



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FOTOTERAPİ ALAN YENİDOĞANLARDA “REBOUND” TOTAL
SERUM BİLİRUBİN DEĞERLERİ İLE TRANSKÜTANÖZ
BİLİRUBİN DEĞERLERİ ARASINDAKİ KORELASYONUN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Agâh AKIN

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Ümit SARICI**

**ANKARA
2017**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, katkı ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, destek ve yakınlığını her zaman hissettiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum, tezimin her aşamasında bilimsel katkılarıyla bana yardımcı olan tez danışmanım ve değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı'mız sayın Prof.Dr. S.Ümit Sarıcı'ya en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek ve yardımını gördüğüm, eğitimime katkılarını esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Cüneyt Ensari'ye, kısa süre de olsa kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerime katkıda bulunan değerli hocam sayın Prof. Dr. Leman Gülsan Yavuz'a, asistanlık eğitimimin ilk yıllarında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteğini ve yakınlığını esirgemeyen İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Klinik Şefi sayın hocam Doç. Dr. Çağatay Nuhoglu ve klinik bünyesindeki tüm uzman ablalarım, tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan sayın Prof.Dr. Muhittin A. Serdar'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bilgisinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Demet Altun ve Uzm. Dr. Özge Vural'a, uzmanlık eğitimim süresince dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma ve hastanemizde birlikte çalışma fırsatı bulduğum çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar hayatımın her anında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyip benim günlere gelmemi sağlayan kıymetli anne-babama, mesleki bilgi ve deneyimlerime katkıda bulunan ağabeyim Yrd. Doç. Dr. Fatih Akın'a, ablama ve desteğiyle bana güç katan, sevgisi ve ilgisiyle hep yanımda olan değerli eşim Emine Akın'a teşekkür ederim.

Dr. Agâh AKIN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğan Sarılığı: Tanım, Epidemiyoloji ve Etiyoloji	3
2.1.1. İzoinmünizasyon	8
2.1.2. Eritrosit Enzim Defektleri	10
2.1.3. Geçici Familial Neonatal Hiperbilirubinemi (Lucey-Driscoll Sendromu)	11
2.1.4. Anne Sütü İle İlgili Sarılıklar	11
2.1.4.1. Anne Sütüyle Yetersiz Beslenmeye Bağlı Sarılık (Erken Tip)	11
2.1.4.2. Anne Sütü Sarılığı (Geç Tip)	12
2.1.5. Karaciğerin Bilirubini Alma, Konjügasyon ve Transport İşlevlerinde Bozukluklar	13
2.1.5.1. Crigler-Najjar Sendromu Tip I	13
2.1.5.2. Crigler-Najjar Sendromu Tip II (Arias Hastalığı)	13
2.2. Bilirubin Toksisitesi	14
2.2.1 Kernikterus/Akut Bilirubin Ensefalopatisi	15
2.2.2. Kronik Bilirubin Ensefalopatisi	16
2.2.3. Bilirubin Ensefalopatisi Gelişecek Bebeklerin Tespiti	19
2.3. Ciddi Hiperbilirubinemiye Erken Tespit, Tarama, Korunma	20
2.4. Sarılıklı Yenidoğanda Tanı Yaklaşımı	24
2.5. Sarılıklı Yenidoğanda Tedavi	25
2.5.1. Beslenme	26
2.5.2. Fototerapi	27
2.5.3. Farmakolojik Tedavi	29

2.5.4. Kan Değişimi.....	30
2.6. Transkütan Bilirubinometre Ölçüm Tekniği: (BiliCheck RESIPRONICS INC. SN:00256)	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Veri Analizi	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	50
ÖZET	51
ABSTRACT	53
7. KAYNAKLAR	55
ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU.....	62

KISALTMALAR

TcB	: Transkütan bilirubin
AAP	: American Academy of Pediatrics
TSB	: Total serum bilirubin
UDPGT	: Uridin difosfoglukuronil transferaz
G-6PD	: Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz
OATP-2	: Organik anyon taşıyıcı protein-2
SLCO1B1	: Solute carrier organic anion transporter 1B1
RDS	: Respiratuar distres sendromu
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri	6
Tablo 2: Akut bilirubin ensefalopatisinin majör klinik özellikleri	15
Tablo 3: Akut bilirubin ensefalopatisinin başlangıç, şiddet ve ilerlemesinin klinik bilirubin tetiklediği nörolojik disfonksiyon skoru	18
Tablo 4: Sarılık ve buna bağlı komplikasyonların gelişimini önleyici öneriler	21
Tablo 5: 35 hafta ve üzeri gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişimi açısından önemli risk faktörleri	22
Tablo 6: Ciddi sarılığı olan yenidoğanda yapılması gereken laboratuvar testleri.....	25
Tablo 7: Ciddi sarılığı olan yenidoğanlarda tedavi yaklaşımı	26
Tablo 8: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen fototerapi sınırları	28
Tablo 9: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen kan değişimi sınırları*	30
Tablo 10: Kan değişimi ihtiyacına karar vermede kullanılacak molar bilirubin/albumin oranları	32
Tablo 11: Kan değişimi için kullanılacak kan grupları.....	32
Tablo 12: Preterm yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi uygulanacak serum bilirubin sınırları.....	33
Tablo 13: Düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri	33
Tablo 14: Düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi uygulanacak total serum bilirubin düzeyleri	33
Tablo 15: Prematüre bebeklerde fototerapi ve kan değişimi uygulanacak serum total bilirubin düzeyleri (mg/dl).....	34
Tablo 16: Çalışma ve kontrol gruplarına (n=240) ait demografik verilerin ve TcB/TSB sonuçlarının karşılaştırılması	39

Tablo 17: Çalışma gruplarında yer alan tüm hastalara (n=200) ait demografik veriler ve TcB ile TSB sonuçları	40
Tablo 18: Çalışma gruplarının “Rebound” TcB ile “Rebound” TSB ve kontrol grubunun geliş TcB ile geliş TSB korelasyonlarının karşılaştırılması	45



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Yenidoğan sarılığına yaklaşım	7
Şekil 2: Gebelik haftası, taburculuk öncesi bilirubin düzeyi ve varsa diğer risk faktörlerinin kombinasyonu ile taburculuk sonrası takip ve kontrol için oluşturulan algoritma.	24
Şekil 3: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen fototerapi sınırları.	29
Şekil 4: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen kan değişimi sınırları	31
Şekil 5: Çalışma ve kontrol gruplarının geliş (Fototerapi öncesi) total serum bilirubin (TSB) değerlerinin karşılaştırılması	41
Şekil 6: Çalışma gruplarının “rebound” (Fototerapi sonrası) transkütanöz bilirubin (TcB) değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Şekil 7: Grup I’de fototerapi sonrası (“Rebound”) transkütanöz ve total serum bilirubin değerleri arasındaki korelasyon analizi	42
Şekil 8: Grup II’de fototerapi sonrası (“Rebound”) transkütanöz ve total serum bilirubin değerleri arasındaki korelasyon analizi	42
Şekil 9: Grup III’te fototerapi sonrası (“Rebound”) transkütanöz ve total serum bilirubin değerleri arasındaki korelasyon analizi	43
Şekil 10: Grup IV’te fototerapi sonrası (“Rebound”) transkütanöz ve total serum bilirubin değerleri arasındaki korelasyon analizi.....	43
Şekil 11: Grup V’te fototerapi sonrası (“Rebound”) transkütanöz ve total serum bilirubin değerleri arasındaki korelasyon analizi.....	43
Şekil 12: Grup VI’da (kontrol grubu) geliş transkütanöz ve total serum bilirubin değerleri arasındaki korelasyon analizi.....	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan sarılığı konjuge olmamış bilirubin ciltte birikmesinden kaynaklanan ve yenidoğanların %60-80'inde yaşamın ilk haftasında görülebilen bir problemdir (1). Yenidoğan sarılığının değerlendirilmesi ve takibinde kullanılan esas yöntem serum bilirubin düzeyinin ölçülmesidir. Fakat son yıllarda dünya genelinde yenidoğan bebeklerin hastaneden erken taburcu olma eğiliminin artmasından dolayı, bebeklerin hiperbilirubinemi açısından daha kolay ve noninvaziv bir yöntem olan, ciltten sarılık düzeyinin ölçülmesini sağlayan TcB ölçüm cihazlarının daha yaygın olarak kullanımı gündeme gelmiştir. AAP sarılığı olan yenidoğanlarda sarılık düzeyini belirlemede venöz bilirubin ölçümüne alternatif olarak transkütan bilirubinometre kullanılabileceğini belirtmektedir (2).

Fototerapi tedavisi serum bilirubin değerlerinin hızla fototerapi için kabul edilen eşik değerlerin altına düşmesini sağlar (3). Bununla birlikte, bilirubin yapım ve yıkım hızlarının değişkenliği nedeniyle fototerapi sonrası serum bilirubin düzeylerinin tekrar yükselmesi yani bilirubin "rebound"u görülebilir (4). Fototerapi sonrası "rebound" bilirubin düzeyi bakıp bakmamak gerekliliği konusu henüz aydınlığa kavuşmamış olup bu konuda farklı görüşler mevcuttur. Fototerapi sonrası sarılıkta azalma olup olmadığını belirlemede kullanılan en klasik yöntem venöz bilirubin düzeyi ölçümüdür. TcB ölçümü teknik olarak fototerapi almakta olan veya fototerapisi henüz sonlandırılmış bebeklerde yanlış negatif sonuçlar vereceği için kullanılmamaktadır. Fototerapi bitiminden ne kadar süre sonra transkütan bilirubinometre ölçümlerinin fototerapi etkisinden kurtulabildiği ve venöz bilirubin düzeyleri ile korele sonuçlar verebildiğine yönelik sınırlı veri mevcuttur. Fototerapi bitiminden 8 saat sonra TcB-TSB arasındaki korelasyonun fototerapi başlamadan önceki korelasyonu yakaladığını ve fototerapi bitiminden sonra ilk 8 saatteki korelasyonun 8-24. saatler arasındaki korelasyona göre daha düşük olduğunu (5), fototerapi bitiminden ancak 24 saat sonra bakılan TcB değerlerinin fototerapi öncesi TSB değerleriyle uyumlu sonuçlar elde edildiğini belirten çalışmalar mevcuttur(6).

Çalışmamızda fototerapi alıp tedavisi sonlandırılan hastalarda fototerapi bitiminde bakılan bilirubin düzeyi ölçümü olarak, fototerapi sonrası farklı (3, 4, 5, 6. ve 7.) saatlerde venöz bilirubin düzeyi ve eş zamanlı TcB düzeyi ölçümleri yapılarak, transkütan bilirubinometrenin fototerapi sonrası en erken kaçınıcı saatte venöz bilirubin düzeyi ölçümlerine en yakın (korele) ölçüm yapacağını belirlenmesi amaçlanmıştır. En yakın (korele) ölçüm yapılabilen ideal saatin belirlenmesi "rebound" bilirubin düzeyini belirlemede venöz kan alımı yerine daha basit ve non-invaziv bir yöntem olan TcB ölçümlerinin daha yaygın olarak kullanımına imkan sağlayabilir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Sarılığı: Tanım, Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Yenidoğanda serum total bilirubin düzeyi; bilirubin üretimi, transportu, karaciğer hücresi içine alınması, konjügasyonu, ekskresyonu ve bağırsaklardan reabsorbsiyonu aşamaları arasındaki hassas denge sonucu belirlenir. Bu hassas dengede yenidoğan döneminde hızlı ve dikkat çekici fizyolojik değişiklikler oluşur. Yenidoğanın fetustan devraldığı hemoglobin tipi, yaşa özgü aşırı hemoglobin yükü, eritrosit ömrünün kısalığı, doğumla beraber plasentanın fetal bilirubin uzaklaştırıcı katkısının devreden çıkması, erişkinin 2-3 katı miktarda bilirubin oluşum hızı, karaciğerde yetersiz alım (düşük Y [ligandin] ve Z protein düzeyleri) ve yetersiz konjügasyon (Term bebekte erişkindekinin %1'i kadar aktivitede olan ve 6-12 haftada erişkin düzeylerine ulaşan uridin difosfoglukuronil transferaz [UDPGT] aktivitesi), enteral beslenmenin başlanmasının gecikmesi veya yetersiz kalması, fetal intestinal β glukuronidaz enzim aktivitesinin devam etmesi, intestinal floranın oluşmasındaki gecikme ve sonuçta ortaya çıkan enterohepatik dolaşım artışı preterm yenidoğanlarda daha fazla olmak üzere tüm yenidoğanların %65-85'inde sarılık görülmesine neden olur. Hayatın ilk günlerinde 1 gram hemoglobinden 6-10 mg/kg/gün hızında 34 mg bilirubin oluşumuyla ortaya çıkan bilirubin yükü sonucunda 3.-5. günlerde pik yapacak şekilde "fizyolojik" olarak nitelendirilen ve zaman zaman bunlara katkıda bulunan çeşitli patolojik faktörlerin etkisiyle "patolojik" olarak nitelendirilen sarılık oluşur. Term bebeklerde fizyolojik hiperbilirubinemide bilirubin piki beyaz ırktan Avrupa/Amerikalılarda ve Afrika kökenlilerde 5-6 mg/dl düzeyleri ile 48.-120. (sıklıkla 72.-96.) saatlerde olurken, Asya kökenlilerde 10-14 mg/dl düzeyleri ile 72.-120. saatlerde ortaya çıkmaktadır. Bu faz 1 hiperbilirubinemiye takiben beyaz ırktan Avrupa/Amerikalılarda ve Afrika kökenlilerde 5. güne kadar, Asya kökenlilerde 7.-10. güne kadar bilirubin düzeyleri yaklaşık 3 mg/dl'ye iner

ve fizyolojik hiperbilirubinemi sona erer. Hayatın 3. haftası sonuna doğru tamamlanan faz 2 hiperbilirubinemide ise bilirubin düzeyleri 2 mg/dl'nin altına iner. Nispeten büyük prematüre bebeklerde fizyolojik hiperbilirubinemide bilirubin piki 5. güne kadar 10-12 mg/dl'ye ulaşır ve bilirubin düzeylerinin normal (erişkin) düzeylere inmesi, hepatik UDPGT aktivitesinin daha geç matüre olması nedeniyle, 1. ayın sonunu bulur. Daha küçük prematüre bebeklerde bilirubin piki daha yüksek düzeylere ulaşırken, normal düzeylere inmesi daha da gecikir (7).

Fizyolojik sarılığın şiddetinde genetik, coğrafi, etnik, çevresel ve kültürel etkiler de belirleyicidir. Asya kökenlilerde, Avrupalı/Amerikalı beyazlara ve Afrika kökenlilere göre daha yüksek bilirubin düzeyleri izlenir. Öte yandan ırksal etkinin bir sonucu olarak Afrika kökenlilerde glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6PD) eksikliği görülme riski daha fazladır. Coğrafi etkilere örnek olarak Yunan Rodos ve Midilli adalarında yaşayanlarda diğer Yunan topluluklarından farklı olarak hem G-6PD eksikliği ve hem de hemolitik faktörlerden bağımsız ciddi hiperbilirubinemi görülme sıklığının daha fazla olması verilebilir. Genetik etkiler açısından; Asyalılarda daha fazla rastlanan UDPGT genindeki Gly71Arg mutasyonu ile Gilbert sendromu arasındaki ilişki dikkat çekicidir. Öte yandan UDPGT geni 1A1 "promoter" polimorfizmleri ve sonuçta genin "promoter" bölgesinde timidin-adenin tekrar sayısında ortaya çıkan farklılıklar ile UDPGT enzim aktivitesindeki azalma hem bilirubin düzeylerinde bağımsız olarak artma ve hem de Gilbert sendromu ile ilişkili olup, beyaz ırkta daha fazla ve Asya kökenlilerde daha seyrek görülür. Karaciğer hücresi içine bilirubin molekülünün taşınmasını sağlayan protein molekülünün (Organik anyon taşıyıcı protein-2 [OATP-2] veya "Solute carrier organic anion transporter 1B1" [SLCO1B1]) geninde oluşan polimorfik mutasyonlar da özellikle UDPGT 1A1 mutasyonları ile kombine olduğunda ciddi hiperbilirubinemiye neden olur. Bazı bölgelerde kültürel etkilerle gebe kadınlar veya lohusalar tarafından tüketilen bitkisel ürün ve yiyeceklerin yenidoğanda serum bilirubin düzeylerinde artışa neden olduğu da bilinmektedir (7).

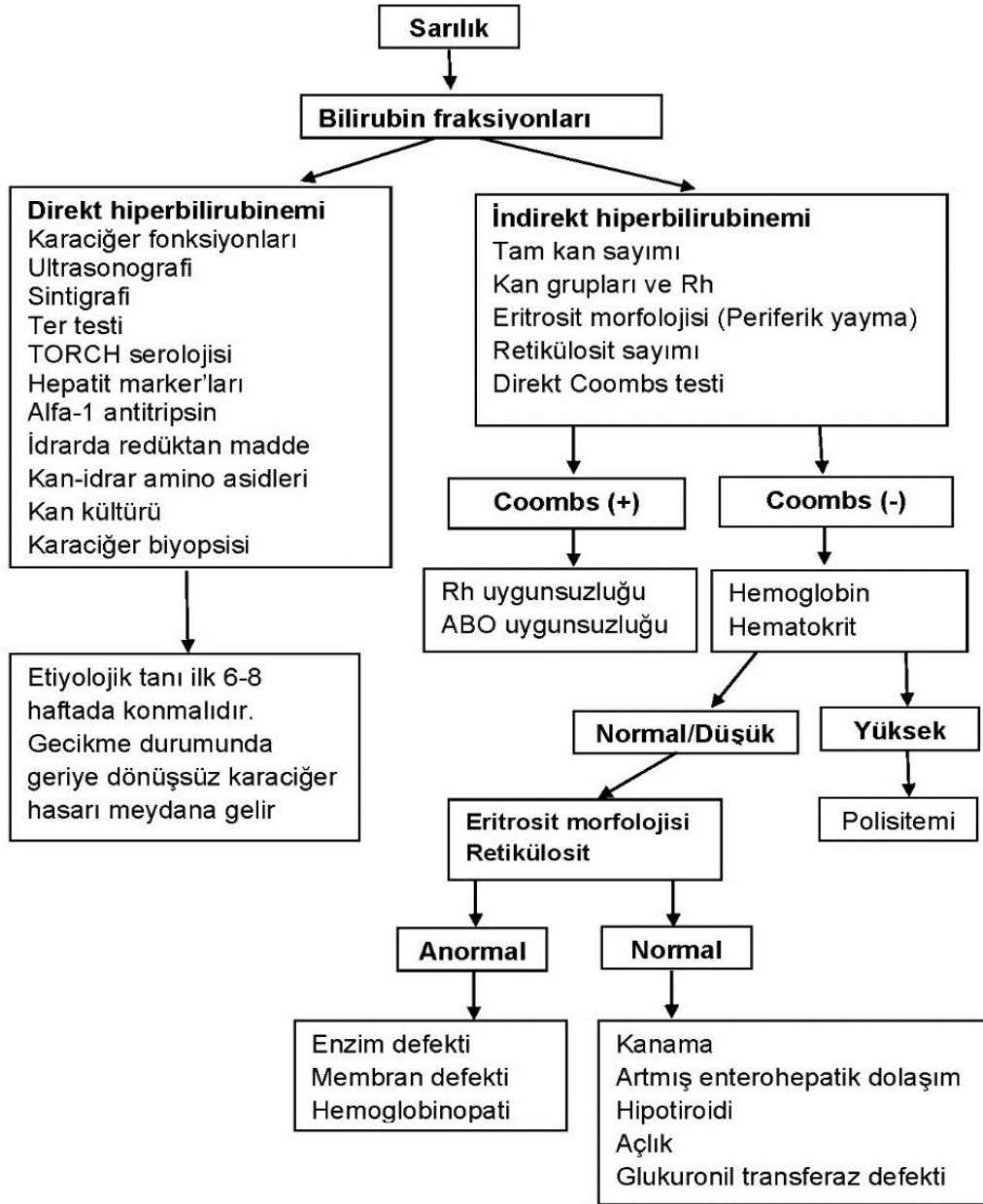
Yenidoğanda ortaya çıkan sarılıkların büyük çoğunluğu “masum” karakterli olsa da, sarılıklı yenidoğanlar bilirubin potansiyel toksik etkileri nedeniyle ciddi hiperbilirubinemi, bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus riski açısından erken dönemde saptanmalı ve yakından takip edilmelidirler (2,8). Çünkü hiperbilirubinemi sağlıklı yenidoğanlarda hayatın ilk haftası içinde ortaya çıkmakta ve öte yandan bu bebeklerin çoğunluğu sarılığın en fazla görüldüğü 72-120. saatlerde hastaneden taburcu edilmiş olmaktadır (8). Sonuç olarak hiperbilirubinemi hayatın ilk 1-2 haftası içinde gerek çocuk acil servislerine, gerekse de normal polikliniklere en sık neonatal başvuru ve yeniden hastaneye yatış nedenlerinden birisidir (9,10).

Hiperbilirubinemi tanımında daha önceden kullanılan postnatal yaşa (güne) göre belirlenen serum bilirubin düzeyi sınırları artık kullanılmamaktadır ve günümüzde TSB düzeyinin belirli bir popülasyonda yaşa (saate) göre oluşturulan nomogram değerlerinde 95 persentilin üzerinde olması halinde ciddi (patolojik; “significant”) hiperbilirubinemi tanısı konulur (2,11). Ciddi hiperbilirubinemi yaşamın ilk haftası içinde yenidoğanların %8-9 kadarında görülür ve yaklaşık %4’ü 72. saatten sonra ortaya çıkar (8,11). Toplumumuzda yapılmış çalışmalarda ciddi neonatal hiperbilirubinemi sıklığı %10 ile %25.3 arasında değişmektedir (12-15).

Erken başlangıçlı (72. saatten önce ortaya çıkan) hiperbilirubinemi genelde aşırı bilirubin üretimine bağlı olarak oluşurken (çoğunlukla ABO uygunsuzluğu), geç başlangıçlı (72. saatten sonra ortaya çıkan) hiperbilirubinemi ise yetersiz beslenme, dehidratasyon, enterohepatik dolaşımın artışı gibi bilirubin eliminasyonunu geciktiren durumlarla ilişkilidir (9,11). Yenidoğanda patolojik (ciddi) indirekt hiperbilirubinemi nedenleri bilirubin metabolizması basamaklarında oluşan patolojilerin temelinde sınıflandırılabilir (Tablo 1) (16). Sarılıklı bir yenidoğanı değerlendirirken etiyolojik faktörleri göz önüne alacak şekilde aşağıdaki gibi bir klinik ve laboratuvar yaklaşım şeması kullanılabilir (Şekil 1) (16).

Tablo 1: Patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri

Bilirubin üretimindeki patolojiler (Hemoliz) İzoimmünizasyon (Rh uygunsuzluğu, ABO uygunsuzluğu, diğer kan grup uygunsuzlukları) Eritrositlerin biyokimyasal defektleri (G-6PD eksikliği, pirüvat kinaz eksikliği, heksokinaz eksikliği, konjenital eritropoietik porfiriya) Eritrositlerin yapısal defektleri (Hereditör sferositoz, hereditör elliptositoz, infantil piknositoz) Enfeksiyon (Bakteriyel, viral, protozoal) Sekestrasyon (Subdural hematom ve sefal hematom, ekimozlar, hemanjiyomlar) Polisitemi
Bilirubinin karaciğer hücresi içine alınması (“uptake”) bozuklukları
Konjugasyon bozuklukları Crigler-Najjar sendromu tip I Crigler-Najjar sendromu tip II Geçici familyal neonatal hiperbilirubinemi (Lucey-Driscoll sendromu) Pilor stenozu Hipotiroidizm
Ekskresyon bozuklukları
Enterohepatik dolaşımında artış Anne sütü ile ilgili sarılıklar (Anne sütü yetmezliği ve anne sütü sarılığı)



Şekil 1: Yenidoğan sarılığına yaklaşım

Bazı klinik ve laboratuvar bulguların varlığı halinde patolojik hiperbilirubinemi tanısı kuvvetle muhtemel olarak düşünülmeli ve gerekli yaklaşım planı oluşturulmalıdır (17). Bu bulgular; sarılığın ilk 24 saat içinde ortaya çıkması, serum total bilirubin değerinin yaşa (saat) göre belirlenen bilirubin nomogramında 95 persentilin üzerinde olması, konjüge bilirubin değerinin serum total bilirubin değeri 5 mg/dl altında iken 1 mg/dl'nin üzerinde olması veya serum total bilirubin değeri 5 mg/dl üzerinde iken

konjüge bilirubin değerinin total bilirubinin %20'sinden fazla olması, serum total bilirubin değerinde 0.2 mg/dl/saat'ten daha fazla artış olması ve term yenidoğanda 2 haftadan fazla süren sarılığın bulunmasıdır.

2.1.1. İzoimmünizasyon

İzoimmünizasyon klasik olarak Rh ve ABO uygunsuzluklarında görülür. Rh kan grup antijenlerinden C (Cc), D (Dd) ve E (Ee) içinde en antijenik olanı D antijenidir. Bu antijeni taşıyan (Rh (+)) 0.1 ml kadar fetal kanın fetomaternal hemoraji ile Rh (-) gebeye geçmesi sonucunda maternal sensitizasyon, antikor oluşumu ve sonraki gebeliklerde Rh (+) fetuslarda intrauterin olarak başlayan hemoliz ile hidrops (eritroblastozis) fetalise kadar varan ağırlıkta tablolar oluşur. Anti-D immünglobulin G'nin (Rhogam) maternal profilakside yaygın olarak kullanımı ile beraber Rh uygunsuzluğu daha az görülür hale gelmiştir. Rh uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalıkta ağır anemi sonucu fetal veya erken neonatal ölüm gelişebilir. Bunun için erken tanı ve uygun tedavi çok önemlidir. Öyküde ölü doğum, neonatal ölüm, daha önceki gebeliklerde sarılık öyküsü araştırılmalı ve her gebe ile doğan bebeğinde kan grubu bakılmalıdır. Anne-baba arasında uygunsuzluk varsa Anti-D immünglobulin G titresi 12-16, 28-32 ve 36. gebelik haftalarında ölçülmelidir. Titrenin 1/64 ve üzerinde yükselmesi ciddi hemoliz belirtisi olup, çok yakın izlem yapılmalıdır. Doğum sonrası Rh (-) gebeden Rh (+) bebek dünyaya gelirse ve Coombs (-) ise anneye doğum sonrası 72 saat içinde 300 µg RhD-İmmünglobulin uygulanmalıdır (16).

Anne immünize ise gebeliği süresince 2-4 hafta aralarla Anti-D immünglobulin G titrelerine bakılarak antikor titresi 1/16 ve üzerinde ise fetal hastalığın ağırlığı Doppler velosimetrisi ile izlenerek umbilikal kan örnekleme yapılmalıdır. Ultrasonografide hidrops bulguları (deride ödem, asit, plevral veya perikardiyal effüzyon) araştırılmalı ve ciddi anemi varlığında eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmalıdır.

Antenatal kanamaya bağlı sensitizasyonu ve Rh hemolitik hastalık riskini önlemek için eşleri Rh (+) olan Rh (-) kadınlara gebeliğin 28. haftasında (Coombs (-) ise) rutin olarak 300 µg RhD-İmmünglobulin uygulanmalıdır.

Günümüzde izoimmünizasyonun pratikte en sık karşılaşılan nedeni ABO uygunsuzluğudur. ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık genellikle anne O ve bebek A veya B kan grubunda olduğu durumlara sınırlı olarak görülür. Bu kan grubu olasılıkları (anne O ve bebek A veya B) tüm gebeliklerin %15 kadarında görülse de, böyle bebeklerin az bir kısmında (%4 kadarında, yani tüm gebeliklerin %0.6 kadarında) anlamlı hiperbilirubinemi/hemolitik hastalık gelişir. O-B grup uygunsuzluğunun O-A grup uygunsuzluğuna göre daha fazla oranda anlamlı hiperbilirubinemi ve semptomatik ABO hemolitik hastalığına yol açtığı gösterilmiştir. Semptomatik ABO hemolitik hastalık gelişen bebeklerde hiperbilirubinemi genellikle yoğun fototerapi ile tedavi edilebilir ve nadiren kan değişimine ihtiyaç duyulur. ABO uygunsuzluğu genellikle Rh uygunsuzluğuna göre daha hafif hastalık tablosuna yol açar. ABO hemolitik hastalığına bağlı hidrops fetalis son derece nadirdir, klinik olarak anlamlı hemoliz sık değildir ve hemoliz bulgusu olan bebeklerin binde 1'inden azında kan değişimine gereksinim duyulur. Oluşan hemoliz esasen ekstravasküler alanda gerçekleşir. ABO hemolitik hastalığının karakteristik periferik yayma bulgusu (Rh uygunsuzluğunun aksine) mikrosferositozdur. Direkt Coombs testi zayıf pozitif olabilir ve fakat A ve B antijenlerinin yenidoğan eritrositleri üzerindeki zayıf ekspresyonu nedeniyle direkt Coombs testi pozitif olmadan da ABO hemolitik hastalık gelişebilir (16).

ABO sistemi ve Rh-D dışındaki eritrosit antijenlerine "Minör Eritrosit Antijenleri" veya "Minör Kan Grubu Antijenleri" de denir. Bu antijenlere bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı erken ortaya çıkan hafif hiperbilirubinemi ile seyredebileceği gibi, hidrops fetalis veya çok sayıda kan değişimi gerektiren ağır hemolitik hastalık tablolarına da yol açabilir. Minör kan grubu antijenlerinden hemolitik hastalık oluşturma riski en yüksek olanlar anti-c, anti-E ve anti-K (Kell)'dir. Anti-K hemolitik hastalığında hem hemoliz, hem de

eritroid progenitör hücrelerde oluşan süpresyona bağlı olarak gelişen ağır anemi nedeniyle intrauterin tedavi (transfüzyon) gerekebilir (16)

2.1.2. Eritrosit Enzim Defektleri

Eritrositlerin biyokimyasal enzim defektleri içinde en sık karşılaşılanı glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6PD) eksikliğidir. G-6PD eritrositlerin enerji kaynağı olan pentoz fosfat yolunda görevli bir enzimdir. G-6PD eksikliğinde G-6PD etkisiyle NADPH sentezlenemeyince antioksidan sistemin en önemli kaynağı oksidlenmiş glutatyon sentezlenemez ve eritrositler oksidan strese karşı çok duyarlı hale gelir. Oksidan stres, asidoz, hipoglisemi, enfeksiyon, yüksek doz sentetik K3 vitamini (menadion), deodorantlar (oda, banyo), bakla, antimalaryal ilaçlar (primakin, klorokin), sulfonamidler, metilen mavisi, naftalin, aspirin gibi analjezikler ve kına gibi maddelerle karşılaşan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi görülebilir. Yenidoğan hemolitik ajanı transplasental olarak veya anne sütü ile de alabilir. G-6PD enziminin geni X kromozomunun uzun kolu üzerindedir ve 300'den fazla alleli tanımlanmıştır. Akdeniz, kuzey Afrika ve Asya kökenlilerde daha sık görülür. Bu hastalık X'e bağlı resesif geçiş gösterdiği için, mutant geni taşıyan erkekler potansiyel olarak hastalık belirtilerini gösterebilir, dişilerde ise hastalık belirtilerinin ortaya çıkışı lokal doku X kromozomu inaktivasyonu ve lyonizasyon derecesine bağlıdır. Klinik tablo heterojendir ve şiddeti çevresel faktörler ile genotipik etkilenmenin tipine bağlıdır. G-6PD-A mutasyonu Afrikalılarda en sık görülen mutasyondur ve hemoliz hafiftir. Akdeniz ve Asyalılarda en sık mutasyon olan G-6PD-B mutasyonunda ise hemoliz daha şiddetlidir ve fatal olabilir. G-6PD eksikliğinde hiperbilirubinemi tipik olarak, izoimmünizasyonun aksine, ilk 24 saatten sonra ve fizyolojik hiperbilirubineminin başlangıcından önce (genellikle 72.-96. saatler) görülür. Hafif veya şiddetli hemolitik bir kriz içinde olan yenidoğanlarda tarama amaçlı ölçülen G-6PD düzeylerinin "yanlış yüksek" bulunabileceği unutulmamalıdır. Periferik yaymada Heinz cisimlerinin dalak

tarafından ortadan kaldırılması sonucu eritrositler “bite cell” denilen ısırılmış hücreler gibi görülebilir. Kesin tanı G-6PD aktivitesi ve DNA analiziyle G-6PD mutasyonunun ortaya konmasıyla konur (16).

2.1.3. Geçici Familyal Neonatal Hiperbilirubinemi (Lucey-Driscoll Sendromu)

Anne ve bebek kanında tanımlanamayan bir UDPGT enzim inhibitörü bulunur. Böyle yenidoğanlarda doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde kan değişimi gerektirecek düzeylerde ve hemolizin olmadığı şiddetli hiperbilirubinemi tablosu görülür. Doğumdan sonra 14. güne doğru yenidoğan serumunda bu inhibitörün düzeyinin azalması ile beraber serum bilirubin düzeyleri de azalma gösterir (7).

2.1.4. Anne Sütü İle İlgili Sarılıklar

2.1.4.1. Anne Sütüyle Yetersiz Beslenmeye Bağlı Sarılık (Erken Tip)

Anne sütü yetersizliğine bağlı hiperbilirubinemi özellikle ilk çocuğunu doğuran annelerin yenidoğanlarında ilk bir hafta (en sık ilk 4 gün) içinde görülür. Uygunsuz emzirme yöntemleri, memelerde şişkinlik-tıkanma, çatlak meme uçları ve bitkinlik-halsizlik gibi maternal faktörler ve emmenin yeterli olmaması gibi neonatal faktörlerin etkisiyle uygun sıklıkta emzirme sağlanamaz, yeterli uyarı olmadığı için süt üretimi azalır ve yetersiz beslenme tablosu oluşur. Bu nispi açlık tablosu mekonyum çıkışının yavaşlamasına, bilirubinün enterohepatik dolaşımında artışa ve sonuçta hiperbilirubinemiye neden olur.

2.1.4.2. Anne Sütü Sarılığı (Geç Tip)

Anne sütü sarılığı 4. günden sonra ortaya çıkar, hayatın 3. haftası ve sonrasına (12 haftaya) kadar sürebilir. Genellikle 2. haftada 5-10 mg/dl'ye varan (pik yapan) ve sonrasında birkaç hafta-ay içerisinde normale dönen bilirubin düzeyleri tespit edilir. Bununla birlikte 20-30 mg/dl'ye ulaşan ve kan değişimi gerektiren bilirubin düzeyleri de görülebilir. Böyle bebeklerde hemoliz bulgusu yoktur, sağlıklı görünürler, kilo alımları ve intestinal fonksiyonları normaldir. Anne sütü sarılığının etiolojisi kesin olarak aydınlatılamamış olsa da, anne sütünde bulunan "pregnane-3- α , 20- β -diol", "esterlenmemiş uzun zincirli yağ asitleri" ve " β -glukuronidaz" gibi bilirubin konjügasyonunu inhibe eden ve/veya direkt bilirubini dekonjüge eden maddelerin varlığı sorumlu tutulmaktadır. Anne sütü sarılığının tanısı, anne sütüne 1-3 gün süreyle ara verilmesiyle ve böylece serum bilirubin düzeylerinde başlangıç değerlerine göre en az yarısı ve altında azalma sağlanmasıyla konur. Anne sütüne tekrar başlandığında serum bilirubin düzeylerinde 1-3 mg/dl'lik bir artış görülebilir. Emzirmeye ara verildiğinde serum bilirubin düzeylerinde azalma görülmemesi, hiperbilirubinemiden sorumlu başka nedenlerin araştırılmasını gerektirir. Bununla beraber anne sütüne ara verilmesi ve bu süreçte formül mama ile beslenme rutin olarak uygulanacak bir yöntem olmamalı ve sadece serum bilirubin düzeyleri kan değişimi sınırına yaklaşan ve kernikterus riski taşıyan yenidoğanlarda başvurulacak bir uygulama olarak saklı tutulmalıdır.

2.1.5. Karaciğerin Bilirubini Alma, Konjügasyon ve Transport İşlevlerinde Bozukluklar

2.1.5.1. Crigler-Najjar Sendromu Tip I

Familyal nonhemolitik indirekt hiperbilirubinemi de olarak adlandırılır. Otozomal resesif geçişlidir. Yaşamın ilk 3 gününde ortaya çıkan indirekt hiperbilirubinemi giderek artar ve ilk ay içinde 25-35 mg/dl düzeylerine erişir. UDPGT aktivitesinin tam eksikliği söz konusudur. Dışkı açık renktedir. Karaciğerde histolojik açıdan bir patoloji saptanamaz. Yenidoğan döneminde hiperbilirubineminin kan değişimi ile tedavi edilmesi gerekir. Yenidoğan döneminde sürekli fototerapi uygulanarak serum bilirubin düzeyi 20 mg/dl altında tutulmalı ve kernikterus gelişmesi önlenmelidir. Daha sonra da aralıklı fototerapi uygulanarak (örneğin uykuda) çocuk aşırı hiperbilirubinemiden korunmalıdır. Kalay-protoporfirin ve kalay-mezoporfirin kullanımı bilirubin düzeylerini ve fototerapi ihtiyacını azaltabilir.

Karaciğer biyopsisi ile bilirubin glukuronid formasyonunun olmadığı gösterilebilir. Direkt enzimatik tayin veya indirekt glukuronid formasyonunun anne ve babada kısmen yetersiz (%50) olduğu ve safra bilirubin konsantrasyonunun 10 mg/dl'den düşük (normal dağılım 50-100 mg/dl) olduğu gösterilebilir. Fenobarbitalin tedavide etkisi yoktur. Bu sendrom UDPGT aktivitesini sağlayan hücrelerin transplantasyonu ile replasman tedavisi gerektiren tek enzim eksikliğidir. Karaciğer transplantasyonu yeterli UDPGT aktivitesi sağlayabilmektedir.

2.1.5.2. Crigler-Najjar Sendromu Tip II (Arias Hastalığı)

Otozomal dominant geçişlidir. Nonhemolitik indirekt hiperbilirubineminin daha hafif şeklidir. UDPGT aktivitesi azalmıştır.

Yenidoğan döneminde sarılığa yol açtığına hiperbilirubinemi ilk 3 günde ortaya çıkar ve uzar. Bilirubin düzeyleri 1.5 mg/dl ile 22 mg/dl arasında değişir. Kernikterus oluşumu nadirdir. Tedavide fenobarbitalin enzim indükleyici etkisinden faydalanılır. Fenobarbitalin 1-8 mg/kg/gün dozunda verilmesiyle bilirubin düzeyleri azalır veya normale iner.

Özellikle yenidoğan bakımı ve izlemi ile ilgilenen hekimlerin öncelikli görevi riskli (toksikite riski) olan yenidoğanları tanıyıp tespit etmek ve gerekli olanlarda da acil tanı/tedavi yaklaşımlarını hızla uygulamak olmalıdır.

2.2. Bilirubin Toksikitesi

Yenidoğan muayenesi yapan hekim, klinik belirti ve bulguları pek çok tabloyla karışabilen akut bilirubin ensefalopatisi ile karşılaştığında mutlaka bu klinik tabloyu göz önüne almalı ve tanısını koymalıdır. Bilirubin düzeyinin aşırı yükselmesi sonucunda akut bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus, kronikleşince de kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi tabloları oluşur (18). Bilirubin toksisitesinde glial hücrelerden ziyade nöronlar etkilenir, bilirubine bağlı nöronal hasar bölgesel topografi gösterir ve klasik olarak globus pallidus ve subtalamik nükleuslar, 8. kranial sinir ve koklear nükleuslar, dorsal orta beyin periakvaduktal gri cevher, hippokampal CA2 nöronları, serebellum dentat nükleuslar (Purkinje hücreleri) tutulan bölgelerdir. Toksik etkilerin hangi bilirubin düzeyinde ortaya çıktığı net olarak belirli değildir. Ancak, nörotoksik etkilerin ortaya çıkışını kolaylaştıran bazı (majör ve minör) faktörler bilinmektedir (gestasyonel yaşın 35-38 hafta olması, hipoalbuminemi, asfiksi ve travma gibi kan-beyin bariyerinin bozulduğu durumlar, hipoglisemi, enfeksiyon, albumin-bilirubin bağlanmasını etkileyen durumlar) (2). Kernikterus gelişen yenidoğanların %90'ında serum total bilirubin düzeylerinin 25 mg/dL'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (19). Tedavi edilmemiş ciddi hiperbilirubinemide kernikterus riski 1-3/100000 arasında değişir (20).

2.2.1 Kernikterus/Akut Bilirubin Ensefalopatisi

Kernikteruslu/akut bilirubin ensefalopatili bebeklerin %55-65'inde çok belirgin olmak üzere %85'inde aşikar ve belirgin bir nörolojik sendrom tablosu ortaya çıkarken, %15'inde tablo oldukça silik ve "non-spesifik"tir. Ortaya çıkan nörolojik sendrom tablosu hiperbilirubineminin yüksekliği, yüksek bilirubin düzeylerine maruz kalma süresi ve bebeğin gebelik haftası ile yakın ilişkili görünmektedir. Akut bilirubin ensefalopatisinde esas nörolojik anormallikler bilinç düzeyindeki değişiklikler, tonüs ve hareket anormallikleri, başta beslenme ve ağlamayı içermek üzere beyin sapı fonksiyonlarında oluşan bozukluklardır. Akut bilirubin ensefalopatisi, şiddeti bilirubin düzeyleriyle korelasyon göstermek üzere 3 majör evrede görülür ve günler içinde ilerleme gösterir (Tablo 2) (18).

Tablo 2: Akut bilirubin ensefalopatisinin majör klinik özellikleri

İlk Evre Hafif stupor ("Letarjik", "Uykulu") Hafif hipotoni, hareket azlığı/hareketsizlik Emmede azalma; hafif "yüksek tonda" ağlama
Orta (Ara) Evre Orta derecede stupor: irritabilite Tonüs değişkendir, ancak genellikle artmıştır: bazı bebeklerde retrokollis-opistotonüs görülür Beslenme (Emme) iyice bozulmuştur; "yüksek tonda" ağlama belgindir, apne görülebilir Ateş
İleri Evre Derin stupor-koma görülür Tonüs genellikle artmıştır: çok belirgin retrokollis-opistotonüs görülür Emme yoktur; tiz sesli-kulak tırmalayıcı ağlama görülür Konvülsiyonlar

İlk (erken) faz bulguları spesifik değildir, ancak mutlaka santral sinir sisteminin primer veya sekonder bozukluklarını akla getirmelidir. Bu bulguların akut bilirubin ensefalopatisi sinyali olarak algılanması önemlidir, çünkü uygun müdahale ve tedavi devreye girmezse, sendrom hızla ilerler ve prognoz da paralel olarak kötüleşir.

Orta (ara) faz bulguları genellikle 2-3 gün içinde gelişir ve özellikle uyarı ile ortaya çıkmaya meyillidir. Uyku ve hipotoninin birbirlerinin izlediği ataklar görülebilir. Tonüsteki artış özellikle ekstensör kas gruplarını tutar ve böylece boyunda (retrokollis) veya sırtta (opistotonüs) ortaya çıkar. Bu tonüs artışı kortikospinal değil, ekstrapiramidal kökenlidir ve bu yüzden spastisite olarak isimlendirilmemelidir. Bu fazda ortaya çıkan ateş, diensefalik kökenli olabilir. Bu fazda da tedavi uygulanmazsa bebek hızla (birkaç gün içinde) 3. faz olan ileri faza ilerler.

İleri fazda az sayıda vakada konvulziyonlar da görülebilir ve muhtemelen eş zamanlı oluşan hipoksik-iskemik bir hasarın sonucudur. Bebek bu faza gelmişse, sıklıkla geri dönüşümsüz hasar gelişmiş ve bir sonraki aşama olan kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi gelişecek demektir. Ancak şu nokta da unutulmamalıdır ki; özellikle prematüre yenidoğanlar olmak üzere bazı bebeklerde bu fazın bulguları görülmediği halde ileride kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi gelişebilir.

Orta ve ileri faz bulguları nispeten bilirubin nörotoksitesine daha özgüdür ve kalıcı hasar riskinin arttığını düşündürür. Ancak 34 haftalıktan küçük prematüre bebeklerde bu klasik bulgular görülmeyebilir ve hatta apne/desatürasyon atakları akut bilirubin ensefalopatisinin tek bulgusu bile olabilir.

2.2.2. Kronik Bilirubin Ensefalopatisi

Ensefalopati ilk yıl içinde ilginç bir gelişim gösterir: neonatal hipertoni yerini hipotoniye bırakır, derin tendon refleksleri aktiftir, tonik boyun refleksi persiste eder ve motor becerilerin kazanılması gecikir. Bu bulgular daha ciddi motor bozuklukların gelişeceğini gösterir. Postkernikterik tipte karakteristik kronik bilirubin ensefalopatisi bulgularının yerleşmesi 6 ay-1 yıldan önce görülmez. Ekstrapiramidal motor bozukluklar yıllarca ortaya çıkmayabilir. Tam yerleşmiş ensefalopatinin majör klasik bulguları ekstrapiramidal hareket anormallikleri, bakış anormallikleri ve işitme bozukluklarıdır. Zeka nispeten

korunur. Dental displazi de çok sık bir bulgudur ve diğer 3 klasik bulgu ile beraber “Bilirubin hasarının klinik tetradı” olarak anılır (18).

Kalıcı hasar oluşturan kronik bilirubin ensefalopatisine gidişin önlenmesi açısından en riskli olan orta (Ara) ve ileri faz akut bilirubin ensefalopati tablosundaki bebekleri saptamak bilirubin azaltıcı acil tedavilerin bir an önce başlatılması açısından çok önemlidir, çünkü Amerikan Pediatri Akademisi geri dönüşümlü olabilen orta ve ileri faz akut bilirubin ensefalopatisi tablosundaki (hipertoni, retrokollis, opistotonüs, ateş, kaba sesli ağlama gibi bulguları olan) bebeklerde kalıcı hasarı önlemek açısından total serum bilirubin düzeyleri azalmaya başlamışsa bile acilen kan değişimi yapılmasını önermektedir (2). Orta (Ara) ve ileri fazdaki bebeklerin belirlenebilmesi ve acil tedavi girişimlerinin başlatılabilmesi amacıyla bir skorumla sistemi geliştirilmiştir (Tablo 3) (21). Bu rakamsal puanlama sisteminde 1-3 arası puanlar hafif akut bilirubin ensefalopatisi tablosunu gösterirken, 4-6 arası puanlar orta dereceli akut bilirubin ensefalopatisi tablosunu işaret eder ve acil bilirubin azaltıcı tedavilerin başlanmasını gerektirir. 7-9 arası puanlar ise ileri akut bilirubin ensefalopatisi tablosunu gösterir ve daha ileri beyin hasarının oluşmasının önlenmesine, oluşan hasarın geriletilmesine yönelik tedbirler alınmalıdır (21).

Tablo 3: Akut bilirubin ensefalopatisinin başlangıç, şiddet ve ilerlemesinin klinik bilirubin tetiklediği nörolojik disfonksiyon skoru

Klinik bulgular	Bilirubine bağlı nörolojik disfonksiyon skoru	Akut bilirubin ensefalopatisi evresi
Mental durum		
Normal	0	Hiç yok
Uykuya eğilimli fakat uyandırılabilir, emme azalmış	1	Hafif
Letarjik, emme azalmış ve/veya güçlü emme ile beraber iritabl/"jittery"	2	Orta
Semikoma, apne, beslenemez, konvulziyonlar, koma	3	İleri
Kas tonüsü		
Normal	0	Hiç yok
İnatçı hafif-orta hipotoni	1	Hafif
Hipotoni ile değişim gösteren hafif-orta hipertoni, uyarı ile birlikte boyun ve gövdenin kemer (yay) şeklini alması	2	Orta
İnatçı retrokollis ve opistotonüs, el ve ayakların bisiklet pedalı çevirir veya seğirir tarzda hareketleri	3	İleri
Ağlama şekli		
Normal	0	Hiç yok
Uyandırıldığında/uyarıldığında "yüksek tonda" ağlama	1	Hafif
Tiz sesle sürekli ağlama, sakinleştirmek zordur	2	Orta
Sakinleştirilemeyen ağlama veya ağlama yoktur veya zayıftır	3	İleri
Total bilirubine bağlı nörolojik disfonksiyon (Akut bilirubin ensefalopatisi) skoru*		

*: 1-3 arasındaki skorlar hiperbilirubinemili bebeklerde akut bilirubin ensefalopatisinin hafif bulguları ile uyumludur. 4-6 arasındaki skorlar orta şiddette akut bilirubin ensefalopatisini gösterir ve bu evre muhtemelen acil/hızlı uygulanan bilirubin azaltıcı müdahaleler ile geri dönüşümlüdür. 7-9 arasındaki skorlar ileri (derece) akut bilirubin ensefalopatisini düşündürür, daha ileri beyin hasarının önlenmesi, sekellerin şiddetinin azaltılması ve mümkünse akut hasarın geri döndürülmesi için acil ve hızlı müdahale gerekir.

2.2.3. Bilirubin Ensefalopatisi Gelişecek Bebeklerin Tespiti

Total serum bilirubini albumine bağlı olan bilirubinin ölçümüdür. Serbest bilirubin (albumine veya diğer serum proteinlerine bağlı olmayan konjüge edilmemiş bilirubin konsantrasyonu) ise bilirubin nörotoksisitesi açısından en tehlikeli komponenttir ve santral sinir sistemi başta olmak üzere ekstrasvasküler dokularla dinamik denge halindedir ve belirli bir total serum bilirubin düzeyinde vasküler alanı terk edecek bilirubin miktarının nispi bir ölçüsü olarak kabul edilir. Bilirubin ensefalopatisi gelişecek bebeklerin tespitinde serum serbest bilirubin düzeyini, albuminin bilirubin bağlama kapasitesini ve albuminin bilirubin bağlama afinitesini ölçmeye yönelik olarak çeşitli testler ve çalışmalar denenmişse de, yüksek duyarlılığı olan ve klinik olarak hızlı uygulanabilir yöntemler henüz geliştirilmemiştir.

Beyin sapı işitsel uyarılmış yanıtlarının ölçülmesi, özellikle akut bilirubin ensefalopatisinin ilerleyen evrelerinde ilerleme ve kötüleşme gösteren bulgularla birlikte bilirubin ensefalopatisi gelişecek bebeklerin tespitinde yardımcı olabilir. Ancak çok yüksek bilirubin düzeylerinde saptanan beyin sapı işitsel uyarılmış yanıtlarındaki anormallikler hem geçici olabilir, hem de kalıcı nöronal hasar gelişeceğinin %100 göstergesi değildir.

Manyetik rezonans görüntüleme: Hem akut, hem de kronik bilirubin ensefalopatisinin tanımlanmasında çok değerli bulgular verir. Globus pallidus ve subtalamik nükleuslardaki anormallikler, putamen ve talamusun hipoksik iskemik ensefalopatideki tipik tutulumundan ayırt edilmelidir. Akut lezyonlar geçici olabilir ve klinik iyileşmeyle beraber düzelebilir. Manyetik rezonans spektroskopisi akut dönemde ilave bilgi sağlayabilir. Bazal gangliyonlarda N-asetilaspartat/kolin oranında ve glutamat/glutamin'in kreatine oranında artış nöronal hasarın göstergeleri olarak kabul edilebilir (18).

2.3. Ciddi Hiperbilirubinemiye Erken Tespit, Tarama, Korunma

Yenidoğanlarda sarılık ve ilişkili komplikasyonların gelişiminin önlenmesi açısından bazı temel yaklaşımların bilinmesi ve uygulanması gereklidir (Tablo 4) (7). İncelemeyle bilirubin düzeyinin tahmini özellikle koyu tenli yenidoğanlarda yanıltıcı olabilir, bu şekilde tahmin ile hasta takibi önerilmez (22,23). Yine de, serum bilirubin artışı ile beraber deride bilirubin ve dolayısıyla sarılığın sefalokaudal yönde yayılım göstereceği ve özellikle kasıkların altına inen sarıma durumunda ebeveynler ve hekimlerin dikkatli olması gerektiği ve bilirubin düzeyi ölçümü gerekebileceği unutulmamalıdır. Transkütan bilirubin ölçüm metodu noninvaziv bir tarama yöntemidir ve son yıllarda bu yöntemle total serum bilirubin değerinin tahminine veya bebeklerin bu cihazlarla yapılan ölçümlerle ayaktan takibine yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur (24,25). Ancak transkütanöz bilirubinometre ile yapılan ölçümlerde 12 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde venöz ölçüm değerleri ile korelasyonun zayıf olduğu, transkütanöz bilirubinometrenin serum total bilirubin ölçümüne göre daha düşük değerler verdiği ("Underestimation") ve sonuç olarak 12-13 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde serum total bilirubin değerlerinin biyokimyasal olarak ölçülmesi gerektiği dikkate alınmalıdır (26). Kapiller kandan spektrofotometrik kolorimetrik nonkimyasal olarak yapılan ölçümler de bir tarama yöntemi sayılabilir. Çünkü bu yöntemle yapılan ölçümlerde 15 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde hassasiyet azalmaktadır (27).

Tablo 4: Sarılık ve buna bağlı komplikasyonların gelişimini önleyici öneriler

<ul style="list-style-type: none">• Anne sütü ile yeterli ve başarılı bir şekilde beslenme desteklenmeli• Hiperbilirubineminin tespiti ve değerlendirilmesi için uygun protokoller hazırlanmalı• İlk 24 saatte sarılık ortaya çıkan yenidoğanlarda transkütan bilirubin veya venöz total serum bilirubin düzeyleri ölçülmeli• Özellikle koyu ten rengi olan bebeklerde sarılık düzeyinin inspeksiyon ile tahmininin yanıltıcı olabileceği dikkate alınmalı• Bilirubin düzeyleri hastanın yaşına (saat olarak) uygun olarak yorumlanmalı• Özellikle anne sütü ile beslenen 38. gebelik haftasından önce doğmuş bebeklerin hiperbilirubinemi açısından yüksek risk taşıdıkları bilinmeli• Tüm yenidoğanlara hastaneden taburcu edilmeden önce ciddi hiperbilirubinemi riskine yönelik olarak sistematik bir değerlendirme yapılmalı• Aileler yenidoğan sarılığı konusunda sözel ve yazılı olarak bilgilendirilmeli• Taburcu edilme yaşına göre uygun bir takip planı yapılmalı• Endikasyon bulunan yenidoğanlar uygun tedavi yöntemleriyle (fototerapi ve gerekiyorsa kan değişimi) tedavi edilmeli• Annelere bebeklerini ilk günlerde, günde en az 8-12 kez emzirmelerini önermeli• Anne sütü ile beslenen bebeklere su ve dekstrozu verilmesine gerek yoktur (hiperbilirubinemi gelişmesini önlemez, bilirubin düzeylerini azaltmaz)
<ul style="list-style-type: none">• İzomünizasyon riski bulunan bebeklerin tespit edilmesi<ul style="list-style-type: none">○ Tüm gebelerde ABO ve Rh uygunsuzluğuna yönelik antikör tayınları yapılmalı○ Eğer anneye gebelik esnasında kan grubu tayini yapılmamış veya anne Rh (-) ise kord kanından Coombs testi, kan grubu tayini ve Rh grup tayini yapılmalıdır.○ Anne kan grubu O Rh (+) ise, kord kanından kan grubu tayini ve Coombs testi yapılması faydalıdır.○ Tüm bebekler her 8-12 saatte birden az olmamak şartıyla rutin olarak sarılık açısından monitörize edilmelidir.
<ul style="list-style-type: none">• İlk 24 saat içerisinde sarılık ortaya çıkan tüm yenidoğanlarda transkütan bilirubin ve/veya total serum bilirubin düzeyleri ölçülmelidir

Taburcu edilmeden önce tüm yenidoğanlar ciddi hiperbilirubinemi gelişme riski açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme özellikle taburculuk esnasında 72 saatten küçük olan yenidoğanlar açısından çok büyük önem taşır. Ciddi hiperbilirubinemi ile ilgili risk faktörlerinin (majör ve minör) bilinmesi ve bunların sonradan hiperbilirubinemi gelişecek bebeklerin saptanmasına olanak sağlayan risk alanları içeren nomogramlar ile kombine edilmesi, ciddi hiperbilirubinemi ve onunla ilişkili komplikasyonların gelişimini önleyecektir. Bu değerlendirme için transkütan bilirubin veya venöz total serum bilirubin düzeyleri ölçülebilir. Ciddi

hiperbilirubinemi gelişimi için belirlenebilen bazı risk faktörleri Tablo 5’de belirtilmiştir (2).

Tablo 5: 35 hafta ve üzeri gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişimi açısından önemli risk faktörleri

Majör risk faktörleri

- Taburculuk öncesi total serum bilirubin veya transkütan bilirubin düzeylerinin nomogramda yüksek risk alanında olması
- Sarılığın ilk 24 saat içinde ortaya çıkması
- Direkt Coombs testi pozitifliği ile beraber kan grup uygunsuzluğu veya G-6PD eksikliği gibi diğer hemolitik hastalıklar bulunması
- Gestasyonel yaşın 35-36 hafta olması
- Fototerapi öyküsü pozitif olan kardeş varlığı
- Sefal hematoma veya diğer kapalı kanamalar
- Özellikle emzirme başarılı değil ve kilo kaybı aşırı iken sadece anne sütü ile beslenme
- Doğu Asya ırkından olma

Minör risk faktörleri

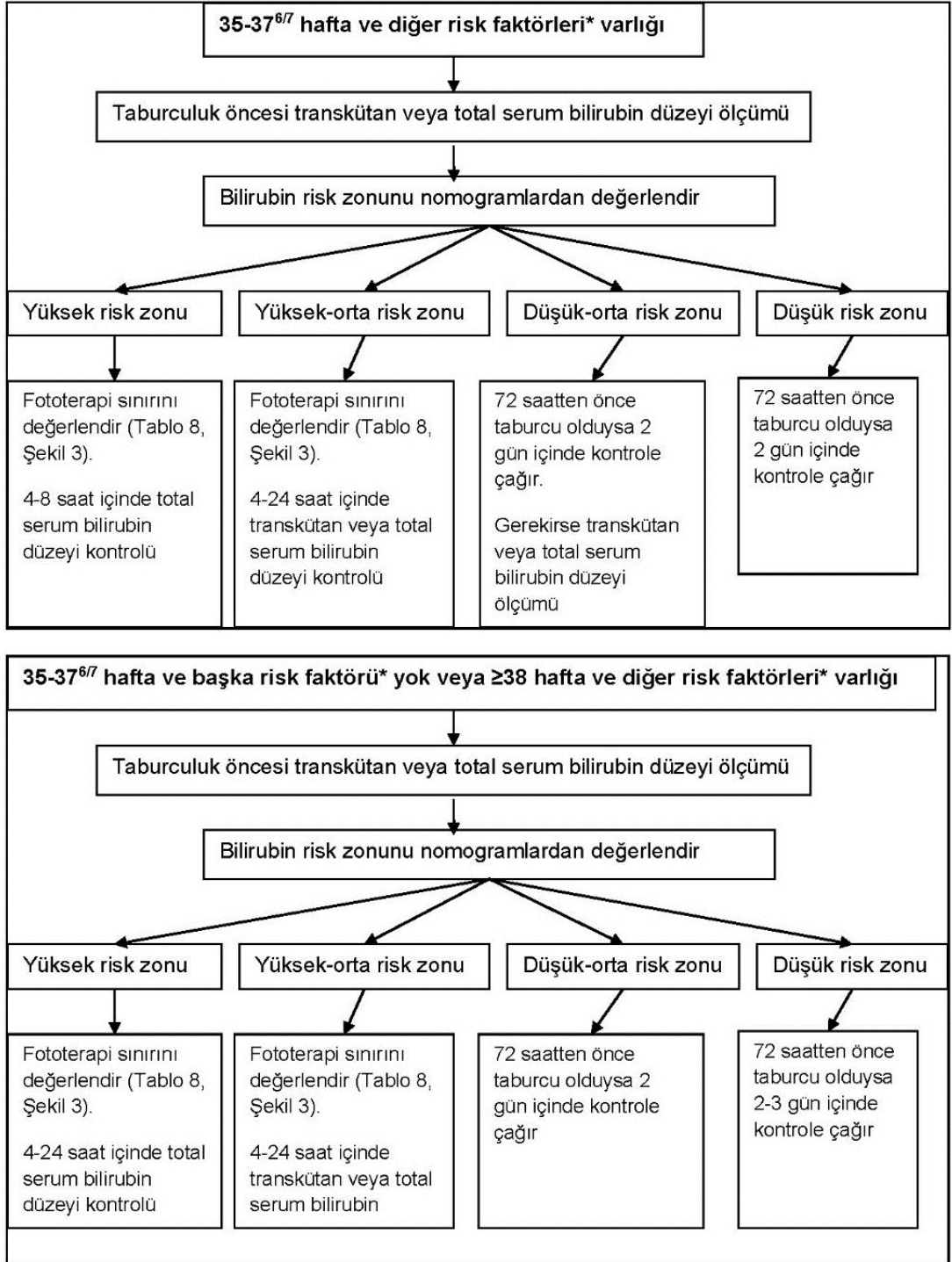
- Taburculuk öncesi total serum bilirubin ve transkütan bilirubin düzeylerinin nomogramda yüksek orta risk alanında olması
- Gestasyon yaşının 37-38 hafta olması
- Taburcu olmadan önce sarılığın farkedilmesi
- Önceki kardeşte sarılık öyküsü
- Diyabetik annenin makrozomik bebeği
- Anne yaşının ≥ 25 yıl olması
- Erkek cinsiyet

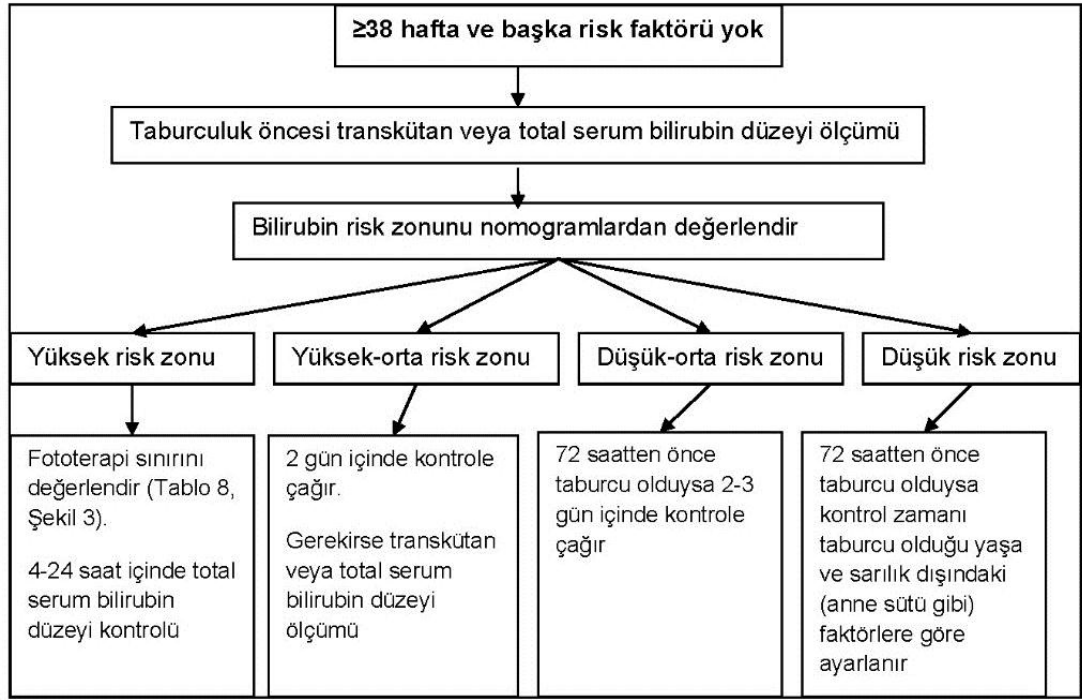
Düşük risk (Bu faktörlerin varlığında ciddi hiperbilirubinemi riski normalden düşüktür)

- Total serum bilirubin veya transkütan bilirubin düzeylerinin nomogramda düşük risk alanında olması
- Gestasyon yaşının ≥ 41 hafta olması
- Sadece formül mama ile beslenme
- Siyah ırktan olma
- Hastaneden 72. saatten sonra taburcu edilme

Yenidoğan bebeklerin doğumdan sonra anneleriyle birlikte mümkün olan en kısa süre içinde taburcu edildiği günümüzde, bebekler taburcu edildikten sonraki ilk günlerde de yeterli bilgi ve beceriye sahip bir sağlık personeli tarafından görülmelidir. Hastaneden taburcu edilen bebeklerin taburcu edilmeden önce daha sonradan gelişebilecek hiperbilirubinemi açısından en duyarlı bir şekilde değerlendirilebilmesi ile ilk kontrole çağırılma zamanı/ne yapılacağı konusunda karar vermede en önemli risk faktörleri olan gebelik haftası, taburculuk öncesi bilirubin düzeyi ve varsa diğer risk

faktörlerinin kombinasyonu ile takipte esas alınacak algoritmalar oluşturulabilir (Şekil 2) (28).





*Diğer risk faktörleri: Bkz. Tablo 5

Şekil 2: Gebelik haftası, taburculuk öncesi bilirubin düzeyi ve varsa diğer risk faktörlerinin kombinasyonu ile taburculuk sonrası takip ve kontrol için oluşturulan algoritma (Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥35 weeks gestation: an update with clarifications. Pediatrics 2009; 124: 1193-1198'den uyarlanmıştır).

2.4. Sarılıklı Yenidoğanda Tanı Yaklaşımı

Sarılıklı bir yenidoğanda etiyolojik yaklaşım ve gerekiyorsa acil tedavi için yol gösterici olması açısından Tablo 6'daki gibi bir laboratuvar yaklaşımı uygulanabilir (2).

Tablo 6: Ciddi sarılığı olan yenidoğanda yapılması gereken laboratuvar testleri

-
- Total serum bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri
 - Kan grubu (ABO, Rh)
 - Direkt Coombs testi
 - Serum albümin
 - Tam kan sayımı, periferik yayma ve eritrosit morfolojisi
 - Retikülosit sayımı
 - G-6PD (fototerapiye yetersiz yanıt veya etnik-coğrafik yatkınlık varsa)
 - Tarama amaçlı TSH mevcut değilse sT4, sT3, TSH
 - Öykü ve prezentasyon ile sepsis düşünülüyorsa kan kültürü, idrar kültürü, BOS incelemesi
 - Uzamış sarılıklarda tiroid fonksiyonları, idrar kültürü, idrarda redüktan madde ve direkt bilirubin düzeyleri (kolestaz ekarte edilmelidir)
-

Direkt bilirubin yüksekliği olan yenidoğanlarda mutlaka idrar analizi yapılmalı ve idrar kültürü alınmalıdır. Fizik muayene ve anamnez bulgularına göre gereken olgularda idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis araştırılmalıdır (29). Hasta görünümlü olan ve sarılığı 3 haftadan uzun süren yenidoğanlarda kolestaz olup olmadığının tespiti için, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri ölçülmeli, tiroid fonksiyonları ile galaktozemi taraması ve idrarda redüktan madde araştırması yapılmalıdır.

2.5. Sarılıklı Yenidoğanda Tedavi

Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi tedavisinde farmakolojik olmayan tedavi (beslenme, fototerapi), farmakolojik tedavi ve kan değişimi gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır (Tablo 7) (2).

Tablo 7: Ciddi sarılığı olan yenidoğanlarda tedavi yaklaşımı

- Fototerapi
Postnatal yaşa göre eşik değerlerin üzerindeki bilirubin değerlerinde yoğun fototerapi ve/veya kan değişimi uygulayın

- Yoğun fototerapi uygulanan yenidoğanlarda
2-3 saat aralarla besleyin
Total serum bilirubini ≥ 25 mg/dL ise 2-3 saat içinde total serum bilirubin ölçümünü tekrarlayın
Total serum bilirubini 20–25 mg/dL arasında ise 3-4 saat içinde total serum bilirubin ölçümünü tekrarlayın. Total serum bilirubini < 20 mg/dL ise total serum bilirubin ölçümünü 4–6 saat içinde tekrarlayın. Total serum bilirubini düşme eğiliminde ise 8–12 saat içinde tekrarlayın
Total serum bilirubin düzeyi düşmüyorsa veya kan değişimi sınırına yaklaşıyorsa veya total serum bilirubin/albumin oranı kritik sınırı geçiyorsa kan değişimi yapmayı düşünün
Total serum bilirubini 13-14 mg/dL altına indiğinde fototerapiyi sonlandırın
Taburcu edildikten 24 saat sonra "rebound" olup olmadığının tespiti için total serum bilirubin düzeyinin ölçümü, hiperbilirubineminin nedenine bağlı olarak tercihe kalmış bir durumdur

- Kan değişimi ve diğer tedaviler
Total serum bilirubini ≥ 25 mg/dL ise veya hasta görünümlü ya da gestasyon yaşı 38 haftadan küçük bir yenidoğanda total serum bilirubini ≥ 20 mg/dL ise, kan değişimi için hazırlık yapın
İzoimmün hemolitik hastalığı olan yenidoğanda yoğun fototerapiye rağmen total serum bilirubini yükseliyor veya kan değişim sınırının 2-3 mg/dL altında ise 0.5–1 gr/kg intravenöz immünglobulini (IVIG) 2 saatte verin ve gerekirse 12 saat içinde tekrarlayın
Bebek doğum kilosuna göre %12'den fazla ağırlık kaybetmiş veya dehidratasyonun klinik veya laboratuvar bulguları varsa, formüla veya sağılmış anne sütü ile besleyin. Oral alım iyi/yeterli değilse intravenöz sıvı verin

2.5.1. Beslenme

Erken dönemde anne sütü ile beslenmenin ısrarla önerilmesi ve beslenmenin düzenlenmesi önemlidir. Yeterli miktarda beslenmenin göstergesi olarak günde 4-6 kez idrar ve 3-4 kez gaita çıkışının olması kabul edilebilir. Etiyolojide anne sütüne bağlı sarılık düşünülse bile, anne sütünün kesilmesi önerilmez. Anne sütü yetersizliği mevcutsa (erken anne sütü sarılığı), bebek doğum kilosuna göre %12'den fazla ağırlık kaybetmiş veya dehidratasyonun klinik veya laboratuvar bulguları varsa, formüla

veya sağılmış anne sütü ile oral yoldan beslenme desteği düşünölebilir. Oral alım iyi/yeterli değilse intravenöz sıvı verilebilir.

2.5.2. Fototerapi

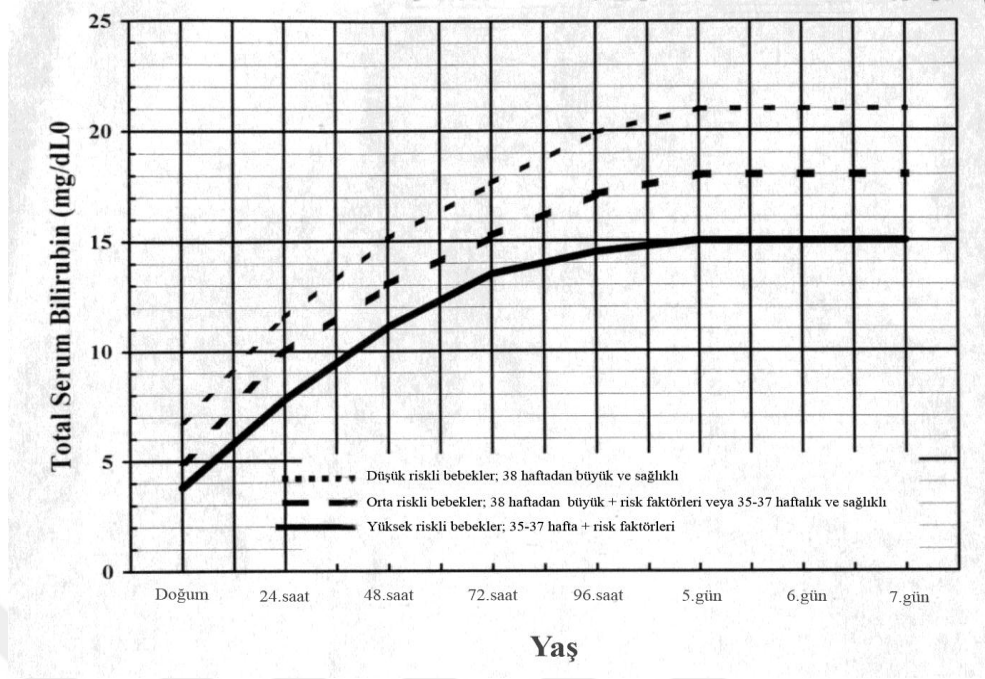
Fototerapi, hiperbilirubinemi tedavisinde ilk seğenek tedavi yöntemidir. Fototerapi cilt kapillerlerinde dolaşan bilirubin molekülüne etki ederek şekilsel izomerizasyon (Konfigürasyonel/şekilsel fotoizomerizasyon; %25 oranında etkili), fotooksidasyon (Yavaş ve en az katkısı olan yol) ve yapısal izomerizasyon (Strüktürel fotoizomerizasyon; lumirubin oluşumu ile en hızlı olarak ve en fazla katkıda bulunan yol) yolları ile bilirubin eliminasyonu sağlar (7). Fototerapi için belirlenmiş standart bir uygulama yöntemi mevcut değildir. Kullanılacak lamba/ışık tipleri arasında en etkili olanı mavi-yeşil spektrumlu 430-490 nm arasındaki ışıktır (30-32). Özel mavi ışık veren flüoresan lamba ve fiberoptik fototerapi ile galyum nitrit LED tamamen veya kısmen bu spektruma uyarak etkili fototerapi sağlar. Kullanılan ışığın dalga boyu yanı sıra, ışığın şiddeti, fototerapi uygulanan alan, uygulanan ışığın bebeğe uzaklığı gibi faktörler tedavinin etkinliği üzerinde rol oynar. Belirli bir dalga boyundaki (Örneğin mavi-mor spektrumda) ışığın şiddeti (irradiyans) spektral irradiyans (Birimi $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) olarak isimlendirilir. Spektral irradiyansın belirli bir mesafeden uygulanması sonucu ortaya çıkan etki spektral güç olarak tanımlanır (Fototerapide uygulanan ışık mesafesi azalırsa spektral güç artar). Fototerapide halojen lambalar kullanılıyorsa, bu lambaların aşırı ısı yaydığı unutulmamalıdır. Fototerapiye yanıt olarak bilirubin düzeylerinde düşme miktarı farklılıklar göstermekle birlikte, eğer başlangıç bilirubin değerı 30 mg/dl düzeyinde ise yoğun ve etkili fototerapi ile ilk birkaç saat içinde 10 mg/dl düşme sağlanabilir, ilk 4-8 saatte 0.5-1 mg/dl/saat azalma tatmin edicidir (33). Yoğun fototerapi ile ışık şiddeti en az 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olmalıdır ve böylece ilk 24 saat içinde başlangıç bilirubin değerine göre %30-40 azalma sağlanabilir. Fototerapiye son verilme zamanı ile ilgili kesin bir görüş birliği bulunmamakla birlikte, total serum bilirubin düzeyi 13-14 mg/dl altına

indiğinde fototerapi kesilebilir. Eğer yenidoğana hemolitik hastalık nedeniyle fototerapi uygulanmışsa veya bebek 3-4 günlük olmadan taburcu edilmiş ise, taburculuk sonrası 24 saat içinde bilirubin düzeyinin kontrolü yapılmalıdır. Fototerapi 30 yılı aşkın süredir güvenle kullanılan bir tedavi yöntemidir. En ciddi sayılabilecek komplikasyonu, kolestatik sarılıklarda oluşan bronz bebek sendromudur. Fototerapiye hangi serum bilirubin düzeylerinde başlanacağı sadece bebeğin gebelik haftasına ve postnatal yaşına göre değil, aynı zamanda taşıdığı risk faktörlerine göre belirlenmelidir (Tablo 8) (Şekil 3) (2).

Tablo 8: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen fototerapi sınırları

	12. saat	24. saat	36. saat	48. saat	60. saat	72. saat	84. saat	96. saat	108. saat	≥120. saat
Düşük riskli yenidoğan (≥38 hafta ve sağlıklı)	>9	>11.5	>13.5	>15	>16.5	>18	>19	>20	>20.5	>21
Orta riskli yenidoğan (≥38 hafta+risk faktörleri* veya 35 ^{1/7} -37 ^{6/7} hafta ve sağlıklı)	>8	>10	>11.5	>13	>14.5	>15.5	>16.5	>17	>18	>18
Yüksek riskli yenidoğan (35 ^{1/7} -37 ^{6/7} hafta ve risk faktörleri*)	>6	>8	>9.5	>11	>12.5	>13.5	>14	>14.5	>15	>15

*Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, G-6PD eksikliği, asfiksi, ciddi letarji, ısı dengesizliği, sepsis, asidoz veya serum albumininin <3 g/dL olması (*American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316'dan uyarlanmıştır*).



Şekil 3: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen fototerapi sınırları (*American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316'dan uyarlanmıştır*).

2.5.3. Farmakolojik Tedavi

Hiperbilirubinemide farmakolojik tedavi nadiren kullanılır. Fenobarbital tedavisinin serum bilirubin düzeylerinde azalma yaptığı gösterilmişse de, uzamış sarılıklar da dahil olmak üzere günlük kullanımda artık önerilen bir tedavi yöntemi değildir. Kalay-mezoporfirin, hem oksijenaz enzim inhibisyonu yapan bir ajandır; pratik uygulama yolları ile rutin kullanıma girerse kan değişim tedavisine gereksinimi azaltması beklenmektedir. İzomün hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda yoğun fototerapiye rağmen total serum bilirubin düzeyi yükseliyorsa veya kan değişimi için belirlenen değere (2-3 mg/dL kadar) yakın ise intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi 0.5-1 gr/kg 2 saatte verilebilir. Bu tedavi, 12 saat içinde tekrarlanabilir. IVIG tedavisinin Rh ve ABO uygunsuzluğu bulunan yenidoğanlarda kan değişimi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (34).

2.5.4. Kan Değişimi

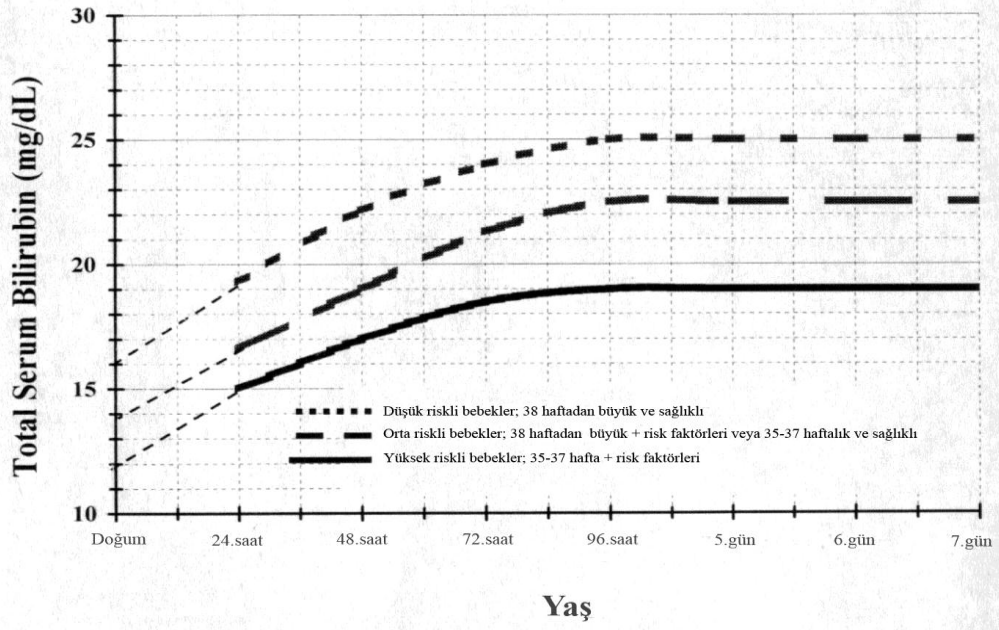
Kan değişimi (“exchange transfusion”), total serum bilirubin düzeyi yaşa göre belirlenmiş sınır değerlere ulaştığında ve total serum bilirubin düzeyi düşük olsa bile akut bilirubin ensefalopatisi bulguları (hipertoni, retrokollis, opistotonüs, ateş, kaba sesle ağlama) olan hastalarda acil olarak uygulanmalıdır. Kan değişimi, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, hasta monitörize edilmiş ve resüsitasyon için tüm hazırlıklar yapılmış bir ortamda yeterli bilgi ve beceriye sahip sağlık personeli tarafından uygulanması gereken bir tedavi şeklidir. Kan değişimi ile ilişkili olan mortalite oranı %0.3 civarındadır. Hastaların %5 kadarında da apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm, tromboz, nekrotizan enterokolit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Kan değişimine karar vermede kullanılacak serum bilirubin düzeyleri de bebeğin gebelik haftasına, postnatal yaşına ve taşıdığı risk faktörlerine göre belirlenmelidir (Tablo 9) (Şekil 4) (2).

Tablo 9: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen kan değişimi sınırları*

	24. saat	36. saat	48. saat	60. saat	72. saat	84. saat	≥96. Saat	Bilirubin/albumin oranı
Düşük riskli yenidoğan (≥38 hafta ve sağlıklı)	>19	>21	>22	>23	>24	>24.5	>25	>8.0
Orta riskli yenidoğan (≥38 hafta+risk faktörleri** veya 35 ^{1/7} -37 ^{6/7} hafta ve sağlıklı)	>16.5	>18	>19	>20	>21	>22	>22.5	>7.2
Yüksek riskli yenidoğan (35 ^{1/7} -37 ^{6/7} hafta ve risk faktörleri**)	>15	>16	>17	>18	>18.5	>19	>19	>6.8

* Akut bilirubin ensefalopatisi bulguları (hipertoni, retrokollis, opistotonüs, ateş, yüksek tonda ağlama) gelişirse veya bu değerlerin 5 mg/dL ve üzerindeki değerlerde acilen kan değişimi yapılmalıdır

**Risk faktörleri: izoimmün hemolitik hastalık, G-6PD eksikliği, asfiksi, ciddi letarji, ısı dengesizliği, sepsis, asidoz (*American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316'dan uyarlanmıştır.*)



Şekil 4. Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen kan değişimi sınırları (*American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316'dan uyarlanmıştır*).

Dolaşımda 1 gram/dl albumin 7-8 mg/dl bilirubin bağladığı ve bilirubin toksisitesinde en riskli bilirubin fraksiyonu albumine bağlı olmayan serbest indirekt (konjüğe olmamış) bilirubin olduğu için, molar bilirubin/albumin oranları albumine bağlı olmayan (serbest) indirekt bilirubin düzeylerini yansıtmada ve kan değişimi gereksinimini belirlemede kullanılabilir. Hatta günümüzde kolay, hızlı, uygun ve ucuz yöntemler mevcut olmaması sebebiyle, albumine bağlı olmayan serbest bilirubin fraksiyonunu pratik olarak hesaplamada molar bilirubin/albumin oranı en sık kullanılan yöntemdir. Hasta yenidoğanlarda serum albumin düzeyleri ve bilirubin bağlama kapasitesi düşüktür. Albuminin bilirubin bağlama kapasitesi artan gebelik yaşı (haftası) ve postnatal yaş ile doğru orantılıdır. Gebelik yaşına ve risk faktörlerinin varlığına göre kan değişimine karar vermede faydalanılabilecek bilirubin/albumin oranları tablo 10'da görülmektedir.(2)

Tablo 10: Kan değişimi ihtiyaına karar vermede kullanılacak molar bilirubin/albumin oranları

Risk kategorisi	Kan deęiřimi dūřünölmesi gereken molar total bilirubin (mg/dl)/albumin (g/dl) oranları
• $\geq 38^{0/7}$ gebelik haftasında bebekler	8.0
• $35^{0/7}$ - $37^{6/7}$ gebelik haftasında ve iyi olan bebekler	
• $\geq 38^{0/7}$ gebelik haftasında yüksek riskli veya izoimmün hemolitik hastalığı olan veya G-6PD eksikliği olan bebekler	7.2
• $35^{0/7}$ - $37^{6/7}$ gebelik haftasında yüksek riskli veya izoimmün hemolitik hastalığı olan veya G-6PD eksikliği olan bebekler	6.8

Kan değişimi uygulanacak yenidoğanlarda uygun kan grubunun seğimi, özellikle hemolitik durumlarda daha da önem kazanır. Kan değişiminde kullanılacak kan grupları Tablo 11’de verilmiştir (16).

Tablo 11: Kan değişimi için kullanılacak kan grupları

<i>ABO uygunsuzluğu</i>					
Anne kan grubu	Bebek kan grubu	1. seğenek	2. seğenek	3. seğenek	4. seğenek
O	A	O eritrosit A grubu plazma	O		
O	B	O eritrosit B grubu plazma	O		
<i>Rh uygunsuzluğu</i>					
Anne kan grubu	Bebek kan grubu	1. seğenek	2. seğenek	3. seğenek	4. seğenek
A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-)	A Rh (+)	A Rh (-)	O Rh (-) eritrosit A grubu plazma	O Rh (-)	-
A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-)	B Rh (+)	B Rh (-)	O Rh (-) eritrosit B grubu plazma	O Rh (-)	-
A Rh (-) B Rh (-) AB Rh (-)	AB Rh (+)	AB Rh (-)	A Rh (-) eritrosit AB grubu plazma [yoksa A Rh (-)]	B Rh (-) eritrosit AB grubu plazma [yoksa B Rh (-)]	O Rh (-) eritrosit AB grubu plazma [yoksa O Rh (-)]
O Rh (-)	A Rh (+)	O Rh (-) eritrosit A grubu plazma	O Rh (-)	-	-
O Rh (-)	B Rh (+)	O Rh (-) eritrosit B grubu plazma	O Rh (-)	-	-
A Rh (-) B Rh (-) O Rh (-)	O Rh (+)	O Rh (-)	-	-	-

Prematüre yenidoğanlarda uygulanacak fototerapi ve kan değişimi sınırları, bu konuda kanıta dayalı çalışmalar bulunmasa da, daha ziyade tecrübeye dayalı olarak ve bebeğin doğum ağırlığı ve/veya gebelik haftası gibi kriterleri göz önüne alınarak belirlenir. Bu bebeklerde bulunabilecek olası

risk faktörleri de dikkate alınarak aşağıdaki tablolar bu amaçla kullanılabilir (Tablo 12) (35), (Tablo 13) (36), (Tablo 14) (37), (Tablo 15) (38).

Tablo 12: Preterm yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi uygulanacak serum bilirubin sınırları

Gebelik haftası	Fototerapi (mg/dL)	Kan değişimi (mg/dL)	
		Riskli*	Sağlıklı
36	14.6	17.5	20.5
32	8.8	14.6	17.5
28	5.8	11.7	14.6
24	4.7	8.8	11.7

*Riskli prematüre bebek: İzimmün hemolitik hastalık, perinatal asfiksi, hipoksi, asidoz ve hiperkapni gibi risk faktörleri olan yenidoğanlar

Tablo 13: Düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri

	<1250 gr	1250-1499 gr	1500-1999 gr	2000-2499 gr
<i>Standart risk</i>				
TSB	13	15	17	18
B/A oranı	5.2	6.0	6.8	7.2
<i>Yüksek risk</i>				
TSB	10	13	15	17
B/A oranı	4.0	5.2	6.0	6.8

Tablo 14: Düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi uygulanacak total serum bilirubin düzeyleri

Serum total bilirubin (mg/dL)		
Ağırlık (gr)	Fototerapi	Kan değişimini düşünün
500-750	5-8	12-15
750-1000	6-10	>15
1000-1250	8-10	15-18
1250-1500	10-12	17-20

Tablo 15: Prematüre bebeklerde fototerapi ve kan değişimi uygulanacak serum total bilirubin düzeyleri (mg/dl)

Gebelik haftası	Fototerapi (mg/dl)	Kan değişimi (mg/dl)
27 ^{0/7}	5-6	11-14
28 ^{0/7} -29 ^{6/7}	6-8	12-14
30 ^{0/7} -31 ^{6/7}	8-10	13-16
32 ^{0/7} -33 ^{6/7}	10-12	15-18
34 ^{0/7} -34 ^{6/7}	12-14	17-19

2.6. Transkütan Bilirubinometre Ölçüm Tekniği: (BiliCheck RESIPRONICS INC. SN:00256)

Transkütan bilirubin ölçüm cihazları mavi (450 nm) ve yeşil (550 nm) dalga boyu bölgeleri arasındaki ışık için optik yoğunluktaki farkı ölçerek subkütan dokunun sarılığını ölçer.

Ölçüm probu cilde bastırıldığında, içindeki xenon lamba yanar ve lambadan çıkan ışık cam fiberden geçerek cildi aydınlatır. Işık yayılır ve deri ile subkütan dokuda sırasıyla emilerek daha sonra cam fiberin sensör tarafına geri döner. Geri dönen ışıktan, subkütan dokunun yüzeysel bölgesinden yayılan kısmı fiberin iç çekirdeğinden veya kısa-optik yoldan geçer. Subkütanöz dokunun derin bölgelerinden yayılan kısım fiberin dış çekirdeğinden veya uzun-optik yoldan geçerek ilgili fotodiyoda ulaşır. Optik yoğunluklardaki farkı hesaplayarak, epidermis ile dermiste ortak olan kısımlar çıkarılır ve sonuç olarak iki dalga boyu alanı arasındaki optik yoğunluklar sadece subkütan doku için elde edilebilir. Optik yoğunluk farkı toplam serum bilirubin konsantrasyonu ile doğrusal bir ilişki gösterdiği için, tahmini bilirubin konsantrasyonuna çevirilir ve dijital olarak gösterilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı ile Ocak 2016 ile Ocak 2017 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Yenidoğan sarılığı tanısı konmuş ve tedavi (fototerapi) endikasyonu ile hastaneye yatışına karar verilen hiperbilirubinemili yenidoğanlarda fototerapi sonlandırıldıktan sonra transkütanöz bilirubinometrenin fototerapi etkisinden kaçınıcı saatte kurtulduğunu (kaçınıcı saatten sonra venöz bilirubin ile TcB ölçümlerinin korele olduğunu) belirlemek amacıyla tedavi bitiminden belirli saatler sonrasında (3, 4, 5, 6. ve 7. saatler) eş zamanlı venöz bilirubin ve TcB ölçümleri yapılmıştır. Bu saatlerde yapılan ölçümlere göre ölçüm grupları sırasıyla Grup I, II, III, IV ve V olarak belirlendi.

Çalışmaya 35 ve üzeri gebelik haftasında olup sarılık nedeniyle fototerapi alan yenidoğanlar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olgulardaki fototerapi endikasyonu serum total bilirubin değerlerinin AAP'nin 2004 ve 2009 önerilerindeki sınırları aşması durumunda konuldu (2).

35 gebelik haftasının altındaki preterm bebekler, oral beslenemeyen, majör konjenital anomalisi olan yenidoğanlar ile RDS ve solunum sıkıntısı gibi herhangi bir nedenden dolayı yoğun bakım ihtiyacı olup oral beslenmesi geciken yenidoğanlar dahil edilmedi.

Sarılık ön tanısı ile veya metabolik/tiroid hormon taramaları gibi bir nedenden dolayı venöz girişim yapıp kan alınan, hastaneye yatış endikasyonu olmayan 35 gebelik haftasının üstündeki yenidoğanlar kontrol grubuna dahil edildi. Kontrol grubu Grup VI olarak belirlendi. Patolojik sarılığı olmayan ve fototerapi ihtiyacı olmayan bu yenidoğanlardan eş zamanlı venöz bilirubin ve TcB ölçümleri yapılarak TcB-TSB korelasyonu araştırıldı.

Çalışma süresi içinde fototerapi amaçlı hastaneye yatırılan bebekler çift kör randomizasyon zarf tekniği kullanılarak Grup I, II, III, IV ve V'e dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların cinsiyetleri, doğum tarihleri, gebelik haftaları, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, geliş ağırlıkları, anne

yaşları, total ve direkt serum bilirubin düzeyleri, anne ve bebek kan grupları, fototerapi başlangıç zamanı (postnatal yaş olarak), fototerapi bitiminden kaç saat sonra “rebound” bakıldığı ve bakılan “rebound” TcB ile venöz bilirubin sonuçları kaydedildi.

Fototerapi tedavisi EO Baby Led Force (110-240 VAC, Max. 0,3 A., 50/60 Hz., Tip B, class 2) marka fototerapi cihazı ile verildi. Fototerapi tedavisine alınan her hastaya göz bandı takıldı. Gonadları koruyacak şekilde bağlanan bez haricinde çıplak şekilde (giysisiz) fototerapi uygulandı. Fototerapi cihazı 45 santimetre uzakta olacak şekilde ve cihazın odak noktası vücudun merkezine gelecek şekilde ayarlandı. Her 2 saatte bir hastanın pozisyonu değiştirildi ve tüm vücut bölgelerinin fototerapi cihazının ışınlarından fayda görmesi sağlandı. Tedavi esnasında bebeğin beslenmesi, bezinin değiştirilmesi gibi durumlarda cihaz kapatıldı ve cihazın sayacı durduruldu. Bebek, beslenme ve bez değiştirme gibi ihtiyaçlarının giderilebilmesi için göz bandı çıkartılarak cihazın altından alındı. İhtiyaçları karşılandıktan sonra bebek tekrar göz bandı takılarak cihazın altına yatırıldı ve cihaz sayaçla birlikte çalıştırılarak toplamda 24 saat fototerapi süresi tamamlanana kadar tedaviye devam edildi.

Fototerapi tedavisi bitiminden sonra belirlenen saatlerde (3, 4, 5, 6 ve 7. saat) hastalar aynı muayene odasına alınarak sabit oda ışığında BiliChek RESPIRONICS INC. Sn:00256 cihazı ile sternum/torasik bölge üzerinden TcB ölçümü yapıldı. Prob sternuma dik olacak şekilde cilde temas ettirildikten sonra 1 ölçüm sonucu elde etmek için cihazın 5 farklı tarama yapması beklendi. Bir tarama bittikten sonra diğerine geçerken prob ciltten uzaklaştırıldı ve sonraki tarama için tekrar ucu sternuma dik olacak şekilde cilde temas ettirildi. Ölçüm esnasında cihazın hata vermesi durumunda cihaz tekrar kalibre edilerek taramaya en baştan başlandı. Cihazın ölçüm sonuçlarının birimi mg/dl idi. Ölçüm esnasında sternumun doğrudan gün ışığıyla temas etmemesi sağlandı. TcB ölçümünün hemen ardından aynı zamanda “rebound” bilirubin düzeyinin belirlenmesi için venöz kan örneği alındı (TcB ile TSB ölçümleri arasında geçen süre maksimum 10 dk. idi.)

Laboratuvar testleri Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Araştırma ve Uygulama Hastanesi Laboratuvarları'nda yapıldı. Serum total ve direkt bilirubin düzeyleri Abbott C-8000 cihazıyla spektrofotometrik yöntemle otoanalizörde ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilen rutin tüm olguların ebeveynlerine çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak aydınlatılmış hasta onam formlarını doldurmaları sağlandı.

3.1. Veri Analizi

Çalışma ve kontrol grupları demografik veriler, venöz bilirubin ölçümü ve TcB sonuçları açısından karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel analizinde “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) for Windows version 23.0 (IBM Corp.) ve Microsoft Excel 2016 programları kullanıldı. Ölçümlerde normal dağılım olup olmadığını anlamak için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Kontrol grubuna en yakın korelasyon gösteren ve eş zamanlı venöz bilirubin düzeyine en yakın hassasiyetle ölçüm veren TcB ölçüm saati grubunun belirlenmesi için grupları birbiriyle karşılaştırmada ANOVA testi, post-HOC olarak Tukey testi ve korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi uygulandı. TcB ve TSB arasındaki korelasyon için lineer regresyon modeli uygulandı. Regresyon modellerini karşılaştırmada regresyon denkleminin “intercept” ve “slope” değerlerinin %95 güven aralığı kullanıldı. Sonuçlar ortalama±SD (standart sapma) olarak sunuldu. Anlamlılık p değeri 0,05 olarak seçildi.

4. BULGULAR

Çalışma, 5 çalışma grubunda (Grup I, II, III, IV ve V) ve 1 kontrol grubunda (Grup VI) 40'ar olgu olmak üzere toplam 240 olgu ile tamamlandı. Çalışma ve kontrol gruplarına ait demografik verilerin ve TcB ile TSB sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 16'da verilmiştir.



Tablo 16: Çalışma ve kontrol gruplarına (n=240) ait demografik verilerin ve TcB/TSB sonuçlarının karşılaştırılması

Parametre*	Grup I (n=40)	Grup II (n=40)	Grup III (n=40)	Grup IV (n=40)	Grup V (n=40)	Grup VI (n=40)	p değeri
Gebelik haftası (hafta)	37.58±1.24	37.53±1.81	38.04±1.80	37.90±1.45	37.91±1.53	38.11±1.56	>0.05
Doğum ağırlığı (gram)	3056±480.2	2978±509.2	3275.9±396.2	3089.9±433.3	3062±471.4	3101.6±480.4	>0.05
Geliş ağırlığı (gram)	2884.4±447.9	2857.5±504.8	3148±396.4	2946.4±422.3	2928.5±463.2	3056±462.3	0.0368
Anne yaşı (yıl)	29.2±5.8	30.5±6.9	28.8±5.6	28.3±4.3	28.2±5.1	29.4±4.4	>0.05
Geliş (Fototerapi başlangıç) yaşı (saat)	113.33±56.07	133.95±63.73	134.78±74.65	132±74.29	111.61±57.64	132.08±40.35	>0.05
Geliş (Fototerapi öncesi) TSB ^a (mg/dl)	18.45±3.23	18.82±3.19	18.51±2.79	18.91±2.72	17.97±3.36	9.13±3.27	<0.0001^k>0.05[§]
“Rebound” (Fototerapi sonrası) TcB ^b (mg/dl)	5.51±2.21	7.21±2.23	7.34±2.30	7.89±2.01	7.55±1.76	9.13±3.27	<0.05 Grup I-II: p=0.0055 Grup I-III: p=0.002 Grup I-IV: p<0.0001 Grup I-V: p=0.0004
“Rebound” (Fototerapi sonrası) TSB ^a (mg/dl)	8.32±2.11	9.02±2.42	9.25±2.04	8.75±2.28	8.24±1.83	9.133±3.27	>0.05

*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

^a: TSB= Total serum bilirubin (mg/dl)

^b: TcB= Transkütan bilirubin düzeyi (mg/dl)

^k: Kontrol grubu dahil toplam 6 grup karşılaştırıldığındaki p değeri <0.0001

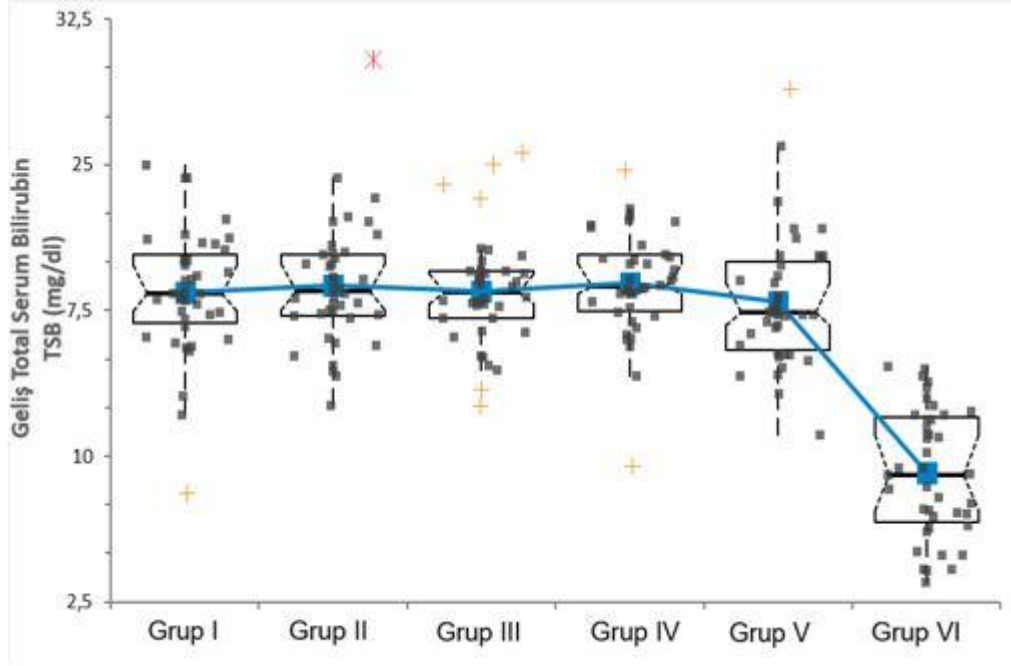
[§]: Kontrol grubu olmadan çalışma grupları kendi içinde karşılaştırdıklarındaki p değeri >0.05

Hasta gruplarında yer alan olguların (n=200) parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 17’de sunulmuştur.

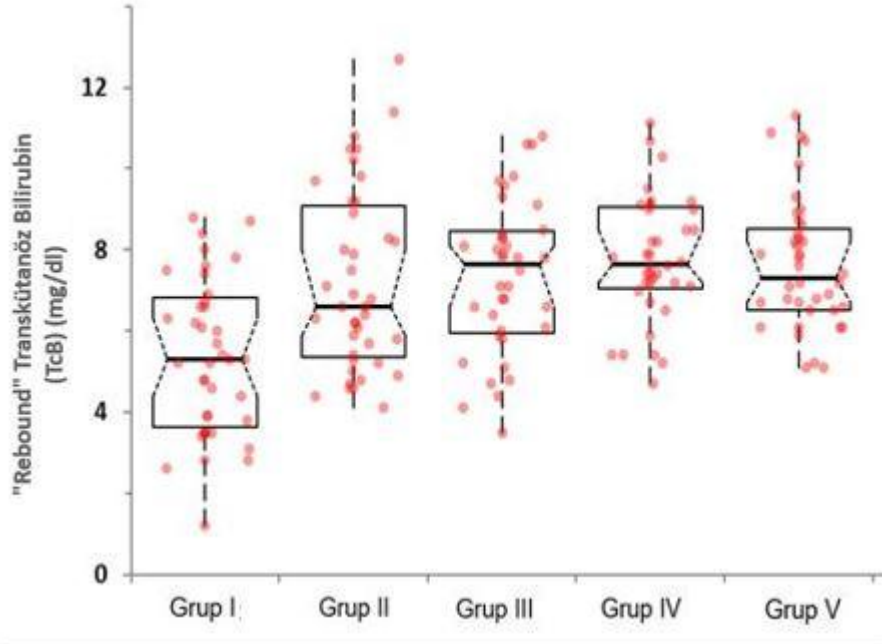
Çalışma ve kontrol grupları arasında yenidoğanların gebelik haftası, doğum ağırlığı, anne yaşı ve “rebound” (fototerapi sonrası) TSB parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Öte yandan çoklu grup karşılaştırmasında tüm gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan (geliş ağırlığı için $p=0.0368$) parametreler açısından grupların ikişerli olarak karşılaştırılmasında; geliş ağırlığının Grup II’de Grup III’e göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0.048$). Kontrol grubunun (Grup VI) geliş (fototerapi öncesi) TSB değeri çalışma gruplarına göre daha düşük olarak bulunurken ($p<0.0001$), bu parametre çalışma grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 16) (Şekil 5). Fototerapi sonrası (“rebound”) TcB değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup I’de Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptandı (Sırasıyla $p=0.0055$, $p=0.002$, $p<0.0001$, $p=0.0004$) (Tablo 16) (Şekil 6).

Tablo 17: Çalışma gruplarında yer alan tüm hastalara (n=200) ait demografik veriler ve TcB ile TSB sonuçları

Parametre	Değer
Gebelik haftası (hafta)	37.79±1.58
Doğum ağırlığı (gram)	3092.6±465.8
Geliş ağırlığı (gram)	2953±455.6
Anne yaşı (yıl)	29±5.6
Geliş (Fototerapi başlangıç) yaşı (saat)	125.13±65.92
Geliş (Fototerapi öncesi) total serum bilirubin (TSB) (mg/dl)	18.53±3.05
“Rebound” (Fototerapi sonrası) transkütanöz bilirubin (TcB) (mg/dl)	7.1±2.25
“Rebound” (Fototerapi sonrası) total serum bilirubin (TSB) (mg/dl)	8.72±2.16

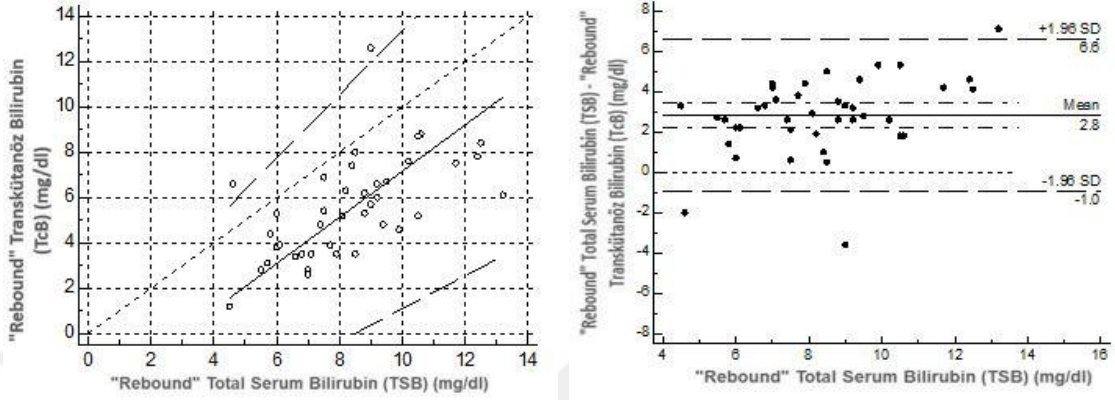


Şekil 5: Çalışma ve kontrol gruplarının geliş (Fototerapi öncesi) total serum bilirubin (TSB) değerlerinin karşılaştırılması

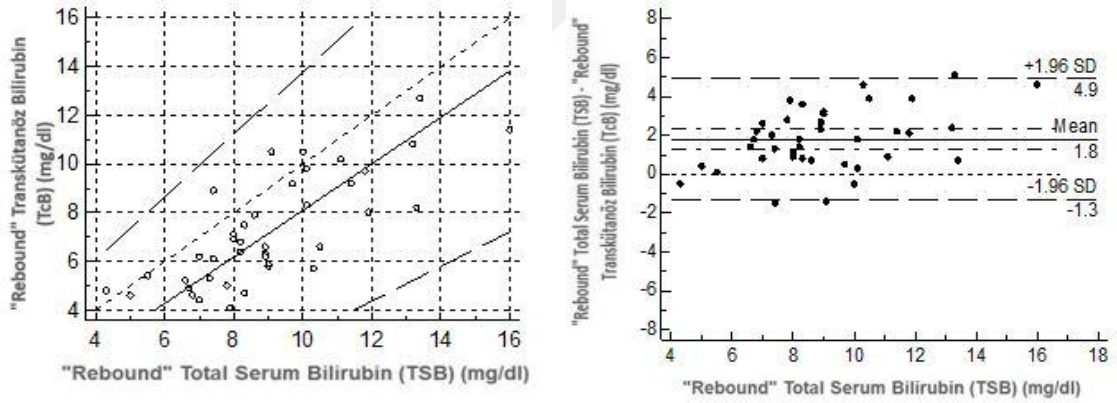


Şekil 6: Çalışma gruplarının "rebound" (Fototerapi sonrası) transkütanöz bilirubin (TcB) değerlerinin karşılaştırılması

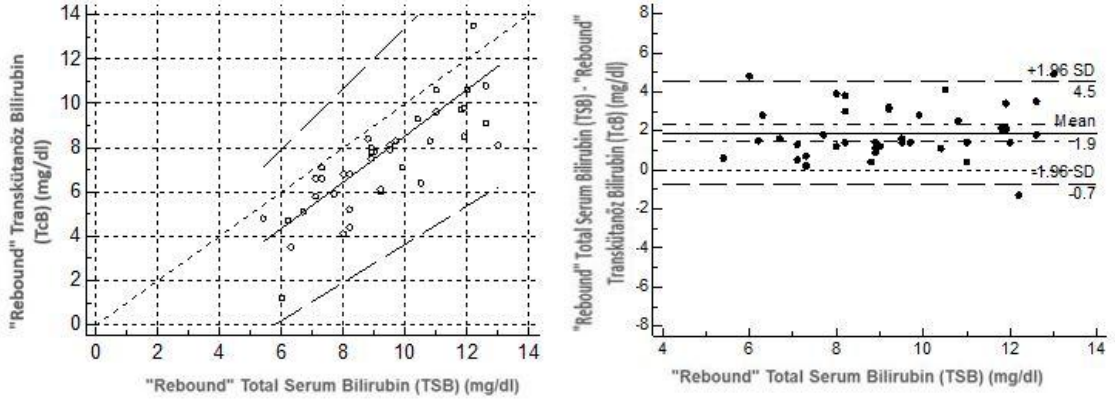
Çalışma ve kontrol gruplarında fototerapi sonrası ("rebound") TcB ve TSB değerleri arasındaki korelasyon analizleri sırasıyla Şekil 7, 8, 9, 10, 11 ve 12'de sunulmuştur.



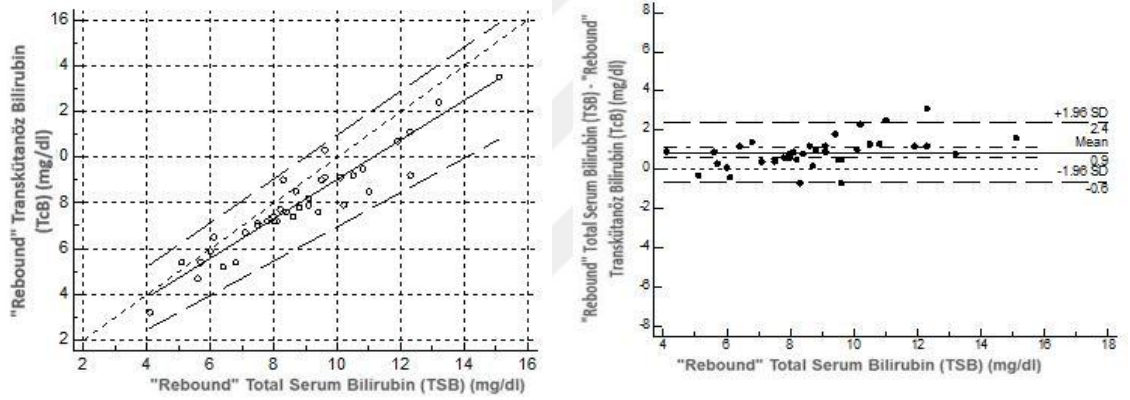
Şekil 7: Grup I'de fototerapi sonrası ("Rebound") transkütanöz ve total serum bilirubin değerleri arasındaki korelasyon analizi



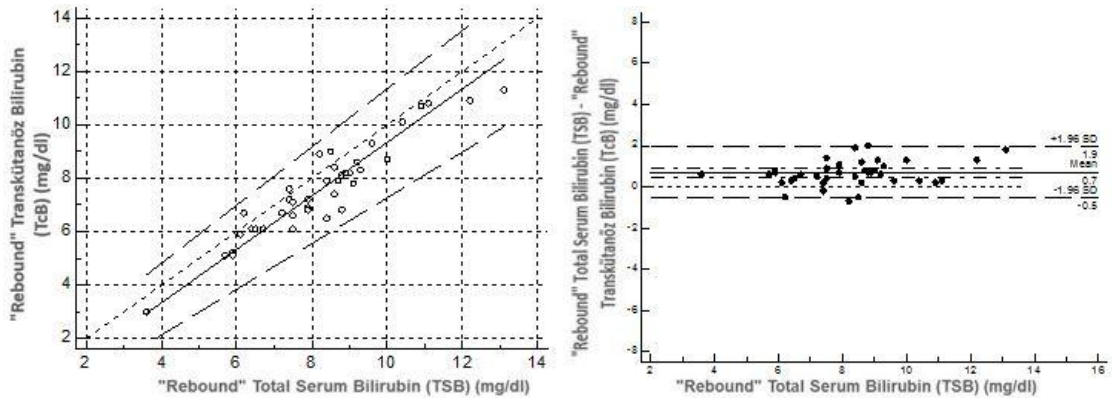
Şekil 8: Grup II'de fototerapi sonrası ("Rebound") transkütanöz ve total serum bilirubin değerleri arasındaki korelasyon analizi



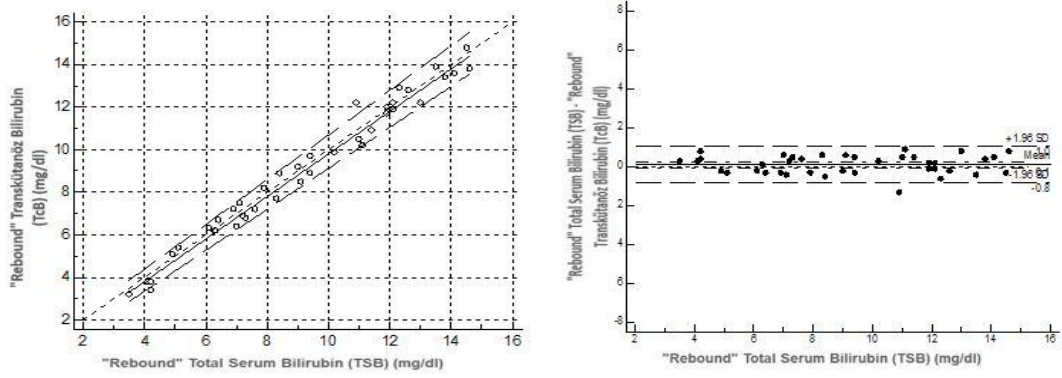
Şekil 9: Grup III'te fototerapi sonrası ("Rebound") transkütanöz ve total serum bilirubin değerleri arasındaki korelasyon analizi



Şekil 10: Grup IV'te fototerapi sonrası ("Rebound") transkütanöz ve total serum bilirubin değerleri arasındaki korelasyon analizi



Şekil 11: Grup V'te fototerapi sonrası ("Rebound") transkütanöz ve total serum bilirubin değerleri arasındaki korelasyon analizi



Şekil 12: Grup VI'da (kontrol grubu) geliş transkütanöz ve total serum bilirubin değerleri arasındaki korelasyon analizi

Kontrol grubunda TSB ile TcB arasındaki korelasyon katsayısı 0.98, çalışma gruplarının "rebound" TSB ile "rebound" TcB arasındaki korelasyon katsayıları ise Grup I, II, III, IV ve V'te sırasıyla 0.60, 0.77, 0.81, 0.94, 0.93 olarak saptandı. Çalışma gruplarındaki "rebound" TcB ve "rebound" TSB ölçümlerinin korelasyonunu çalışma genelinde 0,82 olarak saptadık. Gruplar arasındaki regresyon modellerinin karşılaştırılmasında regresyon denkleminin "slope" ve "intercept" değerlerinin %95 güven aralığının kullanıldığı istatistiksel analizde kontrol grubuna en yakın korelasyon ise grup V'te saptandı ("slope" ve "intercept" değerleri sırasıyla 0.902(0.793-1.011) ve 0.113(-0.806-1.32) (Tablo 18).

Tablo 18: Çalışma gruplarının “Rebound” TcB ile “Rebound” TSB ve kontrol grubunun geliş TcB ile geliş TSB korelasyonlarının karşılaştırılması

	r*	r²	“Slope”**	“Intercept”**	p değeri
Grup I	0.60	0.36	0.631 (0.358-0.905)	0.254 (2.091-2.599)	<000.1
Grup II	0.77	0.59	0.711 (0.518-0.904)	0.791 (-1.012-2.595)	<000.1
Grup III	0.81	0.66	0.923 (0.709-1.137)	-1.197 (-3.224-0.829)	<000.1
Grup IV	0.94	0.89	0.833 (0.737-0.929)	0.596 (-0.271-1.464)	<000.1
Grup V	0.93	0.88	0.902 (0.793-1.011)	0.113 (-0.806-1.032)	<000.1
Grup VI (kontrol)	0.98	0.97	0.983 (0.936-1.030)	0.262 (-0.191-0.715)	<000.1

*: Korelasyon katsayısı

** : “Slope” regresyon doğrusunun ne kadar ve hangi yönde meyilli olduğunu gösteren bir sayıdır. “Intercept” ise regresyon doğrusu eşitliğindeki sabittir. Bu değerler çalışmamızda TcB ile TSB arasındaki korelasyon hesaplanırken kullanıldı. TcB=“intercept”+“slope”(TSB) eşitliğinde, TSB’deki bir birim değişmeye karşı, TcB’deki değişmeyi belirleyen regresyon katsayısı “slope”, sabit ise “intercept”tir. Dolayısıyla “slope” değeri 1’e ne kadar yakınsa ve değer aralığı 1’i kapsıyorsa ve “intercept” değeri 0’a ne kadar yakınsa ve değer aralığı 0’ı kapsıyorsa TcB ile TSB korelasyonunun arttığını gösterir.

5. TARTIŞMA

Fototerapi tedavisi amacıyla yatırılan sarılıklı yenidoğanlarda tedavi bitiminden sonra bilirubin “rebound”unu belirlemek için kullanılan en klasik yöntem venöz bilirubin düzeyi ölçümüdür. Bilirubin düzeyini belirlemede son yıllarda yaygın olarak kullanılan yöntem ise TcB ölçümüdür. TcB ölçümleri koyu cilt renginden, fototerapinin cilt rengini beyazlaştırıcı etkisinden, 35 gebelik haftasından daha düşük gebelik haftası olması gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Fototerapi öncesi venöz bilirubin ölçümleri ile TcB ölçümleri arasındaki korelasyonun yüksek olduğu (39-44) fakat fototerapi bitiminde veya hemen sonrasında yapılan TcB ölçümlerinin fototerapinin ciltte oluşturduğu renk değişikliğinden dolayı venöz bilirubin ile düşük korelasyonlu sonuçlar verdiği bilinmektedir (45,46). Fototerapi bitiminden ne kadar süre sonra transkütan bilirubinometri ölçümlerinin fototerapi etkisinden kurtulabildiği ve venöz serum bilirubin düzeyleri ile korele sonuçlar verebildiği konusu henüz net olarak aydınlatılamamıştır (46-50).

Mahram ve arkadaşları 256 sarılıklı yenidoğan üzerinde yapmış oldukları çalışmada fototerapi öncesi ölçülen TcB ile TSB değerlerinin korelasyon katsayısını 0,83 olarak bildirmişlerdir (51). Benzer şekilde Míguez ve arkadaşları 66 sarılıklı yenidoğanda fototerapi öncesi ölçülen TcB ile TSB değerlerinin korelasyon katsayısını 0,81 olarak bildirmişlerdir (52). Şimşek ve arkadaşları 250 sağlıklı yenidoğanda yapmış oldukları çalışmada korelasyon katsayısını 0,88 olarak bildirmişlerdir (53). Tan ve Dong 240 sağlıklı yenidoğanda TcB ile TSB korelasyon katsayısını 0,88 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada kontrol grubuna dahil edilen ve hiç fototerapi almamış 40 sağlıklı yenidoğanda eş zamanlı bakılan TcB ile TSB korelasyon katsayısını 0,98 olarak saptadık. Bu bize fototerapi öncesi TcB ile TSB arasındaki korelasyonun yüksek olduğunu göstermektedir.

Murli ve arkadaşları 100 sarılıklı yenidoğanda TcB ve TSB korelasyonunu araştırdıkları çalışmada fototerapi öncesi ortalama TSB değerini 17 ± 1.7 mg/dl olarak bildirmişlerdir (54). Bizim çalışmamızda çalışma

gruplarının genelinde (n=200) fototerapi öncesi bakılan TSB düzeyi ortalaması 18.53 ± 3.05 olarak saptandı.

Yenidoğanlarda fototerapi tedavisinin bitiminden ne kadar süre sonra yüksek duyarlılıkla ve venöz bilirubin değerleriyle korele TcB ölçümü yapılabileceği hakkında sınırlı veri mevcuttur (46-50). Reicher ve arkadaşları 171 sarılıklı yenidoğanda transkütan bilirubinometreyle TcB ile TSB korelasyonunu saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada fototerapi bitiminden sonra 1. saat ile 5. gün arasında farklı zaman dilimlerinde yaptıkları toplam 336 ölçümde korelasyon katsayısını 0,72 ve tedavi sonrası 1 ila 8. saatler arasında yaptıkları 78 ölçümde bu korelasyon katsayısını 0,56 olarak bildirmişlerdir (5). Çalışmamızda 200 sarılıklı yenidoğanın fototerapi tedavisi bitiminden sonra belirlenen saatlerde (3, 4, 5, 6. ve 7. saatler) yaptığımız eş zamanlı toplam 200 “rebound” TcB ve “rebound” TSB ölçümlerinin korelasyonunu çalışma genelinde 0,82 olarak saptadık. Bu sonuçların farklılığı transkütan bilirubinometre cihazlarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Fonseca ve arkadaşları 39 sarılıklı yenidoğanda (33 Latin, 4 Afroamerikan, 2 beyaz ırk) fototerapi tedavisi bitiminden sonra 6. saatte bakılan ortalama TcB değerini 10.5 ± 1.7 mg/dl olarak bildirmişlerdir (45). Çalışmamızda ise Grup IV’te (6. saat grubu) (n=40) fototerapi tedavisi bitiminden sonra 6. saatte bakılan ortalama TcB değerini 7.55 ± 1.76 mg/dl olarak saptadık. Bu sonuçların farklılığı “rebound” TcB ölçümlerinde ırklar arasında farklılık olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda fototerapi bitiminden sonra yapılan “rebound” TcB ölçümleri ile eş zamanlı “rebound” TSB ölçümlerinin kaçınıcı saatte kontrol grubuna en yakın korelasyonu yakaladığını belirlemeyi amaçladık. Reicher ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fototerapi tedavisi alan 171 sarılıklı yenidoğanın tedavi bitiminden sonra belirli zaman dilimlerinde (1.-8. saat, 9.-16. saat, 17.-24. saat, 25.-48. saat, 49.-72. saat, 73.-96. saat ve 96. saat sonrası) yaptıkları TcB ve TSB ölçüm sonuçlarının korelasyon katsayılarını sırasıyla; 0,56, 0,73, 0,65, 0,71, 0,72, 0,68, 0,80 olarak bildirmişlerdir (5). Benzer şekilde Grabenhenrich ve arkadaşları 86 sarılıklı yenidoğan üzerinde

yaptıkları çalışmada fototerapi tedavisi bitiminden sonra belirli zaman dilimlerinde (8.-16. saat, 17.-24. saat ve 24. saat sonrası) baktıkları TcB değerleri ile TSB değerleri arasındaki farklılığın en fazla 1.-8. saatler arasında olduğunu bildirmişlerdir (6). Tan ve Dong fototerapi tedavisi alan 70 sarılıklı yenidoğanın fototerapi bitiminden 24 saat sonra bakılan TcB ve TSB değerlerinin korelasyon katsayısını 0,80 ve 48 saat sonraki korelasyon katsayısını 0,84 olarak bildirmişlerdir (55). Lucanova ve arkadaşları beyaz ırktan 150 sarılıklı yenidoğan üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada fototerapi tedavi süresi 9 ila 126 saat arasında değişmekle beraber tedavi bitiminden 2 saat sonra bakılan venöz bilirubin ile sternum üzerinden bakılan TcB arasındaki korelasyon katsayısını 0,45 olarak bildirmişlerdir (56). Çalışmamızda hastalar 5 farklı grupta incelenmiş olup gruplar fototerapi tedavisi sonrası belirlenen saatlere (3, 4, 5, 6. ve 7. saatler) göre oluşturulmuştur. Yenidoğanlara 24 saat fototerapi tedavisi verildikten sonra belirlenen saatlerde bakılan eş zamanlı “rebound” TcB ile “rebound” TSB ölçümlerinin korelasyon katsayılarını sırasıyla; 0,60, 0,77, 0,81, 0,94 ve 0,93 olarak saptadık. “Slope” ve “intercept” değerlerinin %95 güven aralığının kullanıldığı istatistiksel analizde ise Grup V’in (7. saat grubu) korelasyon katsayısının kontrol grubuna en yakın değeri yakaladığını saptadık (slope: 0,902, intercept: 0,113). Bu da bize transkütan bilirubinometrenin fototerapi sonrası 7. saatten itibaren venöz bilirubin değerleriyle korele sonuçlar verebileceğini göstermektedir.

Fototerapi tedavisi sonrası bakılan “rebound” TcB değerlerinin tedavi bitiminden hemen sonra veya kısa bir süre sonra bakılması halinde “rebound” TSB değerlerine göre ve sonraki saatlerde bakılan “rebound” TcB değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (5,6,45,49). Benzer şekilde biz de çalışmamızda Grup I’de (3. saat grubu) yer alan hastalarda ölçtüğümüz “rebound” TcB değerlerini Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V’te bakılan “rebound” TcB değerlerine göre anlamlı derecede düşük saptadık (Sırasıyla $p=0,0055$, $p=0,0020$, $p<0,0001$, $p=0,0004$). Ayrıca korelasyon katsayısını ($r=0,60$) en düşük olarak Grup I’de saptadık. Başlangıç ortalama bilirubin değerleri istatistiksel olarak farklı olmamasına

rağmen fototerapi sonrası “rebound” TcB değerlerinin hala fototerapi etkisi altında kalarak Grup l’de diğer gruplara göre düşük bulunması da transkütan bilirubinometrenin fototerapi sonrası 3. saatte ve öncesinde venöz bilirubin değerleriyle çok düşük korelasyonlu sonuçlar verebileceğini göstermektedir.

Radfar ve arkadaşları 36 preterm ve 134 term sarılıklı yenidoğanda fototerapi bitiminden sonra 30. dakika ile 6. saat arasında bakılan ortalama TSB değerini 9.5 ± 2.8 mg/dl olarak bildirmişlerdir (57). Grabenhenrich ve arkadaşları sarılık nedeniyle fototerapi tedavisi alan 70 yenidoğanda tedavi bitiminden sonra 1. ve 8. saatler arasında baktıkları TSB düzeylerinin ortalamasını 12.8 ± 2.5 mg/dl olarak bildirmişlerdir (6). Bizim çalışmamızda ise çalışma gruplarında yer alan 200 sarılıklı yenidoğanın tedavi sonrası belirlenen saatlerde (3, 4, 5, 6. ve 7. saatler) bakılan TSB değerlerinin ortalaması 8.72 ± 2.16 mg/dl saptandı. Bu sonuçların farklı olması “rebound” TSB düzeyi bakılma saatlerindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda literatürde bu alanda yapılmış çalışmalardan farklı şekilde hastalar fototerapi tedavisi bitiminden sonra belirli saatlerde (3., 4., 5., 6. ve 7. saatler) “rebound” bakılmak üzere gruplandırılmış ve tedavi sonrası en erken kaçınıcı saatte “rebound” TSB düzeyleriyle korele “rebound” TcB ölçümü yapılabileceğinin belirlenmesi amaçlanmış olup en doğru saatin 7. saat ve sonrası olduğu saptanmıştır. Ayrıca fototerapi tedavisi sonrası en erken 3. saatte baktığımız “rebound” TcB ölçümlerinin “rebound” TSB ölçümlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak tedavi sonrası bilirubin “rebound” unu belirlemek için TcB ölçümü fototerapi sonrası 7. saatten itibaren yapıldığında venöz bilirubin değerleriyle en yakın korelasyonu vermektedir. Bu alanda yapılmış çalışmalar ve literatürdeki veriler sınırlı olup daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Fototerapi alıp tedavisi sonlandırılan sarılıklı yenidoğanlarda fototerapi bitiminde bakılan bilirubin düzeyi ölçümü olarak, fototerapi sonrası farklı (3, 4, 5, 6 ve 7.) saatlerde venöz bilirubin düzeyi ve eş zamanlı TcB düzeyi ölçümleri yapılarak, transkütan bilirubinometrenin fototerapi sonrası en erken kaçınca saatte venöz bilirubin düzeyi ölçümlerine en yakın (korele) ölçüm yapacağının belirlenmesini amaçlayan çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

1- Bu çalışmada fototerapi alıp tedavisi sonlandırılan sarılıklı yenidoğanlarda tedavi bitiminden sonra bilirubin “rebound”unu belirlemek amacıyla bakılan “rebound” TcB ve eş zamanlı venöz bilirubin değerlerinin korelasyonu en yüksek Grup V’te (7. saat) ($r=0.93$, “slope”= 0.902 , “intercept”= 0.113) saptandığı göz önüne alındığında fototerapi tedavisi sonrası bilirubin “rebound”unu transkütan bilirubinometreyle belirlemek için en ideal zamanın tedavi sonrası 7. saat ve sonrası olduğu görülmektedir.

2- Bu çalışmada fototerapi öncesi TSB düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermezken fototerapi sonrası “rebound” TcB düzeylerinin sadece 3. saat grubunda (Grup I) diğer gruplara göre daha düşük olarak bulunması ve fototerapi tedavisi sonrası bakılan “rebound” TcB ile eş zamanlı venöz bilirubin düzeyleri arasındaki en düşük korelasyonun Grup I’de (3. saat) ($r=0.60$, “slope”= 0.631 , “intercept”= 0.254) saptanması sarılık nedeniyle fototerapi tedavisi alan yenidoğanlarda tedavi bitiminden sonra 3. saatte ve öncesinde yapılan TcB ölçümlerinin yanlış negatif sonuçlar verebileceğini ve bilirubin düzeylerini olduğundan daha düşük ölçmeye meyilli olduğunu göstermektedir.

ÖZET

Fototerapi Alan Yenidoğanlarda “Rebound” Total Serum Bilirubin Değerleri ile Transkütanöz Bilirubin Değerleri Arasındaki Korelasyonun Araştırılması

Amaç: Fototerapi alıp tedavisi sonlandırılan hastalarda fototerapi bitiminde bakılan bilirubin düzeyi ölçümü olarak, fototerapi sonrası farklı (3, 4, 5, 6. ve 7.) saatlerde venöz bilirubin düzeyi ve eş zamanlı TcB düzeyi ölçümleri yapılarak, transkütan bilirubinometrenin fototerapi sonrası en erken kaçınıcı saatte venöz bilirubin düzeyi ölçümlerine en yakın (korele) ölçüm yapacağını belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Yenidoğan sarılığı tanısı konmuş ve tedavi (fototerapi) endikasyonu ile hastaneye yatışına karar verilen hiperbilirubinemili yenidoğanlarda tedavi bitiminden belirli saatler sonrasında (3, 4, 5, 6. ve 7. saatler) eş zamanlı venöz bilirubin ve TcB ölçümleri yapıldı. Bu saatlerde yapılan ölçümlere göre ölçüm grupları çift kör randomizasyon zarf tekniği kullanılarak sırasıyla Grup I, II, III, IV ve V olarak belirlendi. Patolojik sarılığı ve fototerapi ihtiyacı olmayan yenidoğanlar kontrol grubuna dahil edildi. Kontrol grubu Grup VI olarak belirlendi. Tüm gruplarda TcB-TSB korelasyonu araştırıldı ve gruplar demografik özellikler ve TcB/TSB sonuçları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Geliş ağırlığının Grup II’de Grup III’e göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0.048$). Kontrol grubunun (Grup VI) geliş (fototerapi öncesi) TSB değeri çalışma gruplarına göre daha düşük olarak bulunurken ($p<0.0001$), bu parametre çalışma grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi. Fototerapi sonrası (“rebound”) TcB değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup I’de Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptandı (Sırasıyla $p=0.0055$, $p=0.002$, $p<0.0001$, $p=0.0004$). Kontrol grubunda TSB ile TcB arasındaki korelasyon katsayısı 0.98, çalışma gruplarının “rebound” TSB ile “rebound” TcB arasındaki korelasyon katsayıları ise Grup I, II, III, IV ve V’te sırasıyla 0.60, 0.77, 0.81, 0.94 ve 0.93 olarak saptandı. Çalışma

gruplarındaki “rebound” TcB ve “rebound” TSB ölçümlerinin korelasyonunu çalışma genelinde 0,82 olarak saptadık. Gruplar arasındaki regresyon modellerinin karşılaştırılmasında regresyon denkleminin “slope” ve “intercept” değerlerinin %95 güven aralığının kullanıldığı istatistiksel analizde kontrol grubuna en yakın korelasyon ise grup V’te saptandı.

Sonuç: Fototerapi alıp tedavisi sonlandırılan sarılıklı yenidoğanlarda tedavi bitiminden sonra bilirubin “rebound”unu transkütan bilirubinometreyle belirlemek için en ideal zamanın tedavi sonrası 7. saat ve sonrası olduğu görülmektedir. Sarılık nedeniyle fototerapi tedavisi alan yenidoğanlarda tedavi bitiminden sonra 3. saatte ve öncesinde yapılan TcB ölçümlerinin yanlış negatif sonuçlar verebileceği ve bilirubin düzeylerin olduğundan daha düşük ölçülmeye meyilli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan sarılığı, transkütan bilirubinometre, fototerapi, “rebound” bilirubin

ABSTRACT

Investigation of Correlation between Rebound Total Serum Bilirubin Values and Transcutaneous Bilirubin Values in Newborns After Phototherapy

Objective: By measuring the venous blood bilirubin levels and concurrent TcB levels at 3rd, 4th, 5th, 6th, and 7th hour, at the end of treatment in patients whose phototherapy treatment were completed, we aimed to determine when will the transcutaneous bilirubinometry would measure the closest venous bilirubin level at the earliest hours after phototherapy.

Materials and Methods: Newborns who were diagnosed by neonatal jaundice and hospitalized to take phototherapy was included in the study, whose venous blood bilirubin levels and concurrent TcB levels obtained at 3rd, 4th, 5th, 6th, and 7th hour, at the end of the phototherapy treatment. According to the measurements made at these hours, the measurement groups were identified as Group I, II, III, IV and V respectively using double-blind randomization envelope technique. Newborns who did not need phototherapy and does not have pathological jaundice, were included in the control group. The control group was identified as Group VI. TcB-TSB correlation was investigated in all groups; thus demographic characteristics and laboratory data were compared.

Results: It was found that the weight of arrival was significantly lower in Group II compared to Group III ($p=0.048$). Although the control group (Group VI) was found to be lower ($p<0.0001$) than the TSB value study group (before phototherapy), this parameter did not show any significant difference between the study groups. TcB values after phototherapy (rebound) were statistically significantly lower in Group I than Group II, Group III, Group IV and Group V ($p=0.005$, $p=0.002$, $p<0.0001$, $P=0.0004$). In the control group, the correlation coefficient between TSB and TCB was 0.98, and the correlation coefficients between rebound TSB and rebound TCB were 0.60, 0.77, 0.81, 0.94, 0.93 in Groups I, II, III, IV and V, respectively. The

correlation of the rebound TcB and rebound TSB measurements in the study groups was 0.82 for the study overall. In the comparison of the regression models between the groups, the closest correlation to the control group was found in the group V in the statistical analysis where 95% confidence interval of the slope and intercept values of the regression equation was used.

Conclusion: It should be kept in mind that the best time to determine bilirubin rebound by transcutaneous bilirubinometry after the end of therapy in jaundice newborns receiving phototherapy is 7th hour after treatment. It should be taken into consideration that TcB measurements performed at 3rd hour and before 3rd hour may give false negative results.

Keywords: Hyperbilirubinemia, urinary tract infection, newborn

7. KAYNAKLAR

- 1- Kumar A, Srivastava S. Prevalence of hyperbilirubinemia and causative factors among neonates: a clinical study. J Adv Med Dent Sci Res 2016; [Vol. 4|Issue 6].
- 2- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316.
- 3- National Neonatal Perinatal Database Network. New Delhi: National Neonatology Forum India: 2004.
- 4- Bansal A, Jain S, Parmar VR, Chawla D. Bilirubin rebound after intensive phototherapy. Indian Pediatr 2010; 47: 607-609.
- 5- Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Rozin I, Shinwell ES. Correlation of transcutaneous bilirubinometry (TcB) and total serum bilirubin (TsB) levels after phototherapy. J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 30: 1-3.
- 6- Grabenhenrich J, Grabenhenrich L, Bühner C, Berns M. Transcutaneous bilirubin after phototherapy in term and preterm infants. Pediatrics 2014; 134: e1324.
- 7- Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant (10th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 1617-1673.
- 8- Smitherman H, D'Arco AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. Semin Fetal Neonatal Med 2006; 11: 214-224.
- 9- Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. Pediatr Clin North Am 2004; 51: 843-861.

- 10- Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24: 650-662.
- 11- Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of predischARGE hour-specific bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14.
- 12- Alpay F, Sarıcı SÜ, Tosuncuk HD, et al. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000; 106: e16.
- 13- Sarıcı SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113: 775-780.
- 14- Sarıcı SÜ, Yurdakök M, Serdar MA, et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics* 2002; 109: e53.
- 15- Sarıcı SÜ. Incidence and etiology of neonatal hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2010; 56: 128-129.
- 16- Sarıcı SÜ. Yenidoğan sarılıkları. İçinde: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (ed). *Temel Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 491-497.
- 17- Wong RJ, Bhutani VK. Pathogenesis and etiology of unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn. In: UpToDate, Abrams SA, Rand EB (eds), UpToDate, Waltham, MA, March 04, 2014 (Son erişim tarihi: 17 Haziran 2015)
- 18- Volpe JJ (ed). Bilirubin and brain injury. *Neurology of the Newborn* (5th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 619-651.

- 19- Stanley Ip, Chung M, Kulig J, et al, and the Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114: 130-153.
- 20- Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999; 104: 1198-1203.
- 21- Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol* 2009; 29 Suppl 1: S25-45.
- 22- Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002; 93: 488-494.
- 23- Sarıcı SÜ, Candemir G, Alpay F. How reliable is clinical assessment in neonatal jaundice? *Acta Paediatr* 2004; 93: 857-858.
- 24- Carceller-Blanchard A, Cousineau J, Delvin EE. Point of care testing: transcutaneous bilirubinometry in neonates. *Clin Biochem* 2009; 42: 143-149.
- 25- Sarıcı SÜ, Köklü E, Babacan O. Comparison of two transcutaneous bilirubinometers in term and near-term neonates. *Neonatal Netw* 2014; 33: 138-142.
- 26- Rodríguez-Capote K, Kim K, Paes B, Turner D, Grey V. Clinical implication of the difference between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin for the classification of newborns at risk of hyperbilirubinemia. *Clin Biochem* 2009; 42: 176-179.
- 27- Grohmann K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 2006; 117: 1174-1183.

- 28- Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009; 124: 1193-1198.
- 29- Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002; 109: 846-851.
- 30- Sarıcı SÜ, Alpay F, Dünderöz MR, Özcan O, Gökçay E. Fiberoptic phototherapy versus conventional daylight phototherapy for hyperbilirubinemia of term newborns. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 280-285.
- 31- Sarıcı SÜ, Alpay F, Ünay B, Özcan O, Gökçay E. Comparison of the efficacy of conventional special blue light phototherapy and fiberoptic phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1249-1253.
- 32- Sarıcı SÜ, Alpay F, Ünay B, Özcan O, Gökçay E. Double versus single phototherapy in term newborns with significant hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2000; 46: 36-39.
- 33- Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants with bilirubin levels of 30 mg/dL or more in a large managed care organization. *Pediatrics* 2003; 111: 1303-1311.
- 34- Alpay F, Sarıcı SÜ, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gökçay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr* 1999; 88: 216-219.
- 35- Ives NK. Neonatal jaundice. In: Rennie JM (ed). *Roberton's Textbook of Neonatology*. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 661-678.
- 36- Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994; 93: 488-494.
- 37- Cashore WJ. Bilirubin and jaundice in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 171-179.

- 38- Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, et al. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012; 32: 660-664.
- 39- Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, et al. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics* 2001; 107: 1264-1271.
- 40- 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* 2000; 106: e17.
- 41- Teran CG, Mohamed T, Casey J: Transcutaneous bilirubinometry. comparison of two multiwavelength devices in healthy term newborns. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1485-1487.
- 42- Fouzas S, Karatza AA, Skylogianni E, Mantagou L, Varvarigou A. Transcutaneous bilirubin levels in late preterm neonates. *J Pediatr* 2010; 157: 762–766.
- 43- Maisels MJ, Ostrea EM Jr, Touch S, Clune SE, Cepeda E, Kring E, et al. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics* 2004; 113: 1628–1635.
- 44- Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: a systematic review. *Pediatrics* 2013; 132: 871–881.
- 45- Fonseca R, Kyralessa R, Malloy M, Richardson J, Jain SK. Covered skin transcutaneous bilirubin estimation is comparable with serum bilirubin during and after phototherapy. *J Perinatol* 2012; 32: 129–131.
- 46- Zecca E, Barone G, De Luca D, Marra R, Tiberi E, Romagnoli C. Skin bilirubin measurement during phototherapy in preterm and term newborn infants. *Earl Hum Dev* 2009; 85: 537–540.

- 47- Jangaard KA, Curtis H, Goldbloom RB. Estimation of bilirubin using BiliChek, a transcutaneous bilirubin measurement device: effects of gestational age and use of phototherapy. *Paediatr Child Health* 2006; 11: 79–83.
- 48- Mercanti I, Michel F, Thomachot L, Loundou DA, Nicaise C, Vialet R et al. Transcutaneous bilirubin measurement in preterm infants. *Arch Paediatr* 2007; 14: 875–880.
- 49- Mahajan G, Kaushal RK, Sankhyan N, Sharma RL, Nakra M. Transcutaneous bilirubinometer in assessment of neonatal jaundice in Northern India. *Indian Pediatr* 2005; 42: 41–45.
- 50- Ozkan H, Oren H, Duman N, Duman M. Dermal bilirubin kinetics during phototherapy in term neonates. *Acta Paediatr* 2003; 92: 577–581.
- 51- Mahram M, Oveisi S, Jaber N. Trans-cutaneous bilirubinometry versus serum bilirubin in neonatal jaundice. *Acta Med Iran* 2015; 53: 764-769.
- 52- Míguez C, Salto FM, Marañón R. Measurement of transcutaneous bilirubin with Bilicheck as a jaundice screening method in neonates in pediatric emergency departments. *Open Journal of Pediatrics* 2015; 5: 240-247.
- 53- Şimşek FM, Narter F, Ergüven M. Comparison of transcutaneous and total serum bilirubin measurement in Turkish newborns. *Turk J Pediatr*. 2014; 56: 612-617.
- 54- Murli L, Thukral A, Sankar MJ, Vishnubhatla S, Deorari AK, Paul VK, Sakariah A, Dolma, Agarwal R. Reliability of transcutaneous bilirubinometry from shielded skin in neonates receiving phototherapy: a prospective cohort study. *J Perinatol* 2017; 37: 182–187.
- 55- Tan KL, Dong F. Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy. *Acta Paediatr* 2003; 92: 327-331.
- 56- Lucanova LC, Matasova K, Zibolen M, Krcho P. Accuracy of transcutaneous bilirubin measurement in newborns after phototherapy. *J Perinatol* 2016; 36: 858-861.

- 57- Radfar M, Hashemieh M, Shirvani F, Madani R. Transcutaneous bilirubinometry in preterm and term newborn infants before and during phototherapy. Arch Iran Med. 2016; 19: 323-328.



ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Yenidoğan sarılıklarında ciltten ve kandan sarılık ölçümü ile ilgili bir çalışma yapmaktayız. Araştırmanın ismi " Fototerapi Alan Yenidoğanlarda Rebound Total Serum Bilirubin Değerleri ile Transkütanöz Bilirubin Değerleri Arasındaki Korelasyonun Araştırılması" dır.

Sizin çocuğunuzun da sarılık tanısı alması nedeniyle sizi bu çalışmaya davet ediyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni: Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan problemlerden bir tanesi olup term bebeklerin yaklaşık %60'ında, erken doğan bebeklerin ise %80'inde görülebilen sarılık çoğunlukla iyi seyreden ancak bazen ciddi hasarlara neden olan bir klinik durumdur. Yüksek kan sarılık düzeyleri kernikterus olarak bilinen beyin hasarına neden olabilir. Yenidoğan sarılığının değerlendirilmesi ve takibinde kullanılan esas yöntem kan sarılık düzeyinin ölçülmesidir. Son yıllarda dünya genelinde yenidoğan bebeklerin hastaneden erken taburcu olma eğilimi artmıştır. Bu da bebeklerin sarılık açısından kolay ve girişimsel olmayan bir yöntem olan ciltten sarılık ölçümü ile izlenmesini gündeme getirmiştir. Bu çalışmada sarılık nedeniyle fototerapi tedavisi alan hastaların fototerapi sonrası ciltten ve kandan sarılık düzeylerinin eş zamanlı ölçülmesi amaçlanmıştır.

Toplamda ikiyüz kırk çocuk çalışmaya dahil edilecektir. Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya çocuğunuzun katılmasını kabul ederseniz çocuğunuz Dr.Agâh Akın tarafından muayene edilecek, ciltten sarılık ölçümü ve eş zamanlı kandan bilirubin ölçümü yapılacak ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Çalışma hakkındaki sorularınızı (cep telefonu numarasından) Dr. Agâh Akın'a sorabilirsiniz.

Ciltten sarılık ölçümü sırasında oluşabilecek riskler :

1-) Herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.

2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek ve çalışmadan ayrılma hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Dr. Ağâh Akın tarafından Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında çocuğumla ilgili tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum “katılımcı” olarak davet edili.

Eğer bu araştırmaya çocuğum katılırsa hekim ile aramızda kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgileri ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından çocuğum araştırma dışı tutulabilir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, çocuğuma her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğum “katılımcı” olarak yer alması kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, Soyadı :

Adres :

Tel :

İmza :

Görüşme tanığı

Adı, Soyadı :

Adres :

Tel :

İmza :

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı :

Adres :

Tel :

İmza :

Tarih :