

Uzamış Sarılıklı Bebeklerin Etiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Etiologic, Clinical and Laboratory Findings in Infants with Prolonged Jaundice

Betül SİYAH BİLGİN, Deniz GÖNÜLAL, Sevim ÜNAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Doğumdan sonra term bebekte yaşamın 14. gününde ve preterm bebekte 21. gününde sarılığın devam etmesi uzamış sarılık olarak tanımlanır. Çalışma hastanemiz yenidoğan polikliniğinde izlenen uzamış sarılıklı bebeklerin etiyolojilerini belirlemek, klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya hastanemiz yenidoğan polikliniğinde uzamış sarılık tanısı ile izlenen 100 hasta alındı. Bebeklerin prenatal, natal ve postnatal özellikleri kayıt edildi. Ayrıntılı öykü, fizik bakı ve laboratuvar tetkikleri değerlendirildi. Total bilirubin düzeyleri 10 mg/dL altına indikten sonra bebekler izlemden çıkarıldı.

Bulgular: Ortalama doğum ağırlıkları 3150±415 g (2200-4100 g), gestasyonel yaşları 38±1.4 hafta (35-41 hafta), tanı sırasında total bilirubin düzeyleri 15±2 mg/dL, izlemden çıkma zamanları ortanca 41 gün (20-70 gün) bulundu. Bebeklerin %39'u term, %49'u erken term, %12'si geç preterm olup aralarında doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı dışında fark yoktu, tüm bebeklerin doğum ağırlığı gebelik yaşıyla uyumlu idi. Bebeklerin %62'si erkek, %47'si sezaryen ile doğmuş, %51'i önceden fototerapi almıştı. Uzamış sarılık etiyolojileri %78 bilinmeyen, %14 idrar yolu enfeksiyonu, %3 glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, %3 konjenital hipotiroidi, %2 Rh uygunsuzluğu olarak bulundu. Önceden fototerapi alan bebeklerin bilirubin düzeyleri, almayanlardan daha yüksekti (p=0.02).

Sonuç: Uzamış sarılıklı bebeklerin çoğunluğunda etiyoloji belirlenememektedir. Bu bebeklerde öncelikle direkt-indirekt bilirubin düzeyleri, anne-bebek kan grupları, direkt coombs testi, retikülosit sayısı, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz düzeyi, idrar tetkiki-kültürü, idrarda indirgen madde bakılmalıdır. Direkt bilirubin yüksekse karaciğer enzim düzeyleri, metabolik taramalar, TORCH ve batın ultrasonografisi gibi ileri incelemeler yapılmalı, değilse acele edilmemelidir.

Anahtar Sözcükler: Etiyoloji, Yenidoğan, Uzamış sarılık, Bilirubin

ABSTRACT

Objective: Prolonged jaundice is defined as persisting hyperbilirubinemia after the 14th day following birth for term and after the 21st day for preterm babies. This study was carried out to evaluate the clinical and laboratory findings of infants with prolonged jaundice followed-up at our neonatal outpatient clinic and to determine its etiology.

Material and Methods: A total of 100 infants with prolonged jaundice were included in this retrospective study. Prenatal, natal and postnatal characteristics of the babies were investigated. Results of laboratory tests were recorded after a detailed history and physical examination. Infants were followed-up until the total bilirubin level decreased to below 10 mg/dL.

Results: The mean birth weight of the infants was 3150±415 g (2200-4100 g), mean gestational age was 38±1.4 weeks (35-41 weeks), mean total bilirubin level at the time of diagnosis was 15±2 mg/dL and mean duration of follow-up was 41±12 days (20-70 days). Term, early term, and late preterm infants made up 39%, 49%, and 12% of the infants respectively. There was no difference between these infants except their birth weights and gestational ages. All the infants were appropriate for gestational age. The male ratio was 62%, the cesarean delivery was rate 47%, and 51% of babies had been treated with phototherapy. The underlying causes of prolonged jaundice were as follows: unknown (78%), urinary tract infection (14%), deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase (3%), congenital hypothyroidism (3%), and blood group incompatibility (2%). Babies previously treated with phototherapy had a higher mean total bilirubin level at the time of diagnosis than those not treated (p=0.02).

Conclusion: The etiology of prolonged jaundice is still unknown in the majority of infants. The initial laboratory tests include direct-indirect bilirubin, the mother and infant's blood group, complete blood count, thyroid functions, glucose-6-phosphate dehydrogenase, urine analysis-culture, and reducing substance in the urine. Advanced investigations such as liver function tests, metabolic evaluation, TORCH and abdominal ultrasonography must be performed in the presence of direct hyperbilirubinemia and kept for later otherwise.

Key Words: Etiology, Newborn, Prolonged jaundice, Bilirubin

GİRİŞ

Yenidoğanların en az üçte ikisinin yaşamın ilk haftasında klinik olarak sarardığı bilinmektedir (1). Doğumdan sonra term bebekte yaşamın 14. gününde ve preterm bebekte 21. gününde sarılığın devam etmesi uzamiş sarılık olarak tanımlanır (2,3). Uzamiş sarılığın en sık nedeni anne sütü sarılığıdır, ancak altta yatan ciddi bir hastalığın belirtisi de olabileceği için önemlidir (4). Bu bebeklerin izleminde en önemli basamak etiyojinin belirlenmesidir. Uzamiş sarılığı olan bebeklerde öncelikle detaylı öykü alınarak ayrıntılı fizik inceleme yapılmalıdır. Daha sonra başlangıç testleri olarak direkt-indirekt bilirubin düzeyleri, anne-bebek kan grupları, direkt coombs testi, tam kan sayımı, periferik yayma, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim düzeyi, tiroid fonksiyon testleri [tiroid stimulan hormon (TSH), tiroksin (serbest T4)], idrar tetkiki, idrar kültürü ve idrarda indirgen madde araştırılmalıdır (2). Bu çalışma, hastanemiz yenidoğan takip polikliniğinde izlenen uzamiş sarılıklı bebeklerin etiyojilerinin belirlenmesi, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmaya Ankara Çocuk Sağlığı Hematoloji ve Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, yenidoğan polikliniğinde Ocak-Aralık 2016 arasında uzamiş sarılık tanısı ile izlenen bebekler alındı. Uzamiş sarılık tanısı term bebekte 14. gün ve preterm bebekte 21. gün ve sonrasında, kanda total bilirubin düzeyinin 10 mg/dL üzerinde saptanması olarak belirlendi (2,3). Gebelik yaşı 35 haftanın altında olan, hayatı tehdit eden akut sorunu olan, yenidoğan yoğun bakım destek tedavi gereken, kromozomal veya doğumsal anomalileri bulunan, direkt bilirubin düzeyi total bilirubinün %20'sinden yüksek veya 2 mg/dL'nin üstünde saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Bebeklerin prenatal, natal ve postnatal özellikleri kayıt edildi. Prenatal öykülerinde annenin preeklampsi, eklampsi, hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu ve ultrasonografi bulguları değerlendirildi. Doğum öykülerinden doğum tarihi, doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, cinsiyet, doğum şekli, erken membran rüptürü ve mekonyumlu doğum öyküsü kaydedildi. Soygeçmiş özelliklerinden anne-baba akrabalığı, kardeş sayısı, anne-baba yaşları ve kardeşlerdeki sarılık öyküleri öğrenildi. Postnatal olarak sarılık başlangıç günü, önceden fototerapi alıp almadığı, hastanede yatış öyküsü ve beslenme şekli kayıt edildi. Klinik bulgulardan gebelik yaşına göre küçük (SGA), gebelik yaşına uygun (AGA), gebelik yaşından büyük (LGA) olan bebeklerin oranları, izlem sırasında günlük kilo alım hızları, sefal hematoma varlığı ve fenobarbital verilip verilmediği belirlendi.

Laboratuvar bulgularından anne-bebek kan grubu, direkt coombs testi, retikülosit sayısı, uzamiş sarılık tanısı aldığında total bilirubin değeri, tam kan sayımı, idrarda indirgen madde, G6PD düzeyi ve tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4) kayıt edildi. Biyokimyasal parametrelerden serum Na, K, Cl, Ca, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), albumin, üre, kreatinin düzeyleri çalışılanlar incelendi. Olguların torba idrar kültürü ve mikroskopik incelemeleri değerlendirildikten sonra, torba kültüründe üreme olanlardan mesane sondası ile alınan idrar kültür sonuçları öğrenildi. İdrarın mikroskopik incelemesinde her alanda beş ve üzerinde lökosit görülmesi, sonda ile alınan idrar kültüründe 10.000 CFU/mL ve tek mikroorganizma üremesi idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olarak kabul edilerek uygun antibiyoterapi uygulanmıştı. İdrarda indirgen madde pozitif saptanan hastalarda, idrar şeker kromatografi incelemesi değerlendirildi.

Prenatal öykü ve klinik bulgularla TORCH enfeksiyonu ya da doğumsal metabolik hastalık şüphesi olan bebeklerden istenen TORCH paneli ve metabolik tetkik (Tandem mass, idrar-kan aminoasitleri) sonuçları değerlendirildi. Batın ultrasonografisi (USG) karaciğer enzim yüksekliği, kolestaz veya direkt hiperbilirubinemi varlığı ya da klinik şüpheli durum söz konusu ise, karaciğer ve safra yollarını değerlendirmek amacıyla yapılmıştı. Bebeklerin uzamiş sarılık tanısı aldıkları ve izlemden çıkarılma sırasında bakılan total bilirubin düzeyleri, ilk tanı ve izlemden çıkarılma yaşları belirlendi. Total bilirubin düzeyi 10 mg/dL'nin altına düşene kadar haftada bir bakılan total bilirubin düzeyleri kaydedildi. Total bilirubin düzeyi 10 mg/dL'nin altına düşen olguların poliklinik izlemleri sonlandırıldı, tüm bebeklere işitme testi yapılmıştı.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 17.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlerin tanımlayıcı istatistiksel analizleri için ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik, ÇAG), normal dağılım gösteren değişkenlerin analizi içinse ortalama \pm SS (Standart Sapma) değerleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada kategorik veriler için ki-kare testi ve normal dağılıma uymayan sayısal verilerde non-parametrik test olarak Mann Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan uzamiş sarılık tanılı 100 bebeğin demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Antenatal izlemlerinde annelerin

dördünde (%4) hipertansiyon, birinde (%1) preeklampsi, birinde (%1) eklampsi, beşinde (%5) gestasyonel diyabet, sekizinde (%8) idrar yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. İki anneye gebelikten sonra anti-D immünoglobulin (Rhogam®) yapılmıştı. Ailelerin bebekte ilk sarılık fark ettikleri günün ortancası 5 (3-7) gün ve ilk hastaneye başvuru yaşı ortancası 10 (5-21) gündü. Ailelerden %52'si bebeklerinde sarılık fark ederek polikliniğe başvurmuştu, %30'u başka merkez veya aile hekimi tarafından sarılık saptanarak yönlendirilmişti, %12'sinin kontrolleri sırasında sarılık saptanmış, %6'sı ise başka nedenlerle acil servise başvurmuş ve bebekte sarılık saptanmıştı. Bebeklerin %39'u term, %49'u erken term, %12'si geç preterm ve tüm bebekler AGA idi. Term, erken term ve geç preterm bebekler arasında doğum ağırlığı ve gestasyon yaş dışında fark yoktu ($p>0.05$). Bebeklerin izlemeleri sırasında ortalama kilo alım hızları 33.4 ± 11.6 g/gün (11-78 g/gün) olarak bulundu. Başlangıçta kilo artışı yetersiz (<15 g/gün) bulunan iki (%2) bebeğin annelerine, poliklinikte emzirme danışmanlığı yapılarak kilo artışlarının normale dönmesi sağlanmıştı. Sefal hematomu olan ve fenobarbital kullanan bebek yoktu.

Tüm bebeklere tam kan sayımı yapılmıştı. Ortalama hemoglobin düzeyleri 14 ± 2.5 g/dL, hematokrit düzeyleri $\%41.5\pm 8.1$, lökosit sayıları $9700\pm 2500/\text{mm}^3$, trombosit sayıları $34.200\pm 94.000/\text{mm}^3$ bulundu. Laboratuvar tetkiklerinden ilk başvuru sırasında ortalama total bilirubin düzeyleri 16.2 ± 4 mg/dL, retikülosit sayıları 2.1 ± 0.8 , TSH 4.7 ± 4.4 $\mu\text{IU/mL}$, sT4 1.16 ± 0.22 ng/dL, AST 48 ± 26 IU/L, ALT 22 ± 13 IU/L, GGT 133 ± 76 IU/L, ALP 337 ± 133 IU/L, albümin 3.6 ± 0.4 mg/dL bulundu. Na, K, Cl, Ca, üre, kreatinin değerleri normal sınırlardaydı. Bebeklerin 97'sinden (%97) idrarda indirgen madde gönderildi, %34'ünün sonucu pozitif saptandı. İndirgen madde pozitif olan 34 bebekten idrarda şeker kromatografisi gönderildi ve hepsinin sonucu normaldi. Doğumsal metabolik hastalık şüphelenilerek tetkik edilen 15 bebeğin sonuçları normaldi. Anne-bebek arasında %16 Rh, %5 ABO, %3 subgrup uygunsuzluğu olmasına karşın, sadece iki bebeğin laboratuvar bulgularında hemoliz gösterilmişti. Bu iki olguda anne-bebek arasında Rh uygunsuzluğu, direkt coombs testi pozitifliği ve periferik yaymada hemoliz saptanmıştı. Diğer bebeklerde ise klinik olarak hemoliz gösterilmemişti. Rh uygunsuzluğu olan iki bebek de yenidoğan döneminde fototerapi almış, ancak kan değişimi yapılmamıştı. TORCH için tetkik edilen 15 bebeğin sonuçları negatif bulundu. Batın USG ile %11 olguda karaciğer ve safra yolları ile ilgili olmayan patolojik bulguya rastlandı (%10 tek taraflı minimal pelvikaliyektazi, %3 hidronefroz, %1 çift toplayıcı sistem). Uzamış sarılıklı bebeklerde parenteral beslenme öyküsü yoktu, teknik imkansızlıklar nedeniyle Crigler Najjar sendromu tanısı konulamadı.

Uzamış sarılıklı olguların etiyolojik dağılımı Tablo II'de gösterildi. Önceden fototerapi alan ve almayan olguların uzamış sarılık etiyolojilerinin dağılımı, bilirubin düzeyleri ve izlem sürelerinin karşılaştırılması Tablo III'te yapıldı, etiyolojik dağılım ve izlem süreleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Önceden fototerapi alan bebeklerin uzamış sarılık tanısı aldıklarında ortalama bilirubin düzeyleri daha yüksekti ($p=0.02$).

TARTIŞMA

Uzamış sarılıklı bebeğin takip ve tedavisinde en önemli basamak altta yatan nedenin bulunmasıdır. Uzamış sarılık çoğunlukla indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle görülmekte ve önemli bir kısmını anne sütü sarılığı oluşturmaktadır. Ancak, uzamış sarılık etiolojisinde izlem ve tedavi gerektirecek hastalıklar olduğundan ayrıntılı öykü, fizik bakı ve laboratuvar testleri yapılmalıdır. Bu çalışma, uzamış sarılık tanısı ile izlenen 100 hastanın demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve etiyolojik nedenlerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Tablo I: Uzamış sarılıklı bebeklerin demografik özellikleri.

Özellik	Sonuç
Doğum ağırlığı (g) (ort.±SD)	3150±415 (2200-4100)
Gestasyonel yaş (hafta) (ort.±SD)	38±1.4 (35-41)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	38 (%38)
Erkek	62 (%62)
Doğum şekli, n (%)	
Vajinal yol	53 (%53)
Sezaryen	47 (%47)
Kardeş, n (%)	
Var	60 (%60)
Yok	40 (%40)
Akraba evliliği, n (%)	
Var	21 (%21)
Yok	79 (%79)
Beslenme şekli, n (%)	
Anne sütü	83 (%83)
Anne sütü + Formül	17 (%17)
Önceden fototerapi, n (%)	
Var	51 (%51)
Yok	49 (%49)
Kardeşte sarılık, n (%)	
Var	21 (%21)
Yok	79 (%79)
Tanı yaşı (gün) (ortanca, ÇAG)	18 (14-56)
Tanı sırasında total bilirubin (mg/dL) (ort.±SD)	15±2
İzlemden çıkma zamanı (gün) (ortanca, ÇAG)	41 (20-70)

***Ort.:** Ortalama, **SD:** Standart deviasyon, **ÇAG:** Çeyrekler arası genişlik.

Tablo II: Uzamış sarılıklı bebeklerin etiyolojik dağılımı.

Etiyoloji	n (%)
Etiyoloji belli olmayan	78 (%78)
İdrar yolu enfeksiyonu	14 (%14)
Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği	3 (%3)
Konjenital hipotiroidi	3 (%3)
Rh uygunsuzluğu, n (%)	2 (%2)

Tablo III: Fototerapi alan ve almayan bebeklerin özellikleri.

Özellik	Fototerapi alan (n=49)	Fototerapi almayan (n=51)	p
Tanı anında bilirubin (mg/dL) (ort.±SD)	15.2±2.3	13.9±1.9	0.02
İzlemeden çıkma süresi (gün), (ort.±SD)	40.4±10	41.4±12	0.66
İdrar yolu enfeksiyonu, n (%)	6 (%16.3)	8 (%11.8)	0.35
G6PD eksikliği, n (%)	1 (%2)	2 (%3.9)	0.51
Konjenital hipotiroidi, n (%)	1 (%2)	2 (%3.9)	0.51

*Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, G6PD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz.

Çalışmamızda uzamiş sarılık erkek bebeklerde daha fazla (%62) görülmüştür. Uzamiş sarılıkla ilgili araştırmalarda, bu çalışmaya benzer şekilde erkeklerde görülme oranı %58-69 ile kızlardan daha fazla olarak bildirilmiştir (4,5-8). Bu durum gelişmemiş ülkelerde erkek çocukların daha ayrıcalıklı olduğu ve ailenin daha özenli davrandığı şeklinde yorumlanmıştır (8). Fakat erkeklerdeki bu yüksek oran, benzer şekilde gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (4). Amerikan Pediatri Akademisi'nin indirekt hiperbilirubinemi rehberinde, erkek cinsiyet sarılık için minör risk faktörü olarak tanımlanmıştır (9). Erkek cinsiyette uzamiş sarılık, genetik nedenlerle ilişkili olarak daha sık görülüyor olabilir.

Hannam ve ark. (4) 2000 yılında İngiltere'de yaptıkları çalışmada, uzamiş sarılık olgularının %94'ünün etiyojisi belirlenememiştir. Çalışmamızda %78 olgunun etiyojisi saptanamadı ve bunların çoğunun anne sütü sarılığı olabileceği düşünülürdü. Bebeklerin %83'ü sadece anne sütü ve %17'si karışık beslenmekteydi, sadece formüle ile beslenen bebek yoktu. Uzamiş sarılık çalışmalarında anne sütü ile beslenme oranları %92-100 arasındadır (3,10). Geç anne sütü sarılığı yaşamın 3-5. günlerinden sonra başlar ve üç haftadan daha uzun sürebilir. Etiyojisinde beta-glukuronidaz, pregnan-3a,20b-diol, serbest yağ asitleri ve genetik nedenler (UGT1A1) suçlanmaktadır (11). Uzamiş sarılık etiyojisinde geç anne sütü sarılığı bir dışlama tanısı olduğundan, çalışmalarda sıklığı %38-70 gibi farklı oranlarda bildirilmiştir (2,5-8,10,12). Çalışmamızda uzamiş sarılık etiyojisini belirlemediğimiz %78 olgu, anne sütü sarılığı olarak kabul edilmiş ve bu oran literatüre benzer bulunmuştur. Uzamiş sarılığın etiyojisindeki en sık neden olan anne sütü asla kesilmemelidir ve aileye bilgi verilirken anne sütü sarılığı olabileceği, ama emzirmeye ara vermemek gerektiği mutlaka hatırlatılmalıdır. Ülkemizde bazı merkezlerde uzamiş sarılık tedavisinde fenobarbital kullanılmakta, ancak bu tedavi yöntemi günümüzde artık önerilmemektedir.

Çalışmamızda uzamiş sarılıklı bebeklerin %14'ünde İYE saptandı. İdrar yolu enfeksiyonu eritrositlerde hemolize neden olarak bilirubin yükünü artırır, karaciğerde konjugasyonu ve bilirubin atılımını azaltarak hiperbilirubinemiye neden olur (11). Bazı çalışmalarda uzamiş sarılıkla İYE sıklığı %5-8 gibi düşük oranlarda, bazı çalışmalarda ise %15-36 gibi daha yüksek oranlarda bulunmuştur (10,13-16). İdrar yolu enfeksiyonu sıklığının farklı oranlarda görülmesi, idrar kültürü alım teknikleriyle ilgili olabilir. Bazı çalışmalarda sadece torba kültürü ile tanı konulduğundan yanlış pozitif sonuçlar bulunmuş olabilir. Literatürde İYE sıklığı farklı bulunsada, yenidoğanlarda İYE'nun tek bulgusu uzamiş sarılık olabileceği için, bu bebeklerde idrarın mikroskopik ince-

lemesi ve kültürü mutlaka istenmelidir. Uzamiş sarılığı ve torba idrar kültüründe üreme olan asemptomatik bebeklerde, mesane kateteri veya suprapubik aspirasyonla alınan idrar kültürü ile doğrulama yapılması önerilmektedir (17). Bu bebeklerin erken tanı ve tedavi edilmeleri, uzun dönemde idrar yolu ve özellikle üriner sistem komplikasyonlarında azalma sağlayacaktır.

Uzamiş sarılık çalışmalarında konjenital hipotiroidi sıklığı %2.6-8 arasında bulunmuştur (5,8,14,15). Çalışmamızda uzamiş sarılık etiyojisinde konjenital hipotiroidi sıklığı %3 olarak bulunmuştur. Konjenital hipotiroidi saptanan üç olguda uzamiş sarılık dışında patolojik bulgu saptanmamıştır. Dünyada konjenital hipotiroidi sıklığı 3500-4000 canlı doğumda bir, ülkemizde ise yenidoğan döneminde 1/2736 olarak bildirilmiştir (18). Ülkemizde ve dünyada birçok ülkede tarama yapılmasına karşın, uzamiş sarılıkla kanda TSH ve sT4 düzeylerine bakılması önerilmektedir (2). Konjenital hipotiroidili bebeklerin %10'unda hiperbilirubinemi ve uzamiş sarılık görülür. İnsanlarda hipotiroidinin hangi mekanizmalar ile bilirubini yükselttiği tam olarak bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında hepatik ligandin düzeyinde ve bilirubinin karaciğerde tutulumunda azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tiroid hormonları UGT protein ekspresyonunda rol oynayabilmektedir (19).

Çalışmamızda, G6PD enzim eksikliğinin uzamiş sarılık olgularında sıklığı %3 oranında bulundu. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinin dünyadaki prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Dünyada 400 milyondan fazla insanda bu enzimin eksik olduğu düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1989 yılında yayınladığı G6PD'nin sık görüldüğü bölgeler arasında ülkemiz de bulunmaktadır (20). Ülkemizde G6PD enzim eksikliği prevalansı çalışmalarda % 2.3-8.5 arasında bulunmuştur (21,22). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğine bağlı hiperbilirubinemi hemolizden çok, karaciğerdeki bozulmuş konjugasyon nedeni ile oluşmaktadır (11). Ülkemizde uzamiş sarılıktaki sıklığı %1.9-4.1 arasında bildirilmiştir (10,14). Uzamiş sarılık tanısı alan bebeklerde G6PD düzeyine bakılmalıdır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinin ülkemizde tarama programına alınarak erken tanı konulması, hiperbilirubinemiye bağlı kernikterus, serebral palsi ve ölüm gibi ciddi yan etkilerde azalma ve hemoliz yapan ilaçlardan korunmayı sağlayabilir.

Çalışmamızda kan grubu uyumsuzluğuna bağlı uzamiş sarılık %2 oranında bulundu. Literatürde kan grubu uyumsuzluğunun uzamiş sarılıkla sıklığı %0-14.7 arasında bulunmuştur (4,23,24). Direkt coombs testi pozitifliği ABO uyumsuzluğundan çok, Rh ve

subgrup uygunsuzluğunda görülür. ABO uygunsuzluğunda A ve B antijenlerinin yenidoğan eritrositleri üzerindeki zayıf ekspresyonu nedeniyle, direkt coombs pozitifliği olmaksızın ABO hemolitik hastalığı gelişebilir ve uzamış sarılığa neden olabilir (25). Uzamış sarılıklı bebeklerde direkt coombs testi negatif ise, sarılık nedeni olarak kan uyumsuzluğu düşünülmeden önce etiolojide yer alan diğer nedenlerin araştırılması önerilmektedir. Çalışmamızda uzamış sarılık tanısıyla izlenen olguların %49'u önceden fototerapi almıştı. Önceden fototerapi alan ve almayan iki grubun etiyojileri ve izlem süreleri açısından aralarında anlamlı fark yoktu. Önceden fototerapi alan grubun tanı anındaki bilirubin düzeyleri, fototerapi almayan gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu. Literatürde, uzamış sarılıkla ilgili çalışmalarda önceden fototerapi alma öyküsünü irdeleyen çalışma bulunmadı.

Bu çalışmada bebeklerin 15'inden metabolik tarama ve TORCH incelemesi, tüm hastaların karaciğer enzim düzeyleri, kan elektrolitleri (Na, K, Cl, Ca) ve batın USG yapılmıştır. Batın USG ile %11 olguda üriner sistem anomalisi saptanmış, karaciğer ve safra yollarında patolojik bulgu gösterilmemiştir. Metabolik tetkikler, TORCH ve kan elektrolit düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Uzamış sarılıklı bebeklerde birinci basamak tetkikleri yapıldıktan sonra, öykü veya fizik bakıda şüpheli bulgu ya da direkt bilirubin artışı yoksa metabolik tetkikler, TORCH, kan elektrolitleri ve batın USG incelemesi için acele edilmemelidir. Uzamış sarılık nedeni olarak İYE saptanmışsa batın USG yapılması önerilebilir.

Sonuç olarak, uzamış sarılık geç prematüre, erken term ve term bebeklerde sık karşılaşılan bir hastalık olup, çoğu olguda hastalığın etiyojisi belirlenmemektedir. Ancak, alta yatan olası ciddi hastalıklar açısından bebekler tetkik edilmelidir. Bu bebeklerde öncelikle direkt-indirekt bilirubin düzeyleri, anne-bebek kan grupları, direkt coombs testi, tam kan sayımı, tiroid fonksiyonları (TSH, sT4), G6PD enzim düzeyi, idrar tetkiki ve kültürü, idrarda indirgen madde bakılmalıdır. Direkt bilirubin yüksekliği varsa karaciğer enzim düzeyleri, metabolik taramalar, TORCH, batın USG gibi ileri tetkikler yapılmalı, direkt bilirubin yüksek değilse detaylı tetkik ve inceleme için acele edilmemelidir. Aileye uzamış sarılığa en sık yol açan nedenin anne sütüyle beslenme olduğu, ancak emzirmeye ara verilmemesi gerektiği, sorunun yaklaşık olarak 40 günde düzeleceği belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

- Schwarz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia. Current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emer Care* 2011;27:884-9.
- Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği. Yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. 2014.
- Kaplan M, Merlop P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008;28:389-97.
- Hannam S, Mc Donnell M, Renie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Pediatr* 2000;89:694-7.
- Najati N, Gharebaghi MM, Mortazavi F. Underlying etiologies of prolonged icterus in neonates. *Pak J Biol Sci* 2010;13:711-4.
- Andre M, Day AS. Causes of prolonged jaundice in infancy: 3-year experience in a tertiary paediatric centre. *N Z Med J* 2016;129:14-21.
- Najib KS, Saki F, Hemmati F, Inaloo S. Incidence, risk factors and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in the South of Iran (fars province). *Iran Red Crescent Med J* 2013;15:260-3.
- Agrawal V, Goyal AK, Sharma JN, Yadav MD. Different causes of prolonged unconjugated Jaundice in the newborns. *Int J Contemp Pediatr* 2017;4:984-8.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
- Koç F, Koturoğlu G, Akşit S, Kurugöl Z. Uzamış sarılıklı bebeklerin değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni* 2008;15:89-92.
- Sivaslı E. Yenidoğan bebeklerde uzamış sarılık. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2009;15:49-55.
- Parvatham PA, Brockbank EP, Abourahma Y. Three-year experience with prolonged neonatal jaundice screening in a district general hospital. *Int J Contemp Pediatr* 2016;4:1-4.
- Bilgen H, Ozek E, Unver T, Biyikli N, Alpay H, Cebeci D. Urinary tract infection and hyperbilirubinemia. *Türk J Pediatr* 2006;48:51-5.
- Çetinkaya M, Özkan H, Köksal N, Akacı O. Uzamış sarılıklı bebeklerde etiyojik dağılım. *Güncel Pediatri Dergisi* 2008;6:99-103.
- Gundur NM, Kumar P. Natural history and predictive risk factors of prolonged unconjugated jaundice in the newborn. *Pediatr Int* 2010;52:769-72.
- Ünal S, Kılıç G, Yılmaz A, Özyayın E. İndirekt hiperbilirubinemi yenidoğanların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17:223-9.
- Schmidt B, Copp HL. Work-up of pediatric urinary tract infection. *Urol Clin North Am* 2015;42(4):519-26
- Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995;154:614-6.
- Wong RJ, DeSandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant*. 2006:1419-66.
- WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ* 1989;67:601-11.
- Özgür S, Nişli G, Bayraktaroğlu H. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği üzerinde çalışmalar. *Ege Üniv Tıp Fak Mecmuası* 1996;4:408-12.
- Akoğlu T, Özer FL, Çiğ S, Kümi M, Erdoğan A, Anıl H. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Çukurova province, Turkey. *Int J Epidemiol* 1981;10:27-9.
- Arsan S, Koç E, Uluşahin N, G Sönmezışık. Yenidoğanda uzamış indirekt hiperbilirubineminin etiyojik yönden incelenmesi. *MN Klinik Bilimler* 1995;1:14-8.
- Tuygun N, Tıraş Ü, Şıklar Z, Erdevi Ö, Tanyer G, Dallar Y. Yenidoğan uzamış sarılığının etiyojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı. *Türk Pediatri Ars* 2002;37:138-43.
- Sarıcı SÜ. Yenidoğan sarılıkları. İçinde: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (ed). *Temel Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2010:491-7.