



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

**UMBİLİKAL KORDON KLEMPLENME ZAMANI VE KORDON
HEMOGLOBİN DÜZEYİ İLE CİDDİ NEONATAL
HİPERBİLİRUBİNEMİ RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yüksel YAŞARTEKİN

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Ümit SARICI

ANKARA
2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, her adımında yanımda olan, hekimlik adına her bilgiyi en ince ayrıntısına kadar büyük bir fedakarlıkla ve sabırla öğreten, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, sadece hekimlik değil insanlık olarak da örnek almaktan gurur duyduğum, tezimin her aşamasında yardım ve destekleriyle yanımda olan değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. S. Ümit Sarıcı'ya en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Mesleki anlamda bilgi ve deneyimimi arttırmamda katkıları olan ve her konuda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Cüneyt Ensari'ye, Prof. Dr. Gülsan Yavuz'a, Prof. Dr. Ayça Törel Ergür'e, tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan sayın Prof. Dr. Muhittin A. Serdar'a, asistanlık hayatımda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, güleryüzüyle yanımda olduğunu her zaman hissettiğim, bilgi ve deneyimlerini büyük bir sabırla aktaran değerli ablam Yrd. Doç. Dr. Demet Altun'a, birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum hemşirelerimize ve asistanlık dönemimde hep yanımda olan sevgili Dr. Melis Akpınar başta olmak üzere değerli asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tüm hayatım boyunca bugünlere gelmemi sağlayan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, fedakarlıklarıyla ve sevgileriyle yanımda olduklarını hep hissettiğim, asistanlık hayatımı tamamlamamdaki destekleri tariflenemeyecek kadar büyük olan çok değerli aileme ve hayatımı güzelleştiren, bilgisi ve zekasıyla bana yol gösteren, sabırla, fedakarlıklarıyla, sonsuz destekleriyle uzmanlık eğitimimi güzel anılarla tamamlamamda en büyük katkısı olan sevgili eşim Mehmet Yaşartekin'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğan Sarılığı: Tanım, Epidemiyoloji ve Etiyoloji	3
2.1.1 İzoinmünizasyon	7
2.1.2 Eritrosit Enzim Defektleri	9
2.1.3 Geçici Familyal Neonatal Hiperbilirubinemi (Lucey-Driscoll sendromu)	9
2.1.4 Anne Sütü ile İlgili Sarılıklar	10
2.1.4.1. Anne Sütüyle Yetersiz Beslenmeye Bağlı Sarılık (Erken tip):	10
2.1.4.2 Anne Sütü Sarılığı (Geç tip):	10
2.1.5 Karaciğerin Bilirubini Alma, Konjügasyon ve Transport İşlevlerinde Bozukluklar	11
2.1.5.1 Crigler-Najjar Sendromu Tip I:	11
2.1.5.2 Crigler-Najjar Sendromu Tip II (Arias Hastalığı):	11
2.2. Bilirubin Toksisitesi	12
2.2.1 Kernikterus/Akut Bilirubin Ensefalopatisi	12
2.2.2 Kronik Bilirubin Ensefalopatisi	14
2.2.3 Bilirubin ensefalopatisi gelişecek bebeklerin tespiti	15
2.3. Ciddi Hiperbilirubinemiye Erken Tespit, Tarama, Korunma	16
2.4. Sarılıklı Yenidoğanda Tanı Yaklaşımı	20
2.5. Sarılıklı Yenidoğanda Tedavi	21
2.5.1 Beslenme	22
2.5.2 Fototerapi	22
2.5.3 Farmakolojik Tedavi	25
2.5.4 Kan Değişimi	25
2.6 Bilirubin Metabolizması ve Hemoglobin ile İlişkisi	30
2.7. Hiperbilirubinemi Riskinin Belirlenmesinde Kullanılabilecek Yöntemler	32
2.7.1 Kordon Kanında Bilirubin Ölçümü	32
2.7.2 Kordon Kanında Hemoglobin Ölçümü	33
2.7.3 Ekspiryum Havasında Karbonmonoksit Ölçümü (ETCOc)	33
2.7.4 Total Serum Bilirubin Ölçümlerine Dayalı Sistemler	34
2.7.5 Transkütan Bilirubin Ölçümlerine Dayalı Sistemler	35
2.8 Fetal Hemoglobin ve Yenidoğanda Eritropoez	37
2.8.1 Fetal Hemoglobinin Özellikleri	37

2.8.2 Yenidoğanda Eritropoez	37
2.9.2 Umbilikal Kordonun Uzunluğu	40
2.9.3 Umbilikal Kordonun Klemplenme Tekniği	40
2.9.4. Erken ve Geç Kordon Klemplenmesi.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	57
ÖZET	59
ABSTRACT	61
7. KAYNAKLAR	63
ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

APA: American Academy of Pediatrics

CO: Karbon monoksit

Fe: Demir

G-6PD: Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz

Hb: Hemoglobin

ILCOR-CoSTR: International Liaison Committee On Resuscitation–
Consensus on Science with Treatment Recommendations

IVIG: İntravenöz immünglobulin

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaz

NICHD: National Institute of Child Health and Human Development

O₂: Oksijen

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TcB: Transkütanöz bilirubin

TSB: Total serum bilirubin

UDPGT: Uridin difosfoglukuronil transferaz

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri	5
Tablo 2: Akut bilirubin ensefalopatisinin majör klinik özellikleri	13
Tablo 3: Bilirubin tetiklediği klinik nörolojik disfonksiyon skoru.....	15
Tablo 4: Sarılık ve buna bağlı komplikasyonların gelişimini önleyici öneriler	17
Tablo 5: 35 hafta ve üzeri gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişimi açısından önemli risk faktörleri	18
Tablo 6: Ciddi sarılığı olan yenidoğanda yapılması gereken laboratuvar testleri	21
Tablo 7: Ciddi sarılığı olan yenidoğanlarda tedavi yaklaşımı	22
Tablo 8: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen fototerapi sınırları	24
Tablo 9: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen kan değişimi sınırları	26
Tablo 10: Kan değişimi ihtiyacına karar vermede kullanılacak molar bilirubin/albumin oranları	27
Tablo 11: Kan değişimi için kullanılacak kan grupları	28
Tablo 12: Preterm yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi uygulanacak TSB sınırları.....	29
Tablo 13: Düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi uygulanacak TSB düzeyleri.....	29
Tablo 14: Düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi uygulanacak TSB düzeyleri.....	29
Tablo 15: Prematüre bebeklerde fototerapi ve kan değişimi uygulanacak TSB düzeyleri	29
Tablo 16: Term yenidoğanda yaşa göre normal ortalama kırmızı kan hücre değerleri .	38
Tablo 17: Yenidoğanda ve yetişkinlerde eritrosit morfolojisi ve eritrositlerin yaşam süresi	38
Tablo 18: Çalışma gruplarına ait demografik verilerin ve kordon klemplenme zamanı ile TcB/TSB sonuçlarının karşılaştırılması	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Yenidoğan sarılığına yaklaşım	6
Şekil 2: Gebelik haftası, taburculuk öncesi bilirubin düzeyi ve varsa diğer risk faktörlerinin kombinasyonu ile taburculuk sonrası takip ve kontrol için oluşturulan algoritma	20
Şekil 3: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen fototerapi sınırları	24
Şekil 4: Yenidoğan bebeklerde gebelik haftası, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre belirlenen kan değişimi sınırları	26
Şekil 5: Bilirubin metabolizması	31
Şekil 6: JM-103 Bilirubin ölçüm mekanizması.....	36
Şekil 7: BiliCheck (RESPIRONICS INC. SN:00256) ölçüm mekanizması	37
Şekil 8: 5 Haftalık embriyoda primitif göbek kordonundan geçen yapılar (80)	39
Şekil 9: Gruplar arasında kordon kanı hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması	47
Şekil 10: Grup I ve II arasında 6., 48., 96. ve 168. saat transkütanöz bilirubin değerlerinin karşılaştırılması.....	48
Şekil 11: Gruplar arasında 4. gün venöz hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması. 48	
Şekil 12: Gruplar arasında 4. gün venöz total serum bilirubin değerlerinin karşılaştırılması	49
Şekil 13: Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı ile kordon kanı hemoglobin düzeyleri arasındaki korelasyon analizi	50
Şekil 14: Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı ile 4. gün venöz hemoglobin düzeyleri arasındaki korelasyon analizi	50
Şekil 15: Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı ile 96. saat transkütanöz bilirubin düzeyleri arasındaki korelasyon analizi	51
Şekil 16: Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı ile 168. saat transkütanöz bilirubin düzeyleri arasındaki korelasyon analizi	51
Şekil 17: Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı ile 4. gün total serum bilirubin düzeyleri arasındaki korelasyon analizi	52

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan sarılığı, yenidoğan döneminde özellikle yaşamın ilk haftasında en sık karşılaşılan sorunlardan birisidir (1). Term yenidoğanlarda bilirubin üretimi erişkinlere oranla 2-3 kat daha fazladır ve herhangi bir nedenle oluşan hemoliz, ekstrasvasküler kanın yıkımı, prematürite nedeniyle azalmış eritrosit ömrü ve etnik köken gibi ilişkisi bilinen veya bilinmeyen birçok faktörle şiddetlenebilmektedir. Bu şekilde artan bilirubin üretimi yenidoğan hiperbilirubinemisine katkıda bulunan önemli bir nedendir (2).

Son yıllarda dünya genelinde yenidoğan bebekleri hastaneden erken taburcu etme eğilimi artmıştır. Hastaneden erken taburcu olan bebeklerin, hiperbilirubinemi açısından risk altında olup olmadıklarını öngörmeye yönelik olarak çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan birisi transkütanöz bilirubinometre (TcB) ile bilirubin düzeyinin ölçümüdür. TcB, sarılığın şiddetini ölçmede kolay, güvenli ve noninvaziv bir yöntemdir. TcB, total serum bilirubin (TSB) değerinin tahmin edilmesini sağlar ve invaziv kan tetkiklerinin sayısını azaltır.

Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişme riski açısından yapılan güncel çalışma konularından bir diğeri ise umbilikal kordonun klemplenme zamanı ile ilgilidir. "International Liaison Committee On Resuscitation–Consensus on Science with Treatment Recommendations" (ILCOR-CoSTR) 2015 kılavuzuna göre resüsitasyon gerekmeyen yenidoğanlarda umbilikal kordon klemplenme süresinin en az 1 dakika geciktirilmesi önerilmektedir (3). Klemplemedeki bu gecikme yaşamın erken dönemlerinde vücut demir durumunu iyileştirmekte fakat fototerapi gerektiren hiperbilirubinemi riskini arttırabilmektedir. Geç klempleme doğum esnasında plasentadan bebeğe kan transferi için zaman tanımaktadır. Bu plasental transfüzyon yenidoğana ek olarak %30 daha fazla kan volümü ve %60'a kadar daha fazla eritrosit sağlamaktadır (4-6). Yüksek umbilikal kordon hemoglobininin (Hb) fototerapi gerektiren neonatal hiperbilirubinemi insidansını artırdığı düşünülmektedir. Kordon Hb düzeyindeki her 1 g/dl artışa karşılık fototerapi gereksiniminin 1.7 kat arttığı bildirilmektedir (7). Bu çalışmada, yüksek kordon Hb düzeyi ile korelasyon gösteren fototerapi gerektiren yenidoğan sarılığı insidansının artışı görülmüş ve yenidoğanın Hb düzeyini arttıran bir prosedür olan kordonun geç klemplenmesi ile fototerapi ihtiyacının arttığı gösterilmiştir (7).

Yenidoğan hiperbilirubinemisi iyi seyirli olsa da ciddi sonuçlara da yol

açabilmektedir. “American Academy of Pediatrics“ (APA) indirekt hiperbilirubinemiye bağlı yatışları ve kernikterus riskini azaltmak için her sağlık kuruluşunun taburculuk öncesi risk faktörlerini belirlemesini, bilirubin artış hızını saptamasını ve izlemde belirli bir protokol oluşturmasını önermektedir. Günümüzde yenidoğanların hastaneden erken taburcu edilmeleri yenidoğan hiperbilirubinemisinin ayaktan takip edilmesi gerekliliğini doğurmuştur. Tüm bunlarda amaç ciddi hiperbilirubinemi, bilirubin ensefalopatisini ve kernikterus riskini ortadan kaldırmaktır. Hastaneden erken taburcu olan bebeklerin, hiperbilirubinemi açısından risk altında olup olmadıklarını öngörmeye yönelik olarak literatürde kordon kanı parametreleri (Hb düzeyi) ile ilgili yapılmış tek bir çalışma bulunmakla beraber, günümüzde daha güncel bir konu olan umbilikal kordonun klemplenme zamanı ile sonradan gelişecek hiperbilirubinemi öngörmedeki ilişkiyi araştıran ve özellikle de bu ilişkinin transkütan bilirubin ölçümleri kullanılarak araştırıldığı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Bu çalışmada kordon klemplenme zamanı ile postnatal çeşitli saatlerde ölçülen TcB düzeyleri, 4. günde ölçülen Hb ve TSB düzeyleri ve fototerapi gerektirecek düzeyde patolojik hiperbilirubinemi gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Sarılığı: Tanım, Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Yenidoğanda TSB 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 Hb tipi, yaşa özgü aşırı Hb 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 Hb'den 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 (8).

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 (8).

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 (9,10). 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 (10). 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 (11,12).

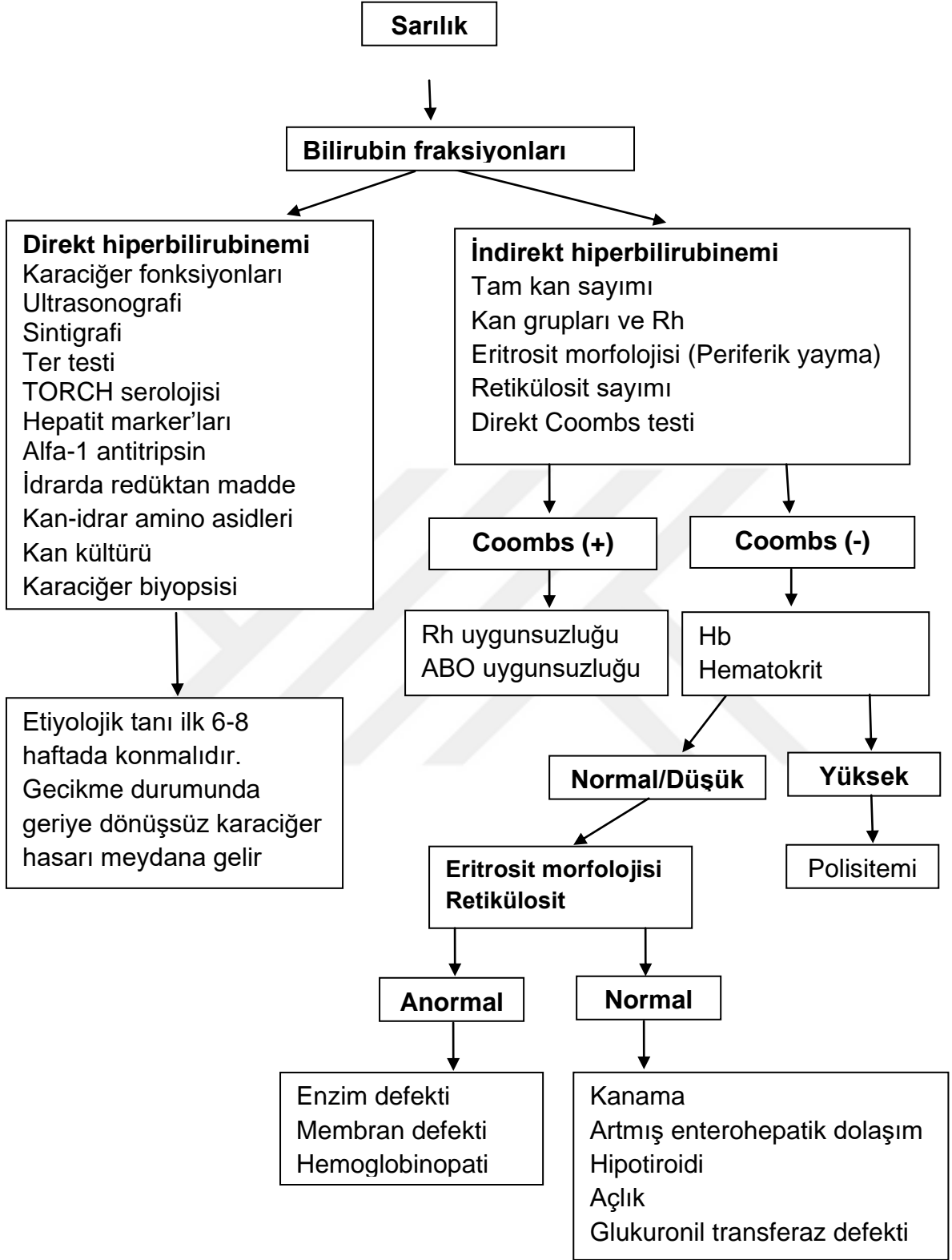
Hiperbilirubinemi tanımında daha önceden kullanılan postnatal yaşa (güne) göre belirlenen serum bilirubin düzeyi sınırları artık kullanılmamaktadır ve günümüzde TSB düzeyinin belirli bir popülasyonda yaşa (saate) göre oluşturulan

nomogram değerlerinde 95 persentilin üzerinde olması halinde ciddi (patolojik; “significant”) hiperbilirubinemi tanısı konulur (9,13). Ciddi hiperbilirubinemi yaşamın ilk haftası içinde yenidoğanların %8-9 kadarında görülür ve yaklaşık %4’ü 72. saatten sonra ortaya çıkar (10,13). Toplumumuzda yapılmış çalışmalarda ciddi neonatal hiperbilirubinemi sıklığı %10 ile %25.3 arasında değişmektedir (14-17).

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 (11,13). Yenidoğanda patolojik (ciddi) indirekt hiperbilirubinemi nedenleri bilirubin metabolizması basamaklarında oluşan patolojilerin temelinde sınıflandırılabilir (Tablo 1) (18). Sarılıklı bir yenidoğanı değerlendirirken etiyolojik faktörleri göz önüne alacak şekilde aşağıdaki gibi bir klinik ve laboratuvar yaklaşım şeması kullanılabilir (Şekil 1) (18).

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 hematoma ve sefal hematoma, ekimozlar, hemanjiyomlar) Polisitemi
Bilirubin karaciğer hücresi içine alınması (“uptake”) bozuklukları
Konjügasyon bozuklukları Crigler-Najjar sendromu tip I Crigler-Najjar sendromu tip II Geçici familyal neonatal hiperbilirubinemi (Lucey-Driscoll sendromu) Pilor stenozu Hipotiroidizm
Ekskresyon bozuklukları
Enterohepatik dolaşımda artış Anne sütü ile ilgili sarılıklar (Anne sütü yetmezliği ve anne sütü sarılığı)



Şekil 1: Yenidoğan sarılığın yaklaşım

Bazı klinik ve laboratuvar bulguların varlığı halinde patolojik hiperbilirubinemi tanısı kuvvetle muhtemel olarak düşünölmeli ve gerekli yaklaşım planı oluşturulmalıdır (19). Bu bulgular; sarılığın ilk 24 saat içinde ortaya çıkması, TSB değerinin yaşa (saat) göre belirlenen bilirubin nomogramında 95 persentilin üzerinde olması, konjüge bilirubin değerinin TSB değeri 5 mg/dl altında iken 1 mg/dl'nin üzerinde olması veya TSB değeri 5 mg/dl üzerinde iken konjüge bilirubin değerinin TSB'nin %20'sinden fazla olması, TSB 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 bağılı 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 bebeğın de kan grubu bakılmalıdır. Anne-baba arasında uygunsuzluk varsa Anti-D immünglobulin G titresi 12-16, 28-32 ve 36. gebelik haftalarında ölçölmelidir. 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 (18).

Anne immünize ise gebeliğı 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 (18).

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 (18)

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 liyonzasyon 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 (18).

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 TSB düzeyleri de azalma gösterir (8).

2.1.4 Anne Sütü ile 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, bilirubin 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 sonrasında (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 etiyolojisi 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 TSB düzeylerinde başlangıç değerlerine göre en az yarısı ve altında azalma sağlanmasıyla konur. Anne sütüne tekrar başlandığında TSB düzeylerinde 1-3 mg/dl'lik bir artış görülebilir. Emzirmeye ara verildiğinde TSB 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 TSB 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 olarak da 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 TSB 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 açtığında 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 Toksisitesi

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 (20). Bilirubin toksisitesinde glial hücrelerden ziyade nöronlar etkilenir, bilirubine bağlı nöronal hasar bölgesel topografi gösterir ve klasik olarak globus pallidus ve subtalamik nükleuslar, 8. kraniyal sinir ve koklear nükleuslar, dorsal orta beyin periaquaduktal 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 yaştan 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 TSB düzeylerinin 25 mg/dL'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (21). Tedavi edilmemiş ciddi hiperbilirubinemide kernikterus riski 1-3/100000 arasında değişir (22).

2.2.1 Kernikterus/Akut Bilirubin Ensefalopatisi

Kernikteruslu/akut bilirubin ensefalopatili bebeklerin %55-65'inde çok belirgin olmak üzere %85'inde aşırı 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) (20).

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 belirgindir, 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
Konvülziyonlar

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 konvülziyonlar 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 nörotoksisitesine 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 (20).

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 APA, 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 TSB düzeyleri azalmaya başlamışsa bile acilen kan değişimi yapılmasını önermektedir (9). Orta (ara) ve ileri fazdaki bebeklerin belirlenebilmesi ve acil tedavi girişimlerinin başlatılabilmesi amacıyla bir skora sistemi geliştirilmiştir (Tablo 3) (23). 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 (23).

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

TSB albumine bağlı olan bilirubin ölçümüdür. Serbest bilirubin (albumine veya diğer serum proteinlerine bağlı olmayan konjüge edilmemiş bilirubin konsantrasyonu) ise bilirubin nörotoksitesi açısından en tehlikeli komponenttir ve santral sinir sistemi başta olmak üzere ekstrasvasküler dokularla dinamik denge halindedir ve belirli bir TSB 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 spektroskopi akut dönemde ilave bilgi sağlayabilir. Bazal gangliyonlarda N-asetilaspartat/kolin oranında ve glutamat/glutamin'in kreatine oranında artış nöronal hasarın göstergeleri olarak kabul edilebilir (20).

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) (8). İncelemeyle bilirubin düzeyinin tahmini özellikle koyu tenli yenidoğanlarda yanıltıcı olabilir, bu şekilde tahmin ile hasta takibi önerilmez (24,25). Yine de, TSB artışı ile beraber deride bilirubin ve dolayısıyla sarılığın sefalokaudal yönde yayılım göstereceği ve özellikle kasıkların altına inen sararma durumunda ebeveynler ve hekimlerin dikkatli olması gerektiği ve bilirubin düzeyi ölçümü gerekebileceği unutulmamalıdır. TcB ölçüm metodu noninvaziv bir tarama yöntemidir ve son yıllarda bu yöntemle TSB değerinin tahminine veya bebeklerin bu cihazlarla yapılan ölçümlerle ayaktan takibine yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur (26,27). Ancak TcB ile yapılan ölçümlerde 12 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde venöz ölçüm değerleri ile korelasyonun zayıf olduğu, TcB'nin TSB ölçümüne göre daha düşük değerler verdiği ("Underestimation") ve sonuç olarak 12-13 mg/dl'nin üzerindeki TSB değerlerinin biyokimyasal olarak ölçülmesi gerektiği dikkate alınmalıdır (28). 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 (29).

Tablo 4: Sarılık ve buna bağlı komplikasyonların gelişimini önleyici öneriler

- 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 TSB 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 dekstroz verilmesine gerek yoktur (hiperbilirubinemi gelişmesini önlemez, bilirubin düzeylerini azaltmaz)

- İzöimmünizasyon riski bulunan bebeklerin tespit edilmesi
 - Tüm gebelerde ABO ve Rh uygunsuzluğuna yönelik antikor taylorleri 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.

- İlk 24 saat içerisinde sarılık ortaya çıkan tüm yenidoğanlarda transkütan bilirubin ve/veya TSB 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 TcB veya venöz TSB düzeyleri ölçülebilir. Ciddi hiperbilirubinemi gelişimi için belirlenebilen bazı risk faktörleri Tablo 5'de belirtilmiştir (9).

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

Majör risk faktörleri

- Taburculuk öncesi TSB veya TcB 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

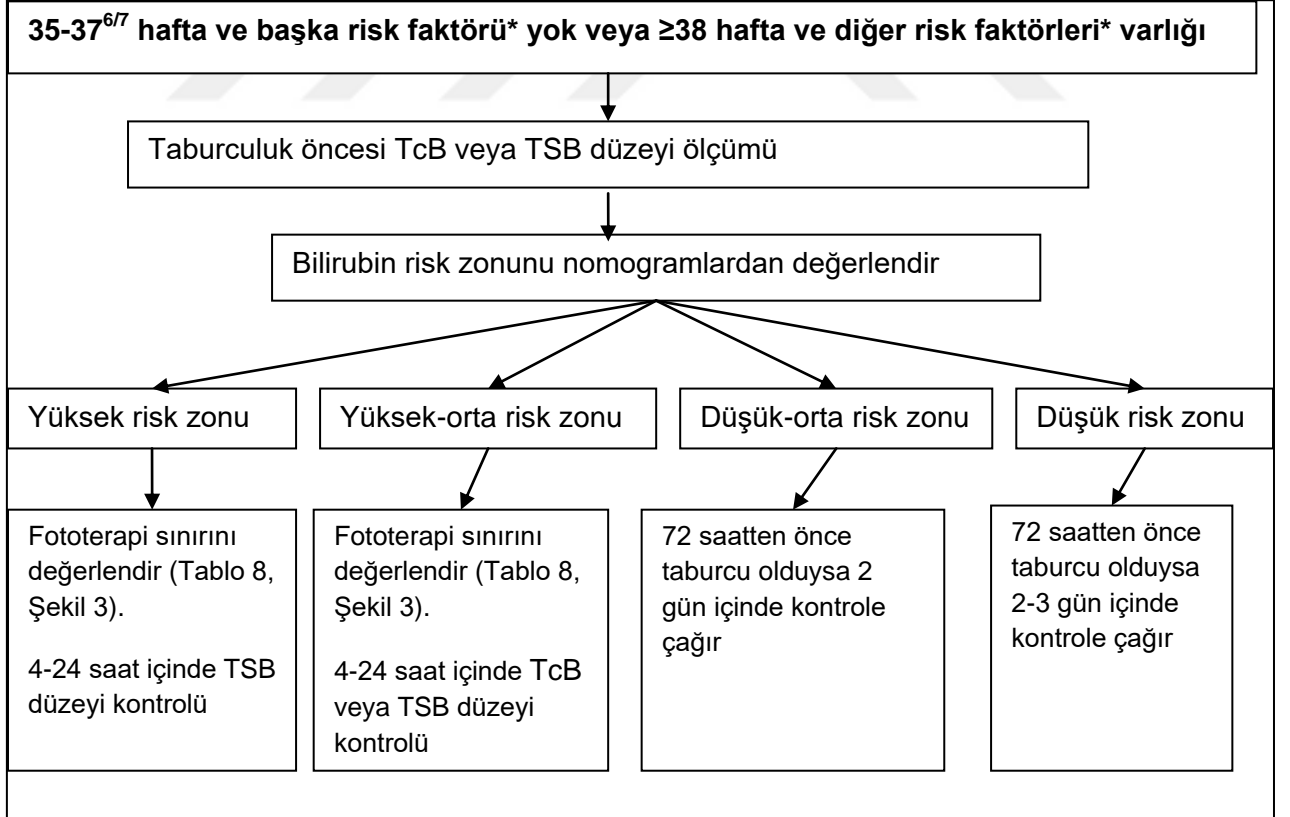
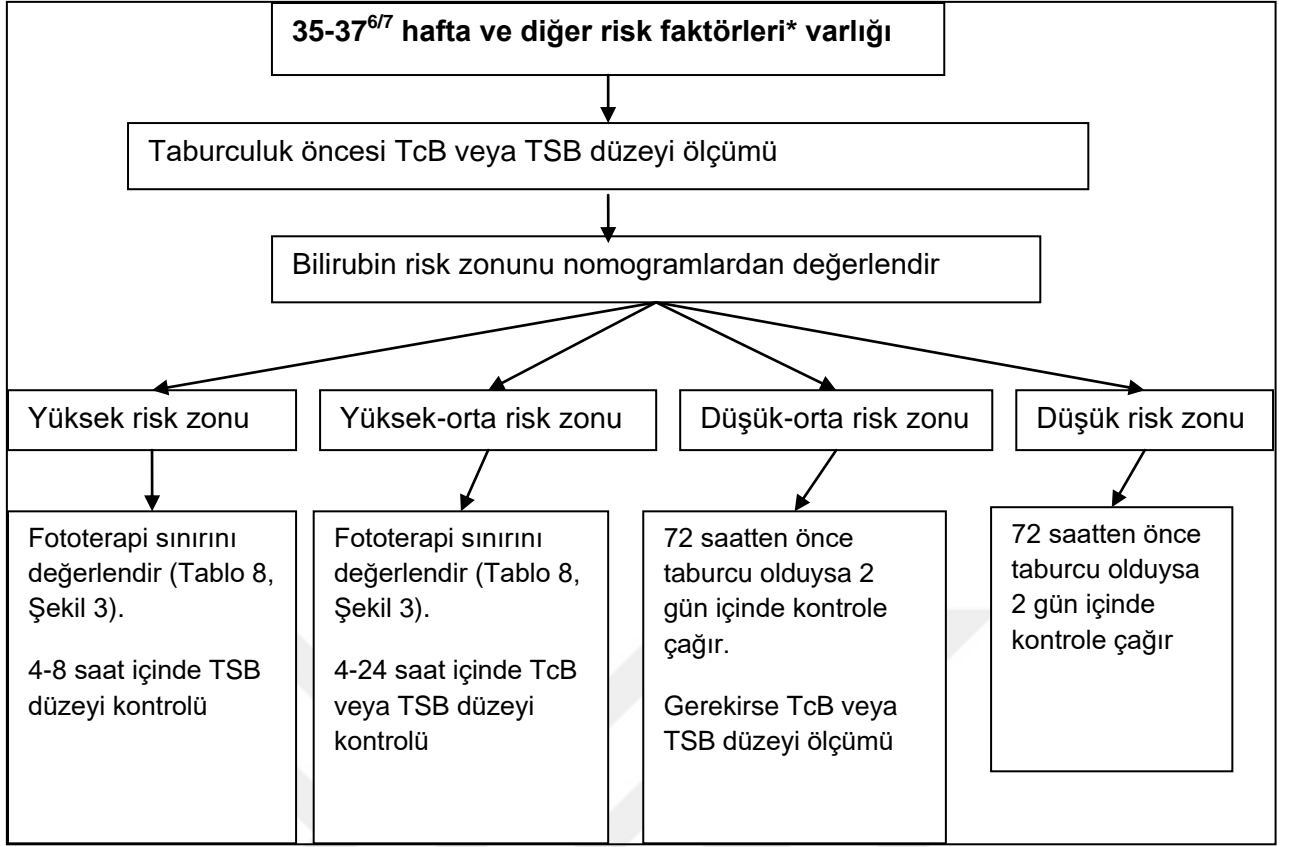
Minör risk faktörleri

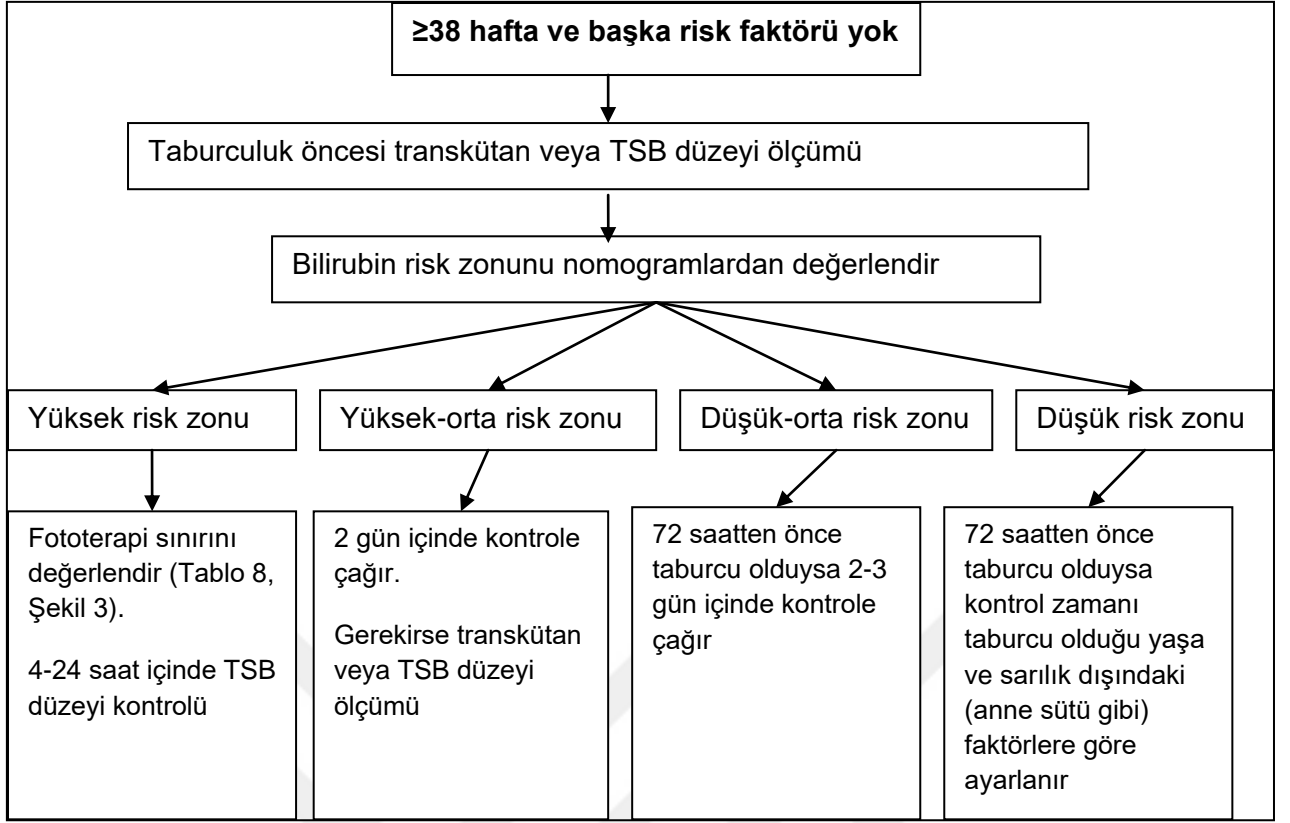
- Taburculuk öncesi TSB ve TcB düzeylerinin nomogramda yüksek orta risk alanında olması
- Gestasyon yaşının 37-38 hafta olması
- Taburcu olmadan önce sarılığın farkedilmesi
- Önceki kardeşte sarılık öyküsü
- Diyabetik annenin makrozomik bebeği
- Anne yaşının ≥ 25 yıl olması
- Erkek cinsiyet

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

- TSB veya TcB 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) (30).





*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 (9).

Tablo 6: Ciddi sarılığı olan yenidoğanda yapılması gereken laboratuvar testleri

TSB 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 (31). 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) (9).

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 TSB ≥ 25 mg/dL ise 2-3 saat içinde TSB ölçümünü tekrarlayın TSB 20–25 mg/dL arasında ise 3-4 saat içinde TSB ölçümünü tekrarlayın. TSB < 20 mg/dL ise TSB ölçümünü 4–6 saat içinde tekrarlayın. TSB düşme eğiliminde ise 8–12 saat içinde tekrarlayın TSB düzeyi düşmüyorsa veya kan değişimi sınırına yaklaşıyorsa veya TSB/albumin oranı kritik sınırı geçiyorsa kan değişimi yapmayı düşünün TSB 13-14 mg/dL altına indiğinde fototerapiyi sonlandırın Taburcu edildikten 24 saat sonra "rebound" olup olmadığının tespiti için TSB düzeyinin ölçümü, hiperbilirubineminin nedenine bağlı olarak tercihe kalmış bir durumdur
Kan değişimi ve diğer tedaviler TSB ≥ 25 mg/dL ise veya hasta görünümlü ya da gestasyon yaşı 38 haftadan küçük bir yenidoğanda TSB ≥ 20 mg/dL ise, kan değişimi için hazırlık yapın İzoimmün hemolitik hastalığı olan yenidoğanda yoğun fototerapiye rağmen TSB 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 düşünülebilir. Oral alım iyi/yeterli değilse intravenöz sıvı verilebilir.

2.5.2 Fototerapi

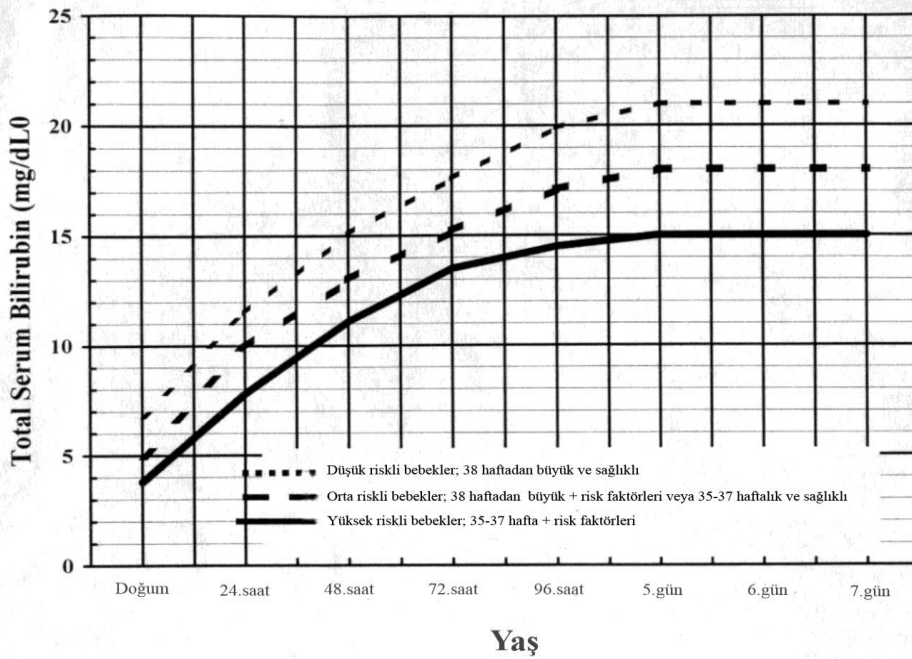
Fototerapi, hiperbilirubinemi tedavisinde ilk seçenek tedavi yöntemidir. Fototerapi cilt kapillerlerinde dolaşan bilirubin molekülüne etki ederek şekilsel izomerizasyon (Konfigürasyonel/şekilsel fotoizomerizasyon; %25 oranında etkili), fotooksidasyon (Yavaş ve en az katkısı olan yol) ve yapısal izomerizasyon (Strüktürel

fotoizomerizasyon; lumirubin oluşumu ile en hızlı olarak ve en fazla katkıda bulunan yol) yolları ile bilirubin eliminasyonu sağlar (8). 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 (32-34). 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 (Biri $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) olarak isimlendirilir. Spektral irradiyansın belirli bir mesafeden uygulanması sonucu ortaya çıkan etki spektral güç olarak tanımlanır (Fototerapide uygulanan ışık mesafesi azalırse 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 değeri 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 (35). 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, TSB 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 TSB düzeylerinde başlanacağı sadece bebeğin gebelik haftasına ve postnatal yaşına göre değil, aynı zamanda taşıdığı risk faktörlerine göre belirlenmelidir (Tablo 8) (Şekil 3) (9).

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 TSB 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. İzimmün hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda yoğun fototerapiye rağmen TSB 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 (36).

2.5.4 Kan Değişimi

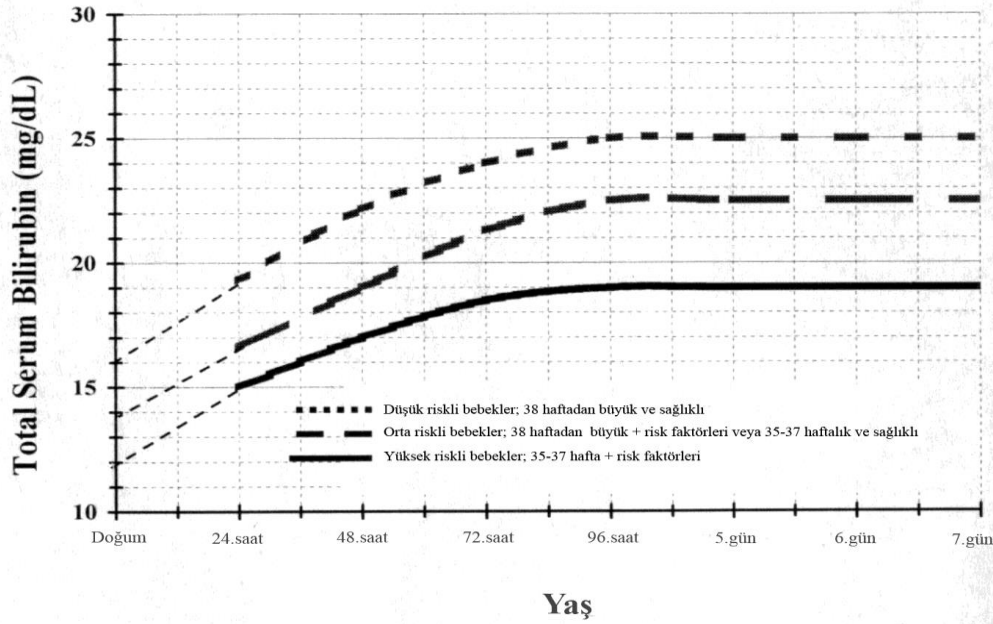
Kan değişimi ("exchange tranfusion"), TSB düzeyi yaşa göre belirlenmiş sınır değerlere ulaştığında ve TSB düzeyi düşük olsa bile akut bilirubin ensefalopatisi bulguları (hipertoni, retrokollis, opistotonüs, ateş, kaba sesle ağlama) olan hastalarda acil olarak uygulanmalıdır. Kan değişimi, yenidoğan yoğun 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 TSB düzeyleri de bebeğin gebelik haftasına, postnatal yaşına ve taşıdığı risk faktörlerine göre belirlenmelidir (Tablo 9) (Şekil 4) (9).

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

(konjüge 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 (9).

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

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

Kan değişimi uygulanacak yenidoğanlarda uygun kan grubunun seçimi, özellikle hemolitik durumlarda daha da önem kazanır. Kan değişiminde kullanılacak kan grupları Tablo 11'de verilmiştir (18).

Tablo 11: Kan değişimi için kullanılacak kan grupları

ABO uygunsuzluğu					
Anne kan grubu	Bebek kan grubu	1. seçenek	2. seçenek	3. seçenek	4. seçenek
O	A	O eritrosit A grubu plazma	O		
O	B	O eritrosit B grubu plazma	O		
Rh uygunsuzluğu					
Anne kan grubu	Bebek kan grubu	1. seçenek	2. seçenek	3. seçenek	4. seçenek
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) (37), (Tablo 13) (38), (Tablo 14) (39), (Tablo 15) (40).

Tablo 12: Preterm yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi uygulanacak TSB 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 TSB 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 TSB düzeyleri

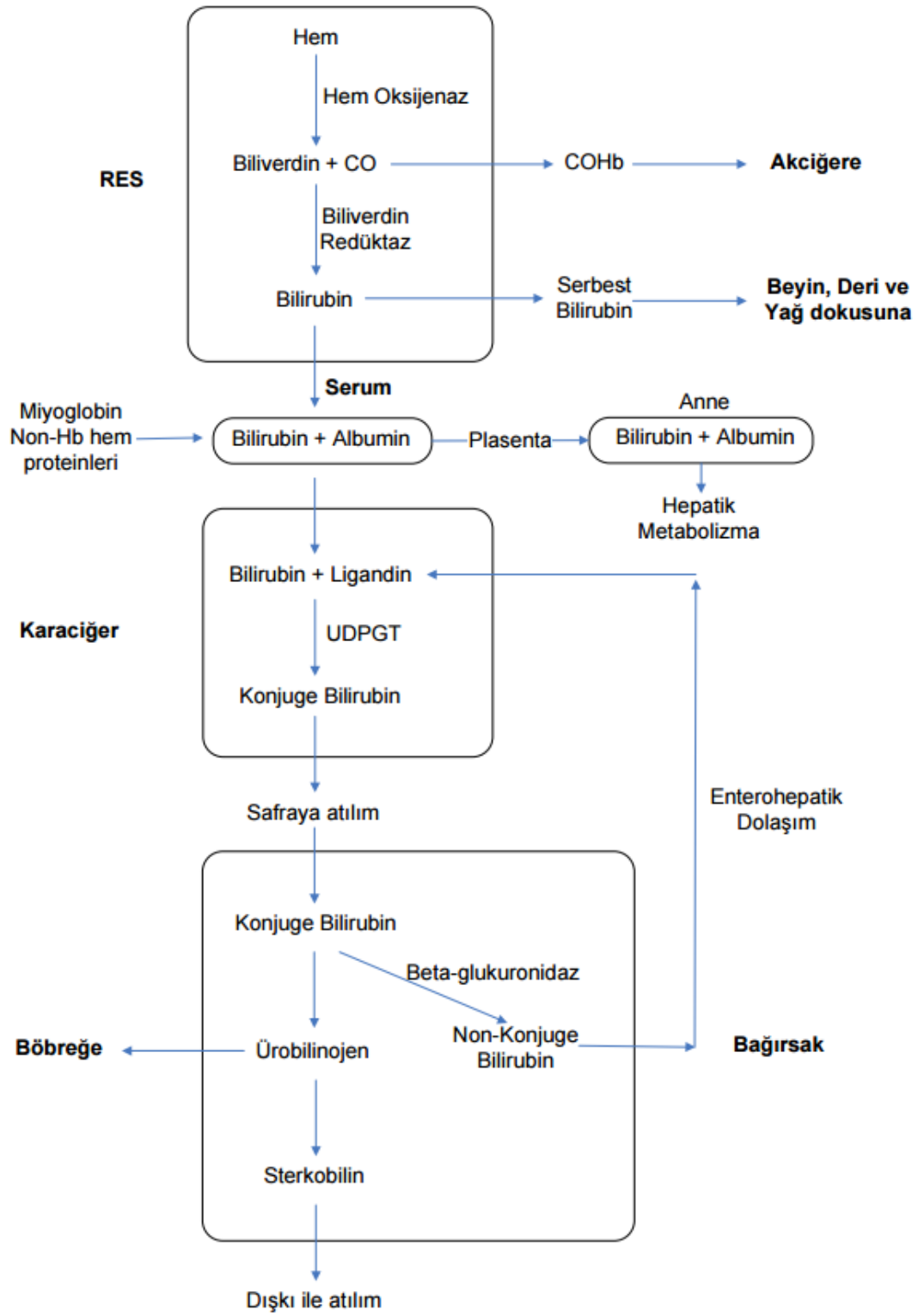
Ağırlık (gr)	TSB (mg/dL)	
	Fototerapi	Kan değişimini düşünün
500-750	5-8	12-15
750-1000	6-10	>15
1000-1250	8-10	15-18
1250-1500	10-12	17-20

Tablo 15: Prematüre bebeklerde fototerapi ve kan değişimi uygulanacak TSB 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 Bilirubin Metabolizması ve Hemoglobin ile İlişkisi

Hiperbilirubinemi Hipokrat döneminde fark edilen bir problem olup, bilirubin metabolizması konusundaki bilgiler ve bilirubinün yenidoğan hiperbilirubinemisindeki rolü, 1916'da Van Den Bergh'in bilirubinün direkt ve indirekt reaksiyon veren iki tipini belirlemesinden itibaren açıklık kazanmaya başlamıştır (41). Bilirubinün kimyasal analizini ise 1942'de Fleischner ve Pleininger yapmışlardır (42). Bilirubin ölçüm ve klinik değerlendirmesindeki en son gelişme, indirekt (serbest ve albumine bağlı) ve direkt formlarının ölçülebildiği Kodak Ektachem sistemidir (43). Bilirubinün %80-90'ı fetal eritrositlerin hemolizi sonucunda Hb'nin parçalanmasıyla açığa çıkan hemden (demir protoporfirin IX) meydana gelir. Hem; miyogloblin, katalaz, peroksidaz, nitrik oksit sentetaz, mitokondrial ve mikrozomal sitokromlar gibi birçok hemoproteinin yapısında bulunan bir protoporfirin halkasıdır. Bu nedenle; elektron transportu, oksidasyon redüksiyon olayları, ilaç metabolizması ve detoksifikasyon için gerekli bir maddedir. Her hücre kendi hemini gereksinimleri doğrultusunda sentez eder. Böylece hem sentez ve yıkımı dengede tutulur. Bir gram Hb'nin yıkımından 34 mg bilirubin oluşur. Hb'nin dışında hem içeren diğer hemoproteinlerden de bir miktar bilirubin meydana gelir (44). Dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retikuloendotelyal hücreler tarafından eritrositlerin parçalanması sonucunda ortaya çıkan Hb, hem ve globin şeklinde katabolize edilir. Globin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar. Bilirubinün meydana gelmesinde ilk adım heminin hem oksijenaz enzimi tarafından biliverdine oksitlenmesidir. Hem oksijenaz, karaciğer, dalak ve makrofajlarda bulunur. Bu olay sırasında ortamda oksijen (O₂) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaza (NADPH) gereksinim vardır. Mikrozomal enzim sisteminin katalize ettiği bir dizi oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sonucu alfametan köprüsü açılırken karbon monoksit (CO) ve demir (Fe) açığa çıkar. İkinci aşamada biliverdin redüktaz enzimi katalizörlüğünde NADPH ile birlikte biliverdinden bilirubin meydana gelir. Biliverdinin özellikle IXa izomerine afinitesi olan biliverdin redüktaz, yüksek hem oksijenaz aktivitesi olan dokularda fazla miktarda bulunduğu için, biliverdin hemen bilirubine dönüştürülür ve serum veya safrada pek bulunmaz. Üç tek karbon köprüsüyle birbirine bağlanmış dört pirol 5 halkasından oluşan bilirubinün özelliği, tamamının (4Z,15Z) izomer şeklinde olması, yani intramoleküler hidrojen bağları nedeniyle suda erimesi mümkün olmayan bir yapıda olmasıdır. Bilirubinün bu hali indirekt bilirubin olarak adlandırılır (44). Bilirubin metabolizması Şekil 5'te özetlenmiştir.



Şekil 5: Bilirubin metabolizması

2.7. Hiperbilirubinemi Riskinin Belirlenmesinde Kullanılabilecek Yöntemler

Kernikterus önemli ancak önlenemez bir durumdur. Riskli bebeklerin önceden belirlenmesi, takiplerinin dikkatli yapılması ve tedavilerinin geciktirilmemesi gerekmektedir. Hangi bebeklerde ciddi hiperbilirubinemi gelişeceğini tahmin etmek ve bebeklerin ne sıklıkta çağırılacağına karar vermek amacıyla çeşitli stratejiler ve öneriler geliştirilmiştir.

2.7.1 Kordon Kanında Bilirubin Ölçümü

Hiperbilirubinemi riskinin bir göstergesi olarak umbilikal kordon TSB düzeylerinin kullanılabileceği hipotezi ilk kez 1940'lı yıllarda Davidson ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (45). 1958'de Rh uygunsuzluğu tedavisinin bulunmasıyla birlikte, Rh uygunsuzluğunda kordon TSB düzeyinin hemoliz ve hiperbilirubineminin ciddiyetini göstermede kullanılabileceği fark edilmiştir (46). ABO uygunsuzluğunda kordon TSB düzeyleri ise Risemberg tarafından 1977'de araştırılmış olup; 4 mg/dl üzerinde kordon TSB düzeyi bulunan tüm yenidoğanların ciddi hiperbilirubinemi geliştirdiği gözlemlenmiştir (47). Buna karşın 1978'de Haque tarafından ABO uygunsuzluğunda, kordon TSB ölçümünün güvenilir olmadığı öne sürülmüştür (48).

Whyte ve Graham, ABO uygunsuzluğunda 4,9 mg/dl üzerindeki TSB düzeylerinin prediktif değerinin olduğunu, direkt antiglobulin testiyle birlikte kullanılırsa daha değerli olduğunu öne sürmüşlerdir (49). Levine ve Meyer ise 3.5 mg/dl üzeri kordon TSB düzeyinin, 12 mg/dl üzerinde TSB piki ile yüksek oranda korelasyonu olduğunu göstermişlerdir (50).

Rosenfeld 108 bebeği incelediği çalışmasında kordon TSB düzeyi 2 mg/dl'nin üzerinde olan olgularda %25 oranında hiperbilirubinemi gelişme riski olduğunu, 2 mg/dl'nin altında olan olgularda ise hiperbilirubinemi gelişme riskinin %4 olduğunu bu bebeklerin ancak %1.4'ünde fototerapi gereksinimi doğduğunu göstermiştir (51).

Knudsen ise kordon TSB düzeyi 2.3 mg/dl ve üzerinde olan yenidoğanların fototerapi alma olasılığını %57, 2.3 mg/dl altında olanların ise %9 olarak tespit etmiştir (52).

Carbonell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 2.2 mg/dl kordon TSB düzeyi için sensitivite %22.2, spesifisite %94.7, pozitif prediktivite %11.7, negatif prediktivite %97.4 olarak bulunmuştur (53).

Bernaldo ve Segre 2 mg/dl kordon TSB düzeyini “cut-off” noktası olarak belirlemişler, bu nokta üstünde fototerapi olasılığını %53, 2.6 mg/dl düzeyi üstünde ise fototerapi olasılığını %75 olarak saptamışlardır (54).

Kordon kanı TSB taramasının rutin olmasını öneren yazarların yanısıra; bu taramanın sadece seçilmiş ve risk faktörü bulunan bebeklerde yapılmasını öneren yazarlar da vardır (55).

Term yenidoğanlarda İpek ve ark.nın yaptığı çalışmada ABO uygunsuzluğu olan bebeklerin kordon kanında TSB değeri 2.1 mg/dL iken, ABO uygunsuzluğu olmayan bebeklerin kordon kanı TSB değeri 1.6 mg/dL olarak bulunmuştur (56).

Yapılan bir başka çalışmada kordon kanı ortalama TSB düzeyinin 1.5-1.9 mg/dl arasında değiştiği gösterilmiş ve bu değer yüksek saptanması in-utero hemolize bağlanmıştır. Kordon kanında TSB değerinin >2.5 mg/dl olması durumunda, patolojik hiperbilirubinemi gelişme riskinin %71 duyarlılık ve %96 özgüllükle tahmin edilebileceği bildirilmiştir (57).

2.7.2 Kordon Kanında Hemogloblin Ölçümü

Umbilikal kordon Hb düzeyi ile ilgili yapılan ilk ve tek araştırma sağlıklı Japon bebeklerde umbilikal Hb düzeyi ile fototerapi gerektiren sarılık derecesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmadır. Bu çalışmada, yüksek kordon Hb düzeyi ile fototerapi ihtiyacının arttığı görülmüş ve yenidoğanda Hb düzeyini arttıran bir prosedür olan geç kordon klemplenmesi ile fototerapi ihtiyacının arttığı düşünülmüştür. Fototerapi alan grupta ortalama kordon kanı Hb düzeyi 17.4 g/dl iken fototerapi almayan grupta 15.8 g/dl olarak bildirilmiştir (7).

2.7.3 Ekspiryum Havasında Karbonmonoksit Ölçümü (ETCOc)

Sağlıklı term yenidoğanlarda hiperbilirubinemiye yaklaşımda APA'nın parametrelerine daha önce algoritma dışı tutulan bir çok risk faktörü eklenmiştir (58). End-tidal veya kanda karbonmonoksit (CO) ölçümü in vivo olarak hemin yıkılmasında ve bilirubin üretiminde gösterge olarak kullanılabilir çünkü CO ve biliverdin eşit molar miktarda üretilir ve biliverdin kantitatif olarak bilirubine çevrilir (59). Nijeryalı yenidoğanlarda artmış CO üretiminin hiperbilirubinemi nedeni kernikterusla ve ölümlerle ilişkisi bildirilmiştir (60). “National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)” bünyesinde yapılan çalışmalarda, end-tidal CO ölçümü ile

bilirubin üretiminin tahmin edilebileceği gösterilmiştir (61,62). Bilirubin üretiminin end-tidal CO ölçülerek tahmin edilmesinin yararları şu şekilde sıralanabilir; yenidoğanlarda hemoliz gibi risk faktörlerinin tanısında yardımcı olabilir ve tedavinin riskli olduğu durumlarda bilirubin üretimi hızlı olan ve yüksek riskli olan yenidoğanların belirlenmesi açısından kullanışlı olabilir.

2.7.4 Total Serum Bilirubin Ölçümlerine Dayalı Sistemler

1955-1961 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 30.000 bebeğin 48. saat TSB düzeyleri ölçülmüş ve 95. persentil 12.9 mg/dl olarak saptanmıştır. Bu değer yıllarca fizyolojik sarılığın üst sınırı olarak kabul edilmiştir (63). Maisels ve ark. 1976-1980 yılları arasında yaptıkları çalışmada ağırlıklı olarak anne sütü alan sağlıklı bebeklerde yaşamın birinci haftası için 95. persentil TSB değerini 15 mg/dl ile 17.5 mg/dl arasında saptamışlardır (57). Hiperbilirubineminin tanımlanmasında farklı bir yaklaşım da Chou ve ark. tarafından tanımlanan ve 1994 yılında APA tarafından modifiye edilerek postnatal yaşa göre fototerapi önerilen bilirubin sınırlarının belirtildiği yaş (saat) odaklı yaklaşımdır. Buna göre, 25-48. saatlerde ≥ 12 mg/dl, 49-72. saatlerde ≥ 15 mg/dl, 72 saat üzerinde ≥ 17 mg/dl olan TSB düzeyi hiperbilirubinemi; ≥ 20 mg/dl olan TSB düzeyi ise şiddetli hiperbilirubinemi olarak kabul edilmiştir. 1994 yılında APA tarafından yayınlanan bu önerilerin hemolizi olan yenidoğanları kapsamaması nedeniyle uygulanabilirliği sınırlıdır (58).

Bhutani ve ark.'nın yaptığı çalışmada postnatal yaşa göre TSB düzeylerine bakılarak persentil eğrileri elde edilmiş ve bu eğrilere göre risk grupları belirlenmiştir (13).

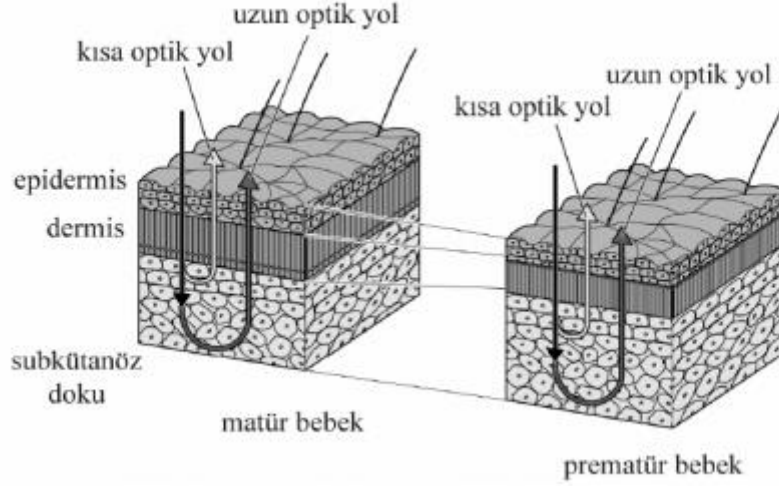
Günümüzde kabul gören yaklaşım bebeğin postnatal yaşına göre ölçülen bilirubin değerlerinin bilirubin nomogramlarında işaretlenmesi ve özellikle taburculuk öncesi TSB değerinin bu nomogramlar üzerinde değerlendirilerek hangi risk grubunda olduğunun belirlenmesidir (13).

Sarıcı ve ark.'nın yaptığı çalışmada ilk gün TSB düzeyleri ve hiperbilirubinemi oranları karşılaştırılmıştır. Postnatal 6. saat TSB değeri 2.6 mg/dl (5. persentil) ve altında olan yenidoğanların takiplerinde anlamlı hiperbilirubinemi gözlenmediği bildirilmiştir (15).

2.7.5 Transkütan Bilirubin Ölçümlerine Dayalı Sistemler

TSB ölçümü için kan almak ağrılı, zaman alan, invaziv ve uygulanması için hastane ortamı gerektiren bir yöntemdir. Bu nedenle son yıllarda TSB düzeyinin tahmini için kullanılan transkütanöz bilirubinometre non invaziv, güvenli ve ağrısız bir yöntem olarak tercih edilmektedir.

İlk transkütanöz bilirubinometre cihazı (JM-102) 1980 yılında kullanılmıştır (64). Eski modellerin çalışma prensibi; iki dalga boyu (460-520 nm) kullanılarak ciltten yansıyan ışığın ölçümüdür. Tarama testi olarak kullanıldığında bu cihazın TSB ölçümü gerekli olan bebekleri saptadığı (65,66) ve TSB ölçüm sıklığını ve maliyetini azalttığı bildirilmiştir (67,68). Ancak çeşitli kısıtlamalar mevcuttur. İlk olarak TSB konsantrasyonu yerine sarılık indeksini vermektedir ve ırk (deri pigmentasyonundan belirgin etkilenmektedir), gestasyon yaşı, vücut ağırlığı gibi faktörler sarılık indeksinin doğruluğunu etkilemektedir (69). Son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni bir transkütanöz bilirubinometre cihazının (JM-103) JM-102'ye göre daha az kısıtlamaları mevcuttur ve bilirubinin direkt olarak ölçümünü vermektedir. Optik dansiteler arasındaki fark mavi ve yeşil fotoseller ile tespit edilmektedir. Melanin ve Hb gibi derideki diğer pigmentler, cilt altında daha derin yerleşmiş olan bilirubinin ölçümünü etkilemektedir (Şekil-6) (70). JM-103 ile ölçüm hızlı ve kolaydır. Yasuda ve ark. fototerapi almayan 77 Japon yenidoğanda JM-103 ile ölçülen TcB ile TSB arasındaki korelasyon katsayısını, JM102 ile ölçülen TcB ile TSB arasındaki korelasyon katsayısından daha yüksek olarak bildirmişlerdir (70). Nanjundaswamy ve ark. 388 term ve terme yakın yenidoğanda JM-103 ile TcB ve TSB arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır. Bilirubin seviyesi arttıkça TcB ölçüm sonuçlarının TSB değerinden çok daha düşük olduğu bildirilmiştir (71). 15 mg/dl altında TSB değerlerinde TcB ile TSB arasında çok iyi düzeyde korelasyon olduğu için TcB ölçümü yenidoğanda fototerapi tedavisi ihtimali olan bebekleri tespit edebilmemizi sağlayacaktır. Ancak 15 ve üzerinde korelasyon kaybolduğu için hata payı eklendiğinde fototerapi sınırına yakın değerlerde veya TcB ≥ 15 mg/dl ise mutlaka TSB düzeyi ölçülmelidir. Günümüzde yenidoğanların genellikle 48 saatten önce taburculukları söz konusu olduğundan, taburculukta TcB ölçümü hiperbilirubinemi riskinin değerlendirmesinde yarar sağlayacaktır. Bhutani'nin bilirubin risk nomogramında doğum sonrası 24. saatte 40. persentil TSB düzeyi yaklaşık 5 mg/dl, 95. persentil 8 mg/dl'dir (13).

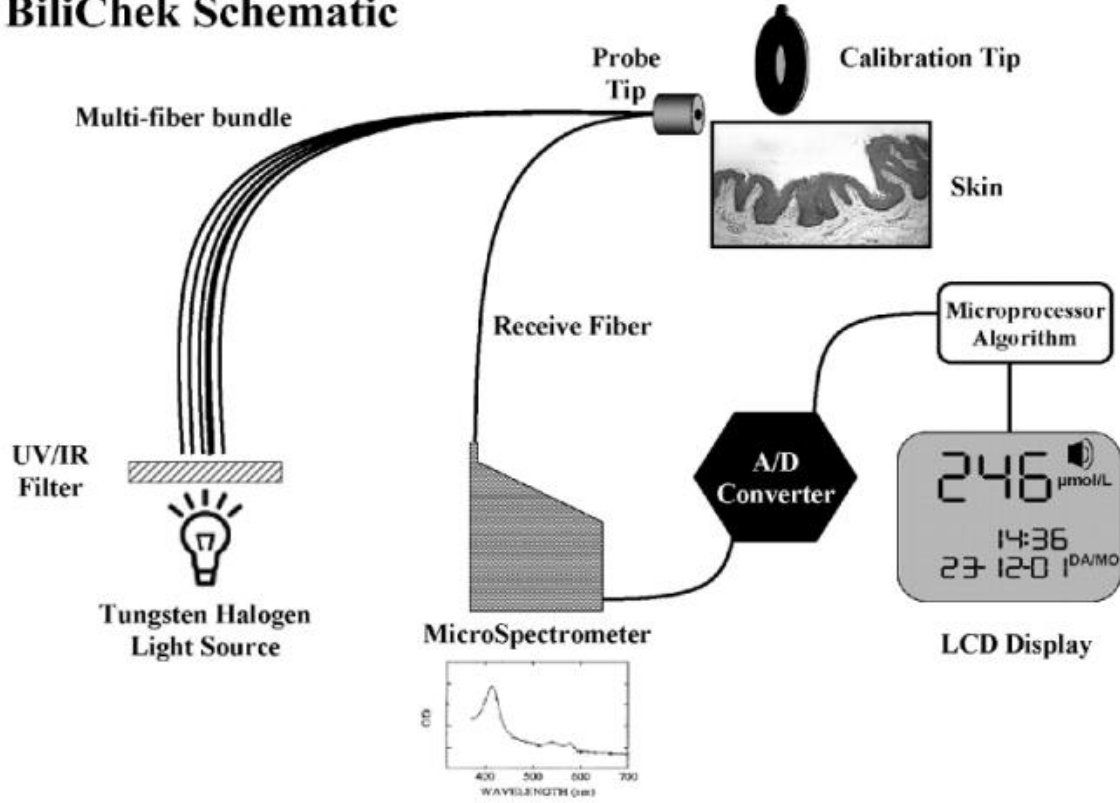


Şekil 6: JM-103 Bilirubin ölçüm mekanizması

JM-103'ten sonra geliştirilen transkütanöz bilirubinometre cihazı JM-105 de 2 dalga boyu ve çift optik yol sistemini kullanır. Dokunun yüzeyel ve derin katmanlarına ulaşır. Optik dansiteler arasındaki fark mavi ve yeşil fotoseller ile tespit edilmektedir. Melanin ve Hb gibi derideki diğer pigmentler, cilt altında daha derin yerleşmiş olan bilirubinin ölçümünü etkilememektedir.

Yeni TcB ölçüm cihazlarından bir diğeri olan BiliCheck (RESPIRONICS INC. SN:00256), cilt bilirubinini, 380-760 nm aralığında yansıyan ışığı kullanarak ölçmektedir (Şekil-7). Çoklu dalga boyu spektral yansımaya özelliği sayesinde; ciltteki epidermal ve dermal katmanlardaki bilirubine katkıda bulunan optik yoğunlukları, dermal kalınlıkları, Hb ve melanin değerlerini izole ederek ölçüm yapmaktadır (72). Beyaz ırkta ve Japon yenidoğan bebeklerde BiliCheck ile ölçülen TcB ile TSB değerleri arasında anlamlı korelasyon saptayan çok sayıda çalışma vardır (72-74). BiliCheck ölçüm cihazı beş ölçümün ortalamasını alarak sonuç verir. Kullanım kolaylığı ve güvenilirliği açısından son yıllarda en çok tercih edilen cihazdır. Hemati ve ark.'nın yaptığı çalışmada TcB düzeyinin 15 mg/dl ve altında ölçüldüğü term ve terme yakın sağlıklı yenidoğanlarda, yaşamın 2. gününden sonra yapılan ölçümlerin güvenilir bir tarama yöntemi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak, TcB düzeyi 15 mg/dl'nin üzerindeki yenidoğanlarda ise cihazın güvenilirliğinin azalmakta olduğunu ve kritik bilirubin değerleri atlanabileceği için klinik değerlendirmenin önemli olduğunu vurgulamışlardır (75).

BiliChek Schematic



Şekil 7: BiliCheck (RESPIRONICS INC. SN:00256) ölçüm mekanizması

2.8 Fetal Hemoglobin ve Yenidoğanda Eritropoez

2.8.1 Fetal Hemoglobinin Özellikleri

Anne dolaşımındaki fetal eritrositler denatürasyona karşı kuvvetli alkali dirençleri ile ayırt edilir. HbA ile karşılaştırıldığında HbF, oksidasyona daha yatkındır. Oksijen için daha büyük afinitesi vardır. HbF, HbA'ya kıyasla alkalen ortama daha dayanıklıdır. Fetal eritrosit volümleri daha büyük olup, dolaşımdaki yaşam süreleri daha kısadır (76,77). Fetal hayatta erken evrede HbF hakimdir ancak zamanla fetal eritrositler yerlerini hava solunumuna daha iyi adapte olan eritrositlere terk etmeye başlarlar ve HbA'nın miktarı belirginleşir. Term bebeklerde total Hb'nin %53-95'ini HbF, %30'unu HbA oluşturur. Doğumdan sonra HbF hızla azalarak 3. ayda %5'e kadar iner.

2.8.2 Yenidoğanda Eritropoez

Fetusta Hb değeri gebeliğin 32-33. haftasına kadar artar, bundan sonra doğuma kadar değişmeden kalır. Ortalama eritrosit hacmi ve retikülosit sayısı ise gebelik süresince giderek azalır. Sağlıklı bir yenidoğan bebekte doğumdan sonraki ilk

hafta içinde Hb'de düşme olmazken, doğum ağırlığı düşük olan bebeklerde 1-1.5 g/dl kadar azalma olur. Term yenidoğanda yaşa göre normal ortalama eritrosit değerleri Tablo 16'da verilmiştir (76).

Tablo 16: Term yenidoğanda yaşa göre normal ortalama kırmızı kan hücre değerleri (76)

Yaş	Hemoglobin(g/dl)	Eritrosit(/mm ³)	Hematokrit(%)	MCV(fl)	MCH(pg)	MCHC(%)
Kordon kanı	16,8	5,3	55	107	34	32
1. gün	18,4	5,7	58	108	35	32
1. hafta	17	5,3	53	99	33	33
2. hafta	16,8	5,1	50	96	32	33

Yenidoğan eritrositlerinin şekilleri preterm, term yenidoğanlar ve erişkinler arasında farklılıklar göstermektedir (Tablo 17). Yenidoğanda eritrositler belirgin olarak makrositiktir. Fakat ilk haftadan sonra ortalama eritrosit hacmi (MCV) düşmeye başlar ve 9. haftada erişkin düzeylere düşer. Ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu (MCHC) doğumda 32 iken daha sonra artmaktadır (76).

Tablo 17: Yenidoğanda ve yetişkinlerde eritrosit morfolojisi ve eritrositlerin yaşam süresi (76)

	Bikonkav(%)	Konkav(%)	Sfer(%)	Vaküol	Yaşam süresi (gün)
Yenidoğan	45	40	14	+	50-70
Prematüre	43	30	27	+	35-50
Erişkin	70	27	3	-	90-120

Yenidoğan bebeklerde eritrosit ömrü erişkinlerinkinden daha kısadır. Zamanında doğarlarda 60-90 gün, prematürelere 35-50 gündür. Yenidoğan eritrositlerinin ozmotik ve mekanik frajiliteleri erişkin eritrositlerden daha fazladır ve yenidoğanda eritrositlerin şekilleri de farklılık gösterir.

Doğumda kordonun, erken veya geç klemplenmesine bağlı olarak değişmekle birlikte eritrosit sayısı yaklaşık $5.500.000/\text{mm}^3$ tür (4.000.000-8.000.000). Hb düzeyi 18-23 g/dl'dir (76,79). Başlangıçtaki bu polisitemi ve Hb düzeyi birkaç haftada azalır.

2.9 Umbilikal Kordon ve Klemplenme Zamanı

2.9.1 Umbilikal Kordonun Anatomik Yapısı

Umbilikal kordonun görevi plasenta ve bebek arasındaki yapıların stabilizasyonunu sağlamaktır. Kordon içerisinde iki arter ve bir ven olmak üzere toplam üç adet vasküler yapı bulunur. Bu damarlar Wharton jeli adı verilen jöle kıvamında bir madde tarafından çevrelenmiş ve korumaya alınmıştır. Wharton jeli umbilikal kordonun zarar görmesini önler. Kordon içindeki iki arter bebeğin dolaşımındaki karbondioksit ve diğer atıkları plasentaya taşıırken tek bir tane olan vendeki akım plasentadan bebeğe doğrudur ve oksijen ile besin maddelerinden zengin kanı taşır (Şekil 8) (80).



Şekil 8: 5 Haftalık embriyoda primitif göbek kordonundan geçen yapılar (80)

2.9.2 Umbilikal Kordonun Uzunluğu

Umbilikal kordonun uzunluğu değişken olup çok nadiren achordia adı verilen durumda hiç kordon bulunmaz. Ancak apı 3 santimetre olan ve boyu 3 metreye kadar uzanan kordonlar da rapor edilmiştir (80). Umbilikal kordon genellikle 28. haftaya kadar uzamaya devam eder. Doğum anında normal bir kordonun ortalama uzunluğu 55 cm, çapı ise 1-2 cm civarındadır (80). Zamanında doğan bir bebeğin kordonunda ortalama on bir kıvrım bulunur ve bunların yn bebeğin soluna doğrudur. Literatürde 380 kıvrıma sahip umbilikal kordon görüldüğü bildirilmektedir. Düz ya da kıvrımı az olan kordonların kötü fetal etkileri olduğu dşnlmektedir (80). Benzer şekilde aşırı kıvrım da Wharthon jelinin kapasitesini zorlayarak vasküler yapıların sıkışmasına neden olabilir. Kıvrımların fonksiyonunun ne olduğu bilinmemektedir. Ven etrafında kıvrılan arterlerin her atımla birlikte vendeki kanın ilerlemesine yardımcı olduğu ve kordon düz olduğunda bu etkinin ortaya çıkmaması nedeni ile venöz kan akımında bozulma olduğu ileri sürülmektedir (80).

2.9.3 Umbilikal Kordonun Klemlenme Tekniği

Doğumda bebek plasentanın bir parçası olan umbilikal kordon ile anneye bağlıdır. Bebek genellikle plasentadan kordonun 2 klemp yardımı ile klemlenmesi sonucunda ayrılır. Bir klemp bebeğin göbeğine yakın ikincisi umbilikal kordonun uzağına yerleştirilir ve kordon 2 klemp arasından kesilir. Bu olay, doğumun 3. evresinde yani bebeğin doğumu ile plasentanın doğumu arasında olur. Doğumun 3. evresine dair iki farklı yaklaşım vardır; aktif yaklaşım ve müdahalesiz yaklaşım. Cochrane derlemesinde bu yaklaşımlar ayrı konular olarak karşılaştırılmıştır (81).

Müdahalesiz yaklaşım doğumun 3. evresinde plasental ayrışmanın işaretlerinin izlenmesinden ibaret olan bir yaklaşımdır ve plasentanın spontan olarak veya yerçekimi, maternal efor veya meme başı stimülasyonu yardımı ile doğmasıdır. Aktif yaklaşımda klinisyenler birbiriyle ilişkili 3 sürece müdahale eder; profilaktik uterotonik ilaç uygulanması, kordon klemlenmesi ve kesilmesi, umbilikal kordonun kontrollü çekilmesi gibi.

Önceden, aktif yaklaşım stratejisinde umbilikal kordon genellikle infantın doğumundan kısa bir süre sonra klemlenmekteydi. Kordon pulsasyonu durmasa da genellikle doğumdan sonra 30 saniye içinde olacak şekilde önerilmekteydi (4). Bu yaklaşımın bir parçası olarak yenidoğan annenin karnına yerleştirilir, memeye koyulur ya da resüsitasyon gerekiyorsa ısıtılmış bir örtü üzerine yatırılır, plasenta uterus

duvarından ayrıldığında, plasentanın doğurtulması için umbilikal kordonun kalan parçası aşağı yönde çekilir. Kontrollü kordon traksiyonunun kan kaybını azalttığı, doğumun 3. evresini kısalttığı ve annenin hemoraji riski altında olduğu zamanı minimize ettiği düşünülmektedir (4). Yine de en son kılavuzlarda doğumun 3. evresi için kordonun hemen klemlenmesi önerilmemekte, kordon traksiyonu opsiyonel kabul edilmekte ve sadece yetenekli personel tarafından yapılırsa önerilmektedir (82).

2.9.4. Erken ve Geç Kordon Klemlenmesi

Erken kordon klemlenmesi, bebeğin doğumuyla birlikte 60 saniye içinde klemlenme olarak tanımlanmaktadır (83).

Geç kordon klemlenmesi, kordon pulsasyonu durduğu zaman ya da bebeğin doğumundan en az bir dakika sonra yapılan klemlenmeyi tanımlamaktadır (83).

Term bebeklerde geç umbilikal kordon klemlenmesi doğumda Hb düzeylerini artırır ve yaşamın ilerleyen zamanlarında demir depolarının gelişimi üzerine olumlu etkiler oluşturur.

Geç klemlenme doğumda plasentadan bebeğe kan transferi için zaman tanımaktadır. Bu plasental transfüzyon yenidoğana ek olarak %30 daha fazla kan volümü ve %60'a kadar daha fazla eritrosit sağlar (4-6).

Yenidoğana dönen kanın miktarı kordonun klemlenme zamanına ve klemlenmeden önce yenidoğanın tutulduğu seviyeye bağlıdır (Anne karnından aşağıda veya yukarıda) (84). Palethorpe ve ark. doğum ve kordon klemlenmesi arasında alternatif pozisyonların anne ve bebeğe etkileri ile ilgili çalışmalar yapmış ve plasental transfüzyon üzerinde yerçekiminin etkisini değerlendirmişlerdir (6).

Bu artmış plasental transfüzyon ile ilgili neonatal yararlar; daha yüksek Hb konsantrasyonu (85), sonraki dönemde artmış demir depoları ve daha az anemi (86), yaşamsal organlara daha fazla eritrosit akışı, daha iyi kardiyopulmoner adaptasyon ve daha erken anne sütü ile beslenmedir (5,6). Kordonun geç klemlenmesinin yenidoğanlardaki demir deposunu 6 aya kadar güçlendirdiğine dair kanıtlar artmaktadır (5,87).

Erken kordon klemlenmesi karşıtı görüşler plasental transfüzyon miktarındaki artışı ve ekstra kan volümüyle ilişkili faydaları öne sürmektedir. Erken kordon klemlenmesi fetomaternal transfüzyonu arttırmakta (plasental bariyerden geçerek maternal dolaşıma katılan kan miktarı), büyük bir kan volümü plasentada kalmaktadır.

Erken klemplenmenin preterm yenidoğanlar için daha yüksek risklerle ilişkili olduğu düşünölmektedir (88).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı ile Mayıs 2016 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Kordon kanı Hb düzeyi ve kordon klemplenme zamanı ile postnatal çeşitli saatlerde ölçülen TcB düzeyleri, 4. günde ölçülen TSB düzeyi ve fototerapi gerektirecek düzeyde patolojik hiperbilirubinemi gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla çalışma süreci içerisinde doğan tüm bebeklerden umbilikal kordon kanları alındı. Geç klemplenme uygulanan bebeklerin umbilikal kordonları, doğumdan sonra plasenta seviyesinde tutularak 60-90 saniye içerisinde, erken klemplenme uygulanan bebeklerin umbilikal kordonları ise ilk 60 saniye içerisinde umbilikusa 2-3 cm uzaklıktan klemlendi ve kesildi. Kordon kanlarından tam kan sayımı, kan grubu ve direkt Coombs testleri çalıştırıldı. Yenidoğanların hiperbilirubinemi riskini belirlemek ve kordon kanındaki Hb düzeyi ile postnatal bilirubin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılabilmesi için 6., 48., 96. saat ve 168. saat TcB düzeylerine ve 4. gün venöz Hb, TSB ve direkt bilirubin düzeylerine bakıldı. Hastalar kordon klemplenme zamanına göre geç (60 saniye ve üstü) ve erken klemplenme (60 saniye ve altı) grupları olarak sırasıyla Grup I ve Grup II olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar kordon kanı Hb, postnatal 6., 48., 96. saat ve 168. saat TcB düzeyleri, 96. saat Hb, TSB ve direkt bilirubin düzeyleri, cinsiyet, gebelik haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, anne yaşı ve postnatal 4. güne kadarki kilo kaybı (% olarak) parametreleri açısından karşılaştırıldı. Çalışma olgularının tümünde kordon klemplenme zamanı ile diğer parametreler arasında korelasyon analizi uygulandı.

Çalışmaya gebelik haftası 35 hafta ve üzeri olan (term ve geç preterm) bebekler dahil edilmiş, prematüreliliğin kendisi hiperbilirubinemi etiyolojisinde majör bir risk faktörü olduğu için 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, %10'un üzerinde patolojik kilo kaybı ve resüsitasyon ihtiyacı olan yenidoğanlar çalışmaya alınmamıştır. Kordon klemplenme zamanının sonucu olarak değişen kordon Hb düzeyinin tek başına hiperbilirubinemiye olan katkısı ve ilişkisinin araştırılması amaçlandığı için, ABO/subgrup uygunsuzluğuna bağlı izoimmün hemolitik hiperbilirubinemi tanısı olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların cinsiyetleri, gebelik haftaları, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, anne yaşları, anne, baba ve bebek kan grupları, kordon kanı Hb, postnatal 4. gün Hb, total ve direkt serum bilirubin düzeyleri, postnatal 6., 48., 96. saat ve 168. saat TcB düzeyleri, fototerapi gereksinimi olan olgular ve fototerapinin başlangıç zamanı (postnatal yaş) kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen olgulardaki fototerapi ve hastaneye yatış kararı; serum total bilirubin değerlerinin APA'nin 2004 ve 2009 önerilerinde postnatal yaşa göre belirlenen sınırları aşması durumunda konuldu (9,30).

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.

TcB ölçümleri aynı muayene odasında sabit oda ışığında BiliChek RESPIRONICS INC. Sn:00256 cihazı ile sternum/torasik bölge üzerinden 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.

Laboratuvar testleri Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Araştırma ve Uygulama Hastanesi Laboratuvarları'nda yapıldı. Tam kan sayımı EDTA'lı tüpe alınan 2 ml kan örneğinden Beckman Coulter Gen-S cihazında otomatik olarak gerçekleştirildi, aynı tüpteki kan örneğinden direkt Coombs testi Diamed-ID Micro Typing System (DiaMed AG, 1785 Cressier S/Morat, Switzerland) kiti kullanılarak çalışıldı. Kan grubu ve Rh

tayini Jel santrifüj yöntemiyle manuel olarak çalışıldı. Serum total ve direkt bilirubin düzeyleri Abbott C-8000 cihazıyla spektrofotometrik yöntemle otoanalizörde ölçüldü.

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

3.1. Veri Analizi

Verilerin istatistiksel analizinde “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) 18.0 paket programı kullanıldı. Normal dağılım olup olmadığını anlamak için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Cinsiyet, doğum şekli, ağırlık kaybı ve olguların fototerapi ihtiyacı olup olmadığı gibi nominal değerlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Fisher’s Exact χ^2 testi kullanıldı. Grup I ve Grup II arasında sürekli değişken parametrelerden gebelik haftası ve serum direkt bilirubin değerleri T testi ile ve anne yaşı, doğum ağırlığı, serum total bilirubin, hemoglobin ve kilo kaybı değerleri ise Independent Sample T testi ile karşılaştırıldı. Kordon klemplenme zamanı ile diğer parametreler arasındaki korelasyonun araştırılmasında Pearson’s testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma ve ortanca (%25-75) aralık olarak sunuldu. Tüm testlerde önem düzeyi 0.05 olarak alındı ($p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi).

4. BULGULAR

Çalışma, 2 çalışma grubunda (Grup I ve II) 82 ve 90 olgu olmak üzere toplam 172 olgu ile tamamlandı. Çalışma gruplarına ait demografik verilerin ve umbilikal kordon klemplenme zamanı, Hb, 6. saat, 48. saat, 96. saat ve 168. saat TcB değerleri, 4. gün venöz Hb, TSB, DB sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 19'da verilmiştir.

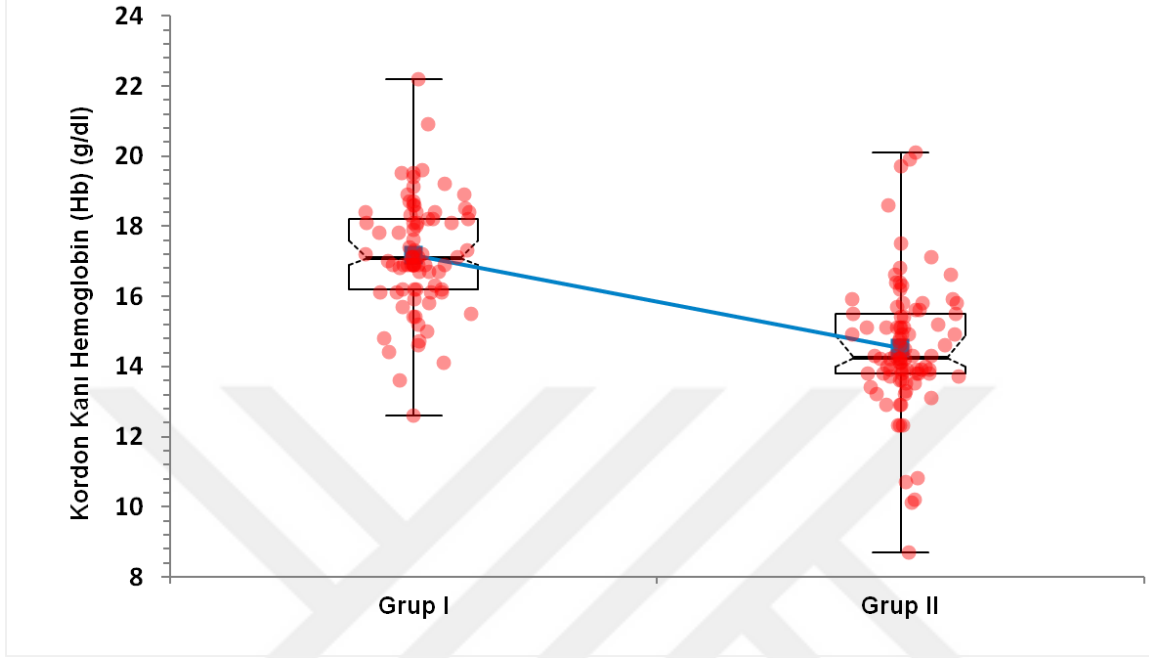
Çalışma grupları arasında yenidoğanların doğum şekli, cinsiyeti, gebelik haftası, doğum ağırlığı, anne yaşı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, 6. saat TcB, 48. saat TcB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak kordon klemplenme zamanı, kordon kanı Hb, postnatal 96. saat ve 168. saat TcB, 4. gün venöz Hb ve TSB düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Gruplar arasında fototerapi alan hastaların oranları karşılaştırıldığında Grup I'de 25 olgunun, Grup II'de 9 olgunun fototerapi aldığı ve umbilikal kordonu geç klemplenen olgularda fototerapi gerektirecek düzeyde ciddi hiperbilirubinemi sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.001$) (Tablo 18). Kordon kanı Hb düzeyi ile fototerapi ihtiyacı arasındaki ilişki incelendiğinde kordon kanı Hb düzeyindeki artışın fototerapi gerektiren ciddi hiperbilirubinemi riskinde 3.94 kat artışa neden olduğu görüldü ("Odds ratio"= 3.94, $p=0.0012$, %95 güven aralığı=1.71-9.08). İki grup arasında ilk 4 gün içerisinde %5'in altında ve %5-10 arasında ağırlık kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18: Çalışma gruplarına ait demografik verilerin ve kordon klemplenme zamanı ile TcB/TSB sonuçlarının karşılaştırılması

Parametre	Grup I (n=82)	Grup II (n=90)	p değeri
Doğum ağırlığı (Gram)*	3264±420	3282±416	0.771
Gebelik haftası (Hafta)*	38.23±1.046	38.37±1.175	0.429
1. dakika Apgar skoru*	9 (8-9)	9 (8-9)	0.438
5. dakika Apgar skoru*	9 (8-9)	9 (8-9)	0.438
Anne yaşı (Yıl)*	29.4±4.83	31.1±4.2	0.018
Kordon klemplenme zamanı (Saniye)*	61.6±7.2	15.4±11.6	<0.001
Kordon kanı hemoglobin (g/dl)*	17.17±1.59	14.57±1.83	<0.001
6. saat transkütanöz bilirubin (mg/dl)*	4.43±1.01	4.19±1.15	0.151
48. saat transkütanöz bilirubin (mg/dl)*	9.73±2.30	9.04±2.52	0.065
96. saat transkütanöz bilirubin (mg/dl)*	14.71±2.89	11.21±3.14	<0.001
168. saat transkütanöz bilirubin (mg/dl)*	11.68±3.35	9.52±3.27	<0.001
4. gün venöz hemoglobin (g/dl)*	17.89±1.90	16.78±1.99	<0.001
4. gün venöz total serum bilirubin (mg/dl)*	14.49±3.39	10.34±3.78	<0.001
4. gün venöz direkt bilirubin (mg/dl)*	0.33±0.1	0.32±0.1	0.271
Doğum şekli (Sezaryen/Normal)	71/11	70/20	0.133
Cinsiyet (Erkek/Kız)	46/36	39/51	0.94
Fototerapi ihtiyacı (Var/Yok)	25/57	9/81	0.001
Kilo kaybı (<%5/%5-9.99)	69/21	61/21	0.728

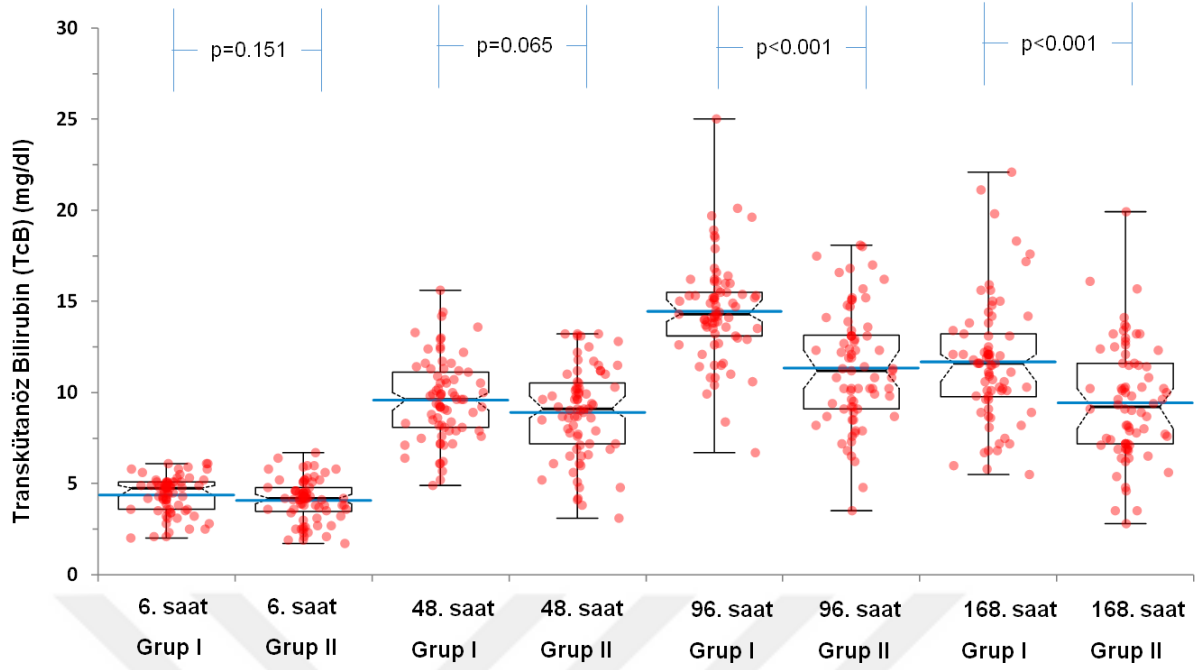
*: Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir

Kordon kanı Hb düzeyi Grup I'de 17.17 ± 1.59 g/dl iken, Grup II'de 14.57 ± 1.83 g/dl olarak bulundu. İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$) (Tablo 18) (Şekil 9).



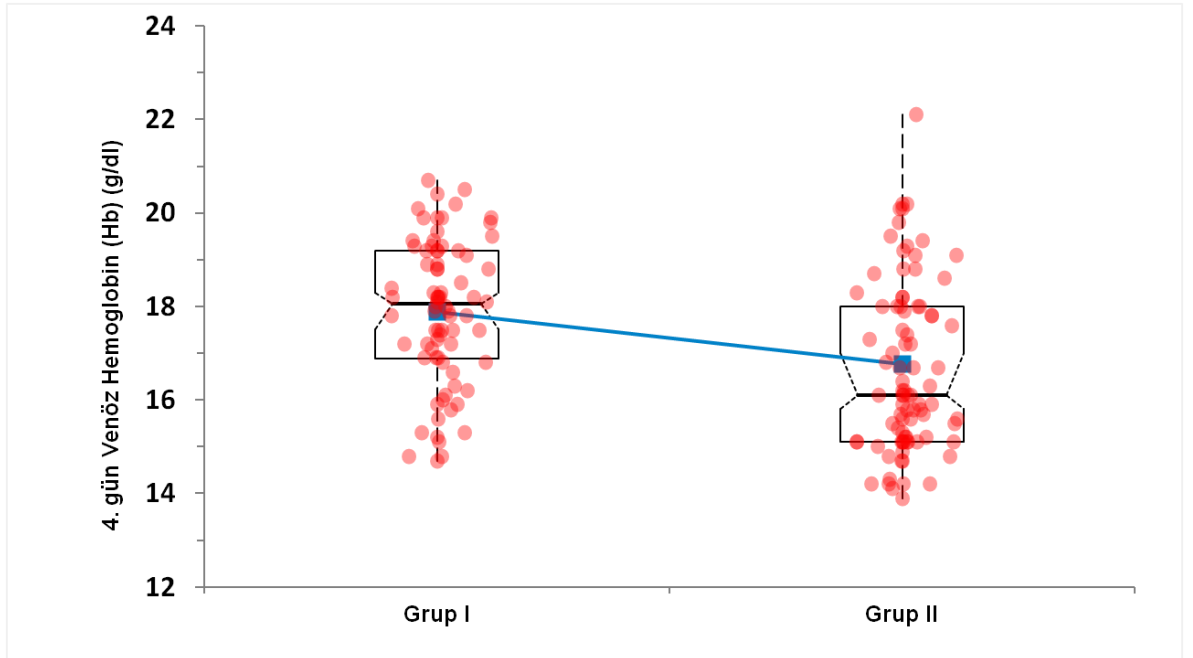
Şekil 9: Gruplar arasında kordon kanı hemogloblin düzeylerinin karşılaştırılması

6. ve 48. saat TcB değerleri açısından Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamazken, 96. saat ve 168. saat TcB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görüldü (Sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$) (Tablo 18) (Şekil 10).



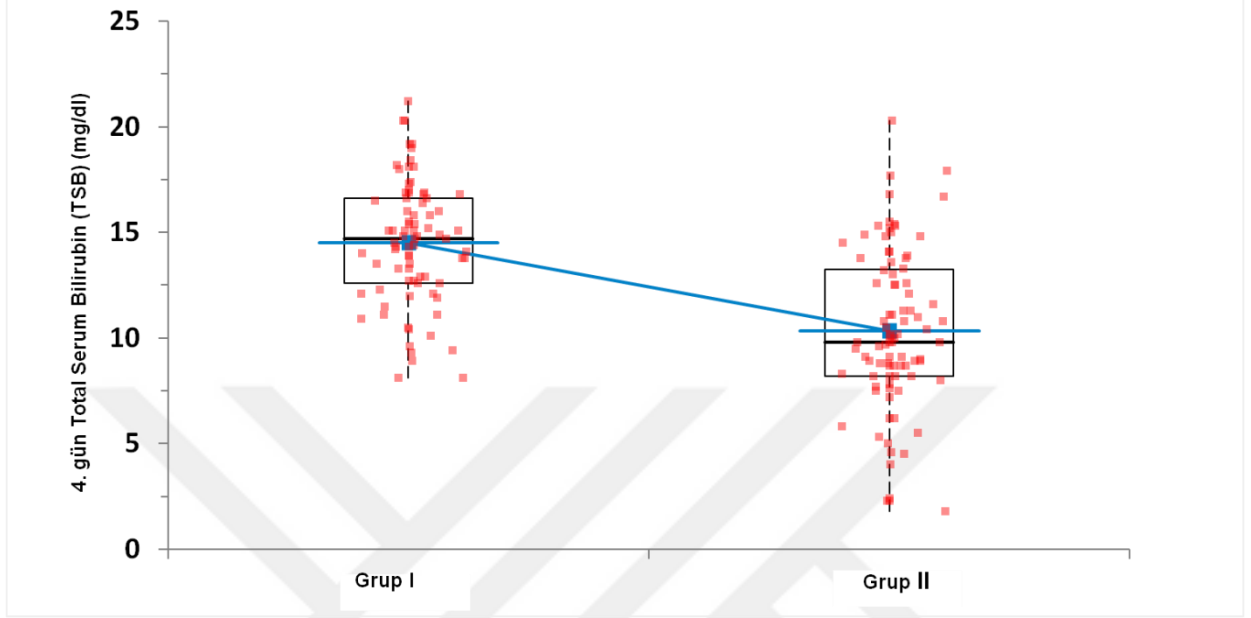
Şekil 10: Grup I ve II arasında 6., 48., 96. ve 168. saat transkütanöz bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

Dördüncü gün venöz hemoglobin değerinin geç klemplenmeye bağlı olarak Grup I'de Grup II'ye göre daha yüksek olarak bulunduğu görüldü (Sırasıyla 17.89 ± 1.90 g/dl ve 16.78 ± 1.99 g/dl; $p < 0.001$) (Tablo 18) (Şekil 11).



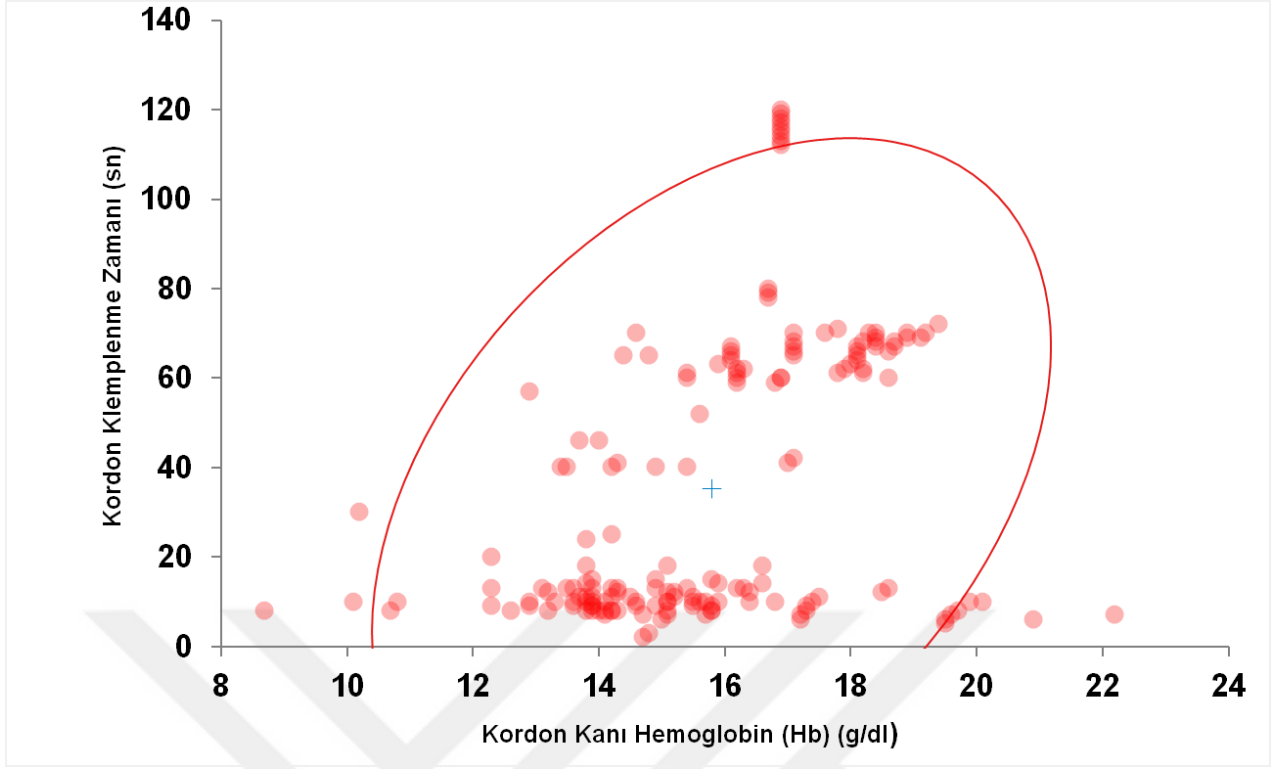
Şekil 11: Gruplar arasında 4. gün venöz hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

Grup I'de, yani kordonu geç klemplenen olgularda 4. gün venöz TSB düzeyinin istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak düzeyde daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001) (Tablo 18) (şekil 12).

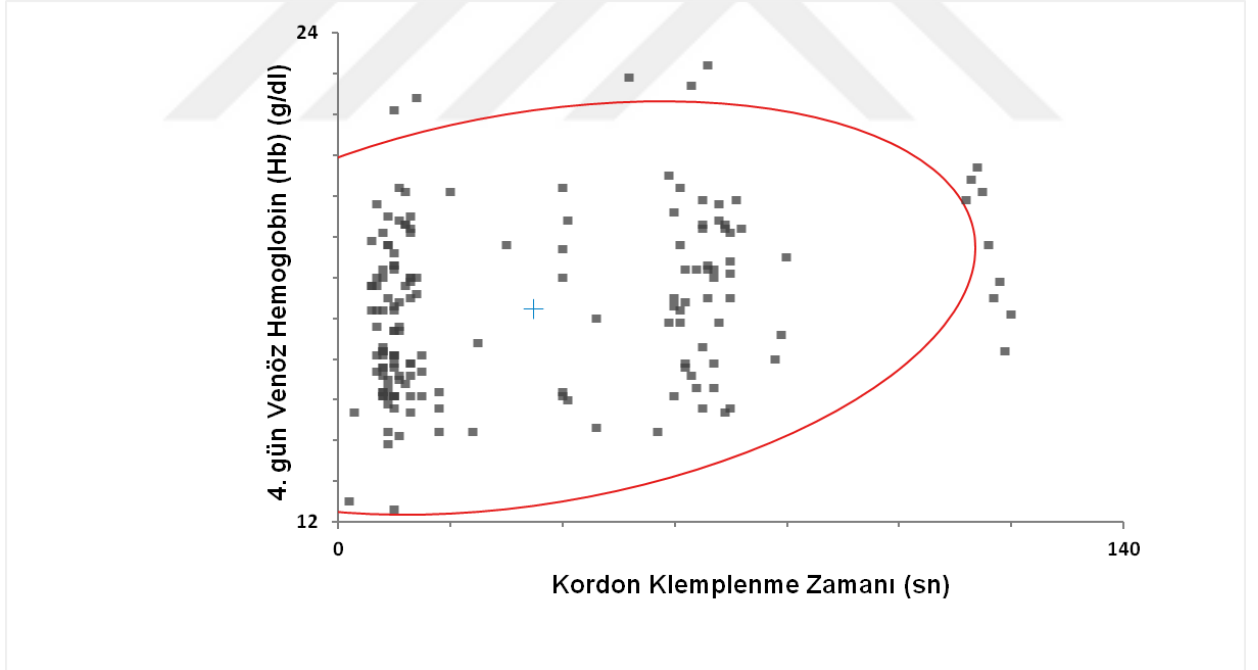


şekil 12: Gruplar arasında 4. gün venöz total serum bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı ile hem kordon kanı, hem de 4. gün venöz Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak şekilde pozitif korelasyon olduğu görüldü (Sırasıyla p<0.0001, r=0.426, %95 güven aralığı=0.291-0.544 ve p=0.0002, r=0.291, %95 güven aralığı=0.144-0.426) (şekil 13) (şekil 14).



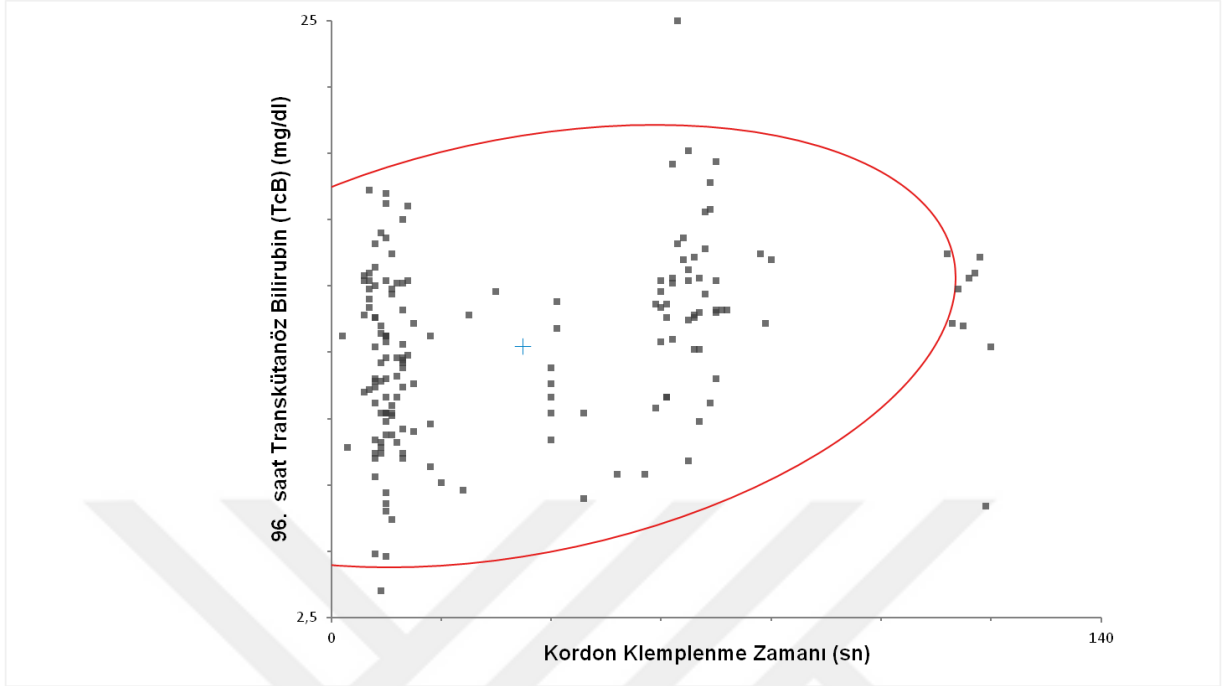
Şekil 13: Tüm olgularda kordon klemleme zamanı ile kordon kanı hemoglobin düzeyleri arasındaki korelasyon analizi



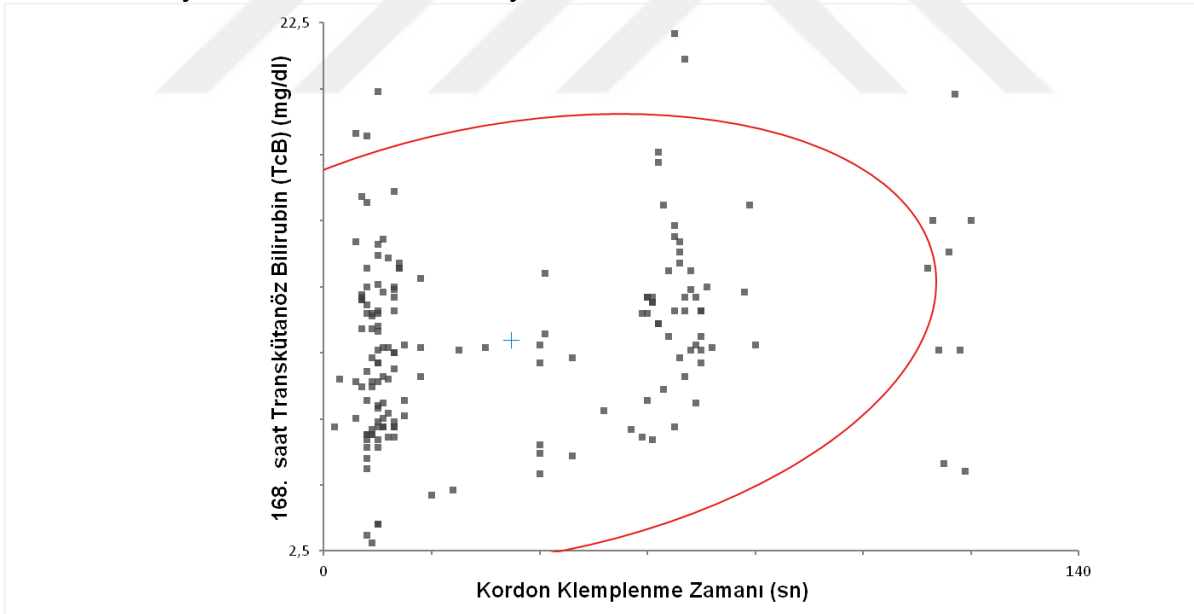
Şekil 14: Tüm olgularda kordon klemleme zamanı ile 4. gün venöz hemoglobin düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

Tüm olgularda kordon klemleme zamanı ile hem 96. saat, hem de 168. saat TcB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak şekilde pozitif

korelasyon olduğu görüldü (Sırasıyla $p < 0.0001$, $r = 0.307$, %95 güven aralığı = 0.161-0.440 ve $p = 0.0009$, $r = 0.257$, %95 güven aralığı = 0.108-0.395) (Şekil 15) (Şekil 16).

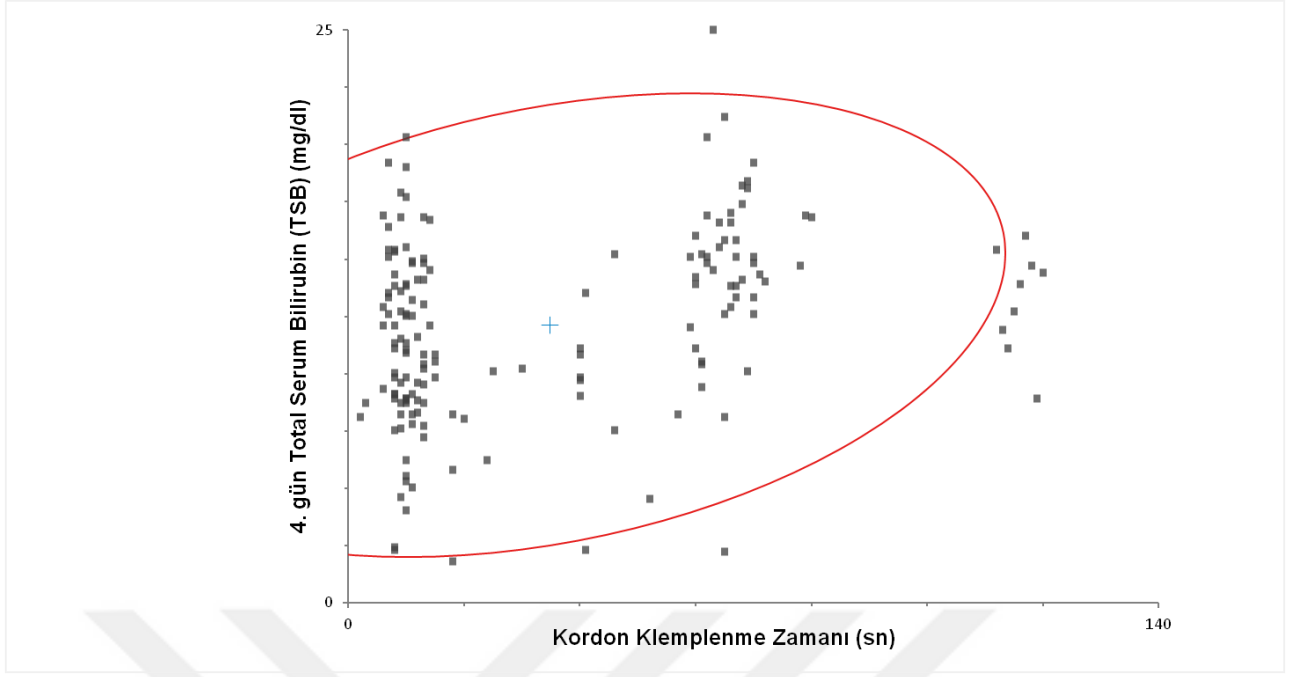


Şekil 15: Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı ile 96. saat transkütanöz bilirubin düzeyleri arasındaki korelasyon analizi



Şekil 16: Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı ile 168. saat transkütanöz bilirubin düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı uzadıkça 4. gün TSB değerlerinde artış olduğu, yani kordon klemplenme zamanı ile 4. gün TSB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak şekilde pozitif korelasyon olduğu görüldü (Sırasıyla $p < 0.0001$, $r = 0.310$, %95 güven aralığı = 0.165-0.443) (Şekil 17).



Şekil 17: Tüm olgularda kordon klemlenme zamanı ile 4. gün total serum bilirubin düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

5. TARTIŞMA

Yenidoğan sarılığı yenidoğanlarda en sık karşılaşılan sorunlardan birisidir. Hastaneden erken taburcu edilme eğilimi nedeniyle yakından izlenmesi gerekliliği doğan hastalıkların başında gelmektedir. Her merkezde bebeklerin yakından takibi düzenli olarak yapılamayabilir. Hiperbilirubinemiye erken tespit etme yöntemlerinin belirlenmesi ve hiperbilirubinemi riski olan bebeklerin takibinde daha titiz bir protokol oluşturulması büyük önem taşır. Son dönemlerde yapılan en güncel çalışmalar kordon kanında Hb düzeylerinin ölçümüne dayanmaktadır. Hem çalışma kolaylığı hem de invaziv bir girişim olmamasından dolayı risk gruplarını belirlemede rahatlıkla kullanılabilir bir yöntem olduğu düşünülmektedir (7).

Daha önce literatürde umbilikal kordon klemplene zamanı ile postnatal ve süt çocukluğu Hb düzeyi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi riski ve fototerapi gerektiren yenidoğan sarılığı riski gibi parametrelerin ilişkisi çalışılsa da (89-92), seri ölçümlerle longitudinal olarak TcB, erken postnatal Hb ve TSB düzeylerinin, erken neonatal dönemde fototerapi gerektirecek düzeyde sarılık riskinin araştırıldığı/karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma bu yönleriyle bu alanda bir ilktir.

McDonald ve ark.nın gerçekleştirdiği metaanalitik Cochrane çalışmasında erken kordon klemplene, bebeğin doğumuyla birlikte 60 saniye içinde klemplene, geç kordon klemplene ise, kordon pulsasyonu durduğu zaman ya da bebeğin doğumundan en az bir dakika sonra yapılan klemplene olarak tanımlanmaktadır (83). Mercer ve ark. term bebeklerde geç umbilikal kordon klemplenemasının doğumda Hb düzeylerini arttırdığını ve doğumda plasentadan bebeğe kan transferi için zaman tanıdığını belirtmişlerdir (90). Bu plasental transfüzyon yenidoğana ek olarak %30 daha fazla kan volümü ve %60'a kadar daha fazla eritrosit sağlar (4-6). Bu artmış plasental transfüzyon ile ilgili neonatal yararlar; daha yüksek Hb konsantrasyonu (85), sonraki dönemde artmış demir depoları ve daha az anemi (86), yaşamsal organlara daha fazla eritrosit akışı, daha iyi kardiyopulmoner adaptasyon ve daha erken anne sütü ile beslenmedir (5,6). Erken kordon klemplene fetomaternal transfüzyonu arttırmakta (plasental bariyerden geçerek maternal dolaşıma katılan kan miktarı), büyük bir kan volümü plasentada kalmaktadır (88). Cochrane derlemesinde, geç umbilikal kordon klemplenemasının faydaları ve zararlarının, yenidoğanda artmış kırmızı kan hücreleri ile uyumlu bir mekanizma içinde olduğu, yüksek Hb düzeyinin yenidoğanın metabolizmasında

potansiyel bir yük oluşturduğu vurgulanmıştır (83). Nesheli ve ark.nın erken ve geç kordon klemleme uygulanan 66 yenidoğan ile yaptıkları çalışmada Hb, hematokrit ve postnatal 6. ayda serum demir düzeyleri değerlendirilmiş bu parametreler geç kordon klemleme uygulanan grupta daha yüksek bulunmuş ve yüksek Hb düzeylerinin polisitemi ve hiperbilirubinemi açısından risk faktörü olabileceği, ancak postnatal 6. ay demir düzeyleri üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (91). Mercer ve ark. erken ve geç kordon klemleme uyguladıkları yenidoğanlarda geç kordon klemleme süresini 5 dakikanın üzerinde olarak belirlemişler, 24. ve 48. saatlerde venöz Hb ve TSB düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında geç kordon klemleme uygulanan bebeklerde Hb düzeylerinin yüksek olduğunu ancak TSB düzeyleri arasında farklılık olmadığını bildirmişlerdir (90). Rincon ve ark. term yenidoğanlarda erken ve geç kordon klemlemenin yaşamın 48. saatinde bakılan Hb, hematokrit ve ferritin düzeylerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında kordonu geç klemlenen yenidoğanlarda Hb, hematokrit ve ferritin düzeylerini önemli ölçüde yüksek bulmuşlar, TSB düzeylerinde farklılık bildirmemişler ve fakat yüksek Hb/Hematokrit düzeylerine bağlı olarak polisitemi sıklığında anlamlı artış bildirmişlerdir (92). Kumar ve ark. umbilikal kordon sızlanması ile ilgili geç preterm yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada kordon sızlanması yapılanlarda 6. haftada demir depolarının daha yüksek olduğunu, ancak 48. saatteki bilirubin düzeylerinin kordonu erken klemlenenlerde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (93).

Umbilikal kordon Hb düzeyi ve fototerapi gerektiren neonatal hiperbilirubinemi riski arasındaki ilişkiyi araştıran tek çalışmada yüksek kordon Hb düzeyi ile fototerapi ihtiyacının arttığı görülmüş ve Hb'yi arttıran bir prosedür olan kordonun geç klemleme ile yenidoğanın fototerapi ihtiyacının arttığı düşünülmüştür. Ancak çalışmada erken ve geç klemleme grupları oluşturulmamış tüm vakalarda 15 saniyenin altında klemleme yapılmıştır. Fototerapi alan grupta ortalama kordon kanı Hb düzeyi 17.4 g/dl iken fototerapi almayan grupta ortalama 15.8 g/dl olarak bildirilmiştir (8). Bu çalışmanın sonuçlarına göre, güncel önerilerin aksine, gecikmiş kordon klemleme rutin olarak önerilmemektedir (8). Bizim çalışmamızda erken ve geç klemleme kriterlerine uygun olarak iki grup oluşturuldu. Erken klemleme uygulanan grupta ortalama kordon Hb düzeyi 14.57 g/dl, geç klemleme uygulanan grupta ise 17.17 g/dl olarak bulundu. Nakagawa ve ark.nın çalışmasında kordon kanı Hb düzeyi 1.74 "Odds" oranı ile fototerapi ihtiyacını etkileyen en önemli faktör olarak bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda ise "Odds" oranı 3.74 olarak bulundu. Yani

umbilikal kordonun geç klemlenmesi fototerapi gerektiren ciddi hiperbilirubinemi riskinde 3.74 kat artışa yol açmaktadır.

Chien ve ark. geç ve erken kordon klemlenme uyguladıkları 105 olgu ile yaptıkları çalışmada geç kordon klemlenme süresini 3 dakika ve üzeri, erken kordon klemlenme süresini ise 1 dakika ve altında olarak belirlemişlerdir. Yenidoğanlar hastaneden taburcu olduktan sonra postnatal 4.-7. günler arasında hiperbilirubinemi riski açısından TcB ve TSB ölçümleri ile takip edilmiş ve fototerapi gerektirecek hiperbilirubinemi düzeyleri erken ve geç klemlenme grupları arasında farklılık göstermemiştir (94). Bizim çalışmamızda, TcB ölçümlerine bakıldığında geç klemlenme uygulanan ve aynı zamanda kordon Hb düzeyi yüksek saptanan olguların 96. saat ve 168. saat TcB ölçümleri ile 4. gün TSB düzeyleri erken klemlenme uygulanan olgulara göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. 6. saat ve 48. saat TcB düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermezken 4. gün ve sonrasındaki TcB, TSB düzeylerinde ve nihayetinde fototerapi alan/almayan olguların oranlarında farklılık görülmesi; kordon kanından devralınan (yüksek) hemoglobin değerlerinin fizyolojik sarılığın da etkisiyle hemoglobinin heme parçalanmasının belirginleştiği 4.-5. günlere denk gelmesiyle açıklanabilir.

On beş farklı çalışmanın meta-analizinin yapıldığı Cochrane derlemesinde erken kordon klemlenmesi uygulanan grupta fototerapi alan yenidoğanların oranının geç klemlenme uygulanan gruba göre daha az olduğu (%2.74'e karşılık %4.36) ve yenidoğanlarda 24-48. saatler arası bakılan Hb konsantrasyonunun erken kordon klemlenen grupta önemli derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir (83). Mercer ve ark. kordonu geç (>5 dk) klemlenen bebeklerde 24.-48. saatteki Hb düzeyini erken klemlenen bebeklere göre daha yüksek bulmuşlardır (19.4 g/dl'ye karşılık 17.8 g/dl) (90). Bizim çalışmamızda postnatal 4. günde bakılan ortalama venöz Hb düzeyi geç klemlenen grupta 17.8 g/dl, erken klemlenen grupta 16.7 g/dl olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. Cochrane derlemesine ve "American College of Obstetricians and Gynecologists" önerilerine göre artmış Hb düzeyinin potansiyel zararının klinisyenler tarafından çalıştıkları bölge açısından ve sarılık tespit/tedavi olanaklarına ulaşılabilirlik açısından değerlendirilmesi önerilmiştir (83,95). Örneğin hiperbilirubinemi tedavisinin kolayca ulaşılabilir olmadığı bölgelerde ve yenidoğan açısından ileri dönemde komplikasyona neden olma riski bulunan durumlarda geç klemlenme daha az tercih edilmelidir (83,95).

Erken ve geç kordon klemlenmesi ile postnatal transkütan ve venöz bilirubin düzeyleri ve ciddi hiperbilirubinemi riskinin ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada geç kordon klemlenmesinin erken kordon klemlenmesine göre postnatal Hb ve bilirubin düzeylerinin daha yüksek seyretmesine ve fototerapi gerektirecek şiddette ciddi hiperbilirubinemi sıklığında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Umbilikal kordonu geç klemlenmenin erken neonatal Hb ve geç süt çocukluğu vücut depo demir durumuna olumlu etkileri daha önceki çalışmalarda gösterilmişse de, kordonu geç klemlenen bebekler yüksek postnatal bilirubin düzeyleri ve fototerapi gerektirir düzeyde ciddi hiperbilirubinemi ile ilişkili riskler açısından daha yakın takip edilmelidir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kordon Hb düzeylerinin, postnatal seri TcB ölçümlerinin, Hb ve TSB düzeylerinin ve erken neonatal dönemde fototerapi gerektirecek düzeyde sarılık gelişme riskinin umbilikal kordon klemplenme zamanı açısından karşılaştırıldığı çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

1. Çalışmamızda erken kordon klemplenmesi uygulanan grupta umbilikal kordon Hb düzeyi 14.57 ± 1.83 g/dl iken, geç kordon klemplenmesi uygulanan grupta umbilikal kordon Hb düzeyi 17.17 ± 1.59 g/dl olarak saptandı ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Geç kordon klemplenmesi Hb düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı ile kordon kanı Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak şekilde pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p < 0.0001$, $r = 0.426$, %95 güven aralığı = $0.291 - 0.544$). Kordon klemplenme zamanı uzadıkça kordon Hb düzeylerinde artış görülmektedir.

2. Çalışmamızda geç kordon klemplenmesi uygulanan grupta 4. gün venöz Hb düzeyi 17.89 ± 1.90 g/dl iken, erken kordon klemplenmesi uygulanan grupta 4. gün venöz Hb düzeyi 16.78 ± 1.99 g/dl olarak saptandı ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Kordonu geç klemplenen olgularda daha yüksek postnatal Hb düzeyleri görülmektedir. Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı ile 4. gün venöz Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak şekilde pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p = 0.0002$, $r = 0.291$, %95 güven aralığı = $0.144 - 0.426$). Kordon klemplenme zamanı uzadıkça postnatal 4. gün Hb düzeylerinde artış görülmektedir.

3. Hiperbilirubinemi düzeyinin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerden birisi olan TcB ölçümlerine bakıldığında postnatal 96. saat TcB ölçümleri ortalaması kordonu erken klemplenen grupta 11.21 ± 3.14 mg/dl iken, kordonu geç klemplenen ve aynı zamanda umbilikal kordon Hb'i de yüksek olan grupta 14.71 ± 2.89 mg/dl olarak saptandı ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Postnatal 168. saat TcB ölçümleri kordonu erken klemplenen grupta 9.52 ± 3.27 mg/dl iken, kordonu geç klemplenen grupta 11.68 ± 3.35 mg/dl olarak saptandı ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). 6. saat ve 48. saat TcB düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken, 96. saat ile 168. saat TcB ölçümleri ve nihayetinde fototerapi alan/almayan olguların oranlarında farklılık görülmesi; kordon kanından devralınan (yüksek) hemoglobin değerlerinin fizyolojik sarılığın da etkisiyle hemoglobinin heme parçalanmasının belirginleştiği 4.-

5. günlere denk gelmesiyle açıklanabilir. Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı ile hem 96. saat, hem de 168. saat TcB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak şekilde pozitif korelasyon olduğu görüldü (Sırasıyla $p<0.0001$, $r=0.307$, %95 güven aralığı=0.161-0.440 ve $p=0.0009$, $r=0.257$, %95 güven aralığı=0.108-0.395). Kordon klemplenme zamanı uzadıkça postnatal 96. ve 168. saat TcB düzeylerinde artış görülmektedir.

4. Postnatal 4. gün venöz TSB değerleri ortalaması erken kordon klemplenen grupta 10.34 ± 3.78 mg/dl iken geç kordon klemplenen grupta 14.49 ± 3.39 mg/dl olarak saptandı ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı uzadıkça 4. gün TSB değerlerinde artış olduğu, yani kordon klemplenme zamanı ile 4. gün TSB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak şekilde pozitif korelasyon olduğu görüldü (Sırasıyla $p<0.0001$, $r=0.310$, %95 güven aralığı=0.165-0.443).

5. Geç umbilikal kordon klemplenmesi fototerapi ihtiyacını arttırmaktadır. Erken kordon klemplenen gruptaki 90 bebekten 9'unda, geç kordon klemplenen gruptaki 82 bebekten 25'inde fototerapi gerektiren düzeyde ciddi hiperbilirubinemi görüldü ve gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Kordon kanı Hb'deki artış fototerapi gerektiren ciddi hiperbilirubinemi riskinde 3.94 kat artışa yol açmaktadır.

6. Umbilikal kordonu geç klemplenenin erken neonatal Hb ve geç süt çocukluğu vücut depo demir durumuna olumlu etkileri daha önceki çalışmalarda gösterilmişse de, kordonu geç klemplenen bebekler yüksek postnatal bilirubin düzeyleri ve fototerapi gerektiren düzeyde ciddi hiperbilirubinemi ile ilişkili riskler açısından daha yakın takip edilmelidir.

ÖZET

Umbilikal Kordon Klemplenme Zamanı ve Kordon Hemogloblin Düzeyi ile Ciddi Neonatal Hiperbilirubinemi Riski Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Amaç: Kordon klemplenme zamanı ile postnatal çeşitli saatlerde ölçülen TcB düzeyleri, 4. günde ölçülen Hb ve TSB düzeyleri ve fototerapi gerektirecek düzeyde patolojik hiperbilirubinemi gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Yenidoğan bebeklerin kordon kanları alındı ve kordon kanlarından tam kan sayımı, kan grubu ve direkt Coombs testleri çalıştırıldı. Yenidoğanların hiperbilirubinemi riskini belirlemek ve kordon kanındaki Hb düzeyi ile postnatal bilirubin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılabilmesi için 6., 48., 96. saat ve 168. saat TcB düzeylerine ve 4. gün venöz Hb, TSB ve direkt bilirubin düzeylerine bakıldı. Hastalar kordon klemplenme zamanına göre geç (60 saniye ve üstü) ve erken (60 saniye ve altı) klemplenme grupları olarak sırasıyla Grup I ve Grup II olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar kordon kanı Hb, postnatal 6., 48., 96. saat ve 168. saat TcB düzeyleri, 96. saat Hb, TSB ve direkt bilirubin düzeyleri, cinsiyet, gebelik haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, anne yaşı ve postnatal 4. güne kadarki kilo kaybı (% olarak) gibi parametreler açısından karşılaştırıldı. Çalışma olgularının tümünde kordon klemplenme zamanı ile diğer parametreler arasında korelasyon analizi uygulandı.

Bulgular: Çalışma, 2 çalışma grubunda (Grup I ve II) 82 ve 90 olgu olmak üzere toplam 172 olgu ile tamamlandı. Çalışma grupları arasında yenidoğanların doğum şekli, cinsiyeti, gebelik haftası, doğum ağırlığı, anne yaşı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, 6. saat TcB, 48. saat TcB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak kordon klemplenme zamanı, kordon kanı Hb, postnatal 96. saat ve 168. saat TcB, 4. gün venöz Hb ve TSB düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi (Sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Gruplar arasında fototerapi alan hastaların oranları karşılaştırıldığında Grup I'de 25 olgunun, Grup II'de 9 olgunun fototerapi aldığı ve umbilikal kordonu geç klemplenilen olgularda fototerapi gerektirecek düzeyde ciddi hiperbilirubinemi sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Kordon kanı Hb düzeyi ile fototerapi ihtiyacı arasındaki ilişki incelendiğinde kordon kanı Hb düzeyindeki artışın fototerapi gerektiren ciddi hiperbilirubinemi riskinde 3.94 kat artışa neden olduğu

görüldü ("Odds ratio"= 3.94, $p=0.0012$, %95 güven aralığı=1.71-9.08). İki grup arasında ilk 4 gün içerisinde %5'in altında ve %5-10 arasında ağırlık kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı ile hem kordon kanı, hem de 4. gün venöz Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak şekilde pozitif korelasyon olduğu görüldü (Sırasıyla $p<0.0001$, $r=0.426$, %95 güven aralığı=0.291-0.544 ve $p=0.0002$, $r=0.291$, %95 güven aralığı=0.144-0.426). Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı ile hem 96. saat, hem de 168. saat TcB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak şekilde pozitif korelasyon olduğu görüldü (Sırasıyla $p<0.0001$, $r=0.307$, %95 güven aralığı=0.161-0.440 ve $p=0.0009$, $r=0.257$, %95 güven aralığı=0.108-0.395). Tüm olgularda kordon klemplenme zamanı uzadıkça 4. gün TSB değerlerinde artış olduğu, yani kordon klemplenme zamanı ile 4. gün TSB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak şekilde pozitif korelasyon olduğu görüldü (Sırasıyla $p<0.0001$, $r=0.310$, %95 güven aralığı=0.165-0.443).

Sonuç: Umbilikal kordonu geç klemplemenin erken neonatal Hb ve geç süt çocukluğu vücut depo demir durumuna olumlu etkileri daha önceki çalışmalarda gösterilmişse de, kordonu geç klemplenen bebekler yüksek postnatal bilirubin düzeyleri ve fototerapi gerektirir düzeyde ciddi hiperbilirubinemi ile ilişkili riskler açısından daha yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Fototerapi, transkütan bilirubinometre, umbilikal kordon klemplenmesi, yenidoğan sarılığı

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship between Timing of Umbilical Cord Clamping, Cord Blood Hemoglobin Level and Risk of Severe Neonatal Hyperbilirubinemia

Objective: It was aimed to investigate relationship between timing of umbilical cord clamping and TcB levels obtained at several time points after delivery, Hb and TSB levels obtained on the day 4, and development of pathological hyperbilirubinemia requiring phototherapy.

Material and methods: Cord blood samples were drawn from newborns, and complete blood count, blood type and direct Coombs test were studied. TcB level on the hours 6, 48, 96 and 168 and venous Hb concentration, TSB and direct bilirubin levels on day 4 were measured in order to determine risk for hyperbilirubinemia in newborns and to evaluate relationship between cord blood Hb level and postnatal bilirubin levels. The patients were stratified according to timing of cord clamping as late clamping (group I; ≥ 60 seconds) and early clamping groups (group II; < 60 seconds). The groups were compared regarding parameters such as cord blood hemoglobin level, TcB levels obtained on the hours 6, 48, 96 and 168; Hb level on the hour 96, TSB and direct bilirubin levels, gender, gestational age, type of delivery, birth weight, Apgar on minutes 1 and 5, maternal age and weight loss until postnatal day 4. In all cases, correlation analyses were performed between timing of umbilical cord clamping and the other parameters.

Results: The study was conducted on 172 cases including 82 and 90 cases in Groups I and II. No significant differences were detected in type of delivery, gender, gestational age, birth weight, maternal age, Apgar scores on minute 1 and 5 and TcB levels on the hour 6 and 48 between groups. However, significant differences were detected in cord blood Hb levels, Tcb levels on the hours 96 and 168, venous Hb level on the day 4 and TSB levels between groups ($p < 0.001$ for all comparisons). When percent of patients underwent phototherapy were compared between groups, it was found that 25 cases received phototherapy in group I whereas 9 patients in group II received phototherapy, indicating that frequency of severe hyperbilirubinemia requiring phototherapy was significantly higher in cases in whom umbilical cord clamping was delayed ($p < 0.001$). When relationship between cord blood Hb level and phototherapy need was assessed, elevation in cord blood Hb level resulted in

increased risk for hyperbilirubinemia requiring phototherapy by 3.94 folds (Odds Ratio: 3.94; 95% CI: 1.71-9.08; $p=0.0012$). No significant difference was detected between groups regarding weight loss <5% and 5-10% within first 4 days. In all cases, a significant positive correlation was detected between timing of umbilical cord clamping and both cord blood Hb level and venous Hb level on the day 4 ($r=0.426$; 95% CI: 0.291-0.544; $p<0.0001$ and $r=0.291$; 95% CI: 0.144-.426; $p=0.0002$, respectively). In all cases, a significant positive correlation was detected between timing of umbilical cord clamping and TcB levels obtained on the hours 96 and 168 ($r=0.307$; 95% CI: 0.161-0.440; $p<0.0001$ and $r=0.257$; 95% CI: 0.108-.395; $p=0.0009$, respectively). Again, in all cases, it was found that TSB level on the day 4 increased by prolongation of time period to umbilical cord clamping, indicating a significant positive correlation between timing of umbilical cord clamping and TSB level on the day 4 ($r=0.310$; 95% CI: 0.165-0.443; $p<0.0001$).

Conclusion: Although favorable effects of delayed clamping of umbilical cord on early neonatal Hb and iron stores at late infancy were shown in previous studies, infants in whom umbilical cord clamping is delayed should be more closely monitored for elevated postnatal bilirubin levels and risks associated with severe hyperbilirubinemia requiring phototherapy.

Keywords: Phototherapy, transcutaneous bilirubinometer, umbilical cord clamping, neonatal jaundice

7. KAYNAKLAR

1. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0117229.
2. Stevenson DK, Vreman HJ. Carbon monoxide and bilirubin production in neonates. *Pediatrics* 1997; 100: 252-254.
3. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 section 7. resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 2015; 95: 249-263.
4. McDonald S. Physiology and management of the third stage of labour. In: Fraser D, Cooper M, editor(s). *Myles Textbook for Midwives*. 14th Edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003.
5. Mercer JS. Current best evidence: a review of the literature on umbilical cord clamping. *J Midw Wom Health* 2001; 46: 402-414.
6. Palethorpe RJ, Farrar D, Duley L. Alternative positions for the baby at birth before clamping the umbilical cord. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 10.
7. Nakagawa M, Ishida Y, Nagaoki Y, Ohta H, Shimabukuro R, Hirata M, Yamanaka M, Kusakawa I. Correlation between umbilical cord hemoglobin and rate of jaundice requiring phototherapy in healthy newborns. *Pediatrics Int* 2015; 57: 626-628.
8. 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.

9. 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.
10. Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 214-224.
11. 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.
12. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, Newman TB, Phibbs C, Stark AR, Yeargin-Allsopp M. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24: 650-662.
13. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of pre-discharge hour-specific bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14.
14. Alpay F, Sarıcı SÜ, Tosuncuk HD, Serdar MA, Inanç N, Gökçay E. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000; 106: e16.
15. 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.
16. 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.
17. Sarıcı SÜ. Incidence and etiology of neonatal hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2010; 56: 128-129.

18. Sarıcı SÜ. Yenidoğan sarılıkları. İçinde: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (ed). Temel Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 491-497.
19. 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.
20. Volpe JJ (ed). Bilirubin and brain injury. Neurology of the Newborn (5th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 619-651.
21. Stanley LP, 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.
22. 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.
23. 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.
24. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. J Pediatr 2002; 93: 488-494.
25. Sarıcı SÜ, Candemir G, Alpay F. How reliable is clinical assessment in neonatal jaundice? Acta Paediatr 2004; 93: 857-858.
26. Carceller-Blanchard A, Cousineau J, Delvin EE. Point of care testing: transcutaneous bilirubinometry in neonates. Clin Biochem 2009; 42: 143-149.
27. Sarıcı SÜ, Köklü E, Babacan O. Comparison of two transcutaneous bilirubinometers in term and near-term neonates. Neonatal Netw 2014; 33: 138-142.

28. 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.
29. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 2006; 117: 1174-1183.
30. 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.
31. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002; 109: 846-851.
32. Sarıcı SÜ, Alpay F, Dündaröz MR, Özcan O, Gökçay E. Fiberoptic phototherapy versus conventional daylight phototherapy for hyperbilirubinemia of term newborns. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 280-285.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.

37. Ives NK. Neonatal jaundice. In: Rennie JM (ed). *Robertson's Textbook of Neonatology*. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 661-678.
38. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994; 93: 488-494.
39. Cashore WJ. Bilirubin and jaundice in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 171-179.
40. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012; 32: 660-664.
41. Blanckaert N, Schmitt R. *Physiology and Pathophysiology of Bilirubin Metabolism*. Hepatology, First Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1982; 195: 413-418.
42. Fleischner G.M, Arias IM Recent Advances in bilirubin formation, transport, metabolism and excretion. *Am J Med* 1970; 49: 576- 585.
43. Wu TW, Dappen GM, Powers DM, Lo DH, Rand RN, Spayd RW. The Kodak Ektachem clinical chemistry slide for measurement of bilirubin in newborns: principles and performance. *Clin Chem* 1982; 28: 2366-2372.
44. Özalp I. Yenidoğan Sarılıkları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16: 667- 744.
45. Davidson LT, Merritt KK, Weech AA. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Am J Dis Child* 1941: 61: 958-990.
46. Allen FH, Diamond LK. *Erythroblastosis fetalis*. Boston: Little, Brown and Co, 1958; 75: 1154.
47. Risemberg HM, Mazzi E, Macdonald MG, Peralta M, Heldrish F. Correlation of cord bilirubin levels with hyperbilirubinemia in ABO incompatibility. *Arch Dis Child* 1977; 52: 219-222.

48. Haque KN. Value of measuring cord blood bilirubin concentration in ABO incompatibility. *Br Med J* 1978; 2: 1604.
49. Whyte J, Graham H. Prediction of the severity of ABO hemolytic disease of the newborn by cord blood tests. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 217-222.
50. Levine DH, Meyer HB. Newborn screening for ABO hemolytic disease. *Clin Pediatr (Phila)* 1985; 24: 391-394.
51. Resenfeld J. Umbilical cord bilirubin levels as a predictor of subsequent hyperbilirubinemia. *J Fam Pract* 1986; 23: 556-558.
52. Knudsen A. Prediction of the development of neonatal jaundice by increased umbilical cord blood bilirubin. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 217-221.
53. Carbonell X, Botet F, Figueras J, Riu-Godo A. Prediction of hyperbilirubinaemia in the healthy term newborn. *Acta Paediatr* 2001; 90: 166-170.
54. Bernaldo AJ, Segre CA. Bilirubin dosage in cord blood: could it predict neonatal hyperbilirubinemia? *Sao Paulo Med J* 2004; 122: 99-103.
55. Leistikow EA, Collin MF, Savastano GD, de Sierra TM, Leistikow BN. Wasted health care dollars. Routine cord blood type and Coombs testing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1147-1151.
56. Ipek IO, Bozaykut A, Cagril SC, Sezer RG. Does cord blood bilirubin level help the physician in the decision of early postnatal discharge? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1375-1378.
57. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong RJ, Vreman HJ, MacMahon JR, Yeung CY, Seidman DS, Gale R, Oh W, Bhutani VK, Johnson LH, Hammerman C, Nakamura H. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108: 31-39.

58. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994; 94: 558-565.
59. Stevenson DK, Ostrander CR, Johnson JD. Effect of erythrocyte destruction on the pulmonary excretion rate of carbon monoxide in adult male Wistar rats. *J Lab Clin Med* 1979; 94: 649-654.
60. Slusher TM, Vreman HJ, McLaren DW, Lewison LJ, Brown AK, Stevenson DK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and carboxyhemoglobin concentrations associated with bilirubin-related morbidity and death in Nigerian infants. *J Pediatr* 1994; 126: 102-108.
61. Vreman HJ, Stevenson DK, Oh W, Fanaroff AA, Wright LL, Lemons JA, Wright E, Shankaran S, Tyson JE, Korones SB. Semiportable electrochemical instrument for determining carbon monoxide in breath. *Clin Chem* 1994; 40: 1927-1933.
62. Stevenson DK, Vreman HJ, Oh W, Fanaroff AA, Wright LL, Lemons JA, Verter J, Shankaran S, Tyson JE, Korones SB. Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. *Clin Chem* 1994; 40: 1934-1939.
63. Hardy RC, Drage JS, Jackson EC. *The first year of life: the collaborative perinatal project of the National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*. Baltimore (MD): John Hopkins University Press; 1979.
64. Yamanouchi I, Yamauchi Y, Igarishi I. Transcutaneous bilirubinometry: preliminary studies of noninvasive transcutaneous bilirubinometer in the Okayama National Hospital. *Pediatrics* 1980; 65: 195-202.
65. Maisels MJ, Conrad S. Transcutaneous bilirubin measurements in full term infants. *Pediatrics* 1982; 70: 464-467.
66. Schumacher RE. Noninvasive measurements of bilirubin in the newborn. *Clin Perinatol* 1990; 17: 417-435.

67. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubinometry decreases the need for serum bilirubin measurements and saves Money. *Pediatrics* 1997; 99: 599-601.
68. Briscoe L, Clark S, Yoxall C. Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for blood ests in jaundiced full term babies? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F190-F192.
69. Maisels MJ, Ostrea EM, Touch S, Clune SE, Cepeda E, Kring E, Gracey K, Jackson C, Talbot D, Huang R. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics* 2004; 113: 1628-1635.
70. Yasuda S, Itoh S, Isobe K, Yonetani M, Nakamura H, Nakamura M, Yamauchi Y, Yamanishi A. New transcutaneous jaundice device with two optical paths. *J Perinat Med* 2003; 31: 81-88.
71. Nanjundaswamy S, Petrova A, Mehta R, Bernstein W, Hegyi T. The accuracy of transcutaneous bilirubin measurements in neonates: a correlation study. *Biol Neonate* 2004; 85: 21-25.
72. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Roth-Kleiner M, Sender A, Vert P. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics* 2001; 107: 1264-1271.
73. Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD. A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr* 2002; 91: 203-211.
74. Nakamura T, Yamada D, Itakura Y, Ogawa Y. Clinical evaluation of a new device for transcutaneous bilirubin measurement in Japanese infants. *J Saitama Med Sch* 2002; 29: 245-249.
75. Hemmati F, Rad NAK. The value of Bilicheck® as a screening tool for neonatal jaundice in the South of Iran. *Iran J Med Sci* 2013; 38: 122-128.

76. Çoban A: Yenidoğanda Hematolojik Bozukluklar. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T: Pediatri Cilt 13. baskı Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2002: 428-430.
77. Tagaki K, Tanaka H, Nishijima S, Masaoka N, Miyake Y, Sakata H, Satoh K. Fetal blood values by percutaneous umbilical blood sampling. *Fetal Ther* 1989; 4: 152-160.
78. Oski FA, Naiman JL. Polycythemia and hyperviscosity. In the neonatal period in Gomella TL, Cunningham MD: *Neonatology*. Mc Graw Hill 2003: 353-354.
79. Carmi D, Wolach B, Dolfin T, Merlob P. Polycythemia of the preterm and full-term newborn infant: relationship between hematocrit and gestational age, total blood solutes, reticulocyte count, and blood pH. *Biol Neonate* 1992; 61: 173-178.
80. Sadler TW. Fetal Membranlar ve Plasenta: 7th ed. In: Başaklar A.C. (ed) *Langman's Medikal Embriyoloji* 7, 98-117. Ankara, Palme Yayıncılık.
81. Begley CM, Gyte GML, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 11.
82. World Health Organization. WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. Geneva: WHO, 2012.
83. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Evidence-based child health: Evid Based Child Health-A Cochrane Review Journal* 2014; 9: 303-397.
84. Yao AC, Lind J. Effect of early and late cord clamping on the systolic time intervals of the newborn infant. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 489-493.
85. Prendiville W, Elbourne D. Care during the third stage of labour. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC editor(s). *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989: 1145-1169.

86. World Health Organization. Postpartum Care of the Mother and Newborn: a Practical Guide. Geneva: WHO 1998.
87. Van Rheenen P, Brabin BJ. Late umbilical cord clamping as an intervention for reducing iron deficiency in term infants in developing and industrialised countries: a systematic review. *Ann Trop Med* 2004; 24: 3-16.
88. Rabe H, Diaz-Rossello J, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 8.
89. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otano L, Ferreira M, Ricci C, Casas O, Giordano D, Lardizabal J. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006; 117: e779-786.
90. Mercer JS, Erickson-Owens DA, Collins J, Barelos MO, Parker AB, Padbury JF. Effects of delayed cord clamping on residual placental blood volume, hemoglobin and bilirubin levels in term infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2017; 37: 260-264.
91. Nesheli HM, Esmailzadeh S, Haghshenas M, Bijani A, Moghaddams TG. Effect of late vs early clamping of the umbilical cord (on hemoglobin level) in full-term neonates. *J Pak Med Assoc* 2014; 64: 1303-1305.
92. Rincon D, Forguet A, Rojas M, Seggarra E, Sacristan E, Teixidor R, Ortega A. Time of cord clamping and neonatal complications, a prospective study. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81: 142-148.
93. Kumar B, Upadhyay A, Gothwal S, Jaiswal V, Joshi P, Dubey K. Umbilical cord milking and hematological parameters in moderate to late preterm neonates: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2015; 52: 747-749.

94. Chien PC, Yang CC, Gau ML, Liu CY, Lee TY. The impact of late umbilical cord clamping on neonatal jaundice and postpartum hemorrhage: a randomized controlled trial. *Hu Li Za Zhi* 2015; 62; 41-53.

95. Committee on Obstetric Practice. Delayed umbilical cord clamping after birth. Committee Opinion. The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetr Gynecol* 2017; 129: e5-e10.



ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Yenidoğan sarılıklarında kan düzeyi ile ilgili bir çalışma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "Umbilikal Kordon Klemplenme Zamanı ve Kordon Hemoglobin Düzeyi ile Hiperbilirubinemi Riski Arasındaki İlişkinin Araştırılması" dır.

Sizin çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. 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. Benzer bir biçimde bu çalışmada yenidoğanlarda ciltten sarılık ölçümleri ve Amerikan Pediatri Akademisi 2004 önerileri doğrultusunda ciltten sarılık değerleri yüksek tespit edilen olgularda yapılan kan sarılık ölçümleri ile göbek bağından alınan kanın düzeyi arasındaki ilişkinin saptanması ve bu ölçümlerin tedavi gerektiren düzeyde (patolojik) yenidoğan sarılıklarının belirlenmesindeki sınır değerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Toplamda yaklaşık olarak yüz elli çocuk üzerinde çalışma yapılacaktır. Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya çocuğunuzun katılmasını kabul ederseniz çocuğunuz Dr.Yüksel Yaşartekin tarafından muayene edilecek, ciltten sarılık ölçümü yapılacak ve kordon kanından kan düzeyi bakılacak ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız.

Ciltten sarılık ölçümü sırasında oluşabilecek riskler: 1. Herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Göbek bağından kan alınma sırasında oluşabilecek riskler: 1. Herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1. İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirler. 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 hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Dr.Yüksel Yaşartekin 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 sorunumun 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 ilişkime 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: