

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

**YENİDOĞANLARDA METABOLİK ASİDOZ VE/VEYA  
HİPERAMONEMİ İLE KARAKTERLİ KALITSAL METABOLİK  
HASTALIKLARDA İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİ SIKLIĞI**

**Dr. Gökçen KARTAL ÖZTÜRK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2015**

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

**YENİDOĞANLARDA METABOLİK ASİDOZ VE/VEYA  
HİPERAMONEMİ İLE KARAKTERLİ KALITSAL METABOLİK  
HASTALIKLARDA İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİ SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gökçen KARTAL ÖZTÜRK**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ayşe KORKMAZ TOYGAR**

**ANKARA**

**2015**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında tecrübe ve bilgisi ile bana yol gösteren, desteğini hiç esirgemeyen ve örnek aldığım değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe KORKMAZ TOYGAR'a,

Tez çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen, bana yol gösteren ve yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Murat YURDAKÖK, Prof. Dr. Şule YİĞİT, Yrd. Doç. Dr. H.Tolga ÇELİK'e

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren değerli hocalarıma, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini yürekten hissettiğim, kızları olmaktan gurur duyduğum annem S. Zühal KARTAL, babam Hasan KARTAL'a ve desteği ile bana güç veren kardeşim M. Gökhan KARTAL'a

Her zaman yanımda olan, sevgisi ile bana ilham ve güç veren değerli eşim Mehmet Onur ÖZTÜRK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

*Dr. Gökçen KARTAL ÖZTÜRK*

*Ankara, 2015*

## ÖZET

**KARTAL ÖZTÜRK Gökçen, Yenidoğanlarda metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalıklarda indirekt hiperbilirubinemi sıklığı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015.** Ülkemizde zamanında doğan yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi sıklığı oldukça yüksektir ve bu sıklık ülkemizde yapılan bilimsel çalışmalarda %20-50, fototerapi sıklığı ise %10-45 arasında bildirilmiştir. Kalıtsal metabolik hastalıkların bazılarının sıklığı belirli ırk ve etnik gruplarda artmakla birlikte genel görülme sıklığı 1:4000-1:5000'dir. Ülkemizde özellikle akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle kalıtsal metabolik hastalıkların sıklığı da oldukça yüksektir. Hastanemiz ülkemizde kalıtsal metabolik hastalıklar için bir referans merkezidir ve uzun süredir ağır metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalık nedeniyle izlenen yenidoğanların çok azında indirekt hiperbilirubinemi geliştiği, fototerapi veya kan değişimi gereksinimi olduğu, hatta bu yenidoğanların deri renginin çoğunlukla çok açık renkte olduğu dikkatimizi çekmiştir. Bu nedenle çalışmamızda metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalık tanısı ile izlenmiş yenidoğanlarda yaşamın ilk 28 günü içinde indirekt hiperbilirubinemi gelişme sıklığı ve bunun sağlıklı yenidoğanlardaki indirekt hiperbilirubinemi sıklığı ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma grubuna 1 Ocak 2001-31 Aralık 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'nde izlenen 106 vaka retrospektif ve prospektif olarak alındı. Tüm vakaların demografik ve klinik verileri not edildi. Kontrol grubu olarak 1 Eylül-31 Aralık 2014 tarihleri arasında tek günlerde Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde zamanında doğan 126 sağlıklı yenidoğan prospektif olarak alındı. Hastane izlemi boyunca tüm demografik ve klinik verileri not edildi. Ayrıca bu yenidoğanlar 28. günü tamamladıktan sonra aileleri ile telefonla iletişim kuruldu ve hastaneden taburcu edildikten sonra yenidoğan sarılığı geliştirip geliştirmedikleri, sarılık geliştiren yenidoğanların serum bilirubin düzeyleri, fototerapi, kan değişimi veya fenobarbital tedavisi alıp almadıkları, fototerapi süresi öğrenildi ve not edildi. Vaka grubundaki kalıtsal metabolik hastalıkların 67'si (% 63.2) organik asidemi, 22'si (% 20.8) üre siklus bozukluğu, 5'i (% 4.7) mitokondriyal hastalık, 6'sı (% 5.7) yağ asidi oksidasyon bozukluğu ve 6'sı (% 5.7) diğer hastalıklar olarak belirlendi. Ortalama serum total bilirubin ve indirekt bilirubin düzeyleri vaka grubunda kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük bulundu. (sırasıyla  $6.6 \pm 5.6$  mg/dl vs  $14.6 \pm 4.2$  mg/dl,  $p < 0.001$  ve  $5.8 \pm 5.4$  mg/dl vs  $13.9 \pm 4.1$  mg/dl,  $p < 0.001$ ). Bu bulgu ile uyumlu olarak fototerapi sıklığı vaka grubunda %11.3, kontrol grubunda ise %23.8 oranında bulundu ( $p < 0.05$ ). Çalışmamız literatürde metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalığı olan yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi sıklığını belirleyen ilk epidemiyolojik çalışmadır. Çalışmamız sonucunda bu bebeklerde belirlenmiş olan önemli düzeydeki düşük indirekt hiperbilirubinemi sıklığının patofizyolojik mekanizmalarının prospektif biyokimyasal, enzimatik, moleküler ve genetik çalışmalar ile araştırılması gerektiği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** İndirekt hiperbilirubinemi, kalıtsal metabolik hastalık, metabolik asidoz, hiperamonemi

## ABSTRACT

**KARTAL OZTURK Gokcen, Incidence of indirect hyperbilirubinemia in newborn infants with inherited metabolic diseases characterised by metabolic acidosis and/or hyperammonemia. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2015.** In Turkey, the incidence of indirect hyperbilirubinemia in term newborn infants is high and it has been reported to be between 20-50% in several researchs while phototherapy incidence has been reported to be between 10-45%. In addition, due to high incidence of consanguineous marriages, the incidence of inherited metabolic diseases is also high in our country. Our hospital is a tertiary referral center for inherited metabolic diseases and for a long period of time, we have observed that in newborn infants with inherited metabolic diseases characterized by metabolic acidosis and/or hyperammonemia, the incidence of hyperbilirubinemia and/or need for phototherapy was very low. So in this study we aimed to define the incidence of neonatal jaundice (indirect hyperbilirubinemia) in newborn infants who were hospitalized for inherited metabolic diseases characterised by metabolic acidosis and/or hyperammonemia. 106 infants were included in the study group both retrospectively and prospectively covering the period of 1 January 2001- 31 December 2014 in the Neonatal Intensive Care Unit of Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital. All demographic and clinical data were noted. The control group consisted of 126 healthy newborn infants who were born in the same hospital in odd days between 1 September – 31 December 2014. During the hospitalization period, all demographic and clinical data related with neonatal jaundice were noted. After discharge from the hospital and the infants completed their 28th day of life, the parents were called by phone and asked whether the infants developed jaundice after hospital discharge, serum bilirubin levels and need for phototherapy and/or exchange transfusion. In the study group, 67 (63.2%) infants had organic acidemia, 22 (20.8%) had urea cycle disorders, 5 (4.7%) had mitochondrial disease, 6 (5.7%) had fatty acid oxidation disorders and 6 (5.7%) had other diseases. In the study group, mean serum total bilirubin and indirect bilirubin levels were significantly lower than the control group ( $6.6\pm 5.6$  mg/dl vs  $14.6\pm 4.2$  mg/dl,  $p<0.001$  and  $5.8\pm 5.4$  mg/dl vs  $13.9\pm 4.1$  mg/dl,  $p<0.001$  respectively). Phototherapy incidence was found to be 11.3% in the study group and 23.8% in the control group ( $p<0.05$ ) This is the first epidemiological study in the literature, about the extremely low incidence of indirect hyperbilirubinemia in newborn infants with inherited metabolic diseases characterised by metabolic acidosis and/or hyperammonemia. This new finding should be investigated with prospective biochemical, enzymatic, molecular and genetic studies in order to define the pathophysiological mechanisms.

**Keywords:** Indirect hyperbilirubinemia, inherited metabolic diseases, metabolic acidosis, hyperammonemia

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğanda İndirekt Hiperbilirubinemi	3
2.1.1. İnsidans	3
2.1.2. Yenidoğanda Hem Metabolizması	4
2.1.3. Yenidoğanda İndirekt Hiperbilirubinemi Nedenleri	15
2.1.4. Tanı	18
2.1.5. Korunma ve Önleme	21
2.1.6. Tedavi	21
2.1.7. Kernikterus	25
2.2. Yenidoğanda Metabolik Asidoz Ve Hiperamonemi İle Karakterli Kalıtsal Metabolik Hastalıklar	26
2.2.1. HİPERAMONEMİ	28
2.2.2. METABOLİK ASİDOZ	32
2.2.3. Yenidoğanda Metabolik Asidoz Ve/Veya Hiperamonemi İle Karakterli Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda İndirekt Hiperbilirubinemi Sıklığı	43
3. MATERYALVE METOT	44
3.1. Çalışma Grubu	44
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	46
3.4. Etik Kurul Onayı	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	60

6.	SONUÇLAR	67
	KAYNAKLAR	70

## KISALTMALAR

ABCC2	: “ <i>ATP-binding cassette sub-family C member 2</i> ”
ADP	: Adenozin difosfat
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ASL	: Arjininoosüksinik asit liyaz
ASS	: Arjininoosüksinik asit sentetaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
ATPaz (ATPase)	: Adenozin trifosfataz
BCKDH	: “ <i>Branched- chain alpha-keto acid dehydrogenase complex</i> ”(Dallı zincirli alfa ketosit dehidrogenaz kompleksi)
BDG	: Bilirubin diglukuronid
BMD	: Bilirubin monoglukuronid
CAR	: “ <i>Constitutive androstane receptor</i> ”
cGMP	: Siklik guanin monofosfat
CO	: Karbonmonoksit
COHb	: Karboksihemoglobin
CPS1	: Karbamoil fosfat sentetaz 1
CTP	: Sitidin trifosfat
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksirübönikleik asit
FADH2	: Flavin adenin dinükleotid + elektron + hidrojen iyonu
FATPs	: Yağ asidi transport proteinleri
G6PD	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
GC	: Guanilat siklaz
GMP	: Guanin monofosfat
GGT	: Gama glutamil transferaz



GST	: Glutasyon-S- transferaz
gtPBREM	: “ <i>Glucuronosyltransferase phenobarbital response enhancer modüle</i> ” (fenobarbital yanıtını güçlendirici glukuroniltransferaz modülü)
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
Hb	: Hemoglobin
HCO <sub>3</sub>	: Bikarbonat
HO	: Hem oksijenaz
HO-1	: Hem oksijenaz-1
HO-2	: Hem oksijenaz-2
HO-3	: Hem oksijenaz-3
Ht	: Hematokrit
İKAA	: İdrar ve kan aminoasitleri
İVD	: İzovaleril CoA dehidrogenaz
LHON	: Leber herediter optik nöropati
MCC	: 3-metilkrotonil CoA karboksilaz
MCM	: Metilmalonil CoA mutaz
MELAS	: Mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz, stroke benzeri epizod
MERRF	: Miyoklonik epilepsi, “ <i>ragged red fiber</i> ”
MHBD	: 2-metil-3-hidroksibitünil CoA dehidrogenaz
MMA	: Metil malonik asidemi
MRP2 – cMOAT	: “ <i>Multidrug resistance-associated protein 2 –canalicular multispecific organic anion transporter 1</i> ”
MRP	: “ <i>Multidrug resistance-associated protein</i> ”
MSUD	: “ <i>Maple syrup urine disease</i> ” (Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı)
MtDNA	: Mitokondriyal DNA
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATP az	: Sodyum-1- potasyum-1 adenzin trifosfataz
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat + hidrojen iyonu

NAGS	: N-asetilglutamat sentaz
NAP	: Nikotinamid adenin fosfat
NARP	: Nöropati, ataksi, retinitis pigmentosa
nDNA	: Nükleer DNA
NEK	: Nekrotizan enterokolit
Nrf2	: “ <i>Nuclear factor erythroid 2 [NF-E2]-related factor 2</i> ”
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
OATP	: Organik anyon transporting polipeptid
OATP1B3	: Organik anyon transporting polipeptid 1B3
OATP1B1	: Organik anyon transporting polipeptid 1B1
OCTN2	: “ <i>Organic cation transporter N2</i> ” (Yüksek afiniteli karnitin taşıyıcı)
OTC	: Ornitin transkarbamilaz
PCC	: Propionil CoA karboksilaz
PXR	: “ <i>Pregnane X receptor</i> ”
PPAR $\alpha$	: “ <i>Peroxisome proliferator-activated receptor alpha</i> ”
RNA	: Ribonükleik asit
STB	: Serum total bilirübin
UDP	: Uridin difosfat
UGT- UDPGT	: Uridin difosfat glukuronil transferaz
UGT1A1	: Uridin difosfat glukuronil transferaz 1A1
UK NICE	: “ <i>United Kingdom The National Institute for Health and Care Excellence</i> ”

**TABLULAR**

<b>Tablo 2.1.</b>	Yenidoğanda patolojik sarılık nedenleri	17
<b>Tablo 2.2.</b>	Yaşa göre normal plazma amonyak düzeyleri	29
<b>Tablo 2.3.</b>	Metabolik asidoz nedenleri	33
<b>Tablo 3.1.</b>	Hastanemizde hiperbilirübinemi olan yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi sınırları.	46
<b>Tablo 4.1.</b>	Vaka ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri.	47
<b>Tablo 4.2.</b>	Vaka grubundaki kalıtsal metabolik hastalıklar	49
<b>Tablo 4.3.</b>	Vaka grubunun klinik özellikleri (n=106).*	50
<b>Tablo 4.4.</b>	Vaka grubunda laboratuvar incelemeleri	51
<b>Tablo 4.5.</b>	Vaka grubunda uygulanan tedaviler	52
<b>Tablo 4.6.</b>	Vaka ve kontrol gruplarının neonatal hiperbilirübinemi açısından klinik ve laboratuvar bulguları.	53
<b>Tablo 4.7.</b>	Vaka grubundaki spesifik kalıtsal metabolik hastalıkların ve kontrol grubunun neonatal hiperbilirübinemi açısından karşılaştırılması.	55
<b>Tablo 4.8.</b>	Organik asidemi grubundaki spesifik hastalıkların neonatal hiperbilirübinemi açısından özellikleri.	57
<b>Tablo 4.9.</b>	Özel vaka gruplarında ve kontrol grubunda deri rengi özellikleri.	58
<b>Tablo 4.10.</b>	Organik asidemi grubundaki spesifik hastalıklarda deri rengi özellikleri.	59

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 2.1.</b> Yenidoğanda bilirubin metabolizması	6
<b>Şekil 2.2.</b> Bilirubinun hepatik metabolizması	11
<b>Şekil 2.3.</b> Karaciğerde konjuge bilirubin sentezi ve döngüsü	14
<b>Şekil 2.4.</b> Postnatal yaş ve transkutan veya total serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu. $\geq 2$ farklı zamanda bilirubin düzeyi alınan bebeklerde, bu değerler nomogram üzerine işaretlenip, bilirubin yükselme hızı değerlendirilir. Eğer bilirubin düzeyi üst persantil eğrilerine doğru yükseliyorsa hemoliz düşünülür ve buna göre takip ve tetkik edilir	20
<b>Şekil 2.5.</b> $\geq 35$ hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları. Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin $< 3$ gr/dl (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı total bilirubin düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz	22
<b>Şekil 2.6.</b> $\geq 35$ hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları. Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin $< 3$ gr/dl (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır. Tedavi kararı verilirken direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz, total bilirubin düzeyi kullanılır	24
<b>Şekil 2.7.</b> Üre döngüsü ve bozukluklarından sorumlu enzimler	31
<b>Şekil 2.8.</b> Asit-baz nomogramı	34
<b>Şekil 2.9.</b> Mitokondrial solunum zinciri	42

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sarılık bilirübinin deri ve mukozalarda birikimi sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesidir. Yenidoğan bebeklerde serum bilirübin düzeyi 6 mg/dl üzerinde ise sarılık fizik muayene ile belirlenebilir (1). Zamanında doğan bebeklerin %20-50'sinde, prematüre bebeklerin ise %60-80'inde yaşamlarının ilk günlerinde hiperbilirubinemi gözlenir (2,3) Ülkemizde de zamanında doğan bebeklerde fototerapi gerektirecek düzeyde indirekt hiperbilirubinemi sıklığı konusunda değişik yayınlar bulunmaktadır ve sıklık % 10-50 arasında değişmektedir (4-7).

Fizyolojik sarılık yenidoğanda çoğunlukla yaşamın 2.-3. gününde başlayan, 4.-5. günlerde tepe noktasına ulaşan ve 7.-10. günlerde kaybolan indirekt hiperbilirubinemidir. İndirekt bilirübin artışı çoğunlukla günde 5mg/dl, saatte 0,2 mg/dl'yi geçmez. Zamanında doğan bebeklerde total bilirübin genellikle 13 mg/dl, direkt bilirubin 1,5 mg/dl altındadır ya da direkt bilirubin total bilirubin % 10'undan daha azdır. Karaciğer hücresinde artmış bilirübin yükü (kısa eritrosit ömrü, fazla eritrosit kütlesi, inefektif eritropoez, eritrosit dışı hem fazlalığı, artmış enterohepatik dolaşım), karaciğer hücresine alım kusuru (Y proteini eksikliği), konjugasyon kusuru (glukuronil transferaz olgunlaşmasında gecikme) fizyolojik sarılığa neden olur (8-10).

Patolojik sarılık düşündürülen bulgular ise sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması, zamanında doğan bebeklerde total bilirübinin 12 mg/dl, prematüre bebeklerde 10-14 mg/dl'nin üstünde olması, direkt bilirubin 1,5-2 mg/dl üzerinde olması ve indirekt bilirubin düzeyi artış hızının günde 5 mg/dl veya saatte 0,2 mg/dl üzerinde olmasıdır. Patolojik sarılık nedenleri arasında aşırı üretim (hemolitik hastalıklar: anne-bebek arasındaki kan grubu uyumsuzlukları ve hemolitik anemiler, enfeksiyon [neonatal sepsis], polisitemi, hipotiroidi, metabolik hastalıklar), yetersiz alım ve konjugasyon (Gilbert, Crigler Najjar sendromları, enzim inhibisyonları), atılım kusurları (neonatal hepatit, safra yolları atrezisi, gastrointestinal sistem obstrüksiyonları) bulunmaktadır (9, 11).

Kalıtsal metabolik hastalıklarda protein, karbonhidrat ve yağ sentez veya yıkım yollarında bir enzim veya taşıyıcı proteinin eksikliği söz konusudur. Kalıtsal metabolik hastalıkların bazılarının sıklığı belirli ırk ve etnik gruplarda artmakla

birlikte genel görülme sıklığı 1:4000-1:5000'dir (12-14). Ülkemizde özellikle akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle kalıtsal metabolik hastalıkların sıklığı oldukça yüksektir. Kalıtsal metabolik hastalıklar çoğunlukla birden çok organ sistemine ait bulgulara yol açarlar. Daha önce sağlıklı görünen bir yenidoğanda aniden ortaya çıkan genel durumda bozulma, beslenme güçlüğü, kusma, kilo alamama, büyüme geriliği, kolestaz, hepatomegali, anormal koku, açıklanamayan kanamalar, hipotoni veya hipertoni, letarji, respiratuvar distres, konvülsiyon ve ani ölüm görülmesi halinde kalıtsal metabolik hastalık ön tanılar arasında düşünülmelidir (14).

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Servisleri'nde izlenen zamanında doğan yenidoğanlarda bir yılda patolojik düzeyde indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi veya kan değişimi tedavisi gereksinimi sıklığı yaklaşık %25 oranındadır (15). Hastanemiz ülkemizde kalıtsal metabolik hastalıklar için bir referans merkezidir ve her yıl çok sayıda kalıtsal metabolik hastalığı olan yenidoğan izlenmektedir. Buna karşılık uzun yıllardır hastanemiz yenidoğan servislerine ağır metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalık nedeniyle yatırılan yenidoğanların çok azında indirekt hiperbilirubinemi geliştiği veya fototerapi veya kan değişimi gereksinimi olduğu, hatta bu yenidoğanların deri renginin çoğunlukla çok açık renkte olduğu dikkatimizi çekmiştir. Literatürde yukarıda bahsedilen tipte kalıtsal metabolik hastalığı olan yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi sıklığı ile ilgili de hiçbir yayın bulunmamaktadır.

Bu nedenle bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Servisleri'nde son 15 yılda metabolik asidoz veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalık tanısı ile izlenmiş yenidoğanlarda yaşamın ilk 28 günü içinde indirekt hiperbilirubinemi (fizyolojik veya fototerapi/kan değişimi gerektirecek düzeyde patolojik) gelişme sıklığı ve bunun sağlıklı yenidoğanlardaki indirekt hiperbilirubinemi sıklığı ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma epidemiyolojik bir çalışma olup, olası patofizyolojik mekanizmaların öncelikle teorik olarak tartışılması, elde edilecek sonuçlara göre prospektif biyokimyasal veya moleküler çalışmaların yapılması planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yenidoğanda İndirekt Hiperbilirubinemi

#### 2.1.1. İnsidans

Sarılık bilirubin deri ve mukozalarda birikimi sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesidir. Serum bilirubin düzeyi erişkinlerde 1 mg/dl'nin altındadır. Erişkinlerde serum bilirubin düzeyi 2 mg/dl'yi aştığında sarılık göz ile görülebilir hale gelir. Yenidoğan bebeklerde ise serum indirekt bilirubin düzeyi 6 mg/dl üzerinde ise sarılık fizik muayene ile belirlenebilir (1,16). Yenidoğan sarılığı yaşamın ilk haftasında zamanında doğmuş bebeklerin %20-50'sinde görülürken, prematüre bebeklerde %60-80 oranında görülmektedir (2,3).

1955-1961 yılları arasında yapılan bir çalışmada sağlıklı yenidoğan bebeklerin %95'inde serum indirekt bilirubin değerlerinin 12,9 mg/dl'yi aşmadığı saptanmış ve bu düzey fizyolojik yenidoğan sarılığı için sınır düzey olarak kabul edilmiştir (17). Fakat günümüzde bazı yenidoğanlar eşlik edebilecek risk faktörleri gibi nedenlerle daha düşük indirekt bilirubin düzeylerinde fototerapi alabilmektedir. Bu nedenle zamanında doğmuş sağlıklı bir yenidoğanda serum total bilirubin düzeyi postnatal yaşa (saat) göre bilirubin persentil dağılımını gösteren nomogramda değerlendirilerek risk bölgesi belirlenmektedir. Tedavi gerekmediği saptanırsa sarılığın fizyolojik olduğu düşünülmektedir. Yenidoğanların büyük çoğunluğunda yaşamın ilk haftasında total bilirubin düzeyi yükselir ve bunların üçte ikisinde de klinik olarak sarılık görülmesi nedeniyle bu geçici hiperbilirubinemiye "fizyolojik sarılık" denir (18). Zamanında doğan bebeklerin yaklaşık %1-2' sinde ise serum indirekt bilirubin düzeyi 20 mg/dl'yi aşabilmektedir (19,20).

Yenidoğan sarılığı görülme oranlarının özellikle siyah ırkta beyaz ırka göre düşük olduğu, doğu Asya ve doğu Akdeniz ülkelerinde ise sarılığın daha sık görüldüğü bilinmektedir (21). Ülkemizde yenidoğanlarda hiperbilirubinemi sıklığı ile ilgili net veriler yoktur. Dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında ilk sırada Amerika Birlesik Devletleri (%27), ikinci sırada Singapur (%19) ve üçüncü sırada Türkiye'nin (%16) bulunması ülkemizde yenidoğan sarılığı üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir (22).

Monozigot ikizleri dizigotik ikizler ile karşılaştıran klinik çalışmalarda genetik faktörlerin yenidoğan sarılığında önemli rolü olduğu gösterilmiştir (23).

Son yıllarda artmış sezaryen doğum oranları, emzirmenin desteklenmesi ve yenidoğanların doğum sonrası hastaneden erken taburcu olması gibi nedenler yenidoğanda hiperbilirubinemi sıklığında artışa neden olmaktadır (24, 25).

Erişkinlerde serumda indirekt bilirubin düzeyi erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (26-29). Ayrıca erkeklerde yenidoğan sarılığı kızlara göre daha sık görülmektedir (21,30). Ülkemizde yapılan çalışmalardan Kılıç ve ark. (31) indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanların %55'inin, Narlı ve ark. (32) %55,8'inin erkek olduğunu bildirirken, Özkaya ve ark. (33) erkek/kız oranını 61/39 olarak bildirmişlerdir.

Erken beslenmeye geçilen ve iki beslenme arasında üç saatten daha kısa zaman olan yenidoğanlarda serum indirekt bilirubin düzeyleri daha düşük saptanmıştır (34). Özellikle ilk doğan çocukta, ailenin bebeği beslemesi konusunda deneyimsiz olması nedeniyle yenidoğan sarılığının görülme sıklığı daha yüksektir (8, 21). Anne yaşı ileri olan yenidoğan bebeklerde sarılığın daha sık görüldüğü bilinmektedir. Sarılık anne sütü ile beslenen bebeklerde daha sıktır ve daha uzun sürmektedir (35).

### 2.1.2. Yenidoğanda Hem Metabolizması

Bilirubin, demir içeren proteinlerin retikuloendotelial sistemde yıkılmasından oluşur. En önemli demir içeren protein hemoglobindir. Tüm bilirubin üretiminin %75'i yaşlı eritrositlerin hemoglobinlerinden kaynaklanırken geri kalan %25'i kemik iliğindeki etkisiz eritropoetinden, dokulardaki demir içeren proteinlerden (miyogloblin, sitokromlar, katalaz ve peroksidaz) ve serbest demirden oluşur (36-38).

Bir gram hemoglobinden 34 mg bilirubin üretilir. Erişkinlerde günde 3-4 mg/kg (yaklaşık 250-400 mg) bilirubin üretilmektedir. Bu miktar yenidoğanlarda günde 6-10 mg/kg'a kadar çıkabilir (37).

Retikuloendotelial sistem hücrelerinde hem halkası nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) ve moleküler oksijene gereksinim duyan, hız kısıtlayıcı bir enzim olan mikrozomal "hem oksijenaz (HO)" enzimi ile biliverdine okside olur.

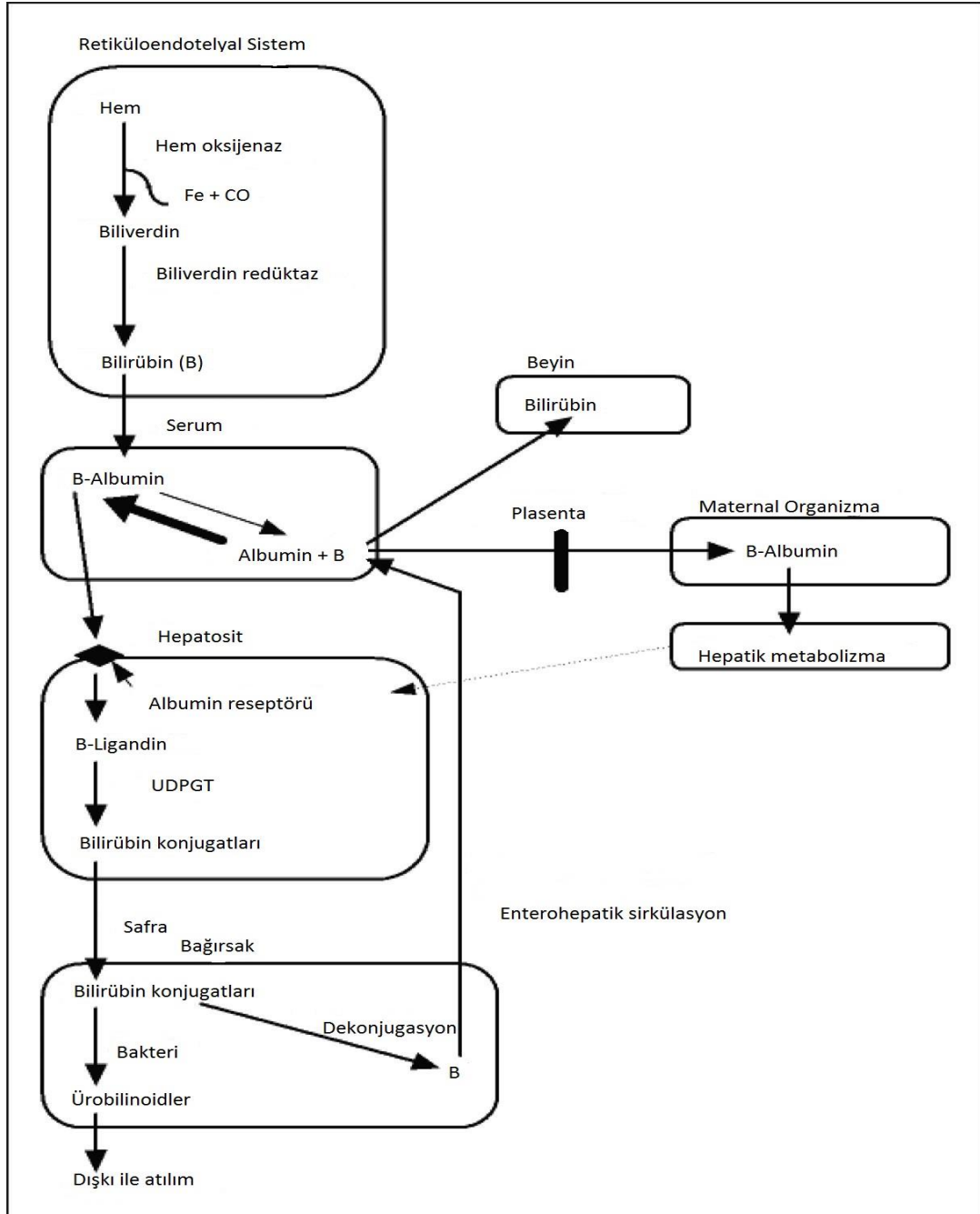


Bu reaksiyon sonucunda karbonmonoksit (CO) ve demir ortaya çıkar. Karbonmonoksit akciğerlerden solunum ile atılırken, demir vücutta tekrar kullanılır. HO'nun katalizlediği  $\alpha$  zincir karbon oksidasyonu vücutta endojen karbonmonoksit üretiminin olduğu reaksiyondur, daha az miktarı bağırsak bakterileri tarafından üretilir (38).

Hem oksijenaz enziminin üç izoformu bulunmaktadır. HO'nun üç formundan biri olan HO-1 her yerde bulunmakla birlikte en yüksek konsantrasyonda dalakta ve karaciğerde bulunur. Hücrel stresi düzenleyici proteinlerden biridir. Hem, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, metallere, sitokinler ve büyüme faktörleri ile indüklenebilen, hipertansiyon, ateroskleroz ve hipoksik hasar gibi birçok patolojik hastalık ile ilişkisi olan oksidatif stres yanıt elemanıdır (39,40). HO-1'in oksidan/antioksidan homeostazının korunmasında yaşamsal rolü vardır (41).

Hem oksijenaz-1 ürünleri olan karbonmonoksit, biliverdin ve bilirubin antienflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etkileri ile bağırsak korunmasına, intestinal lökosit adhezyonunun düzenlenmesine ve azalmış miyeloperoksidaz aktivitesine aracılık ederler (42-46). Altta yatan mekanizma büyük olasılıkla mukozal hasarın azaltılması ve iskemi-reperfüzyon hasarında bağırsak motilitesinin düzenlenmesi ile olmaktadır. Deneysel kolit modellerinde HO-1 indüksiyonunun enflamasyonu azalttığı ve doku onarımını hızlandırdığı gösterilmiştir (43,45-48). Düz kas hücreleri ve kan damarı miyofibrastlarında HO-1 'in aşırı ekspresyonu ile fagositozu artırarak bakteri klirensini ve endojen antimikrobiyal yanıtı arttırdığı gösterilmiştir. HO-1'in nekrotizan enterokolitin (NEK) dolaşım bozukluğu (iskemi-reperfüzyon hasarı), abartılı enflamatuvar yanıt ve bozulmuş bağırsak mukoza bütünlüğü olan üç önemli patofizyolojik faktöründe etkili olabileceğine dair anlamlı kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde NEK geliştirilen ratlarda HO-1 indüksiyonu ile intestinal enflamasyon ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (47). HO-1 eksikliği proapoptotik fenotip ile ilişkilidir (49). Deneysel NEK modellerinde ve NEK gelişen yenidoğanlarda intestinal apoptozisin intestinal nekrozun başlatılmasında anahtar rolü olduğu gösterilmiştir (50-52). HO-1 eksikliği artmış NEK skoru, insidansı ve mortalitesi ile sonuçlanır. Gastrointestinal traktusta oksidatif stres ve akut enflamasyona yanıt olarak HO-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (53). Birçok gastrointestinal hasar modelinde HO-1 aktivasyonunun bağırsak bariyer

bütünlüğünün korunması ve enflamasyonun azaltılması için bir endojen savunma mekanizması olduğu düşünülmektedir (43,44,47,53,54). Son yapılan çalışmalarda hem oksijenaz-1 enziminin eksikliğinde NEK benzeri intestinal hasar geliştiği gösterilmiştir (42-47,50-57).



Şekil 2.1. Yenidoğanda bilirubin metabolizması

Damar düz kas hücrelerinde HO-1'in hipoksi, enflamasyon, oksidan mediatörler, nitrik oksit ve hemodinamik kuvvetler ile düzenlendiği bilinmektedir (58-62). İn vitro yapılan çalışmalarda HO-1 ekspresyonunun akciğerlerde antienflamatuvar etki gösterebileceği, kalp transplantasyonundan sonraki aterosklerozu önleyebileceği ve kardiyak iskemi-reperfüzyon hasarında sitoprotektif etki sağlayabileceği gösterilmiştir (63-66).

Hem oksijenaz-2 (HO-2) yapısal proteinlerdendir, esas olarak beyin ve testiste bulunur. Bağırsaklarda çoğunlukla yapısal HO-2 eksprese edilir. İmmunreaktif HO-2 miyenterik pleksustaki enterik ganglionik nöronlarda, sirküler düz kas hücrelerini innerve eden sinir liflerinde ve fare, köpek ve insan bağırsağındaki düz kas hücrelerinde gösterilmiştir (67-71).

Hem oksijenaz 3'ün (HO-3) katalitik aktivitesi azdır ve esas olarak hem bağlayıcı protein olarak işlev görür (72,73).

Hem oksijenaz enzimi aktivitesi protohemin IX veya methemalbumin ile en yüksektir. Enzim aktivitesi düşük albümin konsantrasyonunda artar. Enzim aktivitesi methemoglobin, hemoglobin  $\alpha$  ve  $\beta$  zinciri, hemoglobin-haptoglobulin kompleksi ile daha düşüktür. Oksihemoglobin, karboksihemoglobin, miyoglobin ve serbest porfirinler enzim üzerinde aktif değildir. Sodyum dodesil sülfat, lipaz, fosfolipaz, tripsin, potasyum siyanid, bakır iyonları, iyodoasetat, bilirubin, ferröz ve ferrik iyonlar, sodyum azid ve p-hidroksimerküribenzoat enzimi inhibe eder. Kalay protoporfirin veya kalay mesoporfirin gibi metabolize olmayan "dead-end" inhibitörler HO'u inhibe ederek yenidoğanlarda bilirubin seviyesini düşürebilirler (74).

Hem molekülünden HO enzimi ile oluşan biliverdin biyolojik olarak aktiftir ve güçlü bir antioksidan aktiviteye sahiptir. HO proteinleri ve bunların ürünleri olan biliverdin ve bilirubin, özellikle diğer antioksidan maddelerin ve serbest radikal süpürücülerinin seviyelerinin düşük olduğu durumlarda reaktif oksijen radikallerine karşı doku koruması sağladığı düşünülmektedir (72,75). Biliverdin ve onun indirgenmiş ürünü olan bilirubin hidroksil radikalleri, oksijen, lipid peroksidaz gibi birçok oksidan için uzaklaştırıcı görevi görür. Bu şekilde hücreleri oksidatif hasardan koruyan endojen antioksidan olarak kabul edilirler (76-78). Biliverdinin aktivitesi

genellikle inhibisyon yönündedir. Protein kinaz, transkripsiyon faktörleri ve virüs replikasyon etkileşimini inhibe ettiği bildirilmiştir (79-81).

Biliverdin sitozolik biliverdin redüktaz enzimi ile bilirübine indirgenir. Biliverdin redüktaz bir serin/treonin/tirozin kinaz, çatı proteini, transkripsiyon faktörü ve hücre içi taşıyıcı regülatörüdür. Saflaştırılmış biliverdin redüktaz enzimi hem kofaktör hem de pH bağımlı katalizördür ve bu aktivite biliverdin redüktaza özgüdür (82,83). Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada biliverdin redüktazın hücre sinyalizasyonunda, gen kontrolünde, metabolizmada, hücre büyümesinde ve apoptoziste ek görevleri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca biliverdin redüktaz diyabet ve kanser gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynayabilir (84,85).

Yapılan hücrel çalışmalarda biliverdin redüktaz hipoksi (%1 O<sub>2</sub>) durumunda 1., 2. ve 4. saatte çekirdekte saptanmıştır ve bu zamanlarda kinaz ve redüktaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Çünkü hipoksi biliverdin redüktaz promoterlerini ve fosforilasyonu olumlu yönde etkilemektedir (86). Hücre içinde biliverdin redüktazın sitoprotektif fonksiyonları glutatyon ile eşdeğer olarak bulunmuştur (87). Biliverdin redüktaz güçlü antioksidan olan bilirübin ürünü ile reaktif oksijen radikallerini engeller, oksidatif stres ilişkili patolojik durumları iyileştirir (88). Biliverdin redüktaz aktivitesi “small interfering RNA” ile inhibe olduğunda reaktif oksijen radikalleri ve hücre ölüm belirteçleri artar (83,85,88). Son yıllarda Tudor ve ark. (89) biliverdin redüktazın HO-1 ekspresyonunun düzenlenmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Artmış bilirübin üretimi genellikle hücre içi olumlu sonuçlar ile ilişkilidir. Benzer olarak biliverdin ve onun ürünü olan bilirübin antioksidandır, oksidatif stres altında dokuları korur (72,75). Bilirübin hücre içi oksidanları ve serbest radikalleri temizler (88,90-94). Hafif veya orta yükseklikteki serum bilirübin düzeyinin güçlü antioksidan özelliği nedeniyle yararlı olduğu gösterilmiştir (95-96). Aterogenez ve kanserogeneze bilirübinin koruyucu etkileri in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (97-101).

Bilirübinin toksik etkileri ise DNA sentezinin inhibisyonu ile açıklanmaktadır. Bilirübin ayrıca oksidatif fosforilasyonu birbirinden ayırır ve beyinde mitokondrilerde ATPase aktivitesini inhibe eder. Bilirübin beyin ve karaciğerde birçok enzim sisteminin, RNA sentezinin ve protein sentezinin

inhibisyonunu düzenler. Beyindeki karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikler toksisitesine katkıda bulunabilir. Bilirübinin membran fosfolipidlerine afinitesi vardır ve sinaptik bir transmisyon belirteci olan tirozinin alımını inhibe eder. Bilirübin ayrıca N-metil-D-aspartat reseptör iyon kanallarının fonksiyonunu inhibe eder (101-104).

Diğer antioksidanların az olduğu yenidoğan döneminde bilirübinin güçlü antioksidan aktivitesi önemli rol oynamaktadır. Bilirübinin bir diğer önemli avantajı, non-polar formunun intrauterin hayatta plasentadan geçebilmesidir. Plasentanın fetal dolaşımdan bilirübini nasıl uzaklaştırdığı tam olarak aydınlatılamamıştır (3,49).

Konjuge olmayan bilirübin çoğunlukla albümine bağlanır ve bu bağlanma konjuge olmayan bilirübini plazmada tutar. Bilirübin alfa fetoprotein, ligandin, lipoproteinler ve eritrositlere de bağlanabilir.

Albümin ile bağlı konjuge olmayan bilirübin miktarı azaldığında serbest konjuge olmayan bilirübin düzeyi artar ve serbest bilirübin hücrelere girerek toksisiteye neden olur. Serbest konjuge olmayan bilirübin konsantrasyonu, düşük albümin konsantrasyonunda veya albumin ile bağlanmayı azaltan bileşiklerin varlığında artar. Albümin ile bağlanmayı azaltan maddelere örnek olarak sülfonamidler, kontrast maddeler, salisilatlar, tiroid hormonları ve antienflamatuvar ilaçlar verilebilir (105,106). In vitro olarak bilirübinin albüminden önemli düzeyde ayrılmasına neden olan ilaçlar: sülfonamidler, moksalaktam, tikarsilin, azlosilin, karbenisiilin, seftriakson, sefotetan, sefmetazol, sefonisid, fusidik asid, benzil alkol, benzoat, aspirin, ibufen, aminofilin, diatrizoat, apazon, tolbutamid, yüksek molarda serbest yağ asitleridir. Albumine kısa zincirli yağ asitlerinin bağlanması yapısal değişikliklere neden olur, bilirübin bağlanması azalır. Enflamatuvar duruma bağlı hipoalbuminemi, kronik malnütrisyon veya karaciğer hastalıkları bilirübin toksisitesini kolaylaştırabilir.

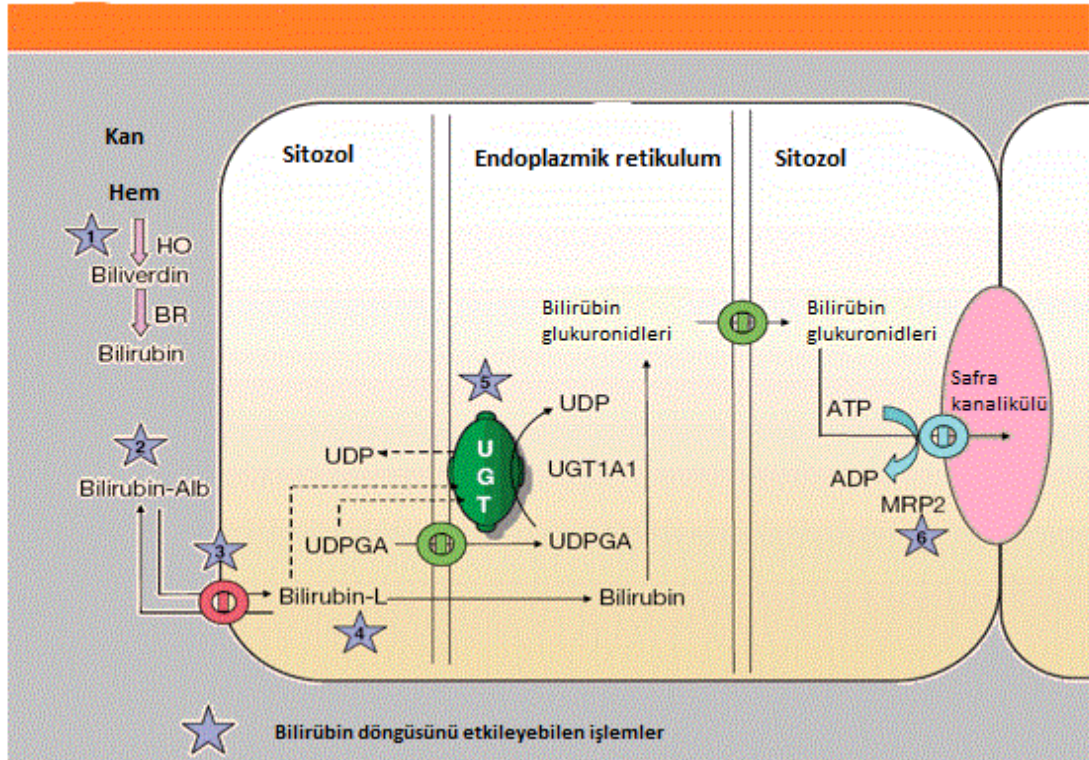
Bilirubinun albumine bağlanması gebelik yaşı ve postnatal yaş ile doğru orantılı olarak artar. Yenidoğanda bilirübinin albumine bağlanma yeteneği ve albumin düzeyleri değişkendir. Hasta yenidoğanlarda bilirubinun albumine bağlanma yeteneği azdır. Afinitenin santral sinir sistemi hücrelerinin olası hassasiyeti ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (107).

Hepatosit plazma membranındaki bazı reseptörler albumine bağlı bilirubini tutarak hücre içine taşınması işlemini başlatırlar. Bilirübünin hepatosite alınması kısmen pasif iken bir kısmı organik anyon transporter protein ile olmaktadır. Organik anyon transporter proteinlerin rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (108). Hepatosite girdikten sonra bilirubin esas sitozolik proteinlerden olan glutatyon-S-transferazlara (GST, ligandin veya Y protein) ve Z proteinine (yağ asidi bağlayıcı protein) bağlanır. Y proteini karaciğerdeki çözünür proteinlerinin %2-5'ini oluşturur ve bilirubini düşük kapasiteli fakat Z proteininden beş kat daha yüksek bir ilgi ile bağlar. Bilirubin A alt birimine iki mol şeklinde bağlanır ve bu bağlanma plazmaya bilirubin sızıntısını azaltır. Plazmada albuminin koruyucu ve taşıyıcı işlevlerinin aynısını hücre içinde gerçekleştirir. Y proteini glutatyon peroksidaz ve ketosteroid izomeraz aktivitelerine de sahiptir. Y proteini düzeyi doğumdan birkaç hafta sonra artarken Z proteini yenidoğan ve yetişkinde aynı düzeydedir (109,110).

Bilirübünin GST ile bağlanması bilirübünin subsellüler kompartmanlara diffüzyonunu engeller. Böylece in vitro olarak gösterilebilen bilirübünin mitokondriyal solunum inhibisyonu gibi spesifik organel toksisitesi engellenmiş olur (111). Karaciğer sitozolünün % 5'ini oluşturan GST proteinleri birçok ilaç, hormon, organik anyonlar, kortizol metabolitleri ve karsinojenlere bağlanırlar (110,112,113).

Bilirubin karaciğere alındıktan sonra hepatosit mikrozomlarında üridin difosfat şekerlerinden gelen şeker parçası ile ester bağı ile konjuge edilir. Konjugasyon 2.kromozomda bulunan UGT1A1 geninde kodlanan endoplazmik retikulum ve hepatosit nükleer zarfında bulunan bir enzim ailesinin üyesi olan üridin difosfat glukuronil transferaz 1A1 (UGT1A1; EC2.4.1.17) enzimi ile katalizlenir (114). Karaciğere ek olarak UGT aktivitesi incebağırsak ve böbrekte de tespit edilmiştir (115). Tek UGT1A gen lokusu 2q37 kromozomu üzerinde bulunmaktadır ve dokuz adet fonksiyonel proteini kodlamaktadır: UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A5, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9 ve 1A10. UGT1 enziminin birçok formu bulunmasına rağmen bilirubin glukuronidasyonunda özellikle UGT1A1 görev almaktadır (116,117). Birçok ilaç ve östradiol UGT1A1 in substratıdır. Glukuronidasyon bilirübini suda çözünür hale getirir, toksisitesini azaltır ve safraya salgılanmasını kolaylaştırır. İndirekt bilirubin transkripsiyon faktörleri aracılığı ile UGT1A1 indüksiyonu yapar (118).

UDP glukuronil transferaz doğumda henüz gelişmemiştir. Hepatik UDP glukuronil transferaz üretimi 30 ile 40. gebelik haftası arasında erişkin düzeylerinin yaklaşık %1'i kadardır ve doğumdan sonraki birkaç haftada erişkin düzeyine ulaşır (119). Bu nedenle yaşamın 3.-4. günlerinde indirekt bilirubin seviyelerinin en yüksek olduğu yenidoğanın fizyolojik sarılığı ortaya çıkar. Prematüre bebeklerde UGT aktivitesinin azlığı nedeniyle konjugasyon fonksiyonu yetersizdir ve ancak yaşamın 4.-8. haftalarında artarak erişkin seviyelerine ulaşır.



**Şekil 2.2.** Bilirubinun hepatik metabolizması (120).

Karaciğerde bilirubinun alımı, konjugasyonu ve atılımı belirli bir denge halindedir; bu nedenle bu işlemlerden herhangi birinin azalması halinde karaciğer tarafından bilirubin metabolizması sınırlandırılır. Diğer bir taraftan karaciğerin bilirubin kapasitesinden fazla bir bilirubin yükü olduğunda buna yanıt olarak bu yollar tekrar düzenlenir. “Constitutive androstane receptor(CAR)” ve “Pregnane X receptor (PXR)” gibi birçok nükleer reseptör proteinleri tekrar düzenlenmektedir

(121,122). Ligandin ve UGT, transkripsiyon faktörü olan nükleer CAR ile kontrol edilir (121).

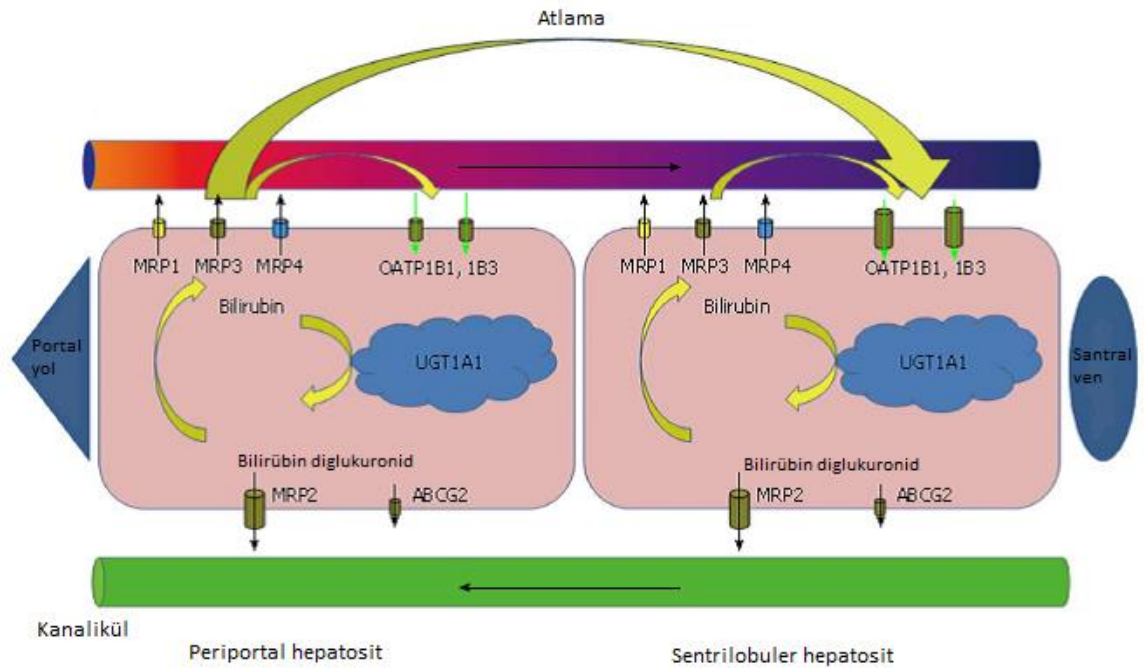
Hiperbilirubinemi durumunda bilirubin UGT1A1 ekspresyonunu uyarır. Bilirubin insan PXR, CAR ve aril hidrokarbon reseptörünün (AhR) aktivatörüdür (122-124). CAR, mRNA ve protein yenidoğan karaciğerindeki mikrozomlarda azdır. Bu transkripsiyon faktörlerinin az olması UGT1A1'in yavaş indüksiyonuna neden olabilir ve bir ölçüde yenidoğan sarılığında sorumludur (121). UGT1A1 indüksiyonundaki AhR/Nrf2 ve CAR/PXR sinyal etkileşimi halen tam olarak bilinmemektedir (125). “Fenobarbital cevabını güçlendirici glukuroniltransferaz modülü (gtPBREM)” olarak adlandırılan ve CAR, PXR, AhR, “Nuclear factor erythroid 2 [NF-E2]-related factor 2 (Nrf2)”, “Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ )” ve glukokortikoid reseptörü için bağlanma bölgesi içeren UGT1A1 düzenleyici bölgesi tanımlanmıştır (126,127). Bu bölge UGT1A1'in perinatal adaptasyonunda rol oynayabilir. Yenidoğanlarda bilirubin UGT aktivitesi erişkinlerin %10'u kadardır fakat yaşamın ilk haftalarında hızlıca artar. Glukokortikoidler UGT1A1 indüksiyonunda önemli bir uyaran rolü oynayabilir. Glukokortikoid reseptörlerinin postnatal bilirubin homeostazından AhR/Nrf2 ile birlikte sorumlu olan CAR/PXR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (128). Adenozin trifosfat (ATP), adenozin difosfat (ADP), adenin, sitidin trifosfat (CTP), nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin fosfat (NAP) gibi nükleotidlerin UGT'nin endojen inhibitörleri olduğu gösterilmiştir (129). UGT'nin diğer endojen inhibitörleri: sitokinler (Interlökin-1a), fibroblast büyüme faktörü, östrojen, testosteron, tiroid hormonları, ursodeoksikolik asittir (130-134). Uridin difosfat (UDP), UGT'nin kompetitif inhibitörüdür, UDPGA eş-ürününün bağlanmasını inhibe eder (135).

Bilirubin glukuronidasyon yokluğunda bilirubin bir kısmı mikrozomal P450 enzimleri ve karaciğerdeki mikrozomal bilirubin oksidaz aktivitesi ile hidroksillenmiş ürün olarak atılır (136). Fetüste üretilen konjuge olmayan bilirubin çoğu plasenta tarafından maternal dolaşıma geçerek temizlenir. UGT aktivitesi, ligandin ve hepatik kan akımının az olması nedeniyle fetüste konjuge bilirubin üretilmesi kısıtlıdır. Gebeliğin 12. haftasında amniotik sıvıda bilirubin bulunurken, 37. haftasında bulunmamaktadır.



Konjuge bilirübinin safraya salgılanması “multidrug resistance-associated protein (MRP2/cMOAT)” olarak tanımlanan ATP-bağımlı “casette” taşıyıcı “ATP-binding cassette sub-family C member 2 (ABCC2)” tarafından olmaktadır. MRP2 fizyolojik koşullarda hepatosit membranının apikal (kanaliküler) yüzeyinde bulunur. Daha az sıklıkta böbrek, duodenum, ileum, beyin ve plasentada bulunabilmektedir. MRP2 aracılı transport endojen ve eksojen birçok ürünün detoksifikasyonunda önemli bir yer tutmaktadır. ABCC2 safra yolu obstrüksiyonlarında ve intrahepatik kolestazda baskılanır. Bu durum MRP proteinlerinin hepatosit sinüzoidal yüzeyinde eksprese edilmesine ve konjuge bilirübinin hepatositten plazmaya geçişine neden olarak konjuge hiperbilirübinemiye neden olur. Fonksiyonel olarak aktif MRP2 olmaması bu ürünlerin safraya salgılanmasını engeller. MRP2 transportunun olmadığı durumlarda hepatosit sinüzoidal membran bazolateral yüzeyinde MRP2 homologları ortaya çıkar ve konjuge bilirübin akışı sinüzoidal kana yönlendirilir (137). Konjuge bilirübinin safraya MRP2 aracılı taşınması ile ilgili yapılan çalışmalarda karaciğerde konjuge edilmiş bilirübinin büyük bir kısmının fizyolojik koşullar altında sinüzoidal kana sekrete edildiği ve son olarak safraya atılımı için karaciğer tarafından geri emildiği gösterilmiştir. Bu süreçte sinüzoidal taşıyıcı MRP3 ve “organik anyon transport polipeptidler OATP1B1 ve OATP1B3 rol oynar. Hepatosit sinüzoidlerinde konjuge olmayan bilirübin ve safra tuzları plazmadan OATP1B1, OATP1B3 ve Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaz tarafından sürdürülen transmembran potansiyel farkı ve sodyum gradienti ile hücre içine alınırlar. OATP1B1 en yüksek bağlanma affinitesine sahiptir. OATP1B proteinlerinin ekspresyonu sentrilobüler hepatositlerde fazla olduğundan, konjuge bilirübinin ve diğer ürünlerin karaciğer lobülünde periportal zondan sentrilobuler zona taşınmasında MRP3-OATP1B1/3 döngüsü sorumludur (138-140). OATP1B proteinleri özellikle böbrek ve bağırsak gibi splanknik organlardan konjuge bilirübinin, birçok endojen bileşiğin, ksenobiyotiklerin ve ilaçların temizlenmesinden sorumludur (141). OATP1B proteinlerinin yokluğunda sıklıkla kullanılan statinler, sartanlar, metotreksat veya rifampisin gibi ilaçların ciddi toksik etkileri ortaya çıkabilir. Ayrıca fonksiyonel çalışmaların sonuçları OATP1B3’ün plasental trofoblastlarda fetal konjuge olmayan bilirübin taşınmasında önemli bir rolü olduğunu ve plasental bariyer tarafından konjuge olmayan bilirübin eliminasyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir (142,143).

Konjuge bilirubin safraya atılır ve safra yolları aracılığı ile incebağırsağa geçer. Bilirubin bağırsak bakterileri tarafından ürobilinojen ve onun ürünleri şeklinde parçalanır. Bağırsaktan emilen ürobilinojenin büyük bir kısmı safraya, küçük bir kısmı ise idrarla atılır. Normalde bağırsağa geçen konjuge bilirubin beta glukuronidaz enzimi ile konjuge olmayan bilirübine dönüşmedikçe tekrar emilmez. Oysa yenidoğan barsağında, anne sütünde de yüksek miktarda bulunan beta glukuronidaz enzimi ile konjuge bilirubinün %25'i bağırsakta tekrar hidrolize edilerek unkonjuge hale getirilir ve enterohepatik sirkülasyona katılır. Bağırsak lümenindeki konjuge bilirubin ise bakteriler tarafından tekrar geri emilemeyen sterkobiline dönüştürülür. Ancak yaşamın ilk günlerinde bağırsak henüz bakteriler tarafından kolonize olmadığından, bu dönüşüm gecikir ve enterohepatik sirkülasyon oranı artar (3,9-10). Bilirubin IXb izomeri yenidoğanın idrar ve dışkıında bulunur.



**Şekil 2.3.** Karaciğerde konjuge bilirubin sentezi ve döngüsü (137).

Bir gram dışkı 1 mg bilirubin içerir. Dışkı pasajının gecikmesi, dışkı sıklığının azalması enterohepatik sirkülasyonu arttırarak sarılık gelişmesine katkıda bulunur (144). Sezaryen için uygulanan anestezinin türü hiperbilirubinemi riskini etkileyebilir (145). Sezaryen ile doğan yenidoğanlar arasında, mekonyum çıkışı genel

anestezi uygulananlarda, spinal veya epidural anestezi uygulananlara göre daha geç olarak bulunmuştur (146). Beslenmeye başlama zamanı ve beslenmenin türü, anneye doğum sırasında uygulanan anestezi, gebelik yaşı, anatomik sorunlar, bazı genetik hastalıklar (kistik fibrozis gibi) veya gastrointestinal hastalıklar (mekonyum tıkaçı sendromu, mekonyum ileusu, Hirschprung hastalığı, küçük sol kolon sendromu) yenidoğanlarda mekonyum pasaj zamanını etkileyebilmektedir (146,147).

### **2.1.3. Yenidoğanda İndirekt Hiperbilirubinemi Nedenleri**

Yenidoğan fizyolojik sarılığı kompleks bir fenomendir ve birçok durumun birleşmesi sonucunda meydana gelir. Erişkinler ile karşılaştırıldığında yenidoğan eritrosit kütleleri daha büyüktür ve bu artmış bilirubin yüküne neden olur. Düşük serum albumin düzeyi bilirubin karaciğere taşınmasında azalma ile sonuçlanır. Düşük UDP glukuronid bileşenleri ve UDP-glukuroniltransferaz enziminin immatüritesine bağlı olarak karaciğerde konjugasyon azalmıştır. Bilirubin karaciğerden safra kanallarına atılımı immatürdür. Bakteriyel floranın yokluğu artmış enterohepatik sirkülasyon ile monoglukuronid veya diglukuronid bilirubin konjuge olmayan bilirubine dekonjuge olmasında artış ile sonuçlanır (24,35,148).

Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi için prematürite ve eşlik eden tıbbi hastalıklar başlıca risk faktörleri olmakla birlikte, sağlıklı yenidoğanlarda hastaneden erken taburculuk ve anne sütü ile yetersiz beslenme en sık görülen risk faktörleridir. Sarılık riski başlıca iki kategoriye ayrılır: yenidoğanın doğumdaki fizyolojik durumu (düşük gebelik yaşı, tıbbi komplikasyonlar, genetik faktörler) ve anne-bebeğe verilen sağlık hizmetleri yaklaşımı (erken taburculuk, sarılığın izlemi, emzirme desteği, ev ziyaretleri, fototerapi gerektiğinde hızlı tedavi) (24,149,150).

Doğumdan sonraki ilk birkaç haftada, yenidoğan bebek tam beslenmeye geçemez ve normal dışkılama paterni tam olarak gelişmemiştir. Ayrıca unkonjuge bilirubin hepatik alımı, konjugasyonu ve konjuge bilirubin safraya atılımı tam kapasiteye ulaşmamıştır (151).

Erken yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi gelişimiyle ilgili başlıca risk etmenleri; genetik ve etnik farklılıklar (önceki kardeşte hiperbilirubinemi olması, Amerikan yerlisi, doğu Asyalı, Yunan ırkından olma), perinatal olaylar (kordonun geç klempe edilmesi, vakum veya forsepsle doğum, makat geliş, oksitosin kullanımı,

epidural analjezi), anneye ait faktörler (anne yaşının ileri olması, annede diyabet, hipertansiyon olması) ve bebeğe ait faktörlerdir (ilk bebek olması, erkek cinsiyet, düşük doğum ağırlığı, prematürite, annesütü ile beslenme, aşırı kilo kaybı, gecikmiş mekonyum pasajı, klorhidrat ve pankronyum gibi ilaçlar) (3,21,24,152,153). Ağır hiperbilirubinemi için risk faktörleri ise düşük gebelik yaşı, sadece anne sütü ile beslenme, ilk 24 saatte sarılık olması, izoimmun veya diğer hemolitik hastalıklar, sarılıklı kardeş öyküsü, sefal hematoma veya yaygın ekimoz ve bebeğin doğu Asya ırkı olmasıdır (153). Düşük gebelik yaşı ve sadece anne sütü ile beslenme neonatal hiperbilirubinemi için en önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bertini ve ark. (154) yenidoğan sarılığı patogenezinde beslenme azlığının beslenme tipinden daha önemli olduğunu göstermiştir.

Yenidoğanda vücut ağırlığı kaybı hiperbilirubinemi için bir risk faktörüdür (152,154,155). Patolojik oranda ağırlık kaybı, bebeğin yetersiz beslendiğini ve enterohepatik bilirubin döngüsünün arttığını dolaylı olarak gösterir. Bir gram yaş mekonyum bir miligram bilirubin içerdiğinden, yetersiz beslenen bebeklerde mekonyum çıkışının gecikmesi ve mekonyum çıkarma sıklığının azalması, sarılık gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Hiperbilirubinemi riski ile bebeğin tek başına anne sütü ile beslenmesi arasında güçlü bir ilişki belirtilmiştir (156). Anne sütü ile beslenen bebeklerde formüle mama ile beslenenlere göre sarılık daha uzun sürer. Anne sütü ile beslenen bebeklerin %15-40'ında uzamış sarılık görülür. Ancak anne sütü sarılığı demek için diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir (157).

Sonuç olarak yenidoğanda karaciğer hücrelerinde artmış bilirubin yükü (kısa eritrosit ömrü, fazla eritrosit kitlesi, inefektif eritropoez, eritrosit dışı hem fazlalığı, artmış enterohepatik dolaşım (steril bağırsak, artmış beta glukuronidaz aktivitesi), karaciğer hücrelerine alım kusuru (Ligandin=Y proteini eksikliği), konjugasyon kusuru (glukuronil transferaz immatüritesi) fizyolojik sarılığın temel nedenlerini oluşturur (35,148).

Yenidoğanda patolojik sarılık düşündürülen bulgular ise sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması, zamanında doğan bebeklerde total bilirubinin 12 mg/dl, prematüre bebeklerde 10-14 mg/dl'nin üstünde olması, direkt bilirubinin 1,5-2 mg/dl üzerinde olması ve indirekt bilirubin düzeyi artış hızının günde 5 mg/dl veya saatte 0,2 mg/dl üzerinde olmasıdır. Patolojik sarılık nedenleri arasında aşırı üretim (hemolitik

hastalıklar: anne-bebek arasındaki kan grubu uyumsuzlukları ve hemolitik anemiler, enfeksiyon [neonatal sepsis], polisitemi, hipotiroidi, metabolik hastalıklar), yetersiz alım ve konjugasyon (Gilbert, Crigler Najjar sendromları, enzim inhibisyonları), atılım kusurları (neonatal hepatit, safra yolları atrezisi, gastrointestinal sistem obstrüksiyonları) bulunmaktadır (9-11, 158). Yenidoğanda patolojik sarılık nedenleri Tablo 2.1.'de verilmiştir (159).

**Tablo 2.1.** Yenidoğanda patolojik sarılık nedenleri (159).

Aşırı üretim	Atılımda azalma	Karışık	Kesin olmayan mekanizmalar
Fetomaternal kan grubu uyumsuzluğu (örn., Rh, ABO) Herediter sferositoz Nonsferositik hemolitik anemiler G6PD eksikliği ve ilaçlar Pirüvat kinaz eksikliği Diğer kırmızı kan hücresi enzim eksiklikleri $\alpha$ -talasemi $\delta$ - $\beta$ talasemi Kazanılmış hemoliz K vitamini, nitrofurantoin, sülfonamidler Antimalaryal ilaçlar, penisilin, oksitosin, bupivakain veya enfeksiyon <b>Ekstravasküler kan</b> Peteşi Hematom Pulmoner, serebral veya gizli hemoraji <b>Polisitemi</b> Fetomaternal veya fetofetal transfüzyon Umblikal kordun kesilmesinin gecikmesi <b>Artmış enterohepatik sirkülasyon</b> Piloner stenozu İntestinal atrezi veya stenoz, anüler pankreas dahil Mekonyum ileusu ve/veya mekonyum tıkaçı sendromu Açlık veya diğer nedenlerden hipoperistaltizm İlaçla indüklenen paralitik ileus Kan yutulması	<b>Metabolik ve endokrin durumlar</b> Galaktozemi Ailesel nonhemolitik sarılık tip 1 ve 2 (Crigler-Najjar sendromu) Gilbert hastalığı Hipotiroidi Tirozinosis Hipermetiyonemi İlaçlar ve hormonlar Novobiosin Pregnanediol Lucey-Driscoll sendromu Diyabetik anne bebekleri Prematürite Hipopitüitarizm ve anensefali <b>Obstrüktif hastalıklar</b> Biliyer atrezi* Dubin-Johnson ve Rotor sendromu Koledok kisti* Kistik fibrozis* Tümör veya band* $\alpha$ 1-antitripsin eksikliği* Parenteral beslenme	Sepsis İntrauterin enfeksiyon Toksoplazmozis Rubella Sitomegalovirüs inklüzyon hastalığı Herpes simpleks Sifiliz Hepatit Respiratuvar distres sendromu Hipoksi-iskemi Diyabetik anne bebeği Ağır eritroblastozis fetalis	Çin, Japon, Kore ve Kızılderi bebekler Anne sütü sarılığı

\*Yenidoğan döneminde sarılık görülmeyebilir.

Anne sütü ile beslenme (emzirme) ve sarılık arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Birçok çalışma emzirmenin neonatal hiperbilirubinemi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (156,160). Anne sütü ile ilişkili sarılık ortaya

çıkma zamanına göre ikiye ayrılır. Erken anne sütü sarılığı (“anne sütü ile beslenme sarılığı”) anne sütünün azlığı ve emzirme tekniğindeki yanlışlıklardan dolayı yetersiz beslenmeye bağlı olarak sıvı ve kalori gereksiniminin karşılanamaması ve mekonyum geçişinin azalması bilirübünün enterohepatik döngüsünün artmasına bağlı olarak yaşamın ilk haftasında ortaya çıkmaktadır. İnsidansı bilirübin düzeyi >12 mg/dl olan yenidoğanlarda yaklaşık %12,9 olarak bildirilmiştir. Geç anne sütü sarılığı ise çoğunlukla yaşamın ilk haftasından sonra, çoğunlukla 2-3. haftalarda uzamış sarılık olarak ortaya çıkar ve insidansı üçüncü haftada bilirübin düzeyi >10 mg/dl olan yenidoğanlarda yaklaşık %2-4 olarak, anne sütü ile beslenen bebeklerde ise %10-30 oranında bildirilmiştir. Sarılık üç ay kadar sürebilir. Etiyolojisinde değişik faktörler öne sürülmüşse de, açık bir neden belirlenememiştir (156).

Karaciğerde konjuge bilirübünün safra sistemine geçiş hızı, hepatik konjugasyon hızına bağlıdır (161). Konjuge edici enzim aktivitesi birçok durumdan etkilenmektedir. Enzim aktivitesi doğumdan sonra yavaş artar. Normal bireylerin serumlarında konjuge olmayan bilirübin düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha düşüktür. Bu farklılık östrojen-progesteron ve testosteronun konjugasyon hızına olan etkilerine bağlıdır. Testosteron UGT aktivitesini azaltırken, östrojen-progesteron kombinasyonu enzim aktivitesini artırır. Testosteronun etkisi Gilbert sendromunun genellikle pubertedeki erkek çocuklarda saptanması ile açıklanabilmektedir (26). Fenobarbital, spirinolakton, glutetimid, rifampisin gibi mikrozomal enzim indüksiyonu yapan ajanlar enzim aktivitesini artırabilir ve Crigler–Najjar tip 2 ve Gilbert sendromunda serum bilirübin düzeylerini düşürebilir. İnhibe edici ajanlar atazanavir, amitriptilin ve ketakonazol gibi antiretroviral proteaz inhibitörleridir (162).

Yapılan hayvan deneyi çalışmalarında immatür ratlarda artmış laktat seviyesi, azalmış hücresel glukoz, bozulmuş serebral glukoz metabolizması hiperbilirubinemi ile ilişkili olarak bulunmuştur (163).

#### **2.1.4. Tanı**

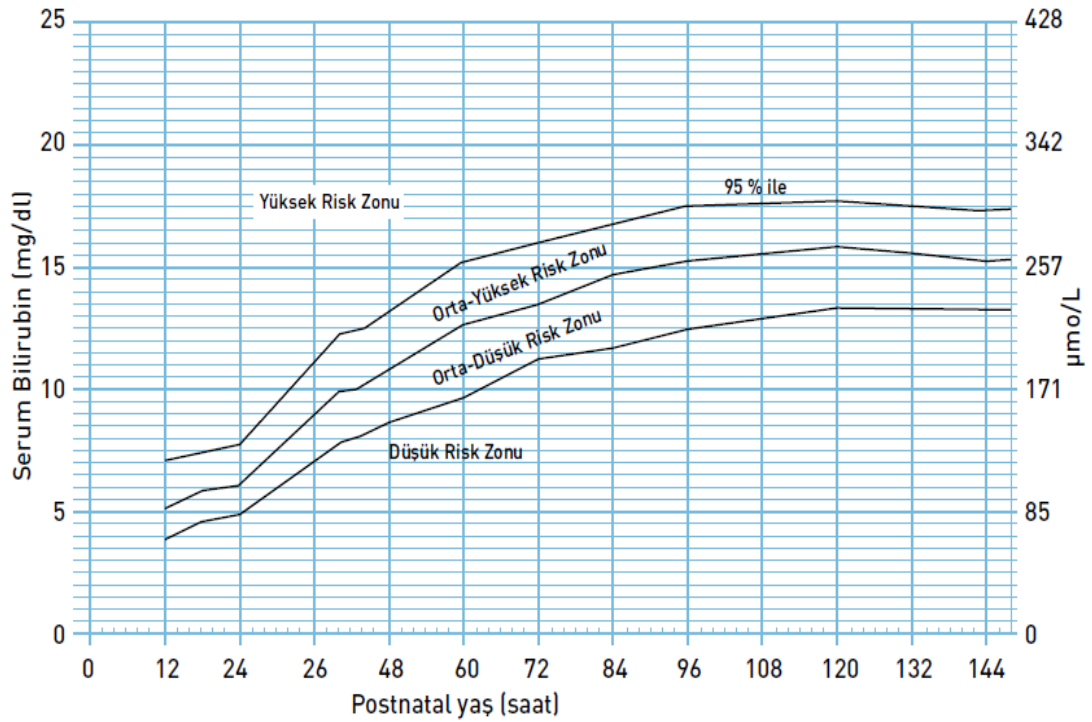
Sağlık personeline ve ailelere yenidoğanda sarılığın nasıl tanınacağı öğretilir fakat yapılan çalışmalar fizik muayene (inspeksiyon) ile sarılığın derecesini değerlendirmenin doğru olmadığını göstermiştir. Sarılığın inspeksiyon ile

değerlendirilmesi bebek çıplak iken, aydınlık bir ortamda, tercihen doğal ışıkta yapılmalı, cilde parmakla basılıp soldurduktan sonra cildin rengine bakılmalıdır. Sarılığın sklera ve derideki yayılımından ve derecesinden serum bilirubin düzeyinin tahmini güvenilir değildir. Bu nedenle gözle görülür sarılığı olan her bebekte serum bilirubin düzeyi uygun yöntem ile ölçülmelidir (24).

Sarılık gözlenen her bebekte bilirubin düzeyi bakılmalıdır. İki farklı zamanda bakılan bilirubin düzeyleri bilirubin nomogramları üzerinde işaretlenir ve bilirubinün yükselme hızı değerlendirilir (Şekil 2.4) (153,164). Risk faktörü olanlar ve bilirubin düzeyinde hızlı yükselme olan bebekler yakın gözlenmelidir. İlk 24 saatte sarılık gözlenen bebeklerde hemolitik hastalık ve diğer patolojik nedenler açısından uygun laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, periferik yayma, anne ve bebek kan grupları, direkt Coombs testi, total bilirubin düzeyi, retikülosit ve G6PD düzeyi, idrarda redüktan madde) yapılmalı ve erken müdahale için hazır olunmalıdır. Bebekte patolojik vücut ağırlık kaybı varsa serum elektrolitleri, uzamış sarılıkta tiroid fonksiyon testleri ve direkt bilirubin artışı veya geç başlangıçlı sarılık varlığında tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve sepsis belirteçleri bakılmalıdır (24).

Bilirubin değerlendirme yöntemleri, kanda değerlendirme (kimyasal laboratuvar analizörleri ve kimyasal olmayan fotometrik cihazlar) ve transkutanöz bilirubin ölçümleridir. Fotometrik cihazlar bilirubini spektrometrik olarak ölçerler (165). Yüksek bilirubin düzeylerinde serum bilirubin düzeyleri ile ilişkisi azalır. Transkutanöz bilirubinometreler ise deri yüzeyinden total serum veya plazma bilirubinini ölçer. Deri rengi koyu olan bebeklerde ve yüksek serum bilirubin düzeylerinde güvenilirliği azalmaktadır (166). Bilirubin üretimiyle CO üretimi arasında birebir ilişki bulunduğu için, total bilirubin üretiminin incelenmesine, COHb, akciğerden CO atılımı ve CO düzeyi ile bakılabilir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada bilirubin üretimi indeksli olarak CO ölçümünün hemoliz olup olmadığı ve ciddi hiperbilirubinemi gelişip gelişmeyeceğini belirlemede yüksek değere sahip olduğu bildirilmiştir (167). Ancak fototerapi veya kan değişimi kararı vermek için serumda bilirubin tayini yapılmalıdır. Kimyasal laboratuvar yöntemleri serum veya plazmada kimyasal reaksiyon ya da spektrometrik olarak bilirubin konsantrasyonunu ölçerler. Bilirubinde tüm hidrofilik gruplar güçlü hidrojen bantları içerisinde bulunur ve bu molekülü sırt-kiremit konformasyonu ile kapalı molekül haline dönüştürür. Bu

hidrojen bantları konjuge olmayan bilirübini hidrofobik hale getirir. Bu şekilde diazo reaktifi için erişilemez hale gelir (168). Bütün bilirubin analiz metotlarında ana prensip, bilirubinun diazo reaktifi (sülfanilik asit+sodyum nitrit) ile verdiği renkli bileşiklerin renk şiddetinin tayinidir. Bu renk, nötral ortamda kırmızı, şiddetli asit veya alkali ortamda ise mavi görünür. Total bilirubin ölçümü için önce albumine bağlı olan bilirubin (indirekt bilirubin), metanol, dimetil sülfoksit (DMSO) veya kafein+sodyum benzoat gibi bir madde ile proteinden uzaklaştırılır, sonra diazo reaksiyonu (Van Den Bergh reaksiyonu) ile bilirubin tayini yapılır. Direkt bilirubin tayininde total bilirubin tayini ve indirekt bilirübini albuminden ayıracak herhangi bir madde ilave edilmeden doğrudan tayin (direkt bilirubin tayini) yapılır; her iki bilirubin farkından indirekt bilirubin değeri hesaplanır.



**Şekil 2.4.** Postnatal yaş ve transkutan veya total serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu.  $\geq 2$  farklı zamanda bilirubin düzeyi alınan bebeklerde, bu değerler nomogram üzerine işaretlenip, bilirubin yükselme hızı değerlendirilir. Eğer bilirubin düzeyi üst persantil eğrilerine doğru yükseliyorsa hemoliz düşünülür ve buna göre takip ve tetkik edilir (153,164).



### 2.1.5. Korunma ve Önleme

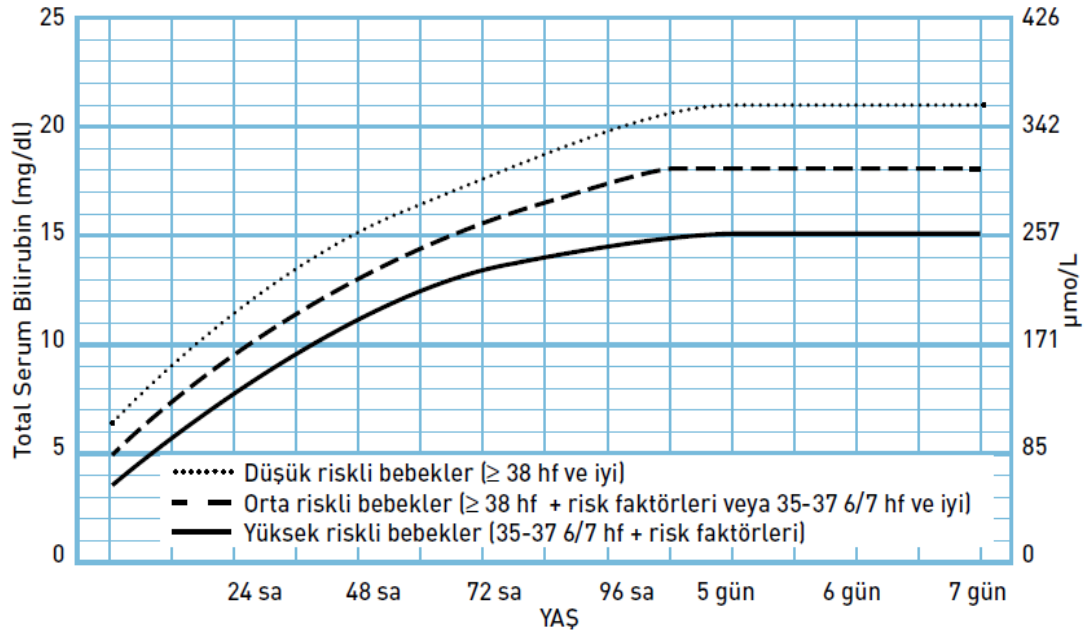
Yenidoğan sarılığı yönetimi korunma ve önleme ile başlar. Hiperbilirubinemi önlemek için tüm yenidoğanların emzirilmesi desteklenmelidir. Annelere erken beslenme modelini oluşturmak için eğitim verilmelidir. Tüm yenidoğanlar sarılık gelişimi açısından yakın izlenmelidir. Doğumdan sonraki ilk muayenesi sırasında deri rengi muhakkak not edilmelidir. Zamanında doğmuş bebeklerin çoğu ilk 24-48 saat içerisinde eve taburcu edilirler. Yenidoğanlar taburcu olmadan önce ciddi hiperbilirubinemi risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (24). Aileler yenidoğan sarılığı ile ilgili bilgilendirilmeli ve taburculuktan bir veya iki gün sonra mutlaka kontrole çağırılmalıdırlar.

### 2.1.6. Tedavi

Tedavi kararı bebeğin doğum haftası, doğum ağırlığı, postnatal yaşı, risk faktörleri, serum bilirubin düzeyi ve bilirubin düzeyindeki artışa bağlı olarak verilmektedir (165). Konjuge olmayan sarılıkta kabul edilen tedavi yöntemleri fototerapi, kan değişimi ve izoimmun hemolizi baskılamak için kullanılan yüksek doz intravenöz immunglobulindir. Tedavi gerektiren bilirubin düzeyi olduğunda sarılığın nedeni araştırılmalıdır. Araştırma annenin klinik bilgisini, aile öyküsünü, gebelik ve doğum öyküsünü ve bebeğin klinik durumunu içermelidir.

#### 2.1.6.1. Fototerapi

Serum total bilirubin düzeyi risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında fototerapi başlanır (Şekil 2.5) (24). “United Kingdom The National Institute for Health and Care Excellence” (UK NICE) yenidoğan sarılığı rehberi 38 hafta ve üzerinde doğan bebeklerde yaşamın ilk 96. saatinde fototerapi için sınırı 350 mmol/litre, kan değişimi için sınırı 450 mmol/litre olarak önermektedir (169). Son Amerikan Pediatri Akademisi Rehberi fototerapi ve kan değişimi için ek risk faktörü olarak, tanımlanmış izoimmun hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, letarji, ısı değişiklikleri, sepsis, asidoz ve hipoalbuminemi (30 g/lt altında) olan vakalarda eşik değeri 40-50 mmol/lt olarak önermektedir (24).



**Şekil 2.5.** ≥35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları. Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin < 3 gr/dl (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı total bilirubin düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz (24).

Fototerapi epidermisten 2 mm derine kadar konjuge olmayan bilirübine etki eder (170). Bilirubin sarı bir pigment olduğu için mavi ışığı (yaklaşık 450 nm dalga boyuna sahip) absorbe eder (171). Fototerapi, doğal konjuge olmayan bilirubin IXa'nın 4E, 15Z ve 4Z, 15E ve 4E, 15E fotoizomerleri gibi daha hidrofilik olan diğer gruplarına dönüşmesine neden olur ve bu formlar konjugasyon olmadan da safraya atılabilir. Etkili fototerapi serum bilirubin konsantrasyonunu hızla azaltır. Suda çözünen bir bileşik olan lumirubin formu fototerapi ile bilirubin uzaklaştırılmasında hız kısıtlayıcıdır (172,173).

Fototerapi serum bilirubin düzeyini düşürmek için en uygun ve güvenli yoldur. Fototerapinin en etkili olduğu dönem kullanılmaya başlamasından itibaren ilk 24-48 saattir. Hemoliz yokluğunda, başlangıç fazında fototerapi serum bilirubin düzeyini %25-%50 oranında düşürür. Fototerapiye başladıktan sonra serum bilirubin değerleri bilirubin seviyesi stabil olana kadar 4-6 saat aralıklarla veya her 6-12 saatte

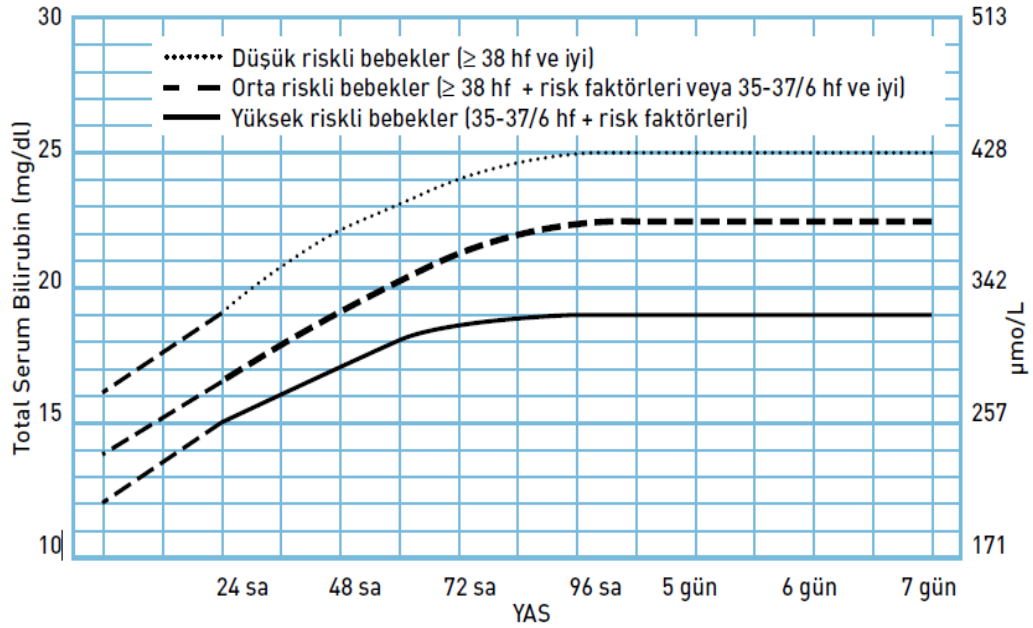
bir kontrol edilmelidir (24,174,175). Fototerapi etkinliği karşılaştan deri alanına, radyant enerjiye ve ışığın dalga boyuna bağlıdır. Doz yanıt ilişkisi derinin optik özelliklerine ve bilirubin üretimi ve uzaklaştırılması arasındaki orana bağlıdır. Klinik yanıt bilirubin üretim hızına, enterohepatik dolaşımın düzeyine, bilirubin uzaklaştırılmasına, dokuda depolanan bilirubin miktarına ve bilirubinün fotokimyasal dönüşüm hızına bağlıdır (176).

Fototerapi ile tedavi edilen bebek floresan ışıkların altına tercihen çıplak ve gözleri kapalı olarak yatırılır. Vücut sıcaklığı ve hidrasyon durumu izlenir. Fototerapi ishal, sıvı kaybı, ısı değişiklikleri, eritematöz döküntü, bronz bebek sendromu ve bronzlaşmaya neden olabilir (177,178). Dehidratasyon şüphesi varsa intravenöz sıvı verilir. Aksi takdirde bebek sadece oral sıvılarla beslenir. Fototerapi aile ziyaretleri ve beslenme için 1-2 saat süre ile kesilebilir.

Çoklu fototerapi kan değişiminin endike olduğu serum bilirubin düzeylerinin eşğin altında 50 mmol/litre değerleri içerisinde veya tekli fototerapiye rağmen serum bilirubin değerleri hızlı yükseliyorsa (saatte 8.5 mmol/litreden fazla) uygulabilmektedir (24).

#### **2.1.6.2. Kan değişimi**

Etkin bir fototerapi kan değişimi gereksinimini azaltır. Fototerapi bilirubin seviyesindeki yükselmeyi kontrol altına alamazsa daha düşük serum bilirubin düzeylerinde bile kan değişimi endikedir. Bilirubin konsantrasyonu hidrasyon sağlandıktan ve etkili fototerapi başlandıktan 4-6 saat sonra düşmezse kan değişimi düşünülmelidir. Bilirubin düzeyleri fototerapi ve gerekli durumlarda intravenöz immunoglobulin tedavisine rağmen bebeğin postnatal yaşı ve risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşğine ulaştığında kan değişimi uygulanır (Şekil 2.6) (24). Kan değişimi vasküler, kardiyak, biyokimyasal ve hematolojik komplikasyonlara yol açabilen yüksek morbidite ve mortalitesi olabilen girişimsel bir işlemdir. Kan değişimi optimal fototerapiye yanıt vermeyen veya yüksek bilirubin düzeyleri ile geç başvuran yenidoğanlarda gerekli olabilir. Zamanında çok yönlü fototerapi uygulanması ve acil kan değişimi için zamanında kan örneği hazırlanması önemlidir.



**Şekil 2.6.**  $\geq 35$  hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları. Risk faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin  $< 3$  gr/dl (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır. Tedavi kararı verilirken direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz, total bilirubin düzeyi kullanılır (24).

Hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda kord kanında bilirubin  $>4.5$  mg/dl ve kord hemoglobini  $<11$  gr/dl, fototerapiye rağmen bilirubin düzeyi saatte 1 mg/dl'den fazla yükseliyorsa, hemoglobin düzeyi 11-13 mg/dl arasında iken fototerapiye rağmen bilirubin düzeyi saatte 0.5 mg/dl'den fazla yükseliyorsa, bilirubin düzeyi 20 mg/dl'yi aşmış ise ve diğer yöntemler altında anemi ilerliyorsa kan değişimi endikasyonu bulunmaktadır (24).

Kan değişim radyant ısıtıcı altında ve bebek monitörize edildikten sonra yapılmalıdır. Resüsitasyon için tüm malzemeler tam ve kolay erişilebilir yerde olmalıdır. Malzemeler steril olmalı ve kan değişimi için uygun bir yol (tercihen umbilikal ven kateteri) bulunmalıdır. Kullanılacak kan, kan bankası tarafından uygun eritrosit süspansiyonu ve plazma karıştırılarak hematokrit %45-50 olacak şekilde hazırlanır. Kan ışınlanır ve filtrelendir. Kan değişimi esnasında hipotermi,

hipokalsemi, hipomagnezemi, hipoglisemi, asit-baz dengesizliği, hiperkalemi, kanama, enfeksiyon, hemoliz ve kardiyovasküler komplikasyonlar gelişebileceği için dikkatli olunmalıdır. Kan değişiminden sonra fototerapiye devam edilmeli ve 4-6 saatte bir bilirubin kontrolu bakilmalıdır (165,179,180).

### **2.1.6.3. İlaçlar**

Diğer alternatif tedavi yontemleri olarak bilirubin atılımının hızlandırılması (fenobarbital, etanol, klorokin, antihistaminikler, klofibrat, antipirin), bilirubin oluşumunun engellenmesi (kalay protoporfirin ve mezoporfirin, ginko protoporfirin ve mezoporfirin) ve enterohepatik dolaşımın engellenmesine (agar, aktif kumur, kolestramin, polivinil pironidil, bilirubin oksidaz) yonelik tedavi yontemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Fenobarbital mikrozomal enzimleri indükleyerek bilirubin konjugasyonunu ve atılımını arttırır. Crigler-Najjar sendromu tip 2 de faydalıdır ve uzamış sarılıkta kullanılabilmektedir. Emzirilen veya mama ile beslenen bebeklerde oral agar tedavisi ile enterohepatik dolaşım azaltılır ve bilirubin değerleri dışurulebilir fakat bu tedavi yontemi yaygın olarak kullanılmamaktadır. Santral demirin diğer metaller ile yer değiştirdiği sentetik metalloporfirinler hem oksijenaz ile kompetitif inhibisyon yaparak bilirubin urunlerini sınırlandırır. Bu ajanlar umut verici olmakla birlikte yenidoğanlarda kullanımı için onay almamıştır (181-183).

### **2.1.7. Kernikterus**

Hiperbilirubinemi tedavisinin amacı kernikterusa neden olabilecek bilirubin konsantrasyonlarını onlemektir. Boylece kalıcı sekel ilişkili bilirubin seviyelerindeki yükselmeyi engeller (184,185). Bilirubinun toksisitesi santral sinir sisteminde bazal gangliyon ve beyinsapı nukleuslarının hasarı ile olmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi zamanında doğan bebeklerde akut bilirubin ensefalopatisini doğumdan sonraki ilk birkaç haftada bilirubin toksisitesine bağlı akut klinik bulguların ortaya çıkması olarak tanımlamaktadır. Kernikterus ise bilirubin toksisitesine bağlı kronik geri donuşumsuz sekel oluşması olarak tanımlanmıştır (24). Akut bilirubin ensefalopatisinin başlangıç bulguları letarji, hipotoni ve emmede azalmadır. Bunu

orta dereceli stupor, iritabilite, hipertoniye bağlı retrokollis ve opistotonus, tiz sesli ağlama ile karakterize ara faz izler. Bazı yenidoğanlarda ara fazda ateş görülebilir. Önlem alınmaz ise beslenmenin durması, iritabilite, tiz sesli ağlama, ateş, retrokollis-opistotonus, apne, nöbetler, derin stupor-koma ve bazen ölüm ile karakterize faz gözlenir. Son fazda santral sinir sisteminda kalıcı hasar oluşur ve hastalar yaşar ise kernikterus gelişir. Kernikterusun klasik klinik bulguları atetoid serebral palsi, yukarı bakış kısıtlılığı, işitme kaybı ve dişlerde enema displazisidir. Kernikteruslu bebeklerin yaklaşık üçte birinde entelektüel bozukluk gelişmektedir (186-188). Kernikterus sarılık tedavisi için fototerapi ve kan değişimi uygulamalarından sonra son yıllarda nadiren görülmektedir. Fakat son raporlar görünüşte sağlıklı olan yenidoğanlarda bile tekrar görülebildiğini göstermektedir (189).

## **2.2. Yenidoğanda Metabolik Asidoz Ve Hiperamonemi İle Karakterli Kalıtsal Metabolik Hastalıklar**

Metabolik hastalıklarda karbonhidrat, protein ve yağ sentez veya yıkım yolunda bir enzim veya taşıyıcı proteinin eksikliği söz konusudur. Klinik tablonun ortaya çıkmasından bloğun olduğu basamağın önündeki maddenin birikmesi, alternatif yollarda toksik maddelerin sentezi veya yapılması gereken son ürünün yapılamaması sorumludur. Eksik olan enzim aktivitesi, alternatif yolların aktivasyonu ve toksik maddenin sentez derecesi bulguların çeşitli olmasına neden olur. Kusma, açlık, ateş, enfeksiyon gibi faktörler metabolik krize neden olabilmektedir. Kalıtsal metabolik hastalıklar yenidoğanda her türlü organ sistemlerini etkileyebilir ve genellikle birden çok organ sistemi bulgularına yol açabilir. Akut yaşamı tehdit eden bulgulardan subakut ilerleyici dejeneratif bulgulara kadar birçok değişik klinik ile karşımıza çıkabilirler.

Kalıtsal metabolik hastalıkların bazılarının sıklığı belirli ırk ve etnik gruplarda daha yüksek olmakla birlikte genel görülme sıklığı 1:4000-1:5000'dir (12,14). Ülkemizde akraba evliliği siktir. Metabolik hastalıkların büyük bir kısmı birkaç hastalık dışında otozomal resesif geçişlidir. Bu nedenle ülkemizde metabolik hastalıklara daha sık rastlanması beklenmektedir (190). Mitokondriyal hastalıklarda ise maternal kalıtım söz konusudur (191).

Metabolik hastalıklarda tanının konulması büyük önem taşımaktadır. Çünkü bazı metabolik hastalıklarda hızlı tanı konulması ve tedavi başlanması ile morbidite ve mortalite riski azaltılabilmektedir. Tedavisi olmayan metabolik hastalıklarda ise tanı konularak aileye genetik danışma verilmesi ile sonraki gebeliklerde prenatal tanı olasılığı sağlanmış olur.

Daha önce sağlıklı görünen bir yenidoğanda aniden ortaya çıkan genel durumda bozulma, beslenme güçlüğü, kusma, kilo alamama, büyüme geriliği, sarılık, hepatomegali, anormal koku, açıklanamayan kanamalar, hipotoni veya hipertoni, letarji, respiratuvar distres, konvülsiyon ve ani ölüm görülmesi halinde kalıtsal metabolik hastalık ön tanılar arasında mutlaka düşünülmelidir. Metabolik hastalıkların ayırıcı tanısında sepsis, nörovasküler hastalıklar, kanal bağımlı kalp hastalıkları ve adrenal yetmezlik gibi endokrinolojik bozukluklar yer almaktadır. Kalıtsal metabolik hastalık düşünülen hastada öncelikle ayrıntılı prenatal, natal, postnatal ve aile öyküsü alınmalıdır. Ailede benzer hastalık öyküsü olması en önemli tanı koydurucu belirteçlerdendir. Anamnezde ölü doğum veya yenidoğan ölümü öyküsü önemlidir. Annenin gebelikte geçirdiği bazı hastalıklar yenidoğandaki metabolik hastalıklar için ipucu olabilir. Ayrıntılı bir anamnez sonrasında hastanın fizik muayenesi yapılarak tanı koyduracak laboratuvar tetkikleri planlanmalıdır (14,192,193).

Genel durumunda ani bozulma olan yenidoğanda hematolojik bozukluk, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, hipoglisemi, asit-baz dengesi bozukluğu, hiperamonemi gibi laboratuvar bozuklukları mevcut ise kalıtsal metabolik hastalıklar akılda tutulmalıdır. Bazı hastalarda laboratuvar bulguları normal olabilir ve sadece akut kriz anında bozuk saptanabilir. Bu nedenle normal laboratuvar bulguları metabolik hastalık tanısını ekarte ettirmez (14).

Metabolik hastalıktan şüphelenilen yenidoğanda başlıca yapılması gereken laboratuvar tetkikleri olarak tam kan sayımı, kan gazı, elektrolitler, kan şekeri, laktat ve pirüvat, amonyak, karaciğer fonksiyon testleri, kantitatif amino asit analizi, karnitin analizi, açilkarnitin profili, tam idrar tetkiki, idrarda organik asit incelemesi, idrarda keton incelemesi, idrarda redüktan madde incelemesi ve -20 C'de saklanmak üzere plazma ve idrar örneği alınmalıdır (14,191).

İdrar renk ve kokusu altta yatan metabolik hastalık tanısını koydurabilir. Fenilketonüride idrarda küf-fare kokusu, tirozinemide küf-lahana benzeri koku, akçaağaç şurubu idrarı hastalığında (maple syrup urine disease, MSUD) yanmış şeker-çemen kokusu, izovalerik asidemide terli ayak kokusu, metilmalonik asidemide asit kokusu ve multiple açıl-CoA dehidrogenaz eksikliğinde kedi idrarı kokusu alınabilmektedir.

Kalıtsal metabolik hastalıkların sınıflandırılması üç gruba ayrılarak yapılmaktadır. Entoksikasyona yol açan bozukluklarda metabolik bloğun önünde toksik bileşiklerin birikmesi sonucu semptom ve bulgular görülür. Organik asidemiler (metilmalonik asidemi, propionik asidemi ve izovalerik asidemi), üre döngüsü enzim defektleri, amino asit metabolizma bozuklukları (maple syrup urine hastalığı, tirozinemi tip 1) ve karbonhidrat metabolizma bozuklukları bu grupta yer almaktadır. Enerji metabolizmasını ilgilendiren bozukluklarda yaşamsal organlarda enerji üretilmemesi veya kullanılamamasına bağlı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu gruptaki hastalıklar yağ asidi oksidasyon bozuklukları, konjenital laktik asidemiler (pirüvat karboksilaz eksikliği, pirüvat dehidrogenaz eksikliği, Krebs döngüsü bozuklukları ve mitokondial solunum zincir bozuklukları), glikojen depo hastalıkları ve glukoneogenez bozukluklarıdır. Kompleks molekülleri ilgilendiren bozukluklar ise hücre içi işlev bozuklukları (alfa-1 antitripsin eksikliği, konjenital glikolizasyon bozuklukları), lizozomal hastalıklar, peroksizomal hastalıklar, kolesterol biyosentez bozukluklarıdır (14,194).

### **2.2.1. Hiperamonemi**

Hiperamonemi birçok metabolik hastalıkta görülebilen bir laboratuvar bulgusudur. Plazmada amonyak düzeyi  $>50 \mu\text{mol/L}$ , yenidoğanlarda ise  $>100 \mu\text{mol/L}$  olduğunda hiperamonemi kabul edilir (14,195,196). Hiperamonemi, amonyağın yapımındaki artış veya uzaklaştırılmasındaki bozukluktan kaynaklanabilir. İdrar yolu enfeksiyonları ve nörojenik mesanede üriner sistem ve mesanede, bağırsaklarda hareket azlığı ve bağırsak segmentlerinde dilatasyonda bağırsaklarda üreaz üreten bakterilerin varlığı gibi durumlarda, L-asparajinaz ve diğer kemoterapötik ilaç kullanımında ve yüksek doz amino asit içeren total parenteral beslenme tedavisi verilen hastalarda amonyak düzeylerinde artış olabilir



(197-202). Bağırsaktan gelen kan akımının tam veya kısmi olarak portal veni geçip direkt vena kava inferiora döküldüğü vasküler malformasyon veya porto-sistemik şant olan hastalarda da amonyak seviyelerinde artışlar görülebilir (202-204). Tablo 2.2’de yaşa göre normal plazma amonyak düzeyleri verilmiştir (14).

Hiperamonemi karaciğer hastalıkları, vasküler anomaliler ve ilaç alınımına bağlı olabildiği gibi birçok metabolik hastalıkta görülebilmektedir. Üre döngüsünde yer alan enzim veya taşıyıcıların eksikliği (Karbamoilfosfat sentetaz 1 [CPS] eksikliği, ornitin transkarbamilaz eksikliği [OTC], arjininosüksinat sentetaz [ASS] eksikliği, arjininosüksinat liyaz [ASL] eksikliği, arjinaz 1 eksikliği, N-asetilglutamat sentaz [NAGS] eksikliği, sitrin eksikliği), üre döngüsünün inhibe olması (metilmalonik asidemi, propionik asidemi, izovalerik asidemi, 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA liyaz eksikliği), ürün eksikliğine (yağ asidi oksidasyon bozuklukları, karnitin döngüsü bozuklukları, pirüvat dehidrogenaz bozuklukları, pirüvat karboksilaz eksikliği) bağlı olarak gözlenebilmektedir.

**Tablo 2.2** Yaşa göre normal plazma amonyak düzeyleri (14).

<b>Yaşa Göre Plazma Amonyak Konsantrasyonu</b>		
	<b>µmol/L</b>	<b>µg/dl</b>
<b>Yenidoğan (arteriyel kordon kanı)</b>	50 – 159	85 – 271
<b>Süt çocuğu – Çocuk</b>	24 – 48	41 – 82
<b>Erişkin (kadın)</b>	11 – 48	19 – 82
<b>Erişkin (erkek)</b>	15 – 55	26 – 94

Çevirme:  $\mu\text{g/dl} \times 0.5872 = \mu\text{mol/L}$ .

Tablodaki sınırlar değerlendirilirken hastanın klinik durumu da dikkate alınmalıdır.

### **2.2.1.1. Üre döngüsü bozuklukları**

Protein metabolizması sonucu oluşan ve kullanılmayan azotlu bileşiklerin yaklaşık %90’ı karaciğerde amonyağa dönüşür. Vücut için toksik olan amonyak yine karaciğerde gerçekleşen üre döngüsü ile üreye çevrilerek vücuttan atılır. Üre sentezinde görevli olan enzimler karbamoilfosfat sentetaz-1 (CPS 1), ornitin

transkarbamilaz (OTC), arjininosüksinat sentetaz (ASS), arjininosüksinat liyaz (ASL) ve arjinaz-1'dir. Ayrıca karbomoil fosfat sentetaz enziminin aktivatörü olan N-asetil glutamat'ı sentezleyen N-asetilglutamat sentetaz (NAGS) enzimi de bulunmaktadır. Üre döngüsünde bulunan enzim veya taşıyıcılarından birinin eksikliği üre döngüsü bozukluklarına neden olmaktadır (Şekil 2.7). Üre döngüsü bozuklukları 1:30.000 sıklıkta görülmektedir ve bebeklerde hiperamoneminin en sık genetik nedenini oluşturmaktadır. Enzim eksikliklerinden en sık OTC eksikliği görülmektedir. OTC eksikliği X'e bağlı resesif kalıtım gösterirken diğer enzim eksiklikleri otozomal resesif kalıtım göstermektedir. Anne-baba arasında akrabalık varlığı ve özellikle ailede etkilenmiş erkek çocukların bulunması önem taşımaktadır. Üre döngüsü bozukluklarında bebek doğumda normaldir. Protein ile beslendikten bir süre sonra semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Beslenmeyi reddetme, kusma, irritasyon, ajitasyon, takipne, nöbet, konfüzyon ve letarji görülebilir. Hastaların büyük bir kısmında amonyak düzeyindeki artışın solunum merkezini uyarmasına bağlı respiratuar alkaloz vardır. Hepatomegali ve karaciğer enzimlerinde artış saptanabilir. Hiperamonemi serebral ödem ve intrakranial basınç artışına neden olabilir. İntrakranial basınç artışına bağlı olarak hastalarda fontanel bombeliği ve dilate pupillere rastlanır. ASL eksikliğinde kırılğan saçlar (trikoreksis nodoza) ve eritematöz makülopapüller döküntülere rastlanabilmektedir. Arjinaz eksikliği ise genellikle yenidoğanda bulgu vermezken ilerleyen dönemlerde progresif spastik dipleji görülebilir. Hastalar genellikle serebral palsy, nöbetler ve mental bozukluklar ile karıştırılır (205,206).

Hiperamonemi saptanan hastalarda ayırıcı tanıya yönelik arteriyel kan gazı, kan şekeri, serum ve idrar aminoasitleri, idrarda organik asitler, idrarda orotik asit ve keton ölçümü, kan laktat düzeyi, plazma açilkarnitin profili ve gerekirse enzim ve mutasyon analizi yapılmalıdır.



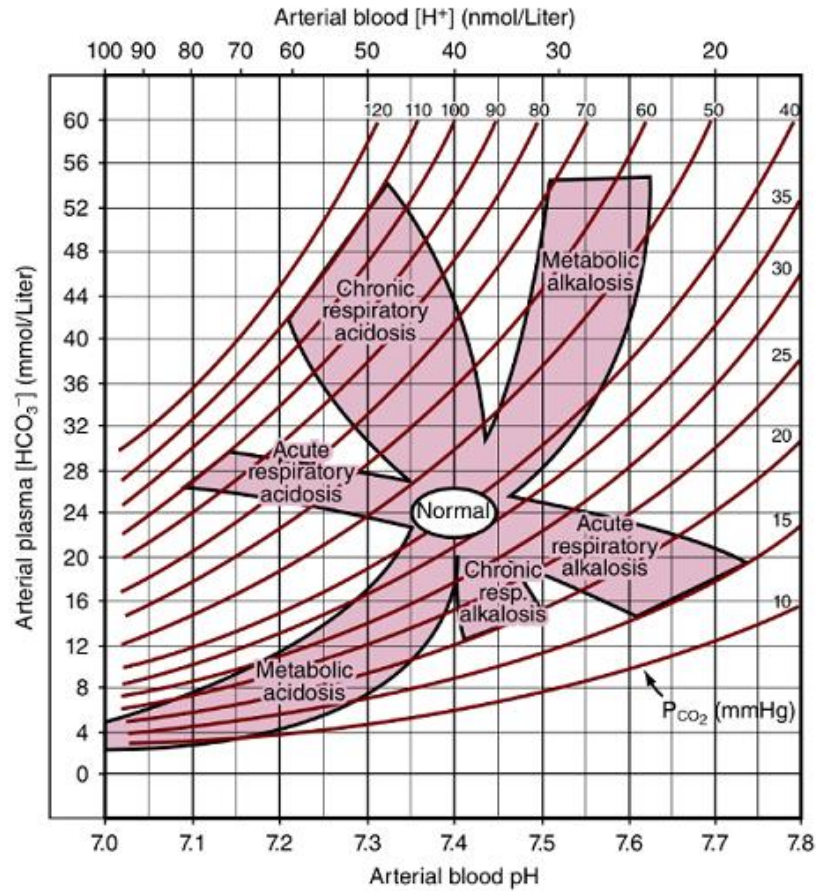
fenilbütirat, sodyum benzoat) ile tedaviye başlanmalı ve birikmiş amonyak hemodiyaliz, periton diyalizi veya hemodiyafiltrasyon gibi yöntemler ile vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Amonyak düzeyleri kontrol altına alındıktan en geç 24-48 saat sonra protein/esansiyel aminoasitler başlanmalıdır. Arjinin üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda esansiyel bir amino asittir. Arjinin ve/veya sitrülün arjinaz 1 eksikliği hariç diğer enzim eksikliklerinde verilebilir. Yaş için önerilen günlük enerjinin % 120'si verilmelidir. Üre siklus defekti olan hastalarda protein alımı, enfeksiyon, anestezi veya cerrahi işlem ile tetiklenebilen akut metabolik bozulma riski vardır (206,213-216).

### 2.2.2. Metabolik Asidoz

Asidemi kan pH'nın 7.35'in altında olmasıdır. Asidoz ise hidrojen iyonlarındaki artışa bağlı patolojik bir durumdur. Metabolik asidoz öncelikli olarak bikarbonatın azalmasına bağlı oluşmaktadır. Kan bikarbonat konsantrasyonu 22 mEq/L'nin altına düşer. Metabolik asidoz üç temel mekanizma ile meydana gelir: bikarbonatın vücuttan kaybı, böbreklerden asit atılımındaki bozukluklar ve vücutta ek asit varlığı (endojen veya eksojen). Metabolik asidozun değerlendirilmesinde "anyonik gap" ( $[Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$ ) hesaplaması kullanılır. Normal anyonik gap 8-16 mEq/L 'dir. Metabolik asidoz nedenleri Tablo 2.3.'da ve asit-baz nomogramı Şekil 2.8.'da gösterilmiştir (217,218).

**Tablo 2.3.** Metabolik asidoz nedenleri (217)

<b>Normal anyonik gap</b>	<b>Artmış anyonik gap</b>
İshal Renal tübüler asidozlar Üriner sistem diversiyonları Post-hipokapni Amonyum klorid alımı	<b>Laktik asidoz</b> Doku hipoksisi: şok, hipoksemi, ağır anemi Karaciğer yetmezliği Malignite İntestinal bakteriyel aşırı çoğalma Kalıtsal metabolik hastalıklar İlaçlar: metformin, propofol, nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri <b>Ketoasidoz</b> Diyabetik ketoasidoz Açlık Alkol Böbrek yetmezliği <b>Zehirlenme</b> Etinil glikol Metanol Salisilat Paraldehyd Toluen <b>Kalıtsal metabolik hastalıklar</b>



Şekil 2.8. Asit-baz nomogramı (218).

Metabolik asidoz kalıtsal metabolik hastalıklarda sık görülen bir laboratuvar bulgusudur. Metabolik asidozun değerlendirilmesinde “anyonik gap” ( $[Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$ ) hesaplaması kullanılır. Normal anyonik gap 8-16 mEq/L’dir. Metabolik hastalıklarda asit metabolit birikimine bağlı olarak anyonik gap artar. Metabolik asidoza neden olan kalıtsal metabolik hastalıklar organik asidemiler (propionik asidemi, izovalerik asidemi, metilmalonik asidemi (MMA), glutarik asidemi tip II, 3-hidroksiizobütirik asidemi, holokarboksilaz sentetaz eksikliği, 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA liyaz eksikliği), yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve konjenital laktik asidemilerdir (pirüvat dehidrogenaz eksikliği, pirüvat karboksilaz eksikliği, mitokondriyal solunum zinciri bozuklukları ve glukoneogenez bozuklukları). Doku perfüzyonunun normal olduğu durumlarda dirençli metabolik asidozda organik asidemiler veya konjenital laktik asidozlar mutlaka düşünülmelidir.

### 2.2.2.1. Organik asidemiler

Organik asidemilerin yenidoğan döneminde insidansı 1:1000'dir (219). Birçok organik asidemi aminoasit katabolizmasında görev alan bir enzimin eksikliğine bağlı olarak gelişir ve idrarda organik asit atılımı ile karakterizedir. Bu grup içerisinde Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı (MSUD), propionik asidemi, metilmalonik asidemi (MMA), izovalerik asidemi, ketotiyolaz eksikliği, 3-hidroksi-3- metilglutaril CoA liyaz eksikliği, metilmalonik asidüri ve homosistinüri, biotin cevapsız 3-metilkrotonil-CoA karboksilaz eksikliği ve glutarik asidemi tip 1 bulunmaktadır. Yenidoğanlarda semptomsuz bir dönemin ardından hipoaktivite, beslenmede azalma, kusma, respiratuar distres, nöbetler, gövdesel hipotoni-ekstremitelerde hipertoni, serebral ödem, letarji görülebilir. Laboratuvar bulguları olarak nötropeni, trombositopeni, hipoglisemi, hiperamonemi, metabolik asidoz, ketozis, respiratuar alkaloz, anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanabilir (220,221).

#### **Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı (maple syrup urine disease, MSUD)**

Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı; esansiyel aminoasitler olan lösin, izolösin ve valinin dekarboksilasyonu için gerekli olan dallı zincirli alfa ketoasit dehidrogenaz enzim kompleksi akvitesinin yetersizliği nedeniyle ketoasitlerin ve dallı zincirli amino asitlerin birikimi sonucu oluşur. Klinik bulgulara ve tiamin cevabına göre beş fenotip tanımlanmıştır. Çoğu hasta MSUD'nin klasik formu ile başvurur. Klasik MSUD'de doğumda normal olan yenidoğanda ilk bir hafta içerisinde beslenme güçlüğü, kusma, letarji ve koma görülür. Hipertonisite, muskuler rijidite ve opistotonus görülebilir. Konvülsiyonlar ve serebral ödem saptanabilir. Hiperamonemi ve metabolik asidoz klasik MSUD'de beklenmez. Vücut sıvılarında hastalığa da adını veren akçaağaç şurubu kokusu (yanık şeker, çemen kokusu) bulunmaktadır. Lösin yüksekliğine bağlı ensefalopati tablosu, solunum yetmezliği, koma ve ölüm görülebilir. MSUD hayvan modellerinde beyin disfonksiyonu için iki mekanizma saptanmıştır: dallı zincirli aminoasit birikimine bağlı nörotransmitter eksiklikleri ve büyüme kısıtlanması, dallı zincirli ketoasit birikimine bağlı Krebs siklusu disfonksiyonu ve enerji eksikliği (222). Nörolojik görüntülemelerde lokalize veya diffüz jeneralize serebral ödem, miyelinizasyon matürasyonunda gecikme ve

globus pallidus, orta beyin, dorsal pons ve medullada simetrik sinyal anomalileri görülebilir (223,224). Tanısı plazmada kantitatif amino asit incelemesi ve idrarda valin, lösin, izolösin ve bunların ketoasitlerinin artışının gösterilmesi ile konur. L-alloisolösin saptanması patognomoniktir. Tedavide hidrasyon sağlanmalı, dallı zincirli aminoasitler ve bunların metabolitleri vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Uzun dönem tedavisi dallı zincirli aminoasitlerin alımının kısıtlanması ve eğer faydalı ise tiamin desteği alınmasına bağlıdır. Tedavi edilmemiş MSUD'de en belirgin nöropatolojik bulgu serebral ödemdir ve ödeme atrofi ve beyaz cevher anomalileri eşlik eder. Globus pallidus ve talamusta hipodens lezyonlar saptanabilir (225).

### **Propionik asidemi**

Propionik asidemide; propiyonil-CoA karboksilaz enzimi eksikliğine bağlı propionil CoA'nın metilmalonil CoA'ya dönüşümü bozulmuştur. Vakalar sıklıkla çoklu organ yetmezliği kliniği ve hiperamonemi, laktik asidoz, ketozis, hiperglisemi ve hiperalaninemi bulguları ile karakterize ağır metabolik bozulma ile başvurular. Doğumda sağlıklı olan bebekte birkaç gün sonra başlayan beslenme güçlüğü, kusma, dehidratasyon, hipotoni, letarji ve koma görülebilir. Akut metabolik bozulma ve uzun dönemli komplikasyonları beyin, kalp, iskelet kası, karaciğer ve kemik iliği gibi yüksek enerji ihtiyacı olan organ bulgularını içerir. Vakaların yaklaşık %30'unda konvülsiyon görülmektedir. Kronik hastalığın semptom ve bulguları gelişme geriliği, mikrosefali, orta-ağır motor ve mental bozukluklar, trunkal hipotoni, distoni ve kore gibi ekstrapiramidal bulgular, nöbetler, kardiyomiyopati, miyopati, hepatomegali, akut veya kronik pankreatit, lökopeni, trombositopeni, anemi veya pansitopeni ve azalmış sıklıkta renal komplikasyonlardır. Laboratuvar bulgularından artmış anyonik gapli metabolik asidoz, hipoglisemi, ketozis, hiperamonemi, nötropeni, trombositopeni, hiperglisemi saptanabilir. Metabolik bozulma ataklarına bağlı olarak bazal ganglion (özellikle globus pallidus) anomalileri, serebral atrofi görülebilir. İdrar organik asit analizinde 3-hidroksipropiyonat, metilsitrat, tiglilglisin ve propiyonilglisin varlığı tanı koydurucudur. Ardışık kütle spektrometrisinde C3 (propiyonil-karnitin) yüksekliği gözlenir. Uzun dönemli tedavisi izolösin, valin, metionin ve treonin gibi prekürsör aminoasitlerden kısıtlanmış diyet ve L-karnitin desteğini içerir (221,226).



### **Metilmalonik asidemi (MMA)**

Metilmalonik asidemi; metilmalonil-CoA mutaz veya kofaktörü olan adenzil-kobalaminin eksikliğine bağlı metilmalonik asit ve prekürsörlerinin birikimi sonucu oluşur. Klinik bulgular yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar ataklar halinde görülebilmektedir. Beslenme güçlüğü, kusma, takipne, hipotoni, letarji ve koma yenidoğan döneminde dikkat çeken bulgulardır. Büyüme geriliği, ekstrapiramidal hareket bozuklukları, motor ve mental bozukluklar, infantil spazm, epilepsi, kardiyomyopati, miyopati, pankreatit ve kronik renal yetmezlik görülebilir. Laboratuvar bulgularından ketozis, asidoz, hiperamonemi, hiperglisemi, hipoglisemi, nötropeni, anemi ve trombositopeni saptanabilir. Nöroradyolojik görüntülemelerde globus pallidus lezyonları, jeneralize serebral atrofi ve beyaz cevher lezyonları görülebilmektedir. İdrar organik asit incelemesinde metilmalonik asit atılımı yanında, propionik asit ve metabolitleri olan 3-OH-propionik asit ve metilsitrat saptanabilir. Destek tedavisi olarak yüksek doz B12 vitamini ve karnitin kullanılabilir (221,227).

### **İzovalerik asidemi**

İzovalerik asidemi dallı zincirli aminoasit lösinin katabolik yolunun erken basamaklarında görevli izovaleril-CoA dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı olarak gelişmektedir. Metabolik blok izovaleril-CoA birikimine ve patognomonik olan izovalerilglisin oluşumuna neden olur. Açıl-CoA esterlerinin birikimi mitokondriyal enerji metabolizması ve amonyak detoksifikasyonunu bozar ve bu laktik asidoz ve hiperamonemiye neden olur. Yaşamın ilk birkaç gününde kusma ve ağır asidoz görülebilir. Letarji, konvülsiyonlar, koma ve tedavi edilmeyen vakalarda ölüm izlenebilir. Vücut sıvılarında “terli ayak” kokusu tipiktir. Laboratuvar bulgusu olarak ketoasidoz, nötropeni, trombositopeni, pansitopeni, hipokalsemi, hiperglisemi ve hiperamonemi saptanabilir. Tanı vucüt sıvılarında izovalerik asit ve metabolitlerinin saptanması ile konur (221,228).

### **Tanı ve tedavi**

Organik asidemilerin tanısı gaz kromatografi kütle spektrometri ile konur. Serum amino asit analizi, ardışık kütle spektrometrisi ile karnitin ve açilkarnitin

analizi ve idrar organik asit incelemeleri ile özgül tanı konulabilir. Kesin tanı enzimatik ve moleküler genetik inceleme ile konur. Tedavide ilk yapılacak olan hastanın stabilize edilip uygun destek tedavisine başlanmasıdır. Hidrasyon, asit baz dengesinin düzeltilmesi (sodyum bikarbonat veya periton diyalizi) ve protein içermeyen ve yüksek kalorili parenteral beslenme önemlidir. Eşlik eden enfeksiyon var ise antibiyotik tedavisi verilir. Eşlik eden dirençli asidoz ve hiperamonemi için periton diyalizi gerekebilir. Karnitin, biotin, vitamin B12 ve tiamin (tiamine cevap veren MSUD’de kullanılır) tedaviye eklenebilir. Akut dönem geçtikten sonra hastalığa özgü mama ile kontrollü bir şekilde enteral beslenme başlanır (221).

### 2.2.2.2 Yağ asidi oksidasyon bozuklukları

Karaciğer, kalp ve iskelet kası gibi organlarda enerji gereksinimi yağ asidi oksidasyonu ile sağlanır. Karaciğerde yağ asitleri keton cisimlerine dönüştürülür. Keton cisimleri beyin dahil tüm dokular tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır. Yağ asitlerinin yıkımını sağlayan esas yol mitokondrial yağ asidi  $\beta$ - oksidasyondur. Yirmi veya daha az sayıda karbon içeren yağ asitleri mitokondride yıkılırken, uzun zincirli yağ asitleri peroksizomlarda karbon sayıları azaldıktan sonra mitokondriye yönlendirilir (229,230).

Yağ asidi transport proteinleri (FATPs) plazma membranında integral transmembran proteinlerdir. FATPs uzun zincirli ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içine alınmasını sağlar. Yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondri içerisine taşınması ise karnitin transport sistemi ile gerçekleşir.

Yağ asidi oksidasyonu her seferinde açıl-CoA’nın iki karboksi terminal karbon atomunun asetil-CoA olarak serbestleştiği bir döngüdür. Açıl-CoA tekrar oksidasyona girerken asetil-CoA Krebs siklusuna girer; NADH ve FADH<sub>2</sub> ise elektronları elektron transport zincirine taşır.

Yağ asidi oksidasyon bozuklukları karnitin transport sistemindeki bozukluklar,  $\beta$ -oksidasyonda rol alan enzim eksiklikleri veya elektron transport sistemindeki bozukluklardan kaynaklanan metabolik hastalıklardır.  $\beta$ -oksidasyon bozukluklarında çok uzun zincirli açıl-CoA dehidrogenaz, uzun zincirli 3-hidroksiaçıl-CoA dehidrogenaz, orta zincirli açıl-CoA dehidrogenaz, orta zincirli 3-ketoaçıl-CoA tiolaz, kısa zincirli açıl-CoA-dehidrogenaz, kısa zincirli 3-hidroksiaçıl-

CoA dehidrogenaz ve açıl-CoA dehidrogenaz enzim eksiklikleri görülür. Karnitin transporter bozukluğu kalp kası, iskelet kası, böbrek, fibroblastlar ve lenfoblastlarda bulunan “*Organic cation transporter N2*” (*Yüksek afiniteli karnitin taşıyıcı, OCTN2*) genetik bozukluk sonucu ortaya çıkar. Bu bozukluk özellikle kas ve böbreklerde karnitin taşıyıcısını etkiler, karnitinin renal geri emilimi sağlanamadığı için ciddi karnitin eksikliğine neden olur. Kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetmezliği bulguları görülebilir (229,231-233).

Yağ asidi oksidasyon bozuklukları genellikle otozomal resesif kalıtılırlar ve cinsiyet farkı gözlenmez. Semptomlar genellikle üç ay-üç yaş civarında açlık ve enfeksiyon gibi katabolik stres sonrasında ortaya çıkar. Kusma, nöbetler, letarji ve koma görülebilir. Beklenmeyen ani bebek ölümleri görülebilmektedir. Hipoketoneminin eşlik ettiği hipoglisemi atakları, metabolik asidoz, hiperamonemi, hipotoni, miyopati, ensefalopati, rabdomiyoliz, kardiyomiyopati, renal tübüler asidoz, karaciğer fonksiyon bozuklukları gibi semptom ve laboratuvar bulguları gözlenebilir. Hiperamonemi ve serebral ödemle birlikte karaciğer tutulumu bulguları olan hastalar “Reye Sendromu” benzeri klinik tablo ile başvurabilirler. Karaciğer biyopsisinde trigliserid depolanmasına bağlı mikroveziküler ve makroveziküler yağlanmalar saptanabilir (229,234).

Yağ asidi oksidasyon bozuklukları, özellikle uzun zincir bozuklukları, solunum arresti, aritmi ve kalp bloğuna neden olduğu için tanı konulması önemlidir (235). Tanıda kan ve idrarda açilkarnitin profili, idrarda organik asit incelemesi önem taşır. Açilkarnitin birleşikleri ardışık kütle spektrometrisi ile analiz edilir. Tedavide yüksek kalorili sıvı tedavisi başlanır. Bazı alt tiplerinde karnitin ve riboflavin verilebilir. Akut durum düzeltildikten sonra uygun diyet tedavisine başlanır ve hastaların sık beslenmesi sağlanıp katabolik stres durumlarından kaçınılması planlanır.

### **2.2.2.3. Laktik asidozlar**

Laktat pirüvattan laktat dehidrogenaz enzimi ile oluşur; karaciğer ve böbrek tarafından glukoneogenez veya oksidatif metabolizma ile dolaşımdan temizlenir. Laktat yapımı ve yakımı sürekli denge halinde olması nedeniyle kanda laktat düzeyi 0,5-1,8 mmol/L arasındadır. Laktik asidoz, kan pH’ı düşük iken laktik asit düzeyinin

5 mmol/L'den fazla olmasına denir. Laktik asidoz; asfiksi, şok, kalp yetmezliği gibi doku perfüzyonunda bozukluk olması, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, ilaç ve toksik madde kullanımı gibi birçok durumda olabilmekle birlikte primer laktik asidozlar oksidatif fosforilasyondaki bozukluklar veya glukoneogenezdeki bozukluklara bağlı oluşmaktadır (236).

Glukoneogenezde gliserol, aminoasitler ve laktat substrat olarak kullanılır. Özellikle tek yönlü çalışan frutoz-1,6- difosfataz, fosfoenol pirüvat karboksikinaz, pirüvat karboksilaz ve glukoz-6-fosfataz eksikliklerinde laktik asidoz görülmektedir. Sıklıkla otozomal resesif kalıtım gösterirler. Enerji eksikliğine bağlı olarak büyüme geriliği, jeneralize hipotoni, miyopati, nöbet, respiratuvar distress, letarji, koma görülebilir. Laboratuvar bulgusu olarak hipoglisemi, laktik asidoz, ketozis saptanabilmektedir. Tanıda enzim eksikliğinin gösterilmesi önem taşımaktadır. Tedavide hipoglisemi ve asidoz düzeltilir. Uzun dönemde hastaların diyeti düzenlenmelidir (237,238).

Oksidatif fosforilasyon bozukluklarından pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksi eksikliği laktik asidemi ve santral sinir sistemi disfonksiyonuna yol açan en önemli hastalıklardan biridir. Pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksi eksikliği çocuklarda saptanan primer laktik asidozun en sık nedenidir. Pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksi eksikliğinin klinik spektrumu çok geniştir. Başlıca başvuru şekilleri metabolik ve nörolojik olarak ayrılmaktadır. Yenidoğanda görülen formu ağır ve fatal laktik asidoz ile kendini gösterir. Nörolojik olarak hipotoni, halsizlik, ataksi, spastisite, serebellar dejenerasyon, nöbet ve mental retardasyon gözlenir. Bazı hastalarda mikrosefali, korpus kallosum agenezisi, geniş burun kökü gibi dismorfik bulgular ve beyin malformasyonları görülebilir. İleri yaşlarda psikomotor retardasyon, periferik nöropatiler, nöbetler, solunum sorunları, retinopatiler görülebilmektedir. Plazma ve idrarda pirüvat ve laktat yüksekliği saptanır fakat laktat/pirüvat oranı korunmuştur. Plazmada pirüvat, laktat, a-ketoglutarat ve dallı zincirli aminoasit yüksekliğine rastlanır. Pirüvat birikimine ikincil hiperalaninemiye sıklıkla rastlanır (239).

Mitokondriyal solunum zinciri bozukluklarında ise hastalarda dirençli asidoz, solunum sorunları, hipotoni, miyopati, konvülsiyon, gelişme geriliği, mikrosefali, kardiyomiyopati, aritmi, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve ani bebek ölümü gibi

gibi birçok organ sistemini ilgilendiren semptom ve bulgular görülebilmektedir (236).

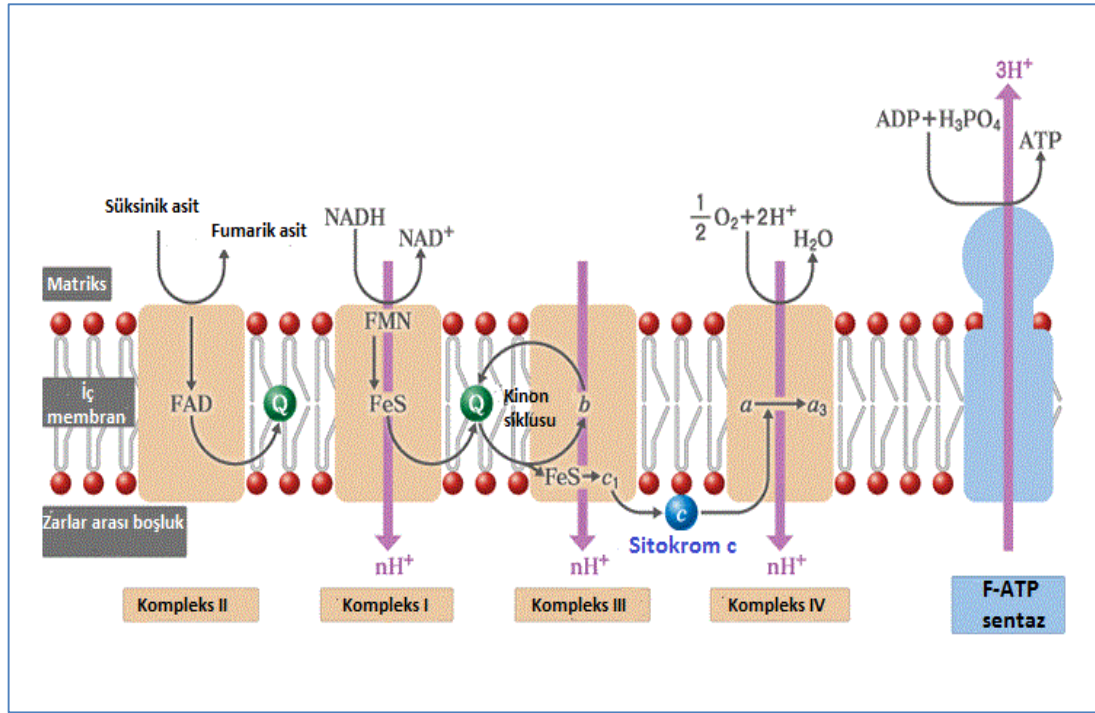
#### 2.2.2.4. Mitokondrial hastalıklar

Mitokondri hücre içi çift zarlı bir organeldir. Hücre DNA'sından bağımsız olarak kendi DNA'sına sahiptir. Mitokondri hücre sinyalizasyonunda özellikle de apoptotik hücre ölümü sinyalizasyonunda önemli rol oynar. Krebs siklusu,  $\beta$ -oksidasyon, lipid ve kolesterol sentezi gibi birçok metabolik yol mitokondride gerçekleşir. Oksidatif fosforilasyon ile ATP'nin oluştuğu solunum zinciri mitokondri iç membranında bulunmaktadır. Mitokondrial DNA'da 22 transfer ve iki ribozomal RNA ve 13 protein kodlanır. Mitokondrial DNA maternal kalıtım gösterir. Mitokondri DNA'sında kodlanan 13 proteinin hepsi solunum zinciri ve oksidatif fosforilasyon sisteminin alt birimleridir (240,241). Kompleks II, koenzim Q ve sitokrom c nükleer DNA'da kodlanırken; kompleks I, III, IV ve V hem mitokondriyal hem de nükleer DNA da kodlanan polipeptidlerden oluşur (Şekil 2.9) (242)

Mitokondri yapısındaki ve fonksiyonundaki bozukluklar birçok organı ilgilendiren hastalık tablolarına neden olur. Mitokondrial hastalıklar mitokondrial DNA ve nükleer DNA'da meydana gelen mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Mitokondrial hastalıkların görülme sıklığı 1:20.000'dir. Mitokondri yoğunluğu dokunun oksidatif fosforilasyon gereksinimine göre dokudan dokuya değişmektedir. Başlangıç yaşı ve klinik gidiş tutulan organlara göre değişmektedir (240, 243).

Mitokondrial DNA'da tek tip delesyonlar görülebildiği gibi farklı tipte ve uzunlukta delesyonlar da görülebilir. Mitokondrial DNA'da meydana gelen mutasyonlarda protein ve ATP sentezi azalır. Klinik bulgular çok değişkendir. Kearns–Sayre sendromu, Pearson sendromu, mitokondriyal ensefalopati-laktik asidoz-stroke benzeri epizodlar (MELAS), Leigh sendromu, Leber herediter optik nöropatisi (LHON), miyoklonik epilepsi-“ragged red fiber” (MERRF) ve nöropati-ataksi-retinitis pigmentosa (NARP) bu hastalıklar arasında sayılabilir. Bunun dışında hastalar diabetes mellitus, kardiyomiyopati, sensörinöral işitme kaybı ve miyoglobinüri gibi klinik tablolar ile başvurabilmektedir. Nadir de olsa mitokondriyal DNA mutasyonları ile Parkinson hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz,

palmoplantar keratoderma, multiple lipomlar arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (240,244,245).



Şekil 2.9. Mitokondrial solunum zinciri (242).

Nükleer DNA da meydana gelen mutasyonlarda mitokondrial motilite, protein sentezi ve kardiyolipin düzeyleri azalmaktadır. Mutasyonlar genellikle yenidoğan veya erken çocukluk döneminde bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. İlerleyen yaşlarda da tanı konulan vakalar olduğu bildirilmiştir. Mitokondrial proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonların birçok hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin kompleks I'i kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar Leigh sendromu ve lökodistrofiye neden olurken, kompleks II de meydana gelen mutasyonlar Leigh sendromu, paragangliomalar, feokromasitoma ve ataksiye neden olabilmektedir. Ayrıca hastalar optik atrofi, miyopati, hepatoserebral sendrom, ensefalopati semptomları ile başvurabilmektedir (241,246).

Mitokondrial hastalıklar düşük doğum ağırlığı, hidrops, gestasyonel diyabet, annede hipertansiyon, oligohidramnios, polihidramnios, fetal aritmi gibi birçok prenatal komplikasyonlara neden olabilmektedirler. Tutulan organların çeşitliliğine bağlı olarak hipotoni, sağırılık, görme bozuklukları, ataksi, hareket bozuklukları,

mikrosefali, beyaz cevher anormallikleri, durdurulamayan nöbetler, ensefalopati, psikomotor retardasyon, polinöropati, büyüme geriliği, miyopati, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, dismorfik bulgular, karaciğer ve böbrek yetmezliği görülebilir. Laboratuvar bulgularından sitopeni, pansitopeni, hipoglisemi, laktik asidemi, artmış laktat/pirüvat oranı, hiperamonemi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, koagulopati, jeneralize aminoasidüri, kreatin kinaz yüksekliği saptanabilir. Tanı enzim düzeylerinin gösterilmesi, mitokondriyal DNA analizi ve solunum zinciri analizi ile konulabilmektedir (247,248).

### **2.2.3. Yenidoğanda Metabolik Asidoz ve/veya Hiperamonemi İle Karakterli Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda İndirekt Hiperbilirübinemi Sıklığı**

Literatürde yukarıda belirtilmiş olan organik asidemiler, üre siklus bozuklukları, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, konjenital laktik asidozlar ve mitokondrial hastalıklar gibi metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalığı olan yenidoğanlarda indirekt hiperbilirübinemi sıklığı veya hem metabolizması ile ilgili bir yayın bulunmamaktadır. Ayrıca hem metabolizmasında görevli başlıca enzimler olan HO, biliverdin redüktaz, UDP-glukuronil transferaz ile yukarıda belirtilen kalıtsal metabolik hastalıklarda gelişen metabolik asidoz veya hiperamonemi arasındaki ilişkiyi araştıran (inhibisyon veya indüksiyon gibi) bir yayın da bulunmamaktadır. Benzer şekilde bu kalıtsal metabolik hastalıklarda hem metabolizması ile ilgili olası genetik bozukluklar (gen mutasyonu veya polimorfizm gibi) ile ilgili bir araştırma da bulunmamaktadır.

### 3. MATERYALVE METOT

#### 3.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubuna 1 Ocak 2001-31 Aralık 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'nde izlenen, yaşamın ilk 28 günü içinde metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalık tanısı almış zamanında doğmuş yenidoğanlar (hastanemizde doğan veya başka hastanelerde bir süre izlendikten sonra hastanemize sevk edilen) retrospektif ve prospektif olarak alındı. Konjenital anomalisi veya kromozomal bozukluğu olan yenidoğanlar çalışma dışında tutuldu.

Tüm vakaların hastane dosyaları, hastane bilgisayar sistemi kayıtları ve diğer hastane izlemlerine ait epikrizleri incelenerek demografik verileri (cinsiyet, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, postnatal yaşı, intrauterin büyüme durumu (249), anne-baba akrabalığı), klinik verileri (maternal ve gestasyonel hastalıklar, doğum şekli, 5. dakika Apgar skoru, doğumda resüsitasyon yapılıp yapılmadığı (pozitif basınçlı ventilasyon ± endotrakeal entübasyon ± göğüs kompresyonu ± ilaç uygulaması), perinatal hipoksi olup olmadığı (arter kanında pH'ın <7.00 ve baz açığının  $\geq 12$  mmol/L olması ve/veya 5.dakika Apgar skorunun 0-3 olması, klinikte nörolojik ve/veya sistemik etkilenme bulguları) (250) beslenme durumu (anne sütü, anne sütü+ formula, formüle ile beslenme), hastaneye yatışı gerektiren şikayetlerin yaşamın kaçınıcı günü başladığı, tüm semptomlar ve fizik muayene bulguları: hipoaktivite, letarji, beslenme güçlüğü, kusma, nöbet, hipotoni, hipertoni, anormal koku, apne, takipne ve solunum güçlüğü), laboratuvar bulguları (tam kan sayımı ve periferik yayma, bebek ve anne kan grupları, hastanemizde ölçülen ve/veya dış merkezde ölçülen serum total-direkt ve indirekt bilirübin düzeyleri, incelenmiş ise glukoz-6-P-dehidrogenaz (G6PD) enzim aktivitesi, serum TSH düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan gazı incelemesi, plazma laktik asit, pirüvik asit, amonyak düzeyleri, idrar ve kan aminoasitleri, varsa ardışık kütle spektrometri incelemesi ("Tandem Mass" spektrometrisi) ve özel metabolik inceleme sonuçları not edildi. Hiperamonemi tanısı plazma amonyak düzeyinin  $>100$   $\mu\text{mol/L}$  olması olarak tanımlandı (206). Vakalarda asit-baz dengesi bozuklunun tipi asit-baz nomogramına



göre belirlendi (218). Ayrıca hastanın tanısı, eşlik eden diğer hastalıklar ve komplikasyonlar (neonatal sepsis, yaygın damariçi pıhtılaşma, çoklu organ yetmezliği) belirlendi. Tedavi yaklaşımı olarak hastanemizde veya dış merkezde fototerapi, kan değişimi, fenobarbital, antibiyotik tedavisi, bikarbonat tedavisi, periton diyalizi, oksijen ve solunum desteği, özel metabolik tedaviler ve hastanın prognozu (sağkalım/ölüm) not edildi.

### **3.2. Kontrol grubu**

Kontrol grubu olarak 1 Eylül-31 Aralık 2014 tarihleri arasında tek günlerde Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde zamanında doğan sağlıklı yenidoğanlar prospektif olarak alındı. Konjenital anomalisi veya kromozomal bozukluğu olan yenidoğanlar çalışma dışında tutuldu. Vakaların tüm demografik ve beslenme özellikleri (anne sütü, anne sütü+ formula, formüle ile beslenme) not edildi. Vakalar Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde izlendikleri sürece yenidoğan sarılığı açısından rutin olarak izlendiler. Yenidoğan sarılığı düşünülen vakalarda tam kan sayımı ve periferik yayma incelemesi, serum total bilirübin, direkt bilirübin ve indirekt bilirübin düzeyleri, bebek ve anne kan grubu, direkt Coombs testi, fototerapi gerektiren yenidoğanlarda G6PD aktivitesi, serum TSH düzeyi ve idrar kan amino asitleri incelemesi yapıldı. Yenidoğan sarılığı nedeniyle tedavi gereksinimi (fototerapi veya kan değişimi) olan yenidoğanlar not edildi. Fototerapi veya kan değişimi gereksinimi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı'nda 1997 yılından beri kullanılmakta olan çizelgeye göre belirlendi. Bu çizelge Tablo 3.1'de verilmiştir (251). Tüm yenidoğanlar hastaneden taburcu edildikleri tarihten 28. günü tamamladıkları tarihe kadar yenidoğan sarılığı açısından izlendiler. Yenidoğanlar 28. günü tamamladıktan sonra aileleri ile telefonla iletişim kuruldu ve hastaneden taburcu edildikten sonra yenidoğan sarılığı geliştirip geliştirmedikleri, sarılık geliştiren yenidoğanların serum bilirübin düzeyleri, fototerapi, kan değişimi veya fenobarbital tedavisi alıp almadıkları, fototerapi süresi öğrenildi ve not edildi.

**Tablo 3.1.** Hastanemizde hiperbilirubinemi olan yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi sınırları.\* (251)

Vücut ağırlığı (gr)	24-48 saat	48-72 saat	>72.saat
< 1000	4 (10)	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500-1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
2000-2500	8 (17)	12 (18)	14 (19)
>2500	12 (20)	15 (23)	17 (25)

\*İlk rakam fototerapi sınırını, parantez içerisindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir.

### 3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler “Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows 15.0, Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını incelemek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılım gösteren veriler için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değerleri, kategorik değişkenler için de sayı, yüzde verildi. İki grup karşılaştırması için Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki  $X^2$  testi (Pearson Ki kare, Fisher Kesin Ki kare) ile incelendi. Karşılaştırmalarda p değerinin  $<0.05$  olması istatistiksel olarak önemli olarak değerlendirildi.

### 3.4. Etik Kurul Onayı

Bu araştırma Hacettepe Üniversitesi Senatosu Etik Kurul Komisyonu tarafından değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur (GO 14/410). Çalışma öncesi ailelerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışma grubuna 1 Ocak 2001- 31 Aralık 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'nde metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalık tanısı ile izlenmiş 106 vaka alındı. Kontrol grubu olarak ise 126 sağlıklı yenidoğan alındı. Vaka ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Vaka ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri.

Demografik özellikler	Vaka Grubu (n=106)	Kontrol Grubu (n=126)	p
Cinsiyet (E/K), n (%)	60/46 (56.6/43.4)	69/57 (54.8/45.2)	0.779
Gebelik yaşı (hf)*	38.6±1.2 (37.0-42.0)	38.5±0.9 (37.0-41.1)	0.242
Doğum ağırlığı (gr)*	3138±488 (2015-4230)	3307±417 (2450-4630)	<b>0.005</b>
Gebelik yaşına göre küçük, n (%)	12 (11.3)	2 (1.6)	<b>0.002</b>
Akrabalık, n (%)	68 (64.2)	16 (12.7)	<b>0.000</b>
Kardeş öyküsü, n (%)	58 (54.7)	1 (0.8)	<b>0.000</b>
Maternal hastalık, n (%)	17 (16.0)	22 (17.5)	0.773
Doğum şekli (V/CS), n (%)	53/53 (50.0/50.0)	42/84 (33.3/66.7)	<b>0.010</b>
Apgar skoru (5. dk)*	9.8±0.7 (6-10)	9.8±0.6 (7-10)	0.459
Doğumda resüsitasyon, n (%)	10 (9.4)	12 (9.5)	0.981
Perinatal hipoksi, n (%)	1 (0.9)	-	0.457
Hastaneye yatışta yaş (gün)*	9.2±7.2 (0-28)	-	
Yatış süresi (gün)*	13.5±9.8 (1-50)	2.2±1.1 (1-5)	<b>0.000</b>
Mortalite, n (%)	14 (13.2)	-	<b>0.000</b>

\*Ortalama±Standart Sapma (Dağılım)

İki grubun ortalama gebelik yaşı benzer olmakla birlikte, vaka grubunda ortalama doğum ağırlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşüktü ( $p<0.01$ ). Bu durumun vaka grubunda gebelik yaşına göre küçük bebek oranının kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olmasına bağlandı. ( $p<0.01$ ). Beklendiği şekilde vaka grubunda anne-baba akrabalığı ve kardeş ölüm öyküsü

kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksekti ( $p<0.001$ ). Kontrol grubunda sezaryen ile doğum oranı vaka grubuna göre önemli düzeyde yüksekti ( $p<0.05$ ). Bu durum hastanemizin riskli gebeliklerin izlendiği üçüncü düzey bir referans hastanesi olmasına bağlandı.

Maternal hastalıklar; vaka grubunda: kronik hipertansiyon (1, %2.1), gestasyonel diabetes mellitus (3, %6.3), kronik böbrek hastalığı (1, %2.1), guatr (1,%2.1), epilepsi (1, %2.1) ve trombofili (2, %4.2) olarak belirlenirken, kontrol grubunda kronik hipertansiyon (2, %2.1), gestasyonel diabetes mellitus (4, %3.2), epilepsi (1, %0.8), guatr (6, %4.8), migren (1, % 0.8), juvenil romatoid artrit (1, %0.8), trombofili (2, %1.6) ve multipl skleroz (1, %0.8) olarak belirlendi.

Vaka grubunda kontrol grubuna göre beklendiği şekilde hastanede yatış süresi ve mortalite oranı önemli düzeyde yüksekti ( $p<0.001$ )

Vaka grubundaki kalıtsal metabolik hastalıkların 67'si (% 63,2) organik asidemi, 22'si (% 20.8) üre siklus bozukluğu, 5'i (% 4.7) mitokondriyal hastalık, 6'sı (% 5.7) yağ asidi oksidasyon bozukluğu ve 6'sı (% 5.7) diğer hastalıklar olarak belirlendi.

**Tablo 4.2.** Vaka grubundaki kalıtsal metabolik hastalıklar (n=106).

<b>Kalıtsal metabolik hastalıklar</b>	<b>n (%)</b>
<i>Organik asidemiler</i>	67 (63.2)
Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı (MSUD)	29 (27.4)
Metilmalonik asidemi	18 (17.0)
Propionik asidemi	14 (13.2)
İzovalerik asidemi	6 (5.7)
<i>Üre siklus bozuklukları</i>	22 (20.8)
Karbamoilfosfat sentetaz 1 (CPS 1) eksikliği	2 (1.9)
Ornitin transkarbamilaz (OTC) eksikliği	1 (0.9)
Arjininosüksinat sentetaz (ASS) eksikliği (Sitrüllinemi)	12 (11.3)
Arjininosüksinat liyaz (ASL) eksikliği	4 (3.8)
Diğer	3 (2.8)
<i>Yağ asidi oksidasyon bozuklukları</i>	
Glutarik asidüri Tip 2	6 (5.7)
<i>Mitokondrial hastalık</i>	5 (4.7)
<i>Diğer</i>	6 (5.7)
Konjenital laktik asidoz	2 (1.9)
Glukoneogenez defekti	1 (0.9)
Piruvat karboksilaz eksikliği	1 (0.9)
Glutatyon sentetaz eksikliği	2 (1.9)

MSUD: maple syrup urine disease

Vaka grubunda klinik semptomlar içinde en sık olarak sırasıyla hipoaktivite, beslenme gücü ve hipotoni; fizik muayene bulguları içinde ise en sık hipoaktivite, hipotoni ve takipne belirlenmiştir. Eşlik eden komplikasyonlar içinde en sık olarak yaygın damar içi pıhtılaşma, sepsis ve çoklu organ yetmezliği belirlenmiştir. Vaka grubunun klinik özellikleri Tablo 4.3'te verilmiştir.

**Tablo 4.3** Vaka grubunun klinik özellikleri (n=106).\*

Klinik bulguların ortaya çıkma zamanı (gün)**	3.4±2.9 (0-15)
<i>Klinik semptomlar, n (%)</i>	
Hipoaktivite	87 (82.1)
Beslenme güçlüğü	85 (80.2)
Kusma	15 (14.2)
Konvülziyon	27 (25.4)
Hipotoni	77 (72.6)
Hipertoni	3 (2.8)
Apne	20 (18.9)
Takipne	50 (47.2)
Solunum güçlüğü	50 (47.2)
Atipik koku	9 (8.5)
<i>Fizik muayene bulguları, n (%)</i>	
Hipoaktivite	91 (85.8)
Hipotoni	86 (81.1)
Hipertoni	4 (3.8)
Konvülziyon	40 (37.7)
Apne	30 (28.3)
Takipne	63 (59.4)
Atipik koku	36 (34.0)
<i>Diğer bulgular, n (%)</i>	
Ateş	4 (3.8)
Bradikardi	1 (0.9)
Aplazia kutis	1 (0.9)
Karın distansiyonu	2 (1.9)
Hepatomegali	4 (3.8)
Hipospadias	1 (0.9)
Atipik yüz görünümü	1 (0.9)
<i>Eşlik eden diğer hastalıklar, n (%)</i>	
Şüpheli sepsis	66 (62.3)
Kan kültürü (+) sepsis	28 (26.4)
Yaygın damar içi pıhtılaşma	32 (30.2)
Çoklu organ yetmezliği	17 (16.0)
Pnömoni	5 (4.7)
Pulmoner hipertansiyon	2 (1.8)
Santral diabetes insipidus	2 (1.8)
Nekrotizan enterokolit	2 (1.8)
Sekonder hemafagositik sendrom	1 (0.9)

\*Bir vakada birden fazla semptom ve klinik bulgu olabilir

\*\*Ortalama±Standart Sapma (Dağılım)

Vaka grubunda yapılmış olan laboratuvar incelemeleri Tablo 4.4'te verilmiştir.

**Tablo 4.4** Vaka grubunda laboratuvar incelemeleri (n=106).\*

<b>Laboratuvar incelemeleri</b>	
Kan şekeri (mg/dl)**	86±45 (17-359)
Hipoglisemi (<50 mg/dl), n (%)	14 (13.2)
ALT (U/L)***	28.5 (6-942)
AST (U/L)***	48.5 (19-563)
GGT (U/L)***	96 (9-967)
ALP (U/L)***	179 (11-630)
BUN (mg/dl)***	7.6 (0.64-53.0)
Kreatinin (mg/dl)***	0.48 (0.1-1.7)
Kan pH**	7.29±0.16 (6.87-7.58)
Plazma HCO <sub>3</sub> (mmol/L)**	17.8±7.6 (3.7-40.9)
Metabolik asidoz, n (%)	50 (47.2)
Metabolik alkaloz, n (%)	14 (13.2)
Laktik asit (mg/dl)**	30.1±25.9 (1.2-124.5)
Pirüvik asit (mg/dl)**	1.4±1.2 (0.3-6.2)
Amonyak (µg/dl)***	271 (34-2554)
Hiperamonemi (>100 µmol/L), n (%)	54 (50.9)
IKAA bozukluğu, n (%)	83 (78.3)
Tandem MASS bozukluğu, n (%)	72 (67.9)
İdrarda organik asit profili bozukluğu, n (%)	69 (65.1)

\* Bir vakada birden fazla laboratuvar bozukluğu olabilir.

\*\*Ortalama+Standart Sapma (Dağılım)

\*\*\* Ortanca (Dağılım)

IKAA: idrar ve kan amino asitleri

Vakaların 20'sinde (%18,9) yalnızca metabolik asidoz, 24'ünde (%22,6) yalnızca hiperamonemi, 30'unda (%28,3) metabolik asidoz+hiperamonemi birlikteliği varken, 32'sinde (%30,2) bunların ikisi de belirlenmedi.

Vaka grubuna uygulanan destek tedavileri incelendiğinde en sık olarak sırasıyla antibiyotik tedavisi, metabolik asidoza yönelik bikarbonat tedavisi ve inotropik tedavi verildiği; özel tedaviler incelendiğinde ise en sık olarak sırasıyla diyet tedavisi, karnitin ve sodyum benzoat verildiği belirlendi (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Vaka grubunda uygulanan tedaviler (n=106).\*

<b>Tedaviler</b>	
<i>İlaç tedavisi, n (%)</i>	
Antibiyotik	85 (80.2)
Bikarbonat	43 (40.6)
İnsülin	20 (18.9)
İnotropik	12 (11.3)
Dijital	2 (1.9)
Düretik	6 (5.6)
Vazodilatör	2 (1.9)
Pulmoner vazodilatör	2 (1.9)
Fenobarbital	26 (24.5)
Diğer antikonvülzan	12 (11.3)
<i>Özel tedaviler, n (%)</i>	
Diyet	93 (87.7)
Karnitin	32 (30.2)
Sodyum benzoat	20 (18.9)
Vitamin B12	19 (17.9)
Biotin	12 (11.3)
Arjinin	10 (9.4)
Fenilasetat/fenilbütirat	4 (3.8)
Riboflavin	3 (2.8)
Solunum/oksijen desteği, n (%)	77 (72.6)
Periton diyalizi, n (%)	57 (53.8)

\*Bir vakada birden fazla tedavi uygulanmış olabilir

Vaka ve kontrol gruplarının neonatal hiperbilirubinemi açısından klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.6’da verilmiştir. Fizik muayenede vaka grubunda normalden daha açık renkte deri rengi sıklığı kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olarak bulundu ( $p<0.001$ ). Laboratuvar incelemelerinde vaka grubunda kontrol grubuna göre ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeylerinin önemli düzeyde düşük ve bununla uyumlu olarak periferik yaymada hemoliz bulguları sıklığının önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.01$ ) belirlendi. Vaka grubunda kontrol grubuna göre serum ortalama total ve



indirekt bilirubin düzeyleri önemli düzeyde düşük olarak bulundu ( $p<0.001$ ). Bu bulgu ile uyumlu olarak vaka grubunda kontrol grubuna göre fototerapi sıklığı önemli düzeyde düşük olarak belirlendi ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.6.** Vaka ve kontrol gruplarının neonatal hiperbilirubinemi açısından klinik ve laboratuvar bulguları.

Klinik ve laboratuvar bulguları	Vaka Grubu (n=106)	Kontrol Grubu (n=126)	p
Deri rengi, n (%)			
Normal	39 (36.8)	42 (33.3)	0.582
Beyaz (normalden açık)	35 (33.0)	9 (7.1)	<b>0.000</b>
Sarı	32 (30.2)	75 (59.5)	<b>0.000</b>
Sarılığın ortaya çıkma zamanı (gün)*	2.9±0.9 (2-5)	2.8±0.9 (1-5)	0.431
Beslenme özellikleri			
Anne sütü	76 (71.7)	69 (54.8)	<b>0.089</b>
Anne sütü + Formüla	18 (16.9)	37 (29.4)	<b>0.068</b>
Formüla	12 (11.4)	20 (15.8)	<b>0.432</b>
Hemoglobin (gr/dl)*	13.8±2.7 (8.1-22.1)	16.8±2.6 (11.6-22.5)	<b>0.000</b>
Hematokrit (%)*	40.5±7.9 (23.2-65.4)	50.3±8.0 (33.8-66.4)	<b>0.000</b>
Periferik yaymada hemoliz, n (%)	19 (17.9)	4 (3.2)	<b>0.001</b>
Anne-bebek arasında kan grubu uyumsuzluğu, n (%)	10 (9.4)	31 (24.6)	0.696
Rh	3 (2.8)	13 (10.3)	
ABO	6 (5.7)	15 (11.9)	
Rh+ABO	1 (0.9)	3 (2.4)	
Direkt Coombs testi (+), n (%)	1 (0.9)	4 (3.2)	0.068
G6PD eksikliği, n (%)	-	1 (0.8)	1.000
TSH yüksekliği, n (%)	3 (2.8)	3 (2.4)	0.082
Bilirubin düzeyi ölçüm zamanı (gün)	9.9±6.5 (1-28)	9.5±3.8 (1-28)	0.516
Total bilirubin (mg/dl)*	6.6±5.6 (0.2-22.0)	14.6±4.2 (7.1-27.6)	<b>0.000</b>
Direkt bilirubin (mg/dl)**	0.6 (0.01-4.90)	0.6 (0.3-2.7)	0.541
İndirekt bilirubin (mg/dl)*	5.8±5.4 (0.1-20.6)	13.9±4.1 (6.5-26.3)	<b>0.000</b>
Fototerapi, n (%)	12 (11.3)	30 (23.8)	<b>0.014</b>
Fototerapi süresi (saat)	32.0±11.8 (24-48)	34±16.9 (24-96)	0.712
Kan değişimi, n (%)	-	-	-
Fenobarbital (uzamış sarılık için), n (%)	-	3 (2.4)	0.075

\*Ortalama+Standart Sapma (Dağılım)

\*\*Ortanca (Dağılım)

Tüm vakalarda (vaka+kontrol) deri rengi normal olanların (n=43) ve deri rengi beyaz (soluk) olanların (n=35) ortalama hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (sırasıyla  $13.5 \pm 3.2$  gr/dl vs  $13.5 \pm 2.0$  gr/dl,  $p=0.984$ ).

Vaka grubundaki spesifik kalıtsal metabolik hastalıkların ve kontrol grubunun neonatal hiperbilirubinemi açısından karşılaştırılması Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Vaka grubundaki spesifik kalıtsal metabolik hastalıkların ve kontrol grubunun neonatal hiperbilirubinemi açısından karşılaştırılması.

	<b>Organik Asidemi<sup>a</sup></b> (n=67)	<b>Üre Siklus Bozukluğu<sup>b</sup></b> (n=22)	<b>Mitokondri. Hastalık<sup>c</sup></b> (n=5)	<b>Yağ Asidi Oksidas. Bozukluğu<sup>d</sup></b> (n=6)	<b>Kontrol Grubu<sup>e</sup></b> (n=126)	<b>P</b>
Hb (gr/dl)*	13.4±2.4 (9.1-20.3)	15.4±3.2 (8.1-22.1)	12.4±2.4 (9.8-15.7)	12.7±1.9 (10.0-15.3)	16.8±2.6 (11.6-22.5)	<b>0.000</b> <sup>a-e</sup> 0.050 <sup>b-e</sup> <b>0.001</b> <sup>c-e</sup> <b>0.000</b> <sup>d-e</sup>
Ht (%)*	39.5±7.1 (27.9-60.4)	45.0±9.6 (23.2-65.4)	36.1±6.4 (28.1-44.0)	38.3±5.8 (30.0-46.4)	50.3±8.0 (33.8-66.4)	<b>0.000</b> <sup>a-e</sup> <b>0.017</b> <sup>b-e</sup> <b>0.000</b> <sup>c-e</sup> <b>0.001</b> <sup>d-e</sup>
Total Bilirubin (mg/dl)*	6.3±6.0 (0.2-22.0)	6.7±4.9 (0.4-19.6)	6.9±5.9 (0.35-13.7)	5.9±2.6 (0.9-7.6)	14.6±4.2 (7.1-27.6)	<b>0.000</b> <sup>a-e</sup> <b>0.000</b> <sup>b-e</sup> <b>0.000</b> <sup>c-e</sup> <b>0.000</b> <sup>d-e</sup>
Direkt Bilirubin (mg/dl)**	0.4 (0.0-4.7)	0.8 (0.0-4.9)	0.8 (0.1-2.9)	0.8 (0.3-1.0)	0.6 (0.3-2.7)	0.052 <sup>a-e</sup> <b>0.000</b> <sup>b-e</sup> <b>0.019</b> <sup>c-e</sup> 0.688 <sup>d-e</sup>
İndirekt Bilirubin (mg/dl)**	4.1 (0.1-20.6)	4.3 (0.3-18.1)	6.9 (0.2-10.8)	6.1 (0.7-7.3)	13.8 (6.5-26.3)	<b>0.000</b> <sup>a-e</sup> <b>0.000</b> <sup>b-e</sup> <b>0.000</b> <sup>c-e</sup> <b>0.000</b> <sup>d-e</sup>
Sarıklık, n (%)	25 (37.3)	4 (18.2)	2 (40.0)	1 (16.7)	75 (59.5)	0.154 <sup>a-b</sup> 0.795 <sup>a-c</sup> 0.381 <sup>a-d</sup> <b>0.001</b> <sup>a-e</sup> 0.299 <sup>b-c</sup> 0.933 <sup>b-d</sup> <b>0.000</b> <sup>b-e</sup> 0.409 <sup>c-d</sup> 0.386 <sup>c-e</sup> <b>0.039</b> <sup>d-e</sup>
Fototerapi, n (%)	10 (14.9)	2 (9.1)	-	-	30 (23.8)	0.571 <sup>a-b</sup> 0.378 <sup>a-c</sup> 0.335 <sup>a-d</sup> 0.087 <sup>a-e</sup> 0.492 <sup>b-c</sup> 0.452 <sup>b-d</sup> 0.123 <sup>b-e</sup> 1.000 <sup>c-d</sup> 0.216 <sup>c-e</sup> 0.176 <sup>d-e</sup>

\*\* Ortalama±Standart sapma (Dağılım), \*\*Ortanca (Dağılım)

Vaka grubundaki spesifik kalıtsal metabolik hastalıklar ve kontrol grubu neonatal hiperbilirubinemi açısından karşılaştırıldığında, vaka grubunda ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyleri üre siklus bozuklukları hariç diğer tüm hastalık gruplarında kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük iken, ortalama total ve ortanca indirekt bilirubin düzeyleri tüm hastalık gruplarında kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük olarak belirlendi ( $p<0.001$ ).

Sarılık sıklığı organik asidemi, üre siklus bozukluğu ve yağ asidi oksidasyon bozukluğu gruplarında kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük saptanırken mitokondriyal hastalık grubunda kontrol grubuna göre fark saptanmadı. Fototerapi gereksinimi sıklığı ise spesifik kalıtsal metabolik hastalık gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak önemli düzeyde fark belirlenmedi.

Vaka grubu içinde metabolik asidozu olmayan vakaların ( $n=56$ ) 4'ünde (%7.1) fototerapi verilirken, metabolik asidozu olan vakaların ( $n=50$ ) 8'inde (%16.0) fototerapi verildiği ( $p=0.220$ ); vaka grubu içinde hiperamonemi olmayan vakaların ( $n=52$ ) 3'ünde (%5.8) fototerapi verilirken, hiperamonemi olan vakaların ( $n=54$ ) 9'unda (%16.7) fototerapi verildiği belirlendi ( $p=0.124$ ).

Vaka grubu içinde şüpheli sepsis tanısı olan yenidoğanlarla ( $n=38$ ), kan kültürü pozitif sepsis olan yenidoğanların ( $n=28$ ) ortalama total bilirubin düzeyleri benzer bulundu (sırasıyla  $7.3\pm 4.9$  vs  $5.8\pm 4.1$ ,  $p=0.334$ ).

Organik asidemi grubundaki spesifik hastalıklar neonatal hiperbilirubinemi açısından incelendiğinde ortanca total bilirubin düzeyi, sarılık, fototerapi, metabolik asidoz ve hiperamonemi sıklığı en düşük MSUD'de; en yüksek olarak da MMA'da olduğu belirlendi (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Organik asidemi grubundaki spesifik hastalıkların neonatal hiperbilirübinemi açısından özellikleri.

	<b>MSUD (n=29)</b>	<b>MMA (n=18)</b>	<b>Propionik Asidemi (n=14)</b>	<b>İzovalerik Asidemi (n=6)</b>
T. bilirübin (mg/dl)*	0.86 <sup>a</sup> (0.2-18.0)	11.4 <sup>b</sup> (1.0-22.0)	6.8 (0.2-18.5)	4.7 (0.6-15.4)
D. bilirübin (mg/dl)*	0.22 (0.01-0.90)	0.58 <sup>b</sup> (0.01-4.67)	0.16 <sup>a</sup> (0.0-1.61)	0.49 (0.02-0.96)
İ. Bilirübin (mg/dl)*	0.7 <sup>a</sup> (0.13-17.1)	10.4 <sup>b</sup> (0.6-20.6)	6.1 (0.17-17.9)	4.2 (0.33-14.6)
Sarılık, n (%)	5 (17.1) <sup>a</sup>	12 (66.7) <sup>b</sup>	5 (35.7)	3 (50.0)
Fototerapi, n (%)	1 (3.4) <sup>a</sup>	7 (38.9) <sup>b</sup>	1 (7.1)	1 (16.7)
Metabolik asidoz, n (%)	5 (17.2) <sup>a</sup>	15 (83.3) <sup>b</sup>	8 (57.1)	2 (33.3)
Hiperamonemi, n (%)	3 (10.3) <sup>a</sup>	13 (72.2) <sup>b</sup>	9 (64.3)	2 (33.3)

MSUD. Maple Syrup Urine Disease (Akçaağaç Şurubu İdrarı Hastalığı), MMA: Metilmalonik asidemi \*Ortanca (Dağılım), *a*: en düşük değer, *b*: en yüksek değer

Özel vaka gruplarında ve kontrol grubunda deri rengi özellikleri incelendiğinde açık renk deri rengi sıklığının organik asidemi ve üre siklus bozukluğu gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Sarı deri rengi sıklığı ise organik asidemi, üre siklus bozukluğu ve yağ asidi oksidasyon bozukluğu gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak belirlendi. (Tablo 4.9).

Organik asidemi grubundaki spesifik hastalıklarda deri rengi incelendiğinde açık renk deri rengi sıklığı en yüksek (%79,3) ve sarı deri rengi sıklığı ise en düşük (%17,2) olarak MSUD grubunda belirlendi (Tablo 4.10).

**Tablo 4.9.** Özel vaka gruplarında ve kontrol grubunda deri rengi özellikleri.

Deri rengi	Organik Asidemi <sup>a</sup> (n=67)	Üre Siklus Bozukluğu <sup>b</sup> (n=22)	Mitokond. Hastalık <sup>c</sup> (n=5)	Yağ Asidi Oksidas. Bozukluğu <sup>d</sup> (n=6)	Kontrol grubu <sup>e</sup> (n=126)	p
Beyaz, n (%)	25 (37.3)	10 (45.5)	-	-	9 (7.1)	0.342 <sup>a-b</sup> 0.115 <sup>a-c</sup> 0.085 <sup>a-d</sup> <b>0.000</b> <sup>a-e</sup> 0.062 <sup>b-c</sup> <b>0.043</b> <sup>b-d</sup> <b>0.000</b> <sup>b-e</sup> 1.000 <sup>c-d</sup> 0.537 <sup>c-e</sup> 0.499 <sup>d-e</sup>
Normal, n (%)	17 (25.4)	8 (36.4)	3 (60.0)	5 (83.3)	42 (33.3)	*p>0.05
Sarı, n (%)	25 (34.2)	4 (18.2)	2 (40.0)	1 (16.7)	75 (59.5)	0.154 <sup>a-b</sup> 0.795 <sup>a-c</sup> 0.381 <sup>a-d</sup> <b>0.035</b> <sup>a-e</sup> 0.299 <sup>b-c</sup> 0.933 <sup>b-d</sup> <b>0.009</b> <sup>b-e</sup> 0.409 <sup>c-d</sup> 0.386 <sup>c-e</sup> <b>0.015</b> <sup>d-e</sup>

**Tablo 4.10.** Organik asidemi grubundaki spesifik hastalıklarda deri rengi özellikleri.

<b>Deri rengi</b>	<b>MSUD (n=29)</b>	<b>MMA (n=18)</b>	<b>Propionik Asidemi (n=14)</b>	<b>İzovalerik Asidemi (n=6)</b>
Beyaz, n (%)	23 (79.3) <sup>b</sup>	-	2 (14.3) <sup>a</sup>	-
Normal, n (%)	1 (3.4) <sup>a</sup>	6 (33.3)	7 (50.0) <sup>b</sup>	3 (50.0) <sup>b</sup>
Sarı, n (%)	5 (17.2) <sup>a</sup>	12 (66.7) <sup>b</sup>	5 (35.7)	3 (50.0)

MSUD. Maple Syrup Urine Disease (Akçağaç Şurup İdrarı Hastalığı), MMA: Metilmalonik asidemi  
*a: en düşük değer, b: en yüksek değer*

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma literatürde metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli bazı kalıtsal metabolik hastalığı olan yenidoğanlarda, yenidoğanın en sık görülen hastalığı olan “indirekt hiperbilirubinemi” ve fototerapi sıklığının çok düşük olduğunu gösteren ilk epidemiyolojik çalışmadır. Bu bebeklerin büyük çoğunluğunda indirekt bilirubin düzeyi fizyolojik olarak kabul edilen düzeylerin bile çok altında bulunmuştur. Ülkemizde zamanında doğan yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi sıklığı oldukça yüksektir ve bu sıklık ülkemizde yapılan bilimsel çalışmalarda %20-50, fototerapi sıklığı ise %10-45 arasında bildirilmiştir (4-7). Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Servisleri’nde izlenen zamanında doğmuş yenidoğanlarda da bir yılda patolojik düzeyde indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi veya kan değişimi tedavisi gereksinimi sıklığı yaklaşık %25 oranında belirlenmiştir (15). Hastanemiz ülkemizde kalıtsal metabolik hastalıklar için bir referans merkezidir ve her yıl çok sayıda kalıtsal metabolik hastalığı olan yenidoğan izlenmektedir. Buna karşılık uzun yıllardır hastanemiz yenidoğan servislerine ağır metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalık nedeniyle yatırılan yenidoğanların çok azında indirekt hiperbilirubinemi geliştiği veya fototerapi/kan değişimi gereksinimi olduğu, hatta bu yenidoğanların deri renginin çoğunlukla çok açık renkte olduğu dikkatimizi çekmiştir.

Literatürde organik asidemiler, üre siklus bozuklukları, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, konjenital laktik asidozlar ve mitokondrial hastalıklar gibi metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalığı olan yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi sıklığı veya hem metabolizması ile ilgili bir araştırma bulunmamaktadır. Ayrıca hem metabolizmasında görevli başlıca enzimler olan HO, biliverdin redüktaz, UDP-glukuronil transferaz ve  $\beta$ -glukuronidaz ile yukarıda belirtilen kalıtsal metabolik hastalıklarda gelişen metabolik asidoz veya hiperamonemi arasındaki ilişkiyi araştıran (inhibisyon veya indüksiyon gibi) bir yayın da bulunmamaktadır. Benzer şekilde bu kalıtsal metabolik hastalıklarda hem metabolizması ile ilgili olası genetik bozukluklar (gen mutasyonu veya polimorfizm gibi) ile ilgili bir araştırmaya da rastlanmamıştır. Bu konunun bugüne kadar neonatoloji veya kalıtsal metabolik hastalıklar ile ilgilenen hekimlerin veya



araştırmacıların ilgisini çekmemiş olması da ilginçtir. Ancak çalışmamız epidemiyolojik bir çalışma olup yalnızca metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalığı olan yenidoğanlardaki indirekt hiperbilirubinemi sıklığını belirlemeye yönelik yapılmıştır. Çalışmamız sonucunda bu bebeklerde belirlenmiş olan düşük indirekt hiperbilirubinemi sıklığı nedeninin prospektif biyokimyasal, enzimatik, moleküler ve genetik çalışmalar ile araştırılması gerekir. Bu nedenle olası patofizyolojik mekanizmalar literatürdeki mevcut bilgiler ışığında teorik olarak tartışılacaktır.

Çalışmamızda kalıtsal metabolik hastalığı olan yenidoğanların oluşturduğu vaka grubunda kontrol grubuna göre periferik kan yaymasında eritrositlerde hemoliz bulgusu daha yüksek oranda ve buna bağlı olarak ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyleri daha düşük olarak bulunmuştur. Artmış hemoliz çok büyük olasılıkla ağır asidoz ve eşlik eden neonatal sepsis gibi hastalıklara bağlıdır. Bu durumun bir diğer nedeni de vaka grubunu oluşturan hastaların büyük bölümünün hastanemize diğer hastanelerde bir süre izlenip, laboratuvar incelemeleri yapıp gönderilmiş ve bu nedenle iatrojenik kan kaybı gelişmiş vakalar olması ile açıklanabilir.

Vaka grubunda periferik kan yaymasında hemoliz sıklığının daha yüksek olmasına yani indirekt bilirubin yükünün yüksek olmasının beklendiği bir patofizyolojik durumda bilirubin düzeylerinin düşük olması oldukça ilginçtir. Patofizyolojik olarak bu durum hem metabolizmasında şu olası enzimatik ve genetik değişiklikler ile açıklanabilir; 1) HO enzim inhibisyonu, 2) Biliverdin redüktaz inhibisyonu, 3) UDPGT aktivasyonu (indüksiyonu), 4) Beta-glukuronidaz inhibisyonu ve enterohepatik dolaşımın azalması, 5) Bu enzimatik değişikliklere yol açan genetik polimorfizmler veya mutasyonlar

### **1) Hem oksijenaz enzim inhibisyonu**

İn vitro çalışmalarda “ekstrasellüler asidozun” vasküler HO-1 enzimini indüklediği birkaç çalışmada gösterilmiştir. HO-1 ve enzimatik ürünleri olan biliverdin ve CO'nun vasküler endotelial yapılanma sırasında hücreler arası etkileşimde önemli bir biyolojik rolü olduğu kabul edilmiştir. Enzimin indüklenebilen formu olan HO-1 tüm dokularda bulunmaktadır ve ekspresyonu

sitokinler, ağır metaller, hormonlar ve endotoksinler gibi birçok indükleyici ile düzenlenmektedir (59,61,62). Vasküler düz kas hücrelerinde ise HO-1'in hipoksi, enflamasyon, oksidan mediatörler, nitrik oksit ve hemodinamik kuvvetler ile düzenlendiği bilinmektedir. HO-1 ekspresyonu düz kas hücrelerinde genellikle çeşitli hücrel stres faktörleri ile düzenlenmektedir. Ekstrasellüler asidozun ve hipoksinin HO-1 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Bir çalışmada ekstrasellüler pH'ın 7,4'ten 6,8'e düşürülmesi ile HO-1 mRNA yarı ömrünün 3.5 saatten 6.5 saate çıktığı gösterilmiştir (252). Vasküler düz kas hücrelerinde HO-1 ekspresyonunun artışı CO üretiminin artışına, vasküler tonusun düzenlenmesine ve damar gelişiminde parakrin etkileşimde önemli rolü olan cGMP artışına neden olur (58). Bu çalışmalardan yola çıkarak ekstrasellüler asidozun HO-1 ekspresyonunu arttırarak bilirubin üretiminde artışa neden olabileceği düşünülebilir. Ancak bu bulgu bizim olası patofizyolojik hipotezimiz ile uyumlu değildir. Hipotezimiz ekstrasellüler asidozun HO-1 enzimini inhibe etmiş olabileceği idi. Ancak asidozun diğer hücrelerde (örneğin retikuloendotelial sistem, karaciğer vb.) HO-1 enziminin aktivitesini ne yönde etkilediği bilinmemektedir.

## 2) Biliverdin redüktaz inhibisyonu

Biliverdin redüktazın en önemli özelliklerinden biri optimum kataliz görevi için farklı pH'larda kofaktörler tanımlanmasıdır.  $\beta$ -nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) düşük pH (6,7-6,9) aralığında kullanılırken,  $\beta$ -nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) daha yüksek pH aralıklarında (~8,7) kullanılır. Bu ikili kofaktör ve pH-bağımlı özellik farklı kofaktör aktivasyon mekanizmaları ile açıklanmıştır. İnorganik fosfat NADH'ın biliverdin redüktaz ile etkileşimine yardımcı olur (253). Bu durumun serum bilirubin düzeylerine olan etkisi bilinmemektedir.

İnsan biliverdin redüktaz çalışmalarında düşük konsantrasyonlardaki ürenin enzimi aktive ettiği saptanmıştır. Yüksek konsantrasyonda ürenin ise protein değişikliklerine ve enzim inaktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Ön çalışmalarda denatüre edici ajan olarak üre kullanılması ile 3,5 M üre konsantrasyonuna kadar enzim aktivitesinin arttığı, daha yüksek konsantrasyonlarda ise enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (254). Bu bulgu da patofizyolojik

hipotezimize aykırıdır. Çünkü bu durumda düşük serum üre düzeyi ile karakterli üre siklus bozukluklarında biliverdin redüktaz enzim aktivitesi artışına bağlı olarak serum bilirubin düzeyinde yükselme gözlenmesi gerekirdi. Oysa çalışmamızda üre siklus bozukluğu olan vakalarda ortalama serum indirekt bilirubin düzeyi kontrol grubuna göre oldukça düşük olarak belirlenmiştir.

### **3) UDPGT aktivasyonu (indüksiyonu)**

Karaciğerde özellikle ilaç metabolizması ve detoksifikasyondan sorumlu bir enzim olan UGT fonksiyonu tek gen polimorfizmleri ile genetik olarak belirlenir ve bunlar fonksiyonel olarak değişmiş bir proteine veya ekspresyon düzeyine yol açarlar (255). Rat astrosit hücresi kültüründe, lipopolisakkarid ile oluşturulan enflamasyonda astrosit hücresinde proenflamatuvar sitokinlerin ve serbest oksijen radikalleri sentezinde artış ile birlikte glukuronidasyon aktivitesi de artmıştır. Bunun UGT1A6 izoformunun mRNA'sının artması ile gerçekleştiği belirlenmiştir (256). Bunun yanında hayvan çalışmalarında diabetik ve aç bırakılmış ratlarda da UGT1A1 aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (257). Çalışmamızda vaka grubunda metabolik asidoz, hiperamonemi ve eşlik eden enfeksiyonların enflamatuvar yanıtı arttırarak karaciğerde UGT1A1 aktivitesini indüklediği ve bunun indirekt bilirubin düzeyinde azalmaya katkıda bulunduğu düşünülebilir. Ancak bu patofizyolojik mekanizmanın tüm klinik tabloda sorumlu olması düşünülemez. Aynı zamanda bu mekanizma sağlıklı yenidoğanlarda neonatal sepsis veya idrar yolu enfeksiyonu gibi durumlarda yenidoğanlarda artmış indirekt hiperbilirubinemi sıklığını açıklamaz.

Fenobarbital UGT1A1 enziminin en önemli indüktörlerinden biridir ve bu nedenle nedeni belirlenemeyen uzamış indirekt hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda önemli bir tedavi ilacıdır (258). Çalışmamızda kalıtsal metabolik hastalığı olan yenidoğanların %24,5'inde klinik tabloya eşlik eden konvülsiyonlar nedeniyle yaşamın ilk günlerinde sevk edildikleri hastanelerde veya hastanemizde fenobarbital tedavisi verilmiştir. Fenobarbital tedavisinin bu bebeklerde indirekt hiperbilirubinemi gelişimini azaltan faktörlerden biri olabileceği düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarda hiperamoneminin hepatositlerde bilirubin metabolizmasında bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir ancak patofizyolojik mekanizması kesin olarak bilinmemektedir (259). Amonyak artışının enerji sentezini

azaltarak bilirubin metabolizmasındaki enzimlerin ekspresyonunu etkilediği düşünülmektedir. Karaciğer yetmezliği olan sekiz hasta ile yapılan bir çalışmada incelenen birçok biyokimyasal parametre arasında, sadece bilirubin düzeylerinin amonyak düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (260). “Multidrug resistance protein 2 (MRP2)”, bilirubin glukuronidlerinin hepatositlerden safra yollarına atılımını sağlayan ATP bağımlı bir pompadır. Hiperamonemiye bağlı enerji sentezindeki azalmanın MRP2 gibi ATP bağımlı proteinleri etkileyerek bilirubin metabolizmasında görevli enzimlerin ekspresyonunu etkilediği düşünülmektedir (261,262).

Bir çalışmada amonyum klorür eklenmiş hepatosit modeli üzerinde amonyağın mitokondri ve enerji metabolizması üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Hepatositlerde ATP eklenmeden ve eklendikten sonra HO-1, UGT1A1 ve MRP2 düzeyleri ölçülmüştür. Hepatositlere amonyak eklenen grup ile eklenmeyen grup 24 saat sonra karşılaştırıldığında amonyak eklenen grupta kontrol grubuna göre UGT1A1 mRNA ekspresyon düzeyinin artmış olduğu, MRP2 mRNA ekspresyonun ise kontrol grubuna göre azalmış olduğu gösterilmiştir. Hem oksijenaz-1 mRNA ekspresyonunda ise her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. ATP eklendikten sonra UGT1A1 mRNA ekspresyonu ve MRP2 mRNA ekspresyonu düzeylerinde anlamlı oranda artış olduğu gösterilmiştir. Amonyaga bağlı enerji sentezindeki bozukluk MRP2 düzeyinde azalmaya neden olmuştur. Bu azalma konjuge bilirubin hücre dışına atılımında azalmaya neden olarak hücre süpernatantlarında konjuge bilirubin seviyelerinde azalmaya neden olmuştur. ATP eklendikten sonra ise MRP2 ekspresyonundaki artışa bağlı olarak konjuge bilirubin hücre dışına atılımında artma ve hücre süpernatantlarında konjuge bilirubin seviyelerinde artış gösterilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda amonyağın enerji sentezini azaltarak MRP2 ekspresyonunu etkilediği ve bilirubin atılımını azaltarak serumda konjuge bilirubin artışına neden olduğu gösterilmiştir (263). Bu bilgi ile uyumlu olarak üre siklus bozukluklarında ortalama direkt (konjuge) bilirubin düzeyi kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek ancak ortalama indirekt bilirubin düzeyi ise kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur.

Sodyum benzoat ve fenilasetat hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda dikkatli verilmelidir çünkü bu ilaçlar bilirubini albüminden ayırarak bilirubin

düzeylelerinde artışa neden olmaktadır. Bu teorik riske rağmen daha önce hiperamonemi için bu ilaçların kullanıldığı yenidoğanlarda kernikterus bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da sodyum benzoat ve fenilasetat verilen hastalarda bilirubin düzeylerinde artış gözlenmemiştir.

#### **4) Beta-glukuronidaz inhibisyonu ve enterohepatik dolaşımın azalması**

Yenidoğanlarda ince bağırsakta yüksek düzeyde bulunan  $\beta$ -glukuronidaz enzimi mono-veya diglukuronid formundaki konjuge bilirübini tekrar unkonjuge bilirübine dönüştürerek intestinal mukozadan emilerek enterohepatik dolaşıma geçmesini sağlar. Bağırsağın relatif olarak steril olması ve bağırsak florasının yeterince oluşmamış olması bu olayı hızlandırır. Bu fizyolojik olay plazmada dolaşan ve karaciğerde konjuge olması gereken indirekt bilirubin yükünü arttırarak fizyolojik yenidoğan sarılığı gelişimine katkıda bulunur (264). Literatürde metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalığı olan yenidoğanlarda  $\beta$ -glukuronidaz enziminin aktivitesi veya aktiviteyi değiştiren genetik polimorfizmleri ile ilgili bir araştırma bulunmamaktadır. Teorik olarak vaka grubundaki yenidoğanlarda yaşamın ilk günlerinde başlayan beslenme güçlüğü ve kusma nedeniyle yeterli enteral beslenme olmaması ve bunun enterohepatik dolaşımında artışa yol açarak indirekt hiperbilirubinemiye eğilim yaratması beklenir. Oysa bu yenidoğanların büyük çoğunluğunda indirekt bilirubin düzeyi fizyolojik düzeylerin bile çok altında kalmıştır. Sonuç olarak  $\beta$ -glukuronidaz enziminin inhibisyonu hipotezinin de patofizyolojik süreçte geçerli olma olasılığı düşüktür.

#### **5) Hem metabolizmasında görevli enzimler ile ilgili genetik polimorfizmler veya mutasyonlar**

Çalışmamızda vaka grubunda metabolik asidoz veya hiperamonemi olan vakalar ile metabolik asidoz veya hiperamonemi olmayan vakalarda fototerapi sıklıkları benzer bulunmuştur. Bu bulgu kalıtsal metabolik hastalıklı bebeklerde indirekt hiperbilirubinemi ve fototerapi sıklığının daha düşük olmasının nedeninin metabolik asidoz veya hiperamonemi yerine primer metabolik hastalığın özelliğinden kaynaklandığını da düşündürmüştür. Bu bebeklerde hem metabolizması ile ilişkili

genetik polimorfizmler veya mutasyonlar ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu konuda yorum yapılması güçtür.

Çalışmamızda vaka grubundaki hastalarda açık renkli deri sıklığının da kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Özellikle MSUD ve üre siklus bozukluğu olan yenidoğanlarda bu bulgu ön plandadır. Bu yenidoğanlarda deri renginin açık olması “melanocyte-stimulating hormone (MSH)” düzeyinde düşüklük veya reseptör bozukluğu ile ilişkili olabilir mi? Ancak literatürde bu bebeklerde derinin pigmentasyonunu sağlayan MSH düzeyi, metabolizması ve reseptörleri ile ilgili de bir çalışma bulunmamaktadır.

Memeli canlılarda hem metabolizmasında görevli başta HO-1 olmak üzere birçok enzimin ve son ürün olan indirekt bilirübinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri olduğu yönünde çok sayıda çalışma vardır (265-268). Ancak yüksek serum indirekt bilirübin düzeyinin nörotoksik etkisi de bilinmektedir. Yenidoğanda antioksidan olarak yararlı ve nörotoksik olarak zararlı indirekt bilirübin düzeyleri bilinmemektedir. Metabolik asidoz ve/veya hiperamonemi ile karakterli kalıtsal metabolik hastalığı olan yenidoğanlarda belirlemiş olduğumuz düşük unkonjuge bilirübin düzeyleri acaba bu yenidoğanların yararına mı yoksa zararına mıdır? Primer metabolik hastalık nedeniyle plazmada biriken organik asitlerin ve amonyağın santral sinir sistemi üzerine olan toksik etkileri düşük indirekt bilirübin düzeyi ile kompanse mi edilmek istenmiştir? Doğa zaten metabolik asidoz, hiperamonemi ve hemolitik olaylar nedeni ile kan-beyin bariyeri zayıflamış olan bu yenidoğanların santral sinir sistemini bir ölçüde korumak mı istemiştir? Yoksa doğa bu yenidoğanların zaten metabolik asidoz ve hiperamonemi ile zayıflamış olan antioksidan sistemlerini düşük indirekt bilirübin düzeyi ile daha da savunmasız bırakarak ve enfeksiyonlara eğilimlerini arttırarak sağkalım şanslarını azaltmakta ve doğal seleksiyonu desteklemekte midir? Bu soruların yanıtlarının çalışmamızın bulguları ışığında yapılacak prospektif biyokimyasal, enzimatik, moleküler veya genetik çalışmalar ile araştırılması gerekir.

## 6. SONUÇLAR

1. Vaka grubunda ortalama doğum ağırlığı kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük olarak bulunmuştur ( $3138 \pm 488$  gr vs  $3307 \pm 417$ ,  $p < 0.01$ ). Bu durum vaka grubunda gebelik yaşına göre küçük bebek sıklığının kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olması ile açıklanmıştır (%11,3 vs %1.6,  $p < 0.01$ )

2. Vaka grubunda normal vajinal doğum sıklığı, kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (%50 vs %33.3,  $p < 0.05$ ).

3. Vaka grubundaki hastaların %63.2'sini organik asidemi, %20.8'ini üre siklus bozuklukları, % 5.7'sini yağ asidi oksidasyon bozuklukları, %4.7'sini mitokondrial hastalıklar, %5.7'sini ise diğer hastalıklar oluşturmuştur. Organik asidemi grubunda akçaağaç şurubu hastalığı %27.4, metilmalonik asidemi %17.0, propionik asidemi %13.2 ve izovalerik asidemi %5.7 sıklığında belirlenmiştir.

4. Vaka grubunda en sık görülen semptomlar hipoaktivite (%82.1), beslenme güçlüğü (%80.2) ve hipotoni (%72.6) olarak belirlenmiştir.

5. Vaka grubunda en sık belirlenen fizik muayene bulguları hipoaktivite (%85.8), hipotoni (%81.1) ve takipne (%59.4) olarak belirlenmiştir.

6. Vaka grubunda eşlik eden hastalıklar içinde en sık olarak yaygın damar içi pıhtılaşma (%30.2), neonatal sepsis (%26.4) ve çoklu organ yetmezliği (%16.0) olarak belirlenmiştir.

7. Vaka grubunda metabolik asidoz %47.2, hiperamonemi ise %50.9 sıklığında belirlendi.

8. Vaka grubunda uygulanan tıbbi tedavi yaklaşımları içinde en sık antibiyotik (%80.2), alkali (bikarbonat) (%40.6) ve insülin (%18.9) tedavileri belirlenmiştir. Özel tedaviler içinde en sık diyet (%87.7), karnitin (%30.2) ve sodyum benzoat (%18.9) tedavileri belirlenmiştir. Vakaların %53.8'ine periton diyalizi uygulanmıştır.

9. Deride sarılık sıklığı vaka grubunda %30.2, kontrol grubunda ise %59.5 ( $p < 0.001$ ) oranında belirlenmiştir.

10. Vaka ve kontrol grubu neonatal hiperbilirubinemi açısından karşılaştırıldığında vaka grubunda ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyi kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla  $13.8 \pm 2.7$  gr vs  $16.8 \pm 2.6$  gr,  $p < 0.001$  ve  $40.5 \pm 7.9$  vs  $50.3 \pm 8.0$ ,  $p < 0.001$ ). Aynı zamanda

periferik yaymada hemoliz bulguları vaka grubunda kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (%17.9 vs %3.2,  $p<0.01$ )

**11.** Ortalama serum total bilirubin ve indirekt bilirubin düzeyleri vaka grubunda kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla  $6.6\pm 5.6$  mg/dl vs  $14.6\pm 4.2$  mg/dl,  $p<0.001$  ve  $5.8\pm 5.4$  mg/dl vs  $13.9\pm 4.1$  mg/dl,  $p<0.001$ ).

**12.** Fototerapi sıklığı vaka grubunda %11.3, kontrol grubunda ise %23.8 oranında bulunmuştur ( $p<0.05$ )

**13.** Vaka grubunda fenobarbital tedavisi sıklığı kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (%24.5 vs %2.4,  $p<0.05$ ). Ancak vaka grubunda bu tedavi antikonvülf amaçla verilmiştir.

**14.** Vaka grubundaki spesifik kalıtsal metabolik hastalıklar ve kontrol grubu neonatal hiperbilirubinemi açısından karşılaştırıldığında; ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyinin üre siklus bozuklukları hariç tüm hastalık gruplarında kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük olduğu (en düşük yağ asidi oksidasyon bozukluğunda) belirlenmiştir ( $p<0.001$ )

**15.** Ortalama total bilirubin düzeyleri tüm spesifik hastalık gruplarında kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük olarak belirlenmiştir (en düşük yağ asidi oksidasyon bozukluğunda) ( $p<0.001$ )

**16.** Ortanca direkt bilirubin düzeyi üre siklus bozukluğu ve mitokondrial hastalık grubunda kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. ( $p<0.001$ ). Ortanca direkt bilirubin düzeyi organik asidemi grubunda en düşük bulunmuştur.

**17.** Ortalama indirekt bilirubin düzeyi tüm spesifik hastalık gruplarında kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük olarak belirlenmiştir (en düşük organik asidemi grubunda) ( $p<0.001$ )

**18.** Sarılık sıklığı organik asidemi, üre siklus bozukluğu ve yağ asidi oksidasyon bozukluğu grubunda kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur (en düşük yağ asidi oksidasyon bozukluğu) ( $p<0.001$ )

**19.** Fototerapi sıklığı tüm spesifik hastalık gruplarında kontrol grubu ile benzer oranda bulunmuştur ( $p>0.05$ ).



**20.** Vaka grubundaki spesifik kalıtsal metabolik hastalıklar içinde metabolik asidoz en sık olarak sırasıyla, yağ asidi oksidasyon bozukluğu (%100), organik asidemi (%44.8) ve mitokondrial hastalık grubunda belirlenmiştir (%40.0)

**21.** Vaka grubundaki spesifik kalıtsal metabolik hastalıklar içinde hiperamonemi en sık olarak sırasıyla, üre siklus bozukluğu (%100), yağ asidi oksidasyon bozuklukları (%50) ve mitokondrial hastalık grubunda (%40) belirlenmiştir.

**22.** Organik asidemi grubunu oluşturan spesifik hastalıklar içinde en düşük ortanca total bilirubin, ortanca indirekt bilirubin, en düşük sarılık ve fototerapi sıklığı akçaağaç şurubu idrarı hastalığında belirlenmiştir.

**23.** Organik asidemi grubunu oluşturan spesifik hastalıklar içinde en yüksek ortanca total bilirubin, ortanca direkt bilirubin, ortanca indirekt bilirubin, en yüksek sarılık ve fototerapi sıklığı metilmalonik asidemi hasta grubunda belirlenmiştir.

**24.** Deri rengi açısından özel vaka grupları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında organik asidemi ve üre siklus bozukluğu olan vakalarda normalden açık (beyaz) deri rengi sıklığı kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla, %37.3, %45.5 vs %7.1,  $p<0.000$ ).

**25.** Deri rengi açısından özel vaka grupları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sarılık yağ asidi oksidasyon bozukluğu, üre siklus bozukluğu ve organik asidemi gruplarında kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla, %16.7, %18.2, %34.2 vs %59.5,  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ).

**26.** Deri rengi açısından organik asidemi grubunu oluşturan spesifik hastalıklar değerlendirildiğinde akçaağaç şurubu idrarı hastalığı grubunda normalden açık (beyaz) deri rengi en sık olarak (%79.3) belirlenmiştir.

**27.** Vaka grubunda metabolik asidoz veya hiperamonemi olan vakalar ile metabolik asidoz veya hiperamonemi olmayan vakalarda fototerapi sıklıkları benzer bulunmuştur. Bu bulgu kalıtsal metabolik hastalıklı bebeklerde sarılık ve fototerapi sıklığının daha düşük olmasının nedeninin metabolik asidoz veya hiperamonemi yerine primer metabolik hastalığın özelliğinden kaynaklandığını düşündürmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Watchko JF, Maisels MJ. Neonatal jaundice. *Semin Neonatal* 2002; 7: 101-103.
2. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds). *Avery's Disease of the Newborn* (8th ed.), Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1226-1256.
3. Madam A, MacMahon JR, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of Newborn* (8th ed.), Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1226- 1229.
4. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113: 775-780.
5. Çayönü N, Bülbül A, Uslu S, Bolat F, Güran Ö, Nuhoglu A. Yenidoğan bebeklerde son on yılda indirekt hiperbilirubinemi değişimi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 2011; 45: 85-93.
6. Suskan E, Öcal G, Berk R. Yenidoğan hiperbilirubinemisinde fototerapi. *Cocuk Hastalıkları Dergisi* 1986; 1: 24-28.
7. Sevim Ü, Sevda E, Gonca K, Aslıhan Y, Eda Ö. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008; 17: 223-229.
8. Alpay F. Sarılık. İçinde: Yurdakök M, Erdem G (eds). *Neonatoloji*. 1. Baskı, Ankara: Alp Ofset, 2004: 559- 578.
9. Wong RJ, Desandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant* (8th ed.), Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006: 1419-1465.
10. Maisels MJ. Physiologic jaundice. In: Macdonald MG, Mullet MD, Seshia MMK (eds) *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn* (6th ed), Philadelphia: Lippincott Saunders, 2005: 768-846.

11. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 581-590.
12. Leonard JV, Morris AA. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000; 356: 583-587.
13. Coşkun T. Doğuştan metabolizma hastalıkları. Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A (ed.) *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medical Network, 2001: 409-428.
14. Coşkun T. Tanısal yaklaşım ilkeleri. Coşkun T, Yurdakök M (ed.). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2014: 29-57.
15. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Neonatoloji Ünitesi 2005-2008 yıllık istatistikleri.
16. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101: 995- 998.
17. Hardy JB, Drage JS, Jackson EC. *The First Year of Life*. Johns Hopkins University Press; Baltimore: 1979: 8-9.
18. Schwarz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia. Current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27: 884-889.
19. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1994; 94: 558-565.
20. Newman TB, Escobar GJ, Gonzalez VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck B. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999; 104: 1198–1203.
21. Maisels MJ. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology: pathophysiology management of the newborn* (5 th ed.), Philadelphia: Saunders, 1998: 765- 819.

22. Ip S, Chung M, Kulig J, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114: 130-153.
23. Ebbesen F, Mortensen BB. Difference in plasma bilirubin concentration between monozygotic and dizygotic newborn twins. *Acta Paediatr* 2003; 92: 569–573.
24. 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.
25. Prior E, Santhakumaran S, Gale C, Philipps LH, Modi N, Hyde MJ. Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of world literature. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1113-1135.
26. Muraca M, Fevery J. Influence of sex and sex steroids on bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase activity of rat liver. *Gastroenterology* 1984; 87: 308–313.
27. Werner M, Tolls RE, Hultin JV, Mellecker J. Influence of sex and age on the normal range of eleven serum constituents. *Z Klin Chem Klin Biochem* 1970; 8: 105–110.
28. Owens D, Evans J. Population studies on Gilbert's syndrome. *J Med Genet* 1975; 12: 152–156.
29. Zucker SD, Horn PS, Sherman KE. Serum bilirubin levels in the U.S. population: gender effect and inverse correlation with colorectal cancer. *Hepatology* 2004; 40: 827–835.
30. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003; 112: 1264-1273.
31. Kılıç İ, Ergin H, Çakaloz İ. Yenidoğan dönemi indirekt hiperbilirubinemi olgularının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Peditr* 2005; 14: 20-25.
32. Narlı N, Satar M, Özlü F, Yapıcıoğlu H, Özkan K. Çukurova Üniversitesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'ne yatırılan hiperbilirubinemili bebeklerin

etiyojik yönden değerlendirilmesi. ukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 29: 51-55.

33. zkaya H, Bahar A, Özkan A, Kandemir F, Gçmen I, Mete Z. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ABO, Rh ve subgrup (Kell, c, e) uyumsuzlukları. Türk Pediatri Arşivi 2000; 35: 30-35.
34. Alex M, Gallant DP. Toward understanding the connections between infant jaundice and infant feeding. J Pediatr Nurs 2008; 23: 429–438.
35. Watchko JF. Neonatal indirect hyperbilirubinemia and kernicterus. In: Gleason CA and Devaskar SU (eds). Avery's Diseases of the Newborn (9th ed.), Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 1123–1142.
36. London IM, West R, Shemin D, Rittenberg D. On the origin of bile pigment in normal man. J Biol Chem 1950; 184: 351-358.
37. Berk PD, Howe RB, Bloomer JR, Berlin NI. Studies of bilirubin kinetics in normal adults. J Clin Invest 1969; 48: 2176-2190.
38. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. Proc Natl Acad Sci USA 1968; 61: 748-755.
39. Guyton KZ, Spitz DR, Holbrook NJ. Expression of stress response genes GADD153, c-jun, and heme oxygenase-1 in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- and O<sub>2</sub>-resistant fibroblasts. Free Radic Biol Med 1996; 20: 735-741.
40. Maines MD. Heme oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical applications. FASEB J 1988; 2: 2557–2568.
41. Ryter SW, Alam J, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. Physiol Rev 2006; 86: 583-650.
42. Attuwaybi BO, Kozar RA, Moore-Olufemi SD, et al. Heme oxygenase-1 induction by hemin protects against gut ischemia/reperfusion injury. J Surg Res 2004; 118: 53–57.

43. Berberat PO, A-Rahim YI, Yamashita K, et al. Heme oxygenase-1-generated biliverdin ameliorates experimental murine colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 350–359.
44. Wasserberg N, Pileggi A, Salgar SK, et al. Heme oxygenase-1 upregulation protects against intestinal ischemia/reperfusion injury: a laboratory based study. *Int J Surg* 2007; 5: 216–224.
45. Sheikh SZ, Hegazi RA, Kobayashi T, et al. An anti-inflammatory role for carbon monoxide and heme oxygenase-1 in chronic Th2-mediated murine colitis. *J Immunol* 2011; 186: 5506–5513.
46. Otterbein LE, Soares MP, Yemashita K, Bach FH. Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme. *Trends Immunol* 2003; 24: 449–455.
47. Paul G, Bataille F, Obermeier F, et al. Analysis of intestinal haem-oxygenase-1 (HO-1) in clinical and experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 2005; 140: 547–555.
48. Zhong W, Xia Z, Hinrichs D, et al. Hemin exerts multiple protective mechanisms and attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 132–139.
49. Zhao H, Wong RJ, Kalish FS, Nayak NR, Stevenson DK. Effect of heme oxygenase-1 deficiency on placental development. *Placenta* 2009; 30: 861–868.
50. Jilling T, Lu J, Jackson M, Caplan MS. Intestinal epithelial apoptosis initiates gross bowel necrosis in an experimental rat model of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2004; 55: 622–629.
51. Ford H, Watkins S, Reblock K, Rowe M. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 275–282.
52. Clark JA, Lane RH, MacLennan NK, et al. Epidermal growth factor reduces intestinal apoptosis in an experimental model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: 755–762.

53. Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Yoshikawa T. Heme oxygenase-1: a novel therapeutic target for gastrointestinal diseases. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48: 126–133.
54. Attuwaybi BO, Hassoun HT, Zou L, et al. Hypothermia protects against gut ischemia/reperfusion-induced impaired intestinal transit by inducing heme oxygenase-1. *J Surg Res* 2003; 115: 48–55.
55. Zakhary R, Poss KD, Jaffrey SR, Ferris CD, Tonegawa S, Snyder SH. Targeted gene deletion of heme oxygenase 2 reveals neural role for carbon monoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14848–14853.
56. Scott JR, Gray DK, Bihari A, et al. Heme oxygenase modulates small intestine leukocyte adhesion following hindlimb ischemia/reperfusion by regulating the expression of intercellular adhesion molecule-1. *Crit Care Med* 2005; 33: 2563–2570.
57. Hegazi RA, Rao KN, Mayle A, Sepulveda AR, Otterbein LE, Plevy SE. Carbon monoxide ameliorates chronic murine colitis through a heme oxygenase 1-dependent pathway. *J Exp Med* 2005; 202: 1703–1713.
58. Morita T, Perrella MA, Lee M, Kourembanas S. Smooth muscle cell-derived carbon monoxide is a regulator of vascular cGMP. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1475–1479.
59. Hartsfield CL, Alam J, Cook JL, Choi AMK. Regulation of heme oxygenase-1 gene expression in vascular smooth muscle cells by nitric oxide. *Am J Physiol* 1997; 273: 980–988.
60. Siow RC, Ishii T, Sato H, et al. Induction of the antioxidant stress proteins heme oxygenase-1 and MSP23 by stress agents and oxidized LDL in cultured vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1995; 368: 239–242.
61. Wagner CT, Durante W, Christodoulides N, Hellums JD, Schafer AL. Hemodynamic forces induce the expression of heme oxygenase in cultured vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1997; 100: 589-596.

62. Yet SF, Pellacani A, Patterson C, et al. Induction of heme oxygenase-1 expression in vascular smooth muscle cells. A link to endotoxic shock. *J Biol Chem* 1997; 272: 4295–4301.
63. Hancock WW, Buelow R, Sayegh MH, Turka LA. Antibody-induced transplant arteriosclerosis is prevented by graft expression of anti-oxidant and anti-apoptotic genes. *Nat Med* 1998; 4: 1392–1396.
64. Hangaishi M, Ishizaka N, Aizawa T, et al. Induction of heme oxygenase-1 can act protectively against cardiac ischemia/reperfusion in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 582–588.
65. Minamino T, Christou H, Hsieh CM, et al. Targeted expression of heme oxygenase-1 (HO-1) prevents the pulmonary inflammatory and vascular responses to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8798–8803.
66. Otterbein LE, Kolls JK, Mantell LL, Cook JL, Alam J, Choi AM. Exogenous administration of heme oxygenase-1 by gene transfer provides protection against hyperoxia-induced lung injury. *J Clin Invest* 1999; 103: 1047–1054.
67. Farrugia G, Miller SM, Rich A, et al. Distribution of heme oxygenase and effects of exogenous carbon monoxide in canine jejunum. *Am J Physiol* 1998; 274: 350–358.
68. Gibbons SJ, Farrugia G. The role of carbon monoxide in the gastrointestinal tract. *J Physiol* 2004; 556: 325–336.
69. Grozdanovic Z, Gossrau R. Expression of heme oxygenase-2 (HO-2)-like immunoreactivity in rat tissues. *Acta Histochem* 1996; 98: 203–214.
70. Miller SM, Farrugia G, Schmalz PF, Ermilov LG, Maines MD, Szurszewski JH. Heme oxygenase 2 is present in interstitial cell networks of the mouse small intestine. *Gastroenterology* 1998; 114: 239–244.
71. Miller SM, Reed D, Sarr MG, Farrugia G, Szurszewski JH. Haem oxygenase in enteric nervous system of human stomach and jejunum and co-localization with nitric oxide synthase. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 121–131.



72. Elbirt KK, Bonkovsky HL. Heme oxygenase: recent advances in understanding its regulation and role. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 438–447.
73. Ishizawa S, Yoshida T, Kikuchi G. Induction of heme oxygenase in rat liver. Increase of the specific mRNA by treatment with various chemicals and immunological identity of the enzymes in various tissues as well as the induced enzymes. *J Biol Chem* 1983; 258: 4220–4225.
74. Kappas A, Drummond GS, Henschke C, Valaes T. Direct comparison of Sn-mesoporphyrin, an inhibitor of bilirubin production, and phototherapy in controlling hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *Pediatrics* 1995; 95, 468-474.
75. Hayashi S, Takamiya R, Yamaguchi T, et al. Induction of heme oxygenase-1 suppresses venular leukocyte adhesion elicited by oxidative stress: role of bilirubin generated by the enzyme. *Circ Res* 1999; 85: 663-671.
76. Stocker R, Glazer AN, Ames BN. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5918 –5922.
77. Yamaguchi T, Horio F, Hashizume T, et al. Bilirubin is oxidized in rats treated with endotoxin and acts as a physiological antioxidant synergistically with ascorbic acid in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 11–19.
78. Nakao A, Neto JS, Kanno S, et al. Protection against ischemia/reperfusion injury in cardiac and renal transplantation with carbon monoxide, biliverdin and both. *Am J Transplant* 2005; 5: 282–291.
79. Tongers J, Fiedler B, König D, et al. Heme oxygenase-1 inhibition of MAP kinases, calcineurin/NFAT signaling, and hypertrophy in cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 545–552.
80. Gibbs PE, Maines MD. Biliverdin inhibits activation of NF-kappaB: reversal of inhibition by human biliverdin reductase. *Int J Cancer* 2007; 121: 2567–2574.
81. Lehmann E, El-Tantawy WH, Ocker M, et al. The heme oxygenase 1 product biliverdin interferes with hepatitis C virus replication by increasing antiviral interferon response. *Hepatology* 2010; 51: 398–404.

82. Kutty RK, Maines MD. Purification and characterization of biliverdin reductase from rat liver. *J Biol Chem* 1981; 256: 3956–3962.
83. Salim M, Brown-Kipphut BA, Maines MD. Human biliverdin reductase is autophosphorylated, and phosphorylation is required for bilirubin formation. *J Biol Chem* 2001; 276: 10929-10934.
84. Maines MD. New insights into biliverdin reductase functions: linking heme metabolism to cell signaling. *Physiology (Bethesda)* 2005; 20: 382–389.
85. Lerner-Marmarosh N, Shen J, Torno MD, Kravets A, Hu Z, Maines MD. Human biliverdin reductase: a member of the insulin receptor substrate family with serine/threonine/tyrosine kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 7109-7114.
86. Gibbs PE, Miralem T, Maines MD. Characterization of the human biliverdin reductase gene structure and regulatory elements: promoter activity is enhanced by hypoxia and suppressed by TNF-alpha-activated NF-kappaB. *FASEB J* 2010; 24: 3239-3254.
87. Sedlak TW, Saleh M, Higginson DS, Paul BD, Juluri KR, Snyder SH. Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 5171–5176.
88. Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16093-16098.
89. Tudor C, Lerner-Marmarosh N, Engelborghs Y, Gibbs PE, Maines MD. Biliverdin reductase is a transporter of haem into the nucleus and is essential for regulation of HO-1 gene expression by haematin. *Biochem J* 2008; 413: 405-416.
90. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* 2001; 18: 685–716.
91. Kapitulnik J. Bilirubin: an endogenous product of heme degradation with both cytotoxic and cytoprotective properties. *Mol Pharmacol* 2004; 66: 773–779.

92. Mancuso C, Bonsignore A, Capone C, Di Stasio E, Pani G. Albumin-bound bilirubin interacts with nitric oxide by a redox mechanism. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 487-494.
93. Ryter SW, Morse D, Choi AM. Carbon monoxide and bilirubin: potential therapies for pulmonary/vascular injury and disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 175–182.
94. Maghzal GJ, Leck MC, Collinson E, Li C, Stocker R. Limited role for the bilirubin-biliverdin redox amplification cycle in the cellular antioxidant protection by biliverdin reductase. *J Biol Chem* 2009; 284: 29251–29259.
95. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987; 235: 1043-1046.
96. Dennery PA, McDonagh AF, Spitz DR, Rodgers PA, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia results in reduced oxidative injury in neonatal Gunn rats exposed to hyperoxia. *Free Radic Biol Med* 1995; 19: 395-404.
97. Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 2000; 46: 1723-1727.
98. Ollinger R, Kogler P, Troppmair J, et al. Bilirubin inhibits tumor cell growth via activation of ERK. *Cell Cycle* 2007; 6: 3078-3085.
99. Lacko M, Roelofs HM, Te Morsche RH, et al. Genetic polymorphism in the conjugating enzyme UGT1A1 and the risk of head and neck cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 2815-2821.
100. Horsfall LJ, Rait G, Walters K, et al. Serum bilirubin and risk of respiratory disease and death. *JAMA* 2011; 305: 691-697.
101. Keshavan P, Schwemberger SJ, Smith DL, Babcock GF, Zucker SD. Unconjugated bilirubin induces apoptosis in colon cancer cells by triggering mitochondrial depolarization. *Int J Cancer* 2004; 112: 433-445.
102. Chuniaud L, Dessante M, Chantoux F, Blondeau JP, Francon J, Trivin F. Cytotoxicity of bilirubin for human fibroblasts and rat astrocytes in culture.

- Effect of the ratio of bilirubin to serum albumin. *Clin Chim Acta* 1996; 256: 103-114.
103. Amato MM, Kilguss NV, Gelardi NL, Cashore WJ. Dose-effect relationship of bilirubin on striatal synaptosomes in rats. *Biol Neonate* 1994; 66: 288-293.
  104. Hoffman DJ, Zanelli SA, Kubin J, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. The in vivo effect of bilirubin on the N-methyl-D-aspartate receptor/ ion channel complex in the brains of newborn piglets. *Pediatr Res* 1996; 40: 804-808.
  105. Ostrow JD, Pascolo L, Brites D, Tiribelli C. Molecular basis of bilirubin-induced neurotoxicity. *Trends Mol Med* 2004; 10: 65–70.
  106. Davis DR, Yearly RA. Effects of sulfadimethoxine on tissue distribution of (14C) bilirubin in the newborn and adult hyperbilirubinemic Gunn rat. *Pediatr Res* 1975; 9: 846–850.
  107. Kültürsay N, Çalkavur Ş. İndirekt Hiperbilirubinemi/Nedenler ve Tanı. *Güncel Pediatri* 2006; 4: 21-25.
  108. Wang P, Kim RB, Chowdhury JR, Wolkoff AW. The human organic anion transport protein SLC21A6 is not sufficient for bilirubin transport. *J Biol Chem* 2003; 278: 20695-20699.
  109. Cui Y, König J, Leier I, Buchholz U, Keppler D. Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. *J Biol Chem* 2001; 276: 9626–9630.
  110. Levi AJ, Gatmaitan Z, Arias IM. Two hepatic cytoplasmic protein fractions, Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, sulfobromophthalein, and other anions. *J Clin Invest* 1969; 48: 2156–2167.
  111. Kamisaka K, Gatmaitan Z, Moore CL, Arias IM. Ligandin reverses bilirubin inhibition of liver mitochondrial respiration in vitro. *Pediatr Res* 1975; 9: 903–905.
  112. Morey KS, Litwack G. Isolation and properties of cortisol metabolite binding proteins of rat liver cytosol. *Biochemistry* 1969; 8: 4813–4821.

113. Ketterer B, Ross-Mansell P, Whitehead JK. The isolation of carcinogen-binding protein from livers of rats given 4-dimethylaminoazobenzene. *Biochem J* 1967; 103: 316–324.
114. Bosma PJ, Seppen J, Goldhoorn B, et al. Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man. *J Biol Chem* 1994; 269:17960–17964.
115. Fisher MB, Paine MF, Strelevitz TJ, Wrighton SA. The role of hepatic and extrahepatic UDP-glucuronosyltransferases in human drug metabolism. *Drug Metab Rev* 2001; 33: 273-297.
116. Mackenzie PI, Bock KW, Burchell B, et al. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 677-685.
117. Sugatani J. Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT)1A1. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28: 83-92.
118. Yurdakök M. Bilirubin metabolizması bozuklukları. Coşkun T, Yurdakök M (ed.). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2014: 305-311.
119. Watchko JF, Lin Z. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 169-175.
120. Sane R, Podila L, Mathur A, et al. Mechanisms of isolated unconjugated hyperbilirubinemia induced by the HCV NS3/4A protease inhibitor BI201335. *J Hepatol* 2011; 54: S488.
121. Huang W, Zhang J, Chua SS, et al. Induction of bilirubin clearance by the constitutive androstane receptor (CAR). *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4156-4161.
122. Xie W, Yeuh MF, Radomska-Pandya A, et al. Control of steroid, heme, and carcinogen metabolism by nuclear pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4150-4155.

123. Maglich JM, Stolz CM, Goodwin B, Hawkins-Brown D, Moore JT, Kliewer SA. Nuclear pregnane X receptor and constitutive androstane receptor regulate overlapping but distinct sets of genes involved in xenobiotic detoxification. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 638–646.
124. Togawa H, Shinkai S, Mizutani T. Induction of human UGT1A1 by bilirubin through AhR dependent pathway. *Drug Metab Lett* 2008; 2: 231–237.
125. Bigo C, Caron S, Dallaire- Thèroux A, Barbier O. Nuclear receptors and endobiotics glucuronidation: the good, the bad, and the UGT. *Drug Metab Rev* 2013; 45: 34-47.
126. Sugatani J, Sueoshi T, Negishi M, Miva M. Regulation of human UGT1A1 gene by nuclear receptors constitutive/androstane receptor, pregnane X receptor and glucocorticoid receptor. *Methods Enzymol* 2005; 400: 92–104.
127. Sugatani J, Nishitani S, Yamakawa K, et al. Transcriptional regulation of the human UGT1A1 gene expression: activated glucocorticoid receptor enhances constitutive androstane receptor/pregnane X receptor-mediated UDP-glucuronosyltransferase 1A1 regulation with glucocorticoid receptor-interacting protein 1. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 845–855.
128. Bock KW, Köhle C. Contribution of the Ah receptor to bilirubin homeostasis and its antioxidative and atheroprotective functions. *Biol Chem* 2010; 391: 645–653.
129. Nishimura Y, Maeda S, Ikushiro S, Mackenzie PI, Ishii Y, Yamada H. Inhibitory effects of adenine nucleotides and related substances on UDP-glucuronosyltransferase: structure-effect relationships and evidence for an allosteric mechanism. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1770: 1557–1566.
130. Leèvesque E, Beaulieu M, Guillemette C, Hum DW, Beálanger A. Effect of interleukins on UGT2B15 and UGT2B17 steroid uridine diphosphate-glucuronosyltransferase expression and activity in the LNCaP cell line. *Endocrinology* 1998; 139: 2375–2381.
131. Leèvesque E, Beaulieu M, Guillemette C, Hum DW, Beálanger A. Effect of fibroblastic growth factors (FGF) on steroid UDP-glucuronosyltransferase

- expression and activity in the LNCaP cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 64: 43–48.
- 132.** Rao GS, Haueter G, Rao ML, Breuer H. Steroid glucuronyltransferases of rat liver. Properties of oestrone and testosterone glucuronyltransferases and the effect of ovariectomy, castration and administration of steroids on the enzymes. *Biochem J* 1977; 162: 545–556.
- 133.** Goudonnet H, Magdalou J, Mounie J, et al. Differential action of thyroid hormones and chemically related compounds on the activity of UDP-glucuronosyltransferases and cytochrome P-450 isozymes in rat liver. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1035: 12-19.
- 134.** Sáanchez Pozzi EJ, Luquita MG, Catania VA, Rodríguez Garay EA, Mottino AD. Inhibition of rat liver microsomal bilirubin UDP-glucuronosyltransferase by ursodeoxycholic acid. *Life Sci* 1994; 55: 111–120.
- 135.** Fujiwara R, Nakajima M, Yamanaka H, Katoh M, Yokoi T. Product inhibition of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes by UDP obfuscates the inhibitory effects of UGT substrates. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 361–367.
- 136.** Cardenas-Vazquez R, Yokosuka O, Billing BH. Enzymic oxidation of unconjugated bilirubin by rat liver. *Biochem J* 1986; 236: 625–633.
- 137.** Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6398-6407.
- 138.** Iusuf D, van de Steeg E, Schinkel AH. Functions of OATP1A and 1B transporters in vivo: insights from mouse models. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 100-108.
- 139.** König J, Cui Y, Nies AT, Keppler D. Localization and genomic organization of a new hepatocellular organic anion transporting polypeptide. *J Biol Chem* 2000; 275: 23161-23168.
- 140.** König J, Cui Y, Nies AT, Keppler D. A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278: 156-164.

141. Van de Steeg E, Wagenaar E, van der Kruijssen CM et al. Organic anion transporting polypeptide 1a/1b-knockout mice provide insights into hepatic handling of bilirubin, bile acids, and drugs. *J Clin Invest* 2010; 120: 2942-2952.
142. Briz O, Serrano MA, Maclas RI, Gonzalez-Gallego J, Marin JJ. Role of organic anion-transporting polypeptides, OATP-A, OATP-C and OATP-8, in the human placental/maternal liver tandem excretory pathway for foetal bilirubin. *Biochem J* 2003; 371: 897-905.
143. Macias RI, Marin JJ, Serrano MA. Excretion of biliary compounds during intrauterine life. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 817-828.
144. Chen JY, Ling UP, Chen JH. Early meconium evacuation: effect on neonatal hyperbilirubinemia. *Am J Perinatol* 1995; 12: 232-234.
145. De Amici D, Delmonte P, Martinotti L, et al. Can anesthesiologic strategies for caesarean section influence newborn jaundice? A retrospective and prospective study. *Biol Neonate* 2001; 79: 97-102.
146. Siyah B, Altun Koroglu O, Yalaz M, Saraman S, Kultursay N. Factors affecting bilirubin levels during first 48 hours of life in healthy infants. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 316- 430.
147. Ameh N, Ameh EA. Timing of passage of first meconium and stooling pattern in normal Nigerian newborns. *Ann Trop Paediatr* 2009; 29: 129-133.
148. Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Martin RJ, Fanoroff AA, Walsh MC (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant* (9th ed), St. Louis, Mo, USA: Mosby Elsevier, 2011: 1443-1491.
149. Soskolne EI, Schumacher R, Fyock C, Young ML, Schork A. The effects of early discharge and other factors on readmission rates of newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 373-379.
150. Zimmerman DR, Klinger G, Merlob P. Early discharge after delivery. A study of safety and risk factors. *ScientificWorldJournal* 2003; 3: 1363-1369.



151. Raju TNK. Developmental physiology of late and moderate prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 126-131.
152. Niestijl AL, Sauer PJ. Breastfeeding during the first few days after birth: sometimes insufficient. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 2405-2407.
153. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al. Hyperbilirubinemia in newborn infant  $\geq 35$  weeks gestation: an update with classification. *Pediatrics* 2009; 124: 1193-1198.
154. Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics* 2001; 107: E41.
155. Kalkan I, Heljić S, Dzinović A, Kurtagić S, Maksić H. Neonatal hyperbilirubinemia: evaluation and treatment. *Med Arh* 1999; 53: 43-45.
156. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: 461-466.
157. Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000; 89: 694-697.
158. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004; 56: 682- 689.
159. Odell GB, Poland RL, Nostrea E Jr. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Klaus MH, Fanaroff A (eds). *Care of the High-Risk Neonate*. Philadelphia: WB Saunders, 1973: Chapter 11.
160. Gartner LM. Breastfeeding and jaundice. *J Perinatol* 2001; 21: 25- 29.
161. Van Steenberg W, Fevery J. Effects of uridine diphosphate glucuronosyltransferase activity on the maximal secretion rate of bilirubin conjugates in the rat. *Gastroenterology* 1990; 99: 488-499.
162. Lankisch TO, Moebius U, Wehmeier M, et al. Gilbert's disease and atazanavir: from phenotype to UDP-glucuronosyltransferase haplotype. *Hepatology* 2006; 44: 1324-1332.

163. Roger C, Koziel V, Vert P, Nehlig A. Regional cerebral metabolic consequences of bilirubin in rat depend upon post-gestational age at the time of hyperbilirubinemia. *Brain Res Dev Brain Res* 1995; 87: 194-202.
164. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14.
165. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem Ve Tedavi Rehberi 2014. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.
166. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 2006; 117: 1174-1183.
167. Herschel M, Karrison T, Wen M, Calderelli L, Baron B. Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs') test for identifying newborns at risk for hemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc); and comparison of the Coombs' test with ETCOc for detecting significant jaundice. *J Perinatol* 2002; 22: 341-347.
168. Bonnett R, Davies JE, Hursthouse MB. Structure of bilirubin. *Nature* 1976; 262: 327-328.
169. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neonatal jaundice (Clinical guideline 98), [www.nice.org.uk/CG98](http://www.nice.org.uk/CG98) (May 2010).
170. Vogl TP. Phototherapy of neonatal hyperbilirubinemia: bilirubin in unexposed areas of the skin. *J Pediatr* 1974; 85: 707-710.
171. Tan KL. Efficacy of fluorescent daylight, blue, and green lamps in the management of nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1989; 114: 132-137.
172. Stoll MS, Zenone EA, Ostrow JD. Excretion of administered and endogenous photobilirubins in the bile of the jaundiced guinea rat. *J Clin Invest* 1981; 68: 134-141.

173. Ennever JF, Costarino AT, Polin RA, Speck WT. Rapid clearance of a structural isomer of bilirubin during phototherapy. *J Clin Invest* 1987; 79: 1674-1678
174. Schwartz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emer Care* 2011; 27: 884- 889.
175. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol* 2004; 28: 326-333.
176. Jährig K, Jährig D, Meisel P. Dependence of the efficiency of phototherapy on plasma bilirubin concentration. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 293-299.
177. Xiong T, Qu Y, Cambier S, Mu D. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do? *Eur J Paediatr* 2011; 170: 1247-1255.
178. Surmeli-Onay O, Korkmaz A, Yigit S, Yurdakok M. Phototherapy rash in newborn infants: does it differ between conventional and light emitting diode phototherapy? *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 529-533.
179. Horacio SF, Corryn SG. Double Volume Exchange Transfusion: A Review of the ‘Ins and Outs’. *Neoreviews* 2013; 14: 513-520.
180. MacDonald MG, Ramasethu J. Atlas of procedures in neonatology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, 2007.
181. Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonatol* 2002; 7: 111-119.
182. Stevenson DK, Wong RJ. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 164–168.
183. Kaplan M, Hammerman C. Hemolytic disorders and their management. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF (eds). *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill; 2012:145-173.
184. Bhutani VK; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the

- newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2011; 128: 1046-1052.
- 185.** Raimondi F, Maffucci R, Milite P, Ferrara T, Borrelli AC, Sodano A, Capasso L. Why should we care about neonatal hyperbilirubinemia in 2011? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 83-84.
  - 186.** Hansen TW, Nietsch L, Norman E, et al. Reversibility of acute intermediate phase bilirubin encephalopathy. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1689–1694.
  - 187.** Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 410-421.
  - 188.** Volpe JJ. Bilirubin and brain injury. In: Volpe JJ (ed). *Neurology of the Newborn* (5th ed.), Philadelphia, PA: WB Saunders; 2008: 619-651.
  - 189.** Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr*. 2002; 140: 396-403.
  - 190.** Tuncbilek E, Koc I. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. *Ann Hum Genet* 1994; 58: 321-329.
  - 191.** Enns GM, Packman S. Diagnosing inborn errors of metabolism in the newborn: clinical features. *Neoreviews* 2001; 2: 183-191.
  - 192.** Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guideline to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102: E69.
  - 193.** Levy PA. Inborn errors of metabolism: part 1: overview. *Pediatr Rev* 1990; 11: 205-216.
  - 194.** Inborn errors of metabolism. [http:// emedicine.medscape.com/article/804757-overview](http://emedicine.medscape.com/article/804757-overview) (29 October 2013).
  - 195.** Rao AN, Kavitha J, Koch M, Suresh Kumar V. Inborn errors of metabolism: Review and data from a tertiary care center. *Indian J Clin Biochem* 2009; 24: 215-222.
  - 196.** Low LCK. Inborn errors of metabolism: clinical approach and management. *Hong Kong Med J* 1996; 2: 274-281.

197. Bachmann C. Mechanisms of hyperammonemia. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 653–662.
198. Ullman MA, Haecker TA, Medani CR. Hyperammonemic encephalopathy and urinary obstruction. *N Engl J Med* 1981; 304: 1546.
199. Leonard JV, Kay JD. Acute encephalopathy and hyperammonaemia complicating treatment of acute lymphoblastic leukaemia with asparaginase. *Lancet* 1986; 1: 162 -163.
200. Watson AJ, Chambers T, Karp JE, Risch VR, Walker WG, Brusilow SW. Transient idiopathic hyperammonaemia in adults. *Lancet* 1985; 2: 1271–1274.
201. Murray T, Comeau LL. Hyperammonemic coma caused by *Providencia rettgeri* infection in a child with prune belly syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2001; 2: 178-180.
202. Cordano C, Traverso E, Calabrò V, et al. Recurring hyperammonemic encephalopathy induced by bacteria usually not producing urease. *BMC Research Notes* 2014; 7: 324.
203. Hoover W, Ackerman V, Schamberger M, Kumar M, Marshalleck F, Hoyer M. The congenital porto-caval fistula: a unique presentation and novel intervention. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 196–199.
204. Ogul H, Bayraktutan U, Yalcin A, et al. Congenital absence of the portal vein in a patient with multiple vascular anomalies. *Surg Radiol Anat* 2013; 35: 529-534.
205. Rezvani I, Yudkoff M. Urea cycle and hyperammonemia. In: *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th ed.), Philadelphia: Elsevier, 2011; 79: 447-453.
206. Coşkun T. Hiperamonemi. Coşkun T, Yurdakök M (ed.). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2014: 67-82.
207. Zschocke J, Hoffmann GF. Urea cycle disorders and inherited hyperammonaemias. *Vademecum Metabolicum: Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism* 2011:57.

208. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1062-1069.
209. Coltart I, Tranah TH, Shawcross DL. Inflammation and hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys*. 2013; 536: 189-196.
210. Hassell T, Gleave S, Butler M. Growth inhibition in animal cell culture. The effect of lactate and ammonia. *Appl Biochem Biotechnol* 1991; 30: 29-41.
211. Reddy PVB, Rama Rao KV, Norenberg MD. Inhibitors of the mitochondrial permeability transition reduce ammonia-induced cell swelling in cultured astrocytes. *J Neurosci Res* 2009; 87: 2677–2685.
212. Rama Rao KV, Chen M, Simard JM, Norenberg MD. Increased aquaporin-4 expression in ammonia-treated cultured astrocytes. *Neuroreport* 2003; 14: 2379-2382.
213. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536: 101-108.
214. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 32.
215. Laish I, Ben Ari Z. Noncirrhotic hyperammonemia encephalopathy. *Liver Int* 2011; 31: 1259-1270.
216. Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 531–546.
217. Greenbaum LA. Acid-base balance. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th edition. Philadelphia: Elsevier 2011; 52 (7): 229-242.
218. Cogan MG, Rector FC Jr. Acid-base disorders. In: *Kidney* (3rd ed) Brenner BM, Rector FC Jr (eds). Saunders, 1986: 457-517.
219. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In: *Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw- Hill, 2001: 1327-1403

220. Sharma S, Kumar P, Agarwal R, Kabra M, Deorari AK, Paul VK. Approach to inborn errors of metabolism presenting in the neonate. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 271-276.
221. Ünal Ö, Sivri HS. Organik asidemiler. Coşkun T, Yurdakök M (ed.). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Ankara Güneş Tıp Kitapevleri 2014: 97-102.
222. Zinnanti WJ, Lazovic J, Griffin K, et al. Dual mechanism of brain injury and novel treatment strategy in maple syrup urine disease. *Brain* 2009; 132: 903–918.
223. Ben-Omran TI, Blaser S, Phillips H, Callahn J, Fregenbaum A. Atypical phenotype in a boy with a maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 195–200.
224. Bindu PS, Shehanaz KE, Christopher R, Pal PK, Ravishankar S. Intermediate maple syrup urine disease: neuroimaging observations in 3 patients from South India. *J Child Neurol* 2007; 22: 911-913.
225. Sutter R, Killer R, Bilz S, et al. Cerebral edema and intracranial hypertension in an adult with maple syrup urine disease. *Eur J Neurol* 2009; 16: 45–46.
226. Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, et al. (eds.). *Physician's Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases*. Springer, Berlin 2005.
227. Rezvani I, Rosenblatt DS. Valine, Leucine, Isoleucine and Related Organic Acidemias. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th edition. Philadelphia: Elsevier 2011; 79: 430-438.
228. Fujisawa D, et al. Clinical features and management of organic acidemias in Japan. *J Hum Genet* 2013; 58: 769-74.
229. Dursun A. Yağ asidi oksidasyon bozuklukları. Coşkun T, Yurdakök M (ed.). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Ankara Güneş Tıp Kitapevleri 2014: 123-133.

230. Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 488–502.
231. Coşkun T. Yağ asidi oksidasyonu ve bozuklukları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2008; 30: 5-58.
232. Tokatlı A. Karnitin döngüsü bozuklukları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2008; 30: 61-70.
233. Kilic M, Ozgul RK, Coskun T, et al. Identification of mutations and evaluation of cardiomyopathy in Turkish patients with primary carnitine deficiency. *JIMD Rep* 2012; 3: 17-23.
234. Clarke JTR. Neurologic syndrome, metabolic acidosis, hepatic syndrome, cardiac syndrome. In: Clarke JTR (ed). *A clinical Guideline to Inherited Metabolic Diseases*. Cambridge: Canbridge University Press 2006: 28-159.
235. Morris AAM, Spiekerkoetter U. Disorders of mitokondrial fatty acid oxidation and related metabolic pathways. In: Saundbray FM, Berghe GVD, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin, Hiedelberg: Springer, 2013: 201-216.
236. Tokatlı A. Laktik asidozlar. Coşkun T, Yurdakök M (ed.). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Ankara Güneş Tıp Kitapevleri 2014: 83-95.
237. Robinson BH. Lactic acidemia (disorders of pyruvate caroxylase, pyruvate dehydrogenase). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (8th ed.), New York: McGraw- Hill, 2001.
238. Stacpoole PW. Lactic acidosis and other mitochondrial disorders. *Metabolism* 1997; 46: 306-321.
239. Robinson BH, MacKay N, Chun K, Ling M. Disorders of pyruvate carboxylase and the pyruvate dehydrogenase complex. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 452–462.



240. Tokatlı A. Mitokondrial hastalıklar. Coşkun T, Yurdakök M (ed.). Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar. Ankara Güneş Tıp Kitapevleri 2014: 103-114.
241. Schapira AH. Mitochondrial disease. Lancet 2006; 368: 70-82.
242. Life Science web textbook. Oxidation-reduction reactions and respiration chain. The University of Tokyo (ed). <http://csls-text.c.u-tokyo.ac.jp> (2010)
243. Baruteau J, Sachs P, Brouè P, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. J Inherit Metab Dis 2014; 37: 137-139.
244. Wilson FH, Hariri A, Farhi A, et al. A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. Science 2004; 306: 1190–1194.
245. DiMauro S. Mitochondrial diseases. Biochim Biophys Acta 2004; 1658: 80-88.
246. Leonard JV, Schapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders II: neurodegenerative disorders and nuclear gene defects. Lancet 2000; 355: 389–394.
247. Leonard JV, Schapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. Lancet 2000; 355: 299–304.
248. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. N Engl J Med 2003; 348: 2656–68.
249. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. BMC Pediatr 2003; 3: 13.
250. Sills J. Perinatal asphyxia. In: Gomella TL (ed). Lange Neonatology (6th ed) New York: Mc-Graw Hill; 2009: 624-636.
251. Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş, Korkmaz A. Hiperbilirubinemi. İçinde: Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş, Korkmaz A (eds.). Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları. 2. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri 2009:104-110.

252. Christou H, et al. Extracellular acidosis induces heme oxygenase-1 expression in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 2647-2652.
253. Franklin E, Browne S, Hayes J, et al. Activation of biliverdin-IX $\alpha$  reductase by inorganic phosphate and related anions. *Biochem J* 2007; 405: 61–67.
254. Franklin E, Mantle T, Dunne A. Activation of human biliverdin-IX $\alpha$  reductase by urea: generation of kinetically distinct forms during the unfolding pathway. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1834: 2573-2578.
255. Erichsen TJ, Ehmer U, Kalthoff S, et al. Genetic variability of aryl hydrocarbon receptor (AhR)-mediated regulation of the human UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 gene. *Toxicol App Pharmacol* 2008; 230: 252–260.
256. Heurtaux T, Benani A, Moulin D, Muller N, Netter P, Minn A. Induction of UGT1A6 isoform by inflammatory conditions in rat astrocytes. *Neuropharmacology* 2006; 50: 317-328.
257. Braun L, Coffey MJ, Puskas F, et al. Molecular basis of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase induction in spontaneously diabetic rats, acetone-treated rats and starved rats. *Biochem J* 1998; 336: 587-592.
258. Gabilan JC. Pharmacologic treatment of neonatal jaundice. A new approach. *Arch Pediatr* 1998; 5: 1274-1278.
259. Jia B, Yu ZJ, Duan ZF, et al. Hyperammonaemia induces hepatic injury with alteration of gene expression profiles. *Liver Int* 2014; 34: 748–758.
260. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut* 2006; 55: 98-104.
261. Nies AT, Keppler D. The apical conjugate efflux pump ABCC2 (MRP2). *Pflugers Arch* 2007; 453: 643–659.
262. Jedlitschky G, Leier I, Buchholz U, Hummel-Eisenbeiss J, Burchell B, Keppler D. ATP-dependent transport of bilirubin glucuronides by the multidrug

resistance protein MRP1 and its hepatocyte canalicular isoform MRP2. *Biochem J* 1997; 327: 305–310.

263. Wang Q, et al. Ammonia-induced energy disorders interfere with bilirubin metabolism in hepatocytes. *Arch Biochem Biophys* 2014; 555-556: 16-22.
264. Stevenson DK, Dennery PA, Hintz SR. Understanding newborn jaundice. *J Perinatol* 2001; 21: 21-24.
265. Dennery PA. Evaluating the beneficial and detrimental effects of bile pigments in early and later life. *Front Pharmacol* 2012; 3: p.115.
266. Liao SL. The role of bilirubin and phototherapy in the oxidative/antioxidant balance. *Pediatrics and Neonatology* 2015.
267. Garbagnati E. Could hypobilirubinemia be bad? *Pediatrics* 1990; 85: 379-380.
268. Dennery PA, Weng YH, Stevenson DK, Yang G. The biology of bilirubin production. *J Perinatol* 2001; 21: 17-20.