

86542

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

YENİDOĞANDA HİPERBİLİRÜBİNEMİNİN  
SEREBROKORTİKAL ELEKTRİKSEL AKTİVİTEYE  
ETKİSİ

T 86542

UZMANLIK TEZİ

DR. DOLUNAY KARADUMAN

DENİZLİ-1999

Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İş bu çalışma jürimiz tarafından **ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTAKLIKLARI ANABİLİM DALI** nda **TIPTA UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN:** Doç. Dr. Azize Polat



**ÜYE:** Doç. Dr. Hacer Engin



**ÜYE:** Doç. Dr. Binyamin Kaptanoglu



**ÜYE:** Yrd. Doç. Dr. Mine Gökçe



**ÜYE:** Yrd. Doç. Dr. İbrahim Kılıç



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

11.10/1999



**DEKAN**

Prof. Dr. Mehmet U. Nettek

## TEŐEKKÜR

Bu çalıőmanın planlanmasında ve sürdürülmesinde verdiği bilimsel desteklerden dolayı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. İlknur Kılıç'a, çalıőmanın yürütölmesi ve EEG'lerin değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Türker Şahiner'e, Nöroloji Anabilim Dalı'nın tüm çalıőanlarına ve Hemşire Hatice Deėer'e teőekkür ederim.



# İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
TABLolar ÇİZELGESİ.....	II
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	III
KISALTMALAR ÇİZELGESİ.....	V
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
<b>BİLİRÜBİN METABOLİZMASI</b> .....	2
BİLİRÜBİN SENTEZİ VE YAPISI.....	2
BİLİRÜBİNİN TAŞINMASI.....	3
BİLİRÜBİNİN KARACİĞERE ALINMASI.....	3
KONJUGASYON.....	4
BİLİER EKSKRESYON VE ENTEROHEPATİK SİRKÜLASYON.....	4
<b>İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİLER</b> .....	4
<b>İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİ VE NÖROTOKSİSİTE</b> .....	8
<b>ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG)</b> .....	13
<b>İNFANT EEG'Sİ</b> .....	16
<b>FREKANS ANALİZİ (POWER SPECTRAL ANALYSIS)</b> .....	20
GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	62
SONUÇ.....	71
ÖZET.....	73
SUMMARY.....	74
KAYNAKLAR.....	75



## TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo I	Fizyolojik sarılık tanı kriterleri
Tablo II	Yenidoğanda patolojik indirekt hiperbilirübinemi nedenleri
Tablo III	İndirekt hiperbilirübinemide kan değişimi ve fototerapi sınırları
Tablo IV	Bilirübinin spesifik enzim ve enzim sistemleri üzerine etkisi
Tablo V	Hiperbilirübinemi ve kontrol grubuna ilişkin tanımlayıcı veriler
Tablo VI	Üçüncü ayda sarılık ve kontrol grubunda k kompleksi, uyku iğciği ve verteksin durumu



## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

- Şekil 1 Bilgisayarlı EEG sistemi ile videometrik kayıtların alınması
- Şekil 2 Uluslararası 10-20 sistemine göre elektrotların yerleştirilmesi ve bağlantılar
- Şekil 3 İnfant çekiminde elektrotların yerleştirilmesi ve bağlantılar
- Şekil 4 Matür uyku iğcikleri
- Şekil 5 Matür verteksler
- Şekil 6 Matür k kompleksleri
- Şekil 7 Bilirubin düzeyleri ve amplitüd dağılımı
- Şekil 8 Bilirubin düzeyleri ve F1C3, Fp2C4 delta frekans bantlarının dağılımı
- Şekil 9 Bilirubin düzeyleri ve C3O1, C4O2 delta frekans bantlarının dağılımı
- Şekil 10 Bilirubin düzeyleri ve C3Cz, CzC4 delta frekans bantlarının dağılımı
- Şekil 11 Bilirubin düzeyleri ve F1C3, Fp2C4 teta frekans bantlarının dağılımı
- Şekil 12 Bilirubin düzeyleri ve C3O1, C4O2 teta frekans bantlarının dağılımı
- Şekil 13 Bilirubin düzeyleri ve C3Cz, CzC4 teta frekans bantlarının dağılımı
- Şekil 14 Bilirubin düzeyleri ve F1C3, Fp2C4 alfa frekans bantlarının dağılımı
- Şekil 15 Bilirubin düzeyleri ve C3O1, C4O2 alfa frekans bantlarının dağılımı
- Şekil 16 Bilirubin düzeyleri ve C3Cz, CzC4 alfa frekans bantlarının dağılımı
- Şekil 17 Bilirubin düzeyleri ve F1C3, Fp2C4 beta frekans bantlarının dağılımı
- Şekil 18 Bilirubin düzeyleri ve C3O1, C4O2 beta frekans bantlarının dağılımı
- Şekil 19 Bilirubin düzeyleri ve C3Cz, CzC4 beta frekans bantlarının dağılımı
- Şekil 20 Sarılık ve kontrol grubunda amplitüd değişimi
- Şekil 21 Sarılık ve kontrol grubunda F1C3 delta frekans bandı değişimi
- Şekil 22 Sarılık ve kontrol grubunda C3O1 delta frekans bandı değişimi
- Şekil 23 Sarılık ve kontrol grubunda Fp2C4 delta frekans bandı değişimi
- Şekil 24 Sarılık ve kontrol grubunda C4O2 delta frekans bandı değişimi
- Şekil 25 Sarılık ve kontrol grubunda CzC4 delta frekans bandı değişimi
- Şekil 26 Sarılık ve kontrol grubunda F1C3 teta frekans bandı değişimi
- Şekil 27 Sarılık ve kontrol grubunda C3O1 teta frekans bandı değişimi
- Şekil 28 Sarılık ve kontrol grubunda Fp2C4 teta frekans bandı değişimi
- Şekil 29 Sarılık ve kontrol grubunda C4O2 teta frekans bandı değişimi
- Şekil 30 Sarılık ve kontrol grubunda CzC4 teta frekans bandı değişimi

- Şekil 31 Sarılık ve kontrol grubunda F1C3 alfa frekans bandı değişimi
- Şekil 32 Sarılık ve kontrol grubunda C3O1 alfa frekans bandı değişimi
- Şekil 33 Sarılık ve kontrol grubunda Fp2C4 alfa frekans bandı değişimi
- Şekil 34 Sarılık ve kontrol grubunda C4O2 alfa frekans bandı değişimi
- Şekil 35 Sarılık ve kontrol grubunda CzC4 alfa frekans bandı değişimi
- Şekil 36 Sarılık ve kontrol grubunda F1C3 beta frekans bandı değişimi
- Şekil 37 Sarılık ve kontrol grubunda C3O1 beta frekans bandı değişimi
- Şekil 38 Sarılık ve kontrol grubunda Fp2C4 beta frekans bandı değişimi
- Şekil 39 Sarılık ve kontrol grubunda C4O2 beta frekans bandı değişimi
- Şekil 40 Sarılık ve kontrol grubunda CzC4 beta frekans bandı değişimi



## KISALTMALAR ÇİZELGESİ

<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid-Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>BMG</b>	: Bilirübin Monoglukuronid
<b>BDG</b>	: Bilirübin Diglukuronid
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>AMP</b>	: Adenozin Monofosfat
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>BAEP</b>	: Beyin Sapı Uyarılma Potansiyelleri
<b>SEP</b>	: Somatosensoryal Uyarılmış Potansiyeller
<b>VEP</b>	: Görsel Uyarılmış Potansiyeller
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>µV</b>	: Mikrovolt
<b>µM</b>	: Mikromolar
<b>REM</b>	: Rapid Eye Movement
<b>NREM</b>	: Non-rapid Eye Movement
<b>FFT</b>	: Fast Fourier Transformation
<b>G6PD</b>	: Glikoz 6 Fosfat Dehidrojenaz
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon

# GİRİŞ

Sarılık, yenidoğanda en sık görülen ve bilirübinin toksik etkileri nedeniyle hekimleri endişelendiren bir sorundur. Bilirübinin beyinde bazal gangliyonlar, putamen, pallidum, talamus, kraniyal sinir nükleusları, serebral hemisferlerin beyaz ve gri cevherleri gibi çeşitli bölgelerde depolandığı gösterilmiştir (1-5). Sarı renk değişimi olmayan bölgelerde de hücre hasarına ait mikroskopik belirtilerin olduğu kaydedilmektedir (3-5). Diğer taraftan beyinde sarı renk değişiminin, kernikterus belirtileri olmaksızın orta dereceli bilirübin yüksekliği durumlarında da olabileceği bildirilmiştir (6).

Elektroensefalografik değişiklikler yenidoğanda beyin maturasyonun bir göstergesidir (7-11). Elektrofizyolojik maturasyon ile bebeğin motor maturasyonu paralel değildir. Elektrofizyolojik maturasyonda geri kalma klinik olarak gözlenmeyebilir. Beynin elektriksel maturasyonunun gelişimi klinikte çok önemlidir. Çünkü; risk altındaki infantlarda beyin hasarı gelişiminin tanısı konabilir (10,12). Bu amaçla preterm ve term bebeklerde pek çok çalışma yapılmıştır (10,13-15). Bu şekilde beyin maturasyonundaki önemli gecikmelerin erken dönemde ortaya konabileceği, aynı zamanda prognozun belirlenmesi ve beyin hasarının tespitinde önemli rol oynayacağı belirtilmektedir (10).

Yenidoğan döneminde nöronal fonksiyonlara önemli baskılayıcı etkilerinin varlığı kanıtlanan (16,17) ve santral sinir sistemi için ciddi bir risk faktörü olan sarılığın, elektroensefalografik maturasyona etkilerine dair çalışma bulunmamaktadır.

Bu tez çalışması, bilirübinin serebrokortikal elektriksel aktiviteye etkilerini ve bu etkilerin uzun dönemde elektroensefalografik beyin maturasyonu ile ilişkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### BİLİRÜBİN METABOLİZMASI

Sarılık, yenidoğanlarda sık görülen klinik bulgulardan birisidir. Hem metabolizması sonucu yıkım ürünü olarak oluşan bilirübin, dolaşımdan karaciğer tarafından uzaklaştırılır. Bilirübinin kan düzeyinin artması sonucu oluşan sarılığı doğru değerlendirmek için; bilirübin metabolizmasını hematolojik, hepatobilier, enzimatik ve hormonal yönleriyle iyi bilmek gerekir.

### BİLİRÜBİN SENTEZİ VE YAPISI

Hem, bilirübin metabolizmasının ilk basamağını oluşturur. Hemin %75 gibi büyük bir kısmı yaşlı eritrositlerin parçalanması ile ortaya çıkar. Yüzde 25'i ise olgunlaşmamış eritrosit prekürsörleri ve sitokrom, miyogloblin, peroksidazlar ve katalaz gibi doku proteinlerinin parçalanması ile oluşur (1,18).

Eritrositlerin dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retikuloendotelial hücreler tarafından parçalanmaları sonucunda ortaya çıkan hemoglobin, hem ve globine ayrılır. Globin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken; hem, bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar. Bir gram hemoglobinin katabolizması; 34 mg bilirübin üretimi ile sonuçlanır (2,18).

Protoporfirin IX'a demir eklenmesi ile oluşan hem, ortasında demir bulunan bir siklik tetrapireol halkası şeklindedir. İlk enzimatik basamakta; redükte nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH), sitokrom c redüktaz ve hem oksijenazdan oluşan mikrozomal enzim sisteminin katalize ettiği reaksiyonlar sonucunda hem, biliverdin IXa'ya dönüşür. Burada alfa meten bağı açılırken, demir ve karbonmonoksit (CO) açığa çıkar. Böylece siklik molekül yapısı, lineer tetrapireol (biliverdin) halini alır. Biliverdin IXa ise; sitozolik NADPH bağımlı biliverdin redüktaz enzimi ile bilirübin IXa'ya dönüşür. (1,2,18)

Hemin, biliverdine dönüşmesi sırasında serbest kalan demirin büyük kısmı demir bağlayıcı proteinlere (transferrin) bağlanırken, bir kısmı da yeniden hem

sentezine girer. Oluşan CO ise, akciğerler tarafından değiştirilmeden atılır. Lipid peroksidasyonu sonucunda olduğu gibi bazı başka endojen olaylarla da CO oluşabilir. Ancak bu miktar çok azdır. Bu nedenle CO atılımının ölçülmesi ile hem yıkımı, dolayısıyla bilirubin sentez düzeyi ile ilgili doğru bilgi edinilebilir (1,18).

### BİLİRÜBİNİN TAŞINMASI

Konjuge olmayan bilirubin, suda erimediği için plazmada albümine bağlanarak taşınır. Bir molekül albümin bir molekül bilirubin ile sıkı şekilde bağlanır. Böylece bir gram albümin, yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri ile 8.3 mg bilirubin bağlar (2). Ancak, ortamda bağlanmayı etkileyen ve bilirubin ile yarışmaya giren maddelerin bulunması veya albüminin bağlanma bölgelerinin konfigürasyonunun değişmesi bağlanma miktarını azaltır. Plazmada çok düşük düzeylerde bulunan serbest bilirubinin fizyolojik rolü çok önemlidir. Kan-beyin bariyeri, karaciğer sinuzoidal membranı gibi biyolojik membranlardan geçebilen bu fraksiyon, kernikterus oluşmasından sorumludur. Serbest bilirubin düzeyini ölçebilecek uygun bir yöntem henüz bulunamamıştır (2,3,5,18).

Albümin ile bağlanmayı etkileyen pH düşüklüğü, uzun zincirli yağ asitleri, sülfonamidler, bazı antibiyotikler (penisilinler, oksasillin, sefalotin gibi), analjezikler, antiinflamatuvarlar, diüretikler, heparin gibi maddeler serbest bilirubini arttırarak kernikterus riskini de arttırırlar. Bu maddelerin albümine bağlama afiniteleri bilirubinden çok daha az olduğundan, bilirubini albüminden ayıramazlar. Ancak bağlanmak üzere açıkta bulunan bölgeleri kapatarak, serbest bilirubinin düzeyinin artmasına yolaçarlar (2,3,18).

### BİLİRÜBİNİN KARACİĞERE ALINMASI

Bilirubin albüminden ayrılarak karaciğer hücresi içine alınır. Konjuge olmayan bilirubinin hepatosit içine alınması, enerji gerektirmeyen, muhtemelen bir membran reseptörü tarafından kolaylaştırılmış difüzyon şeklinde olur. Hepatosit içinde bilirubin, “glutasyon s-transferaz” ve “y proteini” olarak tanımlanan sitozolik protein “ligandine” bağlanarak taşınır. Son yıllarda bilirubinin hücre içinde sitozolik faz olmadan, direk membran-membran transferi ile de endoplazmik retikülüme geçebildiği anlaşılmıştır (18).

## KONJUGASYON

Bilirubin IXa'nın safraya atılabilmesi için konjuge edilerek suda eriyebilir hale getirilmesi gerekir. Konjugasyon, endoplazmik retikülümde üridin difosfat glukronozil transferaz enziminin katalizörlüğünde oluşur. Üridin difosfat-glukronik asitten bilirübine glukronik asit transfer edilir. Sırasıyla bilirubin monoglukronid (BMG) ve bilirubin diglukronid (BDG) oluşur. Yenidoğanda hayatın ilk 48 saati içinde safradaki konjuge bilirubinün major formu, BMG şeklindedir. Daha sonra ise; BDG formu daha fazla bulunur (2,3,18).

## BİLİER EKSKRESYON VE ENTEROHEPATİK SİRKÜLASYON

Bilirubin, konjugasyona uğradıktan sonra BMG ve BDG şeklinde muhtemelen bir sitozolik protein yardımıyla direk olarak safra ile intestinal lümene atılır.

Distal barsak kesimlerine gelen bilirubin, bakterilerin yardımıyla ürobilinojen ve sterkobiline dönüşür. Yenidoğanda ise; intestinal floranın tam oluşmayıp kolon bakterilerince ürobilinojene dönüşümün yetersiz olması ve beta glukronidaz enzim aktivitesi nedeniyle artan unkonjuge bilirubin geri emilerek portal sirkülasyon ile tekrar karaciğere gelmektedir. Bu durum, yenidoğanlarda zaten tam matür olmayan karaciğerin bilirubin yükünü arttırmaktadır (2,18,19).

## İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİLER

Yenidoğanda sarılık; tanım olarak plazma bilirubin düzeylerinin deri ve sklerada gözle görülebilir sarı renge neden olacak kadar yükselmesidir. Birçok bebekte sarılığın fark edilir hale gelmesi plazma bilirubin düzeylerinin 5 mg/dl veya üstüne çıktığı durumlarda olur (19-21).

İndirekt hiperbilirubinemilerin çoğunluğu patolojik olmayıp, fizyolojiktir. Hayatın ilk haftasında ortaya çıkan geçici hiperbilirubinemiler fizyolojik sarılık olarak adlandırılır. Yenidoğan bebekte bilirubinün fizyolojik sınırlarda artmasının nedeni, bilirubinün antioksidan özelliği olabilir (20,21). İnsanlarda fizyolojik sarılıkta iki faz gözlenir: Faz I, ilk üç günde pik değerine ulaşan bilirubinün beşinci güne kadar azaldığı dönemi kapsar. Bu dönemden sonra bilirubinün iki hafta kadar 2 mg/dl



civarında sabit kaldığı dönem faz II olarak adlandırılır. Faz I, artmış miktardaki bilirubin yapımının konjugasyon eksikliği ile birlikte olması nedeniyle görülür. Faz II fizyolojik sarılığın mekanizması ise daha az bilinmektedir. Ligandin eksikliğine bağlı olarak bilirubinün karaciğere alınmasındaki gecikme ve enterohepatik sirkülasyondaki artışın faz II'den sorumlu olduğu düşünülmektedir (22,23). Sarılığın fizyolojik olması için gereken tanı kriterleri Tablo-I'de gösterilmiştir (22).

---

**Tablo-I: Fizyolojik Sarılık Tanı Kriterleri:**

---

- 1-Sarılığın ilk 24 saatten sonra başlaması
  - 2-Total bilirubin artış hızının günde 5 mg/dl'den fazla olmaması
  - 3-Total bilirubin düzeyinin term bebeklerde 12-13 mg/dl'yi, premature bebeklerde 15 mg/dl'yi geçmemesi
  - 4-Direkt bilirubin düzeyinin 1.5-2 mg/dl'yi geçmemesi
  - 5-Sarılığın term bebeklerde bir haftadan, preterm bebeklerde iki haftadan uzun sürmemesi.
- 

Yenidoğanda fizyolojik sarılığın oluşmasında birçok faktör rol oynar. Bunlar:

- 1-Dolaşımdaki eritrosit volümünün fazla ve ortalama eritrosit ömrünün kısa olması
- 2-Barsakda daha az bakteri varlığı ve beta-glukronidaz enzimi aktivitesinin fazla olması nedeniyle daha fazla miktarda bilirubinün enterohepatik sirkülasyonla reabsorbe olması
- 3-Ligandin proteininin, üridin difosfat glukronozil transferaz enzim aktivitesinin yetersiz olması
- 4-Karaciğerin ekskresyon kapasitesinin erişkinlere nazaran sınırlı olmasıdır (22).

Yenidoğanda patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri ise Tablo-II'de gösterilmiştir (22).

---

**Tablo-II: Yenidoğanda patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri**

---

**A- Bilirubin yapımında artma**

- Kan grubu uyumsuzlukları (Rh, ABO, subgrup uyumsuzlukları)
- Hereditör sferositoz
- Hemolitik anemiler
  - Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği
  - Pirüvat kinaz eksikliği
  - Alfa talassemi
  - Beta talassemi
  - K vitaminine bağlı hemoliz
- Sepsis\*
- Hematom, peteşi, pulmoner veya serebral kanamalar
- Polisitemi
  - Maternofetal veya fetofetal kan transfüzyonu
  - Kordonun geç klemlenmesi
- Kan yutulması
- Bilirubin enterohepatik sirkülasyonunda artma
  - Pilor stenozu
  - Barsak obstrüksiyonu, ileus
- Diabetik anne çocuğu

**B-Bilirubin temizlenmesinde azalma**

- Crigler Najjar sendromu (Tip I, II), Gilbert hastalığı
- Metabolik hastalıklar
  - Galaktozemi
  - Tirozinemi
  - Hipermetioninemi
- Hipotiroidi
- Hipopituitarizm
- Anne sütü sarılığı
- Prematurite

---

\*Direkt bilirubinde de yükselme görülür.

Tedavide amaç kanda indirekt bilirubin konsantrasyonununun patolojik sınırları aşarak nörotoksite ve kernikterus oluşturmaya engel olmaktır. Önceleri total bilirubin değerleri 15-16 mg/dl'yi geçen vakalarda fototerapi başlanması, 20 mg/dl'yi geçen vakalarda ise exchange transfüzyon yapılması önerilmekteydi; ancak son yıllarda bu sınırlar daha yukarıya çekilmiştir (3,24,25). Amerikan Pediatri Akademisi tarafından 1994 yılında önerilen indirekt hiperbilirubinemide bebeğin kilosu ve postnatal gününe göre kan değişimi ve fototerapi sınırları Tablo-III'de görülmektedir (25).

**Tablo-III: İndirekt hiperbilirubinemide kan değişimi ve fototerapi sınırları**

Vücut ağırlığı	Serum indirekt bilirubin düzeyi (mg/dl)		
	2. gün	3. gün	4. gün ve sonrası
>2500 gr	20(12)	23(15)	25(17)
2000-2500 gr	17(8)	18(12)	19(14)
1500-2000 gr	15(7)	16(9)	17(10)
1000-1500 gr	12(5)	14(7)	16(8)
<1000gr	10(4)	11(5)	12(6)

(Parantez içindeki sayılar fototerapi başlama sınırlarıdır)

\*Riskli bebeklerde (asfiktik doğum, uzamış hipoksi, asidoz, hipotermi, hipoglisemi, sepsis, menenjit, hipoalbuminemi, diabetik anne çocuğu) fototerapi ve kan değişimi sınırları için bir alt ağırlık grubu için verilen değerler kullanılmalıdır.

İlk 24 saat içinde bebek sarı görünümde ise, hemen fototerapi başlanır. İlk 24 saat içinde bebekte hemoliz bulguları varsa kan değişimi kararı verilmelidir.

Bebekte hemolitik hastalık olduğunu gösteren bulgular:

-Kord hemoglobinin 12 gr/dl'den düşük

-Kord bilirubininin 4.5 mg/dl'den yüksek

-Dört saat aralıklarla bakıldığında bilirubin artış hızının 0.5 mg/dl/saat'ten yüksek olmasıdır (2,3,19,22,25).

## İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİ VE NÖROTOKSİSİTE

Neonatal indirekt hiperbilirubinemi, kalıcı nörolojik sekellere yol açması nedeniyle acil yaklaşım gerektiren bir sorundur. İlk olarak 1847'de Hervieux tarafından bazal ganglionlarda hiperbilirubinemi ile ilişkili sarı renk değişikliği tariflenmiştir. Schmorl ise, 1904 yılında izoimmunizasyonu olan indirekt hiperbilirubinemili bebeklerin otopsilerinde bazal ganglion ve diğer beyin nükleuslarında görülen sarı renk değişikliği için "kernikterus" terimini kullanmıştır (2,5).

Kernikterusda bazal ganglionlar, putamen, pallidum, talamus, kraniyal sinir nükleusları sıklıkla tutulur; ancak serebral hemisferlerin beyaz ve gri cevherleri de etkilenebilir (1-5). Sarı renk değişimi olmayan bölgelerde de hücre hasarının mikroskopik belirtileri ve mikroskopik nöronal kayıpların olduğu kaydedilmiştir (3-5). Diğer taraftan; beyinde sarı renk değişiminin, kernikterus belirtileri olmaksızın orta dereceli bilirubin yüksekliği durumlarında da olabileceği bildirilmiştir (6).

"Bilirubin ansefalopatisi" ve "kernikterus" terimleri tam olarak birbirlerinden ayırt edilememekle birlikte kernikterus terimi klasik akut klinik semptomları tanımlanmış veya tipik nörolojik sekellerle yaşayan vakalar için kullanılmaktadır. Bilirubin ansefalopatisi terimi ise; serum bilirubin düzeyinin yüksek olduğu ve beyin hasarına neden olabileceği düşünülen bütün vakaları içine almaktadır (5).

Kernikterusun klasik formu genellikle hemolitik hastalıklı ve zamanında doğmuş çocuklarda görülür. Klinik bulgular, doğumdan sonra 2-5. günlerde ortaya çıkar. İlk bulgular oldukça şüphelidir ve sepsis, hipoglisemi, intrakraniyel kanama ve diğer bazı klinik tablolara benzer. Uyku hali, emmenin zayıflaması, moro refleksinin zayıflaması başlangıç belirtileridir. Bunları izleyerek opistotonus, ekstremitelerin yetersiz fleksiyonu ve moro refleksinin kaybolması, kusma ve tiz sesli ağlama tabloya eklenir. Sıklıkla konvülsiyon ve ateş vardır. Kas hipertoni, gözlerin sabitleşmesi ve düzensiz solunum terminal dönemde saptanan bulgulardır. Bu klinik belirtileri gösteren bebeklerin %50'si yenidoğan döneminde kaybedilir. Yaşayan bebeklerde ise; santral tipte sağırılık, koreoatetoz, ataksi, okülomotor palsy ve dental

displazi ile karakterize “postkernikterus sendromu” gelişir (2,3,26,27).

Bilirübünün santral sinir sistemine nasıl geçtiği ve toksik etkilerini nasıl meydana getirdiği henüz açıklanamamıştır (5,27).

Kan beyin bariyeri küçük molekül ve iyonların serbestçe girip çıkmasına engel olan ve aralarında “tight junction” ların bulunduğu endotel hücrelerinden oluşmaktadır. Bu hücrelerde çok az sayıda “pinositik vezikül” bulunmaktadır. Bu nedenle plazma proteinleri taşınamamaktadır. Kapiller endotelin çevresinde bazal membran yer alır. Bazal membran kapiller duvarın gücünü arttıran bir iskelet görevi görmektedir. Bazal membran çevresinde de astrositler bulunur. Astrositlerin, beyin kapiller endotel hücrelerinin bu şekilde diferansiye olmasında rol oynadığı düşünülmektedir . Diferansiyasyon fetal hayatta başlar. Beynin büyüdüğü ve dendritik hücrelerin artmaya devam ettiği dönemde de sürer. Yenidoğan döneminde kan beyin bariyerinin immatürasyonu halen tartışmalıdır. Bununla birlikte lipofilik olmayan maddelere karşı pasif permeabilitenin prematürelde daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (27-29).

Esas olarak beyne geçen ve toksik etki gösteren, lipofilik karakterdeki serbest bilirübindir. Sağlam bir kan beyin bariyerini sadece serbest bilirubin geçebilir. Albümine bağlı bilirübünün kan beyin bariyerini geçmesi oldukça sınırlıdır (2,3,5,27,30). Diğer taraftan hipoksi, hiperkarbi ve hiperosmolar madde enjeksiyonları ile ortaya çıkan endotel harabiyetine bağlı olarak, zedelenmiş kan beyin bariyerinden albumine bağlı bilirubin de beyne geçebilmektedir. Bu hipotez, 1988 yılında Levine’in hayvan çalışmalarıyla doğrulanmıştır (31).

Serbest bilirubin düzeyi ortamda bulunan albümin, albümine bağlanmak için bilirubin ile yarışan moleküller ve albüminin bağlanma kapasitesine bağlıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar pH'nın albüminin bilirübine bağlanmasını etkilemediğini, fakat serbest bilirübünün dokulara bağlanmasını arttırdığını göstermiştir (32). Prematüre bebeklerde albüminin bilirübini bağlama kapasitesi zamanında doğmuş bebeklere göre daha azdır. Serbest yağ asitleri de albümine bağlanmak için bilirubin ile yarışmaktadır. Serbest yağ asitlerinin albümine oranının 6 olması halinde serbest

bilirubin 2,6 kat artmaktadır. Bilirubin ile en çok kompetisyona giren ilaçlar ise azlosilin, karbenisilin, sulfametaksozol, tikarsilin ve aminofilin olarak sayılabilir (27).

Özetlenecek olursa; bilirubin kan beyin bariyerini üç durumda geçmektedir. Bu durumlar: 1) Normal şartlarda çok az miktarda bulunan serbest bilirubinün geçmesi, 2) Albümine bağlanmasının azalması ile serbest bilirubinün artması, 3) Kan beyin bariyerinin bozulması ile albümine bağlı bilirubinün geçmesidir.

Bilirubinün beyin metabolizması üzerine etkisinin moleküler temeli tam olarak açıklanamamıştır. Bilirubin dokulardaki toksik etkisini, çeşitli enzimlerin reseptör bölgelerine bağlanarak göstermektedir. İn vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda bilirubinün beyinde mitokondri disfonksiyonuna yol açtığı ve mitokondrilerin ömrünü kısalttığı (33), oksidatif fosforilasyonu inhibe ettiği (34,35) ve ATP sentezini azalttığı (34,35), hücre içinde glikojenezisi ve dolayısıyla glikojen depolanmasını arttırdığı (36) bildirilmektedir. Bilirubinün elektron transportu üzerine inhibitör etkisi malat dehidrojenaz ve NAD-izositrat dehidrojenaz enzimlerinin inhibisyonu ile doğrulanmaktadır. Bu, hiperbilirubinemik beyinde glikoz katabolizmasının azalması ve böylece glikojen sentezinin artmasının bir göstergesidir (36).

Bilirubinün siklik adenozin monofosfatın (cAMP) protein kinaza bağlanmasını inhibe ettiği (37,38), DNA sentezi ve onarımında azalmaya neden olduğu (39), tirozin alımı ve dopamin sentezini azalttığı (40-42), rat serebrumunda Na-K ATP-az'ı inhibe ederek sodyum-potasyum değişimine engel olduğu ve hücre içinde su ve sodyum tutulumuna sebep olduğu (43) gösterilmiştir.

Son çalışmalar norepinefrinin sinaptozomlardan kalsiyuma bağlı salınımının da bilirubin tarafından inhibe edildiğini göstermiştir (44). Aynı zamanda glutamat, dopamin, norepinefrin gibi nörotransmitterlerin sinaptik veziküllerde depolanması da bilirubin tarafından inhibe edilmektedir (39). Sarılıklı rat serebral kortekslerinde yapılan bir çalışmada bilirubinün nörotransmitter salınımında rol oynayan sinapsin I'in fosforilasyonunu inhibe ettiği de bildirilmektedir (45). Tablo-IV'de bilirubinün spesifik enzim ve enzim sistemleri üzerine etkisi gösterilmiştir (36).

**Tablo-IV: Bilirübinin spesifik enzim ve enzim sistemleri üzerine etkisi**

Enzim ve enzim sistemleri	Etki	Durum	Bilirübin konsantrasyonu	doku
<b>1-Respirasyon,</b>				
<b>oksidatif fosfarilasyon:</b>				
-NADH oksidaz	inhibisyon	invitro	1.0-1.5x10 <sup>-5</sup> M	sığır kalbi
-Süksinat oksidaz	inhibisyon	invitro	0.3-3.4x10 <sup>-4</sup> M	sığır kalbi
-Sitokrom oksidaz	etkisiz	invitro	1-10x10 <sup>-5</sup> M	sığır kalbi
-NADH redüktaz	inhibisyon	invitro	1-10x10 <sup>-5</sup> M	sığır kalbi
-NADH dehidrojenaz	inhibisyon	invitro	8x10 <sup>-6</sup> M	rat karaciğeri
-Adenozin trifosfataz	stimülasyon	invitro	3x10 <sup>-4</sup> M	rat karaciğeri
<b>2-Karbonhidrat metabolizması:</b>				
<b>a)Glikoliz</b>				
-Tüm enzim sistemleri	inhibisyon	invitro	7-8x10 <sup>-5</sup> M	insan eritrositi
-Heksokinaz	inhibisyon	invitro	2.7x10 <sup>-5</sup> M	rat beyni
-Fosfofuruktokinaz	inhibisyon	invitro	2.6-3x10 <sup>-5</sup> M	rat beyni
-Gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenaz	inhibisyon	invitro	0.1-1x10 <sup>-3</sup> M	insan eritrositi
-Aldolaz	etkisiz	İnvitro	2.6-3x10 <sup>-5</sup> M	rat beyni
-Trioz-P izomeraz	etkisiz	İnvitro	2.6-3x10 <sup>-5</sup> M	rat beyni
-Pirüvat kinaz	etkisiz	invitro	6x10 <sup>-5</sup> M	rat beyni
<b>b)Glikojenezis</b>				
-Tüm enzim sistemleri	stimülasyon	invivo		rat beyni
<b>3-Trikarboksilikasid siklusu</b>				
-Tüm enzim sistemleri	etkisiz	invivo	1.5-3.6nmol/g	rat beyni
-Malat dehidrojenaz	inhibisyon	invitro	1-3x10 <sup>-5</sup> M	domuz beyni
			1.4x10 <sup>-5</sup> M	inek beyni
-NAD-isositrat dehidrojenaz	inhibisyon	İnvitro	1-2.5x10 <sup>-6</sup> M	rat beyni
-NADP-isositrat dehidrojenaz	etkisiz	invitro	6x10 <sup>-6</sup> M	rat beyni



#### 4-Aminoasit ve protein metabolizması

-Glutamat dehidrojenaz	inhibisyon	invitro	$4.1 \times 10^{-5}$ M $7 \times 10^{-6}$ M	sığır karaciğeri rat karaciğeri
-Tripsin	inhibisyon	invitro		
-Kimotripsin	İnhibisyon			

#### 5-Lipid metabolizması

-Gliserol-P dehidrojenaz	etkisiz	invitro	$2.6-3 \times 10^{-5}$ M	rat beyni
-Amilaz	İnhibisyon			
-Kolesterol esteraz	İnhibisyon			

#### 6- Diğerleri

-Alkalin fosfataz	İnhibisyon			
-Hem sentezi	inhibisyon	invitro	$1 \times 10^{-3}$ M	rat karaciğeri
-Alkol dehidrojenaz	inhibisyon	invitro	$1.5 \times 10^{-4}$ M	insan karaciğeri

Kernikterusun histopatolojik bulguları ise aksonal şişme, nöronlarda vakuolizasyon ve nöronlar arası mesafenin artmasıdır (27). Patolojik olarak en önemli lezyon pigmentasyona bağlı olarak nöronlarda dejenerasyon ve demiyelinizasyondur. Makroskobik olarak pigmentasyon, nükleuslarda oldukça fazla olmasına rağmen; mikroskobik pigmentasyon ve hücre hasarı, serebral ve serebellar kortekste yaygın olarak bulunmaktadır (4).

Bilirübünin nörofizyolojik parametrelere etkisi ile ilgili olarak sınırlı sayıda çalışma vardır. Deneysel olarak ratlarda oluşturulan tek taraflı bilirubin ansefalopatisinde EEG dalgalarının amplitüdlerinde azalma, ve düzleşme olduğu kaydedilmiştir (46). Bu konuda daha fazla çalışma yoktur. Ancak beyin sapı uyarılma potansiyelleri (BAEP) ile ilgili olarak insanlarda yapılan çalışmalarda; BAEP'de bozulma tespit edilmiştir. Bu bozulmanın serum indirekt bilirubin düzeylerinin 12-15 mg/dl olmasından itibaren görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle I, V. dalga latansları ile I-V. dalga interpike latanslarının uzadığı ve bu değişikliklerin



reversibl olduğu gösterilmiştir (17,47-50). Yenidoğanın ağlaması, merkezi sinir sisteminin sağlam olduğunun bir göstergesidir. Bu amaçla kullanılan “Cry Analiz” yöntemiyle, yaklaşık olarak 200µM’lük bilirubin düzeylerinde glottisde insitabilitenin başladığı bildirilmektedir (51).

İndirekt hiperbilirubineminin zamanında doğmuş sağlıklı bebekler üzerindeki uzun süreli etkileri ile ilgili sonuçlar halen tartışmalıdır. İndirekt bilirubin en önemli toksik etkisi, sekizinci kranial sinir üzerindedir ve özellikle izoimmünizasyonu olan çocuklarda işitme kaybı önemli bir sekeldir. Buna karşılık zamanında doğmuş izoimmünizasyonu olmayan bebeklerde indirekt hiperbilirubinemi ile işitme kaybı arasında ilişki gösterilememiştir (27). İndirekt hiperbilirubinemisi olan çocuklarda zeka düzeyleri ve anormal nörolojik muayene bulguları ile ilgili çalışmalar da farklı sonuçlar vermektedir (52-54).

Kernikterus vakalarının yaklaşık olarak yarısında bilirubin toksisitesinin ektranöronal bulguları olarak renal tubulus, intestinal mukoza ve pankreas hücrelerinde bilirubin kristallerinin birikimi ile birlikte nekroz varlığı da gösterilmiştir (1,23).

### **ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG)**

EEG sinyalleri, kortikal nöronların inhibitör ve eksitatör postsinaptik potansiyellerin sumasyonu ile yaratılmaktadır. Bu potansiyeller kortekste toplanarak beyni saran yapılardan saçlı deriye yayılır. Bu potansiyelleri nöronal aksiyon potansiyelleri ile karıştırmamak gereklidir. Çok daha küçük voltaja sahip bu potansiyeller, ancak 1 msn kadar sürebilir. Tek başına saçlı deri veya kortikal yüzey kayıtlarına önemli katkısı yoktur. Oysa EEG potansiyellerini oluşturan potansiyel alanları çok daha uzun sürelidir (15 ile 200 msn) ve geniş alanlarda kayıt edilebilir (7,8).

İlk bakışta beynin karmaşık nöronal aktivitelerinin düzensiz EEG dalgalarına neden olacağı düşünülebilir; ancak insan EEG’si yaygın süreklilik gösteren ritmik bir aktivite ile karakterizedir. EEG aktivitesinin esas olarak, kortikal nöronlar ile

subkortikal ritm merkezlerinin düzenleyici sinyalleri arasındaki etkileşimden oluştuğu kabul edilmektedir. Bu nedenle cerrahi girişim ile korteks, talamusdan ayrıldığında kortekste ritmik aktivitede önemli bir azalma görülür; ancak talamik ritmik aktivite kalır. Aynı şekilde beyin sapının talamusun alt seviyesinden kesilmesinin uyku içcikleri üzerine çok az etkisi olduğu, fakat talamusun çıkarılmasının bu aktiviteyi ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular; EEG ritmisitesinin büyük oranda talamik ritm oluşturan hücrelere dayandığı yolunda yaygın bir görüşe yol açmaktadır (7).

Son yıllarda EEG ritmisitesinin talamus ile korteks arasındaki daha karmaşık etkileşimlerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Korteks içinde, kortiko-kortikal bağlantıların oldukça yoğun bulunduğu; bu nedenle kortiko-kortikal bağlantıların birbirleri ile ilişkisinin, talamus ile korteks arasındaki talamokortikal bağlantılara göre çok daha güçlü olduğu belirtilmektedir. Diğer taraftan talamik inhibitör ara nöronların sayıca oldukça az miktarda olması da talamusun ritm üzerine etkisinin daha sınırlı olabileceğini düşündürmektedir (55).

Özetle; EEG ritmisitesi korteks ve talamus arasındaki etkileşime dayanıyor gibi görünmektedir; her ikisinin de belirli yapısal ve işlevsel özellikleri ritmik aktivite yaratmalarına olanak vermektedir. Bu nedenle uyku içcikleri gibi belirli ritmik aktiviteler, doğrudan talamik ve kortikal yapıları veya sadece talamokortikal yolların bulunduğu subkortikal alanları tutan lezyonlarda kaybolabilir (7).

Saçlı deri elektrotlarıyla elektrik potansiyellerin kaydı sırasında elektrotlar, esas olarak altta bulunan korteksde toplanan nöronların postsinaptik potansiyel değişikliklerini kaydederler. Özellikle kayıt elektrotunun yakınındaki geniş alanlarda oluşan yavaş ritimli potansiyeller ve nadiren beynin uzak alanlarındaki potansiyeller de kaydedebilmektedir. Saçlı deri elektrot kayıtları; göz hareketleri, kalp atışları, saçlı deri kas aktiviteleri gibi biyolojik aktiviteleri ya da kayıt araçlarındaki gürültü veya girişimler nedeniyle oluşan ekstraserebral potansiyel değişikliklerini de gösterebilir (7,8).

Kayıt elektrotlarının yerleştirilmesinde Uluslararası EEG ve Klinik Nörofizyoloji Dernekleri Federasyonu tarafından önerilen "Uluslararası 10-20

sistemi” kullanılmaktadır (56). “Uluslararası 10-20 sistemi” ile elektrotların yerleştirilmesi, tüm saçlı derinin aynı şekilde kaplanmasını sağlamaktadır. Bu sistem, baş üzerindeki kemik işaret noktaları kullanmakta ve başı boydan boya kateden toplam uzunluklarının %10 veya %20’si kadar olan aralıklarla bölünen bir çizgi sistemi yaratmaktadır. Elektrotlar kesişme noktalarına yerleştirilir. Kayıt elektrotları bir harf ve bir satır altı harfi veya rakam ile gösterilir. Harf elektrotun altındaki bölgeyi tanımlar: Prefrontal veya frontopolar (Fp), frontal (F), santral (C), parietal (P), oksipital (O) ve aurikular (A). Satır altı “z” harfi orta hat yerleşimini gösterir. Tek sayılar sol taraftaki elektrotları, çift sayılar sağ taraftaki elektrotları işaret eder. Rakamlar orta hattan uzaklaştıkça yükselir. Ancak, temporal ve frontopolar elektrotların rakamları önden arkaya doğru yükselmektedir.

Normal EEG paternleri aynı yaşlardaki kişilerde büyük değişiklikler gösterir. Ancak farklı yaş gruplarında çeşitlilik daha fazladır. Uyanık durumda çekilen EEG kayıtları ile uyku EEG’leri arasında da önemli farklılıklar vardır. Normal EEG normal paternlerin varlığıyla değil; anormal örneklerin yokluğuyla daha doğru bir biçimde tanımlanabilir. Normal EEG, erken prematüre dönemden 19 yaşa kadar çok büyük değişiklikler gösterir. Karakteristik paternler oldukça erken yaşlarda ortaya çıkar ve sonra ya kaybolur, ya da daha matür paternlere dönüşür. Bu dönemde normal kabul edilen çeşitli paternler erişkin çağıdakilere göre çok daha fazladır. Dikenler ve yavaş dalgalar gibi anormal bulguların bile erişkinlerdeki benzer örneklerden farklı bir klinik anlamı vardır (7-9).

EEG’nin değerlendirilmesi sırasında dalga formu, yinelemesi, frekansı, amplitüdü, dağılımı, faz ilişkisi, dalgaların zamanlaması ve ısrarlılığı incelenmelidir. Frekans; yinelemeli bir dalganın bir saniye içinde kaç kez yinelendiğini gösterir. Bir saniyede üç kez yineleyen dalgaya 3 Hertz (Hz)’lik dalga denir. EEG dalgalarının frekansı, genellikle dört gruba yada frekans bandına ayrılır:

- delta frekans bandı: 4 Hz’nin altında
- teta frekans bandı: 4-8 Hz arasında
- alfa frekans bandı: 8-13 Hz arasında
- beta frekans bandı: 13 Hz’nin üstündedir (7-9).

## İNİFANT EEG'Sİ

Yenidoğan EEG kaydı, hem teknisyen hem de yorumlayan açısından bazı koşulların yerine getirilmesini gerektirir; çünkü sadece birkaç hafta içinde bile ne çıkabilen, yaşa özgü normal elektrografik özellikler vardır. Yenidoğan döneminde oluşan paternlerin çoğunun ileri yaşlarda görüldüğünde taşıyacağı anlam daha farklıdır ve özel tekniklerle kaydetme yoluna gidilir (7-9).

Yenidoğan EEG'si beyin gerçek yaşının bir göstergesidir ve dolayısıyla normal EEG'nin gelişimi, beyin maturasyonuna paraleldir (44,45,48-50). En çarpıcı değişiklikler, erken prematüre dönemi ile yaşamın ilk üç ayında oluşur. Değişim süreci 15-16 yaşına kadar devam eder ve bu da EEG'ye yansır. Prematüre bebeğin EEG'si konsepsüel yaş ile belirlenir. Konsepsiyonel yaş, doğum sonrası geçen süre ile gestasyonel yaşın toplamına eşitir (7-9).

Yirmidokuz haftalık konsepsiyonel yaşın altında zemin aktivitesi genellikle düzenlilik göstermez ve kafanın posterior bölgelerinde maksimum amplitüde ulaşan, orta ile yüksek amplitüdü dalga boşalımlarından oluşur. Bunlar arasında zemin aktivitesi düzdür. Boşalımlar arasında ortalama süresi 6 saniye olan aralıklar vardır ancak 25-30 saniyeye kadar uzayabilir. Bu patern "trace discontinue" olarak adlandırılır. Terme kadar bu patern yerini, daha kısa süreli ve yüksek amplitüdü interburst dönemlerini içeren ve süreklilik göstermeyen "trace alternant" paternine bırakır. Bu yaşta görülen ayırt edici bir EEG özelliği de "delta brush" paternidir. Bu, belirgin olarak santral ve oksipital bölgede yerleşmiştir; fakat yenidoğanın yaşı ilerledikçe temporal bölgede daha belirginleşir. "Delta brush"ların en yoğun olduğu dönem 32-35 haftalık konsepsüel yaştır. Miadda seyrekdir ve 42-43 haftalık konsepsüel yaştan sonra görülmez (7-9,11).

Yirmidokuz ile otuzbir haftalık konsepsüel yaşta "delta brushlar" daha çoktur. Santral, oksipital ve temporal bölgelerde sıklıkla REM dönemleri sırasında ortaya çıkar. Temporal bölgelerde 200  $\mu$ V amplitüde varan "teta boşalımları" sıklıkla görülür. Fırçamsı delta aktivitesi temporal, oksipital ve santral sahalarda yoğunlaşır. Bu dönemde iki hemisfer arasındaki senkroni %50-70 düzeyindedir (7-9,11).

Otuziki ile otuzdört haftalık konseptüel yaşta aktif ve sakin uyku dönemleriyle uyumlu aktivite önceki dönemlere göre daha çok görülebilirse de, kayıtların çoğu geçişli veya belirsiz uyku fazındadır. “Delta brushlar” santral ve oksipital bölgelerde oldukça baskındır (7-9).

Otuzdört ile otuzyedinci haftalık konseptüel yaşta ise EEG reaktivitesi tüm uyku dönemlerinde gözlenebilir. Bu tepki, aktivitede yaygın bir zayıflama veya daha ender olarak artma şeklinde görülür. Süreklilik gösteren EEG aktivitesi dönemlerinde, anterior bölgelerde maksimum olan düşük amplitüdü hızlı aktivite ve posterior bölgelerde maksimum olan yüksek amplitüdü delta aktivitesiyle birlikte, tüm alanlarda bir amplitüd gradyanı sürer. “Delta brushların” sayıları giderek azalmakla birlikte sakin uyku döneminde, aktif uyku dönemine göre daha siktir. “Trace alternan” paterni giderek “trace discontinu” paterninin yerini alır. Frontal keskin dalgalar ilk olarak bu dönemde saptanır. Monoritmik frontal yavaşlama bu dönemde sıklıkla vardır (7-9,11).

Otuzsekiz ile kırkiki haftalık konseptüel yaşta uyanıklık, aktif ve sakin uyku dönemleri net olarak ayırt edilebilir. Dört ana EEG paterni görülür: Birincisi, uyanıklık ve aktif uyku sırasında ortaya çıkan ve düşük amplitüdü delta aktivitesi ile karışmış, sürekli, yaygın, 25-50  $\mu V$ 'luk teta aktivitesidir. Bu patern, sadece bu yaşta görülen diğer aktivitelere oranla düşük voltajlı olmakla birlikte, “düşük voltajlı düzensiz patern” veya “active moyenne” olarak adlandırılır. İkinci tip patern, benzer özellikler taşır; ancak aralıklı yüksek amplitüdü 2-4 Hz delta dalga formuyla karışmıştır. Alçak ve yüksek amplitüd bileşenlerini birarada taşıdığından “karışık (mixed) patern” olarak anılır. Uyanıklık ve aktif uykuda da görülür. Diğer iki patern sakin uyku sırasında ortaya çıkar. Bir tanesinde sürekli 25-150  $\mu V$ 'luk yavaş delta aktivitesi vardır ve “yüksek voltajlı yavaş patern” veya “sürekli yavaş dalga paterni” olarak adlandırılır. Bununla birlikte, bu dönemde tüm sakin uyku dönemi “trace alternant” olarak isimlendirilen dördüncü paternden oluşur. Kırk haftalık konseptüel yaş civarında “trace alternant” paterninde oluşan boşalım aktivitesinin %100'üne yakını senkronizedir. “Brush”lar çok nadirdir ve hemen her zaman derin uykuda oluşur (7-9,11).

Frontal keskin dalgalar ve monoritmik frontal delta, özellikle uykuya geçiş döneminde oluşur. Keskin transientler düzenli olarak santral ve temporal bölgelerde görülür. 28-42 haftalık konseptüel yaşta, uyku ve uyanıklık durumunda sporadik multifokal keskin transientler normal bulgulardır. Kırkıncı haftadan sonra azalsa da, 44. haftaya kadar uyku ve uyanıklıkta seyrek olarak oluşan multifokal dikenler normal kabul edilir. Frontal keskin dalgalara ek olarak, keskin transientler genellikle “trace alternant” paterninin boşalım fazının bir parçası olarak oluşur ve sakin uyku dönemlerinde sporadik olarak rolandik alanlarda da tespit edilebilir. 42. haftadan sonra herhangi bir yerde uykuda veya uyanıklıkta ısrarlı olarak sık görülen keskin transientler anormaldir (7-9).

Miadında doğum ile c ay arasındaki stocuğunda yenidoğan paternleri giderek kaybolur ve yerini erişkin paternleri almaya başlar. “Trace alternant” paterni 46 haftalık konseptüel yaşta kayboluncaya kadar giderek seyrekleşir. “Trace alternant” sırasında interhemisferik senkroni, trasenin %100’nde görülür. Frontal keskin transientler ve monoritmik frontal delta dalgaları genellikle 41. haftada kaybolsalar da frontal keskin dalgalar, 48. haftaya kadar çok ender de olsa bulunabilir. En yaygın olarak 32.-34. haftaya kadar tüm uyku dönemlerinde görülebilen multifokal keskin transientlerin sıklığı giderek azalır ve sakin uyku ile sınırlanır. Kırkiki haftalık konseptüel yaş ile seyrekleşir ve 44 haftalık iken kaybolur (7-9,57).

Miadında doğum sonrası hayatın ilk 5 ayında uyuma genellikle amplitüd yükselirken kademeli olarak jeneralize zemin yavaşlaması ile ayırt edilir. Zamanında doğumda, uyku başlangıcının yaklaşık %80’lik bölümü aktif uykudan oluşur. Ancak 46. haftadan itibaren uykunun başlangıç bölümü çoğunlukla sakin uyku ile olur. Uyku durumunun uyku başlangıcında değişimi, aktif ve sakin uykunun kapsadığı srelerdeki değişmelerle paraleldir. Kırkıncı haftadan 48. haftaya kadar aktif uyku giderek azalır ve toplam uykunun % 40’ına iner. Sakin uykudaki zemin aktivitesi “trace alternant” paterninden (miadda sakin uykunun % 100’n oluşturur) “yüksek voltajlı yavaş paterne” (sürekli yavaş dalga) dönüşür ve 45-46. haftaya kadar baskın kalır. “Yüksek voltajlı yavaş dalga paterninde” delta ve teta dalga formları hakimdir. Bu aktivite 40 haftalık konseptüel yaşta, genellikle posterior bölgelerde çok fazladır.



Üç aylık iken, anterior bölgeden posterior bölgelere doğru yüksek amplitüdü aktivite birlikte bir amplitüd gradyanı çok iyi saptanır ve 10 yaşına kadar kalır (7-9,58).

“Uyku içcikleri” 40 haftalık bebekte gelişmemiş bir biçimde ortaya çıkabilir; ancak 2-3 aylık oluncaya kadar süreklilik göstermez. Santral ve parasagittal bölgelerde maksimum amplitüdde, 3-5 saniye kadar süren 12-14 Hz düşük ve orta amplitüdü dalga olarak ortaya çıkar. İlk üç ay içinde uyku içcikleri, yaşlı kişilerdeki daha sinüzoidal görünümlü içciklerden farklıdır ve kendine has bir morfolojiye sahiptir. Bunu kısa zamanda uykunun “verteks keskin dalgaları” ve “K komplekslerinin” görülmesi izler (7-9,59,60).

Üçüncü aydan sonra delta dalgaları daha ritmik bir hal alarak bir yaşında önemli oranda kaybolur. Beş aylıktan önce, santral ve posterior bölgelerde çok belirgin olan yaygın teta aktivitesinden, ritmik bir oksipital aktivite gelişir. Beş aylıktan sonra ritmik oksipital teta aktivitesinin bulunmaması anormal olarak kabul edilir. Zemin ritminden rahatça ayırt edilebilen oksipital ritimler, ilk kez yaklaşık üç aylıkken görülür. Bu ritimler, 3-4 Hz frekanslarında olup göz açıldığında amplitüdüleri azalır. Beş aylıkken daha düzenli hale gelir ve frekansı 5 Hz’e, birinci yılın sonunda ise 6-8 Hz dolaylarına yükselir. Sekizinci aya doğru uyku sırasında yaygın yüksek amplitüdü dalgalar görülmeye başlar. Sekiz aylıktan itibaren de NREM uykudaki dönemler iyice belirgin bir hal alır (7-9,61).

Bir yaşından sonra istirahat halindeki uyanıklık sıklıkla alfa ritmi ve teta frekansında yavaş dalga karışımı ile birlikte. Alfa ritmi oksipital bölgelerdeki ritmik zemin aktivitesinden gelişir. İlerleyen yaşla birlikte alfa ritminin frekansı artar. Çocuklarda düşük amplitüdü alfa ritimleri seyrek görülür. Yaşın artmasıyla yavaş dalgaların belirginlikleri giderek azalır. Dört yaşına kadar teta dalgaları alfa dalgalarından daha belirgindir. Beş-altı yaş arasında alfa ve teta aktivitesi miktarı hemen hemen eşittir. Bu yaştan sonra alfa dalgaları daha belirgin hale gelir. Çocukluk çağı ve geç ergenlik döneminde geçici olarak yaşa özgü bazı paternler ortaya çıksa da uyanık durumda iken gözlenen zemin aktivitesi alfa ve beta frekanslarına doğru kaymasını sürdürür (7-9,11).

Çocuk EEG'sinden yetişkin EEG'sine geçiş, kişiden kişiye göre farklı yıllar içinde gerçekleşir; ancak yetişkin EEG'sine geçiş için sınır olarak 16-20 yaşlarının kabul edilmesinin uygun olacağı bildirilmiştir (7-9).

### **FREKANS ANALİZİ (POWER SPECTRAL ANALYSIS)**

Geleneksel EEG subjektif görsel yorumlamaya dayanan, kalitatif, zaman gerektiren bir methoddur; oysa bilgisayarlı EEG'ler tam ve doğru ölçümlere imkan sağlar, istatistiki analiz yapılabilir.

Bilgisayarlı EEG'de rutin EEG aletinin çıkışları uygun bir dönüşüm devresi aracılığı ile bir bilgisayara gönderilir. Böylece uzun süreli, çok kanallı EEG traselerini kaydetmek, kayıtları matematiksel işlemlerle incelemek ve beyin yüzeyel aktivitesini topografik olarak haritalamak mümkün olabilir. Ayrıca EEG'nin bilgisayarlı analizi istatistiksel değerlendirmeye elverişli sayısal değerler verir ve bunlar oldukça değerlidir.

Bilgisayarlı EEG ile elde edilen "power spectral analysis", rutin EEG'nin gözle incelenmesine göre kantitatif olması nedeniyle daha değerlidir. Sağlıklı kişilerde yapılan bilgisayarlı EEG frekans analizinin güvenilirliğinin araştırılması ve analiz üzerine etkili faktörlerin incelenebilmesi için belirli aralıklarla tekrarlanan EEG çekimlerinin yapılması, her EEG'nin diğerleri ile karşılaştırılması ve zemin aktivitesi için kantitatif değerlerin elde edilmesi gerekmektedir.

Spektral analiz, Fast Fourier Transformation (FFT) yöntemiyle EEG'deki belirli dalga boylarındaki frekans komponentlerinin güç olarak (voltajın karesi) niceleştirilmesi ve kıyaslanabilir şekilde gözle değerlendirilmesine izin verir. Güç spektrumu, frekans analizinde kullanılan bir gösterimdir. Burada sürekli değişken olarak frekans "x" ekseninde, karşılığı olan güç (mikrovolt kare olarak) "y" ekseninde grafik olarak çizilir. Çeşitli frekans bandlarında zemin aktivitesinin spasyal dağılımı çeşitli spektral band haritalarında gösterilebilir (12,15,62-64).



## GEREÇ VE YÖNTEM

### ARAŞTIRMANIN GENEL PLANI

Temmuz 1998 ile Mayıs 1999 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan veya dışarıdan sevk edilen patolojik sarılıklı 17 bebek ile kontrol grubunu oluşturan 23 bebekte seri bilgisayarlı EEG çekimleri yapıldı.

Bebeklerin ailelerinden öykü, özgeçmiş ve soygeçmiş alındı. Özgeçmişte prenatal, natal, postnatal özellikler ayrıntılı olarak incelendi. Gebeliğinde diabetes mellitus, eklampsi, preeklampsi olan annelerin bebekleri çalışmaya alınmadı. Postnatal 1., 5. ve 10. dakikalardaki Apgar skorları değerlendirildi ve düşük Apgarlı bebekler, postnatal hipoksiden etkilenmemek amacıyla çalışma dışı bırakıldı. Soygeçmişte hiperbilirubinemi için risk faktörleri araştırıldı. Anne ve babanın eğitim durumu ve gelir düzeyi not edildi.

Postnatal 24. saatin sonunda muayeneleri tekrarlandı ve uygulanan Dubowitz skoruna (65) göre 38-42 haftalık term ve gestasyonel yaşına göre uygun doğum ağırlıklı bebekler çalışmaya alındı. İzlemede sarılığın çıktığı gün ve tespit edilen en yüksek düzey kaydedildi. Bu kriterlere göre patolojik sınırlarda hiperbilirubinemisi saptanan bebekler çalışma grubunu oluşturdu (22).

Fizyolojik sarılık kriterlerini taşımayan, bilirubin düzeyleri bebeğin kilo ve postnatal gününe göre fototerapi sınırlarını aşan bebekler patolojik hiperbilirubinemi grubuna (çalışma grubu) alındı. Bu bebeklere tedavi olarak fototerapi veya kan değişimi uygulandı. Fizik muayenede sarılığı olmayan veya hafif düzeyde saptanan ve bilirubin düzeyleri fototerapi sınırlarının altında olan bebekler kontrol grubuna alındı. Kontrol grubunu oluşturan bebekler sadece izlendi.

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan bebeklerin hiçbirinde solunum ve kardiyovasküler sistem hastalığı, konjenital malformasyon, major anomali ve kromozomal hastalık belirtileri yoktu.

Bebeklerde sarılığın nedenini incelemek üzere direk coombs, anne ve bebek

kan grubu, tam kan sayımı, periferik yayma, tam idrar tahlili, Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Glukoz-6-Fosfat Dehidrojenaz (G6PD) enzim tetkikleri yapıldı. İdrar, göbek ve kan kültürleri alındı. Bilirubin takip çizelgesi tutuldu. İndirekt, direkt ve total bilirubin düzeyleri kaydedildi. Sarılıklı grubun hepsinde indirekt hiperbilirubinemi mevcuttu. Bu gruptaki bebeklerin sadece birinde klinik olarak, emmede zayıflama tespit edildi.

Hiperbilirubinemi saptanan bebeklerin hepsine sarılığın ilk bir hafta içinde en yüksek tespit edildiği anda, tedaviye başlanmadan hemen önce (2-6. günde), ikinci haftanın sonunda (14. günde), birinci ay ve üçüncü ay bitiminde olmak üzere dört kez videometrik bilgisayarlı EEG kaydı yapıldı. Aynı şekilde kontrol grubunu oluşturan bebeklerin de ilk bir hafta içinde (2-6. günde), ikinci haftanın bitiminde (14. günde), birinci ayda ve üçüncü ay sonunda videometrik bilgisayarlı EEG kayıtları alındı.

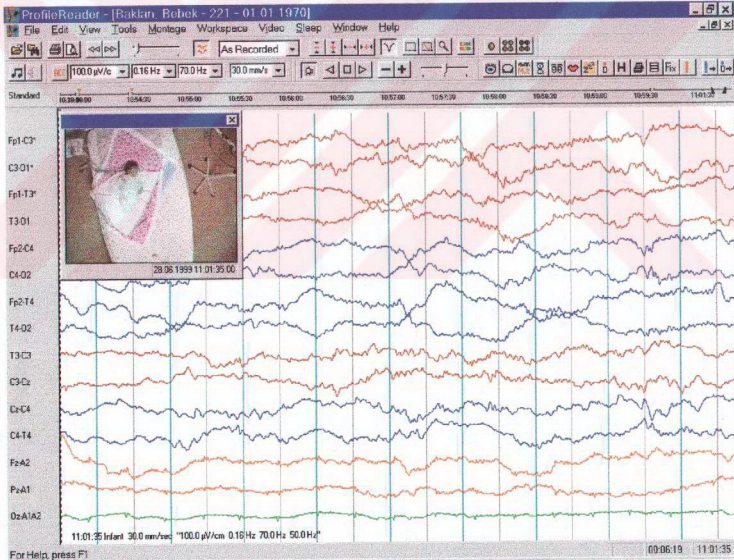
İlk EEG kaydı yapılmadan önce tüm ailelere EEG'nin noninvaziv bir teknik olduğu, bebeğe herhangi bir zararının olmayacağı, sadece son çekim sırasında sedatize edilebileceği anlatıldı ve ailelerden imzalı izin alındı.

Çalışmaya alınan bebeklerin aileleri ile çalışma süresi boyunca devamlı bağlantıda bulunuldu. Bebeklerin EEG randevularının, rutin sağlam çocuk kontrolleri ile aynı tarihlere ayarlanmasına özen gösterildi; ancak EEG kayıtları dışında da aylık sağlam çocuk kontrolleri yapıldı ve şikayetleri olduğu takdirde tekrar değerlendirildi.

EEG randevu tarihlerinden önce ailelere telefon edilerek randevular hatırlatıldı; ancak çalışma grubundan bir, kontrol grubundan da üç bebekte ilk çekimden sonraki çekimleri için bebeklerin getirilmesi mümkün olmadı. Kontrol grubunda bulunan ve izlemi sırasında ağır kalp hastalığı saptanan bir bebek çalışma dışı bırakıldı. Böylece 17 hiperbilirubinemili ve 22 sağlıklı bebekte toplam 141 EEG kaydı alınarak çalışma gerçekleştirildi. Çalışma grubunu oluşturan 17 bebeğin 7'si (% 41.2) kız, 10'u erkek (% 58.8); kontrol grubundaki 22 bebeğin ise 10'u (% 45.5) kız, 12'si (% 54.5) erkek idi.

Sakin ve dış ortandan izole sayılabilecek bir laboratuvarında anne kucağında veya yatar pozisyonda, gözler kapalı, istirahat halindeyken komputerize EEG sistemi ile videometrik olarak kayıtlar gerçekleştirildi (Şekil-1). Ortalama bir saat süren kayıtlar sırasında bebekler anneleri ile birlikte odaya alındı ve diurnal varyasyonun etkisinden kaçınmak amacıyla çekimler genellikle sabahları saat 10.00 civarı yapıldı.

EEG kayıtları sırasında bebeklere herhangi bir ilaç verilmedi. Son çekimde ailelere, bebekleri gece az uyutmaları söylendi.



Şekil-1: Bilgisayarlı EEG sistemi ile videometrik kayıtların alınması

## **ANALİZ YÖNTEMLERİ**

### **Total ve direkt bilirübin düzeyi**

Direkt ve total bilirübin düzeylerinin belirlenmesi için 3 cc venöz kan alındı. Hitachi 902 Otomatik Analizörde (Boehringer Mannheim, USA) Boehringer Mannheim kiti kullanılarak "Modifiye Jendrassik Grof Metodu" ile çalışıldı.

### **Kapiller bilirübin düzeyi**

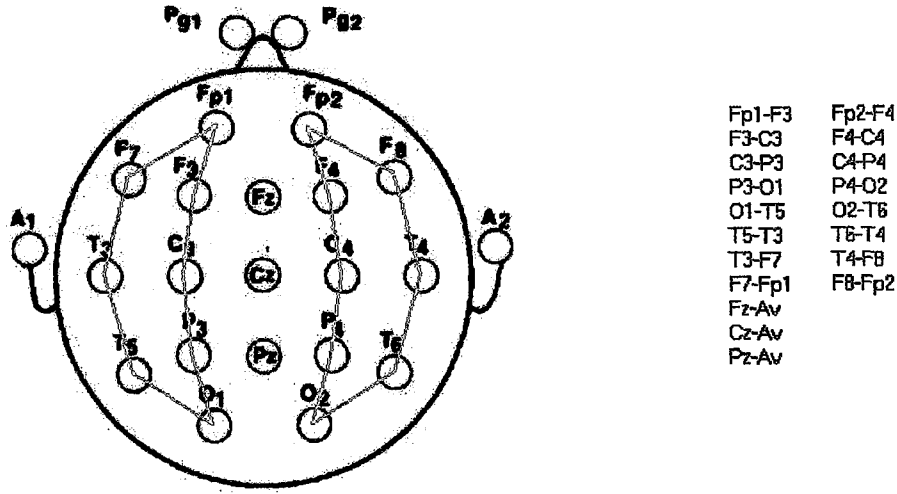
Özellikle hiperbilirübinemili bebeklerde devamlı venöz kan alımını önlemek amacıyla kritik dönem atlatıldıktan sonraki dönemde zaman zaman kapiller bilirübin düzeylerine de başvurularak izlem gerçekleştirildi. B-105 markalı bilirübinometre cihazında (Erma Inc, Japonya) kapiller tüplere alınan heparinize kan ile bilirübin düzeyi ölçüldü.

Sonuçların güvenilir olması açısından bilirübin düzeyi güneş ışığından etkilendiği için alınan kan örneklerinin ışıktan korunmasına, hemolizsiz kan alınmasına özen gösterildi.

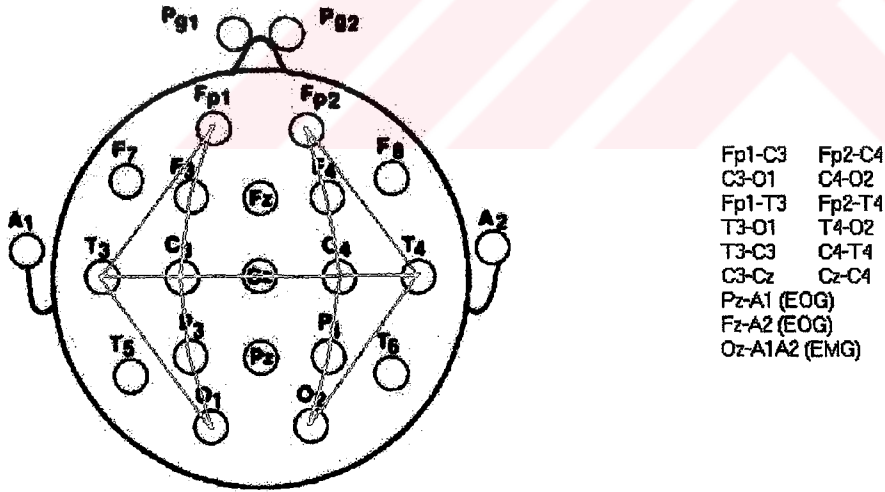
### **EEG Kaydı**

EEG kayıtları Profile Mode Digital EEG (Medelec Teka-Wickers Medical, United Kingdom) cihazı kullanılarak elde edildi. Ayrıca "Brain Mapping Soft Ware" kullanıldı. Veriler yukarıda belirtilen güç spektrumunda (power spectral analysis) yüzdelendirilmiş (%) ve barr grafikte renklendirilmiş olarak alındı.

Üç aylık iken kayıtlar Uluslararası EEG ve Klinik Nörofizyoloji Dernekleri Fedarasyonu tarafından resmi olarak önerilen tek sistem olan (48) Uluslararası 10-20 sistemine göre belirlenen 21 kayıt elektrotundan (Fz, Pz, Cz, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, Fp<sub>1</sub>, Fp<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>, F<sub>7</sub>, F<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>6</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>) ile referans ve toprak elektrottan yapıldı. Bu noktalardeki elektriksel aktivite, ipsilateral kulak memesi elektrotları (A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>) referans alınarak kaydedildi. Bipolar montaj ile Fp<sub>1</sub>-F<sub>3</sub>, F<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-P<sub>3</sub>, P<sub>3</sub>-O<sub>1</sub>, O<sub>1</sub>-T<sub>5</sub>, T<sub>5</sub>-T<sub>3</sub>, T<sub>3</sub>-F<sub>7</sub>, F<sub>7</sub>-Fp<sub>1</sub>, Fp<sub>2</sub>-F<sub>4</sub>, F<sub>4</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-P<sub>4</sub>, P<sub>4</sub>-O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>-T<sub>6</sub>, T<sub>6</sub>-T<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>-F<sub>8</sub>, F<sub>8</sub>-Fp<sub>2</sub>, Fz-Av, Cz-Av, Pz-Av kanalları oluşturuldu. Ayrıca elektrokardiyogram (EKG) kaydı alındı (Şekil-2).



Şekil-2: Uluslararası 10-20 sistemine göre elektrotların yerleştirilmesi ve bağlantılar



Şekil-3: İnfant çekiminde elektrotların yerleştirilmesi ve bağlantılar

İlk bir aya kadar olan çekimlerde ise; Uluslararası EEG ve Klinik Nörofizyoloji Dernekleri Federasyonu'nun önerisiyle infant çekimi uygulandı. Fz, Pz, Cz, Oz, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, Fp<sub>1</sub>, Fp<sub>2</sub>, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> elektrotları ile referans ve toprak elektrottan kayıtların alındı. Bu noktalardaki elektriksel aktivite, ipsilateral kulak memesi elektrotları (A1-A2) referans alınarak kaydedildi Oz elektrotu çeneye yerleştirilerek elektromiyogram (EMG), Pz ve Fz elektrotları ise gözlere yerleştirilerek göz artefaktlarını kaydetmek amacıyla elektrookülogram (EOG) alındı. Ayrıca EKG kaydedildi. Bipolar montaj ile Fp<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-O<sub>1</sub>, Fp<sub>1</sub>-T<sub>3</sub>, T<sub>3</sub>-O<sub>1</sub>, Fp<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-O<sub>2</sub>, Fp<sub>2</sub>-T<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>-O<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-Cz, Cz-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-T<sub>4</sub>, Fz-A<sub>2</sub>, Pz-A<sub>1</sub>, Oz-A<sub>1</sub>A<sub>2</sub> bağlantıları oluşturuldu (Şekil-3).

Kayıtlar sırasında gümüş klorid elektrotlar kullanıldı. Kullanılan elektrotlar, iletken pasta aracılığı ile tespit edildi. Elektrotların çıkmasını engellemek ve artefakt gelişimini önlemek için kollodion uygulandı.

Bütün çekimlerden önce empedans kontrolü yapıldı. Kayıt sırasında artefakt ile ilgili olabilecek herhangi bir patern görüldüğünde elektrot empedansları tekrar denetlendi. Her EEG kaydının başında ve sonunda uygun kare dalga kalibrasyonu yapıldı.

Kayıtlar sırasında yüksek filtre 70 Hz, alçak filtre 0.16 Hz, duyarlılık 100  $\mu$ V/mm, kağıt hızı 30 mm/sn olarak ayarlanarak, analog-digital çevirici aracılığı ile digital sinyale dönüştürülüp hard diske aktarıldı. Bilgisayar ortamında depolanan birer saatlik kayıtlar, kompakt disklere aktarılarak saklandı.

### **Frekans Analizi (Power Spectral Analysis)**

Bütün birer saatlik çekimlerde baş, orta ve son dakikalarda olmasına özen gösterilerek zemin aktivitesine örnek temsil ettiği düşünülen, artefaktsız ve uyku içciklerinin bulunmadığı yaklaşık olarak 20 dakikada bir olmak üzere 10'ar saniyelik üç bölge gözle seçilerek, toplam 30 saniyelik bölgeye "power spectral analysis" uygulandı. Böylece alınan veri örneklerinin tüm çekimi temsil etmesi amaçlandı.



“Power spectral analysis” sağ ve sol frontal, temporoparietal ve santral bölgeleri temsil edecek şekilde ilk üç çekim için altı kanala ( $F_1-C_3$ ,  $C_3-O_1$ ,  $Fp_2-C_4$ ,  $C_4-O_2$ ,  $Cz-C_4$ ,  $C_3-Cz$ ), son çekim için ise yedi kanala ( $Fp_1-F_3$ ,  $C_3-P_3$ ,  $Fp_2-F_4$ ,  $C_4-P_4$ ,  $Cz-Av$ ,  $O_1-T_5$ ,  $O_2-T_6$ ) uygulandı. Dört frekans bandı için elde edilen yüzdelenirilmiş veriler kaydedilerek verilerin ortalama değeri hesaplandı. İstatistiksel değeriendirmeler bu veriler üzerinden yapıldı. İstatistiksel değeriendirmeler sırasında tekrarlayan çekimlerin kıyaslanması, “power spectral analysis”in uygulandığı beş kanaldan yapıldı. İlk üç çekimdeki  $F_1-C_3$  elektrotu için son çekimdeki  $Fp_1-F_3$ ,  $C_3-O_1$  için  $C_3-P_3$ ,  $Fp_2-C_4$  için  $Fp_2-F_4$ ,  $C_4-O_2$  için  $C_4-P_4$ ,  $Cz-C_4$  için  $Cz-Av$  kanalları eşleştirildi.

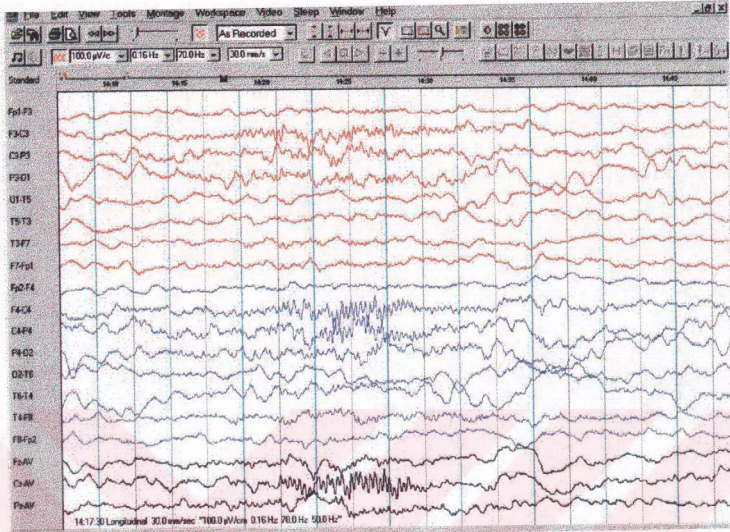
### **“Uyku iğciği”, “verteks keskin dalgaları” ve “k kompleksleri” nin değeriendirilmesi**

Tüm yenidoğanlarda üç aylık EEG kayıtlarında “uyku iğciği”, “verteks” ve “k komplekslerinin” varlığı ve maturasyonlarına bakıldı. Matür, immatür, ve yok olarak üç grupta değeriendirme yapıldı. Matür olma kriteri olarak:

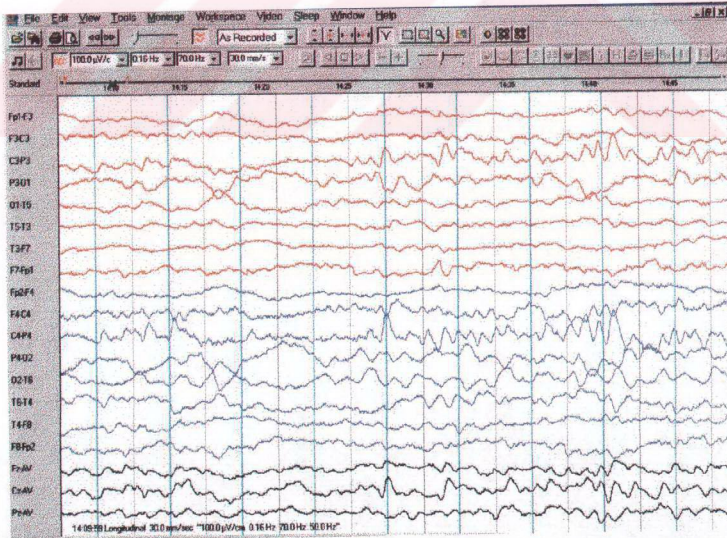
Uyku iğcikleri için ritmik, simetrik, amplitüdüleri eşit ve eş zamanlı başlayıp biten iğcikler matür (Şekil-4);

Verteks keskin dalgaları için amplitüdüleri  $50\mu v$ 'dan fazla, santral averaj bağlantılarla hemisferik santral bağlantılarda eş zamanda görülen, çekim süresince sık aralıklarla ortaya çıkan verteksler matür (Şekil-5);

K kompleksleri için ise bifazik,  $200\mu v$ 'tan yüksek amplitüdüdü, santral averaj bağlantılarla hemisferik santral bağlantılarda eş zamanda görülen, çekim süresince sık aralıklarla ortaya çıkan k kompleksleri matür (Şekil-6) olarak değeriendirildi.

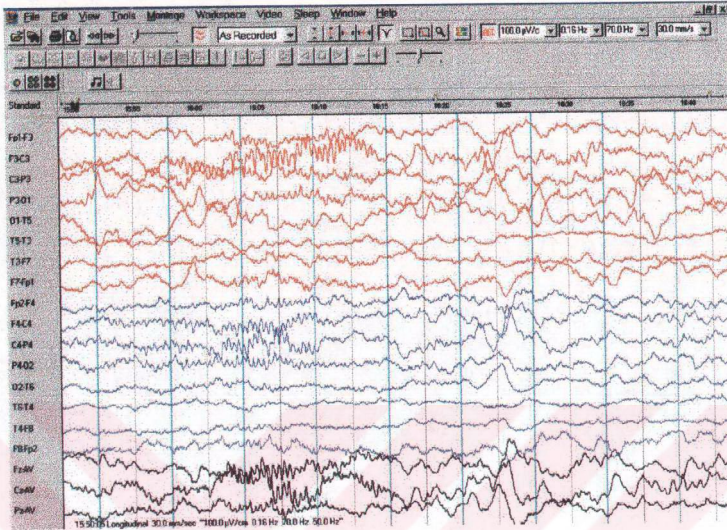


Şekil-4: Matür uyku içgikleri



Şekil-5: Matür vertex keskin dalgaları





Şekil-6: Matür k kompleksleri

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak Statistical Package for Social Sciences (SPSS 7.5) paket programından yararlanıldı. Her iki gruptaki cinsiyet, boy, kilo, baş çevresi, konseptüel yaş, anne ve baba yaşları ile bilirübin düzeylerine ait verilerin değerlendirilmesi “student t” ile; cinsiyet, Apgar skorları, anne ve babanın eğitim düzeylerine ait verilerin değerlendirilmesi ise “ki kare” testleri ile yapıldı. Tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığı göstermek için “Repeated Measure ANOVA testi”; karşılıklı olarak gruplardaki birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü çekimleri karşılaştırmak için ise “student t testi” uygulandı. “Repeated Measure ANOVA testi” sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan değişkenler arası ölçümlerin ikili karşılaştırılması, “Bonferroni düzeltmesi yapılarak eşleştirilmiş t testi” ile yapıldı. Bu düzeltme ile 0.008’in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p < 0.05$ ). Her iki gruptaki ilk çekimlerden elde edilen verilerin bilirübin düzeyleri ile ilişkisi; “Lineer Korrelasyon testi” ile; üçüncü aydaki “uyku iççiklerinin”, “k komplekslerinin” ve “verteks keskin dalgalarının” durumu ise “ki kare testi” ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubuna alınan bebekler arasında cinsiyet, apgar skorları ve anne ile babanın eğitim düzeyleri arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). Hiperbilirubinemili gruptaki 17 bebeğin 7'si (%41,2) kız, 10'u (%58,8) erkek iken; kontrol grubundaki 22 bebeğin 10'u (%45,5) kız, 12'si (%54,5) erkekti. Her iki grupta da birinci dakika Apgar skorları; 9-10, beşinci ve onuncu dakika Apgar skorları ise 10 olarak bulundu.

Hiperbilirubinemili grupta ortalama anne yaşı  $27.05 \pm 5.9$ , baba yaşı  $32.3 \pm 5.4$  iken; kontrol grubunda anne yaşı ortalama  $28 \pm 3.6$ , baba yaşı  $31.6 \pm 3.1$  olarak saptandı. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ).

Bebeklerin postkonsepsüel yaşları; hiperbilirubinemili grupta  $40.1 \pm 2.7$  hafta, kontrol grubunda ise  $39.6 \pm 0.8$  hafta idi. Her iki grup arasında postkonsepsüel yaş açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Hiperbilirubinemili grupta bebeklerin kiloları ortalama  $3252 \pm 462$  gram, boyları ortalama  $50.3 \pm 1.2$  cm, baş çevreleri ortalama  $34.4 \pm 1$  cm olarak saptandı. Kontrol grubundaki bebeklerin ise; kiloları ortalama  $3443 \pm 399$  gram, boyları ortalama  $50.1 \pm 1.2$  cm, baş çevreleri ortalama  $34.7 \pm 0.9$  cm idi. Her iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Hiperbilirubinemili grupta bilirubin düzeyleri ortalama  $22.4 \pm 5.4$  mg/dl (16.2-33 mg/dl), kontrol grubunda ise ortalama  $7.7 \pm 3.2$  mg/dl (2-13.3 mg/dl) idi. Bilirubin düzeyleri arasındaki farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Hiperbilirubinemili grupta vakaların sadece beşinde (%29.2) bilirubin düzeyi 20 mg/dl'nin altında iken, kontrol grubundaki vakaların beşinde (%22.5) bilirubin düzeyi 10 mg/dl'nin üstündeydi. Çalışmaya alınan bebeklere ilişkin tanımlayıcı bilgiler Tablo-V'de verilmiştir.

Hiperbilirubinemili grupta sarılığın nedeni olarak 1 vakada (% 5.9) Rh uygunsuzluğu, 3 vakada (% 17.7) ABO uygunsuzluğu, 1 vakada (% 5.9) idrar yolu enfeksiyonu ve üç vakada (% 17.7) glikoz 6 fosfat dehidrojenaz enzim eksikliği saptandı. Direkt Coombs sadece bir vakada (% 5.9) pozitif idi.

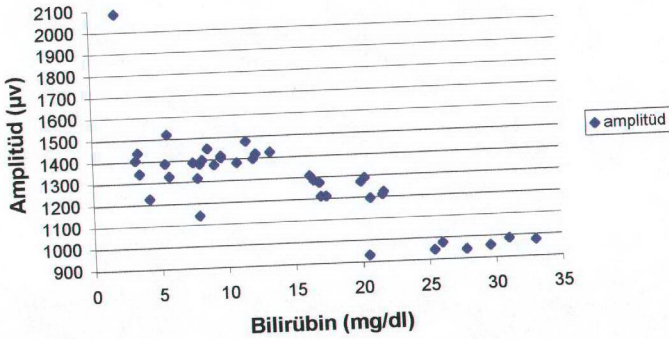
**Tablo-V:** Hiperbilirübinemi ve kontrol grubuna ilişkin tanımlayıcı veriler

	Hiperbilirübinemi	Kontrol	P
Anne yaşı (yıl)	27.05 ± 5.9	32.3 ± 5.4	>0.05
Konseptüel yaş (hafta)	40.1 ± 2.7	39.6 ± 0.8	>0.05
Boy (cm)	50.3 ± 1.2	50.1 ± 1.2	>0.05
Baş çevresi (cm)	34.4 ± 1	34.7 ± 0.9	>0.05
Kilo (gram)	3252 ± 462	3443 ± 399	>0.05
Bilirübin düzeyi (mg/dl)	22.4 ± 5.4	7.7 ± 3.2	<0.001

Toplam 39 bebekte yapılan 141 EEG kaydında elde edilen sonuçlar aşağıda belirtilmiştir:

İlk çekimlerde elde edilen veriler ile bilirübin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde:

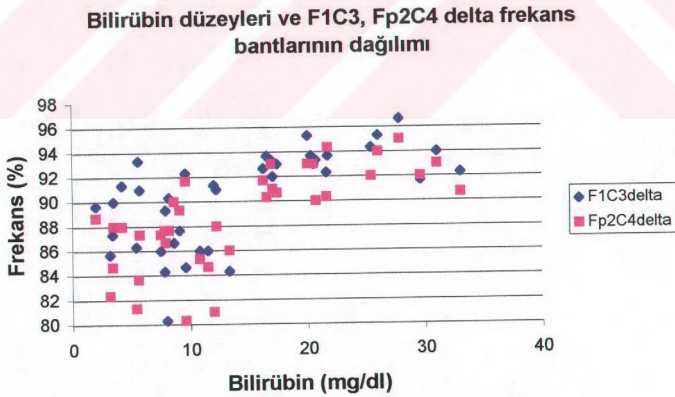
### Bilirübin düzeyleri ve amplitüd dağılımı



**Şekil-7:** Bilirübin düzeyi ile amplitüd arasındaki ilişki

İlk çekimde sarılık ve kontrol grubunda, bilirübin düzeyleri ile amplitüd arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; bilirübin düzeyleri ile amplitüd arasında istatistiksel olarak anlamlı ters orantı saptandı ( $r=-0.77$ ,  $p<0.001$ ). Bilirübin düzeylerindeki artış ile amplitüdde azalma oldu. Özellikle, bilirübin düzeyleri 20 mg/dl ve üzerinde olan vakalarda amplitüd 900  $\mu$ v civarına düşerken; düşük bilirübin düzeylerinde 1400-1500  $\mu$ v civarında yoğunlaştığı gözlemlendi (Şekil-7).

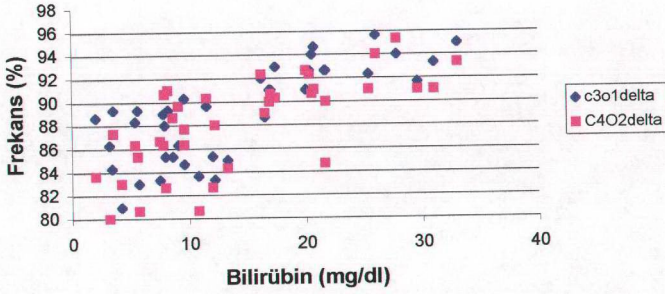
İlk çekimde her iki grupta bilirübin düzeyleri ile tüm kanallardaki ( $F_1C_3$ ,  $C_3O_1$ ,  $Fp_2C_4$ ,  $C_4O_2$ ,  $C_3Cz$ ,  $CzC_4$ ) delta frekans bantları arasında anlamlı doğru orantı tespit edildi ( $F_1C_3$  delta için  $r=0.63$ ,  $C_3O_1$  delta için  $r=0.76$ ,  $Fp_2C_4$  delta için  $r=0.67$ ,  $C_4O_2$  delta için  $r=0.70$ ,  $C_3Cz$  delta için  $r=0.69$ ,  $CzC_4$  delta için  $r=0.75$ ;  $p<0.001$ ). Bilirübin düzeylerindeki artış ile delta frekansı sıklığının arttığı izlendi. Özellikle bilirübin düzeyleri 15 mg/dl'nin üstünde olan vakalarda tüm kanallardaki delta frekansı sıklığı % 90'ların üzerinde, 15 mg/dl'nin altında olan vakalarda ise % 80-90 arasında yoğunlaştığı (Şekil-8,9,10).



**Şekil-8:** Bilirübin düzeyi ile  $F_1C_3$  ve  $Fp_2C_4$  delta frekanslarının sıklığı arasındaki ilişki

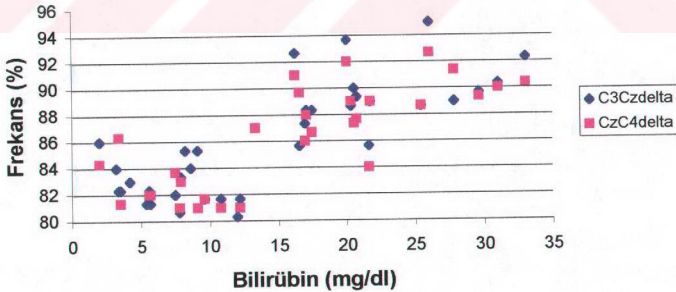


**Bilirubin düzeyleri ve C3O1, C4O2 delta frekans bantlarının dağılımı**



**Şekil-9:** Bilirubin düzeyi ile C<sub>3</sub>O<sub>1</sub> ve C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> delta frekanslarının sıklığı arasındaki ilişki

**Bilirubin düzeyleri ve C3Cz, CzC4 delta frekans bantlarının dağılımı**

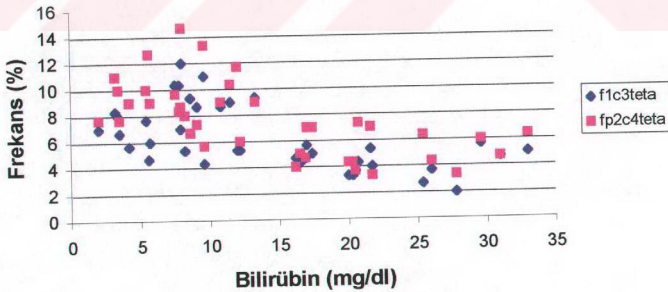


**Şekil-10:** Bilirubin düzeyi ile C<sub>3</sub>Cz ve CzC<sub>4</sub> delta frekanslarının sıklığı arasındaki ilişki

Teta, alfa ve beta frekansları sıklığı tüm kanallarda bilirubin düzeyleri ile anlamlı negatif korelasyon gösterdi (F<sub>1</sub>C<sub>3</sub> teta için r=-0.60, C<sub>3</sub>O<sub>1</sub> teta için r=-0.61, Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> teta için r=-0.64, C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> teta için r=-0.63, C<sub>3</sub>Cz teta için r=-0.66, CzC<sub>4</sub> teta için r=-0.74, F<sub>1</sub>C<sub>3</sub> alfa için r=-0.60, C<sub>3</sub>O<sub>1</sub> alfa için r=-0.77, Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> alfa için r=-0.61, C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> alfa için r=-0.62, C<sub>3</sub>Cz alfa için r=-0.51, CzC<sub>4</sub> alfa için r=-0.57, F<sub>1</sub>C<sub>3</sub> beta için r=-0.50, C<sub>3</sub>O<sub>1</sub> beta için r=-0.61, C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> beta için r=-0.50; p<0.001) (Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> beta için r=-0.45, C<sub>3</sub>Cz beta için r=-0.48, CzC<sub>4</sub> beta için r=-0.39; p<0.05). Bilirubin düzeylerindeki artış ile teta, alfa ve beta frekansları azaldı.

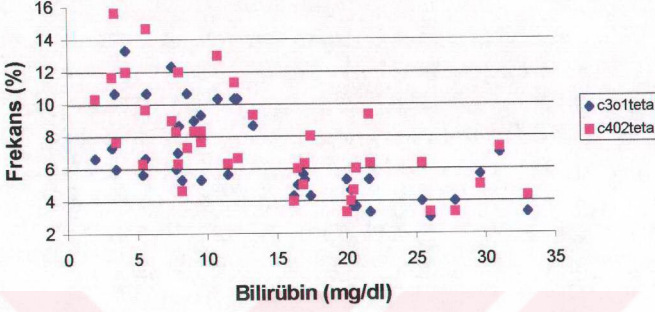
Teta frekans bandının bilirubin düzeyi 15 mg/dl'yi aştığı andan itibaren % 8'in üstüne çıkmadığı, buna karşılık düşük bilirubin düzeylerinde % 16 civarına kadar yükselebildiği gözlemlendi (Şekil-11,12,13). Alfa frekans bandı bilirubin düzeyi 15 mg/dl'nin altında olan vakalarda % 2'nin altında, 15 mg/dl'nin üstünde olan vakalarda ise % 2'nin üstünde seyretti (Şekil-14,15,16). Beta frekans bandı dağılımının ise yüksek bilirubin düzeylerinde (15 mg/dl'nin üstünde) % 0.5-2 arasında, düşük bilirubin düzeylerinde ise (15 mg/dl'nin altında) % 2-4 arasında yoğunlaştığı görüldü (Şekil-17,18,19).

**Bilirubin düzeyleri ve F1C3, Fp2C4 teta frekans bantlarının dağılımı**



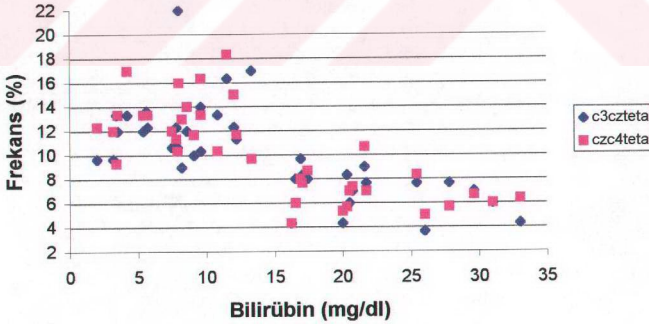
**Şekil-11:** Bilirubin düzeyi ile F<sub>1</sub>C<sub>3</sub> ve Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> teta frekanslarının sıklığı arasındaki ilişki

**Bilirubin düzeyleri ve C3O1, C4O2 teta frekans bantlarının dağılımı**



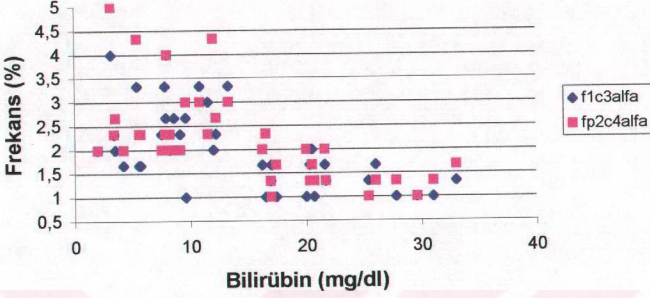
**Şekil-12:** Bilirubin düzeyi ile C<sub>3</sub>O<sub>1</sub> ve C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> teta frekanslarının sıklığı arasındaki ilişki

**Bilirubin düzeyleri ve C3Cz, CzC4 teta frekans bantlarının dağılımı**



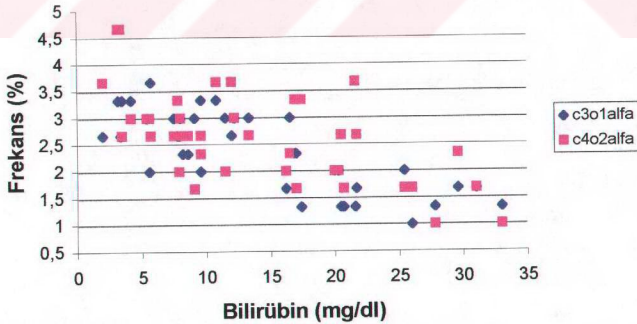
**Şekil-13:** Bilirubin düzeyi ile C<sub>3</sub>Cz ve CzC<sub>4</sub> teta frekanslarının sıklığı arasındaki ilişki

**Bilirübin düzeyleri ve F1C3, Fp2C4 alfa frekans bantlarının dağılımı**



**Şekil-14:** Bilirübin düzeyi ile F<sub>1</sub>C<sub>3</sub> ve Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> alfa frekanslarının sıklığı arasındaki ilişki

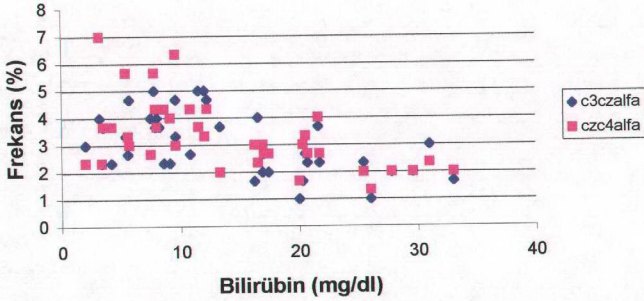
**Bilirübin düzeyleri ve C3O1, C4O2 alfa frekans bantlarının dağılımı**



**Şekil-15:** Bilirübin düzeyi ile C<sub>3</sub>O<sub>1</sub> ve C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> alfa frekanslarının sıklığı arasındaki ilişki

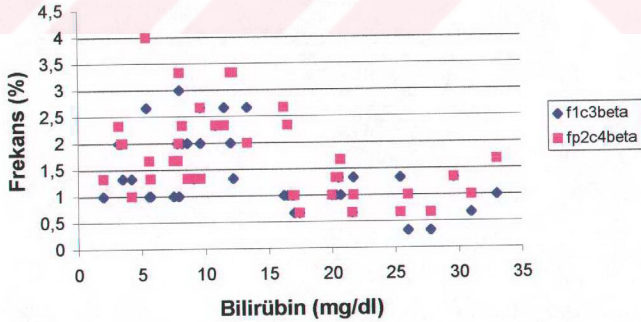


**Bilirubin düzeyleri ve C3Cz, CzC4 alfa frekans bantlarının dağılımı**



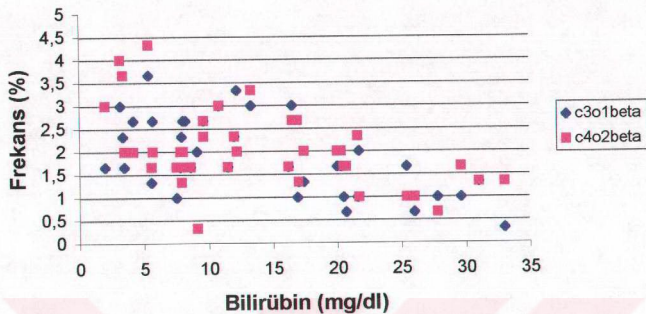
**Şekil-16:** Bilirubin düzeyi ile C<sub>3</sub>C<sub>z</sub> ve CzC<sub>4</sub> alfa frekanslarının sıklığı arasındaki ilişki

**Bilirubin düzeyleri ve F1C3, Fp2C4 beta frekans bantlarının dağılımı**



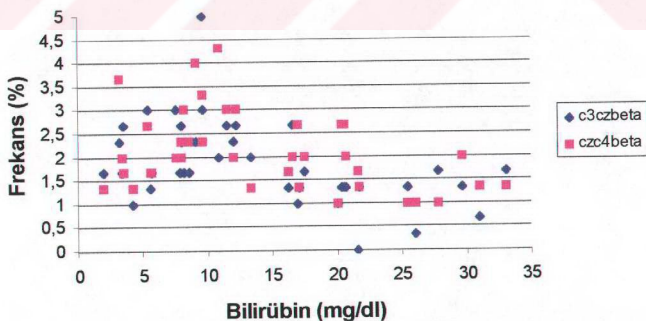
**Şekil-17:** Bilirubin düzeyi ile F<sub>1</sub>C<sub>3</sub> ve Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> beta frekanslarının sıklığı arasındaki ilişki

**Bilirubin düzeyleri ve C3O1, C4O2 beta frekans bantlarının dağılımı**



**Şekil-18:** Bilirubin düzeyi ile C<sub>3</sub>O<sub>1</sub> ve C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> beta frekanslarının sıklığı arasındaki ilişki

**Bilirubin düzeyleri ve C3Cz, CzC4 beta frekans bantlarının dağılımı**



**Şekil-19:** Bilirubin düzeyi ile C<sub>3</sub>Cz ve CzC<sub>4</sub> beta frekanslarının sıklığı arasındaki ilişki

Kayıtlar her iki grupta karşılaştırıldığında birinci çekimlerde amplitüd düzeyleri ile tüm kanallardaki delta, teta, alfa ve beta frekans bantları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.05$ ). Sarılıklı grupta delta frekans bantları kontrol grubuna nazaran anlamlı yüksek; teta, alfa, beta frekans bantları ile amplitüd ise anlamlı düşük saptandı.

İkinci çekimler kıyaslandığında amplitüdeki istatistiksel farklılığın anlamsızlaştığı ( $p > 0.05$ ), delta ve teta frekans bantlarında tüm kanallardaki farklılığın anlamlı olarak devam ettiği ( $p < 0.05$ ) gözlemlendi. Sarılıklı grupta delta frekans bandı kontrol grubuna nazaran daha yüksek, teta frekans bandı ise daha düşüktü. Ancak alfa frekans bandı için;  $F_1C_3$ ,  $C_3O_1$ ,  $C_4O_2$  kanallarında farklılık istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ), diğer bağlantılarda ( $Fp_2C_4$ ,  $C_3Cz$ ,  $CzC_4$ ) anlamsız bulundu ( $p > 0.05$ ). Beta frekans bandı farklılığı ise; sadece  $F_1C_3$  ve  $C_4O_2$  kanallarında anlamlıyken ( $p < 0.05$ );  $C_3O_1$ ,  $Fp_2C_4$ ,  $C_3Cz$ ,  $CzC_4$  kanallarında anlamsızdı ( $p > 0.05$ ).

Üçüncü çekimlerde amplitüd ve alfa ile beta frekans bantları için tüm kanallardaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Delta frekans bandı için her iki grup arasında  $C_4O_2$  ve  $CzC_4$  kanallarında istatistiksel olarak farklılık saptanamazken ( $p > 0.05$ );  $F_1C_3$ ,  $C_3O_1$ ,  $Fp_2C_4$ ,  $C_3Cz$  kanallarında farklılık anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Teta frekans bandı farklılığı da  $F_1C_3$ ,  $C_4O_2$ ,  $CzC_4$  kanallarında anlamsızken ( $p > 0.05$ );  $C_3O_1$ ,  $Fp_2C_4$ ,  $C_3Cz$  kanallarında anlamlı saptandı ( $p < 0.05$ ).

Her iki grup arasında dördüncü çekimler karşılaştırıldığında farklılık  $Fp_1-F_3$  delta,  $O_1T_5$  delta ve  $C_3P_3$  beta frekans bantları için anlamlı bulunurken ( $p < 0.05$ ); diğer tüm kanallarda bütün frekans bantları için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Sarılıklı grupta uygulanan "Repeated Measure ANOVA" testi sonrası amplitüd, tüm kanallardaki delta ve teta frekans bantları ile  $F_1C_3$  alfa,  $C_3O_1$  alfa,  $Fp_2C_4$  alfa ve  $F_1C_3$  beta frekans bantlarında farklılık istatistiksel olarak oldukça anlamlı ( $p < 0.001$ ) idi.  $C_4O_2$  alfa,  $CzC_4$  alfa kanallarında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ); ancak  $C_3O_1$  beta,  $Fp_2C_4$  beta,  $C_4O_2$  beta,  $CzC_4$  beta bantları için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Kontrol grubunda uygulanan “Repeated Measure ANOVA” testi sonrası delta ve teta frekans bantları için tüm kanallarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ).  $F_1C_3$  ve  $C_3O_1$  beta frekans bantları için de farklılık anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Amplitüd;  $Fp_2C_4$  beta,  $C_4O_2$  beta,  $CzC_4$  beta ve tüm kanallarda alfa frekans bantlarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

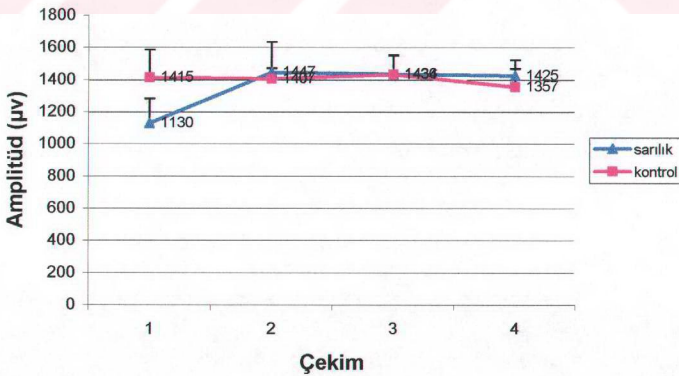
Her iki grupta tekrarlayan çekimler arasındaki farklılıklara bakıldığında: Sarılıklı grupta ilk iki çekim arasında  $C_3O_1$  delta,  $C_4O_2$  delta,  $C_4O_2$  teta,  $C_3O_1$  alfa,  $C_4O_2$  alfa,  $CzC_4$  alfa,  $F_1C_3$  beta frekans bantlarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsızken ( $p>0.05$ ); amplitüd ve diğer frekans bantlarında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Farklılığın tespit edildiği kanallarda delta frekans bandında azalma, diğer frekans bantlarında ise artma saptandı. İki ve üçüncü çekim arasında delta ve teta frekans bantları için tüm kanallarda farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Delta frekans bandında azalma, teta frekans bandında artma gözlemlendi. Amplitüd ile tüm kanallardaki alfa frekans bantlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Üç ve dördüncü çekim arasında ise, iki ve üçüncü çekimden farklı olarak;  $CzC_4$  delta ve  $CzC_4$  teta frekans bantlarında istatistiksel olarak farklılık anlamsızdı ( $p>0.05$ ). Bir ve üç ile bir ve dördüncü çekimler arasında tüm frekans bantları için “Repeated Measure ANOVA” ile farklılığı tespit edildiği tüm kanallarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.05$ ). İki ve dördüncü çekim arasında delta ve teta frekans bantları için farklılık istatistiksel olarak anlamlıyken ( $p<0.05$ ) alfa frekans bandı için anlamlılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Kontrol grubunda bir ve ikinci çekim arasında  $F_1C_3$  delta frekansında istatistiksel olarak anlamlı azalma ( $p<0.05$ ),  $F_1C_3$  teta frekansında ise istatistiksel olarak anlamlı artma ( $p<0.05$ ) saptandı. Amplitüd ve diğer kanallardaki frekans bantlarında farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). İki ve üçüncü çekim arasında  $C_3O_1$  beta frekansında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken ( $p<0.05$ ), diğer frekans bantlarındaki değişiklik istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0.05$ ). Üçüncü ve dördüncü çekim arasında “Repeated Measure ANOVA” ile farklılığın tespit edildiği tüm kanallarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Birinci ve üçüncü çekim arasında amplitüd ile  $F_1C_3$  delta,  $C_3O_1$  delta,  $F_1C_3$  teta,  $C_3O_1$  teta,  $Fp_2C_4$  teta,  $C_4O_2$  teta frekans bantlarında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu

( $p < 0.05$ ), ancak diğer kanallarda farklılık anlamsızdı ( $p > 0.05$ ). Bir ve dördüncü çekim arasında tüm delta frekans bantları ile  $F_1C_3$  ve  $C_3O_1$  teta frekans bantlarında anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.05$ ). İki ve dördüncü çekim arasında ise  $Fp_2C_4$  teta ve  $CzC_4$  teta frekans bantları hariç tüm delta ve teta frekans bantlarında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ( $p < 0.05$ ).

Amplitüd, sarılıklı grupta ilk çekimde ortalama  $1130 \pm 151 \mu\text{v}$ , ikinci çekimde  $1447 \pm 185 \mu\text{v}$ , üçüncü çekimde  $1436 \pm 118 \mu\text{v}$ , dördüncü çekimde  $1425 \pm 97 \mu\text{v}$  olarak saptandı. Kontrol grubunda ise ilk çekimde  $1415 \pm 170 \mu\text{v}$ , ikinci çekimde  $1407 \pm 170 \mu\text{v}$ , üçüncü çekimde  $1434 \pm 113 \mu\text{v}$ , ve dördüncü çekimde  $1357 \pm 112 \mu\text{v}$  idi. Sarılık ile kontrol grubunda ilk çekimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ). Sarılıklı grupta "Repeated Measure ANOVA testi" ile tekrarlayan çekimler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p < 0.001$ ) ve bu farklılığın bir ile ikinci çekim arasından kaynaklandığı görüldü ( $p < 0.05$ ). Her iki grup arasında diğer çekimlerde ve gruplar içinde tekrarlanan diğer ölçümlerde ise farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p > 0.05$ ). Amplitüdü düzeyi kontrol grubunda tüm çekim süresince değişiklik göstermezken, sarılıklı grupta ilk çekimde anlamlı derecede düşük bulundu. Ancak ikinci çekimde itibaren diğer çekimlerde kontrol grubu ile benzer düzeyde seyretti (Şekil-20).

### Sarılıklı ve kontrol grubunda amplitüd değişimi

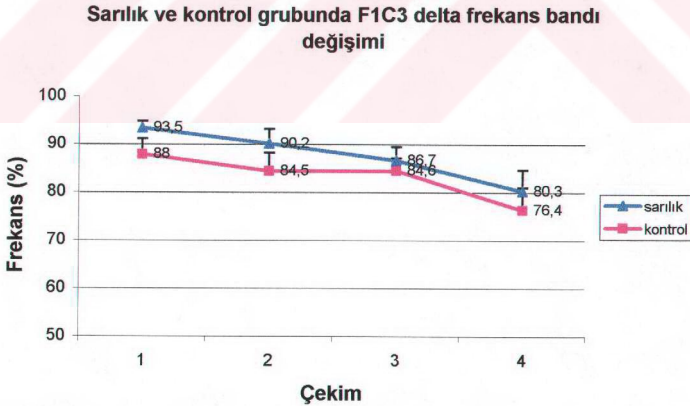


Şekil-20: Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile amplitüd ilişkisi



$F_{1C_3}$  delta frekans bandının her iki grupta da düşüş gösterdiği izlendi. Sarılıklı grupta birinci çekimde %  $93.5 \pm 1.3$ , ikinci çekimde %  $90.2 \pm 3$ , üçüncü çekimde %  $86.7 \pm 2.8$ , dördüncü çekimde %  $80.3 \pm 4.4$  idi. Kontrol grubunda ise birinci çekimde %  $88 \pm 3.2$ , ikinci çekimde %  $84.5 \pm 3.7$ , üçüncü çekimde %  $84.6 \pm 2.6$  ve dördüncü çekimde %  $76.5 \pm 4.6$  olarak saptandı. Gruplar arasındaki farklılık tüm çekimler için istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Her iki grupta da delta dalga sıklığının düşüş göstermesine rağmen, sarılıklı grupta tüm çekimlerdeki değerlerin kontrol grubundan daha yüksek olduğu gözlemlendi.

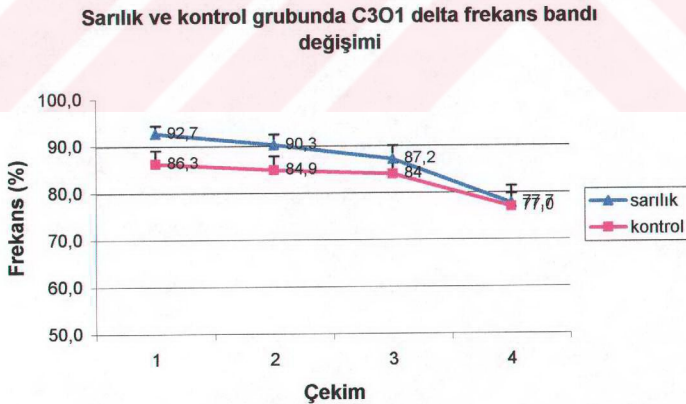
Sarılıklı ve kontrol grubuna uygulanan “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). Sarılıklı grupta kendi içindeki tüm çekimler arasında (bir ve iki, iki ve üç, üç ve dört, iki ve dört, bir ve üç, bir ve dört) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubunda iki ve üçüncü çekim arasında delta frekans bandında azalma istatistiksel olarak anlamsız bulunurken ( $p > 0.05$ ); diğer tüm çekim eşleştirmelerinde farklılığın anlamlı olduğu ( $p < 0.05$ ) ve delta frekansındaki düşüşün üç ile dördüncü çekim arasında en fazla olduğu gözlemlendi (Şekil-21).



**Şekil-21:** Sarılıklı ve kontrol grubunda çekim ile  $F_{1C_3}$  delta frekans bandı ilişkisi

C<sub>3</sub>O<sub>1</sub> delta frekans bandı sarılıklı grupta birinci çekimde % 92.7 ± 1.7, ikinci çekimde % 90.3 ± 2.2, üçüncü çekimde % 87.2 ± 2.8, dördüncü çekimde % 77.7 ± 3.7 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise birinci çekimde % 86.3 ± 2.7, ikinci çekimde % 84.9 ± 2.9, üçüncü çekimde % 84 ± 2.3, dördüncü çekimde % 77 ± 2.7 idi. Her iki grupta da delta frekansı sıklığının giderek azaldığı, ancak çekimlerin hepsinde sarılıklı grupta kontrol grubuna nazaran daha yüksek olduğu gözlemlendi. İki grup arasındaki farklılık, ilk üç çekimde istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0.05), dördüncü çekimde farklılığın kaybolduğu iki gruptaki delta dalgası sıklığının eşitlendiği gözlemlendi (p>0.05).

Sarılıklı ve kontrol grubuna uygulanan “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu saptandı (p<0.001). Sarılıklı grupta kendi içindeki tüm çekimler arasında (bir ve iki, iki ve üç, üç ve dört, iki ve dört, bir ve üç, bir ve dört) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0.05). Kontrol grubunda ise bir ve iki, iki ve üçüncü çekimler arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0.05). Ancak üç ve dördüncü çekim arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Şekil-22).



Şekil-22: Sarılıklı ve kontrol grubunda çekim ile C<sub>3</sub>O<sub>1</sub> delta frekans bandı ilişkisi



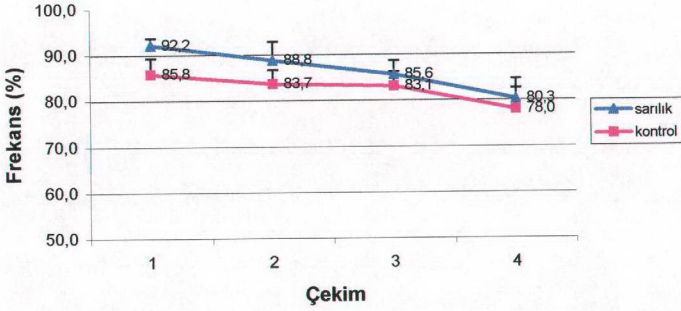
Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> ve C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> delta frekans bantlarının her iki grupta çekim ile değişimi benzerdi (Şekil-23,24). Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> frekans bandı sarılıklı grupta birinci çekimde % 92.2 ± 1.5, ikinci çekimde % 88.8 ± 4, üçüncü çekimde % 85.6 ± 3, dördüncü çekimde % 80.3 ± 4.3 iken; kontrol grubunda birinci çekimde % 85.8 ± 3.5, ikinci çekimde % 83.7 ± 3, üçüncü çekimde % 83.1 ± 3.1 ve dördüncü çekimde % 78 ± 4.6 olarak saptandı. C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> delta frekans bandı ise; sarılıklı grupta birinci çekimde % 91.1 ± 2.3, ikinci çekimde % 90.5 ± 2, üçüncü çekimde %85.2 ± 3.5, dördüncü çekimde % 79.1 ± 3.4 olarak bulundu. Kontrol grubunda birinci çekimde % 85.4 ± 3.9, ikinci çekimde % 84 ± 3.1, üçüncü çekimde % 83.2 ± 2.8 ve dördüncü çekimde % 76.7 ± 4 idi.

Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> ve C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> delta frekans bantlarında her iki grupta da delta frekansı sıklığının giderek azaldığı, ancak sarılıklı grupta tüm çekimlerde kontrol grubuna nazaran daha yüksek seyrettiği gözlemlendi. İki grup arasındaki farklılık, Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> delta frekans bandı için ilk üç çekimde anlamlı (p<0.05), dördüncü çekimde anlamsız (p>0.05) bulunurken, C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> frekans bandında üçüncü ve dördüncü çekimlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı (p>0.05), ilk iki çekim için ise farklılığın anlamlı olduğu saptandı (p<0.05).

Her iki frekans bandı için sarılıklı ve kontrol grubuna uygulanan “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu saptandı (p<0.001).

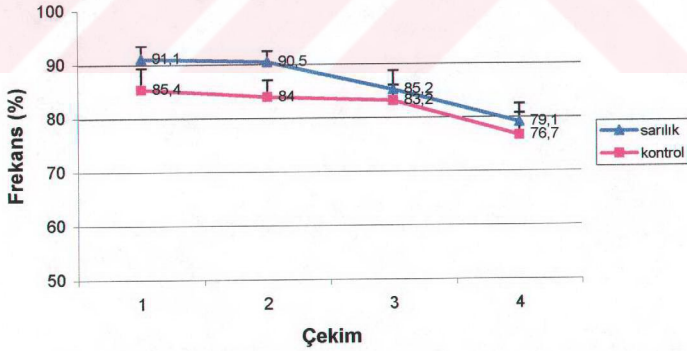
Her iki frekans bandı için kontrol grubunda kendi içindeki tüm çekimler karşılaştırıldığında üç ve dördüncü çekimler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.05); bir ile iki, iki ile üç, bir ile üçüncü çekimler arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). Sarılıklı grupta ise C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> delta frekans bandında bir ve ikinci çekim arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p>0.05), diğer çekimler arası farklılıkların ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.05) gözlemlendi. Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> delta frekans bandı için eşleştirilmiş tüm çekimler arasında (bir ve iki, iki ve üç, üç ve dört, iki ve dört, bir ve üç, bir ve dört) farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0.05).

**Sarılık ve kontrol grubunda Fp2C4 delta frekans bandı değişimi**



**Şekil-23:** Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> delta frekans bandı ilişkisi

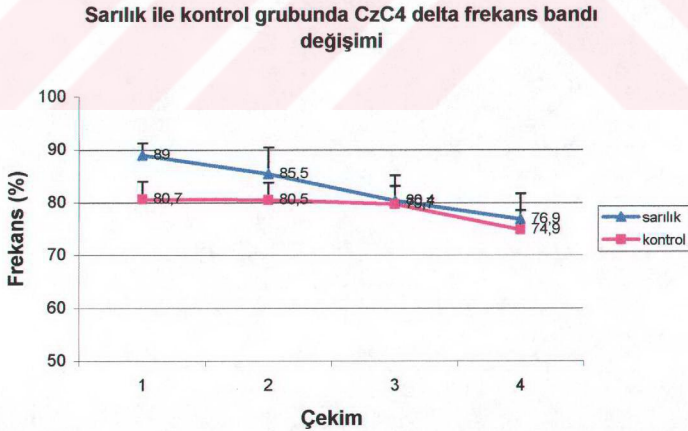
**Sarılık ile kontrol grubunda C4O2 delta frekans bandı değişimi**



**Sekil-24:** Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> delta frekans bandı ilişkisi

CzC<sub>4</sub> delta frekans bandı sarılıklı grupta birinci çekimde % 89 ± 2.2, ikinci çekimde % 85.5 ± 4.9, üçüncü çekimde % 80.4 ± 4.7, dördüncü çekimde % 76.9 ± 4.8 idi. Kontrol grubunda ise birinci çekimde % 80.7 ± 3.2, ikinci çekimde % 80.5 ± 3.3, üçüncü çekimde % 79.7 ± 3.4, dördüncü çekimde %74.9 ± 3.6 olarak bulundu. Sarılıklı grupta delta frekans sıklığının giderek azaldığı, üçüncü çekimde kontrol grubundaki değeri yakaladığı gözlemlendi. Her iki grup arasında bir ve ikinci çekimlerde anlamlı farklılık varken (p<0.05), üç ve dördüncü çekimlerde farklılık anlamlı saptanmadı (p>0.05).

Sarılıklı ve kontrol grubuna uygulanan “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu saptandı (p<0.001). Sarılıklı grupta kendi içindeki çekimlerden üç ve dördüncü çekim arasında farklılık istatistiksel olarak anlamsızken (p>0.05), diğer çekimler arası farklılıkların hepsi (bir ve iki, iki ve üç, iki ve dört, bir ve üç, bir ve dört) anlamlı bulundu (p<0.05). Kontrol grubunda ise bir ve iki, iki ve üçüncü çekimler arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0.05). Ancak üç ve dördüncü çekim arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Şekil-25).



**Şekil-25:** Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile CzC<sub>4</sub> delta frekans bandı ilişkisi

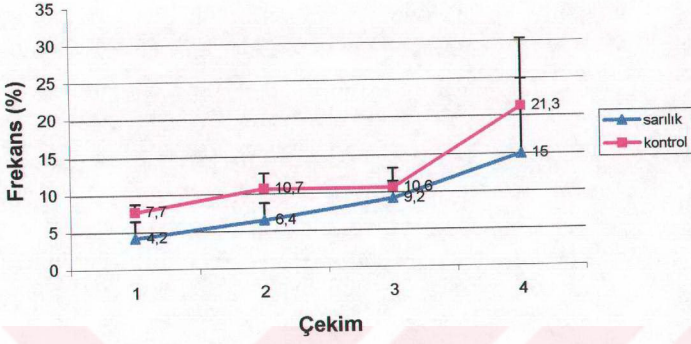


Sarılık ve kontrol gruplarında teta frekans bandının tüm kanallarda çekim ile (postnatal yaş) ilişkili olarak arttığı, ancak çekimlerin hepsinde sarılıklı grupta kontrol grubuna nazaran daha düşük düzeyde seyrettiği gözlemlendi. (Şekil-26,27,28,29,30).

$F_1C_3$  teta frekans bandı sarılıklı grupta birinci çekimde %  $4.2 \pm 1$ , ikinci çekimde %  $6.4 \pm 2$ , üçüncü çekimde %  $9.2 \pm 2.6$ , dördüncü çekimde %  $15 \pm 3.6$  idi. Kontrol grubunda ise birinci çekimde %  $7.7 \pm 2.2$ , ikinci çekimde %  $10.7 \pm 2.3$ , üçüncü çekimde %  $10.6 \pm 2.2$ , dördüncü çekimde %  $21.3 \pm 15.3$  olarak bulundu. İki grup arasındaki farklılık; ilk iki çekimde istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p < 0.05$ ), üç ve dördüncü çekimlerde anlamsız bulundu ( $p > 0.05$ ). Sarılıklı ve kontrol grubuna uygulanan “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). Sarılıklı grupta kendi içindeki tüm çekimler arasında (bir ve iki, iki ve üç, üç ve dört, iki ve dört, bir ve üç, bir ve dört) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubunda iki ve üçüncü çekimler arasında farklılık saptanmazken ( $p > 0.05$ ), diğer çekimler arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.008$ ) (Şekil-26).

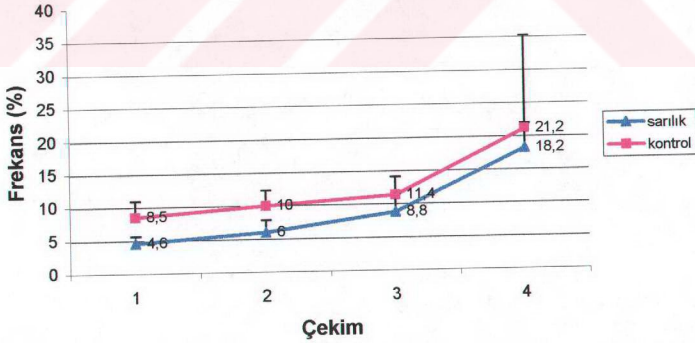
$C_3O_1$  teta frekans bandı sarılıklı grupta birinci çekimde %  $4.6 \pm 1$ , ikinci çekimde %  $6 \pm 1.8$ , üçüncü çekimde %  $8.8 \pm 2.7$ , dördüncü çekimde %  $18.2 \pm 3.8$  idi. Kontrol grubunda ise birinci çekimde %  $8.5 \pm 2.4$ , ikinci çekimde %  $10 \pm 2.3$ , üçüncü çekimde %  $11.4 \pm 2.7$ , dördüncü çekimde %  $21.2 \pm 14$  olarak bulundu. Her iki grupta da teta frekansı sıklığının giderek arttığı, ancak çekimlerin hepsinde sarılıklı grupta kontrol grubuna nazaran daha düşük düzeyde olduğu gözlemlendi. İki grup arasındaki farklılık; ilk üç çekimde istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p < 0.05$ ), dördüncü çekimde anlamsız bulundu ( $p > 0.05$ ). Sarılıklı ve kontrol grubunda tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). Sarılıklı grupta kendi içindeki tüm çekimler arasında (bir ve iki, iki ve üç, üç ve dört, iki ve dört, bir ve üç, bir ve dört) istatistiksel olarak anlamlı farklılık idi ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubunda bir ile iki ve iki ile üçüncü çekimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ( $p > 0.05$ ), üç ve dördüncü çekim arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ) (Şekil-27).

### Sarılık ve kontrol grubunda F1C3 teta frekans bandı değişimi



Şekil-26: Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile F<sub>1</sub>C<sub>3</sub> teta frekans bandı ilişkisi

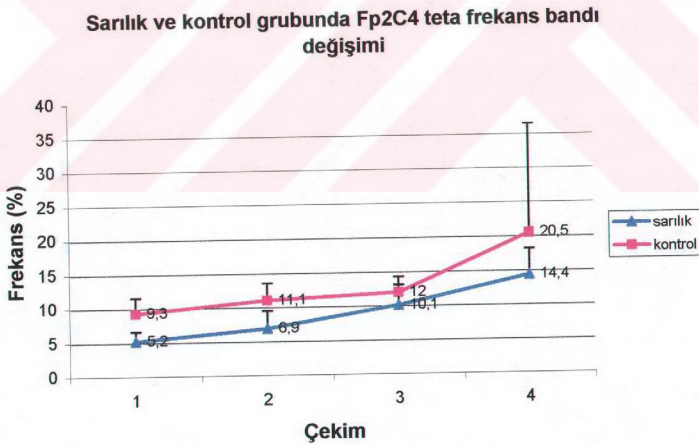
### Sarılık ve kontrol grubunda C3O1 teta frekans bandı değişimi



Şekil-27: Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile C<sub>3</sub>O<sub>1</sub> teta frekans bandı ilişkisi

Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> teta frekans bandı için saptanan değışiklikler C<sub>3</sub>O<sub>1</sub> teta frekans bandı değışimlerine oldukça benzerdi. Sarılıklı grupta Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> teta frekansı birinci çekimde % 5.2 ± 1.4, ikinci çekimde % 6.9 ± 2.6, üçüncü çekimde % 10.1 ± 3, dördüncü çekimde % 14.4 ± 3.8 idi. Kontrol grubunda ise birinci çekimde % 9.3 ± 2.3, ikinci çekimde % 11.1 ± 2.4, üçüncü çekimde % 12 ± 2.3, dördüncü çekimde % 20.5 ± 16 olarak saptandı. İki grup arasındaki farklılık ilk üç çekimde istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0.05), dördüncü çekimde anlamsız bulundu (p>0.05).

Sarılıklı ve kontrol grubuna uygulanan “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu saptandı (p<0.001). Sarılıklı grupta kendi içindeki tüm çekimler arasında (bir ve iki, iki ve üç, üç ve dört, iki ve dört, bir ve üç, bir ve dört) istatistiksel olarak farklılık anlamlı idi (p<0.05). Kontrol grubunda bir ile iki ve iki ile üçüncü çekimler arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmazken (p>0.05), üç ve dördüncü çekim arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0.05) (Şekil-28).



**Şekil-28:** Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> teta frekans bandı ilişkisi



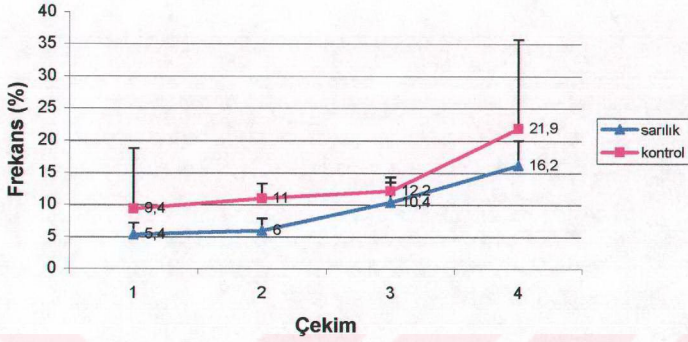
$C_4O_2$  ve  $CzC_4$  teta frekans bantlarının her iki grupta çekim ile değişimi benzerdi (Şekil 29,30).  $C_4O_2$  teta frekans bandı sarılıklı grupta birinci çekimde %  $5.4 \pm 1.7$ , ikinci çekimde %  $5.6 \pm 1.8$ , üçüncü çekimde %  $10.4 \pm 3.1$ , dördüncü çekimde %  $16.7 \pm 3.8$  iken; kontrol grubunda birinci çekimde %  $9.4 \pm 2.9$ , ikinci çekimde %  $11 \pm 2.3$ , üçüncü çekimde %  $12.2 \pm 2.1$  ve dördüncü çekimde %  $22 \pm 13.8$  olarak saptandı.  $CzC_4$  teta frekans bandı ise; sarılıklı grupta birinci çekimde %  $6.8 \pm 1.6$ , ikinci çekimde %  $9.3 \pm 2.4$ , üçüncü çekimde %  $13.9 \pm 4$ , dördüncü çekimde %  $18.2 \pm 4.7$  olarak bulundu. Kontrol grubunda birinci çekimde %  $13 \pm 2.4$ , ikinci çekimde %  $14.2 \pm 2.4$ , üçüncü çekimde %  $15 \pm 3$  ve dördüncü çekimde %  $23.6 \pm 14$  idi. İki grup arasındaki farklılık  $C_4O_2$  ve  $CzC_4$  teta frekans bantlarının her ikisi için de ilk iki çekimde anlamlı ( $p < 0.05$ ), üç ve dördüncü çekimde anlamsız ( $p > 0.05$ ) bulundu.

Her iki frekans bandı için sarılıklı ve kontrol gruplarına uygulanan “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ).

Her iki frekans bandı için kontrol grubunda kendi içindeki tüm çekimler karşılaştırıldığında üç ve dördüncü çekimler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p < 0.05$ ), bir ile iki, iki ile üç, bir ile üçüncü çekimler arasındaki farklılığın anlamsız olduğu saptandı ( $p > 0.05$ ). Sarılıklı grupta ise  $C_4O_2$  teta frekans bandında bir ve ikinci çekim arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ( $p > 0.05$ ), diğer çekimler arası farklılıkların ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p < 0.05$ ) gözlemlendi.  $CzC_4$  teta frekans bandı için ise üç ve dördüncü çekim arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ( $p > 0.05$ ), diğer çekimler arasında (bir ve iki, iki ve üç, iki ve dört, bir ve üç, bir ve dört) anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ).

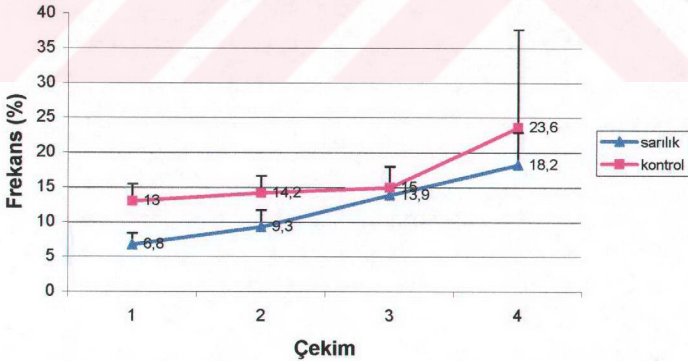


### Sarılık ve kontrol grubunda C4O2 teta frekans bandı değişimi



Şekil-29: Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> teta frekans bandı ilişkisi

### Sarılık ve kontrol grubunda CzC4 teta frekans bandı değişimi



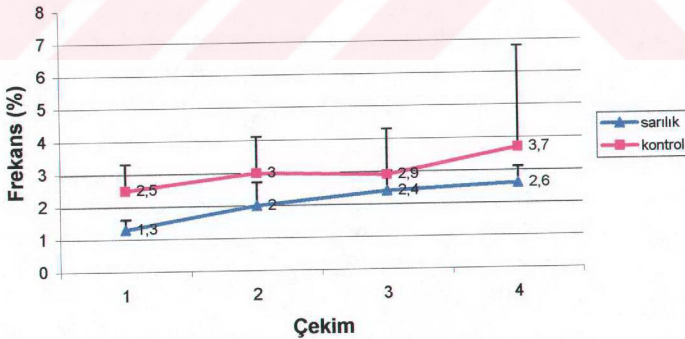
Şekil-30: Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile CzC<sub>4</sub> teta frekans bandı ilişkisi

Kontrol grubuna tüm bağılantılarda alfa frekans bandı için uygulanan “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ( $p>0.05$ ).

$F_1C_3$  alfa frekans bandı sarılıklı grupta birinci çekimde %  $1.3 \pm 0.3$ , ikinci çekimde %  $2 \pm 0.7$ , üçüncü çekimde %  $2.4 \pm 0.6$ , dördüncü çekimde %  $2.6 \pm 0.5$  idi. Kontrol grubunda ise birinci çekimde %  $2.5 \pm 0.8$ , ikinci çekimde %  $3 \pm 1.1$ , üçüncü çekimde %  $2.9 \pm 1.4$ , dördüncü çekimde %  $3.7 \pm 3.1$  olarak bulundu. İki grup arasındaki farklılık; bir ve ikinci çekimde istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0.05$ ), üç ve dördüncü çekimlerde anlamsız bulundu ( $p>0.05$ ).

Sarılıklı gruba uygulanan “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Sarılıklı grupta kendi içinde bir ve ikinci çekimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ( $p<0.05$ ), iki ve üç ile üç ve dördüncü çekimler arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Şekil 31).

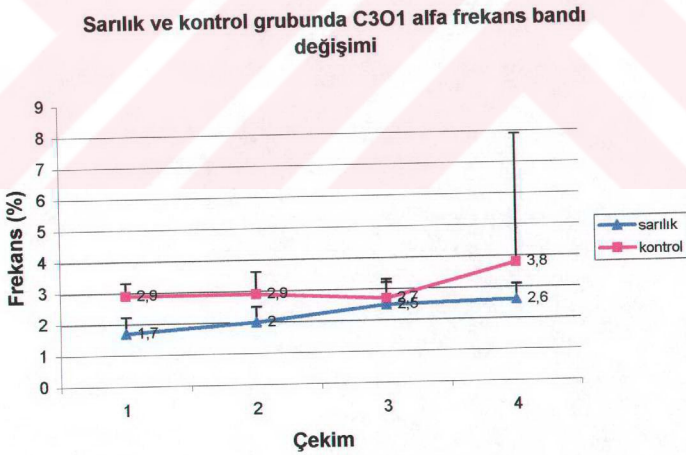
**Sarılık ve kontrol grubunda  $F_1C_3$  alfa frekans bandı değişimi**



**Şekil-31:** Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile  $F_1C_3$  alfa frekans bandı ilişkisi

$C_3O_1$  alfa frekans bandı sarılıklı grupta birinci çekimde %  $1.7 \pm 0.5$ , ikinci çekimde %  $2 \pm 0.5$ , üçüncü çekimde %  $2.5 \pm 0.7$ , dördüncü çekimde %  $2.6 \pm 0.5$  idi. Kontrol grubunda ise birinci çekimde %  $2.9 \pm 0.4$ , ikinci çekimde %  $2.7 \pm 0.7$ , üçüncü çekimde %  $2.7 \pm 0.6$ , dördüncü çekimde %  $3.8 \pm 4.1$  olarak bulundu. İki grup arasındaki farklılık; bir ve ikinci çekimde istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p < 0.05$ ), üç ve dördüncü çekimlerde anlamsız idi ( $p > 0.05$ ).

Sarılıklı gruba uygulanan “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). Kendi içinde bir ile iki, iki ile üç, üç ile dört ve iki ile dördüncü çekimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ( $p > 0.05$ ), bir ile üç ve bir ile dördüncü çekimler arasında anlamlı farklılık vardı ( $p < 0.05$ ) (Şekil-32).

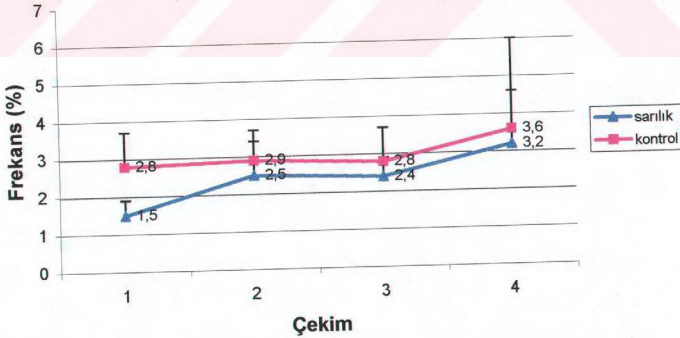


**Şekil-32:** Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile  $C_3O_1$  alfa frekans bandı ilişkisi

Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> alfa frekansı sarılıklı grupta birinci çekimde % 1.5 ± 0.4, ikinci çekimde % 2.5 ± 0.9, üçüncü çekimde % 2.4 ± 0.5, dördüncü çekimde % 3.2 ± 1.4 idi. Kontrol grubunda ise birinci çekimde % 2.8 ± 0.9, ikinci çekimde % 2.9 ± 0.8, üçüncü çekimde % 2.8 ± 0.9, dördüncü çekimde % 3.6 ± 2.4 olarak bulundu. İki grup arasındaki farklılığın; sadece birinci çekimler arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.05), diğer çekimler arasında anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05).

Sarılıklı gruba uygulanan “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu saptandı (p<0.001). Sarılıklı grupta kendi içinde bir ve ikinci çekimler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). İki ile üç ve üç ile dördüncü çekimler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Şekil-33).

**Sarılık ve kontrol grubunda Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> alfa frekans bandı değişimi**



**Şekil-33:** Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> alfa frekans bandı ilişkisi

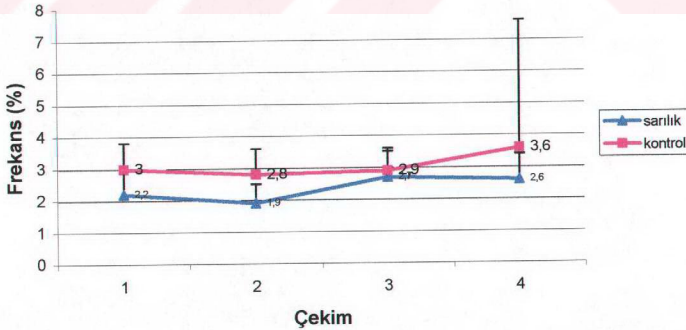


C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> alfa frekans bandı sarılıklı grupta birinci çekimde % 2.2 ± 0.8, ikinci çekimde % 1.9 ± 0.6, üçüncü çekimde % 2.7 ± 0.8, dördüncü çekimde % 2.6 ± 0.8 iken; kontrol grubunda birinci çekimde % 3 ± 0.8, ikinci çekimde % 2.8 ± 0.8, üçüncü çekimde % 2.9 ± 0.7 ve dördüncü çekimde % 3.6 ± 0.8 olarak saptandı (Şekil-34).

CzC<sub>4</sub> alfa frekans bandı ise; sarılıklı grupta birinci çekimde % 2.5 ± 0.7, ikinci çekimde % 3 ± 1.7, üçüncü çekimde % 3.4 ± 0.9 dördüncü çekimde % 3.4 ± 1 olarak bulundu. Kontrol grubunda birinci çekimde % 4 ± 1.3, ikinci çekimde % 3.1 ± 1, üçüncü çekimde % 3.3 ± 0.9 ve dördüncü çekimde % 3.8 ± 3.4 idi (Şekil-35). İki grup arasındaki farklılık C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> alfa frekans bandında ilk iki çekimde anlamlı (p<0.05), üç ve dördüncü çekimde anlamsız bulunurken (p>0.05); CzC<sub>4</sub> alfa frekans bandında ilk çekimde anlamlı (p<0.05), diğer çekimlerde anlamsızdı (p>0.05).

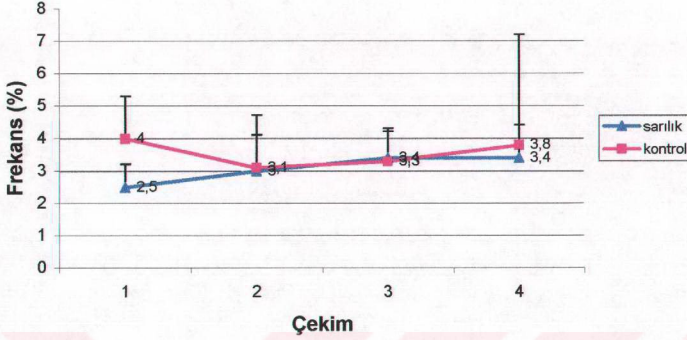
Sarılıklı grupta her iki frekans bandı için “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0.05). Bu farklılık her iki grupta da bir ve üçüncü çekimler arasında anlamlı bulunurken (p<0.05), diğer çekimler arasında anlamlı değildi (p>0.05).

**Sarılık ve kontrol grubunda C4O2 alfa frekans bandı değişimi**



**Şekil-34:** Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> alfa frekans bandı ilişkisi

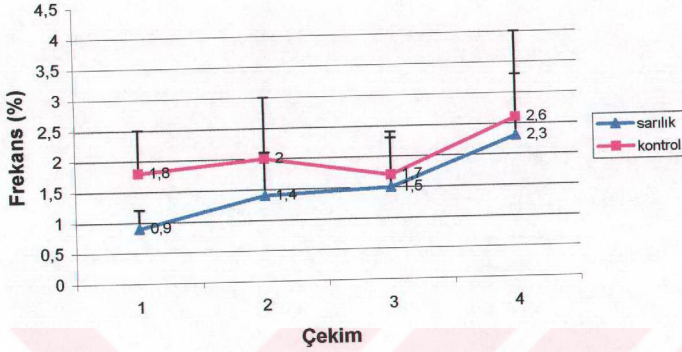
### Sarılık ve kontrol grubunda CzC4 alfa frekans bandı değışimi



Şekil-35: Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile CzC<sub>4</sub> alfa frekans bandı ilişkisi

Beta frekans bandı F<sub>1</sub>C<sub>3</sub> kanalında sarılıklı grupta birinci çekimde %  $0.9 \pm 0.3$ , ikinci çekimde %  $1.4 \pm 0.7$ , üçüncü çekimde %  $1.5 \pm 0.8$  dördüncü çekimde %  $2.3 \pm 1$  olarak bulundu. Kontrol grubunda birinci çekimde %  $1.8 \pm 0.7$ , ikinci çekimde %  $2 \pm 1$ , üçüncü çekimde %  $1.7 \pm 0.7$  ve dördüncü çekimde %  $2.6 \pm 1.4$  idi. İki grup arasındaki farklılık ilk iki çekimde istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05$ ), üç ve dördüncü çekimde anlamsız bulundu ( $p > 0.05$ ). “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın sarılıklı grupta istatistiksel olarak oldukça anlamlı ( $p < 0.001$ ), kontrol grubunda ise anlamlı ( $p < 0.05$ ) olduğu saptandı. Bu farklılık sarılıklı grupta bir ve üçüncü çekimler arasında anlamlı bulunurken ( $p < 0.05$ ), diğer çekimler arasında anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ) (Şekil-36).

### Sarılık ve kontrol grubunda F<sub>1</sub>C<sub>3</sub> beta frekans bandı değişimi

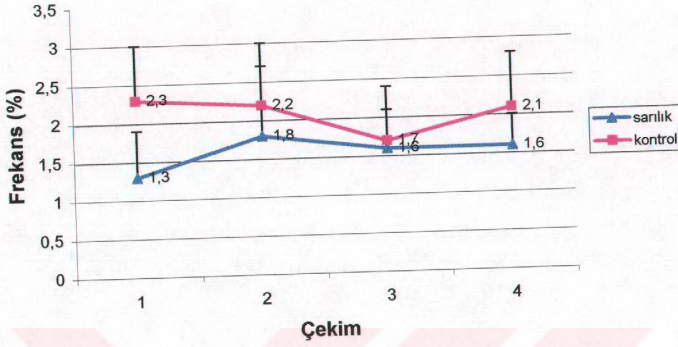


Şekil-36: Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile F<sub>1</sub>C<sub>3</sub> beta frekans bandı ilişkisi

C<sub>3</sub>O<sub>1</sub> beta frekans bandı sarılıklı grupta birinci çekimde %  $1.3 \pm 0.6$ , ikinci çekimde %  $1.8 \pm 0.9$ , üçüncü çekimde %  $1.6 \pm 0.5$  dördüncü çekimde %  $1.6 \pm 0.4$  olarak bulundu. Kontrol grubunda birinci çekimde %  $2.3 \pm 0.7$ , ikinci çekimde %  $2.2 \pm 0.8$ , üçüncü çekimde %  $1.7 \pm 0.7$  ve dördüncü çekimde %  $2.1 \pm 0.7$  idi. İki grup arasındaki farklılık bir ve dördüncü çekimler arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) bulunurken, iki ve üçüncü çekimler arasında anlamsızdı ( $p > 0.05$ ). “Repeated Measure ANOVA testi” ile tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılığın sarılıklı grupta istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ( $p > 0.001$ ), kontrol grubunda ise anlamlı ( $p < 0.05$ ) olduğu saptandı. Kontrol grubundaki bu farklılığın iki ve üçüncü çekimler arasında anlamlı iken ( $p < 0.05$ ), diğer çekimler arasında anlamsız olduğu saptandı ( $p > 0.05$ ) (Şekil-37).



### Sarılık ve kontrol grubunda C3O1 beta frekans bandı değişimi



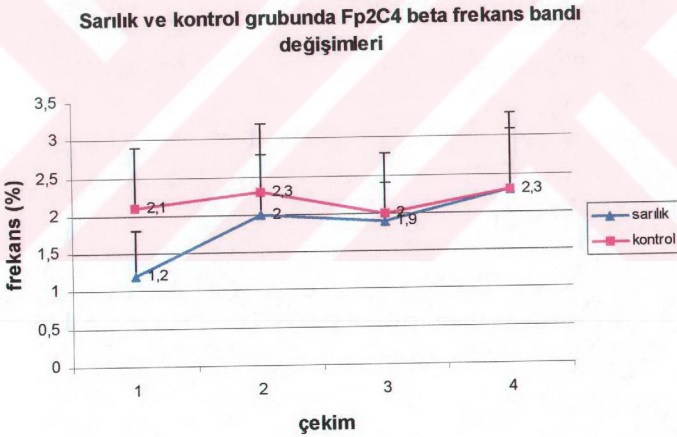
Şekil-37: Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile C<sub>3</sub>O<sub>1</sub> beta frekans bandı ilişkisi

Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> kanalında beta frekansı sıklığı sarılıklı grupta birinci çekimde % 1.2 ± 0.6, ikinci çekimde % 2 ± 0.8, üçüncü çekimde % 1.9 ± 0.5, dördüncü çekimde % 2.3 ± 1 iken; kontrol grubunda birinci çekimde % 2.1 ± 0.8, ikinci çekimde % 2.3 ± 0.9, üçüncü çekimde % 2 ± 0.8 ve dördüncü çekimde % 2.3 ± 0.8 idi (Şekil-38).

C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> beta frekans bandı sarılıklı grupta birinci çekimde % 1.6 ± 0.6, ikinci çekimde % 1.6 ± 0.6, üçüncü çekimde % 1.9 ± 0.7, dördüncü çekimde % 1.8 ± 0.5; kontrol grubunda birinci çekimde % 2.3 ± 0.9, ikinci çekimde % 2.2 ± 0.8, üçüncü çekimde % 1.9 ± 0.5 ve dördüncü çekimde % 1.9 ± 0.9 olarak bulundu (Şekil-39).

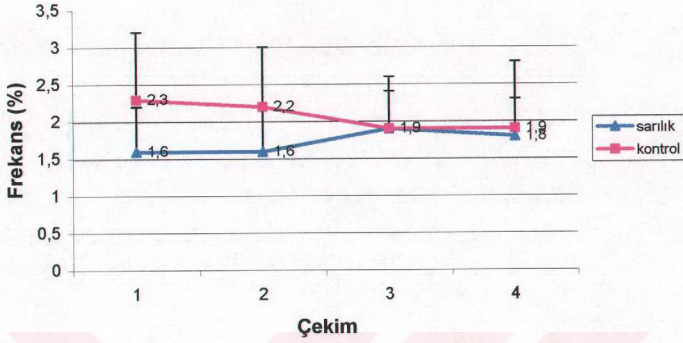
CzC<sub>4</sub> beta frekansı sıklığı ise sarılıklı grupta birinci çekimde % 1.7 ± 0.6, ikinci çekimde % 2.2 ± 1.4, üçüncü çekimde % 2.4 ± 1.2, dördüncü çekimde % 1.7 ± 0.6; kontrol grubunda birinci çekimde % 2.4 ± 0.9, ikinci çekimde % 2 ± 0.8, üçüncü çekimde % 1.9 ± 0.7 ve dördüncü çekimde % 1.8 ± 0.8 olarak saptandı (Şekil-40).

Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> ve CzC<sub>4</sub> beta frekans bantlarında iki grup arasında birinci çekimlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken (p<0.05), diğer çekimler arasında farklılık bulunmadı (p>0.05). C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> kanalında ise beta frekansı gruplar arasında bir ve ikinci çekimlerde anlamlı idi (p<0.05). Üç ve dördüncü çekimler arasında farklılık anlamlı bulunmadı (p>0.05). Üç kanal için de tekrarlanan ölçümler arasındaki farklılığın her iki grupta da anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05).



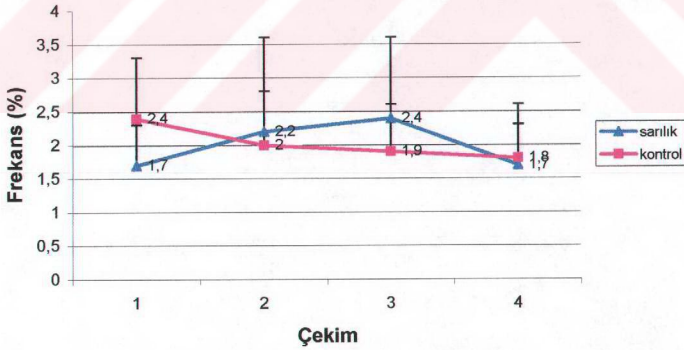
**Şekil-38:** Sarılıklı ve kontrol grubunda çekim ile Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub> beta frekans bandı ilişkisi

### Sarılık ve kontrol grubunda C4O2 beta frekans bandı değişimi



Şekil-39: Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile C<sub>4</sub>O<sub>2</sub> beta frekans bandı ilişkisi

### Sarılık ve kontrol grubunda C<sub>2</sub>C<sub>4</sub> beta frekans bandı değişimi



Şekil-40: Sarılık ve kontrol grubunda çekim ile C<sub>2</sub>C<sub>4</sub> beta frekans bandı ilişkisi

Üçüncü ayda çekilen 15 sarılık, 18 kontrol grubu EEG kayıtlarında “k kompleksleri”, “uyku içcikleri” ve “verteks keskin dalgalarının” durumu incelendiğinde; “k kompleksleri” hiperbilirübinemili grupta % 66.7 oranında, kontrol grubunda % 72.2 oranında saptanamadı. “Uyku içcikleri” hiperbilirübinemili grupta % 33.3 matür, % 60 immatürken, % 6.7 oranında ise bulunmuyordu. Kontrol grubunda ise % 44.4 vakada matür, % 50 vakada immatür ve % 5.6 vakada yoktu. “Verteks keskin dalgaları” sarılıklı grubun % 66.7’sinde matür, % 26.7’sinde immatür ve % 6.7’sinde yoktu. Kontrol grubunda % 66.7 vakada matürken, % 33.3 vakada ise immatür olarak tespit edildi. Sarılık ve kontrol grubunda “uyku içcikleri”, “k kompleksi” ve “verteks keskin dalgalarının” varlığı ve maturasyonları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo-VI).

**Tablo-VI:** Üçüncü ayda sarılık ve kontrol grubunda “k kompleksleri”, uyku içcikleri” ve “verteks keskin dalgalarının” durumu:

	Hiperbilirübinemi	Kontrol	p
<b>K kompleksi</b>			
-Matür	0	2 (%11.1)	
-İmmatür	5 (%33.3)	3 (%16.7)	$p>0.05$
-Yok	10 (%66.7)	13 (%72.2)	
<b>Uyku içciği</b>			
-Matür	5 (%33.3)	8 (%44.4)	
-İmmatür	9 (%60)	9 (%50)	$p>0.05$
-Yok	1 (%6.7)	1 (%5.6)	
<b>Vertex</b>			
-Matür	10 (%66.7)	12 (%66.7)	
-İmmatür	4 (%26.7)	6 (%33.3)	$p>0.05$
-Yok	1 (%6.7)	0	



## TARTIŞMA

Sarılık; yenidoğanda sık görülen ve bilirübinin toksik etkileri nedeniyle hekimleri endişelendiren bir sorundur. Yenidoğan döneminde ölen bebeklerde yapılan postmortem çalışmalarda beyinde sarı renk değişimi ve bilirübin hasarı için spesifik değişiklikler gözlenmiştir (5).

Bilirübinin ansefalopatisinin mekanizması oldukça karmaşıktır (66). Hemolitik hastalıklarda olduğu gibi indirekt bilirübin yapımının artması, prematürelde olduğu gibi albümin eksikliği ve kan beyin bariyerinin bozulması, bilirübin ansefalopatisine neden olan en önemli patojenik faktörlerdir.

Kan beyin bariyerini geçen bilirübinin beyinde çeşitli bölgelerde depolandığı gösterilmiştir. Bazal gangliyonlar, putamen, pallidum, talamus, kraniyal sinir nükleusları sıklıkla tutulan bölgelerdir (1-3,21); ancak serebral hemisferlerin beyaz ve gri cevherlerinin de etkilendiği bildirilmiştir (4,5). Sarı renk değişimi olmayan bölgelerde de hücre hasarının mikroskobik belirtileri ve mikroskobik nöronal kayıpların olduğu kaydedilmektedir (3-5).

Patolojik olarak en önemli lezyon pigmentasyona bağlı olarak nöronlarda dejenerasyon ve demiyelinizasyondur. Makroskobik olarak pigmentasyon, nükleuslarda oldukça fazla olmasına rağmen; mikroskobik pigmentasyon ve hücre hasarı, serebral ve serebellar korteksde yaygın olarak bulunmaktadır (4). Bütün bu bilgiler eşliğinde yüksek bilirübin düzeylerinin tüm beyin bölgelerinde yaygın bir etkilenmeye neden olduğu söylenebilir. Diğer taraftan Gartner ve arkadaşları (6); beyinde sarı renk değişiminin, kernikterus belirtileri olmaksızın orta dereceli bilirübin yüksekliği durumlarında da olabileceğini bildirmişlerdir.

Bilirübin ansefalopatisinin altında yatan biyokimyasal defekt henüz bilinmemekle birlikte, bilirübinin beyin mitokondrilerinde oksidatif fosforilasyonu ve solunumu inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Bu, beyinde lokal ATP üretiminin azalmasına ve beyinde enerjiye bağımlı serebral metabolizmanın bozulmasına yol açmaktadır (33-35,37).



Bilirübünün nöronal fonksiyonlar üzerine baskılayıcı etkileri beyin sapı uyarılmış potansiyelleri (BAEP), görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) somatosensorial uyarılmış potansiyeller (SEP) ve cry analiz gibi modern nörofizyolojik tanı teknikleri ile gösterilmiştir (16,17,47-50,67-69). Bununla birlikte bilirübünün nörofizyolojik mekanizmaya temel depresif etkisi henüz bilinmemektedir.

Bilirübünün nörofizyolojik parametrelere etkisi ile ilgili en fazla araştırılan beyin sapı uyarılmış potansiyelleridir. Ahlfors ve arkadaşları (16); deneysel olarak beyin sapı uyarılmış potansiyellerinde bozulmayı göstermişlerdir. Bu konuda insanlarda yapılan çalışmalarda ise; BAEP’de özellikle I, V. dalga latansları ile I-V. dalga intermik latanslarının uzadığı, bu değişikliklerin serum indirekt bilirübin düzeylerinin 12-15 mg/dl olmasından itibaren görüldüğü ve exchange veya fototerapi sonrası bilirübin düzeyinin normale inmesiyle kaybolduğu bildirilmiştir (17,47-50). Bilirübünün BAEP’de yol açtığı nörofizyolojik değişikliklerin transvers hipokampal bölgelerin reversibl olarak sinaptik aktivasyonunun azalmasına (eksitator postsinaptik potansiyellerin amplitüdünde azalma ve aynı zamanda dalgaların latensinde artma ile karakterize) paralel invitro geliştiği belirtilmektedir (70).

Corwin ve Golub (51); bilgisayarlı analizlerle 200  $\mu\text{M}$ ’lük bilirübin düzeylerinde glottisde insitabilenin başladığını göstermişler ve yenidoğanın ağlamasının, merkezi sinir sisteminin sağlam olduğunun bir göstergesi olduğunu söylemişlerdir.

Koivisto (67); 100 sağlıklı ve 31 Rh uygunsuzluğu olan hiperbilirübinemik bebekte “sound spektrografi” metodunu kullanarak yaptığı “cry analysis” çalışmasında, hiperbilirübinemili bebeklerde nörolojik semptomlarla ilişkili olarak ağlama değişikliklerinin olduğunu ve hiperbilirübinemik perioddan sonra da ilk bir yıl içinde anormal ağlamanın, anormal nörolojik gelişim ile ilişkili olarak devam ettiğini göstermiştir. Koivisto, ağlama skoru ve anormal ağlama paternleri ile EEG arasındaki ilişkiyi de incelemiştir. Hiperbilirübinemili 30 bebeğe ilk onbeş gün içinde ve bir yaşında olmak üzere iki kez EEG çekmiş ve hiperbilirübinemili dönemde 13 bebekte patolojik EEG varlığını tespit etmiştir. Anormal EEG’ye sahip bebeklerde ağlama skorunun daha yüksek olduğunu göstermiştir.

BAEP, VEP, SEP ve cry analiz gibi modern nörofizyolojik tanı tekniklerinin kullanımı ile bilirübinin nöronal fonksiyonlar üzerindeki reversibl baskılayıcı etkileri kanıtlanmaktadır (16,17,47-50,67-69). Ancak nörofizyolojik bir parametre olan elektroensefalografi üzerindeki elektrofizyolojik etkilerine dair yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde EEG'den, hiperbilirübineminin uzun dönemdeki etkilerini ve sekelleri belirlemek açısından faydalanıldığı görülmektedir (54,71). Bu konuda Masson ve arkadaşları (71) 1968 yılında yaptıkları çalışmalarında; hiperbilirübinemili bebeklerde uzun dönemde kortikal elektriksel aktivitede bozukluk varlığını bildirmişlerdir. Çalışmalarında yenidoğan döneminde hiperbilirübinemi etkisinde kalan 146 çocuğun altmışında zemin aktivitesinde düzensizlik, voltaj düşüklüğü ve asimetri gibi anormal EEG paternlerini saptamışlardır.

Crichton ve arkadaşları (54) ise; düşük doğum ağırlıklı ve yenidoğan döneminde sarılık geçiren çocuklara 4-11 yıllık takip periodu içinde çekilen EEG kayıtlarında hiperbilirübineminin derecesiyle hafif bir korelasyon gösteren fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan anormal EEG traseleri elde etmişler. Diğer taraftan epileptik anormalliklerin insidansında bilirübin düzeylerinin azalmasıyla ilişkili bir düşüş saptamışlardır.

Akut dönemde bilirübinin EEG üzerindeki elektrofizyolojik etkilerine ilişkin yapılan sadece bir deneysel çalışma mevcuttur (46); fakat bu çalışmada da, bu etkilerin süresi konusunda fikir verilmemiştir. Bu açıdan çalışmamız oldukça özellik taşımaktadır.

Deneysel olarak ratlarda oluşturulan tek taraflı bilirübin ansefalopatisinde; bilirübin ansefalopatisi oluşturulan hemisferde EEG dalgalarının amplitüdlerinde azalma ve düzleşme olduğu kaydedilmiştir (46). Wennberg ve arkadaşları sağ karotid arterden verilen yüksek düzeyde bilirübin infüzyonundan sonra ratlarda oluşan EEG değişikliklerini; normal, orta (amplitüdde %20-60 arasında azalma ile karakterize) ve ciddi (amplitüdde azalma % 80-100) olmak üzere üç gruba ayırarak incelemişlerdir. Yüksek bilirübin düzeylerinin kan beyin bariyerinin açılmasından sonra beyinde elektriksel aktiviteyi baskıladığını, EEG bulgularındaki değişikliklerin sağ hemisfer



bilirubin düzeyleri ve bağlanma indekslerinin tahmininde önemli bir tanımlayıcı faktör olduğunu göstermişlerdir. Diğer taraftan hayvanlarda, bazal ganglionlarda daha fazla olmasına rağmen korteks ve beyin derin yapılarında da içeren diffüz bir sarı renk değişiminin olduğunu gözlemlemişlerdir.

Elektroensefalografik değişiklikler, yenidoğanda beyin maturasyonun bir göstergesidir (7-11,72). En çarpıcı değişiklikler ilk üç ay içinde olur (7-9,57). Beynin elektriksel maturasyonunun gelişimi klinikte çok önemlidir. Çünkü; risk altındaki infantlarda beyin hasarı gelişiminin tanısı konabilir (10,12). Bu amaçla preterm ve term bebeklerde elektroensefalografik değişiklikler ve prematürelde gestasyonel yaşın tespitine dair pek çok çalışma yapılmıştır (13-15). Gestasyonel yaşın tespiti için EEG incelemesinin prematürelde zorunlu yapılması gerektiği bildirilmektedir (10). Bu şekilde beyin maturasyonundaki önemli gecikmelerin erken dönemde ortaya konabileceği, aynı zamanda prognozun belirlenmesi ve beyin hasarının tespitinde önemli rol oynayacağı belirtilmektedir.

Literatürde bronkopulmoner displazili (73), respiratuar distres sendromlu (74), intraventriküler hemorajili bebekler (74) ile preeklampatik (75) ve diabetik anne bebekleri (76) gibi risk altındaki bebeklerde elektroensefalografik beyin gelişiminde geçici bir gecikme (nöronal fonksiyonlarda gecikme) bildirilmiştir. Benzer bir durum da Down sendromlu bir bebekte belirtilmiştir (77). Bütün bu çalışmalara rağmen; yenidoğan döneminde nöronal fonksiyonlara önemli baskılayıcı etkilerinin varlığı kanıtlanan ve santral sinir sistemi için ciddi bir risk faktörü olan hiperbilirubineminin elektroensefalografik maturasyona etkilerine dair çalışma bulunmamaktadır.

Biz çalışmamızda bilirubin toksisitesinin bir göstergesi olarak EEG frekanslarını kullanabileceğimizi düşündük. Bilirubin beyinde özellikle talamus ve serebral kortekse etkisi nedeniyle elektroensefalografik incelemelerde korteks ile talamus arasındaki etkileşimden kaynaklanan EEG ritmisitesi üzerine olan elektrofizyolojik etkisini ve bu etkinin uzun dönemde postnatal yaş ve beyin maturasyonu ile ilişkisini kantitatif bir yöntem olan "power spectral analysis" ile inceledik. Bu açıdan çalışmamız, literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Ayrıca bilirubin beyin üzerine toksik etkisini ve oluşturduğu ansefalopatiyi gözlemek açısından EEG'de amplitüd düzeylerini kaydettik.

EEG amplitüdündeki düşmenin ansefalopatinin bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (46,78,79). Kayıtlarımızda hiperbilirübinemili grupta sarılık sırasında amplitüdü, kontrol grubuna göre belirgin düşük düzeylerde saptadı. Bu, Wennberg ve arkadaşlarının deneysel çalışmalarını (46) destekliyordu. Sarılıklı grupta kontrol grubuna nazaran amplitüd düzeylerindeki azalmanın %20 oranında olduğunu gözledik. Bu oran, Wennberg ve arkadaşlarının çalışmalarında kabul ettikleri sınıflamaya göre orta dereceli ansefalopati olarak ele alınabilir. İlk çekimlerde bilirübin düzeyleri ile ilişkili olarak; bilirübin düzeyi arttıkça amplitüdün azalması, bilirübindeki artışa paralel olarak ansefalopatinin şiddetlendiğini düşündürdü.

Sarılıklı grupta bilirübin düzeylerinin tamamen normale döndüğü onbeşinci gün çekimlerinde, her iki gruptaki amplitüd düzeyleri arasında fark olmaması ve takibeden üç aylık periyotta da benzer şekilde seyretmesi bilirübinin oluşturduğu ansefalopati tablosunun reversibl olduğunu gösterdi.

Bu sonuçlar çerçevesinde; EEG'de amplitüdün bilirübinden etkilendiği, bilirübin düzeylerindeki artışa bağlı olarak ansefalopati yönünde amplitüd düzeylerinin azaldığı ve bunun bilirübin düzeyleri ile yakından ilişkili olduğu, bilirübin düzeyleri normale inince etkinin ortadan kalktığı, dolayısıyla bilirübinin amplitüd üzerine olan etkisinin BAEP'de olduğu gibi (47-50) doza bağımlı, kısa süreli ve reversibl olduğu saptandı.

Çalışmamızda her iki grupta da delta (0-4Hz) ve teta (4-8 Hz) frekans bantlarının, alfa (8-13 Hz) ve beta (13 Hz'in üstü) frekans bantlarına göre oldukça yüksek düzeylerde seyretmesi beklenen bir bulguydu. Yenidoğan periyodunda majör frekans komponentini, delta aktivitesinin oluşturduğu gözlandı. Sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bulundu (15,64,72,80-82). Literatürde yavaş frekanslı dalgaların yenidoğan periyodunda yüksek olması ve yaşla birlikte yavaş frekansların azalırken, hızlı frekansların artışının beyin maturasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15,72). Bizim sonuçlarımız da bu açıdan literatürle uyumlu ve 0-4 Hz'lik delta aktivitesi yaş ile birlikte azalırken 4-8, 8-13 ve 13 Hz'in üstündeki dalga frekansları yaşla birlikte artış gösterdi. Postkonseptüel yaş arttıkça



delta frekans bandının azalması, teta alfa ve beta frekans bantlarının artması literatür çerçevesinde beyin maturasyonunun bir göstergesi olarak yorumlandı.

Her iki grupta da takibeden çekimler boyunca delta frekans bandında azalma ve diğer frekans bantlarında artma gözlenmesine rağmen, sarılıklı grupta delta frekansı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, diğer frekans bantları ise daha düşük düzeylerde saptandı. Bu durumun bilirübünün nöronal fonksiyonlara, etkisinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Diğer taraftan ilk çekimlerde; bu etkinin bilirübin düzeyleri ile ilişkili olması da bunu destekledi.

Sarılıklı grubun kontrol grubundaki değerleri genellikle üçüncü ay gibi uzun dönemde yakalaması bilirübünün frekans bantları üzerine etkisinin amplitüd üzerine olan etkisinden daha uzun süreli olduğu yorumuna ulaşmamıza neden oldu. Bilirübin düzeyleri normale döndükten sonra da frekans bantları üzerine olan etkisinin devam etmesi ve zaman içinde kontrol grubu ile benzer değerler göstermesi; hiperbilirübünün frekans bantları üzerine etkisinin amplitüde olduğu gibi kısa süreli olmadığını ve çok yavaş dalga frekansında artmaya yol açarak belki de maturasyonu geciktirdiğini düşündürdü.

Amplitüde olduğu gibi frekans bantları üzerinde de ilk çekimler sırasında bilirübin düzeyleri artıkça değişikliklerin bilirübin düzeyleri ile paralel olarak artması nöronal etkilenmenin bilirübin düzeylerine bağlı olarak artışına bağlandı.

Santral, sağ ve sol frontal ve temporoparietal bölgelerin hepsinde (CzC<sub>4</sub>, Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub>, F<sub>1</sub>C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>O<sub>1</sub>) delta frekans bandının sarılık ve kontrol grubunda giderek azalmasına rağmen genel olarak sarılıklı grupta daha yüksek düzeyde seyrettiği, üçüncü ayda hemen hemen aynı düzeylere ulaştıkları görüldü. Sarılıklı grupta postnatal yaş ile ilişkili genel bir düşüş varken, kontrol grubundaki düşüşün daha çok 3. ve 4. çekim arasında olması; kontrol grubundaki azalmanın uzun dönemde (ilk bir ay içinde değil ama bir-üçüncü aylar arasında yani iki aylık dönemde) gerçekleştiğini ve bunun da maturasyonun bir göstergesi olabileceğini düşündürdü. Buna karşın sarılıklı grupta ilk bir ay içindeki düşüşe ek olarak üçüncü aya kadar da kontrol grubuna paralel bir düşüşün saptanması maturasyona ek olarak sarılığın da etkisini destekledi. Sarılıklı grubun, kontrol grubundaki ilk çekim değerlerine birinci ay



civarında ulařđığı ve kontrol grubunda ilk bir ay içinde çok anlamlı değişikliklerin olmadığını gözlemlendi.

Her iki grup arasındaki delta frekans bandı farklılığının santral (CzC<sub>4</sub>) ve sağ temporoparietal (C<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) bölgelerde birinci ayda; sol temporoparietal (C<sub>3</sub>O<sub>1</sub>) ve sağ frontal (Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub>) bölgelerde üçüncü ayda kaybolduğu, sol frontal (F<sub>1</sub>C<sub>3</sub>) bölgede ise üçüncü ayda da devam ettiği gözlemlendi. Bu bulgularla bilirubinün serebrokortikal aktiviteye baskılayıcı etkisinin santral bölgede kısa süreliyen; frontal bölgelerde özellikle de sol frontal bölgede daha uzun süre devam ettiği sonucuna varıldı.

Santral, sağ ve sol frontal ve temporoparietal bölgelerin hepsinde (CzC<sub>4</sub>, Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub>, F<sub>1</sub>C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>O<sub>1</sub>) teta frekansı, deltanın tersine sarılıklı grupta kontrol grubundan daha düşük düzeyde olmakla birlikte her iki grupta da postnatal yaş ile artış gösteriyordu. Kontrol grubunda artış, daha çok 1.-3. aylar arasında anlamlıyken, sarılıklı grupta ilk bir ay içinde de anlamlı olması ve birinci ayda hemen hemen eşitlenip daha sonra paralel bir seyir göstermesi her iki grupta maturasyona ek olarak sarılıklı grupta bilirubinün de etkisi şeklinde yorumlandı. Sarılıklı grubun, kontrol grubundaki ilk çekim değerlerine birinci ay civarında ulařđığı ve kontrol grubunda ilk bir ay içinde çok anlamlı değişikliklerin olmadığını gözlemlendi.

Her iki grup arasındaki teta frekans bandı farklılığının santral (CzC<sub>4</sub>), sağ ve sol temporoparietal (C<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>O<sub>1</sub>) ve sol frontal (F<sub>1</sub>C<sub>3</sub>) bölgelerde birinci ayda; sağ frontal (Fp<sub>2</sub>C<sub>4</sub>) ve sol temporoparietal bölgelerde üçüncü ayda kaybolduğu gözlemlendi. Bu bulgularla bilirubinün nörofizyolojik fonksiyonlara depresif etkisinin santral bölgede kısa süreliyen; frontal bölgelerde uzun süre devam ettiği sonucuna varıldı.

Çalışma süresince sarılıklı grupta kontrol grubuna kıyasla delta frekanslarının daha yüksek, tetaların ise daha düşük seyri çarpıcıydı. Bu, maturasyona ek olarak tüm çekim süresince özellikle de ilk bir ay içinde klinik bulgu vermese de sarılığın beyinde serebrokortikal aktivitede elektrofizyolojik değişikliklere yol açtığını kanıtladı.

Alfa frekans bandında kontrol grubunda poskonseptüel yaş ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış gözlemlendi. Sarılıklı gruptaki anlamlı artışın ise

bir ve ikinci çekimler arası farklılıktan kaynaklandığı görüldü. Çünkü sarılıklı grupta alfa frekans bandı aktivitesi tüm kanallarda ilk çekimde kontrol grubuna nazaran belirgin düşüktü. İki grup arasındaki farkın santral bölgede onbeşinci günde, diğer bölgelerin hepsinde ise birinci ayda kaybolduğu gözlemlendi.

Beta frekans bandında sarılıklı grupta postkonseptüel yaş ile ilişkili olarak artış görülürken, kontrol grubunda sağ ve sol frontal bölgelerde hafif bir artış gözlenmekle birlikte diğer tüm bölgelerde iki ve dördüncü haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal azalma saptandı. Dördüncü haftadan sonra ise beta frekans bandında artış gözlemlendi. Bu bulgular Sterman ve arkadaşlarının çalışmalarıyla benzerlik gösterdi (12). Beta frekans bandının; sarılıklı grupta ilk çekimlerde kontrol grubuna nazaran anlamlı olarak daha düşük olduğu ve bu farklılığın sol frontal ve sağ temporoparietal bölgelerde birinci ayda, diğer bölgelerde ise onbeşinci günde kaybolduğu gözlemlendi.

Bu bulgularla yavaş frekans bantlarının, özellikle delta frekans bandındaki etkileneşinin daha uzun süreli, yüksek frekans bantlarındaki etkileneşinin ise daha kısa süreli olduğu sonucuna varıldı.

Literatürde beyinde bölgesel maturasyon ile ilişkili olarak; genelde anterior beyin bölgelerinde maturasyonun posterior bölgelerden daha sonra olduğu bildirilmektedir (15,83). Çalışmamızda etkileneş beyin bölgeleri açısından bakıldığında; elektriksel aktivitenin tüm beyin bölgelerinde yaygın olarak etkilendiğini, bununla birlikte etkileneşinin santral bölgelerde daha kısa süreli, frontal bölgelerde ise daha uzun süreli olduğunu gözledik. Santral bölgedeki etkileneşinin kısa süreli olması, bu bölgedeki nöronlar arası bağlantıların daha fazla olması ile açıklanabilir (15).

Scher ve arkadaşları (15) matür ve prematür bebeklerde yaptıkları çalışmalarında; prematürelere teta ve beta frekans bantlarında termlere göre azalma saptayarak pretermelerde beyin maturasyonunun geciktiğini ve ilerleyen yaşla birlikte yavaş frekansların görülmesinin beyin maturasyonunda gecikmeyi gösterdiğini bildirmişlerdir. Elde ettiğimiz sonuçlarla; santral sinir sistemi fonksiyonları açısından risk altında olan bebeklerdekine (15,73-77) benzer şekilde nöronal fonksiyonlar için



potansiyel bir tehlike olan hiperbilirübineminin de beyin maturasyonunda geçici bir gecikmeye neden olduğunu düşünüyoruz.

Üçüncü ayda verteks, uyku içeceği ve k komplekslerinin varlığı açısından iki grup arasında farklılık tespit edilmemesi de sarılığın beyin maturasyonu üzerine olan etkisinin geçici ve ilk üç ay içinde sınırlı olduğunu bir kanıtı olarak yorumlandı.

Sonuç olarak biz çalışmamızda bilirübin toksisitesinin bir göstergesi olarak serebrokortikal elektriksel aktiviteyi kaydettik. Bilirübinin yenidoğan bebeklerde serebrokortikal ritim üzerine elektrofizyolojik etkilerini ve bu etkinin uzun dönemde beyin maturasyonu ile ilişkisini kantitatif bir yöntem olan “power spectral analysis” ile inceledik. Yavaş dalga frekanslarında artışa, yüksek frekanslarda azalmaya neden olduğunu bulduk. Bizim verilerimiz bilirübinin serebrokortikal ritim üzerine reversibl ancak BAEP gibi diğer nörofizyolojik parametreler üzerine olan etkisinden daha uzun süreli bir etki oluşturduğunu ve bu etkinin doza bağımlı olduğunu gösterdi.

Bu sonuçlar çerçevesinde; nöronal fonksiyonlar için potansiyel bir tehlike olduğu bilinen hiperbilirübineminin diğer risk faktörleri gibi beyin maturasyonunu etkilediği, beyin maturasyonunda geçici bir gecikmeye neden olduğu, sarılıklı bebeklerde beyin maturasyonunun daha yavaş geliştiği öne sürüldü. Ancak sonuçların ne derecede klinik bulgulara eşlik ettiği sorusuna yanıt aramak için, daha uzun süreli izleme periyodları içeren çalışmalara gerek olduğu düşünülmektedir.

## SONUÇ

“Power spectral analysis” yöntemi ile bilirubin serebrokortikal elektiriksel aktiviteye elektrofizyolojik etkilerini ve bu etkilerin uzun dönemde beyin maturasyonu ile ilişkisini incelemek amacı ile yapılan bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Çalışma ve kontrol grubunun her ikisinde de delta ve teta gibi düşük hızlı frekanslar, yüksek hızlı frekans bantlarına göre daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. Özellikle delta frekans bandı tüm çekim süresince major frekans komponentini oluşturmaktadır; ancak her iki grupta da ilerleyen yaşla birlikte delta frekans aktivitesi azalırken, diğer frekans bantlarında artış olmuştur.

Sarılıklı grupta sarılık anında yapılan ilk çekimlerde, delta aktivitesi kontrol grubuna göre daha yüksek; teta, alfa, beta frekansları ve amplitüd düzeyleri ise daha düşük saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Bu değişiklikler bilirubin düzeyleri ile oldukça ilişkilidir ( $p<0.001$ ).

Sarılıklı grupta amplitüd, bilirubin düzeylerinin normale döndüğü 15. gün çekimlerinde kontrol grubu ile benzer düzeylere gelmiş ve her iki grupta da üç aylık dönem içinde benzer şekilde seyretmiştir.

Delta ve teta frekans bantlarında postnatal yaş ile ilişkili anlamlı değişiklikler olmuştur ( $p<0.001$ ). Tüm beyin bölgelerinde delta frekansı yaş ile azalış, teta frekansı ise artış göstermiştir; ancak sarılıklı grupta delta frekansı daha yüksek, teta frekansı ise daha düşük düzeylerde seyretmiştir. Sarılıklı grupta tüm çekimler arasında anlamlı farklılık olmasına rağmen ( $p<0.05$ ), kontrol grubunda daha çok birinci ve üçüncü aylar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Alfa ve beta frekans bantları sarılıklı grupta daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Alfa frekansında kontrol grubu için postnatal yaş ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış; sarılıklı grup için ise özellikle ilk iki çekim arasında anlamlı artış tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Beta frekans bandı sarılıklı grupta giderek



artmış, kontrol grubunda ise 2. ve 4. haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir azalma ve dördüncü haftadan sonra ise artma göstermiştir.

Delta ve teta frekansları için gruplar arasındaki farklılık genellikle üçüncü ayda kaybolurken, alfa ve beta frekans bantları için genellikle birinci ayda kaybolmuştur. Diğer taraftan santral bölgelerde farklılık genellikle birinci ay, frontal bölgelerde ise genellikle üçüncü ayda kaybolmuştur.

Üçüncü ayda verteks, k kompleksleri ve uyku içcikleri açısından her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Bu sonuçlar gösterdi ki:

- 1-Bilirubin nöronal fonksiyonlar için potansiyel bir tehlikedir.
- 2-EEG amplitüdünde doza bağımlı, kısa süreli ve reversibl depresif etkilidir.
- 3-Serebrokortikal ritmi etkilemiş; yavaş dalga frekanslarında artma, yüksek dalga frekanslarında azalmaya neden olmuştur. Bu etkinin şiddeti de doza bağımlı, ancak süresi daha uzun olmasına rağmen reversibldir.
- 4-Amplitüd ve frekans bantlarındaki etkilenmenin bilirubin düzeylerinin artışına paralel olarak artması, nöronal etkilenmenin bilirubin düzeyleri ile ilişkili olarak artışına bağlıdır.
- 5-Yavaş frekans bantlarında, özellikle delta frekans bandında etkilenme daha uzun süreli, yüksek frekans bantlarındaki etkilenme daha kısa sürelidir.
- 6-Bilirubin, tüm beyin bölgelerini etkilemekle birlikte santral bölgelerdeki etkisi daha kısa, frontal bölgelerdeki etkisi daha uzun süreli olmuştur. Santral bölgelerdeki etkilenmenin kısa süreli olmasının nedeni, bu bölgelerdeki nöronal bağlantıların daha fazla olmasına bağlı olabilir.
- 7-Yavaş frekanslardaki artışın uzun süreli devamı nedeniyle; hiperbilirubinemiye maruz kalan bebeklerde beyin maturasyonunun daha yavaş geliştiği, hiperbilirubineminin beyin maturasyonunda geçici bir gecikmeye neden olduğu söylenebilir; ancak bu konuda, sonuçların klinik bulgulara ne derecede eşlik ettiğini anlamak için, daha uzun süreli izleme periyodları içeren çalışmalara gerek olduğu düşünülmektedir.



## ÖZET

Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde en sık görülen problemlerden birisidir. Bilirubinün nöronal fonksiyonlar üzerine baskılayıcı etkileri bilinmekle birlikte mekanizması henüz açıklanamamıştır.

Çalışmamızda bilirubin nörotoksitesinin bir göstergesi olarak serebrokortikal elektriksel aktivite kaydedilmiştir. Bilirubinün beyinde özellikle talamus ve serebral kortekse etkisi nedeniyle elektroensefalografik incelemelerde korteks ile talamus arasındaki etkileşimden kaynaklanan EEG ritmisitesi üzerine olan elektrofizyolojik etkileri ve bu etkilerin uzun dönemde postnatal yaş ve beyin maturasyonu ile ilişkisi kantitatif bir yöntem olan "power spectral analysis" ile incelenmiştir. Bu amaçla 17 sarılıklı, 22 sağlıklı miyadında doğmuş yenidoğanda üç aylık döneme kadar (ilk hafta içinde, 15. günde, birinci ve üçüncü ayda) toplam 141 EEG kaydı alınmıştır.

Her iki grupta da tüm çekimler süresince major frekans komponentini delta aktivitesi oluşturmuştur. Sarılıklı grupta ilk çekimlerde delta aktivitesi kontrol grubuna göre daha yüksek; teta, alfa ve beta frekansları ve amplitüd düzeyleri ise daha düşük saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Bu değişiklikler bilirubin düzeyleri ile oldukça ilişkili bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Amplitüd sarılıklı grupta onbeşinci gün çekimlerinde, kontrol grubu ile benzer düzeylere gelmiştir. Delta ve teta frekans bantlarında postnatal yaş ile ilişkili anlamlı değişiklikler olmuştur ( $p<0.001$ ). Tüm beyin bölgelerinde delta frekansı yaş ile azalmış, teta frekansı ise artmıştır; ancak sarılıklı grupta delta frekansı daha yüksek, teta frekansı ise daha düşük düzeylerde seyretmiş ve gruplar arasındaki farklılığın, tüm beyin bölgeleri için farklı olmakla birlikte genellikle üçüncü ayda kaybolduğu saptanmıştır. Üçüncü ayda verteks keskin dalgaları, k kompleksleri ve uyku içcikleri açısından her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Bu bulgularla; hiperbilirubineminin beyin maturasyonunda geçici bir gecikmeye neden olduğu kanısına varılmıştır.

## SUMMARY

### THE EFFECTS OF HYPERBILIRUBINEMIA ON CEREBROCORTICAL ELECTRICAL ACTIVITY IN NEWBORNS

Hyperbilirubinemia is one of the most common problems during the newborn period. The depressive effect of the bilirubin on neuronal function is known, however the mechanism has not been well defined yet.

In our study, cerebrocortical electrical activity has been recorded as an indicator of bilirubin neurotoxicity. Bilirubin affects especially thalamus and cerebral cortex. Because EEG rhythmicity rising from the interaction between cortex and thalamus, the electrophysiological effects of bilirubin on EEG rhythmicity with the long term postnatal age were investigated. Brain maturation was also analysed with "power spectral analysis" quantitatively. For this purpose, 141 EEG records have been taken (in the first week, 15<sup>th</sup> day, at the end of first month and 3<sup>rd</sup> month) from 17 hyperbilirubinemia and 22 healthy infants.

During all of the records, the major frequency component was formed by the delta activity in both groups. At the first records in the hyperbilirubinemia group the delta activity was higher than the control group, however the teta, alpha and beta frequencies and the amplitude levels were lower ( $p < 0.05$ ). These changes were found significantly correlated with the bilirubin levels ( $p < 0.001$ ). On the 15<sup>th</sup> day records of the hyperbilirubinemia group the amplitude increased to the same levels with the control group. At the frequency bands of delta and teta there were significant changes related to postnatal age ( $p < 0.001$ ). In all cerebral regions, the delta frequency decreased and the teta frequency increased with the age. However in the hyperbilirubinemia group the delta frequency was higher, the teta frequency was lower, and the changes between the groups disappeared at 3<sup>rd</sup> month despite the differences at all regions of the brain. In terms of the vertexes, k complexes and sleep spindles there were no differences between both groups at the 3<sup>rd</sup> month ( $p > 0.05$ ).

In our study, we reported that hyperbilirubinemia caused temporary delay on brain maturation.



## KAYNAKLAR

- 1-Whittington PF, Gartner LW. Disorders of bilirubin metabolism. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993:74-114.
- 2- Oski FA. Disorders of bilirubin metabolism. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (eds). Diseases of the newborn. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991:749-777.
- 3- Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:493-499.
- 4-Docter JM. Kernicterus: Neurological sequelae of erythroblastosis fetalis. J Pediatr 1945;27:327-334.
- 5-Hansen TWR, Bratlid D. Bilirubin and brain toxicity. Acta Pediatr Scand 1986;75:513-522.
- 6-Gartner LM, Snyder RN, Chabon RS, Bernstein J. Kernicterus: High incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. Pediatrics 1970;45:906-917.
- 7-Şahiner T. Spehlmann'ın EEG el kitabı. Turgut yayıncılık İstanbul, 1998.
- 8-Tükel K. Klinik elektroensefalografi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınevi İstanbul, 1980.
- 9-Allahverdiyev A, Turanlı G. Çocuklarda EEG bulguları. In: Özalp İ, Tunçbilek E, Tuncer M (eds). Katkı Pediatri Dergisi: Konvülsiyon. Takav yayıncılık Ankara 1994;15(6):513-528.

10-Tharp BR. Electrophysiological brain maturation in premature infants: An historical perspective. *J Clin Neurophysiol* 1990;7(3):302-314.

11-Tharp BR. Neonatal and pediatric electroencephalography. In: Aminoff MJ (eds). *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Churchill Livingstone, Newyork 1986:77-124.

12-Sterman MB, Harper RM, Havens B, Hoppenbrouwers T, McGinty DJ, Hodgman JE. Quantitative analysis of infant EEG development during quiet sleep. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1977;43:371-385.

13-Scher MS, Sinha S, Martin J, Steppe DA. Estimation of gestational maturity of preterm infants by five fetal sonographic measurements compared with neonatal EEG and the last menstrual period. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1995;95:408-413.

14-Scher MS, Martin J, Steppe DA, Banks DL. Comparative estimates of neonatal gestational maturity by electrographic and fetal ultrasonographic criteria. *Pediatr Neurology* 1994;11(3):214-218.

15-Scher MS, Sun M, Steppe DA, Guthrie RD, Scwabassi RJ. Comparasions of EEG Spectral and correlation measures between healthy term and preterm infants. *Pediatr Neurology* 1994;10(2):104-108.

16-Ahlfors CE, Bennett SH, Shoemaker CT and et al. Changes in the Auditory Brainstem Response associated with intravenous infusion of unconjugated bilirubin into infant rhesus monkeys. *Pediatr Res* 1986;20(6):511-515.

17-Nakamura H, Takada S, Shimabuku R and et al. Auditory nerve and brainstem responses in newborn infants with hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75(4):703-708.

18-Oran O, Gürakan B. Bilirubin metabolizması. In: Özalp İ, Tunçbilek E, Tuncer M (eds). Katkı Pediatri Dergisi: Yenidoğan Sarılıkları. Takav yayıncılık Ankara 1995;16(5):667-679.

19-Can G, Çoban A, İnci Z. Yenidoğan Sarılıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt:1 Nobel İstanbul 1993:288-306.

20-Yiğit Ş. İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım. In: Özalp İ, Tunçbilek E, Tuncer M (eds). Katkı Pediatri Dergisi: Yenidoğan Sarılıkları. Takav yayıncılık Ankara 1995;16(5):680-700.

21-Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of fetus and infant. St. Louis: Mosby Year book 1997:1363-1372.

22-Yurdakök M. Hiperbilirubinemide ışık ve ilaç tedavisi. In: Özalp İ, Tunçbilek E, Tuncer M (eds). Katkı Pediatri Dergisi: Yenidoğan Sarılıkları. Takav yayıncılık Ankara 1995;16(5):722-743.

23-Narlı N. Neonatal Hiperbilirubinemi. In: IX. Ulusal Neonatoloji Kongresi Kongre Kitabı 1998:125-142.

24-Lawrence FN. Personal Reflections on the AAP Practice Parameter on Management of Hyperbilirubinemia in the Healthy Term Newborn. Pediatrics in Review 1998;19(3):75-77.

25-Yurdakök M. Yenidoğan bebekte girişimler. In: Tunçbilek E, Coşkun T, Yurdakök M. (eds) Pediatri El Kitabı Acil Yaklaşımlar ve Tanısal Girişimler. Ankara, Çağın basın yayın 1995:468-558.

26-Praagh R. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. Pediatrics 1961;28:870-876.



- 27-Özmer E, Erdem G. İndirekt Hiperbilirübinemi ve Nörotoksisite. In: Özalp İ, Tunçbilek E, Tuncer M (eds). Katkı Pediatri Dergisi: Yenidoğan Sarılıkları. Takav yayıncılık Ankara 1995;16(5):701-721.
- 28-Goldstein GW, Robertson P, Betz AL. Update on the role of the blood brain barrier in damage to immature brain. *Pediatrics* 1988;81:732-734.
- 29-Saunders NR, Mollgrad K. Development of the blood brain barrier. *J Dev Physiol* 1984;6:45-57.
- 30-Oktay R, Satar M, Alici A. The risk of bilirubin encephalopathy in neonatal hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr* 1996;38(2):199-204.
- 31-Levine RL, Fredericks WR, Rapoport SI. Entry of bilirubin into the brain due to opening of the blood-brain barrier. *Pediatrics* 1982;69:255-259.
- 32-Bratlid D, Cashore WJ, Oh W. Effect of acidosis on bilirubin deposition in rat brain. *Pediatrics* 1984;73:431-434.
- 33-Schutta HS, Johnson L, Neville HE. Mitochondrial abnormalities in bilirubin encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1970;29:296-304.
- 34-McCandless DW, Abel MS. The effect of bilirubin on regional cerebellar energy metabolism. *Neurobehav Toxicol* 1980;2(2):81-84.
- 35-Diamond I, Schmid R. Oxidative phosphorylation in experimental bilirubin encephalopathy. *Science* 1967;155(767):1288-1289.
- 36-Karp WB. Biochemical alterations in neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy: A review. *Pediatrics* 1979;64(3):361-368.
- 37-Morphis L, Constantopoulos A, Matsantotis N. Bilirubin-induced modulation of cerebral protein phosphorylation in neonate rabbits in vivo. *Science* 1982;218:156-158.

38-Hansen TWR, Mathiesen SBW, Walaas SI. Bilirubin has widespread inhibitory effects on protein phosphorylation. *Pediatr Res* 1996;39:1072-1077.

39-Roseth S, Hansen TWR, Fonnum F, Walaas SI. Bilirubin inhibits transport of neurotransmitters in synaptic vesicles. *Pediatr Res* 1998;44(3):312-316.

40-Cashore WJ, Kilguss NV. Inhibition of synaptosomal tyrosine uptake by bilirubin. *Pediatr Res* 1989 ;25:209A.

41-Amato MM, Kilgus NV, Gelardi NL, Cashore W. Dose-effect relationship of bilirubin on striatal synaptosomes in rats. *Biol Neonate* 1994;66:288-293.

42- Cashore WJ, Kilguss NV. Bilirubin decreases dopamine release in striatal synaptosomes. *Pediatr Res* 1993;33:206A.

43-Kashiwamata S, Goto S, Semba RK, Suzuki FN. Inhibition by bilirubin of (Na+K)-activated adenosine triphosphatase and K-activated p-Nitrophenylphosphatase activities of NaI-treated microsomes from young rat cerebrum. *J Biological Chem* 1979;254(11):4577-4584.

44-Hansen TWR, Mathiesen SBW, Sefland I, Walaas SI. Bilirubin inhibits Ca dependent release of norepinephrine from permeabilized nerve terminals. *Pediatr Res* 1996;39:60A.

45-Hansen TWR, Bratlid D, Walaas SI. Bilirubin decreases phosphorylation of synapsin I, a synaptic vesicle-associated neuronal phosphoprotein, in intact synaptosomes from rat cerebral cortex. *Pediatr Res* 1988;22(2):219-223.

46-Wennberg RP, Hance J. Experimental bilirubin encephalopathy: Importance of total bilirubin, protein binding, and blood-brain barrier. *Pediatr Res* 1986;20(8):789-792.



- 47-Wennberg RP, Ahlfors CE, Bickers R, McMurtry CA, Shetter JL. Abnormal auditory brainstem response in a newborn infant with hyperbilirubinemia: Improvement with exchange transfusion. *J Pediatr* 1982;100(4):624-626.
- 48-Tan KL, Skurr BA, Yip YY. Phototherapy and the brainstem auditory evoked response in neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1992;120(2):306-308.
- 49-Nwaesei CG, Aerde JV, Boyden M, Perlman M. Changes in auditory brainstem responses in hyperbilirubinemic infants before and after exchange transfusion. *Pediatrics* 1984;74:800-803.
- 50-Funato M, Tamai H, Shimada S, Nakamura H. Vigintiphobia, unbound bilirubin, and auditory brainstem responses. *Pediatrics* 1994;93(1):50-53.
- 51-Golub HL, Corwin MJ. Infant cry: a clue to diagnosis. *Pediatrics* 1982;69(2):197-201.
- 52-Seidman DS, Paz I, Stevenson DK and et al. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics* 1991;88:828-833.
- 53-Özmert E, Erdem G, Topçu M, Yurdakök M, Tekinalp G, Genç D, Renda Y. Long-term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. *Acta Paediatr* 1996;85:1440-1444.
- 54-Crichton JU, Dunn HG, McBurney AK, Robertson AM, Tredger EN. Long-term effects of neonatal jaundice on brain function in children of low birth weight. *Pediatrics* 1972;49(5):656-670.
- 55-Traub RD, Miles R, Wong RK. Model of the origin of rhythmic population oscillations in the hippocampal slice. *Science* 1989;243:1319-1325.
- 56-Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958;10:371-373.

57-Ellingson RJ, Peters JF. Development of EEG and daytime sleep patterns in normal full-term infants during the first 3 months of life: Longitudinal observations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;49:112-124.

58-Bes F, Bacroncini P, Dugovic C, and et al. Time course of night sleep EEG in the first year of life: a description based on automatic analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;69:501-507.

59-Louis J, Zhang JX, Revol M, Debilly G, Challamel MJ. Ontogenesis of nocturnal organization of sleep spindles: a longitudinal study during the first 6 months of life. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;83:289-296.

60-Paul K, Dittirichova J, Pavlikova E. The course of quiet sleep in infants. *Biol Neonate* 1973;23:78-89.

61-Coons S, Guilleminault C. Developmental of sleep-wake patterns and Non-rapid eye movement sleep stages during the first six months of life in normal infants. *Pediatrics* 1982;69(6):793-798.

62-Turanlı G. Parsiyel epilepsili hastalarda zemin aktivitesinin komputerize yöntemle analizi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Çocuk Nörolojisi Ünitesi Uzmanlık Tezi Ankara 1994.

63-Haustein W, Pilcher J, Klink J, Schulz H. Automatic analysis overcomes limitations of sleep stage scoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;64:364-374.

64-Ktonas PY, Fagioli I, Salzarulo P. Delta (0.5-1.5 Hz) and sigma (11.5-15.5 Hz) EEG powerdynamics throughout quiet sleep in infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:90-96.

65-Dubowitz L, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970;77:1-10.

- 66- Lucey JF. Bilirubin and brain damage: a real mess. *Pediatrics* 1982;69:381-382.
- 67-Koivisto M. Cry analysis in infants with Rh haemolytic disease. *Acta Paediatr Scand* 1987;335:1-73.
- 68-Chen YJ, Kang WM. Effects of bilirubin on visual evoked potentials in term infants. *Eur J Pediatr* 1995;154(8):662-666.
- 69-Bongers-Schokking B, Colon EJ, Hoogland RA and et al. Somatosensory evoked potentials in neonatal jaundice. *Acta Paediatr Scand* 1990;79(2):148-155.
- 70-Hansen TWR, Paulsen O, Gjerstad L, Bratlid D. Short- Term exposure to bilirubin reduces synaptic activation in rat transverse hippocampal slices. *Pediatr Res* 1988;23(5):453-456.
- 71-Masson A, Isch C, Papachristou M, Yannoulatos P, Schneegans TE. Etude clinique, psychologique et électroencéphalographique d'un groupe d'enfants ayant présenté un ictère néonatae. *Ann Pédiatrie* 1968;2:648-656.
- 72-Szeto H. Spectral Edge Frequency as a simple quantitative measure of the maturation of electrocortical activity. *Pediatr Res* 1990;27:289-292.
- 73-Hahn JS, Tharp BR. Winner of the brazier award. The dismature EEG pattern in infants with bronchopulmonary dysplasia and its prognostic implications. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;76(2):106-113.
- 74-Tharp B, Scher M, Clancy R. Serial EEGs in normal and abnormal infants with birth weights less than 1200 grams a prospective study with long term follow-up. *Neuropediatrics* 1989;20:64-72.
- 75-Haas GH, Prechtel HFR. Normal and abnormal EEG maturation in newborn infants. *Early Human Dev* 1977;1(1):69-90.



76-Schulte F, Michaelis R, Nolte R, Albert G, Parl U, Lasson U. Brain and behavioral maturation in newborn infants of diabetic mothers. I. Nerve conduction and EEG patterns. *Neuropaediatric* 1969;1(1):24-35.

77-Ellingson RJ, Peters JF. Development of EEG and daytime sleep patterns in trisomy-21 infants during the first year of life: longitudinal observations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;50:457-466.

78-Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol* 1993;10(3):323-352.

79-Scher MS. Neonatal encephalopathies as classified by EEG sleep criteria: Severity and timing based on clinical/pathologic correlations. *Pediatr Neurology* 1994;11(3):189-200.

80-Parmelee AH. EEG power spectral analysis of newborn infants' sleep states. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969;27(7):690-691.

81-Schulte FJ, Bell FF. Bioelectric brain development. An atlas of EEG power spectra in infants and young children. *Neurol Paediatric* 1973;4(1):30-45.

82-Willekens H, Dmermuth G. EEG spectral power and coherence analysis in healthy full-term neonates. *Neuropediatrics* 1984;15:180-190.

83-Thatcher RW, Walker RA, Gludice S. Human cerebral hemispheric development at different rates and ages. *Science* 1987;236:1110-1113.