

# İndirekt hiperbilirubinemi nedeni ile kan değişimi yapılan yenidoğan bebeklerin değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi

## Assessment of newborn infants with exchange transfusion due to indirect hyperbilirubinemia: Single center experience

Senem ALKAN ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Esra ARUN ÖZER<sup>2</sup>, Özkan İLHAN<sup>3</sup>, Sümer SÜTÇÜOĞLU<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, Muğla

<sup>3</sup>Harran Üniversitesi Neonatoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa

<sup>4</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir

### ÖZ

**Amaç:** Hiperbilirubinemi yenidoğan bebeklerde sık görülen bir klinik durum olsa da bilirubin ensefalopatisi günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda, üç yıllık sürede indirekt hiperbilirubinemi nedeni ile kan değişimi yapılan hastaların, etiyolojik nedenleri, kan değişimine bağlı gelişen komplikasyonları ve bilirubin ensefalopatisi gelişimi yönünden değerlendirilmiştir.

**Yöntem:** Ocak 2012 ve Ocak 2015 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Kliniğine hiperbilirubinemi nedeni ile yatan ve kan değişimi uygulanan yenidoğanlar retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, laboratuvar parametreleri, kan değişimine bağlı komplikasyonlar ve bilirubin ensefalopatisi gelişme sıklığı araştırıldı. Bilirubin ensefalopatisi gelişen ve gelişmeyen olgular risk faktörleri açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 27 bebek dahil edildi ve %59,3'ü erkek olup, %55,6'sı sezaryen ile doğmuştu. Ortalama gebelik yaşı 36,5±3,1 hafta olup, doğum ağırlığı 2912,5±759 gramdı. Hastaların ortalama yaşı 34,2±54,2 saattir ve ilk 24 saatte bebeklerin % 81'ine kan değişimi yapıldığı ve bu bebeklerin %40,7'sinde ABO uyumsuzluğu, % 33'ünde Rh uyumsuzluğunun neden olduğu görüldü. Kan değişimi öncesi ve sonrasında total bilirubin ve trombosit sayılarının istatistiksel farka yol açacak şekilde düştüğü görüldü (p<0,05). Kan değişimine bağlı exitus saptanmadı. Nekrotizan enterokolit ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar görülmedi. En sık rastlanan komplikasyonlar hipokalsemi (%14), trombositopeni (%7) ve hipoglisemi (%7) idi. Olguların %25,9'unda bilirubin ensefalopatisine bağlı nörolojik etkilenme saptandı, ancak nörolojik etkilenmesi olmayan bebekler ile kıyaslandığında demografik, etiyolojik ve laboratuvar verileri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** ABO ve Rh uyumsuzluğunun kan değişimi için en sık nedenler olmasından dolayı, bu olgularda erken taburculukların önüne geçilmesi, ailelerin bilgilendirilmesi ve taburculuk sonrası yakın izlemleri ile kan değişim sıklığı azaltılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Bilirubin ensefalopatisi, indirekt hiperbilirubinemi, kan değişimi, yenidoğan

### ABSTRACT

**Objective:** Neonatal hyperbilirubinemia is a frequently seen clinical condition, and bilirubin encephalopathy is presently an important health problem. In our study the patients who had undergone blood exchange transfusion were evaluated as for responsible etiologic factors, complications developed due to blood exchange transfusion and development of bilirubin encephalopathy.

**Methods:** Between January 2012 and January 2015, infants who were admitted to İzmir Tepecik Training and Research Hospital due to hyperbilirubinemia and underwent exchange transfusion were retrospectively investigated. Demographic data, laboratory parameters, exchange complications and the frequency of development of bilirubin encephalopathy were investigated. Cases with bilirubin encephalopathy were compared with non-encephalopathic ones as for the presence of risk factors.

**Results:** Twenty-seven infants were included into the study and 59.3% of the cases were male and 55.6% of them were born with caesarean section. The mean gestational age of the infants was 36.5±3.1 weeks and their mean birth weight was 2912.5±759 grams. The mean age at the time of admission was 34.2±54.2 hours and 81% of infants had exchange transfusion within the first 24 hours due to ABO incompatibility in 40.7% and Rh incompatibility in 33% of the infants. Total bilirubin and platelet counts decreased after exchange transfusion, leading to a statistical difference (p<0.05). The most common complications were hypocalcemia (14%), thrombocytopenia (7%), and hypoglycemia (7%). Neurological effects of bilirubin encephalopathy were detected in 25.9% of the cases but there was no statistical difference in terms of demographic, etiologic and laboratory data when compared with those without neurologic involvement.

**Conclusion:** Though ABO, and Rh incompatibilities are the most frequently seen causes of blood exchange transfusions, the frequency of blood exchange transfusions may be decreased by preventing early discharges, informing the families, and close follow-up after discharge.

**Keywords:** Bilirubin encephalopathy, indirect hyperbilirubinemia, exchange transfusion, newborn

Alındığı tarih: 24.03.2017

Kabul tarihi: 24.07.2017

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Senem Alkan Özdemir, Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir

**e-mail:** drsenemalkan@yahoo.com

## GİRİŞ

Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde sık karşılaşılan, genellikle iyi seyirli bir klinik durum olsa da bilirubine bağlı nörolojik hasar günümüzde hala önemli bir sağlık sorunudur. Yüksek bilirubin düzeyleri uygun tedavi yapılmadığı zaman kalıcı nörolojik sekele neden olabilmektedir. Erken tanı ve tedavi ile mortalite ve morbiditenin önüne geçilebilmekle birlikte, ne yazık ki ülkemiz için bilirubin ensefalopatisi hala sık karşılaşılan bir sorundur <sup>(1)</sup>.

Hiperbilirubinemiye bağlı toksisite santral sinir sistemini etkileyerek bilirubin ensefalopatisi adı verilen nörolojik ve gelişimsel sorunlara yol açmaktadır. Rh izoimmunizasyonun prenatal tanısı ve anti-D tedavisi sayesinde kan değişimi uygulanan olgu sayısı günümüzde azalmış olsa da, bilirubin düzeyinin nörotoksik olduğu öngörülen yüksek değerlerinde kan değişimi halen uygulanan bir tedavi yöntemidir <sup>(2)</sup>. Kan değişiminin hiperbilirubinemiye bağlı nörotoksiteyi azalttığı bilinmesine karşın, uygulamanın kendisine ait komplikasyonlar da söz konusudur <sup>(3,4)</sup>.

Bu çalışmada, yenidoğan kliniğimizde üç yıllık süre içinde hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi (KD) yapılan bebeklerin genel özellikleri, etiyolojik nedenleri, kan değişimine bağlı komplikasyonlar ve bilirubin ensefalopatisi gelişimi yönünden risk faktörlerinin değerlendirilmesi hedeflendi.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma, retrospektif ve tek merkezli olup, çalışmaya 1 Ocak 2012 ve 1 Ocak 2015 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniğine hiperbilirubinemi nedeni ile yatan ve KD yapılan bebekler dahil edilmiştir. Hastaların dosyalarından gebelik haftası, cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum şekli, kan grupları, periferik kan yayması, hemoliz bulgusu olup olmadığı, KD öncesi ve sonrası tam kan sayımı, total bilirubin, serum üre ve kreatinin değerleri, kan kültürleri ve serum kalsiyum değerleri kaydedilmiştir. Kayıtlardaki verilerden hemoliz bulguları ile birlikte Rh (-) anneden doğan Rh (+) yenidoğanlarda Rh uygunsuzluğu, O grubu anneden doğan A ya da B grubu yenidoğanlarda ABO uygunsuzluğu sarılık nedeni olarak kabul

edilmiştir. Bebeklerin kan değişimine bağlı görülen komplikasyonları ve izlemlerinde gelişen nörolojik sorunlar kaydedilmiştir.

Tüm hastalara KD öncesi ve sonrası Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Türk Neonatoloji Derneği (TND) bilirubin nomogramlarına göre fototerapi verilmiş olup, KD ve FT'ye rağmen, serum total bilirubin değeri belirli düzeye ulaştığında, yine aynı izlem tablosu kullanılarak KD yinelenmiştir <sup>(2,5)</sup>. Tüm bebeklerin kan değişimi standart rehberlerde belirtildiği gibi aşağıda anlatılan şekilde yapılmıştır ve tüm hastalara aynı izlem protokolü uygulanmıştır.

Kan değişimleri CMV taraması negatif olan, ışınlanmış ve lökosit filtresinden geçirilmiş taze tam kan ile ve miktarı 2 x vücut ağırlığı x 80 ml/kg şeklinde hesaplanarak yapılmıştır. Bebeğin ABO ve Rh uygunsuzluğuna göre seçilen 5 günü geçmemiş Acid Cytrate Dextrose (ACD) içeren torbada tam kan kullanılarak, aseptik koşullarda, çift volüm kan değişimi prosedürü ile umbilikal ven kateterinden, 60-90 dk.'da, her seferinde 5 mL/kg kan verilip alınarak, ayrıca her 100 mL kan değişiminde 1 cc kalsiyum glukonat verilmesi şeklinde uygulanmıştır <sup>(6)</sup>. Aritmi izlemi için hasta başı monitör kullanılmış ve KD işlemi servo-kontrollü radian ısıtıcı altında, ısıtılmış kan ile hipotermiye izin verilmeyecek şekilde uygulanmıştır. KD sonrası hastaların tümüne, kan değişimi öncesi ve sonrası alınan kültür sonuçları çıkana kadar (en az 3 gün süreyle) ampirik antibiyotik tedavisi verilmiştir, Rh ve ABO uygunsuzluğu olanlara kan değişimi sonrası 1 g/kg'dan İVİG tedavisi uygulanmıştır.

KD'den 4 saat sonra total bilirubin değeri kontrol edilmiş, gerekli durumlarda 4-6 saate bir yinelenmiş, tam kan sayımı ise 12 saatte bir yapılmıştır.

KD'ne bağlı komplikasyonlar açısından trombosit değerinin  $150 \times 10^9$  altı değerler trombositopeni, kan şekeri izleminde ilk 24 saat içerisinde  $<45$  mg/dl,  $>24$  saat olan bebeklerde  $<50$  mg/dl değerler hipoglisemi olarak kabul edilirken, serum kalsiyum değerinin term bebeklerde 8 mg/dl, preterm bebeklerde 7 mg/dl altı olması hipokalsemi olarak kabul edilmiştir <sup>(7)</sup>.

Kronik bilirubin ensefalopatisinin klasik sekel tetradı; ekstrapiramidal bozukluklar, yüksek frekanslı sensorinöronal işitme kaybı, özellikle yukarı bakış anormalliği olmak üzere bakış anormalliği ve diş

minesi hipoplazisi olarak kabul edilmektedir. Çalışmaya alınan bebeklerin poliklinik izlemlerinde anormal nörolojik muayene bulgusu saptanan olgular “nörolojik sorun gelişen bebekler” olarak gruplandırılmıştır<sup>(8)</sup>. Nörolojik sorun gelişen ve gelişmeyen olgular, demografik özellikleri, risk faktörleri ve kan değişimi öncesi laboratuvar değerleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analiz olarak, merkezi eğilim ve yayılım ölçütleri, verilerin karşılaştırılmasında paired t testi, Mann-Whitney U test ve ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 paket program kullanılmış olup, p değerinin 0,05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışma süresince Yenidoğan Ünitesinde toplam 27 bebeğe KD uygulanmıştır. Bebeklerin genel özellikleri Tablo 1’de verilmiştir. Bebeklerin ortalama gebelik yaşı 36,5±3,1 hafta olup, doğum ağırlığı 2912,5±759 gramdı. KD yapılan hastaların %59,3’ü erkek olup (n:16), sezaryen ile doğanlar %55,6 (n:15) oranındadır. Bebeklerin büyük bir çoğunluğuna (n:22, %81) ilk 24 saatte kan değişimi yapılmıştır. KD yapılan bebeklerin %40,7’sinde ABO uyuşmazlığı, %33’ünde Rh uyuşmazlığı saptanmıştır.

Bebeklerin KD öncesi ve sonrası laboratuvar verileri Tablo 2’de verilmiştir. Bebeklerin total bilirubin ve trombosit sayılarının KD sonrası anlamlı derecede düştüğü, diğer laboratuvar verilerinde anlamlı değişiklik olmadığı görüldü (p<0,05). Biyokimyasal verilere bakıldığında ise, serum kalsiyum seviyesinin KD

sonrası istatistiksel farka yol açacak şekilde düştüğü saptandı (p<0,05). Bu durum KD sırasında kullanılan tam kanın ACD içermesi ile ilişkilendirildi.

Çalışmada yer alan bebeklerin yedisinde (%25,9) bilirubine bağlı nörogelişimsel sorun belirlendi. Bebeklerin dördünde (%14) iki defa kan değişimi uygulandı. Nörogelişimsel sorun belirlenen hastaların üçünde (%11) sensörinöral işitme kaybı, dördünde (%14) kronik bilirubin ensefalopatisi ile uyumlu nörolojik muayene bulguları mevcuttu. Nörogelişimsel sorun gelişen bebeklerle nörogelişimsel sorun saptan-

**Tablo 1. Kan değişimi yapılan bebeklerin genel özellikleri.**

Gebelik yaşı (hafta)*	36,5±3,1
Doğum ağırlığı (g)*	2912,5±759
Erkek cinsiyet	16 (59)
Normal vaginal doğum	12 (44)
Postnatal yaş (saat)*	34,2±54,2
ABO uyuşmazlığı n (%)	12 (40,7)
Rh uyuşmazlığı n (%)	8 (29)

\*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

**Tablo 2. Kan değişimi yapılan bebeklerin laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.**

Parametre	KD Öncesi	KD Sonrası	p
Hematokrit (%)*	38,8±8,3	38,8±5,2	0,97
İndirekt bilirubin (mg/dL)*	19,0±7,1	10,0±5,02	0,001
PLT (L/mm <sup>3</sup> )*	230±106,6	177,8±77,9	0,008
Kalsiyum (mg/dL)*	9,1±0,9	8,2±0,93	0,001
Üre (mg/dL)*	29,2±14,1	28,7±11,5	0,66
Kreatinin (mg/dL)*	0,98±0,21	0,94±0,15	0,10

\* Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.  
PLT: Trombosit sayısı

**Tablo 3. Nörogelişimsel sorun gelişen bebeklerin nörogelişimsel sorunu olmayan bebeklerle karşılaştırılması.**

	Nörogelişimsel sorun saptanan bebekler (n=7)	Nörogelişimsel sorunu olmayan bebekler (n=20)	p
Gebelik yaşı (hafta)*	36,8±3,4	36,4±3,1	0,76
Doğum ağırlığı (g)*	2872±586	2926±824	0,76
Erkek cinsiyet	4 (57)	12 (60)	0,89
Vaginal doğum	0 (0)	12 (60)	0,008
Postnatal yaş (saat)*	37±53,9	33,3±55,7	0,40
Hemolitik hastalık	2 (28)	7 (35)	0,75
KD öncesi hematokrit (%)*	39,7±9,1	38,5±8,3	0,93
KD öncesi T. bilirubin düzeyi (mg/dL)*	22,3±10,1	17,9±5,6	0,52
İlk 24 saatte KD	5 (71)	17 (85)	0,42

\* Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

mayan bebekler karşılaştırıldığında, her iki grupta gebelik haftası, cinsiyet ve doğum ağırlıkları açısından fark bulunmamıştır. Ancak, nörogelişimsel sorun gelişen bebeklerde sezaryenle doğum oranı, nörolojik etkilenmesi olmayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır ( $p=0,008$ ). Nörogelişimsel sorun belirlenen bebeklerin diğer bebeklere kıyasla, KD öncesi daha yüksek bilirubin değerlerine sahip oldukları ve bu hastaların da %71'ine ilk 24 saat içinde KD uygulandığı saptanmıştır. Ancak bu durum istatistiksel farka yol açmamıştır. Diğer klinik ve laboratuvar parametreler açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 3). Nörolojik etkilenim gerçekleşen bebeklerde, hemoliz bulgusu açısından gruplar arası fark olmadığı, fakat erkek bebeklerin bu grupta daha fazla oldukları görülmüş, ancak istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi olguların yalnızca 10'unda bakılabilmiş olup, bu olgularda G6PD düzeyinin normal olduğu saptanmıştır. İki bebekte (%7) hipoglisemi, dört bebekte (%14) hipokalsemi, iki bebekte (%7) trombositopeni, bir bebekte (%3,7) hiponatremi ve iki bebekte (%7) KD sonrası alınan kan kültüründe üreme görülmüştür. Çalışmaya alınan hasta grubunda mortalite olmamıştır.

## TARTIŞMA

Sarılık yenidoğan döneminde sık görülen, genellikle kendiliğinden düzelen iyi seyirli bir klinik durumdur. Bilirubin düzeyinin belli bir sınırı aşması sonrasında ortaya çıkan bilirubin ensefalopatisi kalıcı ve geri dönüşümsüz nörolojik hasara yol açması nedeniyle önemlidir. Bilirubin düzeyinin fizyolojik düzeyleri aştığı durumlarda tedavi amacıyla fototerapi, nörotoksite riski taşıyan daha yüksek bilirubin düzeylerinde KD uygulanmaktadır. Çalışmamızda, üç yıllık bir süre içinde Yenidoğan Kliniğinde KD uygulanan olgular değerlendirilmiş, yaklaşık 1/4'inde KD uygulamasına karşın bilirubin ensefalopatisine bağlı nörolojik sekel geliştiği belirlenmiştir. Özellikle ilk 24 saatte KD gerektiren hiperbilirubinemi sıklığının yüksek olduğu görülmüştür.

Ciddi hiperbilirubineminin KD ile tedavi edilmesi ilk olarak 1940'lı yıllarda başlamıştır<sup>(8)</sup>. Rh uygunsuzluğu, en sık endikasyon olup, KD gereksiniminin

%20-70 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir<sup>(9)</sup>. Anti-D immunoglobulin uygulamalarının yaygınlaşmasıyla Rh uygunsuzluğuna bağlı KD azalmakla birlikte, günümüzde ABO uygunsuzluğuna bağlı ağır hiperbilirubinemi nedeniyle KD en sık neden olarak görülmektedir<sup>(9,10)</sup>. Çalışmamızda da, literatürle benzer şekilde ABO uygunsuzluğuna bağlı ağır hiperbilirubinemi en sık KD endikasyonu olarak bulunmuştur.

Literatürde hiperbilirubinemi sıklığının erkek bebeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. Çalışmamızda da, erkek bebek sıklığı daha fazla bulunmuştur. Yine, erkek bebeklerde ciddi hiperbilirubinemi ve bilirubin ensefalopatisi sıklığının kız bebeklere göre daha fazla olduğu bildirilmektedir<sup>(11,12)</sup>. Daha önce yapılan gözlemsel çalışmalarda da, erkek bebeklerde kız bebeklere kıyasla daha yüksek bilirubin seviyeleri görülmüştür. Benzer şekilde ABD Kernikterus çalışmasında erkek bebeklerde etkilenme, kız bebeklerden iki kat fazla saptanmıştır<sup>(13)</sup>. Becu-Villabos ve ark.<sup>(14)</sup> erkek cinsiyet varlığında, bilirubin ilişkili etkilenime yatkınlık olduğunu ve bu durumun kesin olarak açıklanamamış olsa da intrauterin gonadotropinden kaynaklanabileceğini, geç embriyonik ve erken postnatal yaşamda santral sinir sistemi gelişimi üzerinde etkilerinin olabileceğini belirtmişlerdir<sup>(14)</sup>. Çalışmamızda, bilirubine bağlı nörolojik sorun gelişen bebeklerde cinsiyetle ilişki bulunmamıştır. Olgu sayısının yetersiz olmasının bu duruma yol açmış olabileceği düşünülmüştür.

İlk olarak 1960'lı yıllarda Yunanistan'dan yapılan kernikterus çalışmasında, G6PD eksikliğinin önemli hiperbilirubinemi nedeni olduğu tanımlanmıştır<sup>(19)</sup>. Daha sonrasında yapılan araştırmalarda da, bu durum desteklenmiştir. Ancak bu çalışmadaki olguların çoğunda G6PD enzim düzeyi çalışılmamış olmasından dolayı değerlendirilememiş olması çalışmanın önemli bir kısıtlayıcı yönüdür.

Doğum şekli ile hiperbilirubinemi riskinin araştırıldığı bir çalışmada; vakum ile doğum bir risk etmeni olarak bildirilirken, sezaryen ile doğan bebeklerde sarılık gelişme riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir<sup>(15)</sup>. Çalışmamızda, literatürden farklı olarak bebeklerin yalnızca %44,4'ü vaginal doğum ile doğmuş ve iki grupta da hiçbir bebekte sefal hematoma saptanmamıştı. Sezaryen ile doğan bebeklerde daha fazla nörolojik sorun belirlenmiştir. Bu durum, önem-

li perinatal sorunu olan ve antenatal etkilenme belirlenen bebeklerin doğumunda, obstetrisyenlerin sezaryen ile doğumu öncelikle yeğlemiş olabilmesi ve bu olgularda erken dönemde beslenmenin daha yetersiz olması ile kısmen açıklanabilir.

Türk Neonatoloji Derneği 2016 önerilerinde de belirtildiği gibi, kan değişimi işlemi, ışınlanmış, lökosit düzeyi azaltılmış, bebek kan grubu ile uyumlu kan ile KD işlemi gerçekleştirilir. Rh hemolitik hastalığı için, ABO uygun Rh negatif veya O grubu Rh negatif ve salin ya da yenidoğana uyumlu plazmada çözünmüş eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır. ABO uyumsuzluğu için kan değişiminde ise O grubu Rh uyumlu eritrositler yeğlenmelidir. Kan değişiminde kullanılacak kan ek solüsyonu uzaklaştırılmış eritrosit ve eritilmiş taze donmuş plazma içermelidir ve ortalama hematokrit değeri %45-60 arasında istenmektedir. Eritrosit O grubu veya maternal ABO grubu ile uyumlu Rh negatif, plazma tercihen AB grubundan olmalı ve annenin antikor geliştirdiği herhangi bir eritrosit antijenini içermemeli ve anne serumu ile çapraz karşılaştırması uyumlu olmalıdır <sup>(16,17)</sup>. Ancak eritrosit süspansiyonu ile taze donmuş plazma karışımının hazırlanamadığı durumlarda tam kan da kullanılabilir <sup>(18)</sup>. Her ne kadar tam kan karışımlarına bağlı sensitizasyon reaksiyonlarının daha fazla olabileceği belirtilse de çalışmamızda bu durum izlenmemiştir <sup>(16,17)</sup>. Tam kan ile yapılan kan değişimine bağlı komplikasyon sıklığı da literatürde farklılıklar göstermektedir <sup>(15)</sup>. Hipokalsemi, hipoglisemi, apne, bradikardi gibi işleme bağlı komplikasyonların %5,2-17 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir <sup>(18)</sup>. Benzer şekilde taze donmuş plazma ve eritrosit süspansiyonu ile hazırlanan karışımlarla yapılan KD durumunda %5-10 oranında akut komplikasyon (hipoglisemi, bradikardi, siyanoz, tromboz gibi) görülebilmektedir. Mortalite oranı tüm KD'lerinde %0,3-1,5 arasında değişmekte olup, daha çok klinisyenin deneyimine ve işlemin yapıldığı merkezin teknik donanımına göre farklılık göstermektedir <sup>(18)</sup>. Fototerapinin yaygın kullanımı, riskli olabilecek gebelerin erken belirlenmesi ve sensitizasyon reaksiyonlarının önlenmesi ile KD sıklığı azaltılmaya çalışılsa da, gerekli durumlarda bu işlemin KD konusunda deneyimli olan merkezlerde yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Çalışmamızda, KD ile ilişkili nekrotizan enterokolit ve böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar izlenmedi ve hiçbir olguda bu komplikasyonlara bağlı kalıcı sekel ve ölümle karşılaşılma. KD'ne bağlı en sık görülen komplikasyonlar ise hipokalsemi (%14), trombositopeni (%7) ve hipoglisemi (%7) idi. Hipokalsemi tablosu tam kanda antikoagülan olarak kullanılan ACD miktarı ile ilişkilendirilmiş olup, trombositopeni masif yapılan transfüzyona ikincil gelişen bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hemoliz hiperbilirubinemi gelişiminde major risk faktörüdür, ancak aynı zamanda bilirubin nörotoksitesinin oluşmasını da arttırabilmektedir. Hemoliz ile giden durumlarda nonhemolitik durumlara kıyasla beyin hasarının arttığı bazı araştırmalarda gösterilmiştir <sup>(20,21)</sup>. Geçmiş yıllarda Rh izoimmunizasyonu sıkça suçlanırken, alınan sıkı koruyucu önlemler sayesinde eski önemini yitirmiş olsa da gelişmekte olan ülkeler için hala önemini korumaktadır. Sonuç olarak, çalışmamızda Rh izoimmunizasyonuna bağlı KD yapılan bebeklerin oranı %40,7 idi. Genel olarak kabul edilen görüş, hemolitik hastalıklarda bilirubin ilişkili nörotoksitenin daha fazla olduğu yönde olsa da, aynı bilirubin düzeyinde hemoliz olmadan da nörotoksite gelişebildiği gösterilmiştir <sup>(22,23)</sup>. Wennberg ve ark. <sup>(24)</sup> Pilot Kernikterus çalışmalarında, hemolizi olan ve olmayan olguların benzer otopsi bulgularına sahip olduğunu göstermişlerdir. Bir diğer çalışmada, Chen ve ark. <sup>(25)</sup> hiperbilirubinemik olan bebekleri iki grupta değerlendirmiş ve KD oranı hemolitik grupta daha fazla olmasına rağmen, hastaların uzun dönem izlemlerinde nörolojik izlemlerini benzer olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda, nörolojik etkilenimi olan ve olmayan hastaların değerlendirilmesinde hemolitik hastalık oranları gruplar arasında benzer olarak bulunmuştur. Bu durum akla yüksek bilirubin seviyesine olan maruziyet süresinin temel belirleyici faktör olduğunu düşündürmektedir. Bir diğer önemli nokta ise kan beyin bariyerinin geçirgenlik durumudur. Fetal yaşamda oluşmadığı ve yaşamın ilk günlerinde bu bariyerin olmadığı kabul edilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda, ankonjuge bilirubin anormal şekilde arttığı durumlarda serebral ekstrasellüler boşluğa penetre olduğu, bunun da bilirubin ilişkili nörotoksositeye ve kernikterus tablosuna yol açtığı düşünülmektedir <sup>(26)</sup>. Bu durum özellikle ilk 24 saatte yapılan KD sıklıkla-

rının artmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak, çalışmamızda nörolojik etkilenim gösteren bebeklerin %71'i ilk 24 saat içinde KD yapılan olgular olup, diğer iki bebek ise geç gelen bebeklerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1992-2004 yılları arasında 125 infantın akut bilirubin ensefalopati ve/veya postiktirik sekel gelişen bebeklerin değerlendirildiği geniş kapsamlı bir çalışmada, mortalite ve morbiditenin erken dönemde sarılık gelişen bebeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>(13)</sup>.

Hiperbilirubineminin önlenmesi ve tedavisinde en önemli nokta ciddi hiperbilirubinemi gelişiminin önüne geçilmesidir.

Sonuç olarak, bu çalışmada, KD yapılan bebeklerde, erkek cinsiyet, ilk 24 saatte başlayan sarılık ve grup uyumsuzluklarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. ABO ve Rh uyumsuzluğunun hala en sık KD yapılma nedeni olmasından dolayı, bu grup olgularda erken taburculukların önüne geçilmesi, ailelerin bilgilendirilmesinin sağlanması ve taburculuk sonrası yakın izlemleri ile KD sıklığı azaltılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004;114:130-53. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.e130>
2. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-306. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.297>
3. Burke BL, Robbins JM, Bird TM, Hobbs CA, Nesmith C, Tilford JM. Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States. *Pediatrics* 2009;123:524-532. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2915>
4. Murray N, Roberts I. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007;92:83-88. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.076794>
5. Türk Neonatoloji Derneği. Yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi 2014.
6. Badiee Z. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia: experience in Isfahan, Iran. *Singapore Med J* 2007;48:421-3.
7. Yel S, Kelekçi S, Konca Ç, Yolbaş İ, Şen V, Katar S. Kan grubu uyumsuzluğu bulunmayan yenidoğanlarda kan değişimi sonuçları. *Dicle Tıp Dergisi* 2012;40:231-36. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2013.02.0260>
8. Steven M, Shapiro MD. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Journal of Perinatology* 2005;25:54-59. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211157>
9. Bujandric N, Grujic J. Exchange transfusion for severe neonatal hyperbilirubinemia: 17 Years' Experience from Vojvodina, Serbia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016;32:208-14. <https://doi.org/10.1007/s12288-015-0534-1>
10. Lopriore E, Rath ME, Liley H, Smits-Wintjens VE. Improving the management and outcome in haemolytic disease of the foetus and newborn. *Blood Transfus* 2013;(4):484-96.
11. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:459. <https://doi.org/10.1136/fn.88.6.F459>
12. Bülbül A, Okan F, Uslu S, İşçi E, Nuhoğlu A. Term bebeklerde hiperbilirubineminin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin araştırılması. *Türk Pediatri Arşivi* 2005;40:204-210.
13. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot kernicterus registry (1992 to 2004). *J Perinatol* 2009;29:25-45. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.211>
14. Becu-Villabos D, Gonzalez Iglesias A, Diaz-Torga G, et al. Brain sexual differentiation and gonadotropins secretion in the rat. *Cell Mol Neurobiol* 1997;17:699-715. <https://doi.org/10.1023/A:1022542221535>
15. Rekha BS, Patricia L, Angela D, Maria L. Dehydration and hypernatremia in breastfed term healthy neonates. *Indian J of Ped* 2006;73:39-41. <https://doi.org/10.1007/BF02758258>
16. Türk Neonatoloji Derneği. Kan ürünleri transfüzyon rehberi 2016.
17. Wong RJ, DeSandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 8<sup>th</sup> ed, Martin RJ, Klaus MH, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds), Mosby and Elsevier, Philadelphia 2006. p.1446.
18. Watchko J, Maisels J. Enduring controversies in the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Ed* 2006;3:136-140.
19. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and severe neonatal hyperbilirubinemia: a complexity of interactions between genes and environment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:148-56. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.10.007>
20. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant  $\geq$  35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009;124:1193-98. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0329>
21. Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C. Hyperbilirubinemia, hemolysis and increased bilirubin neurotoxicity. *Semin Perinatol* 2014;38:429-37. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.08.006>
22. Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants? *Clin Perinatol* 1990;17:331-358.
23. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992;89:809-18.
24. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics* 2006;21:474-85. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0395>
25. Chen WX, Wong VC, Wong KY. Neurodevelopmental outcome of severe neonatal hemolytic hyperbilirubinemia. *J Child Neurol* 2006;21:474-79. <https://doi.org/10.1177/08830738060210061301>
26. Brito MA, Pereira P, Barroso C, Aronica E, Brites D. New autopsy findings in different brain regions of a preterm neonate with kernicterus: neurovascular alterations and up-regulation of efflux transporters. *Pediatr Neurol* 2013;49:431-8. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.020>