



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN SARILIĞINDA *UGT1A128 VE *UGT1A1**60
POLİMORFİZMLERİNİN SIKLIĞININ VE ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Oğuz BAKIRCI

ANKARA- 2024



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN SARILIĞINDA *UGT1A128 VE *UGT1A1**60
POLİMORFİZMLERİNİN SIKLIĞININ VE ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Oğuz BAKIRCI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özden TURAN

Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylandı (Proje no: KA21/445) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklendi.

ANKARA- 2024

TEŞEKKÜR

Bize her zaman sevgi ve hoşgörüyle yaklaşan, bilgi ve deneyimleriyle bizleri aydınlatan, asistanlık sürecimde bana her konuda destek olup yol gösteren ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam, Başkent Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra BASKIN'a,

Tezimin hazırlanmasında bilimsel katkı ve yardımlarını esirgemeyen, büyük bir özveri ile değerli zamanını ayırıp bana destek olan, çalışkanlığı ve azmiyle örnek bir hekim olan, asistanı olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim tez danışmanım, çok kıymetli hocam Doç. Dr. Özden TURAN'a,

Bilgisi ve deneyimleri ile yol gösteren, çok saygı duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Nur ECEVİT'e, Prof. Dr. Deniz ANUK İNCE'ye,

Tezimin hazırlanmasındaki katkı ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Zerrin ÇELİK'e, Prof. Dr. Zeynel GÖKMEN'e, Doç. Dr. Bilin ÇETİNKAYA'ya, Doç. Dr. Birgin TÖRER'e, Uzm. Biyolog Mert POLAT'a, Dr. Öğr. Üyesi Gözde KUBAT'a ,

Uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve eğitimimde büyük katkıları olan tüm değerli hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Şimdiye kadar sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan çok kıymetli anneme, babama, kardeşlerim Ozan'a, Yusuf'a ve sevgili eşim Dr. Duygu GÜNDÜZ BAKIRCI'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Oğuz BAKIRCI

ÖZET

Yenidoğan sarılığı, term ve preterm yenidoğanlarda sık görülen bir sorundur. Bilirubin metabolizmasında anahtar enzim olan üridin difosfat glukuronozil transferaz (UGT) üretiminde etkili *UGT1A1* geninde oluşabilecek polimorfizmler enzimin aktivitesini etkileyerek yenidoğan sarılığına neden olabilmektedir. Çalışmamızda, *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizmlerinin sıklığının ve yenidoğan sarılığına etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara, Adana ve Konya Hastaneleri'nde gebelik haftası ≥ 37 hafta doğan, fototerapi gerektiren indirekt hiperbilirubinemisi olan, hemolizi veya Rh uyuşmazlığı olmayan, doğumdan sonra ilk 14 gün içerisinde başvuran 72 yenidoğan alındı. Kontrol grubu olarak ≥ 37 hafta doğan, fototerapi almayan ve total bilirubin düzeyi <12 mg/dL olan 48 yenidoğan alındı. *UGT1A1* gen polimorfizmi için periferik kandan DNA izolasyonu yapıldıktan sonra çalışılacak bölgeye özgü primerler kullanılarak PCR yöntemiyle ilgili dizi çoğaltıldı.

Sarılık ve kontrol grupları arasında cinsiyet, gebelik haftası, doğum ağırlığı bakımından fark saptanmadı. Sarılık grubunda 72 yenidoğanın %55,6'sında *UGT1A1**28 polimorfizminin (TA)₆/(TA)₆ genotipi (yabanıl tip), %44,4'ünde (TA)₆/(TA)₇ genotipi (heterozigot varyant) saptandı. Kontrol grubunda ise, 48 yenidoğanın %43,8'inde (TA)₆/(TA)₆ genotipi, %56,3'ünde (TA)₆/(TA)₇ genotipi saptandı. (TA)₇/(TA)₇ genotipi (homozigot varyant) ise, hiçbir yenidoğanda saptanmadı. Sarılık ve kontrol grupları arasında *UGT1A1**28 polimorfizm sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak sarılık grubunda direkt Coombs negatif ABO uyuşmazlığı olan yenidoğanlarda ABO uyuşmazlığı olmayan yenidoğanlara göre *UGT1A1**28 polimorfizmi daha sık bulundu ($p=0,029$). Sarılık grubunda 72 yenidoğanın %36,1'inde *UGT1A1**60 polimorfizminin T/T genotipi (yabanıl tip), %51,4'ünde T/G genotipi (heterozigot varyant), %12,5'inde G/G genotipi (homozigot varyant) saptandı. Kontrol grubundaki 48 yenidoğanın %14,6'sında T/T genotipi, %66,6'sında T/G genotipi, %18,8'inde G/G genotipi saptandı. *UGT1A1**60 polimorfizm sıklığı kontrol grubunda sarılık grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,010$). *UGT1A1**60 polimorfizminin G allelinin olması sarılık riskini 1.7 kat azalttığı bulundu (OR=1.759, 95%CI 1,043–2,967, $p=0,034$). Sarılık grubunda

*UGT1A1*28* polimorfizminin, pik total bilirubin düzeylerini etkilemediği saptandı. Ancak *UGT1A1*60* polimorfizminin G/T ve G/G genotipinde olan yenidoğanların ortalama pik total bilirubin düzeyleri T/T genotipinde olan yenidoğanlara göre daha düşük saptandı (p=0,040).

Sonuç olarak çalışmamız, Türk popülasyonunda sarılıklı yenidoğanlarda ilk kez çalışılan *UGT1A1*60* polimorfizminin kontrol grubunda daha sık olması ve bu polimorfizmi olan sarılıklı yenidoğanların pik total bilirubin düzeylerinin daha düşük olması *UGT1A1*60* polimorfizminin sarılıktan koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, sonuçlarımız *UGT1A1*28* polimorfizminin yenidoğan sarılığı için tek başına risk faktörü olmadığını ancak direkt Coombs negatif ABO uyumsuzluğu varlığında sarılık riskini artırabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *UGT1A1*28*, *UGT1A1*60*, polimorfizm, yenidoğan sarılığı

ABSTRACT

Neonatal jaundice is a common issue in both term and preterm neonates. Polymorphisms in the *UGT1A1* gene, which plays a crucial role in producing uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT), a key enzyme in bilirubin metabolism, can lead to neonatal jaundice by impacting enzyme activity. In our study, we aimed to assess the prevalence of *UGT1A1**28 and *UGT1A1**60 polymorphisms and their influence on neonatal jaundice.

In our study, we included 72 neonates born at ≥ 37 weeks of gestational age who had indirect hyperbilirubinemia requiring phototherapy, did not exhibit hemolysis or Rh incompatibility, and were presented within the first 14 days after birth at Başkent University Faculty of Medicine Ankara, Adana, and Konya Hospitals. As a control group, we included 48 newborns born at ≥ 37 weeks, who did not receive phototherapy and had a total bilirubin level < 12 mg/dL. For the *UGT1A1* gene polymorphism analysis, DNA was isolated from peripheral blood, and the relevant sequence was amplified by PCR using primers specific to the region under study.

There was no difference between the jaundice and control groups in terms of gender, gestational week, and birth weight. In the jaundice group, 55.6% of the 72 neonates had the (TA)₆/(TA)₆ genotype (wild type), and 44.4% had the (TA)₆/(TA)₇ genotype (heterozygous variant) of the *UGT1A1**28 polymorphism. In the control group, 43.8% of the 48 neonates had the (TA)₆/(TA)₆ genotype, and 56.3% had the (TA)₆/(TA)₇ genotype. The (TA)₇/(TA)₇ genotype (homozygous variant) was not detected in any neonate. There was no significant difference in the frequency of the *UGT1A1**28 polymorphism between the jaundice and control groups. However, in the jaundice group, *UGT1A1**28 polymorphism was found more frequently in neonates with direct Coombs negative ABO incompatibility compared to neonates without ABO incompatibility ($p=0.029$). In the jaundice group, 36.1% of the 72 neonates had the T/T genotype (wild type), 51.4% had the T/G genotype (heterozygous variant), and 12.5% had the G/G genotype (homozygous variant) of the *UGT1A1**60 polymorphism. Among the 48 neonates in the control group, 14.6% had the T/T genotype, 66.6% had the T/G genotype, and 18.8% had the G/G genotype. The frequency of the *UGT1A1**60 polymorphism was significantly higher in the control group than in the jaundice group ($p=0.010$). The G allele of the *UGT1A1**60

polymorphism was found to reduce the risk of jaundice by 1.7-fold (OR=1.759, 95% CI 1.043-2.967, p=0.034). In the jaundice group, the *UGT1A1**28 polymorphism did not affect peak total bilirubin levels. However, the mean peak total bilirubin levels of neonates with the G/T and G/G genotypes of the *UGT1A1**60 polymorphism were lower than those of neonates with the T/T genotype (p=0.040).

In conclusion, our study, which is the first to investigate *UGT1A1**60 polymorphism in jaundiced neonates within the Turkish population, found that this polymorphism was more prevalent in the control group. Additionally, peak total bilirubin levels were lower in jaundiced neonates with this polymorphism, suggesting that the *UGT1A1**60 polymorphism may have a protective effect against jaundice. Furthermore, our results indicate that the *UGT1A1**28 polymorphism alone is not a risk factor for neonatal jaundice; however, it may increase the risk of jaundice in the presence of direct Coombs-negative ABO incompatibility.

Keywords: *UGT1A1**28, *UGT1A1**60, polymorphism, neonatal jaundice

İÇİNDEKİLER

sayfa

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iv
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bilirubin Metabolizması	3
2.1.1. Bilirubin sentezlenmesi.....	3
2.1.2. Bilirubin taşınması.....	4
2.1.3. Bilirubin karaciğere alınması	4
2.1.4. Bilirubin konjugasyonu.....	5
2.1.5. Bilirubin atılımı ve intestinal geri emilimi.....	5
2.2. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi	6
2.2.1. Genetik, ırk ve ailesel faktörler.....	6
2.2.2. Maternal ve obstetrik faktörler.....	6
2.2.3. Bebeğe ait faktörler.....	7
2.3. Yenidoğan Sarılığının Etiyolojisi	7
2.3.1. Fizyolojik sarılık.....	7
2.3.1.1. Anne sütü sarılığı.....	9
2.3.2. Patolojik sarılık ve nedenleri.....	10

2.3.2.1. Rh uyumsuzluğu.....	10
2.3.2.2. ABO uyumsuzluğu.....	11
2.3.2.3. Subgrup uyumsuzluğu.....	11
2.3.2.4. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği.....	11
2.3.2.5. Eritrosit membran defektleri.....	12
2.3.2.6. Polisitemi.....	12
2.3.2.7. Konjenital hipotiroidi.....	12
2.3.2.8. Enfeksiyonlar.....	13
2.3.2.9. <i>UGT1A1</i> gen polimorfizmleri	13
2.4. Yenidoğan Sarılığının Komplikasyonları.....	15
2.5. Yenidoğan Sarılığının Tedavisi.....	16
2.5.1. Fototerapi.....	16
2.5.2. Kan değişimi.....	18
2.5.3. Farmakolojik tedavi.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1. Çalışma Planı.....	20
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	21
3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	21
3.1.3. Kan örneklerinin alınması.....	21
3.2. DNA Analizi.....	21
3.3. Allel Frekansının Hesaplanması.....	30
3.4. İstatistiksel Yöntemler.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIşMA.....	44

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....56

7. KAYNAKLAR.....58

EKLER

EK-1: Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu izin belgesi

EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

EK-3: Çalışma Veri Formu

KISALTMALAR LİSTESİ

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ABE	Akut bilirubin ensefalopatisi
ABO (+)	ABO uyumsuzluğunun olması
ABO (-)	ABO uyumsuzluğunun olmaması
ATP	Adenozin trifosfat
CNS	Crigler-Najjar sendromu
DNA	Deoksi ribonükleik asit
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
G6PD	Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
İVİG	İntravenöz immünglobulin
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
µL	Mikrolitre
OATP	Organik anyon taşıyıcı proteini
OR	Olasılık oranları
PBREM	Fenobarbital duyarlı arttırıcı modül
RPM	Dakikadaki devir sayısı
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
SPSS	Statistical Programme for Social Sciences
TA	Timin-Adenin
UGT	Üridin difosfat glukuronozil transferaz
UGT1A1	Üridin difosfat glukuronozil transferaz A1 izoformu
YDYBÜ	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. <i>UGT1A1</i> *60 ve <i>UGT1A1</i> *28 bölgeleri için primer dizileri, PZR ampikon uzunluğu ve TM dereceleri	23
Tablo 2. <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizm için kullanılan PZR reaksiyonu içeriği.....	24
Tablo 3. <i>UGT1A1</i> *28 polimorfizm için kullanılan PZR reaksiyonu içeriği.....	24
Tablo 4. BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit Protokolü	27
Tablo 5. Sarılık ve kontrol gruplarının demografik verileri	31
Tablo 6. <i>UGT1A1</i> *28 ve <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizmleri açısından sarılık ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	33
Tablo 7. <i>UGT1A1</i> *28 polimorfizm genotiplerinin sarılık ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması	34
Tablo 8. <i>UGT1A1</i> *28 polimorfizm genotiplerinin sarılık ve kontrol grupları arasında ABO (+) ve (-) olmasına göre karşılaştırılması.....	34
Tablo 9. <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizm genotiplerinin sarılık ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması	36
Tablo 10. <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizm genotiplerinin sarılık ve kontrol grupları arasında ABO (+) ve (-) olmasına göre karşılaştırılması.....	36
Tablo 11. <i>UGT1A1</i> *28 ve <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizmlerinin birlikteliğinin sarılık ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması	37
Tablo 12. <i>UGT1A1</i> *28 ve <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizmlerinin illere göre dağılımı	38
Tablo 13. <i>UGT1A1</i> *28 ve <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizm birlikteliğinin illere göre dağılımı.....	38
Tablo 14. <i>UGT1A1</i> *28 ve <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizmlerinin genotiplerinde pik total bilirubin düzeylerinin illere göre dağılımı	39
Tablo 15. ABO (-), ABO (+) ve tüm sarılık grubunda <i>UGT1A1</i> *28 polimorfizm genotipine göre ortalama pik total bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması	40
Tablo 16. ABO (-), ABO (+) ve tüm sarılık grubunda <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizm genotipine göre ortalama pik total bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması	40
Tablo 17. ABO (-), ABO (+) ve tüm sarılık grubunda <i>UGT1A1</i> *28 ve <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizmleri birlikte değerlendirildiğinde ortalama pik total bilirubin düzeyleri	41
Tablo 18. Sarılık ve kontrol grubunda <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizmi açısından pik total bilirubin düzeylerinin genotiplere göre karşılaştırılması	42
Tablo 19. Sarılık ve kontrol grubunda <i>UGT1A1</i> *28 ve <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizmi olan ile yabancı tipe sahip yenidoğanların ortalama pik total bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo 20. <i>UGT1A1</i> *28 ve <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizmleri birlikte değerlendirildiğinde ortalama pik total bilirubin düzeyleri	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Bilirubin vücuttaki metabolizması	3
Şekil 2. Klinik olarak sarılığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılan Kramer skalası	8
Şekil 3. UGT1A1 geninin polimorfizm yerlerinin şematik gösterimi.....	13
Şekil 4. Gebelik yaşı ≥ 35 hafta bebeklerde fototerapi sınırları	17
Şekil 5. Risk faktörleri olan yenidoğanlarda AAP'ın güncel fototerapi sınırları	17
Şekil 6. Risk faktörleri olmayan yenidoğanlarda AAP'ın güncel fototerapi sınırları	17
Şekil 7. Gebelik yaşı ≥ 35 hafta bebeklerde kan değişimi sınırları.	18
Şekil 8. Risk faktörleri olan yenidoğanlarda AAP'ın güncel kan değişimi sınırları	19
Şekil 9. Risk faktörleri olmayan yenidoğanlarda AAP'ın güncel kan değişimi sınırları	19
Şekil 10. <i>UGT1A1</i> *28 ve <i>UGT1A1</i> *60 polimorfizmleri için PZR ile elde edilen ampliconlara ait agaroz jel elektroforezi görüntüsü.....	26
Şekil 11. <i>UGT1A1</i> *28 (TA)6/(TA)6 genotipinin elektroferogram görüntüsü	28
Şekil 12. <i>UGT1A1</i> *28 (TA)6/(TA)7 genotipinin elektroferogram görüntüsü	29
Şekil 13. <i>UGT1A1</i> *60 T/T genotipinin elektroferogram görüntüsü.....	29
Şekil 14. <i>UGT1A1</i> *60 T/G genotipinin elektroferogram görüntüsü	29
Şekil 15. <i>UGT1A1</i> *60 G/G genotipinin elektroferogram görüntüsü.....	30

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık, kandaki bilirubin düzeyinin yükselmesine bağlı olarak deri ve skleraların sarı renkte görülmesidir. Kandaki total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'yi aştığında sarılık gözle görülebilecek duruma gelir (1). Bilirubinin üretimi, taşınması, karaciğer hücresi içerisine alımı, konjugasyonu, atılımı ve bağırsaklardan geri emilimine bağlı olarak bilirubin düzeyleri değişiklik gösterebilir. Kan grubu uyumsuzlukları, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, polisitemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, idrar yolu enfeksiyonu, sepsis, beslenme bozukluğu gibi birçok neden yenidoğanda indirekt bilirubin artışı ile tedavi gerektiren sarılığa neden olabilir.

Doğumdan sonraki ilk 1 hafta içerisinde term yenidoğanların yaklaşık %60'ında, preterm yenidoğanların yaklaşık %80'inde sarılık görülebilir ve bu sarılık çoğunlukla iyi seyirli ve geçicidir (2). Ancak, bazı yenidoğanlarda erken tanı konulup tedavi edilmezse serum total bilirubin düzeyleri tehlikeli sınırlara ulaşarak işitsel ve bilişsel bozukluklarla beraber geri dönüşümü mümkün olmayan beyin hasarı ile kernikterus gelişimine yol açabilir (3). Erken neonatal dönemde yenidoğan sarılığı nedeniyle ölüm oranı 100.000'de 1309, geç neonatal dönemde ise 100.000'de 187 olarak bildirilmiştir (4). Her yıl dünyada yaklaşık 1,1 milyon bebekte ciddi hiperbilirubinemi görüldüğü tahmin edilmektedir (5). Kernikterus spektrum bozukluğunun ise, yılda 130.000'den fazla bebeği etkilediği düşünülmektedir (6).

Çevresel ve genetik birçok risk faktörü araştırılmasına rağmen, yenidoğan sarılıklarında halen aydınlatılamayan pek çok nokta bulunmaktadır. Yenidoğan sarılığının daha sık görüldüğü Asya ırkından olmak, etnik ve ailesel faktörler, kardeşlerinde sarılık öyküsü olması gibi durumlar göz önüne alındığında sarılık gelişiminde genetik faktörlerin önemli ölçüde rol oynadığı görülmektedir (2).

Bilirubin metabolizmasında anahtar enzim olan üridin difosfat glukuronozil transferaz (UGT) üretiminde etkili *UGT1A1* geninde oluşabilecek polimorfizmler enzimin aktivitesini azaltarak yenidoğan sarılığına neden olabilmektedir (7). Gilbert sendromunun başlıca nedenlerinden biri olarak tanımlanan ve *UGT1A1* geninin TATA kutusu dizisine 1 TA'nın eklenmesiyle oluşan *UGT1A1*28* polimorfizmi Kafkas popülasyonunda nispeten sık görülmektedir (%11-16). *UGT1A1* geninde, TATA kutusu dizisinde ek TA tekrarının

varlığı, yani A(TA)6TAA yerine A(TA)7TAA'nın oluşması genin ifadesinde azalmaya neden olabilmektedir. A(TA)7TAA homozigot olması durumunda ise, genin aktivitesi yaklaşık %60-80 düzeylerine düşmektedir. Tek bir nükleotid değişiminden (timinden guanine, c.-3279T>G) kaynaklanan polimorfizm, *UGT1A1**60 polimorfizmi olarak adlandırılmaktadır. Bu polimorfizmin varlığı ise, transkripsiyonel aktivitenin yaklaşık %60 düşmesi ile ilişkilendirilmektedir (8).

Literatürde *UGT1A1* gen polimorfizmlerinin yenidoğan sarılığına etkisini araştıran pek çok çalışma bulunurken, ülkemizde yapılan çalışma sayısı ise azdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada *UGT1A1**6 polimorfizminin (G71R) yenidoğan sarılığı için risk faktörü olduğu bildirilirken, diğer iki çalışmada bu ilişki gösterilememiştir (9-11). Yine ülkemizden *UGT1A1**28 polimorfizmi ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu polimorfizmin yenidoğan sarılığıyla ilişkili olduğu bulunurken bazı çalışmalarda bu ilişki bulunamamıştır (12-15).

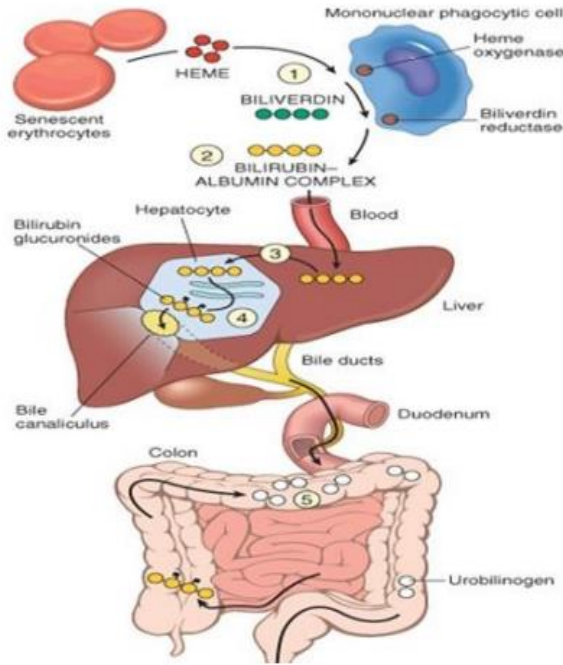
Güncel çalışmalarda *UGT1A1**60 polimorfizminin tek başına veya *UGT1A1* geninin farklı polimorfizmleriyle birlikteliğinin yenidoğan sarılığına etkisi araştırılmaktadır (16–19). Ancak, şimdiye kadar ülkemizde yenidoğan sarılığıyla *UGT1A1**60 polimorfizminin ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizmlerinin sıklığı ile nedeni bilinmeyen yenidoğan sarılığına etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bilirubin Metabolizması

Bilirubin vücuttaki temel aşamaları; bilirubin sentezlenmesi, taşınması, karaciğere alınması, konjugasyonu sonrasında atılımı ve intestinal geri emiliminden oluşur (Şekil 1). Bu aşamalarda gelişen problemler kan bilirubin seviyesinin artmasına ve sarılığın oluşmasına neden olabilir.



Şekil 1. Bilirubin vücuttaki metabolizması (20)

2.1.1. Bilirubin sentezlenmesi

Yenidoğanlarda sarılık oluşumundaki etkenlerden birisi bilirubin üretiminin yaklaşık 8.5 mg/kg/gün olup yetişkinlere göre 2 kat daha fazla olmasıdır (21). Bilirubin yaklaşık %75-80'i eritrositlerin, retikuloendotelial sistemde yani karaciğer, dalak ve kemik iliğinde parçalanması sonucu ortaya çıkan hemoglobinin yıkım ürünü olan hem kısmından sentezlenir. Geriye kalan kısmı ise sitokrom, myoglobin, peroksidaz, katalaz gibi hemoproteinlerin yıkımı ile oluşur. Bilirubin oluşmasındaki ilk basamak hem'in, hem oksijenaz ile biliverdine dönüşmesidir. Bu basamak aynı zamanda bilirubin

sentezlenmesinin hız kısıtlayıcı basamağıdır. Oluşan biliverdin ise, biliverdin redüktaz ile suda çözülme-yen bilirubine (indirekt bilirubin) dönüşür. İndirekt bilirubin, zayıf asidik olması ve suda çözülememesi nedeniyle, safraya atılmadan önce konjuge hale gelmelidir. İndirekt bilirubin, hidrofobik ve lipofilik özelliği nedeniyle kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir ve bilirubinin zararlı etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir (22,23).

2.1.2. Bilirubinin taşınması

Bilirubin suda iyi çözünmediğinden plazmada taşınabilmesi için albümin başta olmak üzere taşıyıcı proteine ihtiyaç duyar. Albümine bağlı bilirubin normal şartlarda kan beyin bariyerini geçemez ve beyinde zararlı bir etki oluşturmaz. Serbest indirekt bilirubin ise, kan beyin bariyerini geçebilir ve sinir sisteminde hasar oluşturabilir. Albüminin bilirubine yüksek afinitesi nedeniyle, ciddi hiperbilirubinemisi olan bebeklerde bile dolaşımda serbest bilirubin seviyeleri çok az miktarda bulunur. Ancak albüminin bilirubini taşıma kapasitesi aşıldığında, serbest bilirubin düzeyleri artarak beyine geçer ve hasara neden olabilir (24). Ortamda bilirubin ile bağlanmak için albümin ile yarışan maddelerin bulunması bağlanma miktarını azaltır. Albümin ile bağlanmayı etkileyen; asidoz, hipoksi, penisilinler, sefalosporinler, analjezikler, antiinflamatuvarlar, diüretikler (furosemid), heparin gibi bazı ilaçlar serbest bilirubini arttırarak bilirubinin beyine geçişini de arttırırlar (25).

2.1.3. Bilirubinin karaciğere alınması

İndirekt bilirubin, suda eriyen ve vücuttan uzaklaştırılabilen form olan konjuge bilirubine karaciğerde dönüştürülür. Karaciğer hücrelerine girmeden önce, dolaşımdaki bilirubinin albüminden ayrılması gerekir. Bilirubin karaciğere kolaylaştırılmış veya pasif difüzyonla organik anyon taşıyıcı proteinler (OATP) ile alınır. Hepatosite girdikten sonra bilirubin Y proteini (ligandin) veya Z proteini olmak üzere iki ana hücre içi taşıma proteinine bağlanabilir. Bilirubin düz endoplazmik retikuluma bu proteinlerle taşınır. Bu görev büyük ölçüde Y proteinine aittir. Yenidoğanların Y proteininin yetişkinlere göre eksik olması, bilirubini hepatositler içinde tutma kabiliyetini azaltır. Bunun sonucunda bilirubinin dolaşıma yeniden girmesiyle sarılığa yol açabilir. Y proteini miktarı yaklaşık olarak yaşamın 2. haftasında yetişkin düzeylerine ulaşır. Fenobarbital gibi bazı farmakolojik ajanlar Y proteini miktarını arttırarak, mikrozomal enzimlerin indüklenmesiyle sarılığın azalmasına katkı sağlayabilir (22,26).

2.1.4. Bilirubinün konjugasyonu

İndirekt bilirubin karaciğer hücresine alındıktan sonra safraya salınması ve vücuttan atılması için suda çözünür olan konjuge bilirubin formuna dönüşmesi gerekir. İndirekt bilirubin hepatositlerin endoplazmik retikulumunda bulunan UGT tarafından katalize edilen bir reaksiyonla glukuronik aside bağlanıp konjuge edilerek suda eriyebilen bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronide dönüşür (Şekil 1). Yenidoğanlarda UGT aktivitesi çok düşüktür. Fetüste gebeliğin 16-32. haftalarında normalin %0,1'i olup, term bebekte yetişkin düzeylerinin %1'ine yükselir. Doğumdan sonra 4-8. haftalarda ise yetişkin seviyelerine çıkar (27). *UGT1A1* geni tarafından kodlanan UGT enzimi hepatositlerde yapılır. *UGT1A1* geninde oluşan mutasyonlar UGT enzim fonksiyonunu etkileyerek bilirubin konjugasyonunda sorunlara neden olabilir.

2.1.5. Bilirubinün atılımı ve intestinal geri emilimi

Konjuge bilirubinün, hepatositler arasındaki kanaliküler kasılma ve mikrovillöz hareketler yoluyla hepatosit hücre zarından taşınmasıyla intrahepatik safra akışı sağlanır (28). Büyük çoğunluğu ilaç direnci ilişkili protein 2 (MRP2) aracılığı ile kanaliküler membrandan safra içine alınan konjuge bilirubinün, safra kanalına ekskresyonu aktif transport ile sağlanmaktadır. Çünkü safra kanalındaki bilirubin konsantrasyonu, hepatosit içindekinin 100 katına kadar ulaşabildiğinden, ekskresyon aktif transport ile büyük bir konsantrasyon farkına karşı yapılır. Safra sıvısı ile bağırsağa günde yaklaşık 300 mg kadar atılan bilirubinün %85'i glukuronidlenmiştir. Bağırsağa ulaşan bu konjuge bilirubin bağırsaktan emilemez. Terminal ileumda ve kalın bağırsakta başlangıçta yenidoğanlarda mukozal bir enzim olan sonrasında ise bağırsak flora bakterileri tarafından oluşturulan β -glukuronidaz etkisiyle glukuronattan ayrılır ve kolayca geri emilebilen indirekt bilirubin haline çevrilir (29,30). Oluşan indirekt bilirubin pasif mekanizma ile bağırsaktan geri emilerek portal dolaşım ile tekrar karaciğere gelir. Bu olay enterohepatik dolaşım olarak adlandırılır. Distal barsak kesimlerine gelen direkt bilirubin ise, buradaki bakteriler tarafından bazı reaksiyonlarla ürobilinoidlere (ürobin, ürobilinojen, sterkobilinojen, sterkobilin) dönüştürülür. Ürobilinojenin bir kısmı flora bakterileri tarafından sterkobilinojene dönüştürülerek dışkı ile atılır. Çok az bir kısmı da kolondan geri emilerek genel dolaşıma geçer ve idrarla vücuttan uzaklaştırılır. Yenidoğanlarda yaşamın ilk günlerinde bağırsak mikrobiyotası tam olarak gelişmediğinden ürobilinoidler oluşumu

yeterli düzeyde değildir. Bu nedenle bilirubinun atılımı gecikmekte, enterohepatik geri emilimi artmakta ve yenidoğan sarılığı için bir risk oluşmaktadır (22,31).

2.2. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

Yenidoğanların çoğunluğunda yaşamın ilk haftasında total bilirubin düzeyindeki artışa bağlı fizyolojik sarılık görülebilmektedir. Hiperbilirubineminin şiddeti ve süresi bebeğin doğum ağırlığı, gestasyon yaşı, beslenme durumu ve şekli, genetik yapısı, ırk ve coğrafi bölgesi ile annenin hastalıklarına ve kullandığı ilaçlara göre belirgin farklılıklar gösterebilmektedir (32–34).

2.2.1. Genetik, ırk ve ailesel faktörler

Yenidoğan sarılığının şiddetinde ırk, genetik ve ailesel faktörler önemli rol oynamaktadır. Asyalılar ve Amerikan Kızılderililerinde sarılığın insidansı ve şiddetinin, Kafkas ve siyahi popülasyonlara göre çok daha fazla olması hem çevresel hem de genetik faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir (35,36) .

Günümüzde yenidoğan sarılığında genetik faktörlerin rolü giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bilirubinün konjugasyonunda yer alan anahtar enzimi kodlayan *UGT1A1* genindeki etnik varyasyonun, Asya'da sarılık riskinin yüksek olmasında önemli etken olduğu bildirilmiştir (37,38). Yine UGT enziminin üretiminin etkilenmesiyle Gilbert sendromu ve Crigler-Najjar sendromu gelişebilir ve yenidoğanda ciddi sarılık oluşturabilir (39). Diğer bir genetik faktör olan G6PD eksikliği dünyada en sık rastlanan eritrosit enzim eksikliğidir. İnsidansı Akdeniz ülkelerinde, Afrika'da ve Çin'de daha yüksek olmakla birlikte bütün ırklarda ve etnik gruplarda tanımlanmıştır. G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda sarılık gelişme olasılığı G6PD eksikliği olmayanlara göre daha yüksektir. Yirmi binden fazla hastayı içeren bir çalışmada, G6PD eksikliği olan bebeklerde, sarılık olasılığı yaklaşık 4 kat, fototerapi alma olasılığının ise 3 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (40–44). Diğer bir genetik neden olan bilirubinün hepatosit içine alınmasını sağlayan protein molekülü OATP'yi sentezleyen gende oluşan mutasyonlar ciddi hiperbilirubinemiye neden olabilmektedir (39).

2.2.2. Maternal ve obstetrik faktörler

Yenidoğan sarılığının maternal risk faktörleri içinde anne ve bebek arasında ABO ve Rh uyumsuzluğu, annede sepsis, diyabet, hipertansiyon, erken membran rüptürü olması, bebeğin sadece anne sütü ile beslenmesi ve laktasyonun yetersiz olması yer alır (44,45).

Diyabetik anne bebeklerinde fetal hipoksiye bağılı eritropoetin artışı polisitemiye ve bunun sonucunda sarılığa neden olabilir (46,47). Ayrıca, doğum esnasında indüksiyon amacıyla kullanılan oksitosin ve epidural anesteziiklerden bupivakain sarılık riskini artırabilir. Annenin fenobarbital kullanması ise, bebekteki bilirubin miktarını azaltabilir (48). Doğum şeklinin yenidoğan sarılığına etkisini araştıran bazı çalışmalarda sezaryen ile doğumun, bazı çalışmalarda ise normal vajinal doğumun sarılık riskini artırdığı bulunmuştur (49,50). Bir diğerk çalışmada ise, doğum şeklinin sarılıkta etkili olmadığı ileri sürülmüştür. Anne yaşının sarılığa etkisini araştıran çalışmalarda farklı görüşler ve sonuçlar olması nedeniyle tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Ancak, iki kesitsel çalışmada, anne yaşının <18 yaş ve >35 yaş olması risk faktörü olarak bildirilmiştir (51,52).

2.2.3. Bebeğe ait faktörler

Yenidoğan sarılığında en önemli risk faktörlerinden birisi gebelik haftasıdır. Preterm yenidoğanlarda bilirubin metabolizmasında rol oynayan enzimler yeterli düzeyde olmadığından erken doğum sarılık için önemli bir risk faktörüdür (53). Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, konjenital hipotiroidi, erkek cinsiyet sarılık için diğerk risk faktörleridir (54-56). Sefal hematoma, polisitemi, hemoliz, Rh ve ABO uyumsuzluğu eritrositlerin yıkımını artırarak hiperbilirubinemiye neden olurken, yetersiz beslenme, kilo kaybı ve dehidratasyon da enterohepatik dolaşımı artırarak hiperbilirubinemiye neden olmaktadır (57-59).

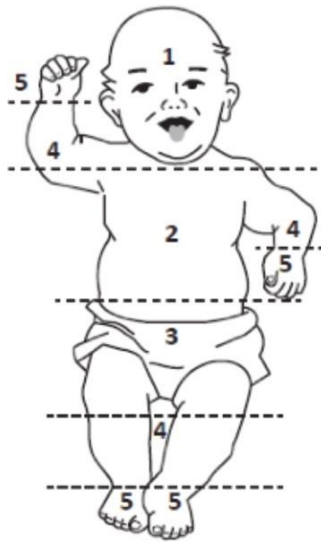
2.3. Yenidoğan Sarılığının Etiyolojisi

2.3.1. Fizyolojik sarılık

Yenidoğan bebeklerin birçoğunda yaşamın ilk günlerinde bilirubin düzeyleri yükselirken, 2/3'ünde sarılık gözle görülebilecek düzeylere ulaşır. Bu geçici ve olağan bilirubin yüksekliği durumuna "fizyolojik sarılık" denilmektedir. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda yenidoğanların %95'inde total bilirubin düzeyinin 12,9 mg/dL'yi aşmadığı görülmüş ve bu değer fizyolojik sarılık sınırı olarak kabul edilmiştir. Ancak, günümüzde fizyolojik sarılık denilebilmesi için kabul edilen kesin bir değer yoktur. Çünkü, her bebeğin gebelik haftası, doğum kilosu, postnatal yaşı ve risk faktörleri farklı olduğundan fizyolojik sarılık sınırını belirlemek zordur (54,60). Bu nedenle her yenidoğan sarılık için risk faktörleri dikkate alınarak bilirubin nomogramına göre değerlendirilmeli, risk bölgesi belirlenmeli, sarılığın fizyolojik veya patolojik düzeyde olup olmadığı saptanmalıdır.

Yenidoğanda fizyolojik sarılık genellikle 2. günde başlayıp 3-5. gün arasında zirve yaparak sonraki günlerde düşmeye başlar. Fizyolojik sarılık gelişmesinde etkili olan faktörler: polisitemi, eritrosit ömrünün kısa olması, konjugasyon yetersizliği, bilirubin metabolizmasında rol oynayan bağırsaktaki bakteriyel kolonizasyonun az olması ve enterohepatik dolaşımın artmış olmasıdır (31,61-63).

Sarılık genelde ilk olarak yüz bölgesinde ortaya çıkar. Bilirubin düzeyi arttıkça sarılık baştan ayağa doğru (sefalokaudal) yayılım gösterir. Kramer 1969 yılında sarılığın sefalokaudal yayılımı ve serum bilirubin düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösteren bir skala yayınlamıştır (Şekil 2). Bu skala sarılık düzeyi hakkında bilgi verebilir (64).



Vücut bölgesi	Seviye	Bilirubin düzeyi (mg/dL)
Kafa ve boyun	1	4-8
Üst gövde (göbeğin üstünde)	2	5-12
Alt gövde ve uyluklar (göbek altı)	3	8-16
Kollar ve alt bacaklar	4	11-18
Avuç içi ve ayak tabanı	5	>18

Şekil 2. Klinik olarak sarılığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılan Kramer skalası

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 2022 güncellenmiş sarılık rehberinde ağır hiperbilirubinemi gelişimi açısından aşağıdaki risk faktörleri bildirilmiştir (65):

- Gebelik haftasının düşük olması (40 haftadan düşük her hafta için risk artar)
- Doğumdan sonraki ilk 24 saatte sarılık gelişmesi
- Taburculuk öncesinde bakılan bilirubinin fototerapi sınırına yakın olması
- Hemoliz nedeniyle bilirubinin ilk 24 saat içinde, saatte >0,3 mg/dL veya daha sonra >0,2 mg/dL/saat hızlı artışı olması

-Taburcu olmadan fototerapi almış olmak

-Kardeşlerde fototerapi alma öyküsü

- Ailede G6PD eksikliği de dahil olmak üzere kalıtsal eritrosit membran bozukluklarının varlığı

-Yetersiz ve yalnızca anne sütüyle beslenme

-Sefal hematom

-Down sendromu

-Diyabetik anne bebeği

2.3.1.1. Anne sütü sarılığı

Yenidoğanda sarılık, sadece anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda formula ile beslenenlere göre daha sık görülür. Anne sütü sarılığı postnatal ilk iki haftada içerisinde başlayıp 8-12 hafta boyunca devam edebilir. Bebeğin kilo alımı yeterlidir ve genellikle emzirmeye ara verilmeden kendiliğinden düzelir. Sarılık nedeni olarak anne sütü sarılığı diyebilmek için diğer olası risk faktörlerinin dışlanması, patolojik düzeyde direkt bilirubin yüksekliği olmaması gerekir (66,67).

Anne sütü sarılığının kesin etyolojisi halen bilinmemekle birlikte ilişkili bazı faktörler bulunmuştur. Bu faktörler anne sütünde yer alan pregnan-3a, 20 β -diol, interlökin 1 β , β -glukuronidaz, epidermal büyüme faktörü ve alfa-fetoproteindir (68). Pregnan-3a, 20 β -diolün varlığının bilirubin konjugasyonunu inhibe ettiği ve bilirubin atılımını engellediği düşünülmektedir. İnterlökin 1 β ve epidermal büyüme faktörünün kolestatik etkisi olabileceği, β -glukuronidaz enziminin ise bilirubinün bağırsakta dekonjuge olmasına ve enterohepatik dolaşım ile yeniden emilimine yol açabileceği bildirilmektedir (66).

Doğumdan sonra özellikle ilk haftalarda emzirme sorunları nedeniyle yetersiz sıvı ve kalori alımı kilo kaybına neden olabilir. Yetersiz anne sütü alımı bilirubin atılımının yavaşlaması ile enterohepatik dolaşımın artması ve bilirubin düzeylerinin yükselmesine neden olabilir (69,70).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda anne sütü sarılığının gelişmesinde *UGT1A1* gen polimorfizmlerinin de etkili olduğu bildirilmiştir (12,71).

2.3.2. Patolojik sarılık ve nedenleri

Yenidoğanlarda patolojik sarılık düşündürülecek bulgular; klinik olarak sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması, total bilirubin artış hızının saatte 0,2 mg/dL'den fazla olması, total bilirubin artışının günde 5 mg/dL'den fazla olması, bilirubin nomogramına göre total bilirubin düzeyinin 95. persentilin üzerinde olması, direkt bilirubinün >2 mg/dL olması, direkt bilirubinün total bilirubinün %20'sinden fazla olması, klinik olarak sarılığın term bebeklerde iki haftadan, prematürelere üç haftadan uzun sürmesi, dışkıının renksiz ve idrarın koyu renkte olmasıdır (67,72,73). Ayrıca fototerapiye rağmen total bilirubin düzeyinin artması veya beklenilenden az düşmesi de patolojik sarılığı düşündürmelidir.

2.3.2.1. Rh uyuşmazlığı

Dd, Cc ve Ee olarak adlandırılan Rh antijenleri eritrosit membranında yer alır. Rh antijeni fetüslerde hidrops veya yenidoğanlarda şiddetli hiperbilirubinemiye yol açabilecek kadar çok immünojeniktir.

D antijeninin olması bireyin Rh (+), yokluğu ise Rh (-) olduğunu gösterir. Rh immünizasyonu için anne kan grubu Rh (-), bebek kan grubu Rh (+) olmalıdır (74). Rh (-) annenin 0,1 ml Rh (+) kan ile karşılaşmasıyla sensitizasyon başlar. Anne kanının fetal kan ile karşılaşması en sık doğumda olmak üzere abortus, küretaj veya fetomaternal transfüzyonla olabilir. Rh (+) eritrositlerin anneye ilk karşılaşması sonucu plasentayı geçemeyen ve fetus üzerinde herhangi bir zararlı etkiye neden olmayan Ig M yapısında antikorlar oluşur. İlk immun cevaptan sonra, Rh (+) eritrositlerle tekrar karşılaşıldığında plasentayı geçebilen Ig G yapısındaki antikorlar oluşur. Fetal dolaşıma geçen Ig G tipi antikorlar Rh (+) eritrositleri hemolize ederek hemolitik hastalığa neden olurlar. Hemolitik hastalığın derecesi eritrosit membranının antikora afinitesine, maternal antikor titresine, fetusun devam eden eritrosit yıkımını kompanse etme kapasitesine bağlıdır (75-77). Eritrositlerin parçalanmasıyla oluşan anemiye sekonder fazla miktarda eritrosit yapımı başlar. Kemik iliğindeki eritrosit yapımı, yıkımı karşılayamaz hale gelirse başta karaciğer ve dalakta ekstramedüller hematopoez başlar. Ekstramedüller hematopoezde eritrosit matürasyonu tamamlanmadığından periferik dolaşıma çekirdekli eritroid seri elemanları geçmeye başlar ve eritroblastozis fetalis oluşur. Eritroblastozis fetalisin en ağır formu olan hidrops fetalis gelişen olgularda anemi ile birlikte asit, yaygın ödem, plevral ve perikardiyal effüzyonlar olabilir ve intrauterin ölümle sonuçlanabilir. Bebeğin coombs testi pozitifdir, retikülosit sayısı ve bilirubin düzeyi artmıştır (78). Bu komplikasyonların

oluşmasını ve doğumda gelişen sensitizasyonu önlemek için Rh (+) bebeği olan tüm Rh (-) annelere doğumdan sonraki ilk 72 saat içerisinde 300 mikrogram insan anti-D globülin (RhIG) uygulanmalıdır. Antenatal kanamalara bağlı oluşabilecek sensitizasyonu ortadan kaldırmak için de Rh (-) annelere gebeliğin 28. haftasında indirekt Coombs testi negatifse RhIG uygulanmalıdır (67).

2.3.2.2. ABO uyumsuzluğu

ABO uyumsuzluğuna annenin kan grubunun O, bebeğin kan grubunun A veya B olması neden olur. Tüm gebeliklerin yaklaşık %15-20' sinde görülmesine karşın bu bebeklerin yaklaşık %4'ünde anlamlı bilirubin yüksekliği gelişir. Anti-A ve Anti-B antikoları genellikle plasentadan geçemeyen Ig M tipinde antikordlardır. Ancak, O kan grubu annelerin dolaşımında bir miktar plasentadan geçebilecek Ig G tipinde anti-A ve Anti-B antikoları bulunur. Bu antikolar ilk gebelikten itibaren görülebilir ve ABO uyumsuzluğuna neden olabilir. A ve B antijenlerinin antijenik özellikleri Rh antijenine göre daha düşük olması nedeniyle hemoliz oluşma ihtimali daha düşüktür. O-B uyumsuzluğu, O-A uyumsuzluğuna göre daha fazla sarılığa neden olmaktadır (73,79-81).

2.3.2.3. Subgrup uyumsuzluğu

Yenidoğanda hemolitik hastalıkların yaklaşık %3'ünün nedeni minör kan grubu antijenleridir. Bu antijenler daha az antijenik yapıda olup hemolitik hastalık oluşturma riski en fazla olanlar anti-c, anti-E, anti-K (Kell) antijenleridir. Subgrup uyumsuzluğu asemptomatik durumdan, ağır hemoliz ve ciddi sarılığa kadar değişen klinikle ortaya çıkabilmektedir (82).

2.3.2.4. Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği

En sık görülen ve X'e bağlı resesif geçen eritrosit enzim eksikliği G6PD eksikliğidir. Akdeniz Bölgesi, Orta Doğu, Hindistan, Çin ve Afrika'da daha sık görülmektedir (83). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, yenidoğan sarılığı olan bebeklerinin %3,8'inde G6PD eksikliği bulunmuştur (84). Yenidoğan döneminde G6PD eksikliği olanlarda oksidan strese, ilaca veya enfeksiyona maruz kalma sonucu hemoliz gelişebilir ve sarılık oluşabilir. Sarılık genellikle erken dönemde 24-72. saat arasında gelişir (85). Ayrıca, G6PD enzim eksikliği olan yenidoğanlarda bilirubinin konjugasyonunun da daha düşük olduğu bulunmuştur (86).

2.3.2.5. Eritrosit membran defektleri

Eritrosit membranı ve iskelet yapısındaki defektler dalak sinüzoidlerinde hücrelerin parçalanmasına, hemolize ve sarılığa neden olabilir (87). Yenidoğanlarda sarılığın nadir sebeplerinden olan eritrosit membran bozuklukları herediter sferositoz, eliptositoz, stomasitoz ve infantil piknositozdur. Yenidoğan döneminde eritrosit yapılarının normalde de farklılıklar gösterebilmesi bu hastalıklara erken dönemde tanı konulmasını zorlaştırır (88).

En yaygın görülen ve otozomal dominant geçiş gösteren eritrosit membran defekti herediter sferositozdur. Normal eritrositler bikonkav şeklindeyken, bu hastalıkta sferosit şeklindedir. Bu eritrositlerde ozmotik stres hemolize neden olabilir. Tanıda, periferik yaymada sferositlerin görülmesi ve ozmotik frajilite testi yardımcı olur (74,89). Bu hastaların yaklaşık yarısında yenidoğan döneminde sarılık öyküsü vardır ancak genellikle fizyolojik sarılık olarak görülmektedir (90). Yapılan bir çalışmada sarılığı olan bebeklerin %1,2'sinde herediter sferositoz saptanırken, ülkemizdeki çalışmada %0,1 olarak bulunmuştur (91,92).

2.3.2.6. Polisitemi

Polisitemi, venöz hematokrit düzeyinin %65'den fazla olmasıdır. İntrauterin eritropoezin artması, ikizden ikize transfüzyon ve geç kord klemplenmesi gibi nedenlerle eritrosit yükünün artışına bağlı olarak bilirubin artar (93). Polisiteminin genellikle sarılık henüz başlamadan tedavi edilmesi nedeniyle, polisiteminin sarılık gelişimindeki etkisinin net olarak belirlenmesi zordur. Diyabetik anne bebeklerinde de polisitemiye bağlı olarak sarılık gelişme riski daha fazladır (94,95).

2.3.2.7. Konjenital hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi, 1/3000-4000 canlı doğumda görülür (96). Bu bebeklerin yaklaşık %10'unda bilirubin artışı ve uzamış sarılık görülür. Sarılığın nedeninin UGT enzim aktivitesinin azalması, bilirubin metabolizmasındaki enzim eksiklikleri ve bilirubinin taşınmasındaki gecikme olduğu düşünülmektedir. Tiroid hormonu tedavisi ile sarılıkta düzelme olmaktadır (97-100).

2.3.2.8. Enfeksiyonlar

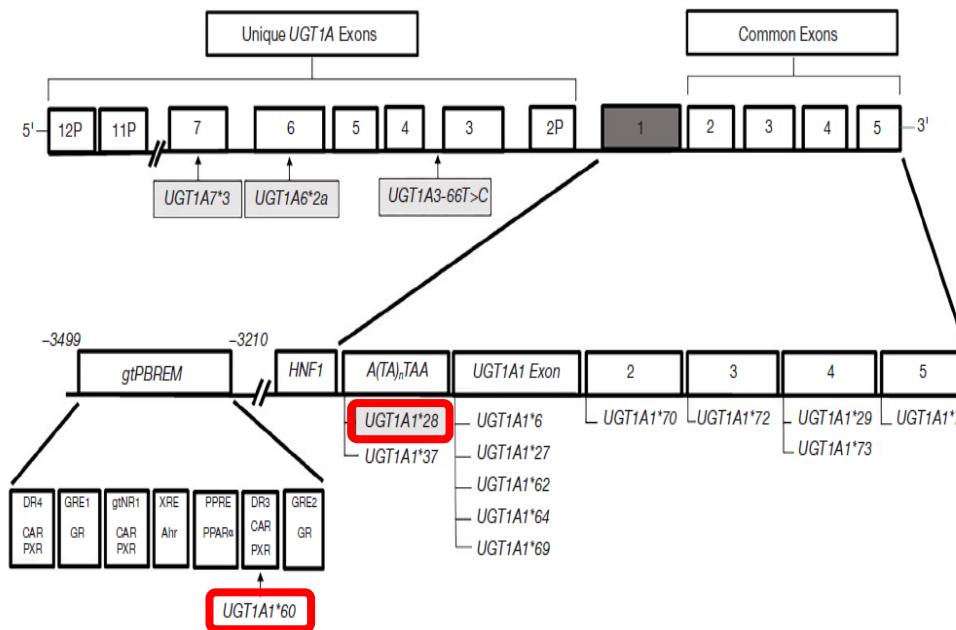
Yenidoğan sarılığında sıklıkla idrar yolu enfeksiyonları (İYE), sepsis, TORCH ve diğer enfeksiyonlar eşlik edebilir (101,102). Nedeni bilinmeyen sarılıklarda yapılan bir çalışmada İYE prevalansı %6,8 bulunmuştur (103). Sepsiste endotoksinlerin neden olduğu hemoliz indirekt hiperbilirubinemiye neden olabilir. Konjenital TORCH enfeksiyonlarında ise hem indirekt hem direkt bilirubin artışı görülebilir (103,104).

2.3.2.9. UGT1A1 gen polimorfizmleri

Bilirubinün glukuronik asitle konjugasyonu UDP glukronil transferaz enzimi ile yapılır. Bu enzimi kodlayan ve bilirubin konjugasyonunda anahtar rolü olan *UGT1A1* genidir. Bu gen, kromozom 2'nin (2q37) uzun kolunun 37. bölgesinin 8. bandında yer alan, ekzon 1 ve dört ortak ekzondan (2~5) oluşur (Şekil 3)(105).

*UGT1A1**1 alleli normal enzim aktivitesiyle ilişkili alleldir. *UGT1A1* gen polimorfizmleri daha çok kodlama bölgesinin ekzon ve promotörlerinde meydana gelmekle birlikte, distal güçlendirici dizilerde, intronlarda ve 'splicing' bölgelerinde de olabilmektedir. *UGT1A1* gen polimorfizmleri enzimin yapısal veya fonksiyonel kusurlarına yol açarak glukuronidasyonun azalmasına ve hiperbilirubinemiye neden olabilir.

UGT1A1 geni sarılık için en çok araştırılan genler arasında yer almaktadır. Şimdiye kadar 150'den fazla polimorfizm bölgesi keşfedilmiştir.



Şekil 3. *UGT1A1* geninin polimorfizm yerlerinin şematik gösterimi

Asya'daki *UGT1A1* geninin en belirgin polimorfizmi *UGT1A1**6 (211G>A)' dır. *UGT1A1* genini kodlayan bölgedeki ilk ekzonda, genin 211. pozisyonundaki G bazı, A' ya mutasyona uğrayarak 71. amino asidin glisinden → arjinine geçişine (G71R/Gly71Arg) yol açar. Bu polimorfizm genin transkripsiyonel aktivitesinde yaklaşık %70 azalmaya neden olabilir. Yapılan birçok çalışmada *UGT1A1**6 polimorfizminin yenidoğan sarılığı için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (106–110). Ancak, bazı çalışmalarda sarılıkla ilişkisi olmadığı bulunmuştur (9,11).

UGT1A1 geninin promotör bölgesindeki TATA kutusu transkripsiyonun başlatılmasını düzenleyen bir DNA dizisidir. *UGT1A1*'in transkripsiyonel aktivitesi timinden adenin (TA) tekrar dizilerinin sayısı ile ilişkilidir. (TA) tekrar dizileri ne kadar fazla olursa, *UGT1A1*'in transkripsiyonel aktivitesi o kadar düşüktür. Yaygın bir varyant alleli olan *UGT1A1**28, *UGT1A1* geninin TATA kutusu dizisine 1 TA'nın eklenmesiyle A(TA)₇ TAA oluşur. Bu ekstra (TA) tekrar, *UGT1A1* geninin transkripsiyon başlama hızını azaltır. Bu transkripsiyonel aktivitede *28 allelinin 1 kopyasının yaklaşık %35'lik bir azalmaya, 2 kopyasının (*28/*28, homozigot) yaklaşık %70'lik bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Kafkas ve Afrika kökenli Amerikan popülasyonlarında *UGT1A1**28 varyantı, Gilbert sendromunun yaygın bir nedenidir. Asya popülasyonunda ise bu polimorfizm daha nadir görülür (111–116).

Fenobarbital duyarlı arttırıcı modül (PBREM), *UGT1A1* gen transkripsiyon başlangıç bölgesinin yaklaşık 3.2 kilobaz yukarısında yer alır. PBREM, *UGT1A1* geninin transkripsiyonunu arttırmak için transkripsiyon faktörleriyle birleşir. PBREM' de yaygın görülen *UGT1A1**60 polimorfizmi (3279T>G) azalmış *UGT1A1* gen transkripsiyonuyla ilişkilendirilmiştir (117). *UGT1A1**60 polimorfizmi tek bir nükleotid değişimi (timinden guanine, c.-3279T>G) sonucu oluşur. Yapılan bazı çalışmalarda c.-3279T>G varlığının transkripsiyonel aktivitenin normal seviyesinin yaklaşık %60' ına düşmesine neden olduğu bildirilmiştir (118,119).

*UGT1A1**60 polimorfizminin bazı çalışmalarda sarılık için risk faktörü olduğu bulunurken, bazı çalışmalarda sarılık ile ilişkisi bulunamamıştır (8,17,120,121).

Gilbert sendromu

İlk olarak 1901'de Gilbert ve Lereboullet tarafından tanımlanan Gilbert sendromu (GS), popülasyonun yaklaşık %3-13'ünde görülen, otozomal resesif geçiş gösteren ve en yaygın kalıtsal hiperbilirubinemi sendromu olarak kabul edilir. Yenidoğanlarda sarılığa

neden olabilirken, asemptomatik veya tedavi gerektirmeyen hafif hiperbilirubinemi olguları olarak da seyredebilir. Bu sendromda, UGT aktivitesinde en az %50 azalma meydana gelir. Genetik çalışmalarda Japonya, Kore ve Çin'deki Doğu Asyalılarda GS için en yaygın genotipin *UGT1A1*6* polimorfizmi, beyaz ırkta ise *UGT1A1*28* polimorfizmi olduğu bildirilmiştir (122–124). Bir çalışmada *UGT1A1* genindeki bağlantılı polimorfizmlerden *UGT1A1*28* ve *UGT1A1*60* polimorfizmlerinin Gilbert sendromu ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (125).

Crigler-Najjar sendromu tip I (CNS tip I)

Otozomal resesif kalıtılan CNS tip I, ilk kez 1952'de Crigler ve Najjar tarafından tanımlanan, UGT enzim aktivitesinin yokluğu ile karakterize ve kalıtsal hiperbilirubineminin en öldürücü formudur. CNS tip I'de bulunan mutasyonların çoğunluğu ortak ekzon 2-5'te bulunur ve birçok UGT1 enzimini etkiler. Bu mutasyonlar *UGT1A1* geninin beş ekzonundan herhangi biri üzerindeki anahtar amino asit dizilerinin erken kesilmesinden veya silinmesinden oluşur. CNS tip I, doğumdan kısa bir süre sonra başlayan ve uzun süren, serum bilirubin düzeylerinin 20 mg/dL üzerinde olmasıyla karakterizedir. Erken yenidoğan döneminde agresif fototerapi ve kan değişimi ile tedavi edilmediği sürece bilirubin ensefalopatisi ve ölüm görülebilir (87,124,126).

Crigler-Najjar sendromu tip II (CNS tip II)

Arias tarafından 1962'de tanımlanan CNS tip II, UGT enzim aktivitesinin %10'un altında olması ile karakterizedir. CNS tip I'den farklı olarak, CNS tip II'de nokta mutasyon olması enzim aktivitesini azaltır ancak ortadan kaldırmaz. Konjuge olmayan hiperbilirubinemi yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkabilir, ancak total bilirubin düzeyleri genellikle 20 mg/dL'nin üzerine çıkmaz. CNS tip II yenidoğanda nadiren kernikterusla sonuçlanırken, daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde hastalık ve stres bilirubin düzeylerinde geçici artışlara neden olabilir (124,126,127).

2.4. Yenidoğan Sarılığının Komplikasyonları

Kernikterus, sarılığın ciddi bir komplikasyonu olup yüksek bilirubin düzeylerinin kan beyin bariyerini geçerek beyinde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlar. AAP tarafından doğumdan sonraki ilk haftalarda görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtileri

için “akut bilirubin ensefalopatisi”, kronik ve kalıcı sekellerin için “kernikterus” tanımlarının kullanılması önerilmiştir (128). Günümüzde ise, bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BİND) tanımı, bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili geniş klinik bulguları içermektedir (129,130).

Ülkemizde 2018 yılında çok merkezli yapılan bir çalışmada, sarılık nedeniyle yatırılan bebeklerin %6,4’ünde bilirubin düzeyi >25 mg/dL, %0,23’ünde akut bilirubin ensefalopatisi bulguları ve %0,2’sinde işitme kaybı bulunmuştur (131). Kan değişimi yapılan bebeklerde ise akut bilirubin ensefalopatisi sıklığı %9,8 olarak bildirilmiştir (132).

2.5. Yenidoğan Sarılığının Tedavisi

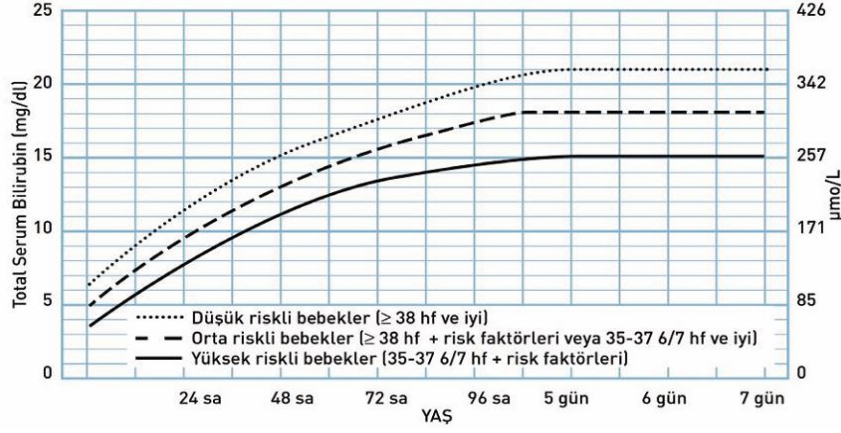
2.5.1. Fototerapi

Fototerapi bilirubinin vücuttan daha kolay atılmasını sağlayan ve yenidoğan sarılığında en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Bilirubini nörotoksik olmayan ve bilirubinden daha çözünür olan lumirubine dönüştürerek etki gösterir. Lumirubin daha sonra safra ve idrarla atılır. Bu dönüşüm, bilirubinin ciltteki yüzeysel kılcal damarlardan geçerken fotonlara doğrudan maruz kalmasıyla oluşur. Fototerapinin etkinliği uygulanan fototerapinin yoğunluğuna ve fototerapi verilen yüzey alanının genişliğine bağlıdır. Etkili fototerapi, yaklaşık 475 nm bir dalga boyunda nm başına en az $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ ışınım gücüne sahip dar spektrumlu bir LED mavi ışık kaynağı gerektirir. 460 ila 490 nm aralığının dışındaki ışık, gereksiz ısı ve potansiyel olarak zararlı dalga boyları yayar (133-136).

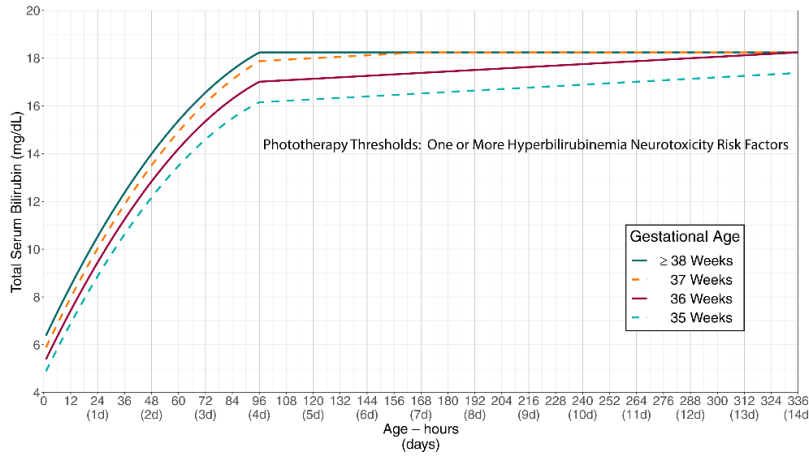
Fototerapinin olası kısa süreli yan etkileri emzirmeye ara verilmesi, geçici cilt döküntüleri, sıvı kaybı, ishal, dehidratasyon, ateş, göz bantlarının burnu tıkaması, bronz bebek sendromu ve olası retinal hasardır (73,137,138). Fototerapinin olası uzun süreli yan etkileri arasında ise, bazı çocukluk kanserlerinde hafif artışa neden olmasıdır. Bu bazı çalışmalarla desteklenirken bazı çalışmalarda kanser riskini artırmadığını bildirilmiştir. Fototerapi sırasında farklı ışık kaynakları kullanılmış olması ve diğer kanser yapıcı risk faktörlerinin yeterince elimine edilememesi nedeniyle fototerapi ile kanser arasında kesin bir ilişki kurulması zordur (139–143).

Fototerapi başlama kararı için AAP’ın gebelik yaşı ≥ 35 hafta olan yenidoğanlarda postnatal yaşa göre fototerapi sınırları kullanılır (Şekil 4) (128). Bebeğin doğum ağırlığı, gebelik haftası, total serum bilirubin düzeyi, serum bilirubin düzeyinin artış hızı ve risk faktörleri dikkate alınmalıdır. AAP tarafından 2022 yılında yayınlanan klinik rehberde,

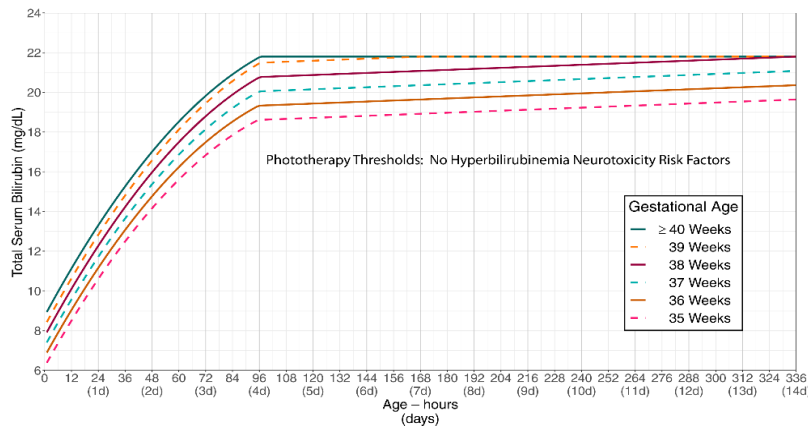
bilirubin nörotoksitesi için risk faktörü olan (Şekil 5) ve olmayan (Şekil 6) bebeklerdeki fototerapi sınırları güncellenmiştir (65).



Şekil 4. Gebelik yaşı ≥ 35 hafta bebeklerde fototerapi sınırları. **Risk faktörleri:** izoimmün hemolitik hastalık, G6PD enzim eksikliği, asfiksi, letarji, albumin <3 gr/dL, ısının korunamaması, asidoz, sepsis



Şekil 5. Risk faktörleri olan yenidoğanlarda AAP'nin güncel fototerapi sınırları



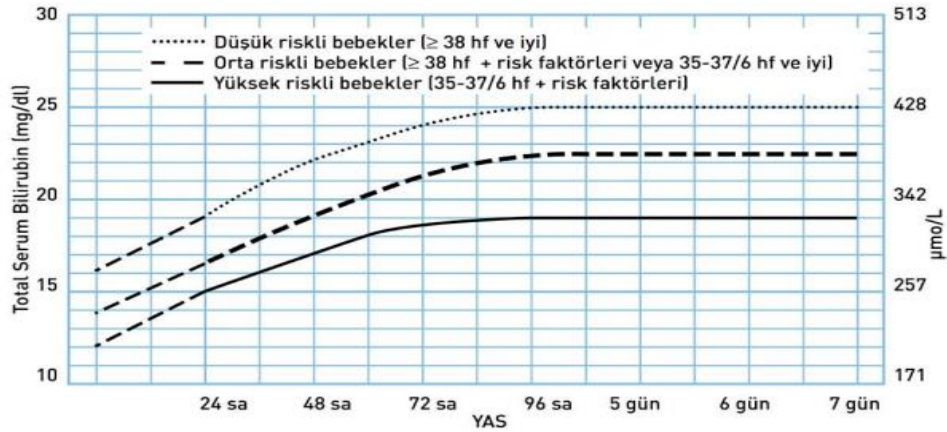
Şekil 6. Risk faktörleri olmayan yenidoğanlarda AAP'nin güncel fototerapi sınırları

Önerilen fototerapi sınırları akut bilirubin nörotoksitesine veya kernikterusa neden olabilecek bilirubin değerlerinin çok altındadır. Bu nedenle total bilirubin düzeyleri tedavi eşiğinin altındayken fototerapiye başlamanın bebek ve aile üzerindeki olumsuz etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır.

2.5.2.Kan değişimi

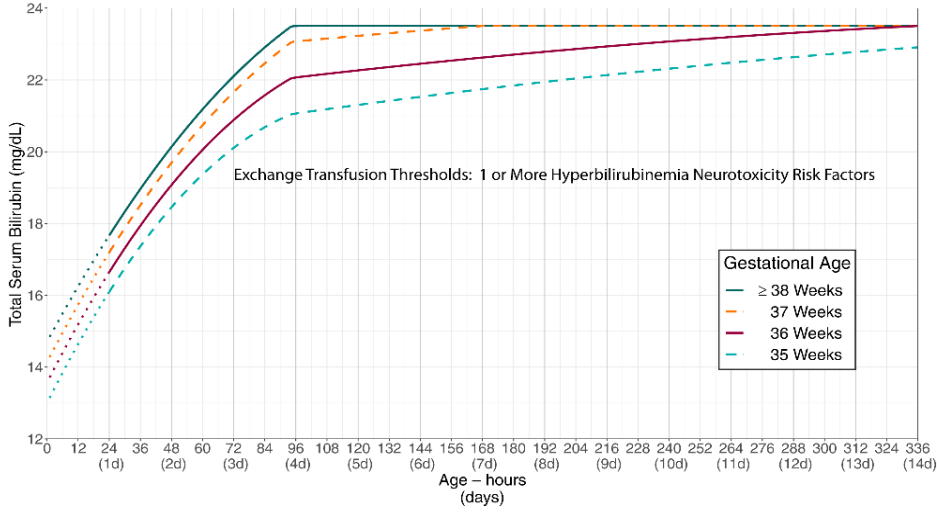
Total bilirubin düzeyinin kan değişimi nomogramındaki sınırı aşması, yoğun fototerapi ve gerekli durumlarda İVİG verilmesine rağmen bilirubin düzeylerinin azalmaması durumunda kan değişimi yapılır. Bir diğer endikasyon ise, bilirubin düzeylerinden bağımsız olarak orta-şiddetli akut bilirubin ensefalopati olmasıdır. Kan değişimi öncesi ve sonrasında yoğun fototerapiye devam edilmelidir (128,144-146).

Kan değişimi için AAP'ın gebelik yaşı ≥ 35 hafta olan yenidoğanlarda postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları kullanılır (Şekil 7). Ayrıca 2022 yılında AAP tarafından yayınlanan klinik rehberde, bilirubin nörotoksitesisi için risk faktörü olan (Şekil 8) ve olmayan (Şekil 9) yenidoğanlardaki kan değişimi sınırları güncellenmiştir (65).

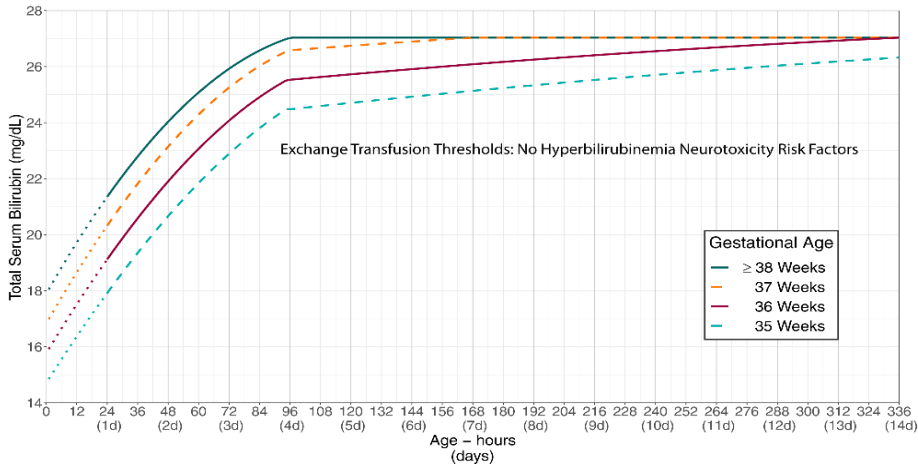


Şekil 7. Gebelik yaşı ≥ 35 hafta bebeklerde kan değişimi sınırları.

Risk faktörleri: izoimmün hemolitik hastalık, G6PD enzim eksikliği, asfiksi, letarji, albumin <3 gr/dL, ısının korunamaması, asidoz, sepsis



Şekil 8. Risk faktörleri olan yenidoğanlarda AAP'ın güncel kan değişimi sınırları



Şekil 9. Risk faktörleri olmayan yenidoğanlarda AAP'ın güncel kan değişimi sınırları

2.5.3. Farmakolojik tedavi

Bilirubin klirensinin metabolik yolunun hızlandırılması (fibratlar), glukuronozil transferaz enziminin indüksiyonu (fenobarbital), enterohepatik dolaşımın azaltılması (oral agar, anne sütü) ve bilirubin yapımının azaltılması (Metalloporfirinler, İVİG) için bazı farmakolojik tedavi yöntemleri önerilmiştir (147-150). Ancak bu tedavilerin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir

İVİG yoğun fototerapiye rağmen serum bilirubin düzeyinin yükselmesi durumunda, kan değişimi sınırına yakın Coombs (+) Rh veya ABO uyumsuzluğu olan yenidoğanlarda verilebilir (65,151).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni (24/12/2021 tarihli ve 21/87 sayılı karar) (Ek-1) alındıktan sonra 05.01.2022- 28.07.2023 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi ile Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi alan sarılıklı yenidoğanlar ile kontrol grubu olarak sarılığı olmayan sağlıklı yenidoğanlar alınarak yapıldı.

3.1. Çalışma Planı

Çalışmamızda sarılık grubuna 37 haftanın üzerinde doğan Amerikan Pediatri Akademisinin (AAP) gebelik yaşı ≥ 35 hafta olan yenidoğanlar için yayınladığı rehberine göre fototerapi gerektiren indirekt hiperbilirubinemi olan, doğduktan sonraki ilk 14 gün içerisinde başvuran 72 yenidoğan alındı. Kontrol grubu olarak 37 haftanın üzerinde doğan fototerapi sınırında olmayan ve total bilirubin düzeyi ≤ 12 mg/dL olan, doğduktan sonraki ilk 14 gün içerisinde başvuran 48 yenidoğan alındı. Çalışmamızda fototerapi endikasyonları AAP'ın postnatal yaşa göre fototerapi sınırları kullanılarak belirlendi.

Çalışmamız Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylandı (Proje no: KA21/445). Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklendi. Çalışmaya alınan bebeklerin velilerine bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı (Ek-2).

Çalışmaya alınan her yenidoğan bebeğin demografik bilgileri, pik total bilirubin düzeyi, *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizmlerinin sonuçları çalışma veri formuna kaydedildi (Ek-3).

Çalışma için gerekli minimum örnek genişliği %80 test gücünü %95 güven düzeyinde sağlayacak şekilde: “Eşleştirilmiş t testi (Paired t test)” için etki genişliği $d=0.527$, $N2/N1=1.4$, 70 hasta 50 kontrol olmak üzere minimum 120 yenidoğan, “Lojistik Regresyon Analizi” için odds oranı = 2 olmak üzere minimum 113 yenidoğan belirlendi. Tüm çalışmayı kapsayacak minimum örnek genişliği 120 yenidoğan olarak hesaplandı. Bu örnek genişliği çalışmada kullanılması planlanan diğer analizler için gereken örnek genişliklerini de kapsamaktaydı.

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Gebelik haftası ≥ 37 hafta doğan, fototerapi gerektiren total bilirubin yüksekliği olan, Rh uyuşmazlığı olmayan ve direkt Coombs testi negatif olan yenidoğanlar alındı.

3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Gebelik haftası <37 hafta doğan, konjenital malformasyon, perinatal asfiksi, hipotroidi, G6PD eksikliği, Rh uyuşmazlığı, direkt bilirubin yüksekliği, direkt Coombs testi pozitif ABO uyuşmazlığı olan yenidoğanlar çalışma dışında bırakıldı.

3.1.3. Kan örneklerinin alınması

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi ile Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde çalışmaya alınan her yenidoğandan, diğer kan tetkikleri alınırken eş zamanlı olarak EDTA'lı tüpe 2 ml kan alındı. Alınan kan örnekleri uygun koşullarda taşınarak Ankara Hastanemiz Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 gen polimorfizmleri çalışılması için analiz yapılincaya kadar saklandı.

3.2. DNA Analizi

Yöntem

Bu çalışmada *UGT1A1* geninde bulunan *UGT1A1*: c.-3279 T > G (*UGT1A1**60) ve *UGT1A1*:c.-53_-52insTA (*UGT1A1**28) varyantlarının analizi için sarılık ve kontrol grubuna dahil edilen yenidoğanlardan EDTA'lı tüpe alınan periferik kan örneklerinden DNA eldesi ve sanger dizileme yapıldı.

Kullanılan kimyasal malzemeler

- 0,5X Tris-Cl borik asit EDTA (TBE) 40 mM Tris-Cl, pH 8.3. 45 mM borik asit. 1 mM EDTA
- Agaroz
- dNTP Thermo Scientific™
- EtBr (Etidyum Bromur)
- Orange G
- Polimorfizm bölgelerine özgü primerler
- Taq DNA Polimeraz Thermo Scientific™

- Betaine
- Exosap
- BigDye
- Glyserol
- Etanol
- Sodyum Asetat
- Glikojen
- EDTA

Kullanılan alet ve cihazlar

- PZR Cihazı (Veriti™ 96-Well Thermal Cyclers)
- Yatay elektroforez tankı (Clever Scientific)
- Elektroforez güç kaynağı (Consort)
- Jel görüntüleme sistemi (Syngene InGenius LHR)
- Mikro pipet takımı (Eppendorf)
- Nanodrop 2000c (Thermo Scientific, USA)
- Buz makinesi (Elektrolux)
- Mini santrifüj (Biosan combispin FVL-2400N)
- Applied Biosystem 3500 Genetic Analyser
- Derin dondurucu (Arçelik)
- Eppendorf tüpü (1,5 ml lik)
- PZR tüpleri (0,2 ml ve 0,5 ml)

DNA eldesi

DNA eldesi *Invitrogen PureLink™ Genomic DNA Mini Kiti* kullanılarak yapıldı. DNA eldesi için kit üreticisinin önerdiği standart protokol uygulandı.

1. Her örnek için eppendorf tüp hazırlandı. Tüp üzerine örneğe ait DNA numarası, isim ve soy isim baş harfleri yazıldı. Her örneğe sırasıyla 20 µl RNAz, 20 µl proteinaz K ve 200 µl periferik kan eklenerek karıştırıldı.
2. Karışımı iyice homojenleştirmek için kısa süre vortex yapıp sonrasında kapak ve cidarda kalıntı kalmaması için kısa bir süre mini santrifüj ile çöktürüldü.
3. Karışıma 200 µl Genomic/Lysis Binding Buffer eklenerek tekrar karıştırıldı ve yeniden çökme işlemi uygulandı.

4. Karışım, kuru ısı bloğunda 55°C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi.
5. Daha sonra, karışıma 200 µl %100 etanol eklenerek tekrar karıştırıldı ve yeniden çökme işlemi uygulandı.
6. Tüpteki karışımın tamamı, 11.000 rpm hızında bir dakika boyunca çöktürüldü ve alt tüp atıldı.
7. Kolon temiz bir tüpe yerleştirildi ve kolona 500 µl yıkama tamponu solüsyonu eklenerek, bir dakika boyunca 11.000 rpm hızında çöktürüldü.
8. Alt tüp atıldı ve kolon temiz bir tüpe yerleştirildi. Kolona 500 µl yıkama tamponu iki kez eklenerek, 14.000 rpm hızında 3 dakika boyunca çöktürüldü.
9. Son olarak, temiz bir 1,5 ml Eppendorf tüpüne bir filtre yerleştirildi ve üzerine 100 µl elüsyon tamponu eklenerek oda sıcaklığında bir dakika bekletildi.
10. Son aşamada elüsyon tamponu eklenen karışım 14.000 rpm hızında 1 dakika boyunca çöktürüldükten sonra, filtre atılarak DNA elde tamamlandı.

DNA eldesi sonrası DNA konsantrasyonunun ve saflığının ölçümü

DNA elde edilen örneklerin miktarı ve kalitesi, Nanodrop 2000c spektrofotometresi (Thermo Scientific, ABD) kullanılarak ölçüldü.

Polimeraz zincir reaksiyonu

Elde edilen DNA örnekleri polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) işlemi uygulanarak *UGT1A1*60* ve *UGT1A1*28* polimorfik bölgeleri çoğaltıldı. Kullanılan primerler, ürün uzunlukları ve erime sıcaklığı (TM) dereceleri Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. *UGT1A1*60* ve *UGT1A1*28* bölgeleri için primer dizileri, PZR amplikon uzunluğu ve TM dereceleri

SNP	Forward/ Reverse Primer Dizileri	PZR Amplikon uzunluğu(bç)	TM°C
<i>UGT1A1*60</i>	Forward 5' -TCTGAGTTCTCTTCACCTCCTCCT-3' Reverse 5' - CATCGGCTGCCACCTGAATAAC-3'	550	62
<i>UGT1A1*28</i>	Forward 5' - AACTCCCTGCTACCTTTGTGGA-3' Reverse 5' - TGATCACACGCTGCAGGAAAGA-3'	473	62

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

*UGT1A1*60* ve *UGT1A1*28* bölgelerini çoğaltmak için kullanılan PZR içerikleri Tablo 2 ve Tablo 3' de verildi.

Tablo 2. *UGT1A1*60* polimorfizm için kullanılan PZR reaksiyonu içeriği

	Konsantrasyon	Son konsantrasyon
10X Standart taq reaksiyon tamponu	10x	1x
10 mM dNTPs	10 mM	0.1 mM
Forward primer	10 µM	0.4 µM
Reverse primer	10 µM	0.4 µM
MgCl ₂	25 mM	1 mM
Taq DNA polimeraz	10µM	0.03 U/µl
DNA	-	100 ng

Tablo 3. *UGT1A1*28* polimorfizm için kullanılan PZR reaksiyonu içeriği

	Konsantrasyon	Son konsantrasyon
10X Standart taq reaksiyon tamponu	10x	1x
10 mM dNTPs	10 mM	0.1 mM
Forward primer	10 µM	0.4 µM
Reverse primer	10 µM	0.4 µM
MgCl ₂	25 mM	1 mM
Betaine	5 mM	1 mM
Taq DNA polimeraz	10µM	0.03 U/µl
DNA	-	100 ng

PZR döngü ısı ve süreleri

*UGT1A1*60* ve *UGT1A1*28* polimorfizmleri için uygulanan ısı ve süreler aşağıda verildi.

*UGT1A1*60* polimorfizmi için uygulanan ısı ve süreler:

Sıcaklık (°C)	Süre	
95 °C	3 dk	} 35 Döngü
95 °C	30 sn	
60 °C	1 dk	
72 °C	1 dk	
72 °C	10 dk	
+4 °C	∞	

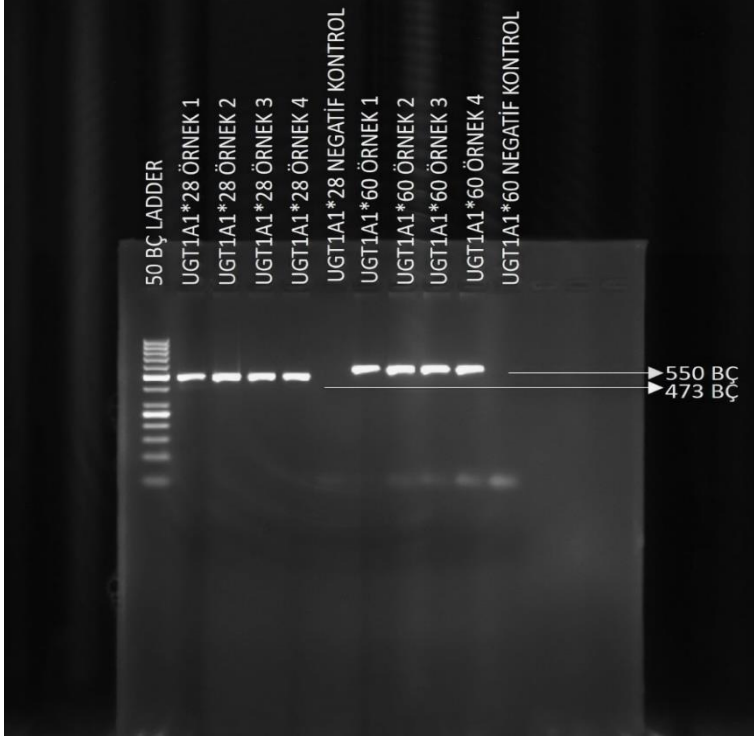
*UGT1A1**28 polimorfizmi için uygulanan ısı ve süreler:

Sıcaklık (°C)	Süre	
95 °C	3 dk	
95 °C	30 sn	} 35 Döngü
59 °C	1 dk	
72 °C	1 dk	
72 °C	10 dk	
+4 °C	∞	

PZR işleminden sonra elde edilen ürünler agaroz jel elektroforez yöntemi ile kontrol edildi.

Agaroz jel elektroforez yöntemi

1. 100 ml 0.5 X tris borik asit EDTA tamponu (40 mM Tris-Cl, pH 8.3. 45 mM borik asit, 1 mM EDTA) ve 1 gr agaroz kullanılarak çözelti oluşturuldu.
2. Oluşturulan çözelti mikrodalga fırında ısıtıldı. Çözelti homojen hale gelene kadar ısıtılma işlemine devam edildi.
3. Elde edilen homojen çözelti oda sıcaklığında 10 dk bekletildi. Daha sonra içerisine 2 µl etidyum bromür eklendi.
4. Jel kabına tarak yerleştirildi ve elde edilen çözelti kaba eklendi.
5. 30 dk sonra jel polimerize hale geldi.
6. Jel 0.5 X tris borik asit EDTA tamponu içeren jel tankına koyuldu.
7. 3 µl PZR ürünü, 3 µl Orange G ile karıştırılıp jeldeki kuyucuklara yüklendi.
8. PZR ürünlerinin boyutlarını tayin edebilmek için jeldeki ilk kuyucuğa 50 bç DNA ladder yüklendi. Elde edilen jel görüntüleri Şekil 10'da verildi.



Şekil 10. *UGT1A1*28* ve *UGT1A1*60* polimorfizmleri için PZR ile elde edilen ampliconlara ait agaroz jel elektroforezi görüntüsü. *BÇ: Baz Çifti.

Exosap uygulama

Jel elektroforez yöntemi ile kontrol edilen PZR ürünleri için dNTP artıklarını ve primer dimerlerini uzaklaştırmak için exosap kullanıldı. Bu aşamada her örnek için 5 µl PZR ürünü ve 2 µl exosap kullanıldı. Oluşturulan miks PZR cihazına yüklendi.

Exosap için kullanılan PZR ısı ve süreleri aşağıda verildi:

Sıcaklık (°C)	Süre
37 °C	30 dk
80 °C	15 dk
+4 °C	∞

PZR ürünleri dNTP artıklarından ve primer dimerlerinden uzaklaştırıldıktan sonra Sanger dizileme için *BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing* Kiti kullanıldı. Uygulanan protokol Tablo 4' de verildi.

Tablo 4. BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit Protokolü

Kullanılan bileşenler	Hacim
BigDye terminator v3.1	1 µl
5x Sequencing buffer	1,5 µl
Primer (5pmol/µl)	1 µl
Distile su	4,5 µl
Exosap ürünü	2 µl
Toplam hacim	10 µl

BigDye v3.1 için uygulanan ısı ve süreleri aşağıda verildi:

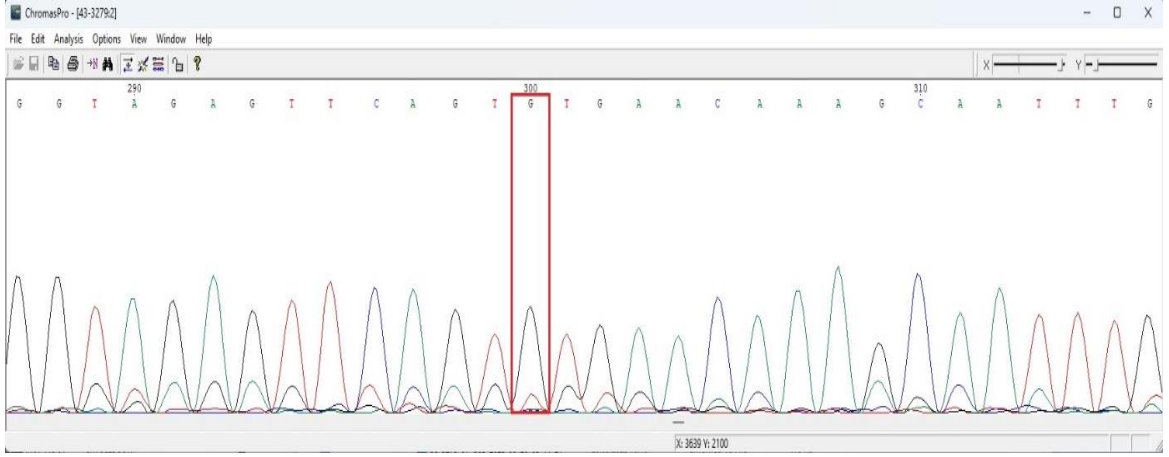
Sıcaklık (°C)	Süre	
94 °C	5 dk	
94 °C	10 sn	} 45 Döngü
50 °C	5 sn	
60 °C	150 sn	
60 °C	1 dk	
+4 °C	∞	

Dizileme işlemi gerçekleştirildikten sonra örnekler saflaştırıldı.

Saflaştırma

1. Her örnek için 1 µl 125 mM EDTA, 1 µl 3M NaAc, 1 µl glikojen ve 25 µl %100 Etanol kullanılarak miks hazırlandı.
2. PZR ürünlerinin saflaştırılması aşamasında 96 kuyucuklu plate kullanıldı.
3. Hazırlanan miks her bir kuyucuğa 28 µl olacak şekilde dağıtıldı.
4. Üzerine 10 µl dizilenen örnekler eklendi.
5. 15 dk oda sıcaklığında bekletildi. Süre sonunda örnekler santrifüj cihazında 2000g 45 dk santrifüj edildi.
6. Bu aşamadan sonra plate peçete ile sarılıp dikkatlice ters çevrildi. 160g hızda 10 sn santrifüj edildi.
7. Sonraki aşamada her kuyucuğa 35 µl %70 etanol eklendi ve 1650g hızda 15 dk santrifüj edildi.
8. Süre sonunda plate peçete ile sarılıp ters çevrilip 160g hızda 10 sn santrifüj edildi.
9. Etanolün uzaklaşması için plate 58 derecede 3 dk bekletildi.
10. Son olarak her kuyucuğa 10 µl *Highly deionized (Hi-Di) formamide* eklendi.

Bu aşamadan sonra ürünler *Applied Biosystem 3500 Genetic Analyser* cihazına yüklendi.



Şekil 15. *UGT1A1**60 G/G genotipinin elektroferogram görüntüsü

3.3. Allel Frekansının Hesaplanması

Her birey her bir gen için iki allel taşır. Allel frekansı, bir toplumda belli bir gen lokusunda, belirli bir allelin bulunma sıklığına denir. *UGT1A1**28 geninde A(TA)₆TAA alleli yabancı tip iken, A(TA)₇TAA alleli polimorfik varyant olarak bulunmaktadır. Genotip iki A(TA)₆TAA alleli içeriyorsa yabancı tip, bir A(TA)₆TAA ve bir A(TA)₇TAA alleli varsa heterozigot varyant ya da her iki alleli de A(TA)₇TAA alleli içeriyorsa homozigot varyant olarak sınıflanmaktadır. Allel frekansı, hesaplanmak istenilen allelin toplumdaki toplam sayısının, o toplumdaki toplam allellerin sayısına bölünmesi ile hesaplanır.

Aynı şekilde *UGT1A1**60 geninde T alleli (yabancı tip) ve G alleli (varyant) bulunmaktadır. Polimorfizm bulunmayan vakalarda iki T alleli, heterozigot varyant olan vakalarda bir T ile bir G alleli, homozigot varyant olan vakalarda iki G alleli bulunmaktadır.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Çalışma kapsamında IBM[®] SPSS versiyon 25.0 paket programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Çalışmada tanımlayıcı istatistikler kesikli veriler için yüzde ve frekans ile, sürekli veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma değerleri ile verildi. Çalışmada normal dağılım Kolmogorov Smirnov test istatistiği ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için fark kontrollerinde Independent Sample t test ve ANOVA kullanıldı. Kategorik verilere ilişkin ilişki analizleri Ki Kare test istatistiği kullanılarak yapıldı. Elde edilen analiz sonuçları %95 anlamlılık düzeyine göre yorumlandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya sarılık grubuna 72, kontrol grubuna 48 olmak üzere toplam 120 yenidoğan alındı. Yenidoğanların 61'i erkek (%50,8), 59'u kız (%49,2) idi. Sarılık grubundaki 72 bebeğin 39'u (%54,2) erkek, 33'ü (%45,8) kız, kontrol grubundaki 48 bebeğin 22'si (%45,8) erkek, 26'sı (%54,2) kız idi. Doğum ağırlıkları sarılık grubunda ortalama 3279 ± 456 gr, kontrol grubunda ortalama 3188 ± 365 gr olarak bulundu. Gebelik haftası sarılık grubunda ortalama $38,3 \pm 0,9$ hafta, kontrol grubunda $38,9 \pm 0,8$ hafta olarak saptandı. Sarılık grubundaki bebeklerin 57'si (%79,2) sezaryen, 15'i (%20,8) NSVY ile doğmuştu. Kontrol grubundaki bebeklerin 40'ı (%83,3) sezaryen, 8'i (%16,7) NSVY ile doğmuştu. Bilirubin düzeyi ölçüldüğü gün bakılan vücut ağırlıkları sarılık grubunda 3094 ± 434 gr, kontrol grubunda ise 3060 ± 376 gr bulundu. Sarılık ve kontrol grupları arasında cinsiyet, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve doğum şekli bakımından fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 5).

Anne yaşı sarılık grubunda ortalama 30 ± 5 yıl, kontrol grubunda 33 ± 5 yıl olup, bu fark anlamlı saptandı ($p = 0,004$). Pik bilirubin düzeyi sarılık grubunda ortalama $20,3 \pm 3,1$ mg/dL, kontrol grubunda $7,5 \pm 2,9$ mg/dL olarak saptandı. Sarılık grubunda pik bilirubin düzeyleri belirgin yüksekti ($p = 0,000$). Sarılık grubunun % olarak kilo kaybı ortalaması ($5,8 \pm 4,30$) ile kontrol grubu arasında ($4,2 \pm 2,4$) anlamlı fark bulundu ($p = 0,010$). Sarılıklı yenidoğanların 24'ünde, kontrol grubundaki yenidoğanların 7'sinde ABO uyumsuzluğu vardı. Gruplar arasında ABO uyumsuzluğu bakımından fark bulunmadı ($p = 0,071$) (Tablo 5).

Tablo 5. Sarılık ve kontrol gruplarının demografik verileri

	Sarılık grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
Erkek	39 (54,2)	22 (45,8)	0,670
Kız	33 (45,8)	26 (54,2)	
Doğum ağırlığı (gr)	3279 ± 456	3188 ± 365	0,251
Başvurudaki VA	3094 ± 434	3060 ± 376	0,654
Kilo kaybı yüzdesi (%)	$5,8 \pm 4,30$	$4,2 \pm 2,4$	0,010*
Gebelik haftası	$38,3 \pm 0,9$	$38,9 \pm 0,8$	0,966
Anne yaşı (yıl)	30 ± 5	33 ± 5	0,004*
C/S	57 (79,2)	40 (83,3)	0,851
NSVY	15 (20,8)	8 (16,7)	
ABO uyumsuzluğu (+)	24 (33,4)	7 (14,6)	0,071
ABO uyumsuzluğu (-)	48 (66,6)	41 (85,4)	
Ortalama pik total bilirubin düzeyi (mg/dL)	$20,3 \pm 3,1$	$7,5 \pm 2,9$	0,000*

* $p < 0,05$, C/S: Sezaryen, NSVY: Normal spontan vajinal yol, VA: vücut ağırlığı

Sarılık grubundaki bebeklerin 26'sının sadece anne sütü ile beslendiği, 46'sının anne sütü ağırlıklı olmak üzere formula ile karışık beslendiği görüldü. Sadece formula ile beslenen bebek bulunmuyordu. Kontrol grubunda ise, 15 bebek sadece anne sütü ile beslenirken, 33 bebek anne sütü ve formulayla birlikte karışık besleniyordu. Sarılık ve kontrol grupları arasında beslenme şekilleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmaya alınan tüm bebeklerde tiroid fonksiyon testleri ve G6PD enzim düzeyleri normal bulundu. Üç yenidoğan G6PD eksikliği nedeniyle, 12 yenidoğan uygun DNA örneği elde edilemediği için çalışma dışında bırakıldı.

Sarılık ve kontrol grubunda *UGT1A1*28* ve *UGT1A1*60* polimorfizmlerinin değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan toplam 120 yenidoğan bebeğin 59'unda *UGT1A1*28* polimorfizmi, 87'sinde *UGT1A1*60* polimorfizmi saptandı. Her iki polimorfizmden birine sahip yenidoğan sayısı 91 iken, her iki polimorfizmi olan yenidoğan sayısı 55 bulundu (Tablo 6).

*UGT1A1*28* polimorfizmi 72 sarılıklı yenidoğandan 32'sinde (%44,4), kontrol grubundaki 48 yenidoğandan 27'sinde (%56,3) saptandı. *UGT1A1*28* polimorfizmi kontrol grubunda daha sık olmasına rağmen sarılık ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,205$) (Tablo 6).

*UGT1A1*60* polimorfizmi 72 sarılıklı bebekten 46'sında (%63,9), kontrol grubundaki 48 bebeğin 41'inde (%85,4) saptandı. *UGT1A1*60* polimorfizminin kontrol grubunda daha sık olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,010$) (Tablo 6).

Sarılık grubunda *UGT1A1*28* veya *UGT1A1*60* polimorfizmi olan bebek sayısı 50 (%69,4) iken kontrol grubunda 41 (%85,4) idi. *UGT1A1*28* veya *UGT1A1*60* polimorfizm varlığına göre sarılık ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, kontrol grubunda polimorfizm daha sık görüldü ve gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,045$) (Tablo 6).

*UGT1A1*28* ve *UGT1A1*60* polimorfizminin birlikte görüldüğü bebek sayısı sarılık grubunda 28 (%38,9) iken, kontrol grubunda sayısı 27 idi (%56,3). Her iki polimorfizmi olan bebekler açısından gruplar arası fark saptanmadı ($p=0,061$) (Tablo 6).

Tablo 6. *UGT1A1*28* ve *UGT1A1*60* polimorfizmleri açısından sarılık ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Sarılık grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
<i>UGT1A1*28</i> polimorfizmi			
Var	32 (44,4)	27 (56,3)	0,205
Yok	40 (55,6)	21 (43,7)	
<i>UGT1A1*60</i> polimorfizmi			
Var	46 (63,9)	41 (85,4)	0,010*
Yok	26 (36,1)	7 (14,6)	
<i>UGT1A1*28</i> veya <i>UGT1A1*60</i> polimorfizmi			
Var	50 (69,4)	41 (85,4)	0,045*
Yok	22 (30,6)	7 (14,6)	
<i>UGT1A1*28</i> ve <i>UGT1A1*60</i> polimorfizmi			
Var	28 (38,9)	27 (56,3)	0,061
Yok	44 (61,1)	21 (43,7)	

*p<0,05

***UGT1A1*28* polimorfizminin genotip verileri**

Çalışmaya alınan 120 yenidoğanın 61'inde (%50,8) *UGT1A1*28* polimorfizminin (TA)6/(TA)6 genotipi (yabanıl tip), 59'unda (%49,2) (TA)6/(TA)7 genotipi (heterozigot varyant) saptandı. (TA)7/(TA)7 (homozigot varyant) genotipi hiçbir yenidoğanda saptanmadı (Tablo 7).

Sarılık grubundaki 72 yenidoğanın 40'ında (%55,6) *UGT1A1*28* polimorfizminin (TA)6/(TA)6 genotipi, 32'sinde (%44,4) (TA)6/(TA)7 genotipi saptandı. Kontrol grubundaki 48 yenidoğanın 21'inde (%43,8) (TA)6/(TA)6 genotipi, 27'sinde (%56,3) (TA)6/(TA)7 genotipi saptandı. *UGT1A1*28* polimorfizmi kontrol grubunda daha sık görülmekle beraber, sarılık ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,205) (Tablo 7).

Sarılık grubunda A(TA)6TAA alleli sayısı 112 (%77,8), kontrol grubunda 69 (%71,9), A(TA)7TAA alleli sayısı sarılık grubunda 32 (%22,2), kontrol grubunda 27 (%28,1) saptandı (p=0,298). A(TA)7TAA allel frekansı sarılık grubunda 0.22, kontrol grubunda ise 0.28 olduğu, A(TA)6TAA allel frekansının ise sarılık grubunda 0.78, kontrol grubunda 0.72 saptandı. A(TA)7TAA allel frekansı açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sarılık grubundaki ABO (-) olan 48 yenidoğanın 31'inde (%64,6) *UGT1A1*28* polimorfizminin (TA)6/(TA)6 genotipi, 17'sinde (%35,4) (TA)6/(TA)7 genotipi saptandı. Bu gruptaki ABO (+) olan 24 yenidoğanın 9'unda (%37,5) (TA)6/(TA)6 genotipi, 15'inde (%62,5) (TA)6/(TA)7 genotipi saptandı. Sarılık grubunda ABO (+) olan yenidoğanlarda *UGT1A1*28* polimorfizm sıklığı ABO (-) olanlara göre fazla olup bu fark olarak anlamlı bulundu ($p=0,029$) (Tablo 8). Kontrol grubundaki ABO (-) olan 41 yenidoğanın 19'unda (%46,3) *UGT1A1*28* polimorfizminin (TA)6/(TA)6 genotipi, 22'sinde (%53,7) (TA)6/(TA)7 genotipi saptandı. Bu gruptaki ABO (+) olan 7 yenidoğanın 2'sinde (%28,6) (TA)6/(TA)6 genotipi, 5'inde (%71,4) (TA)6/(TA)7 genotipi saptandı. Kontrol grubunda ABO (+) olan bebeklerde *UGT1A1*28* polimorfizm sıklığı ABO (-) bebeklere göre daha sık görülmesine karşın bu fark anlamlı bulunmadı ($p=0,381$) (Tablo 8).

ABO (+) olan sarılık ve kontrol grubundaki bebekler arasında *UGT1A1*28* polimorfizm sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,664$). Benzer şekilde, her iki grupta ABO (-) olan bebekler arasında da *UGT1A1*28* polimorfizm sıklığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,084$) (Tablo 8).

Tablo 7. *UGT1A1*28* polimorfizm genotiplerinin sarılık ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

<i>UGT1A1*28</i> polimorfizm genotipi	Sarılık grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
(TA)6/(TA)6	40 (55,6)	21 (43,8)	0,205
(TA)6/(TA)7	32 (44,4)	27 (56,3)	
(TA)7/(TA)7	0	0	
A(TA)6TAA alleli	112 (77,8)	69 (71,9)	0,298
A(TA)7TAA alleli	32 (22,2)	27 (28,1)	

Tablo 8. *UGT1A1*28* polimorfizm genotiplerinin sarılık ve kontrol grupları arasında ABO (+) ve (-) olmasına göre karşılaştırılması

<i>UGT1A1*28</i> polimorfizm genotipi	Sarılık ABO (+) n (%)	Sarılık ABO (-) n (%)	Kontrol ABO (+) n (%)	Kontrol ABO (-) n (%)	p			
					Sarılık ABO (+) & (-)	Kontrol ABO (+) & (-)	ABO (+) Sarılık & Kontrol	ABO (-) Sarılık & Kontrol
(TA)6/(TA)6	9 (37,5)	31 (64,6)	2 (28,6)	19 (46,3)	0,029*	0,381	0,664	0,084
(TA)6/(TA)7	15 (62,5)	17 (35,4)	5 (71,4)	22 (53,7)				

* $p<0,05$

***UGT1A1*60* polimorfizminin genotip verileri**

Çalışmaya alınan 120 yenidoğanın 33'ünde (%27,5) *UGT1A1*60* polimorfizminin T/T genotipi (yabanıl tip), 69'unda (%57,5) T/G genotipi (heterozigot varyant), 18'inde (%15,0) G/G genotipi (homozigot varyant) saptandı (Tablo 9).

Sarılık grubundaki 72 yenidoğanın 26'sında (%36,1) *UGT1A1*60* polimorfizminin T/T genotipi, 37'sinde (%51,4) T/G genotipi, 9'unda (%12,5) G/G genotipi saptandı. Kontrol grubundaki 48 yenidoğanın 7'sinde (%14,6) T/T genotipi, 32'sinde (%66,6) T/G genotipi, 9'unda (%18,8) G/G genotipi saptandı. *UGT1A1*60* polimorfizmi kontrol grubunda daha sık olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,034$) (Tablo 9).

Sarılık grubunda T alleli sayısı 89 (%61,8), G alleli sayısı 55 (%38,2) bulundu. Kontrol grubunda ise, T alleli sayısı 46 (%47,9), G alleli sayısı 50 (%52,1) idi. G allelinin frekansı sarılık grubunda 0.38, kontrol grubunda 0.52, T allelinin frekansı ise sarılık grubunda 0.62, kontrol grubunda ise 0.48 saptandı. Polimorfik G allel frekansı kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,034$). G allelinin olmasının sarılık riskini 1.7 kat azalttığı saptandı (OR=1.759, 95%CI 1,043–2,967, $p=0,034$). (Tablo 9).

Sarılık grubundaki ABO (-) olan 48 yenidoğanın 20'sinde (%41,7) *UGT1A1*60* polimorfizminin T/T genotipi, 21'inde (%43,7) T/G genotipi, 7'sinde (%14,6) G/G genotipi saptandı. Yine, sarılık grubunda ABO (+) olan 24 yenidoğanın 6'sında (%25,0) T/T genotipi, 16'sında (%66,7) T/G genotipi, 2'sinde (%8,3) GG genotipi saptandı. Kontrol grubundaki ABO (-) olan 41 yenidoğanın 7'sinde (%17,1) *UGT1A1*60* polimorfizminin T/T genotipi, 26'sında (%63,4) T/G genotipi, 8'inde (%19,5) G/G genotipi saptandı. Bu grupta ABO (+) olan 7 yenidoğanın 6'sında (%85,7) T/G genotipi, 1'inde (%14,3) G/G genotipi saptanırken T/T genotipi hiçbir bebekte saptanmadı (Tablo 10).

*UGT1A1*60* polimorfizmi ABO (-) olan kontrol grubunda ABO (-) sarılık grubuna göre daha sık bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,042$). Sarılık grubunda ABO (+) olan bebeklerde *UGT1A1*60* polimorfizm sıklığı ABO (-) bebeklere göre daha fazla olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,186$). ABO (+) olan sarılık ve kontrol grubu bebekler arasında *UGT1A1*60* polimorfizm sıklığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,329$). Kontrol grubunda ABO (+) ve ABO (-) olan bebekler arasında *UGT1A1*60* polimorfizm sıklığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,421$) (Tablo 10).

Tablo 9. *UGT1A1*60* polimorfizm genotiplerinin sarılık ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

<i>UGT1A1*60</i> polimorfizm genotipleri	Sarılık grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	P
T/T	26 (36,1)	7 (14,6)	0,034*
T/G	37 (51,4)	32 (66,7)	
G/G	9 (12,5)	9 (18,8)	
T alleli	89 (61,8)	46 (47,9)	0,034*
G alleli	55 (38,2)	50 (52,1)	

*p<0,05

Tablo 10. *UGT1A1*60* polimorfizm genotiplerinin sarılık ve kontrol grupları arasında ABO (+) ve (-) olmasına göre karşılaştırılması

<i>UGT1A1*60</i> polimorfizm genotipi	Sarılık ABO (+) n (%)	Sarılık ABO (-) n (%)	Kontrol ABO (+) n (%)	Kontrol ABO (-) n (%)	P			
					Sarılık ABO (+) & (-)	Kontrol ABO (+) & (-)	ABO (+) Sarılık & Kontrol	ABO (-) Sarılık & Kontrol
T/T	6 (25,0)	20 (41,7)	0 (0,0)	7 (17,1)	0,186	0,421	0,329	0,042*
T/G	16 (66,7)	21 (43,8)	6 (85,7)	26 (63,4)				
G/G	2 (8,3)	7 (14,6)	1 (14,3)	8 (19,5)				

*p<0,05

*UGT1A1*28* ve *UGT1A1*60* polimorfizmlerinin birlikteliğinin değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 120 yenidoğandan *UGT1A1*28* ve *UGT1A1*60* yabanıl tipe sahip (TA6 ve TT genotipinde) 29 (%24,1) yenidoğan, sarılık grubunda 22 (%30,6) yenidoğan ve kontrol grubunda 7 (%14,6) yenidoğan saptandı (Tablo 11). *UGT1A1*28* yabanıl tip ve *UGT1A1*60* heterozigot varyantı (TA6 ve TG genotipi) 120 yenidoğandan 26 (%21,7) yenidoğanda, sarılık grubunda 14 (%19,4) yenidoğanda ve kontrol grubunda 12 (%25,0) yenidoğanda bulundu. *UGT1A1*28* yabanıl tip ve *UGT1A1*60* homozigot varyantı (TA6 ve GG genotipi) 120 yenidoğandan 6'sında (%5,0) saptandı. Bu sayı sarılık grubunda 4 (%5,6), kontrol grubunda 2 (%4,2) idi (Tablo 11).

*UGT1A1**60 yabancı tip ve *UGT1A1**28 heterozigot varyantı (TT ve TA6/TA7 genotipi) 120 yenidoğandan 4'ünde (%3,4) saptandı. Bu bebeklerin hepsi sarılık grubundaydı (Tablo 11).

*UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 heterozigot varyantı (TA6/TA7 ve T/G genotipi) 120 yenidoğandan 43 (%35,8) yenidoğanda, sarılık grubunda 23 (%31,9) yenidoğanda ve kontrol grubunda 20 (%41,6) yenidoğanda saptandı. *UGT1A1**28 heterozigot ve *UGT1A1**60 homozigot varyantı (TA6/TA7 ve G/G genotipi) olan toplam yenidoğan sayısı 12 (%10,0) idi. Bu sayı sarılık grubunda 5 (%6,9), kontrol grubunda 7 (%14,6) olarak bulundu (Tablo 11).

Sarılık grubunda, kontrol grubunda ve tüm yenidoğanlarda *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizminin birlikteliği değerlendirildiğinde; *UGT1A1**28 polimorfizmi için (TA)6/(TA)7 genotipi, *UGT1A1**60 polimorfizmi için T/G genotipi (*UGT1A1**28 heterozigot varyant / *UGT1A1**60 heterozigot varyant) en sık görülen genotip olarak bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizmlerinin birlikteliğinin sarılık ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

<i>UGT1A1</i> polimorfizmi		Sarılık grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	Tüm grup n (%)
<i>UGT1A1</i> *28	<i>UGT1A1</i> *60			
(TA)6	TT	22 (30,6)	7 (14,6)	29 (24,1)
(TA)6	TG	14 (19,4)	12 (25,0)	26 (21,7)
(TA)6	GG	4 (5,6)	2 (4,2)	6 (5,0)
(TA)6/(TA)7	TT	4 (5,6)	0 (0,0)	4 (3,4)
(TA)6/(TA)7	TG	23 (31,9)	20 (41,6)	43 (35,8)
(TA)6/(TA)7	GG	5 (6,9)	7 (14,6)	12 (10,0)

***UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizmlerinin illere göre karşılaştırılması**

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinden 52 yenidoğan, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezinden 41 yenidoğan, Konya Uygulama ve Araştırma Merkezinden 27 yenidoğan dahil edildi. *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizmi açısından, her il kendi içinde değerlendirildiğinde sarılık ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. *UGTIAI**28 ve *UGTIAI**60 polimorfizmlerinin illere göre dağılımı

<i>UGTIAI</i> polimorfizmi		Adana		p	Ankara		p	Konya		p
		Sarılık grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)		Sarılık grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)		Sarılık grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	
<i>UGTIAI</i> *28	(TA)6/(TA)6	21 (60,0)	3 (50,0)	0,646	6 (46,2)	16 (41,0)	0,746	13 (54,2)	2 (66,7)	0,681
	(TA)6/(TA)7	14 (40,0)	3 (50,0)		7 (53,8)	23 (59,0)		11 (45,8)	1 (33,3)	
<i>UGTIAI</i> *60	T/T	12 (34,3)	1 (16,7)	0,685	4 (30,8)	4 (10,3)	0,159	10 (41,7)	2 (66,7)	0,631
	T/G	19 (54,3)	4 (66,7)		8 (61,5)	27 (69,2)		10 (41,7)	1 (33,3)	
	G/G	4 (11,4)	1 (16,7)		1 (7,7)	8 (20,5)		4 (16,7)	0 (0,0)	

Çalışmaya alınan Adana, Ankara ve Konya illerindeki bebeklerin *UGTIAI**28 ve *UGTIAI**60 polimorfizminin birlikteliğinin değerlendirildiği ve polimorfizmlerin yüzdesel dağılımını içeren veriler Tablo 13’ de verildi.

Tablo 13. *UGTIAI**28 ve *UGTIAI**60 polimorfizm birlikteliğinin illere göre dağılımı

<i>UGTIAI</i> *28	<i>UGTIAI</i> *60	Adana		Ankara		Konya	
		Sarılık grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	Sarılık grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	Sarılık grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)
(TA)6/(TA)6	TT	11 (52,4)	1 (33,3)	3 (50,0)	4 (25,0)	8 (61,5)	2 (100,0)
	TG	7 (33,3)	2 (66,7)	3 (50,0)	10 (62,5)	4 (30,8)	0 (0,0)
	GG	3 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	1 (7,7)	0 (0,0)
(TA)6/(TA)7	TT	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)
	TG	12 (85,7)	2 (66,7)	5 (71,4)	17 (73,9)	6 (54,5)	1 (100,0)
	GG	1 (7,1)	1 (33,3)	1 (14,3)	6 (26,1)	3 (27,3)	0 (0,0)

Çalışmaya alınan Adana, Ankara ve Konya illerindeki yenidoğanların *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizmlerinin genotipleri ile pik total bilirubin düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizmlerinin genotiplerinde pik total bilirubin düzeylerinin illere göre dağılımı

<i>UGT1A1</i> polimorfizmi		Sarılık grubu					
<i>UGT1A1</i> *28	<i>UGT1A1</i> *60	Adana	P	Ankara	P	Konya	P
		Total bilirubin (mg/dL)		Total bilirubin (mg/dL)		Total bilirubin (mg/dL)	
(TA)6/(TA)6	T/T	21 ± 4,4	0,334	20,5 ± 1,6	0,759	20,2 ± 2,1	0,632
	T/G	19,4 ± 2,3		19,2 ± 1,8		18,7 ± 1,1	
	G/G	19,2 ± 1,6		-		22,7	
(TA)6/(TA)7	T/T	24,1	0,728	20,6	0,098	23,4 ± 2,0	0,359
	T/G	21,2 ± 3,6		17,6 ± 0,9		19,5 ± 2,7	
	G/G	25,9		16,1		19,5 ± 1,7	

*UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizmlerinin pik total bilirubin düzeylerine etkisinin belirlenmesi

Sarılık grubunda *UGT1A1**28 yabancı tipe sahip yenidoğanların ortalama pik total bilirubin düzeyi $20,2 \pm 2,9$ mg/dL iken, *UGT1A1**28 heterozigot varyantı olan yenidoğanların $20,3 \pm 3,3$ mg/dL idi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,884$). Kontrol grubunda ise, *UGT1A1**28 yabancı tipe sahip yenidoğanların ortalama pik total bilirubin düzeyi $6,9 \pm 2,7$ mg/dL iken, *UGT1A1**28 heterozigot varyantı olanlarda $8,0 \pm 3,0$ mg/dL idi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,187$) (Tablo 15).

ABO (-) sarılık grubunda *UGT1A1**28 yabancı tipe sahip yenidoğanların ortalama pik total bilirubin düzeyi $20,3 \pm 2,7$ mg/dL iken, *UGT1A1**28 heterozigot varyantı olan bebeklerin $19,8 \pm 2,3$ mg/dL idi ve gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0,488$). ABO (+) sarılık grubunda *UGT1A1**28 yabancı tipe sahip yenidoğanların ortalama pik total bilirubin düzeyi $20,0 \pm 3,8$ mg/dL iken, *UGT1A1**28 heterozigot varyantı olan bebeklerin $21,0 \pm 4,1$ mg/dL idi ve gruplar arasında fark bulunmadı ($p=0,568$) (Tablo 15).

Tablo 15. ABO (-), ABO (+) ve tüm sarılık grubunda *UGT1A1*28* polimorfizm genotipine göre ortalama pik total bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması

<i>UGT1A1*28</i> polimorfizmi	Ortalama pik total bilirubin düzeyi (mg/dL)		
	(TA)6/(TA)6	(TA)6/(TA)7	p
ABO (-) sarılık grubu	20,3 ± 2,7	19,8 ± 2,3	0,488
ABO (+) sarılık grubu	20,0 ± 3,8	21,0 ± 4,1	0,568
Tüm sarılık grubu	20,2 ± 2,9	20,3 ± 3,3	0,884
Kontrol grubu	6,9 ± 2,7	8,0 ± 3,0	0,187

Sarılık grubunda *UGT1A1*60* yabancı tipe sahip yenidoğanların (T/T) ortalama pik total bilirubin düzeyi 21,3 ± 3,3 mg/dL, heterozigot (T/G) varyantı olanlarda 19,6 ± 2,8 mg/dL, homozigot varyant (G/G) olanlarda 20,1 ± 3 mg/dL saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,115) Kontrol grubunda *UGT1A1*60* polimorfizmi ortalama pik total bilirubin düzeylerini anlamlı değiştirmede (p=0,178) (Tablo 16).

ABO (-) sarılık grubunda *UGT1A1*60* yabancı tipe sahip yenidoğanların (T/T) ortalama pik total bilirubin düzeyi 21,1 ± 3,0 mg/dL, heterozigot varyantı (T/G) olanlarda 19,3 ± 1,9 mg/dL, homozigot varyant (G/G) olanlarda 19,6 ± 2,3 mg/dL saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,066) (Tablo 16).

ABO (+) sarılık grubunda *UGT1A1*60* yabancı tipe sahip yenidoğanların (T/T) ortalama pik total bilirubin düzeyi 21,8 ± 4,4 mg/dL, heterozigot varyantı (T/G) olanlarda 20,1 ± 3,7 mg/dL, homozigot varyant (G/G) olanlarda 21,9 ± 5,7 mg/dL saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,606) (Tablo 16).

Tablo 16. ABO (-), ABO (+) ve tüm sarılık grubunda *UGT1A1*60* polimorfizm genotipine göre ortalama pik total bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması

<i>UGT1A1*60</i> polimorfizmi	Ortalama pik total bilirubin düzeyi (mg/dL)			p
	T/T	T/G	G/G	
ABO (-) sarılık grubu	21,1 ± 3,0	19,3 ± 1,9	19,6 ± 2,3	0,066
ABO (+) sarılık grubu	21,8 ± 4,4	20,1 ± 3,7	21,9 ± 5,7	0,606
Tüm sarılık grubu	21,3 ± 3,3	19,6 ± 2,8	20,1 ± 3,0	0,115
Kontrol grubu	5,6±2,7	7,8±2,7	7,9±3,6	0,178

Sarılık grubundaki yenidoğanlarda *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizmlerinin birlikteliği değerlendirildiğinde genotipler arasında ortalama pik total bilirubin düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı ($p=0,285$) (Tablo 17).

ABO (-) sarılık grubunda *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizmlerinin birlikteliği değerlendirildiğinde genotipler arasında ortalama pik total bilirubin düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı ($p=0,178$). Benzer şekilde ABO (+) sarılık grubunda da genotipler arasında ortalama pik total bilirubin düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,579$) (Tablo 17).

Tablo 17. ABO (-), ABO (+) ve tüm sarılık grubunda *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizmleri birlikte değerlendirildiğinde ortalama pik total bilirubin düzeyleri

<i>UGT1A1</i> polimorfizmi	Ortalama pik total bilirubin düzeyi (mg/dL)						p
	TA6/GG	TA6(TA)7/GG	TA6/TG	TA6(TA)7/TG	TA6/TT	TA6(TA)7/TT	
ABO (-) sarılık grubu	20,8±2,0	18,7 ± 2,2	19,3±2,0	19,4 ± 1,9	20,9±3,1	22,9 ± 2,1	0,178
ABO (+) sarılık grubu	17,9	25,9	18,6±1,3	20,4 ± 4,0	21,3±4,8	24,1	0,579
Tüm sarılık grubu	20,0±2,2	20,1 ± 3,8	19,1±1,8	20,0 ± 3,3	21,0±3,4	22,9 ± 1,9	0,285

Sarılık grubunda ortalama pik total bilirubin düzeyleri, G alleli ($19,7 \pm 2,8$ mg/dL) olan yenidoğanlarda T alleli ($21,3 \pm 3,3$ mg/dL) olanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,040$). GT ile TT genotipinde olan yenidoğanların ortalama pik total bilirubin düzeylerinin karşılaştırılmasında, GT genotipinde ($19,6 \pm 3,0$ mg/dL) olanlarda TT genotipine ($21,3 \pm 3,3$ mg/dL) göre daha düşük bilirubin düzeyleri bulundu ($p=0,040$). GT ve GG genotipinde olan yenidoğanların ortalama pik total bilirubin düzeyleri ise TT genotipinde olan yenidoğanlara göre daha düşük saptandı ($19,7 \pm 2,8 / 21,3 \pm 3,3$ mg/dL) ($p=0,040$) (Tablo 18).

Kontrol grubunda genotipler arasında ortalama pik total bilirubin düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 18). Sarılık ve kontrol grubunda, *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 yabanıl tipe sahip yenidoğanlar (TT/TA6 genotipi) ile polimorfizmi olan yenidoğanların ortalama pik total bilirubin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 18. Sarılık ve kontrol grubunda *UGT1A1*60* polimorfizmi açısından pik total bilirubin düzeylerinin genotiplere göre karşılaştırılması

	<i>UGT1A1*60</i> polimorfizmi	Ortalama pik total bilirubin düzeyi (mg/dL)	p
Sarılık grubu	G ile T	19,7 ± 2,8 - 21,3 ± 3,3	0,040*
	GG ile TT	20,1 ± 3,0 - 21,3 ± 3,3	0,345
	GG ile GT	20,1 ± 3,0 - 19,6 ± 3,0	0,686
	GT ile TT	19,6 ± 3,0 - 21,3 ± 3,3	0,040*
	GT+GG ile TT	19,7 ± 2,8 - 21,3 ± 3,3	0,040*
	GG ile TT+GT	20,1 ± 3,0 - 20,3 ± 3,1	0,830
	GT ile TT+GG	19,6 ± 3,0 - 21,0 ± 3,2	0,069
Kontrol grubu	G ile T	7,8 ± 2,9 - 5,6 ± 2,7	0,062
	GG ile TT	7,9 ± 3,6 - 5,6 ± 2,7	0,181
	GG ile GT	7,9 ± 3,6 - 7,8 ± 2,7	0,928
	GT ile TT	7,8 ± 2,7 - 5,6 ± 2,7	0,057
	GT+GG ile TT	7,08 ± 2,9 - 5,6 ± 2,7	0,062
	GG ile TT+GT	7,4 ± 2,8 - 7,4 ± 3,6	0,652
	GT ile TT+GG	7,8 ± 2,7 - 6,9 ± 3,4	0,316

*p<0,05

Tablo 19. Sarılık ve kontrol grubunda *UGT1A1*28* ve *UGT1A1*60* polimorfizmi olan ile yabancı tipe sahip yenidoğanların ortalama pik total bilirubin düzeylerinin karşılaştırılması

	<i>UGT1A1*28</i> ve <i>UGT1A1*60</i> polimorfizm genotipi	Ortalama pik total bilirubin düzeyleri (mg/dL)	p
Sarılık grubu	TT/(TA)6 ile TT/(TA)7	21,0 ± 3,4 - 22,9 ± 1,9	0,291
	TT/(TA)6 ile GT/(TA)6	21,0 ± 3,4 - 19,1 ± 1,8	0,074
	TT/(TA)6 ile GG/(TA)6	21,0 ± 3,4 - 20,1 ± 2,2	0,610
	TT/(TA)6 ile GT/(TA)7	21,0 ± 3,4 - 20,0 ± 3,3	0,314
	TT/(TA)6 ile GG/(TA)7	21,0 ± 3,4 - 20,1 ± 3,8	0,617
Kontrol grubu	TT/(TA)6 ile TT/(TA)7	5,6 ± 2,7 - ---*	-
	TT/(TA)6 ile GT/(TA)6	5,6 ± 2,7 - 7,5 ± 2,7	0,147
	TT/(TA)6 ile GG/(TA)6	5,6 ± 2,7 - 7,4 ± 3,3	0,458
	TT/(TA)6 ile GT/(TA)7	5,6 ± 2,7 - 8,0 ± 2,8	0,060
	TT/(TA)6 ile GG/(TA)7	5,6 ± 2,7 - 8,1 ± 4,0	0,195

*kontrol grubunda TT/(TA)7 genotipinde yenidoğan yoktu.

Sarılık grubunda *UGT1A1*28* yabancı tipe sahip yenidoğanlarda, *UGT1A1*60* polimorfizminin olması ortalama pik total bilirubin düzeylerini etkilemedi (p=0,185). *UGT1A1*28* heterozigot varyantı olan yenidoğanlarda, *UGT1A1*60* polimorfizminin TG ve GG genotipinde, TT genotipine göre ortalama pik total bilirubin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,041) (Tablo 20).

Tablo 20. *UGT1A1**28 ve *UGT1A1**60 polimorfizmleri birlikte değerlendirildiğinde ortalama pik total bilirubin düzeyleri

<i>UGT1A1</i> *28	<i>UGT1A1</i> *60	Sarılık grubunda pik total bilirubin düzeyleri (mg/dL)	p	Farklılığı yaratan grup
		Ortalama±standart sapma		
(TA)6/(TA)6	T/T	21,0±3,4	0,185	
	T/G	19,1±1,8		
	G/G	20,1±2,2		
(TA)6/(TA)7	T/T	22,9±1,9	0,041*	TT & TG TT & GG
	T/G	20,0±3,3		
	G/G	20,1±3,8		

*p<0,05

5. TARTIŞMA

Yenidoğan sarılığı, günümüzde halen sık karşılaşılan, term ve preterm bebeklerin YDYBÜ'ne yatışını gerektiren en sık nedenler arasında olmaya devam etmektedir. Bilinen birçok risk faktörü olmasına rağmen, bazı bebeklerde belirlenebilen bir risk faktörü olmadan ciddi sarılık ortaya çıkabilmekte ve günümüzdeki tanı yöntemleriyle halen etiyojisi açıklanamamaktadır. Sarılığa neden olduğu düşünülen risk faktörleri arasında genetik faktörler, son yıllardaki çalışmaların ilgi çekici konularından biri haline gelmiştir. Coğrafi bölge, irksal farklılıklar ve kardeşinde sarılık öyküsü olması gibi faktörler sarılık etiyojisinde genetik nedenlerin olabileceğini desteklemektedir.

Yenidoğanda sarılığa neden olabilecek bilirubin metabolizmasını farklı basamaklarda etkileyecek çeşitli genetik nedenler saptanmıştır (152). *UGT1A1* geninin promotör bölgesinde ve proteini kodlayan bölgedeki polimorfizmler genin ekspresyonunu etkileyerek sarılık riskinde artışa yol açabilmektedir. Yine, bu polimorfik değişiklikler ırklar arasında değişkenlik gösterebilmektedir. *UGT1A1* gen polimorfizmleri arasında sarılığa etkisi en çok araştırılanların başında *UGT1A1*6*, *UGT1A1*28*, *UGT1A1*60* polimorfizmleri gelmektedir. Çalışmamızda ülkemizde daha önce bakılmamış olan *UGT1A1*60* polimorfizmi ile *UGT1A1*28* polimorfizminin sıklığı ve nedeni bilinmeyen yenidoğan sarılığına etkisi araştırıldı.

*UGT1A1*28* polimorfizmi, Gilbert sendromu olan Kafkasyalı bireylerde en sık görülen polimorfizmdir. Kafkasyalılarda ve Afrika kökenli Amerikan popülasyonunda A(TA)₇TAA allelinin sıklığının yaklaşık %35-40 olduğu, ancak bu allel sıklığının Asyalılarda çok daha düşük olduğu bildirilmiştir. Allel sıklığının Korelilerde %13, Japonlarda %11 olduğu bulunmuştur (67,153-155). Japon popülasyonunda Gilbert sendromunun en sık görülen genetik nedeni *UGT1A1*6* polimorfizmi iken, bu polimorfizm Doğu Asyalı bireylerde %11-21 olarak rapor edilmiştir (156).

*UGT1A1*6* polimorfizmi ile yenidoğan sarılığı arasındaki ilişkiyi içeren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Çin'de yapılan bir çalışmada *UGT1A1*6* polimorfizminin sarılıklı bebeklerde kontrol grubuna göre daha sık olduğu, bu polimorfizmin yenidoğan sarılığı riskini 2,5 kat artırdığı bildirilmiştir (157). Yine Çin'de yapılan 217 bebeğin dahil edildiği *UGT1A1*6* polimorfizminin değerlendirildiği çalışmada polimorfizmin sarılık açısından

anlamli olduğu bildirilmiştir (158). Tayvan’ da yapılan 100 sarılığı olan ve 344 sarılığı olmayan yenidoğanın dahil edildiği çalışmada ise bu polimorfizmin sarılık açısından risk faktörü olduğu bulunmuştur (159). Çin’de yapılan sarılık etyolojisini araştıran retrospektif bir çalışmada (n:1602) şiddetli hiperbilirubinemi nedenleri arasında %15,17’ sinin neonatal hemoliz, %12’sinin anne sütü sarılığı, %10,1’inin enfeksiyon, %9,1’inin G6PD eksikliği ve birden fazla etiyolojinin bir arada bulunması sorumlu tutulmuştur. Bu çalışmada bebeklerin %41,7’ sinde ise sarılık nedeni bulunamamıştır. şiddetli hiperbilirubinemisi olan 94 yenidoğandan 9’unda *UGT1A1**6 polimorfizmi homozigot varyant, 37’sinde heterozigot varyant olarak bulunmuştur (160).

Uzamiş sarılığı olan yenidoğanlarda *UGT1A1**6 polimorfizmi bazı çalışmalarda anlamli bulunmuştur (161). Japonya’da uzamiş sarılığı olan 17 bebeğin dahil edildiği çalışmada, 16 bebekte en az bir *UGT1A1* polimorfizmi saptanmış ve en yaygın polimorfizmin *UGT1A1**6 211G→A olduğu bildirilmiştir (162).

Ülkemizde İstanbul’da Narter ve arkadaşlarının sarılıklı yenidoğanlarda yaptığı çalışmada *UGT1A1**6 heterozigot varyant oranı %33,3, homozigot varyant oranı %7,7 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise, heterozigot varyant oranı %27, homozigot varyant oranı %5,7 olarak bulunmuş, gruplar arasında anlamli fark bulunmamıştır (11). Büyükkale ve arkadaşlarının Kocaeli’nde nedeni bilinmeyen sarılığı olan 65 yenidoğan ile, nedeni daha önce belirlenmiş olan (ABO ve Rh uygunsuzluğu, G6PD enzim eksikliği, sefal hematom) sarılıklı 37 yenidoğanın dahil edildiği çalışmasında, nedeni bilinmeyen sarılıklı yenidoğanlarda *UGT1A1**6 polimorfizm oranı %4,6, nedeni belli olan sarılıklı yenidoğanlarda %2,7, kontrol grubunda ise %5,6 oranında bulunmuştur. Bu alışmada *UGT1A1**6 polimorfizmi ile yenidoğan sarılığı arasında ilişki bulunmamıştır (9). Denizli’den Kılıç ve arkadaşlarının çalışmasında *UGT1A1**6 polimorfizminin allel sıklığı patolojik sarılık grubunda %4,3, uzamiş sarılık grubunda %10,4 ve kontrol grubunda %2,2 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarla uzamiş ve patolojik sarılık grubunda *UGT1A1**6 polimorfizminin sarılık için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (10).

UGT1A1 genindeki polimorfizmler coğrafi bölgelere ve ırklara göre farklı dağılımlar göstermektedir. Kafkas popülasyonunda *UGT1A1**28 polimorfizmi yenidoğan sarılığının ana genetik nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir. Asya popülasyonunda ise bu polimorfizmin sıklığı %1-2 iken, en yaygın varyant %10-20 prevalans aralığında *UGT1A1**6 (Gly71Arg c211G>A) polimorfizmi olarak bildirilmiştir (16,110,163-165).

*UGT1A1**28 polimorfizminin (TA)₇/(TA)₇ homozigot varyant prevalansı yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Polonya'da %14,6, İsveç'te %9,7, Slovenya'da %13,6, Almanya'da %11,6, Hollanda'da %12,6, Malezya'da %2,0 ve Çin'de %8,9 olarak bildirilmiştir (8,163,166-169). Ülkemizden Çakaloz ve arkadaşlarının çalışmasında %7, Babaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında %7,5, Ülgenalp ve arkadaşlarının çalışmasında %9, Ergin ve arkadaşlarının çalışmasında %5,8 olarak bulunmuştur (12,14,170). Çalışmamızda ise Muslu ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde hem sarılık hem de kontrol grubunda (TA)₇/(TA)₇ homozigot varyantı olan yenidoğan saptanmadı.

*UGT1A1**28 polimorfizminde bulunan ek TA tekrarının *UGT1A1* geninin ekspresyonunu azalttığı ve yenidoğan sarılığı için bir risk faktörü olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur (12,108). Fakat (TA)₇ varyantı ile ilgili olarak Asya'da (TA)₇ allelinin yenidoğan sarılığına karşı koruyucu bir faktör olduğunu bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır (171–175). Bu nedenle (TA)₇ allelinin sarılıklı yenidoğanlardaki rolü tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Yayınlanan meta-analizlerde *UGT1A1**28 polimorfizminin *UGT1A1**6 polimorfizminden daha az ikterojenik olduğu, ancak *UGT1A1**28 varyantının emzirme ve hemolitik hastalık gibi ek ikterojenik durumlarla birlikte ekspresse edildiğinde sarılık riskini artırdığı bildirilmektedir. *UGT1A1**28 polimorfizmini içeren 18 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde bu polimorfizmin sarılıkla ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Etnik kökene göre ayrılan alt grup analizinde Asya popülasyonlarında *UGT1A1**28 polimorfizmi sarılık için risk oluşturmazken, Kafkas popülasyonunda anlamlı risk oluşturduğu bulunmuştur. Ancak Kafkasya'da yapılan 7 çalışmanın birinde bu polimorfizmi olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi riskinde önemli bir artış olduğu ve bu çalışmanın hariç tutulmasının ardından kalan 6 çalışmada *UGT1A1**28 polimorfizminin sarılıkla anlamlı ilişkisinin bulunmadığı saptanmıştır (107).

Üç Japon çalışmasını içeren bir alt grup analizinde, (TA)₇ varyantının hiperbilirubinemide anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (107). Japonya'da 2022 yılında yayınlanan yeni bir çalışmada da (TA)₇ allelinin hiperbilirubinemi üzerine koruyucu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu varyantın yenidoğan sarılığı üzerindeki etkisinin ırka göre farklılık göstermesinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır (176).

Sarılıklı yenidoğanlarda *UGT1A1**6 ve *UGT1A1**28 polimorfizmlerinin birlikte araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Tayland'da 2022 yılında yayınlanan çalışmada, 67

sarılıklı, 70 sağlıklı yenidoğanı içeren çalışmada, tek başına *UGT1A1*28* polimorfizmi olan hastalarda anlamlı bir hiperbilirubinemi saptanmazken, *UGT1A1*6*'ın homozigot varyantını taşıyan tüm yenidoğanlarda ve *UGT1A1*6* ile *UGT1A1*28* polimorfizminin birlikte olduğu yenidoğanlarda yüksek bilirubin düzeyleri saptanmıştır (177). Tayland'da aynı yıl yayınlanan daha fazla yenidoğanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise, *UGT1A1*6* polimorfizmi (n:1570), *UGT1A1*28* polimorfizminden (n:1246) daha sık ve daha fazla sarılık riskiyle ilişkili bulunmuştur. *UGT1A1*28* polimorfizminin yenidoğan sarılığında koruyucu bir faktör olabileceği bildirilmiştir (178). Japonya'da yapılan retrospektif bir çalışmada ise, *UGT1A1*6* polimorfizmi sarılık ile ilişkili bulunurken, *UGT1A1*28* polimorfizminin sarılık gelişiminde etkisi olmadığı bulunmuştur (176). Çin'de yapılan çalışmada 108 sarılıklı yenidoğanda, *UGT1A1*28* polimorfizm sıklığı %9,3 ve *UGT1A1*6* polimorfizm sıklığı %35,1 olarak bulunmuştur. Kontrol grupları ile karşılaştırılmasında *UGT1A1*28* polimorfizmi açısından fark yok iken, *UGT1A1*6* polimorfizminde anlamlı fark saptanmıştır (152).

Hırvatistan'da yapılan çalışmada, *UGT1A1*28* polimorfizm sıklığı geç anne sütü sarılığı olan yenidoğanlarda %42, orta derecede hiperbilirubinemisi olanlarda %24,6, kontrol grubunda ise %12,8 saptanmıştır. Bu polimorfizmin sarılık için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (179). İtalya'da yapılan çalışmada sarılıklı yenidoğanlarda *UGT1A1*28* homozigot varyantı %18,6 ve heterozigot varyantı %44,3, kontrol grubunda ise sırasıyla %20 ve %42,9 olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda *UGT1A1*28* polimorfizmi ile sarılık arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (180).

2021 yılında 333 sarılığı olan yenidoğanın alındığı, ülkemizden 2 çalışmanın dahil edildiği ve 4 çalışmadan oluşan bir meta-analizde *UGT1A1*28* polimorfizminin yenidoğan sarılığında etkili olmadığı bildirilmiştir (181).

Ülkemizden de farklı illerde *UGT1A1* geninin farklı polimorfizmleri ile yenidoğan sarılığı arasındaki ilişkiyi içeren çalışmalar bulunmaktadır (9,10,12-15,182). Denizli'den Halis ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan, *UGT1A1*6* ve *UGT1A1*28* polimorfizmlerinin sarılıklı yenidoğanlardaki sıklığının araştırıldığı çalışmaya gebelik haftası >38 hafta ve doğum ağırlığı >2500 gr olan 200 yenidoğan dahil edilmiştir. Bilirubin düzeylerine göre patolojik hiperbilirubinemi (≥ 17 mg/dL) ve fizyolojik hiperbilirubinemi (<12,9 mg/dL) olarak belirlenmiştir. Açıklanamayan hiperbilirubinemisi olan 50 yenidoğan, sarılıkla birlikte ABO uyumsuzluğu olan 50 yenidoğan, kontrol grubunda ise

sarılığı olmayan ve ABO uyumsuzluğu olan 50 bebek, sarılığı ve ABO uyumsuzluğu olmayan 50 bebek çalışmaya alınmıştır. Sarılığı olanlarda *UGT1A1*28* heterozigot varyant sıklığı %34, homozigot varyant sıklığı %22 olarak saptanırken, kontrol grubunda ise sırasıyla %8 ve %9 olarak saptanmıştır. Sarılık grubunda *UGT1A1*6* için heterozigot varyant sıklığı %14, homozigot varyant sıklığı %1 iken, kontrol grubunda ise sırasıyla %3 ve %0 olarak bulunmuştur. ABO (+) sarılık grubunda *UGT1A1*28* heterozigot varyant sarılık riskini 16,7 kat, homozigot varyantı 6,8 kat artırırken, açıklanamayan sarılıklı yenidoğanlarda yalnızca (TA)7 heterozigot varyantı sarılık riskini 5 kat artırdığı saptanmıştır. Açıklanamayan sarılık grubunda *UGT1A1*28* homozigot varyantı sarılık riskini 5 kat artırırken, *UGT1A1*28* heterozigot varyantı veya *UGT1A1*6* heterozigot varyantı sarılık riskini artırmamıştır. Bu sonuçlarla *UGT1A1*28* ve *UGT1A1*6* polimorfizminin açıklanamayan sarılık grubunda ve ABO uyumsuzluğu olan grupta sarılık riskini artırdığı bulunmuştur (182).

Ankara'dan Babaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında, doğumdan sonraki ilk 10 günde bilirubin düzeyi >17 mg/dL olan sarılıklı 49 yenidoğanda, 15 günden sonra bilirubin düzeyi >10 mg/dL'nin olan uzamış sarılıklı 25 yenidoğanda ve kontrol grubundaki 32 yenidoğanda *UGT1A1*28* polimorfizmi çalışılmıştır. Sarılık grubunda *UGT1A1*28* heterozigot varyantı oranı %32,6, homozigot varyant oranı %8,2, uzamış sarılık grubunda heterozigot varyant oranı %36,0, homozigot varyant oranı %4,0 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise, heterozigot varyant oranı %34,4 ve homozigot varyant oranı %9,3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yenidoğanda sarılık olması ile *UGT1A1*28* polimorfizmi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (13).

İzmir'den Ülgenalp ve arkadaşlarının 110 yenidoğanı içeren çalışmasında, sarılık grubunda (TA)6/(TA)6, (TA)6/(TA)7, (TA)7/(TA)7 sıklığı sırasıyla %47, %40 ve %13; kontrol grubunda ise %40, %54 ve %6 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, (TA)6/(TA)7 ve (TA)7/(TA)7 genotiplerinin çalışma popülasyonunda nadir olmadığı, *UGT1A1*28* polimorfizminin varlığı açıklanamayan sarılıkta veya uzamış sarılıkta tek başına etkisinin olmadığı bildirilmiştir (14).

Mersin'den Muslu ve arkadaşlarının 107 sarılık ve 55 kontrol grubu yenidoğanı içeren çalışmasında (TA)6/(TA)6, (TA)6/(TA)7, (TA)7/(TA)7 sıklığı sırasıyla %89, %11 ve %0, kontrol grubunda ise %85, %13 ve %2 olarak bulunmuş ve *UGT1A1*28* polimorfizminin sarılıklı bebeklerde etkisinin olmadığı saptanmıştır (15).

Denizli'den Çakaloz ve arkadaşlarının çalışmasında, sarılık grubunda *UGT1A1*28* polimorfizm genotip sıklığı, (TA)6/(TA)6, (TA)6/(TA)7, (TA)7/(TA)7 için sırasıyla %73,9, %17,4, %8,7; kontrol grubunda ise sırasıyla %52,2, %26,1 ve %21,7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da *UGT1A1*28* polimorfizmi ile yenidoğan sarılığı arasında ilişki bulunmamıştır (170). Aynı ilden Ergin ve arkadaşlarının çalışmasında, anne sütü ile beslenen total bilirubin düzeyleri >17 mg/dL olan 50'si sarılık, 54'ü kontrol grubunda olmak üzere 104 yenidoğan alınmıştır. Sarılık grubunda (TA)6/(TA)6, (TA)6/(TA)7 ve (TA)7/(TA)7 sıklığı sırasıyla %22, %66, %12; kontrol grubunda ise %88,8, %11,2 ve %0 olarak saptanmıştır. Sarılık grubunda *UGT1A1*28* polimorfizminin daha sık olduğu ve yenidoğanlarda ek ikterojenik faktör olmadığı halde sarılık riskini arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada *UGT1A1*28* polimorfizmi ile ABO uyumsuzluğu birlikteliği yenidoğan sarılığı riskini artırdığı ve bu bebeklerde pik total bilirubin seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12).

Çalışmamızda ise *UGT1A1*28* polimorfizmi genotip sıklığı sarılık grubunda (TA)6/(TA)6, (TA)6/(TA)7, (TA)7/(TA)7 için sırasıyla %55,6, %44,4, %0, kontrol grubunda ise sırasıyla %43,8, %56,3, %0 olarak saptandı ve gruplar arasında fark saptanmadı. Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak Halis ve arkadaşları ile Ergin ve arkadaşlarının çalışmalarında bu polimorfizm sarılıklı yenidoğanlarda kontrol grubuna göre daha sık saptanmıştır. *UGT1A1*28* polimorfizminin yenidoğan sarılığında risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir. Ülgenalp, Babaoğlu, Çakaloz, Muslu ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ise bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, kontrol grubunda *UGT1A1*28* polimorfizmi sarılık grubuna göre daha sık saptanmış ve bu polimorfizmin yenidoğan sarılığıyla ilişkili olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda *UGT1A1*28* polimorfizminin sıklığı ve total bilirubin düzeyleri bakımından Adana, Ankara ve Konya'daki hastanelerimizdeki yenidoğanlar arasında fark saptanmadı. Ülkemizde Denizli'de yapılan iki çalışma dışında, diğer illerde yapılan çalışmaların *UGT1A1*28* polimorfizminin tek başına yenidoğan sarılığında risk oluşturmadığı sonucu ile çalışmamızın sonuçları benzerlik göstermektedir. Asyalılarda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunun *UGT1A1*28* polimorfizminin sarılık için tek başına risk oluşturmadığı görüşünü çalışmamızın sonuçları da desteklemektedir.

*UGT1A1*28* polimorfizminin emzirme sorunu veya hemolitik hastalık gibi ikterojenik durumlarla birlikte eksprese edildiğinde sarılık riskini artırdığı bulunmuştur (105). İsrail'den bir olgu sunumunda total bilirubin 49 mg/dL olan ve kernikterus sonucu

kaybedilen bebeğin sarılık etyolojisine yönelik yapılan araştırmalarda G6PD eksikliği ve *UGT1A1*28* heterozigot varyantı saptanmıştır. Bu olguda G6PD eksikliği ile *UGT1A1*28* polimorfizmi birlikte olduğunda ciddi hiperbilirubinemiye neden olabileceği bildirilmiştir(183). Kaplan ve arkadaşlarının çalışmasında G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda *UGT1A1*28* heterozigot varyantı olanların %35'inde, homozigot varyant olanların %50' sinde belirgin hiperbilirubinemi saptanmıştır. G6PD eksikliği olmayan yenidoğanlarda ise, polimorfizmin olmasının sarılık riskini artırmadığı bulunmuştur (33). Çalışmamızda G6PD eksikliği olan bebekler çalışma dışında bırakıldığından G6PD eksikliğinde *UGT1A1*28* polimorfizminin yenidoğan sarılığına etkisi değerlendirilemedi.

Ergin ve arkadaşları ile Halis ve arkadaşlarının çalışmasında *UGT1A1*28* polimorfizminde ABO uyumsuzluğı gibi ek ikterojenik risk faktörü olduğunda sarılık riskinde artış olduğunu bulmuşlardır. Bizim alışmamızda da benzer şekilde *UGT1A1*28* polimorfizm sıklığı direkt Coombs negatif ABO (+) olan bebeklerde, ABO (-) bebeklere göre yüksek saptandı. Bu sonuçlar ABO (+) bebeklerde, *UGT1A1*28* polimorfizm varlığının, yenidoğan sarılığı için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Muslu ve arkadaşlarının çalışmasında sarılık grubunda *UGT1A1*28* polimorfizmi olan yenidoğanlarda pik total bilirubin düzeyi $12,9 \pm 6,7$ mg/dL iken, polimorfizmi olmayanlarda $14,9 \pm 9$ mg/dL idi (15). Ergin ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama pik total bilirubin seviyesi ABO (-) sarılık grubunda (TA)6/(TA)6, (TA)6/(TA)7, (TA)7/(TA)7 genotiplerinde sırasıyla 18.4 ± 1.0 mg/dL, 19.3 ± 0.6 mg/dL, 22.1 ± 3.5 mg/dL ve ABO (+) sarılık grubunda sırasıyla 18.9 ± 1.1 mg/dL, 19.7 ± 0.9 mg/dL, 23.1 ± 2.8 mg/dL bulunmuştur (12). Bu sonuçlarla sarılık gruplarında heterozigot ve homozigot varyantın olmasının sarılık şiddetini artırdığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda sarılık grubunda *UGT1A1*28* polimorfizmi olmayan yenidoğanların ortalama pik total bilirubin düzeyi $20,2 \pm 2,9$ mg/dL iken, *UGT1A1*28* heterozigot varyantı olan bebeklerin $20,3 \pm 3,3$ mg/dL idi. Bilirubin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. ABO (-) sarılık grubunda *UGT1A1*28* polimorfizmi olmayan yenidoğanların ortalama pik total bilirubin düzeyi $20,3 \pm 2,7$ mg/dL iken, polimorfizmi olan yenidoğanların $19,8 \pm 2,3$ mg/dL idi ve gruplar arasında fark saptanmadı. ABO (+) sarılık grubunda *UGT1A1*28* polimorfizmi olmayan bebeklerin ortalama pik total bilirubin düzeyi $20,0 \pm 3,8$ mg/dL iken, polimorfizmi olan bebeklerin $21,0 \pm 4,1$ mg/dL idi ve gruplar arasında fark bulunmadı. Çalışmamızdaki sarılığı olan yenidoğanlardaki total bilirubin düzeyleri Muslu ve arkadaşlarının çalışmasından daha yüksek iken, her iki çalışmada da *UGT1A1*28* polimorfizmi ile

bilirubin düzeyleri arasında ilişki bulunmadı. Ancak çalışmamızda Ergin ve arkadaşlarının çalışmasının sarılıklı yenidoğanlarındaki pik bilirubin düzeylerine benzer sonuçlar olmakla birlikte, bu çalışmadan farklı olarak *UGT1A1**28 polimorfizmi ile bilirubin düzeyleri arasında ilişki bulamadık.

Muslu ve arkadaşlarının çalışmasında A(TA)6TAA allel frekansı sarılık grubunda 0.94, kontrol grubunda 0.91, A(TA)7TAA allel frekansı sarılık grubunda 0.05, kontrol grubunda 0.08 olarak saptanmıştır (15). Ergin ve arkadaşlarının çalışmasında A(TA)7TAA allel frekansı sarılık grubunda 0.45, kontrol grubunda 0.05 bulunmuşken bizim çalışmamızda ise A(TA)7TAA allelinin frekansı sarılık grubunda 0.22, kontrol grubunda ise 0.28 saptandı. A(TA)6TAA allelinin frekansı ise sarılık grubunda 0.78, kontrol grubunda 0.72 saptandı. A(TA)7TAA allelinin sıklığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlarla sarılık grubunda A(TA)7TAA allel frekansı çalışmamızda Muslu ve arkadaşlarından daha yüksek, Ergin ve arkadaşlarının çalışmasından ise daha düşük saptandı.

UGT1A1 genindeki c.-3279 T>G polimorfizminin (*UGT1A1**60; rs4124874) yenidoğan sarılığına etkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda *UGT1A1**60 gen polimorfizminin yenidoğan sarılığıyla ilişkili olduğu bulunmuşken (16-18), bazı çalışmalarda bu polimorfizmin yenidoğan sarılığında rol oynamadığı bildirilmiştir (184,185). Yedi farklı çalışmayı içeren 2020 yılında yayınlanan meta-analizde, bazı sınırlamalar olmasına karşın *UGT1A1**60 gen polimorfizminin yenidoğan sarılığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Gelecekte *UGT1A1**60 polimorfizminin yenidoğan sarılığının tanı ve taramasında moleküler bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (19).

Mısır'da yapılan çalışmada *UGT1A1**60 polimorfizminin sıklığı sarılık grubunda %49,2, kontrol grubunda ise %25,6 olarak bulunmuştur. Sarılıklı yenidoğanların yaklaşık üçte birinde *UGT1A1**60 homozigot varyantı saptanmış ve homozigot varyantın yenidoğan sarılığı gelişme riskini 17,7 kat artırdığı bulunmuştur. Heterozigot varyantın varlığı ise sarılık açısından herhangi bir ek risk oluşturmamıştır (17).

Hindistan'da term doğan, 113 sarılığı olan ve 218 sarılığı olmayan bebeğin dahil edildiği çalışmada *UGT1A1**60 polimorfizmi sarılık grubunda %81,4, kontrol grubunda %68,3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda *UGT1A1**60 polimorfizmi sarılık için risk faktörü olarak bildirilmiştir. Sarılığı olan bebekler ayrıca altta yatan etiyolojiye

bağlı olarak nedeni bilinen (n: 61) ve nedeni bilinmeyen (n: 52) sarılık grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grupta klinik özellikleri ve *UGT1A1* varyantları açısından fark bulunmamıştır. Bu çalışmada hiperbilirubinemi için en güçlü risk faktörleri kilo kaybı, sepsis, ABO uyumsuzluğu olarak saptanmıştır (16). Aynı ülkede yapılan diğer bir çalışmada *UGT1A1*60* polimorfizm sıklığı sarılıklı bebeklerde %80,1 olarak kontrollere göre yüksek saptanmıştır (120). Kuzey Hindistan'da yapılan çalışmada ise, aynı polimorfizm bu popülasyonda sık olarak saptanmış olup, sarılık (%79) ve kontrol grupları (%74) arasında anlamlı fark bulunmamıştır (185).

Malezya'da yapılan çalışmada, G allel sıklığı sarılıklı yenidoğanlarda %49, kontrol grubunda %33 bulunmuştur. Ayrıca *UGT1A1*60* homozigot varyant sıklığı sarılık grubunda kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Bu bulgular *UGT1A1*60* polimorfizminin Malaylarda yenidoğan sarılığına katkıda bulunduğunu göstermektedir (186).

Polonya'da yapılan 66 sarılıklı ve 105 sarılığı olmayan yenidoğanın alındığı çalışmada sarılığı olan bebeklerde *UGT1A1*28* polimorfizm oranı %42,4, sarılığı olmayan bebeklerde ise bu oran %18,9 saptanmıştır. Sarılığı olan bebeklerde *UGT1A1*60* polimorfizm oranı %54,5, sarılığı olmayanlarda ise %29,8 olarak bulunmuştur. Sarılıklı yenidoğanlarda kontrol grubuna göre *UGT1A1*28* polimorfizmi anlamlı olarak daha sık saptanmıştır. *UGT1A1*60* polimorfizminde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (8). Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da her iki polimorfizm birlikte çalışılmıştır. Ancak bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda kontrol grubunda sarılık grubuna göre *UGT1A1*28* polimorfizmi daha sık görülmekle birlikte aralarında anlamlı fark bulunmadı. *UGT1A1*60* polimorfizmi ise kontrol grubunda (%85,4) sarılık grubundan (%63,9) daha sık olup bu fark anlamlı bulundu. Ayrıca çalışmamızda sarılık grubunda, kontrol grubunda ve tüm yenidoğanlarda *UGT1A1*28* ve *UGT1A1*60* polimorfizminin birlikteliği değerlendirildiğinde *UGT1A1*28* polimorfizmi için (TA)₆/(TA)₇ genotipi, *UGT1A1*60* polimorfizmi için T/G genotipi (*UGT1A1*28* heterozigot/ *UGT1A1*60* heterozigot) en sık görülen genotip olarak bulundu.

Malezya'dan Boo ve arkadaşlarının çalışmasında *UGT1A1* geninin 6 farklı polimorfizminin (A(TA)_nTAA, c.211G>A, c.686C>A, c.1091C>T, c.1456T>G ve c.3279T>G) incelendiği çalışmada 829 (%74,0) yenidoğanda *UGT1A1* varyantı saptanmıştır. En sık görülen *UGT1A1* varyantı c.3279T>G (%53,9), 2. sıklıkta promotör

(TA)₆/(TA)₇ ve (TA)₇/(TA)₇ polimorfizmi (%12,7) olduğu bulunmuştur. (TA)₇ polimorfizminin yenidoğan sarılığında anlamlı risk faktörü olduğu bildirilmiştir. *UGT1A1**60 polimorfizmi en yaygın varyant olmasına rağmen, diğer *UGT1A1* varyantlarıyla birlikte eksprese edilmediğinde önemli ölçüde daha düşük hiperbilirubinemi ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada *UGT1A1**60 polimorfizminin sarılık oluşumunda 'koruyucu etkisi' olabileceği bildirilmiştir. Bu varyant diğer genetik mutantlarla birlikte eksprese edildiğinde bu koruyucu etkinin kaybolduğu görülmektedir (187). Bu çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda da c.3279T>G (*UGT1A1**60) polimorfizmi, *UGT1A1**28 polimorfizminden hem sarılık hem kontrol grubunda daha sık bulundu. *UGT1A1**60 polimorfizmini tek başına değerlendirdiğimizde kontrol grubunda daha sık olması bu polimorfizmin koruyucu etkisi olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Sarılık ve kontrol grubunda *UGT1A1**60 ve *UGT1A1**28 polimorfizminin sıklığı birlikte değerlendirildiğinde bu koruyuculuğun kaybolduğu görüldü. *UGT1A1* polimorfizmleri tek başına veya diğer polimorfizmlerle birlikteliğinde bilirubin düzeylerinde farklı sonuçlar doğurabilmektedir.

Çalışmamız ülkemizde yenidoğanlarda *UGT1A1**60 polimorfizminin sarılıkla ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamıza üç farklı ilden yenidoğanlar dahil edildi. Adana, Ankara ve Konya'daki yenidoğanlarda *UGT1A1**60 polimorfizminin sıklığı ve total bilirubin düzeyleri arasında fark saptanmadı.

*UGT1A1**60 polimorfizmi popülasyonlarda, diğer birçok varyantın aksine daha yaygın görüldüğü ve allel frekansının genellikle 0.25 ile 0.50 arasında olduğu bildirilmiştir (188). Farklı çalışmalarda *UGT1A1**60 frekansı Afrika kökenli Amerikan popülasyonunda 0.85, Kafkasyalılarda 0.55 ve Asyalılarda 0.25-0.59 bulunmuştur (157,189-192).

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak 120 yenidoğanda G allel frekansı 0.45 olarak bulundu. Sarılık grubunda 0.38, kontrol grubunda 0.52 olarak saptandı. Polimorfik G allelinin kontrol grubunda daha sık olması Boo ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde bu allenin yenidoğan sarılığından koruyucu bir genetik neden olabileceğini düşündürmektedir.

Moyer ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan çalışmasında, *UGT1A1**60 polimorfizmi olan bebeklerin, pik total bilirubin düzeyleri diğer bebeklere göre daha düşük olmasına karşın, bu fark anlamlı bulunmamıştır (193). Çalışmamızda ise, sarılık grubunda G alleli olan yenidoğanlarda ortalama pik total bilirubin düzeyleri T alleli olanlara göre

anlamli olarak daha dŸŸk bulundu. Ancak kontrol grubunda genotipler arasında ortalama pik total bilirubin dŸzeyleri arasında fark bulunmadı.

Hiperbilirubinemi ve kernikterus için en çok bildirilen risk faktörlerinden birisi erkek cinsiyettir. Bazı çalışmalarda erkek cinsiyetin bilirubin kaynaklı beyin hasarına karşı kız cinsiyete göre 2:1 oranında daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. (105,194,195). Bizim alışmamızda literatŸre benzer Şekilde sarılık erkek cinsiyette daha sık olmasına rağmen cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı.

Yaşamın ilk haftasında yetersiz anne sŸtŸ alımıyla ilişkili “emzirme sarılığı” ve yeterli anne sŸtŸyle beslenen yenidoğanlarda ise yaşamın ikinci ile ŸŸncŸ haftasına kadar uzanan, bazen daha uzun sŸren "anne sŸtŸ sarılığı" iyi bilinen kavramlardır. Ancak, anne sŸtŸ sarılığına neden olan temel mekanizmalar halen kesin olarak bilinmemektedir. Bazı alışmalar yetersiz beslenme nedeniyle kilo kaybının sarılığa neden olduğu ve bu nedenle anne sŸtŸ ile beraber formula desteği alan bebeklerde daha az sarılık görŸldŸėŸnŸ bildirmekte ise de her iki grup arasında fark olmadığını gŸsteren çalışmalar da mevcuttur. Farklı Ÿlkelerden elde sonuçlarla, anne sŸtŸ sarılığının yenidoğanlarda yaygın bir Gilbert sendromu fenotipi olduğu dŸřŸnŸlmektedir. Anne sŸtŸyle beslenen İskoçyalı yenidoğanlar Ÿzerinde yapılan çalışmada, Gilbert sendromu *UGT1A1**28 homozigot varyantı olanlarda normal genotip olanlara gŸre 4 kat fazla uzamış sarılık oranları olduğu bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada, benzer Şekilde *UGT1A1**28 homozigot varyant 21 gŸnden uzun sŸren anne sŸtŸ sarılığı riskini 4 kat artırdığı gŸsterilmiřtir (69,179,196,197). Ÿlkemizden Babaoğlu ve arkadaşları ile Ÿlgenalp ve arkadaşlarının çalışmasında ise *UGT1A1**28 polimorfizmi ile uzamış sarılık arasında ilişki tespit edilememiştir (13,14). Çalışmamıza ilk 14 gŸnlŸk yenidoğanlar dahil edildiğinden uzamış sarılık ve polimorfizm ilişkisi değerlendirilmedi.

Çalışmamızda sarılık grubundaki yenidoğanlar ağırlıklı olarak (%63) anne sŸtŸ ve formula ile beslenmekteydi. Geri kalan bebekler ise sadece anne sŸtŸ alıyordu. Kontrol grubunda da bebeklerin çoğunluğu (%63,9) anne sŸtŸ ve formula ile birlikte beslenirken diğer bebekler ise sadece anne sŸtŸ ile besleniyordu. Çalışmamızda sarılık grubundaki yenidoğanlarda kilo kaybı kontrol grubundan daha fazla olmakla beraber %10 sınırını geçmemekteydi. Sarılık ve kontrol grubunda bebeklerin beslenme Şekilleri arasında anlamlı fark yoktu ancak çalışmamızda beslenme ile polimorfizmler arasındaki ilişki değerlendirilmedi.

Sonuç olarak çalışmamız, Türk popülasyonunda sarılıklı yenidoğanlarda ilk kez çalışılan *UGT1A1*60* polimorfizminin kontrol grubunda daha sık olması ve bu polimorfizmi olan sarılıklı yenidoğanların pik total bilirubin düzeylerinin daha düşük olması *UGT1A1*60* polimorfizminin sarılıktan koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, sonuçlarımız *UGT1A1*28* polimorfizminin yenidoğan sarılığı için tek başına risk faktörü olmadığını ancak direkt Coombs negatif ABO uyumsuzluğu varlığında sarılık riskini artırabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya alınan 120 yenidoğanın %50,8'inde *UGT1A1*28* polimorfizminin (TA)6/(TA)6 genotipi (yabanıl tip), %49,2'sinde (TA)6/(TA)7 genotipi (heterozigot varyant) saptandı. (TA)7/(TA)7 genotipi (homozigot varyant) ise, hiçbir yenidoğanda saptanmadı.
2. Sarılık grubunda 72 yenidoğanın %55,6'sında *UGT1A1*28* polimorfizminin (TA)6/(TA)6 genotipi, %44,4'ünde (TA)6/(TA)7 genotipi saptandı. Kontrol grubunda ise, 48 yenidoğanın %43,8'inde (TA)6/(TA)6 genotipi, %56,3'ünde (TA)6/(TA)7 genotipi saptandı. Sarılık ve kontrol grubu arasında *UGT1A1*28* polimorfizm sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı.
3. A(TA)7TAA allelinin frekansı sarılık grubunda 0.22, kontrol grubunda 0.28 bulundu. A(TA)6TAA allelinin frekansı ise, sarılık grubunda 0.78, kontrol grubunda 0.72 olarak hesaplandı. *UGT1A1*28* polimorfizmi kontrol grubunda daha sık olmasına karşın, sarılık ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.
4. Çalışmaya alınan 120 yenidoğanın %27,5'sinde *UGT1A1*60* polimorfizminin T/T genotipi (yabanıl tip), %57,5'inde T/G genotipi (heterozigot varyant), %15'inde G/G genotipi (homozigot varyant) saptandı.
5. Sarılık grubunda 72 yenidoğanın %36,1'inde *UGT1A1*60* polimorfizminin T/T genotipi, %51,4'ünde T/G genotipi, %12,5'inde G/G genotipi saptandı. Kontrol grubundaki 48 yenidoğanın %14,6'sında T/T genotipi, %66,6'sında T/G genotipi, %18,8'inde G/G genotipi saptandı. *UGT1A1*60* polimorfizminin sıklığı kontrol grubunda sarılık grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
6. Polimorfik G allelinin frekansı sarılık grubunda 0.38, kontrol grubunda 0.52 bulundu. T allelinin frekansı ise, sarılık grubunda 0.62, kontrol grubunda 0.48 saptandı. G allel frekansı kontrol grubunda daha yüksekti. *UGT1A1*60* polimorfizmi kontrol grubunda daha sık olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. G allelinin olmasının sarılık riskini 1.7 kat azalttığı saptandı.

7. Sarılık grubunda, kontrol grubunda ve tüm yenidoğanlarda *UGT1A1*28* ve *UGT1A1*60* polimorfizminin birlikteliği değerlendirildiğinde *UGT1A1*28* polimorfizmi için (TA)₆/(TA)₇ genotipi, *UGT1A1*60* polimorfizmi için T/G genotipi (*UGT1A1*28* heterozigot/ *UGT1A1*60* heterozigot) en sık görülen genotip olarak bulundu.

8. Sarılık grubunda *UGT1A1*28* polimorfizminin, pik total bilirubin düzeylerini etkilemediği saptandı.

9. Sarılık grubunda, *UGT1A1*60* polimorfizminin G alleli olanların ortalama pik total bilirubin düzeyleri T alleli olanlara göre daha düşük bulundu. Yine, sarılık grubunda GT ve GG genotipinde olanların ortalama pik total bilirubin düzeyleri TT genotipinde olanlara göre daha düşük bulundu.

10. Kontrol grubunda *UGT1A1*28* veya *UGT1A1*60* polimorfizmlerinin, pik total bilirubin düzeylerini etkilemediği bulundu.

11. *UGT1A1*28* polimorfizmi, direkt Coombs negatif ABO uyumsuzluğu olan yenidoğanlarda, ABO uyumsuzluğu olmayan yenidoğanlara göre daha sık saptandı.

12. Adana, Ankara ve Konya illeri arasında *UGT1A1*28* ve *UGT1A1*60* polimorfizmleri sıklığı açısından fark saptanmadı.

13. Sonuç olarak çalışmamız, Türk popülasyonunda sarılıklı yenidoğanlarda ilk kez çalışılan *UGT1A1*60* polimorfizminin kontrol grubunda daha sık olması ve bu polimorfizmi olan sarılıklı yenidoğanların pik total bilirubin düzeylerinin daha düşük olması *UGT1A1*60* polimorfizminin sarılıktan koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, sonuçlarımız *UGT1A1*28* polimorfizminin yenidoğan sarılığı için tek başına risk faktörü olmadığını ancak direkt Coombs negatif ABO uyumsuzluğu varlığında sarılık riskini artırabileceğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Hansen TWH, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. Care of Jaundiced Neonate. New York: McGraw-Hill, 2012: 65-95.
2. Maisels M J. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. Neonatology, Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 765-819.
3. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, Rubaltelli FF, Vilei MT, Vreman HJ, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: A fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics*. 2002;110(4):e47-e47.
4. Olusanya BO, Teeple S, Kassebaum NJ. The contribution of neonatal jaundice to global child mortality: Findings from the GBD 2016 study. *Pediatrics*. 2018;141(2).
5. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: Incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels *Pediatr Res*. 2013;74:86–100.
6. Hansen TWR. Narrative review of the epidemiology of neonatal jaundice. *Pediatr Med*. 2021;4:18.
7. Yu Z, Zhu K, Wang L, Liu Y, Sun J. Association of neonatal hyperbilirubinemia with *UGT1A1* gene polymorphisms: A meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2015;21:3104-14.
8. Mazur - Kominek K, Romanowski T, Bielawski K, Kielbratowska B, Preis K, Domzalska - Popadiuk I, et al. Association between uridin diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (*UGT1A1*) gene polymorphism and neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Biochim Pol*. 2017;64(2).
9. Büyükkale G, Turker G, Kasap M, Akpınar G, Arısoy E, Günlemez A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and organic anion transporting polypeptide-2 gene mutations. *Am J Perinatol*. 2011;28(08):619-26.
10. Kilic I, Koseler A, Cakaloz I, Atalay E. Screening for G71R mutation of the UDP-glucuronosyltransferase 1 (*UGT1A1*) gene in neonates with pathologic and prolonged hyperbilirubinemia in Turkey. *Int J Clin Pharm Ther*. 2010;48(08):504-8.
11. Narter F, Can G, Ergen A, Isbir T, Ince Z, Çoban A. Neonatal hyperbilirubinemia and G71R mutation of the *UGT1A1* gene in Turkish patients. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2011;24(2):313-6.
12. Ergin H, Bican M, Atalay OE. A causal relationship between UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter polymorphism and idiopathic hyperbilirubinemia in Turkish newborns. *Turk J Pediatr*. 2010;52(1):28-34.
13. Babaoglu MO, Yigit S, Aynacioglu AS, Kerb R, Yurdakok M, Bozkurt A. Neonatal jaundice and bilirubin UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene polymorphism in Turkish patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(4):377-80.
14. Ulgenalp A, Duman N, Schaefer F V, Whetsell L, Bora E, Gülcan H, et al. Analyses of polymorphism for UGT1*1 exon 1 promoter in neonates with pathologic and prolonged jaundice. *Biol Neonate*. 2003;83(4):258-62.

15. Muslu N, Turhan AB, Eskandari G, Atici A, Ozturk OG, Kul S, et al. The frequency of UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 promoter region (TA)₇ polymorphism in newborns and it's relation with Jaundice. *J Trop Pediatr.* 2006;53(1):64-8.
16. Tiwari PK, Bhutada A, Agarwal R, Basu S, Raman R, Kumar A. *UGT1A1* gene variants and clinical risk factors modulate hyperbilirubinemia risk in newborns. *J Perinatol.* 2014;34(2):120-4.
17. Tomerak RH, Helal NF, Shaker OG, Yousef MA. Association between the specific *UGT1A1* promoter sequence variant (c-3279T>G) and unconjugated neonatal hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr.* 2016;62(6):457-63.
18. Amandito R, Rohsiswatmo R, Carolina E, Maulida R, Kresnawati W, Malik A. Profiling of *UGT1A1**6, *UGT1A1**60, *UGT1A1**93, and *UGT1A1**28 polymorphisms in Indonesian neonates with hyperbilirubinemia using multiplex PCR sequencing. *Front Pediatr.* 2019;7.
19. Li Z, Song L, Hao L. The role of *UGT1A1* (c.-3279 T>G) gene polymorphisms in neonatal hyperbilirubinemia susceptibility. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):218.
20. Maitra A. Pancreas. In: Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C Aster. *Robbins Basic Pathology.* 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2013; 645-656.
21. Maisels MJ, Pathak A, Nelson NM, Nathan DG, Smith CA. Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. *J Clin Invest.* 1971;50(1):1-8.
22. Hansen TWR, Wong RJ, Stevenson DK. Molecular physiology and pathophysiology of bilirubin handling by the blood, liver, intestine, and brain in the newborn. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1291-346.
23. Watchko JF. Neonatal indirect hyperbilirubinemia and kernikterus. Gleason CA, Devaskar SU. In: *Avery's Diseases of the Newborn: Elsevier Saunders; 9th edition 2012.* 11-23, 11-42.
24. Jacobsen J, Wennberg RP. Determination of unbound bilirubin in the serum of newborns. *Clin Chem.* 1974;20(7):783.
25. Amin SB. Bilirubin binding capacity in the preterm neonate. *Clin Perinatol.* 2016;43(2):241-57.
26. Wolkoff AW, Goresky CA, Sellin J, Gatmaitan Z, Arias IM. Role of ligandin in transfer of bilirubin from plasma into liver. *Am J Physiol.* 1979;236(6):E638-48.
27. Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem J.* 1981;196(1):257-60.
28. Chowdhury JR, Chowdhury NR. Conjugation and excretion of bilirubin. *Semin Liver Dis.* 1983;3(1):11-23.
29. Kalakonda A, Jenkins BA, John S. *Physiology, Bilirubin.* 2024.
30. Kaplan M, Wong RJ, Burgis JC, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease, In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant 11 th edition Elsevier Philadelphia 2020;* 1788-1852.
31. Stevenson DK, Dennery PA, Hintz SR. Understanding newborn jaundice. *J Perinatol.* 2001;21 Suppl 1:S21-4; discussion S35-9.

32. Bracci R, Buonocore G, Garosi G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic study of neonatal jaundice. A survey of contributing factors. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;360:87-92.
33. Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):886-93.
34. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics.* 1999;103(1):6-14.
35. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(11):1140-7.
36. Setia S, Villaveces A, Dhillon P, Mueller BA. Neonatal jaundice in Asian, white, and mixed-race infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(3):276-9.
37. Watchko JF, Daood MJ, Biniwale M. Understanding neonatal hyperbilirubinaemia in the era of genomics. *Semin Neonatol.* 2002;7(2):143-52.
38. Watchko JF, Lin Z. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(3):169-75.
39. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res.* 2004;56(5):682-9.
40. Beutler E, Westwood B, Prchal JT, Vaca G, Bartsocas CS, Baronciani L. New glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations from various ethnic groups. *Blood.* 1992;80(1):255-6.
41. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and severe neonatal hyperbilirubinemia: a complexity of interactions between genes and environment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(3):148-56.
42. Liu H, Liu W, Tang X, Wang T. Association between G6PD deficiency and hyperbilirubinemia in neonates: a meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(2):92-8.
43. Agarwal R, Deorari AK. Unconjugated hyperbilirubinemia in newborns: current perspective. *Indian Pediatr.* 2002;39(1):30-42.
44. Wan A, Mat Daud S, Teh SH, Choo YM, Kutty FM. Management of neonatal jaundice in primary care. *Malays Fam Physician.* 2016;11(2-3):16-9.
45. Boskabadi H, Zakeri Hamidi M, Goudarzi M. Investigating the effect of maternal risk factors in incidence of neonatal jaundice. *IJOGI.* 2013;15(34):1-6.
46. Jährig D, Jährig K, Stiete S, Beyersdorff E, Poser H, Hopp H. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;360:101-7.
47. Cetin H, Yalaz M, Akisu M, Kultursay N. Polycythaemia in infants of diabetic mothers: β -hydroxybutyrate stimulates erythropoietic activity. *J Int Med Res.* 2011;39(3):815-21.
48. Maisels JM. Jaundice. In: Mac Donald MG, Seshia MK, Mullet MD (eds), *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn.* 6 th ed, Philadelphia, JB. Lippincott Wolters Kluwer Company. 2005, 768-846.
49. Elmoktader AA, S. Hussein S, Boraik M. Hyperbilirubinemia in neonatal intensive care unit: incidence and etiology at Fayoum University Hospital, *FUMJ.* 2019; 3(2) :8–14.

50. Shitran R.F, Abed MY. Risk factors and outcomes of neonatal jaundice at Al-Ramadi teaching hospital for maternity and childhood. *Ann Trop Med PH.* 2020; 23 (12): 231.
51. Tavakolizadeh R, Izadi A, Seirafi G, Khedmat L, Mojtahedi SY. Maternal risk factors for neonatal jaundice: a hospital-based cross-sectional study in Tehran. *Eur J Transl Myol.* 2018;28(3).
52. Mansouri A., Ghaderpanahi M., Kazemi G. M., et al. A case-control study on prenatal factors of newborns' mild jaundice. *NPWJM.* 2014;23-24:17–23.
53. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Wi S, Liljestrand P, McCulloch C, Newman TB. Risk factors for severe hyperbilirubinemia among Infants with borderline bilirubin levels: A Nested Case-Control Study. *J Pediatr.* 2008;153(2):234-40.
54. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(8):610-20.
55. Tikmani SS, Warraich HJ, Abbasi F, Rizvi A, Darmstadt GL, Zaidi AKM. Incidence of neonatal hyperbilirubinemia: a population-based prospective study in Pakistan. *TMIH.* 2010;15(5):502-7.
56. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med.* 2017;78(12):699-704.
57. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks' gestation: An update with clarifications. *Pediatrics.* 2009;124(4):1193-8.
58. Du L, Ma X, Shen X, Bao Y, Chen L, Bhutani VK. Neonatal hyperbilirubinemia management: Clinical assessment of bilirubin production. *Semin Perinatol.* 2021;45(1):151351.
59. Leung AKC, Sauve RS. Breastfeeding and breast milk jaundice. *J R Soc Health.* 1989;109(6):213-7.
60. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi, 2022 Güncelleme Türk Neonatoloji Derneği. 2022:1-39.
61. Shaughnessy EE and Goyal NK, Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn in 21st Edition, Kliegman MR, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia, 2020;123:953-961.
62. Maisels MJ. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Care of the High-Risk Neonate, 5th ed, Klaus MH, Fanaroff AA (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2001. p.324.
63. Ansong-Assoku B, Shah SD, Adnan M, Ankola PA. Neonatal Jaundice. 2023 Feb 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
64. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1969;118(3):454.
65. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, et al.. Clinical practice guideline revision: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2022;150(3).
66. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(6):F461-6.

67. Can G, Çoban A, İnce Z, Yenidoğanda sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T (ed), *Pediyatri*, 4. Baskı, Nobel Tıp, İstanbul. 2010:467- 90.
68. Soldi A, Tonetto P, Varalda A, Bertino E. Neonatal jaundice and human milk. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(sup1):85-7.
69. Flaherman VJ, Maisels MJ, Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical protocol #22: guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant 35 weeks or more of gestation-revised 2017. *Breastfeed Med.*2017;12(5):250-7.
70. Zaitso M, Yoshihara T, Nakai H, Kubota S. Optimal thermal control with sufficient nutrition may reduce the incidence of neonatal jaundice by preventing body-weight loss among non-low birth weight infants not admitted to neonatal intensive care unit. *Neonatology.* 2018;114(4):348-354.
71. Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, Nakahara S, Yanagi T, Matsui K, et al. Bilirubin Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. *J Pediatr.* 2014;165(1):36-41.e1.
72. Lee HC, Madan A, Hematologic abnormalities and jaundice. In: Rudolph CD, Rudolph MA, Lister GE, First LR, Gershon AA, Rudolph's Pediatrics, 22. Ed. 2010; 226-233.
73. Gowen CW. Fetal and Neonatal Medicine. Anemia and Hyperbilirubinemia. In: Marcante KJ, Kliegman RM, Schuh AM. editors. *Nelson Essentials of Pediatrics.* 9 th ed. Elsevier Philadelphia:2023.p.260-267.
74. Doyle JJ, Schmidt B, Blanch V, Zipursk A. Hematology. In Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG,eds. *Neonatology, Pathophysiology and the Management of the Newborn.* 5 th edition. Philadelphia, JB Lippincott Company;1999:1045-92.
75. Liley HG. Immune hemolytic disease of the newborn, In: Nathan DG, Oski FA(eds). *Hematology of infancy and childhood,* 7 th ed. Philedelphia: WB Saunders.2009;1:67-100.
76. de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang.* 2015;109(2):99-113.
77. Foruste J. Alloimmune hemolytic anemias. In: Lee GR, Bithell TC, Forester J(eds) et al., *Wintrobe's Clinical Hematology,* Philedelphia, Lea and Febigar 1993; 1146- 69.
78. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R.Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(4):843-61.
79. Chen JY, Ling UP. Prediction of the development of neonatal hyperbilirubinemia in ABO incompatibility. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).*1994;53(1):13-8.
80. Sarıcı Ü, Yenidoğan sarılığı, İç: Hasanoğlu E, Bideci A, Düşünsel R, Boduroğlu (ed), *Temel Pediatri* 2020 2.baskı,1060-1071.
81. Bel Hadj I, Boukhris R, Khalsi F, Namouchi M, Bougmiza I, Tinsa F, Hamouda S, Boussetta K. ABO hemolytic disease of newborn : Does newborn's blood group a risk factor? *Tunis Med.* 2019;97(3):455-460.
82. Serra de Almeida N, Pinho C, Faim D, Henriques R. Haemolytic disease of the fetus and newborn: do not miss a positive maternal antierythrocyte antibody screen. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7).

83. Al Arrayed S. Frequency of G6PD deficiency among Bahraini students: a ten years' study. *Bah Med Bull.* 2010;32:18–21.
84. Atay E, Bozaykut A, Ipek IO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr.* 2006;52(1):56-8.
85. Casado A, Casado C, López-Fernández E, de la Torre R. Enzyme deficiencies in neonates with jaundice. *Panminerva Med.* 1995;37(4):175-7.
86. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician.* 2005;72(7):1277-82.
87. Wong RJ, DeSandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant.* 2006;8(1):1419-1466.
88. Watchko JF. Indirect hyperbilirubinemia in the neonate. In: Maisels MJ., Watchko JF. *Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics.* Singapore: Harward Academic Publishers, 2000; 51-66.
89. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2013;27(4):167-78.
90. Trucco JI. Neonatal Manifestations of hereditary spherocytosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1967;113(2):263.
91. Kocabay K, Öncü T, Koç A, Güvenç H, Aygün D, Soyly F, Bektaş S. Elazığ'da yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etyolojisinin araştırılması ve prognoz. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi.* 1996;10:63-7.
92. Weng YH, Cheng SW, Chiu YW. Etiological analyses of marked neonatal hyperbilirubinemia in a single institution in Taiwan. *Biomed J.* 2012;35(2):148.
93. Mentzer WC, Glader BE. Polycythemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn.* Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 1104-6.
94. Mimouni FB, Merlob P, Dollberg S, Mandel D, Israeli Neonatal Association. Neonatal polycythaemia: critical review and a consensus statement of the Israeli Neonatology Association. *Acta Paediatr.* 2011;100(10):1290-6.
95. Monzani A, Remorgida V, Rabbone I. High rates of neonatal polycythemia and hyperbilirubinemia during the first phase of COVID-19 pandemic in Italy: a single-center experience. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):100.
96. Rastogi M V, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:17.
97. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child.* 1992;67(1):87-90.
98. Goudonnet H, Magdalou J, Mounie J, Naoumi A, Viriot ML, Escousse A, 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(1):12-9.
99. Praveena V, Reddy MP, Jaju JB, Rishabyadati and N. Sudheer .Thyroid hormone levels in neonatal hyperbilirubinemia. *J Evolution Med Dent Sci.* 2018; 7 (28).

100. Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. iç: Dağoğlu T, Ovalı F editörler. Neonatoloji, İstanbul, 3.baskı Nobel Tıp;2018; 959-986.
101. Ma JF, Shortliffe LMD. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. Urol Clin North Am. 2004;31(3):517-26.
102. Maamouri G, Khatami F, Hyperbilirubinemia and Neonatal Infection. Int J Ped.2013; 1(1).
103. Amiri FB, Tavasoli S, Borumandnia N, Taheri M. Factors affecting prevalence of urinary tract infection in neonates with unexplained hyperbilirubinemia: A systematic review and meta-analysis study in Iran. Iran J Public Health. 2021;50(7):1311-23.
104. Yiğit Ş. İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım. Katkı Pediatri Dergisi 1995; 16:680-700.
105. Watchko JF. Review of the contribution of genetic factors to hyperbilirubinemia and kernicterus risk in neonates: a targeted update. Ped Med.2021;4:17-17.
106. He CH, Qu Y. Research advances in neonatal hyperbilirubinemia and gene polymorphisms. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.2020;22(3):280-4.
107. Long J, Zhang S, Fang X, Luo Y, Liu J. Association of neonatal hyperbilirubinemia with uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms: meta-analysis. Pediatr Int. 2011;53(4):530-40.
108. Agrawal SK, Kumar P, Rathi R, Sharma N, DAS R, Prasad R, et al. *UGT1A1* gene polymorphisms in North Indian neonates presenting with unconjugated hyperbilirubinemia. Pediatr Res. 2009;65(6):675-80.
109. Chang PF, Lin YC, Liu K, Yeh SJ, Ni YH. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia in breast-fed male infants with a mutation of uridine diphosphate-glucuronosyl transferase. J Pediatr. 2009;155(6):860-3.
110. Mehrad-Majd H, Haerian MS, Akhtari J, Ravanshad Y, Azarfar A, Mamouri G. Effects of Gly71Arg mutation in *UGT1A1* gene on neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(10):1575-85.
111. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (*UGT1A1*) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(14):8170-4.
112. Hall D, Ybazeta G, Destro-Bisol G, Petzl-Erler ML, Di Rienzo A. Variability at the uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 promoter in human populations and primates. Pharmacogenetics. 1999;9(5):591-9.
113. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med. 1995;333(18):1171-5.
114. Radoi VE, Ursu RI, Poenaru E, Arsene C, Bohiltea CL, Bohiltea R. Frequency of the *UGT1A1**28 polymorphism in a Romanian cohort of Gilbert Syndrome individuals. J Gastrointestin Liver Dis. 2017;26(1):25-8.
115. Barbarino JM, Haidar CE, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for *UGT1A1*. Pharmacogenet Genomics. 2014;24(3):177-83.

116. Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics*. 2008;9(6):703-15.
117. Li Y, Buckley D, Wang S, Klaassen CD, Zhong X bo. Genetic polymorphisms in the TATA box and upstream phenobarbital-responsive enhancer module of the *UGT1A1* Promoter have combined effects on UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 transcription mediated by constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, or glucocorticoid receptor in human liver. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(9):1978-86.
118. Costa E, Vieira E, Dos Santos R. The polymorphism c.-3279T>G in the phenobarbital-responsive enhancer module of the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene is associated with Gilbert syndrome. *Clin Chem*. 2005;51(11):2204-6.
119. Maruo Y, D'Addario C, Mori A, Iwai M, Takahashi H, Sato H, et al. Two linked polymorphic mutations (A(TA)7TAA and T-3279G) of *UGT1A1* as the principal cause of Gilbert syndrome. *Hum Genet*. 2004;115(6):525-6.
120. D'Silva S, Colah RB, Ghosh K, Mukherjee MB. Combined effects of the *UGT1A1* and *OATP2* gene polymorphisms as major risk factor for unconjugated hyperbilirubinemia in Indian neonates. *Gene*. 2014;547(1):18-22.
121. Zubaida B, Cheema HA, Hashmi MA, Naeem M. Spectrum of *UGT1A1* variants in Pakistani children affected with inherited unconjugated hyperbilirubinemias. *Clin Biochem*. 2019;69:30-5.
122. Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol*. 2003;38(1):107-17.
123. Skierka JM, Kotzer KE, Lagerstedt SA, O'Kane DJ, Baudhuin LM. *UGT1A1* genetic analysis as a diagnostic aid for individuals with unconjugated hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 2013;162(6):1146-52, 1152.e1-2.
124. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016;79(3):378-86.
125. Sun L, Li M, Zhang L, Teng X, Chen X, Zhou X, vd. Differences in *UGT1A1* gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. *Medicine*. 2017;96(45):e8620.
126. Canu G, Minucci A, Zuppi C, Capoluongo E. Gilbert and Crigler Najjar syndromes: an update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (*UGT1A1*) gene mutation database. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50(4):273-80.
127. Seppen J, Bosma PJ, Goldhoorn BG, Bakker CT, Chowdhury JR, Chowdhury NR, et al. Discrimination between Crigler-Najjar type I and II by expression of mutant bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *J Clin Invest*. 1994;94(6):2385-91.
128. 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. doi: 10.1542/peds.114.1.297.
129. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol*. 2005;25(1):54-9.
130. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. BIND—a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics*. 1999;104: 746-747.

131. Erdeve O, Okulu E, Olukman O, Ulubas D, Buyukkale G, Narter F, et al. The Turkish Neonatal Jaundice Online Registry: A national root cause analysis. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193108.
132. Okulu E, Erdeve Ö, Tuncer O, Ertuğrul S, Özdemir H, Çiftdemir NA, vd. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: A multicenter, prospective study of Turkish Neonatal Society. *Turk Arch Ped*. 2021;56(2):121-6.
133. Thomas N, Abiramalatha T. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinaemia: Unresolved aspects & future directions. *Indian J Med Res*. 2021;153(4):409.
134. Lamola AA. A pharmacologic view of phototherapy. *Clin Perinatol*. 2016;43(2):259-76.
135. Tridente A, De Luca D. Efficacy of light-emitting diode versus other light sources for treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2012;101(5):458-65.
136. Ennever JF, Costarino AT, Polin RA, Speck WT. Rapid clearance of a structural isomer of bilirubin during phototherapy. *J Clin Invest*. 1987;79(6):1674-8.
137. Rubaltelli FF, Da Rioli R, D'Amore ES, Jori G. The bronze baby syndrome: evidence of increased tissue concentration of copper porphyrins. *Acta Paediatr*. 1996;85(3):381-4.
138. McDonagh AF. Bilirubin, copper-porphyrins, and the bronze-baby syndrome. *J Pediatr*. 2011;158(1):160-4.
139. Newman TB, Wickremasinghe AC, Walsh EM, Grimes BA, McCulloch CE, Kuzniewicz MW. Retrospective cohort study of phototherapy and childhood cancer in Northern California. *Pediatrics*. 2016;137(6).
140. Digitale JC, Kim MO, Kuzniewicz MW, Newman TB. Update on phototherapy and childhood cancer in a Northern California Cohort. *Pediatrics*. 2021;148(5).
141. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, Grimes BA, McCulloch CE, Newman TB. Neonatal phototherapy and infantile cancer. *Pediatrics*. 2016;137(6).
142. Oláh J, Tóth-Molnár E, Kemény L, Csoma Z. Long-term hazards of neonatal blue-light phototherapy. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):243-9.
143. Wintermeier K, von Poblitzki M, Genzel-Boroviczény O, Vogel S, Schotten K, Berking C, et al. Neonatal blue light phototherapy increases café-au-lait macules in preschool children. *Eur J Pediatr*. 2014;173(11):1519-25.
144. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics*. 1992;89:809-18.
145. 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;94:558-65.
146. Chitty HE, Ziegler N, Savoia H, Doyle LW, Fox LM. Neonatal exchange transfusions in the 21st century: a single hospital study. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(10):825-32.
147. Chawla D, Parmar V. Phenobarbitone for prevention and treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr*. 2010;47(5):401-7.

148. Saadat SH, Goodarzi R, Gharaei B. Oral fenofibrate for hyperbilirubinemia in term neonates: A single-blind randomized controlled trial. *J Clin Transl Sci.* 2023;7(1):e85.
149. Shabo SK, Gargary KH, Erdeve O. Indirect neonatal hyperbilirubinemia and the role of fenofibrate as an adjuvant to phototherapy. *Children (Basel).* 2023;10(7).
150. Stevenson DK, Wong RJ. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(3):164-8.
151. Slaughter JL, Kemper AR, Newman TB. Technical Report: Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2022;150(3).
152. Liu W, Chang LW, Xie M, Li WB, Rong ZH, Wu L, et al. Correlation between *UGT1A1* polymorphism and neonatal hyperbilirubinemia of neonates in Wuhan. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2017;37(5):740-3.
153. Ki CS, Lee KA, Lee SY, Kim HJ, Cho SS, Park JH, et al. Haplotype Structure of the UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (*UGT1A1*) gene and its relationship to serum total bilirubin concentration in a male Korean Population. *Clin Chem.* 2003;49(12):2078-81.
154. Ando Y, Chida M, Nakayama K, Saka H, Kamataki T. The *UGT1A1**28 allele is relatively rare in a Japanese population. *Pharmacogenetics.* 1998;8(4):357-60.
155. Hsieh TY, Shiu TY, Huang SM, Lin HH, Lee TC, Chen PJ, et al. Molecular pathogenesis of Gilbert's syndrome: decreased TATA-binding protein binding affinity of *UGT1A1* gene promoter. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17(4):229-36.
156. SAI K. *UGT1A1* haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer*1. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(6):501-15.
157. Yao X, Zhong DN, Peng YC. [*UGT1A1* gene mutations in Chinese Dong neonates in Sanjiang, Guangxi]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2022;24(7):792-6.
158. Long J, Zhang S, Fang X, Luo Y, Liu J. Neonatal hyperbilirubinemia and Gly71Arg mutation of *UGT1A1* gene: a Chinese case-control study followed by systematic review of existing evidence. *Acta Paediatr.* 2011;100(7):966-71.
159. Weng YH, Chiu YW, Cheng SW, Yang CY. Risk assessment of gene variants for neonatal hyperbilirubinemia in Taiwan. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):144.
160. Xu JX, Lin F, Wu YH, Chen ZK, Ma YB, Yang LY. Etiology analysis for term newborns with severe hyperbilirubinemia in eastern Guangdong of China. *World J Clin Cases.* 2023;11(11):2443-51.
161. Yang Z, Lin F, Xu JX, Yang H, Wu YH, Chen ZK, et al. *UGT1A1**6 mutation associated with the occurrence and severity in infants with prolonged jaundice. *Front Pediatr.* 2022;10:1080212.
162. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate- glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics.* 2000;106(5):E59.
163. Wang J, Yin J, Xue M, Lyu J, Wan Y. Roles of *UGT1A1* Gly71Arg and TATA promoter polymorphisms in neonatal hyperbilirubinemia: A meta-analysis. *Gene.* 2020;736:144409.

164. Azlin I, Wong FL, Ezham M, Hafiza A, Ainoon O. Prevalence of uridine glucuronosyl transferase 1A1 (*UGT1A1*) mutations in Malay neonates with severe jaundice. *Malays J Pathol.* 2011;33(2):95-100.
165. Liu J, Long J, Zhang S, Fang X, Luo Y. Polymorphic variants of *SLCO1B1* in neonatal hyperbilirubinemia in China. *Ital J Pediatr.* 2013;39:49.
166. Borlak J, Thum T, Landt O, Erb K, Hermann R. Molecular diagnosis of a familial nonhemolytic hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) in healthy subjects. *Hepatology.* 2000;32(4 Pt 1):792-5.
167. Mercke Odeberg J, Andrade J, Holmberg K, Hoglund P, Malmqvist U, Odeberg J. *UGT1A* polymorphisms in a Swedish cohort and a human diversity panel, and the relation to bilirubin plasma levels in males and females. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(10):829-37.
168. Ostanek B, Furlan D, Mavec T, Lukac-Bajalo J. *UGT1A1(TA)n* promoter polymorphism--a new case of a (TA)⁸ allele in Caucasians. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;38(2):78-82.
169. Peters WHM, te Morsche RHM, Roelofs HMJ. Combined polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6: implications for patients with Gilbert's syndrome. *J Hepatol.* 2003;38(1):3-8.
170. Çakaloz İ. Yenidoğan sarılığı ile üridin difosfoglukuronil transferaz geninin polimorfizmi arasındaki ilişki. *Uzmanlık Tezi,* 2005;1-67.
171. Sato H, Uchida T, Toyota K, Kanno M, Hashimoto T, Watanabe M, et al. Association of breast-fed neonatal hyperbilirubinemia with *UGT1A1* polymorphisms: 211G>A (G71R) mutation becomes a risk factor under inadequate feeding. *J Hum Genet.* 2013;58(1):7-10.
172. Zhou Y, Wang S nan, Li H, Zha W, Peng Q, Li S, et al. Quantitative trait analysis of polymorphisms in two bilirubin metabolism enzymes to physiologic bilirubin levels in Chinese newborns. *J Pediatr.* 2014;165(6):1154-1160.e1.
173. Yang H, Wang Q, Zheng L, Lin M, Zheng X bin, Lin F, et al. Multiple genetic modifiers of bilirubin metabolism involvement in significant neonatal hyperbilirubinemia in patients of Chinese descent. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132034.
174. Yang H, Li H, Xia Q, Dai W, Li X, Liu Y, et al. *UGT1A1* variants in Chinese Uighur and Han newborns and its correlation with neonatal hyperbilirubinemia. *PLoS One.* 2022;17(12):e0279059.
175. Huang MJ, Lin YC, Liu K, Chang PF, Huang CS. Effects of variation status and enzyme activity for UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene on neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(5):506-12.
176. Hanafusa H, Abe S, Ohyama S, Kyono Y, Kido T, Nakasone R, et al. Influence of *UGT1A1* genetic variants on free bilirubin levels in Japanese newborns: a preliminary study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(20):13090.
177. Atasilp C, Kanjanapipak J, Vichayaprasertkul J, Jinda P, Tiyasirichokchai R, Srisawasdi P, et al. Associations between *UGT1A1* and *SLCO1B1* polymorphisms and susceptibility to neonatal hyperbilirubinemia in Thai population. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):243.
178. Bancone G, Gornsawun G, Peerawaranun P, Penpitchaporn P, Paw MK, Poe DD, et al. Contribution of genetic factors to high rates of neonatal hyperbilirubinaemia on the Thailand-Myanmar border. *PLOS global public health.* 2022;2(6):e0000475.

179. Žaja O, Tiljak MK, Štefanović M, Tumbri J, Jurčić Z. Correlation of *UGT1A1* TATA-box polymorphism and jaundice in breastfed newborns-early presentation of Gilbert's syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(8):844-50.
180. Travan L, Lega S, Crovella S, Montico M, Panontin E, Demarini S. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia and *UGT1A1* Promoter Polymorphism. *J Pediatr.* 2014;165(1):42-5.
181. Li H, Zhang P. *UGT1A1**28 gene polymorphism was not associated with the risk of neonatal hyperbilirubinemia: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021.
182. Halis H, Ergin H, Kösel A, Atalay EÖ. The role of *UGT1A1* promoter polymorphism and exon-1 mutations in neonatal jaundice. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(22):2658-64.
183. Zangen S, Kidron D, Gelbart T, Roy-Chowdhury N, Wang X, Kaplan M. Fatal kernicterus in a girl deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase: a paradigm of synergistic heterozygosity. *J Pediatr.* 2009;154(4):616-9.
184. Watchko JF, Lin Z, Clark RH, Kelleher AS, Walker MW, Spitzer AR. Complex multifactorial nature of significant hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatrics.* 2009;124(5):e868-77.
185. Tiwari PK, Sethi A, Basu S, Raman R, Kumar A. Heme oxygenase-1 gene variants and hyperbilirubinemia risk in north Indian newborns. *Eur J Pediatr.* 2013;172(12):1627-32.
186. Yusoff S, Takeuchi A, Ashi C, Tsukada M, Ma'amor NH, Zilfalil BA, et al. A polymorphic mutation, c.-3279T>G, in the *UGT1A1* promoter is a risk factor for neonatal jaundice in the Malay population. *Pediatr Res.* 2010;67(4):401-6.
187. Boo NY, Sin S, Chee SC, Mohamed M, Ahluwalia AK, Ling MMM, et al. Genetic factors and delayed tsb monitoring and treatment as risk factors associated with severe hyperbilirubinemia in term neonates admitted for phototherapy. *J Trop Pediatr.* 2020;66(6):569-82.
188. Watchko JF, Lin Z. Genetics of Neonatal Jaundice. In:Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, editors. *Care of the Jaundiced Neonate.* New York: McGraw Hill; 2012:1-27.
189. Kaniwa N, Kurose K, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Saito Y, Saeki M, et al. Racial variability in haplotype frequencies of *UGT1A1* and glucuronidation activity of a novel single nucleotide polymorphism 686c> t (p229l) found in an African-American. *Drug Metab Dispos.* 2005;33(3):458-65.
190. Minami H, Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Suzuki K, et al. Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of *UGT1A1**6 and *28. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17(7):497-504.
191. Han JY, Lim HS, Shin ES, Yoo YK, Park YH, Lee JE, et al. Comprehensive analysis of *UGT1A1* polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2237-44.
192. Chen Z, Su D, Ai L, Jiang X, Wu C, Xu Q, et al. *UGT1A1* sequence variants associated with risk of adult hyperbilirubinemia: A quantitative analysis. *Gene.* 2014;552(1):32-8.

193. Moyer AM, Skierka JM, Kotzer KE, Kluge ML, Black JL, Baudhuin LM. Clinical *UGT1A1* genetic analysis in pediatric patients: Experience of a reference laboratory. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(3):327-35.
194. Donneborg ML, Hansen BM, Vandborg PK, Rodrigo-Domingo M, Ebbesen F. Extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus spectrum disorder in Denmark during the years 2000–2015. *J Perinat*. 2020;40(2):194-202.
195. Maisels MJ, Kring E. Length of Stay, Jaundice, and Hospital Readmission. *Pediatrics*. 1998;101(6):995-8.
196. Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, Li Volti S, Mollica F, Salemi I, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr*. 1999;134(4):441-6.
197. Bratton S, Cantu RM, Stern M. Breast Milk Jaundice. 2023 Jan 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

EK 1: Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu izin belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 05.01.2022-91591



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu

05.01.2022

Sayı : E-94603339-604.01.02-91591
Konu : Proje Onayı

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALINA

Yenidoğan Bilim Dalınızda görev yapmakta olan Doç. Dr. Özden Turan tarafından yürütülecek olan KA21/445 nolu "Yenidoğan sarılığında UGT(üridin difosfo glukuronozil transferaz) 1A1*28 ve UGT1A1*60 promotor polimorfizminin sıklığının belirlenmesi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24/12/2021 tarih ve 21/87 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSU4MCK74C

Belge Doğrulama Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/baskent-universitesi-ebys>

Taşkent Caddesi (Eski 1. Caddesi) 77. Sokak (Eski 16. Sokak) No:11 06490 Bahçelievler / Ankara
Telefon No:0 312 212 90 65 Faks No:0 312 221 37 59
e-Posta:arastirma@baskent.edu.tr İnternet Adresi:www.baskent.edu.tr
Kep Adresi:baskentuniversitesi@hs02.kep.tr

Bilgi için: Liliifer TAŞBİLEK
Sekreter
Telefon No: 2129065-2228



Evrak Tarih ve Sayısı: 05.01.2022-91591

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yenidoğan sarılığında UGT (üridin difosfo glukuronoziltransferaz) 1A1*28 ve UGT1A1*60 promotör polimorfizminin sıklığının belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	KA21/445

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU 05.01.2022
	AÇIK ADRESİ:	Taşkent Caddesi 77. Sokak No:11 06490 Bahçelievler/ANKARA
	TELEFON	(0 312) 212 90 65
	FAKS	(0 312) 221 37 59
	E-POSTA	etikkurul@baskent.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Özden TURAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Yenidoğan			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı/ Yenidoğan Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Başkent Üniversitesi			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Şaban Remzi ERDEM
İmza:

ASLI GİBİDİR



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yenidoğan sarılığında UGT (üridin difosfo glukuronoziltransferaz) 1A1*28 ve UGT1A1*60 promotör polimorfizminin sıklığının belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	KA21/445

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili 05.01.2022			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11/11/2021	2.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	16/11/2021	3.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	11/11/2021	2.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	20.11.2021 imza tarihli				
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	*Araştırmanın Dr. Oğuz Bakırcı'nın tez çalışması olduğuna dair Anabilim Dalı Başkanlığı'ndan alınan belge				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 21/87	Tarih: 24/12/2021					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						



Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Şaban Remzi ERDEM
İmza:

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yenidoğan sarılığında UGT (üridin difosfo glukuronoziltransferaz) 1A1*28 ve UGT1A1*60 promotor polimorfizminin sıklığının belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	KA21/445

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI/ADI/SOYADI:	Prof. Dr. Şaban Remzi ERDEM

05.01.2022

Unvanı/Adı/Soyadı	Fonksiyon	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Şaban Remzi ERDEM Başkan	Tıbbi Farmakoloji AD	Baskent Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Feride İffet SAHİN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik AD	Baskent Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sıdıka Esra BASKIN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD/ Nefroloji BD	Baskent Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Meltem AYLI Üye	İç Hastalıkları AD/ Hematoloji BD	SBU Gülhane Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Neslihan Başoğlu TUTUNCU Üye	İç Hastalıklar AD/ Endokrinoloji ve Metabolizma BD	Baskent Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nilgün Özlem ALPTEKİN Üye	Dis Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD	Baskent Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bülent ÖZTÜRK Üye	Üroloji AD	Baskent Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Serdar DİLBAZ Üye	Kadın Hastalıkları AD	SBU Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Meriç YAVUZ ÇOLAK Üye	Biyoistatistik AD	Baskent Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İsmail Cengiz KOÇUM Üye	Biyomedikal Mühendisliği	Baskent Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ezgi AYGÜN EŞİTLİ Üye	Hukuk Fakültesi	Baskent Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Rifat Vedat YILDIRIM Üye	Tıp Tarihi ve Etik AD	Baskent Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hüseyin Serhat SERDAROĞLU Üye	Sağlık Mensubu Olmayan Üye	Özel Antalya Yasam Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Şaban Remzi ERDEM
İmza:



EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇOCUKLARDA YAPILACAK BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

SEVGİLİ ANNE-BABA

Yapmayı planladığımız bilimsel bir araştırmaya katılmanız konusunda izin almak için bebeğin ebeveyni olarak sizi buraya davet ettik. Bu konuda bir karar vermeden önce, yapılacak araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtan bu belge sizin için hazırlanmıştır. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Araştırmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Bu belgeyi okuyup anlamanızda bir sorun ile karşılaşırsanız, gerekli gördüğünüz her zaman bizden veya yasal bir temsilcimizden yardım alabilirsiniz. Karar aşamasına gelmeden önce bu konu ile ilgili her türlü yardım ve süreyi bizden isteyebilirsiniz.

1. ARAŞTIRMANIN ADI

Proje Başlığı

Yenidoğan sarılığında *UGT1A1*28* ve *UGT1A1*60* polimorfizmlerinin sıklığının ve etkisinin belirlenmesi

(Yenidoğan sarılığında etkili olduğu düşünülen genetik faktörlerin incelenmesi)

2. KATILIMCI SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 120'dir (Bebeğinizde sarılık varsa 72 katılımcı olan "çalışma grubuna", sarılık yoksa 48 katılımcı olan "kontrol grubuna" dahil edilecektir)

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada bebeğinizin yer alması için öngörülen süre; bebeğinizden kan alınma süresince yaklaşık olarak 10 dk'dır.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu araştırmanın amacı yenidoğan sarılığına neden olabilecek gen bölgelerinin tespit edilmesidir

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dahil edilebilmek için bebeğinizin sahip olması gereken koşullar şu şekildedir:

Çalışma grubu: Cinsiyet farkı olmaksızın gebelik haftası ≥ 37 hafta olup fototerapi (ışık tedavisi) gerektiren total bilirubin (sarılık değeri) yüksekliği olanlar

Kontrol grubu: Cinsiyet farkı olmaksızın gebelik haftası ≥ 37 hafta olup fototerapi (ışık tedavisi) sınırında olmayan ve total bilirubin (sarılık değeri) düzeyi <12 mg/dL olan bebekler dahil edilecektir

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırmada bebeğinize uygulanacak tedaviler / girişimler / tetkikler /işlemler şu şekildedir; Çalışmaya alınan her bebekten sarılık için bakılan diğer kanlarla birlikte eş zamanlı olarak, 1 kere olmak üzere 2 ml (yaklaşık 1 çay kaşığı) kan alınacaktır. Alınan tek tüp kan ile testin analizi Hastanemiz Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışılacaktır

7. ARAŞTIRMA SÜRECİNDE UYMAM GEREKEN ŞARTLAR, ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILACAĞIM DURUMLAR

Araştırma sürecinde çalışma kriterlerine uyan bebeklerden, bir kere 2 ml kan alınması haricinde herhangi bir uyulması gereken şart bulunmamaktadır

8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Fototerapi (ışık tedavisi) alması gereken ve nedeni tam olarak bilinmeyen sarılıklı yenidoğanlarda sarılığa neden olabilecek bu genetik test ile hem bebeğinizdeki sarılık nedeninin bulunması, hem de toplam katılımcılardan elde edilecek sonuçların değerlendirilmesi ile bilime katkıda bulunulacaktır.

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Bu araştırmada, bebeğinizdeki sarılık için alınan kanlarla eş zamanlı olarak 2 ml kan alınacaktır. Kan alınırken oluşabilecek nadir hafif komplikasyonlar (kan alınan bölgede hafif morarma, hafif şişlik vb.) dışında ek herhangi bir risk teşkil etmesi beklenmemektedir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARAR GÖRME DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bebeğinizin herhangi bir zarar görmesi söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları: Yukarı Bahçelievler mah. Mareşal Fevzi Çakmak Cd. 10. Sk. No:45, 06490 Bahçelievler Ankara Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi A blok 1. kat
İş: 0312 203 6868-2001 Cep: Dr. Özden Turan, 0532

12.GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya çocuğunuzun/ vasisi olduğunuz çocuğun katılması için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Bebeğinizin hastalığının gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

14. KATILIMCIYA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bebeğinizin bu araştırmaya katılmasıyla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen bebeğinizle ilgili tıbbi bilgiler bebeğinize özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Bebeğinize ait her türlü tıbbi bilgi gizli

tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile bebeğinizin kimlik bilgileri verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar bebeğinizin tıbbi bilgilerine ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde bebeğinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz

16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Araştırma kriterlerine uygunluğun olmamasının sonradan tespiti veya öngörülemeyen bazı nedenlerin ortaya çıkmasıyla, hekiminiz sizin izniniz olmadan bebeğinizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum bebeğinize uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Ancak bebeğinizin araştırma dışı bırakılması durumunda da, bebeğinizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Araştırma sizin bebeğinizin tedavisini hiçbir şekilde etkilemeyecek olup bebeğiniz bilimsel veriler ışığında, olması gerektiği şekilde tedavi edildikten sonra taburcu edilecektir.

18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırmaya katılmaya karar vermek için kısıtlı bir süreniz yoktur, karar vermek için bir düşünme sürecine ihtiyaç duyduğunuzda, bu süreyi bekleyebiliriz. Araştırma sürerken de araştırmadan istediğiniz zaman ayrılabilirsiniz. Bu konuda herhangi bir neden göstermeniz gerekmez. Araştırmaya katılmayı istememeniz ve araştırmadan ayrılmanız durumunda bebeğinizin hastalığı ile ilgili her türlü tedavi ve girişim eksiksiz yapılmaya devam edecek, size ve bebeğinize yaklaşımımızda hiçbir değişiklik olmayacaktır. Ancak araştırmadan ayrılmanız durumunda, bebeğinizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)

Sayın Doç. Dr. Özden TURAN tarafından Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bebeğin ebeveyni olarak bize aktarıldı. Bu bilgilerden sonra bebeğimin böyle bir araştırmaya katılması için "katılımcı" (gönüllü) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramızda kalması gereken; bebeğime ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen gösterileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında bebeğimin kişisel bilgilerinin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca, bebeğimin tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle bebeğimin herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun bebeğimin tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

BU ARAŞTIRMAYI NEDEN ÇOCUKLAR ÜSTÜNDE YAPIYORUZ?

- Bu araştırma konusu doğrudan yenidoğan çocukları ilgilendirmektedir.
- Bu araştırma konusu sadece yenidoğan çocuklarda incelenebilir klinik bir durumdur.
- Bu araştırma çocuk sağlığı açısından öngörülebilir ciddi bir risk taşımamaktadır ve çocuklara doğrudan bir fayda sağlayacağı umulmaktadır.

Bu araştırmada alınan kan örneklerinin ileride başka bir bilimsel çalışmada kullanılmasına:

- İzin veriyorum
- süre ile izin veriyorum
- İzin vermiyorum

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda belirtilen araştırmaya başlanmadan önce; bana, bebeğime veya yasal temsilcime verilmesi gereken bilgileri içeren 5 sayfalık yazılı belgeyi okudum. Konu ile ilgili açıklamaları dinledim. Aklıma gelen her türlü soruyu sordum ve yanıtlarımı aldım. Yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları anladım. Bu süreçten benim veya yasal temsilcimin bilgisi vardır ve en az birisi bana eşlik etmiştir. Karar vermem için bana yeterli zaman tanınmıştır. Belirtilen araştırmaya bebeğimin katılması için kararımı hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın verdim. Bu araştırmaya katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu belgenin imzalanması ile mevcut yasaların bana sağladığı hakların saklı kalacağını biliyorum. Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜ BEBEĞİN		
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		
ANNE BABA VEYA VASİ (Varsa)		İMZASI
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		
ARAŞTIRMACI		İMZASI
ADI-SOYADI ve GÖREVİ	Doç. Dr. Özden TURAN Yenidoğan Bilim Dalı	
ADRES Telefon	Yukarı Bahçelievler mah. Mareşal Fevzi Çakmak Cd. 10. Sk. No:45, Bahçelievler Ankara Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi A blok 1. Kat, 0532	
TARİH		
ÇOCUK İLE BİRLİKTE ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
ADI-SOYADI ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

EK 3: Çalışma Veri Formu

Hasta Adı-Soyadı		Dosya No	
Cinsiyet		Anne yaşı	
Doğum tarihi		Hastane ili	Ankara Konya Adana
Gebelik haftasıhf.....gün	Doğum ağırlığı: (AGA/ SGA/LGA) Yatış ağırlığı Yüzde kayıp	
Doğum şekli		Yatış tarihi Yatış yaşı	
Yatış total bil (mg/dL)		Glukoz 6-P dehid düzeyi	
Hb Hct		TSH	
Kan grubu	Anne Bebek	Direkt Coombs testi	
Beslenme şekli	Tek başına AS AS-formula Tek başına formula	Uzamış sarılık (>2 hf)	Var Yok
<i>UGT1A1*28</i> polimorfizmi			
<i>UGT1A1*60</i> polimorfizmi			