

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**35 HAFTA VE ALTINDAKİ YENİDOĞANLARDA
SARILIĞIN SEFALOKAUDAL PROGRESYONU
VE ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

Çisil ÇERÇİ KUBUR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**35 HAFTA VE ALTINDAKİ YENİDOĞANLARDA
SARILIĞIN SEFALOKAUDAL PROGRESYONU
VE ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Çisil ÇERÇİ KUBUR

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Hasan Özkan

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ	4
TABLO LİSTESİ	5
GRAFİK LİSTESİ	6
KISALTMALAR	7
TEŞEKKÜR	9
ÖZET	10
SUMMARY	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ	14
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1. Yenidoğan Sarılığının Tanımı	15
2.2. Bilirubin Metabolizması	16
2.3. Genetik ve Ailesel Farklılıklar	20
2.4. Yenidoğan Sarılığı	21
2.4.1. <i>Fizyolojik sarılık</i>	<i>21</i>
2.4.1.1. <i>Fizyolojik sarılık tanı kriterleri</i>	<i>22</i>
2.4.1.2. <i>Risk faktörleri</i>	<i>22</i>
2.4.1.2.1. <i>Major risk faktörleri</i>	<i>22</i>
2.4.1.2.2. <i>Minor risk faktörleri</i>	<i>23</i>
2.4.1.2.3. <i>Azalmış risk faktörleri</i>	<i>23</i>
2.4.2. <i>Anne sütü - sarılık ilişkisi</i>	<i>23</i>
2.4.2.1. <i>Anne sütü ile beslenememe sarılığı (Anne sütü ile beslenme sarılığı sendromu)</i> ..	<i>23</i>
2.4.2.2. <i>Anne sütü sarılığı sendromu</i>	<i>24</i>
2.4.3. <i>Yenidoğanlarda patolojik sarılıklar</i>	<i>25</i>
2.4.3.1. <i>Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri</i>	<i>25</i>
2.4.3.1.1.1. <i>Rh uyumsuzluğu</i>	<i>26</i>
2.4.3.1.1.2. <i>ABO uyumsuzluğu</i>	<i>27</i>
2.4.3.1.1.3. <i>Subgrup uyumsuzlukları</i>	<i>28</i>
2.4.3.1.2. <i>Eritrosit enzim defektleri</i>	<i>28</i>
2.4.3.1.3. <i>Eritrosit membranının herediter defektleri</i>	<i>28</i>
2.4.3.2. <i>Bilirubin klirensinde azalma</i>	<i>28</i>
2.4.3.2.1. <i>Crigler-Najar sendromu</i>	<i>28</i>
2.4.3.2.2. <i>Gilbert sendromu</i>	<i>29</i>

2.4.3.2. 4. Hipotiroidizm.....	30
2.4.3.2. 5. Metabolik bozukluklar.....	30
2.4.3.2. 6. Enfeksiyonlar.....	30
2.4.4. Uzamış sarılık.....	30
2.5. Yenidoğan Sarılıklarında Tanı.....	31
2.6. Tedavi.....	31
2.6.1. Fototerapi.....	32
2.6.2. Kan değişimi.....	36
2.6.3. Farmakolojik tedavi.....	39
2.6.3.1. İntravenöz immunglobulin.....	39
2.6.3.2. Fenobarbital.....	40
2.7. Akut Bilirubin Ensefalopatisinin (ABE) Tedavisi.....	40
2.8. Bilirubin Dermal Kinetiği.....	41
2.9. Transkutan Bilirubinometre.....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA.....	74
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	82
7. KAYNAKLAR.....	84
8. EKLER.....	95
Ek-1 Veri kayıt formu.....	95
Ek-2 Etik kurul karar belgesi.....	96

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: Hem katabolizması ve bilirubin oluşumu	17
ŞEKİL 2 : Bilirubinın enterohepatik sirkülasyonu.....	20
ŞEKİL 3 : UGT1A1 gen polimorfizmi.....	21
ŞEKİL 4: Gebelik haftası ≥ 35 olan yenidoğanlarda fototerapi önerileri.....	34
ŞEKİL 5: Gebelik haftası ≥ 35 olan yenidoğanlarda kan değişimi önerileri.....	37
ŞEKİL 6: Araştırma dizaynı (Bebeklerin kesitsel izlem ve değerlendirilmesi).....	48

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: Araştırma grubu bebeklerin bazı tanımlayıcı özellikleri.....	55
TABLO 2: Araştırma grubu annelerinin bazı tanımlayıcı özellikleri.....	56
TABLO 3: Katılımcıların bazı klinik özellikleri.....	57
TABLO 4: Katılımcıların bazı laboratuvar ve görüntülemeyle saptanan özellikleri.....	57
TABLO 5: Yenidoğanların 10 günlük laboratuvar, tedavi ve beslenme özellikleri.....	58
TABLO 6: Günlere göre transkutan bilirubin ölçümlerinin ortalama ve sapma değerleri.....	62
TABLO 7: Günlere göre kan bilirubin ölçümlerinin ortalama ve sapma değerleri.....	64
TABLO 8: Transkutan - kapiller bilirubin ölçümleri arasında korelasyon analizi.....	65
TABLO 9: Transkutan ölçülen en yüksek ve en düşük bilirubin değerleri arası farkı.....	68
TABLO 10: Albumin değeri gruplarına göre transkutan bilirubin fark değerlerinin karşılaştırılması.....	70
TABLO 11: Kan gazı değeri gruplarına göre transkutan bilirubin fark değerlerinin karşılaştırılması.....	70
TABLO 12: Annede hastalık varlığı ve bebekte sorun varlığına göre transkutan bilirubin fark değerlerinin karşılaştırılması.....	71
TABLO 13: Annede Rh uygunsuzluğu öyküsü ve preeklampsi varlığına göre transkutan bilirubin fark değerlerinin karşılaştırılması.....	72
TABLO 14: Hemogramda sorun varlığına göre transkutan bilirubin fark değerlerinin karşılaştırılması.....	73

GRAFİK LİSTESİ

GRAFİK 1: 10 güne ait grubun fark ortalamalarının değişimi.....69

KISALTMALAR:

NEK: Nekrotizan enterokolit

İUGR: İntrauterin gelişme geriliği

İTP: İmmun trombositopenik purpura

DM: Diabetes mellitus

İKH: İntrakranial hemoraji

İVİG: İntravenöz immunglobulin

BIND: Bilirubin - induced neurologic dysfunction

ABE: Acute bilirubin encephalopathy

APA: Amerikan pediatri akademisi

TSB: Total serum bilirubin

RES: Retiküloendoteliyal sistem

CO: Karbonmonoksit

NADPH : Nikotinamid dinükleotid fosfat

SLCO1B1 : Solute carrier organic anion transporter

UDPGA : Üridin difosfoglukuronik asit

MRP 2 : Multidrug resistance associated protein 2

UGT1A1 : Üridin difosfat glukuronil transferaz 1A1

TcB: Transkutan bilirubin

TB: Total bilirubin

G6PD: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz

EGF: Epidermal growth faktör

RDS: Respiratuar distress sendromu

EMR: Erken membran rüptürü

NTD: Nöral tüp defekti

PDA: Patent duktus arteriozus

FT: Fototerapi

TFT: Tiroid fonksiyon testi

BAER: Brainstem auditory-evoked response

ABR: Auditory brainstem-evoked response

GH: Gestasyonel hafta

ASD: Atriyal septal defekt

VSD: Ventriküler septal defekt

IVF: İnvitro fertilizasyon

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

HPLC : High-performance liquid chromatography

HO – 1: Hem oksijenaz 1

DCT : Direkt coombs testi

TEŞEKKÜR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre içerisinde desteklerinden dolayı Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hale Ören'e, tez danışmanım Prof. Dr. Hasan Özkan'a, uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan bütün hocalarıma ve uzmanlarımıza teşekkürü bir borç bilirim.

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesine adım attığım ilk günden itibaren sevgisini ve arkadaşlığını esirgemeyen gecesiyle gündüzüyle birçok anı paylaştığımız asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

En önemlisi hayatımın her anında sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim anne, babam ve eşime ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

35 Hafta ve Altındaki Yenidoğanlarda Sarılığın Sefalokaudal Progresyonu ve Etki Eden Faktörler

Sarılık, kandaki bilirubin düzeyinin artması sonucu deri, göz ve mukozaların sarı renk alması halidir. Yenidoğanın en sık problemlerinden biri olan sarılık, hayatın ilk iki haftasında hastaneye başvurmaının en sık nedenidir. Term ve terme yakın bebeklerin % 60'ında, prematüre bebeklerin ise % 80'inde hayatın ilk haftasında sarılık görülür. Tedavi gerektiren düzeyde sarılık ise bebeklerin % 5 - 6' sında görülmektedir. Bu prospektif kesitsel analitik olgu çalışması Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Prematüre Yoğun Bakım Ünitesinde ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde yapılmıştır. Çalışmada DEÜ yenidoğan prematüre yoğun bakımda ve kadın doğum servisinde takip edilen 35 haftanın altı bebeklerde oluşan sarılığın sefalokaudal progresyonu ve klinik ve laboratuvar faktörlerin sarılığın sefalokaudal progresyonuna etkisi araştırılmıştır.

Bu araştırmaya katılan 88 yenidoğanın 53'ü erkek (% 60,2), 35'i kızdır (% 39,8). Çalışmamızda doğum kilo ortalaması $1617,9 \pm 672,2$ olup en düşük doğum kilosu 506 gram, en yüksek doğum kilosu ise 3384 gram bulunmuştur. Prematürite ve düşük doğum ağırlığı hiperbilirubinemi ile çok sıkı ilişki göstermektedir. Çalışmamızda ilk on gün boyunca altı bölgeden (Alın, göğüs, sırt, karın, diz, ayak sırtı) transkutan bilirubinometre ile sarılık ölçümü yapıp eş zamanlı alınan laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri inceledik. Transkutan - kapiller bilirubin ölçümleri arasında anlamlı istatistiksel korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç TcB ölçümünün serum bilirubini ölçümü gerekliliğini saptamada bir tarama aracı olarak kullanılmasının term bebekler yanında preterm bebekler açısından da güvenilir olduğunu kanıtlamıştır. Elde ettiğimiz bu sonuçlar; toplumumuzda 35 haftanın altındaki bebeklerde TcB ölçümlerinin güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Yenidoğan bilirubin taramasında prematürelere de ilk yöntem olarak TcB ölçümleri kullanılabilir.

Araştırmamızda ilk on gün boyunca transkutan bilirubin ölçümleri 35 haftanın altındaki pretermelerde birinci gün sırtta, dördüncü gün alında, diğer günlerde göğüste daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamız termlerden farklı olarak 35 haftanın altındaki pretermelerde transkutan bilirubin ölçümlerinde göğüs bölgesinde en anlamlı yüksekliğin olduğunu, TcB ölçümlerinin göğüs bölgesinden yapılması gerektiğini ve sefalokaudal progresyonun term bebeklerde olduğu gibi baştan ayağa doğru değil, farklı bir yayılım izlediğini göstermektedir. Ayrıca sefalokaudal progresyon ve fark ortalamalarının bilirubin düzeyi ile doğru orantılı olduğunu da saptamaktadır. Preterm yenidoğanlardaki kendilerine özgü sefalokaudal

progresyonun varlığını, izlenen laboratuvar verileri ve anne - bebeğe ait faktörler ile ilişkili saptamadık. Sefalokaudal gradient bilirubin ensefalopatisi için bir risk faktörü olabilir. Net kanıtlanmamış olsa bile beyindeki bilirubine bağlı hasar fosfolipid membranlarda biriken bilirubin asid miktarı ile ilişkili olabilir.

Anahtar kelimeler: Sarılık, sefalokaudal progresyon

SUMMARY

Cephalocaudal Progression of Jaundice in Infants of Gestational Age Under 35 Weeks and The Relationship with Clinical Outcomes

Neonatal hyperbilirubinemia is manifested by the yellow colour found in the sclera and skin of infants with increased bilirubin concentration in the plasma. It is one of the most common problems of neonatal period, the most frequent hospitalization in the first two weeks of life. The frequency of jaundice is 60 % of term and nearterm infants, 80 % of preterm infants in the first week of life although jaundice requiring treatment is % 5 - 6 of newborns. This prospective cross-sectional analytical case study was carried out at Dokuz Eylul University Premature Intensive Care Unit and Obstetrics and Gynecology Department . In this study, cephalocaudal progression of jaundice and effects of clinical and laboratory factors to the cephalocaudal progression of jaundice were investigated under 35 weeks of gestational age.

88 newborns of participating to this study were 53 boys (% 60,2) and 35 girls (% 39,8) . In our study, mean birth weight was 1617.9 ± 672.2 , the lowest birth weight was 506 grams and the highest birth weight was 3384 grams. Prematurity and low birth weight are related with hyperbilirubinemia.

We measured the level of bilirubin from six different sides of patients (forehead, chest, back, abdomen, knee, footback) by transcutaneous bilirubinometry (TcB) and evaluated the laboratory values and clinical characteristics of patients. We observed that there is no significant difference between capillary and transcutaneous bilirubin measurements. As a result TcB measurement is reliable method for measuring serum bilirubin level in term and premature infants. In conclusion in our society TcB measurements in infants under 35 weeks can be used in a safe manner. Newborn screening for bilirubin in premature infants TcB measurements can be used as the first method.

In our study, transcutan bilirubin levels of preterm infants before 35 weeks were higher at the back on the first day, forehead on the fourth day, chest on the other days. In preterm newborns below 35 gestational age, the most significant elevation of transcutaneous bilirubin measurement is on the chest area, transcutaneous bilirubin measurement should be made from the chest area. This shows that unlike term newborns who show cephalocaudal progression, spread of jaundice can be different in preterm newborns below 35 gestational

age. It also determines that cephalocaudal progression and mean differences are correlated with the level of bilirubin. We didn't observe the association between the existence of their own cephalocaudal progression in preterm newborns and followed laboratory data-factors associated with mother and baby.

Cephalocaudal gradient may be a risk factor for bilirubin encephalopathy. Even if unproven, damage due to bilirubin in the brain can be associated with the amount of bilirubin acid that accumulates in the phospholipid membrane.

Key words: Jaundice, cephalocaudal progression

1. GİRİŞ VE AMAC

Sarılık, kandaki bilirubin düzeyinin artması sonucu deri, göz ve mukozaların sarı renk alması halidir (1). Hiperbilirubinemi, 35 haftanın üzerindeki infantlarda total bilirubinin saatlik Bhutani nomogramında 95 persantilin üzerine çıkmasıdır (2).Yenidoğanın en sık problemlerinden biri olan sarılık, hayatın ilk iki haftasında hastaneye başvurmanın en sık nedenidir (2,3). Term ve terme yakın bebeklerin % 60'ında, prematüre bebeklerin ise % 80'inde hayatın ilk haftasında sarılık görülür (4). Tedavi gerektiren düzeyde sarılık ise bebeklerin % 5 - 6' sında görülmektedir (5,6,7). Bu sarılık “fizyolojik sarılık” olarak adlandırılmaktadır.

TcB ölçümü invaziv olmayan, uygulanması kolay, hızlı sonuç veren, gerektiğinde bebeğe gidebilen güvenilir bir yöntem olarak görülmektedir. Yenidoğan ünitelerinde kullanılmaya başlanmasıyla ağırlı, riskli ve kompleks bir işlem olan serum bilirubini ölçme gerekliliği ve harcanan para miktarı azalmıştır. Çeşitli çalışmalarda transkutan bilirubin ölçümü ve total serum bilirubini arasında korelasyon varlığı araştırılmıştır (5).

Sarılık ilk olarak yüzde ortaya çıkar ve baştan ayağa doğru (sefalokaudal) yayılım gösterir. Kramer sarılığın sefalokaudal yayılımı ve serum bilirubin düzeyleri arasında ilişki olduğunu yayınlamıştır. Ciltte gözlenen sarılığın meme başı seviyesinin altında olması durumunda fizik bulgular ve bilirubin düzeyi arasındaki ilişkinin güvenilirliğinin azaldığı bildirilmiştir. Meme başı seviyesinin üzerinde ise TSB değerinin 12 mg / dl altında olduğu söylenebilir (4). Sefalokaudal progresyonun nedeni ile ilgili net bir açıklama yoktur .

Bu prospektif kesitsel analitik olgu çalışması Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde yapılmıştır. Etik kurul onayı alındıktan sonraki 1 yıl içerisinde Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde ve Kadın Doğum Servisinde çeşitli klinik sebeplerle izlenen ve plazma bilirubin konsantrasyonuna bakılmış, 35 hafta ve altı hastalarda yapılmıştır.

Çalışmanın birincil amacı 35 haftanın altı yenidoğan yoğun bakım ve kadın doğum servisinde izlenen bebeklerde serum ve transkutan bilirubin ölçümleri arasında korelasyon varlığını incelemek ve günlük yapılan transkutan ölçümlerinin, sefalokaudal progresyonu belirlemedeki tanı koydurucu değerini tahminlemektir.

Çalışmanın ikincil amacı; 35 haftanın altı bebeklerde oluşan sarılığın, sefalokaudal progresyonuna etki eden nedenleri (doğum öncesi, soy ve özgeçmiş özellikleri, bebeğin doğumdaki klinik özellikleri, ilk 10 gün içinde alınan laboratuvar incelemeler, izlemdeki beslenme ve sağaltım protokolleri) araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Sarılığının Tanımı

Sarılık, kandaki bilirubin düzeyinin artması sonucu deri, göz ve mukozaların sarı renk alması halidir (1). Hiperbilirubinemi, 35 haftanın üzerindeki infantlarda total bilirubin saatiye Bhutani nomogramında 95 persantilin üzerine çıkmasıdır (2). Yenidoğanın en sık problemlerinden biri olan sarılık, hayatın ilk iki haftasında hastaneye başvurmaının en sık nedenidir (2,3). Term ve terme yakın bebeklerin % 60'ında, prematüre bebeklerin ise % 80'inde hayatın ilk haftasında sarılık görülür (4). Bu sarılık "fizyolojik sarılık" olarak adlandırılmaktadır. Tedavi gerektiren düzeyde sarılık ise bebeklerin % 5 - 6' sında görülmektedir (5,6,7). Yenidoğan sarılıkları, bilirubin cinsine göre indirekt hiperbilirubinemi (konjuge olmamış bilirubin) ve direkt hiperbilirubinemi (konjuge olmuş) olarak ikiye ayrılır. En sık görülen tip indirekt hiperbilirubinemidir. Yenidoğan sarılıklarının çoğu fizyolojiktir ve tedavi gerektirmez. Ancak, yüksek bilirubin değerlerinin nörotoksik etkileri nedeniyle, bu bebeklere ciddiyle yaklaşılmalıdır (8). Normal koşullarda kord kanındaki bilirubin düzeyi 1- 3 mg / dl'dir. Serum bilirubin düzeyi yaşamın ilk 24 saatinde < 5 mg / dl olacak şekilde yükselir. 2 - 4. günlerde 5 - 6 mg / dl'yi bulur ve 5 - 7. günlerde 2 mg/dl'ye kadar düşme eğilimi gösterir (9). Bebekte sarılığın fark edilir hale gelmesi plazma bilirubin düzeyinin 5 mg / dl veya üstüne çıktığı durumlarda görülür (2,9,10). Fizyolojik sarılık 24 saatten sonra başlar. Termlerde 3 - 5. günlerde, pretermelerde 5 - 6. günlerde pik yapar. Termlerde 2 - 3 gün içinde hızla azalır, daha sonra yavaşça düşerek 1 - 2 hafta içinde erişkin düzeyine iner. Prematürelerde normale dönüş daha uzun sürer ve 3 haftaya kadar uzayabilir (9). Hiperbilirubinemi pretermelerde artmış immatür eritrositler, karaciğer , dalak yapısı ve enteral beslenmenin gecikmesine bağlı artmış enterohepatik sirkülasyona bağlı daha sık ve ciddi olarak görülmektedir (11). Sarılık, genellikle sefalokaudal bir ilerleme gösterir, total bilirubin düzeyi 4 - 8 mg / dl arası iken yüz ve skleralarda görünür hale gelir, ayaklara ilerlediğinde bilirubin düzeyi > 15 mg / dl'dir (12). Bilirubin düzeyi göbeğin altında gözle görülen sarılıkta mutlaka ölçülmelidir (13). Total bilirubin değerinin 25 - 32 mg / dl arasında olduğu hiperbilirubinemi değeri BIND (bilirubin - induced neurologic dysfunction) ile ilişkili akut bilirubin ensefalopatisi (ABE) terimini, kernikterus terimi ise kronik ve kalıcı sekeli anlatmakta kullanılmaktadır (2). APA (Amerikan Pediatri Akademisi), sarılıklı bebekler için pratik bir kılavuz oluşturmuştur. Bu kılavuzun amacı, 35 hafta veya üzerindeki bebekleri sarılığın olası komplikasyonlarından korumaktır. Emzirmenin başarılı bir şekilde sağlanması ve yüksek riskli bebeklerin taburcu edilmeden önce sistematik

değerlendirilmesi önerilmektedir (2). Sarılığın ortaya çıkması bilirubin değerinin en az 5 mg / dl olduğunu gösterir.

TSB (Total serum bilirubin) ölçümü doğumdan sonraki ilk 24 saatte sarılık olan her bebek için yapılmalıdır. Kırk sekiz saatten önce taburcu olan yenidoğanlar için iki kez takip gerekli olabilir, ilk ziyaret 24 ve 72 saat arasında ve ikincisi 72 ve 120 saat arasında olmalıdır. Daha erken veya daha sık takip hiperbilirubinemi risk faktörlerine sahip olanlarda yapılmalıdır. Hâlbuki daha az veya hiç risk faktörü olmayan taburcular daha uzun aralıklarla takip edilebilirler. Bilirubin seviyesi 12 mg / dl üzerinde olan bebekler yakından izlenmelidir. Çünkü bazı risk faktörleri fizyolojik sarılıklarda sapmalara neden olabilir (2). APA'ya göre, sarılıklı bir yenidoğana yaklaşımda dikkat edilmesi gereken başlıca noktalar şunlardır (2):

1. Annelerin prenatal dönemde kan grubu (ABO ve Rh) tayinleri yapılmalıdır.

Annelere prenatal kan grubu tayini yapılmadığı veya annenin Rh – negatif olduğu durumlarda, kordon kanında direkt coombs testi ve kan grubu tayini yapılmalıdır.

2. Kordon kanı, gerektiğinde değerlendirilmek üzere saklanmalıdır.

3. Sarılığın ortaya çıkış zamanı, ailevi ve etnik orijinin hemolitik hastalığı düşündürdüğü durumlarda uygun ileri araştırmalar yapılmalıdır.

4. İlk 24 saat içerisinde sarılığı farkedilen bir yenidoğanda TSB seviyesi mutlaka değerlendirilmelidir.

5. TSB seviyesinin arttığı oranda, sarılığın vücutta sefalo - kaudal dağılımının da artacağı gözönünde bulundurulmalı ve bu gibi durumlarda TSB ölçülmelidir.

6. Beslenme güçlüğü, apne veya vücut ısı dengesizlikleri olan bebekler sarılıkları göz önüne alınmaksızın incelenmelidir.

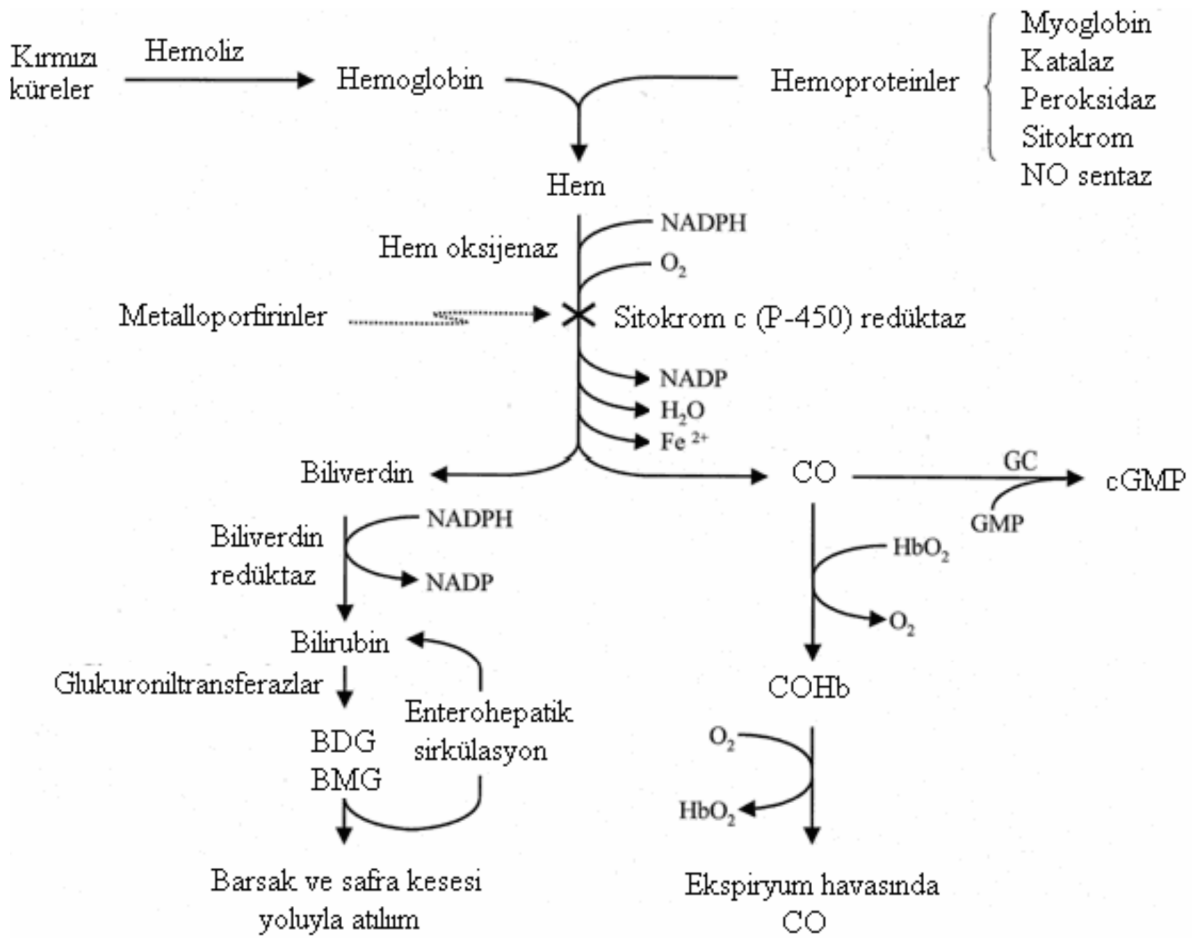
7. Erken taburcu edilen (< 48 saat) bebekler, taburculuğu takiben 2 - 3. Günlerde tekrar değerlendirmelidir.

2.2. Bilirubin Metabolizması

Bilirubinün yaklaşık % 80 - 90'i eritrositlerin retikuloendotelial sistemde (RES) yıkılması veya inefektif eritropoez ile açığa çıkan hem'den meydana gelir. Geri kalan % 10 - 20'si ise myoglobulin, sitokrom, katalaz, peroksidaz, nitrik oksit sentetaz gibi diğer hemoproteinlerin yıkımından gelmektedir (14). Bilirubin metabolizmasında ana basamaklar: bilirubin sentezi, plazmada taşınması, karaciğere alımı, hepatik konjugasyon, safraya atılması ve barsaktan geri emilimidir (8,14). Hem hemoglobinin oksijen taşıyan parçasıdır. Eritrositlerin yıkımı ile hemoglobinden ayrılan hem bilirubine dönüştürülerek vücuttan atılır

(15). Retiküloendotelyal sistemde toplanan ve parçalanmış eritrositlerden ortaya çıkan hemoglobinin hem ve globin şeklinde katabolize edilir (Şekil - 1).

Hemoglobinden önce globin zincirleri ayrılır ve yıkılarak aminoasit havuzuna katılır, hem ise bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar (15). Hem, ortasında Fe bulunan bir siklik tetrapirel halkası şeklindedir. Hemin bilirubine dönüşme basamakları içindeki hız kısıtlayan basamak hem oksijenaz tarafından katalize edilir. Hem oksijenaz, karaciğer, dalak, kemik iliği makrofajlarda ve tüm çekirdekli hücrelerde bulunur ve hem yükü arttıkça enzimin aktivitesi de artar. Kalay ve çinko protoporfirin gibi metalloporfirinler ise hem oksijenazı inhibe eder.



Şekil-1. Hem katabolizması ve bilirubin oluşumu (61)

Hem oksijenaz tarafından katalizlenen bu reaksiyon sonunda alfa - metan bağı açılırken serbest demir ve akciğerlerden atılan karbonmonoksit (CO) oluşur. Bu nedenle

bilirubin üretim hızının değerlendirilmesinde CO ölçümü, ekspirasyon havasındaki CO miktarının ölçümü (end - tidal CO) veya karboksihemoglobin ölçümü ile belirlenebilir. Serbest kalan demirin büyük kısmı demir bağlayıcı proteinlere (transferin) bağlanırken, bir kısmı da yeniden hem sentezine girer. Bu reaksiyon sonucunda hemin siklik moleküler yapısı lineer tetrapirrol (biliverdin IXa) halini alır (15, 16, 17, 18, 19). İkinci basamakta sitozolik nikotinamid dinükleotid fosfat (NADPH) bağımlı biliverdin redüktaz enzimi katalizörlüğünde biliverdin suda erime özelliği olmayan bilirubine (indirek bilirubin) dönüştürülür. Plasenta biliverdini uzaklaştırılmaz ancak bilirubini uzaklaştırabilir. Biliverdinin birikmesi fetusta toksik hem metabolitlerinin artmasına neden olabilir, buna karşın bilirubinin yenidoğanlarda antioksidan özelliği olduğu düşünülmektedir. Bu durumda bilirubine dönüşmesinin yararlı etkilerinden söz edilebilir (26).

Bir gram bilirubin içindeki intramoleküler hidrojen bağları, polar grupları molekül içinde tutulduğundan dolayı suda çözülmez haldedir (14, 20, 21). Bilirubin, zayıf asidik olduğu ve suda çözülmediği için, safraya atılmadan önce konjuge edilmesi gerekir. Bilirubin, üç tek karbon körpüsüyle birbirine bağlanmış dört pirol halkasından oluşur. Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğu için hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır. Membranlardan geçişi kolaylaştıran bu özellik, intrauterin dönemde plasenta yoluyla temizlenmeyi sağlarken, postnatal dönemde kan - beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bilirubinün bu zararlı etkilerini azaltmanın bir yolu albumine bağlanmasıdır (22). İndirekt bilirubin plazmada albumine ve küçük bir kısmı da HDL'e bağlanarak taşınır. Albuminin indirekt bilirubine olan yüksek afinitesi nedeniyle plazmadaki serbest bilirubinün tamamına yakını albumine hızla bağlanır. Albuminin bağlanma kapasitesinin doymasıyla plazmada serbest bilirubin giderek artar. Bilirubinün albumine bağlanması gestasyonel yaşın artmasıyla artmaktadır (23). Her albumin molekülü birincisi daha sıkı, ikincisi daha gevşek olmak üzere en az iki bilirubin molekülüne bağlanır. Ancak ortamda bağlanmayı engelleyen ve bilirubin ile yarışa giren maddelerin bulunması veya albumine bağlanma bölgelerinin konfigürasyonunun değişmesi bağlanma miktarını azaltır. Albumin ile bağlanmayı etkileyen; pH düşüklüğü, uzun zincirli yağ asitleri, sülfonamidler, bazı antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler), analjezikler, antiinflamatuvarlar, diüretikler (furosemid), warfarin, kolesistografik kontrast maddeler, heparin gibi maddeler serbest bilirubini arttıracakları için kernikterus riskini arttırırlar. Bu maddelerin albumine bağlanma yetenekleri bilirubinden çok daha az olduğundan, bilirubini albuminden ayıramazlar, ancak bağlanma bölgelerini kapatarak serbest bilirubinün artmasına yol açarlar (24, 25). Serbest bilirubin; kan beyin bariyeri, karaciğer sinüzoidal membranı gibi

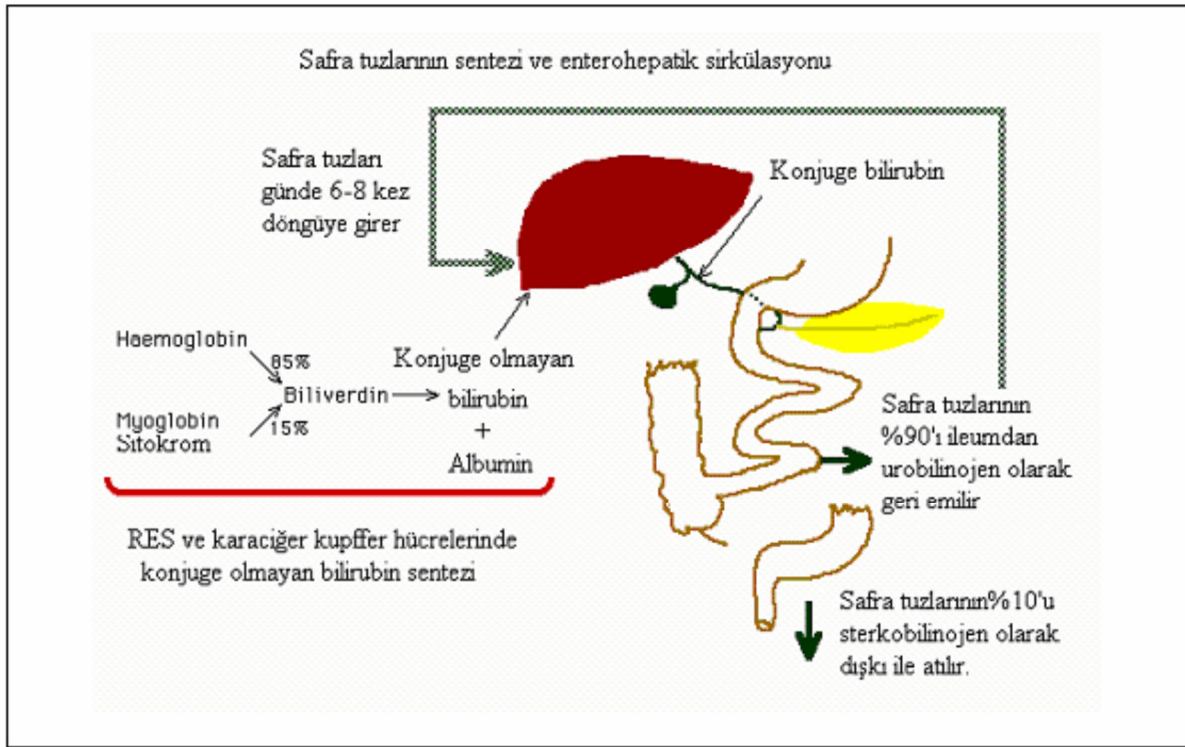
biyolojik membranlardan geçebilir ve kernikterus gibi toksik etkilerden sorumludur (26, 27, 28).

Albumine bağlı bilirubin hepatik dolaşıma eriştiğinde, bilirubin albuminden ayrılarak hepatosit içine taşınır. Sinusoidal transmembran reseptörü, SLCO1B1 (OMIM * 604843) (Solute carrier organic anion transporter) unkonjuge bilirubinin hepatosit içine alımında rol oynar (24, 25). Hücre duvarını geçen bilirubin bazı hücre içi proteinlere bağlanır. Bu proteinlerin en önemlileri ligandinlerdir. Ligandin miktarı yaşamın erken dönemlerinde az olabilmekte, ancak ilerleyen günlerde hızla artış göstermektedir (8). Hepatosit içine geçen bilirubin ligandin veya Y protein adı verilen intraselüler reseptöre bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınır. Hepatosit içindeki bir diğer reseptör olan Z proteinin bilirubin afinitesi zayıftır. Konjugasyonu üridin difosfoglukuronik asit (UDPGA) katalize eder. Bir veya iki molekül glukuronik asit UGT1A1'den (Üridin difosfat glukuronil transferaz 1A1) bilirubine bağlanarak bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronid meydana gelir. Bu dönüşüm mikrozomların endoplazmik retikulumunda olur. UGT1A1 konjugasyon işlemini iki basamakta yapmaktadır, önde mono sonra diglukuronid meydana gelir (29). Bu olayın sonucunda konjuge olmamış ve suda erimeyen bilirubin suda eriyebilen konjuge bilirubine dönüşür ve bu haliyle safraya salgılanabilir (9).

Yenidoğanlarda UGT1A1 aktivitesinin azlığı ya da yokluğu nedeniyle konjugasyon işlevi yetersiz olabilir, UGT1A1 aktivitesi term yenidoğanlarda 14. günde erişkin düzeylerine gelmektedir (9).

Konjuge bilirubinin safraya salgılanması büyük bir konsantrasyon gradientine karşı olur ve bu nedenle enerji gerektiren bir olaydır (10). Konjuge bilirubinin kanaliküler membrana salınımı 'Multidrug Resistance Associated Protein 2' (MRP 2) ile sağlanır (29). Yenidoğanın barsak duvarında konjuge bilirubini hidrolize ederek unkonjuge bilirubine çeviren ve yeniden karaciğere dönmeye neden olan beta - glukuronidaz aktivitesi mevcuttur. Ancak, yaşamın ilk günlerinde yenidoğan barsağının henüz bakteriler tarafından kolonize olmamış olması, barsak motilitesinin az olması, mekonyum pasajının gecikmesi bu dönüşümün olmasını geciktirir. Bu nedenlerle yenidoğan ciddi bir şekilde bilirubini

enterohepatik emilim riski ile karşı karşıya kalır (2).



Şekil-2. Bilirubin enterohepatik sirkülasyonu (16)

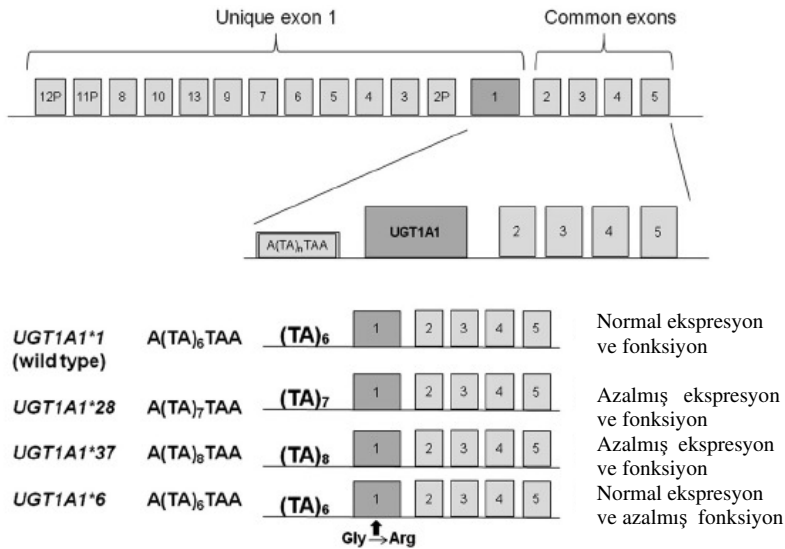
Barsakta glukuronattan ayrılan bilirubin büyük çoğunluğu çekumda ve özellikle sağ kolonda bulunan anaerobik bakterilerin (C.perfringes, E.coli) enzimleriyle indirgenir ve bilinojenler veya ürobilinojenler denilen bir grup renksiz bilirubin ürünleri oluşur. Ürobilinojenler, barsaktan emilerek portal dolasım yoluyla karaciğere gelir. Karaciğere gelen ürobilinojenlerin büyük kısmı, molekülünde bazı değişiklikler yapıldıktan sonra tekrar safra yoluyla barsağa atılırlar, çok az bir kısmı ise idrarla dışarı atılır. Ürobilinojenler, kolonda okside olarak bilinler veya ürobilinler denilen renkli bilirubin ürünlerini oluştururlar (Sekil-2), (16).

2.3. Genetik ve Ailesel Farklılıklar

UGT1A1 ekspresyonundaki hatalarda hiperbilirubinemi sendromları oluşmaktadır (Crigler Najar tip1 - 2, Gilbert sendromu) (30). UGT1A1 gen polimorfizmi şekil 3'de özetlenmiştir. Irklar arası total bilirubin farklılıkları konjugasyon kapasitesindeki spesifik genetik varyasyonlardan da kaynaklanabilir (31). Örnek olarak UGT1A1 geninin promoter bölgesindeki timin - adenin tekrarlarına bağlı oluşan polimorfizmler Asya, Afrika ve Kafkas bireylerinde farklılık göstermektedir. Bu polimorfizmler enzim aktivitesinde azalmaya yol

açarak total bilirubinde artışa neden olur (32). Diğer bir sarılık oluşumunda farklılığa yol açan neden, ırksal farklılık gösteren Asyalılarda görülen UGT1A1 genindeki Gly71Arg mutasyonudur. % 20 bireyde yüksek sarılık düzeyine neden olur (33, 34). Doğu Asya atasına sahip olmak APA tarafından hiperbilirubinemi için majör risk faktörü olarak belirlenmiştir (2). Doğu Asya ırkında G6PD (Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz) eksikliği de yaygındır. G6PD gen varyantları da ırklar arasında farklılık gösterip sarılığa yatkınlık oluşturmaktadır (35). Doğu Asya ırkında dört farklı UGT1A1 varyantı saptanmış olup - G211A, C686A, C1091T, T1456G - enzim aktivitesinde azalma ile ilişkilidir. En yaygın varyant G211A olup oran % 13 – 23 arası değişmektedir (35). Doğu Asya ırkında SLCO1B1 (OMIM*604843) (OATP2) gen polimorfizmleri de hepatik alımı etkilemektedir. Irklar arası hem oksijenaz geninin kısa alelleri de sarılığa yatkınlık yaratmaktadır (35) .

171



Şekil 3. UGT1A1 gen polimorfizmi (88)

2.4. Yenidoğan Sarılığı

2.4.1. Fizyolojik sarılık

Normal koşullarda kord kanındaki bilirubin düzeyi 1-3 mg / dl'dir. Term yenidoğanda serum bilirubin düzeyi yaşamın ilk 24 saatinde < 5 mg/dl olacak şekilde yükselir. 2 - 4. günlerde 5 – 6 mg/dl'yi bulur ve 5 - 7. günlerde 2 mg/dl'ye kadar düşme eğilimi gösterir. Prematüre yenidoğanda fizyolojik sarılık ise daha geç başlar ve daha yavaş yükselir. 4 - 7. günlerde pik 8 - 12 mg/dl'ye ulaşır (9). Yenidoğan bebeklerde fizyolojik sarılık gelişmesine

katkıda bulunan faktörler şunlardır: kan hacminin fazla olması, eritrosit ömrünün kısa olması, yetersiz hepatik alım, konjugasyon yetersizliği, bilirubin ekskresyonunda azalma, intestinal floranın yokluğu ve beta glukuronidaz aktivitesi, intestinal motilitenin azalması, mekonyumun artmış bilirubin içeriği ve uzayan mekonyum pasajı, artmış enterohepatik dolaşım (36).

2.4.1.1. Fizyolojik sarılık tanı kriterleri (2):

1. Sarılığın ilk 24 - 36 saatten sonra başlaması,
2. Total bilirubin artışı hızının günde 5 mg / dl'den az olması,
3. Total bilirubin düzeyinin term bebeklerde 12 mg / dl'yi, preterm bebeklerde 15 mg / dl'yi geçmemesi
4. Direkt bilirubin düzeyinin < 2 mg / dl olması,
5. Sarılığın term bebeklerde bir haftadan az, preterm bebeklerde 10 -14 günden az sürmesidir.

2.4.1.2. Risk faktörleri

APA'nın 2004 yılında yayınladığı klinik uygulama kılavuzuna göre gebelik haftası 35 olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri tanımlanmıştır. Major, minor ve azalmış risk grubu olarak tanımlanan faktörler şunlardır (2).

2.4.1.2.1. Major risk faktörleri:

1. Taburculuk öncesi TSB veya TcB'nin (Total Transkutan Bilirubin) yüksek risk zonunda olması,
2. Gestasyonel yaşın 35 - 36 hafta arası olması,
3. Sarılığın ilk 24 saate görülmesi,
4. Kan grubu uyumsuzluğu, direkt coombs testi pozitifliği, diğer hemolitik hastalıklar (G6PD eksikliği),
5. Fototerapi uygulanmış kardeş öyküsü,
6. Sefal hematoma, asırı ekimoz,
7. Doğu Asya ırkı,
8. Yetersiz anne sütü olmasıdır.

2.4.1.2.2. Minor risk faktörleri:

1. Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeylerinin yüksek – orta riskli zonda olması,
2. Gestasyonel yaşın 37 - 38 hafta arası olması,
3. Taburculuk öncesi sarılığın gözlenmesi,
4. Polisitemi,
5. Makrozomik diyabetik anne bebeği,
6. Anne yaşının > 25 yaş olması,
7. Erkek cinsiyet olmasıdır.

APA tarafından risk faktörleri arasında sayılmasa da genetik varyasyonlar da önemlidir (37, 38).

2.4.1.2.3. Azalmış risk faktörleri:

1. Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeylerinin düşük riskli zonda olması,
2. Gestasyonel yaşın > 41 hafta olması,
3. Sadece formül süt ile beslenmesi,
4. Siyah ırk,
5. Hastaneden 72 saatten sonra taburculuk olmasıdır.

2.4.2. Anne sütü - sarılık ilişkisi

2.4.2.1. Anne sütü ile beslenememe sarılığı (Anne sütü ile beslenme sarılığı sendromu)

Anne sütü alan bebeklerde yaşamın ilk 2 - 5 günlerinde görülen sarılığa denir. En önemli nedeni açlık ve artmış enterohepatik dolaşımdır (27). Anne sütü alan bebeklerdeki bilirubin değerlerinin ve kernikterus riskinin mama ile beslenen bebeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (39, 40, 41). Nedeni, büyük olasılıkla anne sütünün farklı bileşimidir. Bir çalışmada, kolostrum sitokin seviyeleri ile yenidoğan sarılıklarının ilişkisi araştırılmış ve sarılıklı çocukların annelerinin sütünde IL – 1 beta seviyesi yüksek bulunmuştur (42). Optimum emzirme için emzirmeye doğumdan sonraki ilk 1. saatte başlanması, günde en az 10 -12 defa emzirilmesi (su, vb verilmeden) ve ağırlık kaybı < % 8 olması önerilmiştir (43).

2.4.2.2. Anne sütü sarılığı sendromu

Anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda görülen ve yaşamın 1. haftasından sonra başlayan, 2. haftada pik yapan ve 3 aya kadar uzayabilen sarılığa ise “anne sütü sarılığı sendromu” denmektedir (2). Bebek diğer yönlerden tamamen sağlıklıdır. Tanısı diğer nedenlerin ekarte edilmesiyle konabilir (9). İntestinal absorpsiyonu arttıran nedenler sorumlu tutulmaktadır (Anne sütündeki yüksek B - glukuronidaz aktivitesi) (44, 45) . Bilirubin seviyesi genellikle 6 - 14. günlerde pik yapar. Bu durum anne sütü ile beslenen sağlıklı yenidoğanların 1 / 3’ ünde görülebilir. Total serum bilirubin seviyeleri 12 - 20 mg/dl arasında değişebilir, genellikle 5 mg / dl ‘nin üzerindedir (2, 16, 46). Anne sütü sarılığının altındaki neden tam anlaşılamamıştır. Anne sütünün içindeki beta -glukoronidaz, esterleşmemiş yağ asitleri gibi maddeler normal bilirubin metabolizmasını inhibe ediyor olabilir. Bilirubin seviyeleri genelde yenidoğan iki haftalık olduktan sonra düşme eğilimine geçer, fakat 1 - 3. aylara kadar yüksek de kalabilir (16, 46). Araştırmalar anne sütü içinde ya hepatik glukuronil transferazı inhibe eden, ya da bilirubin enterohepatik dolaşımını arttıran bir maddeyi tanımlamaya odaklanmıştır. Anne sütünde bulunan pregnan - 3alfa, 20 beta - diol adlı bir steroidin hepatik glukuronil transferazı inhibe ettiğini belirten ilk çalışmalar daha sonraki bulgularla desteklenmemiştir (48). Kumral ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (49) postpartum 3. ve 4. haftalarda anne sütündeki ve bebeğin kanındaki EGF (Epidermal Growth Factor) düzeyine bakılmıştır. Anne sütü sarılığı olan grupta , olmayan gruba göre anlamlı yüksek EGF düzeyi saptanmıştır, ayrıca sütteki EGF düzeyi, bebeğin bilirubin ve kanındaki EGF düzeyi ile korele saptanmıştır. Sarılığın derecesi sütteki EGF düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. EGF’nin bu etkiyi nasıl yaptığı net bilinmese de gastrik motiliteyi inhibe etmesi, artmış bilirubin absorpsiyonu ve aktivasyonu üzerinde durulmaktadır. Tuzun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (50) anne sütündeki bifidobacterium türlerinin anne sütü sarılığından koruyucu etkisi araştırılmıştır. Sütün ve bebeğin fekal örnekleri bifidobacterium türleri açısından incelenmiştir. Anne sütü sarılığı olmayan bebeklerin anne sütünde bifidobacterium bifidum ve feçesinde bifidobacterium adolescentis, bifidum, longum içeriği yüksek bulunmuştur. B. bifidum içeriği anne sütünde ve feçeste anlamlı korele saptanmıştır. Anne sütünde ve feçeste bulunan bifidobacterium türleri bilirubin düzeyi ile negatif korele bulunmuştur. Sonuçlar anne sütündeki bifidobacterium türlerinin anne sütü sarılığından koruyucu etkisini desteklemektedir. Tedavide inhibitör amaçlı sindirilmiş kazein veya L - aspartik asit denenmektedir (45) .

2.4.3. Yenidoğanlarda patolojik sarılıklar

Fizyolojik sarılık ve anne sütü sarılığı dışındaki tüm nedenler patolojik sarılık olarak adlandırılmaktadır (16). Patolojik sarılık tanı kriterleri (9); ilk 24 saat içinde çıkması, serum bilirubin değerlerindeki artış 5 mg / dL / gün üzerinde (Saatlik 0.2 mg / dl üzerinde artış olması) olması, uzamış sarılık varlığı (term bebekte 2, preterm bebekte 3 haftadan uzun sürmesi), direkt bilirubinemi varlığı (TSB değerinin < 5mg / dl iken direkt bilirubinin > 1 mg / dl olması ve TSB değerinin > 5mg / dl iken totalin % 20'sinden fazla olması), total serum bilirubin değerinin fototerapi tedavi sınırını aşmasıdır.

Yenidoğan sarılığının sıklığı:

Klinik sarılık (> 5 mg / dl)	% 65 - 80	
Ciddi sarılık (> 20 mg / dl)	% 2	
Aşırı sarılık (> 25 mg / dl)	% 0.15	
Tehlikeli sarılık (> 30 mg / dl)	% 0.01	şeklindedir.

2.4.3.1. Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri

1. İzoinmunizasyon
 - 1- Rh uyumsuzluğu
 - 2- ABO uyumsuzluğu
 - 3- Diğer kan grubu uyumsuzlukları
2. Eritrosit içi biyokimyasal defektleri
 - 1- G6PD eksikliği
 - 2- Piruvat kinaz eksikliği
 - 3- Heksokinaz eksikliği
 - 4- Konjenital eritropoetik porfiri
 - 5- Diğer biyokimyasal defektleri
3. Eritrosit yapı bozuklukları
 - 1- Herediter sferositoz
 - 2- Herediter eliptositoz
 - 3- İnfantil piknositoz
 - 4- Diğer
4. Enfeksiyon
 - 1- Bakteriyal
 - 2- Viral
 - 3- Protozoal

5. Sekestrasyon

- 1- Subdural hematoma veya sefal hematoma
- 2- Ekimozlar
- 3- Hemanjiomlar
- 4- Akciğer, beyin, karın içi kanamalar

6. Diğer

- 1- Dissemine intravasküler koagülasyon
- 2- Alfa talasemi

2.4.3.1.1.1. Rh uyumsuzluğu

Rh sisteminde 40'dan fazla antijen tanımlanmış olmasına karşın sadece 5 tanesi yaygın olarak kullanılmaktadır (D, C, c, E, e).

Yenidoğanın hemolitik hastalığı vakalarının % 30 - 35'i Rh uyumsuzluğu sonucu oluşur (51, 52, 53). Rh pozitif terimi D antijeninin varlığını gösterir (54). Rh negatif annenin, 0,1 ml Rh pozitif eritrositlerle karşılaşmasıyla sensitizasyon olur. Anne kanının fetal eritrositlerle karşılaşması başlıca; doğum, düşük ya da fetomaternal transfüzyonla olur. Maternal sensitizasyonun en sık görülen şekli % 50 oranla doğum eylemi sırasındadır. Gebeliğin birinci trimesterinde % 7, ikinci trimesterinde % 16 ve üçüncü trimesterinde % 15 oranında fetomaternal transfüzyona bağlı sensitizasyon olabilmektedir (55). Rh pozitif eritrositlerle annenin ilk karşılaşmasında immun cevap genellikle çok yavaş olur. İlk önce Ig M yapısındaki antikorlar oluşur. Bunlar plasentayı geçemediklerinden fetus üzerinde herhangi bir etkileri olmaz. İlk immun cevaptan sonra ikinci bir kez Rh pozitif hücrelerle karşılaştığı zaman gelişen immun cevap ise çok daha hızlı ve güçlü olup, ortaya çıkan antikorlar plasentayı geçebilecek özelliklere sahip Ig G yapısındadır. Fetal dolaşıma geçen Ig G tipi antikorlar Rh pozitif eritrositleri hemolize ederek fetusta hemolitik hastalığa neden olurlar. Hemolitik hastalığın derecesi maternal antikor titresine, eritrosit membranının antikora afinitesine ve fetusun devam eden eritrosit yıkımını kompanse etme kapasitesine bağlıdır (53, 54, 56). ABO uyumsuzluğu da eşlik ediyorsa aktive olan hemoliz anne dolaşımında bulunan bütün fetal eritrositleri ortadan kaldıracığından Rh antijeni annenin immun sistemi tarafından hiçbir zaman tanınmayacağı için immun reaksiyon da olmayacaktır (52, 54, 56). Anti - D antikorların etkisiyle eritrositlerin yıkılması, fetal anemiye bu da daha fazla eritrosit yapımına yol açar. Kemik iliğindeki eritrosit yapımı, yıkımı karşılayamaz hale geldiği zaman başta karaciğer ve dalakta olmak üzere ekstramedüller hematopoez başlar. Ekstramedüller hematopoezde eritrosit matürasyonu tam olmadığı için periferik dolaşıma çekirdekli eritroid

seri elementleri geçmeye başlar ve böylece hastalık eritroblastosis fetalis adını alır. Hidrops fetalis gelişen olgularda anemi ile birlikte asit, yaygın ödem, plevral ve perikardial effüzyonlar bulunabilir. Fetal dönemde oluşan bilirubin plasenta tarafından temizlendiği için bu bebeklerin doğumdaki bilirubin düzeyi 5 ml / dl'nin altındadır, ancak ilk yarım saat içinde bilirubin düzeyi hızla yükselebilir. Coombs testi pozitifdir, retikülosit sayısı artmıştır. Ağır eritroblastosis fetaliste, nonkonjuge bilirubinle birlikte konjuge bilirubin de artmış olabilir. Bunun nedeni gelişen konjestif kalp yetmezliğine bağlı oluşan karaciğer konjesyonu, ekstremiteler hematopoezin sinüzoidlere yaptığı bası ve koyulaşmış safra sendromudur. Kord kanındaki bilirubin ve hemoglobin düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında paralellik vardır (38). Bebeğin hematokrit düzeyi % 30'un altına düştüğü durumlarda intrauterin (tercihen intravasküler) eritrosit transfüzyonu yapılması önerilmektedir. Bu transfüzyonlar belli aralıklarla tekrarlanarak fetusun sağlıklı doğmasına çalışılır (53, 57).

2.4.3.1.1.2. ABO uyumsuzluğu

Hemolize yol açan kan grubu uyumsuzlukları içinde en sık görüleni ABO uyumsuzluğudur. Sık görülmesine rağmen gerek intrauterin gerekse postnatal dönemde ciddi sorunlara yol açmaz. Daha önce sensitize olmamış bir annenin ilk gebeliğinde de ortaya çıkabilir (57). Klinik bulguları Rh uyumsuzluğuna benzer, ancak gelişim seyri ve hızı farklıdır. Sarılık genellikle 36. saat civarında ortaya çıkar, ancak bilirubinün yükselme hızı Rh uyumsuzluğuna göre yavaştır. Nadiren ağır hemoliz, sarılık ve kernikterusa yol açar. ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalığın, Rh uyumsuzluğuna kıyasla daha hafif geçmesinin başlıca nedenleri şunlardır (55, 57);

1-Annede oluşan ABO antikorlarının çoğu Ig M cinsinden olduğu için plasentadan geçmez. Ancak O grubu annelerde, A ve B gruplarına karşı gelişen antikorların bir kısmı Ig G cinsinden olduğu için plasentadan geçer.

2-Fetal A ve B antijenlerinin antijenik özellikleri zayıftır.

3-Annede oluşan antikor plasentadaki A ve B antijenleri tarafından tutulduğu için fetal dolaşıma girmez.

4-Eritrositler üzerinde bulunan A ve B antijenleri diğer doku hücreleri üzerinde, ayrıca dolaşımda serbest olarak da bulunduğundan fetusa geçen antikorlar eritrositlere ulaşmadan diğer antijenler tarafından tutulur.

Laboratuvarda hemoglobin genellikle normal veya normale yakın bulunur.

Coombs testi vakaların ancak % 33'ünde pozitif bulunabilir. Hafif bir retikülositoz olabilir (% 10 - 15). Periferik yaymada sık olarak sferositoz, polikromazi ve çekirdekli

eritrosit saptanabilir. İndirekt bilirubin, ilk 24 saatte yükselir (vakaların % 10 - 20'de, 20 mg / dl'nin üzerine çıkar) (53).

2.4.3.1.1.3. Subgrup uyuşmazlıkları

Yenidoğan hemolitik hastalığı vakalarının % 3'den sorumlu olan bu antijenlerden en fazla bilinenleri Kell, Duffy, Kidd ve MNS olup Rh hastalığına benzer hemolize yol açarlar. Klinik tablo hafif anemiden şiddetli hemolitik hastalığa kadar değişir. Tanı ve tedavisi Rh uyuşmazlığına benzer şekildedir (53, 56).

2.4.3.1.2. Eritrosit enzim defektleri

En sık görülenleri; G6PD, piruvat kinaz, 5' nükleotidaz, glukoz fosfat izomeraz, glutatyon sentetaz ve fruktokinazdır. G6PD eksikliği en yaygın enzim eksikliğidir. X'e bağlı geçiş gösterir. Erkeklerde daha sık görülür. Klinik bulgular değişir. Yenidoğan döneminde oksidan stres altında kalan, asidozu, hipoglisemisi veya enfeksiyonu bulunan bebeklerde gelişen hemoliz sonucu sarılıkla bulgu verir. Sarılık genelde 24 - 72 saat arasında gelişir (53, 58, 59). Diğer önemli enzim eksikliği otozomal resesif geçişli, yenidoğan döneminde hemolitik sarılıkla bulgu veren piruvat kinaz eksikliğidir. Hemolitik hiperbilirubinemisi olan hastalarda enzim tayini yapılarak tanı konabilir (53).

2.4.3.1.3. Eritrosit membranının herediter defektleri

Herediter sferositoz, eliptositoz, infantil piknositoz ve diğerleri yenidoğan döneminde hemoliz ve sarılıkla bulgu verebilir. Genellikle tanı daha geç dönemde konur. Ancak aile öyküsünün olması, periferik yaymada eritrosit morfolojisinde anormallik saptanması ilk birkaç haftada tanı konmasını sağlayabilir (53).

2.4.3.2. Bilirubin klirensinde azalma

2.4.3.2. 1. Crigler-Najar sendromu

Tip 1: Otozomal resesif geçen bu hastalıkta neden hepatik glukuronil transferaz enzim yokluğudur. 30'dan fazla genetik mutasyon saptanmıştır. Çoğunluğunu nonsense veya stop mutasyonları oluşturur (35). Hastalarda postnatal ilk üç günde bilirubin hızla yükselir ve 25 - 35 mg / dl düzeyine kadar gelir. Bilirubin değeri hastaya göre 14 - 50 mg / dl aralığında değişir (35). Total bilirubin (TB) safrada 10 mg / dl 'nin altındadır. Fototerapi ile artar (33). Yoğun tedavi yapılmazsa kernikterus gelişebilir. Tanı karaciğer biyopsisinde histoloji normal iken enzimin gösterilemeyişi ile konur. Bu sendrom genellikle fataldir. Yenidoğan

döneminde amaç kernikterusu önlemektir. Bunun için yoğun fototerapi ve kan değişimi yapılır. Hepatik transplantasyon eksik enzimi sağladığı için tedavide küratiftir. Ancak nörolojik zedelenme olmadan yapılmalıdır. Gelecekte tedavi olasılığı hemin, bilirubine değişimini selektif olarak inhibe edecek ajanları içermektedir (35, 53, 60, 61, 62).

Tip 2: Otozomal dominant geçişli bu sendrom, tip 1'den sık görülür ve daha iyi seyirlidir. Hepatik glukuronil transferaz enzim aktivitesi eksiktir. Çoğunluğunu missense mutasyonlar oluşturur (63). Total bilirubin düzeyi 5.3 - 37.6 mg / dl aralığındadır (35). Safrada total bilirubin 50 – 100 mg / dl arasındadır (35). Tip 1'den fenobarbitale cevap vermesi ile ayrılır. Nörolojik hasar nadirdir. Bilirubinün % 50 'den fazlası monoglukuronid şeklinde konjuge edilir (37, 64).

2.4.3.2.2. Gilbert sendromu

Serum bilirubin düzeyinde 2 – 3 mg / dl gibi ılımlı yükselişle karakterizedir. Bireye göre bilirubin düzeyi 0.8 - 10 mg / dl aralığında değişir. Safrada total bilirubin düzeyi normaldir (35). Sıklığının % 2 - 6 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Elektron mikroskopisinde not edilen minor değişiklikler dışında karaciğer histolojisi ve fonksiyonları normaldir. Bilirubinün karaciğere alımında bozukluk ve glukuronil transferaz enzim aktivitesinde (Yaklaşık % 70) azalma görülür (35). Özel bir tanı testi olmamasına rağmen safra asidi koliglisilin düzeyleri düşük, buna karşılık kenodeoksikolik asit düzeylerinin normal oluşu tanıyı destekler.

Gilbert sendromlu çocukların yenidoğan döneminde daha ağır hiperbilirubinemi geçirip geçirmeyecekleri hakkında kesin bir bilgi yoktur (53, 57, 60, 61, 65). UGT1A1 geninde promoter bölgede saptanan ve gilbert sendromu ile ilişkili polimorfizmler: Promoter bölgede TA_{7,8} tekrarları, G211A (Gly71Arg) , 1456 (T>G) , 686 (C>A), 1099 (C>G) mutasyonlarıdır (63). Farklı ırklarda farklı mutasyonlar görülmektedir (35). Bazı ailelerde görülen geçici neonatal hiperbilirubinemi ve önemli kernsekeli olan bu sendromda, nedeni tam bilinmemekle beraber annede, bir faktörün glukuronil transferaz inhibisyonu yaptığı düşünülmektedir. Hayatın 2 - 3. gününde başlayan sarılık 2 - 3 hafta kadar devam edebilir ve kan değişimi yapılabilecek düzeylere erişebilir (55, 66).

2.4.3.2. 4. Hipotiroidizm

Uzamiş sarılığın önemli sebeplerindendir. Tarama programlarıyla erken yakalanmaya başlanmıştır. Hipotiroidili hastaların % 10'unda sarılık görülebilir ve hatta bu sarılık hipotiroididen şüphelenmek için ilk bulgu olabilir. Bu hastalarda UGT1A1 aktivitesinde düşüklük, bilirubin karaciğere alınımının bozulması ve ligandin konsantrasyonlarındaki düşüklük sebep olarak ileri sürülmektedir (57, 61). Tiroid hormonu tedavisi ile sarılık hızla düzelir.

2.4.3.2. 5. Metabolik Bozukluklar

Galaktozemi, tirozinemi ve hipermetioninemi yenidoğan döneminde sarılıkla bulgu verebilir. Bu hastalıklarda sarılık karaciğer hasarına bağlı olduğundan başlangıçtaki indirekt bilirubini takiben direkt bilirubin de yükselir. Klinik tabloya; kusma, kilo kaybı, hepatosplenomegali gibi bulgular eşlik edebilir. Tanı spesifik laboratuvar testleriyle konur (53).

2.4.3.2. 6. Enfeksiyonlar

Bakteriyel sepsiste gerek endotoksinler aracılığıyla olan hemoliz, gerekse bilirubin metabolizmasının bozulmasıyla birlikte indirekt hiperbilirubinemi görülebilir (67). Direk ve indirekt hiperbilirubineminin birlikte görüldüğü durumlarda, başta TORCH grubu enfeksiyonlar olmak üzere konjenital enfeksiyonlar akla gelmelidir (53).

2.4.4. Uzamiş sarılık

Term bir bebekte iki haftadan uzun süren indirekt hiperbilirubinemi durumunda uzamiş sarılıktan bahsedilir. Bu tür hastalarda, direkt hiperbilirubinemiler ekarte edilmelidir (53).

Uzamiş indirekt hiperbilirubinemi nedenleri;

1-Hemolitik hastalıklar

2-Anne sütü sarılığı

3-Pilor stenozu

4-Hipotiroidizm

5-Crigler Najjar sendromu

6-Kanın damar dışına çıktığı durumlar dır.

Bozkaya ve arkadaşları çalışmalarında anne sütü ile ilişkili uzamiş sarılığın HO - 1 (Hem oksijenaz 1) geni promoter bölgesindeki tekrarlayan kısa allellerle ilişkili olabileceğini saptamışlardır (68). Çalışmada hasta gruplarını kontrol grubu, sarılığı olup

hiçbir patoloji saptanmayan grup ve anne sütüne bağlı uzamış sarılığı olan grup oluşturmuştur. Lökosit DNA'sından elde edilen HO – 1 geni promoter bölgesi PCR tekniği ile çalışılıp tekrarlayan allel bölgeleri ortaya konmuştur. Uzamış sarılığı olan hasta grubunda allel tekrarını sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek saptamışlardır.

Ülgenalp ve arkadaşları çalışmalarında (69) UGT1 * 1 exon 1 promoter bölgesindeki polimorfizmlerin uzamış ve patolojik sarılıkla ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmada hasta gruplarını kontrol grubu, patolojik sarılığı olan grup ve uzamış sarılığı olan grup oluşturmuştur. Gruplar arasında promoter bölgedeki polimorfizmler arasında fark saptanmamıştır. Çalışmada, çalışmanın yapıldığı popülasyonda bakılan polimorfizmin yaygın olmadığı ve sarılık etyolojisinde rol oynamadığı saptanmıştır.

2.5. Yenidoğan Sarılıklarında Tanı

Antenatal ve perinatal bakım ile doğum anamnezi, beslenme şekli ve miktarı mutlaka araştırılmalıdır. Ailede sarılık öyküsünün varlığı ve annenin gebeliğinde geçirdiği hastalıklar özellikle sorgulanmalıdır.

Muayene ışıklı ortamda yapılmalı, sarılık düzeyi inspeksiyonla ve parmakla bastırınca ortaya çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılmalıdır. Bilirubinün görsel değerlendirilmesi bazen hatalara neden olabilir. Herhangi bir şüphe olduğunda TSB veya TcB ölçülmelidir (38). Bunun dışında tanıda, serum direkt ve indirekt bilirubin düzeyi, anne ve bebek kan grubu, hemoglobin, direkt coombs testi, retikülosit değeri ve periferik yayma incelenmesi yapılmalıdır.

Tüm yenidoğanlar taburcu olduktan sonraki 48 - 72 saatlerde kontrol edilmelidir. Kontrolde bebeğin tartısı, doğum tartısına göre tartı kaybı, yeterli beslenip beslenmediği, idrar ve dışkılama sayısı, sarılığın varlığı veya yokluğu değerlendirilmelidir (13).

2.6. Tedavi:

Hiperbilirubinemiye Önleme: Riskli infantları saptamak ve ihtiyaç olduğunda terapötik önleyici (fototerapi gibi) tedavilere başlamaktır.

Ciddi hiperbilirubinemisi olan infantlarda TSB azaltılması fototerapi (FT), kan değişimi, anne sütü alımının sıklığını ve etkinliğini arttırmak veya yetersiz anne sütünün formula ile takviyesi ile sağlanır.

2.6.1. Fototerapi

% 5 - 10 infantta TSB seviyesi 15 ve 20 mg / dl aralığında iken 20 mg / dl 'nin üzerine çıkmaması için başlanması gerekmektedir (2) . Fototerapinin etki mekanizması için kabul edilen görüş şöyledir. Bilirubin bir foton absorbe eder, absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış hale gelir, ancak bu durumda fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönebilmek için enerji kaybeder.

Bu enerji kaybı 3 şekilde olur.

- 1) Foton emisyonu (floresans)
- 2) Isı üretimi (en sık)
- 3) Fotokimyasal reaksiyon

İlk iki olay sonucu bilirubin molekülünde herhangi bir değişiklik olmazken, fotokimyasal reaksiyonlar sonucu bilirubin molekülü daha az lipofilik, suda eriyebilen ve vücuttan uzaklaştırılması için konjugasyona ihtiyaç göstermeyen moleküllere dönüşürler. Bu dönüşüm 3 şekilde oluşur :

- 1) Fotooksidasyon
- 2) Foto izomerizasyon (4Z 15E)
- 3) Yapısal izomerizasyon - lumirubine dönüşüm

Teknik: Fototerapinin dozu – irradyans (mikroW/cm²/nm) etkinliğini belirler. Doz kullanılan ışığın tipi, ışık ile infant arasındaki mesafe ve infantın ışığı absorbe eden yüzey alanı ile ilişkilidir. Konvansiyonel fototerapide doz genellikle yüzey alanı için nm başına 6 -12 microW dalgaboyudur (425 - 475 nm) ve intensif fototerapide bu oran ≥ 30 microW/cm²/nm şeklindedir (70). Bilirubin en iyi absorbe ettiği ışık 440 - 460 nm dalga boyundaki mavi ışıktır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 525 nm dalga boyundaki yeşil ışığın da en az mavi ışık kadar etkili olduğu bulunmuştur. Etkili bir fototerapinin en az 5 uw / cm² / nm enerji vermesi gerekir. Bunun için de ideal olarak 440 – 460 nm dalga boyunda mavi ışık, 30 - 40 cm uzaktan ve 40 uw / cm² / nm şiddetinde verilmelidir (9,48).

Gözler kapatılmadan yapılan fototerapi retinal dejenerasyona yol açabilir. Gerek buharlaşma, gerekse dışkı kıvam ve miktarının artması nedeniyle sıvı kaybı, vasoaktif intestinal polipeptid artışına bağlı ishal, lumirubinin atılamaması nedeniyle oluşan bronz bebek sendromu, melanin sentezinin uyarılması ve / veya ultraviyole ışınlarının saçılmasıyla bronzlaşma, mast hücrelerinin fotosensitizasyonu sonucu histamin salınması ile oluşan kızarıklık, eritrositlerde fotosensitizasyona bağlı hemoliz, villoz epitel hasarına bağlı laktoz intoleransı, özellikle prematürelde hipokalsemi, nedeni bilinmemekle birlikte LH

düzeylerinde düşüş ve PDA riskinde artış başlıca yan etkileridir. Deride şiddetli bülloz lezyonlara, hemolize ve ölüme neden olabildiğinden, fototerapi konjetinal eritropoetik porfirili bebeklerde kontrendikedir (18, 57,71) . Fototerapi vermenin standart bir metodu yoktur. Fototerapiyi başlıca şunlar etkiler (2):

1. Mavi spektrumdaki fototerapinin enerji verimi ($\mu\text{W}/\text{cm}^2$ olarak ölçülmektedir)
2. Işık kaynağının tipiyle belirlenen, fototerapi biriminin verilen ışığın spektrumu
3. Fototerapiye maruz kalan yenidoğanın yüzey alanı

Sürekli FT: Aralıklı fototerapiden farklı olarak yenidoğanın beslenme zamanı sırasında kesilir.

Konvansiyonel FT: Hemolitik olmayan sarılıklarda veya serum bilirubin değerlerinin artış hızı yavaş ise, konvansiyonel (geleneksel) veya fiber - optik fototerapi tercih edilir.

Yoğun FT: Hemolitik sarılıklarda veya hızla yükselen bilirubin değerlerinde kullanılır. Mavi - yeşil spektrumunda, 430 - 490 nm dalga boyunda, en az $30 \mu\text{W} / \text{cm}^2 / \text{nm}$ irradiasyon yapan “özel mavi” lambalar kullanılır (45).

Son yıllarda fiber - optik sistemler geliştirilmiştir. Bunlar yüksek yoğunluklu bir lambadan fiber - optik bir battaniyeye ışık vermektedir. Bu cihazların çoğu mavi - yeşil ışık spektrumunda çıkış sağlarlar (39).

Aralıklı (intermitan) veya sürekli FT konusunda bilimsel bir gerekçe bulunmamaktadır. Olguların çoğunda fototerapinin sürekli olmasının gereği yoktur. Beslenme zamanında fototerapi kesilebilir. Ancak bilirubin değeri $20 \text{ mg} / \text{dl}$ ($428 \text{ mmol} / \text{L}$) olduğu durumlarda sürekli fototerapi uygulanmalıdır (2). TB değerleri $\geq 20 \text{ mg} / \text{dL}$ ($342 \text{ micromol} / \text{L}$), fototerapi sürekli verilmelidir, $20 \text{ mg} / \text{dl}$ 'nin altına düştüğünde beslenme için ara verilebilir. FT etrafında beyaz perdelerin kullanılmasının etkinliği arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur (2).

FT şiddeti hastanın gereksinimine göre ayarlanır. Çift FT, eğer bilirubin değerleri konvansiyonel fototerapiye rağmen yüksek veya bilirubin değeri exchange transfüzyon sınırına yaklaştığı zaman kullanılır. Fazla sıvı vermenin TSB düzeyini etkilediğine dair bir kanıt yoktur (40). Ancak, bazı yenidoğanlar yüksek TSB ile birlikte, aynı zamanda hafif derecede dehidratasyona sahiplerdir. Bu tür hastalar hemen hepsi mama veya anne sütü ile beslenmelidir. Rutin paranteral sıvı desteği, dehidratasyon bulguları yoksa gereksizdir (2). Fototerapiye ne zaman son verileceği konusunda bir standart bulunmamaktadır. $14 - 15 \text{ mg} / \text{dl}$ altına düştüğünde FT kesilebilir. Son yapılan çalışmalarda hemolitik hastalığı olmayan yenidoğanlarda ortalama bilirubinin tekrar yükselmesi $1 \text{ mg} / \text{dl}$ 'den azdır. Reboundu gözlemek için taburculuk geciktirilmemelidir (41). Ancak, hemolitik hastalık için DCT

(Direkt coombs testi) pozitif veya erken FT uygulanmışsa, bebek postnatal 3 - 4 günlük olmadan FT kapatılmışsa, taburcu olduktan 24 saat içinde ayaktan bilirubin kontrolü yapılmalıdır (72). En etkin fototerapi için APA klinisyenlere yardım amaçlı çıkardığı rehberinde:

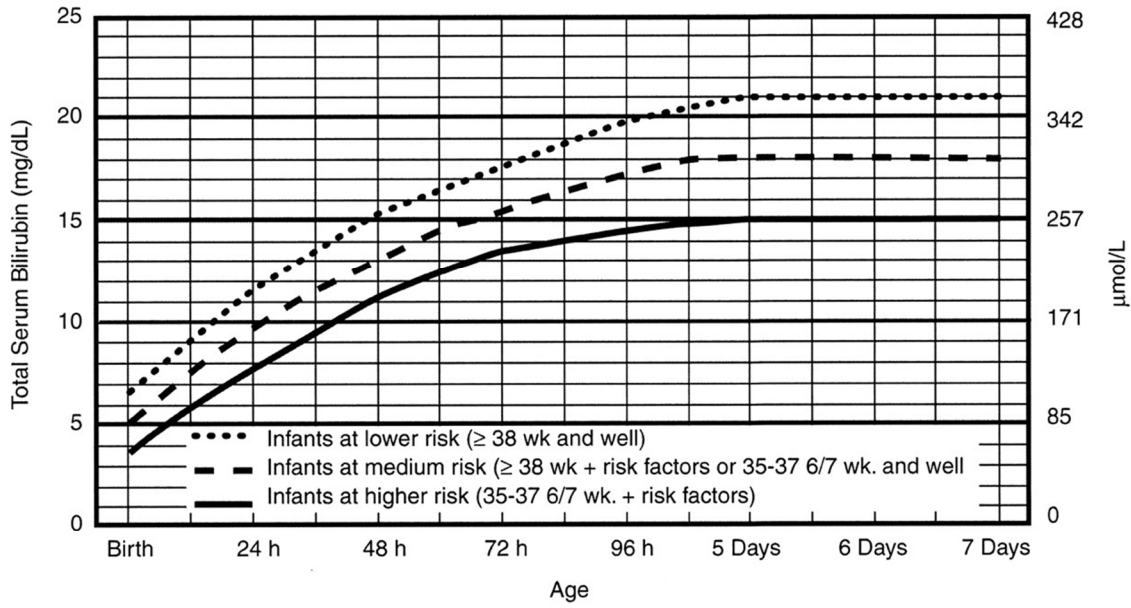
Maviden yeşile olan değerlerde ışık kullanımı (460 - 490 nm)

En az 30 microW / cm² / nmde irradyans

Maksimum vücut alanının ışınlanması

İlk 4 - 6 saatte TB değerindeki düşüşün kanıtlanması önerilmektedir (73) .

Fototerapiye başlanması saat spesifik TB değerleri, gestasyonel hafta (GH), risk faktörlerinin varlığına göre (İzoimmun hemolitik anemi, G6PD eksikliği, asfiksi, letarji, ısı instabilitesi, sepsis, asidoz, albumin < 3 g / dl) belirlenir.



Şekil 4: Gebelik haftası ≥ 35 olan yenidoğanlarda fototerapi önerileri (5)

Düşük risk grubundaki infantlarda (≥ 38 hafta ve risk faktörü yoksa),

24 .saatte: > 12 mg / dL (205 micromol / L)

48 saatte: > 15 mg / dL (257 micromol / L)

72 saatte: > 18 mg/dL (308 micromol / L) ise fototerapiye başlanmalıdır.

TB değerleri önerilen değerlerden 2 to 3 mg / dL (34 to 51 micromol/L) aşağıda olan infantlar fiberoptik ya da konvansiyonel fototerapi ile evde tedavi edilebilir.

Orta risk grubundaki infantlarda (\geq 38 hafta ve risk faktörü varsa veya 35 - 37 6/7 hafta ve risk faktörü yoksa),

24 .saatte: > 10 mg / dL (171 micromol / L)

48 saatte: > 13 mg / dL (222 micromol / L)

72 saatte: > 15 mg / dL (257 micromol / L) ise fototerapiye başlanmalıdır.

Yüksek risk grubundaki infantlarda (35 to 37 6/7 hafta ve risk faktörü varsa)

24 .saatte : > 8 mg / dL (137 micromol / L)

48 saatte: > 11 mg / dL (188 micromol / L)

72 saatte: > 13.5 mg / dL (231 micromol / L) ise fototerapiye başlanmalıdır.

Artmış bilirubin üretimine neden olan sefal hematoma, aşırı kanama, bilirubin konjugasyon defektleri (Crigler Najjar, Gilbert Sendromu) gibi nedenlere sahip infantlar yüksek risk zonunda kabul edilirler. İntensif fototerapi ile 4 - 6 saatte en az 2 - 3 mg / dl'lik düşüş sağlanır. 35 haftanın üzerindeki infantlarda 24 saatte % 30 - 40 azalma görülür (16). Konvansiyonel fototerapi ile % 6 - 20 lik düşüş ilk 18 - 24 saatte görülebilir (14,74,75). Pretermelerde kesin sınırlar olmamakla birlikte fototerapi açılması için doğum haftasını esas alan bilirubin değerleri (76, 77):

GH < 28 hafta : TB > 5 mg / dL (86 micromol / L)

GH 28 - 29 hafta : TB 6 - 8 mg / dL (103 - 137 micromol / L)

GH 30 - 31 hafta : TB 8 -10 mg / dL (137 - 171 micromol / L)

GH 32 - 33 hafta : TB 10 - 12 mg / dL (171 - 205 micromol / L)

GH > 34 hafta : TB 12 - 14 mg / dL (205 - 239 micromol / L) şeklindedir.

72 saatin altındaki infantlarda azalmış bilirubin / albumin oranı varlığında eşik değerler aşağıya çekilebilir (78).

TB deki düşüşü birçok faktör etkiler (2) : Artmış irradyans, yüzey alanı, yüksek başlangıç bilirubin değeri bu faktörlerdendir.

Kolestaz ya da hemolizle ilişkili nedenlerde fototerapi daha az efektiftir. 95 persantilin üzerindeki başlangıç değerlerinde monitörizasyon 2 - 3 saatlik aralıklarda yapılmalıdır. Düşük fakat yükselen bilirubin değerlerinde 4 - 6 saatlik aralıklarla başlanıp düştüğü gözleniyorsa 8 - 12 saatlik aralıklara açılabilir. Kapatıldıktan 18 - 24 saat sonra tekrar TB değeri bakılmalıdır. Rebound bilirubin genellikle başlangıç bilirubin değerinden daha

düşüktür (47). Belirgin rebound için risk faktörleri başlangıç fototerapiye 72 saatten önce başlamak, GH < 37 hafta oması, pozitif direkt coombs testi varlığıdır (46).

Fototerapi sırasında uygun hidrasyonu ve yeterli idrar çıkışını sağlamak bilirubin düzeyinin azalmasını sağlayan lumirubinin üriner atılımı açısından da önemlidir. Bu yüzden fototerapi sırasında infant oral beslenmeyi sürdürmelidir. Bilirubin düzeyi kan değişimi sınırında ise fototerapi ara vermeksizin düzey 20 mg / dl düzeyine inene kadar devam etmelidir. Sonrasında oral beslenme için tekrar bölünebilir. İntravenöz hidrasyon oral alımı yeterli olmayan ve volüm kaybı olan infantlarda gerekebilir (10). Anne sütünün formula ile desteklenmesi bilirubinin enterohepatik sirkülasyonunu azaltarak fototerapi etkinliğini arttırabilir (79, 80, 81).

2.6.2. Kan değişimi

Kan değişimi, ciddi yenidoğan sarılığının ilk başarılı tedavisidir (82). Bu teknik dolaşımda bilirubini hızla elimine etmesinin yanında eritrositleri hedef alan antikoları da uzaklaştırır. Kan değişimi özellikle herhangi bir nedenle hemolizi süren bebeklerde yararlıdır (Dolaşan antikoları ve sensitize eritrositleri de uzaklaştırması nedeniyle) (2). Bir veya iki santral katater yerleştirilir ve bebekten alınan küçük kan volümleri yerine donörden alınmış aynı miktarda eritrosit plazma ile karıştırılarak ya da tam kan şeklinde verilir. Bu işlem bebeğin kan volümünün iki katı değiştirilene dek sürdürülür. İşlem süresince serum elektrolitleri ve bilirubin periyodik olarak ölçülmelidir. Donör kanında antikoagulan olarak kullanılan sitrat fosfat dekstrozdaki sitratın bebeğin kalsiyum iyonları ile şelat oluşturması hipokalsemiye neden olabileceği için kan değişimi sırasında kalsiyum glukonat infüzyonu gerekebilir. Ayrıca işlem sırasında verilen sıvılardaki yüksek glukoz konsantrasyonlarına bağlı artmış insülin üretimi ciddi hipoglisemilere neden olabilir (83).

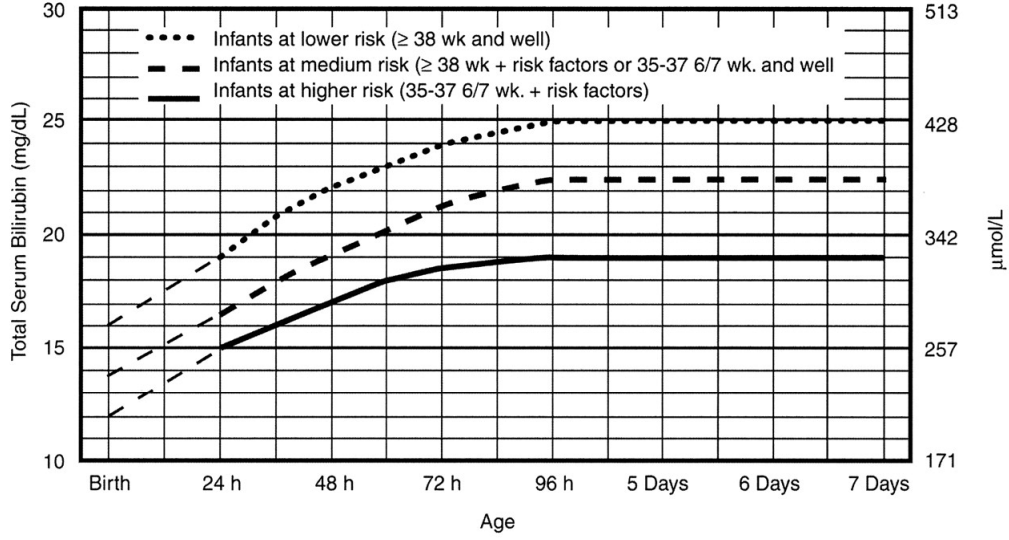
Kan değişiminin; trombositopeni, portal ven trombozu, nekrozitan enterokolit (84), elektrolit bozukluğu, graft versus host hastalığı (64) ve enfeksiyon gibi pek çok komplikasyonu bildirilmiştir. İşleme bağlı morbidite riski % 5 dolayında bildirilmekte ve en sık olarak apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm ve hipotermi görülmektedir (85).

Yakın zamanda yayınlanmış 15 yıla uzanan retrospektif bir çalışmada değişik hastalıkları olan 106 bebeğin % 2'si kan değişiminden sonra olurken, % 12'si ciddi komplikasyonlar geliştirmiştir (63). Bunların içinde diğer yönlerden sağlıklı olan 81 bebeğin tümü yaşamış yalnızca birinde nekrozitan enterokolit gelişmiştir. Bu nedenle kan değişiminin, yoğun fototerapinin yetersiz kaldığı veya serum bilirubin konsantrasyonunu 48 saat içinde 25 mg / dl' ye ulaşması beklenen artış hızındaki hemolizli bebeklerde, yani işleme bağlı komplikasyon

ve ölüm riskinin bilirubin ensefalopatisi riskini aşacağı durumlarda kullanılması önerilmektedir (18). Hangi spesifik bilirubin düzeyinin kan değişimini gerektirdiği ile ilgili belirsizlik sürmektedir ve kan değişimi için hazırlıklar yapılırken yoğun fototerapi uygulanması önerilir. Bu özellikle ilk görüldüğünde kan değişim sınırında bilirubin düzeyine sahip bebekler için önemli bir konudur. Yoğun fototerapi ile total serum bilirubin düzeyinin 4 - 6 saat içinde 1 - 2 mg / dl kadar düşmesi beklenir. Bu düşme gerçekleşmiyorsa ileri araştırmayı ve genellikle kan değişimini gerektirir.

TSB düzeyi, risk durumu ya da sarılığın başlangıç günü ne olursa olsun bebeğin nörolojik bulgularındaki değişim, bilirubin ensefalopatisi tanısını düşündürüyorsa, bu kan değişimini zorunlu kılar. Bu bulgular bilinç durumu, tonus ve ağlama karakteristiğindeki değişimlerle, santral orjinli ateş ve nöbet varlığını içermektedir (44). Kan değişimi ile bilirubin düzeyi yaklaşık % 50 azalmaktadır (86). Kuzey Kaliforniya'da 2005 - 2007 yılları arasında doğum haftası 35' in üzerinde olan 18000' den fazla infanti içeren bir çalışmada yalnızca 22 hastada (% 0.1) APA'nın önerdiği kan değişimi düzeyinde bilirubin değerine sahipti. 14 infant 38 haftanın altında idi. Yalnızca bir hastaya kan değişimi uygulanmış ve rapor edilen bir sekel saptanmamıştır (87).

APA 'nın kan değişimi için önerdiği eşik değerleri (Gestasyonel yaş ve risk faktörlerinin varlığına göre: İzöimmun hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısı instabilitesi, sepsis, asidoz, albumin < 3 g / dl) (2) :



Şekil 3: Gebelik haftası ≥ 35 olan yenidoğanlarda kan değişimi önerileri (5)

Düşük riskli infantlar (≥ 38 hafta ve risk faktörü yok) :

24 . saatte: > 19 mg / dL (325 micromol / L)

48 . saatte: > 22 mg / dL (376 micromol / L)

72 saatte: > 24 mg / dL (410 micromol / L)

72 saatte sonra : ≥ 25 mg / dL (428 micromol / L) şeklindedir.

Orta riskli infantlar (≥ 38 hafta ve risk faktörü veya 35 - 37 6/7 hafta ve risk faktörü yok) :

24 . saatte: > 16.5 mg / dL (282 micromol / L)

48 . saatte: > 19 mg / dL (325 micromol / L)

≥ 72 saat: > 21 mg / dL (359 micromol / L) şeklindedir.

Yüksek riskli infantlar (35 - 37 6/7 hafta ve risk faktörü) :

24 . saatte: > 15 mg/dL (257 micromol / L)

48 . saatte: > 17 mg / dL (291 micromol / L)

≥ 72 saat: > 18.5 mg / dL (316 micromol / L) şeklindedir.

İzoimmun hemolitik hastalığı olan ve intensif fototerapiye rağmen bilirubin düzeyi giderek artan hastalarda IVIG tedavisi kan değişimi ihtiyacını azaltabilir. Bronze bebek sendromu geliştiren ve fototerapi alan hastalarda da kan değişimi düşünülebilir (2).

Pretermelerde kesin sınırlar olmamakla birlikte doğum haftasını esas alan kan değişimi için bilirubin değerleri (88):

GH < 28 hafta : TB 11 - 14 mg / dL (188 to 239 micromol / L)

GH 28 - 29 hafta : TB 12 - 14 mg / dL (205 to 239 micromol / L)

GH 30 - 31 hafta : TB 13 - 16 mg / dL (222 to 274 micromol / L)

GH 32 - 33 hafta : TB 15 - 18 mg / dL (257 to 308 micromol / L)

GH > 34 hafta : TB 17 - 19 mg / dL (291 to 325 micromol / L) şeklindedir.

Bilirubin / albumin oranı kan değişimi ihtiyacını belirlemede bilirubin düzeyleri ile birlikte kullanılabilir (2) .

≥ 38 hafta infantlarda, TB (mg / dL) / albumin (g / dL) oranı > 8.0 veya TB (micromol / L) / albumin (micromol / L) > 0.94 şeklindedir.

35 - 37 6/7 hafta ve iyi, veya ≥ 38 hafta ve risk faktörü olan infantlarda TB (mg / dL) / albumin (g / dL) oranı > 7.2 veya TB (micromol / L) / albumin (micromol / L) > 0.84 şeklindedir.

35 - 37 6/7 hafta ve risk faktörü olan infantlarda TB (mg / dL) / albumin (g / dL) oranı > 6.8 veya TB (micromol / L) / albumin (micromol / L) > 0.80 şeklindedir.

Bilirubin düzeyi > 20 mg / dl olan term infantlarda kan değişimi nörolojik abnormallik riskini ve abnormal BAER (Brainstem auditory-evoked response) yanıtını azaltmaktadır (62, 71, 89) .

2.6.3. Farmakolojik tedavi

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar, bilirubin atılımını hızlandırıcı (enterohepatik dolaşımı azaltıcı) veya bilirubin oluşmasını engelleyici etki gösterebilirler.

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar:

A- Bilirubin atılımının hızlandırılması

1. Fenobarbital

2. Etanol

3. Klorokin

4. Antihistaminikler

5. Klofibrat

6. Antipirin

B- Bilirubin oluşumunun engellenmesi

1. Kalay protoporfirin ve mezoporfirin

2. Çinko protoporfirin ve mezoporfirin

C- Enterohepatik dolaşımın engellenmesi

1. Agar
2. Aktif kömür
3. Kolestramin
4. Polivinil pironidil
5. Bilirubin oksidaz

D- Diğer

1. İntravenoz immunglobulin
2. Sık beslenme

2.6.3.1. İntravenöz immunglobulin

Rh izoimmunizasyonu olan yenidoğanlarda doğumdan hemen sonra yüksek doz (0,5 g / kg) intravenoz immunglobulin (IVIG) kullanılması bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi maksimum bilirubin düzeylerini de düşürerek kan değişimi ihtiyacını azaltır (57). ABO uyuşmazlığı vakalarında da IVIG kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir.

IVIG tedavisinin yan etkisi gözlenmemiştir ve kan değişimi gibi invaziv ve komplikasyonlara yol açabilecek bir uygulamayı, anlamlı şekilde azalttığı için Rh izoimmunizasyonu vakalarında giderek daha fazla tercih edilmektedir (57). IVIG (0,5 - 1 g / kg > 2saatte) izoimmün hemolitik hastalığı olan ve intensif fototerapiye rağmen bilirubin düzeyi giderek artan hastalarda veya kan değişimi sınırına 2 - 3 mg / dl kalan hastalarda önerilmektedir. Doz 12 saatte gerekirse tekrarlanabilir (2). Mekanizma tam bilinmemekle birlikte eritrositler üzerindeki antikörlerin reseptörlerini bloke ettiği düşünülmektedir (2).

2.6.3.2. Fenobarbital

Karaciğer mikrozomal enzim induksiyonu yaparak, bilirubin konjugasyonunu arttırmakla birlikte, bilirubin karaciğere alınmasını da kolaylaştırır ve safra akımını artırır. Deneysel çalışmalarda, fenobarbitalin büyüme, cinsiyet hormonları ve puberte üzerinde etkili olabileceği gösterildiği için gebelerde rutin kullanımı önerilmez (57).

2.7. Akut Bilirubin Ensefalopatisinin (ABE) ve Tedavisi

ABE tipik olarak 3 fazda ilerler (90):

Erken evrede semptomlar silik olabilir. İnfant uykuludur, fakat uyandırılabilir. Uyanırken hafif - orta hipotonisi ve yüksek sesle ağlaması mevcuttur.

Intermediate evrede ateşli, letharjik, emmesi zayıf veya irritable ve jitterinesi mevcuttur. Orta - ağır hipertonsite gelişir, ağlaması tizdir, retrokollis ve opistotonus gelişir. Acil kan değişimi BIND'in kalıcı hale gelmesini önleyebilir.

En son faz apne, beslenme zorluğu, ateş, nöbetler ve semikoma benzeri bir durum ile karakterizedir. Persistan retrokollis ve opistotonus gelişmiştir. Ağlama zayıf ya da yoktur.

Hiperbilirubineminin nörolojik etkilerini saptamak için BAER kullanılabilir (90). ABR (Auditory brainstem-evoked response) benzer şekilde pretermelerde akut BIND'i saptamak için kullanılabilir (91).

ABE için risk faktörleri: GH < 37 hafta olması, anne sütü ile beslenme, hemolitik hastalık, 48 saatten önce taburculuk şeklindedir.

Kernikterus : Kernikterus (BIND'in kronik ve kalıcı sekeli) doğum sonrası ilk yıl boyunca gelişir. Kognitif fonksiyon genellikle göreceli olarak etkilenir (90).

Majör özellikleri:

Koreatetoid serebral palsy

Sensorinöral işitme kaybı

Bakış anormallikleri - yukarı bakış kısıtlılığı

Dental enamel displazi şeklindedir.

Prematürelde BIND gelişimi termlerle karşılaştırıldığında daha düşük bilirubin düzeylerinde görülebilmektedir. Prematürelde BIND varlığını saptamak eşlik eden ko-morbid hastalıklar, hipertonsite gelişiminin gecikmesi nedeni ile zor olabilir. Distonik postür ve anormal kas tonusu düzeltilmiş yaş 6 aylık olana kadar ortaya çıkmayabilir (92).

ABE bulguları belirlendiğinde acil tedavi yaklaşımı yapılır. Aşağıda Amerikan Pediatri Akademisinin önerileri görülmektedir (90).

1- Beyin hasarını semptomatik yenidoğanda azaltmak için kan değişimi yapılır.

2- ABE olan bebekler yoğun fototerapi ile takip edilir (> 30µW / cm² / nm). Amaç, TSB değerini 0.5 mg / dl / saate düşürülmesidir. Beraberinde acil kan değişimi için hazırlıklar tamamlanmalıdır.

3- Kan değişimi izovolemik hacim ile yapılmalıdır. Çift hacim exchange 170 ml / kg' dan yapılır, fakat teknik zorluklar durumunda tek hacimli transfüzyon ile birlikte yoğun fototerapi uygulanmalıdır. Tüm işlem 3 - 4 saat içinde bitirilmelidir.

4- ABE şüpheli nörotoksik bulguları olan hastalarda kan değişimi düşünülmelidir. TSB 30 mg / dl 'den yüksek yoğun fototerapiye rağmen saatlik bilirubin düşüş hızı 0.5 mg / dl'den az olması, nörotoksisite tehlikesini düşündürmelidir.

5- Kan değişimi öncesi, serum albumin değeri < 3.4 mg / dl olduğunda albumin infüzyonu önerilir (1 gr / kg) veya ABO izoimmunizasyona bağlı hiperbilirubinemi hastalarda IVIG kullanılabilir.

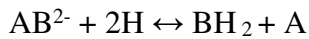
2.8. Bilirubin Dermal Kinetiği

Yenidoğan bebeklerde plazma bilirubin düzeylerinin 5 mg/dl veya üstüne çıktığı durumlarda deri ve skleraların sarardığı ve sefalokaudal bir progresyon gösterdiği 1878 yılında Porak'ın gözlemlerinden beri bilinmektedir (93). Derinin sararması bilirubinin kollajen veta elastine bağlanmasıyla, bilirubinin yağ dokusunda çözünmesiyle izah edilmeye çalışılmışsa da in vitro ve in vivo çalışmlar bu görüşleri desteklememiştir. Knudsen ve Brodersen (94) bilirubinin iki farklı mekanizmayla deriye transfer olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu yollardan birincisi bilirubin - albumin komplekslerinin plazmadan ekstravasküler bölüme geçişidir. İkincisi ise fosfolipid membranlarda bilirubin asidin presipitasyonudur.

Bu hipotezin birinci şikkı oldukça açıktır. Erişkinlerde ekstravasküler albumin havuzunun total miktarın % 60'ını oluşturduğu bilinmektedir. İntravasküler ve ekstravasküler protein değişiminin yavaş bir şekilde de olsa organizmada gerçekteşmesi ve hiperbilirubinematik yenidoğanlarda bilirubinin albumine afinitesi derinin sararmasıyla sonuçlanacaktır.

İkinci mekanizmaya gelince, hiperbilirubinematik yenidoğanların plazması bilirubini asid ile süpersatüre haldedir. İn vitro yapılan çalışmalarda süpersatüre bilirubin solüsyonu ile temas eden fosfolipid membranlarda pigmentin hemen presipite olduğu görülmüştür.

Bu teori daha derinlemesine incelenecek olursa; bilirubin - albumin plazma konsantrasyonu B ile, bilirubin - albumin kompleksinin derideki ekstravasküler boşluklara transfer oranını B_{kp+} ile ve bilirubin - albumin kompleksinin ters yönde deriden plazmaya transfer oranını da B'_{kp} ile gösterelim ve bilirubin asid oluşum proçesini inceleyelim.



Bilirubin - albumin kompleksinde dianyon olarak bulunan bilirubin, plazmadaki iki hidrojen iyonuyla birleşir ve sonuçta bir molekül solid bilirubin asid kapiller duvarda birikirken, bir molekül albumin plazmada serbest kalır. Bu proçeste bilirubin transfer oranı albumin - bilirubin, B, konsantrasyonu ile ve hidrojen konsantrasyonunun karesiyle orantılıdır ve $B10^{-2pH} k_{A+}$ olarak gösterilebilir (k_{A+} = oran sabiti, 10^{-pH} = Hidrojen iyon konsantrasyonu).

Bu denklemin ters işleminde, bilirubin asidin albumin ile reaksiyonu ile iki hidrojen iyonu açığa çıkarken, plazmada bir molekül albumin - bilirubin kompleksi oluşur. (Bu denklemde oran $aB''k_{A-}$, bilirubin asid miktarı).

Deride net bilirubin birikimini etkileyen diğer faktörler bilirubinin fotoizomerasyonla ve muhtemelen bilirubin oksidaz enzimiyle oksidasyonu ile elimine edilmesidir. Bu iki sürecin oranlarını da V_L ve V_{OX} ile gösterirsek, deride bilirubin birikimini şöyle formüle edebiliriz:

$$V = Bk_{p+} - B'k_{p-} + B10^{-2pH} k_{A+} - aB''k_{A-} - V_L - V_{OX}$$

Derinin herhangi bir zamandaki sarı renk intensitesi derinin doğum anındaki, t_0 , doğal rengi, Y_0 , ve bilirubin birikimiyle ilişkilidir. Total renk intensitesi :

$$\begin{aligned} & \int_{t_0}^{t_1} V dt \\ \rightarrow Y &= Y_0 + \int_{t_0}^{t_1} V dt \\ \rightarrow Y &= Y_0 + B (k_{p+} + 10^{-2pH} k_{A+}) (t_1 - t_0) \end{aligned}$$

Bu denklemlerden görüleceği gibi sarılığın erken dönemlerinde derinin sarılık intensitesi zamanla doğrusal bir artış gösterir. Bu artış plazma bilirubin konsantrasyonu ile doğru ve plazma pH'sı ile ters ilişki gösterir. Daha sonra, bilirubin dokularda biriktikçe, albumin - bilirubin kompleksinin ters yönde transportu ve bilirubin asidin dissolüsyonu artar. Aynı zamanda fotoeliminasyon ve bilirubin oksidasyon oranları da belirgin hale gelir. Maksimum renk intensitesi başlangıçtaki deri renginin artış oranı ile doğru ve bilirubin asid dissolüsyon oranı ile ters ilişki gösterir. Rezerv albumin konsantrasyonlarının yüksek olması, a, bilirubin asid dissolüsyonunu arttırır ve maksimum seviyelerin düşmesine yol açar.

Fotoeliminasyon ve oksidasyon hızları önemsiz seviyelerde ise bir denge oluşur. Bu durumda hem albumin - bilirubin transportu hem de bilirubin asid depolanması bir dengeye gelir:

$$Bk_{p+} = B'k_{p-} \text{ ve } B10^{-2pH} k_{A+} = aB''k_{A-}$$

Deri rengi, derinin doğal rengi, albümin - bilirubin miktarı ve dokulardaki bilirubin asid miktarına bağlıdır :

$$Y = Y_0 + B \left(\frac{k_{p+} \cdot 10^{-2pH} \cdot k_{A+}}{k_{p-} \cdot a_{kA-}} \right)$$

Bu denklem plazma ve deri arasında bir denge olduğu zaman, derinin sarılık intensitesinin üç faktörle pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermektedir; plazma bilirubin konsantrasyonu, hidrojen iyonu konsantrasyonunun karesi ve rezerv albumin konsantrasyonunun evrik değeri (1/a).

Yakın zamana kadar sarılığın sefalokaudal progresyonu deri vaskülaritesindeki farklılık, gün ışığına maruz kalma ve değişik vücut bölümlerinin farklı epidermal lipid içeriğine sahip olmasıyla izah edilmeye çalışılmıştır. Ancak yukarıda bahsedilen teorinin geliştirilmesinden sonra bu konuda da farklı bir hipotez geliştirilmiştir (95). Retiküloendotelial sistemde oluşan bilirubin plazmada albumine bağlanarak taşınmaktadır. Albumin - bilirubin bağlanması öncelikle 10 ms içinde biomoleküler kombinasyonu şeklinde hızlı bir şekilde gerçekleşir. Daha sonra 1 ile 30 saniye içinde major konformasyonel değişiklikler başlar ve bağlanmadan 8 dakika sonra nihai şekle ulaşılır. Bu konformasyonel değişiklikler albumin ve bilirubin arasındaki bağlanma dengesini etkiler. Nihai şekle ulaşılan dek albumin - bilirubin bağlanma afinitesi zayıftır. Bu nedenle retiküloendotelial sistemden dolaşıma geçen bilirubin süre geçtikçe albumine daha sıkı bağlanır. Retiküloendotelial sistemden vücudun distal bölümlerine dolaşım süresi proksimal bölümlerden daha uzun olacağından bilirubinin albumine afinitesinde sefalokaudal bir artış olacağı beklenebilir. Sarılığın sefalokaudal artışından bilirubin - albumin komplekslerinin ekstravasküler transportu değil, genç bilirubin - albumin komplekslerinin varlığında vücudun proksimal kısımlarının bilirubin asid ile presipite olması sorumludur.

Purcell ve arkadaşlarının yaptığı , deri perfüzyonu ve ısıısının sefalokaudal progresyona etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada (96), TcB ölçümlerinin yüksek olduğu baş ve göğüs bölgesinde deri ısıısı ve kapiller geri dolum zamanının da anlamlı olarak topuk bölgesinden farklı olduğunu, benzer bir sefalokaudal gradient içerdiğini saptamışlardır. Bu sonucu da sefalokaudal progresyonun vücudun distal bölümlerinde uzayan kapiller dolum ile ilişkili olabileceğini öngörmüşlerdir.

2.9. Transkutan Bilirubinometre

1980 yılında Yamanouchi ve arkadaşları tarafından (97) derinin sarı rengini objektif olarak ölçebilen transkutan bilirubinometre cihazı tanımlanmıştır (Minolta, Air Shields Jaundice Meter™). Batarya ile çalışan bu küçük ve portabl cihaz yansıma dansitometresinin prensiplerine göre çalışmaktadır. Bu cihazın deriye konulan bir fiberoptik foto probu bulunur. Yeterli bir basınçla deriye bastırılınca, xenon tüpten bir ışık akımı salınır. Salınan bu ışık akımı deriden yansdıktan sonra başka bir fiberoptik kısımdan gerçek dikroik bir ayna ile iki spektral komponente ayrılır. Bu ışınlar da önce mavi ve sonra yeşil bir filtreden geçirilir. Böylece transkutan bilirubinometre cihazı kırmızı deri renginin (çoğunlukla hemoglobin) absorbansını sarı deri pigmentlerinin absorbansından çıkararak derinin sarı rengini belirler. Fototerapi, deri pigmentasyonu, deri kalınlığı, doğum ağırlığı, postnatal yaş , gün ışığı ve ölçüm yeri elde edilen değerleri etkiler (12, 98, 99) .

Bu cihazın geliştirilmesinden sonra bir çok değişik ülkede ve ırkda transkutan bilirubin (TcB) ölçümleri ve çalışmaları yapılmıştır. Transkutan bilirubin ölçümleri ve serum bilirubin (TSB) ölçümlerinin çok iyi korelasyon gösterdiğini ($r = 0,87 - 0,96$) ve aralarında lineer bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. TSB > 15 mg/dl'nin olduğu değerlerde bu ilişki sorgulanmaktadır (97, 100).

TcB ölçümlerinin hastanede kalış süresini, klinik gidişi, tekrar başvuru sıklığını değiştireceğini öngören çalışmalar mevcut olsa da gidişin bu şekilde olmadığı gösterilmiştir. Petersen ve arkadaşlarının (101) yaptığı retrospektif bir çalışmada 6603 yenidoğan 8 ay süre ile TcB ölçümleri sonrasında izlenmiştir. TcB ölçümlerinin varlığı hastanede kalış süresi, fototerapi ihtiyacı olan bebek sayısı, fototerapi alınan gün sayısını etkilememiştir. Ancak anlamlı sarılığı olan bebeklerde hastaneye tekrar başvuru sayısındaki azalma ve taburculuk öncesi fototerapi alan bebeklerin sayısındaki artış oranını açıkça vurgulamaktadır. Yapılan çalışmalar (102 - 104) 34 haftanın üzerindeki bebeklerde bilirubin analizi için kan alımının TcB ölçümü ile % 20 - 50 arasında azaldığını göstermektedir.

TcB ve TSB arasındaki ilişkiyi etkileyen faktörlerden birisi de ölçüm yeridir. Bu nedenle ölçüm yerinin standart olması gerekir. Bu konuda yapılan çalışmalar alın ve sternumdan yapılan ölçümlerin benzer ve TSB ile en iyi korelasyon veren yerler olduğunu göstermiştir (116-119). Maisels ve arkadaşlarının (105) yaptığı bir çalışmada sternumdan alınan TcB ölçümü alına göre daha iyi bir korelasyon vermektedir, bu yüzden güneş ve oda

ışığına daha az maruz kalan sternum bölgesinin hastane sonrası ölçümlerde daha cazip olacağını belirtmişlerdir.

Cihazla elde edilen ölçümlerin güvenilirliği ve doğruluğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı bebek grubunda aynı gözlemci tarafından yapılan ölçümler ve farklı cihazlarla yapılan ölçümlerde varyasyon katsayıları % 1.1 ile 5 arasında hesaplanmıştır (97).

Serum bilirubinini tahmin edebilmek için TcB ölçümünde uygun cut - off değerleri seçilerek, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerlerin hesaplanması gerekmektedir. Reyes ve arkadaşlarının (106) yaptığı bir çalışmada bilicheck cihazı ile TcB ölçümünün TSB ile karşılaştırıldığında negatif prediktif değerler özellikle 12 mg / dl'nin üzerindeki değerlerde anlamlı olduğunu vurgulamışlardır. Negatif prediktif değer nedeni ile 12 - 13 mg / dl'nin üzerindeki değerlerde TcB ölçümünün TSB ile desteklenmesi gerekmektedir.

Noninvaziv bilirubin ölçümü için kullanılan ilk cihaz ColorMate III idi. Sonrasında geliştirilen Minolta / Air Shields Jaundice Meter cihazı ölçüm için 460 ve 550 nm dalga boyunda ikili optik bir sistemi kullanmaktaydı. Cihazın (JM - 101 ve JM - 102) ölçümü TSB, gestasyonel yaş ve hız ile tekrar düzenlenmesi gereken bir nümerik indeks şeklindeydi. Cihazın en yeni modeli olan JM - 103 TSB ile daha doğru sonuçlar vermektedir. JM - 103 deriden 450 ve 550 nm dalga boyunda yansıyan ışığın optik dansiteleri arasındaki farkı ölçerek derinin sarılık düzeyini belirler. İki optik yol ortada derinin kalınlık ve melanin içeriği etkisini minimize eden bir proba bağlanır. Işık yüzeydeki alanlardan kısa optik yolu, derin subcutan alanlardan uzun optik yolu kullanarak yansır ve fotoiodlar tarafından toplanır. TSB ile absorbanlar arasında lineer bir oran olduğundan ölçüm sağlanır (106).

Bilicheck cihazı ise daha sonra geliştirilen ve multipl dalga boyundaki (400 - 760 nm) ışığın yansımalarını kullanan bir sistemdir. Böylece deri pigmentasyonu, kalınlığı, hemoglobin düzeyi gibi kişiye bağlı değişen farklar ortadan kalkar. Leite ve arkadaşları (107) TSB düzeyi 14 mg / dl'nin altında ise bilicheck cihazının kapiller bilirubin ölçümü gibi sonuç verdiğini vurgulamışlardır.

Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, deri rengi ve ırk orijininin TcB ölçümleri üzerindeki etkisini azaltmak için Linder ve arkadaşları (108) doğumdan 4 saat sonra ölçüm yapılmasını ve daha sonraki ölçümlerde bu değerlerin çıkarılmasını böylece TSB ile daha iyi bir ilişki kurulabileceğini bildirmişlerdir.

Amato ve arkadaşları (109) TcB ölçümü ile kapiller ve arteriyel bilirubin ölçümünü karşılaştırdıkları çalışmada kan örneğinin toplandığı bölgenin korelasyonu etkilemediğini belirtmişlerdir.

Fototerapi tedavisi ile TcB ölçümü ile TSB ölçümü arasındaki korelasyon değişmektedir. Fototerapi altında TcB ölçümü önerilmemektedir (110 - 112). Fototerapi sonrası TcB ölçümleri hızla düşer. Dokuz yenidoğanın incelendiği bir çalışmada tedaviden 150 dakika sonra ortalama % 30'luk bir düşüş görülmüştür, sonraki 150 dakikalık ardışık ölçümlerde ortalama % 4'lük düşüş saptanmıştır (113). TcB ölçümündeki düşüşler TSB ölçümündeki düşümlere göre çok daha fazla saptanmıştır (114). Gestasyonel yaşın TcB ve TSB arasındaki korelasyonu etkilediğine dair net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bilicheck ve HPLC (High-performance liquid chromatography) yöntemi ile bakılan TSB ölçümünün karşılaştırıldığı bir çalışmada gestasyonel yaş iki yöntem arası korelasyonu etkilememiştir (115). Bilicheck cihazının kullanıldığı iki çalışmada cihazın > 30. gestasyonel hafta (116) ve > 32. gestasyonel haftada (117) kullanımı önerilmektedir. Yenidoğan hastalığının transkutan ölçüm üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada (118) hipoksi, hipoglisemi, enfeksiyon, RDS, hastalığın ciddiyetinin transkutan ölçümü etkilemediği görülmüştür (119). Başka bir çalışmada kanama öyküsü veya abdominal sorunların varlığının bilicheck cihazı ile yapılan TcB ölçüm ve TSB ölçüm korelasyonunu etkilemediği görülmüştür (120).

Yenidoğanlarda serum bilirubin ölçümü kan almanın en sık nedenlerinden birisidir, bu yöntemin ağırlı olması, pahalı olması, hemolizden etkilenmesi, eş zamanlı ölçümü göstermemesi, lokal enfeksiyon ve osteomyelit riski dışında uzun dönemde strese bağlı etkilerinden de söz edilmektedir (119, 120). Yapılan çalışmalar TcB ölçümü ile kan alımı sıklığında % 20 - 34 arasında değişen bir azalmadan bahsetmektedir (116, 121, 122). Bilicheck ve JM-103 cihazının etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki cihaz arasında fark bulunamamıştır (123).

Bu çalışmada DEÜ yenidoğan prematüre yoğun bakımda ve kadın doğum servisinde takip edilen 35 haftanın altı bebeklerde oluşan sarılığın sefalokaudal progresyonu ve klinik ve laboratuvar faktörlerin sarılığın sefalokaudal progresyonuna etkisi araştırılmaktadır.

3. GEREK ve YÖNTEM:

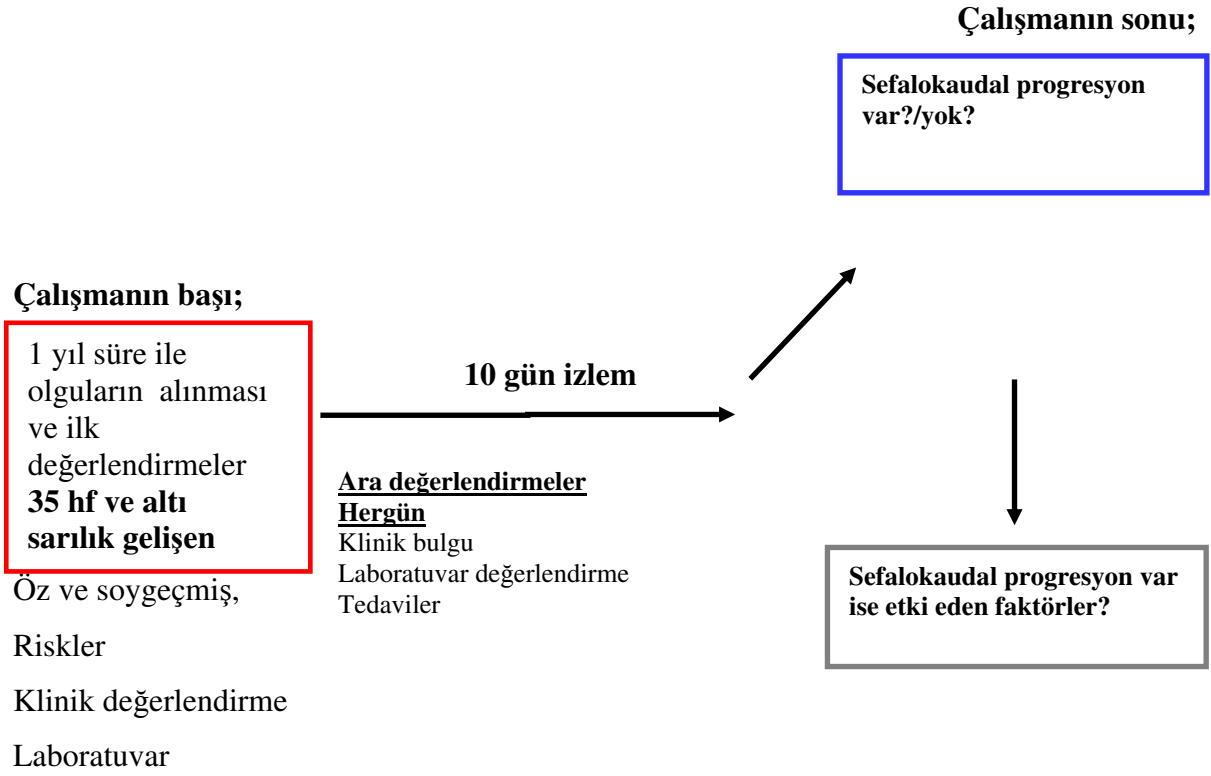
3.1. Amaç:

1. 35 haftanın altı yenidoğan yoğun bakım ve kadın doğum servisinde izlenen bebeklerde serum ve transkutan bilirubin ölçümleri arasında korelasyon varlığını incelemek ve günlük yapılan transkutan ölçümlerinin, sefalokaudal progresyonu belirlemedeki tanı koydurucu değerini tahminlemektir.
2. Çalışmanın ikincil amacı; 35 haftanın altı bebeklerde oluşan sarılığın, sefalokaudal progresyonuna etki eden nedenleri (doğum öncesi, soy ve özgeçmiş özellikleri, bebeğin doğumdaki klinik özellikleri, ilk 10 gün içinde alınan laboratuvar incelemeler, izlemdeki beslenme ve sağaltım protokolleri) araştırmaktır.

3.2. Yöntem:

Bu çalışma yukarıdaki amaca uygun olarak kesitsel analitik şekilde planlanmıştır. Araştırmanın başında çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Prematüre Yoğun Bakım Ünitesinde ve kadın doğum servisinde yatan 35 hafta ve öncesi termde doğan ve sarılık gelişen bebekler alınmıştır. Araştırma grubuna 11.06.2012 - 23.05.2013 tarihleri arasında doğan bebekler dahil edilmiştir, araştırmanın toplam süresi 1 yıldır.

Çalışma grubuna 1 yıl süre ile (Haziran 2012 - Mayıs 2013 tarihleri arasında) olgu alınmasına devam edilmiştir. Kayıtlardan başvurular incelendiğinde, yukarıda belirtilen sürede içinde 88 sayıda 35 hafta ve altında doğan ve sarılığı olan bebeğin çalışmaya dahil olmuştur. Bebekler 1 yıl süre ile aşağıda belirtilen izlem kriterlerine göre kontrol edilmiştir, araştırmaya yönelik bilgiler her bebek için ayrı ayrı tutulan veri kayıt formuna kaydedilmiştir. Çalışma günlük olarak yardımcı sorumlu araştırmacı tarafından yürütülmüştür. Araştırma DEÜTF Yerel Etik Kurul Onayı alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6. Araştırma Dizaynı (Bebeklerin kesitsel izlem ve değerlendirilmesi)

3.2.1. Çalışmanın evren ve örneği:

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Ünitesinde Haziran 2012 - Mayıs 2013 tarihleri arasında yatan ve 35 hafta ve altı olan prematüre 88 hastadır. Örnek seçilmeyip çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan tüm bebekler değerlendirmeye alınmıştır.

3.2.2. Araştırmaya dahil olma ve olmama kriterleri:

35 hafta ve altında yenidoğan yoğun bakım ve kadın doğum servisinde izlenen hastaların tümü dahil edilmiştir.

3.2.3. Verinin Toplanma Yöntemi:

Verinin toplanmasında rutin hasta kayıt bilgileri DEÜTF hasta dosyasından ve ayrıca doğumdan sonra 10 günlük izlemde araştırmacı tarafından transkutan yol ile yapılan bilirubin ölçüm değerleri ve kapiller bilirubin ölçüm değerleri veri toplama formuna kaydedilerek toplanmıştır. Sarılık düzeyi transkutan yol ile günlük olarak 6 ayrı vücut bölgesinden (alın, göğüs, karın, sırt, diz, ayak sırtı) ölçülmüştür. Ölçümler sarılık düzeyi plato eğrisi çizene

kadar (10 gün) kaydedilmiştir. Eş zamanlı en az 1 kez olmak üzere kapiller bilirubin ölçümü yapılmıştır.

Hasta dosya bilgilerinden, bebeğe ait demografik özellikler, öz ve soygeçmiş bilgileri, labarotuvuar inceleme sonuçları (KCFT, BFT, hemogram) ve klinik gözlemleri (sepsis, asfiksi, NEC, intrakranial kanama, PDA, ek konjenital malformasyon, immun yetmezlik) kaydedilmiştir. Transkutan JM - 103 bilirubinometre yenidoğan yoğun bakımdan sağlanmıştır. Diğer rutin tetkikler (glukoz, BUN, kreatinin, Ca, Na, K, vb) DEÜTF hastanesi merkez labaratuvarında yapılmıştır. Yapılmamışsa hastalara çalışma için ayrıca invaziv girişimde bulunulmamıştır, eldeki veriler üzerinden değerlendirilme yapılmıştır.

3.2.4. Bilirubin Ölçümleri:

Sarılık ölçümleri transkutan bilirubin cihazı 'Drager JM - 103' ile 6 ayrı vücut bölgesinden (alın, göğüs, karın, sırt, diz, ayak sırtı) ölçülmüştür. Eş zamanlı olarak en az 1 kere olmak üzere kapiller bilirubin ölçümü yapılmıştır. Kapiller bilirubin ölçümü DEÜTF hastanesi merkez laboratuvarında yapılmıştır.

3.2.5. Tedavi Protokolü:

Çalışmanın özel bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Kapiller sarılık düzeyi APA'nın oluşturduğu tedavi şemasına uygun olarak fototerapi sınırını aşan hastalara fototerapi başlanmıştır. Hastaların fototerapi süresi ve sonraki 24 saat boyunca ölçüm yapılmamıştır.

3.2.6. Araştırmanın Değişkenleri:

3.2.6. 1. Bağımlı Değişkenler:

Sarılık ve sefalokaudal progresyon : 2 yöntem ile bilirubin değerleri kontrol edildi. Transkutan ölçümlerde alın, göğüs, sırt, karın, diz, ayak sırtı yerlerinden olmak üzere altı bölgeden alınan ölçüm değerleri ve aynı gün içinde yapılan kan bilirubin değerleri ile veri toplandı. Ayrıca aynı günde yapılan transkutan ölçümlerin en yüksek ve en düşüğü arası fark alınarak sefalokaudal sarılık değişkeni olarak incelendi.

Transkutan ölçümler drager JM - 103 bilirubinometre ile bakılmıştır. Kapiller bilirubin düzeyi DEÜ biokimya merkez laboratuvarında bakılmıştır.

3.2.6. 2. Bağımsız Değişkenler:

- Cinsiyet
- Anne yaşı
- Annenin eşlik eden hastalığı
- Doğum kilosu
- Gestasyon haftası
- Gestasyonel diyabet
- Oligohidramniyoz
- Erken membran rüptürü
- Preeklampsi
- G6PD eksikliği
- TFT 'de anormallik
- ABO uygunsuzluğu
- Rh uygunsuzluğu
- Biokimyasal parametrelerde anormallik
- Sepsis
- Fototerapi ihtiyacı
- Kan değişimi tedavisi
- Beslenme
- İntrakraniyal kanama
- Kernikterus
- Antibiyotik tedavisi
- Dehidratasyon varlığı
- Eşlik eden hastalık
- Akciğer bulgusu varlığı
- Solunum desteği ihtiyacı
- Kan gazı parametrelerinde anormallik

3.2.6.3. Değişkenlerle İlgili Tanımlamalar:

Cinsiyet: Erkek veya kız olarak belirtilmiştir.

Anne yaşı: Annenin gebe kaldığı yaşı esas alınmıştır.

Annenin eşlik eden hastalığı: Annenin gebelik öncesi ve / veya gebelik sırasında sahip olduğu tüm hastalıklar kayıt altına alınmıştır.

Doğum kilosu: Değişken gram cinsinden kaydedilmiştir. Gruplandırma yapılırken 1000 gramın altı, 1000 - 1500 gram, 1500 - 2500 gram ve 2500 gramın üzeri olarak gruplandırılmıştır.

Gestasyon haftası: Bebeğin doğum haftası kaydedilerek değerlendirilmede 28 hafta altı, 28 - 32 hafta arası ve 32 haftanın üzeri olarak gruplandırılmıştır.

Oligohidramnios: Membranların intakt olduğu halde amniotik sıvının normalden az olduğu durum (124). Değişken var ve yok olarak kaydedilmiştir.

Erken Membran Rüptürü: Fetal membranların doğum eylemi başlamadan açılmasıdır (125). Değişken var ve yok olarak kaydedilmiştir. Var ise saat olarak kaydedilmiştir.

Preeklampsi: Gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri ile birlikte hipertansiyon gelişmesi olarak tanımlanır (126). Değişken var ve yok olarak kaydedilmiştir.

Gestasyonel Diabet: Gestasyonel diyabet ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur (127). Değişken var ve yok olarak kaydedilmiştir.

G6PD eksikliği: Değişken var ve yok olarak kaydedilmiştir.

TFT'de anormallik: Değişken FT4 ve TSH düzeylerinin yenidoğan dönemindeki sınırları dikkate alınarak olağan, hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, hipertiroidi olarak kaydedilmiştir.

ABO uygunsuzluğu: Değişken var ya da yok olarak kaydedilmiştir.

Rh uygunsuzluğu: Değişken var ya da yok olarak kaydedilmiştir.

Biokimyasal parametrelerde anormallik: Değişken bebeklerin DEÜ laboratuvar sonuçları dikkate alınarak yenidoğan dönemi sınırları ile karşılaştırılıp var olan biokimyasal anormallik KCFT bozukluğu, BFT bozukluğu, elektrolit imbalansı, hypoalbuminemi, CRP yüksekliği olarak gruplandırılmıştır.

Sepsis: Değişken laboratuvar sonuçlarına göre lökositoz ve / veya lökopeni ile CRP yüksekliğinin varlığı koşulunda anlamlı kabul edilmiştir.

Fototerapi: İnfant deri yüzeyine spesifik dalga boyunda ışık tedavisi vererek bilirubini 3 mekanizma ile suda daha kolay çözünerek idrarla atılabilen formlara dönüştürdüğü kabul edilen tedavi yöntemidir (10). Değişken tedavi alıyor veya almıyor olarak kaydedilmiştir.

Kan değişimi tedavisi: Değişken tedavi alıyor veya almıyor olarak kaydedilmiştir.

Beslenme: Değişken, bebeklerin gün gün aldığı TPN ve / veya anne sütü dikkate alınarak kaydedilmiştir.

Intrakraniyal kanama: Değişken, bebeklerin DEÜ radyoloji anabilim dalı tarafından yapılan kranial USG sonuçları incelenerek yok, grade 1 – 2 – 3 - 4 olarak gruplandırılmıştır.

Kernikterus: Total bilirubin değerinin 25 - 32 mg / dl 'nin üzerinde olduğu hiperbilirubinemi değeri bilirubinin kan beyin bariyerini aşıp beyin dokusuna bağlanarak oluştuğu bilirubinin tetiklediği nörolojik disfonksiyon (BIND) için artmış risk ile ilişkili olup akut bilirubin ensefalopatisi BIND teriminin akut oluşumları için tanımlanır. Kernikterus terimi ise BIND 'in kronik ve kalıcı sekeleridir. (2) . Değişken var ya da yok olarak gruplandırılmıştır.

Antibiyotik tedavisi: Değişken, bebeklerin gün gün aldığı tedaviler dikkate alınarak sulbaktam ampisilin - amikasin, sulbaktam ampisilin - sefotaksim, teikoplanin - amikasin, teikoplanin -meropenem, başlanmamış, kesilmiş olarak gruplandırılmıştır.

Dehidratasyon varlığı: Değişken var ya da yok olarak kaydedilmiştir.

Eşlik eden hastalık: Değişken yenidoğanın prenatal veya natal saptanan tüm klinik özellikleri saptanarak RDS, NEK, sepsis, kardiyak anomali, pulmoner hipertansiyon, polidaktili, hidrops fetalis, sürrenalde kitle, nöbet, intrauterin büyüme geriliği, Rh uyumsuzluğuna bağlı fetal anemi, asfiksi, zor doğum, pulmoner hipoplazi, bilateral displastik böbrek, açık NTD, chiari tip 2, hidrosefali, duodenal atrezi, makat geliş öyküsü olarak kaydedilmiştir.

Akciğer bulgusu varlığı: Değişken var ya da yok olarak kaydedilmiştir.

Solunum desteği ihtiyacı: Değişken var ya da yok olarak kaydedilmiştir. Destek ihtiyacı var ise ventilatör modu günlük kaydedilmiştir.

Kan gazı parametrelerinde anormallik: Değişken, bebeğin kan gazı parametresi kontrol edilerek olağan, solunumsal asidoz, solunumsal alkaloz, metabolik asidoz, metabolik alkaloz olarak gruplandırılmıştır.

3.2.7. Analiz ve değerlendirme:

SPSS 15.0 paket programı kullanılmıştır.

3.2.8. Tanımlayıcı analizler:

Veri kategorik özellikte ise frekanslar yüzde dağılımlarla sunulacaktır. Sürekli verilerde dağılımlar merkezi özellikleri ile (ortalama \pm sapma) tanımlanmıştır.

3.2.9. Analitik değerlendirmeler:

Sefalokaudal progresyonda, kanda bilirubin ve transkutan bilirubin ölçümleri arasında pearson korelasyon katsayısı ile her iki testin ölçüm tutarlılıkları kontrol edilmiştir. Sefalokaudal progresyon varlığını kontrol etmek için, her gün yapılan transkutan bilirubin ölçümleri kendi içinde ortalama değerlerine göre sıralanma durumları kontrol edilmiştir. Ayrıca bu ölçüm bölgeleri arasında aynı gün ölçümler için fark olup olmadığı da Friedman test ile kontrol edilmiştir.

Aynı gün içindeki vücudun farklı bölgelerinden yapılan transkutan ölçümlerde en yüksek ve en düşük ölçüm arasındaki fark alınarak fark değişkeni olarak kaydedilmiştir. Günlük transkutan ölçüm fark ortalamasını etkileyen anneye ve bebeğe ait diğer özellikler (annenin eşlik eden hastalık, bebeğin klinik hastalığı) ölçümlerin yapıldığı günlere ait hemogram, biokimya değerleri, kan gazı ölçümleri, kan kültürü sonuçları, almakta olduğu tedavi ve beslenme şekli, kranial USG'i sonuçları, gruplandırılarak karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada gruplar parametrik koşulları sağlıyorsa t testi, sağlamıyorsa Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır, ($p < 0.05$) anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

3. **BULGULAR:**

Çalışmaya alınan 88 yenidoğanın demografik verilerine bakıldığında 53'ü erkek (% 60,2), 35'i kızdır (% 39,8).

Araştırmada yer alan 88 yenidoğanın 21'i (% 23,9) 1000 gram altında, 9'u (% 10,9) 750 gram ve altındadır. 20 bebek (% 22,7) 1000 - 1500 gram, 40 bebek (% 45,5) 1500 - 2500 gram arası ve 7'si 2500 gramın üstünde doğum kilosundadır. Araştırma grubunun içinde en düşük doğum kilosu 506 gram, en yüksek doğum kilosu 3384 gramdır. Doğum kilo ortalaması $1617,9 \pm 672,2$ 'dir.

Olguların gebelik haftası irdelendiğinde; 18'i (% 20,5) 28 hafta altında, 23'ü (% 26,1) 28 - 32 hafta arası, 47'si (% 53,4) 32 - 35 hafta arasında doğmuştur. Doğum hafta ortalaması $30,78 \pm 3,3$ 'dür. Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Araştırma grubu bebeklerin bazı tanımlayıcı özellikleri

Özellikler	Sayı (n=88)	%
Cinsiyet		
Erkek	53	60,2
Kız	35	39,8
Doğum kilo grubu		
1000gr >	21	23,9
1000 - 1500gr	20	22,7
1500 - 2500gr	40	45,5
> 2500gr	7	7,7
Doğum haftası		
28 >	18	20,5
28 - 32	23	26,1
32 - 35	47	53,4

Araştırmaya katılan bebeklerin annelerinin yaş ortalaması $29,2 \pm 5,70$ 'dir ve en düşük yaş 17, en yüksek yaş 43 yıldır. Annelerin 20'si (% 22,7) 25 yaş altında, 2'i (% 23,9) 25 - 30 yaş grubunda, 37'si (% 42) 30 - 35 yaş grubunda ve 10 anne (% 11,4) 35 yaş üzerindedir. Annelerin 24 ünde (% 27,3) gebelik süresince hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel DM ve antenatal steroid kullanım öyküsü, 64 annede (% 72,7) kronik İTP, ablasyo plasenta, oligohidramnios, anhidramnios, hipotiroidi, epilepsi, plasenta previa, IVF, plasental

yetmezlik, astım, korioamnionit, polihidramnios, talasemi taşıyıcılığı, geçirilmiş İYE, son 1 ayda ateşli enfeksiyon öyküsü mevcuttur. Gebelikte sık görülen ve büyüme gelişme geriliği yaratan hastalıklar hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel DM ve antenatal steroid kullanım öyküsü grup 1 ,bizim verimizde de olduğu gibi daha nadir görülen hastalıklar grup 2 olarak gruplandırılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Araştırma grubu annelerinin bazı tanımlayıcı özellikleri

Özellikler	Sayı(n=88)	%
Anne Yaşı		
25 >	20	22,7
25 - 30	21	23,9
30 - 35	37	42,0
➤ 35	10	11,4
Anne Hastalığı		
Preeklampsi, HT, Gestasyonel DM, Antenatal Steroid (1)	24	27,3
Diğer(2)	64	72,7

Yenidoğanların 28'inde (% 31,8) erken membran rüptürü, respiratuar distress sendromu, pulmoner hipertansiyon öyküsü, 60'ında (% 68,2) polidaktili, hidrops fetalis, sürrenalde kitle, nöbet, intrauterin büyüme geriliği, Rh uyumsuzluğuna bağlı fetal anemi, asfiksi, zor doğum, pulmoner hipoplazi, bilateral displastik böbrek, PDA, ASD, VSD, hipoplastik sol kalp, açık NTD, chiari tip 2, hidrosefali, duodenal atrezi, perfore NEK, sepsis, makat geliş öyküsü bulunmaktadır. Yenidoğanda sık görülen ve büyüme gelişme geriliği yaratan hastalıklar EMR, Pulmoner HT, RDS grup A, bizim verimizde de olduğu gibi daha nadir görülen hastalıklar grup B olarak gruplandırılmıştır (Tablo 3).

Yenidoğanların 10'unda (% 11,4) Rh uygunsuzluğu (Direkt coombs negatif) , 3'ünde (% 3,4) ABO uygunsuzluğu, 3'ünde (% 3,4) kan değişimi öyküsü (Bir yenidoğanda Rh uygunsuzluğu, iki yenidoğanda hiperbilirubinemi sebebi ile yapılmıştır.) saptanmış olup direkt coombs pozitifliği, kernikterus öyküsü, akciğer grafisinde olağan dışı görünüm, dehidratasyon öyküsü ve G6PD eksikliğine rastlanmamıştır (Tablo 3) .

Tablo 3. Katılımcıların bazı klinik özellikleri

Klinik öykü	Sayı(n=88)	%
EMR,Pulmoner HT, RDS(A)	28	31,8
Diğer(B)	60	68,2
Rh Uygunsuzluğu Öyküsü	10	11,4
ABO Uygunsuzluğu	3	3,4
Direkt Coombs Negatifliği	88	100
Kan Değişimi	1	3,4

Yenidoğanların 53 tanesinde (% 60,2) üçüncü günde TFT'e bakılmıştır, 12'sinde (% 13,6) ötiroidi, 41'inde (% 60,2) TFT'de anormallik saptanmıştır. Kontrolde bakılan 30. gün TFT'de hastaların tümünde ötiroidi saptanmıştır. İntrakraniyal kanama derecelendirmesine göre, birer bebekte grade 1, 2, 3 kanama, iki bebekte grade 4 kanama saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Katılımcıların bazı laboratuvar ve görüntülemeyle saptanan özellikleri

	Sayı(n=53)	%
3.Gün Bakılan TFT		
Olağan	12	13,6
Anormal	41	46,6
30.Gün Bakılan TFT		
Olağan	53	60,2
Transfontanel USG Bulguları		
Normal	82	93,2
Grade 1	1	1,1
Grade 2	1	1,1
Grade 3	1	1,1
Grade 4	2	2,3

Birinci gün bakılan laboratuvar sonuçlarına göre (Tablo 5);

- Hemogram değerinde 83 bebeğin 59'ünün (% 67) normal, 20'sinde (% 22,7) trombositopeni, 1'inde (% 1,1) lökositoz, 3'ünde (% 3,4) lökositoz ve trombositopeni olduğu,
- Biyokimyada 85 bebeğin (% 96,6) bakılan parametrelerin normal olduğu,
- Albumin düzeyine bakılan 7 bebeğin (% 8) 4 'ünde (% 4,5) hipoalbuminemi,
- Kan gazı bakılan 51 bebeğin (% 58) 12'sinde (% 13,6) solunumsal asidoz saptanmıştır.
- Kan kültüründe 84 bebekte üreme yok iken, 1'inde (% 1,1) KNS ve 1'inde (% 1,1) E. faecium ve E.coli üremesi, 2' sine (% 2,3) gram negatif enterik basil üremiştir.
- 9 bebeğe (% 10,2) fototerapi uygulanmıştır.
- Bebeklerin 83'üne antibiyotik başlanmıştır (80'i [% 90,9] ampisilin + sulbaktam - amikasin, 1'ine [% 1,1] ampisilin + sulbaktam - sefotaksim, 2' sine [% 2,3] teikoplanin - meropenem tedavisi),
- Birinci gün 69'una (% 78,4) parenteral beslenme, 4'üne anne sütü (% 4,5), 15'ine parenteral beslenme ve anne sütü (% 17) başlanmıştır.

Tablo 5: Yenidoğanların 10 günlük laboratuvar özellikleri

Özellikler	Hemogram (Anormallik)	Hipoalbuminemi	Kan Gazı (Solunumsal asidoz)
1.gün Sayı(%)	24 (27,2)	4(4,5)	12(13,6)
2.gün Sayı(%)	-	3(3,4)	10(11,4)
3.gün Sayı(%)	12(13,6)	6(6,8)	10(11,4)
4.gün Sayı(%)	-	6(6,8)	9(10,2)

5.gün	-	3(3,4)	12(13,6)
Sayı(%)			
6.gün	-	6(6,8)	10(11,4)
Sayı(%)			
7.gün	-	-	21(23,9)
Sayı(%)			
8.gün	-	-	8(9,1)
Sayı(%)			
9.gün	-	-	10(11,4)
Sayı(%)			
10.gün	-	-	7(8)
Sayı(%)			

İkinci gün bakılan laboratuvar sonuçlarına göre (Tablo 5);

- Hemogram bakılan 23 bebeğin (% 26,1) 15'inde (% 15,9) normal, 8'inde (% 10,2) anormallik olduğu,
- Biokimya bakılan 21 bebeğin (% 23,9) 5' inde (% 5,5) anormallik olduğu,
- Albumin bakılan 20 bebeğin (% 22,7) 3'ünde (% 3,4) düşük olduğu saptanmıştır.
- Kan gazı bakılan 51 bebeğin (% 58) 10 'unda (% 11,4) solunumsal asidoz saptanmıştır.
- Bebeklerin 27 'sine (% 69,3) fototerapi uygulanmıştır. 61 bebeğe (% 37,5) fototerapi uygulanmamıştır.
- 81 bebeğe (% 94) antibiyotik tedavisi (77 'sine [% 87,5] ampisilin + sulbaktam - amikasin, 2 'sine [% 2,3] ampisilin + sulbaktam - sefotaksim, 2 'sine [% 2,3] teikoplanin -meropenem) başlanmıştır.
- 51 bebeğe (% 58) parenteral beslenme, 4 'üne anne sütü (% 4,5), 33 'üne parenteral beslenme ve anne sütü (% 37,5) başlanmıştır.

Üçüncü gün bakılan laboratuvar sonuçlarına göre (Tablo 5) ;

- Hemogram değeri 30 bebeğin (% 34,1) normal, 12'sinde (% 13,7) anormallik olduğu,
- Biokimya parametresi 41 bebeğin (% 46,6) 8'inde (% 9,1) anormallik olduğu,
- Albumin düzeyi 41 bebeğin (% 46,6) 6'sında (% 6,8) düşük olduğu,

- Kan gazı bakılan 54 bebeğin (% 61,4) 10'unda (% 11,4) solunumsal asidoz, 1'inde (% 1,1) solunumsal alkaloz saptanmıştır.
- 33 bebeğe (% 37,5) fototerapi uygulanmıştır.
- 31'ine (% 35,2) parenteral beslenme, 3'üne anne sütü (% 3,4), 5'ine parenteral beslenme ve anne sütü (% 37,5) başlanmıştır.

Dördüncü gün bakılan laboratuvar sonuçlarına göre (Tablo 5) ;

- Hemogram değeri 12 bebeğin (% 13,6) 5'inde (% 5,7) anormallik olduğu,
- Biokimya parametresi 10 bebeğin (% 11,7) 5 'inde (% 5,7) anormallik olduğu,
- Albumin düzeyi bakılan 10 bebeğin (% 11,8) 6'sında (% 6,8) düşük olduğu,
- Kan gazı bakılan 46 bebeğin (% 52,3) 9'unda (% 10,2) solunumsal asidoz , 2'sinde solunumsal alkaloz (% 2,3) saptanmıştır.
- 43 bebeğe (% 43,8) fototerapi uygulanmıştır.
- 21 bebeğe (% 23,9) parenteral beslenme, 4 bebeğe anne sütü (% 4,5), 59 bebeğe parenteral beslenme ve anne sütü (% 67) başlanmıştır.

Beşinci gün bakılan laboratuvar sonuçlarına göre (Tablo 5) ;

- Hemogram değeri bakılan 9 bebeğin (% 10,2) 6 'sında (% 6,8) anormallik olduğu,
- Biokimya parametresi bakılan 8 bebeğin (% 9,1) 3'ünde (% 3,4) anormallik olduğu,
- Albumin düzeyine bakılan 5 bebeğin (% 5,7) 3 'ünde (% 3,4) düşük olduğu,
- Kan gazı bakılan 41 bebeğin (% 46,6) 12'sinde (%13,6) solunumsal asidoz saptanmıştır.
- 33 bebeğe (% 37,5) fototerapi uygulanmıştır.
- 22 bebeğe (% 25) parenteral beslenme, 4 'üne anne sütü (% 4,5), 58 'ine parenteral beslenme ve anne sütü (% 65,9) başlanmıştır.

Altıncı gün bakılan laboratuvar sonuçlarına göre (Tablo 5) ;

- Hemogram değeri bakılan 9 bebeğin (% 10,2) 6'sında (% 6,8) anormallik olduğu,
- Biokimya parametresi bakılan 10 bebeğin (% 11,4) 3'ünde (% 3,4) anormallik olduğu,
- Albumin düzeyine bakılan 10 bebeğin (% 11,4) 6 'sında (% 6,8) düşük olduğu,
- Kan gazı bakılan 39 bebeğin (% 44,3) 10'unda (% 11,4) solunumsal asidoz saptanmıştır.
- 24 bebeğe (% 27,3) fototerapi uygulanmıştır.

- 15 bebeğe (% 17) parenteral beslenme, 3'üne anne sütü (% 3,4), 58'ine parenteral beslenme ve anne sütü (% 65,9) başlanmıştır .

Yedinci gün bakılan laboratuvar sonuçlarına göre (Tablo 5) ;

- Hemogram değeri 12 bebeğin (% 13,6) 2'sinde (% 2,3) anormallik olduğu,
- Biokimya parametresi 3 bebeğin (% 3,4) 1'inde (% 1,1) anormallik olduğu,
- Kan gazı bakılan 30 bebeğin (% 34,1) 21'inde (% 23,9) solunumsal asidoz saptanmıştır.
- 21 bebeğe (% 23,9) fototerapi uygulanmıştır.
- 13 bebeğe (% 14,8) parenteral beslenme , 4 'üne anne sütü (% 4,5), 57 'sine parenteral beslenme ve anne sütü (% 64,8) başlanmıştır.

Sekizinci gün bakılan laboratuvar sonuçlarına göre (Tablo 5) ;

- Hemogram değeri 4 bebeğin (% 4,5) 1'inde (% 1,1) anormallik olduğu saptanmıştır.
- 17 bebeğe (% 19,3) fototerapi uygulanmıştır.
- 13 bebeğe (% 14,8) parenteral beslenme,7 'sine anne sütü (% 8), 52 'sine parenteral beslenme ve anne sütü (% 59,1) başlanmıştır.
- Kan gazı bakılan 26 bebeğin (% 29,5) 8'inde (% 9,1) solunumsal asidoz, 1'inde solunumsal alkaloz (% 1,1) saptanmıştır.

Dokuzuncu gün bakılan laboratuvar sonuçlarına göre (Tablo 5) ;

- Hemogram değeri 3 bebeğin (% 3,4) 1'inde (% 1,1) anormallik olduğu saptanmıştır.
- Kan gazı bakılan 26 bebeğin (% 29,5) 10 'unda (% 11,4) solunumsal asidoz, 1 'inde solunumsal alkaloz (% 1,1) saptanmıştır .
- 9 bebeğe (% 10,2) fototerapi uygulanmıştır.
- 11 bebeğe (% 12,5) parenteral beslenme , 7 'sine anne sütü (% 8), 46'sına parenteral beslenme ve anne sütü (% 52,3) başlanmıştır.

Onuncu gün bakılan laboratuvar sonuçlarına göre (Tablo 5);

- Hemogram değeri 6 bebeğin (% 6) 2'sinde (% 2) anormallik olduğu,
- Biokimya değeri 7 bebeğin (% 8) 1'inde (% 1,1) anormallik olduğu,

- Kan gazı bakılan 22 bebeğin (% 25) 7'sinde (% 8) solunumsal asidoz, 1'inde solunumsal alkaloz (% 1,1) saptanmıştır .
- 11 bebeğe (% 12,5) fototerapi uygulanmıştır.
- 9 bebeğe(% 10,2) parenteral beslenme,5 'ine anne sütü(% 5,7),43 'üne parenteral beslenme ve anne sütü (% 48,9) başlanmıştır.

Tablo 6. Günlere göre transkutan bilirubin ölçümlerinin ortalama ve sapma değerleri

Gün	n	Alın (ortalama ±sapma)	n	Göğüs (ortalama ±sapma)	n	Sırt (ortalama ±sapma)	n	Karın (ortalama ± sapma)	n	Diz (ortalama± sapma)	n	Ayaksırtı (ortalama ±sapma)
1	80	0,58±1,4	80	0,55±1,3	80	0,8±1,6	80	0,67±1,6	80	0,18±0,6	80	0,12±0,5
2	55	4,3±2,5	55	4,3±2,8	54	4,3±2,3	55	3,8±2,7	54	1,7±1,7	55	0,8±1,1
3	44	5,8±8,0	44	7,2±8,0	44	5,8±2,4	44	5,5±2,4	44	2,8±1,8	44	1,3±1,5
4	30	5,2±3,0	30	5,1±3,2	29	5,1±2,4	29	4,5±3,0	29	2,2±2,0	29	1,1±1,5
5	28	5,1±3,3	28	6,0±6,1	28	4,7±2,4	28	4,6±2,7	28	2,1±1,8	28	0,7±1,1
6	39	4,2±2,7	39	4,7±2,7	39	4,4±2,4	39	4,6±2,8	39	2,1±1,7	39	0,9±1,2
7	38	3,9±2,9	38	4,7±3,3	38	4,2±3,0	38	4,3±3,3	38	2,0±1,8	38	0,9±1,5
8	48	3,6±2,9	47	4,1±3,2	48	4,0±3,1	48	3,7±3,0	48	1,7±1,8	48	0,7±1,1
9	44	3,3±3,1	44	4,1±3,5	44	3,8±3,0	44	3,6±3,1	44	1,6±1,8	44	0,6±1,4
10	40	2,8±3,0	39	3,4±3,1	40	3,4±3,1	40	2,8±2,9	40	1,4±1,9	40	0,5±0,9

Günlere göre altı bölgenin JM – 103 cihazı ile transkutan bilirubin ölçümlerinin ortalama ve sapma değerleri friedman testi ile değerlendirildiğinde kendi içinde birbirinden farklı olup sıralaması (Tablo 6);

- Birinci gün sırt > karın> alın> göğüs> diz> ayak sırtı
- İkinci gün alın= göğüs= sırt> karın> diz> ayak sırtı
- Üçüncü gün göğüs> sırt= alın> karın> diz> ayak sırtı
- Dördüncü gün alın> göğüs= sırt> karın> diz> ayak sırtı
- Beşinci gün göğüs> alın> sırt> karın> diz> ayak sırtı
- Altıncı gün göğüs> karın> sırt> alın> diz> ayak sırtı

- Yedinci gün göğüs> karın> sırt> alın> diz> ayak sırtı
- Sekizinci gün göğüs> sırt> karın> alın> diz> ayak sırtı
- Dokuzuncu gün göğüs> sırt> karın> alın> diz> ayak sırtı
- Onuncu gün göğüs= sırt> karın= alın> diz> ayaksırtı
şeklindedir.

Transkutan bilirubin ölçümleri birinci gün sırtta, dördüncü gün alında, diğer günlerde göğüste daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 7. Günlere göre kan bilirubin ölçümlerinin ortalama ve sapma değerleri

Gün	n	A (ortalama ±sapma)	n	B (ortalama ±sapma)	n	C (ortalama ±sapma)	n	D (ortalama ±sapma)	n	E (ortalama ±sapma)
1	13	5,9±3,0	2	7,8±0	2	7,4±0	2	6,9±3,1	-	-
2	46	6,4±2,3	23	6,9±2,2	6	6,1±2,5	2	6,8±1,1	1	6,3±0
3	48	7,5±2,3	24	8,1±2,9	12	8,8±1,8	-	-	-	-
4	55	8,0±2,5	35	7,6±2,5	7	8,0±2,8	-	-	-	-
5	53	8,0±2,9	35	7,6±1,8	4	8,7±2,6	2	7,8±0	-	-
6	50	7,5±2,7	17	7,8±3,0	5	7,1±3,1	-	-	-	-
7	31	7,3±2,6	15	7,8±2,9	-	-	-	-	-	-
8	26	7,2±2,0	8	6,7±2,0	3	8,2±2,5	-	-	-	-
9	15	7,3±1,9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	9	7,5±2,1	3	8,4±2,4	-	-	-	-	-	-

Günlere göre kan bilirubin ölçümlerinin ortalama ve sapma değerlerinin sıralaması (Tablo 7);

- Üçüncü gün ölçümü (max 8.8) > beşinci gün ölçümü (max 8.7) > onuncu gün ölçümü (max 8.4) > sekizinci gün ölçümü (max 8.2) > dördüncü gün ölçümü (max 8) > altıncı gün ölçümü = yedinci gün ölçümü = birinci gün ölçümü (max 7.8) > dokuzuncu gün ölçümü (max 7,3) > ikinci gün ölçümü (max 6.9) şeklindedir.
- En yüksek ölçüm üçüncü günde saptanmıştır.

Tablo 8. Transkutan -kapiller bilirubin ölçümleri arasında korelasyon analizi

		Kap_a	
		Rho	p
1gün	Alın	-0,048	0,902
	Göğüs	-0,024	0,952
	Sırt	-0,028	0,943
	Karın	-0,059	0,880
	Diz	0,069	0,860
	Ayaksırtı	0,102	0,794
2gün	Alın	0,572	,007**
	Göğüs	0,453	,039*
	Sırt	0,408	0,066
	Karın	0,526	,014**
	Diz	0,630	,002**
	Ayaksırtı	0,273	0,231
3.gün	Alın	,715	,001**
	Göğüs	,483	,049*
	Sırt	,489	,046*
	Karın	,325	,203
	Diz	,451	,070
	Ayaksırtı	,561	,019**
4.gün	Alın	,801	,000***
	Göğüs	,562	,019**
	Sırt	,583	,014**
	Karın	,572	,016**

	Diz	,529	,029**
	Ayaksırtı	,526	,030**
	Alın	,952	,000***
	Göğüs	,964	,000***
	Sırt	,868	,000***
5.gün	Karın	,854	,000***
	Diz	,927	,000***
	Ayaksırtı	,946	,000***
Kap_a			
		Rho	p
	Alın	,424	,102
	Göğüs	,323	,222
	Sırt	,200	,458
6.gün	Karın	,228	,396
	Diz	,065	,811
	Ayaksırtı	,467	,068
	Alın	,799	,006***
	Göğüs	,780	,008***
	Sırt	,496	,144
7.gün	Karın	,876	,001***
	Diz	,521	,123
	Ayaksırtı	,677	,032**
	Alın	,897	,001***
	Göğüs	,818	,007***
8.gün	Sırt	,129	,741
	Karın	,776	,014***
	Diz	0,765	,016***
	Ayaksırtı	,768	,016
	Alın	,703	,023**
	Göğüs	,634	049**
9.gün	Sırt	,458	,183
	Karın	,697	,025**
	Diz	,664	,036**

	Ayaksırtı	,673	,033**
10.gün	Alın	,662	,105
	Göğüs	,674	,097
	Sırt	,687	,698
	Karın	,846	,016**
	Diz	,680	,093
	Ayaksırtı	,698	,081

*:Rho 25-50 ve $p < 0.05$, **:Rho 50-75 ve $p < 0.05$, ***:Rho > 75 ve $p < 0.05$

Transkutan - kapiller bilirubin ölçümleri arasında korelasyon analizi sonuçlarına göre (Tablo 8) ;

- Birinci gün yapılan altı transkutan bilirubin bölgesi ölçümleri ve tek kapiller ölçüm arasında korelasyon saptanmamıştır.
- İkinci gün göğüs ile kapiller ölçüm arasında anlamlı ve orta düzeyde, alın – karın - diz ile anlamlı ve iyi düzeyde korelasyon bulunmuştur. Kapiller ölçüm ile sırt ve ayak sırtı ölçümü arasında korelasyon saptanmamıştır.
- Üçüncü gün kapiller ölçümle alın – ayak sırtı arasında anlamlı ve iyi düzeyde, göğüs - sırt arasında anlamlı ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Kapiller ölçüm ile karın - diz ölçümü arasında korelasyon görülmemiştir.
- Dördüncü gün kapiller ölçümle alın arasında anlamlı ve güçlü, diğer bölgelerle anlamlı ve iyi düzeyde korelasyon saptanmıştır.
- Beşinci gün kapiller ölçümle tüm bölgeler arasında anlamlı ve güçlü düzeyde korelasyon saptanmıştır.
- Altıncı gün kapiller ölçümle tüm bölgeler arasında korelasyon bulunmamıştır.
- Yedinci gün kapiller ölçümle alın - göğüs - karın ölçümü arasında anlamlı ve güçlü düzeyde, ayak sırtı ile anlamlı ve iyi düzeyde korelasyon saptanmıştır, diz - sırt ölçümü arasında korelasyon bulunmamıştır.
- Sekizinci gün kapiller ölçümle alın – göğüs – karın – diz - ayak sırtı ölçümü arasında anlamlı ve güçlü düzeyde korelasyon görülmüştür, sırtla korelasyon saptanmamıştır.

- Dokuzuncu gün kapiller ölçümle alın – göğüs – karın – diz - ayak sırtı arasında anlamlı ve iyi düzeyde korelasyon saptanmıştır, sırt arasında korelasyon bulunmamıştır.
- Onuncu gün kapiller ölçümle karın arasında anlamlı ve güçlü korelasyon bulunmuştur, diğer bölgelerle arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 9. Transkutan ölçülen en yüksek ve en düşük bilirubin değerleri arası farkı

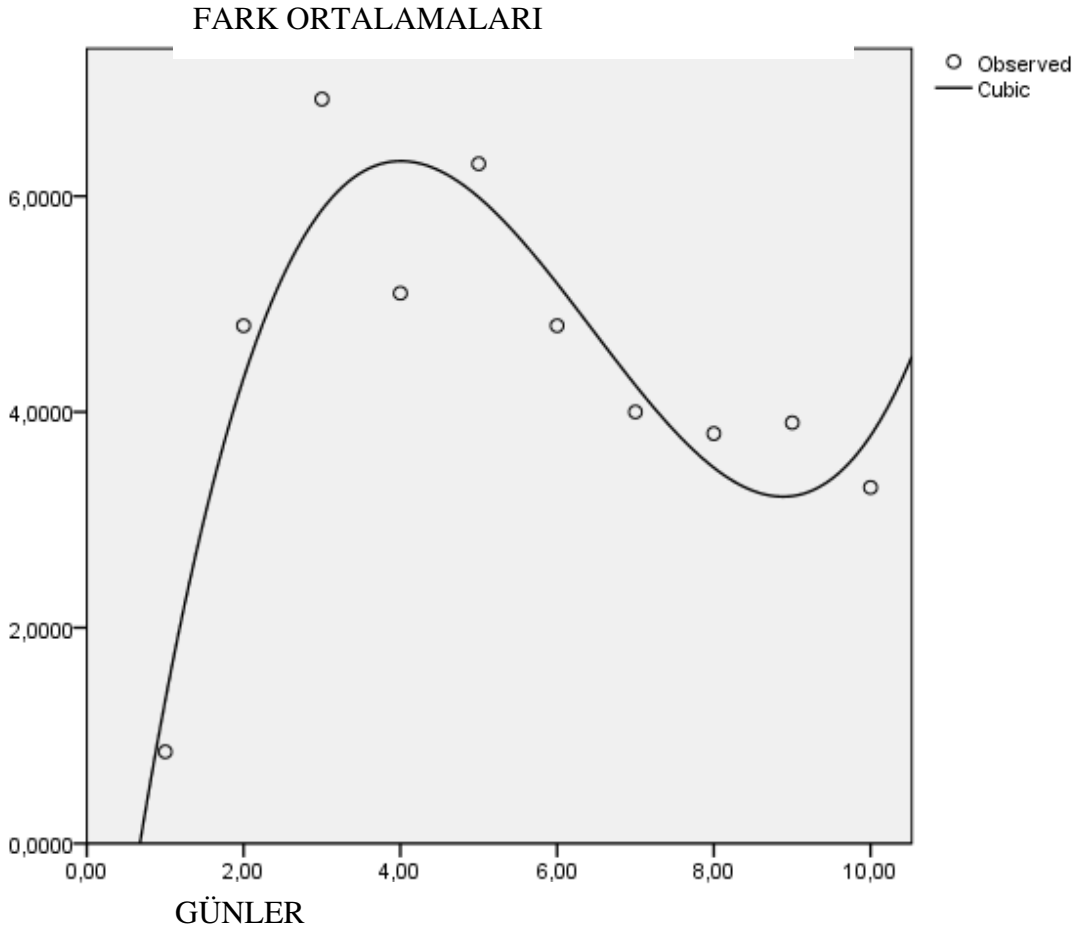
Özellik	Fark Mean ± Std Dev.
1.gün	0,85±1,6
2.gün	4,8±2,3
3.gün	6,9±7,8
4.gün	5,1±2,5
5.gün	6,3±5,7
6.gün	4,8±2,4
7.gün	4,0±2,7
8.gün	3,8±2,6
9.gün	3,9±2,9
10. gün	3,3±2,6

Transkutan farklarının (aynı gün aynı bebekten eş zamanlı yapılan transkutan ölçülen en yüksek ve en düşük bilirubin değerleri arası farkı) günlere göre dağılımı incelendiğinde (Tablo 9);

Sıralama 3.gün > 5. gün > 4. gün > 2. gün = 6. gün > 7. gün > 9. gün > 8. gün > 10. gün > 1. gün şeklindedir.

Günlere göre fark ortalamalarının gidişi regresyon eğri tahmin modelleri ile incelendiğinde ortalamaların cubic fonksiyon gösterdiği saptanmıştır, model anlamlıdır ($p < 0,009$) (Regresyon modelinin R^2 değeri incelendiğinde (0.83) olduğu, modelin açıklayıcılığının %83.7 olduğu saptanmıştır.). Grafik 1'den anlaşıldığı gibi bilirubin farkı sürmektedir ($Y = 5.725 X + (-1.037) X^2 + 0,054 X^3$)

Grafik 1. 10 güne ait grubun fark ortalamalarının değişimi



Tüm günlerin fark değeri paired test ile ikili olarak karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalarda bir önceki gündeki fark değeri sonraki günlerin fark değerini etkileyebileceğinden, çıkan istatistik sonuçlar birbiri ile bağımlı olduğu için bir düzeltme uygulandı. 10 gün ve 2’li karşılaştırma olarak toplam 45 karşılaştırma olduğundan bulunan p değerleri 45 ile çarpılarak bonferroni coorection değeri ile yorumlama yapıldı.

Birinci gün ölçümü ikili ölçümlerde paired t test ile karşılaştırıldığında tüm günlerden anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Benzer şekilde üçüncü gün ölçümü ikili ölçümlerde paired t test ile karşılaştırıldığında 1., 2., 7. günden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Beşinci gün ölçümü ise ikili ölçümlerde paired t test ile karşılaştırıldığında 2., 4., 7. gün ölçümlerinden anlamlı olarak yüksektir, diğer günler için nonparametrik wilcoxon testi ile değerlendirildiğinde 7., 8., 10. günden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Bebeklerde aynı günde eş zamanlı yapılan en yüksek ve en düşük transkutan ölçümler arasındaki farklılığın 10. günde de tüm günlerde olduğu gibi anlamlı olarak devam ettiği bulunmuştur ($p < 0.001$). Her gün için eş zamanlı yapılan en yüksek ve en düşük ölçüm

arasındaki fark friedman t testi ile değerlendirildiğinde kendi içinde anlamlı olarak farklı saptanmıştır.

Tablo 10. Albumin değeri gruplarına göre transkutan bilirubin fark değerlerinin karşılaştırılması

Albumin	3. Gün farkı	
	Median (min-max)	p*
Normal (n:20)	6,2 (1,7-9,1)	0,196
Düşük (n:5)	5,5 (3,4-6,6)	

*Mann-Whitney U

Transkutan bilirubin ölçümlerinin 3. gün fark değerinin, albumin normal ve düşük olan grupta dağılımları benzer bulunmuştur. Diğer günlerde albumin gruplamasına düşen n sayısı (ölçüm yapılan bebek) yeterli olmadığından istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır (Tablo 10).

Tablo 11. Kan gazı değeri gruplarına göre transkutan bilirubin fark değerlerinin karşılaştırılması

Kan gazı	1. Gün farkı			2. Gün farkı		
	n	Median (min-max)	p*	n	Median (min-max)	p*
Normal	38	0,0(0-7,2)	0,196	25	4,0(1,9-12,2)	0,075
Solunumsal asidoz	9	0,0(0-3,6)		5	5,2(0-8,3)	

* Mann-Whitney U

Transkutan bilirubin ölçümlerinin 1. ve 2. gün fark değerinin, kan gazı normal ve solunumsal asidozu olan grupların dağılımları arasında fark bulunmamıştır. Diğer günlerde grup başına düşen n sayısı (ölçüm yapılan bebek) yeterli olmadığından istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır (Tablo 11).

Tablo 12. Annede hastalık varlığı ve bebekte sorun varlığına göre transkutan bilirubin fark değerlerinin karşılaştırılması

Gün	Annede hastalık					Diğer klinik sorun					
	n	Grup 1		Grup 2		n	Grup A		Grup B		p*
		Median (min-max)	n	Median (min-max)	p*		Median (min-max)	n	Median (min-max)	p*	
1	56	0,0(0,0-7,2)	24	0,0(0,0-3,7)	0,354	27	0,0(0,0-7,2)	53	0,0(0,0-6,3)	0,179	
2	37	4,0(0,0-12,2)	18	5,4(1,9-11,7)	0,258	17	3,7(0,0-8,0)	38	5,0(1,9-12,2)	0,066	
3	33	5,7(0,0-8,7)	11	6,6(1,7-9,19)	0,542	13	5,6(0,0-8,7)	31	6,1(1,7-9,1)	0,625	
4	23	4,7(0,0-11,7)	7	4,9(1,0-5,5)	0,447	13	5,2(0,0-11,7)	17	4,5(1,0-10,4)	0,572	
5	20	5,3(0,0-9,7)	8	6,9(1,6-11,7)	0,492	11	5,2(0,0-9,7)	17	5,6(1,6-11,7)	0,588	
6	28	4,7(0,0-8,5)	11	5,1(0,0-9,3)	0,232	12	4,9(0,0-7,1)	27	5,0(0,0-9,3)	0,692	

7	29	4,6(0,0-9,2)	10	5,2(0,0-7,9)	0,747	13	4,6(0,0-8,6)	26	4,9(0,0-9,2)	0,858
8	33	4,0(0,0-10)	16	4,1(0,0-7,8)	0,806	18	4,3(0,0-8,3)	31	3,3(0,0-10)	0,143
9	30	4,0(0,0-10,9)	14	3,9(0,0-8,2)	0,742	16	5,9(0,0-10,9)	28	3,2(0,0-8,2)	0,025
10	28	3,4(0,0-7,8)	12	2,4(0,0-7,7)	0,279	15	4,3(0,0-7,8)	25	3,0(0,0-6,4)	0,082

* :Mann-Whitney U

Grup 1 : Hipertansiyon, Preeklampsi, Gestasyonel DM ve Antenatal steroid kullanım öyküsü

Grup 2: : Hipertansiyon, Preeklampsi, Gestasyonel DM ve Antenatal steroid kullanım öyküsü olmayanlar

Grup A: EMR,Pulmoner HT, RDS öyküsü

Grup B: EMR,Pulmoner HT, RDS öyküsü olmayanlar

Transkutan bilirubin ölçümlerinin tüm günlerde fark değerinin, annenin hastalığının iki gruba ayrıldığı gruplarda (Grup 1-2) dağılımları benzer bulunmuştur (Tablo 12) .

Transkutan bilirubin ölçümlerinin 9. gün hariç diğer tüm günlerde fark değerinin, bebeğin eşlik eden hastalığının iki gruba ayrıldığı gruplarda (Grup A-B) dağılımları arasında fark bulunmamıştır. Bebekte hastalık varlığı bu şekilde gruplandırıldığında her iki grubun dağılımı fark 9. gün değeri açısından anlamlı olarak farklıdır. 1. grubun median değeri anlamlı olarak yüksektir (Tablo 12).

Tablo 13. Annede Rh uygunsuzluğu öyküsü ve preeklampsi varlığına göre transkutan bilirubin fark değerlerinin karşılaştırılması

Gün	Rh uygunsuzluğu				P*	Preeklampsi				P*
	n	Var Median (min-max)	n	Yok Median (min-max)		n	Var Median (min-max)	n	Yok Median (min-max)	
1	9	0,0(0,0-5,3)	71	0,0(0,0-7,2)	0,299	12	0,0(0,0-2,9)	68	0,0(0,0-7,2)	0,332
2	-	-	-	-	-	10	4,2(1,9-8,1)	45	4,4(0,0-12,2)	0,735
3	-	-	-	-	-	6	5,8(1,7-7,5)	38	5,7(0,0-9,1)	0,669
6	-	-	-	-	-	6	4,1(0,0-8,0)	33	5,0(0,0-9,3)	0,520
7	-	-	-	-	-	7	5,2(0,0-7,3)	32	4,6(0,0-9,2)	0,607

8	8	2,3(0,0-10)	41	4,3(0,0-8,3)	0,208	8	3,0(0,0-5,6)	41	4,2(0,0-10)	0,285
9	6	2,3(0,0-5,4)	38	4,7(0,0-10,9)	0,192	7	3,5(0,0-5,3)	37	4,5(0,0-10,9)	0,295
10	5	2,0(0,0-3,9)	35	3,0(0,0-7,8)	0,250	6	2,4(0,0-4,6)	34	3,4(0,0-7,8)	0,223

* :Mann-Whitney U

Transkutan bilirubin ölçümlerinin 1- 8 - 9 - 10 günlerde fark değerinin, Rh uygunsuzluğunun varlığı (Bebekte direkt coombs negatif olup klinik saptanmamıştır.) ve yokluğu olan grupların dağılımları arasında fark bulunmamıştır. Diğer günlerde grup başına düşen n sayısı (ölçüm yapılan bebek) yeterli olmadığından istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır. Fark değerinin 4. ve 5. gün hariç olan tüm günlerde annede preeklampsi varlığına göre değerlendirildiğinde grupların dağılımı benzerdir. Diğer günler değerlendirilememiştir (Tablo 13).

Tablo 14. Hemogramda sorun varlığına göre transkutan bilirubin fark değerlerinin karşılaştırılması

Hemogram	1. Gün farkı			3. Gün farkı		
	n	Median (min-max)	p*	n	Median (min-max)	p*
Normal	55	0,0(0,0-7,2)	0,750	19	6,1(0,0-9,1)	0,435
Bozuk	21	0,0(0,0-5,3)		7	5,7(1,7-8,7)	

* :Mann-Whitney U

Transkutan bilirubin ölçümlerinin 1. ve 3. gün fark değerinin, hemogram değerinin normal ve anormal olan grupta dağılımları benzer bulunmuştur. Diğer günlerde hemogram gruplamasına düşen n sayısı (ölçüm yapılan bebek) yeterli olmadığından istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır. Birinci gün parametrik olarak t test ile değerlendirildiğinde de farkı etkilememiştir (Tablo 14).

Beslenme durumu, kan kültüründe üreme varlığı, antibiyotik kullanımı günlere göre oluşturulan gruplarda sayı yetersiz olduğundan değerlendirilememiştir.

Kan gazı değeri bağımsız değişken (x) alınarak 3. gündeki fark (Transkutan ölçülen en yüksek ve en düşük bilirubin değerleri arası farkı) sonuç değişkeni (y) alınarak oluşturulan tek değişkenli lineer regresyon sonucuna göre bilirubin farkındaki değişimi kan gazı artışı anlamlı olarak etkilemektedir. Ancak regresyon modelinin R² değeri incelendiğinde (0.18) modelin açıklayıcılığının düşük olduğu ve bu modelle fark değerlerindeki değişimin %18'inin açıklanabildiği görülmektedir. Bir başka deyişle ph arttıkça fark artmaktadır (p değeri <0.05). Oluşan lineer regresyon modeli $Y (\text{fark}) = -145,122 + (0,424) x$ şeklindedir.

4. TARTIŞMA

Sarılık, kandaki bilirubin düzeyinin artması sonucu deri, göz ve mukozaların sarı renk alması halidir (1) . Yenidoğanın en sık problemlerinden biri olan sarılık, hayatın ilk iki haftasında hastaneye başvurunun en sık nedenidir (2,3). Term ve terme yakın bebeklerin % 60'ında, prematüre bebeklerin ise % 80'inde hayatın ilk haftasında sarılık görülür (4). Tedavi gerektiren düzeyde sarılık ise bebeklerin % 5 - 6' sında görülmektedir (5,6,7). Bu prospektif kesitsel analitik olgu çalışmasında 35 haftanın altı 88 bebekte oluşan sarılığın sefalokaudal progresyonu ve klinik ve laboratuvar faktörlerin sarılığın sefalokaudal progresyonuna etkisi araştırılmıştır. Bu araştırmaya katılan 88 yenidoğanın 53'ü erkek (% 60,2), 35'i kızdır (% 39,8). Erkek cinsiyetin hiperbilirubinemi için risk faktörü olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (128). Knudsen ve arkadaşları (112) yaptıkları çalışmalarında 377 yenidoğan bebekte sarılığın sefalokaudal progresyonunu araştırmışlardır. Alın, sternum, diz ve ayak bölgelerinden ikişer kez JM - 101 cihazı ile transkutan ölçüm yapmışlar ve eşlik eden klinik ve laboratuvar faktörleri değerlendirmişlerdir. 377 yenidoğanın % 41'i kız, % 59'u erkek saptanmıştır. Çalışmadaki doğum kilo ortalaması $2350,0 \pm 0,9$ olup en düşük doğum kilosu 560 gram, en yüksek doğum kilosu ise 4700 gram saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise doğum kilo ortalaması $1617,9 \pm 672,2$ olup en düşük doğum kilosu 506 gram, en yüksek doğum kilosu ise 3384 gram bulunmuştur. Prematürite ve düşük doğum ağırlığı hiperbilirubinemi ile çok sıkı ilişki göstermektedir (17). Bircan ve arkadaşları % 2,4 oranında düşük doğum ağırlığının sarılık etyolojisinde rol oynadığını göstermişlerdir (129). Osborn, Frisberg, Gale, Phuapradit, Ho düşük doğum ağırlığıyla sarılık arasındaki sıkı ilişkiye değinmişlerdir (130 - 133). Prematürite oranı Vitrinel ve arkadaşları tarafından (134) % 19, Guaran ve arkadaşları tarafından (155) % 36 olarak saptanmıştır. Gebelik haftasına göre 3 hafta erken doğanların, miadında doğan bebeklerden dört kat fazla sarılık riski taşıdıkları gösterilmiştir (136) .

Knudsen ve arkadaşlarının (12) çalışmalarında gestasyonel hafta aralığı 25 - 42 hafta arasında değişmekte olup bizim çalışmamızda bebeklerin 18'i (% 20,5) 28 hafta altında, 23'ü (% 26,1) 28-32 hafta arası, 47'si (% 53,4) 32 - 35 hafta arasında doğmuştur.

Knudsen ve arkadaşlarının (12) çalışmalarında TcB ölçüm zamanı bebeğe göre değişmekle birlikte 9 - 426 saat arasında, dört bölgeden (Alın, sternum, diz ve ayak) eş zamanlı iki ölçüm olup çalışmamızda altı bölgeden (Alın, göğüs, karın, diz ve ayak sırtı) eş zamanlı altı ölçüm olup her bebeğin ilk on gününü kapsamaktadır.

Araştırmamıza, bebeklerin annelerine ait yaş ve klinik özellikler dahil edilmiş olup literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Annelerin yaş ortalaması $29,2 \pm 5,7$ 'dir. Annelerin 24 ünde (% 27,3) gebelik süresince hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel DM ve antenatal steroid kullanım öyküsü, 64 annede (% 72,7) kronik İTP, ablasyo plasenta, oligohidramnios, anhidramnios, hipotiroidi, epilepsi, plasenta previa, IVF, plasental yetmezlik, astım, korioamnionit, polihidramnios, talasemi taşıyıcılığı, geçirilmiş İYE, son 1 ayda ateşli enfeksiyon öyküsü saptanmıştır. Çalışmamızda annelerin gebelik süresince hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel DM ve antenatal steroid kullanım öyküsünün olup olmamasına göre transkutan bilirubin ölçüm farkları açısından dağılımı incelediğimizde iki grup arasında fark saptanmamıştır; annenin hastalığının bulunması transkutan ölçüm farkını etkilememektedir.

Çalışmamızda yenidoğanların 28'inde (% 31,8) erken membran rüptürü, respiratuar distress sendromu, pulmoner hipertansiyon öyküsüne rastlanmıştır. Knudsen ve arkadaşlarının (12) çalışmalarında yenidoğanların % 12'sinde RDS öyküsü saptanmıştır.

Çalışmamızda yenidoğanların 10'unda (% 11,4) Rh uygunsuzluğu, 3'ünde (% 3,4) ABO uygunsuzluğu saptanmıştır. Hiçbir bebekte direkt coombs pozitifliğine rastlanmamıştır. ABO uygunsuzluğu Bircan ve arkadaşlarının çalışmalarında % 24,1, Guaran ve arkadaşlarının çalışmalarında % 10, Vitrinel ve arkadaşlarının çalışmalarında % 8,4, Polat ve arkadaşlarının çalışmalarında % 8 bulunmuştur (129, 134, 137, 138). Rh uygunsuzluğu, Bircan ve arkadaşlarının çalışmalarında % 10, Guaran ve arkadaşlarının çalışmalarında % 3, Vitrinel ve arkadaşlarının çalışmalarında % 8,4, Polat ve arkadaşlarının çalışmalarında % 8 bulunmuştur (129, 134, 137, 13). Çalışmamızda bulduğumuz değerler literatürde yayınlanan değerlere benzerlik göstermemektedir.

Çalışmamızda yenidoğanların 3'ünde (% 3,4) kan değişimi öyküsü saptanmıştır. Kan değişimi yapılan bebeklerde % 5 oranında komplikasyonlar bildirilmektedir (139). Gereksiz kan değişiminin komplikasyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır. Olgularımızın hiçbirinde kan değişimine bağlı komplikasyon gelişmemiştir. Daoud ve arkadaşlarının (71) 336 yenidoğan üzerinde yaptıkları bir çalışmada, kan değişimine bağlı olarak % 15.2 oranda komplikasyon geliştiği bildirilmektedir.

Hiçbir bebekte akciğer grafisinde olağan dışı görünüme, dehidratasyon öyküsüne veya G6PD eksikliğine rastlanmamıştır. Doğumdan sonraki kilo kaybının hiperbilirubinemi ile sıkı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (140). Atay ve arkadaşlarının (141) yaptıkları bir çalışmada olguların % 3.8'inde G6PD eksikliği saptandığı bildirilmektedir. Çalışmamızda bulduğumuz değerler literatürde yayınlanan değerlere benzerlik göstermemektedir.

Çalışmamızda yenidoğanların 53 tanesinde (% 60,2) üçüncü günde TFT'e bakılmıştır, 12'sinde (% 13,6) ötiroidi, 41'inde (% 60,2) TFT'de anormallik saptanmıştır. Kontrolde bakılan 30. gün TFT'de hastaların tümünde ötiroidi saptanmıştır. Bu durum yenidoğanın geçici hipotiroidisi ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda yenidoğanın uzamış sarılığında, konjenital hipotiroidinin etyolojik neden olma insidansı % 1,2 ile % 3,9 gibi farklı oranlarda saptanmıştır (142). Yenidoğanlarda TFT kontrollerinin konjenital hipotiroidiyi saptamada yeri çok önemlidir.

Çalışmamız boyunca takip edilen hiçbir bebekte kernikterus bulguları gelişmemiştir. Hiperbilirubinemilerin zamanında tedavi edilmediği zaman mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan kernikterusla sonuçlanabileceği gerçeği bu konudaki hassasiyetin temelini oluşturur. Yenidoğan döneminde sarılık ile başvuran bebeklerin iyi değerlendirilip, nedenlerinin tesbit edilip hangilerinin daha agresif şekilde tedavi edileceği saptanmalıdır. Zamanında tedavi ile kernikterus gibi istenmeyen komplikasyonlar önlenmelidir.

Çalışmamızda intrakraniyal kanama derecelendirmesine göre, birer bebekte grade 1, 2, 3 kanama (% 1,1), iki bebekte grade 4 (% 2,3) kanama saptanmıştır. Sefal hematoma, intrakraniyal ve pulmoner kanama damar dışındaki eritrositlerin yıkılması ile serum bilirubin düzeyinin yükselmesine neden olabilir. Guaran ve arkadaşları (135) yaptıkları çalışmalarında kan ekstrevasyonunu % 1.3 olarak bulmuşlardır. Maisels bir çalışmasında kan ekstrevasyonunu % 1 olarak belirtmiştir (156). Çalışmamız literatür ile bu yönden benzeşmektedir. Keren ve arkadaşlarının çalışmasında kanama bulguları olan bebeklerde sarılık riskinde artma saptanmamıştır (143).

1 gram hemoglobinin yıkılması ile 5 mg bilirubin oluşmaktadır. Bu da yüksek hematokrit değerlerinin neonatal hiperbilirubinemi gelişiminde risk faktörü oluşturduğunu açıklamaktadır (144). Çalışmamızda polisitemiyi 3 olguda (% 3,4) saptadık. Sefadokaudal progresyona etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Wiswell ve arkadaşları (145) 55 polisitemili yenidoğanda yaptıkları bir çalışmada olguların % 21,8 'inde hiperbilirubinemi geliştiğini göstermişlerdir.

TcB ölçümü invaziv olmayan, uygulanması kolay, hızlı sonuç veren, gerektiğinde bebeğe gidebilen güvenilir bir yöntem olarak görülmektedir. Yenidoğan ünitelerinde kullanılmaya başlanmasıyla ağırlı, riskli ve kompleks bir işlem olan serum bilirubini ölçme gerekliliği ve harcanan para miktarı azalmıştır (146,147). Bhutani ve arkadaşları (148) farklı etnik gruplardan 490 term ve terme - yakın yenidoğanda yaptıkları çalışmada TSB ve TcB ölçümleri (Bilicheck) arasındaki korelasyon katsayısı (r) 0.91, Szabo ve arkadaşlarının

yaptıkları çalışmada ise 0.89 olarak bildirilmiştir (149). Bir çok çalışmada TcB ve TSB ölçümleri arasındaki korelasyon olduğu gösterilmiştir (97, 100, 115, 150, 146, 147, 151, 152, 153, 154). Ayrıca fototerapinin cilt rengini solduran etkisi nedeniyle TcB ve TSB değerleri arasındaki korelasyonu etkilediği, fototerapinin kesiminden 18-24 saat sonra kullanılabilceği bildirilmiştir (155). Çalışmamızda transkutan - kapiller bilirubin ölçümleri arasında korelasyon analizi sonuçlarına göre literatür ile benzer şekilde korelasyon saptanmıştır. Çalışmamız TcB ölçümünün serum bilirubini ölçümü gerekliliğini saptamada bir tarama aracı olarak kullanılmasının term bebekler yanında preterm bebekler açısından da güvenilir olduğunu kanıtlamıştır. Fototerapi kesiminden 24 saat sonra TcB ölçümlerine devam etmemiz literatür ile benzeşmektedir. Preterm bebeklerde term bebekler ile karşılaştırıldığında hiperbilirubinemi insidansı daha yüksek, hiperbilirubineminin seyri daha ciddi ve uzun sürmektedir. Preterm infantlarda fototerapi ihtiyacı daha düşük bilirubin seviyelerinde olmaktadır. Yasuda ve arkadaşlarının 24 preterm bebekte yaptıkları çalışmalarında (156) TcB ve TSB ölçümü arasında similar regresyon saptamışlardır. Namba ve Kitajima' nın preterm ve VLBW Japon bebeklerde yaptıkları çalışmalarında TcB ölçümünün güvenli ve doğru olduğunu saptamışlardır; ancak 1000 gramın veya 28. gestasyonel haftanın altındaki bebeklerde daha düşük bir güvenilir oran bulmuşlardır (157). Nanjundaswamy ve arkadaşlarının çalışmalarında preterm ve term infantlarda 188 umol/l 'nin altındaki değerlerde Tcb ölçümünün güvenilir olduğunu göstermişlerdir (158). Willems ve arkadaşları 30 haftanın altındaki preterm infantlarda bilicheck bilirubinometrenin güvenilir olduğunu savunmuşlardır (159). Bazı çalışmalar TcB ölçümlerin 35 hafta altında kullanılmasının güvenilir olmadığını göstermektedir (115,147,151,153). Knupfer ve arkadaşları (117) bilirubinometrenin 30 hafta ve üzerinde güvenilir olduğunu vurgulamışlardır. Eyw ve arkadaşları bilicheck bilirubinometrenin 32 haftanın üzerinde güvenilir olduğunu saptamışlardır (160). Rubaltelli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada alından yapılan ölçümler ve serum ölçümleri arasındaki korelasyon katsayısı 0.89, sternumdan yapılan ölçümler için 0.88 olarak bulunmuştur . Bu çalışmada (115) bilicheck bilirubinometrenin 30 haftanın üzerinde güvenilir olduğunu vurgulamışlardır. Jangaard ve arkadaşları (161) bilicheck cihazının preterm infantlarda daha az sensitif olduğunu savunmuşlardır. Mercanti ve arkadaşları preterm bebeklerde fototerapi gerektiren bilirubin seviyelerinin bilicheck cihazı ile saptanamayacağını, fakat daha düşük düzeylerdeki bilirubin değerleri için güvenilir olduğunu saptamışlardır (162). Bir çalışmada JM-103 cihazının pretermelerde bilicheck cihazına göre daha güvenilir olduğu vurgulanmaktadır. Aynı çalışmada term bebekler kadar preterm bebeklerde de alından TcB ölçümlerinin TSB ölçüm gerekliliğini azalttığını vurgulanmaktadır (163). Başka bir

çalışmada JM-102 tipi bilirubinometre ile yapılan ölçümlerin VLBW olan infantlarda güvenilirliğinden bahsetmektedir (164). Benzer sonuçlar Stillova ve arkadaşlarının (165) çalışmalarında da mevcuttur. Bu çalışmada JM- 103 cihazı ile yapılan ölçümlerin 32 - 34. gestasyonel haftalardaki bebeklerde güvenilir olduğu, TSB ölçüm sıklığını azalttığını, böylece ailesel stresin ve ödenen maliyetin azaldığı vurgulanmaktadır. TcB ölçümlerinin kan dolaşımının yeterli olduğu alın veya sternumdan yapılması önerilmektedir (166). Çalışmamızda bulduğumuz değerler 35 haftanın altındaki preterm bebeklerde de JM – 103 cihazı ile alın, göğüs, karın, diz, sırt ve ayak sırtından ilk on gün boyunca, fototerapinin uygulandığı ve fototerapinin kesilmesinden 24 saat sonrasına kadar devam eden süreyi içermeyen günlerdeki TcB ölçümlerinin TSB ölçümleri ile korele olduğunu saptamakta ve literatürdeki yayınlara benzerlik göstermektedir. Elde ettiğimiz bu sonuçlar; toplumumuzda 35 haftanın altındaki bebeklerde TcB ölçümlerinin güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Yenidoğan bilirubin taramasında ilk yöntem olarak TcB ölçümleri kullanılabilir.

Sarılığın tanısında ilk bulgu vücut renginin sararmasıdır. Deriye parmakla bastırılınca ortaya çıkan renk daha iyi bilgi verir. Muayene gün ışığında veya beyaz ışık altında yapılmalıdır. Sarılık ilk olarak yüzde ortaya çıkar ve baştan ayağa doğru (sefalokaudal) yayılım gösterir. Kramer sarılığın sefalokaudal yayılımı ve serum bilirubin düzeyleri arasında ilişki olduğunu yayınlamıştır (167). Ciltte gözlenen sarılığın meme başı seviyesinin altında olması durumunda fizik bulgular ve bilirubin düzeyi arasındaki ilişkinin güvenilirliğinin azaldığı bildirilmiştir. Meme başı seviyesinin üzerinde ise TSB değerinin 12 mg / dl altında olduğu söylenebilir (94,167,168). Sefalokaudal progresyonun varlığı ve plazma bilirubin konsantrasyonu ile ilişki saptanmıştır. Progresyonun nedeni ile ilgili net bir açıklama yoktur (93, 94, 95, 167, 169). Sarılığın gözle değerlendirilmesinin, serum bilirubinini ve gelişebilecek ciddi hiperbilirubinemi riskini belirlemede ve buna göre stratejinin oluşturulmasında güvenilir olmadığı bildirilmiştir (153,170). Sarılığın gözle değerlendirilmesi, ırklar arası cilt renginin değişmesi, hızlı yükselen bilirubin düzeylerinde henüz ciltte depolanmamış olması, gözlemciye göre değişkenlik göstermesi gibi nedenlerle TSB konsantrasyonunu tahmin etmede tek başına etkili bir yöntem değildir (153, 170, 171) . Knudsen ve arkadaşları (12) yaptıkları çalışmalarında 377 yenidoğan bebekte sarılığın sefalokaudal progresyonunu araştırmışlardır. Alın, sternum, diz ve ayak bölgelerinden ikişer kez JM -101 cihazı ile transkutan ölçüm yapmışlar ve eşlik eden klinik ve laboratuvar faktörleri değerlendirmişlerdir. Sefalokaudal progresyonun varlığını göstermişler ve sefalokaudal renk farklılığını (TcB alın - TcN ayak) plazma bilirubin konsantrasyonu ile

pozitif korele, gestasyonel ve postnatal saat ile negatif korele olduğunu saptamışlardır. TcB farkının hemoglobin düzeyi ile ilişkisiz olduğunu vurgulamışlardır. Multiple regresyon analizi ile fark ve cinsiyet, doğum kilosu, asfiksi, RDS, enfeksiyon, hipoglisemi, fototerapi arasında ilişkinin etkisiz olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda ilk on gün boyunca transkutan bilirubin ölçümleri 35 haftanın altındaki pretermelerde birinci gün sırtta, dördüncü gün alında, diğer günlerde göğüste daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamız termlerden farklı olarak 35 haftanın altındaki pretermelerde transkutan bilirubin ölçümlerinde göğüs bölgesinde en anlamlı yüksekliğin olduğunu, TcB ölçümlerinin göğüs bölgesinden yapılması gerektiğini ve sefalokaudal progresyonun term bebeklerde olduğu gibi baştan ayağa doğru değil, farklı bir yayılım izlediğini göstermektedir. Bu açıdan literatürdeki verilerle benzerlik göstermemektedir. Çalışmamızda saptadığımız pretermelerde sarılığın seyri lokal faktörler, derinin lipid içeriği, bebeğin bazaldeki deri rengi, kan akımındaki farklılıklar, bölgesel kapillerlerin albumine permeabilitesinin farklılığı, derinin perfüzyonu ve ısısı, distal deri bölgelerindeki azalmış kapiller akım, artmış bilirubin üretimi, bilirubinin kandan uzaklaştırılmasının azalmış olması ve artmış enterohepatik sirkülasyon ile ilişkili olabilir (93, 95, 171, 172). Prematürelde sarılığın daha yüksek seviyelerde ve daha uzun seyrinin nedeni fetal dolaşımın adaptasyonunu daha uzun sürmesi ve buna bağlı olarak karaciğer ve dalaktaki kanın bir kısmının bu yolla baş bölgesine yönlendirilmesi olabilir, bu durum sefalokaudal progresyonun neden gestasyonel yaşla ters ilişkili olduğunu da açıklar (95). Purcell ve arkadaşları (172) 50 yenidoğanda yaptıkları çalışmalarında derinin iyi perfüze olan proksimal kısımlarında bilirubin - albumin kompleksinin ekstrasvasküler alana kaçışı ve bilirubin asidin fosfolipid membranlara presipitasyonunun akımın daha fazla olması ve kapiller yataktaki yüksek basınç nedeni ile artmış olabileceğini savunmaktadırlar. Benzer şekilde iyi perfüze olan alanlarda ısı artmakta ve fosfolipid membranlara bilirubin asid çöküşünü hızlandırmaktadır. Karlsson ve arkadaşları (173) yaptıkları bir çalışmada vücut ısısının gövdede daha yüksek, alında daha düşük, ekstremitelerde ise en düşük olduğunu saptamışlardır. Clark ve arkadaşlarının (174) çalışmalarında da benzer sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada erken neonatal dönemde periferik vasokonstriksiyon ve ilişkili olarak akrosiyanoz saptanmıştır (175). Prematür bebekler ise matürler ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir periferik kapiller akıma, kutanöz damarların immatüritesine ve otonom sistemin immatüritesine bağlı daha yüksek bilirubin depositlerine sahiptirler (176, 177). Sefalokaudal progresyonla ilgili alternatif diğer bir hipotez Knudsen ve arkadaşları tarafından (12, 90) yayınlanmış olup kanda dolaşan genç albumin - bilirubin kompleksleri ve zamanla geçirdikleri konformasyonel değişiklikleri kapsamaktadır. Bu çalışmada genç komplekslerin

ayrılmasının ve ektravazasyonunun daha kolay olduğundan ve zamanla kompleks arasında sıkı bağlantı olduğundan söz edilmektedir. Proksimal vücut kısımlarında daha fazla genç kompleks varlığı ile sefalokaudal progresyon ilişkilendirilmektedir. Teoriye göre sefalokaudal progresyon bilirubin konsantrasyonu ile artmakta, albuminin bilirubine afinitesi ile azalmaktadır. Ancak vücudun en distal kesiminde komplekslerin ulaşma süresinin sıkı bağlantı oluşma süresinden kısa olduğu da belirtilmektedir (Albumin – bilirubin arasındaki sıkı bağlantı oluşma süresi 30 saniyede başlayıp yaklaşık 8 dakikada sonlanmaktadır. Fakat yenidoğanda kanın aortadan ayağa ulaşma süresi 4.3 saniye olup 1.1 m/sn' de yol almaktadır. Yani ayak bölgesine de albumin – bilirubin kompleksleri sıkı bağlantı oluşturmadan ulaşmaktadır.). Çalışmamızda saptadığımız göğüs bölgesinin alından yüksek olması literatür ile benzerlik göstermektedir (172 - 174) . Göğüs bölgesinin alından yüksek olmasının nedeni gün ışığı ve kundaklama nedeni ile göğüste alna göre daha yüksek vücut ısısı olması (177) ile ilişkilendirilemez; çünkü ölçüm yapılan bebeklerin tümü küvözde ve çıplak halde izlenmekteydi.

Bu fenomenin ilişkili olabileceği faktörleri TcB (en yüksek ölçüm) - TcB (en düşük ölçüm) şeklinde aynı gün aynı bebeğin bölgeleri arasında fark değerinin ortalamasını nonparametrik olarak mann whitney - u testi ile değerlendirdiğimizde farkın hemogram, biokimya, kan gazı ve albumin düzeyindeki anormalliklerle ilişkisiz olduğunu saptadık. Sefalokaudal progresyon ve fark ortalamaları bilirubin düzeyi ile doğru orantılıdır. Knudsen ve arkadaşlarının çalışmalarında da benzer bulgular saptanmıştır (12, 90) . Çalışmamızda direkt coombs negatif olan hastalarda annede Rh uygunsuzluğu öyküsü olması veya preeklampsi varlığı da farkı etkilememektedir. Transkutan ölçüm farklarının günlere göre dağılımını incelediğimizde en yüksek değer 3. günde olduğunu ve tüm günlerde fark ortalamalarının 10. gün dahil devam ettiğini saptadık. Ebsjörner ve arkadaşları farkın postnatal yaş ile ters orantılı olduğunu, doğum sonrası günlerde her geçen gün albuminin bilirubine bağlanma kapasitesinin arttığını vurgulamışlardır. McMahan ve arkadaşlarının çalışmasında da bilirubinun albumine bağlanmasının gestasyonel yaşın artmasıyla arttığı vurgulanmaktadır (23). Bizim çalışmamızda ise fark ortalamaları 3. gün > 5. gün > 4. gün > 2. gün = 6. gün > 7. gün > 9. gün > 8. gün > 10. gün > 1. gün şeklinde sıralanmaktadır, postnatal günlere göre sıralanmamaktadır. Çalışmamızda bulduğumuz değerler literatürde yayınlanan değerlere benzerlik göstermemektedir. Ebbesen ve arkadaşları (178, 179) sepsis ve asfiksili yenidoğanların doğumda kontrol gruplarına göre daha düşük albumin düzeyine ve daha yüksek sefalokaudal renk gradientine sahip oldukları göstermişlerdir. Knudsen ve arkadaşlarının çalışmalarında ise böyle bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde bizim

çalışmamızda da anne ve bebekte bulunan hastalıklar da fark ortalamasını etkilememektedir. Bu yönden çalışmamız literatür ile benzeşmektedir.

Knudsen ve arkadaşları sefalokaudal progresyonunun bilirubin konsantrasyonu hidrojen iyon konsantrasyonu ile doğru, rezerv albumin miktarı ile ters orantılı olduğunu saptamışlardır. Birinci gün ve üçüncü gün ölçülen TcB ölçümlerinin de pozitif korele olduğunu vurgulamışlardır . Sefalokaudal progresyonun klinik değeri net bilinmese de fosfolipid membranlarda biriken bilirubin asid miktarı ile pozitif korele olabilir. Bu durum bize derideki bu birikimin beyindeki bilirubin asid birikimini de gösterebileceğini unutmamak gerekir (180). Çalışmamızda TcB (en yüksek ölçüm) –TcB (en düşük ölçüm) şeklinde aynı gün aynı bebeğin bölgeleri arasında fark değerinin ortalamasını nonparametrik olarak mann whitney - u testi ile değerlendirdiğimizde farkın albumin düzeyindeki anormalliklerle ilişkisiz olduğunu saptadık. Bu yönden çalışmamız literatür ile benzeşmemektedir. 3. günde fark ortalamasının kan gazı ile ilişkisini kan gazı değeri bağımsız değişken alınarak 3. gündeki fark sonuç değişkeni alınarak oluşturulan tek değişkenli lineer regresyon sonucuna göre bilirubin farkındaki değişimi kan gazı artışı anlamlı olarak etkilemektedir. Bir başka deyişle ph arttıkça fark artmaktadır (p değeri <0.05). Sonuçlar literatürle uyuşmamaktadır.

Sefalokaudal gradient bilirubin ensefalopatisi için bir risk faktörü olabilir. Net kanıtlanmamış olsa bile beyindeki bilirubine bağlı hasar fosfolipid membranlarda biriken bilirubin asid miktarı ile ilişkili olabilir.

6. SONUCLAR VE ÖNERİLER

1. Annelerin gebelik süresince hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel DM ve antenatal steroid kullanım öyküsünün olup olmamasına göre transkutan bilirubin ölçüm farkları açısından dağılımı incelediğimizde iki grup arasında fark saptanmamıştır; annenin hastalığının bulunması transkutan ölçüm farkını etkilememektedir.
2. Çalışmamızda polisitemiyi 3 olguda (% 3,4) saptadık. Sefadokaudal progresyona etkisi istatistiksel açıdan anlamlı değildir.
3. Çalışmamızda transkutan - kapiller bilirubin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde korelasyon saptanmıştır. Çalışmamız TcB ölçümünün serum bilirubini ölçümü gerekliliğini saptamada bir tarama aracı olarak kullanılmasının term bebekler yanında preterm bebekler açısından da güvenilir olduğunu kanıtlamıştır.
4. Toplumumuzda 35 haftanın altındaki bebeklerde TcB ölçümlerinin güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Yenidoğan bilirubin taramasında ilk yöntem olarak TcB ölçümleri kullanılabilir.
5. Çalışmamız termlerden farklı olarak 35 haftanın altındaki pretermelerde transkutan bilirubin ölçümlerinde göğüs bölgesinde en anlamlı yüksekliğin olduğunu, TcB ölçümlerinin göğüs bölgesinden yapılması gerektiğini ve sefalokaudal progresyonun term bebeklerde olduğu gibi baştan ayağa değil, farklı bir yayılım izlediğini göstermektedir.
6. Fark ortalamaları hemogram, biokimya, kan gazı ve albumin düzeyindeki anormalliklerle ilişkisizdir.
7. Sefalokaudal progresyon ve fark ortalamaları bilirubin düzeyi ile doğru orantılıdır.
8. Çalışmamızda direkt coombs negatif olan hastalarda annede Rh uygunsuzluğu öyküsü olması veya preeklampsi varlığı da farkı etkilememektedir.
9. Transkutan ölçüm farklarının günlere göre dağılımını incelediğimizde en yüksek değer 3. günde olduğunu ve tüm günlerde fark ortalamalarının 10. gün dahil devam ettiğini saptadık. Postnatal yaştan bağımsız olarak değişmektedir.
10. Anne ve bebekte bulunan hastalıklar fark ortalamasını etkilememektedir.
11. Fark değerinin ortalamasının albumin düzeyindeki anormalliklerle ilişkisizdir.
12. Bilirubin farkındaki değişimi kan gazı artışı anlamlı olarak etkilemektedir. Bir başka deyişle ph arttıkça fark artmaktadır (p değeri < 0.05).

7. **KAYNAKLAR**

1. Çoban A, Neyzi O, Ertugrul T. Yenidoğanda Sarılık. *Pediatri*. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd, Üçüncü Baskı: 402-421, 2002.
2. American Academy of Pediatrics, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn infant 35 or more weeks of gestation. Clinical Practice Guideline. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 114: 297-316, 2004.
3. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 101:995-998, 1998.
4. Agarwall R, Deorari AK. Unconjugated hyperbilirubinemia in newborns. current perspective. *Indian Pediatr* 39:30-42, 2002.
5. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 106(2):e17, 2000.
6. Johnson L, Bhutani VK. Guidelines for management of the management of the jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol* 25(3):555-574, 1998.
7. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. System based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernikterus. *J Pediatr* 93:488-494, 2002.
8. Alpay F, Öztürk A. Yenidoğan sarılığı. *Türkiye Klinikleri J Ped Sp Iss* 2(7): 689- 697, 2004.
9. Fanaroff and Martin's Neonatal – Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant, 9e.
10. Lee KS, Perlman M, Ballantyne M, Eliot I, To T. Association between duration of hospital stay and readmission rate. *J Pediatr* 127:758-766, 1995.
11. Vohr BR, Karp D, O'Dea C, et al. Behavioral changes correlated with brain-stem auditory evoked responses in term infants with moderate hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 117:288, 1990.
12. Knudsen A, Ebbesen F. Cephalocaudal progression of jaundice in newborns admitted to neonatal intensive care units. *Biol Neonate* 71:357, 1997.
13. Çoban A. Indirekt hiperbilirubinemi tedavisi. *Güncel Pediatri Dergisi* 4(Suppl 1): 1114-1117, 2006.
14. Hansen R. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. In; Maisels MJ, Watchko JP. Neonatal jaundice monographs in Clinical Pediatrics. Singapore: Harwood Academic Publishers: 3-20, 2000.
15. Gürsoy T, Yigit S. Yenidoğan sarılığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 35:143-153, 2004.

16. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Eng J Med* 344(8):581-590, 2001.
17. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician* 65:599-606, 2002.
18. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri Cilt1, Nobel Tıp Kitabevi* 402-420, 2002.
19. Diamond LK, Allen FH Jr, Thomas WO Jr. Erythroblastosis fetalis. 7. Treatment with Exchange transfusion. *N Engl J Med* 244:39-49, 1951.
20. Dağoğlu T, Ovalı F. Indirekt hiperbilirubinemi. Dağoğlu T. *Neonatoloji. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd* 50: 453-455, 2000.
21. Oran O, Gürakan B. Bilirubin metabolizması. *Katkı Pediatri Dergisi* 16: 667-669, 1995.
22. Notoronianni L. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clin Pharmacokinet* 18: 20-36, 1990.
23. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Disease of the Newborn 9th ed.* Philadelphia, W.B. Saunders, 995-1002, 2012.
24. Huang Mj, Kua Ke, Teng Hc, et al. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 56:682-9, 2004.
25. Pasanen M, Neuvonen PJ, Niemi M. Global analysis of genetic variation in *SLCO1B1*. *Pharmacogenomics* 9:19-33, 2008.
26. Ahlfors CE, Wennberg RP. Bilirubin - albumin binding and neonatal jaundice. *Semin Perinatol* 28:334-339, 2004.
27. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Eng J Med* 344(8):581-590, 2001.
28. Ostrow JD, Pascolo L, Brites D, Tiribelli C. Molecular basis of bilirubin induced neurotoxicity. *Tr Mol Med* 10(2):65-71, 2004.
29. Ronald S. Cohen, Ronald J. Wong, David K. Stevenson. Understanding Neonatal Jaundice: A Perspective on Causation. *Pediatr Neonatol* 51(3):143-148, 2010.
30. Valaes T. Bilirubin metabolism: review and discussion of inborn errors. *Clin Perinatol* 3:177-209, 1976.
31. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 344:581, 2001.
32. 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* 95:8170, 1998.
33. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate - glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 46:21, 1998.
34. Long J, Zhang S, Fang X, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Gly71Arg mutation of UGT1A1 gene: a Chinese case-control study followed by systematic review of existing evidence. *Acta Paediatr* 100:966, 2011.
35. Jon f. Watchko, Zhili Lin. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 15:169-17, 2010.
36. Garther LM, Hershel M. Jaundice and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* 48: 389-399, 2001.
37. Lazar L, Litwin A, Nerlob P. Phototherapy for neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia. Analysis of rebound and indications for discontinuing phototherapy. *Clin Pediatr* 32: 264-267, 1993.
38. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am* 51: 843-861, 2004.
39. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 140:396, 2002.
40. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 78:837, 1986.
41. Gourley GR, Kreamer B, Arend R. The effect of diet on feces and jaundice during the first 3 weeks of life. *Gastroenterology* 103:660, 1992.
42. Zanardo V, Golin R, Amato M, Favaro F, Faggian D. Cytokines in Human Colostrum and Neonatal Jaundice. *Pediatr Res* 62: 191-194, 2007.
43. LM Gartner. *J Perinatol* 21:25-29, 2001.
44. Gourley GR, Arend RA. Beta - Glucuronidase and hyperbilirubinaemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet* 1:644, 1986.
45. Gourley GR, Li Z, Kreamer BL, Kosorok MR. A controlled, randomized, double - blind trial of prophylaxis against jaundice among breastfed newborns. *Pediatrics* 116:385, 2005.
46. Practice parameter management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 94(4): 558-562, 1994.

47. Meredith L. Hyperbilirubinemia in the Term Newborn. *Am Fam Physician* 65: 599-606, 2002.
48. Hamosh. M. Breast milk Jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 11:145-149, 1990.
49. Kumral A, Ozkan H, Duman N, Yesilirmak D, Islekel H, Ozalp Y. Breast Milk Jaundice Correlates With High Levels of Epidermal Growth Factor . *Pediatr Res.* 66(2):218-21, 2009.
50. Tuzun F, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Breast milk jaundice: effect of bacteria present in breast milk and infant feces. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Mar 56(3):328, 2013.
51. Zipursky A, Bowman JM. İsoimmun hemolytic disease , In:Nathan DG, Oski FA(eds). *Hematology of infancy and childhood*, 4 th ed. Philedelphia, W.B. Saunders pp:44-73, 1993.
52. Marsh WL, Pedha J. Erythrocyte blood groups in humans, In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of infancy and childhood*, 4 th ed, Philedelphia, Wb Saunders pp:1663-91, 1993.
53. Yiğit Ş. İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım, *Katkı Pediatri Dergisi* 16:680-700, 1995.
54. Alpay F. Rh immunizasyonu ve hidrops fetalis oluşumu X. Ulusal Neonatoloji Kongresi, kongre kitabı 35-39, 2000.
55. Neyzi O, Ertuğrul T. Y. *Pediatri 1 İstanbul*, Nobel Tıp Kitabevi 288-306, 1993.
56. Foruste J. Alloimmune hemolytic anemias. In : Lee GR, Bithell TC, Forester J(eds) et al., *Wintrobe's clinical Hematology*, Philedelphia, Lea and Febigar 1146-69, 1993.
57. Dağoğlu T. Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. *Neonatoloji*, İstanbul, Nobel Tıp 443-460, 2000.
58. Casado A, Casado C, Lopez - Fernandez E. Enzyme deficiencies in neonates with jaundice. *Panminerva Med* 37:175-7, 1995.
59. Kaplan M, Hammerman C, Vreman H.J. Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes. *J pediatr* 139:137-40, 2001.
60. Berhrman R.E, Kliegman R.M. Nelson W. E. *Nelson Textbook of Pediatrics* .Neonatal hyperbilirubinemia.Saunders Company 513-519, 2000.
61. Macmillian JA, De angelis CD, Feigin RD. Oski's pediatrics In: Cashore JW. *Jaundice lippincott Co* 197-206, 2000.
62. Gren RM, Gollan JL. Crigler- Najar disease type I: therapeutic approaches to genetic liver disease into the next century. *Gastroenterology* 112:649-51, 1997.
63. Jackson JC. Adverse events associated with Exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 99:724-724, 1997.

64. Lauer BA, Githens JH, Hayward AR, Conrad PD, Yanagihara RT, Tubergen DG. Probable graft-vs-graft reaction in an infant after Exchange transfusion and marrow transplantation. *Pediatrics* 70:43-47, 1982.
65. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley Gr. Gilbert syndrom accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr* 132:656-60, 1998.
66. Macmillian JA, De angelis CD, Feigin RD. Oski's pediatrics In: Cashore JW. *Jaundice* lippincott Co 197-206, 2000.
67. McMahan JR, Stevenson DK, Oski FA. Management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Disease of the Newborn*, Philadelphia, WB Saunders, pp 1033-104, 1998.
68. Bozkaya OG, Kumral A, Yesilirmak DC, Ulgenalp A, Duman N, Ercal D, Ozkan H. Prolonged unconjugated hyperbilirubinaemia associated with the haem oxygenase-1 gene promoter polymorphism. *Acta Paediatr.* 99(5):679-83, 2010.
69. Ulgenalp A, Duman N, Schaefer FV, Whetsell L, Bora E, Gülcan H, Kumral A, Oren H, Giray O, Erçal D, Ozkan H. Analyses of polymorphism for UGT1*1 exon 1 promoter in neonates with pathologic and prolonged jaundice. *Biol Neonate* 83(4):258-62, 2003.
70. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol* 28:326, 2004.
71. Kucukoduk Ş. Yenidoğan sarılıkları. Yenidoğan hastalıkları, 400-425, 1994.
72. Watchko JF. Vigintiphobia revisited. *Pediatrics* 115:1747, 2005.
73. Bhutani VK, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 128:e1046, 2011.
74. Garg AK, Prasad RS, Hifzi IA. A controlled trial of high-intensity double-surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics* 95:914, 1995.
75. Tan KL. Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 125:607, 1994.
76. Morris BH, Oh W, Tyson JE, et al. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. *N Engl J Med* 359:1885, 2008.
77. Cashore WJ. Bilirubin and jaundice in the micropremie. *Clin Perinatol* 27:171, 2000.
78. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol*

32:660, 2012.

79. Martinez JC, Maisels MJ, Otheguy L, et al. Hyperbilirubinemia in the breast-fed newborn: a controlled trial of four interventions. *Pediatrics* 91:470, 1993.

81. Amato M, Howald H, von Muralt G. Interruption of breast-feeding versus phototherapy as treatment of hyperbilirubinemia in full-term infants. *Helv Paediatr Acta* 40:127, 1985.

82. Maisels MJ. Neonatal hyperbilirubinemia. In: *Care of the High-Risk Neonate*, 5th ed, 83. Klaus MH, Fanaroff AA (Eds), WB Saunders, Philadelphia p.324, 2001.

83. Rubaltelli FF, Griffith PF. Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *Drugs* 43:864-872, 1992.

84. Livaditis A, Wallgren G, Faxelius G. Necrotizing after catheterization of the umbilical vessels. *Acta Paediatr Scand* 63:277-282, 1974.

85. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Management of neonatal hyperbilirubinemia. In: *Tausch HW, Ballard RA, eds. Avery's Disease of the Newborn*, Philadelphia, WB Saunders pp 1033-104, 1998.

86. Wong RJ, DeSandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 8th ed, Martin RJ, Klaus MH, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds), Mosby and Elsevier, Philadelphia p.1446, 2006.

87. Flaherman VJ, Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Total serum bilirubin exceeding exchange transfusion thresholds in the setting of universal screening. *J Pediatr* 160:796, 2012.

88. Holtrop PC, Madison K, Maisels MJ. A clinical trial of fiberoptic phototherapy vs conventional phototherapy. *Am J Dis Child* 146:235, 1992.

89. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley Gr. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr* 132:656-60, 1998.

90. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia 2001.

91. Amin SB. Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Semin Perinatol* 28:340, 2004.

92. Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 123:e1052, 2009.

93. Porak MC. Considerations sur l'ictères des nouveau-nés et sur le moment où il faut pratiquer la ligature du cordon ombilical. *Rev Mins Med Ch's* 2:334-339, 1878.

94. Knudsen A, Brodersen R. Skin colour and bilirubin in neonates. *Arch Dis Child* 64:605-609, 1989.

95. Knudsen A. The cephalocaudal progression of jaundice in newborns in relation to the transfer of bilirubin from plasma to skin. *Early Hum Dev* 22:23-28, 1990.
96. Purcell N, Beeby PJ. The influence of skin temperature and skin perfusion on the cephalocaudal progression of jaundice in newborns. *J Paediatr Child Health*. 45(10):582-6, 2009 .
97. Yamanouchi I, Yamauchi Y, Igarashi I. Transcutaneous bilirubinometry: preliminary studies of noninvasive transcutaneous bilirubin meter in the Okayama National Hospital. *Pediatrics* 65:195-202, 1980.
98. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Transcutaneous bilirubinometry: effect of postnatal age. *Acta Paediatr Jpn*. 33(5):663-7, 1991.
99. Onks D, Silverman L, Robertson A. Effect of melanin, oxyhemoglobin and bilirubin on transcutaneous bilirubinometry. *Acta Paediatr*. 82(1):19-21, 1993.
100. Samar N. El-Beshbishi,¹ Karen E. Shattuck,² Amin A. Mohammad,³ and John R. Petersen³. Hyperbilirubinemia and Transcutaneous Bilirubinometry. *Clinical Chemistry* 55:7 1280–1287, 2009.
101. Petersen JR, Okorodudu AO, Mohammad AA, Fernando A, Shattuck KE. Association of transcutaneous bilirubin testing in hospital with decreased readmission rate for hyperbilirubinemia. *Clin Chem* 51:540–4, 2005.
102. Tayaba R, Gribetz D, Gribetz I, Holtzman IR. Noninvasive estimation of serum bilirubin. *Pediatrics* 102:e28, 1998.
103. Stevenson DK, Wong RJ, Vreman HJ, McDonagh AF, Maisels MJ, Lightner DA. NICHD conference on kernicterus: research on prevention of bilirubin - induced brain injury and kernicterus: bench-to-bedside: diagnostic methods and prevention and treatment strategies. *J Perinatol* 24:521–5, 2004.
104. Maisels MJ. Transcutaneous bilirubinometry. *NeoReviews* 7:e217–25, 2006.
105. Maisels MJ, Ostrea EM Jr, Touch S, Clune SE, Cepeda E, Kring E, et al. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics* 113:1628 –35, 2004.
106. Reyes CA, Stednitz DR, Hahn C, Mutchie KD, McCullough SR, Kronberg K. Evaluation of the BiliChek being used on hyperbilirubinemic newborns undergoing home phototherapy. *Arch Pathol Lab Med* 132:684 –9, 2008.
107. Leite M, Grant V, Facchini F, Marba S. Comparison of transcutaneous and plasma

- bilirubin measurements. *J Pediatr (Rio J)* 83:283–6, 2007.
108. Linder N, Regev A, Gazit G, Carplus M, Mandelberg A, Tamir I, Reichman B. Noninvasive determination of neonatal hyperbilirubinemia: standardization for variation in skin color. *Am J Perinatol.* 11(3):223-5, 1994.
109. Amato M, Huppi P, Markus D. Assessment of neonatal jaundice in low birth weight infants comparing transcutaneous, capillary, and arterial bilirubin levels. *Eur J Pediatr* 150:59–61, 1990.
110. Tan KL, Dong F. Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy. *Acta Paediatr* 92:327–31, 2003.
111. Fok TF, Lau SP, Jui CW, Wan CW. Transcutaneous bilirubinometer: its use in Chinese term infants and the effect of haematocrit and phototherapy on the TcB index. *Aust Paediatr J* 22: 107–9, 1986.
112. Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD. A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr* 91:203–11, 2002.
113. Shinwell ES, Sciaky Y, Karplus M. Effect of position changing on bilirubin levels during phototherapy. *J Perinatol* 22:226–9, 2002.
114. Tudehope DI, Chang A. Non-invasive method of measuring bilirubin levels in newborn infants. *Med J Aust* 1:165–8, 1982.
115. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Roth-Kleiner AM, Sender A, et al. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics* 107:1264–71, 2004.
116. Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD. A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr* 91:203–11, 2002.
117. Knupfer M, Pulzer F, Braun L, Heilmann A, Robel-Tillig E, Vogtmann C. Transcutaneous bilirubinometry in preterm infants. *Acta Paediatr* 90:899–903, 2001.
118. Brown L. Physiologic response to cutaneous pain in neonates. *Neonatal Netw* 5:18–21, 1987.
119. Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, Nøhr SB, Ebbesen F. Impact of blood sampling in very preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest* 60:125–32, 2000.
120. Owens ME, Todt EH. Pain in infancy: reaction to heel lance. *Pain* 20:77–86, 1984.
121. Briscoe L, Clark S, Yoxall CW. Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for blood tests in jaundiced full term babies? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86:F190–2,

2002.

122. Stevenson DK, Wong RJ, Vreman HJ, McDonagh AF, Maisels MJ, Lightner DA. NICHD conference on kernicterus: research on prevention of bilirubin - induced brain injury and kernicterus: bench-to-bedside: diagnostic methods and prevention and treatment strategies. *J Perinatol* 24:521–5, 2004.

123. Wong CM, Van Dijk PJE, Laing IA. A comparison of transcutaneous Bilirubinometers. SpectRx BiliCheck versus Minolta AirShields. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87:F137–40, 2002.

124. Koyuncu F M, Isparta T, Şeker B, Aydın G. *Perinatoloji Dergisi* Cilt - 3, Sayı:3-4/Ağustos-Eylül 38-40, 1995.

125. Haddad B, Barton JR. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP syndrome. *Am. J. Obstet Gynecol* 183 (2):444-8, 2000.

126. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I, Erken Membran Ruptürü. *Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji*, 10. Baskı Güneş Tıp Kitabevleri 186-97, 2010.

127. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 68: 1769–72, 2003.

128. Wiswell TE, Cornish JD, Northam RS. Neonatal polycythemia: frequency of clinical manifestations and other associated findings. *Pediatrics*. 78(1):26-30, 1986.

129. Bircan İ, Canatan D, Ertuğ H. Hiperbilirubinemili 140 yenidoğan bebeğin retrospektif değerlendirilmesi. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi* 2:109- 118, 1984.

130. Osborn L.M., Reiff M.L., Bolus R. Jaundice in the full- Term Neonate, *Pediatrics* 73:520-525, 1984.

131. Frisberg Y, Zelicovic I, Merlob P. Hyperbilirubinemia and Influencing Faktors in Term Infants, *Israel Journal of Medikal Sciences* 25:28-31, 1989.

132. Phuapradit W, Chaturachinda K, Aunlamai S. Risk faktors for neonatal hyperbilirubinemia, *Med Assoc Thai* 76:424-8, 1993.

133. Gartner LM, Kwang SL, Kenan WJ. Effect of phototherapy on albumin binding of bilirubin *pediatrics* 75:401-6, 1985.

134. Vitrinel A, Yavrucu S, Raif AO. 1987-1990 yılları arasında kliniğimizde izlenen yenidoğan sarılıkları. *Haydarpaşa Numune Hastanesi Tıp Dergisi* 32:81-83, 1992.

135. Guaran RL, Drew JH, Watkins AM. Jaundice: clinical practice in 88,000 liveborn infants. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 32(3):186-92, 1992.

136. Heier HE, Fugelseth D, Lindemann R, Qvigstad E. Maternal blood group 0 as a risk factor of neonatal hyperbilirubinemia requiring treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen*.

116(1):34-6, 1996.

137. Guaran RI, Drew JH, Watkins AM. Jaundice : Clinical practice in 88,000 liveborn infants. *Aust NZ Journal Obstetrics and Gynaecology* 3 186-192, 1992.

138. Polat A, Oktem F, Koc H. Yenidoğan hiperbilirubinemili 963 hastanın değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri Pediatri* 2 26-30, 1993.

139. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Braly DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics* 75: 417-421, 1985.

140. Butler DA, MacMillan JP. Relationship of breast feeding and weight loss to jaundice in the newborn period: review of the literature and results of a study. *Cleve Clin Q.* Fall 50(3):263-8, 1983.

141. Atay E, Bozaykut A, Ipek IO. G6PDH deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 52: 56-8, 2006.

142. Tuygun N, Tıraş U, Şıklar Z, Tanyar G. Yenidoğan uzamış sarılığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı. *Turkiye pediatri arşivi*, cilt 37, sayı 3, sayfa 138-143, 2002.

143. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 90(5):741-3, 1992.

144. Ho NK. Neonatal jaundice in Asia .*Baillieres Clin Haematol.* 5(1):131-42, 1992.

145. Wiswell TE, Cornish JD, Northam RS. Neonatal polycythemia: frequency of clinical manifestations and other associated findings. *Pediatrics.* 78(1):26-30, 1986.

146. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, Kadow I, Müller C, Goerlach-Graw A, Nauck M, Küster H: Bilirubin measurement for neonates; comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 117(4):1174-1183, 2006.

147. Maisels MJ, Ostrea EM, Touch S, Clune SE, Cepeda E, Kring E, Gracey K, Jackson C, Talbot D, Huang R: Evaluation of new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics* 113:1628-1635, 2004.

148. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH: Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 106(2):e17, 2000.

149. Szabo P, Wolf M, Bucher HU, Fauchere JC, Haensse D, Arlettaz R: Detection of hyperbilirubinemia in jaundiced full-term neonates by eye or bilirubinometer. *Eur J Pediatr* 163:722-727, 2004.

150. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinemia; a comparison of two recommended

- approaches. *Arch Dis Child* 90:415-421, 2005.
151. Beck M, Kau N, Schlebusch H. Transcutaneous bilirubin measurement in newborn infants: evaluation of new spectrophotometric method. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed* 88:350-351, 2003.
152. Bertini G, Rubaltelli FF: Non-invasive bilirubinometry in neonatal jaundice. *Semin Neonatol* 7:129-133, 2002.
153. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH: Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 106(2):e17, 2000.
154. Samanta S, Tan M, Kissack C, Nayak S, Chittick R, Yoxall CW: The value of bilicheck as a screening tool for neonatal jaundice in term and near-term babies. *Acta Paediatr* 93:1486-1490, 2004.
155. Tan KL, Dong F: Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy. *Acta Paediatr* 92:327-331, 2003.
156. Yasuda S, Itoh S, Isobe K, Yonetani M, Nakamura H, Nakamura M, Yamauchi Y, Yamanishi A. New transcutaneous jaundice device with two optical paths. *J Perinat Med.* 31(1):81-8, 2003.
157. Namba F, Kitajima H. Utility of a new transcutaneous jaundice device with two optical paths in premature infants. *Pediatr Int.* 49(4):497-501, 2007.
158. Nanjundaswamy S, Petrova A, Mehta R, Bernstein W, Hegyi T. The accuracy of transcutaneous bilirubin measurements in neonates: a correlation study. *Biol Neonate.* 85(1):21-5, 2004.
159. Willems WA, van den Berg LM, de Wit H, Molendijk A. Transcutaneous bilirubinometry with the Bilicheck in very premature newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 209-14, 2004.
160. Eyw H, Syr L, Cb C, Jwy C. Bilicheck transcutaneous bilirubinometer: ascreening tool for neonataljaundice in the Chinese population. *Hong Kong Med* 99-102, 2006.
161. Jangaard K, Curtis H, Goldbloom R. Estimation of bilirubin using BiliChektrade mark, a transcutaneous bilirubin measurement device: Effects of gestational age and use of phototherapy. *Paediatr Child Health.* 79-83, 2006.

162. Mercanti I, Michel F, Thomachot L, Loundou DA, Nicaise C, Vialet R, Di Marco JN, Lagier P, Martin C. Transcutaneous bilirubin measurement in preterm infants. *Arch Pediatr.* 875-80, 2007.
163. Sanpavat S, Nuchprayoon I. Comparison of two transcutaneous bilirubinometers--Minolta AirShields Jaundice Meter JM103 and Spectrx Bilicheck--in Thai neonates. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1533-7, 2005.
164. Karolyi L, Pohlandt F, Mucic R, Franz AR, Mihatsch WA. Transcutaneous bilirubinometry in very low birthweight infants. *Acta Paediatr.* 941-4, 2004.
165. Stillova L, Matasova K, Mikitova T, Stilla J, Kolarovszka H, Zibolen M. Evaluation of transcutaneous bilirubinometry in preterm infants of gestational age 32-34 weeks. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 267-71, 2007.
166. Szabo P, Wolf M, Bucher HU, Fauchere JC, Haensse D, Arlettaz R: Detection of hyperbilirubinemia in jaundiced full-term neonates by eye or bilirubinometer. *Eur J Pediatr* 163:722-727, 2004.
167. Kramer LI: Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child* 118: 454-458, 2004.
168. Riskin A, Weinger MA, Bader D: How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns. *Clin Pediatr* 42:153-158, 2003.
169. Ebbesen F. The relationship between the cephalo-pedal progress of clinical icterus and the serum bilirubin concentration in newborn infants without blood type sensitization. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 54(4):329-32, 1975.
170. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. System based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernikterus. *J Pediatr* 93:488-494,2002.
171. Porter ML, Dennis BL: Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician* 65:599-606, 2002.
172. Purcell N, Beeby PJ. The influence of skin temperature and skin perfusion on the cephalocaudal progression of jaundice in newborns. *J Paediatr Child Health.* 582-6, 2009.
173. Clark RP, Stothers JK. Neonatal skin temperature distribution using infra-red colour thermography. *J Physiol.* 302:323-33, 1980.
174. Karlsson H, Hänel SE, Nilsson K, Olegård R. Measurement of skin temperature and heat flow from skin in term newborn babies. *Acta Paediatr.* 84(6):605-12, 1995.
175. Johnston R, Walker DW, Adamson TM, Westerman RA. Forehead and forearm skin blood flows in newborn infants measured by laser Doppler flowmetry: short-term variability

and relationship to sleep states. *Early Hum Dev.* 37(1):45-55, 1994.

176. Jahnukainen T, van Ravenswaaij-Arts C, Jalonen J, Välimäki I. Dynamics of vasomotor thermoregulation of the skin in term and preterm neonates. *Early Hum Dev.* 133-43, 1993.

177. Leick-Rude MK, Bloom LF. A comparison of temperature-taking methods in neonates. *Neonatal Netw.* 21-37, 1998.

178. Ebbesen F, Knudsen A. The risk of bilirubin encephalopathy, as estimated by plasma parameters, in neonates strongly suspected of having sepsis. *Acta Paediatr.* 82(1):26-9, 1993.

179. Ebbesen F, Knudsen A. The possible risk of bilirubin encephalopathy as predicted by plasma parameters in neonates with previous severe asphyxia. *Eur J Pediatr.* 151(12):910-2, 1992.

180. Knudsen A. The influence of the reserve albumin concentration and pH on the cephalocaudal progression of jaundice in newborns. *Early Hum Dev.* 25(1):37-41, 1991.

8. EKLER

Ek-1 Veri Kayıt Formu

VERİ KAYIT FORMU	1. Gün	2. Gün	3. Gün	4. Gün	5. GÜN	6. GÜN
DOĞUM TARİHİ						
BAŞVURU TARİHİ						
CİNSİYET						
DOĞUM HAFTASI						
DOĞUM KİLOSU						
TRANSKUTAN (TC) ALIN						
TC GÖĞÜS						
TC KARIN						
TC DİZ						
TC AYAK SIRTİ						
TC SIRT						
KAPİLLER BİLİRUBİN						
ANNE YAŞI						
ANNENİN EŞLİK EDEN HASTALIĞI						
ABO UYGUNSUZLU.						
RH UYGUNSUZLU.						
DİREKT COOMBS						
G6PD						
TFT						
CBC						
BFT						
KCFT(AST/ALT)						
ALBUMİN						
KAN KX						
İDRAR KX						
FOTOTERAPİ						
KAN DEĞİŞİMİ						
ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ						
DEHİDRATAS.%						
BESLENME						
KANAMA						
KERNİKTERUS						
DİĞER KLİNİK DURUM						
AKCİĞER GRAFİSİ						
SOLUNUM DESTEĞİ						

EKLER

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43
	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	632-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	35 Haftanın Altında Yoğun Bakımda ve Kadın Doğum Servisinde İzlenen Hastalarda Sarılığın Sefalokaudal Progresyonu ve Etkileyen Klinik-Laboratuvar Faktörler	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Hasan ÖZKAN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2012/18-18	Tarih: 17.05.2012
	Prof.Dr.Hasan ÖZKAN 'ın sorumlusu olduğu "35 Haftanın Altında Yoğun Bakımda ve Kadın Doğum Servisinde İzlenen Hastalarda Sarılığın Sefalokaudal Progresyonu ve Etkileyen Klinik-Laboratuvar Faktörler" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Adnan MENDERES	Plastik Cerrahi	DEU Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Refik MAS	İç Hastalıkları (Geriyatri B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Işıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	