation Age): Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının

10. persentil altında olması, gestasyonel yaşa göre küçük olma.

AGA (Appropriate Gestational Age): Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının 10-90. persentil arasında olması, gestasyonel yaşa göre normal olma.

LGA (Large Gestational Age): Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının 90. persentilin üstünde olması gestasyonel yaşa göre büyük olma olarak tanımlanmaktadır.

ABO uyumsuzluğu; anne kan grubu 0 iken yenidoğanın kan grubunun A ya da B olması olarak tanımlanmıştır (17).

Rh uyumsuzluğu tanısı; anne Rh negatif, bebek Rh pozitif olduğu durumlarda konulmaktadır (60).

37 hafta ve üzeri term bebeklerde postnatal 2. haftada normal hemoglobin konsantrasyonu >16.5 g/dL iken bu değer postnatal 30. günde >14 g/dL'dir.

37 hafta altındaki preterm ve vücut ağırlığı 1500-2000 gram arasındaki bebeklerde ise postnatal 2. haftada normal hemoglobin konsantrasyonu >14.8 g/dL iken bu değer postnatal 30. günde >11.5 g/dL'dir. Bu değerlerin altındaki sonuçlar anemi olarak değerlendirilmiştir (86).

G6PD eksikliği tanısı; G6PDH düzeyinin 70'in altında ve kliniği uyumlu olgularda konulmuştur.

Konjenital hipotiroidi tanısı; serumda serbest T4 düzeyinin yaşa göre düşük olması ya da serum T4 düzeyi normal olsa bile serum TSH düzeyinin 20 mIU/L'nin üzerinde olmasıyla konulmuştur. Yenidoğanın geçici TSH yüksekliği tanısı ise postnatal 21. günden sonra serbest T4 düzeyi yaşa göre normal sınırlarda

iken TSH düzeyinin 6-20 mIU/L arasında olması ve kontrolde 2 hafta içinde gerileme göstermesiyle konulmuştur (67).

İYE tanısı; suprapubik aspirasyon (>1000 cfu/mL) veya mesane kateterizasyonu (>10.000 cfu/mL) alınmış bir idrar örneğinde herhangi bir organizmanın üretilmesi ile konulmuştur (87, 88).

Direkt bilirubin yüksekliği için sınır serumda ≥ 1 mg/dL olarak belirlenmiştir (56).

Sepsis tanısı; sepsis klinik bulguları varlığında lökositoz/lökopeni, CRP veya prokalsitonin pozitifliği, çomak/ total nötrofil oranı 0,2'nin üstünde olması ve/veya kan kültürde üreme saptanması olarak kabul edilmiştir (88).

Uzamış sarılık etiyolojisine yönelik olarak yapılan tüm tetkik sonuçları tekrar gözden geçirilerek tespit edilen tanılar kaydedilmiştir. Tüm tetkikler sonucunda, patolojik sarılık nedenleri ekarte edilen, anne sütü ile beslenen, postnatal 2. haftadan sonra sarılığı devam eden term bebekler ve 3. haftadan sonra sarılığı devam eden preterm bebekler anne sütü sarılığı açısından incelenmiştir. Postnatal 3-5. günlerde yetersiz kalori alımı ve artmış kilo kaybı ile ilişkili olan sarılıklar yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi olarak değerlendirilmiştir. Yeterli anne sütü ve yeterli kalori-kilo alımında devam eden sarılık ise anne sütü sarılığı sendromu olarak adlandırılmıştır.

Çalışmanın olgu-kontrol bölümü, uzamış sarılık tanısı ile takipli ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 12-48 ay aralığındaki oyun çocukları ile yürütülmüştür. Hekim tarafından term bebeklerde postnatal 14. günde, preterm

bebeklerde postnatal 21. günde uzamış sarılık tanısı konmuş ve tanı anında total serum bilirubin seviyesi 15mg/dL ve üzerinde olan bireyler seçilmiştir. Kontrol grubu olarak; gestasyon yaşı ve cins açısından eşleştirilmiş bilinen kronik hastalığı olmayan, uzamış sarılık geçirmemiş çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden vaka ve kontrol grubunun ebeveynlerinden bilgilendirilmiş gönüllü onam alınmıştır. Çalışma ve kontrol grubuna ayrıntılı nörolojik muayene, Bayley Bebekler ve Çocuklar İçin Gelişimi Değerlendirme Ölçeği-III ve Erken Gelişim Envanteri-EGE ve Erken Gelişim Evreleri Sosyal-Duygusal Gelişim Envanteri uygulanmıştır.

3.2 Çalışmada Kullanılan Gelişimsel Araçlar

Gelişimsel tarama ve izlem için kullanılabilecek pek çok araç vardır. Uzmanlar tarafından uygun testin seçilebilmesi için testin uygulanacağı topluma özgü geçerlilik, güvenilirlik çalışmalarının ve kültüre uygunluğunun olması gerekmektedir. Ayrıca testin uygulanacağı ortam, çocuğun genel durumu ve fiziki koşullar da testin seçimini etkilemektedir (89).

3.2.1 Bayley Bebekler ve Çocuklar için Gelişim Değerlendirme Ölçeği

Bayley Bebekler ve Çocuklar için Gelişimi Değerlendirme Ölçeği, 1969'da nörolojik gelişimi değerlendiren birkaç testin birleştirilmesiyle Nancy Bayley tarafından geliştirilmiştir. Erken çocukluk döneminde gelişimsel gecikmenin saptanabilmesi için dünyada en sık kullanılan gelişimsel değerlendirme araçlarından biridir. 1-42 ay arasındaki çocuklara uygun eğitimi almış profesyonellerce uygulanabilmektedir. BSID- III, 3. basım olup, 5 farklı ölçüm içermektedir; bilişsel, dil, motor, sosyal– emosyonel özelliklerin bakım

veren değerlendirmesi ve adaptif davranışlar. BSID- III bu 5 ayrı test sonucu için ölçülen skorlar ile bilişsel, dil ve motor beceriler için 3 ayrı bileşik skordan oluşmaktadır (90). BSID- III, Amerikalı çocuklar için çeşitli gelişimsel tanı testleri ile karşılaştırıldığında kabul edilebilir düzeyde güvenilirliğe (iç tutarlılık >0.86 ; test-tekrar test güvenilirliği >0.67) ve eş zamanlı geçerliliğe sahiptir. Yaş normlarına ve standart sapmaya (SD) sahiptir. Her alanda puanların toplamının dağılımı, bileşik puanlara (ortalama= 100, SD= 15) dönüştürülür. Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması henüz yoktur (89).

3.2.2 Erken Gelişim Evreleri Envanteri

Asıl adı Ages and Stages Questionnaire olan bu araç 3-72 aylık çocukların iletişim, kaba motor, ince motor, problem çözme ve kişisel-sosyal alanlarda gelişimini değerlendirmeye yönelik bir gelişim tarama envanteridir. 1999 yılında Squires, Potter ve Bricker tarafından geliştirilmiştir. Anne-babalar, çocuğa bakım veren diğer kişiler ve çocuğu tanıyan öğretmenler tarafından doldurulabilmektedir. Kapçı ve arkadaşları tarafından Türkiye standardizasyonu yapılmıştır (91). Yaş aralıklarına göre soru formlarını içermektedir. Formlarda evet, bazen, henüz değil şeklinde yanıt seçenekleri mevcuttur. Çocuğun her bir gelişim alanında aldığı toplam puan, o gelişim alanı için önceden belirlenmiş olan kesim puanı ile karşılaştırılır. İki ya da daha fazla alanda kesim puanının altında puan alan çocukların gelişimi “riskli” olarak değerlendirilir. Sosyal-Duygusal Gelişim Envanteri de mevcuttur (89).

3.3 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) program kullanılarak analiz edildi. Tüm sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler için yüzde ve oran değerleri ile Ki-kare testi kullanılarak gruplar arası farklar karşılaştırıldı. Normal dağılan sayısal verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ($\pm$ standart sapma) kullanılırken normal dağılmayan veriler için medyan ve minimum-maksimum aralık kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmalarında ANOVA testi kullanıldı. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını değerlendirmek için Post Hoc analizi uygulandı. Bağımsız sayısal verilerin karşılaştırılmasında veri dağılımına göre Student-t ya da Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

EGE testlerinden geçme kalma durumuna göre veriler univariate (tek değişkenli) analiz yöntemlerinden biri olan Ki-kare ile test edildi. Multivariate (çoklu değişken) lojistik regresyon analizinde stepwise metodu kullanılarak EGE ince motor sonuç ve problem çözme sonuç bağımlı değişkenlerine etki edecek bağımsız değişkenler analiz edildi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Bağımsız değişkenlerden kategorik veriler cinsiyet, anne eğitim durumu, gestasyon haftası, gestasyon sayısı, parite sayısı, yoğun bakım yatış durumu, fototerapi alımı, entübasyon öyküsü, sepsis durumu, doğum şekli, doğum ağırlığı, akrabalık durumu, anne sütü alma durumu, çoğul gebelik durumu, prenatal risk faktörünün varlığı analiz edilirken sayısal verilerde sarılık süresi, yoğun bakıma yatış süresi analize dahil edildi. Elde edilen sonuçlar etki büyüklüğünün derecesine

göre Odds Ratio (OR) oranı olarak verilirken güven aralığı %95 (confidence interval) olarak tabloda gösterildi.

P anlamlılık değeri 0,05 olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

4.1 Uzamış Sarılıklı Bebeklerin Demografik ve Etiyolojik Özellikleri

Çalışmaya 01.01.2018-31.12.2022 tarihleri arasında çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 416 bebek dahil edildi, veriler vakaların dosyalarından alındı.

Tablo 1. Çalışmaya alınan tüm olguların demografik özellikleri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kız	145	34,9
	Erkek	271	65,1
Gestasyon yaşı (hafta)	>37	342	82,2
	34 ve 36 6/7	74	17,8
Doğum ağırlığı (gr)	<2500	46	11,1
	2500-4000	360	86,5
	>4000	9	2,2
Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı	AGA	379	91,1
	SGA	21	5
	LGA	15	3,6
Doğum şekli	NSVY	123	29,6
	C/S	292	70,2
Yardımcı üreme teknikleri (n:399)	Var	23	5,8
	Yok	376	94,2
Anne yaşı	Ortalama±SD	30,27±5,07	
	Ortanca (Min-maks)	30 (18-45)	
Anne eğitim düzeyi	İlköğretim	23	5,5
	Lise	100	24
	Üniversite	163	39,2
	Bilinmeyen	130	31,3
Akrabalık	Var	31	7,5
	Yok	372	89,4
	Bilinmeyen	13	3,1

Çalışmamızda 145 bebek kız, 271 bebek erkek olup, hastaların %65,1'i erkekti. Gebelik haftası ≥ 37 hafta olan 342 (%82,2), gebelik haftası 34-36 6/7 olan 74 (%17,8) bebek vardı. Doğum ağırlıkları < 2500 gr olan 46 (%11,1), 2500-4000 gr arasında olan 360 (%86,5), >4000 gr olan 9 (%2,2) vaka vardı. Gestasyon yaşına göre ağırlığa bakıldığında; 379 bebek (%91,1) AGA, 21 bebek (%5) SGA, 15 bebek (%3,6) LGA olarak değerlendirildi. Vakaların 123'ü normal spontan vajinal yol (NSVY), 292'si sezaryen (C/S) ile doğmuştu. C/S oranı %70,2 olarak saptandı. Çoğul gebelik görülen 18 vaka vardı, 18 vakanın hepsi ikiz gebelikti. Uzun sarılığı olan bebeklerin anne yaşı minimum 18, maksimum 45 ve ortalama anne yaşı 30,27'yd. Annelerin öğrenim durumları incelendiğinde %5,5'u ilköğretim, %24'ü lise, %39,2'si üniversite mezunuydu, 130 annenin öğrenim bilgilerine ulaşılamadı. Vakaların 31'inde (%7,5) anne-baba arasında akrabalık mevcuttu (Tablo 1).

Annelerde en sık görülen prenatal riskler incelendi.

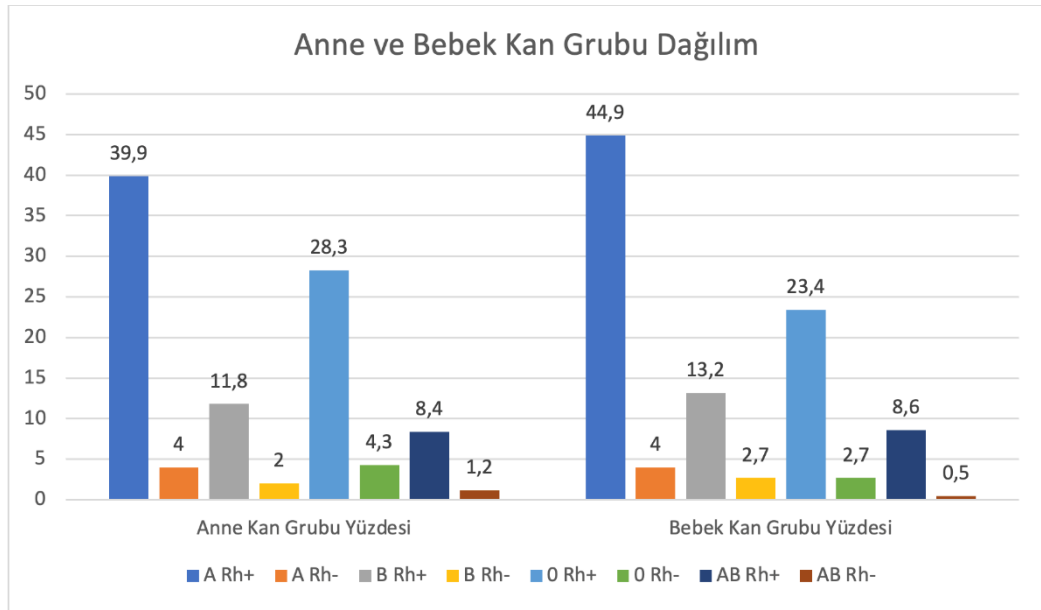
Tablo 2. Prenatal riskler

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hipotiroidi	72	17,3
Gestasyonel DM	43	10,3
İYE	36	8,7
Preeklampsi	24	5,8
EMR	18	4,3
Anemi	17	4,1

Annelerin 222'sinde prenatal risk saptanmış olup, tüm vaka grubunda dağılımına bakıldığında 416 annenin 72'sinde hipotiroidi (%17,3), 43'ünde gestasyonel DM (%10,3), 36'sında (%8,7) İYE, 24'ünde preeklampsi (%5,8),

18'inde erken membran rüptürü (EMR) (%4,3) ve 17'sinde anemi (%4,1) saptandı (Tablo 2).

Anneler bebeklerin kan grupları ve direkt Coombs sonuçları incelendi.



Şekil 6. Anne ve bebek kan grubu dağılımı

Annelerin %39,9'unun kan grubu A Rh (+), %4'ünün A Rh (-), %11,8'inin B Rh (+), %2'sinin B Rh (-), %28,3'ünün O Rh (+), %4,3'ünün O Rh (-), %8,4'ünün AB Rh (+), %1,2'sinin AB Rh (-) olarak tespit edildi. Bebeklerin %44,9'unun kan grubu A Rh (+), %4'ünün A Rh (-), %13,2'sinin B Rh (+), %2,7'sinin B Rh (-), %23,4'ünün O Rh (+), %2,7'sinin O Rh (-), %8,6'sının AB Rh (+), %0,5'inin AB Rh (-) olarak tespit edildi (Şekil 6).

Bebeklerin 338'inde (%92,1) direkt Coombs negatif, 12 vakada +0.5 pozitif (%3,3), 10 vakada +1 pozitif (%2,7), 3 vakada +2 pozitif (%0,8), 4 vakada +3 pozitif (%1,1) olarak görüldü.

Tablo 3. Uzman sarılık olan tüm bebeklerde tanı anında postnatal yaş (gün), yatış gün sayısı, tedavi durumu

Uzman sarılığı olan tüm bebekler		n:416 (%)
Postnatal yaş (gün)	Ortalama±SD	27,27±9,65
	Ortanca (Min-Maks)	29,5 (11-77)
Başvuru anında total bilirubin (mg\dl)	Ortalama±SD	11,08±3,83
	Ortanca (Min-maks)	10,50 (5-33,90)
Maksimum total bilirubin (mg\dl)	Ortalama±SD	12,64±4,7
	Ortanca (Min-maks)	12,2 (5-40)
Fototerapi yoğunluğu	Tekli	102 (%83,6)
	Çiftli	5 (%4,1)
	Tekli + çiftli sırasıyla	15 (%12,3)
Fototerapi süresi (saat)	Ortalama±SD	34,7±19,1
	Ortanca (Min-Maks)	24 (3-96)
Fototerapi sayısı (total)	1 kez	82 (%67,8)
	2 kez	20 (%16,5)
	3 kez	16 (%13,2)
	≥4 kez	3 (%2,5)
IVIG	Var	9 (%2,2)
	Yok	407 (%97,8)
Kan değişimi	Var	1 (0,2)
	Yok	415 (%99,8)

Bebeklerin uzman sarılık tanı anında ortalama postnatal yaşı 27,27 gündü, izleme alındığı minimum yaş 11 gün, maksimum yaş 77 gün olarak saptandı.

Bebeklerin uzman sarılık başvuru anında total bilirubin ortalama 11,08±3,83 (minimum 5- maksimum 33.9) mg\dl, izlemleri boyunca ulaştıkları maksimum total bilirubin 12,64±4,7 (minimum 12- maksimum 40) mg\dl olarak saptandı.

Sarılık nedenli almış olduğu tedaviler incelendi. Bebeklerin 122'sinin (%29,3) sarılık nedenli fototerapi aldığı; bunlardan 102'sinin (%83,6) tekli, 5'inin (%4,1) çiftli, 15 (%12,3) vakanın ise hem tekli hem çiftli fototerapi aldığı saptandı. Fototerapi alan vakaların 82'sinin (%67,8) 1 kez, 20'sinin (%16,5) 2 kez, 16'sının (%13,2) 3 kez ve 3 vakanın (%2,5) da ≥4 kez fototerapi aldığı

görüldü. Ortalama fototerapi süresi $34,7 \pm 19,1$ (minimum 3- maksimum 96) saat olarak saptandı. 1 vakaya kan değişimi tedavisinin uygulandığı ve 9 vakaya IVIG tedavisi verildiği saptandı. Çalışmamızda sarılık için fenobarbital tedavisi verilen vaka saptanmadı (Tablo 3).

Bebeklerin uzamış sarılık tanısı nedeniyle tedavi alma durumu, yaşları, yatış gün sayısı tedavi yoğunluğu incelendi. 416 bebeğin 21'inde (%5) uzamış sarılık tanı anında fototerapi tedavi verildiği görüldü.

Tablo 4. Uzamış sarılık nedeniyle fototerapi alan bebeklerde tanı anında postnatal yaş (gün), yatış gün sayısı, tedavi durumu

Uzamış sarılık nedeniyle fototerapi alan bebekler		n:21 (%)
Postnatal yaş (gün)	Ortalama $\pm$ SD	17,42 $\pm$ 4,11
	Ortanca (Min-Maks)	16 (11-24)
Yatış gün sayısı (total)	Ortalama $\pm$ SD	10 $\pm$ 5,6
	Ortanca (Min-Maks)	9 (2-19)
Başvuru anında total bilirubin (mg\dl)	Ortalama $\pm$ SD	19,28 $\pm$ 4,78
	Ortanca (Min-Maks)	19,4 (12,4-33,9)
Maksimum total bilirubin (mg\dl)	Ortalama $\pm$ SD	20,8 $\pm$ 4,31
	Ortanca (Min-Maks)	21 (12,4-33,9)
Fototerapi yoğunluğu	Tekli	13 (%61,9)
	Çiftli	2 (%9,5)
	Tekli + çiftli sırasıyla	6 (%28,6)
Fototerapi süresi (saat)	Ortalama $\pm$ SD	55,57 $\pm$ 21,2
	Ortanca (Min-Maks)	48 (24-96)
Fototerapi sayısı (total)	1 kez	4 (%20)
	2 kez	6 (%30)
	3 kez	9 (%45)
	≥ 4 kez	1 (%5)
IVIG	Var	3 (%14,3)
	Yok	18 (%85,7)
Kan değişimi	Var	1 (%4,8)
	Yok	20 (%95,2)

Uzamış sarılık nedeniyle tedavi alan 21 bebek incelendi. Bebeklerin uzamış sarılık tanı anında ortalama postnatal yaşı 17,42 gündü, izleme alındığı minimum yaş 11 gün, maksimum yaş 24 gün olarak saptandı. Bebeklerin

%60'ının tekli , %10'unun çiftli, %30'unun ise hem tekli hem çiftli fototerapi aldığı saptandı. Fototerapi sayısı karşılaştırıldığında %20'sinin 1 kez, %30'unun 2 kez, %45'inin 3 kez ve %5'inin de ≥ 4 kez fototerapi aldığı görüldü. Ortalama fototerapi süresi $55,57 \pm 21,2$ (minimum 24- maksimum 96) saat olarak saptandı. 1 bebeğe kan değişimi tedavisinin uygulandığı ve 3 bebeğe IVIG tedavisi verildiği saptandı (Tablo 4).

Bebeklerin uzamış sarılık başvuru anında beslenme öyküsü, anamnez özellikleri ve fizik muayene bulguları incelendi.

Tablo 5. Bebeklerin beslenme durumu ve fizik muayene bulguları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Beslenme durumu	Anne sütü	326	79,3
	Anne sütü+formula	85	20,7
Sefal hematom	Var	4	1
	Yok	412	99
Akolik gaita	Var	3	0,7
	Yok	413	99,3
İlaç kullanımı	Var	22	5,3
	Yok	394	94,7
Kullanılan ilaçlar	Levotiroksin	2	9,5
	Antibiyotik	19	90,5

Bebeklerin 326'sının (%79,3) anne sütü ile 85'inin (%20,7) anne sütü+ formüle ile beslendiği saptandı. Bebeklerin 4'ünde (%1) sefal hematom, 3'ünde (%0,7) akolik gaita mevcuttu. Bebeklerin hiçbirinde koyu renkli idrar yapma öyküsü mevcut değildi. Bebeklerin 22'sinde uzamış sarılık tanısı ile tetkik edilmeden önce ilaç kullanım öyküsü vardı, 2 bebek levotiroksin, 19 bebek antibiyotik kullanmıştı (Tablo 5).

Bebekler anemi ve hemoliz açısından gestasyon yaşına göre değerlendirildi.

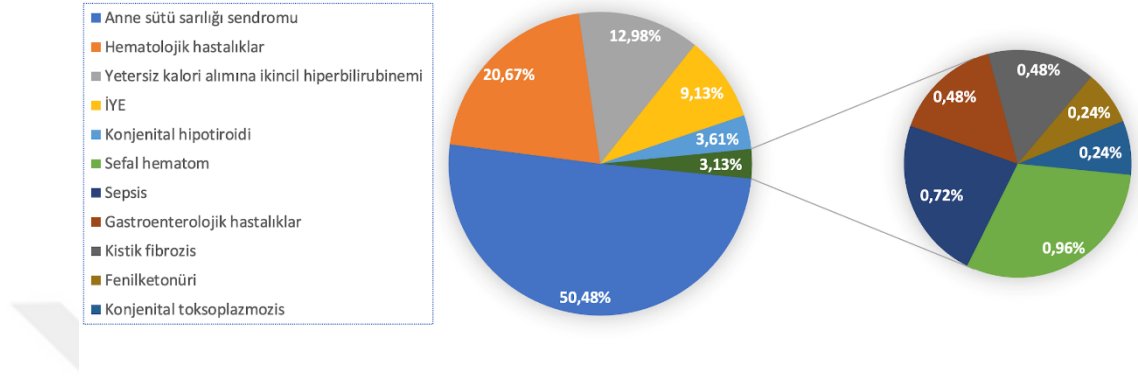
Tablo 6. Bebeklerin başvuruda bakılan Hb, Hct ve Rct tetkiklerine göre karşılaştırılması

		GY <37 hafta (n:73)	GY ≥37 hafta (n:341)
Başvuruda Hb (g/dL)	Ortalama±SD	12,2±2,45	13,1±2,22
	Ortanca	11,7 (6,4-18)	12,9 (5-20,1)
Başvuruda Hct (%)	Ortalama±SD	35,22±7,31	37,82±6,7
	Ortanca	33,4 (18,3-52,5)	37,4 (5,8-58,8)
Başvuruda Rtc (%)	Ortalama±SD	1,94±1,73	1,46±1,47
	Ortanca	1,6 (0,6-12,6)	1,2 (0,4-15,7)

GY <37 hafta olan bebeklerde başvuru anında ortalama hemoglobin değeri 12,2±2.45 g/dL, ortalama hematokrit %35,22±7,31, ortalama retikülosit %1,94±1,73 olarak saptandı. GY ≥37 hafta olan olan bebeklerde başvuru anında ortalama hemoglobin değeri 13,1±2.22 g/dL, ortalama hematokrit %37,82±6,70, ortalama retikülosit %1,46±1,47 olarak saptandı (Tablo 6).

Çalışmaya alınan bebekler etiyolojik yönden incelendi.

Uzamış Sarılıklı Bebeklerin Etiyolojik Dağılımı



Şekil 7. Uzamış sarılıklı bebeklerin etiyolojik dağılımı

Uzamış sarılık ile izleme alınan 416 bebek etiyolojik olarak incelendi. Vakaların 86(%20,7)'sının hematolojik nedenlere, 38 (%9,1)'inin İYE'ye, 15(%3,6)'inin konjenital hipotiroidiye, 4(%1)'ünün sefal hematoma, 3(%0,7)'ünün sepsise, 2 (%0,5)'sinin gastroenterolojik nedenlere, 2(%0,5)'sinin kistik fibrozise, 1(%0,2) vakanın fenilketonüriye ve 1 vakanın da konjenital toksoplazmozise bağlı uzamış sarılık olgusu olduğu görüldü. Kalan 264 (%63,5) vaka anne sütü sarılığı olarak değerlendirildi. Bebeklerin günlük kilo alımı ve anne sütü alımı incelendiğinde 54 (%13) vakada yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi, 210 (%50,5) vakada ise anne sütü sarılığı sendromu geliştiği saptandı (Şekil 7).

%20,7 ile ikinci sırada yer alan hematolojik hastalıklar ayrıca incelendi.

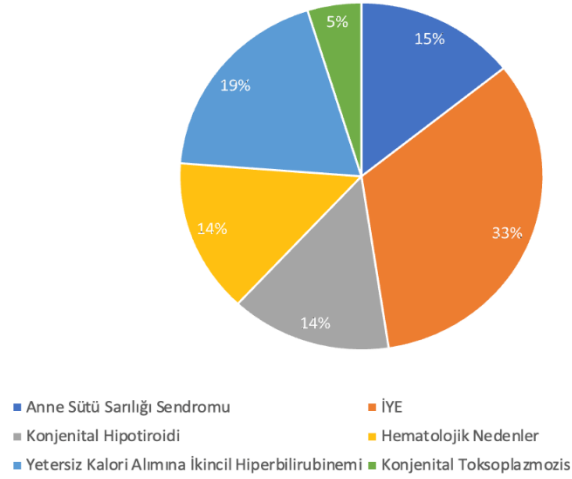
Tablo 7. Uzun süreli sarılıklı bebeklerde hematolojik nedenler

Hematolojik nedenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
ABO uyumsuzluğu	60	56,6
Rh uyumsuzluğu	24	22,6
G6PD eksikliği	8	7,6
ABO ve Rh uyumsuzluğu	4	3,8
Hemolitik anemi	3	2,8
Polisitemi	3	2,8
Subgrup uyumsuzluğu	2	1,9
Fetomaternal kanamaya ikincil anemi	2	1,9

416 bebeğin 106 (%25,4) 'sında hematolojik bir problem geliştiği görüldü.

60 vakada ABO uyumsuzluğu (%56,6), 24 vakada Rh uyumsuzluğu (%22,6), 4 vakada hem ABO hem Rh uyumsuzluğu (%3,8), 2 vakada subgrup uyumsuzluğu (%1,9), 8 vakada G6PD eksikliği (%7,6), 3 vakada hemolitik anemi (%2,8), 3 vakada polisitemi (%2,8), 2 vakada fetomaternal kanamaya ikincil anemi (%1,9) nedeniyle uzun süreli sarılık saptandı (Tablo 7).

Uzamış Sarılık Nedeniyle Fototerapi Alan Bebeklerin Etiyolojik Dağılımı



Şekil 8. Uzamış sarılık nedeniyle fototerapi alan bebeklerin etiyolojik dağılımı

Uzamış sarılık nedeniyle fototerapi tedavisi alan 21 bebek etiyolojik yönden incelendi. Postnatal 15. günden sonra 7 bebeğin (%33,3) İYE, 4 bebeğin (%19) yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi, 3 bebeğin (%14,3) anne sütü sarılığı sendromu, 3 bebeğin (%14,3) konjenital hipotiroidi, 3 bebeğin (%14,3), 1 bebeğin (%4,8) ise konjenital toksoplazmozis nedeniyle uzamış sarılığının olduğu ve tanı anında eşik fototerapi değerini aşması nedeniyle tedavi aldığı tespit edildi (Şekil 8).

Tablo 8. Yenidoğanın geçici TSH yüksekliğinin eşlik ettiği uzamış sarılık olguları

Yenidoğanın geçici TSH yüksekliği	Sayı (n)	Yüzde (%)
Anne sütü sarılığı	19	%59,6
Yetersiz kalori alımı ikincil Hiperbilirubinemi	5	%15,6
Hematolojik hastalıklar	5	%15,6
İYE	2	%6,2
Sepsis	1	%3,1

416 bebeğin 32'sinde (%7.7) uzamış sarılık tetkikleri yapılırken yenidoğanın geçici TSH yüksekliği olduğu saptandı. 32 bebeğin 19'ında anne sütü sarılığı sendromu (%59,6), 5'inde yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi (%15,6), 5'inde hematolojik hastalıklar (%15,6), 2'sinde İYE (%6,2), 1 bebekte ise sepsis (%3,1) tespit edildi (Tablo 8).

Bebekler başvuru anındaki TSB düzeylerine göre sınıflandırıldı.

Tablo 9. Uzamış sarılıklı bebeklerin etiyolojisine göre başvuruda bakılan TSB (mg\dl) değerleri

Başvuruda TSB (mg\dl)				
	TSB 5-10 mg\dl n=224	TSB 11-15 mg\dl n=134	TSB >15 mg\dl n=58	
Anne sütü sarılığı sendromu	139 (%62,1)	55 (%41,0)	16 (%27,6)	p=0.0001
Hematolojik hastalıklar	46 (%20,5)	28 (%20,9)	12 (%20,7)	
Yetersiz kalori alımı ikincil hiperbilirubinemi	13 (%5,8)	29 (%21,6)	12 (%20,7)	
İYE	13 (%5,8)	13 (%9,7)	12 (%20,7)	
Hipotiroidi	6 (%2,7)	6 (%4,5)	3 (%5,2)	
Diğer*	7 (%3,1)	3 (%2,3)	3 (%5,1)	

*Sefal hematoma, sepsis, kistik fibrozis, konjenital toksoplazmozis, fenilketonüri, gastroenterolojik hastalık

Başvuruda TSB 5-10 mg/dL olan 224 bebek mevcuttu. Bu bebeklerden 139'u anne sütü sarılığı sendromu (%62,2), 46'sı hematolojik hastalık (%20,5),

13'ü İYE (%5,8), 13'ü yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi (%5,8), 6'sı hipotiroidi (%2,7), 3'ü sefal hematoma (%1,3), 2'si sepsis (%0,9) ve 1'i de kistik fibrozis (%0,4) tanısı aldı.

Başvuruda TSB 11-15 mg/dL olan 134 bebek mevcuttu. Bu bebeklerden 55'i anne sütü sarılığı sendromu (%41,2), 28'i hematolojik hastalık (%20,9), 13'ü İYE (%9,7), 29'u yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi (%21,6), 6'sı hipotiroidi (%4,5), 1'i sefal hematoma (%0,7), 1'i sepsis (%0,7) ve 1'i de kistik fibrozis (%0,4) tanısı aldı.

Başvuruda TSB $\geq$ 15 mg/dL olan 58 bebek mevcuttu. Bu bebeklerden 16'sı anne sütü sarılığı sendromu (%27,6), 12'si hematolojik hastalık (%20,7), 12'si İYE (%20,7), 12'si yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi (%20,7), 3'ü hipotiroidi (%5,2), 1'i gastroenterolojik hastalık (%1,7), 1'i konjenital toksoplazmozis (%1,7) ve 1'i de fenilketonüri (%1,7) tanısı aldı.

Uzamış sarılık nedenlerinin total bilirubin düzeyine göre karşılaştırılması arasında anlamlı farklılık bulundu. Anne sütü sarılığı sendromu en yüksek TSB 5-10 mg/dL arasında bulunurken; İYE, hipotiroidi ve diğer nedenler TSB 15 mg/dL üzerinde olanlarda yüksek, hematolojik hastalıklar ve yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi oranları TSB 11-15 mg/dL arasında olanlarda yüksek bulundu (**p<0,05**) (Tablo 9).

Tablo 10. Anne sütü sarılığı olan olguların diğer uzamış sarılık nedenlerine göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Anne sütü sarılığı (n=262)	Diğer nedenler* (n=152)	p
Anne yaşı		30,39±5,06	30,05±5,08	0,7
Cinsiyet	Erkek	157 (%59,5)	114 (%75)	0,001
	Kız	107 (%40,5)	38 (%25)	
Gestasyonel DM	Var	27 (%10,2)	16 (%10,5)	0,52
	Yok	237 (%89,8)	136 (%89,5)	
Hipotiroidi	Var	52 (%19,7)	20 (%13,2)	0,06
	Yok	212 (%80,3)	132 (%86,8)	
Doğum şekli	NSVY	81 (%30,8)	42 (%27,6)	0,28
	C/S	182 (%69,2)	110 (%72,4)	
Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış	Var	63 (%24)	85 (%55,9)	0,0001
	Yok	199 (%76)	67 (%44,1)	
Maksimum TSB (mg\dl)		12,00±4,22	13,73±5,22	0,001
Başvuruda TSB (mg\dl)		10,71±3,50	11,73±4,26	0,003
Tanıda postnatal yaş (gün)		28,09±8,74	25,84±10,93	0,02
Fototerapi süresi (saat)		29,85±2,03	38,29±2,61	0,01

*Hematolojik nedenler, İYE, konjenital hipotiroidi, sepsis, konjenital toksoplazmozis, fenilketonüri, kistik fibrozis

Anne sütü sarılığının diğer uzamış sarılık nedenleriyle demografik ve klinik olarak karşılaştırmasına bakıldığında; diğer uzamış sarılık nedenlerinde erkek cinsiyet ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü anlamlı olarak yüksek bulundu (**p<0,05**). Benzer şekilde diğer uzamış sarılık nedenlerinde bebeklerin başvuru anındaki TSB düzeyi ve ulaştıkları maksimum TSB düzeyleri anne sütü sarılığına göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (**p<0,05**). Bebeklerin uzamış sarılık tanı anındaki postnatal yaşları da diğer uzamış sarılık nedenlerinde, anne sütü sarılığına göre anlamlı şekilde daha küçüktü (**p<0,05**). Anne yaşı, doğum şekli ve prenatal risklerden gestasyonel DM ve gebelikte hipotiroidi durumlarında ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (**p>0,05**) (Tablo 10).

Tablo 11. Uzamış sarılık süreleri

Sarılık süresi (ay)	Sayı (n)	Yüzde (%)
1	27	6,6
2	332	81,2
3	44	10,8
≥4	6	1,5

Bebekler sarılık süresine göre sınıflandırıldı. 416 bebekten 27'sinin sarılığının 1 aydan az sürdüğü (%6,6), 332 bebeğin sarılığının 2 ay sürdüğü (%81,2), 33 bebeğin sarılığının 3 ay sürdüğü (%10,8) ve 6 bebeğin sarılığının ≥4 ay sürdüğü (%1,5) saptandı (Tablo 11).

Bebeklerin uzamış sarılık nedenlerine göre sarılık süreleri karşılaştırıldı.

Tablo 12. Uzamış sarılıklı bebeklerin etiyojisine göre sarılık sürelerinin karşılaştırılması

Sarılık süresi					
	<1 ay n=27	1-2 ay n=332	2-3 ay n=44	>3 ay n=6	p=0.004
Anne sütü sarılığı sendromu	12 (%44,5)	175(%52,8)	18 (%40,9)	1 (%16,7)	
Hematolojik hastalıklar	5 (%18,5)	62 (%18,7)	14 (%31,8)	3 (%50)	
Yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi	7 (%25,9)	41 (%12,3)	6 (%13,6)	0 (%0)	
İYE	3 (%11,1)	30 (%9)	4 (%9,1)	0 (%0)	
Konjenital hipotiroidi	0 (%0)	14 (%4,2)	1 (%2,3)	0 (%0)	
Diğer nedenler*	0 (%0)	10 (%3)	1 (%2,3)	2 (%33,3)	

*Sefal hematoma, sepsis, kistik fibrozis, konjenital toksoplazmozis, fenilketonüri, gastroenterolojik hastalık

Sarılığı <1 ay süren 27 bebek mevcuttu. Bu bebeklerin 12'sinde anne sütü sarılığı sendromu (%44,5), 7'sinde yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi (%25,9), 3'ünde İYE (%11,1) saptandı.

Sarılığı 1-2 ay arası süren 332 bebek mevcuttu. Bu bebeklerin 175'inde anne sütü sarılığı sendromu (%52,8), 62'sinde hematolojik hastalıklar (%18,7), 41'inde yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi (%12,3), 30'unda İYE (%9), 14'ünde konjenital hipotiroidi (%4,2), 4'ünde sefal hematoma (%1,2), 3'ünde sepsis (%0,9), 1 bebekte kistik fibrozis (%0,3), 1 bebekte fenilketonüri (%0,3) ve 1 bebekte konjenital toksoplazmozis (%0,3) tespit edildi.

Sarılığı 2-3 ay arası süren 44 bebek mevcuttu. Bu bebeklerin 18'inde anne sütü sarılığı sendromu (%40,9), 14'ünde hematolojik hastalıklar (%31,8), 6'sında yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi (%13,6), 4'ünde İYE (%9,1), 1 bebekte konjenital hipotiroidi (%2,3) ve 1 bebekte kistik fibrozis (%2,3) mevcuttu.

Sarılığı 3 ayın üzerinde süren 6 bebek mevcuttu. Bu bebeklerin 3'ünde hematolojik hastalık (%50), 2'sinde gastroenterolojik hastalık (%33,3) ve 1'inde de anne sütü sarılığı sendromu (%16,7) saptandı. Uzamış sarılık nedenlerinin sarılık süresine göre karşılaştırılması arasında anlamlı farklılık bulundu (**p<0,05**). Anne sütü sarılığı sendromu ve konjenital hipotiroidiye bağlı sarılık oranı en yüksek 1-2 ay arasında sarılığı sürenlerde bulunurken; yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi ve İYE olan bebeklerin sarılık süresi en yüksek 1 ay altında olanlarda bulundu (Tablo 12).

4.2 Uzamış Sarılıkli Bebeklerde Nörogelişimsel Test Sonuçları

Uzamış sarılık tanısı ile takipli 416 bebekten; term bebeklerde postnatal 14. günde, preterm bebeklerde postnatal 21. günde uzamış sarılık tanısı konmuş ve tanı anında total serum bilirubin seviyesi 15mg/dL ve üzerinde olan postnatal yaşı 12-48 ay arasında olan 58 vaka seçildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden 25 vaka ve gestasyon yaşı ve cins açısından eşleştirilmiş bilinen kronik hastalığı olmayan, sarılık geçirmemiş 25 kontrol çalışmaya alındı. 50 çocuğun ayrıntılı fizik ve nörolojik muayenesi yapıldı, kullandıkları ilaçlar, hastaneye yatış öyküleri, kronik hastalıkları sorgulandı. Çalışma ve kontrol grubuna Bayley Bebekler ve Çocuklar İçin Gelişimi Değerlendirme Ölçeği-III ve Erken Gelişim Envanteri-EGE ve Erken Gelişim Evreleri Sosyal-Duygusal Gelişim Envanteri uygulandı.

Tablo 13. Vaka ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

		Gruplar		p
		Vaka	Kontrol	
Anne yaşı (yıl)		30,00±5,69	31.08±4.35	0,46
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	10 (%40)	8 (%32)	0,56
	Erkek	15 (%60)	17 (%68)	
Postnatal yaş (ay)		34,52±8,8 (12-46)	32,72±11,5 (15-48)	
Gestasyon yaşı (hafta)	≥37	18 (%72)	22 (%88)	0,15
	34 ve 36 6/7	7 (%28)	3 (%12)	
Doğum ağırlığı (gr)	<2500	3 (%12)	0 (%0)	0,11
	2500-4000	22 (%88)	25 (%100)	
Gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı	AGA	24 (%96)	22 (%88)	0,13
	SGA	1 (%4)	0 (%0)	
	LGA	0 (%0)	3 (%12)	
Doğum şekli	NSVY	7 (%28)	8 (%32)	0,76
	C/S	18 (%72)	17 (%68)	
Anne eğitim düzeyi	İlköğretim	3 (%12)	1 (%4)	0,17
	Lise	7 (%28)	3 (%12)	
	Üniversite	15 (%60)	21 (%84)	
Akrabalık	Var	5 (%20)	1 (%4)	0,08
	Yok	20 (%80)	24 (%96)	
Gestasyon	1	10 (%40)	20 (%80)	0,02
	2	7 (%28)	4 (%16)	
	3	4 (%16)	0 (%0)	
	4	4 (%16)	1 (%4)	
Parite	1	11 (%44)	21 (%84)	0,02
	2	8 (%32)	3 (%12)	
	3	4 (%16)	0 (%0)	
	4	2 (%8)	1 (%4)	
Beslenme durumu	Anne sütü	18 (%72)	16 (%64)	0,54
	Anne sütü+Formula	7 (%28)	9 (%36)	

Çalışmaya alınan vaka grubunun 10 (%40)'u kız, 15 (%60)'i erkekti.

Kontrol grubunda ise 8 (%32) kız, 17 (%68) erkek mevcuttu. Vaka grubunun ortalama postnatal yaşı 34,52±8,8 (minimum 12-maksimum 46) ay iken, kontrol grubunun ortalama postnatal yaşı 32,72±11,5 (minimum 15-maksimum 48) ay olarak hesaplandı. Vaka grubunda olguların 18 (%72)'si term, 7 (%28)'si geç

preterm iken; kontrol grubunda 22 (%88) term, 3 (%12) geç preterm doğum öyküsü mevcuttu. Doğum ağırlığı değerlendirildiğinde vaka grubunda <2500 gr olan 3 (%12) vaka bulunurken, kalan 22 (%88) hastanın doğum ağırlığı 2500-4000 gram aralığındaydı. Kontrol grubunda <2500 gram bebek saptanmadı. Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı değerlendirmesinde vaka grubunda 1 bebek (%4) SGA iken, 24 bebek (%96) AGA'ydı. Vaka grubunda LGA bebek saptanmadı. Kontrol grubunda ise SGA bebek saptanmadı, 3 bebek (%12) LGA olarak değerlendirildi, kalan 22 bebek (%88) AGA'ydı. Olguların doğum şekline bakıldığında vaka grubunda hastaların 7 (%28)'si NSVY ile 18 (%72)'si C/S ile doğmuştu. Kontrol grubunda ise olguların 8 (%32)'i NSVY ile 17 (%68)'si ise C/S ile doğmuştu. Hem vaka hem kontrol grubunda olguların 2 (%8)'si ikiz, kalan 23 (%92) olgu tek gebelikten doğmuştu. Anne yaşı vaka grubunda ortalama 30.00 ± 5.69 yıl, kontrol grubunda 31.08 ± 4.35 yıl saptandı. Anne eğitim düzeyleri incelendiğinde vaka grubunda 3 (%12) annenin ilköğretim mezunu, 7 (%28) annenin lise mezunu, 15 (%60) annenin üniversite mezunu olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise 1 (%4) annenin ilköğretim mezunu, 3 (%12) annenin lise mezunu, 21 (%84) annenin üniversite mezunu olduğu saptandı. Vaka grubunda 5 (%20) çocukta ailede akraba evliliği öyküsü mevcut iken; kontrol grubunda 1 (%4) oçocukta akraba evliliği öyküsü vardı. Olgular yenidoğan döneminde beslenme öyküsü açısından karşılaştırıldığında vaka grubunda 18 (%72) bebek anne sütü ile beslenirken, 7 (%28) bebekte anne sütü ve formula kullanılmıştı. Kontrol grubuna bakıldığında ise yenidoğan döneminde bebeklerin 16 (%64)'sının anne sütü ile beslendiği, kalan 9 (%36) bebeğin anne sütü+ formüla

ile beslendiği görüldü. Vaka ve kontrol grupları arasında anne yaşı, cinsiyet, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, çoğul gebelik durumu, anne eğitim düzeyi, akrabalık durumu ve yenidoğan döneminde beslenme şekli açısından açısından istatistiksel fark gözlenmedi. Vaka ve kontrol grubu gestasyon ve parite sayıları açısından karşılaştırıldığında ise hasta grubunda gestasyon ve parite sayısının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 13).

Vaka ve kontrol gurubu prenatal risk açısından değeriendirildi.

Tablo 14. Vaka ve kontrol gruplarında prenatal risklerin değeriendirilmesi

	Vaka	Kontrol	p
Prenatal risk (n:50)	n (%)	n (%)	0,25
Var	12 (%48)	8 (%32)	
Yok	13 (%52)	17 (%68)	
Prenatal riskler (n:14)			
Hipertansiyon	0 (%0)	1 (%20)	0,46
Polihidroamniyoz	1 (%11,1)	0 (%0)	
Anemi	1 (%11,1)	0 (%0)	
Emr	2 (%22,2)	0 (%0)	
İYE	1 (%11,1)	1 (%20)	
Hipotroidi	3 (%33,4)	2 (%40)	
Gestasyonel DM	1 (%11,1)	1 (%20)	

Vaka ve kontrol grupları arasında prenatal risk olup olmaması yönünden anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Vaka grubunun sarılık tedavisi alma durumu incelendi.

Tablo 15. Vaka grubunun sarılık tedavisi alma durumu

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Fototerapi	Var	13	52
	Yok	12	48
IVIG	Var	3	12
	Yok	22	88
Kan değişimi	Var	1	4
	Yok	24	96

Vakalar sarılık tedavisi yönünden incelendiğinde 13 hastanın fototerapi aldığı (%52), 3 hastanın fototerapiye ek olarak IVIG tedavisi aldığı (%12), ve 1 hastanın da fototerapi ve IVIG tedavilerine ek olarak kan değişim tedavisi yapıldığı saptandı (Tablo 15).

Tablo 16. Vakaların başvuruda bakılan total bilirubin (mg\dl) ve maksimum total bilirubin (mg\dl) düzeyleri ve tam kan sayımı parametreleri

Başvuruda total bilirubin (mg\dl)	Ortalama±SD	17,84±4,24
	Ortanca (Min-maks)	15,9 (14,9-33,9)
Maksimum total bilirubin (mg\dl)	Ortalama±SD	18,36±4,07
	Ortanca (Min-maks)	17,20 (14,9-33,9)
Başvuruda Hb (g/dL)	Ortalama±SD	13,88±3,74
	Ortanca (Min-maks)	14,6 (5-18,9)
Başvuruda Hct (%)	Ortalama±SD	40,53±10,83
	Ortanca (Min-maks)	43,2 (5,9-54,3)
Başvuruda Rtc (%)	Ortalama±SD	2,68±0,79
	Ortanca (Min-maks)	1,2 (0,6-15,7)

Vakaların uzamış sarılık tanısı anında ortalama TSB $17,84 \pm 4,24$ mg/dL, maksimum TSB $18,36 \pm 4,07$ mg/dL olarak saptandı. Vakaların ortalama Hb düzeyi $13,88 \pm 3,74$ g/dL, hct düzeyi $40,53 \pm 10,83$, retikülosit $2,68 \pm 0,79$ olarak saptandı (Tablo 16).

TSB ≥ 15 mg/dL üzerinde seyreden vakaların almış oldukları tanılarına yüzde değerler saptandı.

Tablo 17. Vakaların etiyolojik değerlendirilmesi

	n (%)	En az bir alanda gelişimsel gecikme, n (%)
Anne sütü sarılığı sendromu	7 (%28)	4 (%57,1)
Hematolojik hastalıklar	7 (%28)	5 (%71,4)
İYE	6 (%24)	1 (%16,6)
Yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi	2 (%8)	1 (%50)
Gastroenterolojik hastalıklar	1 (%4)	0 (0)
Fenilketonüri	1 (%4)	1 (%100)
Konjenital toksoplazmozis	1 (%4)	0 (0)

Tablo 18. Vakaların hematolojik etiyolojisine göre değerlendirilmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
ABO uyumsuzluğu	5	55,6
Rh uyumsuzluğu	1	11,1
Subgrup uyumsuzluğu	1	11,1
G6PD eksikliği	1	11,1
Hemolitik anemi	1	11,1

25 vaka etiyolojik yönden değerlendirildiğinde; 7 vakanın anne sütü sarılığı sendromu tanısı (%28), 2 vakanın yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi tanısı (%8) aldığı saptandı (%34). Sıklık açısından ikinci sırada 7 vakanın hematolojik hastalıklar nedeniyle uzamış sarılık tanısı aldığı saptandı (%28). 6 vakanın İYE (% 24), 1 vakanın gastroenterolojik hastalık, 1 hastanın fenilketonüri

ve 1 hastanın konjenital toksoplazmozis tanısı aldığı görüldü. En az bir alanda gelişimsel gecikme görülme yüzdeleri değerlendirildi. Anne sütü sarılığı sendromunda vakaların %57,1'inin, hematolojik hastalıklarda %71,4'ünün, yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi %50'sinin ve fenilketonüride %100'ünün en az bir gelişimsel alanda gecikmesinin görüldüğü saptandı (Tablo 17).

Uzamış sarılığın nedeni olarak 6 vakada direkt hematolojik durum saptanmakla birlikte 25 vakanın 9'unda hematolojik durum saptandı. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı alan 2 hastada ABO uyumsuzluğunun, 1 hastada ise aneminin de olduğu tespit edildi. Hematolojik hastalıklara bakıldığında en sık görülen nedenin ABO uyumsuzluğu olduğu görüldü (%55,6) (Tablo 18).

Tablo 19. Vakaların ayrıntılı gelişimsel test sonuçları

				EGE					BSID-III bileşik skor		
	Cinsiyet	Postnatal yaş (ay)	Uzamış sarılık nedeni	İletişim	Kaba motor	İnce motor	Problem çözme	Sosyal duygusal	Bilişsel	Dil	Motor
Vaka 1	E	45	AS sarılığı sendromu	Geçti	Geçti	Kaldı	Geçti	Geçti			
Vaka 2	E	46	İYE	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti			
Vaka 3	E	44	İYE	Kaldı	Geçti	Geçti	Kaldı	Kaldı			
Vaka 4	E	44	AS sarılığı sendromu	Geçti	Geçti	Kaldı	Geçti	Kaldı			
Vaka 5	K	44	ABO uygunsuzluğu	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Kaldı			
Vaka 6	E	43	İYE	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti			
Vaka 7	E	43	ABO ve subgrup uygunsuzluğu	Geçti	Geçti	Kaldı	Kaldı	Kaldı			
Vaka 8	K	41	ABO uygunsuzluğu	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	105	132	124
Vaka 9	K	40	Yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubine mi	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	95	103	107
Vaka 10	K	41	Yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubine mi	Geçti	Geçti	Geçti	Kaldı	Geçti	100	112	107
Vaka 11	K	37	AS sarılığı sendromu	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	100	138	110
Vaka 12	K	34	AS sarılığı sendromu	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	105	118	115
Vaka 13	K	34	İYE	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	110	127	121
Vaka 14	E	32	Konjenital toksoplazmozis	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	105	115	127
Vaka 15	E	32	Gastroenteroloji k hastalık	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	100	103	112
Vaka 16	E	32	İYE	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	95	115	121
Vaka 17	K	32	İYE	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	100	89	103
Vaka 18	E	32	G6PD eksikliği	Geçti	Geçti	Kaldı	Kaldı	Geçti	95	100	94
Vaka 19	E	31	AS sarılığı sendromu	Geçti	Geçti	Kaldı	Geçti	Geçti	80	79	82
Vaka 20	E	28	Fenilketonüri	Kaldı	Geçti	Geçti	Kaldı	Geçti	90	68	88
Vaka 21	K	29	AS sarılığı sendromu	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	105	124	103
Vaka 22	E	25	Rh uygunsuzluğu	Kaldı	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	95	79	91
Vaka 23	E	22	AS sarılığı sendromu	Kaldı	Geçti	Geçti	Kaldı	Geçti	59	79	94
Vaka 24	K	12	ABO uygunsuzluğu	Geçti	Geçti	Geçti	Kaldı	Geçti	95	115	94
Vaka 25	E	20	ABO uygunsuzluğu	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	Geçti	90	112	112

Tüm vakaların ayrıntılı EGE gelişimsel sonuçları tanılarına göre incelendiğinde 25 kişiden 12'sinin (%48) en az bir alanda gelişimsel gecikmesi olduğu görüldü (Tablo 19). Anne sütü sarılığı ile takip edilen 9 vakanın 5'inde en az bir alanda gelişimsel gecikme mevcuttu. Gecikme görülen 4 vakada anne sütü sarılığı sendromu, 1 vakada yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi saptandı. Uzamış sarılık nedeni İYE saptanan 6 vakadan 1 hastada 3 alanda gelişimsel gecikme saptandı. Hematolojik nedenlerle sarılığı uzayan 7 vaka mevcuttu. Vakaların birinde G6PD eksikliği mevcut olup 2 alanda gelişimsel gecikmesi mevcuttu. 5 vakada ABO uyumsuzluğu mevcut olup 2 vakada en az bir alanda gelişimsel gecikme mevcuttu, vakalardan birinde ABO uyumsuzluğuna eşlik eden subgrup uyumsuzluğu da mevcuttu. Rh uyumsuzluğu ile sarılığı uzayan bir vaka olup bir alanda gelişimsel gecikmesi mevcuttu. Fenilketonüri ile takipli bir vaka mevcuttu, 2 alanda gelişimsel gecikme saptandı. Bilier atrezi şüphesi ile takibe alınan ancak kesin tanı konulamayan ve gastroenteroloji bölümünde takibi devam eden bir vaka mevcuttu, gelişimsel gecikme saptanmadı. Konjenital toksoplazmozis ile takipli bir hasta mevcuttu, gelişimsel gecikme saptanmadı.

Tüm örnekleme (n=50) vaka ve kontrol grubunun EGE ve EGE-SD verileri karşılaştırıldı (Tablo 20).

Tablo 20. Vaka ve kontrol grubu arasında EGE sonuçlarının karşılaştırılması

Grup				
EGE		Vaka n=25	Kontrol n=25	p
İletişim	Geçti	21 (%84)	24 (%96)	0,16
	Kaldı	4 (%16)	1 (%4)	
Kaba motor	Geçti	25 (%100)	24 (%96)	0,31
	Kaldı	0 (%0)	1 (%4)	
İnce motor	Geçti	20 (%80)	25 (%100)	0,02
	Kaldı	5 (%20)	0 (%0)	
Problem çözme	Geçti	18 (%72)	25 (%100)	0,004
	Kaldı	7 (%28)	0 (%0)	
Sosyal- duygusal	Geçti	21 (%84)	25 (%100)	0,06
	Kaldı	4 (%16)	0 (%0)	

EGE iletişim testi sonucunda vaka grubunda 21 vaka (%84) geçerken, 4 vaka (%16) kaldı. Kontrol grubunda iletişim alanında 24 çocuk (%96) geçerken, 1 kontrol (%4) iletişim alanında kaldı. EGE kaba motor alanında vaka grubunun tümü geçerken, kontrol grubunda 1 kontrol (%4) testten kaldı. EGE sosyal-duygusal alanda vaka grubunda 21 vaka (%84) geçerken, 4 vaka (%16) kaldı. Sosyal-duygusal alanda kontrol grubundaki tüm çocuklar testten başarıyla geçti (%100). EGE iletişim-kaba motor ve sosyal-duygusal alanda vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı.

EGE ince motor alanında vaka grubunda 20 vaka (%80) geçerken, 5 vaka (%20) kaldı. Kontrol grubunda ise tüm çocuklar ince motor alanında testten başarıyla geçti (%100). EGE problem çözme alanında 18 vaka (%72) geçerken, 7 vaka (%28) kaldı. Kontrol grubunda ise tüm çocuklar ince motor alanında testten

başarıyla geçti (%100). Vaka grubunda EGE ince-motor ve problem çözme alanlarında kalanların yüzdesi kontrole grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo 21. Multivariate analiz ile EGE ince-motor alanı ile ilişkili faktörler

	EGE- İnce motor		
	p	OR	95%CI
Anne eğitim düzeyi	0.01	10.7	1.3-87.6
Gestasyon	0.03	9.2	1.2-67.4
Parite	0.02	14.6	1.8-115.2

Multivariate analiz ile EGE ince-motor alanında kalan vakaların anne eğitim düzeyinin yaklaşık 10.7 kat düşük olduğu, gestasyon sayısının 9.2 kat, parite sayısının 14.6 kat fazla olduğu bulundu ($p<0,05$) (Tablo 21).

Tablo 22. Multivariate analiz ile EGE problem çözme alanı ile ilişkili faktörler

	EGE-Problem çözme		
	p	OR	95%CI
Yoğun bakıma yatış	0.03	5.0	1.1-23
Anne eğitim düzeyi	0.001	16.1	2.1-121.6
Fototerapi	0.04	3.5	1.0-13.9

Multivariate analiz ile EGE problem çözme alanında kalan vakaların anne eğitim düzeyinin yaklaşık 16.1 kat düşük olduğu, yoğun bakıma yatışın 5 kat, fototerapi almalarının 3.5 kat fazla olduğu bulundu ($p<0,05$) (Tablo 22).

Tablo 23. Vaka ve kontrol gruplarında BSID-III bileşik puanlarının karşılaştırılması*

Grup (n:37)			
	Vaka n=18	Kontrol n=19	p
BSID-III Bilişsel	98,05±7,09 Median:100 (80-110)	106,05±16,12 Median:100 (85- 145)	0,06
BSID-III Dil	106,00±20,14 Median:112 (68- 138)	103,15±26,33 Median:106 (100- 129)	0,92
BSID-III Motor	105,83±13,19 Median:107 (82- 127)	108,21±15,37 Median:107 (90- 139)	0,69

*: 42 ayın altındaki 18 vaka ve 19 kontrol grubuna BSID-III uygulandı.

Bayley testinde vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 24. Vaka ve kontrol grubu arasında en az 1 gelişimsel gecikmesi olanların karşılaştırılması

Grup (n:50)			
	Hasta n=25	Kontrol n=25	p
Geçti	15 (%60)	25 (%100)	0,001
Kaldı	10 (%40)	0 (%0)	

Vaka ve kontrol grubu arasında EGE sonuçlarına göre en az 1 alanda gelişimsel gecikmesi olanların karşılaştırılması yapıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 24).

Tablo 25. Multivariate analiz ile EGE ince-motor veya problem çözme alanlarında gecikmeyi etkileyen faktörler

EGE- İnce motor veya problem çözme			
	p	OR	95%CI
Anne eğitim düzeyi	0,001	10,8	2,6-44,2
Gestasyon	0,01	1,9	1,0-4,1
Yoğun bakıma yatış	0,04	4,2	1,2-18,1
Fototerapi	0,04	3,7	1,1-16,2

EGE problem çözme veya ince motor sonuç değerlerinde en az birinden kalan vakaların anne eğitim düzeyinin yaklaşık 10 kat düşük olduğu, gestasyon sayısının 1,9 kat, yoğun bakıma yatışın 4,2 kat, fototerapi almalarının 3,7 kat fazla olduğu bulundu ($p<0,05$) (Tablo 25).



5 TARTIŞMA

Bu çalışmada; uzamış sarılıkla takipli geç preterm ve term yenidoğanların etiyolojik ve demografik açıdan değerlendirmesi yapıldı, ilişkili risk faktörleri retrospektif olarak araştırıldı. Çalışmamızda 74 geç preterm ve 342 term olgu incelendi. Çalışmanın ikinci kısmında TSB ≥ 15 mg/dL seyreden uzamış sarılık vakalarında nörogelişimsel açıdan etkilenme olup olmadığı olgu-kontrol çalışması ile araştırıldı.

5.1 Uzamış Sarılıklı Bebeklerin Demografik ve Etiyolojik Değerlendirilmesi

Yapılan uzamış sarılık çalışmalarına bakıldığında, erkek olguların tüm uzamış sarılıklı vakaların %53 ile %69'unu oluşturduğu görülmüştür (57, 58, 63, 92, 93). Çalışmamızda 416 bebek incelenmiş olup 145'i kız (%34,9), 271'i erkek cinsiyettedir (%69,1), cinsiyet dağılımı literatürle uyumlu bulunmuştur.

Hastaların gestasyon yaşına göre sınıflaması yapıldığında, çalışmamızda 74 geç prematüre (%17,8) ve 342 term bebek (%82,2) bulunmaktadır. Literatüre bakıldığında uzamış sarılık çalışmalarında genellikle term bebeklerin incelendiği görülmüştür (58, 63, 94). Preterm bebekleri de inceleyen çalışmalara bakıldığında, Tuygun ve arkadaşlarının 231 hastadan oluşan makalesinde gestasyon haftası 28-42 hafta arası olan bebekler alınmış ama dağılım belirtilmemiştir ancak ortalama gestasyon haftasının $37,77 \pm 2,4$ olması nedeniyle olguların daha çok term bebeklerden oluştuğunu düşündürmektedir (57). Kazem ve arkadaşlarının 100 uzamış sarılıklı bebeği incelediği çalışmasında bebeklerin % 69'u term, %31'i preterm olarak bulunmuştur (95). Gundur ve arkadaşlarının 66 vakalı serisinde vakaların %48'i preterm bebek olup bu vakaların %84'ü ise geç preterm grubunda

bulunmuştur (96). Andre ve arkadaşlarının 167 vakalık serisinde, çalışmamızla yakın değerlerde bebeklerin %86,2'si term, %13,8'i preterm olarak saptanmıştır (93). Literatüre göre geç pretermilerin term yenidoğanlara kıyasla hiperbilirubinemi geliştirme riski 5-7 kat daha fazladır (39, 40). AAP'nin 2022 rehberine göre de 40 haftanın altında her gestasyon haftası düşüşüyle klinik belirgin hiperbilirubinemi riski artmaktadır. Güncel rehberde 38 gestasyon haftasının altında olmak nörotoksisite risk faktörleri arasındadır (5). Geç preterm grubun nörotoksisite yönünden riskli olması ve her çalışmada farklı oranlarda tespit edilmesi nedeniyle çalışmamızda geç preterm bebeklerin %17,8 oranında yer alması önem arz etmektedir.

Çalışmamızda doğum ağırlıklarına bakıldığında; < 2500 gr olan 46 (%11,1), 2500-4000 gr arasında olan 360 (%86,5), >4000 gr olan 9 vaka (%2,2) mevcuttur. Tuygun ve arkadaşlarının çalışmasına bakıldığında %84,8'i 2500 gramın üzerinde, %15,2'si 2500 gramın altında bulunmuştur (57). Tuygun çalışmasında 2500 gram altındaki bebeklerin oranının daha yüksek olmasının nedeninin tüm pretermilerin çalışmaya alınması olduğu düşünülmüştür. Doğum ağırlığı gestasyon yaşının direkt yansıması olduğu için düşük doğum ağırlığının artmış hiperbilirubinemi riski ile ilişkili olduğu uzun süredir bilinmekte olup (9) düşük doğum ağırlıklı dolayısıyla preterm bebeklerde uzamış sarılık sıklığı ve prognozunun değerlendirilmesi açısından çalışmamız gibi geç preterm ve term hasta grubunu birlikte değerlendiren çalışmaların önemi ortaya çıkmaktadır.

Doğum şekli incelendiğinde çalışmamızda NSVY ile doğan 123 bebek (%29,6), C/S ile doğan 292 (%70,2) bebek mevcuttur. Ülkemiz özelinde

incelendiğinde Türkiye’de C/S ile yapılan doğumlar 2013 yılına dek belirgin artış göstermiş, 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) verilerine göre C/S oranı %48 iken, artış hızı yavaşlayarak 2018 yılında %52 olarak tespit edilmiştir (97). Çalışmamızın üçüncü basamak bir sağlık merkezinde yürütülmesi ve riskli gebelik izlemi yapılması, 2018 araştırmasından sonra 2018-2022 yılları arasını ele alan beş yıllık bir çalışma olması nedeniyle bu süreçte C/S doğuma eğilimin artmış olabileceği düşünülmektedir. C/S ile doğan bebeklerde anne bebeğin ilk buluşması ve laktogenez gecikmektedir. Bu durum da gelişecek sarılığın daha yüksek düzeylerde ve daha uzun sürelerde devam etmesine neden olabilir. Benzer şekilde bebeklerin hastaneye yatış öyküsünün olması da emzirmeyi ve anne-bebek bağlanmasını örseleyici bir durumdur. Çalışmamızda 416 bebekten 148’inin (%35,7) hastaneye yatış öyküsü mevcuttur. Bu durum da sarılığın sürmesine katkıda bulunmuş olabilir.

Akrabalık durumuna bakıldığında çalışmamızda %7,5 oranında akraba evliliği saptanmıştır. TNSA 2018’e göre Türkiye’de akraba evliliği oranı %24’tür ancak bölgelere göre farklı dağılım görülmektedir. Batı Marmara Bölgesi’nde oran %10 iken, Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde %43’e ulaşmaktadır. Merkezimizin bulunduğu Orta Anadolu Bölgesi’nde ise %25 oranındadır (97). Merkezimizde akraba evliliği oranının düşük çıkmasının nedeninin sosyokültürel olarak ülke ortalamasının üzerinde bir şehirde/semtte yer alması olduğu düşünülmüştür. Bununla beraber akraba evliliğinin %24 gibi oldukça yüksek bir oranda olduğu ülkemizde uzamış sarılık semptomuyla başvuruya neden olan metabolik ve endokrin hastalıkların erken tanısı için akraba evliliğinin

sorgulanması oldukça önemlidir. Ülkemizden yapılan uzamış sarılıkla ilgili çalışmalarda yalnızca Bilgin ve arkadaşlarının 100 vakalılık serisinde akrabalık oranı genel Türkiye verileriyle uyumlu olarak %21 oranında verilmiştir (98).

Çalışmamızda 222 annede prenatal risk mevcut olup, en sık tespit edilen prenatal risk gebelikte hipotiroididir (%17,3). Çalışmamız retrospektif incelemeye dayandığından ötürü annelerin kaçına levotiroksin tedavisi başlandığı, ortalama TSH düzeyleri ve kontrolleri bilinmemektedir. Bu nedenle kesin bir yorum yapılamamakla birlikte TND rehberlerine göre genel popülasyonda tüm gebelerin %2-5'inde TSH yüksekliği saptandığı dikkate alınırca uzamış sarılık grubunda oranın çok daha yüksek olması dikkat çekmektedir. Maternal hipotiroidi varlığında preterm doğum riski, düşük doğum ağırlığı, fetal beyin gelişiminin olumsuz etkilenmesi gibi maternal-fetal yan etkiler daha fazla görülmektedir (67). Tüm bu yan etkiler uzamış sarılık için de risk faktörü olup aradaki ilişkinin incelenmesi özellikle fetal beyin gelişiminin devamı ve postnatal izlemin sürekliliği açısından önemlidir. Literatüre bakıldığında anneye ait prenatal risk faktörlerinden gestasyonel DM ve geçirilmiş İYE üzerinde durulduğu görülmüştür, maternal hipotiroidinin tüm uzamış sarılıklı bebekler üzerine olan etkisinin incelendiği bir çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda prenatal risk faktörlerinde ikinci sırada yer alan gestasyonel DM (GDM) (%10,3) genel popülasyona bakıldığında gebelikteki en sık komplikasyondur. Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2019 yılı tahminlerine göre her 6 canlı doğumda 1 gebelikte GDM görülmektedir (99). GDM'nin fetal makrozomi ve polisitemiye; aynı zamanda GDM'li annelerde beta-glukuronidaz

enzim aktivitesinin normal popölasyona kıyasla 3 kat fazla olmasıyla hiperbilirubinemiye yol açtığı kanıtlanmıştır (9, 16). Uzamış sarılıkta GDM sıklığı ile ilgili çalışmalara bakıldığında ölkemizden yapılan iki çalışmada sıklık %0,4 ve %5 olarak, Gundur ve arkadaşlarının çalışmasında ise %9 olarak bulunmuştur (57, 96, 98). Çalışmalar arası büyük farklılık gözlenmekte olup, gebelikteki en sık komplikasyon olan GDM'nin uzamış sarılıktaki rolü üzerine değerlendirmelerin daha ayrıntılı yapılması gerekmektedir.

Literatüre bakıldığında uzamış sarılıkla izlenen olguların çoğunda belirgin etiyolojik bir neden saptanamamaktadır. Bu nedenle çalışmalarda anne sütü sarılığı bir dışlama tanısı olarak kabul edilip altta yatan neden saptanamayan ve anne sütü ile beslenen bebekler anne sütü sarılığı olarak değerlendirilmiştir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde anne sütü sarılığı tanısının sıklığının %50-94 arasında değişmekte olduğu görölmüştür (4, 57, 58, 63, 92, 95). Çalışmamızda 416 uzamış sarılıklı vaka takip edilmiş olup; anne sütü sarılığı sendromu %50,5; yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi %13 oranında tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki anne sütü sarılığı oranı özellikle Türkiye'deki çalışmalarla uyumlu saptanmıştır.

Çalışmamızda uzamış sarılıkta ikinci sık neden olarak hematolojik hastalıklar saptanmıştır (%20,7). Tüm vaka serisinde hematolojik hastalıkların dağılımına bakıldığında; 416 olgunun %14,4'ünde ABO uyumsuzluğu, %5,7'sinde Rh uyumsuzluğu, %1,9'unda G6PD eksikliği, %0,48'inde subgrup uyumsuzluğu tespit edilmiştir. Tuygun ve arkadaşlarının 231 vakalık çalışmalarında %8,2 ABO uyumsuzluğu, %3,9 Rh uyumsuzluğu, %2,6 subgrup

uygunsuzluğu saptanmıştır (57). Çetinkaya ve arkadaşlarının 154 vakalık çalışmasında hastaların %3'ünde ABO uygunsuzluğu, %3'ünde Rh uygunsuzluğu, %1,9'unda G6PD eksikliği ve % 0,7'sinde subgrup uygunsuzluğu görülmüştür (63).

Uzamış sarılık nedenlerinden üçüncü sırada İYE yer almaktadır.

Çalışmamızda sıklığı %9,1 olarak bulunmuştur. Diğer uzamış sarılık çalışmaları incelendiğinde İYE'nin uzamış sarılıklı bebeklerdeki sıklığı %6-14,9 arasında bulunmuştur (57, 63, 96, 98). Çalışmamızda literatürle uyumlu aralıkta bir İYE sıklığı saptanmış olup, uzamış sarılığa eşlik eden en sık enfeksiyon olması bakımından İYE tanısı ve erken tedavisi önem arz etmektedir.

Konjenital hipotiroidi yenidoğan döneminde görülen en sık endokrin hastalık olup, önlenebilir zeka geriliğinin önemli nedenlerindendir. %90'ından fazlası yenidoğan döneminde bulgu vermez. Yenidoğan döneminde belirti veren bebeklerde ise en sık aktivite azlığı, çok uyuma, beslenme güçlükleri, kabızlık ve uzamış sarılık fark edilir (67). Bu nedenle gerek ulusal tarama programlarıyla gerekse de uzamış sarılıkla başvuran hastalarda konjenital hipotiroidiyi atlamamak gerekmektedir. Çalışmamızda uzamış sarılık ile tetkik edilen hastaların %3,6'sında konjenital hipotiroidi saptanmıştır. Türkiye'den yapılan uzamış sarılık çalışmalarında konjenital hipotiroidi sıklığı %3-8 sıklığında bulunmuştur (57, 63, 98). Türkiye dışından çalışmalar incelendiğinde, Agrawal ve arkadaşlarının çalışmasında konjenital hipotiroidi sıklığı %7 saptanırken, Gundur ve arkadaşlarının çalışmasında %3 sıklıkta saptanmıştır (92, 96).

Çalışmamızda dikkat çekici bir nokta 416 olgunun 32'sinde (%7.7) uzamış sarılık tetkikleri yapılırken yenidoğanın geçici TSH yüksekliğinin tespit edilmiş olmasıdır. Bu vakaların 19'unda anne sütü sarılığı sendromu (%59,6), 5'inde yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi (%15,6), 5'inde hematolojik hastalıklar (%15,6), 2'sinde İYE (%6,2) ve 1 vakada da sepsis (%3,1) tespit edilmiştir. Etiyolojik olarak altta yatan yetersiz kalori alım, hematolojik problemler, İYE, sepsis görüldüğü için bu vakalarda geçici TSH yüksekliğinin uzamış sarılığa olan etkisinin ayrımı yapılamamıştır. Konjenital hipotiroidi 2000-3000 canlı doğumda bir bildirilirken; iyot eksikliği bölgelerinde geçici TSH yüksekliği olguları nedeniyle 700-800 canlı doğumda bire kadar çıkmaktadır. Hastaların TSH yüksekliği ile takibe girmesine ve ek tetkikler yapılmasına neden olan bu durumun uzamış sarılıktaki rolü net olarak bilinmemektedir. Yaklaşık iki hafta süren bu durumda serbest T4'ün normal olması nedeniyle nörogelişim üzerinde olumsuz etkisi beklenmemektedir (67). Ancak ileri tetkik ve takibe neden olmakta, ekstra tetkiklerle anne-bebek bağını, emzirmeyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ülkemizde ulusal tarama verilerinde konjenital hipotiroidi insidansının 2012'den sonra 1/400 gibi yüksek olmasının nedeni geçici "TSH yüksekliklerinin" hipotiroidi tanısı ile tedavi edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Literatüre bakıldığında Türkiye'deki vaka serilerinde sadece konjenital hipotiroidi sıklığına yer verilmiş olup; Andre ve arkadaşlarının Yeni Zelanda'da yaptığı 167 vakalı uzamış sarılık çalışmasında 4 hastada geçici TSH yüksekliği tespit edilmiş olup, uzamış sarılık etiyolojisinde yer verilmiştir (93).

Çalışmamızda, postnatal yaşları 15 günü geçtiği halde TSB düzeylerinin fototerapi eşiğini aşması nedeniyle fototerapi verilen 21 olgu mevcuttur.

Bebeklerden 8'inin yoğun fototerapi ihtiyacının olması, özellikle $TSB \geq 15 \text{ mg/dL}$ seyreden bebeklerde takibin önemini ortaya koymaktadır. AAP 2022 güncel rehberinde uzamış sarılıklı bebeklerde TSB düzeyi fototerapi sınırının 2 mg/dL üzerindeyse evde fototerapi verilmesi önerilmektedir (5). Ancak ülkemiz koşullarında özellikle $TSB \geq 15 \text{ mg/dL}$ seyreden vakalarda yoğun fototerapi ihtiyacının olması, bilirubin düzeyinin ne kadar yükseleceğinin öngörülememesi nedeniyle riskli bebeklerde yakın takip gerekmektedir.

Yenidoğan uzamış sarılığı nedeniyle polikliniğe başvuran bebeklerin başvuru postnatal yaşlarına bakıldığında $27,27 \pm 9,65$ gün olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalara bakıldığında ise ortalama başvuru yaşı 18-32 gün arasında değişmektedir (57, 63, 93, 95, 96, 98). Özellikle Türkiye'den yapılan çalışmalar dikkate alındığında ortalama tanı yaşı 18-20 gün arasında değişirken; kliniğimizde tanı yaşının daha yüksek olmasının birkaç nedeni olabilir. Kliniğimizde riski olmayan term bebekler ağırlıkta olmak üzere tüm yenidoğanlar postnatal ilk 10 gün yenidoğan polikliniğinde izlenmekte, sarılık-kilo-fizik muayene takibi yapılmaktadır. İzleminde patolojik bulgu saptanmayan yenidoğanlar postnatal 30.günde rutin poliklinik takibine girmektedirler. Retrospektif olarak bakıldığında postnatal 30. günde tetkik edilen olguların; %72'sinde anne sütü sarılığı (%62,5 anne sütü sarılığı sendromu, %9,5 yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi), %17,7'sinde hematolojik problemler, %5,2'sinde İYE, %0,9'unda sefal hematoma, %0,4'ünde kistik fibrozis, %0,4'ünde gastroenterolojik

hastalıklar (kolestaz) tespit edilmiştir. Postnatal 30. günde tetkik edilen bu hastaların beslenme öyküsü irdelendiğinde %84,1'inin anne sütü, %15,9'unun anne sütü+formüla ile beslendiği ve ortalama TSB düzeyinin $9,35 \pm 2,62$ mg/dL olduğu saptanmıştır. Bu durumun yerleşik klasik bilgi olan uzamış sarılıklı term bebeklerin postnatal 14. günde, preterm bebeklerin postnatal 21. günde tetkik edilmesi gerekliliğini tartışmaya açması mümkündür. Nitekim AAP 2022 rehberinde anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda 3. haftadan, formüla ile beslenen yenidoğanlarda ise 2. haftadan sonra ileri inceleme önerilmiştir (5). Ancak çalışmamızda olduğu gibi uzamış sarılık sırasında fototerapi tedavisi alması gereken riskli bebekler gözden kaçırılmamalıdır. Riskli bebeklerin takibi daha sık yapılmalı 30. gün poliklinik kontrolü beklenmeden 3. hafta sonunda bebekler kontrole çağrılmalıdır.

5.2 Uzamış Sarılıklı Bebeklerde Nörogelişimin Değerlendirilmesi

Çalışmanın bu kısmında yenidoğan döneminde uzamış sarılığı ve uzamış sarılık tanı anında $TSB \geq 15$ mg/dL olan süt ve oyun çocuklarının uzun dönem takiplerinde uzamış sarılığın nörogelişim üzerine etkisinin olup olmadığı prospektif olarak değerlendirilip tartışılmıştır.

Literatüre bakıldığında sarılığın nörogelişim üzerine etkisini inceleyen çalışmalar genellikle ağır ve çok ağır hiperbilirubinemili olgulardaki kernikterus üzerinedir. Kısıtlı sayıda çalışma ise bilirubine maruz kalma süresinin etkisi ve uzamış sarılıklı olguları incelemiştir (73).

Anne sütü sarılığında n rogeleimin incelendiği Grunebaum ve arkadaşlarının çalışmasında; TSB düzeyi ortalama $9,2 \pm 2,8$ mg/dL olan 46 infant ortalama yaşları $31.1 \pm 16,6$ ay iken Denver Gelişim testi ve nörolojik muayene ile değerlendirilmiştir. Vakaların tümünün nörolojik muayenesi normal olarak saptanmış, gelişim testinde 2 vakada gecikme görülmüş, vakaların birinde iletişim diğerinde ise ince motor alanında gelişimsel gerilik saptanmıştır (100). Bizim  alışmamızda uzamış sarılık tanısı anında $TSB \geq 15$ mg\dl olan 25 vaka mevcuttur. Vakaların başvuruda ortalama TSB düzeyi $17,84 \pm 4,24$ olarak saptanmıştır. Vakaların ortalama değerlendirme yaşları $34,52 \pm 8,8$ aydır. 25 vakadan 12' sinin (%48) en az bir alanda gelişimsel gecikmesi olduğu tespit edilmiştir. Vakalarımızın 9'unun (%36) uzamış sarılığının nedeni anne sütü sarılığı olarak saptanmıştır. 9 vakanın 5'inde (%55) EGE testiyle en az bir alanda (ince motor veya problem çözme) gelişimsel gecikme g r lm şt r. Anne sütü sarılığı olan 7 vakada BSID-III yapılmış olup, 2 hastada gelişimsel gecikme (bileşik skor 85 altında) saptanmıştır. Gelişimsel gecikme saptanan hastaların uzamış sarılık dışında gelişimi sekteye uğratacak kronik bir hastalığı mevcut değildir.

Çalışmamızda hematolojik durumlar nedeniyle uzamış sarılığı olan 7 hasta (%28) mevcuttur ve hastaların 5'inde EGE ile en az bir gelişimsel alanda gecikme saptanmıştır (%71,4). Hastaların 5'inde ABO uygunsuzluğu, 1'inde Rh uygunsuzluğu ve 1'inde de G6PD eksikliği tanısı mevcuttur. Hastaların yalnızca birinde ABO uygunsuzluğuna eşlik eden direkt coombs pozitifliği olup bu hastada gelişimsel alanda gecikme saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında bu durumla

ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Özmert ve arkadaşlarının 106 vakalılık serisinde indirekt hiperbilirubinemi (TSB $\geq$ 16,96 mg/dL) bebeklerin ileri dönem incelemesinde direkt coombsu pozitif olan vakaların IQ skorlarında izoimmünizasyon olmayan hastalara göre anlamlı düşüklük saptanmıştır (73). Öte yandan Newman ve arkadaşlarının toplum temelli prospektif kohort çalışmasında hiperbilirubinemi bebeklerde direkt coombs pozitifliği IQ skorlarını etkileyecek bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (101).

Çalışmamızda vaka grubunda İYE nedeniyle uzamış sarılığı olan 6 hastanın (%24) değerlendirmesi yapılmıştır. EGE ile değerlendirmede 1 hastada iletişim, problem çözme ve sosyal duygusal alanlarda gecikme görülmüştür. Ancak bu hasta dış merkezde Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı ile takip edilmektedir. Hastanın yenidoğan döneminde geçirdiği İYE tekrarlamamış, bu dönemdeki yatışı dışında hastane yatışı olmamıştır. Hastanın geçirmiş olduğu uzamış sarılığın nörogelişimindeki gecikmesine etkisinin kanıtlanabilmesi için daha geniş çaplı olgu kontrol çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda yer alan hastalardan biri konjenital toksoplazmozis ile takipli olup hem EGE hem de BSID-III testlerinden geçmiştir. Hastanın annesinin ilk trimesterde tanı ve tedavi alması nedeniyle yakın takibi yapılan ve uzamış sarılık kliniği de olan hastada literatürün aksine nörogelişim yönünden etkilenme saptanmamıştır (102).

Vaka grubundaki bir diğer hastamız fenilketonüri ile takipli olup EGE’de iletişim ve problem çözme, BSID-III’te ise dil alanında gelişimsel gecikmesi

saptamıştır. Fenilketonüride bilişsel etkilenim hastalığının en önemli bileşenlerinden olup, hastadaki gecikmenin uzamış sarılıktan ziyade öncelikle konjenital metabolik hastalığına bağlı olduğu düşünülmüştür (103).

Çalışmaya katılan vakalarımızdan biri gastroenteroloji bölümünde kolestaz ve bilier atrezi şüphesi ile takipli olup altta yatan neden bulunamayan ve 3 aydan uzun süre hiperbilirubinemisi devam eden erkek hasta olup hastada nörogelişimsel gecikme saptanmamıştır. Bu konuda literatürde sadece olgu sunumları olup mevcut tanımlanan olgular gelişimsel gecikmesi olan ve genetik tanıları konulmuş vakalardır (8, 104), bizim olgumuzun henüz genetik bir tanısı mevcut değildir.

Uzamış sarılıkla klinik bulgu verebilen ve yenidoğanın en sık endokrin problemi olan konjenital hipotiroidide nörogelişimsel gecikme görülmektedir (6). Ancak vaka grubumuzdaki 25 çocuk arasında konjenital hipotiroidi tanısı alan olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda EGE sonuçlarına göre ince-motor ve problem çözme alanlarında kalanların yüzdesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bayley testinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaması testin özelliğine göre sadece 42 ay altındaki çocuklara uygulanabilmesi nedeniyle örneklem grubunun küçüklüğüne bağlanmıştır. Uzamış sarılık vakalarında etiyolojisine göre gelişimsel sonuçlar yukarıda belirtildiği gibi değişmekle birlikte daha önce ülkemizde kronik hastalığı olan okul öncesi dönemdeki çocuklarda yapılmış bir çalışmada da benzer şekilde problem çözme ve ince motor alanlarda kalanların yüzdesi vaka grubundan daha

fazla bulunmuştur. Bu durum ailelerde sağlık sorunu ile özdeşleştirdikleri çocukları için öğrenme fırsatları veya deneyimlerin, kendilerinden veya tıbbi sorunlarından ötürü yeteri kadar sağlanamamasına bağlanmıştır (105).

Çalışmamızda yapılan çoklu analizde tüm örneklem için problem çözme veya ince motor alanlarında en az birinden kalan hastaların anne eğitim düzeyinin yaklaşık 10 kat düşük olduğu, gestasyon sayısının 1,9 kat, yoğun bakıma yatışın 4.2 kat, fototerapi almalarının 3.7 kat fazla olduğu bulunmuştur. Literatürde anne eğitim düzeyinin düşüklüğünün gelişimsel gecikmelerle ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Ülkemizde de yakın zamanda yapılan çalışmalarda anne eğitim düzeyinin gelişimsel gecikmelerle ilgili bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (105, 106). Çoklu analizde ayrıca gestasyon sayısının, fototerapi almanın ve yenidoğan yoğun bakım yatışının bağımsız risk faktörleri olması da tahmin edildiği gibi ve literatürle uyumlu olarak perinatal risk faktörleri ile ilişkili gelişimsel olumsuz sonuçları ortaya koymaktadır (107, 108).

Çalışmamızın bulguları gelişimsel izlem ve taramanın uzamış sarılık nedeniyle takip edilen çocuklarda önemini ortaya koymaktadır. Altta yatan patolojik neden saptanamayan, anne sütü sarılığı olarak takip edilen uzamış sarılıklı çocuklarda da gelişimsel gecikme görülebilmektedir. Gestasyon sayısı, fototerapi alma, yenidoğan yoğun bakım yatışı, anne eğitim düzeyi gibi bağımsız risk faktörleri de göz önüne alınarak uzamış sarılıklı çocuklarda gelişimsel izlem ve tarama önemle tavsiye edilmelidir.

6 SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 416 uzamış sarılıklı bebeğin 145'i kız (%34,9), 271'i erkekti (%65,1). Bebeklerin 342'si (%82,2) term, 74'ü (%17,8) geç pretermdi. Bebeklerin 123'ü (%29,6) NSVY ile 292'si (%70,2) C/S ile doğmuştu.
2. Prenatal riskler incelendiğinde annelerin % 17,3'ünde gebelikte hipotiroidi, % 10,3'ünde gestasyonel DM, % 8,7'sinde İYE, % 5,8'inde preeklampsi öyküsü mevcuttu.
3. Çalışmaya alınan 416 uzamış sarılıklı bebeğin tanı anında ortalama postnatal yaşları $27,27 \pm 9,65$ gün, ortalama fototerapi süresi $34,7 \pm 19,1$ saat olarak saptandı. Bebeklerin başvuru anında ortalama TSB düzeyi $11,08 \pm 3,83$ mg/dL olarak saptandı. Ulaştıkları maksimum TSB düzeyi $12,64 \pm 4,7$ mg/dL olarak bulundu.
4. Uzamış sarılık nedeniyle fototerapi alan 21 bebek mevcuttu, bu bebeklerin tanı anında ortalama postnatal yaşları $17,42 \pm 4,11$ gün, ortalama fototerapi süresi $55,57 \pm 21,2$ olarak saptandı. Bebeklerin başvuru anında ortalama TSB düzeyi $19,28 \pm 4,78$ mg/dL olarak saptandı. Ulaştıkları maksimum TSB düzeyi $20,8 \pm 4,31$ mg/dL olarak bulundu.
5. Çalışmaya alınan bebeklerin beslenme durumu incelendiğinde 326 bebeğin (%79,3) anne sütü ile 85 bebeğin (%20,7) anne sütü+formüle ile beslendiği saptandı.
6. Çalışmaya alınan bebeklerin uzamış sarılık nedenleri incelendiğinde; %50,5 bebekte anne sütü sarılığı sendromu, %20,7'sinde hematolojik

hastalıklar, %13'ünde yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi, %9,1'inde İYE, %3,6'sında konjenital hipotiroidi, %1'inde sefal hematoma, %2,1'inde diğer nedenler (sepsis, gastroenterolojik hastalıklar, kistik fibrozis, fenilketonüri, konjenital toksoplazmozis) saptandı.

7. Uzun sarılığa neden olan hematolojik durumlar incelendiğinde; %56,6'sının ABO uyumsuzluğu, %22,6'sının Rh uyumsuzluğu, %7,6'sının G6PD eksikliği, %3,8'inin hem ABO hem Rh uyumsuzluğu taşıyan bebeklerin olduğu, %2,8'inin polisitemi, %2,8'inin hemolitik anemi, %1,9'unun subgrup uyumsuzluğu ve %1,9'unun fetomaternal kanamaya ikincil anemisi olduğu saptandı.
8. Uzun sarılık nedenlerinin total bilirubin düzeyine göre karşılaştırılması arasında anlamlı farklılık bulundu. TSB 5-10 mg/dL arasında olanlarda etiyolojik neden olarak en fazla anne sütü sarılığı sendromu saptandı. TSB 11-15 mg/dL arasında olanlarda en fazla hematolojik hastalıklar ve yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi saptandı. TSB 15 mg/dL üzerinde olanlarda etiyolojik neden olarak en fazla İYE, hipotiroidi ve diğer nedenler bulundu ($p<0,05$).
9. Anne sütü sarılığı ve diğer uzun sarılık nedenleri karşılaştırıldığında; diğer uzun sarılık nedenlerinde erkek cinsiyet ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer uzun sarılık nedenlerinde hastaların başvuru anındaki TSB düzeyi ve ulaştıkları maksimum TSB düzeyleri anne sütü sarılığına göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Hastaların uzun sarılık tanı

anındaki postnatal yaşları diğer uzamış sarılık nedenlerinde, anne sütü sarılığına göre anlamlı şekilde daha küçük bulundu ($p<0,05$).

10. Uzamış sarılık nedenlerinin sarılık süresine göre karşılaştırılması arasında anlamlı farklılık bulundu. Sarılığı 1 aydan kısa süren bebeklerde oransal olarak en fazla İYE ve yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi tespit edildi. Sarılığı 1-2 ay arasında süren bebeklerde oransal olarak en fazla anne sütü sarılığı ve konjenital hipotiroidi tespit edildi ($p<0,05$).
11. Çalışmanın olgu-kontrol bölümünde uzamış sarılık tanısı anında TSB düzeyi ≥ 15 mg/dL olan 12-48 ay arası 25 vaka ile yaş ve cins açısından eşleştirilmiş 25 kontrol EGE ve BSID-III gelişim testleri ile karşılaştırıldı. Vaka ve kontrol grupları arasında anne yaşı, cinsiyet, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, çoğul gebelik durumu, anne eğitim düzeyi, akrabalık durumu ve yenidoğan döneminde beslenme durumu açısından istatistiksel fark gözlenmedi.
12. Uzamış sarılık tanısı anında TSB düzeyi ≥ 15 mg/dL olan ve olgu kontrol çalışmasına alınan bebekler etiyolojik açıdan incelendiğinde %28’inde anne sütü sarılığı sendromu, %28’inde hematolojik hastalıklar, %24’ünde İYE, %8’inde yetersiz kalori alımına ikincil hiperbilirubinemi, %4’ünde gastroenterolojik hastalıklar, %4’ünde fenilketonüri, %4’ünde konjenital toksoplazmozis saptandı.
13. 25 vakadan 12’ sinin (%48) en az bir alanda gelişimsel gecikmesi olduğu tespit edildi.

14. Vaka grubunda EGE ince-motor ve problem çözme alanlarında kalanların yüzdesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).
15. EGE ince-motor alanında kalan vakaların anne eğitim düzeyinin yaklaşık 10,7 kat düşük olduğu, gestasyon sayısının 9,2 kat, parite sayısının 14,6 kat fazla olduğu bulundu ($p<0,05$).
16. EGE problem çözme alanında kalan vakaların anne eğitim düzeyinin yaklaşık 16,1 kat düşük olduğu, yoğun bakıma yatışın 5 kat, fototerapi almalarının 3,5 kat fazla olduğu bulundu ($p<0,05$).
17. EGE problem çözme veya ince motor sonuç değerlerinde en az birinden kalan vakaların anne eğitim düzeyinin yaklaşık 10 kat düşük olduğu, gestasyon sayısının 1,9 kat, yoğun bakıma yatışın 4,2 kat, fototerapi almalarının 3,7 kat fazla olduğu bulundu ($p<0,05$).
18. 42 ayın altındaki 18 vaka ve 19 kontrol grubuna BSID-III uygulandı. BSID-III testinde vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

7 KAYNAKLAR

1. Çoban A. KTM, Gürsoy T. Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2022 Güncellemesi. 2022:7.
2. Soorani-Lunsing I, Woltil HA, Hadders-Algra M. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain? *Pediatr Res.* 2001;50(6):701-5.
3. Erdevi O, Okulu E, Olukman O, Ulubas D, Buyukkale G, Narter F, et al. The Turkish Neonatal Jaundice Online Registry: A national root cause analysis. *PLoS One.* 2018;13(2):e0193108.
4. Unal S. AA, Ergenekon E., Koç E., Atalay Y. PROLONGED JAUNDICE IN NEWBORNS: WHAT IS IT ACTUALLY DUE TO? *Gazi Medical Journal.* 2003;14:147-51.
5. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics.* 2022;150(3).
6. Guerri G, Bressan S, Sartori M, Costantini A, Benedetti S, Agostini F, et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Biomed.* 2019;90(10-s):83-6.
7. Çelikel E, Tezer H, Kanik-Yukse S, Gülhan B, Ozkaya-Parlakay A, Yaralı N. Evaluation of 98 immunocompetent children with cytomegalovirus infection: importance of neurodevelopmental follow-up. *Eur J Pediatr.* 2015;174(8):1101-7.
8. Abuduxikuer K, Feng JY, Lu Y, Xie XB, Chen L, Wang JS. Novel methionyl-tRNA synthetase gene variants/phenotypes in interstitial lung and liver disease: A case report and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2018;24(36):4208-16.
9. Hansen TWH BD. Care of the Jaundiced Neonate. In: Stevenson DK MM, Watchko JF, editor. *Care of Jaundiced Neonate.* New York: McGraw-Hill; 2012. p. 65-95.
10. Joseph A, Samant H. Jaundice. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
11. Calado CS, Pereira AG, Santos VN, Castro MJ, Maio JF. What brings newborns to the emergency department?: a 1-year study. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25(4):244-8.
12. Schwartz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emerg Care.* 2011;27(9):884-9.
13. Sustainable Development Goals [Available from: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/>.
14. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet.* 2014;384(9938):189-205.

15. Olusanya BO, Teeple S, Kassebaum NJ. The Contribution of Neonatal Jaundice to Global Child Mortality: Findings From the GBD 2016 Study. *Pediatrics*. 2018;141(2).
16. MacDonald MG SM. Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn. Seventh ed: Lippincott williams & wilkins; 2015.
17. Richard J. Martin AA, Fanaroff, Michele C. Walsh. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Eleventh Edition ed: Elsevier; 2020.
18. Stocker R, Glazer AN, Ames BN. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(16):5918-22.
19. Hendrik J. Vreman RJW, and, David K. Stevenson MJM, John Watcko. Carbon Monoxide in Breath, Blood, and Other Tissues. In: Penney DG, editor. *Carbon Monoxide Toxicity*: CRC Press; 2000. p. 22-47.
20. Maisels MJ, Pathak A, Nelson NM, Nathan DG, Smith CA. Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. *J Clin Invest*. 1971;50(1):1-8.
21. Itoh S, Okada H, Koyano K, Nakamura S, Konishi Y, Iwase T, et al. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. *Front Pediatr*. 2022;10:1002408.
22. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics*. 2006;117(2):474-85.
23. McDonagh AF. Controversies in bilirubin biochemistry and their clinical relevance. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(3):141-7.
24. Arias IM, Johnson L, Wolfson S. Biliary excretion of injected conjugated and unconjugated bilirubin by normal and Gunn rats. *Am J Physiol*. 1961;200:1091-4.
25. Smits-Wintjens VE, Rath ME, Lindenburg IT, Oepkes D, van Zwet EW, Walther FJ, et al. Cholestasis in neonates with red cell alloimmune hemolytic disease: incidence, risk factors and outcome. *Neonatology*. 2012;101(4):306-10.
26. Alonso EM, Whittington PF, Whittington SH, Rivard WA, Given G. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. *J Pediatr*. 1991;118(3):425-30.
27. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*. 2001;344(8):581-90.
28. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *Am J Dis Child*. 1988;142(10):1065-9.
29. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Ikegami T, Hashimoto M, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int*. 1998;46(1):21-6.

30. Long J, Zhang S, Fang X, Luo Y, Liu J. Neonatal hyperbilirubinemia and Gly71Arg mutation of UGT1A1 gene: a Chinese case-control study followed by systematic review of existing evidence. *Acta Paediatr.* 2011;100(7):966-71.
31. Peevy KJ, Landaw SA, Gross SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics.* 1980;66(3):417-9.
32. Sirota L, Ferrera M, Lerer N, Dulitzky F. Beta glucuronidase and hyperbilirubinaemia in breast fed infants of diabetic mothers. *Arch Dis Child.* 1992;67(1):120-1.
33. Jährig D, Jährig K, Stiete S, Beyersdorff E, Poser H, Hopp H. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;360:101-7.
34. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, Singer DB, Sehgal P, Oh W, et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest.* 1981;67(3):637-42.
35. Newman TB, Escobar GJ. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Ambul Pediatr.* 2001;1(2):126.
36. Valaes TN, Harvey-Wilkes K. Pharmacologic approaches to the prevention and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol.* 1990;17(2):245-73.
37. Reinisch JM, Sanders SA, Mortensen EL, Rubin DB. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *Jama.* 1995;274(19):1518-25.
38. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Difference in TcB readings between full term newborn infants born vaginally and by cesarean section. *Acta Paediatr Scand.* 1989;78(6):824-8.
39. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(11):1140-7.
40. Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics.* 2008;121(1):e170-9.
41. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child.* 2005;90(4):415-21.
42. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics.* 1998;101(6):995-8.
43. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res.* 2004;56(5):682-9.
44. Benaron DA, Bowen FW. Variation of initial serum bilirubin rise in newborn infants with type of illness. *Lancet.* 1991;338(8759):78-81.

45. Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD, Rice-Evans CA. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett.* 1994;349(2):197-200.
46. Hegyi T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol.* 1994;14(4):296-300.
47. Moore LG, Newberry MA, Freeby GM, Crnic LS. Increased incidence of neonatal hyperbilirubinemia at 3,100 m in Colorado. *Am J Dis Child.* 1984;138(2):157-61.
48. Leibson C, Brown M, Thibodeau S, Stevenson D, Vreman H, Cohen R, et al. Neonatal hyperbilirubinemia at high altitude. *Am J Dis Child.* 1989;143(8):983-7.
49. Freeman J, Lesko SM, Mitchell AA, Epstein MF, Shapiro S. Hyperbilirubinemia following exposure to pancuronium bromide in newborns. *Dev Pharmacol Ther.* 1990;14(4):209-15.
50. Lambert GH, Muraskas J, Anderson CL, Myers TF. Direct hyperbilirubinemia associated with chloral hydrate administration in the newborn. *Pediatrics.* 1990;86(2):277-81.
51. Maisels MJ. What's in a name? Physiologic and pathologic jaundice: the conundrum of defining normal bilirubin levels in the newborn. *Pediatrics.* 2006;118(2):805-7.
52. Flaherman VJ, Maisels MJ. ABM Clinical Protocol #22: Guidelines for Management of Jaundice in the Breastfeeding Infant 35 Weeks or More of Gestation-Revised 2017. *Breastfeed Med.* 2017;12(5):250-7.
53. Practice Bulletin No. 181 Summary: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):481-3.
54. Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol.* 2008;28(6):389-97.
55. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics.* 2014;134(2):e340-5.
56. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):154-68.
57. Tuygun N TÜ, Şıklar Z, Erdeve E, Tanyer G. Yenidoğan uzamış sarılıklarının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı. *Türk Pediatri Arşivi.* 2002;37(3).
58. Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr.* 2000;89(6):694-7.

59. Chen YJ, Yeh TF, Chen CM. Effect of breast-feeding frequency on hyperbilirubinemia in breast-fed term neonate. *Pediatr Int.* 2015;57(6):1121-5.
60. Kliegman M. GS, Blum N., Shah S., Tasker R., Wilson K., Bherman R. *Nelson Textbook of Pediatrics* 21st ed: Elsevier; 2020.
61. Kaplan M, Hammerman C, Renbaum P, Klein G, Levy-Lahad E. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinaemia in ABO-incompatible neonates. *Lancet.* 2000;356(9230):652-3.
62. Iolascon A, Miraglia del Giudice E, Perrotta S, Allosio N, Morlé L, Delaunay J. Hereditary spherocytosis: from clinical to molecular defects. *Haematologica.* 1998;83(3):240-57.
63. Çetinkaya M. ÖH, Köksal N. , Akacı O. Uzamış Sarılıklı Bebeklerde Etyolojik Dağılım. *Güncel Pediatri.* 2008;6(1):99-103.
64. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res.* 2016;79(3):378-86.
65. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics.* 2002;109(5):846-51.
66. Ng SH, Rawstron JR. Urinary tract infections presenting with jaundice. *Arch Dis Child.* 1971;46(246):173-6.
67. Kurtoğlu S. ÖA, Tekin N., Şıklar Z., Gülcan H., Kara C., Taştekin A., Demir K., Evliyaoğlu O., Koç E. Gebelikte Tiroid Hastalıklarının Yenidoğana Etkileri ve Tsh Yüksekliği Olan Bebeğe Yaklaşım. 2019.
68. Tiker F, Gurakan B, Tarcan A, Kinik S. Congenital hypothyroidism and early severe hyperbilirubinemia. *Clin Pediatr (Phila).* 2003;42(4):365-6.
69. Harb R, Thomas DW. Conjugated hyperbilirubinemia: screening and treatment in older infants and children. *Pediatr Rev.* 2007;28(3):83-91.
70. Brites D. Bilirubin injury to neurons and glial cells: new players, novel targets, and newer insights. *Semin Perinatol.* 2011;35(3):114-20.
71. Brites D, Fernandes A. Bilirubin-induced neural impairment: a special focus on myelination, age-related windows of susceptibility and associated co-morbidities. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(1):14-9.
72. Bortolussi G, Baj G, Vodret S, Viviani G, Bittolo T, Muro AF. Age-dependent pattern of cerebellar susceptibility to bilirubin neurotoxicity in vivo in mice. *Dis Model Mech.* 2014;7(9):1057-68.
73. Ozmert E, Erdem G, Topçu M, Yurdakök M, Tekinalp G, Genç D, et al. Long-term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. *Acta Paediatr.* 1996;85(12):1440-4.
74. Hansen TW. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics.* 2000;106(2):E15.
75. Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev.* 2017;13(3):199-209.
76. Jangaard KA, Fell DB, Dodds L, Allen AC. Outcomes in a population of healthy term and near-term infants with serum bilirubin levels of

>or=325 micromol/L (>or=19 mg/dL) who were born in Nova Scotia, Canada, between 1994 and 2000. *Pediatrics*. 2008;122(1):119-24.

77. Lunsing RJ. Subtle bilirubin-induced neurodevelopmental dysfunction (BIND) in the term and late preterm infant: does it exist? *Semin Perinatol*. 2014;38(7):465-71.

78. Lunsing RJ, Pardoen WF, Hadders-Algra M. Neurodevelopment after moderate hyperbilirubinemia at term. *Pediatr Res*. 2013;73(5):655-60.

79. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol*. 2005;25(1):54-9.

80. Heimler R, Sasidharan P. Neurodevelopmental and audiological outcome of healthy term newborns with moderately severe non-haemolytic hyperbilirubinemia. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(10):588-91.

81. Wusthoff CJ, Loe IM. Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(1):52-7.

82. Fallah R, Karimi M, Bafrooe HB. Does moderate unconjugated hyperbilirubinemia in healthy term neonates play a role on their neurodevelopmental status at the age of 18 months? *J Med Liban*. 2013;61(3):170-4.

83. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, Jepsen M, Ebbesen F. Follow-up of neonates with total serum bilirubin levels ≥ 25 mg/dL: a Danish population-based study. *Pediatrics*. 2012;130(1):61-6.

84. Wolf MJ, Wolf B, Beunen G, Casaer P. Neurodevelopmental outcome at 1 year in Zimbabwean neonates with extreme hyperbilirubinaemia. *Eur J Pediatr*. 1999;158(2):111-4.

85. Maimburg RD, Bech BH, Vaeth M, Møller-Madsen B, Olsen J. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics*. 2010;126(5):872-8.

86. Perk Y. AB, Çetinkaya M. Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi 2021 Güncellemesi. 2021.

87. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):17-28, vii.

88. Satar M. AAE, Çelik İ. Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi. 2018.

89. T. ÇY. Gelişimsel tarama ve izlem araçları. Türkiye Klinikleri. 2023:57-60.

90. Balasundaram P, Avulakunta ID. Bayley Scales Of Infant and Toddler Development. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

91. Kapci EG, Kucuker S, Uslu RI. How Applicable Are Ages and Stages Questionnaires for Use With Turkish Children? *Topics in Early Childhood Special Education*. 2010;30(3):176-88.

92. Agrawal V, Goyal A., Sharma J., Yadav M. Different causes of prolonged unconjugated Jaundice in the newborns. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2017;4:984-8.
93. Andre M, Day AS. Causes of prolonged jaundice in infancy: 3-year experience in a tertiary paediatric centre. *N Z Med J*. 2016;129(1429):14-21.
94. Banakar MK, Subbarayan A. A study of prolonged jaundice screen in healthy term babies. *Indian J Clin Biochem*. 2008;23(3):286-9.
95. Kazem Sabzehei M, Basiri B, Gohari Z, Bazmamoun H. Etiologies of Prolonged Unconjugated Hyperbilirubinemia in Neonates Admitted to Neonatal Wards. *Iranian Journal of Neonatology IJN*. 2015;6(4):37-42.
96. Gundur NM, Kumar P, Sundaram V, Thapa BR, Narang A. Natural history and predictive risk factors of prolonged unconjugated jaundice in the newborn. *Pediatr Int*. 2010;52(5):769-72.
97. Enstitüsü HÜNE. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2019.
98. Bilgin B. GD, Ünal S. Uzamış Sarılıklı Bebeklerin Etiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2018;3:200-4.
99. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022;43(5):763-93.
100. Grunebaum E, Amir J, Merlob P, Mimouni M, Varsano I. Breast mild jaundice: natural history, familial incidence and late neurodevelopmental outcome of the infant. *Eur J Pediatr*. 1991;150(4):267-70.
101. Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics*. 1993;92(5):651-7.
102. Khan K, Khan W. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. *Parasitol Int*. 2018;67(6):715-21.
103. Ashe K, Kelso W, Farrand S, Panetta J, Fazio T, De Jong G, et al. Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments. *Front Psychiatry*. 2019;10:561.
104. Hong KT, Lim BC, Moon JS, Ko JS. MPV17-related Hepatocerebral Mitochondrial DNA Depletion Syndrome. *Korean J Gastroenterol*. 2021;77(5):248-52.
105. Çelen Yoldaş T, Özdel S, Karakaya J, Bülbül M. Developmental and Behavioral Problems of Preschool-Age Children with Chronic Rheumatic Diseases. *J Dev Behav Pediatr*. 2022;43(3):e162-e9.
106. Demirci A, Kartal M. Sociocultural risk factors for developmental delay in children aged 3-60 months: a nested case-control study. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):691-7.
107. ÇELEN YOLDAŞ T. ÖEN. Gelişim Açısından Riskli Bebek İzlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2016;37:241-62.
108. Çelik P. ÜKZ. Bebeklerde Gelişimi Olumsuz Etkileyen Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri*. 2023;5-10.

8 ÖZET

Uzamış Sarılıkla İzlenen Yenidoğanların Etiyolojik ve Nörogelişimsel Değerlendirilmesi

Sarılık, yenidoğan döneminde acile başvuru ve yatış nedenleri arasında en sık görülen klinik bulgudur. Term yenidoğanların %60'ında ve pretermilerin %80'inde hayatın ilk haftasında görülür. Uzamış sarılık; sarılığın term bebeklerde iki, preterm bebeklerde üç haftadan uzun süre devam etmesi olarak kabul edilir. Uzamış sarılığın toplumdaki genel sıklığı ve bebeklerin nörogelişimi üzerine etkisi üzerine yeterli veri yoktur.

Çalışmamızda uzamış sarılıkla takip ettiğimiz bebeklerin retrospektif olarak etiyolojik ve demografik değerlendirmesinin bütüncül bir şekilde yapılması, uzamış sarılık tanı anında total serum bilirubin (TSB) düzeyi ≥ 15 mg/dL olan 12-48 ay arasındaki olguların prospektif olarak nörogelişimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 2018-2022 yılları arasındaki beş yıllık süreçte uzamış sarılık ile takip edilmiş geç preterm ve term 416 bebek dahil edilmiştir. Bebeklerin uzamış sarılığa yönelik ayrıntılı demografik ve etiyolojik özellikleri taranmış olup, TSB düzeyi uzamış sarılık tanı anında ≥ 15 mg/dL olan 25 vakaya ve kontrol grubuna Erken Gelişim Evreleri (EGE) Envanteri ve Bayley Bebekler ve Çocuklar İçin Gelişim Değerlendirme Ölçeği (BSID) uygulanmıştır.

Uzamış sarılığı olan 416 bebeğin etiyolojik incelemesinde bebeklerin %63,5'inde anne sütü sarılığı, %20,7'sinde hematolojik nedenler, %9,1'inde idrar

yolu enfeksiyonu, %3,6'sında konjenital hipotiroidi, %3,1'inde diğer nedenler saptanmıştır.

Uzamış sarılık tanı anında TSB düzeyi ≥ 15 mg/dL olan 25 olgunun kontrol grubuyla nörogelişim açısından karşılaştırması yapılmıştır. Uzamış sarılık grubundaki 25 vakadan 12'sinin (%48) en az bir alanda gelişimsel gecikmesi olduğu tespit edilmiştir. Vaka grubunda EGE ince-motor ve problem çözme alanlarında kalanların yüzdesi kontrole grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda tüm örneklem için problem çözme veya ince motor alanlarında en az birinden kalan hastaların gestasyon sayısının 1,9 kat, yoğun bakıma yatışın 4,2 kat, fototerapi almalarının 3,7 kat fazla olduğu bulunmuştur. BSID testinde vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın bulguları gelişimsel izlem ve taramanın uzamış sarılık nedeniyle takip edilen çocuklarda önemini ortaya koymaktadır. Altta yatan patolojik neden saptanamayan, anne sütü sarılığı olarak takip edilen uzamış sarılıklı çocuklarda da gelişimsel gecikme görülebilmektedir. Gestasyon sayısı, fototerapi alma, yenidoğan yoğun bakım yatışı, anne eğitim düzeyi gibi bağımsız risk faktörleri de göz önüne alınarak uzamış sarılıklı çocuklarda gelişimsel izlem ve tarama önemle tavsiye edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, Uzamış Sarılık, Nörogelişim, Gelişimsel Gecikme

9 SUMMARY

Etiological and Neurodevelopmental Evaluation of Newborns with Prolonged Jaundice

Jaundice is the most common clinical finding among the reasons for admission to the emergency room and hospitalization in the neonatal period. It occurs in 60% of term newborns and 80% of preterms in the first week of life.

Prolonged jaundice is considered as the persistence of jaundice for more than two weeks in term infants and more than three weeks in preterm infants. The general prevalence of prolonged jaundice in the population and its effect on the neurodevelopment of infants are unknown.

In our study, it was aimed to retrospectively evaluate the etiological and demographic evaluation of infants followed up with prolonged jaundice in a holistic manner and to prospectively evaluate the neurodevelopment of cases between 12 and 48 months of age, whose total serum bilirubin (TSB) level was ≥ 15 mg/dL at the time of diagnosis of prolonged jaundice.

Our study included 416 late preterm and term infants who were followed up with prolonged jaundice during the five-year period between 2018 and 2022. Detailed demographic and etiological characteristics of infants for prolonged jaundice were screened, and the Early Developmental Stages (EGE) Inventory and Bayley Developmental Assessment Scale for Infants and Children (BSID) were administered to 25 cases with TSB levels ≥ 15 mg/dL at the time of diagnosis of prolonged jaundice and the control group.

In the etiological examination of 416 infants with prolonged jaundice, 63.5% of infants had breast milk jaundice, 20.7% had hematological causes, 9.1% had urinary tract infection, 3.6% had congenital hypothyroidism, 3.1% other causes were identified.

Neurodevelopment of 25 patients with TSB level ≥ 15 mg/dL at the time of diagnosis of prolonged jaundice was compared with the control group. It was determined that 12 out of 25 cases (48%) had developmental delay in at least one area. The percentage of those who remained in the EGE fine-motor and problem solving areas in the case group was found to be statistically significantly higher than the control group. In our study, for the whole sample, it was found that the gestational age of patients who failed in at least one of the problem solving or fine motor areas was 1.9 times, hospitalization in the intensive care unit 4.2 times, and phototherapy 3.7 times higher. There was no statistically significant difference between the case and control groups in the BSID test.

The findings of our study reveal the importance of developmental follow-up and screening in children followed for prolonged jaundice. Developmental delay can also be seen in children with prolonged jaundice, who are followed up as breast milk jaundice, without an underlying pathological cause. Developmental follow-up and screening should be strongly recommended in children with prolonged jaundice, considering independent risk factors such as the number of gestations, receiving phototherapy, hospitalization in neonatal intensive care unit and maternal education level.

Keywords: Newborn, Prolonged jaundice, Neurodevelopment,
Developmental Delay



10 EKLER

10.1 EK 1 ETİK KURUL FORMU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Uzamış Sarılıkla İzlenen Yenidoğanların Etiyolojik ve Nörogelişimsel Değerlendirilmesi							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Esin KOÇ							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları Diğer: Retrospektif tarama sonucu araştırma kriterlerine uyan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun ayrıntılı nörolojik muayene ve Bayley Bebek ve Küçük Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği, Erken Gelişim Evreleri Envanteri-EGE, Erken Gelişim Evreleri Sosyal-Duyusal Gelişim Envanteri- EGE-SD tarama envanterleriyle değerlendirilmesi - Uzmanlık tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	16.02.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	16.02.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒							
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU DİĞER	☐ ☐							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 196 Toplantı tarihi: 06.03.2023								
	Uzamış Sarılıkla İzlenen Yenidoğanların Etiyolojik ve Nörogelişimsel Değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım		İmza	
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒			Katılmadı	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				

Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ. Bil Univ Ankara Egt Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av. İlknur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1. Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ. Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş. Gn. Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

10.2 EK 2 OLGU RAPOR FORMU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ YENİDOĞAN BİLİM DALINDA TAKİP EDİLEN UZAMIŞ SARILIK OLGULARI

1-HASTA KODU:

2-CİNSİYET: KIZ: ERKEK:

3-GESTASYON YAŞI: TERM (≥ 37 HF) GEÇ PM(34-36+6HF) PM(<34 HF)

4-ANNE YAŞI:

5-ANNE EĞİTİM DÜZEYİ: İLKÖĞRETİM: LİSE: ÜNİVERSİTE:

6-GESTASYON:

7-PARİTE:

8-DOĞUM AĞIRLIĞI (%): <2500 GR 2500-4000 GR >4000 GR

AGA:

SGA:

LGA :

9-DOĞUM ŞEKLİ:

NSVY:

C/S:

10-ENDİKASYONU: TIBBİ NEDENLER MÜKERRER ELEKTİF

11-ÇOĞUL GEBELİK: TEK: İKİZ: ÜÇÜZ: ≥ 4 :

12-ÇOĞUL GEBELİKSE:

MONOKORYONİK: DİKORYONİK: MONOZİGOTİK: DİZİGOTİK:

13-ANESTEZİ:

GENEL: EPİDURAL: SPİNAL: KOMBİNE: DİĞER: (.....)

14-MÜDAHALE:

YOK: VAKUM: FORSEPS:

15-GELİŞ ŞEKLİ

BAŞ: YAN: MAKAT: AYAK: YÜZ: DİĞER:

16-RESÜSİTASYON: EVET: HAYIR:

O2: POZİTİF BASINÇLI VENTİLASYON: ENTÜBASYON:

KARDİYAK MASAJ: İLAÇ: SÜRFİKTAN: DOĞUM SALONU CPAP:

17-APGAR:

1.DAKİKA: 5.DAKİKA:.....

18-ANNE KAN GRUBU: BEBEK KAN GRUBU:

19-DİREKT COOMBS:

POZİTİF: 1+ 2+ 3+

NEGATİF:

20-AKRABALIK: VAR: YOK:

21-PRENATAL RİSKLER: VAR: YOK:
GESTASYONEL DM: DM: PREEKLAMPSİ: EKLAMPSİ:
HİPERTANSİYON: FETAL DİSTRES: KANAMA: SİGARA:
ALKOL: İLAÇ: OLİGOHİDROAMNİYUZ: POLİHİDROAMNİYUZ:
ANEMİ: TROMBOFİLİ: ENFEKSİYON: (.....) ANTİBİYOTİK:
EMR: (.....SAAT) İDRAR YOLU ENFEKSİYONU: TİROİD HASTALIĞI: (.....)
DİĞER: (.....)
22-ANNEDE HBS(+)'LİĞİ: EVET: HAYIR:
23-İNFERTİLİTE TEDAVİSİ: EVET: HAYIR:
OVULASYON İNDÜKSİYONU: IVF: IUI(AŞILAMA):
24- UZAMIŞ SARILIK TANI ANINDA POSTNATAL YAŞ:
25-YENİDOĞAN YOĞUN BAKIMDA YATIŞ: EVET: HAYIR:
26-YATIŞ SÜRESİ (GÜN SAYISI) :
27-YATIŞ NEDENİ: SARILIK: DİĞER: (.....)
28-FOTOTERAPİ: EVET: HAYIR:
TEKLİ: ÇİFTLİ:
29-FOTOTERAPİ SÜRESİ(SAAT):
30-FOTOTERAPİ SAYISI: 1 KEZ: 2 KEZ: 3 KEZ: DİĞER: (.....)
31-FOTOTERAPİ VERİLEN SERUM TOTAL BİLİRUBİN DEĞERİ/MEVCUT GESTASYON YAŞINA GÖRE
FOTOTERAPİ SINIRI):/.....
32-IVIG: EVET: HAYIR:
33-IVIG VERİLEN SERUM TOTAL BİLİRUBİN DEĞERİ/ MEVCUT GESTASYON YAŞINA GÖRE FOTOTERAPİ
SINIRI):/.....
34-EXCHANGE TRANSFÜZYON: EVET: HAYIR:
35-EXCHANGE TRANSFÜZYON YAPILAN SERUM TOTAL BİLİRUBİN DEĞERİ/MEVCUT GESTASYON YAŞINA
GÖRE FOTOTERAPİ SINIRI):/.....
36-FENOBARBİTAL KULLANIMI: EVET: HAYIR:
37-SEFAL HEMATOM: VAR: YOK:
38-BESLENME ÖYKÜSÜ:
ANNE SÜTÜ:
FORMULA:
ANNE SÜTÜ+ FORMULA:
TPN:
ANNE SÜTÜ GÜÇLENDİRİCİ:
39-DOĞUM KİLOSUNA GÖRE KİLO KAYBI YÜZDESİ:
GÜNLÜK KİLO ALIM:
40-İLAÇ KULLANIMI: EVET: HAYIR: (KULLANILAN İLAÇLAR:.....)
41-AKOLİK GAİTA: EVET: HAYIR:
42-KOYU RENK İDRAR YAPMA: EVET: HAYIR:

TETKİKLER:

43-BAŞVURUDA T.BİL (MG/DL):

44-MAKSİMUM T. BİL (MG/DL):

45-BAŞVURUDA HB (G/DL):

46-BAŞVURUDA HCT (%):

47-BAŞVURUDA RTC(%):

48-PERİFERİK YAYMA: HEMOLİZ BULGULARI:

49-CRP VE DİĞER AKUT FAZ REAKTANLARI: DÜŞÜK: YÜKSEK:

50-G6PD EKSİKLİĞİ: VAR: YOK: DÜZEY:

51-TSH/ST4 ANORMALLİĞİ: VAR: YOK:

52-TAM İDRAR TETKİKİNDE ÖZELLİK: VAR: YOK:

53- İDRAR KÜLTÜRÜ: ÜREME VAR: ÜREME YOK:

54- İDRARDA REDÜKTAN MADDE: POZİTİF: NEGATİF: ESER: KONTROL:

55-BATIN-HEPATOBLİER ULTRASON: NORMAL: ANORMAL: (BULGU:.....)

56-TRANSFONTANEL ULTRASON: NORMAL: ANORMAL: (BULGU:.....)

57-TORCH SEROLOJİSİ: NORMAL: ANORMAL : (BULGU:.....)

58-AST, ALT, GGT DEĞERLERİNDE BOZUKLUK: VAR: YOK: (BULGU:.....)

59-İDRAR ORGANİK ASİT TESTLERİNDE BOZUKLUK: VAR: YOK: (BULGU:.....)

60-METABOLİK TARAMA TESTİNDE BOZUKLUK (KURU KAN, AÇILKARNİTİN PROFİLİ, AMİNOASİTLER):

VAR: YOK: (BULGU:.....)

61-TANI:

YETERSİZ KALORİ ALIMI

AS SARILIĞI:

İYE:

SEPSİS:

HİPOTİROİDİ:

GALAKTOZEMİ:

HEMATOLOJİK : (.....)

DİĞER HASTALIKLAR:

62-SARILIK SÜRESİ: 1 AY 1-2 AY 2-3 AY ≥3 AY

11 ÖZGEÇMİŞ

Adı: Sezin

Soyadı: Helvacıoğlu Ayyıldız

Eğitimi:

2018-2023 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

2017-2017 Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2009-2016 Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi

2005-2009 Ankara Gazi Anadolu Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Toplantılar ve Kurslar:

- Emzirme Danışmanlığı Eğitimi, Haziran 2019/Ankara
- Başkent Üniversitesi 5. Bahar Pediatri Günleri, Mart 2020/Adana
- 65. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, Kasım 2021/Antalya
- Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu, Aralık 2021/Ankara
- Neonatal Resüsitasyon Programı, Ağustos 2022/Ankara
- 30. Ulusal Neonatoloji Kongresi, Nisan 2023/Antalya