



Yenidoğan Hiperbilirubinemisinde Kan Değişimi: 5 Yıllık Deneyimimiz

Exchange Transfusion in Hyperbilirubinemia: 5 Years Experience

Oğuz Han Kalkanlı¹, Senem Alkan Özdemir^{1,2}, Şebnem Çalkavur¹, Tülin Gökmen Yıldırım^{1,2}

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Yenidoğan sarılığı genellikle fizyolojik bir durum olmakla birlikte nadiren yüksek bilirubin düzeyine bağlı olarak akut veya kronik bilirubin ensefalopatisine neden olabilir. Çalışmamızdaki amaç yenidoğan dönemindeki hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi yapılan hastalarla ilgili klinik deneyimlerimizi paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2017 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında, yenidoğan yoğunbakım kliniğinde yenidoğan hiperbilirubinemisi nedeniyle kan değişimi yapılan ve ≥ 35 gestasyonel hafta yenidoğanlar retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Toplam 45 yenidoğanda 47 defa kan değişimi saptandı. Hastaların ortalama gestasyonel haftası $38.2 (\pm 1.4)$ hafta, doğum ağırlığı $3290 (\pm 480)$ g ve hastaneye ortalama başvuru süresi postnatal $3.6 (\pm 2.1)$ gündü. Kan değişim süresi ortalama $86.6 (\pm 23.4)$ dakika olup en sık kan değişim nedeni AB0 kan grubu uygunsuzluğuna (%24.4) bağlıydı. Hastaların 13'ünde hiperbilirubinemi nedeni tespit edilemedi. Kan değişimine bağlı en sık komplikasyon trombositopeni (%95.5), sonrasında hiperglisemi (%86.4) olarak gözlemlendi. Başvuru anında hastaların %6.6'sında orta ve ileri derecede akut bilirubin ensefalopatisi gözlenmesine rağmen sonraki dönem izlemlerde %17.7'sinde kronik bilirubin ensefalopatisi izlendi. Kan değişimine bağlı mortalite görülmedi.

Sonuç: Yenidoğanın ciddi hiperbilirubinemisinde bilirubin ensefalopatisi hastaların büyük bir çoğunluğunda ilk başvuru anında gözlenmeyebilir. Kan değişim her ne kadar serum bilirubin düzeyini hızlı bir şekilde düşürse de kronik bilirubin ensefalopatisi ileri dönemde gözlenebilir.

Anahtar sözcükler: Bilirubin ensefalopatisi; hiperbilirubinemi; kan değişimi; yenidoğan

Abstract

Aim: Most jaundice is benign, but because of the potential toxicity of bilirubin, newborn infants must be monitored to identify those who might develop severe hyperbilirubinemia and in rare cases acute and chronic bilirubin encephalopathy. The aim of our study was to describe our clinical experience in exchange transfusion in the treatment of severe neonatal hyperbilirubinemia.

Materials and Methods: The clinical data and examination results of severe neonatal hyperbilirubinemia in neonates with ≥ 35 gestational weeks treated by exchange transfusion from January 2017 to August 2022 at newborn intensive care unit were analyzed retrospectively.

Results: Exchange transfusion was performed 47 times in a total of 45 neonates. Most of the patients (55.6%) were female, mean gestational age was $38.2 (\pm 1.4)$ weeks, mean birth weight was $3290 (\pm 480)$ g. respectively. The mean age of admission to hospital was $3.6 (\pm 2.1)$ days. Mean duration of exchange transfusion was $86.6 (\pm 23.4)$ minutes. Although the most common cause of is AB0 incompatibility (24,4%), the cause could not be determined in 13 patients (28,9%). The most common complications after exchange transfusion were thrombocytopenia (95,5%) and hyperglycemia (86,4%). Although moderate to advanced acute bilirubin encephalopathy hyperbilirubinemia was observed in three neonates (6.6%) at the time of hospital administration, chronic bilirubin encephalopathy was observed in 17.7% (n=8) of the patients in follow-up. No exchange transfusion related mortality was documented.

Conclusion: Acute bilirubin encephalopathy may not be observed in the majority of newborns at the time of initial presentation in severe hyperbilirubinemia. Although exchange transfusion rapidly reduces serum bilirubin levels, chronic bilirubin encephalopathy may still be observed in some cases.

Keywords: Bilirubin encephalopathy; hyperbilirubinemia; exchange transfusion; newborn

GİRİŞ

Yenidoğan sarılığı postnatal ilk bir haftada sıklıkla görülür. Bu yenidoğanların yaklaşık %2-16'sında, kan değişimi sınırında total serum bilirubin (TSB) düzeyi yükselir (1,2). Yüksek TSB erken dönemde müdahale edilmezse santral sinir sisteminde geri dönüşsüz hasara neden olabilir. Hiperbilirubinemi için risk altında olan yenidoğanların (izoimmün hemolitik hastalık, Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği gibi) erken dönemde tespit edilip müdahale edilmesi ile hiperbilirubinemiye bağlı sekel ve ölüm riski azalır (3). Kan değişimi ilk olarak 1940'lı yıllarda Rh uygunsuzluğuna bağlı kernikterus vakalarının önlenmesi amacıyla uygulanmış, takip eden yıllarda ciddi hiperbilirubinemi tedavisi için sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (4,5). Kan değişimi ile yenidoğanda bulunan yüksek TSB ve/veya aneden geçen antikörler alınarak yerine taze donör kanı verilir. Ciddi hiperbilirubinemi vakalarında kan değişimi her ne kadar ilk seçenek tedavi yöntemi olsa da ciddi komplikasyonlara (trombositopeni, tromboz, apne gibi) neden olabilen girişimsel bir uygulama olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (6-10).

Yenidoğan sarılığı için alternatif tedaviler geliştirilip (fototerapi, intravenöz immünglobülin gibi) kan değişimi ile TSB düzeyi hızlıca düşürülse de hiperbilirubinemiye bağlı akut ve/veya kronik komplikasyonlar günümüzde hala görülmektedir. Yüksek TSB'nin en önemli komplikasyonu, geri dönüşsüz sinir hasarına bağlı, sinirsel işitme kaybı ve serebral palsi'dir (11-13). Hiperbilirubinemi sonucu kan değişimi yapılan 132 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %9.8'inde akut bilirubin ensefalopatisinin (ABE) geliştiği bildirilmiştir (14). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise kan değişimi yapılan 306 yenidoğanın 17'sinde kernikterus geliştiği ve bu hastaların %64.7'sinin başvuru TSB düzeyinin ≥ 30 mg/dl olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmamızda amacımız; kan değişimi yapılan yenidoğanlardaki etiyolojik faktörleri saptamak, kan değişimine bağlı komplikasyonları belirlemek ve kan değişimi yapılan hiperbilirubinemi hastalarının akut ve kronik dönem etkilerini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma; yerel etik kurulu onamı alındıktan sonra (protokol no: 2022/769). Ocak 2017 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında, yenidoğan yoğunbakım kliniğininde yatan, yenidoğan hiperbilirubinemisi nedeniyle kan değişimi yapılan ve ≥ 35 gestasyonel hafta olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi. Doğum haftası < 35 hafta olan, hiperbilirubinemi dışında kan değişimi yapılan (polisitemi, sepsis, anemi gibi), doğumsal metabolik veya genetik hastalığı olan ve tıbbi

kayıtlarına ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların doğum haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, hastaneye başvuru yaşı ve ağırlığı, başvuru anındaki bilirubin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BIND) skoru, kan değişimine kadar geçen süre ve kan değişim süresi, kan değişimi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri, kan değişimine bağlı komplikasyonlar, hiperbilirubinemiye bağlı uzun dönem komplikasyonları kayıt altına alındı. **Kan değişimi:** Ciddi hiperbilirubinemiye bağlı kan değişim endikasyonlarının belirlenmesinde Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2004 yılındaki kılavuzu baz alındı (15). Kan değişimi yenidoğan yandal asistanı ya da uzmanı tarafından yapıldı. İşlem öncesi hasta ve aneden alınan kan örnekleri, kan bankasında analiz edilerek, cross uyumlu olacak şekilde 450 cc tam kan hazırlandı. Kan değişimi; umbilikal vene takılan 7 Fr umbilikal venöz katater (UVK) ile çift hacim (160 cc/kg) olacak şekilde, al-ver yöntemi ile yapıldı. 3 cc/kg kan yaklaşık 1 dk içerisinde hastadan alınıp 3 cc/kg ısıtılmış, taze donör kanı hastaya 1 dk içerisinde verildi. Kan değişimi sırasında hasta monitörize edildi. Kan değişimi 60-120 dk içerisinde sonlandı. Kan değişimi öncesi ve sonrası hastadan hemogram, glukoz, üre, kreatinin, serum elektrolitleri, ALT, AST, albümin, CRP, G6PD, T4 ve TSH (postnatal gün ≥ 5 ise) tetkikleri alındı.

Tanımlamalar: Patolojik kilo kaybı; başvuru anında kilo kaybı $\geq 10\%$. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği; G6PD aktivitesi < 1 U/g hgb. Retikülositoz; retikülosit sayısı $\geq 6\%$. Anemi; başvuru hemoglobin düzeyi < 12 g/dl. Lökopeni; lökosit sayısı $\leq 5000/\text{mm}^3$. Trombositopeni; trombosit sayısı $\leq 150.000/\text{mm}^3$. Hiperglisemi; serum glukoz ≥ 150 mg/dl. Hipernatremi; serum sodyum > 145 mmol/L. Hipokalsemi; serum kalsiyum ≤ 7 mg/dl. Katater malpozisyonu; umbilikal ven kataterinin, umbilikal ven dışında yerleşimi (portal veya hepatik ven). Kan değişimine bağlı akut komplikasyon; kan değişimi sonrası ilk üç gün içerisinde gelişen biyokimyasal, hematolojik ve/veya vasküler komplikasyon. Akut bilirubin ensefalopatisi; yenidoğanların yaşamlarının ilk haftasında yüksek bilirubin nörotoksitesine bağlı görülen bulgular (laterji, hiper-hipotoni, zayıf emme, tiz sesli ağlama, tekrarlayan apne, opistotonus, retrokollis, nöbet). BIND skoru 4-6; orta derece ABE. Kronik bilirubin ensefalopatisi (KBE): yüksek bilirubin nörotoksitesine bağlı görülen kalıcı bulgular (serebral palsi, sinirsel işitme kaybı, bakış paralizisi, dental enamel hipoplazi). BIND skoru 7-9; ileri derece ABE. Minör kan grubu uygunsuzluğu; yenidoğan eritrosit yüzeyinde bulunan C, c, E, e, CW ve Kell antijenlerine karşı gelişen maternal antikör varlığı.

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS 21.0 (IBM, Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Normallliği

sağlayan ölçümlerin iki gruplu değişkenlere göre farklılık gösterme durumunun analiz edilmesi için t testi; normalliği sağlamayanların iki gruplu değişkenlere göre farklılık gösterme durumunun analiz edilmesi için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ise Ki-kare testi ile analiz edildi. Kantitatif değişkenler tablolarda \pm standart sapma (SD) anlamındadır. Kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven aralığında incelendi, p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2017 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında yenidoğan yoğunbakım ünitemizde toplam 2345 yenidoğan sarılık tanısıyla izlendi. Bu hastaların 45'ine (%1.9) ciddi hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi yapıldı. Toplam 45 yenidoğana 47 defa kan değişimi (iki hastaya iki defa) yapıldı. Hastaların ortalama gestasyonel haftası 38.2 (\pm 1.4), ortalama doğum ağırlığı 3290 (\pm 480) g ve hastaneye başvuru süresi postnatal 3.6 (\pm 2.1) gündü. Vakaların %44.4'ü erkek cinsiyetteydi. Hastaların başvuru anındaki ortalama kilo kaybı %7.7 (\pm 6.9) iken 13 hastanın kilo kaybı >%10 idi. Başvuru anındaki ortalama TSB düzeyi 30.8 (\pm 10.6) mg/dl, 25 yenidoğanın TSB düzeyi ise \geq 30 mg/dl idi.

En sık kan değişim nedeni kan grubu uygunsuzluklarına bağlı hemolitik sarılık (%66.6) olarak gözlemlendi. Kan değişimi yapılan hastaların %28.9'unda neden tespit edilemedi. Hemolitik nedenlerden en sık AB0 uygunsuzluğu (%24.4), sonrasında Rh uygunsuzluğuna (%20) bağlı kan değişimi yapıldı. Hemolitik sarılığa bağlı kan değişimi yapılan hastaların %26,6'sında (n=30) başlangıç anında anemi mevcut iken bu hastaların %43,3'ünde retikülositoz ve %63.3'ünde direk coombs pozitif saptandı. Rh uygunsuzluğuna bağlı kan değişimi yapılan yenidoğanların %54,5'ine maternal anti-D immünglobülin profilaksisin yapılmış olduğu görüldü. Kan değişimi yapılan hastaların %77.7'sinde TSB/albumin oranı \geq 6.8 idi. Kan değişimi öncesi hastaların %53.3'ünde ciddi hiperbilirubinemi (TSB \geq 30 mg/dl) mevcuttu. Kan değişimi yapılan yenidoğanların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hemolitik sarılığa bağlı kan değişimi yapılan hastaların %26.6'sına işlem öncesi, %20'sine ise işlem sonrası IVIG verildi. Başvuru anında yenidoğanların ortalama kilo kaybı %7.7 iken %28.8'inde patolojik kilo kaybı mevcuttu.

Tablo 1. Kan değişimi yapılan yenidoğanların demografik ve laboratuvar bulguları

	Hasta Sayısı (n=45)
Doğum haftası (hafta)	38.2 (\pm 1.4)
\leq 37 hafta, n (%)	14 (%31.1)
Doğum ağırlığı (g)	3290 (\pm 480)
\leq 2500 g, n (%)	2 (%4.4)
Cinsiyet (erkek), n (%)	20 (%44.4)
Doğum şekli (C/S), n (%)	16 (%35.5)
İlk gebelik, n (%)	13 (%28.8)
Hastaneye başvuru yaşı (gün)	3.6 (\pm 2.1)
Başvuru anında kilo kaybı, n (%)	7.7 (\pm 6.9)
\geq %10 kilo kaybı, n (%)	13 (%28.8)
Başvuru hemogloblin düzeyi (g/dl)	15.40 (\pm 3.85)
Retikülosit sayısı, %	6.36 (\pm 7.19)
\geq %6, n (%)	14 (%31.1)
Direk coombs (+), n (%)	21 (%46.6)
Başvuru anında TSB	30.80 (\pm 10.06)
\leq 20 mg/dl, n (%)	8 (%17.8)
20-25 mg/dl, n (%)	4 (%8.9)
25-30 mg/dl, n (%)	9 (%20)
\geq 30 mg/dl, n (%)	24 (%53.3)
Albumin düzeyi (g/dl)	3.61 (\pm 0.40)
TSB/albumin oranı	8.48 (\pm 2.43)
\geq 6.8, n (%)	35 (%77.7)
Hastane yatış süresi (gün)	9.36 (\pm 6.22)
\geq 7 gün, n (%)	24 (%53.3)

(TSB:Total serum bilirubin)

Kan değişim süresi ortalama 86.7 (± 23.4) dk, kan değişimine kadar yoğun fototerapi tedavi süresi 5.5 (± 1.7) sa, yoğun fototerapi ile TSB düşme hızı 2.06 (± 0.33) mg/dl:sa idi. Başvuru anında en yüksek TSB düzeyi G6PD eksikliğinde gözlenirken TSB düşme hızı en yüksek AB0 uygunsuzluğunda saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Hematolojik sarılık etkenleri ile TSB-zaman ilişkisi

	Başvuru anında TSB (mg/dl)	Kan değişim öncesi TSB (mg/dl)	Kan değişim süresi (saat)	TSB düşme hızı (mg/dl/h)
AB0 uygunsuzluğu (n=11)	32.17 (± 7.19)	24.49 (± 5.78)	6.23 (± 1.47)	2.07 (± 0.87)
Rh uygunsuzluğu (n=9)	22.37 (± 7.15)	19.63 (± 4.9)	6.11 (± 4.81)	1.3 (± 0.38)
G6PD eksikliği (n=5)	34.5 (± 7.04)	29.61 (± 4.72)	6.3 (± 3.15)	1,31 (± 0.62)
Minör kan grubu uygunsuzluğu (n=2)	15.58 (± 3.93)	14.49 (± 2.89)	6 (± 1.41)	0.46 (± 0.22)
Rh + AB0 uygunsuzluğu (n=1)	60.7	42.68	9	2.57
AB0 uygunsuzluğu + G6PD eksikliği (n=1)	43.88	27.23	6.5	3.33
Rh + minör kan grubu uygunsuzluğu (n=1)	34.55	27.69	4.5	3.43

(TSB: Total serum bilirübin, G6PD: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz)

Kan değişimi sonrası en sık görülen hematolojik komplikasyon trombositopeni (%95.5) iken en sık biyokimyasal komplikasyon (%86.4) ise hiperglisemiydi (Tablo 3).

Tablo 3. Kan değişimi sonrası hematolojik ve biyokimyasal komplikasyonlar

	n	%
Trombositopeni	42	95.5
Hiperglisemi	38	86.4
Lökopeni	26	59.1
Hipernatremi	18	40.9
Hipomagnezemi	13	29.5
Hipokalsemi	11	25
Hipokalemi	5	11.4

Vasküler komplikasyonlardan en sık katater malpozisyonu (%77.8) gözlenirken portal ven trombüsü (PVT) sadece iki hastada izlendi. Kan değişimi sonrası mortalite görülmedi.

Başvuru anında hastaların %6.6'sında orta ve ileri derecede ABE gözlenmesine rağmen %17.7'sinde KBE izlendi. Kernikterus görülen vakaların ortalama TSB düzeyi 36.22 (± 13) mg/dl iken kenikterus görülmeyen vakaların ise ortalama TSB düzeyi 28.83 (± 8.12) mg/dl idi ($p < 0.05$). Hastaların %15.5'inde nöbet aktivitesi görüldü. Bu hastaların üçünün elektroensefalografilerinde (EEG) anormal dalga değarjları olduğu gözlemlendi. Nöbet geçiren hastaların dördünde nöbet aktivitesi fenobarbital tedavisi ile diğer üç hastada ise fenobarbital ve levtrasetam tedavileri ile kontrol altına alındı (Tablo 4).

Tablo 4. Bilirübin nörotoksisitesine bağlı komplikasyonlar

Nöbet	Yok	38 (%84.5)
	Var	7 (%15.5)
EEG	Anormal	3 (%6.6)
	Normal	4 (%8.9)
ABE	Yok	42 (%93.4)
	Var	3 (%6.6)
KBE	Yok	33 (%82.3)
	Var	12 (%17.7)

(FB: fenobarbital, Lev: levtrasetam, ABE: akut bilirübin ensefalopatisi, KBE: kronik bilirübin ensefalopatisi)

TARTIŞMA

Çalışmamızda, yenidoğan hiperbilirubinemisine bağlı kan değişiminin en sık nedeni AB0 (%24.4) ve Rh uygunsuzluğu idi (%20). AB0 uygunsuzluğu hiperbilirubinemiye bağlı kan değişiminin en sık nedenidir (14,16). Son yıllarda Rh uygunsuzluğu olan gebelere uygulanan anti-D immünglobülin profleksisi sayesinde AB0 uygunsuzluğu yenidoğan sarılığının en sık nedeni olarak görülmeye başlanmıştır. Anti-D immünglobülin profleksisi yaygın olarak uygulanmasına rağmen, çalışmamızda Rh uygunsuzluğuna bağlı kan değişimi yapılan yenidoğanların %45.4'üne maternal anti-D immünglobülin profleksisinin yapılmadığı görüldü. Anti-D immünglobülin profleksisi yapılmayan gebelerin çoğu takipsiz gebelikti. Ailelerin anti-D immünglobülin profleksisi hakkında bilgilendirilmesi ileride oluşabilecek ciddi hiperbilirubinemi vakalarına bağlı morbiditenin önlenmesinde etkilidir.

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, AB0 ve Rh uygunsuzluğundan sonra hastalarımızda en sık görülen kan değişim nedeni idi (%11.1). Ayrıca KBE olan yenidoğanlarda da en sık neden G6PD eksikliğiydi (%37.5). Glukoz 6 fosfat dehidroge eksikliği, kalıtsal ve coğrafi dağılım özelliği nedeniyle ülkemizde yenidoğan sarılığının sık görülen nedenlerindedir. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği eritrositlerde ani hemoliz sonucu kısa sürede ciddi hiperbilirubinemiye neden olur. Bu yüzden bilirubin ensefalopatisi için G6PD eksikliği önemli bir risk faktörüdür (17). Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinin sık görüldüğü yerlerde tarama yapılması, bilirubin ensefalopatisinin önlenmesine yardımcı olur. Kan değişiminde birçok etiyolojik neden bulunmasına rağmen hastalarımızın çoğunda (%28.8) hiperbilirubinemi nedeni tespit edilemedi. Literatürde bu oran yaklaşık %17-37 arasında değişmektedir (18-20). Etiyolojik neden tespit edilemeyen hastalarda daha ileri çalışmaların (bilirubin metabolizması, enzimler, genetik gibi) yapılması gerekmektedir.

Literatürde kan değişimi yapılan ve bilirubin ensefalopatisi gelişen yenidoğanların çoğu erkek cinsiyettedir (21,22). Bizim çalışmamızda ise ABE hastalarının tümü (n=3), KBE vakalarının ise yarısı (n=4) kız cinsiyetteydi. Cinsiyet ile bilirubin ensefalopatisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yenidoğanların doğum sonrası yeterli beslenememesi ile kalori alımı azalır. Kilo kaybı ve dehidratasyonun artması, enterohepatik sirkülasyonun azalması hiperbilirubinemiye neden olur (18). Sezeryan doğum sonrası emzirmenin gecikmesi de erken dönemde dehidratasyona ve yenidoğan sarılığına neden olur. Patolojik kilo kaybı hiperbilirubinemi için bir risk faktörüdür (18,23). Çalışmamızda hastaların ortalama kilo kaybı %7.7 idi ve patolojik kilo kaybı ile

hiperbilirubinemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bazı çalışmalarda başvuru kilo kaybının %6-8 olması ciddi hiperbilirubinemi açısından bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (24,25). Biz de çalışmamızda başvuru TSB düzeyinin yüksek olmasının kilo kaybı artışına neden olduğu saptandı (p<0.05). Yüksek TSB düzeyine bağlı bilinç durumunda azalmanın, emme ve beslenmede azalmaya neden olarak kilo kaybına neden olduğu düşünülmektedir.

Kan değişimi sonrası en sık görülen komplikasyon trombositopenidir (14,26). Trombosit içermeyen kan ürünü ile kan değişimi yapılması trombositopeniye neden olmaktadır (27). Trombositopeni çoğunlukla 48 saat içerisinde tedavi gerekmezken kendiliğinden geriler (16). Çalışmamızda kan değişimi yapılan yenidoğanların çoğunda (%95.5) trombositopeni görüldü. Bu hastaların %9'unun kontrol tetkiklerinde ağır trombositopeni ($\leq 50.000/L$) gözlenmesi nedeniyle trombosit süpsansiyonu verildi. Yenidoğanın hemolitik sarılığı kan değişimi gerektirmese de trombositopeni için bir risk faktörüdür (27). Trombositopenik olan hastalarımızın büyük bir kısmında da (%95.2) hemolize bağlı sarılık en sık etkendi.

Kan değişimi sonrası sık görülen diğer bir komplikasyon hiperglisemidir. Kan değişimi sonrası oluşan hiperglisemi, tedavi gerektirmeksizin kendiliğinden geriler (16,28). Yu ve ark. hiperbilirubinemiye bağlı kan değişimi yapılan 618 hastayı inceledikleri bir çalışmada hiperglisemiyi, trombositopeniden sonra en sık görülen (%42.8) komplikasyon olarak belirtmişlerdir (28).

Çalışmamızda trombositopeni sonrası en sık görülen komplikasyon hiperglisemi (%86.4) idi. Hiperglisemisi olan yenidoğanların serum glukoz düzeyi, ek tedavi gereksinimi olmadan normal düzeye geriledi. Kan değişimi sonrası hiperglisemi nedeni tam net olmamakla birlikte işlem sırasında oluşan stres sonucu salınan hormonlara (adrenalin, kortizol gibi) bağlı olduğunu düşündük.

Hipernatremi, kan değişiminden sonra görülen nadir bir komplikasyondur. Sadece birkaç çalışmada kan değişimi sonrası hipernatremi gözlenmiştir (29). Bunun nedeni sitratlı kanın içeriğindeki sodyuma bağlıdır (27). Çalışmamızda hipernatremi sıklığı literatüre göre yüksekti (%40.6). Hipernatremiye bağlı ciddi nörolojik komplikasyonlar görülebileceği için kan değişimi sonrası serum sodyum düzeyinin yakından takip edilmesi gereklidir.

Kan değişimi yapılan sitratlı kanın kalsiyum içermemesine bağlı hipokalsemi sıklıkla görülmektedir. Yapılan çalışmalarda kan değişimi sonrası hipokalsemi insidansı %12.5-65.8 arasında bildirilmektedir (26,27). Hipokalsemi, hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlara (aritmî, nöbet, ani ölüm

gibi) neden olabilir (16). Çalışmamızda hipokalsemi oranı yüksek (%25) olmasına rağmen kalsiyum tedavisi verilen hasta sayısı azdı (%6). Hipokalsemi insidansının az olmasının nedeni kan değişimi protokolümüzde, 10 döngüde bir (bir döngü= bir al-ver kan değişimi) 5 mg elementer kalsiyumun intravenöz olarak uygulanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Hiperbilirubinemide kan değişimi umbilikal vene yerleştirilen bir katater yardımı ile yapılır. Bu hastalarda nekrotizan enterokolit (NEK) ve PVT sık görülen komplikasyonlardır (16, 30). Çalışmamızda katater malpozisyonu sıklığına rağmen (%77.8), PVT sadece iki hastada (%4.4) gözlemlendi, hiçbir hastada NEK görülmedi. Çalışmamızda PVT görülme sıklığı literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşüktü (16). Portal ven trombüsü; umbilikal ven kateteri takılırken oluşan damar endoteli hasarı, kan akımında yavaşlama veya total parenteral nutrisyon gibi sıvıların neden olduğu endotel hücre hasarı sonucu oluşabilir (31). Portal ven trombüsünde, karaciğer nekrozu ve atrofisi görülebilmekle birlikte çoğu zaman asemptomatik seyreder ve %30-70 oranında kendiliğinden geriler. Karaciğer atrofisine neden olsa bile karaciğer fonksiyonlarında herhangi bir bozulma gözlenmeyebilir (32). Portal ven trombüsü saptanan hastalarımızın iki yaşına kadar yapılan takiplerinde karaciğer fonksiyonlarında bozulma gözlenmedi.

Hiperbilirubineminin en önemli ve ciddi komplikasyonu nörotoksisitedir. Günümüzde yenidoğan sarılık taramaları yaygınlaşmasına rağmen bilirubin ensefalopatisi hala görülmektedir. Bilirubin ensefalopatisi için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada başvuru anında TSB düzeyinin >17 mg/dl olması ABE için risk faktörüdür (15). Çalışmamızda başvuru anında ortalama TSB; 30.8 (±10.06) mg/dl iken bilirubin ensefalopatisi gelişen vakalarda ortalama TSB düzeyi; 36.22 (±13) mg/dl olarak saptandı. Total serum bilirubin düzeyi ile bilirubin ensefalopatisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi.

SONUÇ

Hemolitik sarılık riski olan yenidoğanların erken taburcu edilmemesi ve ailelerin bilgilendirilmesi ciddi hiperbilirubineminin önlenmesinde önemlidir. Kan değişimi ciddi hiperbilirubinemi tedavisinde ilk seçenektir. İşlem sırasında veya sonrasında komplikasyon riski yüksektir. Bu yüzden işlem sırasında ve sonrasında hastaların monitörize edilmesi, işlem sonrasında belli aralıklarla laboratuvar tetkiklerinin alınması gereklidir. Kan değişimi yapılan hastalarda ilk başvuru anında ABE gözlenmeyebilir. İlerleyen dönemde KBE gelişebilir. Bu hastaların

yakından takip edilmesi ve gelişebilecek komplikasyonlara karşı tedbir alınması önemlidir.

Yazar Deklarasyonları

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır.

Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarında katkıda bulduklarını beyan etmişler ve makalenin son halini onaylamışlardır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51:843-61.
2. Ebbesen F, Andersson C, Verder H, Grytter C, Pedersen-bjergaard L, Petersen J. et al. xtreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta paediatr.* 2005;94:59-64.
3. Davutoğlu M, Garipardıç M, Güler E, Karabiber H, Erhan D. The etiology of severe neonatal hyperbilirubinemia and complications of exchange transfusion. *Turk J Pediatr.* 2010;52:163-6.
4. Kapoor D, Singh P, Seth A. Current perspective on exchange transfusion. *Indian Pediatr.* 017;54:961-2.
5. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med Lond.* 2017;78:699-704.
6. Salas AA, Mazzi E. Exchange transfusion in infants with extreme hyperbilirubinemia: An experience from a developing country. *Acta Paediatr.* 2008;97:754-8.
7. Murki S, Kumar P, editors. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal yperbilirubinemia. *Semin Perinatol.* 2011;35:175-84.
8. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics.* 1997;99:e7.
9. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics.* 1985;75:417-41.
10. Patra K, Storer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr.* 2004;144:626-31.
11. Shapiro SM, Riordan SM. Review of bilirubin neurotoxicity II: Preventing and treating acute

- bilirubin encephalopathy and kernicterus spectrum disorders. *Pediatr Res.* 2020;87:332-7.
12. Kuter N, Aysit-Altuncu N, Ozturk G, Ozek E. The neuroprotective effects of hypothermia on bilirubin-induced neurotoxicity in vitro. *Neonatology.* 2018;113:360-5.
 13. Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C, editors. Hyperbilirubinemia, hemolysis, and increased bilirubin neurotoxicity. *Semin Perinatol;* 2014;38:429-37.
 14. Okulu E, Erdeve Ö, Tuncer O, Ertuğrul S, Özdemir H, Çiftdemir NA, et al. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: A multicenter, prospective study of Turkish Neonatal Society. *Turk Arch Pediatr.* 2021;56:121.
 15. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks' gestation: An update with clarifications. *Pediatrics.* 2009;124:1193-8.
 16. Hakan N, Zenciroglu A, Aydin M, Okumus N, Dursun A, Dilli D. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: an 8-year single center experience at a tertiary neonatal intensive care unit in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:1537-41.
 17. Kaplan M, Hammerman C, editors. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a potential source of severe neonatal hyperbilirubinaemia and kernicterus. *Semin Neonatol.* 2002;7:121-8.
 18. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicken S, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004;114:e130-e53.
 19. Sanpavat S. Exchange transfusion and its morbidity in ten-year period at King Chulalongkorn Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2005;88:588-92.
 20. Badiie Z. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia: experience in Isfahan, Iran. *Singapore Med j.* 2007;48:421.
 21. Iskander I, Gamaleldin R, Kabbani M. Root causes for late presentation of severe neonatal hyperbilirubinaemia in Egypt. *East Med Health J.* 2012;18:882-7.
 22. Helal NF, Ghany EAGA, Abuelhamd WA, Alradem AYA. Characteristics and outcome of newborn admitted with acute bilirubin encephalopathy to a tertiary neonatal intensive care unit. *World J Pediatr.* 2019;15:42-8.
 23. Rubaltelli GCMF. Prevention of bilirubin encephalopathy. *Biol Neonate.* 2001;79:219-23.
 24. Chang R-J, Chou H-C, Chang Y-H, Chen M-H, Chen C-Y, Hsieh W-S, et al. Weight loss percentage prediction of subsequent neonatal hyperbilirubinemia in exclusively breastfed neonates. *Pediatr Neonatol.* 2012;53:41-4.
 25. Flaherman VJ, Kuzniewicz MW, Li S, Walsh E, McCulloch CE, Newman TB. First-day weight loss predicts eventual weight nadir for breastfeeding newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F488-F92.
 26. Duan L, Gan S, Hu H. A single-center experience on exchange transfusion therapy in 123 full-term cases of severe neonatal hyperbilirubinemia in Wuhan. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34:466-72.
 27. Smits-Wintjens VE, Rath ME, Van Zwet EW, Oepkes D, Brand A, Walther FJ, et al. Neonatal morbidity after exchange transfusion for red cell alloimmune hemolytic disease. *Neonat.* 2013;103:141-7.
 28. Yu C, Li H, Zhang Q, He H, Chen X, Hua Z. Report about term infants with severe hyperbilirubinemia undergoing exchange transfusion in Southwestern China during an 11-year period, from 2001 to 2011. *PloS One.* 2017;12:e0179550.
 29. Doyle PE, Eidelman AI, Lee K-s, Daum C, Gartner LM. Exchange transfusion and hypernatremia: possible role in intracranial hemorrhage in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr.* 1978;92:848-9.
 30. Wolf MF, Childers J, Gray KD, Chivily C, Glenn M, Jones L, et al. Exchange transfusion safety and outcomes in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol.* 2020;40:1506-12.
 31. Pottecher T, Forrler M, Picardat P, Krause D, Bellocq J, Otteni J. Thrombogenicity of central venous catheters: prospective study of polyethylene, silicone and polyurethane catheters with phlebography or post-mortem examination. *Eur J Anaesthesiol.* 1984;1:361-5.
 32. Williams S, Chan AK, editors. Neonatal portal vein thrombosis: diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med;* 2011;16:329-39.