

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİ KAN DEĞİŞİMİ SINIRINDA  
OLUP KAN DEĞİŞİMİ UYGULANAN VE UYGULANMADAN  
FOTOTERAPİ İLE DÜZELEN YENİDOĞANLARDA RİSK  
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ, NÖROMOTOR VE BİLİŞSEL  
GELİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elif BENDERLİOĞLU**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**DANIŞMAN  
Prof.Dr. Begüm ATASAY**

**ANKARA  
2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİ KAN DEĞİŞİMİ SINIRINDA  
OLUP KAN DEĞİŞİMİ UYGULANAN VE UYGULANMADAN  
FOTOTERAPİ İLE DÜZELEN YENİDOĞANLARDA RİSK  
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ, NÖROMOTOR VE BİLİŞSEL  
GELİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elif BENDERLİOĞLU**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**DANIŞMAN  
Prof.Dr. Begüm ATASAY**

**ANKARA  
2018**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ SINAVI TUTANAĞI**

<b>I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN</b>		
<b>Adı, Soyadı</b>	: Elif Benderlioğlu	<b>Sınav tarihi:</b>  08 /10/ 2018
<b>Anabilim/Bilim Dalı</b>	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
<b>Tez Danışmanı</b>	: Prof. Dr. Begüm Atasay	

<b>II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER</b>		
<b>Tezin Başlığı:</b> <i>indirect Hipobilirubinemi, kon değişimi sinirine olup kon değişimi uygu kon ve uygu lara kon potansiyi ile derzden yenice kon kon Faktör kon Behlenesi, Noroof ve kalısal felus kon Depolunite</i>		
<b>Tezin Niteliği:</b>	<input type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
<b>Kaçıncı tez sınavı olduğu:</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

<b>III. KARAR</b>		
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak		
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne		
<input type="checkbox"/> Reddine		
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine		
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.		

<b>IV. AÇIKLAMALAR</b>		
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>		



**Jüri Başkanı**  
**Unvanı, Adı, Soyadı**  
Prof. Dr. Semra Atalay  
Anabilim Dalı Başkanı



**Jüri Üyesi**  
**Unvanı, Adı, Soyadı**  
Prof. Dr. Canan Türkyılmaz  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Yenidoğan Bilim Dalı

**Jüri Üyesi**  
**Unvanı, Adı, Soyadı**  
Prof. Dr. Begüm Atasay  
Yenidoğan Bilim Dalı



## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleğimde hem teorik hem pratik yaklaşım kazanmamı sağlayan, desteklerini hep yanımda hissettiğim başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Semra Atalay ve tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin her aşamasında bana destek olan, cesaretlendiren, bilgi ve deneyimiyle ufkumu açan, beraber çalışma şansına eriştiğim sevgili hocam Prof. Dr. Begüm Atasay'a

Tezimin izlem bölümündeki GİDR eğitimimi ve uygulayıcı yetkinliği kazanmamı sağlayan Prof.Dr. İlgi Ertem, Doç. Dr. Bahar Bingöler ve Uz.Dr. Ezgi Özalp'e

Tez çalışmam sürecinde yanımda olan sevgili Uz. Dr. Emel Okulu ve Uz. Dr. Gaffari Tunç'a

Zorlu uzmanlık eğitimimi güzelleştiren, birlikte ağlayıp birlikte güldüğümüz, birlikte güzel hatıralar biriktirdiğim başta dönem arkadaşlarım Neslihan Doğulu, Pınar Haznedar, Özlem Bayram, Gülnar Aliyeva ve adını tek tek sayamadığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini esirgemeyen değerli uzmanlarımıza ve anabilim dalı hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve yardımcı personelimize,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde bana rehberlik eden, arkadaşım Dr. Elif Köse'ye

Yoğun çalışma tempomda bana hep destek olan, bana ikinci annelik ve babalık yapan sevgili Ayhan ve Ateş Benderlioğlu'na ve bugünlere gelmemi sağlayan, üzerimde büyük emekleri olan, varlıklarını hep yanımda hissettiğim canım annem, babam ve ablama,

Bütün nazımı çeken, bu süreçte desteğini, anlayışını esirgemeyen sevgili eşime ve birlikte geçireceğimiz zamandan istemese de feragat eden biricik kızıma sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Elif Benderlioğlu**  
**Ankara, 2018**

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ .....	vii
TABLO DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1 Yenidoğan Sarılığı Tanımı .....	4
2.2. Tarihçe.....	4
2.3. Fizyolojik Sarılık.....	6
2.4. Patolojik Sarılık.....	6
2.5 Anne Sütü Sarılığı .....	9
2.6. Yenidoğan Sarılığının Etiyolojisi .....	10
2.7. Ciddi Hiperbilirubinemi Gelişme Riskini Arttıran Faktörler .....	13
2.7.1. Rh Uygunsuzluğu .....	15
2.7.2. ABO Uygunsuzluğu.....	15
2.7.3. Alt Grup Uygunsuzluğu.....	16
2.7.4. G6PDH Eksikliği .....	16
2.7.5. Pürivat Kinaz Eksikliği .....	18
2.7.6. Crigler-Najjar Sendromu .....	18
2.8. Hiperbilirubineminin Yol Açtığı Nörolojik Hasar .....	18
2.8.1. Bilirubin Kaynaklı Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu (BIND).....	19
2.8.2. İşitsel Nöropati Spektrum Bozukluğu (ANSĐ).....	20
2.8.3. Akut Bilirubin Ensefalopatisi ve Kernikterus.....	21
2.9. Bilirubin Toksisitesini Etkileyen Durumlar .....	22
2.10. Yenidoğan İndirekt Hiperbilirubinemisine Yaklaşım .....	23
2.11. Bilirubin Değerlendirme Yöntemleri .....	30
2.11.1. Kanda Bilirubin Ölçümü.....	30

2.11.2. Kapiller Bilirubin Ölçümü .....	30
2.11.3. Transkutan Bilirubin (TcB) Ölçümü.....	31
2.11.4. Serbest Bilirubin Ölçümü .....	32
2.12. İndirekt Hiperbilirubinemide Tedavi Yöntemleri .....	32
2.12.1. Fototerapi .....	33
2.12.2. Kan Değişimi .....	37
2.12.3. İntravenöz İmmunglobulin (IVIG) .....	38
2.12.4. Diğer Tedavi Yöntemleri .....	39
2.113. Yenidoğan Sarılığının Nörolojik Yan Etkilerini Saptama Yöntemleri .....	41
2.13.1. İşitmenin Değerlendirilmesi .....	41
2.13.2. Kranial MR .....	46
2.13.3. Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR).....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	49
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kavramlar .....	54
3.1.2. İstatiksel Değerlendirme.....	55
4.BULGULAR .....	57
4.1. Çalışma Birinci Bölüm: Şiddetli İHB Nedeniyle Hastaneye Yatmış Olgulardan; Kan Değişimi Uygulanmayanlar İle Fototerapiye Rağmen Kan Değişimi Uygulananlar Olmak Üzere İki Ana Grubun Karşılaştırılarak Kan Değişimine Gidişte Belirleyici Faktörlerin Saptanması .....	57
4.2. Çalışma İkinci Bölüm: Kan Değişimi Sınırı Ve Üstünde İndirekt Hiperbilirubinemi Tanısıyla Yatırılan Yenidoğanların 12-36 Ayda gelişimsel Değerlendirmesi .....	69
5. TARTIŞMA .....	78
5.1. Çalışmanın Birinci Bölümü.....	78
5.2. Çalışmanın İkinci Bölümü.....	88
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	93
ÖZET.....	96
SUMMARY .....	98
KAYNAKLAR .....	100

EK 1 .....	116
EK-2.....	119
EK-3.....	122
EK-4.....	125



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>APA</b>	: Amerikan Pediatri Akademisi
<b>ABR</b>	: Auditory Brainstem Response (İşitsel Beyin Sapı Cevabı)
<b>ANSD</b>	: Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (İşitsel Nöropati Spektrum Bozukluğu)
<b>BAER</b>	: Brainstem Auditory Evoked Response (İşitsel Uyarılmış Beyin Sapı Cevabı)
<b>BDG</b>	: Bilirubin diglukuronid
<b>BMG</b>	: Bilirubin monoglukuronid
<b>BIND</b>	: Bilirubin Induced Neurological Dysfunction (Bilirubin Kaynaklı Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu)
<b>C/S</b>	: Sezaryen doğum
<b>EOAEs</b>	: Evoked Otoacoustic Emissions.
<b>ETCO2</b>	: End tidal karbondioksit
<b>FT</b>	: Fototerapi
<b>G6PDH</b>	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
<b>GIDR</b>	: Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi
<b>GST</b>	: Glutasyon S-transferaz
<b>IVIG</b>	: Intravenöz İmmunglobulin
<b>İHB</b>	: İndirekt hiperbilirubinemi
<b>PDA</b>	: Patent duktus arteriosus
<b>Th 1-2</b>	: T helper 1 ve T helper 2
<b>TSB</b>	: Total serum bilirubin
<b>TcB</b>	: Transkutan bilirubin
<b>UDP</b>	: Uridin difosfat
<b>UDPGT</b>	: UDP glukuronozil transferaz
<b>UGT1A1</b>	: UDP glukuronozil transferaz family 1 member A1



## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1: Bilirubin Metabolizması .....	11
Şekil 2.2: Bhutani Risk Nomogramı. Postnatal Yaş ve Transkutan Veya Total Serum Bilirubin Değerlerine Göre Bebeklerin Risk Durumu .....	25
Şekil 2.3: Taburculuk Öncesi Bilirubin Ölçümü, Gestasyon Haftası ve Diğer Risk Faktörlerine Göre Hiperbilirubinemi İzlem ve Yaklaşım Algoritması .....	26
Şekil 2.4: $\geq 35$ Hafta Bebeklerde Postnatal Yaşa Göre Fototerapi Sınırları .....	28
Şekil 2.5: $\geq 35$ Hafta Bebeklerde Postnatal Yaşa Göre Kan Değişimi Sınırları .....	29
Şekil 3.1: Çalışma dizaynı3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kavramlar.....	53
Şekil 4.1: Başvuru TSB Düzeylerinin Dağılımı.....	60
Şekil 4.2: Olguların Sarılık Nedeniyle Tedavi Başlangıç Yaşı.....	60
Şekil 4.3: Başvuru TSB Düzeyine Göre Kan Değişimi Tedavisinin ROC Eğrisi .....	64
Şekil 4.4: Bilirubin Albümin Oranına Göre Kan Değişimi Tedavisinin ROC Eğrisi	65

## TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1: Bilirubin Metabolizması Basamaklarına Göre Hiperbilirubinemi Etiyolojilerinin Sınıflandırılması .....	7
Tablo 2.2: $\geq 35$ Hafta Bebeklerde Ciddi Hiperbilirubinemi Gelişimi Riskini Etkileyen Faktörler .....	14
Tablo 2.3: BIND (Bilirubin Kaynaklı Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu) Skorlaması	20
Tablo 2.4: Bilirubin Nörotoksitesinin Klinik Özellikleri .....	22
Tablo 2.5: Yenidoğan Sarılığın Yaklaşım, APA 2004 .....	24
Tablo 2.6: $< 35$ Hafta Bebeklerde Fototerapi ve Kan Değişimi Sınırları .....	29
Tablo 2.7: Fototerapinin Kullanımında Öneri ve Uygulamalar .....	35
Tablo 2.8: Fototerapi Tedavisinde TSB İzlem Önerileri .....	35
Tablo 2.9: Anne ve Bebeğin Kan Grubuna Göre Kan Değişiminde Kullanılacak Kan Grupları .....	38
Tablo 2.10: İştahın Değerlendirmesinde Tarama ve Tanı Testleri .....	46
Tablo 4.1: Çalışma Grubunun Özellikleri.....	59
Tablo 4.2: Sarılık Nedenleri ve Oranları.....	61
Tablo 4.3: Gruplar Arasında Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.4: Risk Gruplarına Göre TSB Düzeyi Dağılımı.....	65
Tablo 4.5: Sarılık Etiyolojisi Açısından Tedavi Şekillerinin Karşılaştırılması.....	66
Tablo 4.6: Kan Değişimi Yapılan Olguların Özellikleri .....	67
Tablo 4.7: Olgularda Kan Değişim Öncesi ve Sonrası Trombosit ve Kalsiyum Değerleri.....	68
Tablo 4.8: Başvuru Yaşı (saat) İle TSB Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	69
Tablo 4.9: Etiyolojide Hemolitik Hastalık Olan ve Olmayanların TSB Değerlerinin Karşılaştırılması .....	69
Tablo 4.10: Çalışmanın İki Bölümünü Oluşturan Örneklem Karşılaştırılması .....	70
Tablo 4.11: 12-36 Aylarında Nörogelişimsel İzlemi Yapılan Olguların Özellikleri	71
Tablo 4.12: GİDR’de Gecikme Saptanan Olgularda Tedavi Şekillerinin Karşılaştırılması .....	72
Tablo 4.13: TSB, Bilirubin Albumin Oranı ve Başvuru Yaşına Göre GİDR Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	73
Tablo 4.14: GİDR’de Farklı Alanlarda Gecikmesi Olan Olguların Dağılımı.....	73

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşamlarının ilk haftasında term yenidoğanların %60'ında, preterm yenidoğanların ise %80'inde indirekt hiperbilirubinemiye bağlı gelişen sarılık görülmektedir. Sık görülen ve çoğunlukla zarar vermeyen bu durum yenidoğanın fizyolojik sarılığı olarak bilinmektedir (1).

Yaşamının ilk haftasında sarılık saptanan bir yenidoğanın serum bilirubin düzeyinin hangi hızla yükseleceği veya düşeceği altta yatan pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Yine hangi bilirubin düzeyinin hangi yenidoğanda nörolojik toksisite yapıp hangisinde yapmayacağı öngörülmesi zor değişkenlerden etkilenebilmektedir (2).

Bilirubin yenidoğan beyninde yaptığı toksisitenin şiddeti ve klinik bulguları; izole ve genellikle geri dönüşümlü işitme kaybından, geri dönüşümsüz kronik ensefalopati "kernikterus" tablosuna kadar değişkenlik göstermektedir. Kernikterus; sağlıklı doğmuş bir bebeğin ölümüne veya ciddi nöromotor ve bilişsel fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır (2).

Şiddetli hiperbilirubineminin erken ve hızla tedavisinde yoğun fototerapi ve/veya kan değişimi hayat kurtarıcıdır ve kernikterus gelişimini engelleyebilmektedir (3). Invaziv bir girişim olan ve kan ürünleri kullanımını gerektiren kan değişim işleminden ciddi yan etkileri nedeniyle kaçınılması önerilmektedir (4). Çocuk hekimleri gereksiz tedavi ve hastane yatışının engellenmeye çalışılması ile kernikterus gibi ölümcül yan etkilerin göz ardı edilmemesi arasında bıçak sırtındadır.

Sarılıklı yenidoğanda ciddi hiperbilirubineminin ve oluşabilecek yan etkilerin görülmesini engellemek için standartlaşmış yaklaşımların hızlı ve doğru bir şekilde uygulanması önemlidir. Bu amaçla ülkemizde; term ve terme yakın yenidoğanlarda hiperbilirubinemi tanı, tedavi ve izlem önerilerinin bulunduğu rehberlerden

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) ve Türk Neonatoloji Derneği rehberi yaygın olarak kullanılmaktadır (3, 4).

Yenidoğan sarılığında, patolojik yüksek değerleri önleyici takip ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi kernikterus gibi istenmeyen yan etki sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır (5). Riskli yenidoğan ve gebe izlemi, anne bebek kan uyumsuzluklarının erken tanı ve tedavisi gibi önleyici yöntemler; fototerapi ve fototerapi ile birlikte kan değişimi, immuglobulin kullanımı gibi kombine tedavi yöntemlerinin yaygınlaşması yenidoğan sarılığının istenmeyen yan etkilerinin ortadan kalkacağı beklentisini doğurmuştur. Çoğu hekimin 1980'lerin ortalarına gelindiğinde kernikterus vakası görmemesi, bir yandan total bilirubin düzeyinin 20 mg/dl ve üzerine yükselmesinden duyulan endişenin "vigintiphobia" olarak adlandırılmasına ve göreceli yüksek bilirubin düzeylerinin de güvenli olabileceğini bildiren makaleler yayınlanmasına yol açmıştır (5, 6). Doksanlı yıllara gelindiğinde, özellikle de 1994 yılında APA'nın yayınladığı "Hiperbilirubinemili Yenidoğana Yaklaşım Kılavuzu'ndan" sonra hiperbilirubinemiye agresif tedavi yaklaşımından uzaklaşmıştır. Ancak zaman içinde akut bilirubin toksisitesi ve kernikterus vakalarında tekrar artış görülmeye başlanmıştır (6).

Gelişmiş ülkelerde 2000'li yılların başlangıcından itibaren tedavi gerektiren sarılık gelişme riski olan bebeklerde klinik risk skorlaması (Şekil 2.3) ve taburculuk öncesi her yenidoğana hiperbilirubinemi taraması yapılmasıyla; riskli ve tedavi gerektiren grubun erken belirlenmesi, takibi ve tedavisi başarılararak kan değişimi gereksinimi münferit durumlarda gereken düzeyde azaltılmıştır (4). Ancak düşük ve orta gelirli ülkelerde; sarılığı engellemeye yönelik ciddi yaklaşımların yokluğu ve standart bir izlemin uygulanmaması sebebiyle yüksek kan değişimi hızları devam etmektedir (7).

Ülkemizde yenidoğan bakımı alanında son yıllarda ilerlemeler kat edilmesine karşın bazı bölgelerde sarılıklı yenidoğanların sağlık kurumlarına başvurusu gecikmektedir. Nitekim, ülkemizde sarılığın sık görülmesinde; hekim ve ailelerin sarılık konusunda bilgi ve farkındalıklarının yetersiz olması, doğum sonrası 24 saat içinde bebeklerin

hastaneden taburcu olması ve taburculuk sonrası sarılığın tespit edilebileceği standart kontrollerin yenidoğan konusundan yeterince tecrübeli hekimlerce yapılmaması, sezaryen doğum oranının yüksekliğine bağlı emme-emzirme ilişkisinin gecikmesi, akraba evliliğinin sıklığı nedeniyle G6PDH eksikliği-ve sferositoz gibi hastalıkların sıklığı başlıca sebepler olarak tanımlanmaktadır (3).

Gelişmiş ülkelere göre ülkemizde ciddi hiperbilirubinemi görülme ve kan değişimi sıklığının yüksek olması çözüm bekleyen bir sağlık sorunudur. Gelişmekte olan ülkeler ve ülkemizde ciddi hiperbilirubinemi riski yaratan durumlar ve fototerapi ve/veya kan değişimi ile tedavinin sonuçlarının incelendiği çalışmalar kısıtlıdır (3, 8). Yapılan çalışmalar incelendiğinde kan değişimi ve ciddi sarılık oranları sırasıyla, gelişmekte olan ülkelerde %28 ve %49 iken (9, 10) ülkemizde %2,3-%7,8 ve %6,4-%10,3 ile bu ülkelerin gerisinde ancak halen gelişmiş ülkelerin ilerisinde sıklıkta görülmektedir (11, 12).

Bu çalışmada; total serum bilirubin (TSB) değeri kan değişimi sınırında veya sınırın üstündeki bebekler değerlendirilerek kan değişimi uygulananlar (Grup 1) ile, diğer tedavi yöntemleri uygulanarak kan değişimi gereksinimi kalmayan (Grup 2) yenidoğanların karşılaştırılarak risk faktörlerinin belirlenmesi ve olguların 12-36 aylarında nörogelişimsel olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Yenidoğan Sarılığı Tanımı

Sarılık terimi bilirubin deri ve mukozalarda birikmesi sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesini ifade eder (3). Sarı renk görünümü genellikle ciltte indirekt yani yağda çözülebilir bilirubin birikimi nedeni ile oluşur. İndirekt bilirubin birikimine; vücutta hemoliz gibi bir nedenle artan bilirubin yapımı veya bilirubin metabolizmasındaki veya atılımındaki sorunlar neden olmaktadır. Buna karşın direkt bilirubin düzeyinde artış karaciğer patolojileri veya safra yolu ya da kanallarında bir tıkanıklığa bağlı gelişebilir ve daha nadir bir durumdur (1).

Yenidoğanların hemen hepsinde yaşamlarının ilk haftasında serum total bilirubin (TSB) ve indirekt bilirubin düzeyleri normalin üstündedir (3). İndirekt hiperbilirubinemi olarak adlandırılan bu durum ancak TSB düzeyinin 5 mg/dL'yi aştığı yenidoğanlarda gözle fark edilebilir. Sarılık öncelikle yüzde başlar. Daha sonra sırasıyla üst gövde, alt gövde, kol ve bacaklara yayılır (1).

### 2.2. Tarihçe

Yenidoğan sarılığı ile ilgili ilk kayıt 1473 yılına dayansa da sarılığın semptomlarının belirtilmesi ve gecikmiş mekonyum pasajına bağlanması 1800'lü yılların başındadır. 1875 yılında ise sarılık vakalarının otopsileri sonucunda bazal ganglia ve hipokampusta sarı renk görüntüsü saptanmış, 1904 yılında ise bu durum için ilk defa kernikterus terimi kullanılmıştır. 1800'lü yılların sonu, 1900'lü yılların başında aynı aileden sarılık gelişip benzer zamanlarda ölen ve anemi saptanan bebekler fark edilmiştir. Rh hemolitik hastalık tanımının yapılmasından sonra da bir süre kernikterusun sadece bu vakalarda oluştuğu yanlıgısına düşülmüştür. 1950 yılına gelindiğinde bir dizi otopsi çalışması sonucunda kernikterusun sadece Rh hemolitik hasta çocuklarda gelişmediği anlaşılmış, 1953 yılında Crigler ve Najjar serum bilirubin yüksekliği ile kernikterus arasındaki ilişkiyi saptamıştır. 1958 yılında

Crosse, Wallis ve Walsh preterm yenidoğanlarla sürdürdükleri kohort çalışması sonucunda kernikterus gelişimine neden olacak bilirubin düzeylerini saptamış ve kan değişimi tedavisi ile bilirubin düzeylerini düşürmeyi önermişler, 1956 yılına gelindiğinde ise fototerapi tedavisi çalışmalarına başlanılmıştır. 1964 yılında Rh hemolitik hastalıkla mücadele için anneye Rhogam uygulaması yapılmaya başlanmış, 1960'lardan 1990'lara gelirken indirekt bilirubinin, serbest halde ve albümine bağlı haldeki formlarının serumda ayrı ayrı ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Böylece indirekt bilirubinin daha toksik olduğu anlaşılmış ve bu toksisiteyi gösterme aracı olarak beyin sapı işitsel uyarı yanıtı (BAER) tetkiki kullanılmaya başlanmıştır (6).

1970 yılında kan değişimi, fototerapi gibi kombine tedavi yöntemleri ile Rhogam kullanımı gibi önleyici yöntemlerin sayesinde kernikterus vakalarında azalma beklentisi olmuş, ancak bazı durumlarda görece düşük serum bilirubin düzeylerinde de kernikterus vakalarının görülmesi nedeniyle eşlik eden risk faktörlerinin araştırılmasına devam edilmiştir (6). 1980'lerin ortalarına gelindiğinde birçok hekim kernikterus vakası görmemeye başlamıştır. Bunun sonucu olarak da klinisyenlerin total bilirubin düzeyinin 20 mg/dl'ye yükselmesinden duydukları endişeyi "vigintiphobia" olarak nitelendirilen makaleler yayınlamaya başlamıştır (5). Doksanlı yıllara gelindiğinde, özellikle de 1994 yılında Amerikan Pediatri Akademisi'nin yayınladığı "Sağlıklı Yenidoğanda Hiperbilirubinemi Yönetimi" kılavuzundan sonra hiperbilirubinemiye agresif tedavi yaklaşımından uzaklaşmıştır. Ancak bununla birlikte akut bilirubin toksisitesi ve kernikterus vakalarında tekrar artış görülmeye başlanmış, hiperbilirubinemiden etkilenmede risk faktörlerinin yeterince tanımlanamaması ve sağlıklı, term yenidoğanların doğum sonrası sarılık yönetimi ve izlemi ile ilgili değişimler bu duruma yol açan nedenler arasında görülmüştür. Doksanlı yıllarla birlikte doğum sonrası erken taburcu olan yenidoğanların sayısının ve sadece anne sütüyle beslenen bebek oranlarının artması gibi yenidoğanların rutin bakımında yaşanan değişimler; yetersiz anne sütü kaynaklı sarılığın ve total bilirubin tepe düzeylerinin ev bakımı döneminde ortaya çıkmasına neden olmuştur (5).

### **2.3. Fizyolojik Sarılık**

Fizyolojik sarılığın genel özellikleri; umblikal kord indirekt bilirubin düzeyinin 1-3 mg/dl'nin altında, bilirubin yükselme hızının 24 saatte 5 mg/dl'den yavaş olması, postnatal 2.-3. günden sonra gözlenmesi ve en yüksek değerlere postnatal 2-4. günlerde ulaşip (5-6 mg/dL) 5-7. günlerde <2 mg/dL düzeyine gerilemesidir (1).

Fizyolojik sarılıkta, TSB düzeylerinin çok fazla yükselmesi beklenmez. Term infantların yaklaşık %6-7'sinde TSB düzeyleri 13 mg/dL'yi, %3'ünden azında ise düzey 15 mg/dL'yi aşabilmektedir (1).

“Fizyolojik sarılık” bir dışlama tanısıdır. Tanıda term veya preterm infantın klinik öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilmelidir.

Genel olarak ailede kan grubu uyumsuzluğu veya hemolitik hastalık öyküsü, bebekte solukluk, hepatosplenomegali, fototerapi tedavisinin yetersiz kalması, kusma, letarji, beslenememe, aşırı kilo kaybı, apne, bradikardi, hipotermi gibi anormal vital bulgular olması hekimi “fizyolojik sarılık” tanısından uzaklaştırır (1).

### **2.4. Patolojik Sarılık**

Yaşamın ilk 24-36. saatinde görülen, serum bilirubin artışının 5 mg/dL/gün'den hızlı, term infantlarda TSB düzeyinin >12 mg/dL veya pretermelerde 10-14 mg/dL olduğu, sarılığın postnatal 10-14 güne kadar uzadığı, direk bilirubin düzeyinin her hangi bir zamanda >2 mg/dL olduğu durumlar patolojik olarak değerlendirilir (1).



**Tablo 2.1:** Bilirubin Metabolizması Basamaklarına Göre Hiperbilirubinemi Etiyolojilerinin Sınıflandırılması (1)

### **Heme Kaynaklı İndirekt Bilirubin Üretiminde Artış**

Hemolitik hastalıklar (herediter veya edinsel)

Izoimmün hemoliz

- Rh uyumsuzluğu
- ABO uyumsuzluğu
- Diğer kan grubu uyumsuzlukları

Konjenital sferositoz

Kalıtsal eliptositoz

Infantil piknositoz

Eritrosit enzim eksiklikleri

Hemoglobinopati

- Orak hücre anemisi
- Talasemi
- Diğerleri

Sepsis

Mikroanjyopati

- Hemolitik üremik sendrom
- Hemanjyom
- Mekanik travma

Etkisiz eritropoez

İlaçlar

Enfeksiyon

Kapalı hematoma

Polisitemi

- Diyabetik anne bebeği
- Fetal transfüzyon (alıcı)
- Göbek kordonunun geç klempleneşmesi

### **Plazmadan Hepatosite İndirekt Bilirubin Geçişinin Azalması**

Sağ kalp yetmezliği

Portakaval şant

### **Hepatosit Membranından Bilirubin “Uptake” Azalması**

Enzim taşıyıcı eksikliği

Kompetitif inhibisyon

- Anne sütü sarılığı
- Lucey-Driscoll sendromu
- İlaç inhibisyonu (radyokontrast materyal)

Çeşitli

- Hipotiroidizm
- Hipoksi
- Asidoz

### **İndirekt Bilirubinin Depolanmasında Azalma (Y ve Z proteinlerinde azalma)**

Kompetitif inhibisyon

Ateş

### **Konjugasyonda Azalma**

Yenidoğan sarılığı (fizyolojik)

İnhibisyon (ilaçlar)

Hereditör (Crigler-Najjar)

- Tip I (tam eksiklik)
- Tip II (kısmi eksiklik)

Gilbert hastalığı

Hepatosellüler disfonksiyon

### **Enterohepatik Geri Dolaşım**

Anne sütü sarılığı

Bağırsak tıkanıklığı

- İleal atrezi
- Hirschsprung hastalığı
- Kistik fibroz
- Pilor stenozu

Antibiyotik uygulaması

## 2.5 Anne Sütü Sarılığı

Sadece anne sütü alan bebeklerde hiperbilirubinemi görülme riski (TSB >12 mg/dl) %13'tür ve formül mama ile beslenen bebeklere göre daha fazladır. Sadece anne sütü alan term infantların yaklaşık %2'sinde postnatal 7. günden sonra indirekt bilirubin düzeylerinde anlamlı yükseklik meydana gelmektedir. Postnatal 2-3. haftalar içinde TSB 10-30 mg/dL düzeyine kadar yükselmekte, anne sütü ile beslenme devam ettiği sürece bilirubin konsantrasyonu giderek azalsa da 3-10 hafta kadar direngen yüksek izlenebilmektedir. Anne sütüne devam edilmediği durumda bilirubin konsantrasyonu hızla düşüp birkaç gün içinde normal değerlere gelebilmektedir. Bu durum çok nadir olarak bilirubin nörotoksitesine neden olabilmektedir (1).

Sık emzirme (günde 10 kezden fazla), anneye bebeğin aynı odada yatması ve laktasyonun desteklenmesinin; erken anne sütü sarılığı, yani bebekte beslenmenin yetersiz ve geç olmasına bağlı gelişen sarılık riskini azalttığı gözlenmiştir. Erken anne sütü sarılığı saptanması halinde emzirmeye devam edilmesi; patolojik kilo kaybı, dehidratasyon gibi ek bulguların olması halinde ise ilk birkaç günde anne sütüne ek olarak formül mamaların kullanılması önerilebilmektedir (1).

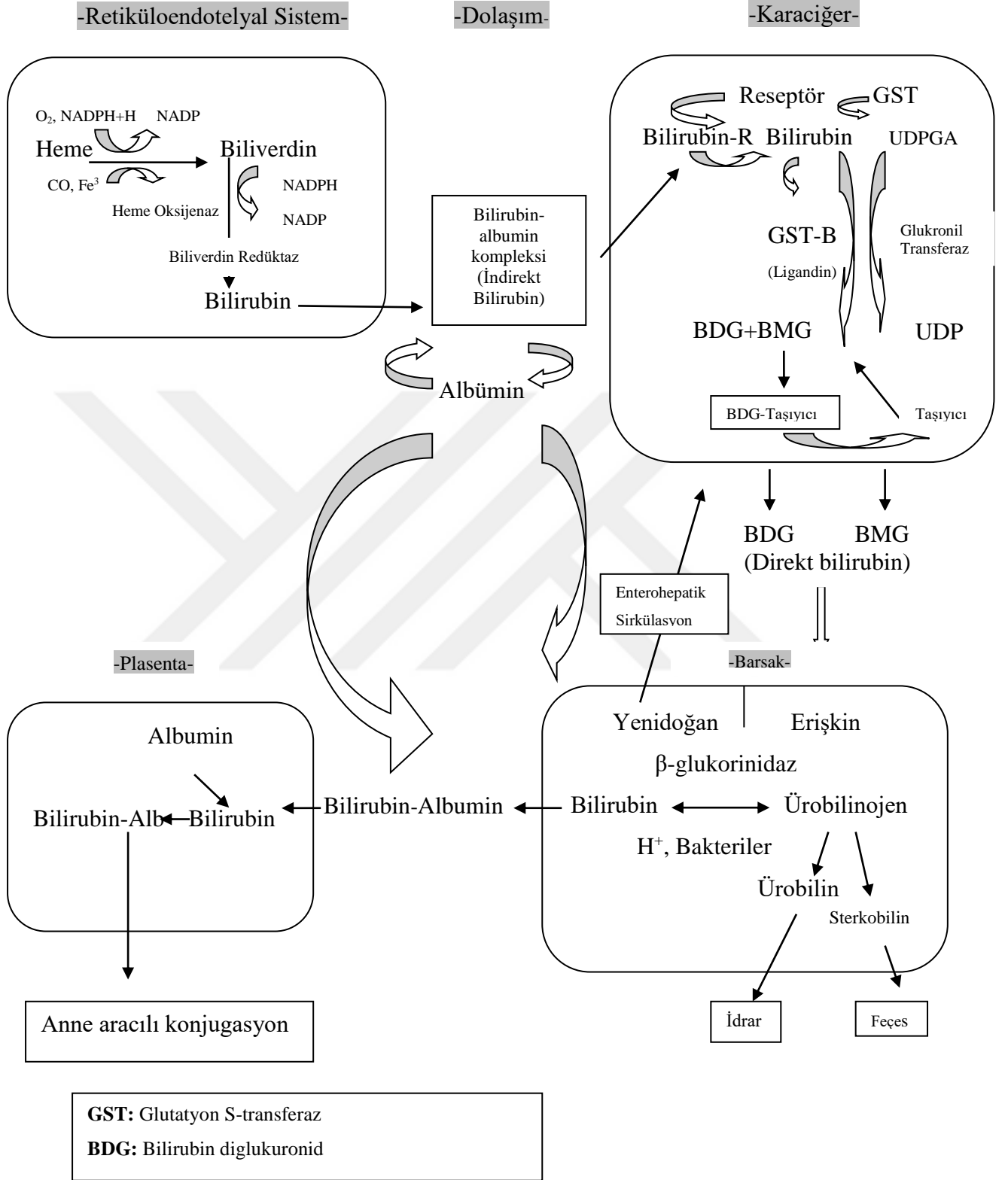
Anne sütü sarılığının etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkan **“erken başlangıçlı anne sütü sarılığı”** yetersiz anne sütü alımına bağlanırken, postnatal 1.haftadan sonra görülen **“geç başlangıçlı anne sütü sarılığı”** ise anne sütü içeriğindeki enzimlere bağlı mekanizmalara dayandırılmıştır. Anne sütü sarılığının ilk tanımlandığı 1960'lı yıllardaki yayınlarda anne sütü içindeki pregnan 3 $\alpha$ , 20  $\beta$  diol, esterlememiş yağ asitleri ve  $\beta$  glukuronidaz maddelerinin üzerinde durulmuştur (13, 14). Anne sütü içeriği dışında prematüre doğum, dehidratasyon, kilo kaybı ve enterohepatik sirkülasyon gibi diğer risk faktörlerinin birlikteliği de anne sütü sarılığını tetikleyen faktörler olarak düşünülmüştür. İlerleyen dönemde anne sütü sarılığı ile ilişkili olabilecek iki alan **“Ekstrahepatik UGT1A1 (UDP glukuronozil transferaz family 1 member A1) ekspresyonu”** ve **“UGT1A1 genindeki polimorfizm”** vurgulanmış (15), UGT1A1 enziminde Gilbert ve Crigler Najjar hastalığının dışında az bilinen farklı mutasyonlar tanımlanmıştır. UGT1A1

genindeki bu polimorfizmin yenidoğan hiperbilirubinemisi ile ilişkisini saptayan çalışmalar (16-18) olduğu gibi arada anlamlı ilişki bulmayan çalışmalar (19-21) da bulunmaktadır.

Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı tanısı; sadece anne sütü ile beslenen, sağlıklı, zamanında doğan ve yeterli büyümenin olduğu bebeklerde 1-3 hafta ve daha uzun süreyle sarılık görülmesi durumunda, patolojik sarılık nedenlerinin dışlanması ile konulmaktadır (22).

## **2.6. Yenidoğan Sarılığının Etiyolojisi**

Yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi gelişim nedenini anlayabilmek için bilirubin metabolizması daima yol gösterici olmuştur. Bilirubin vücutta önemli fizyolojik olaylarda rol oynayan hem proteinlerin katabolizması sonucu ortaya çıkan bir ürün olup hemoglobin, miyogloblin gibi proteinlerin içinde bulunmakta ve hem proteinlerin katabolizmasındaki bir dizi enzimatik reaksiyon serisi sonucunda oluşmaktadır (3). Hemoglobinin yıkılmasıyla ortaya çıkan hem, hem oksijenaz enzimi ile biliverdine oksitlenerek bilirubin oluşmaktadır. Bir dizi enzimatik reaksiyonda ilk olarak unkonjuge diğer adıyla indirekt bilirubin ortaya çıkmaktadır. Serumda büyük oranda albümine bağlı olarak dolaşan indirekt bilirubin dolaşım yoluyla karaciğere taşınır. Karaciğerde UDP-glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi bilirubinün glukuronid ile konjugasyonunu ve “konjuge bilirubin”, diğer adıyla “direkt bilirubin” oluşumunu gerçekleştirmektedir. İndirekt bilirubin suda çözünmeyen, idrara geçmeyen ve safra ile atılmayan özelliği ve yağda çözünmesi nedeniyle membranları kolaylıkla geçebilmektedir (1). Vücuttan uzaklaştırılması daha zor, hücreler arası geçişi daha kolay olması nedeniyle indirekt bilirubin vücut için daha toksik kabul edilmektedir (23). Direkt bilirubin ise suda çözünerek safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılabilmektedir.



**Şekil 2.1:** Bilirubin Metabolizması (24, 25)

Yenidoğan döneminde insan vücudunda eritrosit sayısı ve hemoglobin düzeyi yüksektir. Ayrıca eritrositlerin yaşam süresi kısa, prematürelde ise term yenidoğanlara göre daha da kısadır. Bu durum yenidoğanın erişkin döneme göre yaklaşık 3 kat fazla bilirubin yüküyle karşı karşıya kalmasına yol açmaktadır. Eşlik eden hemoliz, enfeksiyon gibi durumlarda bu yük daha da artmaktadır. Erişkin dönemde vücuttan uzaklaştırılmaya çalışılan bilirubin barsağa geçtiğinde tekrar emilmez. Ancak yenidoğan döneminde anne sütünde yüksek miktarda bulunan beta glukoronidaz enziminin de etkisiyle direkt bilirubin dörtte biri barsaktan tekrar emilir, indirekt bilirubin haline getirilir ve enterohepatik sirkülasyona katılır. Barsak lümeninde kalan direkt bilirubin ise barsak bakterileri tarafından sterkobiline dönüştürülür ve feçes ile atılır. Yenidoğan döneminde barsak bakterilerinin yeterli kolonizasyonunun olmaması bu atılımın da yeterince gerçekleştirilememesine ve enterohepatik sirkülasyona katılan bilirubin düzeyinde artışa neden olmaktadır (22).

Yine yenidoğan döneminde; bilirubin metabolizmasında yer alan herhangi bir enzimde meydana gelen hasar, UDP glukuronil transferaz enziminde ilaç gibi bir nedenle baskılanma, genetik nedenler veya prematüritelik nedeniyle karaciğer hücrelerindeki 'bilirubin uptake' de yer alan enzimlerde azalma veya kayıp nedenleri ile indirekt bilirubin atılımında azalma meydana gelebilmektedir. Anne karnındaki fetüs tüm bu mekanizmalardan korunmuş haldedir, çünkü bilirubin plasenta yoluyla indirekt bilirubin halinde anne aracılı uzaklaştırılabilir (1).

Normal şartlarda, yenidoğan umbilikal kord kanındaki unkonjuge bilirubin düzeyi 1-3 mg/dl'dir ve ilk 24 saat içinde bilirubin düzeyindeki artış 5 mg/dl'den az olur. Postnatal 2.-3. günlerde bilirubin düzeyleri tepe noktasına ulaşır ve yenidoğanda oluşabilecek gözle görülür sarılık en sık bu günlerde meydana gelmektedir. Doğumdan sonraki 5-7. günler arasında ise bilirubin düzeyi düşüşe geçmekte ve zamanında doğmuş bir yenidoğanın yaşamının 10-14. günlerinde normal erişkin düzeyine gelmektedir. Bu fizyolojik durumun ilk günlerdeki hızlı fetal eritrosit yıkımı sonucu çıkan ürünlerin tam olgunlaşmamış karaciğerde yeterli düzeyde konjuge edilememesi nedeni olduğu düşünülmektedir (1). Ayrıca bilirubin

antioksidan olarak vücutta fizyolojik bir rolü olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle yenidoğanların özellikle yaşamlarının ilk haftasında serum indirekt bilirubin düzeylerinde artış beklenen bir durumdur. Ancak indirekt bilirubinin önceden tanımlanmış kritik düzeylere (4) ulaştığında potansiyel nörotoksik etkisi vardır. Bu toksisite olasılığı riski doğum kilosu ve gestasyonel yaş azaldıkça, enfeksiyon ve asfiksi varlığında daha artmaktadır ve farklı serum bilirubin düzeylerinde ortaya çıkabilmektedir (1, 3).

## **2.7. Ciddi Hiperbilirubinemi Gelişme Riskini Arttıran Faktörler**

Yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi sık görülen bir durumdur. Ancak bilirubin düzeyinin tedavi gerektirecek kadar yükselmesi bazı risk faktörlerinin bulunması ile ilişkilidir. Bunlar Tablo 2.2’de gösterildiği gibi aile öyküsü, irksal özellikler, erken doğum gibi faktörlerle ilişkili olabildiği gibi özellikle hemolizi arttıran kan grubu uygunsuzluğu, G6PDH eksikliği gibi hastalıklarla da ilgili gerçekleşmektedir.

**Tablo 2.2:**  $\geq 35$  Hafta Bebeklerde Ciddi Hiperbilirubinemi Gelişimi Riskini Etkileyen Faktörler (1)

### **Major risk faktörleri**

- Taburculuk öncesi TSB/TcB düzeylerinin yüksek risk zonunda olması (Şekil 2.3)
- İlk 24 saat içinde sarılık
- Pozitif direkt Coombs testi ile kan grubu uyumsuzlukları, diğer hemolitik hastalıklar (G6PDH eksikliği), yüksek end tidal CO konsantrasyonu
- 35-36 gestasyonel haftada doğma
- Fototerapi uygulanmış kardeş öyküsü
- Sefal hematoma veya ekimoz
- Anne sütü ile beslenme (yetersiz, patolojik kilo kaybı)
- Doğu Asya ırkı

### **Minör risk faktörleri**

- Taburculuk öncesi TSB/TcB düzeylerinin orta-yüksek risk zonunda olması (Şekil 2.2)
- Taburculuk öncesi sarılık
- 37-38 gestasyonel haftada doğma
- Sarılıklı kardeş öyküsü
- Makrozomik diabetik anne bebeği
- Annenin  $\geq 25$  yaş olması
- Erkek cinsiyet

### **Azaltan faktörler**

- Taburculuk öncesi TSB/TcB düzeylerinin düşük risk zonunda olması (Şekil 2.2)
- $\geq 41$  gestasyonel haftada doğma
- Formül mama ile beslenme
- Siyahi ırk
- Hastaneden 72 saatten sonra taburcu olmak



### **2.7.1. Rh Uygunsuzluğu**

Gebelik sırasında Rh (+) fetüs eritrositlerinin anne kanına geçmesi ile Rh (-) annede büyük oranda “D antijenine” bağlı olarak antikor yanıtı oluşur. Oluşan anti D antikorları fetüs dolaşımına geçerek yabancı olarak gördüğü fetüs eritrositlerine yapışarak karaciğer ve dalakta parçalanmasını sağlamaktadır (1).

Bu duyarlılaşmayı önlemek için Rh (+) bebeği olan tüm Rh (-) ve daha önce duyarlanmamış annelere doğumdan sonraki ilk 72 saat içerisinde 300 mikrogram (1 ml) insan anti-D globülin (RhIG) uygulanmaktadır. Antenatal kanamalara bağlı duyarlılaşmayı engellemek için ise Rh (-) gebelere, gebeliğin 28. haftasında İndirekt Coombs testi negatif ise RhIG uygulanır. Bu koruma yöntemi gebeliğin 28-32.haftaları arasında ve doğumdan sonra ilk 72 saat için toplamda iki kez uygulanırsa daha etkili olmaktadır. Bu uygulamada 300 µg anti D globülinin (RhoGAM) anneye intramuskuler enjeksiyon ile yapılmaktadır (26).

Rh uygunsuzluğuna bağlı gelişen hemoliz, minimal hemolizden hidrops fetalise neden olabilen ağır hemolize kadar geniş bir spektrumda görülmektedir. Anti D profilaksisinin yaygın uygulanması ile başlanmasıyla ağır etkilenme oranları azalsa da halen fototerapi ve/veya kan değişimi gerektiren bilirubin düzeyleri saptanan olgular görülebilmektedir (1).

### **2.7.2. ABO Uygunsuzluğu**

ABO uygunsuzluğuna bağlı hemoliz ve sarılık genellikle O kan grubu annenin, A veya B kan grubu olan bebeğinde görülmektedir. A ve B antijenlerinin ekspresyonunun daha zayıf olması ve bu antijenlerin vücutta eritrositler dışındaki pek çok dokuda bulunması nedeniyle Rh uygunsuzluklarına göre daha hafif seyirli görülmektedir. ABO uygunsuzluğu gebeliklerin %20-25’inde görülürken, ABO uygunsuzluğuna bağlı izoimmun hemolitik hastalık bu gebeliklerin sadece %10’unda meydana gelmektedir. Çünkü A ve B antijenleri genellikle Ig M tipinde antikor yanıtı

oluşturur ve bu antikorlar plasentayı geçemez. Nadir de olsa Ig G tipinde antikor yanıtı oluşturan ve plasentayı geçen antikorlar aracılı etkilenme gerçekleşmektedir. ABO izoimmun hemolitik hastalık; anti A ve anti B antikorları doğal antikorlar olduğu için Rh uygunsuzluğu gibi önceden duyarlanma gerekmeksizin ilk gebelikte de görülebilmektedir (1).

Direkt Coombs testi vakaların ancak 1/3'ünde pozitif olduğu için hemoliz göstergesi değildir ancak ABO uygunsuzluk durumunda direkt Coombs pozitifliği tanıyı destekleyici bulgulardan kabul edilmektedir. ABO uygunsuzluğunda genellikle belirgin hemoliz görülmez ve TSB nadiren 20 mg/dl'nin üstüne çıkmaktadır (1).

### **2.7.3. Alt Grup Uygunsuzluğu**

Rh ve ABO uygunsuzluğu dışındaki kan grubu uyumsuzlukları %5'den daha az sıklıkta görülür. Yetmişden fazla eritrosit antijeni mevcuttur ancak en sık uygunsuzluğa yol açabilenler C, c, E, e, Kell antijenleridir. Kell antijeni negatif bir annenin, Kell antijeni pozitif bir bebeğinin olması durumunda hemoliz ve sarılık görülebilmekte, direkt Coombs testi pozitif veya negatif olabilmektedir. Retikülosit düzeyi etkilenme olmasına rağmen yükselmeyebilmektedir. ABO uygunsuzluğuna göre daha sıklıkla anemi gelişse de sarılığın hafif olması beklenmektedir (1).

### **2.7.4. G6PDH Eksikliği**

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği heksoz monofosfat yolunda en sık görülen enzim eksikliklerindedir. X'e bağlı geçiş gösterir ve mutasyon tipine göre kliniği değişmektedir (1). Dünyada yaklaşık prevalansı %4,9 iken ülkemizde daha sık görüldüğü bilinmektedir (27, 28). Çoğunlukla asemptomatik olan hastalarda enfeksiyon, oksidan ilaca (sülfonamid, trimetoprim sülfametoksazol, nitrofurantoin, primakin, k vitamini analogları, metilen mavisi, asetilsalisilik asit vb.) maruz kalma sonrasında hemolitik anemi görülebilmektedir. Hemolizin derecesi kişideki enzim eksikliğinin ciddiyeti ve alınan oksidan maddenin miktarına göre değişmekte,

hastalar yenidoğan döneminde hemolize ve dolayısıyla indirekt hiperbilirubinemiye yatkın olmaktadır. Gebelikte oksidan ilaca maruz kalan annelerin bebeklerinde doğumda hemolitik anemi ve sarılık gözlenebilmektedir. Bu durum kan değişimi gerektirecek kadar ciddi hiperbilirubinemiye de yol açabilmektedir (1).

G6PDH proteini sentezinden sorumlu gende yaklaşık 140 farklı mutasyon tespit edilmiştir. G6PDH; glukoz 6-fosfatı, 6-fosfoglukonik aside katalize eder, bu reaksiyon sonucu NADPH açığa çıkmaktadır. NADPH ise oksidan maddelerin eritrositler içinde yok edilmesinde rolü olan glutatyonun, hücre içi düzeyinin normal tutulmasında gereklidir. G6PDH sentezi X kromozumundaki bir gen tarafından belirlendiği için heterozigot kızlarda genellikle klinik bulgu vermemektedir (1). Ancak nadir de olsa kızlarda da hemolitik kriz ve hiperbilirubinemi yapabileceği unutulmamalıdır (27).

Tanı eritrosit içindeki G6PDH aktivitesinin direkt ve indirekt yöntemlerle ölçümü ile konulmaktadır. Direkt ölçümde enzim aktivitesi %10'un altında olması tanı koydurucudur. Tanı almış hastaların oksidan maddelerden uzak tutulması gereklidir. Ciddi hemoliz durumunda oksidan maruziyetinin kesilerek destek tedavileri uygulanmaktadır. Farklı coğrafi bölgelerde farklı tipleri görülmekte, Akdeniz ülkeleri, Orta Asya, Afrika ve Asya bölgelerinde G6PDH Akdeniz tipi sık görülmektedir. Ülkemizde görülen formunda ise genellikle enzim aktivitesi %5'in altında olduğu için daha ağır hemoliz gelişmektedir (1, 29).

Ülkemizde G6PDH eksikliği prevalans çalışmaları 1965-2006 yılları arasında yapılmıştır. Ülke genelini kapsayan bir çalışma verisi bulunmamakla birlikte, coğrafi ve etnik gruplara göre değişen %0,5 ila %20 oranlarında enzim eksikliği bildirilmiştir (28).

### **2.7.5. Pürivat Kinaz Eksikliği**

Pürivat kinaz eritrositlerin enerji elde etme yolu olan Embden-Meyerhof yolunda yer alan bir enzimdir. Hastalık otozomal resesif geçiş gösterir. Eksikliği orta ve ağır derecede hemolitik anemiye ve yenidoğan döneminde ciddi sarılığa neden olabilmektedir (1).

### **2.7.6. Crigler-Najjar Sendromu**

Bilirubin üridindifosfat glukronozil transferaz (UDPGT) enzim aktivitesinin eksikliği sonucu oluşan nadir bir hastalıktır. Bilirubin konjugasyonunda yer alan bu enzimin bozukluğu indirekt hiperbilirubinemiye neden olmaktadır. Otozomal resesif geçişlidir. Enzim aktivitesinin hiç olmadığı Tip I’de hayatın ilk 3 günü içinde ciddi indirekt hiperbilirubinemi görülmektedir. Prognozu kötüdür ve hastalar kernikterus tablosu ile kaybedilmektedir. Enzim aktivitesinin az da olsa olduğu Tip II’de ise daha ılımlı bilirubin düzeyleri görülür, kernikterusa gidiş daha nadirdir.

UDPGT enzim aktivite bozukluğu ile giden bir diğer hastalık olan “Gilbert Sendromu” ise iyi prognozludur. Otozomal dominant geçişlidir, beyaz ırkta %5-10 sıklıkta görülmektedir. Halsizlik gibi nonspesifik bulgular görülebilmekte, açlık, stres gibi durumlarda serum total bilirubin düzeyi 6 mg/dl’ye kadar yükselebilmektedir. Hayatın erken evrelerinden ziyade puberte sonrasında klinik bulgu vermektedir. Tedavi gerektirecek kadar yüksek bilirubin düzeyleri görülmemektedir (1).

### **2.8. Hiperbilirubineminin Yol Açtığı Nörolojik Hasar**

Bilirubin, özellikle miyelin zengin hücre zarlarına bağlanmasıyla hiperbilirubinemiye bağlı nörolojik yan etkiler ortaya çıkmaktadır. İn vitro çalışmalarda indirekt bilirubin; nörit uzantıları ve dallanmalarında azalma, hücre proliferasyonunda azalma ve apoptoz gibi makroskopik değişiklikler yaptığı

saptanmıştır. Sitokrom p-450 enziminin, bilirubinin hücre ve bölge spesifik serebral toksisitesinden sorumlu olabileceği öne sürülmüş, bilirubinin potansiyel nörotoksik etkisinde kan beyin bariyerinin ve sinir hücresi membranının indirekt bilirubine geçirgen oluşunun yanı sıra nöronal duyarlılığın da rolü olduğu vurgulanmıştır (30).

Bilirubinin nöronlar üzerindeki ana etkisi oksijen tüketimini azaltmak, kalsiyum ve caspaz 3 salınımını arttırmaktır. Bu iki etki ile apoptoz başlatılmış olur. Ayrıca dendritik ve aksonal dallanma azalmakta, intrasellüler değişim bozulmakta, benzer bir mekanizmayla oligodendrositlerde apoptoz artmakta ve oksidatif bir stres meydana gelerek miyelin sentezi azalmaktadır (31).

Hiperbilirubinemi santral sinir sisteminde globus pallidus, subtalamik çekirdek, beyin sapı çekirdeği, hipocampal CA2 nöronları ve serebellar purkinje hücreleri olmak üzere belli bölgeleri etkilemektedir. Bilirubinin; karaciğere alımı, dokulara bağlanması ve klirensindeki veya hücrelerin bilirubin hasarına karşı duyarlılığındaki farklılıkların, bu bölge ve hücreye özel etkilenmenin nedeni olabileceği düşünülmektedir (30). Ancak hücreye özel etkilenmenin ve bilirubin nörotoksitesinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (3).

Bilirubin kaynaklı nörotoksitede santral sinir sisteminin serbest haldeki bilirubine maruz kalmasının düzeyi ve süresinin birlikte etkili olduğu düşünülmektedir (30).

### **2.8.1. Bilirubin Kaynaklı Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu (BIND)**

BIND yani “bilirubin induced neurologic dysfunction” (bilirubin kaynaklı nörolojik fonksiyon bozukluğu) santral sinir sisteminin bilirubine akut veya sürekli maruz kalması sonucu oluşan nörolojik hasarın spektrumunu tanımlamaktadır. Bu spektrumun içine geri dönüşsüz hasarı ve en ağır tabloyu tanımlayan kernikterus girdiği gibi, akut, geri dönüşümlü bilirubin ensefalopatisi ve izole işitsel nöral yol disfonksiyonu da dahil edilmiştir. Beyin sapı işitsel yolağının bilirubin nörotoksitesine duyarlı olduğu bilinmektedir. İşitsel yolaktaki hasar işitmede hafif

bozukluktan sağırlığa kadar uzanabilmekte, işitsel sistem hasarının klasik kernikterus semptomları olmadan ve zararsız olduğu düşünölen total bilirubin düzeylerinde de meydana gelebildiği bilinmektedir. Etkilenen olgular daha çok, düşük doğum ağırlıklı, prematüre doğum, asfiksi öyküsü gibi riskleri olan yenidoğanlardır (31).

BIND skorlaması 1999 yılında geliştirilmiştir. BIND tanısı MR veya ABR testi yapılmaksızın klinik semptomlara dayanarak konulmaktadır (2). BIND skorlamasından 1 ila 3 puan alanlar ensefalopati için minimal bulgulara sahip olarak, 4 ila 6 puan alanlar ise progresif ancak tedavi ile geri dönebilir olarak değerlendirilir. 7 ila 9 puan alınması halinde ise vaka ileri düzeyde, büyük ölçüde geri dönüşümsüz, ancak tedavi ile şiddeti azaltılabilir olarak değerlendirilmektedir. Aşağıdaki tabloda BIND skorlaması gösterilmiştir (32).

**Tablo 2.3:** BIND (Bilirubin Kaynaklı Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu) Skorlaması (32)

<b>BIND Skorlaması</b>	<b>1 puan</b>	<b>2 puan</b>	<b>3 puan</b>
<b>Bilinç durumu</b>	Uyku hali, emmede azalma	Letarji, irritabilite	Semikoma, nöbet
<b>Kas tonusu</b>	Tonusta hafif azalma	Hiper veya hipotoni, uyarılmaya bağlı, hafif kemerlenme	Belirgin şekilde artmış veya azalmış tonus, opistotonus, pedal çevirme hareketi
<b>Ağlama</b>	Çok tiz sesli ağlama	Tiz veya çok sık ağlama	Avutulamayan veya sadece uyarı ile ağlama

### 2.8.2. İşitsel Nöropati Spektrum Bozukluğu (ANSĐ)

İşitsel nöropati spektrum bozukluğu (ANSĐ) (Auditory neuropathy spectrum disorder) ise kohleası sağlam, otoakustik emisyon testinden geçebilen ancak ABR testinde eksik veya bozuk dalga formu ile kendini gösteren işitsel sinir fonksiyon bozukluğudur. Bu olgularda hafiften ileri dereceye kadar işitme kaybı gelişebilmekte, özellikle görsel ipucu olmadığında sesi lokalize etmekte ve konuşmaları ayırt

etmekte zorlanma yaşanmaktadır. Dil edinimi için kritik yaşta olan bu çocukların konuşma algıları bozulmakta, işitsel afazi, anlayamama, kelime sağırlığı gibi durumlar görülebilmektedir. ANSD tanısı alan çocukların yarısından fazlasında yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi ve/veya hipoksi öyküsü bulunmuştur (31).

### **2.8.3. Akut Bilirubin Ensefalopatisi ve Kernikterus**

Kernikterus kelimesi beyin çekirdeklerinin sarı renkte boyanması anlamına gelen otopsi materyallerinde saptanan anatomik bir tanımlamadır. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi, bilirubin nörotoksitesine ait başka klinik bulguların tanımlanmasıyla kernikterus teriminin kapsamı değişmiştir. Bulguların akut ve kronik dönemde görülmesi, silik veya belirgin olması gibi pek çok noktada ayrılan ve birbiri ile iç içe geçen tanımlamalara gidilmiştir. BIND spektrumu gibi “kernikterus spektrum bozukluğu” teriminin benimsenmesini önerenler de bulunmaktadır (33).

Doğumdan sonraki ilk haftalarda gözlenen bilirubin toksisitesi kliniği akut bilirubin ensefalopatisi olarak tanımlanmaktadır. Erken ve özgün olmayan bulguları arasında; uykuya meyil, retrokollis, tiz sesle ağlama, konvülziyon ve opistotonusa kadar ilerleyebilen anormal kas tonusu olabilmekte, akut bilirubin ensefalopatisi kliniği gösteren olgular kalıcı merkezi sinir sistemi hasarı için yüksek risk taşımaktadır (34, 35).

Kernikterus terimi ise bilirubin nörotoksitesinin kronik ve kalıcı olması halini tanımlar. Sıklıkla koreatetoid serebral palsi, yukarı bakış kısıtlılığı ve işitme kaybının birlikte olduğu veya olmadığı işitsel nöropati spektrum bozukluğu ile karakterizedir (7). Hiperbilirubineminin yarattığı en korkulan toksisite kernikterus; indirekt bilirubin bazal ganglia ve beyin sapı çekirdeklerine birikimi sonucu oluşan nörolojik bir sendromdur (1).

**Tablo 2.4:** Bilirubin Nörotoksitesinin Klinik Özellikleri (1)

### **Akut Bilirubin Ensefalopatisi**

**Faz 1** (ilk 1-2 gün): emmede azalma, stupor, hipotoni, konvülziyon

**Faz 2** (1. Haftanın ortaları): ekstansör kas hipertoni, retrokolis, opitotonus, ateş

**Faz 3** (1. Haftadan sonra): hipertoni

### **Kronik Bilirubin Ensefalopatisi**

**İlk yıl:** Hipotoni, derin tendon reflekslerinde aktifleşme, obligatuar tonik boyun refleksi, motor gecikme

**İlk yıldan sonra:** Hareket bozuklukları (koreoatetoz, ballismus, tremor), yukarı bakış kısıtlılığı, sensorinöral işitme kaybı

## **2.9. Bilirubin Toksisitesini Etkileyen Durumlar**

Bilirubin toksik etkisi daha önce de belirtildiği gibi serum bilirubin düzeyinin yüksekliğinden etkilendiği gibi bu bilirubine maruz kalma süresinden de etkilenmektedir. Ayrıca bilirubin kan beyin bariyerinden geçebilmesine göre nörolojik yan etki görülme riski değişmektedir (1).

Postnatal yaş küçüldükçe veya yenidoğanın prematürelilik, enfeksiyon gibi ek risk faktörlerinin olması durumunda kan beyin bariyerinin geçirgenliği artmaktadır (1).

Bilirubin kan beyin bariyerine geçebilmesinde bir diğer etken ise bilirubin serbest veya albümine bağlı formda olmasıdır. Serumda bulunan bilirubin serbest halde dolaşmaktan çok plasma proteinlerinin yarısını oluşturan albümine bağlı olmayı tercih eder. Albüminin bilirubine bağlanma affinitesi yüksektir. İndirekt bilirubin albümine 1:1 oranında bağlanır. Ancak kanda artan bilirubin yükü ile albümin doyumluğa ulaşmakta ve dolayısıyla bilirubine bağlanma azalmaktadır. Yenidoğan döneminde erişkin dönemdekine göre albümin asit ortamdan daha fazla etkilenmekte, bunun sonucu olarak fenitoin gibi asit bazlı ilaçların kullanılması veya herhangi bir sebeple asidemi varlığında albüminin bilirubine olan affinitesi



azalmaktadır. Yine yenidoğan döneminde karaciğerin erişkine göre daha az albümin üretmesi kanda serbest halde dolaşan bilirubin oranını arttırmaktadır. Yenidoğan beyni için toksisiteden sorumlu bu albümine bağlı olmayan, serbest bilirubin pasif diffüzyon ile kan beyin bariyerine geçebilmektedir (30). Yüksek bilirubin üretim hızının olduğu durumlarda da bilirubin albümin bağlanması yeterince sağlanamayacak ve bu bebekler daha fazla doku bilirubin yüküne sahip olacaktır (1).

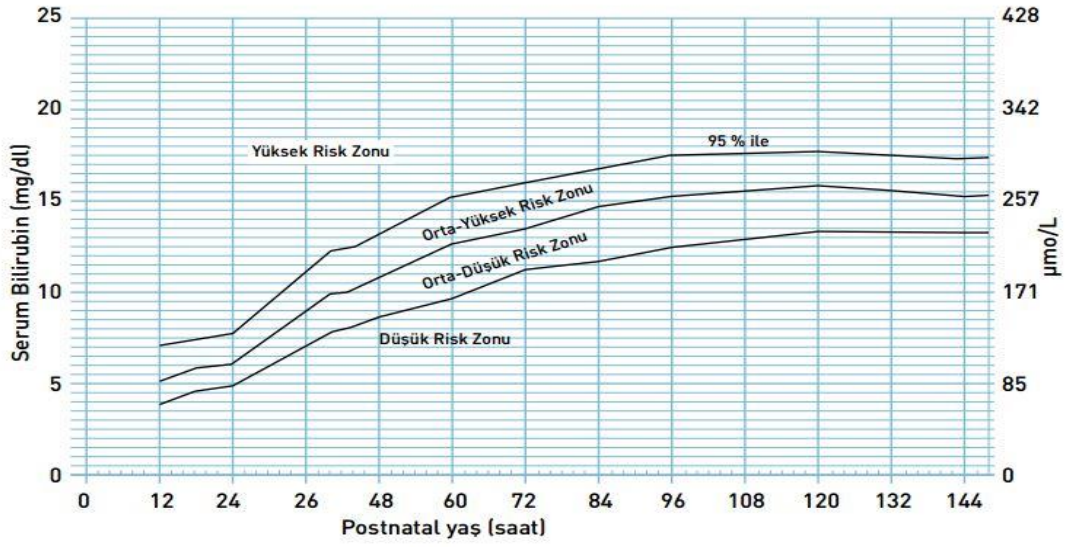
## **2.10. Yenidoğan İndirekt Hiperbilirubinemisine Yaklaşım**

Hiperbilirubinemili yenidoğana standart bir yaklaşım uygulanması ciddi hiperbilirubineminin ve yan etkilerinin daha az görülmesini sağlamaktadır. Öncelikle annenin bebeğini emzirmeye mümkün olduğunca erken başlaması ve emzirme sıklığının yeterli olması hedeflenerek birincil koruma sağlanmaya çalışılmalıdır (3). Özellikle “erken başlangıçlı anne sütü sarılığı” riski sadece anne sütü alan ve yetersiz beslenen bebeklerde daha fazla görülmektedir (36). Yenidoğanın hastane izleminde beslenme yetersizliği, kilo kaybı, ikincil koruma olarak ABO ve Rh uyumsuzlukları, erken doğum gibi risk faktörlerine dikkat edilmelidir. Tüm yenidoğanlar taburculuk öncesi sarılık açısından gözle değerlendirilmeli, gözle görülür sarılık varlığında mutlaka serum bilirubin düzeyi ölçülmelidir (3). Kılavuz önerileri dikkate alınarak uygun tedavi veya yakın izlem planlanmalıdır (Tablo 2.5).

**Tablo 2.5:** Yenidoğan Sarılığına Yaklaşım, APA 2004 (4)

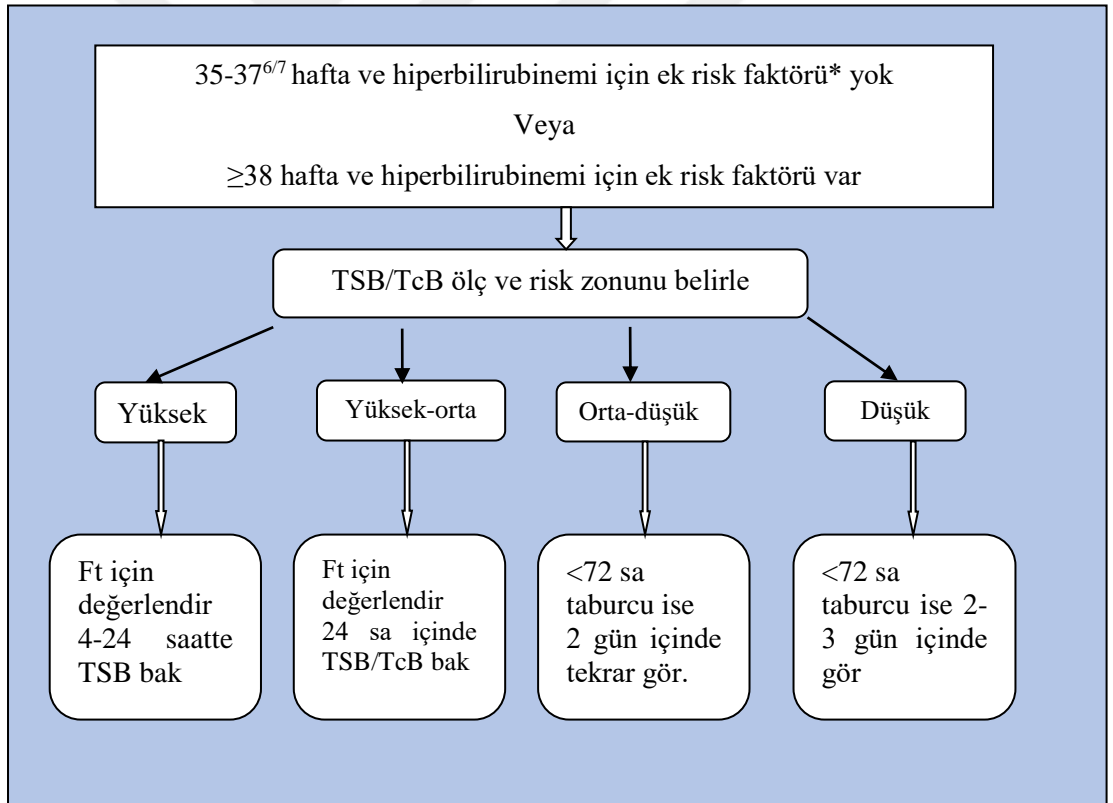
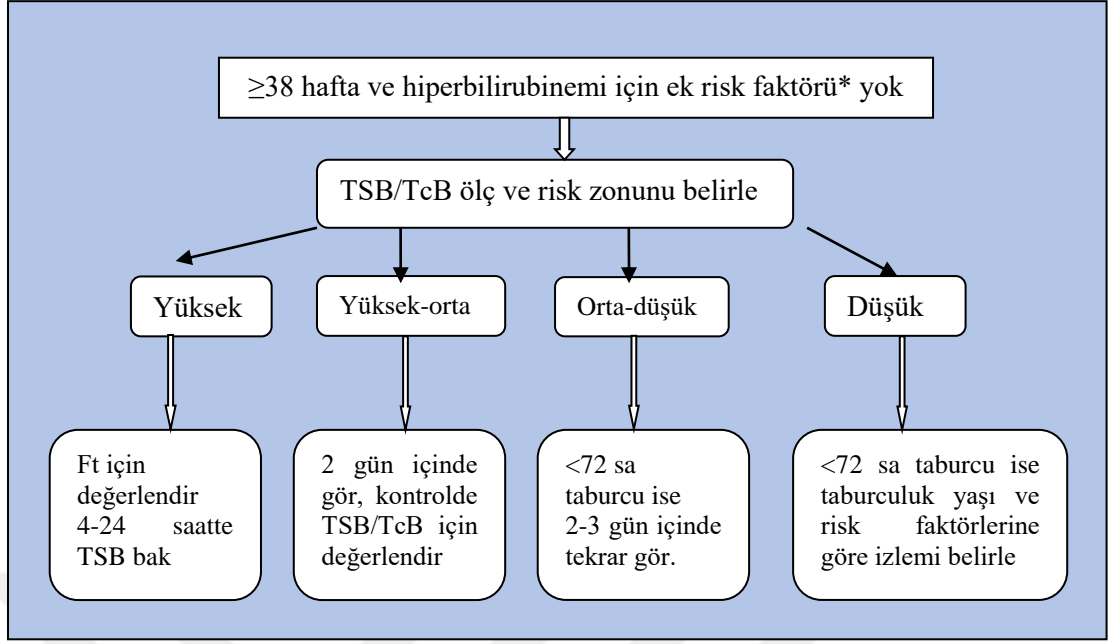
- **Yenidoğanı her 8-12 saatte bir sarılık açısından değerlendir**
- İlk 24 saatte tüm yenidoğanlardan en az 1 kez TSB/TcB bak
- “72 saatten erken taburcu” olan tüm yenidoğanlara;
  - Taburculuk <24 saat yapılıyor ise ilk 72 saatte doktor kontrolü
  - Taburculuk 24-47 saatlerde yapılıyor ise 96. saatte doktor kontrolü
  - Taburculuk 48-72 saat içinde yapılıyor ise 120. saatte doktor kontrolü
- Eğer izlemi uygulayabileceğinden emin değilsen erken TABURCU ETME!

Bhutani ve ark. tarafından 1999 yılında, yaklaşık 13 bin sağlıklı geç preterm ve term olguda gerçekleştirdiği analiz sonucunda Bhutani Nomogramı olarak bilinen çizelge oluşturmuş (Şekil 2.2) (37), 2009 yılında ise günümüzde kullandığımız son haline getirilmiştir (38). Bu yaklaşım APA'nın önerisi ile örtüşen şekilde yenidoğanların taburculuk öncesi rutin TSB veya TcB bakılması ve hiperbilirubinemi için diğer risk faktörlerinin de değerlendirilerek her olguda bireysel karar verilmesi esasına dayanmaktadır. Bu yöntemle olgunun TSB/TcB düzeyi ile o andaki postnatal yaşı nomogramda işaretlenip ve çizelgenin hangi bölgesinde olduğu belirlenmekte, gebelik haftası ve ek risk faktörlerine göre sonraki TSB/TcB kontrolü veya tedavi kararı verilmektedir (Şekil 2.3).

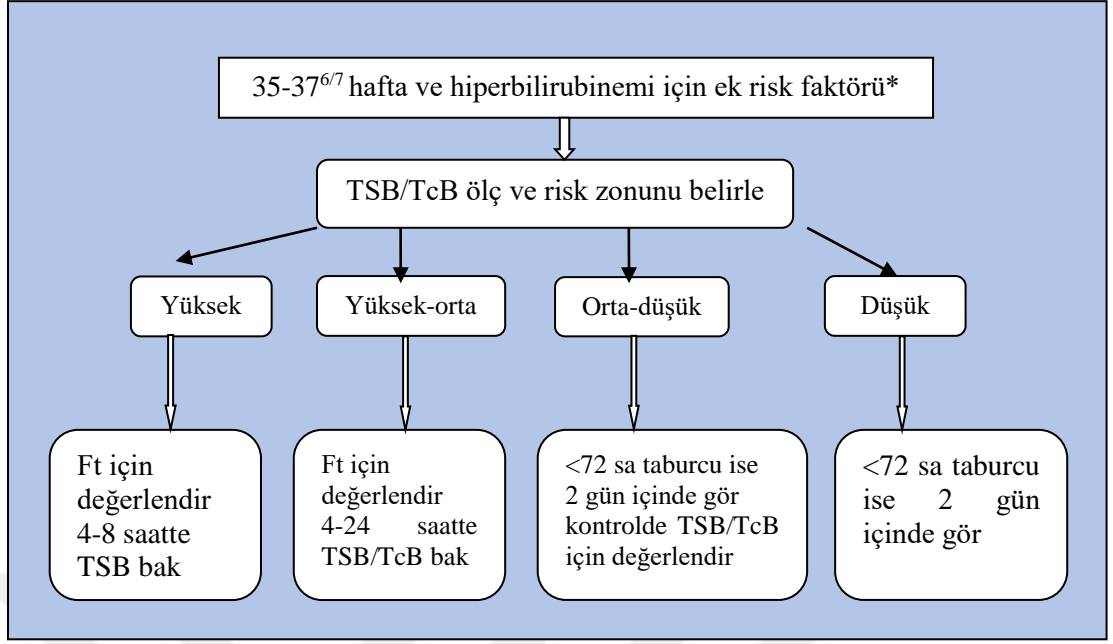


**NOT:**  $\geq 2$  farklı zamanda bilirubin düzeyi alınan bebeklerde, bu değerler nomogram üzerine işaretlenip, bilirubin yükselme hızı değerlendirilir. Eğer bilirubin düzeyi üst persantil eğrilerine doğru yükseliyorsa hemoliz düşünülür ve buna göre takip ve tetkik edilir.

**Şekil 2.2:** Bhutani Risk Nomogramı. Postnatal Yaş ve Transkutan Veya Total Serum Bilirubin Değerlerine Göre Bebeklerin Risk Durumu(3, 4)



**Şekil 2.3:** Taburculuk Öncesi Bilirubin Ölçümü, Gestasyon Haftası ve Diğer Risk Faktörlerine Göre Hiperbilirubinemi İzlem ve Yaklaşım Algoritması (38)



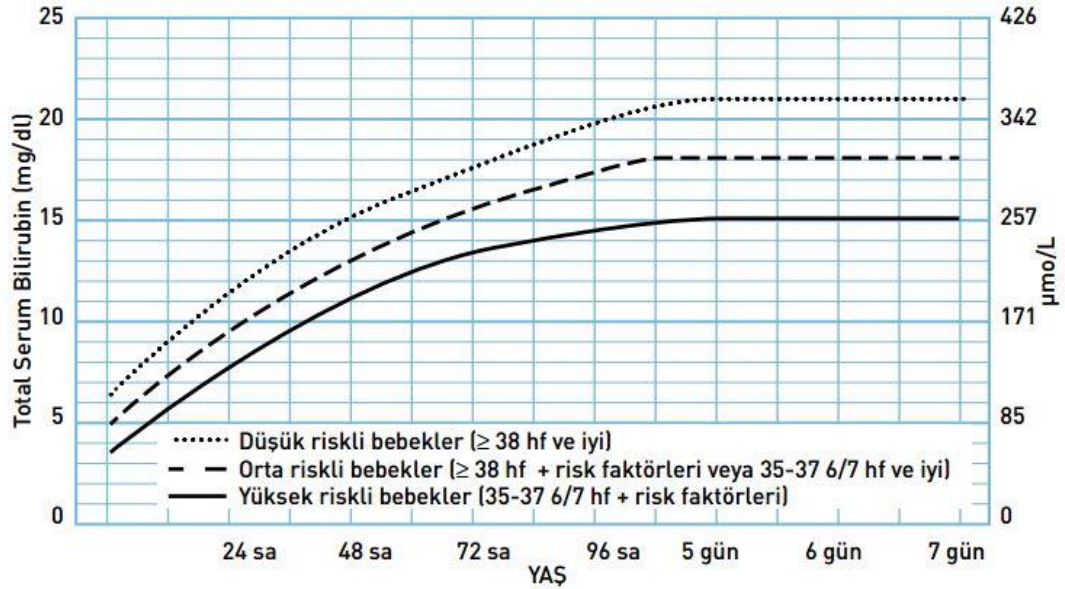
\***Ek risk faktörleri;** Sadece anne sütü ile beslenme (yetersiz ve/veya patolojik kilo kaybı ile birlikte), izoimmun veya diğer hemolitik hastalıklar, sarılık geçirmiş kardeş öyküsü, sefal hematom veya anlamlı ekimoz, Doğu Asya ırkı

**Şekil 2.3:** Taburculuk Öncesi Bilirubin Ölçümü, Gestasyon Haftası ve Diğer Risk Faktörlerine Göre Hiperbilirubinemi İzlem ve Yaklaşım Algoritması (38)

Farklı kılavuzlar kullanan veya APA kılavuzunu kendi bölgesine göre uyarlayan ülkeler vardır. Örneğin İsrail, G6PDH eksikliğinin sık görüldüğü bir bölge olması, dini ritüel olarak postnatal 8. günde sünnet için yenidoğan erkek bebeklerin hastaneye başvurması gibi farklı faktörler nedeniyle APA kılavuzunu kendi ülkesine uyarlamış ülkelerdendir (39). Avustralya, Kanada, Yeni Zelanda, Hindistan, İspanya, Norveç ve Güney Afrika kendi kılavuzlarını kullanan ülkelerdendir. Ülkeden ülkeye ciddi hiperbilirubinemi olarak kabul edilen total bilirubin düzeyleri değişiklik göstermektedir. Bunun yanında bazı ülkeler sadece gestasyon haftasına göre, bazı ülkeler APA kılavuzu benzeri hem gestasyon haftası hem postnatal geçen saate göre risk belirlemesi yapmaktadır (40).

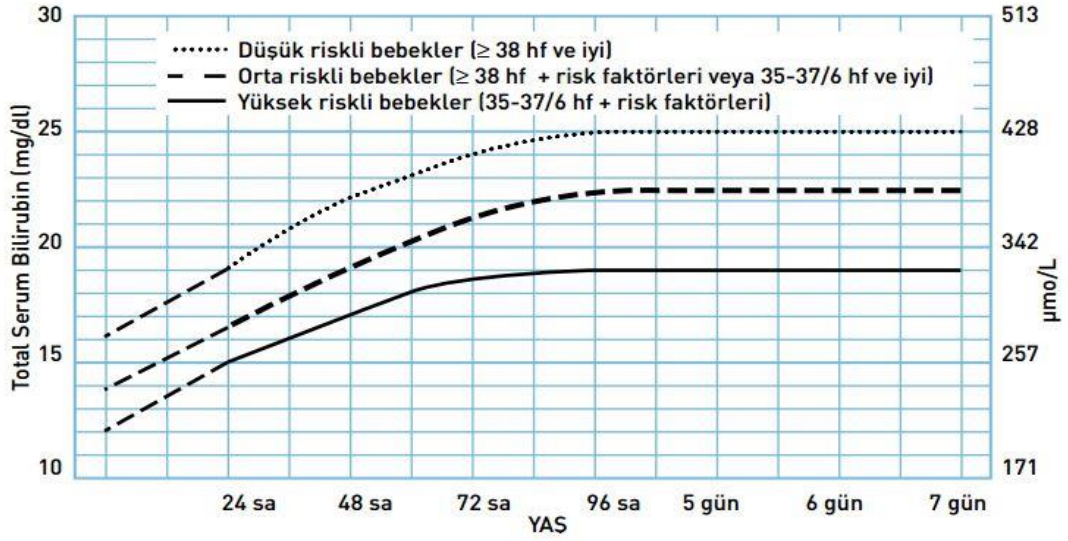
Ülkemizde indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanda tedavi kararı verilirken ise APA'nın 2004 yılında yayınladığı son kılavuzunda yer alan çizelgeler ile Türk

Neonatoloji Derneği'nin rehberine başvurulmaktadır (3, 4) (Şekil 2.4 ve Şekil 2.5). Mevcut çizelgeler  $\geq 35$  gestasyonel hafta doğumlu infantlar için olup  $< 35$  gestasyonel hafta doğumlular için tavsiye edilen fototerapi ve kan değişimi sınırları Tablo 2.6'da gösterilmiştir.



**Risk faktörleri;** izoimmun hemolitik hastalık, G6PDH eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin  $< 3$  g/dl (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri dışlanmadığı sürece bebek riskli sayılır. Tedavi kararı TSB düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz.

**Şekil 2.4:**  $\geq 35$  Hafta Bebeklerde Postnatal Yaşa Göre Fototerapi Sınırları (3, 4)



**NOT:** Amerikan Pediatri Akademisi sarılıklı bir infantta akut bilirubin toksisitesi bulgularının (hipertoni, kemerlenme, retrokollis, opistotonus, ateş ve tiz sesle ağlama) görülmesi halinde total serum bilirubin düzeylerine bakılmaksızın hızlıca kan değişimi tedavisinin yapılmasını önermektedir.

**Şekil 2.5:** ≥35 Hafta Bebeklerde Postnatal Yaşa Göre Kan Değişimi Sınırları (3, 4)

**Tablo 2.6:** <35 Hafta Bebeklerde Fototerapi ve Kan Değişimi Sınırları (3)

Doğum Ağırlığı (g)	24-48. saat	49-72. saat	72. saatten sonra
<1000	4 (10)	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500-1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥2000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

**Not:** İlk rakam fototerapi sınırını, parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir. Risk faktörü varsa bu değerlerin 2 birim altı eşik değer kabul edilir.

**Risk faktörleri:** izoimmun hemolitik hastalık, G6PDH eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, vücut ısısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 g/dl.

Gelişmiş ülkelerde 2000'li yılların başlangıcından itibaren tedavi gerektiren sarılık gelişme riski olan bebeklerde klinik risk skorlaması (Şekil 2.3) (Tablo 2.2) ve

taburculuk öncesi hiperbilirubinemi taraması yapılması ile riskli ve tedavi gerektiren grubun erken belirlenmesi, takibi ve tedavisi yaklaşımı benimsenmiş ve kan değişimi gereksinimi belirgin ölçüde azaltılmıştır (4). Öte yandan, Rh negatif gebelerdeki anti D uygulaması ve gelişen yoğun ve etkin fototerapi teknolojisi gelişimi, kan değişimi gereksiniminde azalmaya neden olmuştur. Ancak düşük ve orta gelirli ülkelerde; ciddi sarılığın engellemesine yönelik yaklaşım ve izlem yönergelerinin standart uygulanmaması sebebiyle kan değişimi girişimi ve bilirubin toksisitesi görülme sıklığındaki yükseklik devam etmektedir (7).

Ülkemizde yenidoğan bakımı alanında ilerlemeler kat edilmesine karşın ülke genelinde standart bir uygulama bulunmamaktadır. Bazı bölgelerde sarılıklı yenidoğanların sağlık kurumlarına başvurusu gecikmektedir. Sezaryen doğum oranının yüksek olması, doğum sonrası 24. saat öncesinde taburculuk, taburculuk sonrası ilk kontrollerin geç ve yenidoğan konusunda yeterince tecrübeli olmayan hekimler tarafından yapılıyor olması önemli sorunlardandır (3).

## **2.11. Bilirubin Değerlendirme Yöntemleri**

### **2.11.1. Kanda Bilirubin Ölçümü**

Serum ya da plazmada diazo kimyasal reaksiyonu veya spektrofotometrik yöntemle total bilirubin konsantrasyonunun ölçülmesi altın standart olarak kabul edilir. Ancak bu ölçüm yönteminde venöz kan alınma gerekliliği olması, invaziv bir işlem yapılması ve yenidoğanlardan her zaman yeterli kan elde edilememesi gibi sıkıntılar vardır. Ayrıca laboratuvarlar arasında anlamlı düzeyde farklılıklar saptanmıştır (3, 41).

### **2.11.2. Kapiller Bilirubin Ölçümü**

Hasta başında, çoğu zaman topuktan alınan az miktarda kan ile bilirubini spektrofotometrik olarak ölçme yöntemidir. Bu yöntemle standart kimyasal bilirubin



ölçümü arasında uyum yüksektir. Ancak TSB düzeyinin 14,6 mg/dl'nin üstüne çıkması halinde bu uyum bozulur. Bilirubin düzeyinin standart laboratuvar yöntemlerle kontrolü gerekir (3, 42).

Bu yöntemin bir diğer sınırlılığı ise sadece total bilirubin düzeyinin ölçülmesidir. Direkt, indirekt hiperbilirubinemi tanısı konulamaz. Daha az invaziv olması ve daha hızlı sonuç alınması ise en büyük avantajlarıdır (43).

### **2.11.3. Transkutan Bilirubin (TcB) Ölçümü**

Cilt yüzeyinden ölçüm yapan, noninvaziv, hızlı sonuç veren ve hasta başı kullanılan bir yöntemdir. Alından veya sternum üstünden 3-4 kez cihazın teması sağlanarak tekrarlayan ölçümlerin ortalaması alınmaktadır. Alın ve sternum ölçümlerinde anlamlı fark bulmayan çalışmalar (44, 45) olduğu gibi alın üstünden ölçümün (46) veya sternum üstünün (47) daha başarılı olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır. Cilt renginden etkilenir ve yanlış sonuç verebilir. 24 saat içinde fototerapi almış olan yenidoğanlarda da yanlış sonuç vereceği için kullanımı önerilmemektedir (3, 48). Açık ten renkli bebeklerde bilirubin düzeyini olduğundan daha düşük, koyu ten renklilerde ise daha yüksek gösterdiği saptanmıştır (49, 50).

Türk Neonatoloji Derneği Klavuzu'nda TcB >12 mg/dl olması, sarılığın ilk 24 saat içinde görülmesi, tedavi kararı verme aşaması, önceden fototerapi tedavisi görmüş olma ve Bhutani nomogramında (Şekil 2.2) TcB'nin 75 persantili aştığı hallerde TcB ile değerlendirmeyi önermemektedir. Bu durumlarda hastanın sarılık durumu serum bilirubini ölçülerek doğrulanmalıdır (3). Avrupa'da 6 farklı hastanenin katıldığı çok merkezli bir çalışmada; kesim noktası 11 mg/dl alındığında TSB ile benzer sensitivite ve spesifite saptanmıştır (TcB için %95/%73, TSB için %95/%76) (51).

APA'nın 2004 yılı klavuzunda TcB ölçümü tarama yöntemi olarak önerilmektedir. Özellikle TSB düzeyinin 15 mg/dl'nin altında olduğu pek çok durumda TcB ölçümünün, serum bilirubin ölçüm yönteminin yerini alabileceği belirtilmiştir. İlk 24 saat içinde tüm yenidoğanların TSB veya TcB düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir

(Kanıt düzeyi: C). Taburculuk öncesi TSB veya TcB düzeylerinin ölçümü ve/veya klinik risk faktörlerinin belirlenmesi önerilmektedir (Kanıt düzeyi: C) (4).

#### **2.11.4. Serbest Bilirubin Ölçümü**

İlk defa 1974 yılında Jacobsen ve Wennberg tarafından serbest bilirubin ölçme yöntemi bulunmuştur. Yabanturpu peroksidaz enzimi ile yapılan bu yöntem Japonya’da yarı otomatik bir cihaza uyarlanmış ve birkaç çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarla serbest bilirubinin nörolojik hasardan asıl sorumlu unsur olabileceği fikrini ortaya atmıştır. Serbest bilirubin ölçümü için farklı yöntemler araştırılmaya devam etmekte, teknik sorunlar nedeniyle henüz yaygın kullanılamamaktadır (52).

#### **2.12. İndirekt Hiperbilirubinemide Tedavi Yöntemleri**

Daha önce de belirtildiği gibi hangi serum bilirubin düzeyinin nörolojik toksisiteye neden olacağı çoklu değişkenlerden etkilenmekte ve net bilinmemektedir. Bu da indirekt hiperbilirubinemi tedavisinin kararı verilirken basit ve net bir yaklaşım izlemeyi zorlaştırmaktadır.

En sık tartışılan konulardan biri tedavi kararı alınırken gebelik haftası mı yoksa doğum ağırlığının mı esas alınacağıdır. Gebelik haftası kan beyin bariyeri geçirgenliğini etkilediği için önemlidir. Ancak gebelik haftası doğru tespit edilmemiş olabilir. Özellikle 2500 g sınırındaki bebekler term ya da daha riskli grupta olan geç preterm bebekler olabilir. Tedavi kararı için hem gebelik haftasını hem doğum ağırlığını kullananlar da vardır (3). Ülkemizde kullanılan 2004 APA kılavuzu ise  $\geq 35$  gestasyonel hafta doğumlu bebeklerde gebelik haftası ve diğer risk faktörlerini (Şekil 2.4 ve Şekil 2.5), 35 gestasyonel haftanın altında doğanlarda ise vücut ağırlığını temel almaktadır (Tablo 2.6).

Tedavi yaklaşımında bir diğer dikkat edilmesi gereken durum hemoliz varlığıdır. Hemoliz varlığında bilirubin düzeyleri, kullanılan eğrilerin öngörüsünden daha hızlı

şekilde yükselebilir. Özellikle bilirubin düzeyleri hızlı yükselen ve hayatlarının ilk 24 saati içinde sarılık görülen yenidoğanlar hemoliz açısından değerlendirilmelidir (3).

### **Hemoliz göstergeleri (3);**

1. İlk 24 saatte sarılık
2. Direkt Coombs testi pozitifliği ile birlikte olan laboratuvar bulguları
  - ✓ Periferik yaymada hemoliz bulgusu,
  - ✓ Retikülosit sayısında yükseklik,
  - ✓ Hemogloblin ve hematokrit düzeyinde düşüş
3. G6PDH eksikliği saptanan infantta TSB düzeyinde artış
4. Bilirubin düzeyinde saatte 0,2-0,5 mg/dl üzerinde artış
5. Fototerapiye rağmen düşmeyen ve artan TSB düzeyi

### **2.12.1. Fototerapi**

Fototerapi yenidoğan sarılıklarında en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Etki mekanizması kısaca; bilirubini fotoizomerlerine dönüştürüp karaciğerde konjugasyon mekanizmasına girmesini engellemektir. Bu bilirubin izomerleri daha polar yapıda olduğu için konjugasyona gerek duymadan safra ve idrar ile atılabilmekte, böylece serum bilirubin düzeyi hızla düşürülmektedir (53). Fototerapinin oluşturduğu bilirubin fotoizomerleri vücut için bilirubin izomerlerinden daha az toksiktir. Bu nedenle kan bilirubin düzeyi güvenli sınıra gelmeden önce fototerapinin faydalı etkisi başlamış olmaktadır (54).

Fototerapinin etkinliğini; kullanılan ışığın dalga boyu, irradyansı, ışık kaynağının türü, ışık kaynağı ile hasta arasındaki mesafe, ışınlanan vücut yüzey alanı, cilt kalınlığı, cilt pigmentasyon derecesi, tedavi başlangıcındaki total bilirubin düzeyi ve fototerapi uygulama süresi etkilemektedir. Fototerapi etkinliğini arttırabilmek için infantın kuvöz yerine kotta olması, çıplak olarak mümkün olduğunca geniş yüzey alanının ışığa maruz kalması, fototerapi cihazının gücünün en az 8-10  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  olması tercih edilmektedir (3, 55). Yoğun fototerapi uygulanması gereken

durumlarda yüksek irradyans düzeyi (genellikle  $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ) ve mümkün olduğunca geniş yüzey alanına etki edecek konumlandırma yapılmaktadır. Fototerapi cihazının bebeğe olan uzaklığına cihazın türüne ve üretici firmanın önerisine göre karar verilmekte, genellikle bebekle cihaz arasında 10 ila 30 cm mesafe olması önerilmektedir (56).

Fototerapi etkinliği ilk 4 saatte en yüksek düzeyde ve TSB düzeyi arttıkça, özellikle de 20 mg/dl'nin üstündeyse daha etkili olmaktadır. Fototerapi tedavisi başladıktan sonra ortalama 4-6 saat içinde TSB ölçümü önerilmekte, sonrasında TSB düzeyine göre izlem sıklığı belirlenmektedir. Fototerapi kesildikten 12-24 saat sonra bilirubin düzeyinde yeniden yükselme "rebound" görülebilir. Bu nedenle tüm fototerapi alan infantlara taburculuk sonrası bilirubin kontrolü önerilmektedir (3).

Yakın zamana kadar fototerapide sıklıkla kullanılan ışık kaynakları floresan tüpler ve halojen spot lambalarının fazla ısı yaymaları ve bu nedenle bebeğin yakınına yerleştirilememeleri, ışık kaynağı olarak daha az ısı yayan, daha uzun ömürlü ve daha az enerji harcayan ışık yayan diotların (LED) geliştirilmesini sağlamıştır. Özellikle galyum nitrid LED'ler; 458 nm'lik özel bir dalga boyu ve yüksek yoğunluk sağlamaktadır (57). Mavi ışık olarak bilinen 420-470 nm dalga boyundaki ışığın ise bilirubin absorpsiyonu için en etkili olduğu bilinmektedir (1).

**Tablo 2.7:** Fototerapinin Kullanımında Öneri ve Uygulamalar (56)

Kontrol Listesi	Öneri	Uygulama
Işık Kaynağı (nm)	460-490 nm dalga boyu, mavi yeşil ışık	Işık kaynağı spektrum verilerini bilerek hareket edilir
Işık İrradiyansı ( $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ )	$> 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (460-490 nm dalga boyu için optimal irradiyans)	Işığın kapladığı alanın standart olduğundan emin olunmalıdır
Vücut Yüzey Alanı ( $\text{cm}^2$ )	Maksimum cilt yüzeyine	Işığı engelleyecek eşya, kıyafet uzaklaştırılmalıdır
Uygulama Zamanı	Aşırı hiperbilirubinemi durumunda acilen	Yapılması gereken tüm diğer işlemler fototerapi altında yapılır
Tedavi Devamı	Beslenme, bakım dışında sürekli	Yeterli bilirubin düzeyi düşüşü sağlandığından emin olunana kadar
Müdahalenin Etkinliği	Bilirubin düşüşünü periyodik olarak ölçün	Toplam serum/plazma bilirubin konsantrasyonunda azalma
Tedavinin Süresi	İstenen bilirubin eşik değere gelene kadar, tekrar yükselme olabileceğini hesaba katılmalı	Bilirubin düzeyindeki azalma periyoduna göre seri bilirubin ölçümü planlanır

**Tablo 2.8:** Fototerapi Tedavisinde TSB İzlem Önerileri (3, 4)

TSB $\geq 25$ mg/dl	2-3 saat sonra tekrar bak
TSB 20-25 mg/dl	3-4 saat sonra tekrar bak
TSB $< 20$ mg/dl	4-6 saat sonra tekrar bak
TSB düşme eğiliminde	8-12 saat sonra tekrar bak
TSB aynı ve kan değişimine yakın	Kan değişimini düşün
TSB $< 13-14$ mg/dl	Fototerapiyi kesmeyi düşün
Fototerapi sonrası	12-24 saat sonra TSB bak (rebound için)*

\*Hemoliz, direkt Coombs pozitifliği,  $<37$  hafta doğum, ilk 3 gününde fototerapi almış bebeklerde FT kesildikten sonra TSB kontrolü önerilir. Bebeğin hastanede kalması gerekmez.

Fototerapi tedavisi term ve preterm infantlarda kan değişimi tedavisine gidiş riskini belirgin olarak azaltmaktadır. Fototerapi kararı  $\geq 35$  gestasyonel hafta doğumlu infantlarda Şekil 2.4’de gösterilen eğriye göre verilmektedir (4).

1950’li yıllardan beri kullanılan fototerapinin genel olarak ciddi bir yan etkisi görülmemiştir. *Fototerapinin yan etkileri*; dehidratasyon, ısı artışı, ishal, eritamatöz maküler deri döküntüsü, cilt yanıkları, trombositopeni, hemoliz, hipokalsemi, elektrolit bozuklukları, bronz bebek sendromu olarak sayılabilir. Uygun koşullar ve izlem sağlandığında bu komplikasyonlarla kolaylıkla başa çıkılabilmektedir. Uygulanan ışığın göz ile temasında retina hasarına yol açabileceği de bilinmektedir. Ancak yine göz kapatma kurallarının uygulanması ile bu komplikasyonun görülmediği bilinmelidir (1, 3).

Uzun dönemli yan etkileri olarak immun sistemi ve Th2/Th1 dengesini etkilediğini ve bu nedenle astım, alerjik rinit gibi durumların görülme sıklığını arttırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Yine fototerapiye bağlı atipik nevus oluşumu, melanositik nevus sayısında artış bildirilmiştir. Ancak cilt kanserinde artışa yol açtığı gösterilmemiştir (3, 58).

1500 g altında doğan prematürelde fototerapiye bağlı sıvı homeostazında bozulma ile PDA riskinde artış (58) ve 1000 g altındaki bebeklerde fototerapi ile mortalite artışı bazı çalışmalarda bildirilmiştir (59). Bir oksidatif stres kaynağı olması nedeniyle, çok düşük ağırlıklı prematürelde intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi gibi komplikasyonların görülme olasılığını arttırabilmektedir. Bu nedenle sıklıkla indirekt hiperbilirubinemi görülen bu infantlarda yakın izlem önerilmekte ancak proflaktif fototerapi önerilmemektedir (60).

### 2.12.2. Kan Değişimi

Hiperbilirubinemiye ikincil akut veya kronik ensefalopatinin gelişimini engellemek, TSB düzeyini hızla düşürmek amaçlı uygulanan bir tedavi yöntemidir. Aynı zamanda kan uyuşmazlığı durumlarında bebek eritrositlerini hedef almış antikorları da kandan uzaklaştırmayı ve hemolizi azaltmayı sağlamaktadır (7). Yoğun fototerapi ise, gerekli durumlarda IVIG tedavisi gibi ek tedavi yöntemlerine rağmen postnatal yaşa ve risk faktörlerinin varlığına göre belirlenen eşik değerlerin üstüne çıkan TSB düzeylerinde uygulanmaktadır (4). Ayrıca herhangi bir TSB düzeyinde, akut bilirubin ensefalopatisi varlığında mutlak kan değişimi kararı alınmalıdır. İnvaziv bir girişimdir, deneyimli bir çocuk hekimi tarafından standart teknik kullanarak uygulanmalıdır (4).

İşlem öncesinde canlandırma koşulları hazır edilerek, tercihen göbek yolu olmak üzere santral bir kateter takılarak, tam kan sayımı, periferik yayma, coombs testi, kan kültürü, total ve direkt bilirubin, kalsiyum ve kan şekeri bakılması önerilmektedir. Rh, ABO veya minör kan grubu uyuşmazlığı yoksa bebeğin kan grubu ile aynı kan grubundan taze tam kan, Rh uygunsuzluğunda Rh negatif, ABO uygunsuzluğunda O grubu taze tam kan veya O grubu eritrosit, AB grubu plazma kullanılır (Tablo 2.9). Kan merkezinde eritrosit ile plazma hematokrit düzeyi %50-60 olacak şekilde karıştırılarak kan hazırlanmaktadır. Kan değişimi işlemi yaklaşık 1-2 saat, her seferde 5 ml/kg kan alınıp verilerek ve işlem boyunca vital bulgular yakın takip edilerek ve fototerapi tedavisine devam edilerek uygulanmaktadır (3).

**Tablo 2.9:** Anne ve Bebeğin Kan Grubuna Göre Kan Değişiminde Kullanılacak Kan Grupları (61)

Anne kan grubu	Bebek kan grubu	Kan ürününün kan grubu
O	O/A/B	O
A/B/AB	O/A/B/AB	Bebeğin kan grubu/O grubu
Rh negatif	Rh negatif/pozitif	Rh negatif

Anne kan grubu	Bebek kan grubu	Kan ürününün kan grubu
O	A	O grubu ES, A grubu plazma
	B	O grubu ES, B grubu plazma

*Kan değişimine bağlı gelişebilecek komplikasyonlar;* ölüm, apne, bradikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, sepsis, omfalit, elektrolit dengesizliği (hipokalsemi, hiperkalemi), hipo/hiperglisemi, metabolik asidoz, hava embolisi, portal ven trombozu, kardiyak yüklenme, tromboflebit, trombositopeni, nötropeni, koagulopati, DİK (yaygın damar içi pıhtılaşma), beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit ve kan yoluyla enfeksiyon ajanı bulaşı sayılmaktadır (3). Komplikasyonlardan en sık olarak trombositopeni ve hipokalsemi gözlenmektedir (62, 63).

Komplikasyonları düşünüldüğünde kan değişiminin “rescue”, kurtarıcı tedavi olarak uygulanması önerilmiştir (4, 7, 61).

### 2.12.3. İntravenöz İmmunglobulin (IVIG)

IVIG retiküloendotelial sistemde Fc reseptörlerini bloke ederek eritrositlerin makrofajlar tarafından tanınıp hemolize uğramasını engeller ve hemoliz sonucu hem metabolizması ile bilirubin ortaya çıkış ve artış hızını yavaşlatır. Hemolizin baskılanması amacıyla Coombs (+) Rh veya ABO kan grubu uygunsuzluklarında, subgrup uyumsuzluklarında, kısaca izoimmun hemolitik hastalık nedeni hiperbilirubinemi de kullanılabilir (1, 3).



APA'nın 2004 yılı kılavuzunda "yoğun fototerapiye rağmen serum bilirubin düzeyinin yükselmesi, bilirubin düzeyinin kan değişim sınırına yakın (2-3 mg/dl) veya kan değişimi sınırında olması halinde 0,5-1 g/kg dozda IVIG tedavisi en kısa sürede verilmesi ve gerekli durumda 12 saat sonra tekrarlanması önerisi bulunmaktadır (Kanıt düzeyi: B) (4). Klavuzda gerekli durumların neler olduğunun ayrıntısı verilmemiştir. Kan değişimi yapılan olgularda değişim sonrası tekrar IVIG verilmesi de öneriler arasındadır (3).

2009 yılında yayınlanan ve 14 çalışmanın derlemesini içeren bir yayında IVIG tedavisinde önemli bir yan etki saptanmamıştır (64). 20 hemolitik hastalıklı yenidoğanın, 20 sağlıklı yenidoğan ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise her iki gruba da IVIG verilmesinden hemen sonra ETCO artışı ve hemoglobin düşüşü olduğu gösterilmiş ve bu durum hemoliz ile ilişkilendirilmiştir (65). IVIG tedavisinin; hemolitik hastalık nedeni hiperbilirubinemide uzun süreli hastane yatışını ve kan değişimine gidişi önleyebildiği öne sürülmüş (66, 67) kan değişimine gidişte, fototerapi alma süresinin, hastane yatış süresinin ve tepe TSB düzeyinin-herhangi bir etkisi olmadığını belirten çalışmalar da (68, 69) olmuştur. APA 2004 klavuzu; IVIG tedavisinin Rh ve ABO hemolitik hastalıklarda kan değişimine gidişi azalttığının gösterildiğini ancak diğer hemolitik hastalıklarla ilgili yeterli veri bulunmadığını belirtmiş ve bu konuda daha fazla çalışma gerektiğini vurgulamıştır (4).

#### **2.12.4. Diğer Tedavi Yöntemleri**

Yenidoğan sarılığında IVIG dışında başka ilaç tedavisi özel durumlar dışında önerilmemektedir (3).

**Fenobarbital;** hepatic glukuronil transferaz enzim aktivitesini artırarak bilirubin konjugasyonunu, atılımını ve safra akışını hızlandırır. Crigler Najjar hastalığı tanısı ve tedavisinde kullanılan (3) ve etkisi geç başladığı için acil tedavide yeri olmayan bir ilaçtır. Hiperbilirubinemide 3-8 mg/kg/gün, 2-3 dozda, oral yolla alım önerilmekte, kesin doz bilinmemektedir (59).

**Klofibrat;** glukuronil transferaz enzim indüksiyonu yaparak bilirubin eliminasyonunu arttıran bir ajandır. Özellikle term ve hemolitik hastalığa sahip olmayan yenidoğanlarda fototerapi ihtiyacını ve toplam fototerapi alma süresini azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (70). Çoğunluğu İran'da yapılmış birkaç çalışmada 50-100 mg/kg, tek doz olarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (71-73). Ancak henüz klavuzlara geçen rutin kullanım ve doz önerisi bulunmamaktadır.

**Metaloporfirinler;** Heme'nin bilirubin katabolizmasında hız sınırlayıcı enzim olan heme oksijenazı inhibe eden heme analoglarıdır, bilirubin oluşumunu azaltarak etki ederler. Kalay ve çinko metaloporfirinlerinden en yaygın kalay ile çalışma yapılmıştır. 2016 yılında, taburculuk öncesi bakılan TcB düzeyi Bhutani nomogramında (Şekil 2.2) 75 persantilin üstünde olan 213 yenidoğan ile yapılan çalışmada; 4,5 mg/kg tek doz, intramuskuler kalay metaloporfirin uygulaması sonrasında fototerapi süresinin yarıya düştüğü saptanmıştır (74). Neonatoloji derneğinin klavuzunda 6 µmol/kg tek doz halinde önerilmiştir (3). Ancak bu tedavinin kullanımı ile ilgili de yeterli kanıt bulunmamaktadır ve rutinde önerilmez. Bu ilaçların kullanımı ile kutanöz fotosensitivitede artış olabileceği düşünülmektedir ancak 2003 yılında yayınlanan bir derlemede bunu destekleyecek veya çürütecek bir kanıt olmadığı ifade edilmiştir (75).

Bazı hayvan modellerinde oral çinkonun enterohepatik dolaşımı azaltarak TSB düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Ancak insanlarla yapılan çalışmalarda 1 haftalık yenidoğanlara verilen çinko desteğinin hiperbilirubinemi insidansında veya fototerapi ihtiyacında herhangi bir değişiklik yaptığına dair yeterli kanıt bulunamamıştır (76).

**Albümin;** serbest bilirubini bağlayarak bilirubinin toksik etkisini azalttığını gösteren hayvan deneyleri (77) olsa da rutinde kullanımı önerilmemektedir (4). Verilmesi durumunda 1 g/kg dozunda, 2 saatten uzun sürede intravenöz uygulanması önerilmektedir (59).

**Aktif kömür;** enterohepatik dolaşımı kesintiye uğratarak bilirubin yükünü azaltabilir. Bu konuda yapılmış birkaç hayvan deneyi bulunmaktadır. Otuz sarılıklı yenidoğanla Amitai ve ark. yaptığı çalışmada (78) fototerapi tedavisine destek olarak yararı gösterilmiştir (79). Ancak klavuzlara giren rutin kullanım önerisi bulunmamaktadır.

Sarılıklı yenidoğanın hastanede yatarken fototerapi ile birlikte intravenöz sıvı desteği almasının dilüsyonel etki ile, oral sıvı desteği almasının ise enterohepatik sirkülasyonu azaltarak TSB düzeylerini düşürmede etkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak 2017 yılında yayınlanan bir derlemede bu ilişkiye dair yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir (80). Emzirilen bebeklere şekerli su takviyesi verilmesinin yüksek kalori alımı sonucunda daha yüksek bilirubin düzeyine yol açtığı bildirilmiştir (1).

APA 2004 klavuzunda bebekte dehidratasyon bulgusu olmadığı sürece rutinde intravenöz veya oral sıvı uygulamasını önermemektedir. Dehidratasyon bulgusu varlığında da öncelikle anne sütü alımının artırılması veya formül mama verilmesi önerilmekte, oral alımın iyi olmadığı durumunda intravenöz sıvı desteği önerilmektedir (4).

## **2.113. Yenidoğan Sarılığının Nörolojik Yan Etkilerini Saptama Yöntemleri**

### **2.13.1. İşitmenin Değerlendirilmesi**

TSB düzeylerindeki yükseklikten ilk etkilenen beyin sapı koklea çekirdeğidir. Daha sonra işitsel sinir ve en sonda daha yüksek nöral merkezler etkilenir. Bu nedenle hiperbilirubineminin nörotoksik etkisinin erken dönemdeki tanısı için işitme değerlendirmesi önem taşımaktadır. Özellikle ABR olarak bilinen test ile işitsel beyin sapı cevabının bakılması asendan işitsel yolun değerlendirilmesi ve olası lezyonların lokalize edilmesini sağlar (31).

**Otoakustik emisyonlar (EOAEs):** İşitme için gelen sesleri iletmek için kokleada bulunan frekansa özgü dış tüy hücreleri titreşir. Bir yandan da eko (emisyon) oluştururlar. Sağlıklı bir kulakta bu dış tüy hücrelerinin titreşimleri sesli uyarımlarla artış gösterir. Bu titreşimin artan enerjisi kokleadan orta kulağa doğru taşınır. EOA testinde dış kulak yoluna yerleştirilen duyarlı bir mikrofon ve mikro-bilgisayar ile dış kulak yolundaki oluşan emisyon yanıtı kaydedilir [34].

Bu nedenle otoakustik emisyon testi sadece koklear işitme kaybını saptayabilmektedir. EOA testinin sonuçları dış kulak yolu ve orta kulak içinde birikmiş olabilecek sıvı, debris gibi durumlardan etkilenebilmektedir. Ayrıca sekizinci kranial sinir ve işitsel beyin sapı fonksiyonlarına dair bilgi verememektedir. Organik kaynaklı olmayan veya işitme yolu, merkezi sinir sisteminden kaynaklanan işitme kayıplarında her zaman doğru sonuç vermemektedir (81).

EOAEs; “Stimulus-frequency Otoacoustic Emissions, Transient Evoked Otoacoustic Emissions (TEOAE), Distortion Product Otoacoustic Emission (DPOAE)” üç tiptir. Klinikte, özellikle de yenidoğan işitme tarama programlarında TEOAE yöntemi kullanılmaktadır.

**Beyin Sapının İşitsel Uyarılmış Cevabı (ABR/BAER/BERA):** Beyin sapı işitsel yolağın fonksiyonel durumunu yansıtmak ve analiz etmek için BAER testi özellikle infantlarda kullanılacak objektif bir testtir (82). BAER, son yıllarda yenidoğan işitme taramaları için altın standart olarak kabul edilmektedir. BAER testi çevredeki gürültüden etkilenmekte ancak kulak yolu ve/veya içinde biriken debristen etkilenmemektedir. Bu test sekizinci kranial sinir ve beyin sapı işitme yolundaki nörolojik anormallikleri tespit edebilmektedir (83).

BAER testinde genellikle ikisi alnın ortasına, diğer ikisi her bir kulağa veya kulak arkasına yerleştirilmek üzere dört cilt elektrodu kullanılır. Sakin, sessiz bir ortamda gözleri kapalı haldeki hastanın test edilen kulağından klik sesi verilir. Diğer kulaktan ise statik bir ses veya beyaz gürültü denilen sesler verilir (84). Bu seslere alınan

cevaplar dalga formları olarak kayıt edilir. Böylece işitme sinirinin ve beyin sapı işitme yolunun fonksiyonu ölçülür.

- I. dalga latansında uzama: 8. kranial sinirin periferik kısmına ilişkin patoloji
- II. dalga latansında uzama: 8. kranial sinirin santral kısmına ilişkin patoloji
- III. dalga latansında uzama: Kohlea çekirdek ilişkili patoloji
- IV. dalga latansında uzama: Lemniskus ve süperior olivary kompleks ilişkili patoloji
- V. dalga latansında uzama: Lateral lemniscus ve aşağı kollikulus ilişkili patoloji göstergesidir.
- V. dalga klinik olarak en kullanılan dalga olarak kabul edilir (85).

Tanısal (diagnostik) ve otomatik olmak üzere iki tip ABR/BAER yöntemi kullanılmaktadır. Diagnostik BAER testinde test süresi görece daha uzundur ve ölçümlerinin yapılabilmesi için uzmanlık gerekir. Bu nedenle yoğun tarama programları için uygun bir yöntem değildir (83).

Otomatik ABR/BAER ise ölçümlerde elde edilen cevapların otomatik olarak değerlendirildiği ve geçti, kaldı veya şüpheli şeklinde sonuç alınan kısa süreli bir testtir. Tarama programlarında bu otomatik ABR/BAER yöntemi kullanılmaktadır [36].

Hem OAE hem de otomatik ABR tarama testleri duyusal (koklear) işitme kaybını tespit etmek için kullanılır. Ancak her iki teknoloji de dış veya orta kulak disfonksiyonundan etkilenir ve normal koklea varlığında dahi testten kalınabilir. İki yöntem arasındaki en önemli fark ABR’de bir kulaklık vasıtasıyla iletilen akustik uyarılara yanıt olarak koklea, işitsel sinir ve beyin sapında oluşan nöral aktivitenin kayıt edilebilmesidir (81).

Yenidoğan döneminde işitme taraması için kullanılan, “Joint Committee on Infant Hearing (JCIH)” tarafından da önerilen başlıca iki yöntem OAE ve otomatik ABR’dir (81).

Temsilcileri arasında APA'nın da bulunduğu JCIH, 2007 yılında yayınladığı kılavuzundaki öneriler;

- 5 günden uzun süre yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmış olan yenidoğanların taramasının (nöral işitme kaybının kaçırılmaması için) otomatik ABR ile yapılmasını önermektedir.
- Otomatik ABR testinden geçemeyen yenidoğanlar, içinde ABR testinin de bulunduğu tam bir odyolojik değerlendirme için ileri merkeze sevk edilmelidir.
- İlk taramada sadece bir kulak başarısız olsa da her iki kulak tekrar tekrar test edilmelidir.
- Yaşamlarının ilk 1 ayında işitme kaybına yol açabilecek bir nedenle hastaneye yatan (ör. kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi veya kültür pozitif sepsis) tüm yenidoğanlara taburculuk öncesi tekrar işitme taraması yapılması önerilir.
- Kalıcı işitme kaybı tanısının doğrulanması için 3 yaşından önce en az 1 ABR testinin de dahil olduğu tam bir odyolojik değerlendirme önerilir.
- İşitmenin tekrar değerlendirilmesinin sayısı ve zamanı her çocuk özelinde belirlenmelidir. Yenidoğan döneminde işitme taramasını geçmiş olsa da risk faktörü bulunması halinde 24-30 aylarda en az 1 kez tanısal odyolojik değerlendirme önerilmektedir.
- Risk faktörlerinden başlıcaları; konjenital CMV enfeksiyonu, ilerleyici işitme kaybı yapabilen sendromlar, nörodejeneratif bozukluklar, travma, sensorinöral işitme kaybı yapabilecek kültür pozitif postnatal enfeksiyonlar, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) tedavisi görmek, kemoterapi almak, bakım verenin işitme ile ilgili endişesinin bulunması ve ailede işitme kaybı öyküsü bulunmasıdır (81).

Ülkemizde doğan her bebeğe işitme taraması yapılmaktadır. Bilinen bir risk faktörü yoksa ilk tarama OAE testi ile gerçekleştirilmekte, bebeğin bir veya iki kulakta testi geçememesi halinde test tekrarlanmaktadır. İkinci kez testten kalınması halinde ise otomatik ABR testi uygulanmaktadır. Bundan da kalınması halinde bebek odyolojik

değerlendirme için 3. basamak sağlık hizmetlerine yönlendirilmektedir. Bebekte işitme kaybı için bilinen bir risk faktörü olması durumunda tarama hem OAE, hem otomatik ABR ile yapılmaktadır. Risk faktörü olarak kabul edilenler; vakum veya forsepsle doğum, 35 haftadan erken doğum, 1500 g küçük doğum, bebeğin herhangi bir süre yoğun bakımda yatması, dış kulak yolu anomalisi, bakteriyel menenjit veya sarılık geçirme, ailede 40 yaşından önce işitme kaybı olan birey olması, annenin gebelikte bebeği etkileyebilecek ateşli hastalık geçirmesi, orta kulak hastalıkları için yüksek risk taşıyacak hastalık (down sendromu, turner sendromu, yarı damak dudak vb) olmasıdır (86, 87).

2017 yılında Türkiye Ulusal İşitme Tarama Programı Bilim Komisyonu'nun aldığı karara göre riskli ya da risksiz tüm bebeklerin taramasında ABR yönteminin kullanılmasını istemektedir (88).

Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre yenidoğan işitme taramalarında hedef, işitme kaybının yaşamın ilk 3 ayı içinde saptanması ve 6 aylık olmadan önce bebeğe uygun girişimin başlatılmasıdır.

Bu nedenle taramada kullanılan testlerin geçerlilik güvenilirlikleri önem taşımaktadır. BAER testinde dış işitme kanalının boyutunda ve yerleşimindeki farklılıklar ve kullanılan kulaklık tipine bağlı olarak verilen uyarılarda ufak değişiklikler olabilmektedir. Bu da özellikle orta derecede işitme kayıplarında yanlış negatif sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Yanlış pozitif sonuçlar çok daha az görülmektedir (89).

Bir test aynı bozukluğa sahip insanların büyük kısmını saptayabiliyorsa geçerliliği ve yüksek sensitivitesi (duyarlılığı), bu bozukluğa sahip olmayan insanların büyük kısmını eleyebiliyorsa yüksek spesifitesisi (özgünlüğü) vardır (90). Amerikan Aile Hekimleri Akademisi'ne göre OAE testinin işitme kaybını tespit etmekte sensitivitesi %84, spesifitesi %90'dır. Ancak OAE testinin dış kulak yolundaki tıkanıklıklardan etkilenmesi nedeniyle birçok çalışmada testi geçemeyenlerin ikinci kez teste tabi tutulması önerilmiştir (91). İşitme tarama testlerinin duyarlılık ve özgünlüğünü inceleyen 17 çalışmayı kapsayan bir sistematik derlemede; OAE testinin sensitivitesi

%77, spesifitesi %93 saptanmıştır. Aynı derlemede otomatik ABR testinin sensitivitesi %93, spesifitesi %97 saptanmıştır (92). Her iki çalışma için de klavuzlarda sensitivite, spesifite değeri yoktur.

Amerikan Pediatri Akademisi yönergelerinde işitme taramasında kullanılacak bir testin yanlış pozitiflik hızı; anlamlı şekilde işitme kaybı olanların işitme kaybı olmamasına rağmen tespit edilenlere oranını  $\leq$ %3 olarak kabul etmektedir. İşitme taramasında kullanılacak bir testin yanlış negatiflik hızı yani işitme kaybı olup da saptanamayanların oranı ise sıfır olmalıdır.

**Tablo 2.10: İşitmenin Değerlendirmesinde Tarama ve Tanı Testleri**

	<b>OAE</b>	<b>Otomatik ABR</b>	<b>ABR/BAER</b>	<b>Odyoloji</b>
<b>Bilgi edinilen bölgeler</b>	Tarama	Tarama	Tanısal	Tanısal
	Periferik işitsel sistem, koklea	Periferik işitsel sistem, 8.sinir ve beyin sapı işitsel yol	Periferik işitsel sistem, 8.sinir ve beyin sapı işitsel yol	Konuşma, oyun, ses odyometrisi vb

### 2.13.2. Kranial MR

Klavuzlarda yenidoğan sarılığının ve kernikterusun tanısında veya izleminde kranial MR çekilmesi için bir öneri bulunmamasına rağmen literatürde bu konuda birçok çalışma vardır. Klinik bulguların özgün olmadığı akut bilirubin ensefalopati döneminde erken tanı koymada MR bulguları yardımcı olabilmektedir (93). Kranial MR'da T1A görüntülerde globus pallidusta sinyal intensitesinde artışın yenidoğanın bilirubin ensefalopatisinin önemli göstergelerinden olduğu kabul görmüştür (1). Kronik bilirubin ensefalopatisinde ise esas olarak globus pallidus, subthalmus, substantia nigra, serebellar dentat çekirdek ve hipokampus gibi subkortikal alanları etkilenmektedir (94). Kranial sinirlerden de özellikle III, IV ve VI. sinir



etkilenmektedir. Literatürde kernikterusu göstermekte en duyarlı bölge globus pallidus olarak saptanmıştır (95, 96).

Akut bilirubin ensefalopati döneminde, yaşamın ilk 8-16 günlerinde daha çok T1A görüntülerinde globus pallidus ve subtalamik çekirdek intensitesinde artış gözlenirken, geç neonatal dönemde T1'deki bu görüntü kaybolmaya başlar ve T2 görüntülerinde, benzer bölgelerde hiperintensite gözlenmeye başlamaktadır (93, 95).

Ancak hiperbilirubinemik bebeklerde MR bulguları ile nörolojik bulgular her zaman korele olmayabilir. Normal nörolojik muayene bulguları olan hastaların kranial MR görüntülerinde tipik patolojik değişiklikler gözlenebildiği gibi, tipik kernikterus vakalarında kranial MR normal olabilmektedir (97, 98).

### **2.13.3. Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR)**

“Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR)”, gelişimsel sorunların önlenmesi, erken tanısı ve sağaltımı için geliştirilmiş, kurama dayalı, aileler ile ilişkiyi güçlendirmek için en uygun tekniği kullanan, özgün, kapsamlı, uluslararası standardizasyonu bulunan bir yöntemdir (99). Asıl olarak gelişmede gecikmeyi hızlı ve erken saptayabilmeyi sağlayan bir tarama yöntemidir. “Biyoeolojik Kuram”, “Aile Merkezli Bakım”, “Güçlülük Temelli Yaklaşım” ve “İşlevsellik, Yeti Yitimi ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırılması (ICF)” felsefelerine dayanmaktadır. Özellikle düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde, erken çocukluk dönemindeki gelişimsel sorunlara yaklaşım konusundaki yöntemlerdeki yetersizlikler nedeniyle Ertem ve arkadaşları tarafından Türkiye’de geliştirilmiştir (99). Geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar ve araştırmalar 1996 yılında başlamış, Türkiye 0-2 yaş çocukları için standardizasyonu 2006 yılında tamamlanmıştır (99, 100). Orta ve düşük gelirli ülkelerdeki çocukların gelişimlerini değerlendirme araçlarını karşılaştıran bir çalışmada, değerlendirilen araçlar içinde en iyi üç araçtan biri olarak gösterilmiştir (101).

GİDR'nin uluslararası standardizasyon, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları ise; National Institute of Health (NIH) tarafından desteklenen büyük bir proje kapsamında 2010-2015 yılları arasında, dört farklı ülkede (Arjantin, Güney Afrika, Hindistan ve Türkiye) yaklaşık 12 bin çocukta tamamlanmıştır (102).

Bu araçla erken çocukluk dönemindeki gelişimin değerlendirilmesinin yanı sıra bu gelişimi etkileyebilecek olası risk faktörlerinin (sık hastane yatışı, prematürelilik, yoksulluk, anne depresyonu vb.) anlaşılması ve gelişimsel zorluğu tespit edilmiş çocuklara erken müdahale amaçlanmaktadır (99).

GİDR; doğumdan 42 aya kadar çocuklara uygulanabilmektedir. Başlıca “izlem”, destekleme” ve “erken girişim” bölümleri bulunmaktadır. Ailenin kaygılarının öğrenildiği bir soru ile başlamakta, sonrasında toplamda yedi işlevsel gelişim alanını değerlendirmektedir. Bunlar sırasıyla ifade edici dil, alıcı dil, ince ve kaba motor hareket, ilişkinin ve oyunun gelişimi ve öz bakım becerilerinin gelişimi sorgulanmaktadır. Bu amaçla kullanılan yöntem esas olarak açık uçlu soru sormaya dayanmaktadır. Örneğin ifade edici dil alanını anlamaya yönelik “Çocuğunuz istediklerini size nasıl anlatır?” şeklinde bakım veren kişiye açık uçlu bir soru yöneltilmektedir. Görüşmenin ilerleyen dönemlerinde ayrıntılı cevap alınmak istendiğinde, gelişimin kilometre taşlarının anlaşılması gereken durumlarda bakım verenin anlayacağı örnekler verilmektedir (99, 102).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul onayı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 10.06.2016 tarihli oturumunda 15-752-16 karar numarası ile alınmıştır. Çalışma; başlangıçta retrospektif olarak dizayn edilmiş, sonrasında belli hastaların tekrar çağırılması ve gelişimlerinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışma dizaynındaki bu değişiklik nedeniyle Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.07.2017 tarihli toplantısında protokol değişikliği onayı alınmıştır.

Çalışma dizaynı açısından 2 bölümden oluşmaktadır;

- (1)Şiddetli İHB nedeniyle hastaneye yatmış olgulardan; kan değişimi uygulanmayanlar ile fototerapiye rağmen kan değişimi uygulananlar olmak üzere iki ana grubun sosyodemografik özellikleri, İHB risk faktörleri ve etyolojisinin karşılaştırıldığı retrospektif çalışma,
- (2)Şiddetli İHB olan, kan değişimi uygulanan ve uygulanmayan olguların 12-36 aylarında büyümelerini, nöromotor ve gelişimsel değerlendirmelerini kapsayan izlem çalışması.

Çalışmanın ilk bölümüne; Ocak 2015-Ağustos 2017 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan ve hastaneye kabul edildiğinde TSB değeri APA 2004 kılavuzuna göre kan değişimi yapılmasını gerektirecek sınırdan veya sınırın üstünde olan ve gestasyonel doğum haftası en az 35 hafta olan yenidoğanlar dahil edilmiştir. Katılımcılar Ocak 2015-Ocak 2017 tarihleri arasında sarılık tanı kodu (P58, P59 ve R17) almış yenidoğanların Avicenna sisteminden taranması ile bulunmuştur. Ocak 2017'den sonra ise Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne günlük yatışlar kontrol edilerek kriterleri karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmeye devam edilmiştir. Çalışmaya 35 haftanın altında doğan, majör konjenital anomalisi olan, asfiksi, sepsis, menenjit, intrakranial hemoraji gibi ek tanıları olan ve enfeksiyonu işaret edecek klinik veya laboratuvar bulgusu olan hastalar dahil

edilmemiştir. Dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 104 hasta ile çalışmanın ilk bölümü tamamlanmıştır (Şekil 3.1).

Hasta kayıtlarından gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, kilo kaybı, sosyodemografik özellikler, sarılık geçirmiş kardeş öyküsü, etiyolojik faktörler, anne ve bebek kan grubu, başvuru TSB değeri, hemoliz laboratuvar bulguları (hemogram, retikülosit, direkt coombs), fototerapi veya kan değişimi sonrası laboratuvar değerleri kaydedilmiştir (EK-1). Çalışma periyodu boyunca hastanemizde total ve direkt bilirubin ölçümü Beckman Coulter AU5800 cihazı ile modifiye edilmiş diazo yöntemiyle yapılmıştır.

Çalışmanın ikinci bölümünde; bu 104 hastanın, Eylül 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında 12-36 ayında olanları seçilerek aileleri telefonla hastaneye davet edilmiştir. Daveti kabul eden toplam 65 hastanın nörolojik muayeneyi de içeren sistemik muayeneleri yapıp, nöromotor ve bilişsel gelişimleri değerlendirilmiştir (Şekil 3.1). Görüşme ve muayene öncesinde ailelerden yazılı onam alınmıştır. Sağlıklı çocuk muayenesinin bir parçası olarak boy, kilo ve baş çevresi ölçümleri yapılmıştır. Bu ölçümlerin değerlendirilmesinde Neyzi persantil eğrileri (103) kullanılmıştır. Çocuğa bakım veren kişi, kreşe gitme, sık enfeksiyon, ek hastalık, hastane yatışı, günlük televizyon izleme süresi, demir profilaksisi kullanımı gibi çocuğun gelişimini etkileyebilecek diğer özellikler de sorgulanmıştır. 65 hastanın tamamına Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) (EK-4) uygulanmıştır. Görüşme sonrasında ailelere çocuklarının gelişimi hakkında bilgi verilmiş, gelişimi destekleyici önerilerde bulunulmuştur. Yaşlarına göre bir veya birden fazla alanda gecikmesi saptanan çocuklar nöroloji, gelişimsel pediatri veya çocuk ruh sağlığı bölümlerine yönlendirilmiştir.

Çalışmanın bu bölümündeki hastaların fizik muayene ve nörolojik değerlendirmesi tek bir araştırmacı (E.B.) tarafından yapılmış, GİDR’de motor fonksiyonların sorgulandığı alanlardaki bilgiler de nörolojik muayene bulgularını desteklemek üzere kayıt edilmiştir. GİDR değerlendirmesinin sağlıklı yapılabilmesi adına araştırmacı

çalışma öncesinde AÜTF Gelişimsel Pediatri bölümünde uygulamalı ders almıştır. GİDR'nin araştırmada kullanılmasından önce, GİDR uygulayacak araştırma görevlisi her yaştan 12 hastada GİDR'yi uygulamış ve %95 güvenilirliği sağlamıştır.

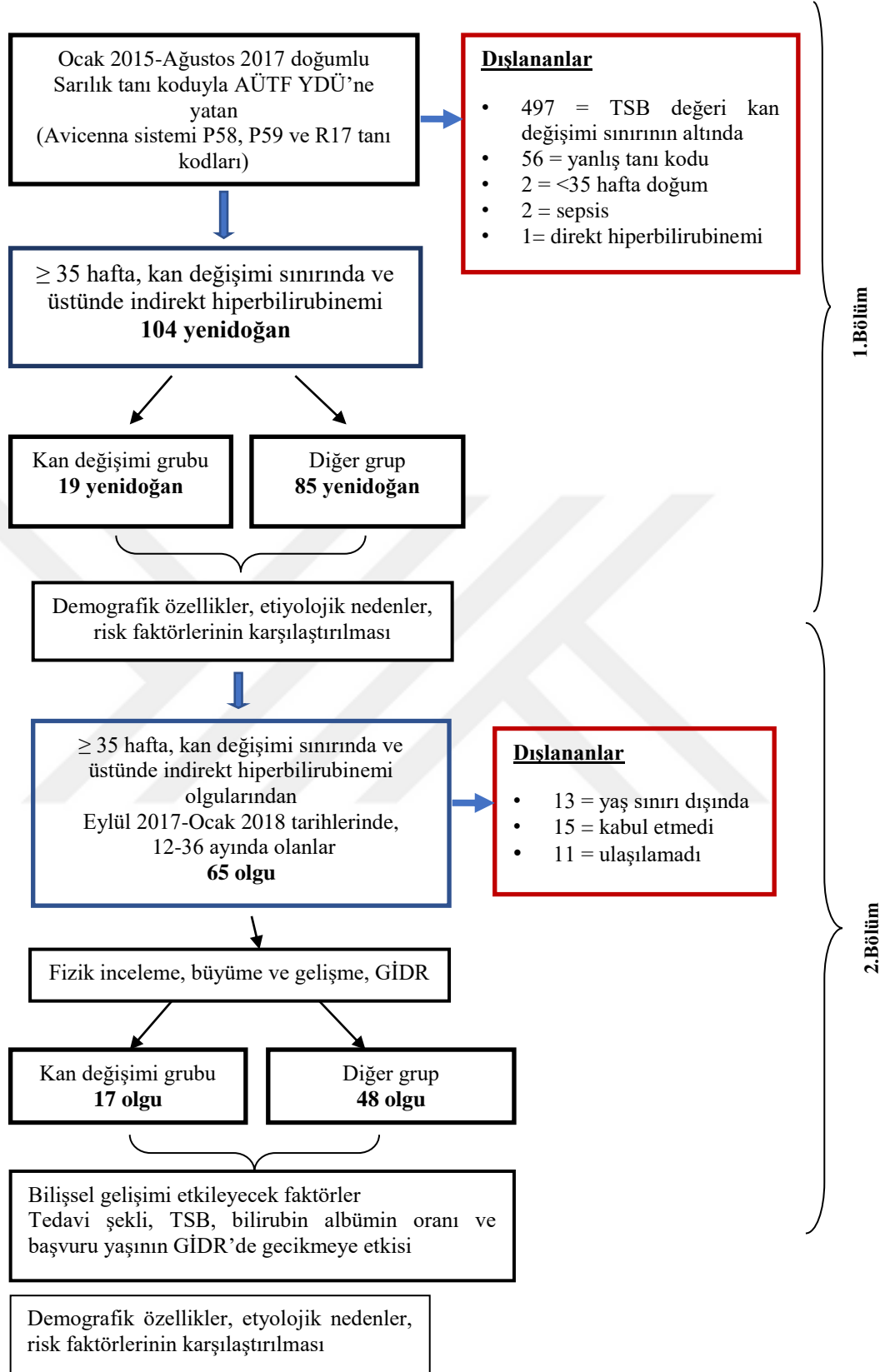
**Fototerapi işlemi;** tüm yenidoğanlara kan değişimi için hazırlıklar tamamlanana kadar geçen sürede yoğun fototerapi uygulanmıştır. Çalışma boyunca tüm sarılıklı yenidoğanlara aynı marka ve özellikleri olan fototerapi cihazları kullanılmıştır. Üstten fototerapi yapılması halinde Novos Bililed Maxi, ikili veya üçlü fototerapi alması gereken durumda ise bebeğin yattığı kot üstünden kullanılabilen Novos Bilicot Led kullanılmıştır. Novos Bililed Maxi cihazının ışık şiddeti  $120 \mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ , ışık çıkış frekansı bilirubin tepe emilim noktası  $458 \text{ nm} \pm 2$ , etkili ışınım mesafesi  $50 \text{ cm} \times 25 \text{ cm}$ 'dir. Bu cihazlar bebeklerden  $30\text{-}50 \text{ cm}$  uzaklıkta yerleştirilmiştir. Novos Bilicot Led cihazının ışık şiddeti  $>80 \mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ , ışınım aralığı  $420\text{-}480 \text{ nm}$ , etkili ışınım mesafesi  $25 \text{ cm} \times 20 \text{ cm}$ 'dir.

**Kan değişimi işlemi;** umblikal ven kateterizasyon işlemi uygun kan gruplu, (Tablo 2.9) ışınlanmış ve filtrelenmiş eritrosit süspansiyonu ve plazma ile uygulanmıştır. Kan değişimi boyunca ve sonrasında da fototerapiye devam edilmiştir. Kan değişimi öncesinde ve sonrasında kontrol kan kültürü alınmış, hiçbir hastaya proflaktik antibiyotik başlanmamıştır. Hemoliz bulguları olan olgulara klinisyenin kararına göre, kan değişimi öncesinde, sonrasında veya kan değişimi yapılmaksızın IVIG tedavisi uygulanmıştır.

**İşitsel değerlendirme;** hastanemizde doğan tüm yenidoğanlara OAE testi ile işitme taraması uygulanmaktadır. Yoğun bakım yatışı, ciddi sarılık gibi risk faktörleri olan veya iki kez OAE testinde geçemeyen hastalara otomatik ABR yapılmaktadır. Çalışmanın ilk yılında otomatik ABR bulunmadığı için bu kriterleri olan hastalara BAER testi yapılmaktaydı. Çalışmadaki hastaların işitsel değerlendirme bilgilerine ulaşmak için hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi taranmıştır. Retrospektif olarak elde edilemeyen işitsel değerlendirme bilgileri izlem çalışmasına alınan 65 hasta için ebeveyn beyanına göre tamamlanmaya çalışılmıştır. Sonuçta 26

hastanın işitme testi bilgilerine ulaşamamış, hastaların bir kısmına BAER, bir kısmına otomatik ABR yapıldığı görülmüş, izlem çalışmasındaki 65 hastanın 33'üne sarılık nedeniyle yatışından önce işitme testi uygulandığı öğrenilmiştir. Bu nedenle araştırmada işitme testi bilgileri ile ilgili istatistiksel analiz yapılmamıştır.





**Şekil 3.1: Çalışma Dizaynı**

### 3.1.1. Çalışmada Kullanılan Kavramlar

**Gestasyonel yaş gruplaması:** Gebelik haftası 34<sup>0/7</sup> ile 36<sup>6/7</sup> hafta arası geç prematüre, 37<sup>0/7</sup> ile 38<sup>6/7</sup> hafta arası erken term, 39<sup>0/7</sup> ile 41<sup>6/7</sup> hafta arası term olarak sınıflandırılmıştır (104).

**Polistemi:** Term bir yenidoğanda hemoglobin konsatrasyonu 19.3±2.2 g/dL, hematokrit ise %61±7 dir (105). Polistemi; periferik venöz hemoglobin > 22 g/dl veya periferik venöz hematokrit >%65 olarak tanımlanır (106). Çalışmamızda da polistemi sınırları bu şekilde alınmıştır.

**Patolojik kilo kaybı ve dehidratasyon:** 2004 yılı APA kılavuzuna göre; yenidoğanlarda kilo kaybı en fazla 3. günde ve ortalama %6,1±2,5 olmaktadır (4). Kilo kaybı >%10 ise önlem alınması önerilmektedir. Kilo kaybının >%12 kilo kaybı olması veya laboratuvar ve klinik olarak dehidratasyon bulgusu olması halinde ise anne sütü alımının arttırılması ve gerekirse formül mama desteği önerilmektedir. Çalışmamızda ilk 24 saatte >%5 ve 24 saatten sonraki herhangi bir dönemde >%10 kilo kaybı patolojik kilo kaybı olarak değerlendirilmiştir.

Hipernatremik dehidratasyon tanısı ise serum sodyum değerinin >150 mmol/L olması halinde konulmuştur (59).

Çalışmada etiyolojide erken anne sütü sarılığı tanısı; anne sütü ile yetersiz beslenme öyküsü olan ve patolojik kilo kaybı varlığı veya serum sodyum değerinin >150 mmol/L olması ile konulmuştur.

**Hemoliz:** Çalışmada direkt coombs pozitifliği olan tüm Rh uygunsuzlukları ile tüm ABO uygunsuzluğu ve alt grup uygunsuzluğu olanlar risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Ancak ABO uygunsuzluğunun bir sarılık etiyolojisi olup olmadığı kararı verilirken immün hemolitik hastalık durumuna bakılmıştır. İmmün hemolitik hastalık demek için hemoliz bulgusunun olup olmadığına bakılmıştır.



Hemoliz kararı için yaşa uygun hemoglobin düzeyinin altında olmak, direkt coombs pozitifliği, retikülositoz ve periferik yaymada hemoliz bulgusu olması durumlarından herhangi birinin varlığı aranmaktadır (1).

Literatürde yenidoğanda hemoglobin ve retikülosit normal değerleri farklılık göstermektedir. Term bir yenidoğanda normal hemoglobin düzeyi kord kanında 16,8 g/dl, 1.gün 18,4 g/dl, 3.gün 17,8 g/dl, 7.gün 17,0 g/dl'dir. Retikülosit düzeyi ise kord kanında ve 1.günde %3-7, 3.gün %1-3, 7.gün %0-1'dir (106). Term yenidoğanda hemoglobin düzeyi postnatal 1. günde  $19,3 \pm 2,2$ , retikülosit ise  $3,2 \pm 1,4$  normal aralık alan kaynak da mevcuttur (107).

Çalışmamızda hemoliz bulgusu olarak yatış laboratuvar tetkiklerinde; direkt coombs pozitifliği veya retikülositin %5'in üstünde olması veya hemoglobin değerinin 14 g/dl'nin altında olması alınmıştır.

**Trombositopeni:** Yaştan bağımsız olarak trombosit sayısının  $150.000/\text{mm}^3$  altındaki değerler trombositopeni olarak değerlendirilir. Klinik olarak anlamlı trombositopeni ise  $100.000/\text{mm}^3$  altındaki değerlerdir (1). Kan değişimi öncesi trombosit değeri  $150.000/\text{mm}^3$  üstünde olup kan değişimi sonrası bu değer altına düşenlerde trombositopeni kan değişimi komplikasyonu olarak alınmıştır.

**Hipokalsemi:** Serum kalsiyumun term bebekte 8,0 mg/dl'nin altı, preterm bebekte 7.0 mg/dl'nin altı hipokalsemi olarak kabul edilmektedir (59). Çalışmamızda kan değişimi komplikasyonu olarak hipokalsemi sınırı 8,0 mg/dl olarak kabul edilmiştir.

### 3.1.2. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde SPSS paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizler değişken tipine göre aritmetik ortalama, standart sapma ve yüzdelerle incelenmiştir. İki grup arasında karşılaştırma yapılırken Kikare, Fisher's Exact Test, Student's T

Testi, Mann Whitney U Testi ve Wilcoxon Testi kullanılmıştır.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta yatış total bilirubin değerleri ile kan değişimine gitmesinde tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelenmiştir. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlılık olarak yorumlanmıştır.



## 4.BULGULAR

### 4.1. Çalışma Birinci Bölüm: Şiddetli İHB Nedeniyle Hastaneye Yatmış Olgulardan; Kan Değişimi Uygulanmayanlar İle Fototerapiye Rağmen Kan Değişimi Uygulananlar Olmak Üzere İki Ana Grubun Karşılaştırılarak Kan Değişimine Gidişte Belirleyici Faktörlerin Saptanması

Çalışmanın ilk kısmında hastalar 2 grupta incelenmiştir. Grup 1 kan değişimi tedavisi alan hastaları, grup 2 ise diğer tedavi yöntemleri ile iyileşen hastaları kapsamaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 104 olgunun %62,5'i erkek, %37,5'i kızlardan oluşmaktadır. Olguların ortalama gestasyonel yaş ve doğum ağırlıkları sırasıyla 37,72±1,42 hafta ve 3146,9±454,9 g'dır. Çalışma grubunda %9,6 (10/104) LGA doğum vardır. Olguların %41,3'ü (43/104) C/S ile doğmuş, sezaryenle doğanların %13,9'u (6/43) genel anestezi almıştı. Yenidoğanların %10,6'sı (11/104) doğum sonrası çok erken (ilk 24 saatini tamamlamadan) taburcu edilmiş, %56,8'inin (25/44) kardeşinde de sarılık öyküsü bulunmaktaydı. Olguların anne yaşı ortalama 29,27 ±6,34 yıldır ve %75,8'i (75/99) başvuru sırasında sadece anne sütü alıyordu (Tablo 4.1).

Çalışma örnekleminin başvuru TSB ortalaması 24,6±4,1 mg/dl, ortancası 24,1 mg/dl (15,8- 36,9) idi (Tablo 4.1). Başvuru TSB'si olguların %9,6'sında (10/104) 30 mg/dl'nin üzerinde, %28,8'inde (30/104) 25-29,9 mg/dl, %50'sinde (52/104) 20-24,9 mg/dl ve %11,5'inde 20 mg/dl'nin altındaydı. Olguların başvuru TSB düzeylerinin dağılımı Şekil 4.1'de verilmiştir.

Olguların %18,3'üne (19/104) kan değişimi uygulandı. Grup 1'deki olguların %15,7'sine (3/19), Grup 2'deki olguların ise %18,8'ine (16/85) IVIG uygulandı. Olguların %94'ünde (98/104) fototerapi sonrası kontrol TSB düzeyi başvuru TSB düzeyine göre düşüş gösterdi, bu düşüş ortalama %17 oranındaydı. Fototerapiye rağmen TSB düzeyi artmaya devam eden olguların %66,6'sı (4/6) kan değişimi

yapılan gruptaydı. Fototerapi altında TSB düzeyi artış gösteren olguların %66,6'sının etiyojisi hemolitik hastalıktı.

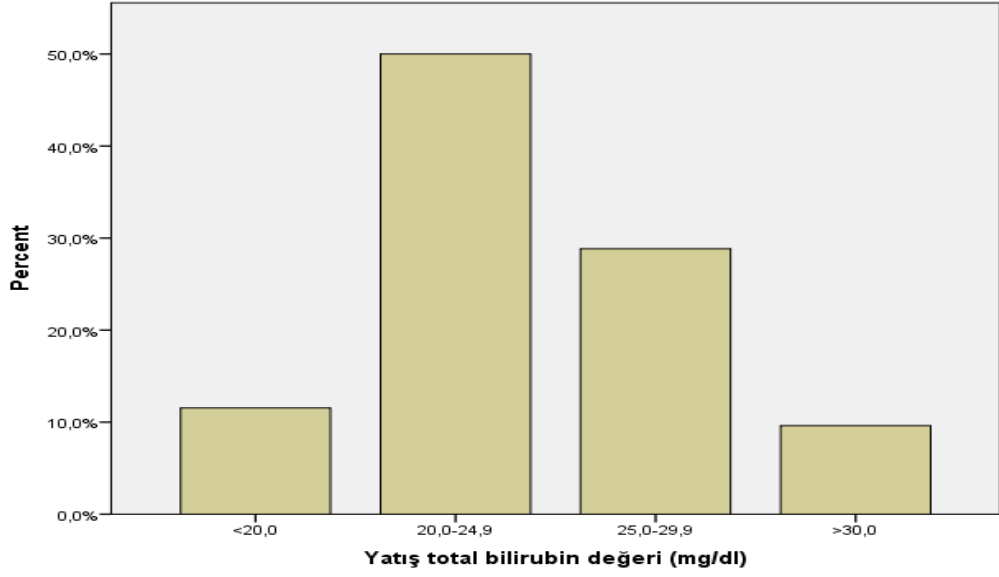


**Tablo 4.1:** Çalışma Grubunun Özellikleri

	<b>n= 104</b>
<b>Gestasyonel yaş (hafta), ortalama</b>	37,72 ±1,42
<b>Doğum ağırlığı (g), ortalama ±SS</b>	3146,9 ±454,9
<b>Doğum ağırlığı &lt;2500 g, n (%)</b>	9 (8,6)
<b>LGA, n (%)</b>	10 (9,6)
<b>Erkek cinsiyet, n (%)</b>	65 (62,5)
<b>C/S, n (%)</b>	43 (41,3)
<b>Anne yaşı (yıl), ortalama ±SS</b>	29,27 ±6,34
<b>İlk çocuk, n (%)</b>	65 (62,5)
<b>Sadece anne sütü ile beslenme*, n, (%)</b>	75 (75,8)
<b>Patolojik kilo kaybı, n, (%)</b>	23 (22,1)
<b>Başvuruda kilo kaybı %10-%15</b>	18 (17,3)
<b>Başvuruda kilo kaybı &gt;%15</b>	3 (2,9)
<b>Doğumda genel anestezi alma, n (%)</b>	6 (5,8)
<b>Erken taburculuk (&lt;48 saat)**, n, (%)</b>	46 (52,2)
<b>Çok erken taburculuk (&lt;24 saat)**, n (%)</b>	11 (12,5)
<b>Kardeşte bilinen sarılık öyküsü***, n (%)</b>	25 (56,8)
<b>Sarılıkla hastane yatışı olan kardeş öyküsü***, n (%)</b>	9 (20,4)
<b>Sarılık nedeniyle tekrar yatış, n (%)</b>	16 (15,3)
<b>Uzamış sarılık, n (%)</b>	20 (19,2)
<b>Başvuru TSB (mg/dl), ortalama ±SS</b>	24,6 ±4,1
<b>Başvuru bilirubin/albumin (mg/dl), ortalama ±SS</b>	6,8 ±1,2
<b>Uygulanan tedavi, n (%)</b>	
• <b>Fototerapi</b>	85 (81,7)
• <b>Fototerapi ve kan değişimi</b>	19(18,3)
<b>Kan değişiminin kadar geçen süre (s), ortalama ±SS</b>	3,79 ±3,17

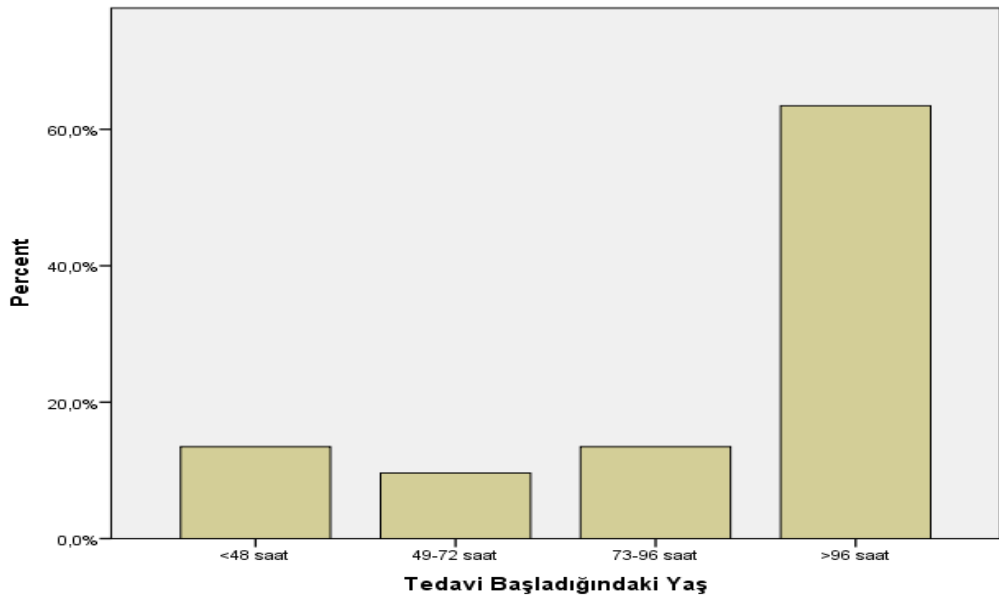
\*5 olgunun beslenme öyküsü bilinmiyor. \*\*16 olgunun taburculuk zamanı bilinmiyor.

\*\*\*56 olgunun kardeşi yok ve 4 olgunun kardeş öyküsü bilinmiyor.



**Şekil 4.1:** Başvuru TSB Düzeylerinin Dağılımı

Olguların %10,6'sı (11/104) postnatal ilk 24 saatte, %2,9'u 25-48 saatte, %10,6'sı 49-72 saatte, %13,5'i 73-96 saatte, %62,4'ü ise postnatal 96 saatten sonra sarılık nedeniyle hastaneye yatırılmıştı. Olguların hastaneye başvuru yaşlarının dağılımı şekil 4.2'de verilmiştir.



**Şekil 4.2:** Olguların Sarılık Nedeniyle Tedavi Başlangıç Yaşı

Sarılık etiyojisinde sırasıyla; %29,8’inde (31/104) hemolitik hastalık, %28,8’inde (30/104) dehidratasyon ve erken anne sütü sarılığı, %26,9’unda (28/104) prematürelilik saptandı. Hastaların %25’inde (26/104) özgün etiyoji saptanmazken %21’nde (22/104) birden fazla etiyoji saptandı. Yüzde 9’unda (2/22) iki etiyoji, %13,6’sında (3/22) üç etiyoji ve %4,5’inde (1/22) dört etiyoji birden bulunmaktaydı. Etiyolojide hiç idrar yolu enfeksiyonu saptanmadı (Tablo 4.2).

Hemolitik hastalıklardan en sık görülen ABO uygunsuzluğuydu. Olguların %21,1’inde (22/104) ABO uygunsuzluğu, %4,8’inde (5/104) Rh uygunsuzluğu ve %1,9’unda (2/104) alt grup uygunsuzluğu, %1’inde G6PDH eksikliği ve %1’inde Herediter Sferositoz saptandı. ABO kan grubu uygunsuzluğu olan 43 hastanın %51,2’sinde (22/43) hemoliz bulgusu saptandı ve etiyojik faktör olarak kabul edildi (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2:** Sarılık Nedenleri ve Oranları

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Dehidratasyon/erken anne sütü</b>	30	28,8
<b>Prematürite</b>	28	26,9
<b>Hemolitik hastalık</b>	31	29,8
<b>ABO uygunsuzluğu</b>	22	21,1
<b>Rh uygunsuzluğu</b>	5	4,8
<b>Alt grup uygunsuz</b>	2	1,9
<b>G6PDH eksikliği</b>	1	1,0
<b>Herediter sferositoz</b>	1	1,0
<b>Doğum travması</b>	6	5,8
<b>Polistemi</b>	9	8,7
<b>Hipotiroidi</b>	1	1,0
<b>Özgün etiyoji saptanamayan</b>	26	25,0
<b>Birden fazla etiyojisi olan</b>	22	21,1

Grup 1 ve Grup 2’ deki hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldığında; gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, anne yaşı, ilk yaşayan çocuk olma, yatış öncesindeki beslenme durumu, patolojik kilo kaybı, başvuru yaşı, doğum sonrası taburculuk zamanı, sarılık ile ilgili aile öyküsü, sarılık nedeniyle tekrarlı yatış ve uzamış sarılık sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastanede 48 saatten uzun süre fototerapi alma istatistiksel olarak anlamlı şekilde Grup 1’de daha fazla gözlenmiştir (p=0,01). Başvuru TSB düzeyi ve bilirubin albümin oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde Grup 1 ve 2’de farklılık göstermekteydi (p=0,001 ve p<0,001), (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Gruplar Arasında Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (Kan değişimi)		Grup 2 (Fototerapi)		p
	n	%	n	%	
<b>Geç preterm</b>	7	36,8	21	24,7	0,277*
<b>Erken term</b>	6	26,3	44	23,5	
<b>Term</b>	6	36,8	20	51,8	
<b>Geç prematür ve erken term</b>	13	68,4	65	76,5	0,559***
<b>Term</b>	6	31,6	20	23,5	
<b>Doğum ağırlığı (g), ortalama ± SS</b>	3243,7±500,5		3125,3±444,5		0,307**
<b>Cinsiyet</b>	5	26,3	34	40,0	0,265*
<b>Kız</b>	14	73,7	51	60,0	
<b>Erkek</b>					
<b>Doğum şekli</b>					0,141*
<b>NSVY</b>	14	73,7	47	55,3	
<b>C/S</b>	5	26,3	38	44,7	
<b>Anne yaşı (yıl), ortalama ± SS</b>	28,8±5,0		28,4±6,6		0,717**
<b>İlk yaşayan çocuk</b>	13	68,4	51	60,0	0,495*
<b>Diğer</b>	6	31,6	34	40,0	
<b>Beslenme</b>					0,552***
<b>Sadece anne sütü</b>	16	84,2	59	73,8	
<b>Diğer</b>	3	15,8	21	26,3	
<b>Patolojik kilo kaybı</b>					0,556***
<b>Var</b>	3	15,8	20	23,5	
<b>Yok</b>	16	84,2	65	76,5	



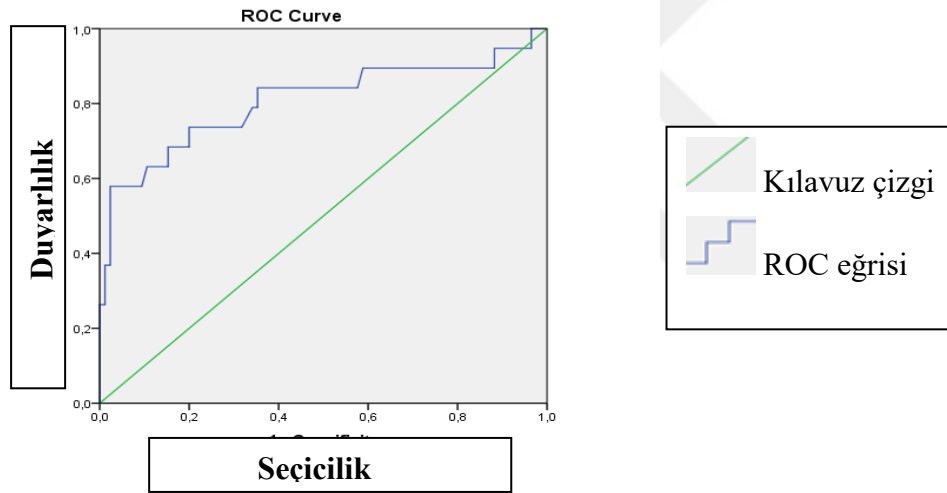
**Tablo 4.3 (Devam): Gruplar Arasında Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması**

	Grup 1 (Kan tedavisi)		Grup 2 (Fototerapi)		p
	n	%	n	%	
<b>Başvuru TSB (mg/dl), ortalama ± SS</b>	28,6±5,3		23,7±3,3		<b>0,001**</b>
<b>Başvuru albümin (g/dl), ortalama ± SS</b>	3,44±0,38		3,63±0,32		<b>0,029**</b>
<b>Bilirubin/Albümin</b>	8,32±1,49		6,52±0,86		<b>&lt;0,001**</b>
<b>Başvuru yaşı</b>					
0-24 saat	2	10,5	9	10,6	0,189***
25-96 saat	2	10,5	26	30,6	
>96 saat	15	78,9	50	58,8	
<b>Erken taburculuk</b>					
<48 saat	14	87,5	51	89,5	1,000***
>48 saat	2	12,5	6	10,5	
<b>Çok erken taburculuk</b>					
<24 saat	2	12,5	9	15,8	1,000***
>24 saat	14	87,5	48	84,2	
<b>Sarılık geçirmiş kardeş</b>					
Olan	5	83,3	20	52,6	0,213***
Olmayan	1	16,7	18	47,4	
<b>Sarılıkla hastane yataşlı kardeş</b>					
Olan	2	33,3	7	18,4	0,586***
Olmayan	4	66,7	31	81,6	
<b>Fototerapi alma süresi</b>					
<24 saat	3	15,8	25	29,4	<b>0,001*</b>
25-48 saat	3	15,8	39	45,8	
>48 saat	13	68,4	21	24,7	
<b>Sarılık ile tekrarlı yatış</b>					
Olmuş	3	15,8	10	11,8	0,702***
Olmamış	16	84,2	75	88,2	
<b>Uzamış sarılık</b>					
Olmuş	5	26,3	15	17,6	0,519***
Olmamış	14	73,7	70	82,4	

\*Kikare testi, \*\*Student t testi, \*\*\*Fisher kikare testi

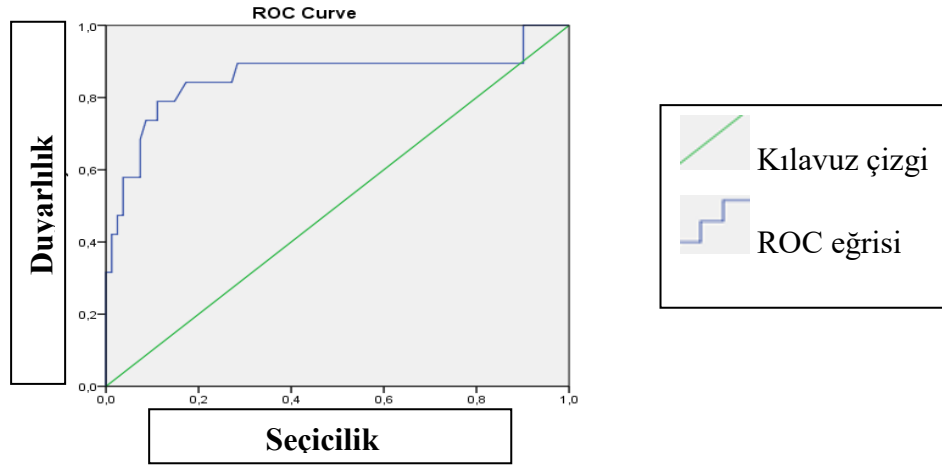
Başvuru TSB düzeyinin kan değişimi tedavisine gidişteki etkisini daha iyi anlayabilmek için yapılan ROC analizinde Grup 1 için kesim değeri 26,43 mg/dl saptanmıştır. Bu kesim değerinin üzerinde kan değişimi yapılma olasılığı (AUC= Eğri altında kalan alan) %80,6 (p <0,001. Güven aralığı: 0,670-0,942) olup, seçiciliği %80,0, duyarlılığı %73,7 dir. Pozitif prediktif değeri %45,2, negatif prediktif değeri %93,2 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.3).

Başvuru TSB değeri ile başvuru yaşı arasında da pozitif yönde orta derecede güçlü istatikselsel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Spearman korelasyon testi, r=0,448, p<0,001). Buna göre postnatal daha büyük yaşta başvuran hastalar daha yüksek TSB değerleri ile yatırılmaktaydı.



**Şekil 4.3:** Başvuru TSB Düzeyine Göre Kan Değişimi Tedavisinin ROC Eğrisi

Araştırmada bilirubin/albumin oranlarına göre kan değişimi olan hastalarda yapılan analizde kesim değeri 7,43 mg/g çıkmıştır. Bu kesim değerinin üzerinde kan değişimi yapılma olasılığı (AUC= Eğri altında kalan alan) %85,8 (p <0,001. Güven aralığı: 0,734-0,982) olup, seçiciliği %88,9, duyarlılığı %78,9'dur (Şekil 4.4).



**Şekil 4.4:** Bilirubin Albümin Oranına Göre Kan Değişimi Tedavisinin ROC Eğrisi

APA 2004 kılavuzuna göre (4) olguların %21,2'si (22/104) düşük risk, %61,5'i (64/104) orta risk ve %17,3'ü (18/104) yüksek risk grubundaydı. Beklendiği gibi düşük risk grubundaki olgular daha yüksek, yüksek risk grubundaki olgular ise daha düşük TSB değerleri ile hastaneye yatmıştı. Yüksek risk grubunda Grup 1 ve Grup 2 arasında başvuru TSB düzeylerinde anlamlı fark saptanmazken, düşük ve orta risk grubunda Grup 1'deki olgular anlamlı şekilde daha yüksek TSB düzeyleri ile başvurmuştu ( $p: 0,04$ ), ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4:** Risk Gruplarına Göre TSB Düzeyi Dağılımı

	Düşük Risk Grubu (n=22)		Orta Risk Grubu (n=64)		Yüksek Risk Grubu (n=18)	
	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2
<b>Tedavi yöntemleri</b>						
<b>TSB (mg/dl), ortanca <math>\pm</math>SS</b>	32,8 $\pm$ 3,8	26,3 $\pm$ 1,6	28,4 $\pm$ 4,5	23,6 $\pm$ 3,2	21,6 $\pm$ 6,8	21,5 $\pm$ 2,9
<b>p</b> Student's t testi	<b>0,040</b>		<b>&lt;0,001</b>		0,940	

Grup 1 ve Grup 2'nin sarılık etiyojileri açısından karşılaştırılmasında dehidratasyon/erken anne sütü sarılığı, prematürite, hemolitik hastalık, doğum

travması, polistemi için ayrı ayrı yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 1'deki hastaların %76,5'inde (13/104), Grup 2'deki hastaların %70,5'inde (43/104) birden fazla etiyojisi saptandı. En az bir etiyojisi saptanan olgularla, çoklu etiyojisi saptanan veya özgün etiyojisi saptanamayan olgular arasında Grup 1 ve Grup 2 için anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5:** Sarılık Etiyojisi Açısından Tedavi Şekillerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (Kan değişimi)		Grup 2 (Fototerapi)		p
	n	%	n	%	
(n=104)					
<b>Dehidratasyon/Anne sütü</b>					
<b>Olan</b>	4	21,1	26	30,6	0,407*
<b>Olmayan</b>	15	78,9	59	69,4	
<b>Prematürite</b>					
<b>Olan</b>	7	36,8	21	24,7	0,281*
<b>Olmayan</b>	12	63,2	64	75,3	
<b>Hemolitik hastalığı</b>					
<b>Olan</b>	7	36,8	24	28,2	0,458*
<b>Olmayan</b>	12	63,2	61	71,8	
<b>Doğum travması</b>					
<b>Olan</b>	2	10,5	4	4,7	0,301**
<b>Olmayan</b>	17	89,5	81	95,3	
<b>Polistemi</b>					
<b>Olan</b>	2	10,5	7	8,2	0,667**
<b>Olmayan</b>	17	89,5	78	91,8	
<b>Etiyojistik neden</b>					
<b>En az bir neden var</b>	16	84,2	66	77,6	0,757**
<b>Yok</b>	3	15,8	19	22,4	
<b>Çoklu etiyojistik neden</b>	13	76,5	43	70,5	0,766**
<b>Birden fazla etiyojisi</b>	4	23,5	18	29,5	
<b>Bir etiyojistik neden</b>					

\*Kikare testi, \*\*Fisher's Exact Test

Kan değişimi yapılan 19 hastanın bazı özellikleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Kan değişimi uygulanan hastaların başvuru TSB değeri ortalaması 28,6±53 mg/dl (16,77-36,90) idi. Olgulardan ikinci kez kan değişimi yapılan olmadı. Kan değişimi işlemi

başlangıcında ve bitişinde kan kültürü örnekleri alınmış, kan kültüründe üremesi olan 2 hastaya ve annede idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan 2 hastaya intravenöz antibiyoterapi başlanmıştır. Etiyolojide sepsis ekarte edilemeyen 1 hasta da intravenöz antibiyotik almıştır.

**Tablo 4.6:** Kan Değişimi Yapılan Olguların Özellikleri

	Başvuru TSB (mg/dl)	ET-TSB (mg/dl)	Yatış yaşı	ET süre (s)	Etiyoloji	ET-Ca (mg/dl)	ET-Plt (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )
<b>Olgu 2</b>	35,18	27,83	7.gün	5	Bilinmiyor	9,9	94
<b>Olgu 4</b>	24,60	23,50	5.gün	5	ABO+PM	8,5	63
<b>Olgu 12</b>	30,00	26,55	49-72 s	2	Doğum travması	9,5	75
<b>Olgu 15</b>	24,80	20,00	5.gün	1	PM+Polistemi	-	-
<b>Olgu 18</b>	26,50	21,52	6.gün	2	Bilinmiyor	8,6	116
<b>Olgu 31</b>	31,49	31,00	5.gün	1	PM	8,8	94
<b>Olgu 33</b>	36,90	33,00	5.gün	1	Dehidratasyon	9,5	47
<b>Olgu 36</b>	35,00	35,97	>7.gün	2	PM	9,1	82
<b>Olgu 43</b>	29,78	27,10	6.gün	1	PM	-	68
<b>Olgu 51</b>	23,20	24,04	5.gün	5	PM	9,4	101
<b>Olgu 53</b>	28,40	28,00	5.gün	1	Alt grup uygunsu	9,4	88
<b>Olgu 65</b>	27,74	26,16	5.gün	6	PM+Doğum travması	11,3	101
<b>Olgu 77</b>	30,01	22,99	>7.gün	4	Dehid+PM+ABO	10,0	105
<b>Olgu 80</b>	35,75	32,76	6.gün	2	ABO	8,6	106
<b>Olgu 85</b>	29,10	25,90	7.gün	6	Polistemi	10,0	72
<b>Olgu 89</b>	29,56	29,50	49-72 s	1	ABO	7,7	92
<b>Olgu 103</b>	29,65	29,04	5.gün	5	Dehid+PM	9,3	79
<b>Olgu 112</b>	16,77	18,63	0-24 s	12	PM+Alt grup uygunsuz	7,4	19
<b>Olgu 113</b>	19,80	20,14	0-24 s	10	ABO	8,4	63

ET: Kan değişimi, PM: Prematürite, ABO: ABO izoimmun hemolitik hastalık, ET-TSB: Kan değişimi işlemi öncesinde bakılan kontrol TSB, ET süre: Yatıştan kan değişimine kadar geçen süre, ET-Ca: Kan değişimi sonrası kalsiyum değeri, ET-Plt: Kan değişimi sonrası trombosit değeri

Kan değişimi uygulamasında en sık görülen komplikasyonlar trombositopeni, kan kültürü üremesi ve hipokalsemidir. Olguların %94,7'sinde (17/18) trombositopeni, %26,3'ünde (5/19) kan kültürü üremesi, %11,7'sinde (2/17) hipokalsemi saptandı.

Kan değişimi işlemi sırasında 2 hasta terminal apne nedeniyle kısa süreli entübe izlendi. Hastalardan hiğbiri kaybedilmedi.

Kan değişimi tedavisi sonrasında trombosit değerleri tedavi öncesi trombosit değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ( $p<0,001$ ). Kalsiyum değerlerinde ise anlamlı düşme görülmedi (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7:** Olgularda Kan Değişim Öncesi ve Sonrası Trombosit ve Kalsiyum Değerleri

	Kan Değişimi Öncesi		Kan Değişimi Sonrası		p
	Ortalama $\pm$ SS	Dağılım	Ortalama $\pm$ SS	Dağılım	
<b>Trombosit</b> ( $10^3/\text{mm}^3$ ) (n=18)	256,9 $\pm$ 112,9	123-494	81,4 $\pm$ 23,9	19-116	<0,001 Z=-3,724
<b>Kalsiyum</b> (mg/dl) (n=13)	9,1 $\pm$ 0,9	7,8-10,5	9,1 $\pm$ 0,9	7,4-10,0	0,159 Z=-1,407

Wilcoxon test

Çalışmamızda APA 2004 klavuzunda kan değişimi önerilen düzeyde TSB değeri olan olguların kan değişimine gidişini etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık. Ancak literatürde ciddi hiperbilirubinemili (TSB düzeyi  $\geq 25$  mg/dl) olgularla yapılan çalışmaların çoğunlukta olması nedeniyle, olgularımızı TSB düzeylerine göre ( $\geq 25$  mg/dl ve  $<25$  mg/dl olanlar) iki gruba ayırarak ek analiz yaptık. Başvuru yaşı ile TSB düzeyinin karşılaştırıldığı ek analizde; daha geç başvuranların istatistiksel olarak anlamlı şekilde ciddi hiperbilirubinemi ile yattığı gösterilmiş ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.8).ve etiyojisinde hemolitik hastalık olan olguların başvuru TSB düzeyleri hemolitik olmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır ( $p: 0,03$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.8:** Başvuru Yaşı (saat) İle TSB Düzeylerinin Karşılaştırılması

n=104	TSB <25 mg/dl		TSB ≥25 mg/dl		p
	n	%	n	%	
<b>Başvuru yaşı</b>					
<48 saat	14	21,9	0	0	<b>&lt;0,001</b>
49-72 saat	8	12,5	2	5,0	
73-96 saat	11	17,2	3	7,5	
>96 saat	31	48,4	35	87,5	

Ki kare

**Tablo 4.9:** Etiyolojide Hemolitik Hastalık Olan ve Olmayanların TSB Değerlerinin Karşılaştırılması

n=104	TSB <25 mg/dl		TSB ≥25 mg/dl		p
	n	%	n	%	
<b>Hemolitik hastalık</b>					
<b>Olan</b>	24	37,5	7	17,5	0,03
<b>Olmayan</b>	40	62,5	33	82,5	

Ki kare testi

#### 4.2. Çalışma İkinci Bölüm: Kan Değişimi Sınırı Ve Üstünde İndirekt Hiperbilirubinemi Tanısıyla Yatırılan Yenidoğanların 12-36 Ayda gelişimsel Değerlendirmesi

Bu bölümde, çalışmanın ilk kısmının evrenini oluşturan 104 yenidoğandan 12-36 ayında olup ulaşılabilen ve görüşmeyi kabul eden 65 çocuğun nörolojik muayenesi ve gelişimsel değerlendirilmesi yapılmıştır. Olguların %26,2'si (17/65) yenidoğan döneminde kan değişimi tedavisi almıştı. Olguların ortalama gebelik haftası  $37,72 \pm 1,3$ , ortalama doğum ağırlığı  $3085 \pm 445,4$  g'dı. Olguların %63,1'i erkek %36,9'u kız olup; %33,8'i C/S ile %66,2'si ise NSVY doğmuştu. Başvuru TSB ortalamaları  $25,24 \pm 4,35$  mg/dl idi. Doğum ağırlığı, gebelik haftası, cinsiyeti, doğum şekli ve başvuru TSB düzeyleri arasında çalışmanın ilk bölümü ile ikinci bölümü arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10:** Çalışmanın İki Bölümünü Oluşturan Örneklemin Karşılaştırılması

	1.Bölüm (n=104)		2.Bölüm (n=65)		p
	n	%	n	%	
<b><u>Cinsiyet</u></b>					
Erkek	65	62,5	41	63,1	0,940*
Kadın	39	37,5	24	36,9	
<b><u>Doğum şekli</u></b>					
NSVY	61	58,7	43	66,2	0,330*
Sezeryan	43	41,3	22	33,8	
	<b>Ort±SS</b>	<b>Min-maks</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Min-Maks</b>	
<b>Doğum ağırlığı (g)</b>	3146,9±454,9	2290-4500	3085±445,4	2300-4500	0,388**
<b>Gebelik haftası</b>	37,72±1,42	35,0-41,0	37,73±1,37	35,2-40,6	0,966**
<b>Başvuru TSB (mg/dl)</b>	24,6±4,15	15,8-36,9	25,24±4,35	15,8-36,9	0,364**

\*Ki kare, \*\*Student's t testi

Görüşme sırasında olgular ortalama 20,6±6,4 aylık (12-36 ay) idi. Biri dışında tüm olgularla anne veya hem anne hem baba eşliğinde görüşüldü. Tüm olguların anne babası en az ilkokul mezunuydu. Annelerin %29,2'si (19/65), babaların %20'si (13/65) yükseköğrenim mezunuydu. Annelerin %18,4'ü (12/65), babaların %95,3'ü (62/65) çalışıyordu. Gündüz bakımı, olguların %58,4'ünde (38/65) sadece anne, %38,4'ünde (25/65) akraba yardımıyla, %3'ünde (2/65) bakıcı ile, %4,6'sında (3/65) kreşle sağlanıyordu. Ailelerin %4,6'sının (3/65) düzenli aylık geliri yoktu. Yüzde 3'ü (2/65) asgari ücret ile, %81,5'i (53/65) 2000-4000 TL aylık gelire geçiniyordu (Tablo 4.11).



**Tablo 4.11:** 12-36 Aylarında Gelişimsel İzlemi Yapılan Olguların Özellikleri

	<b>n= 65</b>
<b>Anne yaşı (yıl), ortalama <math>\pm</math>SS</b>	28,5 $\pm$ 5,9
<b>İlk çocuk, n (%)</b>	44 (67,7)
<b>Sadece anne sütü alma süresi (ay), ortalama <math>\pm</math>SS</b>	3,7 $\pm$ 2,7
<b>Uygulanan tedavi, n (%)</b>	
• Fototerapi	48 (73,8)
• Fototerapi ve kan değişimi	17 (26,1)
<b>Görüşme sırasındaki yaş (ay), ortalama <math>\pm</math>SS</b>	20,6 $\pm$ 6,4
<b>Anne eğitim düzeyi lise ve üstü, n (%)</b>	47 (72,3)
<b>Baba eğitim düzeyi lise ve üstü, n (%)</b>	46 (70,7)
<b>Ailenin aylık geliri</b>	
<2000 TL	22 (33,8)
2000-3999 TL	36 (55,3)
>4000 TL	7 (10,7)
<b>Nörolojik muayene bulgusu olan</b>	2 (3,1)
<b>GİDR'de gecikmesi olan</b>	9 (13,8)
<b>Kan değişimi grubunda</b>	4 (6,1)
<b>Fototerapi grubunda</b>	5 (7,7)

Ebeveynlere çocukların gelişimlerini etkileyebilecek bazı faktörler soruldu. Sadece anne sütü ile beslenme süresi ortalama 3,7 $\pm$ 2,7 ay iken toplam anne sütü alma süresi ortalama 14,83 $\pm$ 7,5 ay idi. Ek gıdaya geçiş ortalama 5,89 $\pm$ 0,7 ayda (4-8 ay) gerçekleşmişti. Ebeveyn beyanlarına göre olguların %61,5'i (40/65) doğru dozda, düzenli şekilde ve en az 1 yaşına kadar demir profilaksisi kullanmıştı. Yüzde 33,8'i (22/65) ilacı düzensiz kullanmış veya çocuk 1 yaşına ulaşmadan kesmiş, %4,6'sı (3/65) ise hiç kullanmamıştı. Olguların %21,5'ine (14/65) ise herhangi bir zamanda hekim tarafından demir eksikliği anemisi tanısı konulmuştu.

Olguların %60'ı (39/65) günde 2 saatten az, %27,6'sı (18/65) günde 2-5 saat televizyon veya tablet izliyordu. Yüzde 12,3'ü (8/65) şimdiye kadar hiç televizyon veya tablet izlememişti. Diğer %12,3'ünün (8/65) ise evinde sürekli televizyon açıktı.

Fizik muayenede olguların %3'ünde (2/65) vücut ağırlığı, %1,5'inde hem vücut ağırlığı hem baş çevresi aya göre 3 persantilin altındaydı. Olguların %23'ü (15/65) yenidoğan sarılığı dışındaki bir nedenle hastanede yatmış, %29,2'si (19/65) febril konvülziyon, sık idrar yolu enfeksiyonu, sık bronşiolit gibi nedenlerle yan dal polikliniklerinde takipliydi. Otizm tanı 2 olgu ve kernikterus sekeli 1 olgu dışında gelişmelerini etkileyecek şekilde kronik hastalığı olan olgu yoktu.

Olguların %13,8'inde (9/65) GİDR'de farklı alanlarda gecikme saptanmıştı. Gecikme saptanan olguların %44,4'ü (4/9) kan değişimi grubunda, %55,6'sı (5/9) kan değişimi yapılmayan gruptaydı. GİDR'de gecikmesi olan olguların %23,5'i kan değişimi grubundayken, %10,4'ü kan değişimi yapılmayan gruptaydı. GİDR'de gecikmesi olan olguların tedavi şekillerine göre karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.12). Başvuru TSB düzeyi, bilirubin albumin oranı ve başvuru yaşı ile GİDR'de gecikme arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.13).

**Tablo 4.12:** GİDR'de Gecikme Saptanan Olgularda Tedavi Şekillerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Kan değişimi		Kan değişimi Yapılmayan		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Gecikme</b>							
<b>Var</b>	4	23,5	5	10,4	9	13,8	0,225
<b>Yok</b>	13	76,5	43	89,6	56	86,2	

Fisher's Exact Test

**Tablo 4.13:** TSB, Bilirubin Albumin Oranı ve Başvuru Yaşına Göre GİDR Sonuçlarının Karşılaştırılması

<b>n=65</b>	<b>GİDR’de gecikme var</b>	<b>GİDR’de gecikme yok</b>	<b>p</b>
<b>TSB, ortalama±SS</b>	24,95±5,46	25,29±4,21	0,829
<b>Bilirubin/albumin, ortalama±SS</b>	0,94±0,29	1,26±0,69	0,183
<b>Başvuru yaşı, n (%)</b>			
<b>&lt;96 saat</b>	2 (22,2)	19 (33,9)	0,706
<b>96 saat ve üzeri</b>	7 (77,8)	37 (66,1)	

Student’s t testi

GİDR’de gecikmesi olan olguların hangi alanlarda gecikmeleri olduğu Tablo 4.14’te gösterilmiştir. Aileye göre herhangi bir alanda gecikmesi olan olguların %71,4’ünde (5/7) gecikme saptanırken, %28,6’sında (2/7) normal gelişme vardı.

**Tablo 4.14:** GİDR’de Farklı Alanlarda Gecikmesi Olan Olguların Dağılımı

<b>GİDR</b>	<b>n</b>
<b>Aileye göre gelişmede gecikmesi olan</b>	7
<b>Anlatım dilinde gecikmesi olan</b>	7
<b>Alıcı dilde gecikmesi olan</b>	5
<b>Kaba harekette gecikmesi olan</b>	2
<b>İnce harekette gecikmesi olan</b>	3
<b>İlişki alanında gecikmesi olan</b>	5
<b>Oyun alanında gecikmesi olan</b>	5
<b>Öz bakım alanında gecikmesi olan</b>	3

### **GİDR’de gecikmesi olan hastalar:**

**Olgu 12;** 40+2 hafta, 3940 g, NSVY, zor doğum öyküsü olan, 3 kez vakum uygulanan erkek hastada, sarılık etiolojisinde doğum travması (sefal hematoma) vardı. Olgu doğum sonrası 24 saatini tamamlamadan taburcu edilmiş, 3.günde TSB değeri 30 mg/dl ile yatırılmış ve kan değişimi uygulanmıştı. 1 yaş civarında atipik otizm tanısı alan ve tanı sırasında çekilen MR normal saptanan olgu özel eğitime devam etmekteydi. Olgunun 25 aylıkken yapılan görüşmesinde anlatım dili alanında 3 kelimeli cümlesi olmasına karşın sözcük ve işaretleri birlikte kullanamadığı saptandı. Başkalarını oyunlarına dahil etmiyordu. En belirgin gecikmesi ilişki alanındaydı. Göz teması halen sınırlıydı ve kişilere özgü ilişki kurmayı, başkalarının davranışlarını taklit etmeyi nadiren yapıyordu.

**Olgu 18;** 36+5 hafta, 2880 g, NSVY, zor doğum öyküsü ve 18 saatlik erken membran rüptürü olan olgunun sarılık etiolojisi ABO uygunsuzluğuydu. Hasta 6.gününde TSB değeri 26,5 mg/dl ile yatırılmış ve kan değişimi uygulanmıştı. Hastanın 31 aylıkken yapılan görüşmesinde alıcı ve anlatım dilinde belirgin gecikmesi vardı. Henüz cümle kuramıyordu, anlamlı 10-15 kelimesi mevcuttu. Anne baba yoğun çalışıyor, çocuk tüm gün babanın iş yerinde duruyordu. Aile sonraki görüşmelere ve işitme testi randevusuna gelmeyince hastanemiz bünyesindeki Aile Çocuk Koruma (AÇOK) birimine bildirildi. AÇOK gözetiminde hastanemiz Sosyal Pediatri ve Gelişimsel Pediatri bölümlerinin takibine girdi, devlet yardımı alınarak kreşe gitmesi sağlandı. BAER testi bilateral normal saptanan hastada ön planda uyaran eksikliği düşünüldü.

**Olgu 24;** 37+5 hafta, 2500 g, elektif C/S ile doğan ve sarılık etiolojisinde ABO uygunsuzluğu saptanan hastada postnatal 20. saatinde taburcu olamadan sarılık fark edilmişti. TSB değeri 16,1 mg/dl ile yatırılmış ve fototerapi ile IVIG tedavisi almıştı. Olgu ile 31,5 aylık iken yapılan görüşmede 3 sözcüklü cümlelere yeni yeni başladığını, kısa bir öykü anlatıldığında dahi dikkatini verip dinleyemediğini, zengin

hayali oyunlarının olmadığı öğrenildi. Ayrıca hırçın ve öfkeli davranışları mevcuttu. İleri destek alma önerisini aile kabul etmedi.

**Olgu 50;** 36+3 haftada, 3220 g, NSVY ile doğan, sarılık etiyojisi prematürelilik olan olgu postnatal 4. günde TSB değeri 23,2 mg/dl ile yatmış ve kan değişimi uygulanmıştı. Görüşme sırasında 31 aylık olan hastanın 3 kelimeli cümlelerinin olduğu ancak cümlelerinde ben, sen gibi zamirler kullanmadığı, konuşmalarının tamamının ailesi tarafından anlaşılmadığı saptandı. Sık kulak enfeksiyonu öyküsü de olan olguya yapılan BAER’de bilateral 1.dalgalarda latans uzaması saptandı. Kulak burun boğaz bölümü tarafından takibe alındı. Anne ile sonrasında yapılan görüşmede çocuğun konuşmasında ilerleme olduğu, işitme kaybı tanısı olmadığı öğrenildi.

**Olgu 70;** 38 hafta, 2570 g, NSVY ile doğan, sarılık etiyojisi bilinmeyen, ABO uygunsuzluğu olan ancak izoimmun hemolitik hastalık bulgusu olmayan olgu postnatal 8.günde TSB değeri 23,1 mg/dl ile yatmış ve sadece fototerapi uygulanmıştı. Olgunun 13 aylıkken yapılan görüşmesinde ince motor alanında kısa kaç hareketini yapamadığı görüldü. Diğer tüm alanlarda gelişimi yaşı ile uyumluydu, ek nörolojik bulgusu yoktu. Kısa kaç hareketi için fırsat verilmesi konusunda aile ile görüşüldü. 1 ay sonra yapılan kontrolde hasta kısa kaç hareketini yapabiliyordu ve yaşı ile uyumlu gelişimi devam ediyordu.

**Olgu 79;** 37+6 hafta, 3380 g, elektif C/S ile doğan ıslak akciğer nedeniyle 2 gün CPAP tedavisi alan postnatal 4. gün taburcu edilen ve 7.gün sarılık ile tekrar başvuran olguda ABO uygunsuzluğu mevcut ancak izoimmun hemolitik hastalık bulgusu yoktu. TSB değeri 22,6 mg/dl ile yatan ve sadece fototerapi alan olgu görüşme sırasında 19 aylıktı, 12 aylık iken otizm tanısı almış ve halen özel eğitim alıyordu. Özellikle iletişim ve kaba motor alan olmak üzere tüm alanlarda gecikmesi mevcuttu. Yeni yeni tutunarak ayağa kalkabilmeye başlamıştı. Hasta nöroloji bölümünde dış merkezde takipliydi. Kranial MR normal, motor gecikme dışında nörolojik bulgusu yoktu.

**Olgu 80;** 38+4 hafta, 3170 g, mükerrer C/S ile doğan, kardeşlerinden birinde sarılık nedeni fototerapi, diğerinde kan değişimi öyküsü olan ve sarılık etiyojisi ABO uygunsuzluğu saptanan olgu postnatal 6.gününde TSB değeri 35,75 mg/dl ile yatırılmış ve kan değişimi uygulanmıştı. Yatışında yenidoğan refleksleri artmış, opistotonus ve jitteriness mevcuttu. Kan değişimi sonrasında TSB değerlerinde tekrar yükselme olunca IVIG uygulanmış, tekrar kan değişimi gerekmemişti. İzlemede nörolojik muayenesi normale dönen, ensefalopati düşünülmeyen, takiplerine dış merkezde devam edilen, 2-3 aylıkken başlayan avutulamayan huzursuzluk şikayetinin nöbet olabileceği düşünülen ve fenobarbital başlanan olguda ilerleyen aylarda bilişsel ve motor disfonksiyon tablosu oturmuş, dirençli nöbetleri başladığı için çoklu antiepileptik tedavisi başlanmıştı. Kranial MR’da tipik kernikterus bulguları saptanmayan, metabolik tetkikleri normal bulunan olgu ile 27 aylıkken görüşme yapıldı. Anlamli kelimesi olmayan, başını dik tutamayan, gövdesel hipotonisitesi, ekstiremitelerde hipertonisitesi olan, elleriyle cisimleri tutamayan olguda yutma disfonksiyonu ve dental hiperplazisi mevcuttu. İki kez tekrarlanan BAER testi bilateral normal saptanan olgunun ailesi üniversitemizde takibe girmek istediği için kranial MR tetkiki tekrarlandı. Bilateral globus palliduslarda volüm kaybı ile birlikte posteromedial kesimlerde FLAIR hiperintens sinyal değişiklikleri, kernikterus sekeli lehine değerlendirildi.

**Olgu 84;** 37+3 hafta, 2800 g, NSVY doğan, hiç anne sütü almayan, postnatal 9.günde sarılık ile yatışında kilo kaybı %14,5, TSB değeri 24,1 mg/dl olan olguda sarılık etiyojisi dehidratasyon düşünülmüş, hasta yatışında sadece fototerapi almıştı. Olgunun 12 aylıkken yapılan görüşmesinde ailesi 10’a yakın kelimesi olduğunu ifade etse de anlamli kelime hiç duyulmadı. Kelime tekrarlarını anlamli kelime olarak ifade ettikleri düşünüldü. Basit, sık kullanılan nesnelere isimlerini anlamadığını, eliyle gerçek kısıkaç hareketini yapmadığını, yabancıları ayırt edip onlardan sakınmadığını ve nesnelere işleyişlerini henüz incelemediği saptandı ve gelişimi destekleyici oyun önerilerinde bulunuldu.

**Olgu 90;** 38 hafta, 2850 g, genel anestezi ile C/S doğan, ilk günden itibaren mama ile beslenen olgu postnatal 13.gününde TSB değeri 23,1 mg/dl ile yatırılmış ve sadece fototerapi almıştı. 15 günlükken topuk kanında TSH yüksekliği nedeniyle tetkik edilmiş ve hipotiroidi tanısı almıştı. Endokrin takibinde ve düzenli ilaç kullanmaya devam ediyordu. Sarılık etiyojisi ABO hemolitik hastalık ve hipotiroidi olan olgunun 25 aylıkken yapılan görüşmesinde 6-7 anlamlı kelimesi vardı ve cümle kuramıyordu. Başkalarının davranışlarını taklit etme, kişilere özgü ilişki başlatması yetersizdi ve zengin hayali oyunları yoktu. Annesi en çok hırçınlık ve şiddet davranışlarından kaygılı idi. Hasta çocuk ruh sağlığı tarafından görüldü. Bilişsel gelişmede hafif gecikme ve konuşma bozukluğu tanıları ile rapor çıkarılarak özel eğitime başlatıldı.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kan değişimi sınırı ve üstünde indirekt hiperbilirubinemi nedeni ile hastaneye yatırılan, kan değişimi yapılan ve yapılmayan olguların demografik, klinik özellikleri ve kan değişimine gidişteki risk faktörleri değerlendirilmiş (1.bölüm); ve olguların 12-36. ayda nörogelişimsel değerlendirmeleri (2.bölüm) yapılmıştır.

Bhutani ve ark. 2013 yılında yayınlanan çalışmalarında ciddi hiperbilirubinemiye bağlı (TSB >25 mg/dl) yılda 481 bin geç preterm ve term yenidoğanda etkilenme, 114 bininde ölüm ve 63 binden fazlasında uzun dönemde orta/ciddi nörolojik bozukluk meydana geldiğini belirtmiştir (108). Bu vakaların büyük çoğunluğunun ise düşük/orta sosyoekonomik ülkelerde bulunduğu vurgulanmıştır. Global 2016 çocuk ölümleri raporunda ise yenidoğan sarılığının dünyada postnatal ilk 6 günde 7.en sık ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (109).

Ciddi hiperbilirubinemi insidansı Amerika ve Avrupa bölgelerinde 10 bin canlı doğumda sırasıyla 4,4 ve 3,2, Afrika bölgesinde 667,8 iken ülkemizin de içinde bulunduğu Güney Akdeniz bölgesinde 165,7 idi. Ülkemizin içinde bulunduğu bölgede; kan değişimi insidansı da benzer şekilde Afrika bölgelerinin çok gerisinde ancak Avrupa bölgelerinin ilerisindedir ve sistemik değerlendirme ve metaanaliz çalışmalarında 10 bin canlı doğumda yaklaşık 17,8 olarak bildirilmiştir (110).

Ülkemizde ise bu alanda birkaç çok merkezli çalışma (11) ile merkezlerin kendi verilerini sunduğu kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

### 5.1. Çalışmanın Birinci Bölümü

Çalışma örnekleminin tamamı APA kriterlerine göre kan değişimi sınırında hastaneye yatırılmış olgulardır. %18,3'üne (19/104) kan değişimi uygulanmıştır.



Kanada Ulusal Sürveyans Sistemi kullanılarak yapılan bir araştırmada ciddi hiperbilirubinemi tanısı ile yatan hastaların %22,1'ine (57/258) kan değişimi yapılmıştır (111). Türkiye'de 2015-16 yılları arasında Erdeve ve ark. yaptığı, yenidoğan sarılığı konusunda ilk çok merkezli çalışmada hastaların %6,4'ü (361/5620) ciddi hiperbilirubinemi nedeniyle hastaneye yatırılmış, %2,3'üne (132/5620) kan değişimi yapılmıştır (11). Kan değişimi oranlarımızın bu çok merkezli çalışma verilerine göre daha yüksek olmasının nedeni ise; bizim çalışmamızda hastaların tamamının APA 2004 klavuzuna göre kan değişimi sınırında başvurmuş olmasıdır. Kanada çalışmasında ise 25 mg/dl üzerinde total bilirubin düzeyi olanların çalışmaya dahil edildiği göz önüne alındığında; çalışmamızda, 104 hastalık örneklemin %38,5'inin (40/104) TSB  $\geq$ 25 mg/dl ile yatırıldığı ve bu grupta kan değişimi oranının da %35 (14/40) olduğu hesaplanmıştır.

Çalışmamızda hastaların % 62,5'i erkek, %41,3'ü C/S ile doğmuş, %62,5'i ilk yaşayan çocuktü ve %75,8'i sadece anne sütü alıyordu. Literatürde de erkek cinsiyet, ciddi hiperbilirubinemi için risk olarak görülmekte (111, 112) ve minör risk faktörleri (Tablo 2.2) arasında sayılmaktadır (1).

Çalışmamızda, sarılık etiolojisinde dehidratasyon/erken anne sütü sarılığı ise %28,8 (30/104) oranında saptanmıştı. Sadece anne sütü alan bebeklerde hiperbilirubinemi görülme riskinin formül mama ile beslenen bebeklere göre daha fazla olduğu bilinmektedir (1) ve literatürde hiperbilirubinemi sıklığını arttırdığını gösteren çalışmalar (111, 113) bulunmaktadır. Çalışmamızda erkek cinsiyet, doğum şekli, anne sütü ile beslenme ve diğer demografik özelliklerin kan değişimine gidişteki etkisine bakılmış, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde benzer şekilde kan değişimine gidişe etkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Newman ve ark.'nın  $\geq$ 36 hafta doğumlu 506 yenidoğan ile yaptığı çalışmada pik TSB değeri  $\geq$ 25 mg/dl ile <25 mg/dl olan olgular karşılaştırılmış ve sadece anne sütü ile beslenmenin ciddi hiperbilirubinemi riskini 5,7 kat arttırdığı saptanmıştır (114). Yang ve ark. 343 term olguyla yaptığı çalışmada ise postnatal 3.günde bakılan TSB değeri >15 mg/dl ile  $\leq$ 15 mg/dl olan olgular karşılaştırılmış, sadece anne sütüyle

beslenmenin anlamlı fark yaratmadığı görülürken, olguların postnatal ilk üç gündeki kilo kaybı yüzdeleri ile TSB >15 mg/dl olması arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (115).

İndikasyon varlığında yapılan sezaryen doğumların oranı literatürde %10-15 (116) iken ülkemizde en son 2013 verilerine göre bu oran %48 olarak bildirilmiştir (117). Literatürde C/S ile doğumun emme-emzirme ilişkisini bozarak yenidoğan sarılığı riskini arttırdığına (3) dair görüşler olduğu gibi normal doğuma göre hastaneden taburculuğun daha geç yapılması nedeni ile ciddi hiperbilirubinemi görülme riskini azalttığı (112) görüşü de mevcuttur.

2007-2012 yılları arasında Kaliforniya eyaletinde yapılan bir çalışmada 39 gebelik haftasından önce doğumun ciddi hiperbilirubinemi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (112). 496 indirekt hiperbilirubinemili yenidoğan ile yapılan çalışmada 40 haftanın altında kalan her bir gebelik haftası için TSB  $\geq$ 25 mg/dl olma riskinin 0,6 kat arttığı bulunmuştur (114). Çalışmamızdaki yenidoğanların %61,5'i (28/104) geç prematür, %49,8'i (50/104) erken term doğumlu idi. Olguların %75'inin erken term ve geç prematür olması; erken gebelik haftasında doğmanın ciddi sarılık gelişimi riskini arttırdığı görüşünü desteklemektedir. Ancak çalışmamızda gebelik haftası ile kan değişimine gidiş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların %22,1'inde (23/104) patolojik kilo kaybının (postnatal 1.gün >%5 ve herhangi bir zamanda >%10 kilo kaybı) olduğu ve bunların %91,3'ünde (21/23) kilo kaybının %10'un üstünde olduğu saptandı. Patolojik kilo kaybı kan değişimine gidişte anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmadı. Erdeve ve ark. çalışmasında olguların %14,6'sında patolojik kilo kaybı saptanmış ( $\geq$ 10 kilo kaybı), kilo kaybı ile kan değişimine gidiş ilişkisine bakılmamıştır (11). Boskabadi ve ark. 1072 hastayla yaptığı kesitsel prospektif çalışmada ise; %7'nin üstünde kilo kaybı ile TSB'nin 20 mg/dl'nin üzerinde seyir etmesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (118).

Çalışmamızda olguların %52,2'si (46/88) erken, %12,5'i (11/88) çok erken taburcu olmuştu. Erken taburculuk, özellikle emme-emzirme ilişkisinin başarısız olduğu durumlarda dehidratasyona neden olması ve pik TSB değerlerine evde ulaşılması nedeniyle ciddi sarılık gelişimi için risk faktörleri arasında görülmektedir. Hollanda'da 2005-09 yılları arasında ülke genelinde yapılan prospektif surveyans çalışmasında evde doğum veya erken taburculuğun, perinatal ev bakımı kurallarına uyulması halinde ciddi hiperbilirubinemi riskini artırmadığı saptanmıştır (119). Ancak ev bakımı olanaklarının ve sağlık sisteminin çok farklı dinamiklere sahip olduğu bu ülke verileri ile karşılaştırma yapmak doğru olmayacaktır.

Sgro ve ark. yaptığı çalışmada (111) ciddi hiperbilirubinemi ile yatan hastaların başvuru yaşları ortalama 5 gündür. Doğum sonrası hastaneden taburcu olmadan sarılık ile yatan hastaların yatış TSB değerleri ile evden sarılık nedeniyle tekrar yatışa gelenlerin kıyaslandığı çalışmada; evden gelenlerin TSB değerleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonuç kısmında taburculuktan sonra tüm yenidoğanların APA'nın önerileri doğrultusunda 48-72 saat içinde tekrar görülmesinin ciddi hiperbilirubinemi vakalarını azaltacağı ancak bunun geniş popülasyonda uygulanmasının zorluklarına değinilmiştir.

Bizim çalışmamızda da hastaların %62,4'ü postnatal 5.gün ve sonrasında başvurmuş, %14,4'ünde (15/104) ise doğum sonrası taburcu olmadan sarılık saptanmıştır. Eve giden ve özellikle postnatal >96 saatten sonra başvuranların istatistiksel olarak anlamlı şekilde >25mg/dl TSB değerleri ile yattığı görülmektedir ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.8).

Ülkemizde çoğu merkezde, 72 saatten önce yapılan taburculuklarda APA'nın önerdiği erken kontrol yönergeleri uygulanmamasının, eve taburcu edilen bebeğin bir sonraki sağlık personeli ile temasının postnatal 7.güne kadar (ikinci topuk kanı zamanı) gecikebilmesinin ve ailelerin sarılığı olağan görerek bebeklerini evde tutmasının; geç ve yüksek bilirubin değerleri ile başvuruda etken olabileceğini düşündürmektedir.

Buna karşın doğum sonrası erken dönemde sarılık saptanan, taburculuk öncesi yatırılanların yatış bilirubin düzeyleri daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.6).

Bilindiği gibi ciddi hiperbilirubinemi için; fototerapi almış kardeş öyküsü majör, sarılık geçirmiş kardeş öyküsü minör risk (Tablo 2.2) faktörleri arasındadır (1). Agraval ve ark. yaptığı bir çalışmada kardeşinde fototerapi gerektiren sarılık öyküsü TSB düzeyinin  $>18$  mg/dl olması için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (120). Kaur ve ark. çalışmasında ise anlamlı hiperbilirubinemi için klinik risk faktörleri arasında tedavi gerektiren sarılık öyküsü olan kardeş etkisine bakılmış ve istatistiksel olarak anlamlı etki saptanmamıştır (121). Erdev ve ark. çalışmasında olguların %11,9'unun kardeşinde sarılık öyküsü bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda kardeşinde sarılık öyküsü %56,8 (25/44) iken kardeşinde tedavi gerektiren sarılık öyküsü olanlar %20,4 (9/44) oranındadır. Kardeşte tedavi gerektiren veya gerektirmeyen sarılık öyküsü olması ile kan değişimine gidişte anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Kan değişimi kararı verirken APA'nın önerileri doğrultusunda TSB değeri ile birlikte bebeğin postnatal yaşı ve risk durumu belirleyicidir (4). Daha yüksek TSB değerlerinde kan değişimi ihtiyacının artacağı bilgisi ile paralel olarak çalışmamızda da kan değişimi yapılan grupta anlamlı şekilde TSB değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda başvuru TSB değerinin kan değişimine gidişteki etkisini incelemek için yapılan ROC analizinde kesim değeri 26,43 mg/dl bulunmuştur (Şekil 4.3). Literatürde 20 mg/dl'nin üstünün riskli kabul edildiği dönemlerden sonra bu görüş "vigintiphobia" olarak değerlendirilmiş (5, 6), 25 mg/dl'nin üstünde TSB varlığı ciddi hiperbilirubinemi olarak adlandırılmış ve nörolojik sekel için risk kabul edilmeye başlanmıştır (122).

Çalışmamızda kan değişimine giden grupta anlamlı şekilde bilirubin albümin oranının daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.3). Ayrıca başvuru TSB değerleri anlamlı şekilde daha yüksek olan ( $p=0,001$ ) Grup 1'in yatış albümin değerleri Grup 2'ye göre daha düşüktü ( $p=0,029$ ) (Tablo 4.3). Literatürde bilirubin albümin oranının kan değişimine gidişteki etkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. TSB ve bilirubin albümin oranı değerlerinin birbiri ile paralel ve benzer duyarlılıkta sonuç verdiği ancak nörotoksisitenin olası şiddetini tahmin etmede bilirubin albümin oranının değerli olduğu bildirilmiştir (123, 124). Yüksek yoğunluklu, etkili fototerapinin gelişmesi; kan değişimi ihtiyacının azalmasına ve tedavinin bireyselleşmesine yol açmıştır. Bilirubin albümin oranının her bir hasta için bireysel nörotoksisite olasılığının saptanması ile kan değişimi kararının verilmesinde yardımcı olabileceği (4, 124) ve TSB düzeyi ile birlikte kullanıldığında gereksiz kan değişimi tedavisini engelleyebileceği düşünülmektedir (125).

Çalışmamızda sarılık etiyojisinde ilk üç sırada hemolitik hastalık (%29,8), dehidratasyon ve erken anne sütü sarılığı (%28,8), prematürelilik (%26,9) saptandı. Hemolitik hastalıklardan en sık görüleni ise ABO uygunsuzluğu idi. Benzer şekilde Erdeve ve ark. çalışmasındaki olguların en sık nedeni hemolitik hastalık (%28,9), bunların içinde de %21,3 ile ABO uygunsuzluğu idi (11). Yu ve ark. 614 ciddi hiperbilirubinemili olguyla yaptığı çalışmada da %59,9 ile en sık görülen etyoloji ABO hemolitik hastalık saptanmıştır (126). APA 2004 klavuzunda tüm gebelerin kan grubu tayininin yapılmasını önermektedir (Kanat düzeyi: B). Anne kan grubunun O Rh (+) saptanması halinde bebek kan grubu ve Coombs testinin yapılmayabileceğini ancak taburculuk öncesi risk değerlendirmesi ve uygun izlemin yapılacağından emin olunmasını önermektedir (Kanat düzeyi: C).

2004 yılı APA kılavuzundan sonra APA'nın önerilerine uyan bölgelerde geniş çalışma yapabilme imkanı bulunmuştur. Öneriler doğrultusunda 2004 yılından beri hastanede doğan tüm yenidoğanların taburculuğa kadar en az bir kez serum bilirubin/TcB ölçülmektedir ve Bhutani nomogramına göre izlemleri ve tedavileri planlanmaktadır. Christensen ve ark. 2004-2016 yılları arasında 42,529 yenidoğanla

yaptığı çalışmada; anneleri O Rh pozitif, kendileri O Rh pozitif olan bebekler kontrol grubuna, anneleri O Rh pozitif, kendileri A veya B Rh pozitif olan bebekler ise çalışma grubuna alınmıştır. Bu iki grup karşılaştırıldığında patolojik sarılık sıklığı ve tedavi gereksinimi farklı bulunmamıştır. Çalışmada; ABO uyumsuzluğunun anlamlı hemoliz yapmadığını ve bu nedenle ciddi hiperbilirubinemi durumunda etiyojide diğer hemoliz nedenlerinin de araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Ancak genel bilirubin tarama programına sahip olmayan ülkelerde bu sonuçlara dikkatli yaklaşılması önerilmektedir (127).

Bu bilgiler ışığında; her yenidoğan için rutin bilirubin tarama programı ve postnatal erken taburculukta APA izlem yönergelerinin (Tablo 2.6) yaygın kullanıma girmediği ülkemizde gebe kadınlara kan grubu taraması yapılması ve O grubu anneden doğan bebeklerin sarılık açısından daha yakın izlenmesi ile şiddetli hiperbilirubinemi gelişiminin azaltılabileceği öngörülmüştür.

Bilindiği gibi prenatal Rh taraması ve Anti D profilaksisinin yaygın olarak kullanımı ile Rh hemolitik hastalık kaynaklı mortalite ve morbidite büyük oranda azaltılmış olmasına karşın (108) düşük ve orta gelirli ülkelerde bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (128). 2015 yılında yayınlanan, düşük ve orta gelirli ülkelerin dahil edildiği bir çalışmaya (129) göre; Türkiye’de Rh negatif gebe kadınların %8,7’si, Çekya’da %2,6’sı, Meksika’da %13’ü immunizedir. Aynı çalışmada Rh hemolitik hastalık tahmini yükü dünya genelinde 373,300 iken, 1000 canlı doğumda 5’in altında yenidoğan ölüm hızı olan gelişmiş ülkelerde yük 1’den az bulunmuştur. Çalışmamızda %4,8, Erdeve ve ark. çalışmasında (11) %5,4 oranında saptanan Rh hemolitik hastalığın toplumdaki sıklığı da dikkate alındığında halen ülkemiz için önemli olduğu görülmektedir.

Ülkemiz coğrafi olarak G6PDH eksikliğinin sık görüldüğü bir bölgededir. Bölgelere ve etnik gruplara göre değişen oranlarda (%0,5- %20) görülen hastalık Ankara’da 1965 yılında yapılan çalışmaya (130) göre erkek nüfusta %0,5 sıklıktadır. 1989 yılında Dünya Sağlık Örgütü, bir ülkenin erkek nüfusunda G6PDH prevalansı %3’ün

üstünde olması halinde tüm yenidoğanların taranmasını önermiştir (131). Yenidoğan sarılığı risk faktörlerinde olduğu bilinen G6PDH eksikliği; hem bizim çalışmamızda hem de Erdev ve ark. çalışmasında %0,5 sıklıkta saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda etiolojide hemolitik hastalık olanların %36,8'ine, olmayanların ise %63,2'sine kan değişimi yapılmıştır (Tablo 4.5). Buna karşın Erdev ve ark. çalışmasında etiolojide hemolitik hastalık olan olgular (%28,1'e karşı %60,6) anlamlı şekilde daha fazla kan değişimine gitmiştir (11). Bunun nedeninin; serimizde etiolojisinde hemolitik hastalık olanların %48,3'ünün doğum sonrası taburcu olmadan sarılık gözlenen, erken dönemde fototerapi başlatılan ve istatistiksel anlamlılık düzeyinde başvuru TSB değerleri 25 mg/dl'nin altında saptananlardan (p=0,03) (Tablo 4.9) meydana gelmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Grup 1'deki olguların %26,3'üne (5/19), Grup 2'deki olguların %18,8'ine (16/85) IVIG tedavisi uygulanmış, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. 2002 yılında yayınlanan, 7 farklı çalışmanın dahil edildiği Cochrane derlemesinde; Rh ve ABO uygunsuzluğu olan 189 olguda IVIG tedavisinin kan değişimine gidişi anlamlı şekilde azalttığı saptanmıştır. Çalışmanın az sayıda olgu ile yapılmış olduğu ve sadece 3 çalışmanın yüksek kalitede olduğu belirtilmiştir (67). Türkiye'den Demirel ve ark. 39 ABO hemolitik hastalıklı olguyla yaptığı retrospektif çalışmada; IVIG tedavisinin kan değişime gidişi anlamlı azaltmadığı ve fototerapiye ek klinik fayda sağlamadığı saptanmıştır (132). Beken ve ark. 117 ABO hemolitik hastalıklı olguyla yaptığı, retrospektif çalışmada; IVIG tedavisinin hastane yatışını ve fototerapi süresini kısalttığı ancak hemolizi önlemede etkili olmadığı belirtilmiştir (133). Li ve ark. 6 çalışmanın dahil edildiği, toplam 456 olgunun incelendiği metaanaliz sonuçlarında; benzer şekilde IVIG tedavisi ile kan değişimine gidiş, fototerapi ve hastanede yatış süresi kısalmış ancak geç anemi görülme sıklığında değişiklik saptanmamıştır (134).

İndirekt hiperbilirubineminin bilinen majör ve minör risk faktörleri (Tablo 2.2) dışında ek olarak polistemi, enfeksiyon, diabetik anne bebeği olmak sayılmaktadır

(1). Polistemik bebeklerin sıklıkla hiperbilirubinemi sorunu yaşadığı bilinmektedir (135). Çalışmamızda etiyojide polistemi %8,7 iken, Erdeve ve ark. çalışmasında %1,8 saptanmıştır. Alkhotani ve ark. 239 yenidoğanla yaptığı çalışmada (136) indirekt hiperbilirubinemili olguların %2,6'sında polistemi saptanmıştır.

Hipotiroidi ve idrar yolu enfeksiyonu daha çok uzamış sarılık nedeni olarak bilinmektedir (1). Çalışmamızda sarılık etiyojisinde hiç idrar yolu enfeksiyonu saptanmadı. Hipotiroidi saptanan 1 olgunun aynı zamanda ABO hemolitik hastalığının olduğu tespit edildi. Heydarian ve ark. nın yaptığı çalışmada, 118 kan değişimi yapılmış olgunun etiyojisinde %5,1 oranında idrar yolu enfeksiyonu bulunmuştur (137). Mutlu ve ark. çalışmasında da postnatal ilk 14 günde sarılık ile yatan olguların %18'inde (19/104) idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır (138). Tiwari ve ark. çalışmasında ise 113 hiperbilirubinemili olgunun %4,4'ünde hipotiroidi saptanmıştır (139).

Çalışmamızda en sık görülen kan değişimi komplikasyonu trombositopeni ve hipokalsemi olmuştur. Trombosit değerleri kan değişimi sonrasında, işlem öncesine göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Kan değişimi komplikasyonu olarak; Bülbül ve ark. (62) en sık trombositopeni ve hipokalsemi Yu ve ark. (35) çalışmalarında trombositopeni ve hiperlisemi saptamıştır.

Çalışmamızda kan değişimi yapılanların %10,5'inde (2/19) terminal apne gelişmiştir. Apne nadir görülen bir komplikasyondur, Yu ve ark. çalışmasında (35) %3,3 oranında görülürken, Bülbül ve ark. çalışmasında (62) %1,3 oranında görülmüştür.

Toplam fototerapi süresi çalışmamızda Erdeve ve ark. çalışması (11) ile benzer şekilde kan değişimi yapılan grupta daha uzundur, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,001$ ) (Tablo 4.3). Bu durum kan değişimi grubunun TSB düzeylerinin başvuruda daha yüksek olması ile açıklanabilir.



Kaliforniya’da 1995-2007 yılları arasında,  $\geq 35$  gestasyonel haftada ve  $>2000$  g doğan yaklaşık 358 bin yenidoğanla yapılan retrospektif kohort çalışmasında; tüm olgulara doğum sonrası taburculukta 2004 APA kılavuzunun önerdiği risk değerlendirmesi yapılmıştır. Yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi görülme ve kan değişimine gidiş sıklığında anlamlı düşüş meydana geldiği saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada uygulamanın; daha fazla yenidoğana (TSB düzeyi APA’nın fototerapi için önerdiği düzeyin altında olanlar dahil) fototerapi verilmesine yol açtığı belirtilmiştir (140). Newman ve ark. yaptığı benzer bir kohort çalışmasında ise gestasyonel yaş, beslenme durumu, cinsiyet, ırk, sarılık nedeni ile fototerapi almış aile bireyi öyküsü, sefal hematoma ve anne yaşının dahil edildiği klinik risk skorlaması yapılmıştır. Bu skorlamanın sonuçları ile ilk 48 saatinde TSB düzeyleri ölçülen ve Bhutani nomogramlarına göre risk değerlendirmesi yapılan yenidoğanlar karşılaştırılmıştır. İlk 48 saatinde Bhutani nomogramına göre düşük risk altında olduğu saptanan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişme riskinin ortadan kalktığı yanılığının olabileceğine dikkat çekilmiş, tedavi ve takip kararı verilirken laboratuvar değerlerinin yanında tıbbi öykü ve fizik muayene bulgularının da önemsenmesi gerektiği hatırlatılmıştır (141).

Sonuç olarak çalışmamızda, kan değişimi gerektiren TSB değerleri ile yatırılan ve kan değişimi yapılan olgularda yatış TSB, bilirubin albümin oranı, fototerapi süresi istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuş, hastaneye daha geç başvuranların ise başvuru TSB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Uluslararası yönergeler; ciddi sarılık, kan değişimi ve komplikasyonlarının azaltılması için yenidoğanda sarılık yönetiminin taburculuk öncesi risk değerlendirmesi, TSB ölçümleri ve henüz bütün risk faktörlerinin tanımlanmamış olduğu için bireyselleştirilmiş yaklaşım ile yapılmasını önermektedir. Ülkemizde bu tarama ve izlem programların yaygın uygulanması ile ciddi hiperbilirubinemi ve kan değişimi sıklığının azalacağı öngörülmektedir.

## 5.2. Çalışmanın İkinci Bölümü

104 olgu ile yapılan çalışmada 12-36 aylarda olan ve hastaneye tekrar başvurusu sağlanabilen 65 olguya fizik ve nörolojik muayene ve GİDR ile gelişimsel değerlendirme yapılmış, çalışmaya alınan 104 olgu ile 12-36 ay izlemi yapılabilen 65 olgunun sosyodemografik özellikleri ve başvuru TSB düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 4.12). Bu nedenle çalışmanın ikinci kısmında seçilmiş örneklem çalışmanın bütününü temsil etme gücüne sahip olduğu öngörülmüştür.

Olguların %13,8'inde (9/65) GİDR'de farklı alanlarda gecikme saptandı. Gecikmesi olan olguların %44,4'ü (4/9) Grup 1'de, %55,6'sı (5/9) Grup 2'de olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. GİDR'de gecikme olan olguların %23,5'i kan değişimi grubunda iken %10,4'ü kan değişimi yapılmayan gruptaydı. Kan değişimi yapılan grupta GİDR'de gecikme saptanma eğiliminin fazla olduğu ancak örneklem sayımızın küçük olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık sağlanamadığı düşünölmüştür. Sarılıklı olguların ileri yaşlardaki gelişimlerini değerlendiren izlem çalışmalarından; Newman ve ark. çalışmasında ciddi hiperbilirubinemili hastalar ortalama 5,1+0,12 yaşında görölmüş ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış, aralarında zeka, görsel-motor entegrasyon alanlarında ve nörolojik değerlendirmede fark saptanmamıştır. Direct Coombs testi pozitif olan 9 olguda ise IQ puanında düşüklük tespit edilmiştir (142). Yine Newman ve ark. TSB düzeyi 30 mg/dl ve üzerinde olan 11 olgunun incelendiği vaka serisinde ise hiçbir olguda akut nörolojik semptom saptanmamıştır. Hastaların 5'ine kan değişimi uygulanmış, 1'i ani bebek ölüümü sendromu nedeni ile kaybedilmiş ancak otopsisinde kernikterus bulgusuna rastlanılmamıştır. İleri yaşlardaki izlemlerinde de anlamlı patoloji görölmemiştir (143).

Hokkanken ve ark. TSB değeri 20 mg/dl üstünde veya kan değişimi yapılmış 128 hastayı 30 yaşına kadar izlemiş, nörodavranışsal durumlarını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Hiperbilirubinemi grubunun %44'ünde özellikle akademik başarı alanında kognitif anormallikler saptanmıştır. Yine bu grupta çocukluk çağında

hiperaktivite/dürtüsellik görülme oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş, ancak erişkin dönemde bu oran eşitlenmiştir. Okuma, yazma ve hesaplama yetilerindeki sorunlar hiperbilirubinemili grubunun bir kısmında direngen seyretmiştir (144).

Harris ve ark. çalışmasında hayatının ilk haftasında TSB değeri 26,4-36,9 mg/dl ile yatan 6 olgu değerlendirmiştir. Olguların 5'inde anormal nörolojik bulgu, 3'ünde MR bulgusu (bazal gangliyalarda T1A'da intensite artışı), 2'sinde BAER'de anormallik saptanmıştır. Olguların 1'i dışında hepsinin 3 ay ile 2 yaş arasında klinik bulguları gerilemiş, sadece 1 hastaya kernikterus tanısı konulmuştur (145).

Ülke doğum kayıtlarından, 35 hafta ve üstü 525.409 yenidoğanı inceleyen Wu ve ark. çalışmasında; olguları TSB değerleri kan değişim sınırında olan ve olmayan olarak iki gruba ayırmıştır. Her iki kohortta da serebral palsi tanılı olgular karşılaştırılmış ve pik TSB değerleri ile serebral palsi görülme riski arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (146).

Çalışmamızda GİDR'de gecikme durumunu etkileyebilecek olası faktörler olarak TSB düzeyi, bilirubin/albumin oranı ve başvuru yaşına bakılmış, istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Erdeve ve ark. çalışmasında erkek cinsiyet, hemolitik durum, retikülositozis ve yüksek bilirubin albumin oranı ile hiperbilirubinemili hastalarda akut bilirubin ensefalopatisi görülme riskinin arttığı gösterilmiştir (11).

Arun Babu ve ark. çalışmasında ise nörogelişimsel bozukluğu olan hastalarda; Rh hemolitik hastalık, hayatın ilk 2 günü içinde sarılık gelişmesi ve TSB >22 mg/dl olması bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (147).

Düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde yapılan ve ciddi hiperbilirubineminin risk faktörlerinin incelendiği bir meta analizde; primiparite, hastane dışı doğum, ABO uygunsuzluğu, Rh hemolitik hastalık, G6PDH eksikliği, UGT1A1 polimorfizmi, düşük gestasyonel yaş, kilo kaybı, sepsis ve yüksek TcB/TSB düzeyleri hem ciddi hiperbilirubinemi hem de bilirubin kaynaklı nörolojik fonksiyon bozukluğu (BIND)

için artmış riskler olarak bulunmuştur (148). Gamaleldin ve ark. yaptığı, ciddi hiperbilirubinemili hastaların dahil edildiği çalışmada ise Rh uygunsuzluğu ve sepsis ile bilirubin ensefalopatisi arasında güçlü korelasyon, TSB düzeyleri ile ensefalopati arasında zayıf korelasyon saptanmıştır (149). Nijerya’da yapılan bir çalışmada da 48 ciddi indirek hiperbilirubinemi olgusunun 23’ü iki yaşına kadar izlenmiş ve 10’unda motor gelişim basamaklarında gecikme saptanmıştır (150).

Görüşme yaptığımız olguların %3’ü (2/65) otizm spektrum bozukluğu ile takip edilmekteydi. 2014’te Lancet’te yayınlanan bir makaleye göre dünya genelinde otizm prevalansı %1’dir (151). 2016 yılında ise bu rakam CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) tarafından 68’de 1 olarak güncellenmiştir (152). Çalışmamız ile genel popülasyondaki otizm sıklığı birbirine yakındır. Hiperbilirubineminin otizm ile ilişkisini inceleyen farklı çalışmalar yapılmıştır. Maimburg ve ark. yaptığı vaka kontrol çalışmasında; 473 otizm vakası sağlıklı grup ile karşılaştırılmış, hiperbilirubinemili çocuklarda infantil otizm görülme riski neredeyse 4 kat fazla bulunmuştur. Bu ilişki sadece 37 hafta ve üzeri doğumlu bebeklerde izlenmiş, doğum sonrası anormal nörolojik belirtileri olan, özellikle de hipertonsitesi olanlarda güçlü bir ilişki saptanmıştır (153). Meguid ve ark. otizm spektrum bozukluğu tanılı çocuklarla yaptığı bir çalışmada; otizm için en sık risk faktörleri sezaryen doğum ve yenidoğan sarılığı olarak bulunmuştur (154).

Wu ve ark. yaptığı retrospektif kohort çalışmasında ise TSB düzeyi 20 mg/dl ve üzerinde olanlar ile fototerapi alanlar ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Her iki durumda da otizm spektrum bozukluğu için anlamlı ilişki saptanmamıştır (155). Amin ve ark. nın yaptığı bir sistematik derlemede ise özellikle İHB ile otizm spektrum bozukluğu arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir (156).

Hiperbilirubinemi ile otizm arasındaki ilişki olduğunu söyleyebilmek için yeterli ve geniş çaplı çalışma sonucu bulunmamaktadır. Ancak perinatal ve neonatal dönemde karşılaşılan çeşitli risk faktörleri ile otizm arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (151, 157).

Vandborg ve ark. yaptığı ciddi hiperbilirubinemili çocukların izlem çalışmasında, tespit edilen çocukların ailelerine iletişim, kaba ve ince motor, problem çözme ile kişisel-sosyal beceriler alanlarında sorular yönlendirilmiş. Sorulara verilen “evet”, “bazen” ve “hayır” cevaplarına göre puanlama yapılmış, hiperbilirubinemi grubuyla kontrol sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (158).

Türkiye’den Duman ve ark. çalışmasında TSB değerleri 20-24 mg/dl olup kan değişimi yapılmamış 37 gestasyonel haftanın üzerinde doğumlu olgular ile sağlıklı kontrol grubu 2-6 yaşlarında değerlendirilmiştir. Ankara gelişimi tarama envanteri ile değerlendirilen psikososyal ve motor gelişimleri ve BAER testi sonuçlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (159).

Çalışmamızda örnekleme bulunan olguların gelişimsel değerlendirmesinde Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi kullanılmıştır. Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi, yalnızca gelişimin değerlendirilmesini değil izlenmesini de sağlamaktadır. Bu yöntem ile izlenen çocuğun ve ailenin güçlü yönleri ve destek gerektiren zorlukları ortaya çıkarılmakta, çocuğun tüm gelişim alanları aile ile birlikte izlenmekte ve desteklenmektedir. Gelişimsel risklere aile ile birlikte çözüm bulunması, gelişimsel sorun saptandığında erken destek hizmetleri verilmesi ve özel eğitim ile rehabilitasyon gibi ek desteklere yönlendirmeyi kapsamaktadır. Ölçeğin; ücretsiz olması, uluslararası standardizasyonunun yapılmış olması ve ülkeden ülkeye tekrar standardizasyon gerektirmemesi, hızlı ve kolay uygulanabilmesi en güçlü yanları olarak sayılabilir (99, 102, 160). GİDR’nin bilişsel değerlendirme yapmaması ve çoğu ölçeğin aksine puanlama yapılmaması bizim çalışmamız açısından kısıtlılık oluşturmuştur.

Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlılığı nedeniyle toplanan verilerin büyük kısmıyla karşılaştırma yapılamamıştır. Literatürde sarılıklı hastaların erken dönemde BAER, bilişsel gelişim, kranial MR’da farklı bulgularının olabildiği ancak ileri yaşta bu bulguların büyük ölçüde kaybolduğu saptanmıştır (145, 161). Bizim çalışmamızda

olguların 12 aydan erken dönemine ait veri bulunmamaktadır. Hastaların büyük kısmı 12-36 aylarında ve sadece 1 kez görülmüş, bilişsel durumlarını değerlendirmek için farklı ölçekler kullanılmamıştır.

Sonuçta çalışmamızda kan değişimi yapılması ve yüksek TSB değerleriyle yatış ile GİDR'de gecikme arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde yüksek TSB değerleri ile nörogelişimsel patoloji arasında anlamlı ilişkinin saptanmadığı pek çok çalışma vardır (143, 146, 162). Ancak bu çalışmalar nörogelişimsel gecikme için risk faktörü olarak yenidoğan indirekt hiperbilirubinemisini hafife almaya yol açmamalı ve halen nörotoksisitenin meydana gelme koşullarının tamamının aydınlatılmadığı unutulmamalıdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmanın ilk kısmına Ocak 2015-Ağustos 2017 tarihleri arasında, 35 hafta ve üzerinde doğan, kan değişimi sınırında veya sınırın üstünde indirekt hiperbilirubinemi ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan 104 yenidoğan dahil edilmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında ise 104 olgudan Eylül 2017-Ocak 2018 tarihlerinde, 12-36 ayında olanlardan, 65 olgunun ebeveyni eşliğinde sağlam çocuk muayenesi, nörolojik değerlendirmesi ve GİDR uygulanarak gelişimsel değerlendirmesi yapılmıştı.

Çalışmamız sonucunda:

1. Çalışmamızda kan değişimi sınırının üstünde TSB düzeyi ile yatan olgularda kan değişimi oranı yüksek (%18,3) bulunmuştur.
2. Başvuru TSB ve bilirubin albümin oranının yüksekliği kan değişimi riskini arttıran temel değişkenler olarak saptanmıştır (p=0,001 ve p<0,001).
3. Başvuru TSB düzeyine göre kan değişimi tedavisinin ROC analizinde kesim değeri 26,43 mg/dl saptanmıştır. Bu kesim değerinin üzerinde kan değişimi yapılma olasılığı (AUC= Eğri altında kalan alan) %80,6 (p <0,001. Güven aralığı: 0,670-0,942) olup, seçiciliği %80,0, duyarlılığı %73,7' dir.
4. Çalışmada bilirubin albümin oranlarına göre kan değişimi tedavisinin ROC analizinde kesim değeri 7,43 mg/g saptanmıştır. Bu kesim değerinin üzerinde kan değişimi yapılma olasılığı (AUC= Eğri altında kalan alan) %85,8 (p <0,001. Güven aralığı: 0,734-0,982) olup, seçiciliği %88,9, duyarlılığı %78,9'dur.
5. Sarılık etiyojisinde ilk üç sırada; %29,8 (31/104) hemolitik hastalık, %28,8 (30/104) dehidratasyon ve erken anne sütü sarılığı, %26,9 (28/104) prematürelilik saptanmış, etiyojiler ile tedavi şekilleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

6. Başvuru TSB değeri ile başvuru yaşı arasında da pozitif yönde orta derecede güçlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Spearman korelasyon testi,  $r=0,448$ ,  $p<0,001$ )
7. Çalışmamızdaki olguların yaklaşık üçte ikisinin (%62,4) postnatal 96. saatten sonra başvurduğu dikkat çekmektedir.
8. Başvuru yaşı büyüdükçe daha yüksek TSB değerleri ile yatış sıklığı artmaktadır. Hastaneye geç başvuranların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sıklıkla ciddi hiperbilirubinemi (TSB  $\geq 25$  mg/dl) ile yattığı gösterilmiştir ( $p<0,001$ ).
9. Kan değişimi sınırında yüksek bilirubin değerleri ile yatırılan indirekt hiperbilirubinemi olgulardan %48'i (50/104)  $\geq 25$  mg/dl TSB değerleri ile yatmıştır.
10. Çalışmamızda, sarılık etiyojisinde hemolitik hastalık saptanan olguların %48,3'ünde taburculuk öncesi sarılık izlenmiş, tedavileri erken dönemde başlatılmış ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sıklıkla ( $p=0,03$ ) 25 mg/dl'nin altında TSB değerleri ile yatırılmıştır. Bu veriler çalışmamızda hemolitik hastalık ile kan değişimi riski arasında anlamlı ilişki saptanmaması nedenini açıklamaktadır.
11. Çalışmamızda en sık görülen kan değişimi komplikasyonları; trombositopeni (%94,7), kan kültüründe üreme (%26,3) ve hipokalsemidir (%11,7). İşlem sırasında solunum arresti gelişen 2 olgu dışında ciddi komplikasyon görülmemiş ve mortalite olmamıştır.
12. On iki-otuz altı ayında değerlendirilen 65 olgudan 9'unda (%13,8) GİDR'de farklı alanlarda gecikme saptanmıştır.
13. Kan değişimi uygulanan 17 olgu ile uygulanmayan 48 olgudan sırasıyla 4'ü (%23,5) ve 5'inde (%10,4) GİDR'de gecikme saptanmıştır.
14. Sarılıklı yenidoğanlarda GİDR'de gecikme riski açısından tedavi yöntemleri, başvuru TSB, bilirubin/albumin oranı ve başvuru yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
15. Kan değişimine giden olguların daha geç ve daha yüksek TSB değerleri ile başvurması taburculuk zamanlaması taburculuk öncesi risk değerlendirmesi ve buna göre gelişmiş ülkelerde yönergelerle standartlaşan şekilde izlem sıklığının belirlenmesinin önemini göstermiştir.



16. Gelişimsel gecikme riski olan şiddetli hiperbilirubinemi tanısı ile tedavi edilen yenidoğanlarda, uzun dönem sağlıklı çocuk ve nörogelişimsel izlem yapılması ile gelişimsel gecikmenin anlaşılaraq erken girişim fırsatının elde edilmesi önemlidir.



## ÖZET

**Amaç:** Yenidoğanda ciddi hiperbilirubinemide, tedavi ve ilişkili nörolojik hasarın engellenmesi için uygulanan kan değişimi hayat kurtarıcıdır.

Gelişmiş ülkelerde engelleyici sarılık yaklaşımları ile yok olmaya yüz tutmuş ciddi komplikasyonları olan kan değişimi girişimi ve ciddi sarılık gelişimi ile ilgili gelişmekte olan ülkeler ve ülkemizde veriler kısıtlıdır. Kan değişimi ve ciddi sarılık oranları sırasıyla, gelişmekte olan ülkelerde %28 ve %49'a kadar görülmekteyken, ülkemizde %2,3-%7,8 ve %6,4-%10,3 ile bu ülkelerin gerisinde ancak halen gelişmiş ülkelerin ilerisinde görülmektedir.

Bu çalışmada total serum bilirubin (TSB) değeri kan değişimi sınırında veya sınırın üstünde yatan bebeklerde kan değişimi sıklığının ve kan değişimi uygulananlar (Grup 1) ile, diğer tedavi yöntemleri uygulanarak kan değişimi gereksinimi kalmayan (Grup 2) yenidoğanların karşılaştırılarak risk faktörlerinin belirlenmesi ve olguların 12-36 aylarında nörolojik muayenelerinin ve gelişimsel değerlendirmelerinin yapılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2015-Ağustos 2017 tarihleri arasında, 35 hafta ve üzeri doğumlu, kan değişimi sınırında veya sınırın üstünde indirekt hiperbilirubinemi ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan 104 yenidoğan değerlendirilmiştir. Çalışmanın ikinci kısmında ise; 65 olgunun postnatal 12-36. ayında anamnez, fizik muayeneleri, büyüme ve gelişmeleri, Gelişimi İzleme ve Değerlendirme Rehberi (GİDR) ile nöromotor ve bilişsel değerlendirmeleri yapılmıştır. Verilerin analizinde SPSS paket programı kullanılmıştır.

**Bulgular:** Şiddetli indirekt hiperbilirubinemi ile yatan yenidoğanların %18,3'üne (19/104) kan değişimi yapılmıştır. Grup 1 ile Grup 2 arasında sosyodemografik özellikler açısından fark saptanmamıştır. Başvuru TSB ve bilirubin albümin oranının yüksekliği kan değişimi riskini arttıran temel değişkenler olarak saptanmıştır ( $p=0,001$  ve  $p<0,001$ ). Başvuru TSB düzeyi ve bilirubin albümin oranına göre kan değişimi tedavisinin ROC analizinde; kesim değerleri sırasıyla 26,43 mg/dl ve 7,43 mg/g saptanmıştır (EAA=%80,6,  $p <0,001$ . Güven aralığı: 0,670-0,942, seçicilik %80,0, duyarlılık %73,7 ile EAA=%85,8,  $p <0,001$ . Güven aralığı: 0,734-0,982, seçicilik %88,9, duyarlılık %78,9) Başvuru TSB değeri ile başvuru yaşı arasında da

pozitif yönde orta derecede güçlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş (Spearman korelasyon testi,  $r=0,448$ ,  $p<0,001$ ) ve hastaneye geç başvuranların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sıklıkla ciddi hiperbilirubinemi (TSB  $\geq 25$  mg/dl) ile yattığı gösterilmiştir ( $p<0,001$ ).

Çalışmamızda, sarılık etiyojisinde hemolitik hastalık saptanan olguların %48,3'ünde taburculuk öncesi sarılık izlenmiş, tedavileri erken dönemde başlatılmış ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sıklıkla ( $p=0,03$ ) 25 mg/dl'nin altında TSB değerleri ile yatırılmıştır.

Sarılık etiyojisinde ilk üç sırada; %29,8 (31/104) hemolitik hastalık, %28,8 (30/104) dehidratasyon ve erken anne sütü sarılığı, %26,9 (28/104) prematürelilik saptanmış, etiyojiler ile tedavi şekilleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmanın ikinci kısmında; Eylül 2017-Ocak 2018 tarihlerinde, 12-36 ayında değerlendirilen 65 olgudan 9'unda (%13,8) GİDR'de farklı alanlarda gecikme saptanmıştır. Kan değişimi uygulan 17 olgu ile uygulanmayan 48 olgudan sırasıyla 4'ü (%23,5) ve 5'inde (%10,4) GİDR'de gecikme saptanmıştır.

GİDR'de gecikme saptanan ve otizm ve kernikterus sekeli tanıları ile takip edilen 3 olgu bulunmuş, GİDR'de gecikmesi olanlar ile olmayanlar arasında tedavi yöntemleri, başvuru TSB düzeyi, bilirubin albümin oranı ve başvuru yaşı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tartışma ve Sonuç:** Kan değişimi sınırının üstünde TSB düzeyi ile yatan olgularda kan değişimi sıklığının fazla olması, başvuru TSB düzeyinin ve bilirubin albümin oranının yüksek olması ile olguların geç başvurmasının kan değişimi riskinde artışa neden olan temel değişkenler olarak saptanması, hem ciddi hiperbilirubinemi hem de kan değişim girişiminin azaltılmasında gelişmiş ülkelerde yönergelerle standartlaşan doğum sonrası bilirubin ve risk taramalarının önemini ortaya koymuştur.

Gelişimsel gecikme riski olan şiddetli hiperbilirubinemi tanısı ile tedavi edilen yenidoğanlarda, uzun dönem sağlıklı çocuk ve nörogelişimsel izlem yapılması ile gelişimsel gecikmenin anlaşılacak erken girişim fırsatının elde edilmesi önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** hiperbilirubinemi, kan değişimi, bilirubin nörotoksitesisi, sarılık, yenidoğan, nörogelişim

## SUMMARY

Exchange transfusion (ET) has been a rescue treatment of severe hyperbilirubinemia for the prevention of bilirubin induced neurologic dysfunction and neonatal mortality.

The aim of the study is to evaluate the factors predicting the requirement of ET and to evaluate neurodevelopment in hospitalized neonates with bilirubin levels above the ET thresholds.

**Method:** Infants who were admitted with severe hyperbilirubinemia at or above the ET level (AAP 2004) between January 2015 and August 2017 were enrolled to the study. Patients were grouped as Group 1 who underwent ET, and Group 2 who recovered without ET. The clinical and demographic characteristics, treatment modalities and laboratory findings of the groups were reviewed retrospectively. Neuromotor and cognitive assessment of Infants who were admitted with severe hyperbilirubinemia at the level of ET between January 2015 and August 2017, was performed by Developmental Monitoring and Evaluation Guide (DMEG/GIDR) at the age of 12-36 months.

**Results:** Exchange transfusion was performed in 19 (18.3%) patients (Group 1). There was no difference between the groups in regard to demographic and clinical characteristics. The TSB and bilirubin albumin ratio were higher in group 1 than in group 2 ( $p=0,001$  and  $p <0.001$ ). According to ROC curve, TSB cut-off value for group 1 was 26.43 mg/dL. The probability of exchange transfusion above this cut off value (AUC=area under the curve) is 80.6% (CI 95 CI: 0.670-0.942,  $p <0.001$ ) with 80% specificity and 73.7%. sensitivity. The positive and negative predictive values were 45.2% and 93.2%, respectively. Bilirubin albümin ratio cut-off value for group 1 was 7.43 mg/g. The probability of exchange transfusion above this cut off value (AUC=area under the curve) is 85.8% (CI 95 CI: 0.734-0.982,  $p <0.001$ ) with 88.9% specificity and 78.9%. sensitivity. A Spearman's correlation was run to determine the relationship between TSB and admission age. There was a moderate, positive correlation between the two variables ( $r=0,448$ ,  $p <0,001$ ). Patients whose admission age is older were more likely to have severe hyperbilirubinemia ( $p <0.001$ ).

The underlying etiologies were hemolytic disease (29.8%), dehydration and breast milk jaundice (28.8%), prematurity (26.9%).

Among 104 former admitted infants, 65 were enrolled for follow-up evaluation. Nine infants (%13,8) of whom 4 from group 1 (23.5%) and 5 from group 2 (10.8%) had developmental delay. Out of 9 patients, 2 had autism, and 1 had kernicterus. The TSB level and the ratio of bilirubin to albumin at admission were similar in infants who have developmental delay and who have not.

**Conclusions:** In our study, as the incidence of ET was high (18.3%) and admission TSB level and the time was found to be the two factors that increase the risk of ET one can suggest that protocolized follow-up care of jaundiced neonates before and after discharge is an essential strategy for our setting.

Neurodevelopmental follow-up is important in these infants for early intervention.

**Keywords:** Hyperbilirubinemia; exchange transfusion; bilirubin neurotoxicity; jaundice; newborn; neurodevelopmental

## KAYNAKLAR

1. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia, PA: Elsevier; Twenty ed. 2016. 2 volumes.
2. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(1):6-13.
3. Türk Neonatoloji Derneği. Yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi 2014.
4. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114(1):297-316.
5. Davidson L, Thilo EH. How to Make Kernicterus a "Never Event". *NeoReviews American Academy of Pediatrics.* 2003;4(11):e308-e314.
6. Brown AK. Kernicterus: Past, Present, and Future. *NeoReviews.* 2003;4(2):e33-e39.
7. Olusanya BO, Imam ZO, Emokpae AA, Iskander IF. Revisiting the Criteria for Exchange Transfusion for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Resource-Limited Settings. *Neonatology.* 2016;109(2):97-104.
8. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicken S, Maisels MJ, Lau J; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004;114(1):e130-e153.
9. Olusanya B, Osibanjo F, Mabogunje C, Slusher T, Olowe S. The burden and management of neonatal jaundice in Nigeria: A scoping review of the literature. *Nigerian Journal of Clinical Practice.* 2016;19(1):1-17.
10. Greco C, Arnolda G, Boo NY, Iskander IF, Okolo AA, Rohsiswatmo R, et al. Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat. *Neonatology.* 2016;110(3):172-180
11. Erdeve O, Okulu E, Olukman O, Ulubas D, Buyukkale G, Narter F, Tunc G, Atasay B, Gultekin ND, Arsan S, Koc E; Turkish Neonatal Jaundice Registry Collaborators. The Turkish Neonatal Jaundice Online Registry: A national root cause analysis. *PLoS One.* 2018;13(2):e0193108.

12. Bulbul A, Cayonu N, Sanli ME, Uslu S. Evaluation of risk factors for development of severe hyperbilirubinemia in term and near term infants in Turkey. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2014;30(5):1113-1118.
13. Arias IM, Gartner LM, Seifter S, Furman M. Prolonged Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia Associated with Breast Feeding and a Steroid, Pregnane-3 (Alpha), 20 (Beta)-Diol, in Maternal Milk That Inhibits Glucuronide Formation In Vitro. *The Journal of Clinical Investigation*. 1964;43(11):2037-2047.
14. Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics*. 1963;32(6):995-1001.
15. Fujiwara R, Maruo Y, Chen S, Tukey RH. Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: Advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2015;289(1):124-132.
16. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics*. 2000;106(5):e59
17. Yanagi T, Nakahara S, Maruo Y. Bilirubin Uridine Diphosphate-glucuronosyltransferase Polymorphism as a Risk Factor for Prolonged Hyperbilirubinemia in Japanese Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2017;190:159-162.
18. Mazur-Kominek K, Romanowski T, Bielawski K, Kielbratowska B, Preis K, Domzalska-Popadiuk I, Słomińska-Frańczek M, Sznurkowska K, Renke J, Plata-Nazar K, Śledzińska K, Sikorska-Wiśniewska G, Góra-Gębka M, Liberek A. Association between uridin diphosphate glucuronosylotransferase 1A1 (UGT1A1) gene polymorphism and neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Biochimica Polonica*. 2017;64(2):351-356.
19. Babaoglu MO, Yigit S, Aynacioglu AS, Kerb R, Yurdakok M, Bozkurt A. Neonatal Jaundice and Bilirubin UDP-Glucuronosyl Transferase 1A1 Gene Polymorphism in Turkish Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(4):377-380.
20. Ulgenalp A, Duman N, Schaefer FV, Whetsell L, Bora E, Gulcan H, Kumral A, Oren H, Giray O, Ercal D, Ozkan H. Analyses of polymorphism for UGT1\*1

exon 1 promoter in neonates with pathologic and prolonged jaundice. *Biology of the Neonate*. 2003;83(4):258-262.

21. Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics*. 2001;107(3):e41.
22. Kültürsay N, Çalkavur Ş. İndirekt Hiperbilirubinemi/Nedenler ve Tanı. *The Journal of Current Pediatrics*. 2006;4(1):21-25.
23. Harvey RA, Ferrier DR. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. Philadelphia: Wolters Kluwer, Fifth ed 2011.
24. Cox-Davenport RA. *Lippincott fast facts for NCLEX-RN*. Second edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
25. Hansen TWR. Core Concepts: Bilirubin Metabolism. *NeoReviews*. 2010;11(6):e316-e322.
26. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid GJ, Aerde JV, Wilson RD, Davies G, Désilets VA, Summers A, Wyatt P, Young DC; Maternal-Fetal Medicine Committee, Genetics Committee. Prevention of Rh alloimmunization. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2003;25(9):765-773.
27. Albayrak C, Albayrak D. Red Cell Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in the Northern Region of Turkey: Is G6PD Deficiency Exclusively a Male Disease? *Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;32(2):85-91.
28. Altay Ç, Gümrük F. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Turk Journal of Hematology*. 2008;25(1):1-7.
29. Francis RO, Jhang JS, Pham HP, Hod EA, Zimring JC, Spitalnik SL. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficiency in Transfusion Medicine: The Unknown Risks. *Vox sanguinis*. 2013;105(4):271-282.
30. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage--mechanisms and management approaches. *N Engl J Med*. 2013;369(21):2021-2030.
31. Olds C, Oghalai JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(1):42-46.
32. Johnson L, Bhutani VK. BIND—A clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics*. 1999;104(suppl 4):746-747.
33. Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of



- the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Current Pediatric Reviews*. 2017;13(3):199-209.
34. Amin SB, Bhutani VK, Watchko JF. Apnea in Acute Bilirubin Encephalopathy. *Seminars in Perinatology*. 2014;38(7):407-411.
35. Yu C LH, Zhang Q, He H, Chen X, Hua Z. Report about term infants with severe hyperbilirubinemia undergoing exchange transfusion in Southwestern China during an 11-year period, from 2001 to 2011. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179550.
36. Flaherman VJ, Maisels MJ, Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #22: Guidelines for Management of Jaundice in the Breastfeeding Infant 35 Weeks or More of Gestation—Revised 2017. *Breastfeeding Medicine*. 2017;12(5):250-257.
37. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive Ability of a PredischARGE Hour-specific Serum Bilirubin for Subsequent Significant Hyperbilirubinemia in Healthy Term and Near-term Newborns. *Pediatrics*. 1999;103(1):6-14.
38. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant  $\geq 35$  Weeks' Gestation: An Update With Clarifications. *Pediatrics*. 2009;124(4):1193-1198.
39. Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *Journal of Perinatology*. 2008;28(6):389-397.
40. Raimondi F, Ferrara T, Borrelli AC, Schettino D, Parrella C, Capasso L. Neonatal hyperbilirubinemia: a critical appraisal of current guidelines and evidence. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2012;1(1):25-32.
41. Vreman HJ, Verter J, Oh W, Wright LL, Lemons JA, Shankaran S, Tyson JE, Korones SB, Bauer CR, Stoll BJ, Papile LA, Donovan EF, Ehrenkranz RA, Stevenson DK. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem*. 1996;42(6 Pt 1):869-873.
42. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, Kadow I, Müller C, Goerlach-Graw A, Nauck M, Küster H. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics*. 2006;117(4):1174-1183.
43. Chen SD, Wang CM, Lee WL, Wang WC, Chen CJ. Two different tests for total bilirubin in neonates and infants. *Pediatr Neonatol*. 2009;50(6):291-293.

44. Hassan Shabuj M, Hossain J, Dey S. Accuracy of transcutaneous bilirubinometry in the preterm infants: A comprehensive meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017;9:1-8.
45. Rylance S, Yan J, Molyneux E. Can transcutaneous bilirubinometry safely guide phototherapy treatment of neonatal jaundice in Malawi? *Pediatrics and international child health*. 2014;34(2):101-107.
46. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Effect of phototherapy on the reliability of transcutaneous bilirubin devices in term and near-term infants: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2016;109(3):203-212.
47. Ho EY, Lee SY, Chow CB, Chung JW. BiliCheck transcutaneous bilirubinometer: a screening tool for neonatal jaundice in the Chinese population. *Hong Kong Medical Journal*. 2006;12(2):99-102.
48. Casnocha Lucanova L, Matasova K, Zibolen M, Krcho P. Accuracy of transcutaneous bilirubin measurement in newborns after phototherapy. *Journal of Perinatology*. 2016;36(10):858-861.
49. Olusanya BO, Imosemi DO, Emokpae AA. Differences Between Transcutaneous and Serum Bilirubin Measurements in Black African Neonates. *Pediatrics*. 2016;138(3): e20160907.
50. Samiee-Zafarghandy S, Feberova J, Williams K, Yasseen AS, Perkins SL, Lemyre B. Influence of skin colour on diagnostic accuracy of the jaundice meter JM 103 in newborns. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 2014;99(6):F480-F484.
51. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Roth-Kleiner M, Sender A, Vert P. Transcutaneous Bilirubin Measurement: A Multicenter Evaluation of a New Device. *Pediatrics*. 2001;107(6):1264-1271.
52. Wennberg RP. Measuring free bilirubin: the clinical perspective. *Clinical Chemistry*. 2012;58(5):811-813.
53. Çetinkaya M, Köksal N, Özkan H. Yenidoğan Sarılıklarında Tedavi Yaklaşımı-Derleme. *The Journal of Current Pediatrics*. 2006;4(3):118-123.
54. Ennever JF, Costarino AT, Polin RA, Speck WT. Rapid clearance of a structural isomer of bilirubin during phototherapy. *J Clin Invest*. 1987;79(6):1674-1678.

55. Acunaş B. Hiperbilirubinemiye Tedavi. *The Journal of Current Pediatrics* 2008;6(1):114-118.
56. Bhutani VK; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Phototherapy to Prevent Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2011;128(4):e1046-1052.
57. Mohammadzadeh M, Eliadarani FK, Badiei Z. Is the light-emitting diode a better light source than fluorescent tube for phototherapy of neonatal jaundice in preterm infants? *Advanced Biomedical Research*. 2012;1:51.
58. Xiong T, Qu Y, Cambier S, Mu D. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do? *European Journal of Pediatrics*. 2011;170(10):1247-1255.
59. Gomella TL CM. *Lange Neonatology*. 7 ed. Baltimore, Maryland: Mc Graw Hill Education, 2013.
60. Okwundu CI, Okoromah CAN, Shah PS. Cochrane Review: Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. *A Cochrane Review Journal*. January 2013 8(1):204-249.
61. Murki S Kumar P. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Seminars in Perinatology*. 2011;35(3):175-184.
62. Bülbül A, Okan FF, Ünsür EK, Nuhoglu A. Adverse events associated with exchange transfusion and etiology of severe hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2011;41(1):93-100.
63. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *The Journal of Pediatrics*. 2004;144(5):626-631.
64. Walsh S, Molloy EJ. Towards evidence based medicine for paediatricians. Is intravenous immunoglobulin superior to exchange transfusion in the management of hyperbilirubinaemia in term neonates? *Archives of Disease in Childhood* 2009;94(9):739-741.
65. Christensen RD Lambert DK, Henry E, Yaish HM, Prchal JT. End-tidal carbon monoxide as an indicator of the hemolytic rate. *Blood Cells Molecules and Diseases*. 2015;54(3):292-296.

66. Miqdad AM, Abdelbasit OB, Shaheed MM, Seidahmed MZ, Abomelha AM, Arcala OP. Intravenous immunoglobulin G (IVIg) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. *Journal of Maternal Fetal Neonatal Medicine*. 2004;16(3):163-166.
67. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002;(3):CD003313.
68. Santos MC, Sa C, Gomes SC Jr, Camacho LA, Moreira ME. The efficacy of the use of IVIg in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. *Transfusion*. 2013;53(4):777-782.
69. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, Oepkes D, Brand A, Lopriore E. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2011;127(4):680-686.
70. Xiong T, Chen D, Duan Z, Qu Y, Mu D. Clofibrate for unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: a systematic review. *Indian Pediatrics*. 2012;49(1):35-41.
71. Sharafi R, Mortazavi Z, Sharafi S, Parashkouh RM. The Effect of Clofibrate on Decreasing Serum Bilirubin in Healthy Term Neonates under Home Phototherapy. *Iran Journal of Pediatrics*. 2010;20(1):48-52.
72. Habibi M, Mahyar A, Ayazi P, Ahmadabadi F, Javadi A. The effect of clofibrate on hyperbilirubinemia of term neonates. *Acta Medica Iranica*. 2012;50(1):21-25.
73. Mohammadzadeh A, Farhat AS, Iranpour R. Effect of Clofibrate in Jaundiced Term Newborns. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2005;72(2):123-126.
74. Bhutani VK, Poland R, Meloy LD, Hegyi T, Fanaroff AA, Maisels MJ. Clinical trial of tin mesoporphyrin to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of Perinatology*. 2016;36(7):533-539.
75. Suresh GK, Martin CL, Soll RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004207.

76. Mishra S, Cheema A, Agarwal R, Deorari A, Paul V. Oral zinc for the prevention of hyperbilirubinaemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;14(7): CD008432.
77. Vodret S, Bortolussi G, Schreuder AB, Jašprová J, Vitek L, Verkade HJ, Muro AF. Albumin administration prevents neurological damage and death in a mouse model of severe neonatal hyperbilirubinemia. *Scientific Reports.* 2015;6(5):16203.
78. Amitai Y, Regev M, Arad I, Peleg O, Boehnert M. Treatment of neonatal hyperbilirubinemia with repetitive oral activated charcoal as an adjunct to phototherapy. *Journal of Perinatal Medicine.* 1993;21(3):189-194.
79. Yaffe SJ, Aranda JV. *Neonatal and Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice.* Edition 4. Philadelphia: Wolters Kluwer, Fourth ed. 2010.
80. Lai NM, Ahmad Kamar A, Choo YM, Kong JY, Ngim CF. Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017(8):CD011891.
81. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. 2007;120(4):898-921.
82. Jiang ZD, Wilkinson AR. Impaired function of the auditory brainstem in term neonates with hyperbilirubinemia. *Brain Dev.* 2014;36(3):212-218.
83. Beken S, Önal E, Kemaloğlu Y. Yenidoğanda işitmenin gelişimi ve işitme tarama testleri. *Bozok Tıp Dergisi.* 2014;4(3):57-62.
84. Lawson PN, McCarthy EA. *Pediatric neurology.* Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, 2012.
85. Musat G, Sarafoleanu C, Stelea O. Hearing assesment of a malingering patient. *Romanian Journal of Legal Medicine* 2013;21(1):41-46.
86. Ulusal yenidoğan işitme taraması üniteleri için uygulama birimlerinin tanımı, belirlenmesi ve görev standartları.  
([dosyahsm.saglik.gov.tr/Eklenti/10149,138822215265doc.doc?0](http://dosyahsm.saglik.gov.tr/Eklenti/10149,138822215265doc.doc?0) adresinden erişilebilir) (Erişim tarihi 30.09.2018)
87. Turan Z. Yenidoğan işitme tarama programlarının işitme kaybının tanı, cihazlanma ve eğitime başlama yaşına etkisi. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi.* 2018;18(2):1156-1174.

88. YİTP-Tarama Protokolü. 2018 (<http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 620c98c2-299b-490a-ab00-4646ab5aef35 kodu ile erişilebilir) (Erişim tarihi 30.09.2018)
89. Meiera S, Narabayashib O, Probst R, Schmuzigera N. Comparison of currently available devices designed for newborn hearing screening using automated auditory brainstem and/or otoacoustic emission measurements. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2004;68(7):927-934.
90. Tezcan S. *Epidemiyoloji Tıbbi Araştırmaların Yöntem Bilimi*. Ankara: Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı; 1992:114-124.
91. Yousefi J, Ajalloueyan M, Amirsalari S, Fard MH. The Specificity and Sensitivity of Transient Otoacoustic Emission in Neonatal Hearing Screening Compared with Diagnostic Test of Auditory Brain Stem Response in Tehran Hospitals. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2013;23(2):199-204.
92. Heidari S, Manesh AO, Rajabi F. The sensitivity and specificity of automated auditory brainstem response and otoacoustic emission in neonatal hearing screening: a systematic review. *Auditory and Vestibular Research*. 2015;24(3):141-151.
93. Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, Watchko JF. Magnetic resonance imaging of bilirubin encephalopathy: Current limitations and future promise. *Seminars in Perinatology*. 2014;38(7):422-428.
94. Yan R, Han D, Ren J, Zhai Z, Zhou F, Cheng J. Diagnostic value of conventional MRI combined with DTI for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics and Neonatology*. 2018;59(2):161-167.
95. Kayahan Ulu EM, Karadeli E, Yıldırım Dönmez F., Altun E., Durukan E., Erkek N. Cranial Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Indirect Hyperbilirubinemia. *Journal of Cukurova University Faculty of Medicine*. 2012;37:139-144.
96. Yokochi K. Magnetic resonance imaging in children with kernicterus. *Acta Paediatrica*. 1995;84(8):937-939.
97. Katar S, Akay HO, Taskesen M, Devecioglu C. Clinical and Cranial Magnetic Resonance Imaging (MRI) Findings of 21 Patients With Serious Hyperbilirubinemia. *Journal of Child Neurology*. 2008;23(4):415-417.

98. Yilmaz Y, Alper G, Kilicoglu G, Celik L, Karadeniz L, Yilmaz Degirmenci S. Magnetic resonance imaging findings in patients with severe neonatal indirect hyperbilirubinemia. *Journal of Child Neurology*. 2001;16(6):452-455.
99. Ertem IO, Dogan DG, Gok CG, Kizilates SU, Caliskan A, Atay G, Vatandas N, Karaaslan T, Baskan SG, Cicchetti DV. A Guide for Monitoring Child Development in Low and Middle-Income Countries. *Pediatrics*. 2008;121(3):e581-589.
100. Dogan DG. Gelişimi izleme ve destekleme rehberi 0-2 yaş standardizasyon çalışması. Yüksek lisans tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006.
101. Fischer VJ, Morris J, Martines J. Developmental Screening Tools: Feasibility of Use at Primary Healthcare Level in Low- and Middle-income Settings. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2014;32(2):314-326.
102. Ertem IO. The international Guide for Monitoring Child Development: enabling individualised interventions. (<https://bernardvanleer.org/ecm-article/2017/international-guide-monitoring-child-development-enabling-individualised-interventions/> adresinden erişilebilir). (Erişim tarihi 30.09.2018)
103. Sofuoglu SC, Aslan G, Inal F, Sofuoglu A. An assessment of indoor air concentrations and health risks of volatile organic compounds in three primary schools. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2011;214(1):36-46.
104. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) gestations and for late-preterm infants. *Pediatrics* 2006;118(3):1207-1214.
105. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look T, Fisher DE, Lux S. The neonatal erythrocyte and its disorders. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed. Philadelphia, 2015.
106. Oski FA, Naiman JL. Polycythemia and hyperviscosity in the neonatal period. In: Hematologic Problems in the Newborn, 3 ed. New York, 1982.
107. Lanzkowsky P, Lipton J, Fish J. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. New York: Elsevier; 2016.
108. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, Bell J, Mori R, Slusher TM, Fahmy N, Paul VK, Du L, Okolo AA, Almeida MF, Olusanya

- BO, Kumar P, Cousens S, Lawn JE. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res.* 2013;74(Suppl 1):86-100.
109. Olusanya BO, Teeple S, Kassebaum NJ. The Contribution of Neonatal Jaundice to Global Child Mortality: Findings From the GBD 2016 Study. *Pediatrics.* 2018;141():e2017-1471.
110. Slusher TM, Zamora TG, Appiah D, Stanke JU, Strand MA, Lee BW, Richardson SB, Keating EM, Siddappa AM, Olusanya BO. Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2017;1(1):e000105.
111. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *Canadian Medical Association Journal.* 2006;175(6):587-590.
112. Bhutani VK, Meng NF, Knauer Y, Danielsen BH, Wong RJ, Stevenson DK, Gould JB. Extreme hyperbilirubinemia and rescue exchange transfusion in California from 2007 to 2012. *Journal of Perinatology.* 2016;36(10):853-857.
113. Jangaard KA, Fell DB, Dodds L, Allen AC. Outcomes in a Population of Healthy Term and Near-Term Infants With Serum Bilirubin Levels of  $\geq 325$   $\mu\text{mol/L}$  ( $\geq 19$  mg/dL) Who Were Born in Nova Scotia, Canada, Between 1994 and 2000. *Pediatrics.* 2008;122(1):119-124.
114. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine.* 2000;154(11):1140-1147.
115. Yang WC, Zhao LL, Li YC, Chen CH, Chang YJ, Fu YC, Wu HP. Bodyweight loss in predicting neonatal hyperbilirubinemia 72 hours after birth in term newborn infants. *BMC Pediatrics.* 2013;13:145.
116. Boatin AA, Schlottheuber A, Betran AP, Moller A-B, Barros AJD, Boerma T, Torloni MR, Victora CG, Hosseinpoor AR. Within country inequalities in caesarean section rates: observational study of 72 low and middle income countries. *BMJ.* 2018;360:k55
117. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. 2. Bölge Toplantısı TNSA-2013 Sonuçları



([http://www.hips.hacettepe.edu.tr/eng/tdhs13/report/TDHS2013\\_Results\\_Izmir\\_05022015.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/eng/tdhs13/report/TDHS2013_Results_Izmir_05022015.pdf)adresinden erişilebilir). (Erişim tarihi 30.09.2018)

118. Boskabadi H, Maamouri G, Bagheri S. Significant Neonatal Weight Loss Related to Idiopathic Neonatal Hyperbilirubinemia. *International Journal of Pediatrics*. 2014;2(4.1):225-231.
119. Gotink MJ, Benders MJ, Lavrijsen SW, Rodrigues Pereira R, Hulzebos CV, Dijk PH. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the Netherlands. *Neonatology*. 2013;104(2):137-142.
120. Agrawal SK, Kumar P, Rathi R, Sharma N, DAS R, Prasad R, Narang A. UGT1A1 Gene Polymorphisms in North Indian Neonates Presenting with Unconjugated Hyperbilirubinemia. *Pediatric Research*. 2009;65(6):675-80.
121. Kaur S, Chawla D, Pathak U, Jain S. Predischarge non-invasive risk assessment for prediction of significant hyperbilirubinemia in term and late preterm neonates. *Journal of Perinatology*. 2012;32(9):716-721.
122. Sgro M, Kandasamy S, Shah V, Ofner M, Campbell D. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Decreased after the 2007 Canadian Guidelines. *The Journal of Pediatrics*. 2016;171:43-47.
123. Iskander I, Gamaleldin R, El Houchi S, El Shenawy A, Seoud I, El Gharbawi N, Abou-Youssef H, Aravkin A, Wennberg RP. Serum Bilirubin and Bilirubin/Albumin Ratio as Predictors of Bilirubin Encephalopathy. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1330-e1339.
124. Hulzebos CV, Dijk PH. Bilirubin–albumin binding, bilirubin/albumin ratios, and free bilirubin levels: Where do we stand? *Seminars in Perinatology*. 2014;38(7):412-421.
125. Ardakani SB, Dana VG, Ziaee V, Ashtiani MTH, Djavid GE, Alijani M. Bilirubin/Albumin Ratio for Predicting Acute Bilirubin-induced Neurologic Dysfunction. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2011;21(1):28-32.
126. Yu C, Li H, Zhang Q, He H, Chen X, Hua Z. Report about term infants with severe hyperbilirubinemia undergoing exchange transfusion in Southwestern China during an 11-year period, from 2001 to 2011. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179550.
127. Christensen RD, Baer VL, MacQueen BC, O'Brien EA, Ilstrup SJ. ABO hemolytic disease of the fetus and newborn: thirteen years of data after implementing

a universal bilirubin screening and management program. *Journal of Perinatology*. 2018;38(5):517-525.

128. Zipursky A, Bhutani VK, Odame I. Rhesus disease: a global prevention strategy. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018;2(7):536-542.

129. Zipursky A, Bhutani VK. Impact of Rhesus disease on the global problem of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015;20(1):2-5.

130. Say B, Ozand P, Berkel I, Çevik N. Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Turkey. *Acta Paediatrica*. 1965;54(4):319-324.

131. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. *Bull World Health Organ*. 1989;67(6):601-611.

132. Demirel G, Akar M, Celik IH, Erdeve O, Uras N, Oguz SS, Dilmen U. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combination with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. *International Journal of Hematology*. 2011;93(6):700-703.

133. Beken S, Hirfanoglu I, Turkyilmaz C, Altuntas N, Unal S, Turan O, Onal E, Ergenekon E, Koc E, Atalay Y. Intravenous Immunoglobulin G Treatment in ABO Hemolytic Disease of the Newborn, is it Myth or Real? *Indian J Hematol Blood Transfusior*. 2014;30(1):12-15.

134. Li ZH, Wang J, Chen C. [Meta analysis of the effect of immunoglobulin infusion on neonatal isoimmune hemolytic disease caused by blood group incompatibility]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese Journal of Pediatrics*. 2010;48(9):656-660.

135. Wiswell TE, Cornish JD, Northam RS. Neonatal Polycythemia: Frequency of Clinical Manifestations and Other Associated Findings. *Pediatrics*. 1986;78(1):26-30.

136. Alkhotani A, Eldin E, Zaghloul A, Mujahid S. Evaluation of neonatal jaundice in the Makkah region. *Scientific Reports*. 2014;4:4802.

137. Heydarian F, Majdi M. Severe neonatal hyperbilirubinemia; causes and contributing factors leading to exchange transfusion at Ghaem Hospital in Mashhad. *Acta Medica Iranica*. 2010;48(6):399-402.

138. Mutlu M, Cayir Y, Aslan Y. Urinary tract infections in neonates with jaundice in their first two weeks of life. *World Journal of Pediatrics*. 2014;10(2):164-167.

139. Tiwari PK, Bhutada A, Agarwal R, Basu S, Raman R, Kumar A. UGT1A1 gene variants and clinical risk factors modulate hyperbilirubinemia risk in newborns. *Journal Of Perinatology*. 2013;34:120.
140. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Impact of Universal Bilirubin Screening on Severe Hyperbilirubinemia and Phototherapy Use. *Pediatrics* 2009;124(4):1031-1039.
141. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining Clinical Risk Factors With Serum Bilirubin Levels to Predict Hyperbilirubinemia in Newborns. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2005;159(2):113-119.
142. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, Ferriero DM, Wu YW, Hudes ES, Escobar GJ; Jaundice and Infant Feeding Study Team. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(18):1889-1900.
143. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants With Bilirubin Levels of 30 mg/dL or More in a Large Managed Care Organization. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1303-1311.
144. Hokkanen L, Launes J, Michelsson K. Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates—a 30 year prospective follow-up study. *PeerJ*. 2014;4(2):e294.
145. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmerman R, Polin RA. Developmental Follow-Up of Breastfed Term and Near-Term Infants With Marked Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001;107(5):1075-1080.
146. Wu YW, Kuzniewicz MW, Wickremasinghe AC, Walsh EM, Wi S, McCulloch CE, Newman TB. Risk for cerebral palsy in infants with total serum bilirubin levels at or above the exchange transfusion threshold: a population-based study. *JAMA Pediatrics*. 2015;169(3):239-246.
147. Arun Babu T, Bhat B V, Joseph NM. Association between Peak Serum Bilirubin and Neurodevelopmental Outcomes in Term Babies with Hyperbilirubinemia. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2012;79(2):202-206.
148. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk Factors for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Low and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117229.

149. Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, Aboraya H, Aravkin A, Sampson PD, Wennberg RP. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrcs*. 2011;128(4):e925-e931.
150. Osuorah CDI, Ekwochi U, Asinobi IN. Clinical evaluation of severe neonatal Hyperbilirubinaemia in a resource-limited setting: a 4-year longitudinal study in south-East Nigeria. *BMC Pediatrics*. 2018;18:202.
151. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 2014;383(9920):896-910.
152. Christensen DL BD, Zahorodny W, Pettygrove S, Durkin MS, Fitzgerald RT, Rice C, Kurzius-Spencer M, Baio J, Yeargin-Allsopp M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *Surveillance Summaries*. 2016;65(3):1–23
153. Maimburg RD, Væth, M, Schendel DE., Bech BH., Olsen J, Thorsen P. Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism? *Pediatric and Perinatal Epidemiology*. 2008;22(6):562-568.
154. Meguid NA, Nashaat NH, Hashem HS, Khalil MM. Frequency of risk factors and coexisting abnormalities in a population of Egyptian children with autism spectrum disorder. *Asian Journal of Psychiatry*. 2018;32:54-58.
155. Wu YW, Kuzniewicz MW, Croen L, Walsh EM, McCulloch CE, Newman TB. Risk of Autism Associated With Hyperbilirubinemia and Phototherapy. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20161813.
156. Amin SB, Smith T, Wang H. Is neonatal jaundice associated with Autism Spectrum Disorders: a systematic review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2011;41(11):1455-1463.
157. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128(2):344-355.
158. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, Jepsen M, Ebbesen F. Follow-up of neonates with total serum bilirubin levels  $\geq 25$  mg/dL: a Danish population-based study. *Pediatrcs*. 2012;130(1):61-66.
159. Duman N, Ozkan H, Serbetcioglu B, Ogün B, Kumral A, Avcı M. Long-term follow-up of otherwise healthy term infants with marked hyperbilirubinaemia:

Should the limits of exchange transfusion be changed in Turkey? 2004;93(3) 361-367.

160. Ertem IO, Krishnamurthy V, Mulaudzi MC, Sguassero Y, Balta H, Gulumser O, Bilik B, Srinivasan R, Johnson B, Gan G, Calvocoressi L, Shabanova V, Forsyth BWC. Similarities and differences in child development from birth to age 3 years by sex and across four countries: a cross-sectional, observational study. *Lancet Glob Health*. 2018;6(3):e279-e291.

161. Wong V, Chen WX, Wong KY. Short and long-term outcome of severe neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Child Neurol*. 2006;21(4):309-315.

162. Fallah R, Karimi M, Bafrooe HB. Does moderate unconjugated hyperbilirubinemia in healthy term neonates play a role on their neurodevelopmental status at the age of 18 months? *J Med Liban*. 2013;61(3):170-174.

**EK 1****Tez 1. Bölüm Veri Toplama Formu**

<b>1. Gebelik haftası</b>		
<b>2. Doğum kilosu (gram)</b>		
<b>3. Doğum şekli</b>	1 NSVY 2 C/S	
<b>4. Cinsiyeti</b>	1 kız 2 erkek	
<b>5. Beslenmesi</b>	1 sadece anne sütü 2 anne sütü ve mama 3 sadece mama	
<b>6. İkiz eşi mi?</b>	1 Evet 2 Hayır	
<b>7. Doğumda forseps/vakum uygulandı mı?</b>	1 Evet 2 Hayır	
<b>8. Doğumda anestezi uygulandı mı?</b>	1 evet, genel anestezi 2 evet, spinal/epidural 3 hayır 4 bilinmiyor	
<b>9. Doğum travması oluştu mu?</b>	1 Evet 2 Hayır	
<b>10. Sarılıklı yenidoğanın doğum sonrası hastaneden taburculuk zamanı (sarılık tanısıyla yatmadan önce)</b>	1 <24. Saat 2 24-48. Saat 3 48-72. Saat	4 72-96. Saat 5 >96 Saat
<b>11. Sarılıklı yenidoğanın sarılık geçirmiş kardeşi var mı?</b>	1 evet, sarılıkla izlenmiş 2 evet, fototerapi almış 3 evet, kan değişimi yapılmış 4 hayır yok	
<b>12. Sarılıklı yenidoğanın sarılık tedavisi başladığındaki yaşı (saat)</b>	1 <24. Saat 2 24-48. Saat 3 48-72. Saat	4 72-96. Saat 5 >96 Saat
<b>13. Başvurudaki vücut ağırlığı (gram)</b>	.....	
<b>14. Başvurudaki kilo kaybı yüzdesi</b>	.....	
<b>15. Anne yaşı</b>		
<b>16. Kaçınıcı yaşayan çocuk?</b>		
<b>17. Anne kan grubu</b>	1 A Rh+ 2 B Rh+ 3 0 Rh+ 4 AB Rh+	5 A Rh- 6 B Rh- 7 0 Rh- 8 AB Rh-
<b>18. Sarılıklı yenidoğanın kan grubu</b>	1 A Rh+ 2 B Rh+ 3 0 Rh+ 4 AB Rh+	5 A Rh- 6 B Rh- 7 0 Rh- 8 AB Rh-

<b>19. Direkt Coombs</b>	1 pozitif 2 negatif
<b>20. Tespit edilmiş subgrup uygunsuzluğu var mı?</b>	1 evet 2 hayır
<b>21. Olgunun başvuru TSB?</b>	.....
<b>22. Olgunun başvuru indirekt bilirubin değeri?</b>	.....
<b>23. Olgunun risk grubu?</b>	1. düşük risk 2. orta risk 3. yüksek risk
<b>24. Olgunu yatış TSB kan değişimi sınırında veya üstünde mi?</b>	1 evet 2 hayır
<b>25. Olgunun yatış laboratuvar değerleri</b>	Hb.....hct.....plt.....na....ca....
<b>26. Olgunun yatış retikülosit (yüzde)</b>	.....
<b>27. Olgunun yatış albümin değeri</b>	.....
<b>28. Yatış total bilirubin/albumin oranı</b>	.....
<b>29. Olgunun fototerapi sonrası laboratuvar değerleri</b>	Hb.....hct.....plt.....na....ca....
<b>30. Olgunun kan değişimi sonrası laboratuvar değerleri</b>	Hb.....hct.....plt.....na....ca....
<b>31. Olgunun çift yönlü fototerapi sonrası TSB?</b>	.....
<b>32. Taburculuk TSB?</b>	.....
<b>33. Uygulanan tedavi yöntemleri?</b>	1 fototerapi 2 fototerapi+IVIG 3 fototerapi+IVIG+kan değişimi 4 fototerapi+kan değişimi
<b>34. Toplam kaç saat fototerapi almış?</b>	.....
<b>35. Olguya kan değişimi yapılmış mı?</b>	1 evet 2 hayır
<b>36. Evet ise yatışının kaçınıcı saatinde?</b>	.....
<b>37. Sarılık etiyojisi?</b>	1 beslenme yetersizliği, dehidratasyon ve erken anne sütü sarılığı 2 prematürelilik 3 hemolitik hastalıklar 4 doğum travması (sefal hematom) 5 bilirubin metabolizma bozuklukları 6 hipotiroidi 7 polistemi 8 bilinmiyor
<b>38. Sarılık etiyojisi hemolitik hastalık ise hangisi ile uyumlu?</b>	1 Rh uygunsuzluğu 2 ABO uygunsuzluğu 3 Alt grup uygunsuzluğu 4 G6PD eksikliği 5 Diğer hemoglobinopatiler

<b>39.Sarılık etiyolojisi bilirubin metabolizma bozukluğu ise hangisi ile uyumlu?</b>	1 Crigler Najjar sendromu 2 Gilbert sendromu 3 UG1TA1 4 Diğer
<b>40. Olgunun sonucu</b>	.....
<b>41. İzleminde komplikasyon görüldü mü?</b>	1 evet 2 hayır
<b>42. Hangi komplikasyonlar görüldü?</b>	1 uzamış sarılık 2 işitme kaybı 3 anormal nörolojik muayene/nörolojik bulgu 4 diğer
<b>43.Tedaviye bağlı komplikasyon görüldü mü?</b>	1 evet 2 hayır
<b>44. Görülen komplikasyonlar neler?</b>	.....
<b>45.Varsa işitme kaybı nasıl saptandı?</b>	1 BAER 2 OAE
<b>46.Varsa BAER de saptanan anormal bulgu?</b>	.....
<b>47. Varsa izlemde komplikasyonlar düzeldi mi?</b>	



EK-2

Tez 2. Bölüm Veri Toplama Formu

Tarih:../../....

1. Adı:.....
2. Doğum tarihi:.....
3. Yaşı:.....(ay)
4. Cinsiyeti: .....
5. Doğum haftası:.....(hafta)
6. Doğum ağırlığı:.....(gram)
7. Doğum sonrası taburculuk zamanı?.....
8. Beslenme?  
Sadece anne sütü.....(ay)  
Anne sütü ve formül mama.....(ay)  
Sadece formül mama.....(ay)  
Ek gıdaya geçiş kaçınıcı ayda?.....
9. Sarılık nedeniyle gördüğü tedavi? Fototerapi   
Fototerapi+ IVIG   
Fototerapi+IVIG+Kan değişimi   
Fototerapi+Kan değişimi
10. Sarılık nedeniyle sonrasında da yatışı oldu mu? Evet, AÜTF'ye   
Evet, başka hastaneye   
Hayır
11. Uzamış sarılık (21 günden uzun süren sarılık) oldu mu? Evet   
Hayır
12. Evet ise tetkik edildi mi? Evet   
Hayır
13. Hiç demir profilaksisi almış mı? Evet   
Hayır
14. Evet ise ne kadar süre ile almış?.....
15. Kaç damla almış?.....
16. Demir eksikliği anemisi denmiş mi? Evet   
Hayır
17. Annenin eğitim düzeyi: İlkokul   
Ortaokul   
Lise   
Yükseköğrenim
18. Anne çalışıyor mu? Evet   
Hayır
19. Babanın eğitim düzeyi: İlkokul   
Ortaokul   
Lise   
Yükseköğrenim

20. Baba çalışıyor mu? Evet   
Hayır
21. Ailenin aylık gelir düzeyi: Düzenli gelir yok   
Asgari ücret altında (1300 TL altı)   
Asgari ücret   
1300-2000 TL   
2001-3000 TL arası   
3001-4000 TL arası   
4000 TL arası
22. Çocuğa kimler baktı, ne kadar süre ile baktılar:.....
23. Çocuk kreşe gidiyor mu? Evet   
Hayır
24. Çocuğun günlük TV izleme süresi?.....(saat)
25. Çocuğun günlük tablet/telefonla ilgilenme süresi?.....(saat)
26. Ailede işitme kaybı olan birey var mı? Evet   
Hayır
27. Varsa kim?.....
28. Çocuk şimdiye kadar hastanede yattı mı?
29. Çocuk şimdiye kadar ciddi bir hastalık geçirdi mi?
30. Kronik hastalık var mı? Takip edildiği bir poliklinik var mı? Evet   
Hayır
31. Evet ise hangi poliklinik?.....
32. Kardeşinde sarılık öyküsü var mı? Evet   
Hayır
33. İşitme testi yapılmış mı? Evet   
Hayır
34. Ne zaman yapılmış? Yenidoğan döneminde, sarılık ile yatmadan önce   
Yenidoğan döneminde, sarılık ile yattıktan sonra   
Sarılık ile yattıktan sonra ve ..... ayda
35. Hangi işitme testi yapılmış? OAE   
ABR   
BAER   
Odyometri
36. Geçemediği işitme testi olmuş mu? Evet   
Hayır
37. Evet ise hangi test?.....
38. KBB'ye gitmesi gerekmiş mi? Evet   
Hayır
39. Evet ise neden?.....
40. MR, EEG gibi ek bir tetkik yaptırmış mı? Evet   
Hayır
41. Evet ise neden?.....

### Fizik muayene bulguları

1. **Vücut ağırlığı:** .....(gram) (.....Percentilde)
2. **Boy:** .....(cm) (.....Percentilde)
3. **Baş çevresi:** .....(cm) (.....Percentilde)
4. **Ön fontanel:**.....
5. **Yaşa göre boy:**
6. **Boya göre ağırlık:**
7. **Baş- boyun:**
8. **Solunum sistemi:**
9. **Kardiyovasküler sistem:**
10. **Karın muayenesi:**
11. **Genital bölge:**
12. **Deri:**
13. **Nörolojik muayene bulgusu var mı? Evet**   
**Hayır**
14. **Evet ise:**

a) Koreatetoz	b) Çiğneme yutma güçlüğü
c) Tremor	d) DTR artışı
e) Distoni	f) Tiz sesle ağlama
g) Spastisite	h) Hipotoni
i) Strabismus	j) Hipertoni
k) Nistagmus	l) Dizatri
m) Bakış kısıtlılığı	n) Kranial sinir patolojisi

### Gelişimi İzleme Destekleme Rehberi (GİDR):

1. **Aileye göre çocuğun gelişiminde bir gecikme var mı?**
2. **GİDR'ye göre anlatım dilinde gecikme var mı?**
3. **GİDR'ye göre alıcı dilde gecikme var mı?**
4. **GİDR'ye göre kaba harekette gecikme var mı?**
5. **GİDR'ye göre ince harekette gecikme var mı?**
6. **GİDR'ye göre ilişkide gecikme var mı?**
7. **GİDR'ye göre oyun alanında gecikme var mı?**
8. **GİDR'ye göre kendine bakımda gecikme var mı?**

## EK-3

### Çalışma Katılımcıları Bilgilendirme Ve Onam Formu

#### Sayın Veli;

Bu form yenidoğan döneminde yüksek serum bilirubin düzeyleri nedeni ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan çocukların ileriki dönemde beklenen normal gelişimlerini değerlendirmeye yönelik yapılan bir araştırma için hazırlanmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formudur.

#### Giriş:

Bildiğiniz gibi yenidoğan döneminde çeşitli nedenlerle ciltte sarılık gözlenen ve kanda bakılan değerleri yüksek saptanan bazı yenidoğanlar tedavi amacıyla hastaneye yatırılmaktadır. Bu yenidoğanlar hastanede sarılıklarının seviyesine ve genel durumlarına göre çeşitli tedaviler görmektedir. Sizin çocuğunuz da sarılık nedeniyle yenidoğan döneminde, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'ne yatırılmış ve burada gerekli tedavisi yapılmıştır. Yenidoğan döneminde görülen sarılığın pek çok nedeni vardır. Bu nedenlerin başlıcaları erişkinden daha fazla miktarda kan alyuvarına sahip olan ve yapım yıkım olayları daha hızlı gerçekleşen yenidoğanların bir yıkım ürünü olan bilirubini daha fazla üretmesi ve olgunlaşmasını tamamlamamış organlarının vücutta biriken bilirubini yeterince atamaması sayılabilir.

Biriken bu bilirubin vücutta sarı renk görülmesine neden olur. Sarılıklı yenidoğanın mevcut sarılığının ciddiyeti sarılığa yol açan nedene, başvuru anında çocuğun yaşına, sağlık durumuna, zamanında veya zamanından erken doğması gibi pek çok faktöre bağlı değişir ve tüm bu etkenler tedavi kararını değiştirebilir. Bu faktörlerin çoğu günümüzde aydınlatılmıştır. Yine de henüz aydınlatılmayı bekleyen çeşitli risk faktörleri ve çocuk izleminde dikkate edilmesi gereken durumlar olduğu düşünülmektedir.

### **Araştırmanın amacı:**

Sarılıklı yenidoğanlar ve onlara uygulanan tedaviler zaman içinde gözlemlendiğinde vakadan vakaya farklar olduğu görülmüştür. Bu durum aslında tıbbın hemen hemen her alanında gözlenen ve hastalık yok hasta vardır teorisini doğrulayan bir durumdur. Benzer risk faktörlerine sahip bazı yenidoğanlar başvuru anında bakılan kanda daha yüksek bilirubin düzeylerine sahip olmakta, fototerapi denilen mavi ışık tedavisinden yeterince fayda görmemektedir. Bu durum daha girişimsel ve daha riskli, dolayısıyla istenmeyen tedavi seçeneklerine başvurmaya neden olmaktadır. Bu araştırmada amaçlanan yenidoğanların fototerapiden fayda görmemelerinin ve kandaki bilirubin düzeylerinin yükselmesinin nedenlerini anlamaya çalışılacaktır. Böylece daha hayatlarının ilk günlerinde olan bebeklerin hastanede kalma sürelerinin ve riskli olabilecek tedavi uygulamalarının azaltılması umut edilmektedir.

Bu araştırma kapsamında çocuğunun boyu, kilosu, baş çevresi ölçülerek percentil eğrileri denilen çizelgeler yardımıyla benzer yaşta sağlıklı çocuklarla büyüme ve gelişmeleri karşılaştırılacaktır.

Çocuğunun oturması, yürümesi, sağa sola bakması istenerek nörolojik muayenesi yapılacak, saptanabilecek sorunlar size açıklanarak not edilecektir.

Fakültemiz bünyesinde Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı'nın geliştirdiği Gelişimi İzleme ve Değerlendirme Rehberi de çocuğunun gelişimini değerlendirmek için kullanacağımız araçlardan olacaktır. Bu rehber doğrultusunda on temel soru kalıbının size yönlendirilmesi ve sizin verdiğiniz cevaplar doğrultusundan çocuğunun gelişimi anlaşılmasına çalışılacaktır. Gelişim basamaklarında saptanabilecek herhangi bir gerilik olması halinde bilgilendirilecek ve gerekli olması halinde destek görebileceğiniz birimlere yönlendirileceksiniz.

Bunların dışında çocuğunun gelişiminde etkili olabilecek ve dolayısıyla araştırmamızın sonuçlarını etkileyebilecek çocuğunun kreşe gidip gitmemesi, sizin eğitim seviyeniz gibi bazı bilgileriniz de sorgulanacaktır. Bu sorulara cevap vermeniz halinde kayıt edilecek ve istatistik verisi olarak kullanılacaktır.

**Çalışma ile ilgili sorular sorma ve çalışmadan cayma hakkı:**

İsteğinizi belirttiğiniz takdirde dilediğiniz zaman araştırmadan ayrılma hakkına sahiptir. Çalışmanın herhangi bir zamanında çalışma ile ilgili sorular sorma hakkına sahiptir. Çalışmaya dahil olmayı reddettiğiniz takdirde çocuğunuzun Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerinden aldığı hizmet hiçbir şekilde değişikliğe uğramaz.

Çocuğunuzun bulguları bir nedenden dolayı araştırmanın koşullarına uymuyorsa izniniz alınmadan araştırmanın dışına çıkarılabilir.

**Çalışma ile ilgili maddi yük:**

Çalışma sırasında size ve bağlı bulunduğunuz SGK kurumuna herhangi bir ek ücret fatura edilmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda veya araştırma ile ilgili bir şikâyetiniz olduğunda Prof. Dr. Begüm Atasay'a 0312 595 72 16 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

Benzer şekilde yazılı olarak ulaşmak isterseniz yazışma adresi:

Prof. Dr. Begüm Atasay  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Yenidoğan Bilim Dalı

## ULUSLARARASI GELİŞİMİ İZLEME DESTEKLEME REHBERİ

TAMAMLANAN YAŞ (AY)	1-2 AY	3-4 AY	5-6 AY	7-8 AY	9-11 AY	12-14 AY	Ek Destek
<b>AÇIK UÇLUK SORULAR</b>							
"Çocuğunuz beslenmesinin, büyümesinin izlenmesi, aşlarının yapılması gibi gelişiminin izlenmesi de sağlık izleniminin önemli bir parçası. Beyin gelişimi, öğrenme, yaşamın ilk yıllarında en hızlı olmakta. Gelişimi izlememiz ve ek olarak desteklenmesi gereken alanlar varsa erken fark etmemiz çok önemli. Çocuğunuzun en iyi siz tanıyorsunuz. Sizinle onun gelişimi ile ilgili 5-10 dakika süren bir görüşme yapmak istiyorum. Gelişim sözcüğü ile çocuğunuzun beyin gelişimini, öğrenmesini, iletişim kurmasını, anlamasını, kişiler ile ilişki kurmasını, hareket etmesini, ellerini ve parmaklarını kullanmasını, işitmesini ve görmesini kastediyorum.							
1. Öncelikle bu saydığım alanlarda çocuğunuzun gelişimi ile ilgili herhangi bir kaygınız var mı?" <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Evet Ailenin kaygıları: .....							
Ailenin kaygılarını dileyim. Kaygı varsa çocuğunuzun gelişimini aile ile birlikte değerlendirdikten sonra kaygılara dönenceğimizi söyleyin.							
"Şimdi çocuğunuzun gelişim alanları ile ilgili sorular soracağım. Sorularını yanıtlatırken çocuğunuzun günlük yaşamından örnekler verin. Böylece onu daha iyi tanıyabiliriz.							
2. Anlatım dili. "Çocuğunuz istediklerini size nasıl anlatır? Ne gibi sesler çıkarır, ne gibi mimikler, sözcükler kullanır?"	<input type="checkbox"/> Kucaklandığında rahatsız <input type="checkbox"/> Mutluluk, huzursuzluk, açık durumunda farklı sesler çıkarır	<input type="checkbox"/> Sesli harfler çıkarır ("aa, uu" sesleri)	<input type="checkbox"/> Sesli güler	<input type="checkbox"/> Sesli ve sessiz harfleri birleştirir ("ga, de" gibi) <input type="checkbox"/> Beden dilini kullanır (istemediğinde kafasını çevirir, kucaklanmak istediğinde kollarıyla uzanır)	<input type="checkbox"/> Heceleri tekrarlar ("da-da")	<input type="checkbox"/> Bir anlamlı sözcük söyler <input type="checkbox"/> Kolumu ya da elimi uzatarak istediği şeyi işaret eder	
3. Alıcı dil. "Çocuğunuz onunla konuştuğunuzda anladığını nasıl gösterir? Örneğin onu kucacıyorsa alacağını, ona yemek getireceğimizi, onu dışarı çıkaracağımızı söylediğinizde neler yapar?"	<input type="checkbox"/> Konuşulduğunda dikkatini verir, hareketlerini yavaşlatarak, tepki verir, dinler <input type="checkbox"/> Konuşanın yüzüne bakarak dilediğini gösterir	<input type="checkbox"/> Konuşulduğunda sesler çıkararak karşılık verir	<input checked="" type="checkbox"/> Çocuk 5 aylıktan bir önceki süttündeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır	<input type="checkbox"/> Tanıdığı kişilerin isimlerini anlar (anne, baba, abla)	<input type="checkbox"/> Eylemleri/hareket sözcüklerini anlar (gel, al, dur) <input type="checkbox"/> Nesnelere isimlerini anlar (top, oyuncak)		
4a. Kaba hareket. "Çocuğunuzun hareketleri, başını tutma, oturma, basma, adınılama, yürütmesi nasıldır?"	<input type="checkbox"/> Yüzüstünde başını kaldırır <input type="checkbox"/> Yüzüstü yatarak başını çevirir <input type="checkbox"/> Her iki kolunu, bacağına eşit oynatır	<input type="checkbox"/> Başını dik ve sabit tutar	<input type="checkbox"/> Yüzüstü yatarak başını 90° kaldırır <input type="checkbox"/> Destekle oturur <input type="checkbox"/> Bacaklarına ağırlık verir, basar	<input type="checkbox"/> Yüzüstünden sırtüstüne, sırtüstünden yüzüstüne döner	<input type="checkbox"/> Desteksiz oturur	<input type="checkbox"/> Bir yere tutunarak ayağa kalkar <input type="checkbox"/> Tutunmadan anlık ayakta durur <input type="checkbox"/> Eşyalara tutunarak adımlar, sıralar	
4b. İnce hareket. "Çocuğunuz ellerini ve parmaklarını kullanarak neler yapar? Nesnelere nasıl tutar?"	<input type="checkbox"/> Ellerini bazen açık tutar (yumruk değil)	<input type="checkbox"/> Ellerini orta hatta birleştirir	<input type="checkbox"/> Ellerini çoğunlukla açık tutar (yumruk değil) <input type="checkbox"/> Nesnelere elleriyle uzanır <input type="checkbox"/> Oyuncakları/nesnelere amaçlı tutar	<input type="checkbox"/> Nesnelere parmaklarını ve avuç içini kullanarak elden ele geçirir	<input type="checkbox"/> Küçük nesnelere (yiyecek parçaları gibi) baş ve işaret parmağını "kıskaç" gibi kullanarak tutar (diğer parmaklardan yardım almaz)		
5. İlişki. "Çocuğunuz yakınları, tanıdığı insanlar ile nasıl ilişki kurar? Onları tanıdığını, sevdiğini nasıl gösterir? Göz teması nasıldır?" <i>Aile yanlırdan sonra ayrıca sorun: "Yabancılara karşı nasıl davranır, onların yabancısı olduğunu anladığını nasıl gösterir?"</i>	<input type="checkbox"/> Karşısındaki yüzüne bakar, izler <input type="checkbox"/> Ailesinin oyunlarına gülümseyerek karşılık verir	<input type="checkbox"/> Uzun süreli, anlamlı göz teması kurar	<input type="checkbox"/> İlişki kurmak istediğini bakarak, gülümseyerek, uzanarak, ses çıkararak gösterir <input type="checkbox"/> Annesini, yakınlarını tercih ettiğini, tanıdığını uzanarak, gülümseyerek, yüzlerini inceleyerek gösterir	<input type="checkbox"/> Annesi ayrıldığında tepki verir, ona kavuşunca rahatsız	<input type="checkbox"/> Yabancıları ayırır eder (onlardan kaygı, sakınma, çekinme ya da korku ile kaçınabilir ya da onlara uzun süre gözlerini dikerek bakar)	<input type="checkbox"/> Başkaları ile mutluluğunu, ilgilerini kenciliğinden paylaşmak ister (bakım veren kişiye sanılır, öper, oyuncakları birlikte inceler)	
6. Oyun. "Çocuğunuz ne gibi oyunlar oynar? Sizinle ayrıca nesnelere ya da oyuncaklarla oynadığı oyunları anlatır mısınız?"	<input type="checkbox"/> Ailesi onunla oynadığında karşılık verir (kollarını bacaklarını hareket ettirir)	<input type="checkbox"/> Oynadığında sesler çıkararak karşılık verir	<input type="checkbox"/> Oyuncakları/nesnelere yakalar (refleks değil) <input type="checkbox"/> Oyuncakları/nesnelere ağzına götürür <input type="checkbox"/> Kendi ellerine bakar	<input type="checkbox"/> "Cee" gibi karşıklı oyunlara tepki verir <input type="checkbox"/> Oyuncak/nesnelere vurur <input type="checkbox"/> Oyunda oyuncak/nesnelere salar	<input type="checkbox"/> Kaybolan nesnelere arar <input type="checkbox"/> Oyuncakları/nesnelere merakla inceler, ayrıntılarına bakar <input type="checkbox"/> Oyunda hareketleri/mimikleri taklit eder (el çırpması, yüz ifadelerini taklit)	<input type="checkbox"/> "Cee" gibi bir oyun başlatır <input type="checkbox"/> Oyuncak/nesnelere nasıl işlediğini inceler (tekerleğin nasıl döndüğü, oyuncak bebeğin nasıl hareket ettiği, zilin nasıl çaldığı, ışıkların nasıl açıldığını)→	125
7. Öz bakım. "Çocuğunuz idisi için neler yapar (kendini şeme, giyinme, tuvalet gibi)?"	<input checked="" type="checkbox"/> Bu yaş grubundaki çocukların öz bakım becerilerini tamamlamış olmaları beklenmez.						<input type="checkbox"/> Parmaklarıyla kendini besler (yiyecek olduğunu bilir ve kendini amaçlı olarak besler)

8. Gelişimi destekleme. "Siz ve aileniz günlük yaşamınızda çocuğunuzun gelişimini, öğrenmesini, iletişim kurmasını desteklemek için neler yapıyorsunuz?" *Anlatılanı dinleyin. Tüm çabaları kutlayın, destekleyin.*

9. Risk etmenleri. "Bazen ailelerin yaşamlarında güçlükler olabilir ve bu nedenle çocuklarının gelişimini desteklemekte zorlanabilirler. Örneğin, aile zaman ayıramayabilir, anne-baba ya da bakım veren kişi yorgun, bitkin, depresyonda olabilir, ailede hastalık, maddi güçlükler, kardeş doğumu, bakıcı değişikliği, babanın askere gitmesi gibi durumlar varsa anlatır mısınız?" *Dikkat ve empati ile etkin dinleyin, riskleri belirleyin. Yaşantılarında güçlükler yoksa olduğu durumda sizinle görüşebileceklerini söyleyin.*

10. Risklere yaklaşım. "Bu zorluklar için bulduğunuz çözümler neler?" *Çabaları, çözümleri, planları kutlayın, destekleyin. Aile çözüm bulamadıysa çözümler hakkında görüşün.*

**GDR sonucunun paylaşılması.** Çocuk aile ve çevrenin güçlü yönlerini vurgulayarak başlayın. Sonra ailenin kaygılarından başlayarak gelişimsel durumunu, tıbbi ve psikososyal riskleri ele alın. Gerekirse "GDR-Gelişimi Destekleme Bölümü" ya da "Seninle Gelişim" kitabını; gelişimsel zorluklar varsa "GDR-ERKEN GİRİŞİM BÖLÜMÜ"nü kullanın. Gelişimi desteklemek için ailenin yapabileceğini, gerekli danışmanları, ek hizmetleri ve izlemi aile ile birlikte planlayın.

© Etem İÖ, Ankara Üniversitesi. Sertifikalı GDR Eğitici tarafından sağlanan GDR Uygulayıcı Eğitim Programı'nı tamamlamamış kişiler tarafından kullanılamaz. GDR Araştırmacı Eğitimi Programı'nı tamamlamamış kişiler tarafından araştırma amaçlı kullanılamaz.



ULUSLARARASI GELİŞİM İZLEME DESTEKLEME REHBERİ

TAMAMLANAN YAŞ (AY)	15-17 AY	18-21 AY	22-25 AY	26-29 AY	30-35 AY	36-42 AY	Ek Destek
Açık uçlu sorular							
"Çocuğunuz beslenmesinin, büyümesinin izlenmesi, aşlarının yapılması gibi gelişiminin izlenmesi de sağlık izleniminin önemli bir parçası. Beyin gelişimi, öğrenme, yaşamın ilk yıllarında en hızlı olmaktadır. Gelişimi izlememiz ve ek olarak desteklenmesi gereken alanlar varsa erken fark etmemiz çok önemlidir. Çocuğunuzun en iyi siz tanyorsunuz. Sizinle onun gelişimi ile ilgili 5-10 dakika süren bir görüşme yapmak istiyorum. Gelişim süreciyle ilgili bu saydığım alanlarda çocuğunuzun gelişimi ile ilgili herhangi bir kaygınız var mı?"							Ailenin kaygıları:
Ailenin kaygılarını dinleyin. Kaygı varsa çocuğunuzun gelişimi ile ilgili sorular soracağım. Sorularını yanıtlarken çocuğunuzun günlük yaşamından örnekler verin. Böylece onu daha iyi tanıyabiliriz."							
2. Anlatım dili. "Çocuğunuz istediklerini size nasıl anlatır? Ne gibi sesler çıkarır, ne gibi mimikler, sözcükler kullanır?"	<input type="checkbox"/> İki anlamlı sözcük söyler <input type="checkbox"/> İstediklerini göstermek için işaret parmağını kullanır	<input type="checkbox"/> Ailesi anlattıklarının bir kısmını anlatır	<input type="checkbox"/> Altı anlamlı sözcüğü vardır <input type="checkbox"/> İsteklerini anlatırken sözcük ve işaretleri birlikte kullanır <input type="checkbox"/> Yabancılar anlattıklarının bir kısmını anlatır	<input type="checkbox"/> "Su ver", "anne gel" gibi iki sözcüklü cümle kullanır	<input type="checkbox"/> 3 sözcüklü cümle kullanır <input type="checkbox"/> Zamir kullanır <input type="checkbox"/> Ailesi anlattıklarının çoğunu anlatır	<input type="checkbox"/> 4 sözcüklü cümle kullanır <input type="checkbox"/> Geçmiş zaman kullanır <input type="checkbox"/> Kısa bir öykü ya da sıradan geçen bir olay anlatır <input type="checkbox"/> Ailesi anlattıklarının psini anlatır	
3. Alici dili. "Çocuğunuz onunla konuştuğunuzda anladığını nasıl gösterir? Örneğin onu kucacağınıza alacağınıza, ona yemek getireceğinizi, onu dışarı çıkaracağınızı söylediğinizde neler yapar?"	<input type="checkbox"/> Komutlara yanıt olarak el sallar ya da sık tekrarlanan başka hareketleri kullanır	<input type="checkbox"/> Bir basit komutu anlatır ("ayakkabılarını getir")	<input type="checkbox"/> Bir basit komutu anlatır (tarafını getir, topu at) <input type="checkbox"/> İsteklerini anlatırken sözcük ve işaretleri birlikte kullanır <input type="checkbox"/> Yabancılar anlattıklarının bir kısmını anlatır	<input type="checkbox"/> Basit sorulara yanıt verir (Anne evde mi?-Evet) (Yemek ister misin?-Hayır) <input type="checkbox"/> Üçten fazla nesnenin ismini anlatır <input type="checkbox"/> Ailesi kısa bir öyküyü ya da bildiği bir olayı anlatır <input type="checkbox"/> Üçten fazla dinler (alışverişe, komşuya gitmek gibi)	<input type="checkbox"/> "İçinde" sözcüğünden başka yer bildiren bir sözcüğü anlatır ("altında" ya da "üstünde")	<input type="checkbox"/> İki basamaklı komutları anlatır ("mutfağa git, tabağını bana getir", "odana git, topunu getir")	
4a. Kaba hareket. "Çocuğunuzun hareketleri, başını tutma, oturma, basma, adımlama, yürütmesi nasıldır?"	<input type="checkbox"/> Yardımsız yürür	<input type="checkbox"/> Topa ya da diğer nesnelere tekme atar	<input type="checkbox"/> Çocuk 22 aylıkken bir önceki sütündeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır				
4b. İnce hareket. "Çocuğunuz ellerini ve parmaklarını kullanarak neler yapar? Nesnelere nasıl tutar?"	<input type="checkbox"/> Kalem ya da çubuğu tutar (herhangi bir şekilde) ve kağıt ya da zemini karalar	<input type="checkbox"/> Çocuk 18 aylıkken bir önceki sütündeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır				<input type="checkbox"/> Kalem/çubuğu parmakları ortasından ya da üst ucundan tutar	
5. İlişki. "Çocuğunuz yakınıları, tanıdığı insanlar ile nasıl ilişki kurar? Onları tanıdığını, sevdiğini nasıl gösterir? Göz teması nasıldır?"	<input type="checkbox"/> Başkalarının davranışlarını taklit eder (taklit ile el sallama, karalama, ellerini yıkama, yedirme)	<input type="checkbox"/> Kişilere övgü ilişki başlatır (dedesinin kucacağına çıkar, babasıyla top oynar, annesine sarılır)	<input type="checkbox"/> Çocuk 25 aylıkken bir önceki sütündeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır	<input type="checkbox"/> Çocuk 26 aylıkken bir önceki sütündeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır	<input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığı zamanlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gidelim")	<input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla şüncü içerir kamaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirip oyuncak beğeni beslemek araba sürüp benzin doldurmak gibi)	
Aile yanıtından sonra ayrıca sorun: "Yabancılar karşı nasıl davranır, onları yabancı olduğunu anladığını nasıl gösterir?"	<input type="checkbox"/> Oyuncak/nesnelere nasıl işlediğini inceler (lekerleğin nasıl döndüğünü, oyuncak bebeğin nasıl hareket ettiği, zilin nasıl çaldığı, ışıkların nasıl açıldığını)	<input type="checkbox"/> Basit hayali oyunlar oynar (bebek ya da başkasını besleme, araba sürme, ata binme)	<input type="checkbox"/> Başkalarını oyunlarına dahil eder				
6. Oyun. "Çocuğunuz ne gibi oyunlar oynar? Sizinle, ayrıca nesnelere ya da oyuncaklarla oynadığı oyunları anlatır mısınız?"	<input type="checkbox"/> Çocuk 15 aylıkken önceki sütündeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır	<input type="checkbox"/> Çatal ya da kaşık kullanır <input type="checkbox"/> Bardaktan içer	<input type="checkbox"/> Çocuk 22 aylıkken bir önceki sütündeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır				
7. Öz bakım. "Çocuğunuz kendisi için neler yapar (kendini besleme, giyinme, tuvalet i)?"	<input type="checkbox"/> Çocuk 15 aylıkken önceki sütündeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır						
8. Gelişimi destekleme. "Siz ve aileniz günlük yaşamınızda çocuğunuzun gelişimini, öğrenmesini, iletişim kurmasını desteklemek için neler yapıyorsunuz?"							
9. Risk etmenleri. "Bazen ailelerin yaşamınızda güçlükler olabilir ve bu nedenle çocuklarının gelişimini desteklemekte zorlanabilirler. Örneğin, aile zaman ayıramayabilir, anne-baba ya da bakım veren kişi yorgun, bitkin, depresyonda olabilir, ailede hastalık, maddi güçlükler, kardeş doğumu, bakıcı değişikliği, babanın askere gitmesi gibi durumlar varsa anlatır mısınız?"							
10. Risklere yaklaşım. "Bu zorluklar için bulduğunuz çözümler neler?"							
Yoksa olduğu durumda sizinle görüşebileceğinizi söyleyin.							
GİDR sonucunun paylaşılması. Çocuk, aile ve çevrenin güçlü yönlerini vurgulayarak başlatsın. Sonra ailenin kaygılarını konuşarak çocuğun gelişimsel durumunu, tıbbi ve psikososyal riskleri ele alın. Gerekirse "GİDR-Gelişimi Destekleme Bölümü" ya da "Seyirle Gelişim" kitabini; gelişimsel zorluklar varsa "GİDR-ERKEN GİRİŞİM BÖLÜMÜ"nü kullanın. Gelişimi desteklemek için ailenin yapabileceğini, gerekli denetimleri, ek hizmetleri ve izlemi aile ile birlikte planlayın.							
© Entem İÖ, Ankara Üniversitesi. Sertifikalı GİDR Eğiticileri tarafından sağlanan GİDR Uygulayıcı Eğitim Programı'nı tamamlamamış kişiler tarafından kullanılamaz. GİDR Araştırmacı Eğitimi Programı'nı tamamlamamış kişiler tarafından araştırma amaçlı kullanılamaz.							