

# Kan Değişimi Gerektiren Yenidoğan Sarılığında Risk Faktörleri, Tedavi Seçeneklerinin Nörogelişimsel Duruma Etkisi

## The Impact of Treatment Options on Neurodevelopmental Status of Neonates with Jaundice Requiring Exchange Transfusion

Elif Benderlioğlu (0000-0002-3523-4486), Begüm Atasay\* (0000-0002-9114-5293), Emel Okulu\* (0000-0002-1101-3355), Ezgi Özalp Akın\*\* (0000-0001-8055-9485), Gaffari Tunc\* (0000-0001-7837-3948), Elif Köse\*\*\* (0000-0002-2232-4538), Emine Bahar Bingöler Pekcici\*\* (0000-0003-1524-6655), Ömer Erdeve\* (0000-0002-9277-426X), İlgı Ertem\*\* (0000-0001-9187-0869), Saadet Arsan\* (0000-0001-9320-7702)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*\*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye



### Öz

**Giriş:** Yenidoğan sarılığında kan değişimi, yaşamsal önemde ancak riskleri olan girişimsel bir işlemdir. Kan değişimi gerektirecek hiperbilirubinemi gelişiminin önlenmesi öncelikli yaklaşımdır.

Çalışmamızda şiddetli hiperbilirubinemide, kan değişimi risk faktörleri ve ileri dönem nörogelişimsel durumun araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Total serum bilirubin değeri Amerikan Pediatri Akademisi rehberine göre kan değişimi sınırında veya sınırın üstünde, 35 ve üstü gestasyonel hafta doğumlu 104 yenidoğan çalışmaya dahil edildi. Olguların 12-36 ayındayken ulaşılabilen 65'ine Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi uygulandı. Kan değişimi uygulanan ve uygulanmayanlar sosyodemografik özellikler, risk faktörleri, etiyoloji, tedavi süreçleri ve ileri dönem nörogelişimsel durum açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Kan değişimi olguların %18,3'ünde uygulandı. Başvuru total serum bilirubin ve bilirubin/albumin oranı yüksekliği kan değişimi riskini artıran temel değişkenlerdi. Kan değişimi riskini artıran eşik değerler, total serum bilirubinde 26,43 mg/dl ve bilirubin albumin oranında 7,43 mg/g saptandı.

Sarılık etiyolojisinde ilk üç sırada; hemolitik hastalık, dehidratasyon ve erken anne sütü sarılığı ile prematürelilik saptandı. Etiyolojilerle tedavi şekilleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Postnatal 96 saatten sonra hastaneye başvuranların istatistiksel anlamlı yüksek bilirubinle ( $\geq 25$  mg/dl) yattığı görüldü. On iki-otuz altı ayında değerlendirilen 65 olgunun %13,8'inde farklı alanlarda gelişimsel gecikme saptandı. Başvuru zamanı, tedavi şekilleri, total serum bilirubin ve bilirubin albumin oranıyla nörogelişimsel durum arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Kan değişimi için başlıca risk faktörleri yüksek total serum bilirubin ve bilirubin albumin oranı bulundu. Hastaneye geç başvuranların daha sıklıkla ciddi hiperbilirubinemiyle yatması, taburculuk öncesi riskli grubun saptanması temel yaklaşımının önemini vurgulamaktadır. Ciddi hiperbilirubinemili olgular gelişimsel gecikmeler için riskli sayılmalı, düzenli izlem ve erken tanıyla müdahale fırsatları kaçırılmamalıdır.

### Anahtar kelimeler

Hiperbilirubinemi, kan değişimi, nörogelişim, yenidoğan

### Keywords

Hyperbilirubinemia, exchange transfusion, jaundice, newborn

Geliş Tarihi/Received : 25.03.2021

Kabul Tarihi/Accepted : 14.06.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0020

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Elif Benderlioğlu, Ankara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
E-posta: elifbenderlioglu@gmail.com

## Abstract

**Introduction:** Though predicting the emerging hyperbilirubinemia is the rational approach, timely exchange transfusion in significant neonatal hyperbilirubinemia is vital.

The aim of this study is to evaluate the socio-demographic and clinical characteristics of newborns with significant hyperbilirubinemia, to evaluate risk factors for exchange transfusion and long-term neurodevelopmental status.

**Materials and Methods:** Newborns who were admitted with bilirubin levels above the exchange transfusion thresholds (American Academy of Pediatrics, guideline 2004) total 104 cases were enrolled to the study. A total of 65 cases at 12-36 months were evaluated with Guide for Monitoring Child Development. The clinical and demographic characteristics, risk factors, treatment modalities, etiology of the groups and long-term neurodevelopmental status were compared between the groups with and without exchange transfusion.

**Results:** Exchange transfusion was performed in 19 (18.3%) patients. Main factors that increase the risk of exchange transfusion were bilirubin level and bilirubin/albumin ratio. Cut-off bilirubin level and bilirubin/albumin ratio which increase the risk for exchange transfusion were 26.43mg/dl and 7.43mg/g respectively.

The underlying etiologies were hemolytic disease (29.8%), dehydration and breast milk jaundice (28.8%), prematurity (26.9%). Late comers (postnatal >96 hours) were more likely to have bilirubin level  $\geq 25$  mg/dl. Development delays were detected in 13.8% of 65 cases.

**Conclusions:** Admission bilirubin level and the ratio of bilirubin to albumin was among the factors that increase the risk of exchange transfusion. Late admission with significant hyperbilirubinemia may be prevented by identification of neonates at risk for developing significant hyperbilirubinemia before discharge or early in follow-up.

## Giriş

İndirekt hiperbilirubinemi (İHB), yenidoğan döneminde en sık hastane yatış nedenleri arasındadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1). İHB sağlıklı, term bebeklerde %60 sıklıkta ve çoğunlukla fizyolojik sınırlarda izlenir. Ancak nadir de olsa ciddi düzeyde hiperbilirubinemi gelişerek nörotoksisiteye yol açabilmektedir (2).

Yıllar içerisinde riskli yenidoğan ve gebe izlemi, anne bebek kan uyşmazlıklarının erken tanı ve tedavisi, fototerapi, kan değişimi, immünoglobulin kullanımı gibi tedavi yöntemlerinin yaygınlaşması İHB yan etkilerinin görülme sıklığını azaltmıştır (3). Ülkemizin içinde bulunduğu bölgede kan değişimi sıklığı, gelişmekte olan ülkelere az, ancak Avrupa ülkelerinden dört beş kat fazla rapor edilmiştir (4). On bin canlı doğumda yaklaşık 17,8 olarak bildirilen kan değişimi sıklığı, gelişmekte olan ülkelere yapılan çalışmalarda %28 ile %30, ülkemizde ise %2,3-%7,8 olarak bildirilmiştir (4-7).

Total serum bilirubin (TSB) düzeyinin hangi yenidoğanda ne kadar yükseleceği ve hangi bebekte hangi değerde nörotoksisite yapacağı net bilinmemektedir (8). Şiddetli hiperbilirubineminin erken ve hızlı tedavisinde yoğun fototerapinin yanında kan değişimi, hayat kurtarıcıdır ve nörotoksisite gelişimini engelleyebilmektedir (9). Ancak invaziv bir girişimdir ve ciddi yan

etkileri olabilir (10). Kan değişimi için gerekli hazırlıklar yapılırken yenidoğan için çok değerli zaman ilerlemeye devam etmektedir. Literatürde bilirubin üretimini inhibe etmek gibi farklı çözüm önerileri ortaya atılmaktadır (11). Ancak halen en değerli görüş mümkün olduğunca, yüksek TSB düzeylerine ulaşılmamasıdır. Bu nedenle bireysel risk değerlendirmesi ve önleyici yaklaşımda kullanılabilecek faktörlerin belirlenmesi önemlidir.

Gelişmekte olan ülkeler ve ülkemizde, ciddi hiperbilirubinemi riski yaratan durumlar, fototerapi ve/veya kan değişimi ile tedavinin sonuçlarının incelendiği ve olguların uzun dönem nörogelişimsel izlemlerinin yapıldığı çalışmalara kısıtlıdır (5, 6, 9, 12, 13).

Bu çalışmanın amacı, şiddetli hiperbilirubinemi ile merkezimize yatan, kan değişimi yapılan ve yapılmayan yenidoğanların karşılaştırılarak risk faktörlerinin belirlenmesi, nörogelişimsel değerlendirme ile tedavi şekillerinin uzun dönem etkilerinin saptanmasıdır.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışma dizaynı açısından 2 bölümden oluşmaktadır;

(1) Şiddetli İHB nedeniyle hastaneye yatmış olgulardan; kan değişimi uygulanmayanlar ile kan değişimi uygulananlar olmak üzere iki ana grubun sosyodemografik özellikleri, İHB risk faktörleri ve etiyolojisinin karşılaştırıldığı retrospektif çalışma. Ocak 2015-Ağustos 2017 tarihleri arasında hastanemiz

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne İHB tanısıyla yatırılan 606 yenidoğanın dosyası retrospektif olarak incelenerek dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 104 olgu ile çalışmanın bu kısmı tamamlanmıştır.

(2) Şiddetli İHB nedeniyle hastaneye yatmış tüm olgulardan Eylül 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında 12-36 aylarında olanların büyümelerini, nöromotor ve gelişimsel değerlendirmelerinin yapıldığı izlem çalışması. Retrospektif bölümdeki toplam 104 hastanın, belirtilen tarih aralığında 12-36 ayında olanları seçilerek aileleri telefonla hastaneye davet edilmiştir. Daveti kabul eden toplam 65 olgu ile çalışmanın bu kısmı tamamlanmıştır.

#### *Hasta popülasyonu ve gruplandırma*

Şiddetli İHB nedeniyle hastaneye yatmış olgulardan kan değişimi uygulananlar Grup 1, uygulanmayanlar Grup 2 olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırmaya çalışmanın iki aşaması için de benzer şekilde devam edildi. Çalışmanın ilk aşamasındaki 104 olgudan ikinci aşama için seçim yapılırken sadece uygun yaşta olmaları ve çalışmaya katılmayı kabul etmeleri kriterleri sağlandı. Grup 1 ve Grup 2 sosyodemografik özellikler, İHB risk faktörleri ve etiyojisi ile gelişimsel durum açılarından karşılaştırıldı.

Hasta kayıtlarından gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, kilo kaybı, sosyodemografik özellikler, sarılık geçirmiş kardeş öyküsü, etiyojistik faktörler, anne ve bebek kan grubu, başvuru TSB değeri, hemoliz laboratuvar bulguları (hemogram, retikülosit, direkt coombs), fototerapi veya kan değişimi sonrası laboratuvar değerleri kaydedilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde; hastaneye daveti kabul eden ve ailelerden yazılı onam alınan toplam 65 olgunun nörolojik muayeneyi de içeren sistemik muayeneleri yapıp, Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) ile gelişimsel değerlendirmesi yapıldı. Çocuğa bakım veren kişi, kreşe gitme, sık enfeksiyon, ek hastalık, hastane yatışı, günlük televizyon izleme süresi, demir proflaksisi kullanımı gibi çocuğun gelişimini etkileyebilecek diğer özellikler de sorgulanmıştır. Dosya bilgilerindeki eksiklikler yine bu görüşmelerde aile beyanına göre tamamlanmaya çalışılmıştır. Görüşme sonrasında ailelere çocuklarının gelişimi hakkında bilgi verilmiş, gelişimi destekleyici önerilerde bulunulmuş ve gereklilik halinde nöroloji, gelişimsel pediatri veya çocuk ruh sağlığı bölümlerine yönlendirilmiştir.

#### *Çalışmaya dahil edilme kriterleri*

- Belirtilen tarihler arasında İHB nedeniyle yatarak tedavi görmek,
- Başvuru TSB değeri Amerikan Pediatri Akademisi (APA) ve Türk Neonatoloji Derneği (TND) rehberlerine (9, 10) göre kan değişimi yapılması önerilen sınırdan veya sınırın üstünde olması,
- 35 gestasyonel hafta ve üstünde doğumlu olmak

#### *Çalışmadan dışlanma kriterleri*

- 35 gestasyonel haftanın altında doğmuş olmak,
- Direkt hiperbilirubinemili olgular,
- Başvuru TSB değerinin kan değişimi yapılması önerilen sınırın altında olması,
- Majör konjenital anomali, asfiksi, sepsis, menenjit ve intrakranial hemoraji ek tanılarında herhangi birine sahip olmak,
- Yatışında enfeksiyonu işaret edecek klinik veya laboratuvar bulgulara sahip olmak.

#### *Tanımlamalar:*

Literatürde tek başına TSB değerinin  $\geq 25$  mg/dl olmasını "ciddi hiperbilirubinemi" olarak tanımlayan pek çok çalışma vardır (14-16). Çalışmamızda başvuru TSB değeri diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmiş, APA ve TND rehberlerine göre kan değişimi sınırında veya sınırın üstünde olması durumu şiddetli İHB olarak tanımlanmıştır (9, 10). Çalışmamız sonuçlarını diğer çalışmalarla karşılaştırabilmek amacıyla TSB düzeylerini 25 mg/dl altı ve üstünde olarak grupladığımız ek bir analiz de yapılmıştır.

Çalışmamızda tüm ABO uygunsuzluğu ve alt grup uygunsuzluğu olanlar ile direkt Coombs pozitifliği olan tüm Rh uygunsuzlukları risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Ancak ABO uygunsuzluğunun bir sarılık etiyojisi olup olmadığı kararı verilirken immun hemolitik hastalık durumuna bakılmıştır. Bunun için hemoliz bulgusu olarak direkt Coombs pozitifliği, retikülositin %5'in üstünde olması veya yatış hemoglobin değerinin 14 g/dl'nin altında olma durumlarından herhangi birinin varlığı kabul edilmiştir. Dosya taramalarından güvenilir periferik yayma bilgilerine ulaşılamadığı için bu bulgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Erken anne sütü sarılığı, anne sütüyle yetersiz beslenme öyküsü ile patolojik kilo kaybı veya serum sodyumunun  $>150$ mmol/L olması kabul edilmiştir. İlk 24 saatte %5'ten, 24 saatten sonra %10'dan fazla kilo

kaybı patolojik kilo kaybı olarak değerlendirilmiştir.

Kan değişimi yapılan veya yapılmayan tüm yenidoğanlara hastaneye yatışından itibaren aynı marka ve özellikleri olan cihazlarla yoğun fototerapi uygulandı. Kan değişimi kararı hastanın kliniği, fototerapi altında kontrol TSB durumu gibi bireysel faktörlere göre verilmiştir. İşlem öncesi umbilikal ven kateterizasyonu yapılmış, uygun kan gruplu, ışınlanmış ve filtrelenmiş eritrosit süspansiyonu ile plazma kullanılmıştır. Açık yatakta, üstten radyan ısıtıcı altında, aseptik koşullarda, monitorize izlenerek çift volüm kan değişimi yapılmıştır. İşlem öncesi ve sonrasında kan kültürü alınmış ancak hastalara profilaktik antibiyotik başlanmamıştır.

Çalışma olgularının dahil edildiği ilk yıl hastanemizde doğan tüm yenidoğanlara otoakustik emisyon (OAE) testi yapılmaktaydı. Yoğun bakım yatışı, ciddi sarılık gibi risk faktörleri olan veya iki kez OAE testinden geçemeyenlere otomatik ABR (Auditory Brainstem Response) veya BAER (Brainstem Auditory Evoked Response) testi yapılmaktaydı. Dosya bilgilerinden hastaların tümünün işitsel değerlendirme bilgilerine ulaşılamamıştır, izlem çalışmasına alınan 65 olgunun ebeveyn beyanlarına göre bu bilgiler tamamlanmaya çalışılmıştır. Sonuç olarak 26 olgunun işitsel değerlendirme bilgisine hiç ulaşılamamış, 28'ine otomatik ABR, 17'sine BAER yapıldığı saptanmıştır. İşitsel değerlendirme verilerine ulaşılabilen toplam 78 olgudan 33'üne bu değerlendirmenin sarılık nedeniyle yatışından önce yapıldığı ve önerilerin aksine tekrar test yapılmadığı öğrenilmiştir. İzlem çalışmamız sonucunda sadece gelişimsel gecikme saptanan olgulara işitsel değerlendirme yönlendirmesi yapılmıştır.

Çalışmanın izlem kısmında kullanılan GİDR, Ertem ve ark. tarafından Türkiye'de geliştirilip, uluslararası standardizasyonu, geçerliliği ve güvenilirliği bulunan, doğumdan 42 aya kadar uygulanan, gelişimi izleme, gelişimi destekleme ve erken girişim hizmetlerinden oluşan bir araçtır. Sağlıklı çocuklardan oluşan uluslararası standardizasyon örneğinde, yaş sütunundaki çocukların en az %85'i yaş sütunundaki gelişimsel işlevlerin tümünü kazanmıştır. Bu yaştaki çocukların en az %97'si yaş sütunundan bir önceki sütundaki işlevleri kazanmıştır (%85 ve %97 yaklaşık olarak sırasıyla ortalamadan +1 ve +2 standart sapmaya karşılık gelmektedir) (17,18, 19). GİDR'de bir gelişim alanında yaş sütununda en az

bir Hayır'ı olması "gecikme", yaş sütunundan önce en az bir Hayır'ının olması "belirgin gecikme" olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada gelişimin çocuğun ifade edici dil, alıcı dil, ince ve kaba hareket, ilişki, oyun ve öz bakım alanlarında standart olarak değerlendirilmesi için GİDR kullanılmıştır. GİDR uygulayıcı eğitimini tamamlayan araştırmacı (EB), araştırma eğitimi ve güvenilirliği almak için GİDR araştırma güvenilirliği olan diğer araştırmacı (EÖA) ile 12 hastada araştırma öncesinde %95 güvenilirlik elde etmiş daha sonra araştırma örnekleminde GİDR'yi kullanmıştır.

Çalışma için çalışmanın yapıldığı kurumun etik kurulundan 10 Ekim 2016 tarihli oturumunda 15-752-16 karar numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiş, prospektif kısımda ebeveynlere bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

#### *İstatiksel Çözümleme*

Verilerin analizinde SPSS 21 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizler değişken tipine göre aritmetik ortalama, standart sapma ve yüzdelerle incelenmiştir. İki grup arasında karşılaştırma yapılırken Kikare, Fisher's Exact Test, Student's T-Testi, Mann Whitney-U Testi, Wilcoxon Testi ve Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta yatış TSB değerleri ile kan değişimine gitmesinde tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelenmiştir. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlılık olarak yorumlanmıştır.

#### **Bulgular**

Hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne İHB tanısıyla yatırılan 606 yenidoğanın retrospektif olarak incelenmesi sonrasında kriterleri karşılayan toplam 104 olgu çalışmaya dahil edildi (Şekil 1). Değerlendirilen 104 olgunun ortalama gestasyonel yaş ve doğum ağırlıkları sırasıyla  $37,72 \pm 1,42$  hafta ve  $3146,9 \pm 454,9$  g idi. Olguların %41,3'ü (n=43) sezaryen (C/S) ile doğmuş, %10,6'sı (n=11) doğum sonrası çok erken (ilk 24 saatini tamamlamadan) taburcu edilmiştir. Olguların sadece 44'ünün kardeşi



mevcut olup bunlardan %56,8'inde (n=25) kardeş sarılık öyküsü bulunmaktaydı (Tablo 1).

Olguların %18,3'üne (19/104) kan değişimi uygulanmış ve Grup 1'e dahil edilmiştir. Grup 1 ile Grup 2 arasında doğum ağırlığı, haftası, şekli ve cinsiyet açılarından fark saptanmadı (Tablo 2).

ROC analizinde başvuru TSB düzeyi ve bilirubin/albumin oranıyla kan değişimi tedavisi arasında anlamlı ilişki saptandı. Buna göre başvuru kan değişimi riskinde TSB düzeyi için kesim değeri %80,0 seçicilik ve %73,7 duyarlılık ile 26,43 mg/dl saptandı (p <0,001). Bilirubin albumin oranının kesim değeri ise %88,9 seçicilik ve %78,9 duyarlılık ile 7,43 mg/g saptandı (p <0,001) (Şekil 2, 3).

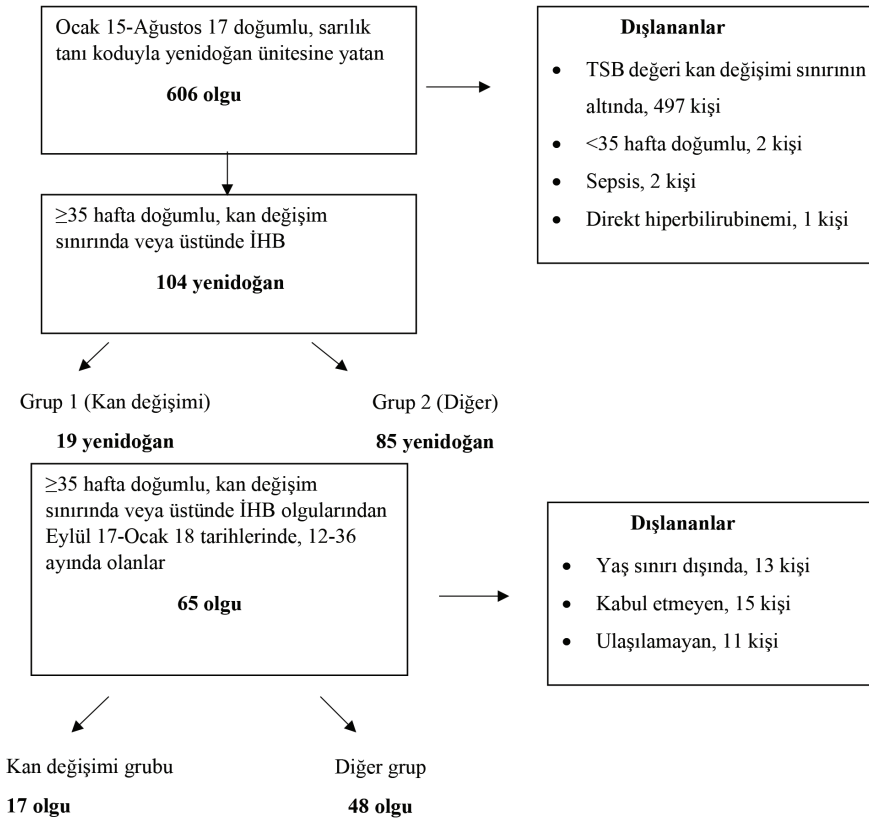
Başvuru TSB ve bilirubin/albumin oranı yüksekliği kan değişimi riskini arttıran temel değişkenler oldu (p=0,001 ve p <0,001) (Tablo 2). Olguların yarısından fazlasının postnatal 96 saatten sonra hastaneye başvurmuş olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

Başvuru TSB değeri ile başvuru yaşı arasında pozitif yönde, orta derecede güçlü, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Spearman korelasyon testi,

r=0,448, p <0,001). Hastaneye geç başvuranların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sıklıkla ciddi hiperbilirubinemi (TSB ≥25 mg/dl) ile yattığı gösterildi (p<0,001) (Tablo 3).

Olguların %94'ünde fototerapi sonrası TSB düzeyi, başvuru TSB düzeyine göre %17 oranında düşüş gösterdi. Fototerapiye rağmen TSB düzeyi artmaya devam eden olguların %66,6'sı kan değişimi yapılan gruptaydı. Fototerapi altında TSB düzeyi artış gösteren olguların %66,6'sının etiolojisi hemolitik hastalıktı. Grup 1'de hastanede 48 saatten uzun süre fototerapi alan hasta sayısı daha fazla idi (p=0,01) (Tablo 2).

Sarılık etiolojisinde en sık %30 hemolitik hastalık, %29 dehidratasyon ve erken anne sütü sarılığı, %27 prematürelilik etkendi. Etiyolojiler ile tedavi şekilleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Kan değişimi uygulanan grupta (Grup 1), etiolojisinde hemolitik hastalık olanlar %37 oranındayken olmayanlar %63 olarak saptanmıştır (p=0,458). Hemolitik hastalıklar tanısında en sık neden %21 ile ABO kan grubu uygunsuzluğuydu. Hemolitik hastalık saptanan olguların anlamlı şekilde daha sıklıkla (p=0,03) 25



Şekil 1. Çalışma deseni

mg/dl'nin altında TSB değerleri ile yattığı gözlemlendi. Bu olguların %48'inde sarılık, doğum servislerinden taburculukları öncesinde saptandığı için erken dönemde (<48 saat) tedavileri başlanmıştır.

Kan değişimi uygulamasında en sık görülen komplikasyonlar, %95 trombositopeni ve %12 hipokalsemiydi. Kan değişimi tedavisi sonrasında trombosit değerleri tedavi öncesi trombosit değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı (p <0,001).

Kan değişimi işlemi sırasında iki olgu terminal apne nedeniyle kısa süreli entübe izlendi. Kaybedilen hasta olmadı. Olgulardan ikinci kez kan değişimi yapılan olmadı.

#### Olguların Nörogelişimsel Değerlendirilmesi

Çalışmamızın retrospektif bölümündeki 104 olgudan 12-36 ayında olup çalışmaya katılmayı kabul eden 65 olguya çalışmanın izlem bölümü

Tablo 1. Çalışma grubunun özellikleri

Özellikler	Ortalama± SS
Başvuru TSB (mg/dl)	24,6 ±4,1
Gestasyonel yaş (hafta)	37,72 ±1,42
Doğum ağırlığı (g)	3146,9 ±454,9
Anne yaşı (yıl)	29,27 ±6,34
Kan değişimine kadar geçen süre (s)	3,79 ±3,17
	n*/N (%)
Erkek cinsiyet	65/104 (62,5)
C/S	43/104 (41,3)
İlk çocuk	65/104 (62,5)
Sadece anne sütü ile beslenme	75/99 (75,8)
Patolojik kilo kaybı	23/104 (22,1)
Başvuruda kilo kaybı %10-%15	18/104 (17,3)
Başvuruda kilo kaybı >%15	3/104 (2,9)
Erken taburculuk (<48 saat)	46/88 (52,2)
Çok erken taburculuk (<24 saat)	11/88 (12,5)
Kardeşte bilinen sarılık öyküsü	25/44 (56,8)
Sarılıkla hastaneye yatan kardeş öyküsü	9/44 (20,4)
Sarılık nedeniyle tekrar yatış	16/104 (15,3)
Fototerapi	85/104 (81,7)
Fototerapi ve kan değişimi	19/104 (18,3)

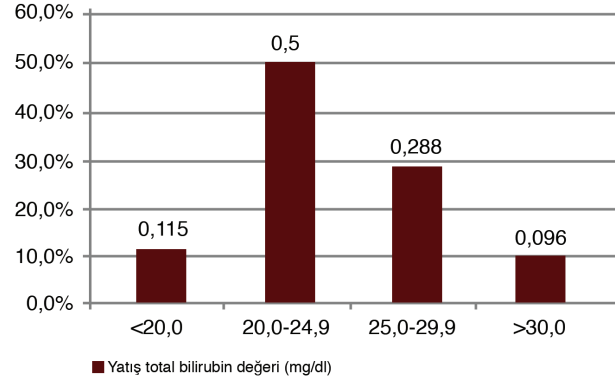
n: Olgu sayısı; N: Örneklem büyüklüğü; SS: Standart sapma,

C/S: Sezaryen doğum; TSB: Total serum bilirubin; g: gram; s: saat

\*Beslenme öyküsü, taburculuk zamanı ve kardeşte sarılık öyküsü verilerinde kayıp veri mevcuttur.

tamamlanmıştır. Bu iki grubun sosyodemografik özellikler ve başvuru TSB düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4). Bu nedenle prospektif bölümdeki örneklemin çalışmanın bütünü temsil ettiği düşünüldü.

Yatış total bilirubin değeri (mg/dl)



Şekil 2. Olguların başvuru TSB düzeyi dağılımı

Tablo 2. Gruplar arasında risk faktörlerinin karşılaştırılması

Özellikler (n=104)	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=85)	p
	Ortalama ± SS		
Doğum ağırlığı (g)	3243,7±500,5	3125,3±444,5	0,307
Başvuru TSB (mg/dl)	28,6±5,3	23,7±3,3	<b>0,001</b>
Başvuru albumin (g/dl)	3,44±0,38	3,63±0,32	0,029
Bilirubin/albumin	8,32±1,49	6,52±0,86	<b>&lt;0,001</b>
	n (%)		p
Geç preterm/erken term	13 (68,4)	65 (76,5)	0,559
Doğum şekli (C/S)	5 (26,3)	38 (44,7)	0,141
Erkek cinsiyet	14 (73,7)	51 (60,0)	0,265
Başvuru yaşı			
0-24 saat	2 (10,5)	9 (10,6)	
25-96 saat	2 (10,5)	26 (30,6)	0,189
>96 saat	15 (78,9)	50 (58,8)	
Erken taburculuk			
<48 saat	14 (87,5)	51 (89,5)	1,000
>48 saat	2 (12,5)	6 (10,5)	
Fototerapi alma süresi			
<24 saat	3 (15,8)	25 (29,4)	
25-48 saat	3 (15,8)	39 (45,8)	<b>0,001</b>
>48 saat	13 (68,4)	21 (24,7)	

n: Örneklem büyüklüğü; SS: Standart sapma;

g: gram; TSB: Total serum bilirubin; C/S: Sezaryen doğum

Grup 1: Kan değişimi uygulananlar; Grup 2: Kan değişimi uygulanmayanlar

Altmış beş olgunun %26'sı yenidoğan döneminde kan değişimi tedavisi almıştı. Görüşme sırasında olgular ortalama 20,6±6,4 aylık idi. Annelerin %29'u, babaların %20'si yükseköğrenim mezunuydu ve %82'sinin ortalama aylık geliri 2000-4000 TL idi.

Olguların %13,8'inde GİDR'de farklı alanlarda gelişimsel gecikme saptanmıştı. Gelişimsel gecikme saptanan bu 9 olgunun 1'i kernikterus sekeli, 2'si ise otizm spektrum bozukluğu tanılarına sahipti. GİDR'de gelişimsel gecikmesi olan olguların %23,5'i kan değişimi yapılan, %10,4'ü ise kan değişimi yapılmayan gruptaydı. GİDR'de gelişimsel gecikmesi olan olguların tedavi şekillerine göre karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,025) (Tablo 5). Başvuru TSB düzeyi, bilirubin albumin oranı ve başvuru yaşı ile GİDR'de gelişimsel gecikme arasında da anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 3. Başvuru yaşı (saat) ile TSB düzeylerinin karşılaştırılması

Başvuru yaşı (n=104)	TSB <25 mg/dl (n=64)	TSB ≥25 mg/dl (n=40)	p
	n (%)	n (%)	
<48 saat	14 (21,9)	0 (1)	
49-72 saat	8 (12,5)	2 (5,0)	
73-96 saat	11 (17,2)	3 (7,5)	<b>&lt;0,001</b>
>96 saat	31 (48,4)	35 (87,5)	

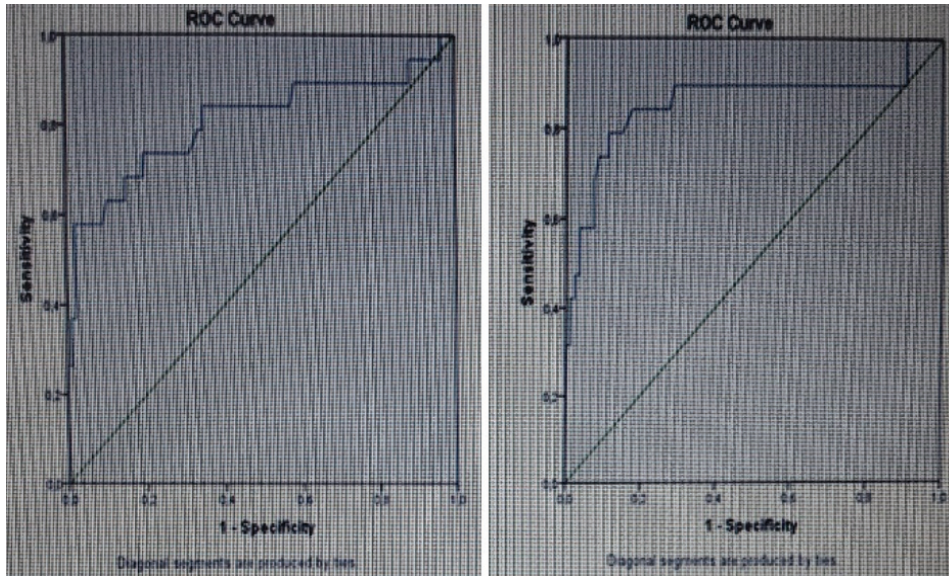
n: Örneklem büyüklüğü; TSB: Total serum bilirubin

Toplam 65 olguyla tamamlanan çalışmanın izlem bölümünde ebeveyn beyanlarına göre dosyalardaki eksik bilgiler tamamlanmaya çalışılmıştır. Bu bilgiler ışığında sadece 7 olguya gelişimsel gecikme veya konvülsiyon gibi nedenlerle kranial manyetik rezonans (MR) çekilmiştir. Kernikterus olgusu dışındaki tüm olguların görüntüleme bulguları normaldi. Yine 65 olgunun ebeveyn beyanına göre 13'ünde ilk yapılan işitme testlerinden geçemedikleri, izlemde BAER veya odyometrik teste yönlendirildiği öğrenildi. Sonuçta kernikterus olgusu dışında işitme testinden geçemeyen olmadı.

Dosya bilgilerinin taranması sırasında yatışında bilirubin nörotoksisitesini düşündürür klinik bulgulara sahip sadece iki olgu saptanabilmiştir. Bunlardan birine hızlıca kan değişimi uygulanmış ancak izlemde kernikterus geliştiği görülmüştür. Diğerleri ise sadece fototerapi sonrasında yeterli TSB düşüşü sağlanmış, taburculuk öncesinde nöroloji bölümüne konsülte edilmiş ve patoloji saptanmamıştı. Bu olgu yaş kriterini karşılamadığı için izlem bölümüne alınmamış, dolayısıyla uzun vadede gelişimsel durumu hakkında net fikir edinilememiştir.

### Tartışma

Ciddi hiperbilirubinemi, yılda ortalama 481 bin geç preterm ve term yenidoğanı etkilemekte, 114 bininde ölüm ve 63 binden fazlasında uzun dönem orta/ciddi



Şekil 3. A) Başvuru TSB düzeyine göre kan değişimi tedavisinin ROC eğrisi, B) Bilirubin albümin oranına göre kan değişimi tedavisinin ROC eğrisi

Tablo 4. Çalışmanın iki bölümünü oluşturan örneklemin karşılaştırılması

	Retrospektif bölüm (n=104)		İzlem bölümü (n=65)		p
	n (%)		n (%)		
Erkek	65(62,5)		41(63,1)		0,940
Sezeryan	43(41,3)		22(33,8)		0,330
	Ort±SS	Min-maks	Ort±SS	Min-Maks	p
Doğum ağırlığı (g)	3146,9±454,9	2290-4500	3085±445,4	2300-4500	0,388
Gebelik haftası	37,72±1,42	35,0-41,0	37,73±1,37	35,2-40,6	0,966
Başvuru TSB (mg/dl)	24,6±4,15	15,8-36,9	25,24±4,35	15,8-36,9	0,364

n: Örneklem büyüklüğü; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma;

Min: Minimum; Maks: Maksimum

g: Gram; TSB: Total serum bilirubin

Tablo 5. GİDR'de gelişimsel gecikme saptanan olgularda tedavi şekillerinin karşılaştırılması

	Kan değişimi	Kan değişimi Yapılmayan	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
(n= 65)				
Gelişimsel Gecikme				
Var	4 (23,5)	5 (10,4)	9 (13,8)	0,225
Yok	13(76,5)	43(89,6)	56 (86,2)	

nörolojik bozukluk meydana getirmektedir (3). Bu vakaların büyük çoğunluğu düşük/orta sosyoekonomik ülkelerde bulunmaktadır.

Ülkemizin bir yıllık, çok merkezli çalışma verilerine göre yenidoğan sarılığıyla yatan olguların %6,4'ü ciddi hiperbilirubinemili, %2,3'üne kan değişimi yapılmış ve %0,23'ünde akut bilirubin ensefalopatisi gelişmiştir (7). Çalışmamızda 606 İHB ile yatan olgunun benzer şekilde %6,6'sında başvuru TSB  $\geq$ 25 mg/dl saptanmış, %3,1'inde kan değişimi yapılmış ve %0,16 akut bilirubin ensefalopatisi görülmüştür. Kan değişimi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemiyle yatanların oluşturduğu 104 kişilik örnekleminin ise %18,3'üne kan değişimi uygulanmıştır. Çalışmamız örneklemin benzer şekilde başvuru TSB düzeyi 25 mg/dl üzerinde olanları dahil edildiği bir Kanada çalışmasında olguların %22'sine kan değişimi yapılmıştır (15).

Çalışmamızda gebelik haftası, C/S doğum gibi sosyodemografik özelliklerle kan değişimine gidişte anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde 39 ve 40 haftadan erken yapılan doğumlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir (14, 20). Şiddetli İHB ile yatan olgularımızın %75'inin

erken term ve geç prematür olması; erken gebelik haftasında doğmanın ciddi sarılık gelişimi riskini arttırdığı görüşünü desteklemektedir. Literatürde C/S ile doğumun emme-emzirme ilişkisini bozarak yenidoğan sarılığı riskini arttırdığına dair görüşler olduğu gibi normal doğuma göre hastaneden taburculuğun daha geç yapılması nedeni ile ciddi hiperbilirubinemi görülme riskini azalttığı görüşü de mevcuttur (9, 14). Şiddetli hiperbilirubinemili olgularımızda C/S doğum oranının %41,3 ile yüksek saptanması üstünde durulması gereken bir noktadır. Literatürde endikasyon varlığında C/S doğum oranı %10-15 (21) iken ülkemiz son verilerine göre bu oran %52'dir (22).

Erken taburculuk, özellikle emme-emzirme ilişkisinin başarısız olduğu durumlarda dehidratasyona neden olması ve pik TSB değerlerine evde ulaşılması nedeniyle ciddi sarılık için risk faktörleri arasındadır (9). Ciddi hiperbilirubinemili olgularla yapılan bir çalışmada doğum sonrası taburcu olamadan sarılık geçirenlerle, evden sarılık nedeniyle tekrar yatışa gelenler karşılaştırılmıştır. Olguların hastaneye başvuru yaşı ortalama 5 gün olup evden gelenlerin yatış TSB değerleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (15). Çalışmamızda olguların %52,2'si erken (<48 saat), %12,5'i çok erken (<24 saat) taburcu olmuş, %62,4'ü postnatal 5.gün ve sonrasında hastaneye başvurmuş, %14,4'ünde ise doğum sonrası taburcu olamadan sarılık saptanmıştır. Eve giden ve özellikle postnatal 96 saatten sonra başvuranların 25 mg/dl üstünde TSB değerleriyle yattığı görüldü (p<0,001). Buna karşın doğum sonrası erken dönemde sarılık saptanarak eve hiç gitmeden yatırılan olgular, hemolitik grupta olmalarına karşın daha düşük



TSB değerlerine sahipti ( $p=0,03$ ). Ülkemizde çoğu merkezde, 72 saatten önce yapılan taburculuklarda APA'nın önerdiği erken kontrol yönergeleri uygulanamamakta, aileler sarılığı olağan görerek bebeklerini evde tutabilmekte ve bebek ikinci topuk kanı alınma zamanı olan postnatal 7.güne kadar herhangi bir sağlık personeliyle karşılaşmamaktadır. Çalışmamızda eve taburcu edilen olguların geç dönemde ve yüksek TSB değerleri ile başvurusunda bunların etken olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda başvuru TSB ve bilirubin/albumin oranının yüksekliği kan değişimi riskini arttıran temel değişkenler oldu. Kan değişimi riski için TSB kesim değeri 26,43 mg/dl bulunmuştur. Yüksek TSB değerlerinin nörotoksositeyi ve kan değişimi ihtiyacını arttıracak bilgisi literatürde mevcuttur. Ancak hangi değerlerin üstünün daha anlamlı olduğu halen tartışılan bir konudur. Tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle kernikterus vakaları azalmaya başlamış ve TSB  $\geq 20$  mg/dl'nin aşırı önemsendiği fikri yaygınlaşmış, fakat vakaların tekrar görülmeye başlanmasıyla konu güncelliğini korumuştur (10, 23). Son yıllarda TSB  $\geq 25$  mg/dl ciddi hiperbilirubinemi olarak adlandırılmış ve nörolojik sekel için risk kabul edilmeye başlanmıştır (15).

İlerleyen süreçte TSB ve bilirubin/albumin oranı değerlerinin birbiri ile paralel ve benzer duyarlılıkta sonuç verdiği ancak nörotoksitenin olası şiddetini tahmin etmede bilirubin/albumin oranının değerli olduğu görüşü bildirilmiştir (24, 25). Bilirubin/albumin oranının her bir hasta için bireysel nörotoksosite olasılığının saptanması ile kan değişimi kararının verilmesinde yardımcı olabileceği ve TSB düzeyi ile birlikte kullanıldığında gereksiz kan değişimi tedavisini engelleyebileceği öngörülmüştür (10, 25, 26). Ciddi hiperbilirubinemi olgularıyla yapılan bir çalışmada "bilirubin kaynaklı nörolojik fonksiyon bozukluğu" (BIND) gelişenlerin anlamlı şekilde başvuru bilirubin albumin oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (26).

Çalışmamızda, literatürle uyumlu şekilde, sarılık etiolojisinde ilk sırada hemolitik hastalık (%29,8), bunların içinde ise en sık ABO uygunsuzluğu (%21,1) saptandı (7, 27). Kan değişimi grubunda beklenenin aksine etiolojisi hemolitik hastalık kabul edilenlerin (%36,8) diğerlerine göre (%63,2) daha az oranda olması ( $p=0,458$ ), bu olguların %48,3'ünün doğum sonrası taburcu olamadan

sarılık gözlenen ve 48 saatten önce tedavisi başlanan grupta olmalarına bağlandı. Farklı bir görüş olarak Christensen ve ark. çalışmasında, anneleri ve kendileri O Rh pozitif olan bebekler kontrol grubuna, anneleri O Rh pozitif, kendileri A veya B Rh pozitif olan bebekler ise çalışma grubuna alınmış, iki grup karşılaştırıldığında patolojik sarılık sıklığı ve tedavi gereksinimi farklı bulunmamıştır. Çalışmada; ABO uygunsuzluğunun anlamlı hemoliz yapmadığını ve bu nedenle ciddi hiperbilirubinemi durumunda etiolojide diğer hemoliz nedenlerinin de araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Ancak genel bilirubin tarama programına sahip olmayan ülkelerde bu sonuçlara dikkatli yaklaşılması önerilmektedir (28).

Çalışmamızda en sık görülen kan değişimi komplikasyonu literatürle benzer şekilde trombotopeni ve hipokalsemidir. Ancak terminal apne literatüre oranla çalışmamızda daha sık (%10,5) saptanmıştır (27, 29).

Literatürde İHB olgularının ileri dönemdeki nörogelişimlerini değerlendiren, farklı yöntemlerle yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. ElTatawy ve ark.'nın çalışmasında olgular 3, 6 ve 12 aylık olduğunda Bayley II Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Hiperbilirubinemiye maruz kalma süresi arttıkça nörogelişimsel puan anlamlı şekilde düşük saptanmış, izlemde motor gecikme ve işitsel bozuklukta düzelme saptanırken, hafif mental gecikmesi devam eden olgular da olmuştur (30). Newman ve ark.'nın, ciddi hiperbilirubinemili olgularla sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmasında, ortalama 5,1+0,12 yaşında görülen olguların aralarında zeka, görsel-motor entegrasyon alanları ve nörolojik muayenede fark saptanmamıştır (31). Düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelere, ciddi hiperbilirubinemili olguların incelendiği meta analizde, primiparite, hastane dışı doğum, ABO uygunsuzluğu, Rh hemolitik hastalık, G6PDH eksikliği, UGT1A1 polimorfizmi, düşük gestasyonel yaş, kilo kaybı, sepsis ve yüksek TSB düzeyleri hem ciddi hiperbilirubinemi hem de BIND için artmış riskler olarak bulunmuştur (32).

Çalışmamızda kan değişimi yapılan grupta, kan değişimi yapılmayan gruba göre GİDR'de gelişimsel gecikme saptanma eğiliminin fazla olduğu görülmüştür. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bunun nedeni GİDR'nin gelişimi 1 SD

ve 2 SD gibi geniş standart aralıklarla değerlendirmesi ve araştırmanın örneklem büyüklüğünün bu farkı gösterecek büyüklükte olmaması olabilir.

#### *Kısıtlılıklar*

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları, tek merkezli ve örneklem grubunun küçük olması, verilerin büyük kısmının geriye dönük dosya taraması ile elde edilmiş olması, sağlıklı kontrol grubunun olmaması, gelişim değerlendirmesinin kör uygulanmamasıdır.

Literatürde İHB'nin erken dönemde BAER, bilişsel gelişim, kranial MR'da bozukluklara neden olabildiği ancak ileri yaşta bu bulguların büyük ölçüde kaybolduğu saptanmıştır (33, 34). Bizim çalışmamızda olguların 12 aydan erken dönemine ait verilerin tamamına ulaşılammıştır. Hastaların büyük kısmı 12-36 aylarında ve sadece 1 kez görülmüş, bilişsel durumlarını değerlendirmek için farklı ölçekler kullanılmamıştır. Bu nedenle örneklemimizde bilişsel sorunları yeterince saptayamamış olabiliriz.

İHB yaklaşımında kılavuzların önerisi, sadece laboratuvar değerlerine göre değil, klinik durumu da içeren bireysel değerlendirme yapılmasıdır (9, 10). Hastaların değerlendirilmesinde en kritik yere sahip olan muayene bulgularıdır. Ancak olgularımızın İHB ile yatış döneminde muayene bulgularının dosyalara çok ayrıntılı şekilde not edilmediği, BIND skorlamasının yapılmadığı fark edilmiştir. Bu durum çalışmamızın en önemli kısıtlılığdır.

Kullandığımız GİDR aracının bilişsel değerlendirme yapmaması ve çoğu ölçeğin aksine puanlama sistemine sahip olmaması da kısıtlılık olarak görülmektedir. Ancak çalışmamızın, nörotoksosite ve nörogelişimsel gecikme için literatürde riskli olarak tanımlanan, sınırlı izlem çalışmalarının olduğu bir alanda, dünyada tarama testi olarak geçerliliğini ispatlamış, eğitim almış bir pediatristin de yapabileceği GİDR yöntemini kullanması ve bu açıdan bu alanda özgün ilk çalışma olması önemlidir.

#### *Sonuç*

Sonuç olarak, kan değişimi gerektiren TSB değerleri ile yatırılan ve kan değişimi yapılan olgularda yatış TSB, bilirubin albümin oranı, fototerapi süresi istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuş, hastaneye daha geç (96 saatten sonra) başvuruların  $\geq 25\text{mg/dl}$  TSB değerleri ile yattığı görülmüştür. Olguların tedavi yöntemleri ve yatış TSB düzeyleri ile ileri

dönem GİDR'de gecikme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde de yüksek TSB değerleri ile nörogelişimsel patoloji arasında anlamlı ilişkinin saptanmadığı çalışmalar olsa da İHB'nin yol açabileceği nörotoksosite riski hafife alınmamalı ve bu konuda daha çok sayıda, geniş çaplı, izlem çalışmaları yapılmalıdır (35-37).

Uluslararası yönergeler, ciddi sarılık, kan değişimi ve komplikasyonlarının azaltılması için yenidoğanda sarılık yönetiminin, taburculuk öncesi risk değerlendirmesi, TSB ölçümleri ve bireysel yaklaşım ile yapılmasını önermektedir. Bu bilgiler ışığında önerilerimiz; her yenidoğan için rutin bilirubin tarama programının olması, gebelerde kan grubu taraması yapılarak O grubu anneden doğan bebeklerin sarılık açısından daha yakın izlenmesi, ailelerin hastaneden ayrılmadan yenidoğan sarılığı ile ilgili bilgilendirilmeleri, erken taburcu edilmiş bebeklerin postnatal 96 saatten önce hekim kontrolünden geçmesinin sağlanmasıdır. Ülkemiz ve gelişmekte olan ülkelerde bu grubun, yüksek riskli çocuk kategorisinde düzenli izlemi, muhtemel nörogelişimsel sorunlarda erken tanı ve müdahale olanağı sağlayabilecektir.

#### *Etik*

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### **Kaynaklar**

1. Zipursky A, Bhutani VK. Impact of of Rhesus disease on the global problem bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:2-5.
2. Kliegman R, Stanton B, Geme JS, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21rd edition. Philadelphia, PA: Elsevier;2019.
3. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res* 2013;74(Supp 1):86-100.
4. Slusher TM, Zamora TG, Appiah D, Stanke JU, Strand MA, Lee BW, et al. Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Pediatr Open* 2017;1:e000105.
5. Olusanya BO, Osibanjo FB, Mabogunje CA, Slusher TM, Olowe SA. The burden and management of neonatal jaundice in Nigeria: A scoping review of the literature. *Niger J Clin Pract* 2016;19:1-17.
6. Greco C, Arnold G, Boo NY, Iskander IF, Okolo AA, Rohsiswatmo R, et al. Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat. *Neonatology* 2016;110:172-80.

7. Erdeve 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:e0193108.
8. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:6-13.
9. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk neonatoloji derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. *Türk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):172-9.
10. 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.
11. Wiedmeier SE, Bahr TM, Ohls RK, Christensen TR, Baer VL, Ilstrup SJ, et al. Exchange transfusion for hemolytic hyperbilirubinemia: could some be averted by emergent administration of an inhibitor of bilirubin production? *J Perinatol* 2021;41:860-4.
12. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glickman S, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004;114:130-53.
13. Besli GE, Metin F, Aksit MA, Saltik S. Long-term Effects of Indirect Hyperbilirubinemia on Auditory and Neurological Functions in Term Newborns. *Medeni Med J* 2020;35:29-39.
14. Bhutani VK, Meng NF, Knauer Y, Danielsen BH, Wong RJ, Stevenson DK, et al. Extreme hyperbilirubinemia and rescue exchange transfusion in California from 2007 to 2012. *J Perinatol* 2016;36:853-7.
15. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006;175:587-90.
16. Sgro M, Kandasamy S, Shah V, Ofner M, Campbell D. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Decreased after the 2007 Canadian Guidelines. *J Pediatrics* 2016;171:43-7.
17. Ertem IO, Dogan GD, Gok CG, Kizilates SU, Caliskan A, Atay G, et al. A Guide for Monitoring Child Development in Low and Middle-Income Countries. *Pediatrics* 2008;121:581-9.
18. Ertem IO, Krishnamurthy V, Mulaudzi MC, Sguassero Y, Balta H, Gulumser O, et al. Similarities and differences in child development from birth to age 3 years by sex and across four countries: a cross-sectional, observational study. *Lancet Glob Health* 2018;6:279-91.
19. Ertem IO, Krishnamurthy V, Mulaudzi MC, Sguassero Y, Bilik B, Srinivasan R, et al. Validation of the International Guide for Monitoring Child Development demonstrates good sensitivity and specificity in four diverse countries. *Acta Paediatr* 2019;108:1074-86.
20. 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;154:1140-7.
21. Boatman AA, Schlotzheuer A, Betran AP, Moller AB, Barros AJD, Boerma T, et al. Within country inequalities in caesarean section rates: observational study of 72 low and middle income countries. *BMJ* 2018;360:k55.
22. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. TC Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
23. Davidson L, Thilo EH. How to Make Kernicterus a "Never Event". *NeoReviews* 2003;4:308-14.
24. Iskander I, Gamaleldin R, El Houchi S, El Shenawy A, Seoud I, El Gharbawi N, et al. Serum bilirubin and bilirubin/albumin ratio as predictors of bilirubin encephalopathy. *Pediatrics* 2014;134:1330-9.
25. Hulzebos CV, Dijk PH. Bilirubin-albumin binding, bilirubin/albumin ratios, and free bilirubin levels: Where do we stand? *Semin Perinatol* 2014;38:412-21.
26. Ardakani SB, Dana VG, Ziaee V, Ashtiani MTH, Djavid GE, Alijani M. Bilirubin/Albumin Ratio for Predicting Acute Bilirubin-induced Neurologic Dysfunction. *Iran J Pediatr* 2011;21:28-32.
27. 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.
28. Christensen RD, Baer VL, MacQueen BC, O'Brien EA, Ilstrup SJ. ABO hemolytic disease of the fetus and newborn: thirteen years of data after implementing a universal bilirubin screening and management program. *J Perinatol* 2018;38:517-25.
29. Bülbül A, Okan FF, Ünsür EK, Nuhoglu A. Adverse events associated with exchange transfusion and etiology of severe hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Turk J Med Sci* 2011;41:93-100.
30. ElTatawy SS, Elmazzakhy EA, El Shennawy AM, Madani HA, Youssef HA, Iskander IF. The spectrum of bilirubin neurotoxicity in term and near-term babies with hyperbilirubinemia: Does outcome improve with time? *Early Hum Dev* 2019;140:104909.
31. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, Ferriero DM, Wu YW, Hudes ES, et al. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 2006;354:1889-900.
32. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk Factors for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Low and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0117229.
33. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmerman R, Polin RA. Developmental Follow-Up of Breastfed Term and Near-Term Infants With Marked Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001;107:1075-80.
34. Wong V, Chen WX, Wong KY. Short and long-term outcome of severe neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Child Neurol* 2006;21:309-15.
35. Duman N, Ozkan H, Serbetcioglu B, Ogun B, Kumral A, Avci M. Long-term follow-up of otherwise healthy term infants with marked hyperbilirubinemia: should the limits of exchange transfusion be changed in Turkey? *Acta Paediatr* 2004;93:361-7.
36. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants With Bilirubin Levels of 30 mg/dL or More in a Large Managed Care Organization. *Pediatrics* 2003;111:1303-11.