

T.C
Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı
SSK Göztepe Eğitim Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Şef: Dr. Sevil Özçay

**TERM YENİDOĞANLARDA İNDİREKT
HİPERBİLİRUBİNEMİNİN İŞİTSEL VE NÖROLOJİK
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gülser Esen BESLİ

İstanbul - 2001

ÖNSÖZ

Hastanemizde eğitimin sistemli bir şekilde yürütülmesi için gerekli bilimsel ortamı sağlayan yöneticimiz, Başhekim Prof. Dr. Hasan Erbil'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini sevgi ve hoşgörü ile aktaran, yakın ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam ve klinik şefimiz Dr. Sevil Özçay'a,

Tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında her aşamada bana yol gösteren, destek olan, bir abla yakınlığındaki tez danışmanım Neonatolog Dr. Fazilet Metin'e,

Nörolojik değerlendirmelerin yapılmasındaki değerli katkılarından dolayı Pediatrik Nörolog Dr. Sema Saltık ve Pediatrik Nörolog Dr. Aydan Angay'a,

Tezimin işitme testlerini büyük bir titizlikle uygulayıp değerlendiren Uzm. Odyolog Mehmet Akşit ve Uzm. Odyolog Asuman Erol'a, yarattıkları sıcak çalışma ortamı ve yakın ilgileri için tüm Duysel Odyolojik Tanı Merkezi çalışanlarına,

Çalışmamıza verdikleri destekten dolayı Çarmosan-Milupa A.Ş'ne,

Aramızdaki destek, yardımlaşma ve dostlukları hiç unutmayacağım ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgi ve özverileriyle beni bugünlere getiren sevgili anneme, babama, ağabeyime ve sadece uzmanlık eğitimim süresince değil, her zaman sevgi, destek ve sabrı ile yanımda olan sevgili eşime,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Gülser Esen BESLİ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
• GİRİŞ	1
• GENEL BİLGİLER	2
• HASTALAR VE YÖNTEM	29
• BULGULAR	34
• TARTIŞMA	43
• SONUÇLAR	52
• ÖZET	54
• KAYNAKLAR	55

GİRİŞ

Neonatal indirekt hiperbilirubinemi, yenidoğan döneminin en sık karşılaşılan sorunlarından biridir. Neonatal hiperbilirubineminin toksisite riski uzun yıllardan beri bilinmesine ve bu konuda yapılmış pek çok çalışma olmasına rağmen beyin hasarının hangi koşullar ve hangi bilirubin konsantrasyonunda ortaya çıktığı hala kesin bilinemediği gibi güvenli bilirubin düzeyinin belirlenmesi konusunda da fikir birliği sağlanamamaktadır. Benzer bilirubin düzeylerine sahip pek çok yenidoğanın bilirubin toksik etkilerinden nasıl ve ne sıklıkla korunduğu bilinmemektedir (47). Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermektedir ki, sadece yüksek risk taşıyan (hemoliz, prematürite, düşük doğum ağırlığı, enfeksiyon, v.s.) ciddi hiperbilirubinemili bebekler değil, sağlıklı term anne sütüyle beslenen ve hemolitik hastalığı olmayan bebekler de bilirubin toksitesine maruz kalabilmekte ve bunun sonucu olarak çeşitli düzeylerde işitme kaybı, nörolojik gelişim bozuklukları gösterebilmektedir.

Yenidoğan döneminde herhangi bir bilirubin düzeyinde, hiçbir kernikterus bulgusu vermeyen hiperbilirubinemili bebeklerde ileri dönemde minimal nörolojik bozukluk görülebileceği gibi, kernikterus belirtilerinden şüphe edilen olguların prognozu da ancak uzun dönemli takip ile belirlenebilmektedir (39). Bu nedenle hiperbilirubinemili bebeklerin bilirubin toksisitesi açısından çeşitli testlerle uzun dönem izlenmeleri, olası bozuklukların erken belirlenmesi ve tedavi edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu tez çalışması ile kendi hasta popülasyonumuzda hiperbilirubineminin işitsel fonksiyonlar ve nörolojik gelişim açısından uzun dönem etkilerinin araştırılması, bilirubin düzeyi ve süresi ile bu fonksiyonlar arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Yenidoğanda sarılık, plazma bilirubin düzeylerinin deri ve sklerada gözle görülebilir sarı renge neden olacak kadar yükselmesi olarak tanımlanır. Birçok bebekte sarılığın fark edilir hale gelmesi için plazma bilirubin düzeylerinin 5-7 mg/dl'nin üzerine çıkması gerekir. (46, 80) Yaşamın ilk haftasında term yenidoğanların %60-%70'i, pretermilerin ise %80'inde sarılık ortaya çıkar ve bu geçici hiperbilirubinemi fizyolojik sarılık olarak tanımlanır. Fizyolojik sarılık, normal yenidoğanın bilirubin metabolizmasıyla transportunda bir veya birden çok defektin oluşuna bağlıdır. (46,50) Fizyolojik düzeylerin üzerine çıkan ve patolojik olarak değerlendirilen indirekt hiperbilirubinemi, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan ve ciddi nörotoksisiteye neden olabilen önemli bir sorundur.

BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Bilirubin, en önemli kaynağı hemoglobin olan hem'in son katabolizma ürünüdür. Yenidoğanlarda günlük bilirubin üretiminin %75'i retiküloendotelial sistemde (RES) yaşlanmış eritrositlerin yıkımı sonucu oluşur. Eritrosit hemoglobini iki basamakta katabolize edilir. İlk enzimatik basamakta, redükte nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH), sitokrom c redüktaz ve hem oksijenazdan oluşan mikrozomal enzim sisteminin katalize ettiği reaksiyonlar sonucunda hem, biliverdine dönüşür. Burada alfa meten bağı açılırken, demir ve karbonmonoksit (CO) açığa çıkar. Hem'in biliverdine dönüşmesi sırasında serbest kalan demirin büyük kısmı demir bağlayıcı proteinlere (transferrin) bağlanırken, bir kısmı da yeniden hem sentezine girer. Oluşan CO, akciğerler tarafından değiştirilmeden atılır. Bir mol hem yıkımıyla, bir mol CO ve bilirubin açığa çıkar. Bu nedenle, CO atılımının ölçülmesi ile hem yıkımı ve bilirubin sentez düzeyi hakkında doğru bilgi edinilebilir. İkinci basamakta NADPH'ye bağımlı biliverdin redüktaz enzimi ile indirgenen biliverdin, bilirubine dönüşür. Bilirubin üretiminin geri kalan %25'lik kısmı ise, eritrosit dışı kaynaklardan oluşmaktadır. Bunlar diğer hem proteinleri (sitokrom, miyoglobin, peroksidazlar, katalaz), karaciğerdeki serbest hem, immatür eritrosit prekürsörleridir (46,80).

Transport

Bilirubinün plazmada temel formu, albumine bağlı dianyon şeklindedir. Bilirubin dianyon biyolojik membranların temel lipidi olan fosfolipidlere bağlanabilir. Diğer yandan, düşük pH'da iki hidrojen iyonunun alımı ile oluşan bilirubin asit formunun polar sıvılarda çözünebilirliği son derece azdır, agregasyon ve presipitasyona eğilim gösterir. Bu özellikler ışığında, bilirubinün vücuttan uzaklaştırılması için özel transport ve eliminasyon mekanizmalarına ihtiyaç vardır.

Plazmada bilirubini bağlayan albumin molekülü üzerinde, bilirubin için biri yüksek diğeri daha düşük afiniteye sahip iki bağlayıcı bölge olduğu düşünölmektedir. Fizyolojik pH'da albumine bağlı olmayan serbest bilirubin miktarı oldukça düşüktür. Plazma bilirubin konsantrasyonu çok yükseldiğinde, albumin konsantrasyonu azaldığında, bağlama bölgeleri için yarışmaya giren maddelerin varlığında ya da bağlama kapasitesinin azaldığı durumlarda serbest bilirubin düzeyi artar. Kan-beyin bariyerinden geçebilen bu fraksiyon kernikterus oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (46,80).

Karaciğer Hücrelerine Alım

Hepatositler, plazmadan ankonjüge bilirubini almada selektif rol oynarlar (78). Hepatik sinüzoidlerde bulunan delikler, bilirubin-albumin kompleksinin hepatosit membranı ile temasına olanak tanır. Ankonjüge bilirubinün hepatosit içine alınışı enerji gerektirmeyen, muhtemelen bir membran reseptörü tarafından kolaylaştırılmış difüzyon şeklinde olur. Mekanizma tam bilinmemekle birlikte, bilirubin-albumin kompleksinin hücre zarındaki bu bağlanma bölgesine bağlandığı ve sonra albuminin dolaşıma geri döndüğü sanılmaktadır (80). Hepatosit içine alınan bilirubin, intrasellöler transport proteinlerine bağlanır. Bu proteinlerden en önemlisi ligandindir (Y proteini). Diğeri ise, bilirubine afinitesi daha düşük olan Z proteindir (26). Bu proteinler hücre içindeki bilirubinün çözürlüğünün korunmasında ve bilirubinün tekrar dolaşıma dönmesinin engellenmesinde de rol oynarlar (46). Neonatal dönemde ligandin düzeyinin düşüklüğü nedeniyle bilirubinün hepatik alım kapasitesinin az olabileceği düşünölmektedir (26).

Konjügasyon

Bilirubinin safraya atılabilmesi için önce konjüge edilerek suda eriyebilir hale getirilmesi gerekir. Konjügasyon, üridin difosfat (UDP)-glukronid asitten bir ya da iki glukronid asit kalıntısının transferi sonucu bilirubin mono ya da diglukronid formlarının oluşumudur. Bilirubinin konjügasyonu endoplazmik retikulumda meydana gelir. UDP-glukronik asidi substrat olarak kullanan üridin difosfat glukronil transferaz (UDPGT) enziminin katalizörlüğünde gerçekleşir. UDP-glukronid asit, sitoplazmik bir enzim olan UDP-glukoz dehidrogenaz tarafından sentezlenir. Neonatal dönemde, özellikle prematürelde, her iki enzim aktivitesi de düşüktür. Doğum sonrası hızla artmaya başlayan enzim aktivitesi erişkin düzeyine 6-14. haftalarda ulaşır. UDPGT, fenobarbital etkisiyle indüklenebilir ve bilirubin konjugasyonu ve eliminasyonu arttırılmış olur. Steroidler, fenotiazinler, eritromisin gibi ilaçlar ise UDPGT enzim aktivitesini inhibe eder (46).

Bilirubinin Safraya Atılımı

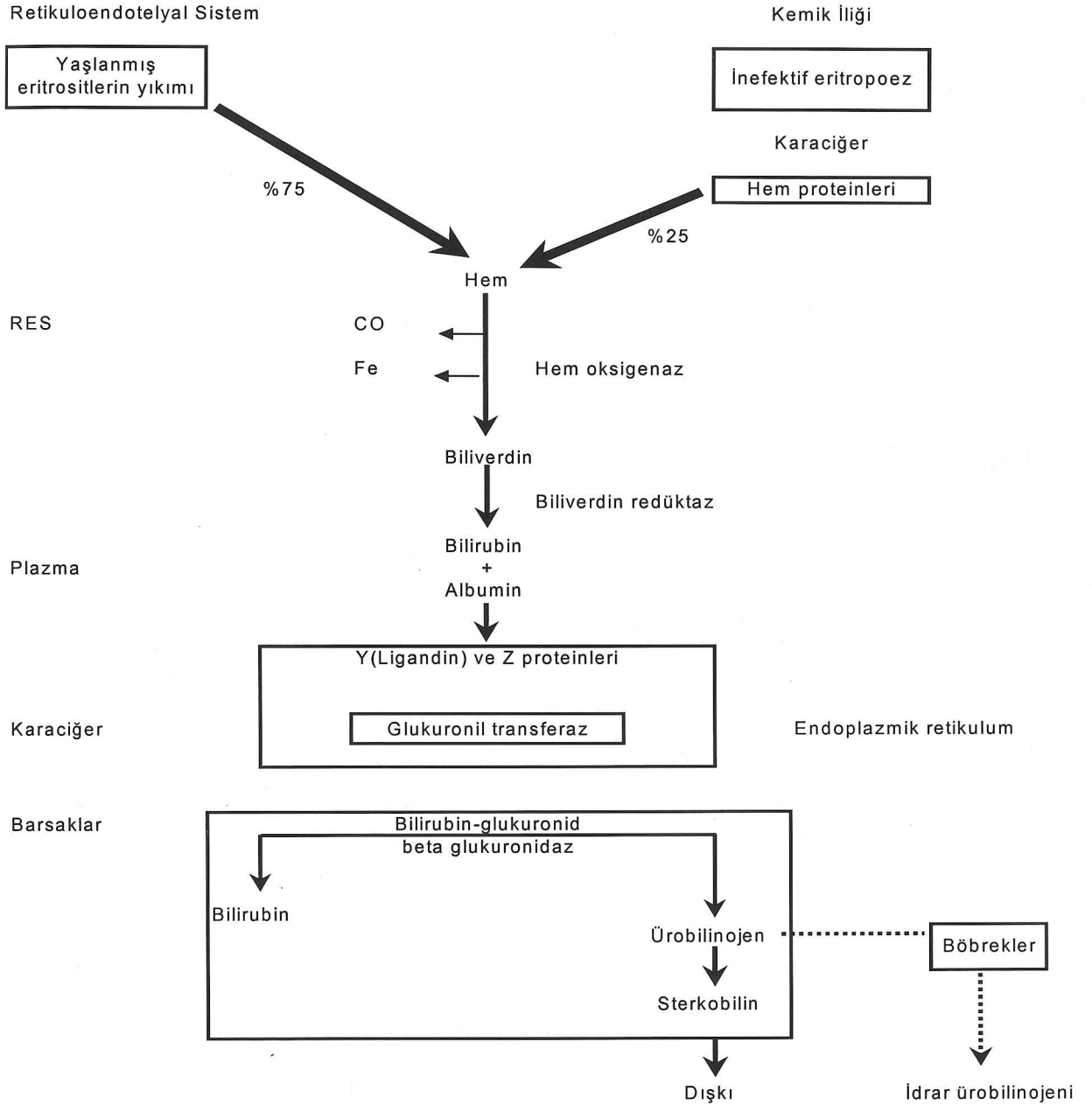
Bilirubin konjüge edildikten sonra konsantrasyon gradyentine karşı, enerji bağımlı aktif transport sistemiyle safraya atılır. Hepatositlerden safra kanalaküllerine konjüge bilirubinin taşınması, bilirubin metabolizmasının hız kısıtlayıcı basamağıdır. Herhangi bir nedenle karaciğer hücre hasarı ve/veya safra yolu tıkanıklığı olduğunda bilirubinin hepatik atılımı engellendiğinden konjüge hiperbilirubinemi meydana gelir. Ancak, hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda olduğu gibi aşırı bilirubin yapımı hallerinde, ekskresyon kapasitesindeki fizyolojik kısıtlanma nedeniyle serum konjüge bilirubin düzeyleri hafif yükselebilir. Bu durumlarda karaciğer hastalığından şüphelenmeye gerek yoktur (46,80).

Bilirubinin Enterohepatik Dolaşımı

Konjüge bilirubin, barsak lümenine ulaştığında tekrar absorbe edilmez. Buna karşın, erişkinlerden farklı olarak yenidoğanlarda, başlangıçta mukozal bir enzim olarak bulunan ve daha sonra bakterilerce oluşturulan beta glukronidaz enzimi sayesinde, bilirubinin mono ve diglukronid formları hidrolize edilerek bilirubin tekrar ankonjüge forma dönüştürülür. Oluşan ankonjüge bilirubin muhtemelen pasif mekanizmayla ince barsaktan geri emilerek portal dolaşım yoluyla karaciğere ulaşır. Yine erişkinlerden farklı olarak, yenidoğanlarda intestinal lümen sterildir ve bakteri kolonizasyonu doğumdan sonra yavaş yavaş oluşur. Böylece, bilirubinin absorbe edilemeyen ster kobiline dönüşümü engellenerek

enterohepatik dolaşım artar. İnce barsakta dekonjügasyonu arttıran diğer faktörler; proksimal ince barsaktaki alkali pH'ın nonenzimatik hidrolizasyonu arttırması ve yaşamın ilk günlerinde bilirubinun başlıca konjüge formunun monoglukronid olmasıdır (26,46,80).

Şekil I Bilirubin Sentezi, Transportu ve Metabolizması



Kaynak (55) : Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 1. II. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1993: 289.

Fizyolojik Sarılık

Yenidoğanın birçok fizyolojik özelliği sarılık oluşumunda rol oynamaktadır (48):

- *Artmış Bilirubin Üretimi*
 - ✓ Eritrosit volümünün fazla olması
 - ✓ Eritrosit yaşam süresinin kısalığı
 - ✓ Diğer bilirubin kaynaklarında artış
- *Bilirubin Hepatik Alımında Bozukluk*
 - ✓ Ligandin düzeyinde düşüklük
 - ✓ Y proteinlerinin diğer anyonlar tarafından bağlanması
 - ✓ İlk 48-72 saatte az kalori alınması
- *Bilirubin Konjugasyonunda Bozukluk*
 - ✓ UDPGT aktivitesinin azlığı
- *Bilirubin Atılımında Yetersizlik*
- *Artmış Enterohepatik Dolaşım*

Fizyolojik sarılığın klinik seyri iki faza ayrılır. Birinci faz, term bebeklerde hayatın ilk 5 gününü kapsar. Bu fazda bilirubin, 3-4. günde pik değerine ulaşarak 5. günde 2 mg/dl düzeyine kadar iner. Bu dönemden sonra, bilirubinin 2 hafta kadar 2 mg/dl civarında sabit kaldığı dönem II. faz olarak adlandırılır. Pretermelerde I. faz 6-7 gün sürer ve bilirubin düzeyi daha yüksek ve uzun sürelidir.

Tüm yenidoğanların yarısından fazlasında değişik derecelerde hiperbilirubinemi gelişmekte ve bunların yaklaşık %6'sında bilirubin düzeyi 12.9 mg/dl'yi geçmektedir (11). Otuz beş binden fazla yenidoğanı kapsayan "National Collaborative Perinatal Project" çalışmasında, 2.500 gram üzerindeki bebeklerin %6.19'unda serum bilirubin düzeyi 12.9 mg/dl'nin üzerinde bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda yaşamın ilk haftasında serum bilirubin konsantrasyonunun 12 mg/dl'nin üzerine çıkma sıklığı %8-%20 arasında bulunmuştur (49). 1981'de Maisels tarafından fizyolojik olmayan sarılığın tanımlanması için kriterler oluşturulmuştur.

Bu kriterler (46):

- ✓ Klinik sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması,
- ✓ Total serum bilirubin düzeyinin günde 5 mg/dl'den fazla artması,
- ✓ Total serum bilirubin düzeyinin term bebeklerde 12.9 mg/dl, pretermelerde 15 mg/dl'nin üzerinde olması,
- ✓ Direkt serum bilirubin konsantrasyonunun 1.5-2 mg/dl'yi geçmesi,
- ✓ Klinik sarılığın term bebeklerde 1 hafta, pretermelerde 2 haftadan uzun sürmesidir.

Bu kriterlerin olmaması, sarılığın fizyolojik olduğunu kanıtlamada yeterli değildir. Fizyolojik hiperbilirubineminin üst sınırı, term yenidoğanlarda 12.9 mg/dl, pretermelerde 15 mg/dl olarak belirlenmişse de son yıllarda fizyolojik sarılığın yeniden tanımlanmasıyla ilgili tartışmalar gündeme gelmiştir. Çünkü sarılığın şiddeti gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, beslenme durumu ve şekli, ırk ve coğrafi bölge farklılıkları gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Maisels ve Gifford tarafından 1986'da sağlıklı term bebekler üzerinde yapılan araştırmada, maksimum total bilirubin düzeyinin 97. persantil değeri formula ile beslenen bebeklerde 12.4 mg/dl, anne sütü ile beslenenlerde ise 14.8 mg/dl olarak saptanmıştır (46). Gebelik, doğum ve yenidoğan dönemine ait pek çok patolojik olmayan faktör sarılık oluşumunda etkili olabilmektedir. Anne sütüyle beslenme, doğum sonrası kilo kaybı oranı, maternal diyabet, gestasyon yaşının küçük olması, ırk, erkek cins, doğum sırasında oksitosin indüksiyonu yapılması ile hiperbilirubinemi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (49).

Tablo I Yenidoğan Sarılıklarının Sınıflandırılması

FAZLA BİLİRUBİN YAPIMI	ATILMAZLIĞI	KARIŞIK
<p>Hemolitik Bozukluklar</p> <p>Kan grubu uyumsuzluğu ABO, Rh, vb</p> <p>Genetik Nedenli Hemoliz</p> <p>Eritrositlerin yapısal defektleri (herediter sferositoz, eliptositoz) Erzım defektleri (G6PD, piruvat kinaz, vb.) Hemoglobinopatiler (alfa talasemi, beta ve gamma talasemi, vb) İlaça Bağlı Hemoliz (vitamin K)</p> <p>Ekstravasküler Kan</p> <p>Peteşi Hematom Pulmoner ve serebral kanama Yutulmuş kan</p> <p>Polisitemi</p> <p>Kronik fetal hipoksi Materno-fetal veya fetofetal transfüzyon Plasental transfüzyon (kordonun sıvazlanması)</p> <p>Artmış Enterohepatik Dolaşım</p> <p>Mekanik tıkanıklık Hirschsprung hastalığı Mekonyum ileusu Mekonyum tıkaç sendromu Azalmış Peristaltizm Açlık veya az beslenme İlaçlar (atropin) Pilor stenozu Anne sütü?</p>	<p>Bilirubin Karaciğer Hücrelerine Alımında Azalma</p> <p>Duktus venosusun persistansı Y-proteini blokajı (ilaçlar, anne sütü?) Hipotroidi</p> <p>Bilirubin Korjüstasyonunda Azalma</p> <p>UDPGT aktivitesinde konjenital azlık Criggler-Najjar sendromu Gilbert sendromu UDPGT inhibitörleri İlaç ve hormonlar (novobiosin, pregnandiol?) Galaktozemi Lucey-Driscoll sendromu Anne sütü? Hipotroidi</p> <p>Korjüge Bilirubin Taşınmasında Bozukluk</p> <p>Konjenital transport defekti Dubin-Johnson sendromu Rotor sendromu Hepatoselüler hasar Galaktozemi Alfa-1 antitripsin eksikliği Tirozinemi Hipermetoninemi Herediter fruktoz intoleransı</p> <p>Safra Akımında Obstrüksiyon</p> <p>Bilyer atrezi Koledok kisti Kistik fibroz Ekstrinsik baskı (tümör veya band)</p>	<p>Prenatal Enfeksiyon</p> <p>Toksoplazmozis Rubella CMV Herpesvirüs Sifilis Hepatit</p> <p>Postnatal Enfeksiyon</p> <p>Sepsis</p> <p>Multisistem Bozukluklar</p> <p>Prematürite ve/veya RDS Diyabetik anne bebeği Ağır eritroblastozis fetalis</p>

Kaynak (55): Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 1. II. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1993: 290.

BİLİRUBİN NÖROTOKSİSİTESİ VE KERNİKTERUS

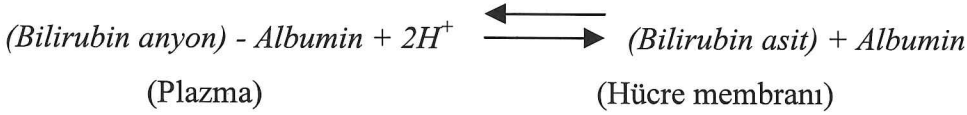
Yenidoğan sarılığı, tamamen fizyolojik zararsız bir süreç olabilmekle birlikte, merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde ciddi toksik etki yaratabilecek bir sorun olarak da karşımıza çıkabilmektedir. İlk kez 1847’de Hervieux tarafından 44 sarılıklı yenidoğanın otopsisinde beyinde sarıya boyanma tespit edilmiştir. 1875’de Orth, ciddi sarılık nedeniyle ölen bir yenidoğanın beyinde özellikle basal ganglia, 3. ve 4. ventrikül duvarı, hipokampus, serebellum santral kısmının daha belirgin olarak sarıya boyandığını bulmuş ve basal ganglia nöronlarının boyanırken glial elementlerin boyanmadığını gözlemiştir. 1903’te Schmorl, basal ganglionlarda sarı pigmentasyonla oluşan bu dejeneratif değişiklikler için ilk kez “kernikterus” terimini kullanmış ve nöron ile glia hücreleri arasında bilirubin toksisitesine duyarlılığın farklı olduğunu ortaya koymuştur (32).

1915’de ciddi neonatal hiperbilirubinemi geçirip yaşayan çocuklarda mental retardasyon ve nöromuskuler disfonksiyon geliştiği bildirilmiş ve bu durumdan sarılığın sorumlu olduğu düşünülmeye başlanmıştır (46). Bilirubin seviyesiyle nörotoksisite (beyin hasarı) arasındaki ilk sistematik ilişki 1950’lerin başında Mollison ve Cutbush tarafından bildirilmiştir. Hsia ve arkadaşları ise hemolitik hastalığı olan bebeklerde, bilirubin düzeyi arttıkça kernikterus riskinin de arttığını ve bu riskin kan değişimiyle azaldığını saptamışlardır (52).

Kernikterus, hemolizi olan ve tedavi edilmeyen yenidoğanların %30-%50’sinde gelişmekle birlikte aynı bilirubin düzeyine sahip hemolizi olmayan sağlıklı yenidoğanlarda bu oran belirgin olarak düşüktür. Kernikterus gelişen bebeklerin %50’si kaybedilirken yaşayan olgularda da koreoatetoid serebral palsi, yüksek frekanslarda sensorinöral işitme kaybı, mental retardasyon, göz hareketlerinde kısıtlılık gelişebilmektedir. Günümüzde kernikterus terimi sıklıkla bilirubin MSS üzerinde yaptığı toksik etkilerin klinik ve patolojik sonuçlarını ifade etmede kullanılır. Aslında kernikterus, sadece beyinde özellikle bazal ganglia, pons ve serebellumda oluşan pigment depolanmasının meydana getirdiği nöropatolojik değişiklikleri kapsar. Bilirubin ensefalopatisi ise bilirubin MSS üzerindeki etkileri sonucu ortaya çıkan klinik bulguları ifade eden bir terimdir (46).

BİLİRUBİN NÖROTOKSİSİTESİNİN MEKANİZMASI

Son otuz yılda hiperbilirubineminin nedenlerini ve bilirubin toksitesinin mekanizmasını anlayabilmek için pek çok çalışma yapılmıştır. Tüm bu çalışmalara karşın temel mekanizmalar halen tam olarak çözülememiştir (31). Bilirubin ile oluşan beyin hasarının temelini, bilirubinin beyine geçişi ve nöronları etkilemesi oluşturur. Günümüzdeki bilgiler albumine bağlı olmayan serbest bilirubinin nörotoksosite gelişiminde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (78). Bilirubinin plazmada temel formu bilirubin anyon şeklindedir ve plazmada albumine bağlanarak taşınır. Bilirubin dianyon biyolojik membranların temel lipidi olan fosfolipidlerle, muhtemelen bir kompleks oluşturarak, dokulara bağlanır. Brodersen tarafından bilirubinin anyon şeklinden çok bilirubin asit formunun daha toksik olduğu öne sürülmüştür. Düşük pH'da iki hidrojen iyonunun alımı ile oluşan bilirubin asit formunun polar sıvılarda çözünebilirliği son derece azdır, agregasyon ve presipitasyona eğilim gösterir. Plazma ve dokudaki bilirubin dengesi şu şekilde formüle edilebilir (8):



Bilirubinin beyin dokularına penetrasyon riskini pek çok faktörün etkilediği düşünülmektedir.

Bilirubin Toksisitesine Etki Eden Faktörler:

1. Serum ankonjuge ve serbest bilirubin konsantrasyonu: Term bebeklerde hemolize sekonder gelişen ciddi hiperbilirubinemide kernikterus oluşumu ile serum indirekt bilirubin düzeyi arasında açık bir korelasyon saptanmıştır. Hemolizi olmayan term bebeklerde ise bu ilişki o kadar açık değildir (78). Neonatal dönemdeki serum bilirubin düzeyi ile uzun dönem takip sonuçları arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar vermiştir. Bazı araştırmacılar, hemolizi olmayan term bebeklerde bilirubin toksisite riskinin düşük olduğunu ve agresif tedavi yaklaşımlarının gerekli olmadığını ileri sürerken (34,52,53,79), bir kısmı da yüksek serum bilirubin

düzeylerine izin verilmesinin, nörotoksositeye maruz kalan bebek sayısını arttırabileceğini ileri sürmüşlerdir (10,38,76).

Newman, 2500 gramın üzerinde 41.324 bebeği kapsayan “Collaborative Perinatal Project” adlı çalışmasında, total bilirubin düzeyi 20 mg/dl ve üzerinde olan olguların 8 yıllık takipleri sonucunda serum bilirubin düzeyi ile IQ, sensorinöral işitme kaybı, belirgin nörolojik bozukluk arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Buna karşın, yüksek bilirubin düzeyi ile minör nörolojik disfonksiyon arasında zayıf bir ilişki tespit etmiştir (54). 27.270 bebeği kapsayan diğer bir çalışmada, düşük doğum ağırlığı ve küçük gestasyon yaşı olan bebeklerde serum bilirubin düzeyi ile 8 ve 12. aylardaki motor gelişim bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (69).

Son yıllarda preterm bebeklerde, ciddi düzeyde yükselmemiş ankonjuge bilirubin düzeylerinde de beyinde yaygın sarıya boyanma ve kernikterus tespit edilmesiyle çalışmalar, ankonjuge bilirubinun albumine bağlanmayan ve serbest bilirubin olarak adlandırılan fraksiyonunun ölçülmesine doğru yönelmiştir. Total serum bilirubin düzeyi 20 mg/dl'nin üzerine çıktığında beyin dokusuna geçen bilirubin miktarının arttığı ve serbest bilirubinun toksisite gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Serum total ve serbest bilirubin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen hangi kritik total bilirubin düzeyinde serbest bilirubinun beyinde direkt toksik etki yaptığı net olarak bilinmemektedir (78). Oktay ve arkadaşlarının 83 hiperbilirubinemik yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada, serbest bilirubin düzeyinin 0.1 mg/dl'nin üzerinde olmasının bilirubin ensefalopati riski için iyi bir gösterge olabileceği bildirilmiştir (58).

2. Serum albumin konsantrasyonu: Serum albumin konsantrasyonu azaldığında, serbest bilirubin düzeyi artar. Özellikle orta dereceli hiperbilirubinemide bile kernikterus gelişen hasta preterm bebeklerde, düşük serum albumin konsantrasyonunun nörotoksosite gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir. Postmortem inceleme ile kernikterus saptanan 27 preterm bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum albumin düzeyi ve bilirubin bağlama kapasitesi kernikteruslu grupta anlamlı olarak düşük saptanmıştır (40). İntravenöz albumin verilmesi ile bilirubinun dokulardan plazmaya geçişinin

artabileceği düşünölmüştür ancak günümüzde çoğu araştırmacı tarafından yararlı etkisi sınırlı bulunmakta ve uygulanması önerilmemektedir. Ayrıca, albumin preparatlarının içinde bulunan sodyum oktanat veya asetil triptofan, albuminin bilirubin bağlama bölgelerine yerleşebilmektedir (1,8).

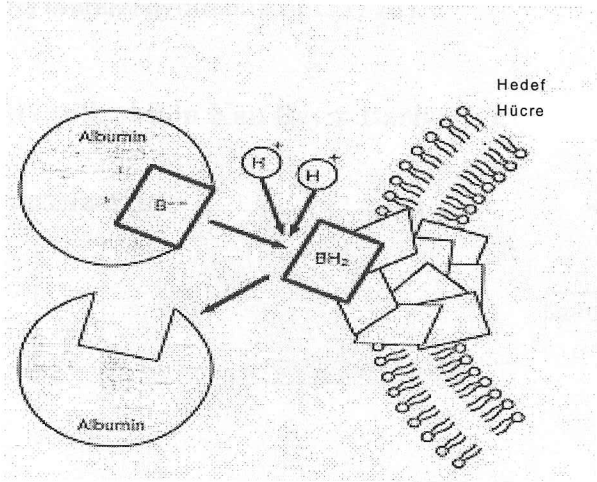
3. Albuminin bilirubin bağlama kapasitesi: Albuminin bilirubini bağlama kapasitesi, albuminin bilirubine olan afinitesi ve albumin bağlama bölgesi için bilirubin ile yarışa giren endojen veya eksojen anyonların varlığı gibi faktörlere bağlıdır. Yenidoğanlarda albuminin bilirubine afinitesi azdır ve erişkin düzeyine yaklaşık 5. ayda ulaşır. Hasta preterm bebeklerde bu afinite hem term hem de sağlıklı pretermlere göre daha azdır.

Endojen anyonlar (serbest yağ asitleri ve diğer organik anyonlar) albumine bağlanmak için bilirubinle yarışır. Serbest yağ asitleri; hipotermi, hipoksi, hipoglisemi, sepsis, heparinize kan verilmesi, starvasyon ve intravenöz lipid preparatları ile beslenme durumlarında artmaktadır (60,78).

Bilirubin ile albumine bağlanmada yarışa giren başlıca eksojen ajanlar sülfanomidler (özellikle sülfisoksazol), salisilatlar, çeşitli penisilinler (seftriakson, sefmetazol, moksolaktam, dikarsilin), aminofilin, furosemid olarak sayılabilir (8,13,31,60,78). Bu maddelerin albumine bağlanma afiniteleri bilirubinden çok daha az olduğundan bilirubini albuminden ayıramazlar ancak, bağlanmak üzere açıkta bulunan bölgeleri kapatarak serbest bilirubinin artmasına yol açarlar (60).

4. Hidrojen iyon konsantrasyonu ve asidoz: Düşük pH değerlerinde bilirubinin, iki hidrojen iyonu alarak bilirubin asit formu oluşturması ve dokulara geçişi artmaktadır. Bilirubin asit suda çözünür değildir. Ancak, yağda çözünme özelliğine sahip olması nedeniyle hücre membran yüzeyine (özellikle fosfolipidlere, ayrıca gangliozit ve sfingo yerine) geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanarak agregasyon ve presipitasyon meydana getirir. Böylece, kan-beyin bariyerinden beyine bilirubin geçişi artar ve nöron ölümü meydana gelir. Sonuç olarak asidoz ister metabolik ister respiratuvar kaynaklı olsun kernikterus gelişme riskini arttıran önemli bir faktördür (8,78)

Şekil II Hücre Membranında Bilirubin Asit Depolanması



Kaynak (78): Volpe J.J. Neurology of the Newborn. 4th ed. Philadelphia: Saunders Company, 2001: 526.

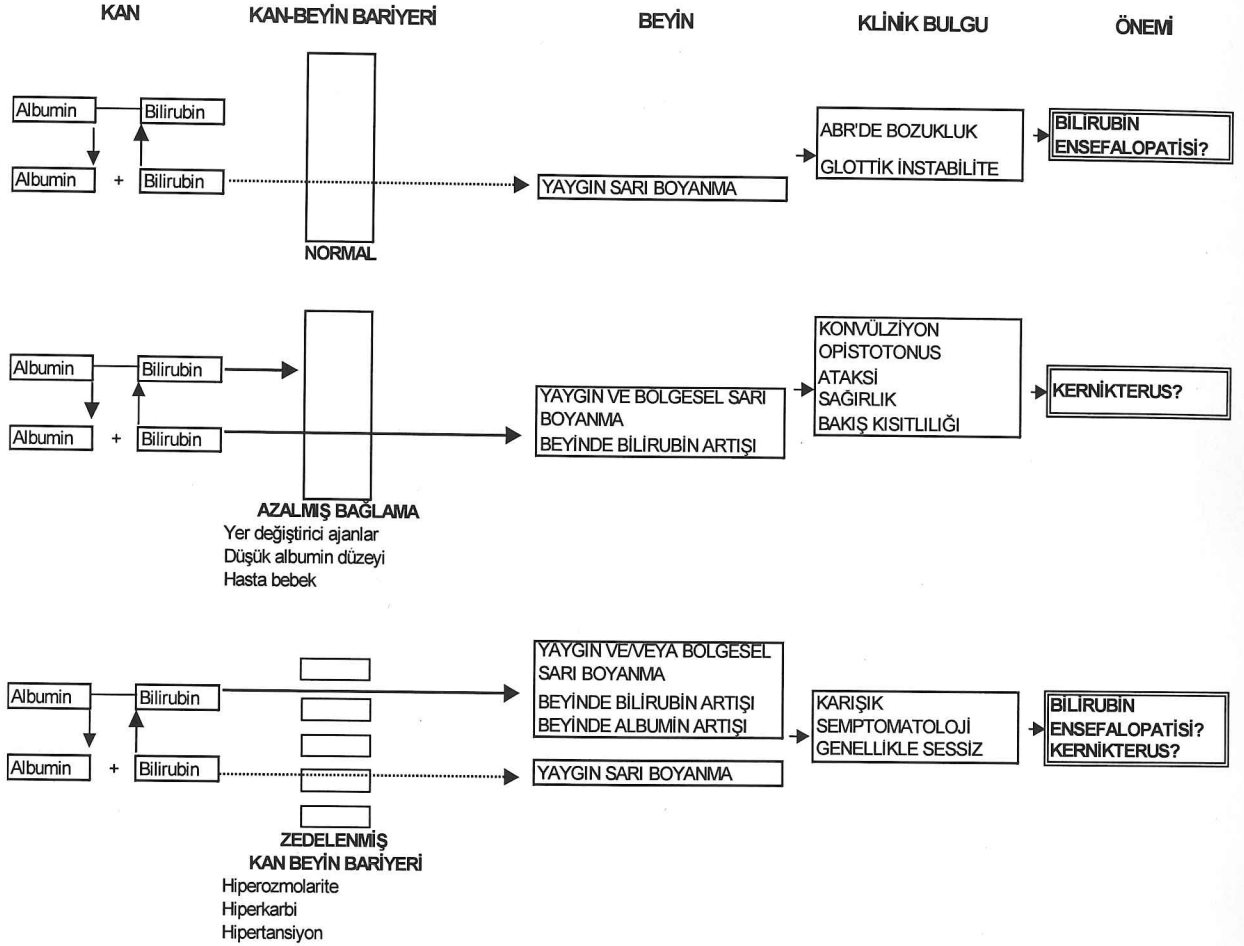
5. Kan-beyin bariyeri: Kan-beyin bariyeri (KBB), küçük molekül ve iyonların serbestçe geçişine engel olan ve aralarında “tight junction”ların bulunduğu endotel hücrelerinden oluşur. Bu nedenle plazma proteinleri taşınamaz. Bilirubinün KBB’den üç durumda geçtiği düşünülmektedir:

- ✓ Sağlam kan-beyin bariyerinden normal şartlarda çok az miktarda bulunan serbest bilirubinün geçmesi,
- ✓ Albumine bağlanmanın azalması ile serbest bilirubin geçişinin artması,
- ✓ KBB’nin bozulması ile albumine bağlı bilirubinün geçmesi.

“Serbest bilirubin teorisi”ne göre, serbest bilirubin lipofilik özelliği sayesinde sağlam kan-beyin bariyerinden geçebilir. Serbest bilirubin düzeyindeki artış ya da albuminin bilirubin bağlama kapasitesinde azalma olduğunda, beyin dokusuna geçen serbest bilirubin miktarı ve sinir hücre membranlarında bilirubin asit birikimi artmış olur (31,46). Ancak hayvanlar üzerinde hiperozmolar madde uygulanmasıyla oluşturulan deneysel modellerde, bilirubinün bir nedenle bozulmuş olan KBB’den albumin ile birlikte geçebileceği gösterilmiştir (44). Kan-beyin bariyerinde zedelenmeye neden olarak bilirubinün beyin dokusuna geçişini arttıran faktörler, hiperozmolar solüsyon verilmesi (hipertonik glukoz ve bikarbonat verilmesi, kan

değişimi), asidoz ve hiperkarbi, asfiksi, vaskülit (özellikle menenjit), kan basıncında ani artış olarak sayılmaktadır (31, 78).

Şekil III Bilirubin Kan Beyin Bariyerinden Geçişi



Kaynak (31): Hansen TWR, Bratlid D. Bilirubin and Brain Toxicity. Acta Paediatr Scand 1986; 75: 517.

6. Nöronal duyarlılık: Bilirubin toksisitesine nöronların glia hücrelerinden daha duyarlı olduğu gösterilmekle birlikte bunun nedeni halen net olarak bilinmemektedir (31,56). Kernikterusta oluşan nörotoksitenin özellikle belli bölgelerde meydana gelmesi, bu bölgelerdeki nöronların bilirubin hasarına selektif duyarlılık gösterdiğini düşündürmektedir. İşitme siniri bilirubin toksisitesine en duyarlı bölgelerden biridir. Ayrıca asfiksi, asidoz, hipotermi, hipoglisemi, intrakraniyal kanama, enfeksiyon, travma, toksik maddeye maruz kalma gibi faktörler nöron hasarını artırıcı etki gösterebilir (3,13,68,78).

Bilirubin Toksisitesinin Hücresel Düzeyde Mekanizması

Bilirubinün nöronlar üzerinde olan toksik etki mekanizmaları hala tartışılmakla birlikte 4 muhtemel mekanizma vardır (46):

- ✓ Normal nörotransmisyonun engellenmesi,
- ✓ Mitokondriyal disfonksiyon,
- ✓ Selüler ve intraselüler membran hasarı,
- ✓ Enzim aktivitesinde bozulma.

Bilirubinün nörotransmitter salınımını engellediği ve hücre membran potansiyellerinde oluşan değişiklikler ile sinaptik geçişi etkilediği saptanmıştır. Mitokondriyal disfonksiyona fosfolipid membranda biriken ve membran bütünlüğünü bozan bilirubin asitlerin neden olduğu düşünülmektedir. Böylece, glukoz katabolizması ve oksidatif fosforilasyon bozularak ATP sentezi azalmaktadır. Ayrıca bilirubin asit, spesifik enzimlerin (özellikle protein kinaz) reseptör bölgelerini bağlayarak aktivitelerini önemli ölçüde azaltabilmektedir.

NÖROPATOLOJİ

Kernikterusta, beyin dokusunda oluşan sarıya boyanma karakteristik olarak belli bölgeleri içerir. Bu bölgeler sıklıkla bazal ganglionlar (özellikle globus pallidus ve subtalemik çekirdek), hipokampus, substantia nigra, kranyal sinir hücreleri (özellikle okulomotor, vestibular, koklear ve fasyal), beyin sapı çekirdekleri (özellikle ponsun retiküler formasyonu, inferior oliver çekirdekler), serebellar çekirdekler (özellikle dentat) ve medulla spinalisin ön boynuz hücreleridir. Serebral korteks genellikle korunur (13,51).

Oluşan bilirubin depolanması ile nöron hasarı genellikle aynı bölgesel özellikleri gösterse de bu her zaman geçerli olmayabilir. Örneğin, özellikle prematürelde purkinje hücrelerinde hiç boyanma olmadığı halde, bu bölgede belirgin nöron kaybı gelişebilmektedir. Kernikterus gelişen ciddi hiperbilirubinemili term bebekler ile orta derecede hiperbilirubinemili preterm bebeklerin nöropatolojik özellikleri aynıdır. Ancak

belirgin hiperbilirubinemisi olmayan preterm bebeklerin bir kısmında beyinde mikroskopik olarak bilirubin depolanması olmaksızın ve kernikterusa özgü bölgelere lokalizasyon göstermeyen yaygın sarı boyanma oluşabilmektedir. Düşük bilirubin düzeylerinde oluşan ve nörolojik bozukluğa yol açmayan bu durumun sebebi tam bilinmese de hipoksik-iskemik etkilenmenin neden olabileceği düşünülmektedir (13,78).

Etkilenen bölgedeki nöronlarda ilk günlerde belirgin sarı pigmentasyon, sitoplazmada şişme, mikrovakualizasyon ve membran harabiyeti görülürken haftalar içinde demiyelinizasyonla birlikte nöron kaybı ve astrositoz gelişir (78). Sekizinci sinirde meydana gelen muhtemel demiyelinizasyon ve akson dejenerasyonu işitme kaybı gelişiminde rol oynayabilir (20).

AKUT VE KRONİK BİLİRUBİN ENSEFALOPATİSİNİN KLİNİK BULGULARI

Neonatal dönemde bilirubin nörotoksitesisi gelişmiş olan bebeklerin klinik bulguları, nöropatolojik değişikliklerin olduğu bölgeye ve beyin matürasyonuna bağlıdır.

Akut Bilirubin Ensefalopatisi

1961 yılında Van Praagh tarafından akut bilirubin ensefalopatisinin klinik özellikleri 3 aya faza ayrılarak tanımlanmıştır (66):

I. Faz: İlk birkaç gün içinde ortaya çıkan hipotoni, letarji ve emme refleksinde zayıflama ile karakterizedir. Bu bulgular başka hastalıklarda da görülebileceği için kernikterusa spesifik değildir. Aslında, kernikterusun çoğunlukla ilk fazda olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, kernikterus tanısının bu dönemde konması nörolojik prognoz açısından büyük önem taşımaktadır.

II. Faz: İlerleyen günler içinde gelişen spastisite ve yüksek ateş ile karakterizedir. Tiz sesle ağlama ve beslenme güçlüğü olabilir. Son yıllarda, ekstansor kaslarda oluşan tonus artışı için spastisite yerine hipertoni tanımı kullanılmaktadır. Çünkü, bu tonus artışının kortikospinal değil ekstrapiramidal kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Hipertoni nedeniyle

retrokollis ve opistotonus postürü gelişir. Yüksek ateşin diensefalon kaynaklı olduğuna inanılmaktadır (13).

III. Faz: Genellikle birinci haftanın sonunda hipertoininin azalması veya tamamen kaybolması ile karakterizedir. Derin stupor veya koma, beslenememe, tiz sesle ağlama tabloya eşlik edebilir. Üçüncü faz bulguları gelişen bir bebekte büyük olasılıkla geri dönüşümsüz beyin hasarı oluşmuştur ve ileride kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi gelişir. Ancak bir çalışmada kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi gelişen çocukların %10'nunda yenidoğan döneminde hiçbir bulgu saptanmadığı ya da minimal belirtiler gözleendiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, yenidoğan döneminde herhangi bir bilirubin düzeyinde, hiçbir kernikterus bulgusu vermeyen hiperbilirubinemili bebeklerde ileri dönemde minimal nörolojik bozukluk tespit edilebileceği gibi, kernikterus belirtilerinden şüphe edilen olguların prognozu da ancak uzun dönemli takip ile belirlenebilir. Bu çocuklardan bir kısmı ileri dönemde hiçbir nörolojik bozukluk göstermeyebilir (39).

Kronik Bilirubin Ensefalopatisi

Bilirubin ensefalopatisinin klinik özellikleri genellikle hiperbilirubineminin derecesi ve gestasyon yaşına bağlıdır. Yaşamın ilk yılında karakteristik bulgular hipotoni, derin tendon reflekslerinde hiperaktivite, tonik boyun refleksinin devam etmesi ve motor fonksiyon bozukluğudur. Genellikle 6 ay-1 yaşına kadar kronik bilirubin ensefalopatisinin klasik bulguları net olarak ortaya çıkmaz (78). Hiperbilirubinemik term bebeklerde klasik bulgular ekstrapiramidal hareket bozuklukları (özellikle atetoz), işitme kaybı, bakış anomalileri ve dental displazidir. Kognitif fonksiyon bozukluğuna az rastlanır. Orta derecede hiperbilirubinemili term bebeklerde klinik bulgular sadece hafif motor fonksiyon bozukluğu veya kısmi işitme kaybı şeklinde ortaya çıkabilir ve "minimal beyin disfonksiyonu" olarak adlandırılan bu bulgular okul çağına kadar fark edilmeyebilir (7).

Orta derecede hiperbilirubineminin preterm bebekler üzerindeki uzun dönem etkileri çok net olmamakla birlikte ekstrapiramidal bozukluk ve bakış anomalilerine daha az rastlanmaktadır. İşitme kaybı ve motor gelişimde gecikme en sık bulgulardır (13,78).

Ekstrapiramidal hareket bozuklukları: Ekstrapiramidal bulgular, bazal ganglionlardaki (özellikle globus pallidus ve subtalamik çekirdek) nöropatolojik değişikliklerin klinik yansıması olup sıklıkla üst ekstremitelerde daha belirgin olan atetoz şeklindedir. Atetozun ortaya çıkışı 8-9 yaşına kadar gecikebilmektedir. Yutma, fonasyon ve yüz hareketleri de genellikle etkilenir. Atetozun yanısıra kore, ballismus, distoni ve tremor şeklinde hareket bozuklukları da görülebilir (78).

Bakış anomalileri: Özellikle yukarı bakışta olmak üzere vertikal hareket kısıtlılığı görülmekle birlikte horizontal hareketler de etkilenebilmektedir. Pek çok olguda taş bebek manevrası ile vertikal göz hareketlerinin uyarılabilir olması patolojik lezyonun okulomotor çekirdeğin üst seviyesinde (supranükleer) olduğunu düşündürmektedir. Bazı olgularda göz felci görülebilir (78). Yapılan bir çalışmada, kernikteruslu hastalarda görülen bakış anomalilerinin şiddeti ile işitme kaybının derecesi arasında paralellik olduğu bildirilmiştir (35).

İşitme bozuklukları: Neonatal hiperbilirubineminin işitme kaybına yol açtığı ilk kez 1944'te Coquet tarafından bulunmuş ve 1950'de Crabtree ve Gerrard tarafından 22 hasta üzerinde yapılan çalışmada işitme kaybının yüksek frekanslarda ve bilateral geliştiği saptanmıştır (22). İşitme kaybı, kronik bilirubin ensefalopatisinin tek bulgusu olabilir. Ayrıca hastalarda işitsel algılama bozukluğunun bir formu olan "kelime sağırlığı" görülebilmektedir. Bu durumda işitme normal olsa bile bazı kelimelerin veya seslerin anlamını kavrama bozukluğu oluşmaktadır.

Sensorinöral işitme kaybı insidensinin hiperbilirubinemili çocuklarda normal popülasyona göre 2.5 kat arttığı bildirilmiştir (68). Patolojik çalışmalar ve işitsel beyin sapı cevapları (ABR) incelemeleri sonucunda etkilenen bölgelerin beyin sapı (özellikle koklear çekirdek) ve işitme siniri olduğu gösterilmiştir. Bu da işitme bozukluğunun hem santral hem de periferik kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir (78).

Entelektüel bozukluklar: Kronik bilirubin ensefalopatisi gelişen hastalarda entelektüel bozukluklar genellikle arka planda kalmaktadır. Bunun nedeni serebral korteksin nöropatolojik değişikliklerden fazla etkilenmemesi olabilir (13). Yapılan bazı çalışmalarda IQ düşüklüğü saptanmış olsa da diğer çalışmaların çoğunda hemolizi olmayan sağlıklı term

bebeklerde bilirubinun IQ ve mental gelişim üzerine ya hiç ya da minimal etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Hiperbilirubineminin, mental ve motor gelişimi düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde daha çok etkilediği düşünülmektedir (53).

NEONATAL HİPERBİLİRUBİNEMİLİ OLGULARIN TEDAVİSİ

Neonatal hiperbilirubineminin klasik tedavi yaklaşımı, sarılığı 12-13 mg/dl'yi aşan her yenidoğanı etyoloji açısından araştırmayı, bilirubin düzeyi 14-15 mg/dl olduğunda fototerapi, 20 mg/dl'ye ulaştığında ise kan değişimi yapılmasını önermektedir (64,79).

Ciddi hemolitik hastalığı olan hiperbilirubinemili bebekler tedavi edilmediğinde %30-50'sinde kernikterus gelişir. Aynı yüksek bilirubin düzeyine sahip hemolizi olmayan term yenidoğanlarda ise bu oran çok daha düşüktür. Buna karşın, 1960'ların başından itibaren hemoliz bulgusu olmayan, bilirubin düzeyi 20 mg/dl'nin altında olan preterm bebeklerde de kernikterus geliştiği bildirilmeye başlanmıştır (52). Dolayısıyla, tek bir değer ile tüm yenidoğanlar için doğru ve etkin tedavi yaklaşımlarının oluşturulamayacağı açıktır.

Newman ve Maisels, klasik tedavi yaklaşımı uygulandığında pek çok sağlıklı term yenidoğanın gereksiz yere tedavi edilmiş olacağını öne sürerek 1992 yılında yeni bir tedavi şeması önermiştir. Bu şemaya göre, term hemolizli bebeklerde kan değişimi sınırı 17.5-22 mg/dl iken term hemolizi olmayan bebekler için 25-29 mg/dl'dir (52). 1994 yılında Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)'nin, hemolizi olmayan sağlıklı term yenidoğanlar için oluşturduğu tedavi şeması Tablo II'de gösterilmiştir (26).

Tablo II Sağlıklı Term Yenidoğanlarda Hiperbilirubinemi Tedavisi

Yaş (saat)	Fototerapi düşün	Fototerapi	Kan değişimi (yoğun fototerapi yetersiz kalırsa)	Kan değişimi ve yoğun fototerapi
25-48	≥ 12	≥ 15	≥ 20	≥ 25
49-72	≥ 15	≥ 18	≥ 25	≥ 30
>72	≥ 17	≥ 20	≥ 25	≥ 30

Prematürite, düşük doğum ağırlığı veya bilirubin toksik etkilerini arttıran risk faktörlerinin varlığında (asfiksi, asidoz, sepsis, menenjit, hipoalbuminemi, hipotermi, respiratuvar distres) önerilen tedavi yaklaşımı Tablo III'te gösterilmiştir (26):

Tablo III Gestasyon Yaşı ve Sağlık Durumuna Göre Hiperbilirubinemi Tedavisi

	Sağlıklı bebek		Hasta bebek	
	Fototerapi	Kan değişimi	Fototerapi	Kan değişimi
Prematüre				
<1000 gr	5-7	Değişken	4-6	Değişken
1001-1500 gr	7-10	Değişken	6-8	Değişken
1501-2000 gr	10-12	Değişken	8-10	Değişken
2001-2500 gr	12-15	Değişken	10-12	Değişken
Term				
>2500 gr	15-18	20-25	12-15	18-20

Hiperbilirubineminin tedavisinde temel amaç, nörotoksosite oluşmadan önce hangi bebeklerin bilirubine bağlı beyin hasarına eğilimli olduğunun tespit edilerek önlenmesidir. Tedavi yaklaşımı pratik olarak total bilirubin düzeylerine göre belirlenmektedir. Aslında tek başına total bilirubin düzeyinin yeterli bir kriter olmadığı düşünülmekte ve güvenli total bilirubin düzeyi konusunda halen tartışmalar devam etmektedir (46,76).

Serbest bilirubin düzeyi (8,58,65), serum albumin düzeyi ve bilirubin-albumin oranı (1,3), albumin bağlama kapasitesi (40,65), solunum havasında karbonmonoksit ölçümü (1,70) gibi alternatif yöntemlerin bilirubin toksisitesini tahmin etmede yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bilirubin nörotoksitesini belirlemede noninvaziv değerlendirme yöntemleri arasında işitsel beyin sapı cevapları (auditory brainstem responses, ABR) ve manyetik rezonans görüntüleme de önemli yer tutmaktadır (46,78).

NEONATAL HİPERBİLİRUBİNEMİLİ OLGULARIN İZLEMİ

I. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Kernikterus tanısını çocukluk çağında sadece klinik bulgulara dayanarak koymak oldukça zordur ve tanı temel olarak beyinde bilirubin depolanması ile oluşan nöropatolojik değişikliklerin saptanması ile kesinleştirilir. Bu değişikliklerin spesifik anatomik lokalizasyonunun radyolojik olarak saptanması manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile mümkün olabilir. MRI'da görülen karakteristik bulgular globus pallidus, subtalampus ve hipokampusta intensite artışıdır. Bu intensite artışı bilateral ve simetrik olup yenidoğan döneminde T1 kesitlerde daha belirgin iken ileri dönemlerde T2 kesitlerde daha iyi görülür (78). Sinyal intensitesindeki artışın patolojik temeli tam olarak açıklanamasa da bilirubin depolanmasından kaynaklanan gliozis alanları olduğu düşünülmektedir (73). Oliver ve dentat çekirdeklerin de akut fazda bilirubin ile boyandığı bilinse de MRI'da bu bölgelerde patolojik bulguya pek rastlanmamaktadır.

Her ne kadar kernikteruslu olgularda konvansiyonel MRI'da saptanan intensite değişikliği anatomik olarak karakteristik olsa da hepatik yetmezlik, total parenteral beslenme sonrası, karbonmonoksit zehirlenmesi, nörofibromatozis, hemolitik üremik sendrom, Leigh sendromu gibi hastalıklarda da benzer bulgular nadiren saptanabilir (5,82). Diğer yandan kronik bilirubin ensefalopatisi gelişen olgularda kranyal MRI normal olarak da saptanabilmektedir (81).

Nükleer manyetik rezonans (NMR), spektroskopik görüntüleme formlarından biridir ve metabolik değişikliklerin anatomik tutulumunu erken dönemde gösteren hızlı ve noninvasiv bir yöntemdir. Hayvan modellerinde P^{31} kullanılarak gerçekleştirilen NMR spektroskopisi ile bilirubinin etkisiyle oluşan ATP sentezi ve enerji metabolizmasındaki geri dönüşümlü bozuklukları, kalıcı nörotoksisite meydana gelmeden önce tespit etmenin mümkün olduğu gösterilmiştir (61). NMR spektroskopisi çalışmaları ilerledikçe, bilirubin nörotoksisitesi önceden tahmin edilebilecek ve hangi bebeklerin acil olarak tedavi edilmesi gerektiği belirlenebilecektir.

II. DENVER II GELİŞİMSEL TARAMA TESTİ

Denver II testi, 0-6 yaş arasındaki görünürde sağlıklı olan çocuklara uygulanmak üzere düzenlenmiştir. Çocuğun yaşına uygun birtakım becerilerini değerlendiren bu test, asemptomatik çocukları gelişimsel problemler açısından taramada, kuşku durumları objektif bir ölçütle doğrulamada ve gelişimsel açıdan risk altındaki çocukları (özellikle perinatal sorunlar geçirmiş bebekleri) izlemede değerlidir. Denver II bir zeka testi olmayıp, çocuğun psikososyal ve motor gelişimini yaşlıları ile karşılaştırmaktadır (4).

III. İŞİTME FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Neonatal hiperbilirubineminin oluşturduğu toksik etkiye en hassas bölgelerden biri işitme yoludur ve kronik bilirubin ensefalopatisinin sensorinöral işitme kaybına yol açtığı yıllardan beri bilinmektedir. Normal popülasyonda işitme kaybı %0,1-0,6 oranında tahmin edilmekteyken, yapılan bir çalışmada hiperbilirubineminin çocuklarda sensorinöral işitme kaybı insidensini 2.5 kat arttırdığı bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada ise hiperbilirubinemik bebeklerde asidoz, hiperbilirubineminin uzun süreli olması, düşük doğum ağırlığı gibi perinatal faktörlerin sensorinöral işitme kaybı riskini artırıcı etkisi olduğu bulunmuştur (68, 72). Bu nedenle bilirubin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini belirlemek ve olası işitme kayıplarını erken dönemde tespit etmek amacıyla neonatal hiperbilirubinemili olguların işitme fonksiyonları açısından değerlendirilmesi çok önemlidir.

Küçük çocuklarda işitme fonksiyonunun objektif olarak değerlendirilmesinde en sık kullanılan testler işitsel beyin sapı cevapları ve otoakustik emisyon testleridir. Rutin tarama programı olarak otoakustik emisyon testi önerilirken işitme kaybı açısından riskli olgularda öncelikle işitsel beyin sapı cevaplarının değerlendirilmesi ve bu testte anormal bulgu saptandığında otoakustik emisyon testi yapılması gerektiği bildirilmektedir (30,72).

a. Otoakustik Emisyon (OAE)

İlk kez 1978 yılında tanımlanan bu test, koklear fonksiyonun (özellikle koklea dış saç hücrelerinin) normal olup olmadığını gösterir. Otoakustik emisyonlar, spontan veya

akustik uyaran sonucu sağlam koklea tarafından kulak kanalına yayılan akustik enerjiler olup dış kulak yoluna yerleştirilen duyarlı bir mikrofon aracılığıyla kaydedilebilir. Bu enerjiler, sensorinöral işitme kaybı olan olgularda azalmakta veya kaybolmaktadır. Uyarılmış OAE ile 30 dB'e kadar olan işitme kayıpları saptanabilir.

Uygulanması kolay, kısa süren ve hastanın katılımını gerektirmeyen bu testin doğru yorumlanabilmesi için sessiz ortam, sağlam orta kulak ve temiz dış kulak yoluna ihtiyaç vardır (2,28).

b. İşitsel Beyin Sapı Cevapları (Auditory Brainstem Responses, ABR)

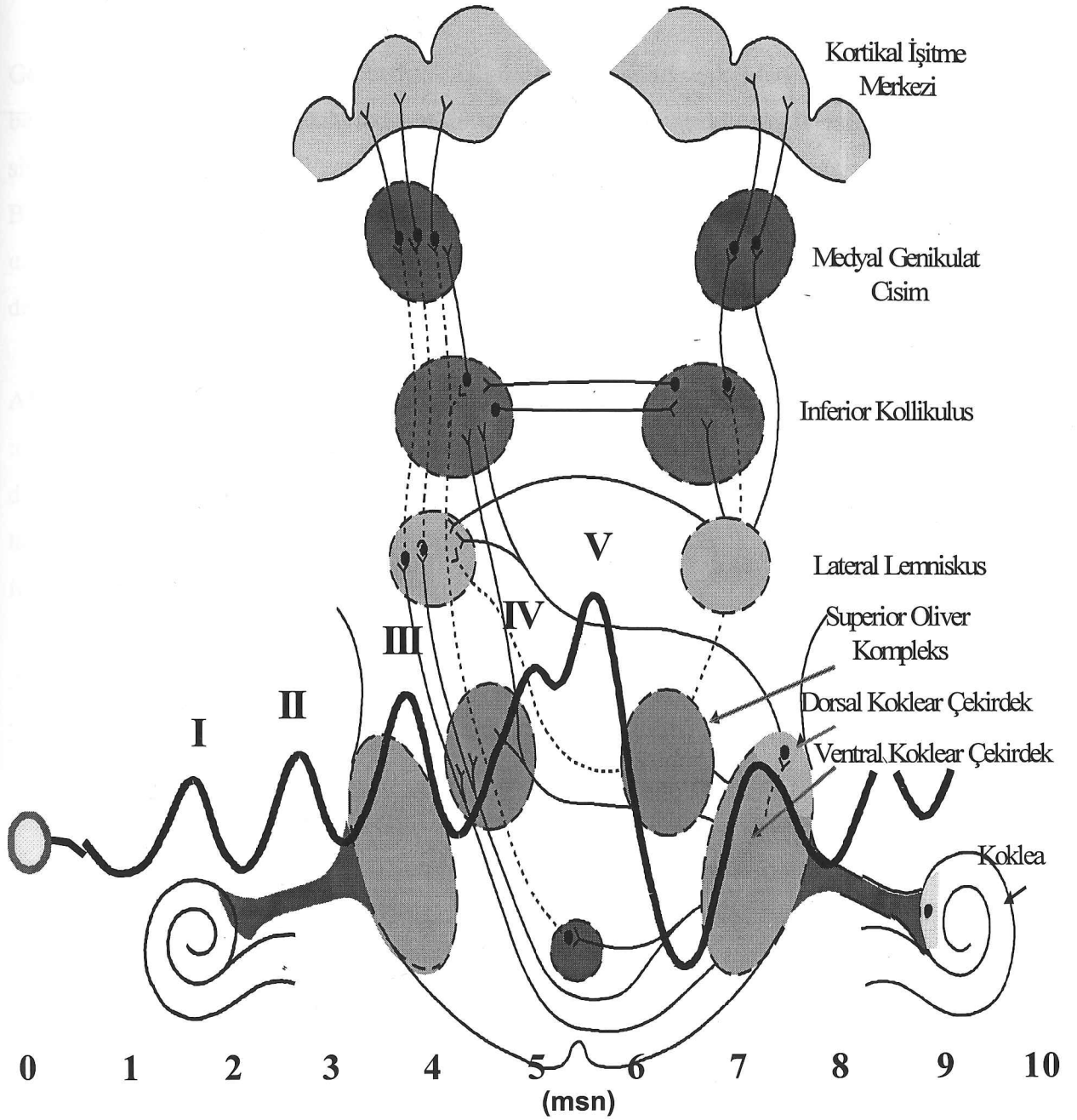
İlk kez 1971 yılında Jewett ve Williston tarafından kaydedilen işitsel beyin sapı cevapları için uyarılmış işitsel beyin sapı cevapları (brainstem auditory evoked responses, BAER or BERA), uyarılmış işitsel beyin sapı potansiyelleri (brainstem auditory evoked potentials, BAEP) tanımları da kullanılmaktadır.

İşitsel beyin sapı cevapları (ABR), 8. sinir ve beyin sapı işitme yolunun akustik uyarılar sonucu oluşturduğu elektrik aktivitenin bir yansımasıdır ve kulak veya kafatasına yerleştirilen elektrodlar aracılığıyla bu aktivitenin kaydedilmesi mümkündür (71).

ABR kaydı sırasında 5 temel dalga gözlemlenir (6,27):

- I. Dalga** Sekizinci sinirin distal kısmından kaynaklanan elektrik aktiviteyi gösterdiği kabul edilir.
- II. Dalga** Sekizinci sinirin, beyin sapına girdiği proksimal kısmından kaynaklanır.
- III. Dalga** Pons seviyesinde trapezoid cisim ve superior oliver kompleksteki nöral aktiviteden kaynaklanır. Koklear çekirdek ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.
- IV. Dalga** Dördüncü dalga, genellikle IV-V dalga kompleksi içinde kaydedilir. Superior oliver kompleks, koklear çekirdekler ve lateral lemniskustan kaynaklanır.
- V. Dalga** En belirleyici ABR dalga komponenti olup ponsun üst, beyin sapının alt kısmından (lateral lemniskus ve inferior kollikulus) kaynaklanır.

Şekil IV ABR Dalgaları ve Anatomik Lokalizasyonu



Kaynak (37): Jacobson J, Hyde M. An Introduction to Auditory Evoked Potentials. In: Katz J ed. Handbook of Clinical Audiology. 3th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992: 510'dan adapte edilmiştir.

ABR'de kaydedilen dalgalar, yüksek intensiteli akustik stimülasyonu takip eden 5-6 ms içinde oluşur. ABR'nin yorumlanmasında temel parametreler; oluşan dalgalar, dalgaların latansları ve amplitüdüleri, dalgalar arası latanslardır (29).

Genel olarak I. ve II. dalgalar periferik işitme yolu (8. sinir ve koklea), diğer 3 dalga ise beyin sapı işitme yolları hakkında bilgi verir. I-V dalga aralığı, sinir impulslarının 8. sinirden beyin sapına iletim zamanını ifade eder ve "santral ileti süresi" olarak tanımlanır. Bu sürenin uzaması beyin sapındaki etkilenmenin göstergesidir. I-III ileti süresindeki uzama ise koklear çekirdeklerin fonksiyonunda bozulma ya da koklear hücrelerin dejenerasyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (43,71,74).

ABR sonuçları uyku ve beyinsel aktiviteden etkilenmezken yaş, cinsiyet, vücut ısısı ve her türlü orta kulak patolojisinden etkilenebilir (27). Yenidoğanlarda sadece I, III ve V. dalgalar gözlenebilir ve dalgalar arası latanslar uzamıştır. Bu durum genellikle tamamlanmamış sinir miyelinizasyonu, akson çapının küçük olması ve sinaptik fonksiyonun tam gelişmemiş olması ile açıklanmaktadır (6).

ABR aslında bir işitme testi değil, işitme yollarının fonksiyonu hakkında bilgi veren bir yöntemdir. Klik akustik stimülasyon ile yalnız 1000-4000 Hz bölgesindeki işitme fonksiyonunu değerlendirmek mümkün olduğu için daha düşük frekanstaki işitme kayıpları hakkında bilgi edinilemez. Ayrıca ABR, beyin sapının daha üst seviyelerindeki işitme sistemi hakkında bilgi vermez. Buna karşın ABR ile özellikle yenidoğan ve küçük çocuklarda subkortikal işitme yolları (koklea, 8. sinir, beyin sapı) elektrofizyolojik olarak noninvaziv ve objektif bir şekilde değerlendirilebilir (27,29).

IV. ABR'İN BİLİRUBİN NÖROTOKSİSİTESİNDE TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİ

Hiperbilirubineminin sensorinöral tipte işitme kaybına yol açabildiği uzun yıllardır bilinmekle birlikte ABR testinin bulunmasıyla bilirubin işitme yollarında oluşturduğu toksisitenin lokalizasyonu ve ABR'nin prognostik değeri ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.

İlk kez 1979 yılında Kaga, kernikteruslu 1-5 yaş arası çocuklarda yaptığı çalışmada ABR'de cevap alamamış ya da dalgalar arası latanslar değişmeksizin I. dalgada bozukluklar tespit etmiş ve patolojik lezyonun 8. sinir ve/veya kokleada olabileceğini öne sürmüştür (74). Aynı yıl Chisin, ABR cevabı olmayan ancak koklear fonksiyonları normal olan olgular saptayarak lezyonun 8. sinirden kaynaklanabileceğini ve koklea saç hücrelerinin korunmuş olabileceğini bildirmiştir (12). 1983'te Perlman, 24 hiperbilirubinemi yenidoğanın 10'unda IV-V dalga kompleksini görmemiş, ayrıca beyin sapı ileti süresinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzadığını saptamıştır. Kan değişimi sonrasında hızla düzelen bu bulguların geçici beyin sapı ensefalopatisinin bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür (62). 1984'te Nwaesei hemolitik hastalığı olan 9 hiperbilirubinemi term yenidoğanda kan değişimi sonrası, beyin sapı ileti süresinde anlamlı kısalma saptamış ve bu etkiyi bilirubin beyin sapında meydana getirdiği geçici nörotoksitenin düzelmesi olarak yorumlamıştır (57). Yine 1984'te Lenhardt III ve V. dalga latanslarında saptanan uzamanın, işitme kaybı oluşmadan önce bilirubin işitme yollarında meydana getirdiği nörotoksitenin erken bulgusu olabileceğini öne sürmüş ve ABR'nin hiperbilirubineminin işitme üzerindeki kısa ve uzun dönemli etkilerini araştırmada faydalı bir yöntem olduğunu belirtmiştir (43). 1985'te Nakamura, 56 hiperbilirubinemi bebek üzerinde yaptığı çalışmada total ve serbest bilirubin düzeylerinde artış ile ABR'de I. ve V. dalga uzaması arasında ilişki saptamış ancak beyin sapı ileti süresinde uzama tespit etmemiştir. Bu bulgularla, dalga latanslarındaki uzamanın bilirubin nörotoksitesinin erken belirtisi olduğu öne sürülmüştür.

Takip eden çeşitli çalışmalarda da bilirubin düzeyleri ile ABR değişiklikleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (16,24,25,75,77). Amin ve arkadaşları, ABR

değişikliklerinin oluşması için serbest bilirubin düzeyinin term yenidoğanlarda 1-2 mikrogr/dl'yi, pretermelerde ise 0.5 mikrogr/dl'yi geçmesi gerektiğini ortaya koymuşlardır (3).

Tablo IV İndirekt Hiperbilirubinemide Görülebilen ABR Değişiklikleri

İndirekt Hiperbilirubinemide Görülebilen ABR Değişiklikleri	Kaynak
ABR kaydının elde edilememesi	Kaga 1979 (Streletz), Chisin 1979, Nwaesei 1984
Dalga I'de uzama	Kaga 1979 (Streletz), Streletz 1986, Nakamura 1985, Hung KL 1989, Deliac 1990, Deorari 1994, Funato 1996
Dalga III'de uzama	Lenhardt 1984, Amin 2001
Dalga V'de uzama	Lenhardt 1984, Nakamura 1985, Deliac 1990, Vohr 1992, Tan 1992, Deorari 1994, Amin 2001
Uzamış beyin sapı ileti zamanı (I-V latansında uzama)	Nwaesei 1984, Hung KL 1989, Deliac 1990, Gupta 1990, Vohr 1992, Tan 1992, Deorari 1994, Funato 1996
IV-V dalga kompleksinin görülmemesi	Perlman 1983, Deorari 1994
I-III latansında uzama	Nwaesei 1984, Funato 1996
III-V latansında uzama	Deliac 1990, Gupta 1990, Tan 1992
İşitme eşliğinde yükselme	Hung KL 1989, Gupta 1990

Hiperbilirubinemili bebeklerde ABR'de tespit edilen değişiklikler tüm dalga eşiklerinde, dalga latanslarında ve I., III. ve V. dalgalar arasındaki ileti sürelerinde değişiklikler ya da hiç dalga kaydı elde edilememesi şeklindedir. Seri yapılan ABR'ler ile, kan değişimi veya fototerapi sonrasında bu bulguların düzelebildiği gösterilmiştir. Genel olarak, oluşan bu değişiklikler hem periferik hem de beyin sapı etkilenmesinin göstergeleridir (78). Bununla birlikte, bilirubin toksisitesinin işitme sisteminde hangi bölge ya da bölgeleri etkilediği konusu halen tam kesinleşmemiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, cevapsız ya da I. dalgadan itibaren başlayan ve ciddi bozukluk gösteren ABR ile birlikte koklear fonksiyonların normal saptanması (OAE cevabının normal olması ve ABR'de koklear mikrofoniklerin varlığı ile) işitme kaybının retrokoklear (nöral) kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Bu durum "işitsel nöropati (auditory neuropathy)" olarak tanımlanmaktadır (20,67,71).

ABR ile tespit edilen nöronal disfonksiyon belirtileri her zaman yapısal bir hasarın göstergesi olmayabilir. ABR incelemesi beyin sapından daha üst merkezler hakkında bilgi vermediği için, bazal ganglionlarda ciddi tutulumu olan hastalarda normal ABR kaydı elde edilmesi mümkündür. Bu belirtilerin çoğu olguda geçici olması nedeniyle ABR'nin kernikterusun erken tanısı ve tedavi endikasyonu açısından ne derece kullanılabilir olacağı henüz kesin bilinmemektedir. Ayrıca seri ABR kaydı yapılması çok da pratik bir uygulama değildir. Tüm bu dezavantajlarına rağmen ABR, hiperbilirubinemili yenidoğanlarda nörotoksisite eşiğinin belirlenmesinde ve erken dönemde saptanmasında umut vericidir (63,74,78).

ABR'nin bilirubin nörotoksisitesini erken dönemde tespit etmede oldukça sensitiv bir yöntem olmasının yanısıra, prognoz hakkında da bilgi verebileceği öne sürülmüştür (36,63). 60 hiperbilirubinemik bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, ABR'de normal dalga paternlerinde ciddi bozukluk saptanan olguların daha kötü prognoza sahip olduğu vurgulanmıştır (24). Total bilirubin düzeyi >20 mg/dl olan yenidoğanlarda yapılan bir diğer çalışmada ise seri yapılan (3 ay arayla) ABR kayıtlarında, başlangıçtaki ABR bozuklukların devam etmesinin kronik bilirubin ensefalopatisinin belki de öncü belirtisi olabileceği öne sürülmüştür (23). Ancak ABR incelemesi normal olan olgularda da ekstrapiramidal bulgular gelişebileceği, diğer yandan işitme kaybının kronik bilirubin ensefalopatisinin tek bulgusu olabileceği unutulmamalıdır (78). Bu nedenle ABR'nin hiperbilirubinemili olgularda kalıcı nörolojik disfonksiyon ve sensorinöral işitme kaybı açısından prediktif değeri kesin değildir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, 01.02.1999-01.08.1999 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi yenidoğan servisinde indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 207 yenidoğan üzerinde, hiperbilirubineminin uzun dönem etkilerini araştırmak amacıyla prospektif olarak planlandı. Sarılık takip formu oluşturularak tüm olguların verileri standart olarak kaydedildi. 207 olgudan, belirlenen araştırma kriterlerine uyan ve uzun dönem takipleri gerçekleştirilebilen 41 olgu çalışma grubu olarak belirlendi. Bunun yanı sıra, çalışma sonuçlarını karşılaştırmak için çocuk polikliniğine başvuran ve sarılık başta olmak üzere nörolojik gelişim ve işitme kaybı açısından herhangi bir risk faktörü olmayan 18-24 aylık 12 çocuktan oluşan bir kontrol grubu oluşturuldu.

Tablo V Araştırma Yöntemi

No	Araştırma Türü	Konu	Kaynak	Amaç
I	Literatür araştırması	Hiperbilirubineminin a) Nörolojik gelişim b) İşitsel fonksiyon üzerindeki etkileri ve c) Bilirubin düzeyi ve süresi ile toksik etki arasındaki ilişki	İkincil kaynaklar (kitap, dergi, makale, vs.)	Araştırmanın teorik altyapısını oluşturmak
II	Sarılık takip formunun oluşturulması	Hiperbilirubineminin düzeyi, uygulanan tedavi ve etyolojik faktörlerin incelenmesi	Şubat1999- Ağustos1999 tarihleri arasında yenidoğan servisinde takip edilen hiperbilirubinemili 207 olgu	Olguların uzun dönem takibi
III	Sarılık takip formlarının ara değerlendirilmesi			Çalışma ve kontrol gruplarının oluşturulması ve araştırma örnekleminin tespiti
IV	Denver II uygulanması ve nörolojik değerlendirme	Hiperbilirubineminin nörolojik gelişim üzerindeki etkileri	Çalışma örneklemi (41 Olgu)	Nörolojik gelişim bozukluklarının saptanması
V	ABR ve OAE testlerinin yapılması	Hiperbilirubineminin işitme fonksiyonu üzerindeki etkileri		İşitme kayıplarının belirlenmesi
VI	Kranyal MRI	İndirekt hiperbilirubineminin neden olduğu beyin hasarı		Beyinde oluşan nöropatolojik değişikliklerin görüntülenmesi
VII	Verilerin değerlendirilmesi	Verilerin analizi ve literatür ile karşılaştırma	İstatistiksel Analiz Yöntemleri	Bilirubin düzeyi ve süresi ile nörolojik gelişim ve işitme kaybı arasındaki ilişkinin araştırılması ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi, ABR'nin değeri

Çalışmaya Alma Kriterleri

- ✓ Gestasyon yaşının 37 hafta ve üzerinde olması,
- ✓ Doğum ağırlığının 2500 gram ve üzerinde olması,
- ✓ Total bilirubin düzeyinin fizyolojik sınırların üzerinde ve tedavi gerektirecek düzeyde olması,
- ✓ İndirekt hiperbilirubinemi dışında asfiksi, doğum travması, semptomatik metabolik bozukluk (hipoglisemi, hipokalsemi, asidoz, elektrolit bozukluğu vs.) olmaması,
- ✓ Sepsis, menenjit, pnömoni gibi neonatal enfeksiyonların saptanmaması,
- ✓ İntrauterin enfeksiyon, doğumsal metabolik hastalık, konjenital anomali, intrakranyal kanama gibi neonatal serebral hasara neden olabilecek patolojilerin saptanmaması olarak belirlendi.

Oluşturulan sarılık takip formlarına tüm olguların antenatal ve natal özellikleri, sarılığın farkedildiği gün, ilk beslenme saati, beslenme şekli ve sıklığı, mekonyum pasaj zamanı, başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları, yapılan laboratuvar tetkikleri, tedavi şekli ve süresi ve sarılık etyolojisi kaydedildi (Ek:1 Sarılık Takip Formu).

Tüm bebeklerde anne ve bebek kan grupları, direkt Coombs testi, tam kan sayımı, retikülosit sayımı, kantitatif olarak glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim ölçümü yapıldı. Periferik yayma May-Gruenwald-Giemsa ile boyanarak eritrosit morfolojisi değerlendirildi. Total bilirubin ölçümleri, spektrofotometrik yöntemle yapıldı ve daha sık ölçülmesi gerekmedikçe 4 saat arayla takip edildi. Hemoliz varlığını saptamada sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması, hematokrit düşüklüğü, retikülositoz, direkt Coombs testi pozitifliği ve periferik yaymada eritrosit morfolojisinin hemolizi desteklemesi göz önüne alındı.

Çalışma grubu, maksimum total bilirubin düzeyi ve hemoliz varlığına göre 4 ayrı gruba ayrıldı:

Grup I: Total bilirubin düzeyi <20 mg/dl olan, hemoliz bulgusu saptanmayan ve sarılık etyolojisi belirlenemeyen olgular,

Grup II: Total bilirubin düzeyi 20-24.9 mg/dl olan, hemoliz bulgusu saptanmayan ve sarılık etyolojisi belirlenemeyen olgular,

Grup III: Total bilirubin düzeyi ≥ 25 mg/dl olan, hemoliz bulgusu saptanmayan ve sarılık etyolojisi belirlenemeyen olgular,

Grup IV: Total bilirubin düzeyi ≥ 20 mg/dl olan ve hemolitik hastalık saptanan olgular olarak belirlendi.

Çalışma grubundaki tüm olgular, 18-24. aylar arasında (ortalama 21.02 ± 1.67 ay) hastaneye çağrılarak rutin fizik muayeneden geçirildi ve Denver II gelişimsel tarama testi uygulandı. Çocuk nöroloji uzmanı tarafından ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapılan olgulara işitme fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla ABR incelemesi yapıldı. ABR sonuçları patolojik olan olgulara ek olarak OAE testi de uygulandı. ABR incelemesinden önce tüm olgular, olası orta kulak patolojilerini ekarte etmek amacıyla kulak burun boğaz hastalıkları uzmanı tarafından muayene edildi ve şüphe edilen olgulara impedans odyometri yapıldı. ABR sonucu patolojik olan ve/veya nörolojik bulgu saptanan olgularda, bilirubin toksisitesinin nöroanatomik lokalizasyonunu gösterebilmek amacıyla kranyal MRI incelemesi yapıldı.

ABR ve OAE incelemeleri Duysel Odyolojik Tanı Merkezi'nde ses izolasyonlu ve radyo frekansı korunumlu odada gerçekleştirildi. Tüm olgular test öncesinde kloral hidrat (50 mg/kg, rektal) uygulanarak uyutuldu.

ABR Kayıt Tekniği ve İşlem

Kayıtlar, gümüş elektrodlar aracılığıyla, orta hatta saçlı deri sınırına (Fz noktası) pozitif elektrod, ipsilateral kulak memesine (Az noktası) negatif elektrod ve iki kaş arasına (Nz noktası) toprak elektrod yerleştirilerek alındı. Elektrod impedanslarının 5 Kohm'un üzerine çıkmamasına dikkat edildi.

ABR kayıtları 100 mikrosn'lik klik akustik uyarıcı kullanılarak monoaural olarak elde edildi. Uyarıcı, TDH 49 kulaklıkları aracılığıyla verildi. Tanısal testte 70 dBnHL düzeyinde 11/ sn uyarıcı sıklığı, eşik taramasında ise 60 ve 30 dBnHL düzeyinde 21/ sn uyarıcı sıklığı kullanıldı. 1000 uyarıcıya gösterilen davranımların ortalaması alındı ve her bir koşul için alınan kayıt ikinci kez tekrarlandı. 30 dBnHL seviyesinin altındaki şiddet düzeylerinde inceleme yapılmadı. Tüm ölçümler Amplaid MK 12 elektrofizyolojik ölçüm aleti kullanılarak gerçekleştirildi.

OAE Kayıt Tekniği ve İşlem:

Otoakustik emisyonlar, "transient evoked otoacoustic emission, TEOAE" tekniğiyle elde edildi. Test, Otodynamics'in ILO 96 (versiyon 5) ekipmanı kullanılarak uygulandı. Quickscreen modunda 2,5-12,5 ms'nlik zaman penceresinde (± 6) 80 dB pe SPL klik uyarıcı verilerek ölçüldü. Uyarıcı sıklığı 80/sn olup toplam 260 klik uyarıcı kullanıldı. Test sonuçları "geçti" ve "kaldı" şeklinde değerlendirildi. Sinyal/gürültü oranının 0,8 kHz, 1,6 kHz, 2,4 kHz, 3,2 kHz ve 4,0 kHz frekans bandlarından en az 3'ünde ≥ 3 dB olması "geçti" olarak kabul edildi.

Denver II Gelişimsel Tarama Testi

Araştırmacı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı tarafından 6-9 Ekim 2000 tarihleri arasında düzenlenen Denver II Gelişimsel Tarama Testi Kursu'na katılarak sertifika aldıktan sonra çalışma ve kontrol grubundaki tüm olgulara Denver II testi uygulandı. Test sonuçları "normal, şüpheli, anormal" olarak değerlendirildi ve şüpheli sonuçlanan testler 3 ay sonra tekrarlandı (Ek 2. Denver II test formu).

İstatistikler

Çalışmada, hiperbilirubineminin işitsel fonksiyonlar ve nörolojik gelişim açısından uzun dönem etkilerinin araştırılması ve maksimum total bilirubin düzeyi, bilirubin yüksek düzeylerde kalma süresi, hiperbilirubinemi etyolojisi ile bu fonksiyonlar arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı. Elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows

7.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova, Kruskal Wallis Test, Mann Whitney U test ve Sperman korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

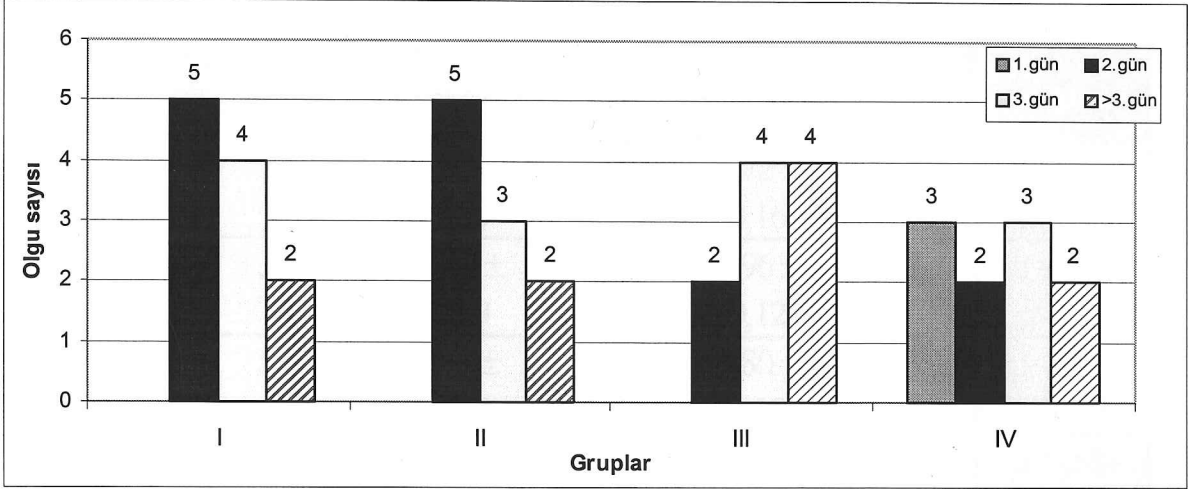
Gruplara göre olguların özellikleri (gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, hastaneye yatış günü, total bilirubin düzeyi ve süresi, hematokrit, retikülosit değerleri, şimdiki yaşları) Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI Olguların Gruplara Göre Özellikleri

	Grup	Olgu Sayısı (n)	Ortalama	Standart Sapma
Gestasyon yaşı (hafta)	I	11	39,91	1,30
	II	10	39,40	1,08
	III	10	38,90	1,60
	IV	10	40,10	0,88
	Toplam	41	39,59	1,28
Doğum ağırlığı (gram)	I	11	3372,90	541,00
	II	10	3255,00	559,99
	III	10	3115,00	274,92
	IV	10	3124,50	360,87
	Toplam	41	3220,60	449,21
Hastaneye yatış günü	I	11	6,27	3,90
	II	10	5,00	2,62
	III	10	6,60	1,43
	IV	10	6,00	5,19
	Toplam	41	5,98	4,50
Maksimum TB* düzeyi (mg/dl)	I	11	18,23	1,11
	II	10	22,91	0,59
	III	10	30,92	7,94
	IV	10	31,69	6,70
	Toplam	41	25,75	7,60
TB* > 20 mg/dl kalma süresi (saat)	I	-	-	-
	II	10	7,95	4,42
	III	10	16,15	5,61
	IV	10	14,75	7,32
	Toplam	30	12,95	6,76
Hematokrit (%)	I	11	56,27	5,48
	II	10	52,60	4,62
	III	10	55,93	9,36
	IV	10	49,80	8,42
	Toplam	41	53,71	7,43
Retikülosit (%)	I	11	1,28	0,65
	II	10	2,21	1,48
	III	10	1,64	0,78
	IV	10	7,25	1,13
	Toplam	41	3,05	2,64
Olguların şimdiki yaşı (ay)	I	11	21,64	1,47
	II	10	21,95	1,54
	III	10	20,60	1,71
	IV	10	19,85	1,23
	Kontrol	12	21,04	1,78
	Toplam	53	21,02	1,67

Çalışma grubundaki olgularda ailelerin sarılığın ilk fark ettikleri gün ortalama $2,76 \pm 0,91$ gün olup gruplara göre dağılım Grafik I'de verilmiştir.

Grafik I Gruplara Göre Sarılık Başlangıç Günü Dağılımı



Kan değişimi uygulanma sıklığı en çok III. ve IV. grupta olup, olguların etyolojik faktörlere göre dağılımı ve uygulanan tedavi yöntemleri Tablo VII ve VIII'de belirtilmiştir.

Tablo VII Olguların Etyolojik Faktörlere Göre Dağılımı

Grup	Etyolojik Faktörler	n	%
I, II, III	Nedeni Bilinmeyen	31	75,61
IV	ABO Uyuşmazlığı	6	14,63
	ABO+Rh Uyuşmazlığı	3	7,32
	Rh Uyuşmazlığı	1	2,44
	Toplam	41	100

Tablo VIII Olguların Tedavi Yöntemlerine Göre Dağılımı

Grup	Tedavi			
	Fototerapi		Fototerapi + Kan Değişimi	
	(n)	%	(n)	%
I	11	100	-	-
II	9	90	1	10
III	3	30	7	70
IV	2	20	8	80

Yapılan ABR incelemelerinde, çalışma ve kontrol grupları arasında I, III, V. dalga latansları ve I-III, III-V, I-V dalgalar arası latans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo IX).

Tablo IX ABR'de Elde Edilen Dalgalar ve Gruplar Arası Karşılaştırma

	Grup I n=11	Grup II n=10	Grup III n=8	Grup IV n=8	Kontrol n=12	p
Dalga I (msn)	1,68 ± 0,07	1,68 ± 0,10	1,69 ± 0,13	1,72 ± 0,16	1,63 ± 0,08	p=0,698 p>0,05
Dalga III (msn)	3,89 ± 0,16	3,93 ± 0,09	3,93 ± 0,15	3,96 ± 0,12	3,93 ± 0,10	p=0,883 p>0,05
Dalga V (msn)	5,81 ± 0,12	5,81 ± 0,08	5,83 ± 0,09	5,80 ± 0,19	5,73 ± 0,16	p=0,455 p>0,05
Dalga I-III (msn)	2,20 ± 0,14	2,25 ± 0,09	2,23 ± 0,15	2,24 ± 0,15	2,29 ± 0,09	p=0,584 p>0,05
Dalga I-V (msn)	4,13 ± 0,10	4,12 ± 0,14	4,14 ± 0,09	4,08 ± 0,19	4,10 ± 0,14	p=0,876 p>0,05
Dalga III-V (msn)	1,92 ± 0,13	1,87 ± 0,08	1,91 ± 0,13	1,83 ± 0,11	1,80 ± 0,15	p=0,195 p>0,05

Çalışma grubunda değerlendirilen 41 olgunun 3'ünde (%7,3) Denver II testi şüpheli sonuçlanmış, ancak bu olguların 3 ay sonra tekrarlanan test sonuçları normal olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubundaki tüm olguların nörolojik gelişimleri ve işitme fonksiyonları normal bulunmuştur.

41 olgunun 5'inde (%12,2) Denver II testi anormal olarak değerlendirilmiştir. Bu olguların tümünde çeşitli nörolojik bulgular, 4'ünde (%9,8) ise ABR ve OAE testleri sonucunda işitme fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Nörolojik bozukluk saptanan olguların 2'si hemolizli ve total bilirubin düzeyi ≥ 20 mg/dl olan IV. grupta yer almakta olup, 2'sinde de ABR patolojik sonuçlanmıştır. Nörolojik bozukluk saptanan diğer 3 olgu ise sarılık etyolojisi belirlenemeyen ve total bilirubin düzeyi ≥ 25 mg/dl olan III. grupta bulunmakta olup, 2'sinin ABR incelemesi patolojik sonuçlanmıştır.

Sonuç olarak, nörolojik disfonksiyon ve işitme kaybı yalnızca III. ve IV.grupta saptanmış olup, bu gruplarda bulunan toplam 20 olgunun 5'inde (%25) nörolojik disfonksiyon, 4'ünde (%20) işitme kaybı tespit edilmiştir. Sarılık etyolojisi belirlenemeyen ve total bilirubin düzeyi < 25 mg/dl olan I. ve II. gruplar ile kontrol grubunda ise patolojik bulguya rastlanmamıştır (Tablo X).

Tablo X Gruplara Göre Nörolojik Bulgu ve ABR Patolojisi Dağılımı

Grup	Nörolojik Bulgu		ABR Patolojisi	
	n	%	n	%
III, IV	20	25	4	20
I, II	21	-	-	-
Kontrol	12	-	-	-

Nörolojik bozukluk ve ABR'de patoloji saptanan olguların özellikleri Tablo XI'de açıklanmıştır.

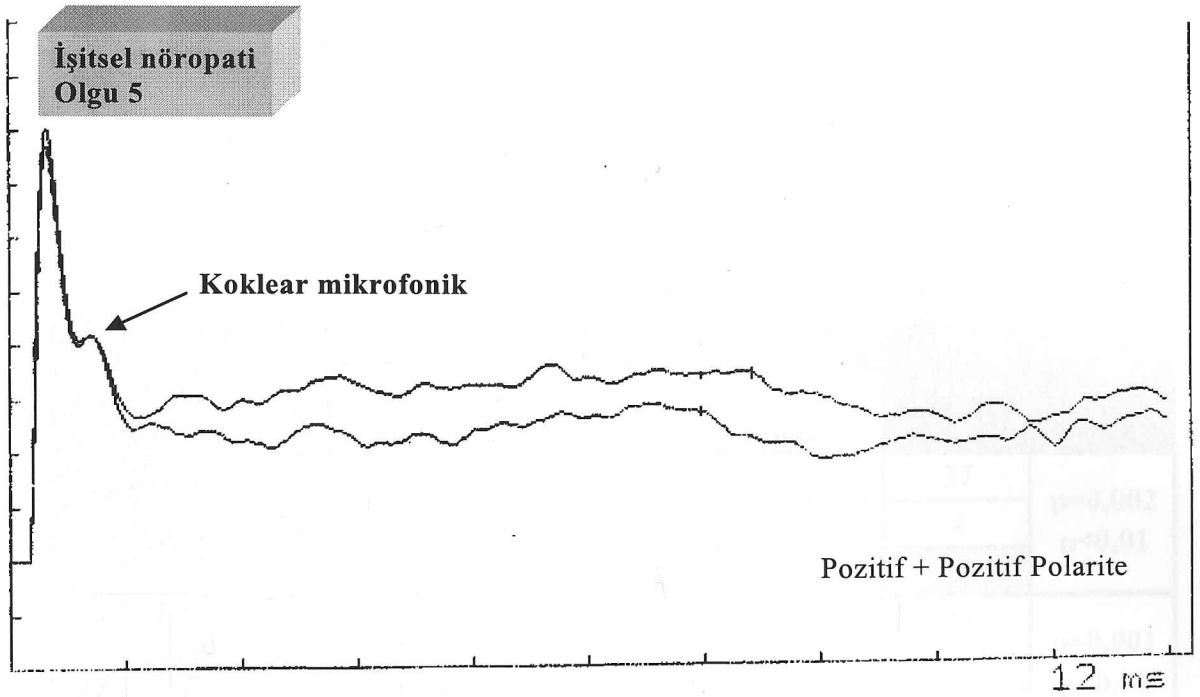
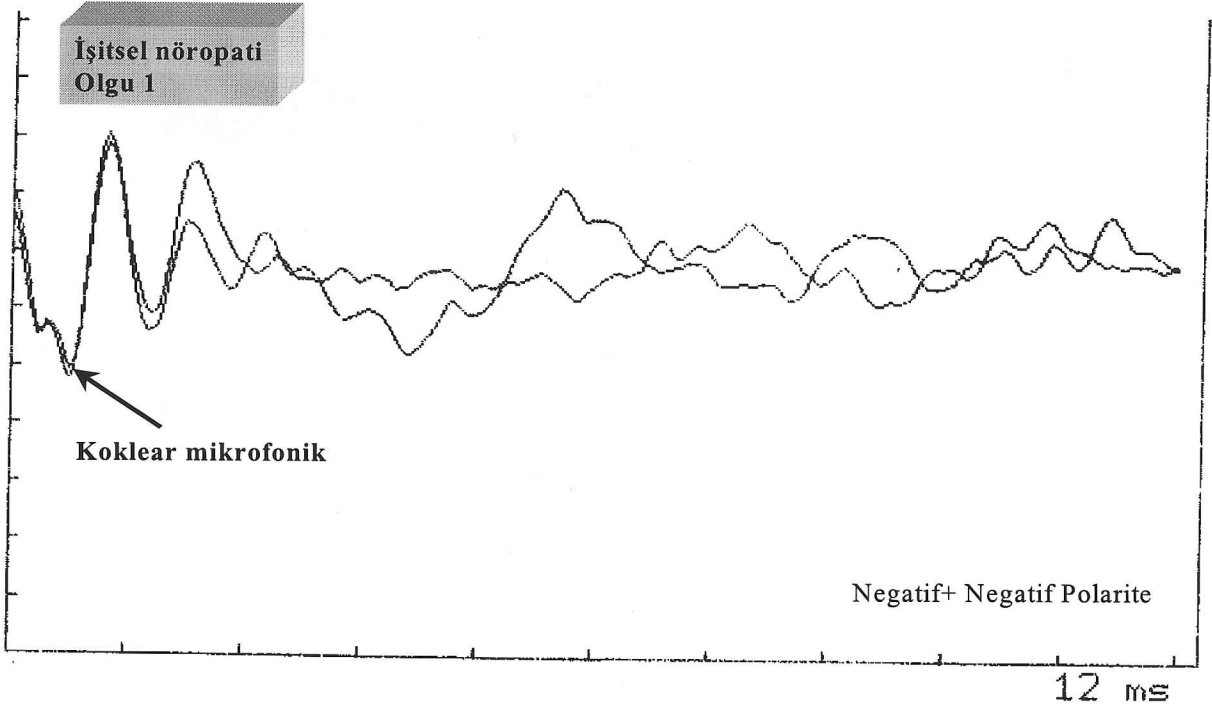
Tablo XI Nörolojik Bozukluk ve ABR'de Patoloji Saptanan Olguların Özellikleri

Olgu	Grup	Maksimum TB düzeyi (mg/dl)	Bilirubin>20 mg/dl süresi (saat)	Tedavi şekli	Nörolojik değerlendirme	Denver II	Kranyal MRI	OAE	ABR
1	III	37,2	24	FT+KD (2kez)	Orta-ağır derecede psikomotor gerilik, vertikal göz hareketlerinde kısıtlılık, hipotoni.	Anormal (Kronolojik yaş: 18 ay. Gelişimsel yaş: kişisel-sosyal, dil ve kaba motor 8-9 ay, ince motor 11-12 ay)	Bilateral globus pallidus ve subtalamik çekirdeklere T2 kesitte simetrik intensite artışı	Bilateral geçti	Hiçbir dalga kaydedilemedi, koklear mikrofonikler alındı (işitsel nöropati)
2	III	51	20,5	FT+KD (2kez)	Ağır derecede psikomotor gerilik, spastisite, koreoatetoid serebral palzi	Anormal (Kronolojik yaş: 20 ay. Gelişimsel yaş: kişisel-sosyal, dil ve motor gelişim 2-3 ay)	Serebral atrofi	Bilateral kaldı	Sol kulakta 90 dBnHL (maksimum şiddet) düzeyinde V. dalga izlenmedi. Sağ kulakta 60dBnHL'e kadar V. dalga normal olarak izlendi, daha düşük düzeylerde kayıt alınamadı (bilateral koklea kaynaklı sensörinöral işitme kaybı)
3	III	29,7	16	FT+KD (1kez)	Hafif psikomotor gerilik	Anormal (Kronolojik yaş: 21 ay. Gelişimsel yaş: dil 12-13 ay, kişisel-sosyal ve kaba motor 14-15 ay, ince motor 18-19 ay)	Normal	Bilateral geçti	Bilateral normal kayıt elde edildi.
4	IV (ABO+Rh)	44,6	29,5	FT+KD (3kez)	Hafif psikomotor gerilik	Anormal (Kronolojik yaş: 20 ay. Gelişimsel yaş: dil 11-12 ay, kişisel-sosyal ve kaba motor 14-15 ay, ince motor 18-19 ay)	Normal	Bilateral kaldı	Sağ kulakta 70 dBnHL'e kadar V. dalga normal olarak izlendi, daha düşük seviyelerde kayıt alınamadı. Sol kulakta 60dBnHL'e kadar V. dalga normal olarak izlendi, daha düşük düzeylerde kayıt alınamadı (bilateral koklea kaynaklı sensörinöral işitme kaybı)
5	IV (ABO)	33,9	16	FT+KD (1kez)	Hafif psikomotor gerilik, minimal spastisite	Anormal (Kronolojik yaş: 18 ay. Gelişimsel yaş: dil 7-8 ay, kişisel-sosyal ve kaba motor 11-12 ay, ince motor 18 ay)	Bilateral globus pallidusta T2 kesitte simetrik intensite artışı	Bilateral kaldı (adenoid vejetasyona bağlı burun hırıltısı vardı)	Hiçbir dalga kaydedilemedi, koklear mikrofonikler alındı (işitsel nöropati)

TB= Total bilirubin, FT= Fototerapi, KD= Kan değişimi

İşitsel nöropati tanısı alan 2 olgunun ABR kayıtları Grafik II'de verilmiştir.

Grafik II Olgu 1 ve 5'in ABR Kayıtları



Nörolojik veriler ile ABR sonuçları karşılaştırıldığında, nörolojik bulgu varlığı ile ABR'nin patolojik olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,01$). Bu ilişki Tablo XII'de gösterilmiştir.

Tablo XII Nörolojik Bulgular ile ABR İlişkisi

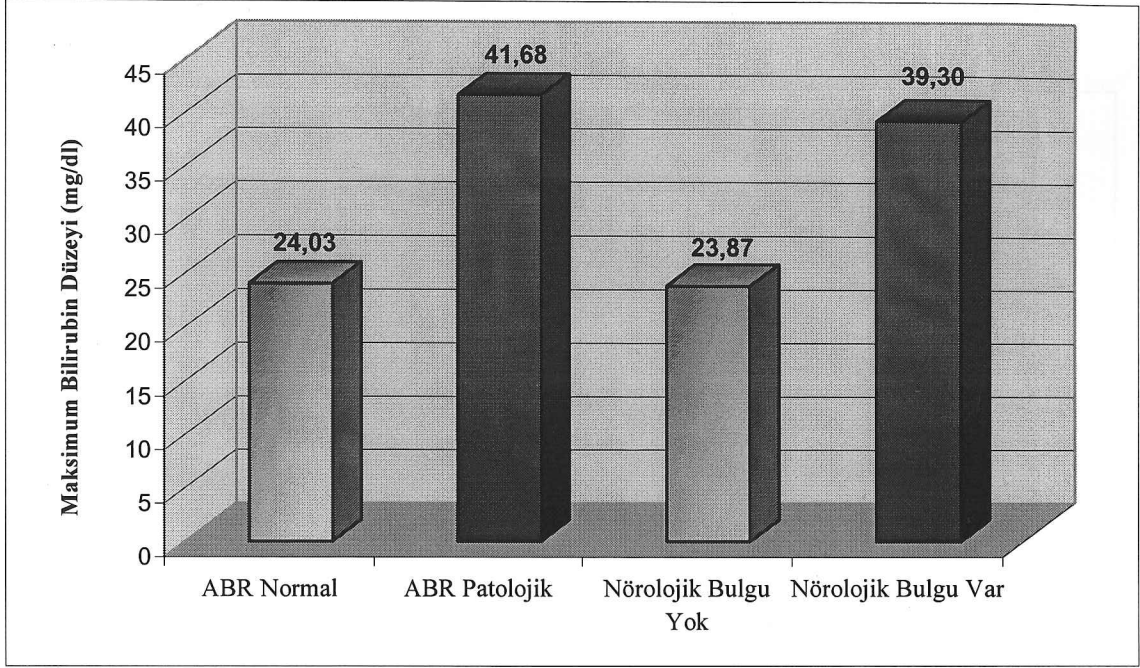
	ABR Sonuç		Toplam
	Normal	Patolojik	
Nörolojik Bulgu Yok	36 (%87,8)	-	36 (%87,8)
Nörolojik Bulgu Var	1 (%2,4)	4 (%9,8)	5 (%12,2)
Toplam	37 (%90,2)	4 (%9,8)	41 (%100)
$p=0,001$; $p<0,01$			

Maksimum total bilirubin düzeyi ile nörolojik disfonksiyon ve ABR patolojisi arasındaki ilişki araştırıldığında, nörolojik bozukluk ve ABR patolojisi saptanan olguların maksimum total bilirubin düzeyi ortalamalarının, normal saptanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$; Tablo XIII, Grafik III). Yapılan korelasyon analizinde de, total bilirubin düzeyinde artış ile nörolojik bozukluk ($r=0,513$; $p<0,01$) ve ABR patolojisi ($r=0,497$; $p<0,01$) arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Tablo XIII Maksimum Total Bilirubin Düzeyi ile ABR ve Nörolojik Bulgu Arasındaki İlişki

	Tanım	Maksimum Total Bilirubin Düzeyi (mg/dl)		Olgu Sayısı	p
		Ortalama	Standart Sapma		
ABR Sonuç	Normal	24,03	5,29	37	$p=0,002$ $p<0,01$
	Patolojik	41,68	7,66	4	
	Toplam	25,75	7,60	41	
Nörolojik Bulgu	Yok	23,87	5,28	36	$p=0,001$ $p<0,01$
	Var	39,30	8,52	5	
	Toplam	25,75	7,60	41	

Grafik III Bilirubin Düzeyi ile Nörolojik Bulgu ve ABR Arasındaki İlişki

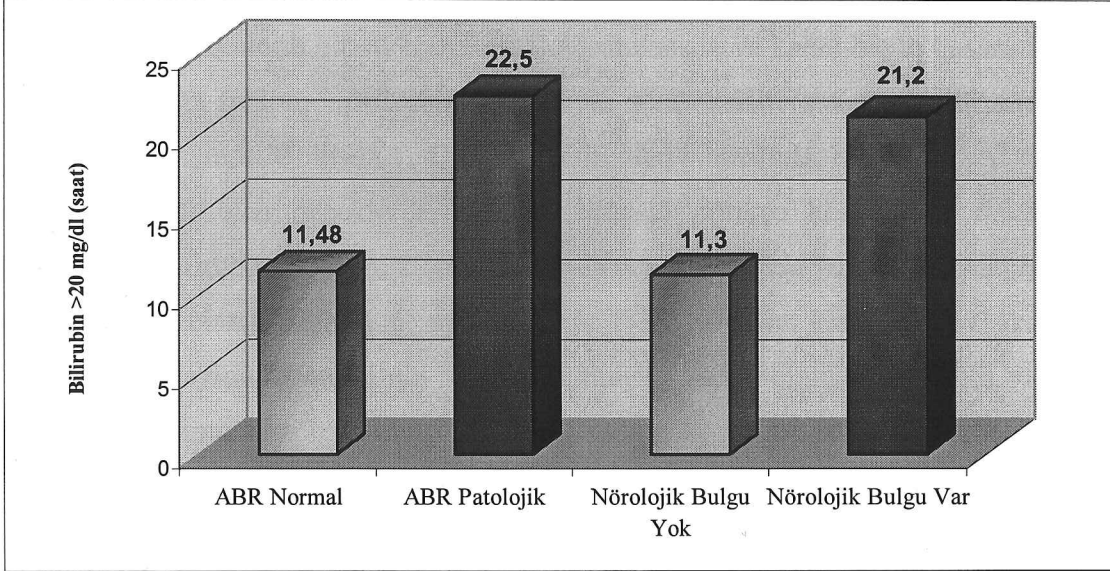


Total bilirubinin 20 mg/dl ve üzerinde kalma süresi ile nörolojik disfonksiyon ve ABR patolojisi arasındaki ilişki araştırıldığında, nörolojik disfonksiyon saptanan olguların 20 mg/dl'nin üzerindeki bilirubin düzeylerine maruz kalma süresi ortalama $21,2 \pm 5,72$ saat, nörolojik bulgu saptanmayan olguların ise $11,3 \pm 5,72$ saat olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Yine, ABR incelemesi patolojik olan olguların 20 mg/dl ve üzerindeki bilirubin düzeylerine maruz kalma süresi ortalama $22,5 \pm 5,7$ saat, ABR incelemesi normal sonuçlanan olguların ise $11,48 \pm 5,68$ saat olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p < 0,01$; Tablo XIV, Grafik IV).

Tablo XIV Bilirubin ≥ 20 mg/dl Süresi ile Nörolojik Bulgu ve ABR İlişkisi

	Tanım	Olgu Sayısı (n)	Bilirubinin 20 mg/dl Üzerinde Ortalama Kalma Süresi (Saat) \pm Std.Sapma	p
ABR Sonuç	<i>Normal</i>	26	$11,48 \pm 5,68$	0,007
	<i>Patolojik</i>	4	$22,50 \pm 5,70$	p < 0,01
Nörolojik Bulgu	<i>Yok</i>	25	$11,30 \pm 5,72$	0,007
	<i>Var</i>	5	$21,20 \pm 5,72$	p < 0,01

Grafik IV Bilirubin ≥ 20 mg/dl Süresi ile Nörolojik Bulgu ve ABR İlişkisi



TARTIŞMA

İndirekt hiperbilirubinemi yenidoğan döneminin en sık karşılaşılan sorunlarından biri olup tamamen zararsız fizyolojik bir süreçten ciddi nörotoksisite ve kalıcı beyin hasarına kadar geniş bir spektruma sahiptir. Bilirubin seviyesiyle nörotoksisite arasındaki ilk sistematik ilişki 1950'lerin başında Mollison ve Cutbush tarafından bildirilmiş, Hsia ve arkadaşları ise hemolitik hastalığı olan bebeklerde, bilirubin düzeyi arttıkça kernikterus riskinin de arttığını ve total bilirubin düzeyini 20 mg/dl altında tutacak şekilde yapılan kan değişimiyle bu riskin belirgin olarak azaldığını saptamışlardır (52). Böylece, klasik tedavi stratejileri total bilirubin düzeyini 20 mg/dl'nin altında tutmaya yönelik olmuş ve 1950'li yıllardan sonra kan değişimi, fototerapi ve maternal sensitizasyonu önlemek için anti-Rh immunglobulini kullanımı gibi terapötik ve önleyici tedavilerin giderek yaygınlaşmasıyla kernikterus görülme sıklığında azalma meydana gelmiştir (78).

1990'ların başından itibaren kernikterus riskinin sağlıklı term hemolizi olmayan bebeklerde hemolitik hastalığı olan bebeklere göre çok daha az olduğunun gösterilmesiyle birlikte, bu bebeklerde 20 mg/dl'den daha yüksek bilirubin düzeylerine izin verilebileceği öne sürülmeye başlanmıştır (34,52,53,79). Newman ve Maisels, bilirubin düzeyi ile nörotoksisite arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışmayı bir arada değerlendirdiklerinde, hemolizi olmayan term bebeklerde bilirubinün işitme, nörolojik fonksiyon ve IQ üzerine belirgin bir olumsuz etkisinin olmadığını saptamışlardır (53). Bu verilere dayanarak Newman ve Maisels, 1992 yılında tedavi sınırlarının daha yukarıya çekildiği yeni bir tedavi şeması oluşturmuştur.

Brown, Johnson ve Valaes ise, esnek tedavi yaklaşımları benimsenmeden önce, yeni tedavi sınırlarının güvenilirliğinin kesin olarak kanıtlanması gerektiğini, aksi takdirde yüksek serum bilirubin düzeylerine izin verilmesinin nörotoksisiteye maruz kalan bebek sayısını arttırabileceğini ileri sürmektedir (10,38,76).

Yeni tedavi yaklaşımının öncüleri olan Newman ve Maisels, 1995 yılında yayınladıkları ve 6 kernikterus olgusunu bildirdikleri çalışmada, 1992 yılında yayınladıkları çalışma

bulgularından farklı olarak, nadiren sağlıklı term hemoliz bulgusu saptanmayan bebeklerde de ciddi hiperbilirubinemi ve kernikterus gelişebileceğini bildirmişlerdir (47). Nitekim son yıllarda yeni tedavi yaklaşımlarının uygulanmasıyla birlikte, Amerika'da hiperbilirubinemili sağlıklı term yenidoğanlarda artan sayıda kernikterus bildirilmeye başlanmıştır (9).

Çalışmamızda, kronik bilirubin ensefalopatisi saptanan 5 olgudan 2'si (olgu 4 ve 5) hemolitik hastalığı olan ciddi hiperbilirubinemili olgular iken, diğer 3'ünün (olgu 1, 2 ve 3) belirgin hemoliz bulgusu saptanmayan ve total bilirubin düzeyi ≥ 25 mg/dl olan bebekler olduğu dikkati çekmektedir. Bu bulgular, bilirubin nörotoksisitenin yalnız hemolitik hastalığı olan hiperbilirubinemili bebeklerde değil, belirgin hemoliz bulgusu saptanmayan ve total bilirubin düzeyi 25 mg/dl'nin üzerinde olan sağlıklı term bebeklerde de gelişebileceği görüşünü desteklemektedir. Hemoliz bulgusu saptanmayan ve total bilirubin düzeyi 25 mg/dl'nin altında olan sağlıklı term bebeklerde herhangi bir toksisite bulgusuna rastlanmamış olsa da, düzenli postnatal takip açısından ülkemizin koşulları göz önüne alındığında, bu bebeklerde kan değişim sınırının 25 mg/dl olarak kabul edilebileceğini kesin olarak söylemek mümkün değildir. Bunun için olgu sayısı fazla olan daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tartışmaların bir diğer odak noktası, rutin laboratuvar yöntemleri ile, sarılıklı bir bebekte hemoliz olup olmadığına kesin olarak karar vermenin yanıltıcı olabileceği görüşüdür. Newman ve Maisels tarafından, retikülositoz dışında hiçbir hemoliz bulgusu saptanmayan ve kernikterus gelişen bir olgu bildirilmiştir (47). Anna ve arkadaşları, sepsis nedeniyle ciddi hiperbilirubinemi ve kernikterus tespit ettikleri bir olguda hafif hematokrit düşüklüğü dışında hiçbir hemoliz bulgusuna rastlamamışlardır (5). Sonuç olarak, ABO uyumsuzluğu, glikoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği ve sepsis gibi durumlarda periferik yaymada hemoliz bulguları, retikülositoz ve anemi olmaksızın da hemoliz gelişebilmektedir.

Çalışmamızda da, kronik bilirubin ensefalopatisi gelişen bir olguda (olgu 1) diğer laboratuvar incelemelerinde hemolizi destekleyen bulgu olmamasına rağmen, hastaneye başvuru sırasında bakılan ilk hematokrit değerinin %32,3 olması, rutin laboratuvar yöntemleriyle tespit edemediğimiz hemolitik bir sürecin olabileceğini düşündürmektedir.

Belirgin hemoliz bulgusu saptanmayan sağlıklı term bebeklerde artan sayıda ciddi hiperbilirubinemi ve kernikterus görülmesinin kesin nedeni bilinmemekte ancak tedavi sınırlarının yukarı çekilmesi, bebeklerin erken taburcu edilmesi, anne sütü ile beslenme oranındaki artışa rağmen besleme tekniği konusunda annelerin yeterli bilgilendirilmemesi sonucu dehidratasyon ve kilo kaybı riskinin artması gibi faktörlerle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (33). Yenidoğanların erken taburcu edilmesinin (<48 saat) yaşamın ilk 1-2 haftasında hiperbilirubinemi riskini arttırabileceği düşünüldüğü için (5,45,70,78) Amerikan Pediatri Akademisi, erken taburcu edilen bebeklerin postnatal 2-3. günler içinde tekrar kontrole çağrılmasını önermektedir. Ancak özellikle kernikterus olgularının daha sık görüldüğü sosyoekonomik düzeyi düşük kırsal kesimlerde bu uygulamanın hayata geçirilmesinin güç olduğu bir gerçektir (47). Bu nedenle gelişmekte olan ülkelerde, neonatal hiperbilirubinemi halen yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Kronik bilirubin ensefalopatisinin klasik bulguları, ekstrapiramidal hareket bozuklukları başta olmak üzere çeşitli düzeylerde nörolojik disfonksiyon, göz hareketlerinde kısıtlılık ve sensörinöral işitme kaybıdır. Newman ve Klebanoff'un hiperbilirubinemili 41.324 term bebeği kapsayan "Collaborative Perinatal Project, CPP" çalışmasında, olguların 1. ve 7. yaşlarda yapılan nörolojik değerlendirmelerinde en sık rastlanan minör nörolojik bulgular duruş bozuklukları, beceriksizlik ve anormal kremaster refleksi başta olmak üzere anormal karın deri refleksi, göz hareketlerinde kısıtlılık, anormal stereognozi, şüpheli hipotoni, göz hareketlerinde kısıtlılık ve vazomotor bozukluklar olarak bildirilmiştir (54). Özmert ve arkadaşlarının hiperbilirubinemi öyküsü olan 8-13 yaş arasındaki 102 olguyu içeren çalışmasında saptanan nörolojik bulgular ise koreoatetoz, distoni, spastisite, disdiadokinezi, anormal stereognozi, artmış derin tendon refleksi ve strabismus olup belirgin nörolojik bozukluk en çok Coombs testi (+) olan hemolitik olgularda görülmüştür (59).

Çalışmamızda, 2 olguda (olgu 1 ve 2) belirgin, 3 olguda (olgu 3, 4 ve 5) ise hafif olmak üzere kronik bilirubin ensefalopatisi bulguları tespit edilmiştir. Olgu 1'de orta-ağır derecede psikososyal ve motor gerilik, hipotoni, vertikal göz hareketlerinde kısıtlılık, derin tendon reflekslerinde hiperaktivite mevcut olup, ekstrapiramidal hareket bozukluğu

saptanmamıştır. Olgu 2’de ise ağır derecede psikososyal ve motor gerilik, asimetrik tonik boyun refleksi pozitifliği, derin tendon reflekslerinde hiperaktivite, spastisite, distoni ve koreoatetoz tespit edilmiştir. Olgu 3 ve 4’te sadece hafif derecede psikososyal ve motor gerilik, olgu 5’te ise hafif derecede psikososyal ve motor gerilik ile minimal spastisite saptanmıştır. Olgu 3 dışındaki tüm çocuklarda, yapılan ABR ve OAE testleri sonucunda sensorinöral işitme kaybı tespit edilmiştir.

Neonatal hiperbilirubineminin işitme kaybına yol açtığı ilk kez 1944’te Coquet tarafından bulunmuş ve 1950’de Crabtree ve Gerrard tarafından işitme kaybının yüksek frekanslarda ve bilateral geliştiği saptanmıştır. Gerrard, 1952 yılında işitme yolunda oluşan lezyonun koklear çekirdek seviyesinde olduğunu ve kokleanın etkilenmediğini ileri sürmüştür (22). 1970’li yılların sonuna doğru ABR ve OAE gibi elektrofizyolojik testlerin bulunması sonucu koklear saç hücreleri, 8. sinir ve beyin sapı yolunun daha iyi değerlendirilmesi, hiperbilirubineminin işitme fonksiyonu üzerine etkilerin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır (43).

Hiperbilirubinemili bebeklerde ABR’de tespit edilen değişiklikler tüm dalga eşiklerinde, dalga latanslarında ve I., III. ve V. dalgalar arasındaki ileti sürelerinde değişiklikler ya da hiç dalga kaydı elde edilememesi şeklindedir. Bu değişiklikler, bilirubin meydana getirdiği nöronal hasarın hassas bir bulgusudur. Çalışmamızda, yapılan ABR incelemeleri sonucunda çalışma ve kontrol grupları arasında I, III, V. dalga latansları ve I-III, III-V, I-V dalgalar arası latans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Seri yapılan ABR’lerde, zamanında uygulanan kan değişimi veya fototerapi sonrasında bu bulguların düzelebildiği ve nöronal hasarın geri dönüşümlü olabildiği gösterilmiştir. Bu da hiperbilirubinemiye bağlı oluşan nörotoksositeye en duyarlı bölgenin işitme yolu olduğunu düşündürmektedir (15,62,75). Nitekim işitme kaybı, kronik bilirubin ensefalopatisinin tek bulgusu olabilmektedir (78).

Eğer hiperbilirubinemi geri dönüşümsüz hasara yol açacak noktaya kadar ilerlerse, kalıcı işitme kaybı oluşabilmektedir. Yapılan ABR çalışmalarında Kaga (1979), Stockard (1983)

ve Nakamura (1985), işitme yollarındaki patolojinin koklea ve/veya 8. sinirde olduğunu, beyin sapının etkilenmediğini öne sürmüşlerdir. Tam tersine Fabiani (1979), Perlman (1983), Nwasei (1984) ve Lenhardt (1984)'ın çalışmalarında ABR'de beyin sapı ileti süresi uzamış bulunarak esas patolojinin beyin sapında olduğu düşünülmüştür (74).

Chisin (1979), Streletz (1986) ve Rhee (1999)'nin çalışmalarında ise, cevapsız ya da I. dalgadan itibaren başlayan ve ciddi bozukluk gösteren ABR ile birlikte koklear fonksiyonların normal saptanması (OAE cevabının normal olması ve ABR'de koklear mikrofoniklerin varlığı ile) işitme kaybının retrokoklear (nöral) kaynaklı olduğu üzerinde yoğunlaşmaktadır (12,67,74). Değirmenci'nin 22 hiperbilirubinemili bebek üzerinde yaptığı çalışmada da 2 olguda benzer bulgular saptanmıştır (14). Bu durum, "işitsel nöropati (auditory neuropathy)" olarak tanımlanmaktadır (20,71).

Çalışmamızda, işitme kaybı saptanan 4 olgunun 2'sinde (olgu 1 ve 5) hiçbir ABR kaydı elde edilemezken, koklear mikrofoniklerin alınmış olması, işitsel nöropati olarak değerlendirilmiştir (Grafik II). Olgu 1'de OAE testinde bilateral normal cevap alınırken, olgu 2'de cevap alınamamıştır. Ancak bu bulgunun adenoid vejetasyon ve burun hırıltısına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Diğer 2 olguda (olgu 2 ve 4) ABR'de bilateral sensörinöral işitme kaybı bulgularının saptanması ve OAE testinde her iki olguda da cevap alınamaması, koklea kaynaklı sensörinöral işitme kaybı olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar, hiperbilirubineminin işitme yollarında meydana getirdiği toksisitenin hem 8. siniri (retrokoklear bölge) hem de kokleayı etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda yer alan hiperbilirubinemili bebeklerde sensörinöral işitme kaybı oranı %9,8 olarak tespit edilmiştir. Bu değer, normal populasyondaki %0,1-0,6'lık işitme kaybı oranından oldukça yüksektir (72). Bu nedenle, işitme kayıplarının erken dönemde (özellikle 6. aydan önce) saptanması, konuşma ve dil gelişiminde meydana gelecek geri dönüşümsüz bozuklukları önlemek açısından büyük önem taşımaktadır.

Küçük çocuklarda işitme fonksiyonunun objektif olarak değerlendirilmesinde en sık kullanılan testler ABR ve OAE testleridir. OAE testi maliyetinin düşüklüğü, uygulamasının kolay ve kısa süreli olması nedeniyle yenidoğan ve çocukların rutin işitme

taramasında geniş kullanıma sahiptir. ABR incelemesi ise daha yüksek maliyeti, test süresinin uzun olması gibi dezavantajlara sahip olmakla birlikte, spesifite ve sensitivitesi OAE testine göre daha yüksektir (19). Ayrıca, işitsel nöropatide olduğu gibi retrokoklear patolojiye bağlı işitme kayıplarında sadece OAE testinin uygulanması yanıltıcı sonuçlara neden olabilmektedir (42). Bu nedenle, "Joint of Committee on Infant Hearing" tarafından işitme kaybı açısından riskli olgularda öncelikle ABR incelemesi yapılması ve bu testte anormal bulgu saptandığında OAE testi de uygulanması gerektiği bildirilmektedir (30,68).

Bu çalışmada, hiperbilirubinemiye bağlı sensörinöral işitme kaybının hem 8. sinir (retrokoklear bölge) hem de koklea kaynaklı olabileceğinin gösterilmesi, ABR incelemesi patolojik sonuçlanan olgularda OAE testinin de yapılması gerektiği görüşünü desteklemektedir. Böylece, işitme yollarında meydana gelen hasarın lokalizasyonunu tespit etmek ve doğru tedavi yaklaşımları geliştirmek de mümkün olacaktır. İşitsel nöropatili olgular işitme cihazından genellikle fazla fayda görmemektedir. Son yıllarda, bu olgulara koklear implantasyon yapıldığında iyi sonuç alınabileceğini bildiren çalışmalar yayınlanmaktadır (21).

Perlman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ABR patolojisi ile bilirubin düzeyi arasında herhangi bir ilişki bulunmamış olsa da (62), Deorari, Gupta ve Vohr tarafından yapılan çalışmalarda bilirubin düzeyleri ile ABR değişiklikleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmektedir (16,24,25,77). Özmert ve arkadaşlarının çalışmasında, Coombs testi (+) olan hemolitik hastalarda nörotoksisite riskinin daha yüksek olduğu, total bilirubin düzeyi 20 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda ABR patolojisinin anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiş ve 20 mg/dl'nin üzerindeki bilirubin düzeylerine maruz kalma süresi uzadıkça nörolojik sekel gelişme oranının da arttığı bulunmuştur (59). DeVries ve arkadaşları, hiperbilirubinemi süresi uzadıkça, sensörinöral işitme kaybı riskinin arttığını bildirmişlerdir (17). Diri ve arkadaşlarının 66 hiperbilirubinemili hastanın uzun dönem prognozunu araştıran çalışmasında, total bilirubin 30 mg/dl'nin üzerine çıktığı olgularda nörolojik sekel oranının arttığı ve neonatal hiperbilirubineminin ABR gibi elektrofizyolojik yanıtlara uzun dönemde de etkili olduğu gösterilmiştir (18).

Newman ve Klebanoff'un CPP çalışmasında, total bilirubin düzeyi 20 mg/dl ve üzerinde olan olguların 8 yıllık takipleri sonucunda serum bilirubin düzeyi ile IQ, sensorinöral işitme kaybı, belirgin nörolojik bozukluk arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Buna karşın, yüksek bilirubin düzeyi ile minör nörolojik disfonksiyon arasında zayıf bir ilişki tespit etmiştir (54). Scheidt ve arkadaşlarının 27.270 bebeği kapsayan çalışmasında ise, düşük doğum ağırlığı ve küçük gestasyon yaşı olan bebeklerde serum bilirubin düzeyi ile 8 ve 12. aylardaki motor gelişim bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (69).

Çalışmamızda bilirubin düzeyi ile nörolojik bulgu ve ABR arasındaki ilişki araştırıldığında, ABR patolojisi ve nörolojik disfonksiyon saptanan olguların maksimum total bilirubin düzeyi ortalamalarının, normal saptanan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$). Yapılan korelasyon analizinde de, total bilirubin düzeyindeki artış ile ABR patolojisi ($r=0,497$; $p<0,01$) ve nörolojik disfonksiyon ($r=0,513$; $p<0,01$) arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir.

Total bilirubin düzeyinin 20 mg/dl'nin üzerinde kalma süresi ile nörolojik bulgu ve ABR arasındaki ilişki araştırıldığında da, nörolojik disfonksiyon ve ABR patolojisi saptanan olguların 20 mg/dl'nin üzerindeki bilirubin düzeylerine maruz kalma sürelerinin, nörolojik bulgu ve ABR patolojisi saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,01$). Bu bulgular, bilirubinin nörotoksitesite riskinin artmasında sadece bilirubin düzeyindeki yüksekliğin değil, yüksek bilirubin düzeylerine maruz kalma süresinin de önemli etkisi olduğunu göstermektedir.

ABR'nin neonatal hiperbilirubinemili olgularda gelişebilecek nörolojik disfonksiyon için prediktif değeri olup olmadığı çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Kuriyama'nın 30 hiperbilirubinemik bebeği içeren çalışmasında, tedavi sonrası iki bebekte patolojik ABR saptanmış, bu olguların 1 yaşındaki nörolojik değerlendirmesinde olguların birinde serebral palzi saptanmış, diğerinde ise nörolojik disfonksiyon tespit edilmemiştir (41). Funato'nun total bilirubin düzeyi >20 mg/dl olan yenidoğanlarda yaptığı bir diğer çalışmada, seri yapılan (3 ay arayla) ABR kayıtlarında, başlangıçtaki ABR bozukluklarının devam etmesinin, kronik bilirubin ensefalopatisinin belki de öncü belirtisi olabileceği öne sürülmüştür (23). Özmert ve arkadaşlarının çalışmasında, belirgin nörolojik bulgusu olan

olguların %100'ünde, hafif nörolojik bulgusu olanların %46,6'sında ABR patolojik bulunmuş ve hiperbilirubinemili bebeklerin uzun dönem takiplerinde ABR'nin sensitivitesi %100, spesifitesi %81 olarak belirlenmiştir (59).

Çalışmamızda, nörolojik bulgular ile ABR sonuçları karşılaştırıldığında, nörolojik disfonksiyon varlığı ile ABR'nin patolojik olması arasında istatistiksel olarak güçlü bir ilişki bulunmuştur ($p<0,01$). Ancak ABR incelemesi, beyin sapından daha yukarıdaki bölgeler hakkında bilgi vermediği için bazal ganglionlarda yaygın hasar olduğu durumlarda bile normal ABR kaydı elde edilebileceği unutulmamalıdır. Diğer bir deyişle, ABR incelemesi normal olan olgularda da ekstrapiramidal bulgular gelişebilmektedir (78). Bu nedenle ABR'nin hiperbilirubinemili olgularda kalıcı nörolojik disfonksiyon açısından prediktif değerini belirlemek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kronik bilirubin ensefalopatisinin beyinde meydana getirdiği hasarın spesifik anatomik lokalizasyonunun radyolojik olarak saptanması manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile mümkün olabilmektedir. MRI'da görülen karakteristik bulgular globus pallidus, subtalamus ve hipokampusta intensite artışıdır. Bu intensite artışı bilateral ve simetrik olup yenidoğan döneminde T1 kesitlerde daha belirgin iken ileri dönemlerde T2 kesitlerde daha iyi görülmektedir (78). Yokochi'nin kernikteruslu çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada globus pallidusun, özellikle de posteromedial bölümünün, bilirubine en duyarlı bölge olabileceği öne sürülmüştür (82). Diğer yandan, kronik bilirubin ensefalopatisi gelişen olgularda kranyal MRI normal saptanabilmektedir (81). Harris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, belli aralıklarla yapılan MRI'da bazal ganglionlarda saptanan intensite artışının düzelebileceği ve uzun dönem prognoz ile ilişkili olmayabileceği belirtilmiştir (33).

Çalışmamızda, kronik bilirubin ensefalopatisi bulguları saptanan 5 olguya kranyal MRI incelemesi yapılmıştır. Sadece 2 olguda (olgu 1 ve 5) bilirubin ensefalopatisi için karakteristik olan bazal ganglionlarda T2 kesitte simetrik intensite artışı tespit edilmiştir. Bu intensite değişikliği, olgu 1'de globus pallidus ve subtalamik çekirdekleri içine alırken, olgu 5'te sadece globus pallidusta mevcuttu.

P31 kullanılarak yapılan nüklear manyetik rezonans (NMR), spektroskopik bir görüntüleme yöntemi olup, bilirubin toksisitesi sonucu enerji metabolizmasında meydana gelen değişiklikleri erken dönemde tespit edebilmektedir (61). Bilirubin ensefalopatisinde konvansiyonel MRI'ya göre daha ayrıntılı bilgiler veren NMR spektroskopisi çalışmalarının ilerlemesiyle, bilirubin nörotoksitesinin önceden tahmin edilmesi ve hangi bebeklerin acil olarak tedavi edilmesi gerektiğinin belirlenmesi mümkün olabilecektir.

SONUÇLAR

1. İndirekt hiperbilirubinemili 41 olgunun prospektif olarak incelendiği bu çalışmada, 5 olguda (%12,2) kronik bilirubin ensefalopatisi saptanmıştır. Bu olguların 4'ünde ABR ve OAE testleri sonucunda bilateral sensörinöral işitme kaybı belirlenmiştir. Nörolojik disfonksiyon saptanan olguların 2'si hemolitik hastalık tespit edilen ve total bilirubin düzeyi ≥ 20 mg/dl olgular olup, diğer 3'ü ise belirgin hemoliz bulgusu saptanmayan ve total bilirubin düzeyi ≥ 25 mg/dl olan bebeklerden oluşmuştur. Bu bulgular, bilirubin nörotoksitesinin yalnız hemolitik hastalığı olan hiperbilirubinemili bebeklerde değil, belirgin hemoliz bulgusu saptanmayan ve total bilirubin düzeyi 25 mg/dl'nin üzerinde olan sağlıklı term bebeklerde de gelişebileceğini göstermektedir.
2. Çalışma grubunda, hemoliz bulgusu saptanmayan ve total bilirubin düzeyi < 25 mg/dl olan sağlıklı term bebeklerde bilirubin toksisite bulgusuna rastlanmamış olsa da, bu bebeklerde kan değişim sınırının 25 mg/dl olarak kabul edilebileceğini kesin olarak söylemek mümkün değildir. Bu konuda olgu sayısı fazla olan daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, rutin laboratuvar yöntemleri ile hemolizin kesin olarak ekarte edilemeyeceği de akılda tutulmalıdır.
3. Çalışmamızda, nörolojik disfonksiyon ve ABR patolojisi saptanan olguların serum total bilirubin düzeylerinin diğer olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlenmiş, serum total bilirubin düzeylerindeki artış ile nörolojik disfonksiyon ve ABR patolojisi arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. 20 mg/dl'nin üzerindeki bilirubin düzeylerine maruz kalma süresi incelendiğinde, nörolojik disfonksiyon ve ABR patolojisi saptanan olgularda bu sürenin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, bilirubinün nörotoksisite riskinin artmasında sadece bilirubin düzeyindeki yüksekliğin değil, yüksek bilirubin düzeylerine maruz kalma süresinin de önemli etkisi olduğunu göstermektedir.

4. Çalışma grubundaki 41 olgunun 4'ünde (%9,8) bilateral sensörinöral işitme kaybı tespit edilmiştir. Bu olguların 2'si (olgu 1 ve 5) işitsel nöropati olarak değerlendirilmiş, diğer 2 olguda (olgu 2 ve 4) ise koklea kaynaklı sensörinöral işitme kaybı saptanmıştır. Bu bulgular, hiperbilirubineminin işitme yollarında meydana getirdiği toksisitenin hem 8. siniri hem de kokleayı etkileyebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, total bilirubin düzeyi kan değişimini gerektirecek kadar yükselmiş olan her bebeğin işitme kaybı açısından öncelikle ABR incelemesinden geçirilmesi ve bir patoloji saptanırsa OAE testinin de uygulanması gerektiği görüşü desteklenmektedir.
5. Çalışmamızda, nörolojik bulgular ile ABR sonuçları karşılaştırılmış ve nörolojik disfonksiyon varlığı ile ABR'nin patolojik olması arasında istatistiksel olarak güçlü bir ilişki bulunmuştur. Ancak ABR incelemesi, beyin sapından daha yukarıdaki bölgeler hakkında bilgi vermediği için bazal ganglionlarda hasar olduğu durumlarda bile normal ABR kaydı elde edilebilir. Bu nedenle ABR'nin kronik bilirubin ensefalopatisi açısından prediktif değerini belirlemek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.
6. Manyetik rezonans incelemesi ile, kronik bilirubin ensefalopatisi saptanan 5 olgudan sadece 2'sinde (olgu 1 ve 5) bilirubin ensefalopatisi için karakteristik olan bazal ganglionlarda T2 kesitte simetrik intensite artışı tespit edilmiştir. Bilirubin beyinde meydana getirdiği nörotoksik değişikliklerin, P31 kullanılarak yapılan nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi çalışmaları ile, konvansiyonel MR'a göre daha ayrıntılı ve çok erken dönemde saptanması mümkündür. NMR çalışmalarının ilerlemesiyle, bilirubin ensefalopatisinin önceden tahmin edilmesi ve acil tedavi gerektiren bebeklerin belirlenmesi mümkün olabilecektir.

ÖZET

Bu çalışmada, neonatal indirekt hiperbilirubinemi dışında başka bir sorunu olmayan 41 term yenidoğanda, hiperbilirubineminin nörolojik gelişim ve işitme fonksiyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bilirubin düzeyi ve yüksek bilirubin düzeylerine maruz kalma süresinin bilirubin nörotoksitesine olan etkileri, tedavi stratejileri ve ABR incelemesinin uzun dönem prognoz açısından önemi değerlendirilmiştir.

Olguların 5'inde (%12,2) nörolojik gelişim bozukluğu, 4'ünde (%9,8) bilateral sensörinöral işitme kaybı tespit edilmiştir. İşitme kaybı tanısı ABR ve OAE testleri sonucunda konmuştur. Çalışma grubunda saptanan yüksek işitme kaybı oranı, ciddi hiperbilirubinemili yenidoğanların olası işitme kayıplarının erken tanısı amacıyla ABR incelemesi ile taranmasının önemini vurgulamaktadır.

Kronik bilirubin ensefalopatisi bulguları gelişmiş olan olguların hepsinin total bilirubin düzeyi 25 mg/dl'nin üzerinde olup, 2 olguda hemolitik hastalık saptanırken, diğer 3 olgunun belirgin hemoliz bulgusu olmayan grupta yer alması dikkat çekici bulunmuştur. Diğer yandan, total bilirubin düzeyi 25 mg/dl'nin altında olan olguların hiçbirinde bilirubin toksisite bulgusuna rastlanmamıştır. Elde edilen bu sonuçlar ışığında, hemolizi olmayan sağlıklı term bebekler için daha ılımlı yeni tedavi kriterlerinin kullanılabilceği düşünülmekle birlikte, kesin bir yargıya varmak için daha geniş serilere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ahlfors CE. Criteria for Exchange Transfusion in Jaundiced Newborns. *Pediatrics* 1994; 93: 488-93.
2. Aksoy S, Özkan S, Kaya S. Çocuklarda İşitme Taraması ve Odyolojik Değerlendirmeler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 436-48.
3. Amin SB, Ahlfors C, Orlando MS et al. Bilirubin and Serial Auditory Brainstem Responses in Premature Infants. *Pediatrics* 2001; 107: 664-70.
4. Anlar B, Yalaz K. Denver II Gelişimsel Tarama Testi Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu Uygulama Kitabı. Ankara: Hacettepe Çocuk Nöroloji Gelişimsel Tıp Araştırmaları Grubu Yayını, 2000: 1-2.
5. Anna A, Enzmann DR, Hahn JS et al. Kernicterus in a Full Term Infant. *Pediatrics* 1994; 93: 1003-6.
6. Arıbal EU. Koklear Patolojilerde ABR (İşitsel Beyin Sapı Davranımı) Görünümü. Doktora Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Bilim Dalı, 1995.
7. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: Saunders Company, 1996: 496-8.
8. Brodersen R. Bilirubin Transport in the Newborn Infant, Reviewed With Relation to Kernicterus. *The Journal of Pediatrics* 1980; 96: 349-55.
9. Brown AK, Johnson L. Loss of Concern About Jaundice and the Reemergence of Kernicterus in Full-Term Infants in the Era of Managed Care. In: Fanaroff AA, Klaus MH (eds). *The Year Book of Neonatal and Perinatal Medicine*. St Louis, MO: Mosby- Year Book, 1996: 17-28.
10. Brown AK, Seidman DS, Stevenson DK. Jaundice in Healthy, Term Neonates: Do We Need New Action Levels or New Approaches? *Pediatrics* 1992; 89: 827-9.
11. Cashore WJ. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Oski FA, DeAngelis CD et al (eds). *Principles Practice of Pediatrics*. Philadelphia: Lippincott, 1990:400.
12. Chisin R, Perlman M, Sohmer H. Cochlear and Brain Stem Responses in Hearing Loss Following Neonatal Hyperbilirubinemia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88: 352-7.
13. Connolly AM, Volpe JJ. Clinical Features of Bilirubin Encephalopathy. *Clinics in Perinatology* 1990; 17: 371-9.

14. Değirmenci S. Neonatal İndirekt Hiperbilirubinemili Olgularda ABR ve Nörolojik Prognoz ile İlişki. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 1999.
15. Deliac P, Demarquez JL, Barberot JP et al. Brainstem Auditory Evoked Potentials in Icteric Fullterm Newborns: Alterations After Exchange Transfusion. *Neuropediatrics* 1990; 21: 115-8.
16. Deorari AK, Singh M, Ahuja GK et al. One Year Outcome of Babies With Severe Neonatal Hyperbilirubinemia and Reversible Abnormality in Brainstem Auditory Evoked Responses. *Indian Pediatrics* 1994; 31: 915-21.
17. DeVries LS, Lary S, Whitelaw AG et al. Relationship of Serum Bilirubin Levels and Hearing Impairment in Newborn Infants. *Early Hum Dev* 1987; 15: 269-77.
18. Diri S, Çoban A ve ark. Neonatal İndirekt Hiperbilirubinemide Prognoz. XI. Ulusal Neonatoloji Kongresi Özet Kitabı. Samsun: Türk Neonatoloji Derneği, 2001.
19. Dort JC, Tobolski C, Brown D. Screening Strategies for Neonatal Hearing Loss: Which Test Is Best? *The Journal of Otolaryngology* 2000; 29: 206-10.
20. Doyle JK, Sininger Y, Starr A. Auditory Neuropathy in Childhood. *Laryngoscope* 1998; 108: 1374-7.
21. Fabry LB. Identification and Management of Auditory Neuropathy In: A Sound Foundation Through Early Amplification. Proceeding of an International Conference. Seewald RC ed. Chigago: Phonak, 2000; 237-45.
22. Fenwick JD, Neonatal Jaundice As a Cause of Deafness. *Journal of Laryngology and Otology* 1975; 89:925-32.
23. Funato M, Teraoka S, Tamai H. et al. Follow-up Study of Auditory Brainstem Responses in Hyperbilirubinemic Newborns Treated With Exchange Transfusion. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 17-21.
24. Gupta AK, Mann SB. Is Auditory Brainstem Response a Bilirubin Neurotoxicity Marker? *Am J Otolaryngol* 1998; 19: 232-6.
25. Gupta AK, Raj H, Anand NK. Auditory Brainstem Responses (ABR) in Neonates with Hyperbilirubinemia. *Indian Journal of Pediatrics* 1990; 57: 705-11.
26. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and Liver Diseases. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*. 6th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1997: 1371.

27. Hall JW, Mueller HG. Auditory Brainstem Response (ABR). In: Audiologist's Desk Reference. Volume I. California: Singular Publishing Group, 1997: 319-82.
28. Hall JW, Mueller HG. Otoacoustic Emissions(OAE). In: Audiologist's Desk Reference. Volume I. California: Singular Publishing Group, 1997: 235-87.
29. Hall JW. Handbook of Auditory Evoked Responses. Massachusetts: Simon&Schuster, 1992: 15.
30. Hall JW. Newborn Auditory Screening. In: Handbook of Auditory Evoked Responses. Massachusetts: Simon&Schuster, 1992: 475-502.
31. Hansen TWR, Bratlid D. Bilirubin and Brain Toxicity. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 513-22.
32. Hansen TWR. Pioneers in the Scientific Study of Neonatal Jaundice and Kernicterus. *Pediatrics* 2000; 106: 15-26.
33. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR et al. Developmental Follow-Up of Breastfed Term and Near-Term Infants With Marked Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001; 107: 1075-80.
34. Hein HA. Why Do We Keep Using Phototherapy in Healthy Newborns? *Pediatrics* 1984; 73: 881-2.
35. Hoyt CS, Billson FA, Alpins N. The Supranuclear Disturbances of Gaze in Kernicterus. *Annals of Ophthalmology* 1978; 38: 1487-92.
36. Hung KL. Auditory Brainstem Responses in Patients With Neonatal Hyperbilirubinemia and Bilirubin Encephalopathy. *Brain Dev* 1989; 11: 297-301.
37. Jacobson J, Hyde M. An Introduction to Auditory Evoked Potentials. In: Katz J ed. *Handbook of Clinical Audiology*. 3th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992: 510.
38. Johnson L. Yet Another Expert Opinion on Bilirubin Toxicity. *Pediatrics* 1992; 89: 829-31.
39. Johnston WH, Angara V, Baumal R et al. Erythroblastosis Fetalis and Hyperbilirubinemia. A Five Year Follow-up With Neurological, Psychological and Audiological Evaluation. *Pediatrics* 1967; 39: 88-92.
40. Kim MH, Yoon JJ, Sher J et al. Lack of Predictive Indices in Kernicterus: A Comparison of Clinical and Pathologic Factors in Infants With or Without Kernicterus. *Pediatrics* 1980; 66: 852-8.

41. Kuriyama M, Konishi Y. The Effect of Neonatal Hyperbilirubinemia on the Auditory Brainstem Response. *Brain & Development* 1986; 8: 240-5.
42. Lafreniere D, Smurzynski J, Jung M et al. Otoacoustic Emissions in Full-Term Newborns at Risk for Hearing Loss. *Laryngoscope* 1993; 103: 1334-41.
43. Lenhardt ML, McArtor R, Bryant B. Effects of Neonatal Hyperbilirubinemia on the Brainstem Electric Response. *Journal of Pediatrics* 1984; 104: 281-4.
44. Levine RL, Fredericks WR, Rapoport SI. Entry of Bilirubin into the Brain Due to Opening of the Blood-Brain Barrier. *Pediatrics* 1982; 62: 255-9.
45. Liu LL, Clemens CJ, Shay DK et al. The Safety of Newborn Early Discharge. *JAMA* 1997; 278: 293-8.
46. Mac Mahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice, Bilirubin Toxicity, Encephalopathy and Kernicterus. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 1998: 1003-13.
47. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in Otherwise Healthy, Breast-Fed Term Newborns. *Pediatrics* 1995; 96:730-3.
48. Maisels MJ. Neonatal Jaundice. In: Avery GB ed. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, 1999: 534-629.
49. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE et al. Jaundice in the Healthy Newborn Infant: A New Approach to an Old Problem. *Pediatrics* 1988; 81: 505-11.
50. Maisels MJ. Neonatal Jaundice. In: Sinclair JC, Bracken MB (eds). *Effective Care of the Newborn Infant*. Oxford: Oxford University Press, 1992: 507-61.
51. Menkes JH. *Text of Child Neurology*. 5th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1995: 611-3.
52. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and Treatment of Jaundice in the Term Newborn: A Kinder Gentler Approach. *Pediatrics* 1992; 89: 809-18.
53. Newman TB, Maisels MJ. Does Hyperbilirubinemia Damage the Brain of Healthy Full-Term Infants? *Clinics in Perinatology* 1990; 17: 331-58.
54. Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal Hyperbilirubinemia and Long-Term Outcome: Another Look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 1993; 92: 651-7.
55. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric* 1. II. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1993: 289-90.

56. Notter MFD, Kendig JW. Differential Sensitivity of Neural Cells to Bilirubin Toxicity. *Exp Neurol* 1986; 94: 670-82.
57. Nwaesei CG, Van Aerde J, Boyden M et al. Changes in Auditory Brainstem Responses in Hyperbilirubinemic Infants Before and After Exchange Transfusion. *Pediatrics* 1984; 74: 800-3.
58. Oktay R, Satar M, Atıcı A. The Risk of Bilirubin Encephalopathy in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Turkish Journal of Pediatrics* 1996; 38: 199-204.
59. Özmert E, Erdem G, Topçu M ve ark. Long-Term Follow-Up of Indirect Hyperbilirubinemia in Full-Term Turkish Infants. *Acta Paediatr* 1996; 85:1440-4.
60. Özmert E, Erdem G. İndirekt Hiperbilirubinemi ve Nörotoksisite. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 5: 701-7.
61. Palmer C, Smith MB. Assessing the Risk of Kernicterus Using Nuclear Magnetic Resonance. *Clinics in Perinatology* 1990; 17: 307-27.
62. Perlman M, Fainmesser P, Sohmer H et al. Auditory Nerve-Brainstem Evoked Responses in Hyperbilirubinemic Neonates. *Pediatrics* 1983; 72:658-64.
63. Perlman M, Frank JW. Bilirubin Beyond the Blood-Brain Barrier. *Pediatrics* 1988; 81:3.
64. Poland RL, Ostrea EM. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Klaus MS, Fanaroff AA (eds). *Care of the High Risk Neonate*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1986: 239.
65. Poland RL. In Search of a "Gold Standart" for Bilirubin Toxicity. *Pediatrics* 1992; 89: 823-4.
66. Praagh RV. Diagnosis of Kernicterus in the Neonatal Period. *Pediatrics* 1961; 28: 870-6.
67. Rhee CK, Park HY, Jang YJ. Audiologic Evaluation of Neonates With Severe Hyperbilirubinemia Using Transiently Evoked Otoacoustic Emissions and Auditory Brainstem Responses. *Laryngoscope* 1999; 109: 2005-8.
68. Roizen NJ. Etiology of Hearing Loss in Children. *Pediatric Clinics of North America* 1999; 46: 49-64.
69. Scheidt PC, Mellits ED, Hardy JB et al. Toxicity to Bilirubin in Neonates: Infant Development During First Year in Relation to Maximum Neonatal Serum Bilirubin Concentration. *Journal of Pediatrics* 1977; 91: 292-7.

70. Seidman DS, Ergaz Z, Paz I et al. Predicting the Risk of Jaundice in Fullterm Healthy Newborns: A Prospective Population Base Study. *Journal of Perinatology* 1999; 19: 564-7.
71. Starr A, Picton TW, Sininger Y et al. Auditory Neuropathy. *Brain* 1996; 119: 741-53.
72. Stein LK. Factors Influencing the Efficacy of Universal Newborn Hearing Screening. *Pediatric Clinics of North America* 1999; 46: 95-105.
73. Steinborn M, Seelos KC, Heuck A et al. MR Findings in a Patient With Kernicterus. *European Radiology* 1999; 9: 1913-5.
74. Streletz LJ, Graziani J, Branca PA et al. BAEP in Fullterm and Preterm Newborns with Hyperbilirubinemia and Hypoxemia. *Neuropediatrics* 1986; 17: 66-71.
75. Tan KL, Skurr BA, Yip YY. Phototherapy and Brain-Stem Auditory Evoked Response in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Journal of Pediatrics* 1992; 120: 306-8.
76. Valaes T. Bilirubin Toxicity: The Problem Was Solved a Generation Ago. *Pediatrics* 1992; 89: 819-20.
77. Vohr BR, Karp D, O'Dea C et al. Behavioral Changes Correlated With Brain-Stem Auditory Evoked Responses in Term Infants With Moderate Hyperbilirubinemia. *Journal of Pediatrics* 1990; 117: 288-91.
78. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Company, 2001: 521-46.
79. Watchko JF, Oski FA. Bilirubin 20 mg/dl =Vigintiphobia. *Pediatrics* 1983; 71: 660-3.
80. Yiğit Ş. İndirekt Hiperbilirubinemiler ve Sarılıklı Yenidoğana Yaklaşım. *Katki Pediatri Dergisi* 1995; 5: 680-700.
81. Yokochi K, Aiba K, Kodama M et al. Magnetic Resonance Imaging in Athetotic Cerebral Palsied Children. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 818-23.
82. Yokochi K. Magnetic Resonance Imaging in Children With Kernicterus. *Acta Paediatr* 1995; 84: 937-9.

EK I:

SARILIK TAKİP FORMU

GÖZTEPE SSK EĞİTİM HASTANESİ
YENİDOĞAN SERVİSİ

SARILIK TAKİP FORMU

Adı Soyadı : Form No :
Cins : Doğum Tarihi :/...../..... (Saat:.....)
Sicil No : Gestasyon Yaşı SAT
Adres : Dubowitz
Doğum Tartısı :
Telefon : Yatış Tartısı :
Yatış Tarihi : Boy :
Çıkış Tarihi : BÇ :
Tanı :

Antenetal Anamnez

Anne Yaşı:
Önceki Doğumlar: Gravida Parite Abortus D/C
Gebelikte Geçirilen Hastalıklar: HT Preeklampsi Eklamps Koryoamnioni
DM Kanama Diğer
Annenin Kötü Alışkanlıkları: Sigara Alkol
Gebelikte İlaç Kullanımı:
Son Adet Tarihi:

Natal Anamnez

Doğum Yeri :
Doğum Şekli : Vaginal Vakum Forseps Sezaryen
Prezantasyon : Baş Makat Diğer
İlaç Kullanımı : Oksitosin Diazem Deksametazon Epidural Anestezi
Asfiksi Öyküsü :
APGAR Skor :

Postnatal Anamnez

Sarılığın Farkedildiği Gün 1. Gün 2. Gün 3. Gün Daha Geç
Anne, Baba, Kardeşlerde Sarılık:
Anne, Baba, Kardeşlerde Anemi:
Kardeşlerde Sarılık Tedavisi: Fototerapi Exchange
Ailede Metabolik Hastalık:
Rh (-) Anneye Rhogam Uygulaması:

Beslenme Anamnezi

İlk Beslenme Saati :
Beslenme Şekli : Anne Sütü Formula
Beslenme Sıklığı :
Mekonyum Pasaj Zamanı : 1. Gün Daha Geç
Emmede Azalma :

SARILIK TAKİP FORMU

Fizik Muayene

Aktivite :
Refleksler : Moro Yakalama Emme Arama
Cilt Rengi : İkter Solukluk Pletore Peteşi Ekimoz
Sefal Hematom :
Ödem :
Solunum Sistemi :
Dolaşım Sistemi :
Hepatomegali :
Splenomegali :

Risk Faktörleri

Hemoliz Asidoz
Polisitemi Hipotermi
Sepsis Hipoalbuminemi
Perinatal Asfiksi

Laboratuvar

Anne Kan Grubu :
Bebek Kan Grubu :
Direk Coombs :
Yatış TB/Hct :/..... Direk Bil: İndirek Bil:
En Yüksek TB/Hct :/..... Hct
Hemogram : Hb Hct MCV Lökosit Trombosit
Retikülosit :
Periferik Yayma :
G6PD :
PK :
T3: T4: TSH:
İdrarda Redüktan Madde:
BERA :
VEP :
Diğer :

Tedavi

Fototerapi : Evet Giriş TB/Hct: Çıkış TB/Hct: Gün:
Hayır

Exchange
Transfüzyon : Evet Sayı:

Giriş TB/Hct	Çıkış TB/Hct

Hayır

STANDARD

EK II:

DENVER II GELİŞİMSEL TARAMA TESTİ

Denver II TÜRKİYE STANDARDİZASYONU

GEÇEN ÇOCUKLARIN YÜZDESİ

Anlatımla Geçilebilir 25 50 75 90
Formun Arkasında Not no A 1 Madde █

Tarih : _____

Soyadı, Adı : _____

Doğum Tarihi : _____

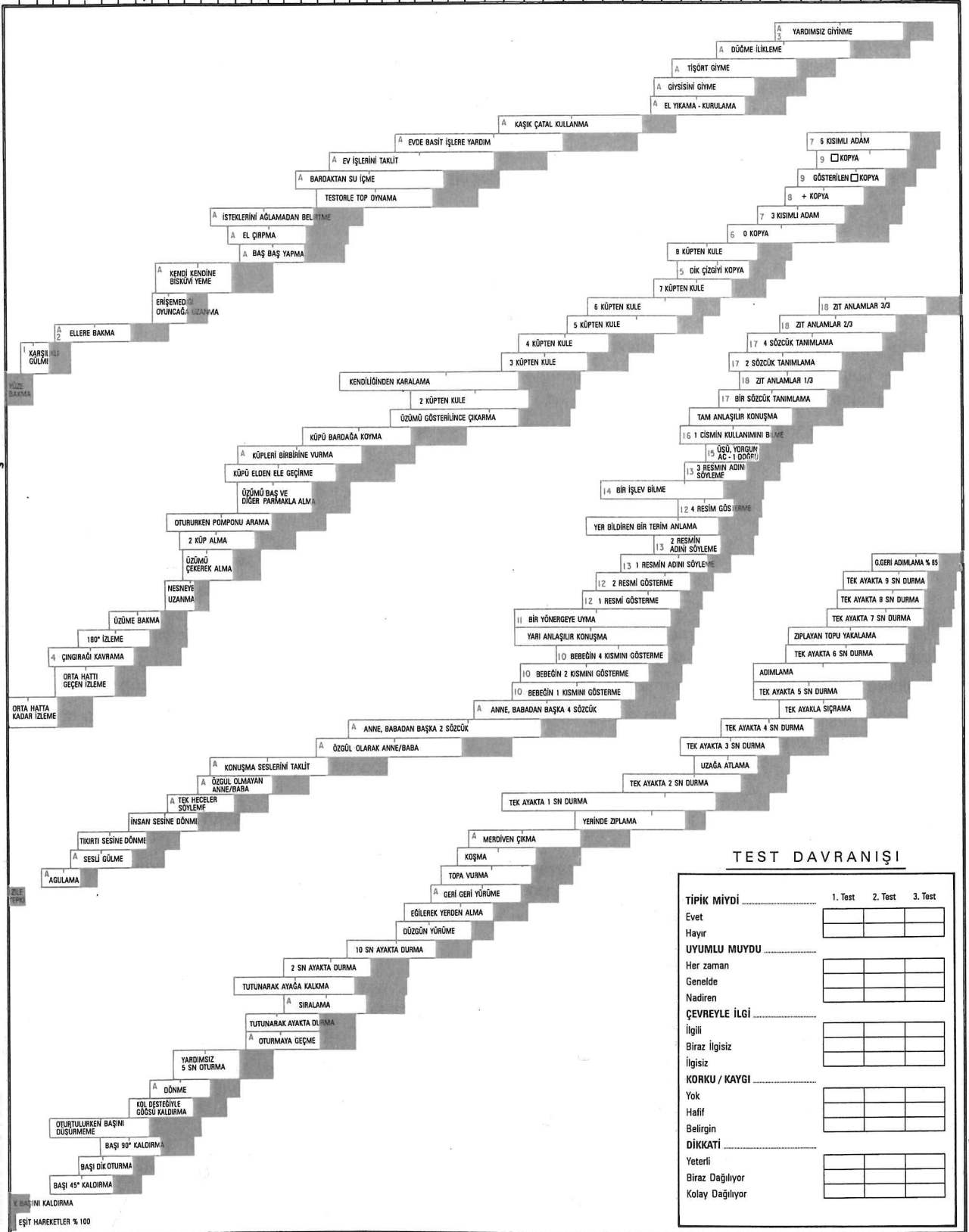
Protokol : _____

AYLAR

YILLAR

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 2½ 3 3½ 4 4½ 5 5½ 6

Hacettepe Üniversitesi
Pediyatrik Nöroloji 1996
Prof. Dr. Banu AYANLAR
Prof. Dr. Kabbaye YALAZ
KİŞİSEL - SOSYAL
İNCE MOTOR
DİL
KABA MOTOR



TEST DAVRANIŞI

TİPİK MİYDI	1. Test	2. Test	3. Test
Evet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hayır	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UYUMLU MUYDU			
Her zaman	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Genelde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nadiren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ÇEVREYLE İLĞİ			
İlgili	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biraz İlgisiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İlgisiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KORKU / KAYGI			
Yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hafif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Belirgin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DİKKATİ			
Yeterli	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biraz Dağılıyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kolay Dağılıyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Çizim: A. AYAZOĞLU

AYLAR 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 2½ 3 3½ 4 4½ 5 5½ 6

YILLAR