

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YENİDOĞAN BİLİM DALI

CİDDİ İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİLİ
TERM YENİDOĞANLARIN UZUN SÜRELİ İZLEMİ;
TÜRKİYE'DE KAN DEĞİŞİM SINIRLARI YÜKSELTİLMELİ Mİ?

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Nuray DUMAN

107936

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hasan Özkan

107936

İzmir-2001

İÇİNDEKİLER

Tablo, Şekil, Resim ve Ek Listesi	I
Kısaltmalar	II
Özet	III
Summary	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. YENİDOĞAN SARILIĞI	3
2.1.1. YENİDOĞAN SARILIĞI İLE İLGİLİ TANIMLAR	4
2.1.2. YENİDOĞAN SARILIĞININ FİZYOLOJİSİ	4
2.1.2.1. Bilirubin Sentezi	5
2.1.2.2. Bilirubin Plazma Transportu	7
2.1.2.3. Bilirubin Metabolizması ve Karaciğerdeki Transportu	8
2.1.2.4. Bilirubin İntestinal Geri Emilimi	9
2.1.2.5. Bilirubin Metabolizmasındaki Yeni Görüşler: Bilirubin yararlı bir ürün müdür?	10
2.1.3. YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ	12
2.1.3.1. Irksal, Ailesel ve Genetik Farklılıklar	12
2.1.3.2. Anne Sütü	13
2.1.3.3. Prematürite	15
2.1.4. PATOLOJİK İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ NEDENLERİ	16
2.2. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ, ENSEFALOPATİ VE KERN İKTERUS	18
2.2.1. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİNİN KLİNİK BULGULARI	18
2.2.2. TARİHÇE	21
2.2.3. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİNİN PATOFİZYOLOJİSİ	24
2.2.3.1. Bilirubin Beyne Girişi	25
2.2.3.2. Bilirubin Hücresele Düzeydeki Toksik Etkileri	27
2.2.3.3. Bilirubin Toksisitesini Etkileyen Faktörler	28
2.3. YENİDOĞAN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİNİN TEDAVİSİ	31
2.3.1. TEDAVİ KARARINDA KULLANILABİLECEK POTANSİYEL KRİTERLER	31
2.3.1.1. Serbest Plazma Bilirubininin Ölçümü	32
2.3.1.2. Rezerv Albümin Bağlama Kapasitesinin Ölçümü	33
2.3.1.3. Bilirubin Üretim Hızının Ölçümü	33
2.3.1.4. Bilirubin Artış Hızının Ölçümü	33
2.3.1.5. Bebek Ağlama Analizi	34
2.3.1.6. Nükleer Magnetik Rezonans Görüntüleme (NMRG)	34
2.3.1.7. Beyin Sıvı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri (BİUP)	35
2.3.2. SERUM BİLİRUBİN KONSANTRASYONUNU AZALTMA YÖNTEMLERİ	38
2.3.2.1. Hidrasyon	38
2.3.2.2. Fototerapi	39
2.3.2.3. Kan Değişimi	44
2.3.2.4. Konjugasyonu Arttırıcı Tedaviler	45
2.3.2.5. Enterohepatik Dolaşımdaki Bilirubin Azaltılması	46
2.3.2.6. Bilirubin Üretiminin İnhibisyonu	47
2.4. SAĞLIKLI TERM YENİDOĞANLARDA SARILIĞIN TETKİK VE TEDAVİSİ	48
2.5. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEM	57
2.5.1. ANKARA GELİŞİM TARAMA TESTİ	57
2.5.2. BEYİN SIVI İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLERİ (BİUP)	58
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	60
4. BULGULAR	63
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR	75
6. KAYNAKLAR	77
7. EK	91

TABLO LİSTESİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa</u>
I	Neonatal hiperbilirubinemi gelişimi ile ilgili risk faktörleri	17
II	Kern ikterusun klinik özellikleri	20
III	Bilirubin nörotoksisitesine duyarlılığı arttıran faktörler	30
IV	Neonatal sarılığının tedavi kararında kullanılacak potansiyel kriterler	32
V	Serum Bilirubin Konsantrasyonunu Azaltma Yöntemleri	38
VI	Serum total bilirubin düzeylerine göre kan değişimi kriterleri	43
VII	Term bebeklerde sarılığın tetkik ve tedavisi için geleneksel öneriler	48
VIII	APA önerilerine göre sağlıklı term bebeklerde sarılığın değerlendirilmesi	50
IX	APA önerilerine göre sağlıklı term yenidoğanlarda yaşa göre (saatlik) hiperbilirubinemi tedavisi	51
X	APA önerilerine göre sarılıklı bir bebeği değerlendirirken dikkate alınacak faktörler	51
XI	APA önerilerine göre anne sütü ile beslenen bebeklerdeki sarılığın tedavisinde kullanılacak seçenekler	52
XII	Her iki gruptaki çocukların klinik özellikleri	63
XIII	Her iki gruptaki ailelerin sosyodemografik özellikleri	64
XIV	Çalışma grubundaki çocukların neonatal total serum bilirubin düzeyi özellikleri	64
XV	Her iki gruptaki çocukların cinsiyetlerine göre T puanı ortalamaları	65
XVI	I., III. ve V. dalga latansları ile I-III, I-V ve III-V intermik intervalleri ortalamalarının çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması	66
XVII	Çalışma grubunda total bilirubin düzeyi ile dalga latansları ve intermik intervalleri arasındaki korelasyon	66

ŞEKİL LİSTESİ

1	Hem yıkımı ve bilirubin oluşumunun metabolik yolu	6
2	Tipik term yenidoğan beyin sapı uyarılmış işitsel potansiyel trasesi	58

RESİM LİSTESİ

1	1904 yılında Schmorl tarafından yayınlanan ve onun bazal gangliyonlardaki sarı görünüm nedeniyle ilk kez kern ikterus terimini kullanmasına yol açan görüntü	22
---	--	----

EK LİSTESİ

1	Klinik Değerlendirme Formu	91
---	----------------------------	----

KISALTMALAR

APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
CO	: Karbon monoksit
HO	: Hem oksijenaz
NO	: Nitrik oksit
IQ	: Intelligence Quotient (zeka katsayısı)
DB	: Desibel
Hz	: Hertz
OAE	: Otoakustik Emisyon
BIUP	: Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri
G6PD	: Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz
NMRG	: Nükleer manyetik rezonans görüntüleme
UDP-GA	: Üridin difosfoglukuronik asit
UDP-GT	: Üridin difosfoglukuronil transferaz

ÖZET

Sağlıklı, term yenidoğanlarda sarılık tedavisi ile ilgili son yıllarda artan çelişkili yayınlar karışıklığa yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı yalnızca fototerapi ile tedavi edilmiş ciddi hiperbilirubinemili sağlıklı nonhemolitik term yenidoğanları 2-6 yaş arası dönemde bilirubin toksisitesi yönünden araştırmak ve Amerikan Pediatri Akademisi tarafından yayınlanan yeni kan değişim sınırlarının Türk çocukları için uygunluğunu belirlemektir.

Çalışma grubu; yenidoğan döneminde 20-24 mg/dl arasında serum bilirubin düzeyi olan ve kan değişimi için hazırlıklar yapılırken uygulanan yoğun fototerapiye iyi yanıt alındığı için kan değişimi yapılmaksızın fototerapi ile tedaviye devam edilen term (gestasyon yaşı > 37 hafta, doğum ağırlığı > 2500 g) ve halen 2-6 yaş arasında olan 30 çocuktan oluşmaktadır. Kontrol grubuna ise benzer yaş grubunda ancak yenidoğan döneminde sarılık görülmeyen 30 çocuk alınmıştır. İki gruptaki çocuklar 2-6 yaş arası dönemde fizik-nörolojik inceleme, beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller ve Türk çocukları için geliştirilmiş bir gelişim testi ile bilirubin nörotoksitesisi açısından araştırılmıştır. Sonuçta iki grup arasında ortalama beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel latansları ve gelişim testi puanları açısından bir fark saptanmamıştır. Hiç bir çocukta işitme kaybı, gelişim testinde gecikme ya da anormal nörolojik muayene bulgusuna rastlanmamıştır. Bu sonuçlar, kan değişimi için hazırlıklar yapılırken yoğun fototerapi ile iyi yanıt alınan sağlıklı term yenidoğanlarda kan değişimi yapılmamasının bilirubin beyin hasarı açısından ek bir risk getirmediğini ve bu bebeklerde geleneksel kan değişim sınırı olan 20 mg/dl bilirubin düzeyinin 22-24 mg/dl' ye yükseltilebileceğini göstermektedir. Ancak bu sınırlar yalnızca term, sağlıklı ve hemoliz bulgusu olmayan bebekler için geçerlidir ve ülkemiz için daha yüksek sınırların güvenli olup olmadığını söylemek için yeterince veri mevcut değildir.

Anahtar Kelimeler : yenidoğan sarılığı, bilirubin toksisitesi, kan değişimi, gelişim, beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri

SUMMARY

Conflicting reports have led to confusion about the optimal management of jaundice in otherwise healthy term infants. The purpose of this study was to evaluate nonhemolytic term infants with marked hyperbilirubinemia treated by only phototherapy for evidence of bilirubin toxicity at 2 to 6 years of age and also to determine the suitability of the exchange transfusion limits recently reported by the American Academy of Pediatrics for the Turkish children.

The study group included a total of 30 children with an age range of 2-6 years who developed marked hyperbilirubinemia (20-24 mg/dl) during their newborn period (gestational age >37 wk, birth weight >2500 g) and treated without exchange transfusion because intensive phototherapy, instituted during the preparations for exchange transfusion, was successful in decreasing their serum bilirubin levels. The control group consisted of 30 children of the same age group without indirect hyperbilirubinemia in their newborn period. Physical and neurological examinations, brainstem auditory evoked potentials and the developmental tests for Turkish Children were performed in both the study and control children. There was no difference between the groups with regard to mean brainstem auditory evoked potential latencies and developmental quotients. None of the infants had hearing loss, developmental delay or abnormal neurologic findings. These results suggest that successful intensive phototherapy without exchange transfusion in otherwise healthy term newborn infants with marked hyperbilirubinemia (20-24 mg/dl) might not increase the risk of bilirubin brain injury. Conventional limit of 20 mg/dl could be changed to 22-24 mg/dl for these infants in Turkey. These limits, however, address only healthy term infants who do not have hemolytic disease, and there is not available data to conclude the safety of higher levels in our population.

Key words: neonatal jaundice, exchange transfusion, bilirubin toxicity, development, brainstem auditory evoked potentials

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık yenidoğan döneminin en yaygın sorunlarından biridir ve geçmişte olduğu kadar günümüzde de hekimler ve aileler için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bunun en önemli nedeni hangi sarılıklı bebeğin tetkik ve tedavi edilmesi gerektiğinin halen tartışmalı olmasıdır. Bilirubin toksisitesinin ne zaman başladığı, hangi aşamada geri dönüşlü olduğu ya da hangi koşullarda kalıcı bozukluklara yol açtığı, bunun coğrafik, etnik ve genetik temelleri tam olarak bilinmediği için tedavi protokollerinin sağlam bilimsel verilere dayandırılması güç olmaktadır (1-3). Bu nedenle günümüzde halen yaygın olarak kullanılan geleneksel tedavi önerileri 1950'li yıllarda Rh uygunsuzluğu olan bebeklerdeki risklere göre belirlenmiş kriterlerdir (3, 4). Yeni güvenli sınırların belirlenmesi için büyük hasta popülasyonlarında yapılması gereken klinik çalışmaların yürütülmesi ise oldukça güçtür. Çünkü kan değişimi ve fototerapinin devreye girmesi ile 25 mg/dl' den daha fazla serum bilirubin konsantrasyonuna günümüzde nadiren rastlanmaktadır (5).

Ancak 1980'li yılların sonundan itibaren bilirubin ensefalopatisi için prematüre ve hasta bebeklerle karşılaştırıldığında daha az riskte olan sağlıklı term yenidoğanlarda gereksiz tetkik ve tedavinin risklerinden kaçınmak için daha ılımlı yaklaşımlar önerilmeye başlanmıştır (6-9). Çünkü o zamana dek yapılan çalışmalardan hemolizi olmayan term bebeklerde yüksek bilirubin düzeylerinin zararlı olduğuna dair net bir kanıt bulunamamıştır (8-10).

Bu bilgiler ışığında 1994 yılında Amerikan Pediatri Akademisi sağlıklı, term ve hemolitik hastalığı olmayan bebekler için yeni tedavi kriterleri önermiş ve kan değişim sınırlarını 25-30 mg/dl serum bilirubin düzeylerine dek yükseltmiştir (11).

Ancak yayınlanan pratik parametrelerin uygulanmaya başlamasından kısa süre sonra kern ikterus gelişen term yenidoğan olguları sunulmaya başlamıştır (12-17). Anne sütü ile beslenme, emzirme yeterince başarılmadan erken dönemde taburculuk, taburculuk sonrası gerekli kontrolün yapılmaması ve bazı hemolitik durumların varlığı gibi faktörler bu olguların çoğunda ciddi sarılıktan sorumlu olarak gösterilse de bazı yazarlar, tedavide daha az agresif olmayı öneren bu ilkelerin kern ikteruslu olguların ortaya çıkmasına katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (17,18).

Yeni önerilerin sorgulandığı bu yayınlar nedeniyle Amerikan Pediatri Akademisi Hiperbilirubinemi Alt Komitesi çok yakın zamanda ek bir rapor yayınlayarak bu ilkelerin yararlarının ve risklerinin yeniden araştırıldığını, ancak kern ikterus olguları dikkatle incelendiğinde sorunun bebeklerin yeni önerilere uygun şekilde belirlenememesi ve tedavi

edilememesinden kaynaklandığını vurgulamış ve daha detaylı araştırma sonuçlanana dek bu parametrelerin değiştirilmeden ama doğru uygulanmasına yönelik öneriler sunmuştur (19).

Pratik parametreler yayınlanırken çok önemli bazı noktalar vurgulanmıştır. Bunlardan ilki, bu önerilerin yalnızca sağlıklı, term ve nonhemolitik bebeklere uygulanması ve taburculuk sonrası yakın izlem gerekliliğidir. İkincisi, bilirubinin yenidoğan beyin hücrelerindeki toksisitesini etkileyen faktörler tam olarak bilinmediği sürece, mevcut verilere dayanılarak ortaya konan bu tedavi önerilerinin bilimsel gerçekleri tam olarak yansıtmayabileceği ve tehlikeli olarak değerlendirilen konsantrasyonların farklı etnik gruplarda veya coğrafi bölgelerde anlamlı şekilde değişebileceği gerçeğidir. Bu nedenle parametrelerin Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa dışında kullanımının uygun olmayabileceği belirtilmiştir. Ayrıca toksisiteye ilişkin yeni veriler elde edilene dek her ülkenin kendi coğrafi ve etnik özelliklerini ve ülke koşullarını göz önüne alarak kendine ait kriterler oluşturmasının yararları vurgulanmaktadır (3, 11, 20).

Ülkemizde bilirubin düzeyi ile toksisite arasındaki ilişkiyi kısa ya da uzun dönemde araştıran çalışmalar çok sınırlı olmasına karşın yeni önerilerle birlikte pratik uygulamalarda önemli değişiklikler yapılmıştır. Ancak Hacettepe Üniversitesi tarafından gerçekleştirilen önemli bir çalışmada, geleneksel önerilerin kullanıldığı 1980-1985 yılları arasında doğan, ancak başvuru anındaki bilirubin düzeyleri 17-48 mg/dl olan sağlıklı term bebekler bilirubin ensefalopatisi yönünden 8-13 yaş arası dönemde incelendiğinde, özellikle Coombs pozitif olgular olmak üzere bilirubinin > 20 mg/dl düzeylerinin riskli olduğu ve bu verilere dayanılarak yeni önerilerin ülkemiz koşullarında uygun olmayabileceği belirtilmiştir (21).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı'nda kan değişim sınırları coğrafi ve genetik farklılıklarımız göz önüne alınarak 25-30 mg/dl gibi yüksek bilirubin düzeylerine yükseltilmemiştir. Ancak sağlıklı, hemolizi olmayan ve başvuru anında serum bilirubin konsantrasyonu 20 mg/dl'yi aşan (20-24 mg/dl) term yenidoğanlarda kan değişimi için hazırlıkların yapılması, ancak girişim öncesi bakılan bilirubin düzeyinde yeterince düşme gözlenenlerde (≤ 20 mg/dl) tedaviye fototerapiyle devam edilmesi, yoğun fototerapiye iyi yanıt alınmayanlarda ise kan değişiminin hemen yapılması planlanmıştır.

Bu çalışma ile başvuru anında serum bilirubin düzeyi 20-24 mg/dl arasında olan ve yeni tedavi planı doğrultusunda kan değişimi yapılmadan yalnızca fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin bilirubin toksisitesine ait bulguları 2-6 yaş arası dönemde, beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri, gelişim testi ve nörolojik muayene bulguları ile kontrollü olarak araştırılmış ve bu düzeylerin güvenilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YENİDOĞAN SARILIĞI

Sarılık yenidoğan döneminin en yaygın sorunlarından biridir. Yenidoğan bebeklerin hemen tümünde serum bilirubin değeri erişkinlere göre yüksektir ve bunların yarısından çoğu da hayatın ilk bir haftasında klinik olarak sarı görünümündedir. Bu denli yaygın gözlenmesine karşın yenidoğan sarılıkları geçmişte olduğu kadar günümüzde de hem hekimler, hem de aileler için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bunun en önemli nedeni hangi sarılıklı bebeğin tetkik ve tedavi edilmesi gerektiğinin halen tartışmalı olması ve uygulanan tedavi protokollerinin prospektif, randomize ve kontrollü çalışmaların yapılma güclüğü nedeniyle sağlam şekilde bilimsel verilere dayandırılmamasıdır. Ancak yenidoğan sarılıklarına en iyi yaklaşımın yalnızca fizyolojik olmayan sarılıkların araştırılarak gereksiz tetkik ve tedaviden kaçınılması olacağı açıktır. Bu aşamada fizyolojik sarılık tanımının ne olduğu karşımıza önemli bir sorun olarak çıkmaktadır. Çünkü patolojik sarılığın klasik bir tanımlaması yapılmış olsa bile fizyolojik sarılığın sınırlarının ne olduğu giderek daha fazla tartışılmaya başlanmıştır (3, 7, 22).

Fizyolojik yenidoğan sarılığı klasik tanımıyla, bilirubin metabolizmasının temel basamaklarının aktivite düzeylerindeki normal gelişimsel farklılıklar sonucunda oluşan aşırı bilirubin yükü nedeniyle ortaya çıkar ve term bebeklerde total serum bilirubin düzeyi 12.9 mg/dl'yi aşmaz (22). Bu tip sarılıklar benign kabul edilip herhangi bir araştırma ve tedaviyi gerektirmezken, bu sınırları aşan durumlar patolojik olarak kabul edilir ve etyolojiye yönelik ileri araştırmayı ve tedaviyi gerektirir. Ancak en iyi merkezlerde bile araştırılsa patolojik sarılıkların yarısından çoğunda, hatta % 95'lere varan oranlarda anne sütü ile beslenme dışında sarılığa yol açan faktör gösterilememektedir (23,24). Ayrıca yapılan epidemiyolojik çalışmalar fizyolojik sarılığın şiddeti ve süresinin gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, ırk, coğrafi bölge, genetik yapı, beslenme durumu ve beslenme tipine göre belirgin olarak değiştiğini göstermektedir (3,7,22,25-27). Tüm bu veriler tetkik ve tedavi gerektirmeyen fizyolojik sarılık sınırlarının yeniden sorgulanmasına yol açmış ve yalnızca yararları daha çok olduğunda tedavinin başlatılmasının önemi vurgulanmıştır. Bu amaçla yakın zamanda yenidoğanda bilirubin riskleri ve olası yararları yeniden incelenmiş ve özellikle sağlıklı term bebeklerde tanısal prosedürler için endikasyonlar değişmiş ve tedavi için yeni kriterler önerilmiştir (9,11).

2.1.1. YENİDOĞAN SARILIĞI İLE İLGİLİ TANIMLAR

Yenidoğan sarılığı terimi; deri ve/veya skleraların en azından gözle görülebilir düzeyde sararmasına neden olan tüm durumları tanımlar. Çoğu yenidoğanda bu durum serum bilirubin konsantrasyonu 5 mg/dl'yi aştığında gözlenir. Klinik sarılık, genel olarak serum bilirubin konsantrasyonundaki artışa uygun olarak yüzden alt ekstremitelere doğru ilerler (28).

Neonatal hiperbilirubinemi terimi; daha kapsamlıdır, total serum bilirubin konsantrasyonunun normal erişkin üst limitlerini (1.3-1.5 mg/dl) aştığı tüm yenidoğanlar için kullanılır.

Yenidoğan fizyolojik sarılığı; yenidoğan dönemindeki bir dizi normal gelişimsel süreç nedeniyle serum indirekt bilirubin konsantrasyonunun normal erişkin sınırlarını aşmasıdır. Ancak bu normal gelişimsel farklılıklar dışında, bilirubinin üretimini daha fazla arttıran ya da transportunu ve metabolizmasını değiştiren başka bir patolojik bozukluk varsa bu durum yenidoğanın fizyolojik sarılığının şiddetini arttıracaktır. Böylece Maisels'in (29) 1981'de ilk tariflediği şekliyle, klinik sarılığın hayatın ilk 24 saatinde başlaması, serum bilirubininin saatte 0.5 mg/dl üzerinde bir artış hızı göstermesi, term bebekler için serum total bilirubin konsantrasyonunun 12.9 mg/dl düzeyini aşması ya da sarılığın bir haftadan daha uzun sürmesi gibi durumlarda fizyolojik sarılık sürecine başka bir patolojinin eklendiği düşünülmelidir. Ancak bu patolojik sarılık kriterlerini taşımayan tüm durumlar fizyolojik olmayacağı gibi, bazı normal bebeklerde 20-26 mg/dl'ye kadar yüksek serum bilirubin konsantrasyonu herhangi bir ek patoloji olmadan yalnızca yenidoğanın gelişimsel fizyolojik sarılığı ile açıklanabilmektedir. Anne sütü ile beslenen ve sağlıklı, başka bir hastalığı bulunmayan bebeklerde görülen daha yüksek ve daha uzun süren indirekt hiperbilirubinemi bunun en iyi örneğidir (3). Bu nedenle abartılı fizyolojik sarılık tanımı yakın zamanda klasik kitaplara girmeye ve üst sınır 17 mg/dl olarak belirtilmeye başlanmıştır (2).

2.1.2. YENİDOĞAN SARILIĞININ FİZYOLOJİSİ

Bilirubin metabolizmasındaki ana basamaklar; bilirubinin sentezi, plazmada taşınması, karaciğere alımı, hepatik konjugasyon, safraya atılması ve barsaktan geri emilmesidir. Bu değişik basamakların aktivite düzeylerinde ortaya çıkan gelişimsel farklılıklar ve bunlara eklenen patolojiler yenidoğan sarılığı ile sonuçlanır. Bu nedenle bilirubin metabolizma basamaklarının yeterince anlaşılması sarılığın tanı ve tedavi yaklaşımlarını belirlemede son derecede önemlidir.

2.1.2.1. Bilirubin Sentezi

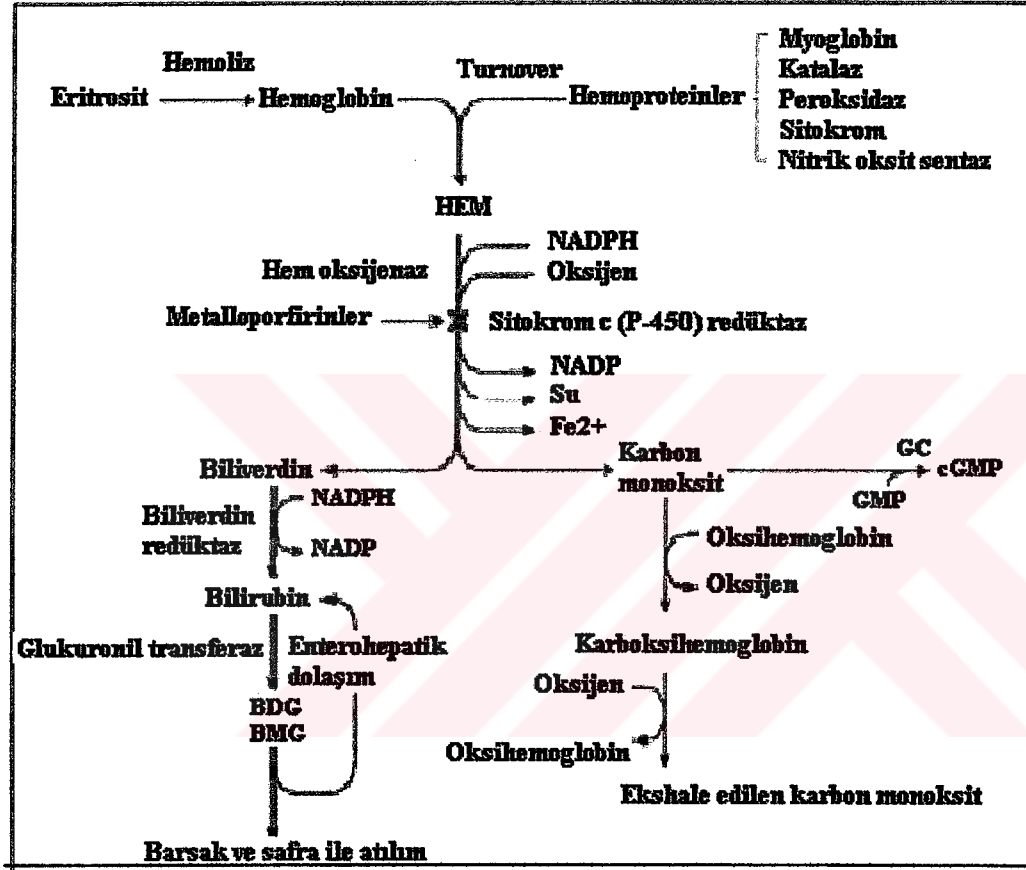
Bilirubin, hem katabolizması sonucu oluşan yeşil bir pigment olan biliverdinin indirgenmesi ile oluşan yeşil-turuncu kristal bir pigmenttir. Ferrik iyonu çevreleyen bir porfirin halkası olan hem; hemoglobin, myoglobin, katalaz, peroksidaz, nitrik oksit sentaz ve sitokromlardan oluşan çeşitli hemoproteinlerin nonamino asid bölümüdür.

Yenidoğanlarda günlük üretilen bilirubinin yaklaşık %80'i dolaşan eritrositlerin hemoglobininin gelen eritropoetik hem katabolizmasından kaynaklanırken, kalan %20 noneritropoetik heminin yıkılmasıyla ortaya çıkar. Noneritropoetik heminin kaynağı; diğer hem proteinleri, karaciğerdeki serbest hem ve inefektif eritropoez sonucu oluşan eritrosit prekürsörlerinin parçalanmasıdır. Böylece bilirubin sentezinin büyük kısmından sorumlu olan eritrositlerin yıkımını arttıran herhangi bir süreç eritropoetik hem yıkımında ve dolayısıyla bilirubin yükünde artışa yol açacaktır. Bir gram hemoglobinin katabolizması 34 mg bilirubin oluşumuna neden olur. Her ne kadar yenidoğanda eritrosit yükü daha fazla ve ömrü daha kısa olsa da erişkindeki toplam bilirubin sentezinin daha fazla bir oranını, yaklaşık % 85-90'nını eritropoetik hem yıkımı oluşturmaktadır. Yenidoğanda doğumu takiben yıkım altında olan kemik iliği, dalak ve karaciğer dokusundaki eritrosit prekürsörleri bilirubin oluşumuna erişkindekinden daha fazla oranda katkıda bulunur (3,30).

Hem molekülünün katabolik yolundaki ilk basamak aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamak olan biliverdin oluşumudur. Mikrozomal bir enzim olan hem oksijenazın (HO) etkisiyle gerçekleşen bu basamakta heminin alfa metilen bağı açılır, böylece vücutta yeniden kullanılabilen demir ve solunum yoluyla uzaklaştırılan karbon monoksit (CO) açığa çıkar (1). Hemin alfa karbonunun oksidasyonu eşit miktarda CO üretimiyle sonuçlandığı için ekshale edilen havadaki CO'nin ölçümü hem yıkımı ve bilirubin sentezinin doğru bir tahminini sağlar (30). Sonuçta biliverdin redüktaz aktivitesi ile hemen indirgenecek olan biliverdin oluşur. Sitokrom P450 redüktaz (NADPH-sitokrom c redüktaz) heminin biliverdine yıkılmasında esansiyel bir kofaktördür ve bu basamakta heminin ferrik (Fe^{3+}) durumdan ferröz (Fe^{2+}) duruma indirgenmesine katkıda bulunur (30) (Şekil 1).

Biliverdin kuşlar, sürüngenler ve amfibiaların normal fizyolojisinde gösterildiği gibi suda eriyebilir ve kolayca atılabilir bir moleküldür. Ancak memelilerde biliverdin bir başka enerji gerektiren basamak olan sitozolik NADPH bağımlı biliverdin redüktaz enzimi ile hızla bilirubine dönüştürülür. Bir mol heminin bilirubine dek yıkılması için 5-6 mol NADPH ve 3 molekül O_2 gerektiği tahmin edilmektedir. Oluşan bilirubin molekülünün hidroksil ve karboksil grupları, intramoleküler hidrojen bağları oluşturabilme özelliği nedeniyle hızla sature olur ve böylece biliverdinden farklı olarak hidrofobik özellik kazanır. Sonuçta ortaya

çıkan unkonjuge veya indirekt bilirubin lipofilik olduğu için lipid hücre membranlarını kolayca geçebilme ve normal pH'da suda erimeme özelliklerine sahiptir (3,30) (Şekil 1).



Şekil 1: Hem yıkımı ve bilirubin oluşumunun metabolik yolu

- GC** : Guanilil siklaz,
cGMP : siklik guanozin monofosfat,
BMG : bilirubin monoglukuronid
BDG : bilirubin diglukuronid

2.1.2.2 Bilirubin Plazma Transportu

Hem yıkımının iki basamağının tamamlanması ile retikuloendotelial sistem veya hepatik parankim hücrelerinde oluşan bilirubin dolaşıma salınır. Bağlı olmayan bilirubin serumda taşınmaz ve karaciğer ya da böbrek tarafından atılamaz, çünkü serbest bilirubin çözünürlüğü 7.8' in altındaki pH'larda oldukça düşüktür. Ancak indirekt bilirubin, plazma albümini veya hepatik ligandin gibi nonpolar, hidrofobik bileşikler için yüksek afiniteli proteinlere bağlandığında plazma gibi su içeren solüsyonlarda çözünür hale gelir (30).

Plazmadaki tüm proteinlerin % 50'sini oluşturan albümin, ilaçlar ve metal iyonlar kadar bilirubin gibi endojen bileşikleri de bağlama yeteneğine sahiptir. Albüminin indirekt bilirubin molekülüne özel afinitesi olsa da diğer bileşikler bağlanma bölgeleri için kompetisyona girebilir. Her bir albumin molekülü yüksek afinite ile bilirubinün bir molekülünü ve daha zayıf bir afiniteyle de ikincisini bağlama kapasitesine sahiptir. İlave bağlanma bölgeleri de kullanılabilir, fakat çok daha düşük afinitededirler. Bilirubinün albumine primer bağlanma bölgesi 240. lizin bölgesi olup, bağlanma reversibl bir özellik gösterir. Sekonder bağlanma bölgeleri daha düşük afiniteli olduğundan pratikte bir molekül albümin bir molekül bilirubinle bağlanır. Albumin ayrıca penisilin ve sülfonamid gibi asidik ilaçlar için de yüksek afiniteye sahiptir. Bu ilaçlar da bilirubinün primer bölgesine bağlandığı için bilirubin ile kompetisyona girebilir ve onu albüminden ayrabilir. Digoksin, gentamisin, seftriakson başta olmak üzere bazı sefalosporinler, sülfisoksazol, furosemid, tolbutamid, heparin, radyografik kontras maddeler, bazı analjezik ve antiinflamatuvarlar ve uzun zincirli yağ asitleri albüminün bilirubin afinitesini azaltırlar. Bilirubin, çoğu ilacın, hatta albümin preparatlarının hazırlanmasında kullanılan bazı koruyucular tarafından da albüminden uzaklaştırılabilir (3,30 31).

Bilirubin bağlanması dinamik bir süreçtir ve albümine bağlı olan ve olmayan bilirubin miktarı her zaman dengededir. Term bir yenidoğanın normal serum albümin konsantrasyon sınırları içinde (3.5-5.0 mg/dl) maksimum 25-30 mg/dl konsantrasyonundaki bilirubini taşıyacak albümin bağlanma bölgesi vardır. Bu koşullarda küçük bir miktar bilirubin plazmada serbest ya da bağlanmamış halde olacaktır. Bununla birlikte daha yüksek bilirubin düzeylerinde albümin bağlanma bölgeleri doymuş hale gelebilir ve serbest bilirubin miktarı giderek artar. Serbest bilirubin miktarı; total bilirubin düzeyi 15-20 mg/dl olduğunda ikiye, 25 mg/dl olduğunda dörde ve 30 mg/dl olduğunda sekize katlanır (32). Ayrıca konjuge bilirubin ve delta bilirubin fraksiyonları da albumine bağlandıklarından serbest bilirubin miktarını arttırabilirler (33).

Teorik olarak yenidoğan döneminde albüminin bilirubine afinitesi erişkine kıyasla azalmış olabilir. Çünkü yenidoğanlar diğer yaş gruplarından daha düşük pH'ya ve özellikle hayatın ilk günlerinde daha düşük serum albümin konsantrasyonuna sahiptir (32). Düşük pH bilirubinin dokulara hareketini artırarak albümin bağlanma bölgelerinden ayrılmasını kolaylaştırır. Ayrıca serbest bilirubinin çözünürlüğünü de azaltarak kolayca hücrelere girişine olanak sağlar. Böylece serbest bilirubinin nöronal hasara yol açmak üzere kan beyin bariyerini aşması kolaylaşır. Prematüre bebeklerde hipoalbüminemi, hipoksi, hipoglisemi, asidoz, hipotermi, hemoliz ve septisemi gibi durumlar sıklıkla görüldüğünden bilirubin bağlanması bu bebeklerde daha da baskılanmış olabilir. Olasılıkla serbest bilirubinde artışla sonuçlanan bu duruma bağlı olarak prematüre bebeklerde göreceli olarak daha düşük serum bilirubin düzeylerinin bilirubin nörotoksisitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Bilirubinin deri gibi değişik hücresel bölümlere taşınması çok iyi anlaşılammıştır. Ancak bebeğin bilirubinin toksik etkilerine duyarlılığı ile ilişkili klinik bir önemi olabilir ve vücut dokuları, serum düzeyleri arttığında özellikle beyne girişini ve depolanmasını önlemek amacıyla serbest bilirubin için bir depo olarak iş görebilir (30).

2.1.2.3. Bilirubinin Metabolizması ve Karaciğerdeki Transportu

Bilirubinin dolaşımdan ve vücuttan uzaklaştırılması için vücuttaki tek donanımlı hücre olan karaciğer hücresine alınması gereklidir. Hepatositte bilirubinin alımı, konjugasyonu ve atılımı olmak üzere 3 ana basamak meydana gelir. Her bir basamak erişkinle karşılaştırıldığında yenidoğanda yetersiz kapasitededir. Bu basamaklardan hepatik alım ve konjugasyon fizyolojik sarılığın oluşum mekanizmasına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (3).

Bilirubinin hepatosite alımı; bilirubin-albümin kompleksinden gelen bilirubin, albümininden ayrılarak hücre membranı aracılığıyla karaciğer parankim hücrelerinin yüzeyine alınır. Hepatosit plazma membranı albüminle bağlı bilirubini tanıyabilir ve onu direkt olarak membran transport sistemine transfer edebilir. Ancak yenidoğan maymunlardaki deneysel çalışmalar, bilirubinin hepatosit içine alımının erişkine kıyasla sınırlı olduğunu göstermiştir. Hücre duvarını geçtikten hemen sonra suda eriyemeyen indirekt bilirubin hücre içi proteinlere bağlanır. Hepatosit tarafından oluşturulan pek çok protein sitoplazmadaki bilirubini bağlayabilir. Bunlardan en önemlisi glutatyon-S-transferaz (Y proteini) olarak bilinen ligandindir. Daha az önemli olan bir diğer bağlayıcı protein de Z proteindir. Bilirubin bu proteinlere gerek duyulmaksızın membran-membran transferi ile de endoplazmik retikuluma geçebilir. Bu taşıyıcı proteinlerin gerçek yapısı ve fonksiyonu halen araştırılmaktadır (3,30).

Bilirubinün konjugasyonu; karaciğer bilirubini suda çözünebilir ve atılabilir bir konjugata dönüştürür. Konjugasyon üridin difosfoglukuronik asit (UDP-GA)' den gelen bir veya iki glukuronik asidin transferini içerir ve sonuçta konjuge yada direkt reaksiyon veren bilirubin olarak bilinen bilirubin monoglukuronid veya bilirubin diglukuronid oluşur. Konjugasyon sürecinin ilk aşamasında endoplazmik retikuluma taşınan bilirubin, üridin difosfoglukuronil transferaz (UDP-GT) enzimi ile bilirubin monoglukuronid haline getirilir, oluşan bilirubin monoglukuronid ya ekskrete edilir ya da depolanarak diglukuronid haline dönüştürülür. Bu enzim fenobarbital gibi belirli ilaçlarla indüklenebilir ve bu bilirubinün konjugasyonunu ve eliminasyonunu arttırmak için kullanılan bir yöntemdir. Hepatositlerin plazma membranında yerleşmiş bir başka UDP-GT enziminin ikinci glukuronidin eklenmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (30). Yenidoğan döneminde özellikle pretermelerde azalmış UDP-GT aktivitesi ve belkide UDP-GA' nın yokluğu nedeniyle konjugasyon yetersiz olabilmektedir. Hepatik konjugasyondaki eksiklik bilirubinün intrahepatik çözünürlüğünü ve böylece safraya atılımını önler. Belirgin şekilde artmış bilirubin ön yükü ile birlikte hepatik glukuronil transferaz eksikliği hayatın ilk 3-7 günlerindeki Faz 1 fizyolojik sarılığa neden olur, 6. günden 3-10. haftaya dek sürebilen Faz 2 fizyolojik sarılık bilirubinün hepatik alımındaki eksiklik ile birlikte devam eden aşırı bilirubin yükünden kaynaklanır. Yenidoğanda bilirubinün hepatik alımı veya konjugasyonunun izole eksikliği, aşırı sentez ve artmış enterohepatik dolaşımdan kaynaklanan artmış bilirubin yükü ile birlikte değilse fizyolojik sarılık oluşumu için yeterli bir kısıtlayıcı olmayacaktır (3). Hayatın ilk 48 saatinde konjuge bilirubinün hemen tümü monoglukuronid formundadır ve giderek diglukuronid formu baskın hale gelir. Normal yenidoğanların kord kanı çok az konjuge bilirubin içerir. Bununla birlikte intrauterin hemolizi olan fetusların kord kanında konjuge bilirubinün hem mono hem diglukuronid formu saptanabilir. Bu ise yüksek miktarda bilirubin varlığında konjugasyonun erken dönemde artabileceğini göstermektedir (30).

Bilirubinün ekskresyonu; bilirubin konjuge olduktan sonra büyük konsantrasyon farkına karşın enerji gerektiren aktif bir süreçle safraya atılır. Bilirubinün transhepatik taşınmasında konjuge bilirubinün hepatositten kanaliküllere taşınması hız kısıtlayıcı bir basamaktır.

2.1.2.4. Bilirubinün intestinal geri emilimi

Bağırsağa ulaşan konjuge bilirubin geri emilemez. Ancak yenidoğanların gaita ve barsak mukozalarında mono ve diglukuronid halindeki konjuge bilirubini hidrolize edebilen beta-glukuronidaz enzimi bulunmaktadır. Erişkinlerle karşılaştırıldığında intestinal mukozada 10 kattan daha fazla konsantrasyonda olan bu enzim sayesinde konjuge bilirubin kolayca geri

emilebilen unkonjuge duruma çevrilir. Yine erişkinlerde barsak lümenindeki bakteriler konjuge bilirubini sterkobilin gibi emilemeyen son ürünlere çevirirken, yenidoğanların barsak lümeni sterildir ve doğumdan sonra zamanla kolonize olur. Ayrıca proksimal ince barsakta nonenzimatik hidrolizi kolaylaştıran hafif alkali pH varlığı ve daha kolay hidrolize olan monoglukuronid formun daha fazla oluşu yenidoğandaki artmış enterohepatik bilirubin absorpsiyonu için diğer risk faktörleridir (3).

Yenidoğan resus maymunlarındaki çalışmalar intestinal bilirubin absorpsiyonunun erişkinlere kıyasla yaklaşık 6 kat arttığını göstermiştir. Yenidoğan maymunlardaki bilirubinin enterohepatik dolaşımındaki bu artış 3 hafta boyunca sebat eder. İnsanlarda bu 9 hafta sürebilir. Bilirubin sentezindeki artış ile birlikte enterohepatik dolaşımındaki bu artış, immatür yenidoğan karaciğerinin metabolize ve ekskrete edebileceğinin üzerinde bir bilirubin yüküne yol açar. Barsaklardaki bu artmış geri emilim, fizyolojik sarılığın ve onun anne sütü sarılığı olarak uzamasının en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Distal barsak kesimlerine gelen bilirubin ise buradaki E.Coli ve C. Perfringens gibi bakterilerce ürobilin, ürobilinojen, sterkobilinojen ve sterkobiline redükte olur. Oluşan ürobilinojenin de bir kısmı reabsorbe olup enterohepatik sirkülasyona girer. Absorbe olan ürobilinejenin çok büyük bir kısmı karaciğer tarafından anyonik transport sistemi ile ekskrete edilirken, kalan kısmı idrarla atılır (3,34).

2.1.2.5. Bilirubin Metabolizmasındaki Yeni Görüşler: Bilirubin yararlı bir ürün müdür?

Hem yıkımının insandaki bilirubin ve CO'in bilinen tek kaynağı olması nedeniyle bu iki ürünün normal fizyolojideki yeri giderek artan spekülasyonlara konu olmuştur. Yakın bir geçmişe kadar bilirubinin yalnızca yararsız bir yıkım ürünü olduğu düşünülmekteydi. Ancak sürüngenler, amfibialar ve kuşlar hem yıkımının son ürünü olarak biliverdini kullanırken, memelilerin neden işe yaramayan, karmaşık ve enerji gerektiren bir bilirubin atılım sistemine sahip olduğu düşüncesi, bilirubinin olası yararlarını araştırmak için çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Bu soru iki mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Birinci teori; plasentanın fetustan maternal dolaşıma biliverdin gibi polarize molekülleri transfer edememesidir. Nonpolar olan bilirubine dönüşüm ise plasental transfere olanak sağlar ve böylece fetusta biliverdinin birikmesi önlenir. Ancak bu biriken biliverdinin fetusa nasıl bir risk getireceği bilinmemektedir.

İkinci teori; bilirubinin yararlı, koruyucu bir antioksidan olarak kabul edilmesidir. Reaktif serbest oksijen radikallerinin hasarını önlemek için katalaz gibi endojen antioksidan enzimler tanımlanmıştır. Ayrıca oksidatif hasarı önlemede rol oynayabilen Vitamin E, beta karoten ve

askorbik asit gibi daha küçük protein ya da enzim olmayan moleküller de vardır. Son çalışmalar bilirubinın endojen bir antioksidan olabileceğini göstermektedir (35). Bu hipotezle tutarlı şekilde, yenidoğan döneminde oksidatif stresler kolaylıkla ortaya çıkabilmekte ve vitamin E ve diğer endojen antioksidan enzimler ise bu dönemde baskılanmış düzeylerde olabilmektedir (3,30).

Ayrıca bilirubin oluşumunu başlatan enzim olan HO, hipotermi gibi oksidatif streslere genel yanıt olarak indüklenebilen bir proteindir (36). Buna karşılık hem, serbest oksijen radikal reaksiyonlarını katalizleyebilmektedir. Bu nedenle HO'ın stimülasyonu, bir yandan intrasellüler hemi azaltarak, diğer yandan da bilirubin oluşumunu sağlayarak oksidatif hasarı önleyebilir. Sonuç olarak bilirubin yalnızca işe yaramayan bir son yıkım ürünü ya da tehlikeli bir toksin olmaktan daha öte bir şeydir, ancak bilirubinın gerçek fizyolojik rolünün belirlenebilmesi için daha ileri araştırmalar gerekmektedir (3-30).

Hem katabolizmasının bir ürünü olarak CO ile ilgili de tartışmalar vardır. Geçmişte bir zehir olduğu düşünülen CO'in yakın geçmişte nitrik oksit (NO) ile benzer şekilde intrasellüler bir haberci olarak beyin ve vasküler dokular tarafından kullanıldığı gösterilmiştir (37). Ancak bunun klinik önemi henüz bilinmemektedir.

2.1.3. YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Yenidoğanın sarılığı, bilirubin metabolizmasının bir sonucu olarak genellikle aşağıdaki mekanizmaların bir veya daha fazlasının sonucu olarak ortaya çıkar.

1. Bilirubin aşırı yapımı
2. Bilirubin hepatosit içine defektif alımı ve taşınması
3. Hepatik mikrozomlarda yetersiz konjugasyon
4. Bilirubin ekskresyonunda defektler
5. Bilirubin artmış intestinal geri emilimi

Her ne kadar yenidoğanların tamamına yakını yukarıda tanımlanan mekanizmalarla fizyolojik sarılığa sahip olsa da epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki normal olarak ortaya çıkan bu hiperbilirubineminin şiddeti ve süresi; gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, ırk, coğrafi bölge, genetik yapı, beslenme durumu ve beslenme tipine göre belirgin olarak değişmektedir (3,7,22,25-27). Tek bir ırk grubunun içinde bile genetik olarak belirlenen varyasyonlar fizyolojik sarılığın yoğunluğunu ve süresini anlamlı olarak değiştirebilir. Bu normal varyasyonların patolojik durumlardan ayırt edilmesi ve böylece gereksiz tetkik ve tedaviden kaçınılması için iyi bilinmeleri gerekmektedir.

2.1.3.1. Irksal, Ailesel ve Genetik Farklılıklar

Siyah ırkta beyazlara göre fizyolojik sarılığın pik serum bilirubin konsantrasyonu daha düşüktür. Beyaz ve siyah ırkla karşılaştırıldığında Asya ırkında fizyolojik sarılık daha belirgin ve daha uzamıştır. Bu bebeklerde bilirubin hayatın ilk günlerinden itibaren daha hızlı bir artış gösterir, pik düzeyleri daha yüksektir ve daha uzun sürede geriler. Hayatın ilk bir haftasında 20 mg/dl'yi aşan serum bilirubin konsantrasyonu term Asya'lı bebeklerde %2 iken, diğer iki ırkta %1'dir (3). Asyalı bebeklerin fizyolojik sarılığındaki bu farklılığın bilirubin ensefalopatisi yönünden riski nasıl değiştirdiği bilinmemektedir. Ancak sınırlı sayıdaki klinik çalışmalar bunun beyaz ve siyah ırktan farklı olmadığını göstermiştir (3).

Term yenidoğanlarda sarılıklı kardeş öyküsünün de hiperbilirubinemi riskini anlamlı şekilde artırdığı iyi bilinmektedir. Önceki kardeş ya da kardeşlerinde sarılık öyküsü olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi riski, sarılıklı kardeş öyküsü olmayanlardan 3.1 kat daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada kardeşlerinde şiddetli sarılık öyküsü olanlarda daha yüksek serum bilirubin konsantrasyonuna (>15 mg/dl) sahip olma riski, kardeşlerinde şiddetli sarılık öyküsü olmayanlara göre 12.5 kat daha yüksek saptanmıştır (26).

İrk ve sarılıklı kardeş öyküsü gibi risk faktörleri akla kolaylıkla genetik bir faktörü getirirse de bu konu yakın geçmişe kadar tam olarak araştırılmamıştır. Ancak 1991 yılında bilirubin

metabolizmasının anahtar enzimi olan bilirubin UDP-GT'nin gen yapısının açıklanmasından sonra özellikle Crigler Najjar ve Gilbert Sendromu gibi bu enzimin eksikliği ile giden patolojilerdeki mutasyonlar tanımlanmaya başlamıştır (38-41). Örneğin Gilbert sendromunda UDP-GT aktivitesindeki azalma bu enzimi kodlayan başlıca gen olan UGT1A' nın promoter bölgesindeki TA tekrarlarının ekspansiyonuna bağlanmıştır (40). Aynı şekilde yenidoğan sarılıklarının toplumda yüksek sıklıkta gözlenen Gilbert sendromu ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, pik düzey değişmese de mutasyon olan bebeklerde birinci ve ikinci günlerde bilirubin artış hızı daha yüksek saptanmıştır (42). Aynı mutasyonun uzamış sarılıklarla ilişkisi araştırıldığında ise anne sütü ile beslenen çok uzamış sarılıklı bebeklerde bu mutasyonun % 27 gibi oldukça yüksek bir sıklıkta gözlemlendiği saptanmış ve mutasyonun anne sütü sarılığına katkıda bulunduğu belirtilmiştir (43). TA tekrarlarının sayısındaki irksal farklılıklar ve bunun UDP-GT aktivitesi ile korelasyonu bu polimorfizmin bilirubin metabolizmasındaki farklılıkları arttırabileceğini göstermiştir (44). Örneğin Asyalılarda yaygın şekilde gözlenen ve UDP-GT proteininde bir aminoasit değişimi ile sonuçlanan DNA sekans varyantı (Gly71Arg) neonatal hiperbilirubinemi ile ilişkili bulunmuştur (45,46).

2.1.3.2. Anne sütü

Yenidoğan fizyolojik sarılığının şiddetini ve paternini değiştiren en sık ikinci değişken beslenme metodudur. Asya ırkında daha belirgin olmak üzere tüm ırklarda, anne sütü ile beslenen bebeklerde sarılığın şiddeti ve süresi formula ile beslenenlere göre artmıştır (3,7,22, 27). İki farklı, fakat ilişkili olay tanımlanmıştır. Birincisi; anne sütü ile beslenme ile ilişkili sarılık ya da erken başlangıçlı anne sütü sarılığı (*breast-feeding jaundice, early-onset breast-milk jaundice*), hayatın ilk günlerinde ortaya çıkan anormal bir durumdur. İkincisi; anne sütü sarılığı (*breast milk jaundice, late-onset breast-milk jaundice*), hayatın beşinci gününden sonra başlayan ve bir kaç hafta, hatta hayatın üçüncü ayına dek sürebilen ve yenidoğan fizyolojik sarılığının normal bir varyasyonu olarak kabul edilen bir durumdur (3,22,47).

Erken başlangıçlı anne sütü sarılığının; oluşumunda sütün kendisi değil, yetersiz alımı etkindir. Dehidratasyon, gecikmiş ve azalmış mekonyum pasajı, buna bağlı artmış intestinal geri emilim ve azalmış kalorik alım mekanizmaları ile sarılığa yol açar. Uygun hastane politikaları oluşturarak, barsaktaki kolostrum ve sütün yeterli volüm ve sıklığını sağlayacak şekilde erken emzirmeye başlanması, su-şekerli su gibi sıvılarla desteklenmeden emzirmenin öğretilmesi ve sürekliliğinin sağlanması erken başlangıçlı anne sütü sarılığını önleyebilir. Böylece erken başlangıçlı anne sütü sarılığının fizyolojik sarılığı ve daha sonraki geç başlangıçlı anne sütü sarılığını arttırması önlenabilir (3,22,27,48,49).

Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı; 1963 yılında ilk olarak tanımlandığı zaman bir hastalık olduğuna ve tüm anne sütü ile beslenen bebeklerin yalnızca % 1'inde ortaya çıktığına inanılmıştır (50). Ancak daha sonraki epidemiyolojik çalışmalar % 34 gibi yüksek sıklıklar bildirmiştir (51,52). Etkilenmiş bebeklerde sarılık genellikle hayatın birinci haftasında ortaya çıkar, 2-3. haftalarda pik serum bilirubin düzeylerine ulaşır ve haftalar hatta aylarca sürebilir. Bugün için anne sütü ile beslenen bebeklerin yaklaşık üçte birinin klinik olarak, üçte ikisinin ise biyokimyasal olarak iki haftalık olduklarında hala sarılıklı olacakları kabul edilmektedir (53,54). Bu yüksek sıklığın tanımlanması anne sütü sarılığına bakışı bir hastalık olmaktan, gelişimsel fizyolojik bir durum olmaya doğru değiştirmiştir. Hatta formula ile beslenen bebeklerdeki düşük serum bilirubin konsantrasyonunun anormal bir durum olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Çünkü yenidoğanın fizyolojik sarılığı ve onun anne sütü sarılığı olarak uzaması hassas olan yenidoğan dönemi boyunca serbest oksijen radikallerinin hasarının önlenmesinde giderek önem kazanmaktadır (3,22).

Ancak diğer yönlerden sağlıklı anne sütü ile beslenen bebeklerde görülen bu uzamış indirekt hiperbilirubineminin gerçek mekanizması henüz tanımlanamamıştır. Araştırmalar esas olarak anne sütü içinde ya hepatik glukuronil transferazı inhibe eden ya da bilirubinın enterohepatik dolaşımını artıran bir maddeyi tanımlamaya odaklanmışlardır. Maternal sütte bulunan pregnane-3 α ,20 β -diol adlı bir steroidin hepatik glukuronil transferazı inhibe ettiğini belirten ilk çalışmalar daha sonraki bulgularla desteklenmemiştir. İkinci teori anne sütündeki serbest yağ asitlerinin bebeğin karaciğerindeki glukuronil transferazı inhibe etmesidir. Serbest yağ asitlerinin artışı ise yüksek anne sütü lipaz aktivitesi nedeniyle süt trigliseritlerinin aşırı hidrolizinin sağladığı belirtilmiştir. Ancak bu teoriler de daha sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır (47,55). Üçüncü olasılık, sarılığın bilirubin artmış intestinal absorpsiyonu nedeniyle geliştiğidir. Yenidoğandaki intestinal reabsorpsiyon için elverişli fizyolojik farklılıklar dışında, anne sütüne ait bir faktörün de bu emilimini arttırdığı gösterilmiştir (54,56). Ratların ince barsaklarına formula ve sararmamış bebeklerin annelerine ait süt verildiğinde indirekt bilirubin absorpsiyonu inhibe olurken, uzamış sarılıklı bebeklerin anne sütü ratlardaki intestinal absorpsiyonu arttırmıştır. Bu teori neden anne sütü kesildiğinde serum bilirubin düzeyinin genellikle azalıp sonra yeniden başladığında eskisi kadar yükselmediğini de açıklamaktadır. Formula verilmesi bilirubin reabsorpsiyonunu inhibe ederek mevcut bilirubin yükünü azaltacak ve enterohepatik dolaşımın kesilmesiyle azalan indirekt bilirubin daha kolay konjuge edilerek vücuttan uzaklaştırılacaktır.

Aynı mekanizma ile erken dönemde yüksek serum bilirubin konsantrasyonuna yol açan fizyolojik ya da patolojik tüm durumlar anne sütü sarılığı ile bir arada olduğunda, daha fazla

bilirubin geri emileceği ve zaten bilirubin y¼k¼ de artmış olduğu için Şiddetli anne s¼t¼ sarılığına neden olabilir. Bu nedenle erken d¼nemde bilirubin havuzunu azaltacak ya da artışı önleyecek girişimler daha sonraki anne s¼t¼ sarılığının yüksek düzeylerini önleyebilir. Ancak anne s¼t¼ndeki intestinal absorpsiyonu arttıran fakt¼r¼n ne olduğu halen belirsizdir. Anne s¼t¼ndeki yüksek beta glukuronidaz aktivitesi ise artık kabul görmemektedir (49,54).

Sonuç olarak anne s¼t¼ sarılığının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. İntestinal geri emilim en önemli mekanizma gibi görünmekle birlikte neden tüm anne s¼t¼ ile beslenen bebeklerde ortaya çıkmadığı net olarak bilinmemektedir. Ancak son yıllarda anne s¼t¼ sarılığı ile Gilbert sendromuna yol aılan gen polimorfizmi arasında kurulan ilişki genetik fakt¼r¼lerin de işe karıŐtıđını göstermektedir (43).

2.1.3.3. Premat¼rite

Preterm doğum fizyolojik sarılığın s¼resini ve Şiddetini arttırabilir. Bu bebeklerde pik bilirubin konsantrasyonu genellikle hayatın 4 yada 5. g¼n¼ne kadar kazanılmaz, ortalama pik bilirubin konsantrasyonu sağlıklı term bebeklerden yaklaşık iki kat fazladır. Her ne kadar bilirubin metabolizması ve transportu premat¼re bebeklerdeki fizyolojik sarılığın abartılı olmasına katkıda bulunsa da esas fakt¼r karaciğerde UDP-GT ekspresyonundaki gecikmedir. Preterm bebeklerde daha sık g¼zlenen internal kanama, hemoliz, ilaılar, hipoksi ve diğer hastalıklar gibi patolojik durumlar da fizyolojik sarılığın egzajere olmasına yardım edebilir (3,7,11,25,30).

2.1.4. PATOLOJİK İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ NEDENLERİ

İlk tariflendiği şekliyle patolojik sarılık tanımında; sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması, bilirubin artış hızının günde 5 mg/dl' yi geçmesi, zamanında doğan bebeklerde 12.9 mg/dl, pretermelerde ise 15 mg/dl'yi geçmesi, serum direkt bilirubin düzeyinin 1.5- 2 mg/dl' nin üstünde olması ve sarılığın term bebeklerde bir preterm bebeklerde ise iki haftadan daha uzun sürmesi kuralları yer almaktaydı (29). Ancak daha sonra bu tanımlara uyan tüm durumların patolojik sarılık olmayabileceği görüldü. Anne sütü sarılığı nedeniyle term bebeklerde indirekt bilirubin düzeyinin ve sarılık süresinin bu sınırları aşması bunun en güzel örneği olmuş ve daha sonraki yıllarda anne sütü ile beslenenlerde patolojik serum bilirubin düzeyi 15 mg/dl'ye yükseltilmiştir. Ancak anne sütü ile beslenen pek çok sağlıklı bebekte bu sınır da aşıldığından günümüzde term bebeklerde serum bilirubin konsantrasyonlarının 17 mg/dl'den daha yüksek olduğu durumlarda fizyolojik olmadığını düşünülmesi ve sarılık süresinin iki haftadan daha uzun sürdüğü durumlarda uzamış olarak kabul edilmesi giderek kabul görmüştür (1,2). Hatta sağlıklı, term ve anne sütü alan bebeklerde bu sınırlar daha da yükseltilebilmektedir (9,11).

Yenidoğan bebeklerdeki patolojik sarılıkların büyük çoğunluğundan bilirubin metabolizma basamaklarında normal fizyolojinin dışında gelişen patolojik süreçler (artmış bilirubin üretimi, hepatik alım eksikliği, yetersiz bilirubin konjugasyonu ve artmış bilirubin enterohepatik dolaşımı) sorumludur (3). Artmış bilirubin üretimi; ABO uygunsuzluğu, eritrosit enzim defektleri veya eritrosit yapısal defektlerinde olabildiği gibi irksal farklılıklar da görülebilmektedir (57-59).

Patolojik hiperbilirubineminin bir diğer nedeni Gilbert sendromlu hastalarda ortaya çıktığı gibi bilirubin hepatik alımının eksikliğidir (42).

Bilirubin konjugasyonunda gerekli olan UDP-GT eksikliği yenidoğan sarılığının bir diğer önemli nedenidir. Her ne kadar tüm yenidoğan bebeklerde bu enzimin göreceli eksikliği olsa da eksikliğin ağır olduğu Crigler-Najjar Sendromu Tip 1' li bebekler hayatın ilk günleri veya aylarında bilirubin ensefalopatisine sahiptir (60). Aksine serum bilirubin nadiren 20 mg/dl'yi aştığı Crigler-Najjar Sendromu Tip 2'li bebeklerde ensefalopati sık görülmez. G6PD eksikliğinde artmış hemoliz riski ve bozulmuş bilirubin konjugasyonu vardır (61). Gilbert sendromlu bebekler ayrıca hafifçe azalmış UDP-GT aktivitesine sahiptir. Bu azalma enzimi kodlayan başlıca gen olan UG1TA' nın promoter bölgesindeki TA tekrarlarının ekspansiyonuna bağlanmıştır (40). TA tekrarlarının sayısındaki irksal farklılıklar ve bunun UDP-GT aktivitesi ile korelasyonu bu polimorfizmin bilirubin metabolizmasındaki

farklılıkları arttırabileceğini göstermiştir (44). Ayrıca glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği ve Gilbert sendromunun kombinasyonu ciddi sarılık olasılığını artırır (62).

Bilirubin artmış enterohepatik dolaşımı yoluyla sarılığa neden olan patolojik durumlardan biri açlıktır (63,64). İyi beslenmeyen veya tamamen anne sütü ile beslenen bebeklerde bilirubin emilemeyen derivelere dönüşümünü sağlayan bakteriler daha düşük miktarlardadır ve bu bebeklerde bilirubin enterohepatik dolaşımı artabilir.

Yenidoğan sarılığı ile ilgili olarak yeni yayınlanan bir derlemede ciddi hiperbilirubinemi gelişimi için geniş bir risk faktörleri listesi sunulmuştur (65) (Tablo 1).

Tablo I: Neonatal hiperbilirubinemi gelişimi ile ilgili risk faktörleri

<u>Maternal faktörler</u>	<u>Perinatal faktörler</u>	<u>Neonatal faktörler</u>
1. Irk veya etnik grup ✓ Asya ✓ Yerli Amerikalılar ✓ Yunanistan adaları 2. Gebelik komplikasyonları ✓ Diabetes mellitus ✓ Rh uygunsuzluğu ✓ ABO uygunsuzluğu 3. Doğum sırasında hipotonik solüsyonlarda oksitosin kullanımı 4. Anne sütüne ait faktörler (geç başlangıçlı anne sütü sarılığı)	1. Doğum travması ✓ Sefal hematom ✓ Ekimozlar 2. Enfeksiyon ✓ Bakteriyel ✓ Viral ✓ Protozoal	1. Prematürite 2. Genetik faktörler a) Konjugasyonun ailesel hastalıkları ✓ Gilbert sendromu ✓ Crigler-Najjar sendromu tip I-II b) Diğer enzimatik defektler ✓ G6PD eksikliği ✓ Pirüvat kinaz eksikliği ✓ Heksokinaz eksikliği ✓ Konjenital eritropoetik porfiri c) Yapısal eritrosit defektleri ✓ Sferositoz ✓ Eliptositoz 3. Polisitemi 4. İlaçlar (streptomisin, kloramfenikol, benzil alkol, sulfisoksazol) 5. Anne sütünün yetersiz alımı (erken başlangıçlı anne sütü sarılığı)

2.2. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ, ENSEFALOPATİ VE KERN İKTERUS

Neonatal sarılık tamamıyla benign fizyolojik bir süreç olabileceği gibi sinir sisteminde toksisiteye yol açacak ciddi bir hastalığın ilk bulgusu da olabilir. Bilirubin ensefalopatisi ya da kern ikterus tanımları bilirubinun santral sinir sistemine olan toksisitesinin klinik ve patolojik görünümünü yansıtır.

Kern ikterus terimi; genellikle bilirubin toksisitesine ait olduğu düşünülen klinik ve nöropatolojik bulguların geniş bir spektrumunu kapsayacak şekilde kullanılır. Ancak kern ikterus daha dar kapsamlı bir tanımdır ve yalnızca başta bazal ganglionlar, pons ve serebellum olmak üzere beynin spesifik bölgelerinde nöronal ölüm ve pigment birikimi ile karakterize olan nöropatolojik değişiklikleri içerir.

Bilirubin ensefalopatisi terimi; çok daha yakın bir geçmişte kullanılmaya başlanmıştır ve bilirubinun santral sinir sistemine olan etkilerinin klinik bulgularını yansıtan bir terimdir. Bunlar erken dönemde gözlenen hafif ve hatta geri dönüşümlü olan bazı bulgulardan (letarji, iritabilite, kas tonusunda değişiklikler, beyin sapı işitsel uyarılma potansiyellerinde (BİUP) düzleşme ve/veya uzamış latans gibi), hayatın ilk günlerinde opistotonus, nöbetler ve ölüm gibi çok daha ağır bulgulara kadar değişebilir. Neonatal bilirubin hasarının, koreoatetoid serebral palsi, yüksek frekanslı işitme kaybı ve yukarı bakış paralizi gibi geç ve kalıcı bulguları da bilirubin ensefalopatisinin genişletilmiş tanısında yer alabilir (3,66,67).

2.2.1. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİNİN KLİNİK BULGULARI

Yüksek bilirubin düzeyleri birkaç saat sürmeden genellikle bilirubin nöropatisi belirgin hale gelmez. Azalmış aktivite, beslenme isteksizliği, bebeğin ağlama değişiklikleri, letarji, iritabilite ve apneyi içeren bir geri dönüşümlü bulgular dönemi tanımlanmıştır. Eğer bilirubin düzeyi, örneğin kan değişimi yoluyla hızla azaltılırsa bu bulgular sıklıkla geri döndürülebilir.

Eğer hiperbilirubinemi devam ederse kısa zaman içinde bu belli belirsiz bulguları tüm ekstremitelerin rigid ekstansiyonu, kolların sıkı yumruk pozisyonu, bacakların çapraz ekstansiyonu ve tiz sesli ağlama izler. Bazen bu bulgulara opistotonus ve nöbet aktivitesi eşlik edebilir. Yaşayan bebeklerde birkaç ay sonra kas tonüsü ve beslenme güçlüğü azalır ve tremor, ince motor beceriksizlik, gözlerde takip yetersizliği, sabit yukarı bakış kısıtlılığı ile birlikte genellikle spastik veya koreoatetoid serebral palsi gelişir. Yüksek frekanslı işitme kaybı ve mental retardasyon da bu sendromun bir parçasıdır. Çocukluk çağından sonraki en sık bulgular koreoatetoz, oküler paralizi ve sekizinci sinir sağırlığıdır, ciddi mental retardasyon ve spastik serebral palsi çok az bir kısmında ortaya çıkar. Genellikle motor bulgular uzun dönem yaşayanlarda en belirgin anormalliklerdir (65,66).

Rh hemolitik hastalığının sorun olduğu ve prematüre yoğun bakımın yetersiz kaldığı yıllarda kern ikterus gelişen bebeklerin yarısından fazlası ölüyor, 1984 ve 1999 yılları arasında ful term ve terme yakın bebeklerin kayıtlarında kern ikteruslu bebekler arasındaki mortalite oranı % 4 olarak saptanmıştır (65).

Hemolitik hastalıklı bebeklerin sık izlendiği yıllarda akut bilirubin ensefalopatisinin klinik özellikleri çok iyi tanımlanmış ve 3 faza ayrılarak değerlendirilmiştir (65) (Tablo 2). Birinci fazda ilk birkaç gün içinde stupor, hipotoni ve emme güçlüğü vardır. Bu bulgular nonspesifiktir ancak prognoz daha kötü olduğu ikinci faza gidiş nedeniyle riskli çocuklarda akla getirilmelidir. Ayrıca ilk tanımlanan serilerde bu dönemde de mortalite bildirilmiştir. İlk günlerden sonra gelişen ikinci fazda hipertoni ve ateş gelişir. Hipertoni ekstansör kas gruplarını etkiler ve çoğu bebekte retrokolis ve opistotonus görülür. Her ne kadar bu artmış tonus sıklıkla spastisite olarak tanımlansa da hipertoni kortikospinalden ziyade ekstrapiramidal orijinli olduğu için doğru bir tanımlama değildir. Bebeklerin % 80'inde hipertoni ile birlikte ateş de ortaya çıkmaktadır. Ateş herhangi bir nedene bağlanamaz, kern ikterusun diensefalik tutulumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (67).

Üçüncü klinik faz hipertoinin gerilemesi ile karakterizedir. Başlangıcı değişken olabilmekle birlikte genellikle ilk haftadan sonra ortaya çıkar. Tonüste düzelme gözlenmesinin kern ikterusun kronik formunun gelişmeyeceğinin bir kanıtı olabileceği öne sürülmüşse de gerçekte ikinci faza girmiş ve hipertoni gelişen hemen tüm bebeklerde kronik bilirubin ensefalopatisi geliştiği görülmüştür (67). Bunun tersi de geçerlidir. Prospektif bir çalışmada kronik bilirubin ensefalopatisi gelişen çocukların % 10'unun yenidoğan döneminde hiçbir bulgusu olmadığı ya da minimal bulguları olduğu görülmüştür (70). Kronik dönemdeki bilirubin ensefalopatisinde hayatın ilk yılında bebekler yetersiz beslenen, tiz tezle ağlayan bebeklerdir. Derin tendon reflekslerinde artış ile birlikte hipotoni vardır. Motor becerilerin kazanımı olguların çoğunda gecikmiştir ve genellikle 5 yaşında yalnız başına yürüyebilir duruma gelirler. Kern ikterusun kronik dönemdeki major klinik bulguları birinci yıldan sonra ortaya çıkar, bazen bu süre birkaç yıl uzayabilir (Tablo 2).

Term bebeklerde hiperbilirubineminin neden olduğu kern ikterusun karakteristik bulguları ekstrapiramidal bozukluklar, bakış anormallikleri ve sensorinöral işitme kaybıdır. Özellikle atetoz olmak üzere belirgin ekstrapiramidal bozukluk 18 ay gibi erken dönemlerde de gelişebilir ancak bazen 8-9 yaşına dek gecikebilir. Ciddi şekilde etkilenmiş çocuklarda ortaya çıkan atetoz ekstremitelerin kullanımını engelleyebilir. Ayrıca bu çocuklar ciddi dizartri, salya akıtma, çiğneme ve yutma güçlüğüne sahip olabilirler (67).

İşitme kaybı; kronik bilirubin ensefalopatili çoğu çocukta değişik derecelerde vardır. Kronik bilirubin ensefalopatili 59 çocuğun prospektif çalışmasında 17 çocuğun işitme kaybına sahip olduğu bunların 10'unda işitme kaybının orta-ağır şiddette olduğu görülmüştür (71). Diğer uzun süreli izlem çalışmalarında da işitme kaybı kronik bilirubin ensefalopatili çocuklarda ağır derecelerde ve en sık gözlenen nörolojik anormallik olarak belirtilmiştir (70).

Bakış anormallikleri; özellikle yukarı bakış kısıtlılığı kronik dönemin diğer bir sık bulgusudur. Çoğu çocukta okulosefalik taş bebek manevrasıyla tam vertikal göz hareketleri izlenir, bu da okulomotor çekirdeğin daha yukarısındaki düzeylerde bir hasar olduğunu gösterir.

İzlem çalışmalarında çocuklara uygulanan zeka testlerinin çok az bir kısmında major gerilik saptanmıştır. Atetozlu çocukların yalnızca % 20'sinde IQ < 70 bulunmuştur (70).

Kern ikterusun klasik bulguları prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin izlemlerinde genellikle görülmez, çünkü çoğu etkilenmiş bebek bu döneme kadar yaşamaz. Bununla birlikte hafif nörolojik bozukluklar ve belli belirsiz gelişme gerilikleri, serum indirekt bilirubin konsantrasyonunun orta derecede yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Ancak prematürite ve yenidoğanın diğer hastalıklarının da bu duruma katkısı olabileceği için bu bebeklerde bilirubine bağlanan belirsiz nörolojik hasarın geri dönüşlülüğü veya uzun dönem bulgularına ilişkin tartışmalar vardır (65-67).

Tablo II: Kern ikterusun klinik özellikleri

<p>Akut form</p> <p><i>Faz 1: (ilk 1-2 gün):</i> emme güçlüğü, stupor, hipotoni, nöbet</p> <p><i>Faz 2: (ilk haftanın ortaları):</i> Ekstensör kasların hipertoni, opistotonus, retrokolis, ateş</p> <p><i>Faz 3 (ilk haftadan sonra):</i> hipertoninin gerilemesi</p>
<p>Kronik form</p> <p><i>İlk yıl:</i> hipotoni, aktif derin tendon refleksi, obligatuar tonik boyun refleksi, motor beceri gecikmesi</p> <p><i>İlk yıldan sonra:</i> hareket bozuklukları (koreoatetoz, ballismus, tremor), yukarı bakış kısıtlılığı, sensorinöral işitme kaybı</p>

2.2.2. TARİHÇE

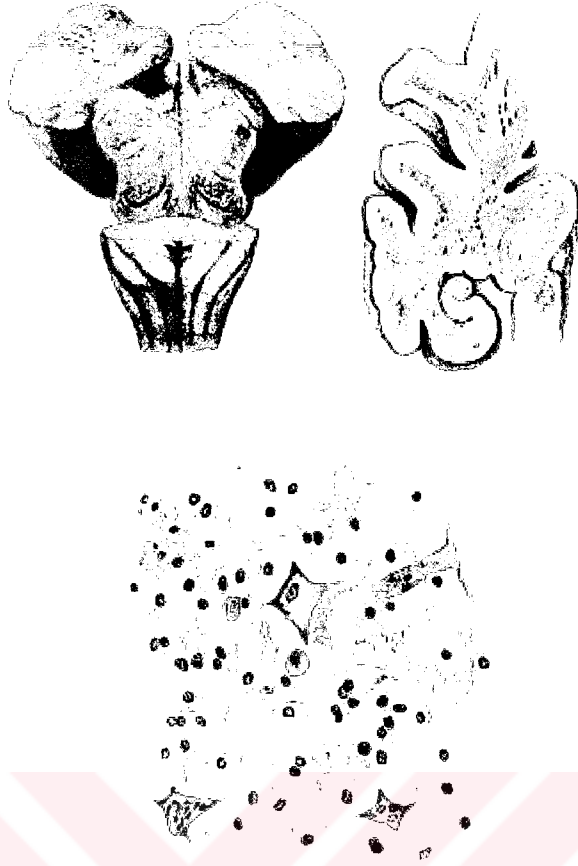
Yüksek serum bilirubin konsantrasyonu ile ilişkili klinik ensefalopati ve santral sinir sisteminde belirli bölgelerde sarı boyanma olarak gözlenen önemli patolojik değişiklikler arasındaki ilişki 1875 gibi çok erken dönemlerde tanımlanmıştır. İkterus neonatorum nedeniyle ölmüş bir yenidoğanın beyinde bilirubin kristalleri tanımlanmış ve bu durum nekroze olmuş beyin dokularının ikterik pigmentasyonu absorbe etmesi şeklinde yorumlanmıştır. İlk kez 1904 yılında beynin dejenere olmuş bölgelerinde bazı fokal ikterik pigmentasyonlar için kern ikterus terimi kullanılmıştır (kern; nukleus veya ganglion, ikterus; sarı) (Resim 1). Ancak nekrozun bazı toksinler, belki safra veya trombozisin neden olduğu vasküler hasardan kaynaklandığına inanılmıştır. Ayrıca nöral dokudaki boyanmanın ciddi sarılıklı bebeklerin yalnızca küçük bir kısmında ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Aynı yıllarda sepsisin yenidoğan sarılığı gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiş ve beyin dokusu boyanmasının şu nedenlere bağlı olabileceğini belirtilmiştir;

1. Safra pigmentinin nekroza yol açacak şekilde ganglion hücrelerine olan özel ilgisi
2. Boyandığında ganglion hücrelerinin safra tuzları tarafından hasarlanması
3. Hücrelerin boyanmış hale gelmesine yol açan iskemik veya travmatik olay

Bundan sonraki iki dekad benzer klinik gidiş ve anatomik değişiklikleri olan çeşitli hastaların tanımlanmasıyla geçmiş ve bu sürede sarılık ve nukleusların boyanması arasındaki ilişkiye yönelik olarak fazla bir ilerleme olmamıştır.

1915 gibi çok eski yıllarda bile mental retardasyon ve nöromusküler disfonksiyon ile sonuçlanan ciddi neonatal sarılıklı yaşayan çocuklar tanımlanmış ve sorumlu olarak sarılık düşünülmüştür. 1933'de kern ikterus ile ilgili literatürün gözden geçirilmesiyle çoğu prematüre olsa da tüm bebeklerin doğumda normal göründükleri, hayatın ikinci gününden önce başlayan sarılık ile konvülziyon ve spastisiteyi içeren santral sinir sistemi tutulumunun ortaya çıktığı ve ölümün genellikle hayatın beşinci gününde görüldüğü ortaya konmuştur.

1916'da hastalığın anlaşılmasındaki bir gelişme, hemolitik sarılıklı bebeklerin serumunun obstruktif sarılıklı bebeklerin serumlarından bir kimyasal reaksiyon ile ayrılabilmesinin gözlenmesidir. Obstruktif sarılıklı serum suda reaksiyon verirken, hemolitik serumun alkol varlığı dışında diazo sulfanilik asit ile hemen reaksiyon vermediği fark edilmiş ve unkonjuge ve konjuge olarak bildiğimiz bu reaksiyonlar tanımlanmıştır.



Resim 1: 1904 yılında Schmorl tarafından yayınlanan ve onun bazal ganglionlardaki sarı görüntüm nedeni ile ilk kez kern ikterus terimini kullanmasına yol açan görüntü (72)

1932’de o zamana dek birbirleriyle ilişkisiz üç sendrom olarak düşünülen fetusun yaygın ödemi (hidrops fetalis), sarılık ve yenidoğanın konjenital anemisinin aslında tek bir durumun parçaları olduğunu tanımlanmış ve eritroblastozis fetalis olarak isimlendirilmiştir. Bunu 1939’da maternal-fetal kan grup uygunsuzluğunun serolojik temelini ve Rh antijen sisteminin tanımlanması izlemiştir. Böylece yenidoğan hemolitik hastalığının anlaşılması ve buna yönelik tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi sağlanmıştır.

Kern ikterusun tarihsel seyrinde kan değişiminin uygulamaya girmesi oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Her ne kadar ailesel sarılıklı bir yenidoğanda yapılmış olan ilk başarılı kan değişimi 1925’de bildirilmiş olsa da bu girişim modeli 1940’larda yenidoğanın hemolitik hastalığı tam olarak anlaşılincaya dek uygulanmamıştır. Kan değişimi total bilirubin yükünü azaltarak bilirubin ensefalopatisi gelişim riskini azaltır. Kan değişiminin ilk uygulamaları kanın sagittal sinüs veya radyal arterden alınıp safen vene verilmesi şeklindeydi. Daha sonra polietilen kateterlerin geliştirilmesi ile umbilikal ven kateterizasyonu yoluyla kan alış verişinin yapıldığı teknik 1946’da geliştirilmiştir (66,72).

Kan değişiminin 1950'lerde yaygın olarak kullanıma girmesinden önce kern ikterus eritroblastosisli olarak canlı doğan bebeklerin % 15'ini etkiliyordu. Bu olguların % 70'i ilk bir hafta içinde, geriye kalanlarını çoğu ise ilk bir yıllık sürede kaybediliyordu. Yaşayanlar kalıcı nörolojik sekellere sahipti ve tüm serebral palsili olguların % 10'undan sorumlu olduğu belirtilmekteydi (68). Bu durumun ciddi morbiditesi dikkate alındığında uygulamanın kendine ait tanımlanmış riskleri olsa bile kan değişimi ile sağlanan büyük katkının önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

1950'lerde kern ikterus hemen tümüyle eritroblastosis fetalise ait bir sekel olarak düşünölmüştür ve hasar ile sarılığın şiddeti arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Bu nedenle yalnızca Rh uygunsuzluğu önemli olarak düşünölmüştür. Diğer kan grupları, prematürite, sepsis, pulmoner hasar ve maternal diabetin klinik veya patolojik hastalığın ortaya çıkışında kofaktör olarak görölüp görölmeyeceği konusunda tartışmalar yaşanmıştır (66).

1950 ve 1952 yılları arasında yayımlanan bir seride Hsia ve arkadaşları (68) kern ikterus, eritroblastosis fetalis ve yüksek serum indirekt bilirubin konsantrasyonuna bağlı nörolojik hasarı önlemek için girişimlerle ilgili çağdaş bilgi ve yaklaşımı özetlemişlerdir. Bu yayınların sonucunda yazarlar, kern ikterusun serum bilirubin düzeyi 30 mg/dl'den daha fazla olan bebeklerde ortaya çıkmasının olası olduğunu, serum bilirubin düzeyi 20 mg/dl nin altında kaldığında ise olası olmadığını belirtmişlerdir (68). Bu sonuç klinik uygulama, bakım standartları ve hatta yasal durumlarla ilgili kararlar üzerine etkili olmayı günümüzde de sürdürmektedir. Ancak kern ikterusu önlemek için uygun hiperbilirubinemi tedavisi ile ilgili tartışmalar sürmektedir.

Crigler ve Najjar 1952'de kern ikteruslu konjenital ailesel nonhemolitik sarılığı tanımlayarak yalnızca yeni bir hastalığı tanımlamakla kalmamış kern ikterusun spesifik kan grup uygunsuzluğu ve hatta hemolizden ziyade yüksek indirekt bilirubin düzeyleri ile ilişkili bir süreç olduğunun anlaşılmasını da sağlamışlardır.

Neonatal sarılığın tedavisinde kan değişiminden sonraki en büyük gelişme izoimmunizasyonun önlenmesi ve pik serum bilirubin konsantrasyonunu azaltacak daha basit bir yöntem olan fototerapinin etkinliğinin gösterilmesi olmuştur. Kızılderililer bebeklerin sarı renklerinin azalmasında güneş ışılığının faydalı etkilerinin uzun zamandır farkında olsalar da neonatal hiperbilirubinemi için fototerapi ilk kez 1958'de İngiltere'de ileri sürölmüştür. Daha sonra bu tedavi yüksek serum bilirubin düzeyinin azaltılmasında ve prematüre bebeklerde hiperbilirubineminin önlenmesinde profektik olarak kullanılmıştır. Maternal immunizasyonu önlemek için Rh immunglobülinin geliştirilmesi ve fototerapinin girişı ile sağlıklı term bebeklerde kan değişimi gereksinimi büyük ölçüde azalmıştır (66).

Maternal-fetal kan grup uygunsuzluğunun önlenmesi ve bilirubin konsantrasyonunun azaltılmasındaki bu gelişmeler hasta prematüre bebeklerin yaşatılmaya çalışılması ile aynı dönemdedir. Bu nedenle term bebeklerdeki kern ikterus olguları belirgin ölçüde azalırken bu kez, özellikle respiratuvar distresi, asidozu ve sepsisi olan hasta ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin otopsilerinde kern ikterus görülmeye başlanmıştır. Hatta bu durum daha önce bildirilen sınırlara asla ulaşmayan serum bilirubin düzeylerinde de gösterilmiştir. Bu da düşük doğum ağırlıklı bebeklerdeki bilirubin toksisitesinin eritroblastosis fetalisli term bebeklerdekinden farklı bir yolla ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Kern ikterus büyük ölçüde respiratuvar distresli, asidozlu ve orta derecede yüksek serum bilirubin düzeyleri olan prematüre bebeklerde rastlantısal otopsi bulgusu olarak saptandığı için daha önceki yıllardakine benzer sorular sorulmaya başlanmıştır. Bilirubin hasarın nedeni midir yoksa daha önceki hasarlanmanın neden olduğu bir doku boyanması mıdır? Hastalar kern ikteruslu mu ya da kernikterusa bağlı olarak mı ölüyorlar? Ancak bazı olgularda bilirubin ensefalopatisinin ölümden önce tanımlanması ve otopside santral sinir sisteminde gözlenen tek belirgin bulgunun klasik dağılımdaki sarı nöronal boyanma olması nedeniyle bunun bilirubinün gerçek toksisitesi olduğu kabul edilmiştir (66).

1960'lı yıllara gelindiğinde Rh hemolitik hastalığı olmayan zamanında doğmuş bebeklerde de özellikle serum bilirubin düzeyi 20 mg/dl değerinin üzerine çıktığında kern ikterus gelişen olgular tanımlanmış (73) ve bu nedenle hemolizi olmayan bebeklerde de Rh hemolitik hastalığı olan bebekler için belirlenen kan değişim sınırlarının uygulanması önerilmiştir (74). Bundan sonraki yıllar bu sınırların özellikle sağlıklı term bebeklerde gerçekten gerekli olup olmadığının tartışılmasıyla geçmiş ve yapılan pek çok araştırmaya karşın bu tartışma günümüzün de en önemli konularından birisi olmaya devam etmiştir.

2.2.3. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Neonatal bilirubin toksisitesini tam olarak anlayabilmek için bazı faktörlerin açıklanması gerekmektedir. Bunlar; bilirubin beyne nasıl geçiyor, nöronlara ne yapıyor, hangi etkileri geri dönüşlüdür ve nörotoksisite önlenebilecek bir zamanda ya da oluşmadan tahmin edilebilir mi?

2.2.3.1. Bilirubinün Beyne Girişi

İndirekt bilirubinün beyne girişi ve hasarlandırması ile ilişkili mekanizma açık değildir. Bilirubinün beyne girişine yönelik çeşitli hipotezler geliştirilmiştir ve henüz çürütülmemiştir.

Serbest bilirubinün geçişi; Bu hipotez tam olarak doğrulanamasa da büyük ölçüde kabul görmüştür. Lipofilik diğer maddeler gibi normalde serumda albumine bağlı bilirubin ile bir dengede olan serbest bilirubin de diffüzyon yolu ile kan-beyin bariyerini geçebilmektedir. Böylece serbest bilirubin miktarındaki herhangi bir artış veya albuminin miktarı ya da bilirubin bağlama kapasitesindeki herhangi bir azalma serbest bilirubinün kan beyin bariyerini geçip beyin dokusu içinde birikmesini ve sonuçta nöral hücre membranı içinde bilirubin asit şeklinde çökmesini sağlayabilir. Bu hipotezle uyumlu olan bilgi fizyolojik hiperbilirubinemi sırasında bile bir miktar serbest bilirubinün kan beyin bariyerini kolayca geçebileceğidir. Ancak bu geçişinin klinik önemi bilinmemektedir. Orta derecede serum bilirubin yükseklikleri sırasında ortaya çıkan dikkat, uyanıklık ve motor performanstaki geçici değişikliklerin nedeninin bu olabileceği belirtilmiştir. Albuminin bilirubine olan afinitesini ya da bağlama kapasitesini azaltan veya asidoz, hipoalbuminemi gibi nedenlerle bilirubinün dokulara hareketini arttıran herhangi bir durum varlığında bilirubinün beyne girişi artacaktır (66, 75).

Asidozun bilirubinün çözünürlüğünü azaltarak bilirubin asit formunda dokulara geçişini kolaylaştırması; İkinci hipotez bilirubinün albumine bağlanma durumu yanında hücre membranlarını geçen bilirubinün kimyasal yapısını incelemiş ve asidotik bebeklerdeki artmış riskin açıklanmasına öncelik vermiştir. Alkali pH'da bilirubin suda eriyen bir sodyum tuzu yapısındadır, fakat nötral veya düşük pH'da çözünürlüğü oldukça azdır. Bu nedenle bilirubin plazmada iki hidrojen iyonunun ayrılmasıyla albumine bağlı bir dianyon olarak bulunur. Asidik pH'da, serbest bilirubinün çözünürlüğü azalmakta ve ortamda bulunan hidrojen iyonlarıyla bir (monobazik bilirubin şeklinde) ya da iki (bilirubin asit şeklinde) hidrojen iyonu ile bağlanarak kolayca dokulara geçişi mümkün olmaktadır. Serumda bilirubin asit miktarı fazla olduğunda kolayca dokulara çökme eğilimi gösterir. Bu da sarılıklı bebeklerin dokularında bilirubin asidin çöktüğü anlamına gelir (76). Bu modelde bilirubin asidin miktarı plazma pH'sındaki çözünürlüğü ile ilişkili olarak serbest bilirubinün konsantrasyonu tarafından belirlenir.

Bu teori asidozun kern ikterus gelişiminde oynadığı rol için önemli bir açıklama sağlar. (77,78). Prematüre bebeklerde solunum distressine bağlı asidoz ile düşük serum albumin düzeyi bir araya geldiğinde bu bebekler orta derecede bilirubin yüksekliklerinde bile kern ikterus yönünden riskli bir duruma girmektedirler. Ancak bilirubin asit veya bilirubin asit tuzunun (monobazik bilirubin) hücre membranlarını geçen veya dokulara bağlanan bilirubin formu olup olmadığı halen açık değildir (66).

Kan-beyin bariyerinin bozulması ile albumine bağı bilirubinün geçmesi; Üçüncü teori albumine bağı olan bilirubinün beyne esas olarak hasarlanmış kan beyin bariyeri aracılığı ile girdiğini öne sürer. Vasküler hasar, anormal dolaşım veya anormal osmolarite gibi durumların varlığında albümin ve bilirubine karşı olan bariyer geri dönüşümlü olarak açılabilir. Hipertermi ve sepsisemi de benzer etkilere sahip olabilir. Kan beyin bariyeri bağlantısının kaybı herhangi bir serum bilirubin konsantrasyonunda bilirubinün beyne geçişini sağlayabilir. Bu hipoteze göre bilirubinün santral sistemine olan bölgesel toksisitesi için hücre membranında ya da hücre içinde albüminden ayrılması gerekmektedir, çünkü serbest bilirubinün bağı bilirubine göre çok daha fazla toksik olduğu in vitro çalışmalardan bilinmektedir. Ancak yine de hasarlı bir kan beyin bariyeri varlığında bile albüminden daha fazla bilirubin beyne girer ve bu da bilirubin girişi ile ilgili çeşitli mekanizmaların aynı anda devrede olabileceğini göstermektedir (79,80).

Bir kan beyin bariyeri olduğu ilk kez 19. yüzyılda Paul Ehrlich tarafından ortaya atılmıştır. Evan's mavisinin enjeksiyonundan sonra tüm vücut organlarının maviye boyandığı fakat beyin boyanmadığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar kan-beyin bariyerinin beyin endotel hücrelerinden oluştuğunu göstermiştir. Beyin endotel hücreleri diğer endotel hücrelerinden bazı farklılıklar göstermektedir. Bunlar arasında "tight junction" bulunmakta ve bu da küçük molekül ve iyonların beyne serbestçe girip çıkmasına engel olmaktadır. Bu hücrelerde çok az sayıda pinositik vezikül bulunmaktadır. Bu nedenle plazma proteinleri taşınmamaktadır. Bu kapiller endotelin çevresinde bazal membran yer alır. Bazal membran kollajen ve glikoproteinden oluşmakta ve kapiller duvarın gücünü arttıran bir iskelet görevi görmektedir. İmmatür hayvanlarda bazal membran dört kat daha az materyal içerir. Bazal membranın çevresinde astrositler yer alır. Bazal membran iki hücre için ortaktır. Astrositlerin beyin kapiller endotel hücrelerinin bu şekilde diferansiye olmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Tüm bu diferansiyasyon fetal hayatta başlar. Beynin büyüdüğü ve dendritik hücrelerin artmaya devam ettiği dönemde de devam eder. İmmatür beyinde kan-beyin bariyeri erişkinin metabolik ve yapısal özelliklerini taşımasa da bu bariyerin restriktif özellikleri beyni korumak için yeterlidir. Bazı kaynaklarda yenidoğan döneminde kan-beyin bariyerinde bir immatürasyon olduğu ileri sürülmekle birlikte pek çok yayında her hangi bir immatürasyon olmadığı belirtilmektedir. Ancak prematürelde nonlipofilik maddelere karşı pasif permeabilitenin daha fazla olduğu öne sürülmüştür (80).

2.2.3.2. Bilirubin Hücresel Düzeydeki Toksik Etkileri

Ciddi hiperbilirubinemi ile ilgili asıl endişe nörotoksik etki potansiyelidir, fakat yaygın hücresel hasar da meydana gelir (65). Bilirubin beyin dokusu içine girişi ile ilgili çelişiklere benzer şekilde hücresel düzeydeki toksik etkilerini gerçekte nasıl ortaya çıkardığı da tam olarak anlaşılamamıştır. Dört olası mekanizma teorik olarak öne sürülmüştür (81).

1. Normal sinir iletiminin kesilmesi
2. Mitokondriyal disfonksiyon
3. Sellüler ve intrasellüler membran bozukluğu
4. Enzim aktivitelerinin engellenmesi

Normal sinir iletiminin kesilmesi; Beyin sapı işitsel uyarılmış yanıtlarında orta derecede hiperbilirubinemi düzeylerinde geri dönüşlü bazı değişiklikler saptanmış olması nedeniyle sinir iletiminin bilirubin toksisitesinin erken dönemdeki hedefi olduğu düşünülmüştür. Bilirubin nörotransmitter salınımında oldukça önemli olan enzimlerin (örneğin sinapsin I) fosforilasyonunu inhibe ettiği in vitro olarak gösterilmiştir (75). Bilirubin ayrıca sinaptik transmisyonun bir belirleyicisi olan tirozinin alımını inhibe eder ve sinaptik transmisyon ile ilgili hücrelerdeki iyon kanalı reseptörü olan N-metil-D-aspartatın fonksiyonunu inhibe ederek bu hücrelerde membran potansiyel değişikliklerine neden olur. Böylece bilirubin nöroeksitator sinyalleri etkileyerek sinir iletimini (özellikle işitme sinirinde) bozabilmektedir (80-83).

Mitokondriyal disfonksiyon; Uzun yıllardır mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun irreversibl bilirubin ensefalopati patogenezinin önemli bir parçası olduğuna inanılmaktadır. Moleküler mekanizmalar halen anlaşılmamış olsa bile bazı araştırmacılar bilirubin asidin fosfolipid membranlarda çöktüğünü ve bunun mitokondriyal disfonksiyonla sonuçlandığını ileri sürmüşlerdir. Ancak bazı araştırmacılar da bilirubin çeşitli hücre membranları ile geri dönüşümlü bileşikler oluşturduğunu ve böylece neden kan değişimi veya bilirubin düzeyinin hızla düşürülmesi ile bilirubin toksisitesine ait bazı klinik bulguların geri döndüğünün açıklanabileceğini belirtmişlerdir. İnsan ve rat hücre kültürlerinde bilirubin mitokondriyal enzimleri inhibe ettiği, DNA sentezini engelleyebildiği, DNA iplikciklerinde kırılmayı indüklediği, protein sentezi ve fosforilasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (65, 75, 80). Ancak moleküler mekanizmaların tam olarak açıklanabilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Sellüler ve intrasellüler membran bozukluğu; Bilirubinün hem nörotransmisyonu hem de mitokondriyal fonksiyonları bozan toksik etkiyi bilirubin asit şeklinde hücre membranlarındaki hidrojen, sodyum, potasyum gibi iyonların transportunu değiştirerek gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür. Bunu destekleyecek bir örnek, geçmişte bir kern ikterus epidemisine yol açan benzil alkolün membran akışkanlığı ile ilgili bir etkiye sahip olduğunun bilinmesidir. Hücresel ve mitokondriyal membranlar boyunca hidrojen iyon gradiyentinin varlığı mitokondriyal fonksiyonların kontrolünde ve sinapslardaki nörotransmitter salınımlarında önemli olabilir. Bilirubinün bilirubin asit formunda hücrelere veya mitokondrilere bağlanması bölgesel hidrojen konsantrasyonu ile ilişkili olduğu için membranların hidrojen iyonu gradiyentini sağlama yeteneğindeki herhangi bir değişiklik bilirubin toksisitesinde çok önemli olabilir. (84). Bilirubinün ayrıca renal hücrelerdeki iyon değişimini ve su transportunu da bozabileceği gösterilmiş ve aynı mekanizmanın kern ikterus ile ilişkili bilirubin ensefalopatisinde ortaya çıkan nöronal şişmeyi açıklayabileceği belirtilmiştir (65).

Enzim aktivitelerinin engellenmesi; İtrasellüler bilirubin toksisitesini açıklamak için dördüncü hipotez, bilirubin asidin spesifik enzimlerdeki reseptör bölgelerine bağlanabilme yeteneğinin varlığıdır, sonuçta bu enzimler çalışamaz duruma gelir ya da aktiviteleri önemli ölçüde azalır (66,75,81).

Bilirubinün bölgesel serebral metabolik etkilerini araştıran bir çalışmada immatür ratlarda artmış laktat düzeyleri ve azalmış hücresel glukoz düzeyleri ile bozulmuş serebral glukoz metabolizmasının hiperbilirubinemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (65).

Tüm bu hipotezlere ve çalışmalara karşın kern ikterus patogenezi ve özellikle düşük bilirubin konsantrasyonunda oluşan santral sinir sistemi toksisitesinin gerçek mekanizması halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bilirubin ensefalopatisi kan beyin bariyeri aracılığı ile beyne giren serbest bilirubinün tehlikeli bir düzeyini ve duyarlı sinir hücrelerinin varlığını gerektiren multifaktöriyel bir süreçtir.

2.2.3.3. Bilirubin Toksisitesini Etkileyen Faktörler

Hiperbilirubinemi ile ilişkili nörotoksositeye duyarlılığı arttıran pek çok faktör vardır. Bu nedenle basit olsa bile yalnızca total veya indirekt bilirubin konsantrasyonuna dayandırılan tedavi kararları risk faktörlerinin varlığında yeterli olmayacaktır. Yüksek bilirubin düzeyi varlığında beyin hasarı riskini arttıran faktörlerin bilinmesi kimlerin nasıl tedavi edileceğinin belirlenmesinde çok önemlidir (Tablo 3).

Beyindeki bilirubin konsantrasyonu ve bilirubine maruz kalınan süre bilirubinün nörotoksik etkilerinin en önemli belirleyicileridir. Ancak hemolizi olmayan bebeklerde bilirubin düzeyi

ile bilirubin ensefalopatisi arasındaki korelasyon zayıftır. Buradaki en önemli belirleyici bilirubin üretim hızıdır.

Serum bilirubin konsantrasyonu albüminin bilirubin bağlama bölgelerinin doyurulmasından daha düşük düzeylerde ise ölçülen değer albümine bağlı olan ya da olmayan dolaşımdaki indirekt bilirubinin tümünü yansıtır. Ancak bu total serum bilirubin konsantrasyonu doku yükünü ya da total vücut yükünü yansıtmaz. Bu önemli bir farktır, çünkü yüksek bilirubin üretim hızı bilirubinin dokulara daha hızlı taşınmasıyla sonuçlanacaktır. Böylece yüksek bilirubin üretim hızı olan bebekler düşük üretim hızlı bebeklere göre büyük ölçüde daha fazla doku bilirubin yüküne sahip olacaktır. Bilirubin düzeyinin artış hızı kadar belirli düzeylere ulaşıldığındaki postnatal yaş da önemlidir. Örneğin hayatın 48. saatinde 20 mg/dl düzeyindeki serum bilirubin konsantrasyonu yedinci gündeki aynı düzeyden farklı bir risk taşır. Serum bilirubin konsantrasyonu albümin bağlama bölgelerini doyuracak kadar arttığında ve total vücut yükü özellikle fazlaysa doku yükü de yüksek olacaktır ve serum bilirubinde oluşacak ek artış, bu zamana dek hala korunmuş olabilen artmış beyin geçiş potansiyelini gösterecektir. Ancak doku yükü düşükse bilirubin vücutta daha fazla depolanabilir ve böylece beyin için acil riskleri ortadan kaldırır. Artmış bilirubin üretimi olan bebeklerdeki yüksek doku yükü bu hastaların neden aynı bilirubin düzeyinde ama düşük bilirubin üretimli olanlara göre beyin hasarına yatkın olduğunu açıklayabilir. Hemoliz gibi artmış bilirubin üretimi olan bebeklerde total vücut yükü ya da doku yükünün yüksek oluşu bu bebeklerde kan değişimi ya da fototerapi sonrası serum bilirubin düzeylerinde neden daha belirgin bir rebound olduğunu da açıklayabilir. Bu nedenle artmış bilirubin üretimli hastaların tanımlanması nörotoksisite riskinin belirlenmesinde ve uygulanacak tedavilerin planlanmasında oldukça önemlidir. Bu gibi hastaları belirlemek için ekspiratuvar gaz analizi ile karbon monoksit ölçümleri ya da noninvaziv perkutan bilirubin ölçümlerinin yararlı olduğu gösterilmiştir (20).

Serum bilirubin konsantrasyonları bilirubin üretimini, doku bilirubin konsantrasyonunu ve albumine bağlı bilirubin konsantrasyonunu güvenilir olarak yansıtmadığı gibi fototerapi ile değişen bilirubinin konfigürasyonlarını ve ekskrete edilebilen fotoizomerleri de belirleyemez. Bu nedenle fototerapi ile tedavi edilenlerle edilmeyenlerin serum bilirubin değerleri eşit olarak düşünülmemelidir (65).

Rh uygunsuzluğu olan bebeklerde 20 mg/dl'den daha yüksek serum bilirubin konsantrasyonları genellikle kötü prognozu gösterirken (68,70), 25 hatta daha yüksek konsantrasyonlu bazı bebekler normaldir (68). Kern ikterus Rh uygunsuzluğu olan

bebeklerde; serum bilirubin konsantrasyonu 19-24 mg/dl olan bebeklerin %8'inde, 25-29 mg/dl olan bebeklerin %33'ünde, 30-40 mg/dl olan bebeklerin %73'ünde saptanmıştır (85)

Albumin bir molar oranına kadar ya da gramı başına maksimum 8.2 mg bilirubin bağlayabilir. Böylece serum albümin konsantrasyonu 3 g/dl olan bir bebek yaklaşık 25 mg/dl albümine bağlı serum bilirubin konsantrasyonuna sahip olacaktır. Eğer serum albümin konsantrasyonu düşükse bilirubin bağlanması tehlikeye girer ve kern ikterus riski artar. 1950'lerde preterm bebeklerin sulfisoksazol ile tedavisi bilirubini albüminden ayırdığı ve böylece beyne girişini kolaylaştırdığı için kern ikterus riskini arttırmıştır. 1970'lerde normal serum fizyolojikler içine koruyucu olarak konulan benzil alkol de benzer mekanizmalarla kern ikterus riskini arttırmış olabilir (86). Beyinde bilirubinün nörotoksik etkilerine duyarlılık hücre tipine, beyin matüritesine ve beyin metabolizmasına göre değişir.

Enfeksiyon, asidoz, hiperoksi, sepsis, prematürite ve hiperozmolarite gibi kan-beyin bariyerini değiştiren durumlar bilirubinün beyne girişini etkileyebilir. Beyinde düşük pH varlığı bilirubinün presipitasyonunu ve toksik etkilerini artırır (67, 76, 87). Bu nedenle alkali durumlarda bilirubin daha çözünür olduğundan beyin pH' sının artırılmasının ensefalopatinin önlenmesine yardım edebileceği belirtilmektedir. Hiperbilirubinemili maymunlarda respiratuvar asidozun düzeltilmesi işitsel uyarılmış potansiyellerdeki anormalliklerin tamamen geri dönmesi ile sonuçlanmıştır (88). Son yıllarda ciddi hiperbilirubinemili yenidoğan bebeklerde bikarbonat infüzyonu ile yada pH' yı arttıracak ventilatör tekniklerinin kullanılmasıyla sağlanacak orta derecede alkalinizasyon (pH: 7.45-7.55) bilirubin ensefalopatisinin önlenmesinde bir yöntem olarak önerilmeye başlanmıştır (65).

Ayrıca farklılaşması süren nöronlar özellikle bilirubin toksisitesine daha duyarlıdır, bu da prematürite bebeklerin bilirubin ensefalopatisine yatkınlığının bir diğer nedenidir (89).

Tablo III: Bilirubin nörotoksitesine duyarlılığı arttıran faktörler

- > Asfiksi
- > Hipertermi
- > Septisemi
- > Hipoalbüminemi
- > Asidozis
- > Uzamış hiperbilirubinemi
- > Kalorik deprivasyon
- > Düşük doğum ağırlığı
- > Düşük gestasyonel yaş
- > Aşırı hemoliz

2.3. YENİDOĞAN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİNİN TEDAVİSİ

Kan değişiminin 1950'lerde yenidoğanın hemolitik hastalığına bağlı hiperbilirubinemide tedaviye girmesinden ve Rh negatif annelere izoimmunizasyonu önlemek amacıyla rutin anti Rh globulin verilmesinden beri yenidoğanlarda bilirubin ensefalopatisinin ortaya çıkışı büyük ölçüde azalmıştır. Bununla birlikte düşük serum bilirubin düzeylerinin küçük prematüre bebeklerde ve hipoksi, asidoz, sepsis gibi durumların varlığında bilirubin ensefalopatisi riskinin fazla olabileceği bilgisi hiperbilirubinemi tedavisi için tek bir güvenilir kriterin oluşturulmasını önlemektedir. Ayrıca bilirubin nörotoksitesi kesin olarak var ya da yok olan bir durum değildir; belli belirsiz geçici değişikliklerden yapısal ve fonksiyonel bozukluklara dek değişen geniş bir klinik görünümü vardır. Bu nedenle büyük ölçüde klinik deneyim ve total serum bilirubin ölçümüne dayandırılmış kriterler yetersizdir ve term bebeklerin gereksiz tedavisine yol açabileceği gibi kalıcı hasarı beklenmeyen şekilde arttıran bir durum varlığında duyarlı bebeklerin yetersiz tedavisine neden olabilir. Duyarlılığın bilinebilmesi sorunun çözümünde kilit noktadır. Bu nedenle serum bilirubin konsantrasyonu dışında bilirubin ensefalopatisinin belirleyicileri araştırılmış ancak bunların devreye girmesi tedavi için basit ve net ilkeler geliştirilmesini güçleştirmiştir (1).

Tedavi gerektiren spesifik serum bilirubin konsantrasyonunun belirlenmesinin bir diğer güçlüğü güvenli olarak bilinen düzeylerin esas olarak günümüzde nadir görülen Rh hemolitik hastalıklı bebeklerden elde edilen tarihsel bilgilere dayanmasıdır (68). Yeni güvenli sınırların belirlenmesi için büyük hasta popülasyonlarında yapılması gerekli olan klinik çalışmaların yürütülmesi ise oldukça güçtür. Çünkü kan değişimi ve fototerapinin devreye girmesi ile 25 mg/dl' den daha fazla serum bilirubin konsantrasyonuna günümüzde nadiren rastlanmaktadır (5).

2.3.1. TEDAVİ KARARINDA KULLANILABİLECEK POTANSİYEL KRİTERLER

Bilirubin metabolizması dikkatle incelendiğinde ensefalopati için risk faktörü olarak basit bir hemolizden ziyade aşırı bilirubin üretiminin önemli olduğu görülmektedir. Aşırı bilirubin üretimi; izoimmün reaksiyonlara bağlı hemoliz, G6PD eksikliği, eritrosit membran defektleri gibi nedenler sonucunda ortaya çıkan hemolitik ve aşırı bilirubin üretimine yol açan nonhemolitik olayları içerir. Coombs testi aşırı bilirubin üretimine yol açan tüm nedenleri belirlemek ve hemolizin derecesi veya yoğunluğunu ölçmek için iyi bir belirleyici değildir (3,9).

Tedavinin başlatılması için bugün yaygın olarak kullanılanlardan daha uygun parametrelerin belirlenmesi için çalışmalar sürmektedir. Ancak tedavi ilkelerinin geliştirilmesinde total serum bilirubin konsantrasyonlarına ek olarak standart önerilerde yer almamakla birlikte tablo 4' de listelenen bazı faktörlerin de dikkate alınması önerilmektedir. Bunların bir kısmı klasik kitaplarda yer alırken (1) bazıları son yıllarda yapılan çalışmalarla gündeme gelmiştir.

Tablo IV: Neonatal sarılığının tedavi kararında kullanılabilir potansiyel kriterler

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Total serum bilirubin konsantrasyonu ➤ İndirekt serum bilirubin konsantrasyonu ➤ Serbest plazma bilirubini ➤ Rezerv albümin bağlama kapasitesi ➤ Bilirubin üretim hızı <ul style="list-style-type: none"> Serum karboksihemoglobin End-tital respiratuvar karbonmonoksit ➤ Total bilirubin artış hızı ➤ Nörofizyolojik kriterler ➤ Görsel uyarılmış potansiyeller ➤ Somatosensoriyal potansiyeller ➤ Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller ➤ Ağlama karakteristiği analizi ➤ Nükleer Manyetik Görüntüleme Yöntemleri

Bunlardan son beşi bilirubin ensefalopatisinin özellikle akut dönem etkilerini önceden saptamak amacıyla kullanılmaktadır. Ancak bu testlerde görülen patolojiler geri dönüşümlü olabildiği için tedavi kararlarının alınmasında ya da tedaviye yanıtın erken ve geç dönemde değerlendirilmesinde de önerilen testlerdir.

2.3.1.1. Serbest Plazma Bilirubininin Ölçümü

Ensefalopati serbest bilirubin düzeyleri 1500 gramın altındaki bebeklerde 0.8 mg/dl'den 1500-2500 gram bebeklerde 0.1 mg/dl'den daha düşük düzeylerde ise ortaya çıkmamaktadır (90,91). Serbest bilirubin konsantrasyonu 0.1 mg/dl ya da daha büyük değerde olan yenidoğanlarda ise anlamlı olarak daha fazla anormallik olduğu görülmüştür. Ülkemizden de benzer sonuçları gösteren bir yayın sunulmuştur (92) .Bu nedenle serbest bilirubin konsantrasyonlarının ölçümü bilirubinin etkilerini değerlendirmede yardımcı olabilir ve hiperbilirubinemili term yenidoğanlarda bilirubin ensefalopatisi riskini önceden belirleyebilir. Ancak akademik çalışmalarda peroksidaz yöntemi kullanılmış olmakla birlikte henüz serbest bilirubin düzeyini özellikle düşük konsantrasyonlarda doğru ve basit olarak ölçen yaygın bir teknoloji uygulamaya girmemiştir.

2.3.1.2. Rezerv Albümin Bağlama Kapasitesinin Ölçümü

Rezerv albümin bağlama kapasitesinin kullanımının dayanağı, serbest bilirubin yalnızca albümin bağlanma bölgeleri satüre hale geldikten sonra beyinde birikeceği ve bilirubin ile aşırı doyumun serbest bilirubin beyne geçişini arttıracığı teoridir. Bununla birlikte bilirubin albümine bağlanmasındaki dinamik süreç bu parametrenin güvenilir olmayabileceğini göstermektedir. Bağlanma bölgeleri bilirubin ile tam olarak kaplanmış olmadığında bile kan beyin bariyerini geçebilecek bir miktar serbest bilirubin vardır (93). Albümin bağlanma kapasitesini tahmin etmek için önerilen mevcut testlerin çoğu yenidoğan kliniklerinde pratik olarak uygulanamaz (87).

2.3.1.3. Bilirubin Üretim Hızının Ölçümü

Bilirubin üretim hızının ölçülmesinin potansiyel bilirubin ensefalopatisinin en iyi belirleyicisi olabileceği giderek daha fazla kabul görmektedir. İndirekt bilirubin üretimi geleneksel olarak doğumdan sonraki 24-48 saat süresince serum total bilirubin konsantrasyonundaki artış hızından tahmin edilebilir. Ancak serum bilirubinindeki artış hızı bilirubin yalnızca üretimini değil, dağılımını ve eliminasyonunu da yansıtmaktadır.

Hemin yıkılmasıyla her bir molekül biliverdin üretimi yanında bir molekül de karbonmonoksit (CO) oluşmaktadır. Biliverdin daha sonra bilirubine indirgenirken, CO hücre dışına diffüze olur ve dolaşan eritrositlerdeki hemoglobine bağlandığından kandaki karboksihemoglobin olarak ölçülebilir. Karboksihemoglobin ise akciğerlerde ayrıştırılır ve ekspiryumda ölçülebilen CO olarak atılır.

Son zamanlarda ekshale edilen CO veya karboksihemoglobinin perkutan ölçümünü sağlayan teknikler geliştirilmiştir. Bu ölçümler bilirubin üretim hızı ile iyi şekilde korele bulunmuş ve total serum bilirubin konsantrasyonu kadar bilirubin üretim hızının izlemi de ciddi yenidoğan sarılığının tedavisinin planlanmasında önerilmiştir (20,94)

2.3.1.4. Bilirubin Artış Hızının Ölçümü

Son birkaç yıl içinde tedavi kriterleri çok tartışılan sağlıklı term ve terme yakın bebekler arasında daha sonra ciddi hiperbilirubinemi gelişimi için riskte olanların belirlenmesi amacıyla bilirubin artış hızını belirleyen önemli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda ilk günlerdeki ya da saatlik bilirubin artış hızları taburculuk öncesi serumdan ya da transkutan olarak ölçülmüş ve bebekler prospektif olarak izlenerek hangilerinin belirgin sarılıkla tekrar hastaneye başvurduğu ve fototerapi gerektirdiği kaydedilmiştir. Böylece hangi bebeklerin ciddi hiperbilirubinemi geliştirme riski nedeniyle daha yakından izlenmesi gerektiği hayatın

ilk gününde ulaşılan kritik bilirubin düzeyine ya da saatlik bilirubin artış hızına göre göre belirlenmiştir (95-97). Bu çalışmalardan biri ülkemizde gerçekleştirilmiş ve ilk 24 saatte ölçülen 6 mg/dl kritik serum bilirubin düzeyinin daha sonra ciddi sarılık (≥ 17 mg/dl) geliştirecek hemen tüm bebekleri, fototerapi gerektirecek (≥ 20 mg/dl) bebeklerin ise tümünü belirlediği gösterilmiştir (97).

Çok daha yakın bir geçmişte yayınlanan bir başka çalışmada ise saatlik bilirubin değerlerine dayandırılan hiperbilirubinemi gelişimi tahminlerinin doğruluğu bir kez daha gösterilmiş, ayrıca buna erken dönemde end tidal karbon monoksit ölçümünün eklenmesiyle hiperbilirubinemi oluşumuna katkıda bulunan olayın bilirubin üretiminde mi yoksa eliminasyon yetersizliğinden mi kaynaklandığının da belirlenebileceği belirtilmektedir. Böylece bilirubin üretiminin arttığı gösterilmesiyle yalnızca bu bebeklerde ciddi sarılık gelişeceğinin önceden belirlenmesi ve yakın izlem gerekliliği değil, hemolizin nedeninin ve geç dönem etkilerinin araştırılabilmesi için de olanak sağlanacağı belirtilmiştir (20).

2.3.1.5. Bebek Ağlama Analizi

Bebek ağlama karakteristiği analizi ya da "cry analysis" geliştirilmesi hiperbilirubinemiye de içeren pek çok perinatal risk durumlarında ağlama karakteristiğindeki değişikliklerin saptanmasına olanak sağlamıştır (98). Orta derecede yüksek serum bilirubin düzeyi ile nöral ileti ve bitişik yollardaki nöral fonksiyonlar arasında bir etkileşim vardır. Nöral ileti üzerine olan etki beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerle gösterilirken, bitişik yollardaki nöral fonksiyon değişiklikleri vokal kordların etkilenmesine neden olur ve bu da ağlama analizi ile yansıtılabilir (99).

2.3.1.6. Nükleer Magnetik Rezonans Görüntüleme (NMRG)

Hiperbilirubinemi nedeniyle gelişmekte olan ya da gelişmiş beyin hücre hasarının hızlı ve noninvaziv olarak araştırılmasındaki bir diğer ilerleme NMRG tekniğidir (81). NMRG farklı metabolik durumlardaki anatomik yapısal değişiklikleri karakterize etmek için kullanılabilen noninvaziv bir metottur. Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında, magnetik rezonans görüntüleme yenidoğanı iyonize radyasyona maruz bırakmadan üst düzey anatomik ayrıntılar sağlar.

P31 kullanılan NMR spektroskopisi, fosfor metabolitlerini ölçebildiği için hiperbilirubinemi ve asfiksi etkileşiminin anlaşılmasını sağlamak amacıyla kullanılmıştır. Beyin biyokimyasal aktivitesi ve enerji yetersizliği bu teknikle saptanabilir ve böylece başlangıç bulgularından geri dönüşümsüz doku hasarına kadar nörotoksisitenin gösterilmesine olanak sağlar. P-31 NMR

spektroskopi kullanan hayvan çalışmaları bilirubin ve hipoksinin kümülatif etkisinin beyin enerji metabolizmasını bozucu etkilerini arttırdığını göstermiştir (100). Benzer şekilde hiperozmolar kan beyin bariyeri açılması ve hiperbilirubinemi bir arada ise kortikal enerji metabolizması bozukluğu gelişmiştir (101).

NMR teknolojisi ile hiperbilirubinemi periyodu süresince gelişmekte olan ve gelişmiş beyin hücre hasarınının hızlı ve noninvaziv değerlendirmesi amaçlanır. Böylece geri dönüşümlü olup girişim yapılmasına olanak sağlayan bulguların saptanması tedavi planında kullanılabilir. Ciddi hiperbilirubinemilerden sonra konvansiyonel NMRG anatomik olarak spesifik ve simetrik olarak kern ikterusun karakteristik dağılımını gösteren anormallikleri gösterir (101). Bunlar bazal gangliyonlarda sinyal yoğunluğunda artış olarak gözlenir. Bu görünüm genellikle ensefalopatinin kalıcı bir bulgusu olarak belirtilmişse de yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada geri dönüşlü olabileceği gösterilmiştir (16). Ancak daha ileri spektroskopik ve görüntüleme çalışmaları kern ikterusun daha iyi karakterize edilmesi ve daha ılımlı hiperbilirubinemilerde ortaya çıkabilecek değişikliklerin saptanabilmesi için gereklidir. Diffüzyon ağırlıklı NMR görüntüleme nöronal hasarın erken fizyolojik bir belirleyicisi olarak bu amaçla kullanılabilir.

2.3.1.7. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri (BİUP)

Prematüre ve term bebeklerde düşük ve orta derecede bilirubin düzeylerindeki toksisiteye ilişkin belirsizliklerin sürmesi ve hangi bilirubin düzeyinin güvenli olduğu konusunda bir görüş birliğine varılamaması nedeniyle oluşmakta olan ensefalopatiji önceden belirleyebilecek ya da geri dönüşümlü olabilen bazı belirsiz bulguların saptayabilecek yeni değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesine büyük önem verilmiştir. Yenidoğanın işitme sistemi bilirubin toksisitesine özellikle duyarlı olduğu için BİUP testinin hiperbilirubineminin santral sinir sistemine olan erken etkilerini tanımlamak ya da önceden belirleyebilmek için bir araç olarak kullanılması önerilmiştir. BİUP testi doğru ve noninvazivdir ve beyin sapı işitme yolunda işitme sinirinin fonksiyonel durumunu değerlendirir (102).

Bilirubinün >20 mg/dl konsantrasyonları, hatta > 10 mg/dl değerleri bile beyin sapı işitsel yanıtlarında anlamlı değişikliklere yol açabilir. Belirli eşik düzeylerde verilen uyarı ile birlikte periferik sinirden başlayan ve beyin sapına dek iletilen yanıtlar dalga formları şeklinde kaydedilir. Bunlardan I, III ve V. dalgalar yenidoğanda en belirgin olanlardır. Bu dalgaların yüksekliğinin kaybı (amplitüd) verilen uyarının şiddetine göre işitme kaybının düzeyini ve dalgalar oluşana dek geçen süre ya da dalgalar arası süreler (latans) ise uyarının ileti zamanını verir (Şekil 2-Sayfa 58). I. dalga latansında uzama koklear ve periferik sinirin etkilendiğini

düşündürürken, diğer dalga ve dalgalar arası latans uzamaları beyin sapı iletiminin gecikmesini yansıtır. İşitme kaybı gelişmeden latans uzaması ve amplitüdüdeki bazı değişikliklerin kaydedilmesi erken toksisite bulgusu olarak değerlendirilebilir (102). Çalışmalarda amplitüd ve latanslarındaki değişiklikler artmış bilirubin düzeyleri ile düzenli şekilde korele bulunmuştur. Bu çalışmaların çoğunda bilirubinün santral ileti zamanında (93,99,103-104), bir kısmında ise periferal ileti zamanında (90,105) uzamaya neden olduğu saptanmıştır. Bu çelişki çalışmaların farklı bilirubin düzeylerinde, farklı yöntemlerle ve farklı gestasyon yaşındaki bebeklerde yapılmasına bağlanmış olsa da hasarlanmanın yerinin periferal sinir mi yoksa beyin sapı mı olduğu tartışmasını gündeme getirmiştir. Ancak bilirubinün santral iletiyi etkilediği yani hasarın beyin sapında olduğu görüşü daha hakimdir. Çalışmalar fototerapi ya da kan değişimi gibi tedavi girişimleri ile beyin sapı işitsel yanıtlarındaki bu akut değişikliklerin geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir (90, 103-107). Bu nedenle total bilirubin düzeyi yüksek olan ya da düşük bilirubin düzeylerinde de nörotoksisite gelişebileceği düşünülen riskli bebeklerin tedavisinin planlanmasında ya da sağlıklı term ve risksiz bebeklerde gereksiz kan değişiminden kaçınmak için beyin sapı işitsel yanıtlarından yararlanılabileceği düşünülmektedir (102).

Bu konuda yapılmış önemli başlangıç çalışmalarından birinde Nakamura ve arkadaşları (90) total bilirubin düzeyi 15-28 mg/dl arasında olan 56 term bebeğin beyin sapı işitsel yanıtlarını total ve serbest bilirubin düzeylerine göre kontrollü olarak araştırmışlardır. Sonuçta total bilirubin düzeyinden bağımsız olarak serbest bilirubin düzeyleri yüksek olan bebeklerde latanslarda uzama saptamışlar ve işitsel yollara bilirubinün serbest formunun toksik olduğunu belirtmişlerdir. Toplam 6 hemolitik hastanın 4 tanesi serbest bilirubin düzeyinin en yüksek olduğu, dolayısı ile latansların en çok etkilendiği (toplam 9 bebekten 8'i) grupta yer almıştır. Toplam 11 bebekte uygulanan kan değişiminden sonra birkaç gün arayla tekrarlanan testlerde bu ileti gecikmesinin normale döndüğü görülmüştür. Santral iletiyi yansıtan I-V interpike intervali değişmediği için geri dönüşümlü olan bu hasarın beyin sapını değil periferal sinir ve kokleayı etkilediği belirtilmiştir.

Düşük (< 8 mg/dl) ve orta (10-20 mg/) bilirubin düzeylerine göre iki gruba ayrılan ve hemolitik bebekleri de içeren 50 term bebekle yapılan bir başka çalışmada da beyin sapı işitsel yanıtları iki bilirubin düzeyindeki bebekler arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Böylece 10-20 mg/dl gibi güvenli olarak düşünülen bilirubin düzeylerinde bile santral sinir iletiminin etkilendiği belirtilmiştir. Santral iletiyi yansıtan III. ve V. dalga latansları ve I-V interpike intervalinde uzama olarak belirlenen bu etkilenme bilirubin düzeyi ile korelasyon göstermiştir (99). Aynı çalışmada akustik ağlama özellikleri de çalışılmış ve benzer

etkilenmeler gözlenmesi üzerine bilirubin toksisitesinin asıl olarak beyin sapını etkilediği, çünkü ağlamayı kontrol eden 9-12. kranial sinirlerle 8. sinirin beyin sapında yakın komşuluğu olduğu belirtilmiştir.

Ancak günümüzde halen bilirubinun işitsel toksisitesinin yeri ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Yakın zamanda hiperbilirubinemik yenidoğanların işitsel taramasında uyarılmış otoakustik emisyon testinin (OAE) güvenilirliğini araştırmak ve lezyonun bölgesini açığa çıkarmak amacıyla yapılan çalışmada 1995-1998 yılları arasında kan değişimi uygulanan ciddi sarılıklı 11 bebeğe kan değişiminden hemen sonra ya da taburculuktan sonraki ilk kontrolde BİUP ve uyarılmış OAE testleri uygulanmış ve anormal yanıt alınan bebeklerde testler aralıklı olarak tekrarlanmıştır. Sonuçta 4 bebekte BİUP testinde hiç yanıt alınmaz ya da anormal yanıtlar alınırken 11 bebeğin tümünde OAE testi normal sonuçlanmıştır. Dört bebeğin ikisinde işitsel yanıtlarda 3-6 aylık kontrollerde normale dönüş izlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda hiperbilirubineminin neden olduğu işitme kaybında lezyonun bölgesinin retrokoklear bölge olduğu ve kokleanın etkilenmediği belirtilmiştir (108). Ancak kokleanın etkilendiğini gösteren çalışmaların sürmesi nedeniyle etkilenme bölgesinin bilirubin düzeyi ile ilgisi olabileceği, beyin sapının öncelikle etkilendiği, bilirubin düzeyi arttıkça koklea ve periferik sinirin de etkilenebileceği belirtilmiştir (99, 106).

Sonuç olarak BİUP testi bilirubinun akut toksisitesini değerlendirmek üzere hiperbilirubinemik term ve preterm bebeklerin taraması için kullanılabilir ve kan değişimi gerekliliği değerlendirmelerine dahil edilebilir. Ancak erken dönemde saptanan ve geri dönüşümlü olabilen bu değişimlerin uzun dönemdeki nörolojik, davranışsal ve fizyolojik bulgularla nasıl bir korelasyon gösterdiği, değişimlerin ne zaman ve hangi koşullarda kalıcı hale geleceği ve bu latans uzamalarının geç dönemde kronik bilirubin ensefalopatisinin tanısındaki yeri ile ilgili veriler yetersizdir.

2.3.2. SERUM BİLİRUBİN KONSANTRASYONUNU AZALTMA YÖNTEMLERİ

Tedavi girişim kararları öykü, sarılığın gelişimi ve fizik bulgulara göre klinik olarak belirlenmelidir. Bugün önerilen ve uygulanan tedavi yöntemleri ile araştırmaları süren modeller Tablo 5' de listelenmiştir (1).

Tablo V: Serum bilirubin konsantrasyonunu azaltma yöntemleri

- Hidrasyon
- Fototerapi
- Kan değişimi
- Konjugasyonu arttıran ilaçlar (fenobarbital, nikotinamid, şilofibrat)
- Barsaktan geri emilimin inhibisyonu (aktif kömür, agar, kolestimamin, bilirubin oksidaz)
- Bilirubin üretiminin inhibisyonu (metalloporfirinler)
- İntravenöz immunglobulin

2.3.2.1. Hidrasyon

Total bilirubin düzeyinin bebeğin serumunun dilüsyonu ile azaltılabileceği düşüncesi çalışmalarla desteklenmemiştir. Ancak yine de serum bilirubin konsantrasyonlarının azalacağına inanıldığından oral alım kısıtlansın ya da kısıtlanmasın sarılıklı yenidoğanlara intravenöz sıvı verilmesi yaygın bir uygulamadır. Gerçekten dehidratasyonu olan ve azalmış plazma volümü olan bebekler hariç bu uygulama yalnızca etkisiz olmakla kalmaz aynı zamanda sütün oral alımının baskılanması ile serum bilirubin konsantrasyonlarını arttırabilir. Bununla birlikte dehidratasyonu olan bebeklerde oral alımın arttırılması ile serum bilirubin konsantrasyonunda azalma gözlenmektedir. Bunun nedeni dehidratasyonun düzeltilmesi yanında, intestinal motilitenin arttırılmasıyla gaita ile birlikte bilirubin de uzaklaştırılması ya da idrar ve gaitadaki foto ürünlerinin daha çabuk uzaklaştırılması ile ilişkili olabilir (1,11,109).

Anne sütü ya da formula ile sık beslenme fototerapi verilsin ya da verilmesin sarılıklı bebeklerin tedavisi için uygun bir yaklaşımdır. Enterohepatik bilirubin reabsorpsiyonunu artırma olasılığı anne sütüne göre daha az olduğu için hiperbilirubinemik çocuklarda hafif dehidratasyonun düzeltilmesi için oral yoldan süt bazlı formulaların kullanımı sıklıkla önerilmektedir (1,3,11,110).

Ancak sarılık ortaya çıkmadan önce doğumu takiben yapılan erken ve sık beslenme sarılıkta daha ciddi artışların önlenmesinde etkilidir ve anne sütü ile beslenen bebeklerde oldukça önemlidir. Doğum odasında emzirmenin başlatılması ve günde 8-12 kez olarak sürdürülmesi ve su, şekerli su gibi ek gıdalardan kaçınılması sarılık gelişiminde önemli koruyucu yöntemlerdir (1,3,11,19).

2.3.2.2. Fototerapi

Fototerapi Cremer ve arkadaşlarının (111) 1958'de etkinliğini tanımladığından beri hiperbilirubinemili bebeklerin standart ve en sık kullanılan tedavisi haline gelmiştir. Ancak indirekt hiperbilirubinemde fototerapinin etki şekli henüz tam olarak anlaşılammıştır.

Deri, derialtı ve yüzeysel kapillerdeki bilirubin ışık ışınlarını absorbe edince 5 nsn içinde birbirlerinden bağımsız üç kimyasal reaksiyonla suda çözünen ürünler ortaya çıkar. Bu reaksiyonlar geometrik izomerizasyon, yapısal izomerizasyon ve foto oksidasyondur (1,3,112).

Bu reaksiyonlar arasında en hızlı ve en fazla gerçekleşeni geometrik izomerizasyondur. 4Z, 15Z yapısındaki indirekt bilirubin 4E, 15Z; 4Z, 15E ve 4E, 15E izomerlerine dönüşür. Bunlardan 4Z, 15E en çok oluşan izomerdir. Bu izomerler suda çözülebilme özelliği gösterirler ve karaciğerde konjugasyona gerek kalmadan atılırlar. Ancak bu izomerler stabil olmadıklarından 4Z, 15Z izomerine kendiliklerinden dönebilirler ve atılım hızları yavaş olduğu için serumda doğal izomer ile genellikle bir denge halinde bulunurlar.

Yapısal izomerizasyon ile lumirubin (fotobilirubin II) oluşur. Bu olay geometrik izomerizasyondan farklı olarak hem yavaş, hem de irreversibldir. Lumirubin de plazmada taşınır ve safra ve idrarla atılır. Lumirubinin serumdaki yarılanma ömrü iki saat olmasına karşın 4Z, 15E izomerinin 15 saattir. Bu nedenle geometrik izomerizasyon en fazla meydana gelen fotokimyasal reaksiyon olsa da, fototerapi ile serum bilirubin düzeyinde azalmayı esas olarak sağlayan lumirubin oluşmasıdır (113). Lumirubin oluşum hızında ışık kaynağının spektrumu (114,115) ve irradiyansı (116,117) önemli belirleyicilerdir.

Foto oksidasyon ile biliverdin, dipiroller ve monopiroller oluşur. Bu ürünler de suda çözünür bileşikler olup konjugasyon gerektirmezler. Ancak fotooksidasyon olayı yavaştır ve serum bilirubin düzeyinin azalmasında bu yolun rolü çok azdır (112).

Fototerapi ile oluşan yapısal ve geometrik izomerlerin % 70-80' i safra, % 20-30' u da idrar ile atılırlar. Bu nedenle hepatosellüler hastalıklarda ve safra yollarının atrezisinde fototerapi yeterince etkili olmayabilir. Fototerapi gören hastalarda diazo reaksiyonu ile ölçülen plazma bilirubin düzeyleri bilirubinin doğal ve geometrik izomerlerini yansıtır, fakat lumirubin ölçülemez. Serumdaki total bilirubinin yaklaşık %20'si 4Z, 15E konfigürasyonunda olmakla birlikte yaygın olarak kullanılan diazo reaksiyonu bunu doğal izomerdan ayıramamaktadır (112). Lumirubinin plazma düzeyi doğal bilirubine kıyasla oldukça düşüktür ve %4 civarındadır. Fototerapi ile oluşan izomerler indirekt bilirubinin albumine bağlanmasına engel olmamaktadır (118).

Fototerapi özellikle ilk 24-48 saat içinde etkindir ve yaygın olarak kullanımı kan değişim sayısında belirgin azalma sağlamıştır (4). Ancak fototerapi vermek için standardize edilmiş bir yöntem yoktur. Fototerapi cihazları ve kullanılan lambaların tipleri pek çok farklılıklar gösterir. Fototerapinin etkinliğini etkileyen faktörler şunlardır;

1. Verilen ışığın spektrumu (ışık kaynağının tipi tarafından belirlenir)
2. Fototerapi ışığının enerji çıkışı-irradiyans ($\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olarak ölçülür)
3. Bebeğin fototerapiye maruz kalan vücut yüzey alanı

Yaygın olarak kullanılan fototerapi cihazları gün ışığı, soğuk beyaz, mavi veya özel mavi floresan tüpler içerir. Diğer cihazlar ya izole şekilde ya da radyant ısıtıcı cihazının bir parçası olarak farklı yerleşimli tungsten-halojen lambaları kullanır. Yakın geçmişte yüksek yoğunluklu bir lambadan fiberoptik bir yatak aracılığı ile ışık sağlayan fiberoptik sistemler geliştirilmiştir. Bu cihazların çoğu standart fototerapi kullanımında ışığın mavi-yeşil spektrumunda etkili olabilecek yeterli enerji çıkışını sağlarlar. Ancak bilirubin düzeyleri kan değişim sınırlarına yaklaştığında fototerapinin etkinliğinin artırılması gereklidir. Bunun için yapılabilecekler;

1. Standart floresan fototerapi cihazlarında özel mavi lambaların kullanılması (114).

Bilirubin yeşil bir pigment olduğu için yaklaşık 450 nm dalga boyundaki mavi ışığı absorbe etmesi akla uygundur ve bu nedenle mavi lambalar hiperbilirubinemiye azaltmada en etkili olanlardır (116-117). Ancak sağlık personelinde göz bozukluklarına neden olması ve bebeklerin siyanozunun değerlendirilememesi nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır (116). Bu etkiyi azaltmak için ortada dört özel mavi ve iki yanlarda günışığı floresan lambalar kullanılabilir (119)

Daha uzun 525 nm dalga boyundaki yeşil ışığın en az mavi ışık kadar etkili olduğu, hatta derinin daha derinlerine penetre olabileceği için albümine bağlı bilirubin ile daha iyi etkileşebileceği (116) ve lumirubin oluşumunda daha etkili olduğu gösterilmiştir. (120).

2. Kullanılan ışığın tipinden bağımsız olarak maksimum irradiyansın sağlanması.

İrradiyans ışığın gücüne ve bebekten uzaklığına bağlıdır (121,122). Standart fototerapide 6-12 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ irradiyans sağlamak için bebeğe 30-40 cm uzaklıkta sekiz floresan lamba kullanılır. Bu lambalarının bebeğe 15-20 cm kadar yaklaştırılması irradiyansı artırır ancak bebekte ısı artışına neden olabilir. Fiberoptik cihazlar küçük bir etkili yüzey alanına sahiptir (123,124), fakat çok az ısı ürettikleri için bebeğe 14 cm kadar yaklaştırılarak 50 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ kadar irradiyans sağlanabilir (125,126). Yüksek yoğunluklu galyum nitrit ışığı yayan diodlar kullanan yeni bir cihaz in vitro koşullarda bilirubin

yüksek oranda fotodegradasyonu ile sonuçlanan $200 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ' den daha fazla irradiyans üretebilmiştir (127).

3. Bebeğin fototerapi gören vücut yüzeyinin arttırılması. Fototerapiye maruz kalan vücut yüzey alanının arttırılması da benzer şekilde etkinliği arttırır. Fiberoptik bir fototerapi yatağında yatan bir bebeğe üstten de fototerapi uygulamasıyla yapılacak çift fototerapi uygulaması tekli fototerapiye göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerde iki misli, term bebeklerde % 50 daha fazla etkili olur (126,128). Bebeğin çevresine birden çok fototerapi cihazının konulması ya da tek bir cihaz varsa cihazın üzerine ışığı tekrar bebeğin derisine yansıtacak açık renkli örtülerin serilmesi ya da bebeğin bezinin de çıkarılması vücut yüzeyini arttıracaktır.

Daha fazla ya da özel lamba kullanarak, cihaz sayısını arttırarak ya da lambaların bebeğe yaklaştırılması ile sağlanan yoğun fototerapi, konvansiyonel fototerapi uygulaması ile bilirubin düzeylerinde beklenen düşme sağlanamıyorsa ya da başvuru anında çok yüksek ya da kan değişim sınırında ise kan değişimi için hazırlıklar yapılana dek uygulanmalıdır. Yoğun fototerapi ile kan değişimi gereksiniminin azaltılabileceği gösterilmiştir (129). İrradiyansın $11-14 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olduğu fototerapi uygulaması ile formula ya da anne sütü ile beslenen ve serum bilirubin konsantrasyonu 30 ve daha üzerinde olan 4 bebekte 2-5 saat içinde $10 \text{mg}/\text{dl}$ 'den daha fazla düşüş sağlanmıştır (129). Ancak bu bebeklerde nörolojik sonuçlar değerlendirilmediği için uygulamanın güvenilirliği ortaya konulamamıştır. Standart fototerapi uygulanan bebeklerde 24 saatte bilirubin seviyeleri sadece % 6-15 oranında azalırken, yoğun fototerapi ile bu oran % 40-50' lere ulaşmaktadır (4,130,131). Geometrik izomerler konvansiyonel irradiyans düzeylerinde maksimum üretilirken, lumirubin üretimi irradiyans ile direkt olarak orantılıdır ve yoğun fototerapinin artmış etkinliğinden sorumlu olabilir (130). Günümüzde pek çok bebek optimal terapötik sınırların daha altındaki bir dozda fototerapi almaktadır ve halen yaygın şekilde kullanılan ışık kaynaklarıyla fototerapinin aşırı dozu söz konusu değildir. Bu nedenle uygulanan vücut yüzey alanı veya ışık yoğunluğu arttırılarak fototerapinin etkinliği arttırılabilir (125)

Aralıklı ya da sürekli fototerapiyi karşılaştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (132-134). Tüm ışık uygulamaları bilirubin atılımını arttırdığına göre aslında aralıklı uygulamayı destekleyecek akla yakın bilimsel bir gerçeklik yoktur. Ancak genellikle sürekli fototerapi uygulamasına da gerek yoktur. Bu durumda beslenme ya da aile ziyaretleri için fototerapiye ara verilebilir. Ancak ciddi hiperbilirubinemi varlığında güvenli bir düşme sağlanana ya da kan değişimine gidene dek sürekli ve yoğun fototerapi uygulaması gereklidir.

Fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin uzun süreli izlemlerinde fiziksel ve zihinsel olarak bir farklılık saptanmamıştır (135). Fotoizomerlere ait bir nörotoksisite gösterilmemiştir. Fototerapiye ait ciddi bir yan etki bulunmamakla birlikte en önemli yan etkisi retina üzerinedir. Retina direkt olarak fototerapiye maruz kaldığında buradaki rod ve konlar harap olmaktadır. Ancak hayvan deneylerinde üç günden daha az fototerapi uygulamasında bu etkinin geri dönüşlü olduğu gösterilmiştir (136). Bu nedenle fototerapi sırasında gözler kapatılarak korunmaktadır. Ayrıca gözleri bağlanarak fototerapi uygulanan bebeklerde geçici abdominal distansiyon gelişebileceği gösterilmiştir (137). Fototerapi alan bebeklerde deri, serum veya idrarda koyu kahverengi renk değişikliği görülebilmektedir. "Bronz baby sendromu" olarak isimlendirilen bu durumun genellikle kolestazi olan bebeklerde fototerapi ürünlerinin retansiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (138). Spektroskopik çalışmalar bu durumun bilirubin ve bakır arasında elektron transferi sonucunda oluşan Cu-porfirinin fototerapi etkisi ile uğradığı kimyasal değişimin kahverengi pigment birikimine neden olduğunu göstermiştir (139). Fototerapi kesildikten sonra bulgular gerilemektedir. Fototerapi sırasında ayrıca daha sık ve yumuşak gaita yapımı, insensibl sıvı kaybında belirgin artma, dışkı ile daha fazla nitrojen, sodyum, potasyum atılımı, deri kan akımında artış, prematüre bebeklerde hipokalsemi gibi bazı yan etkiler de görülmektedir (140).

Fototerapi ile tedavi edilecek bir bebek 8 lambadan oluşan ışık kaynağının altına tercihen çıplak olarak yatırılır ve gözleri kapatılır. Vücut ısısı ve hidrasyon durumu izlenir. Dehidratasyondan şüphe edildiğinde intravenöz sıvı verilir. Dehidratasyon yoksa yalnızca oral beslenme sağlanır. Fototerapi alan bebeklerde fototerapi ürünleri idrar ve safrayla atıldığı için yeterli hidrasyonun sağlanması da fototerapinin etkinliğini arttıracaktır (140).

Fototerapi serum bilirubin konsantrasyonunu anne sütü ile beslenenlerde formula ile beslenenlerde olduğu kadar hızlı azaltmayabilir, çünkü anne sütü ile beslenenlerde enterohepatik dolaşım daha fazladır, bu bebeklerde anne sütünün formula ile desteklenmesi resirkülasyonu azaltacağı gibi ciddi sarılıklı bebeklerde bile emzirmenin sürdürülmesine olanak sağlamaktadır (110). Fototerapi serum bilirubin konsantrasyonu yaklaşık 4-5 mg/dl azaltıldığında (65) ya da term bebekler için serum bilirubin düzeyi 14-15 mg/dl düzeylerine indiğinde (11) sonlandırılabilir. Fototerapinin kesilmesinin rebound hiperbilirubinemi ile ilişkili olduğuna dair yaygın bir inanış vardır. Hemolitik hastalığı olmayan bebeklerde 1 mg/dl' den daha az olmak üzere rebound yükselmeler bildirilmiştir (141). Ancak bunun izlenmesi için taburculuğun ertelenmesine gerek yoktur (11). Ayrıca yeni bir çalışmada 1800 g ve daha fazla ağırlıklı 264 sağlıklı yenidoğanda, fototerapi kesildikten 30 saat sonra bakılan serum bilirubin düzeylerinin fototerapi kesildikten hemen sonra bakılana göre daha düşük

değerde olduğu saptanmıştır ve bu da rebound hiperbilirubineminin sanıldığından çok daha nadir olduğunu gösterir (142). Bu bulgunun daha düşük preterm bebekler ya da hemolizi olanlar için de geçerli olup olmadığı açık değildir. Bu nedenle bilirubin üretiminin devam etmesi beklenen durumlarda ve fototerapiye erken dönemde başlanmış ve hayatın 3-4. gününden önce sonlandırılmış bebeklerde fototerapinin kesilmesinden sonra bebeklerin daha yakından izlemi gereklidir (1,11).

Fototerapinin başlanacağı zaman total serum bilirubin düzeyine, bebeğin gestasyonel yaşına ve sarılığın nedenine göre değişmektedir. Klasik olarak indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde term bebekler için total bilirubin değerleri 15-16 mg/dl yi geçen olgularda fototerapi başlanması, 20 mg/dl yi geçenlerde ise kan değişimi yapılması önerilmektedir (4). Amerikan Pediatri Akademisi hemoliz kanıtı olmayan term bebekler için 1994 yılında yeni ve eskisinden daha liberal öneriler sunmuştur (11). Preterm bebekler için standart ilkeler geliştirilmemekle birlikte gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve sağlık durumuna dayandırılan öneriler yaygın kabul görmüştür (4). (Tablo 6). Fototerapiye tablo 6 'da belirtilen sınırların 5mg/dl altında başlanması önerilmektedir.

Tablo VI: Serum total bilirubin düzeylerine göre kan değişimi kriterleri.

	Doğum ağırlığı (g)				
	< 1250	1250-1499	1500-1999	2000-2499	≥2500
Standart Risk	13	15	17	18	20
Yüksek Risk*	10	13	15	17	18

*** Yüksek risk kriterleri:**

- Doğum ağırlığının 1000 g'dan az olması,
- 5. Dakika Apgar skorunun 3'ün altında olması,
- Pa O₂'nin en az 2 saat 40 mm Hg altında olması,
- pH'in en az bir saat 7.15 altında olması,
- 4 saatten fazla rektal ısısının 35 °C altında olması,
- En az iki ölçümde serum total protein değerinin 4g/dl altında veya serum albumin değerinin 2.5 g/dl altında olması,
- hemoliz bulguları olması
- Herhangi bir nedenle klinik durumun bozulması

2.3.2.3. Kan Değişimi

Kan değişimi ciddi yenidoğan sarılığının ilk başarılı tedavisidir (143). Bu teknik dolaşımdan bilirubini hızla elimine etmesinin yanında eritrositlere hedef alan dolaşan antikorları da uzaklaştırır. Kan değişimi özellikle herhangi bir nedenle hemolizi süren bebeklerde yararlıdır. Bir veya iki santral kateter yerleştirilir ve bebekten alınan küçük kan volümleri yerine donörden alınmış aynı miktarda eritrosit plazma ile karıştırılarak ya da tam kan şeklinde verilir. Bu işlem bebeğin kan volümünün iki katı değiştirilene dek sürdürülür. İşlem süresince serum elektrolitleri ve bilirubin periyodik olarak ölçülmelidir. Donör kanında antikoagülan olarak kullanılan sitrat-fosfat-dekstroz'daki sitratın bebeğin kalsiyum iyonları ile şelat oluşturması hipokalsemiye neden olabileceği için kan değişimi sırasında kalsiyum glukonat infüzyonu gerekebilir. Ayrıca işlem sırasında verilen sıvılardaki yüksek glukoz konsantrasyonlarına bağlı artmış insülin üretimi ciddi hipoglisemilere neden olabilir (144). Bankada 4 günden daha fazla bekletilmiş kanlar aşırı potasyum yüküne sahiptir. Bu nedenle eritrositlerin yıkanması ya da uygun plazma ile resüspansiyonu gereklidir (1).

Kan değişimi ile dolaşımdan uzaklaştırılan bilirubin miktarı, hem dokularda depolanmış ve dolaşıma yeniden girecek olan bilirubin miktarına hem de hemoliz oranına göre değişir. Bazı olgularda serum bilirubin konsantrasyonunu yeterince düşürebilmek için işlemin tekrarlanması gerekir. Kan değişiminden 1-4 saat önce 1 g/kg dozunda tuzdan fakir albümin infüzyonu ortalama uzaklaştırılan bilirubin miktarını doğum ağırlığı kilogramı başına 8.7 den 12.3 mg/dl'ye dek arttırabilir ve bu da bilirubin bağlanmasında albüminin önemini göstermektedir (145).

Kan değişiminin kullanımı fototerapinin girişinden sonra büyük ölçüde azalmıştır (146) ve fototerapinin daha etkin kullanımı bunu daha da azaltabilecek ve olası mortalite ve morbidite riskinden kaçınılacaktır (129).

Kan değişiminin trombositopeni, portal ven trombozu, nekrotizan enterokolit (147), elektrolit bozukluğu, graft versus host hastalığı (148) ve enfeksiyon gibi pek çok komplikasyonu bildirilmiştir. İşleme bağlı morbidite riski % 5 dolayında bildirilmekte ve en sık olarak apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm ve hipotermi görülmektedir (1). Yakın zamanda yayınlanmış 15 yıla uzanan retrospektif bir çalışmada değişik hastalıkları olan 106 bebeğin % 2' si kan değişiminden sonra ölürken, % 12' si ciddi komplikasyonlar geliştirmiştir (149). Bunların içinde diğer yönlerden sağlıklı olan 81 bebeğin tümü yaşamış yalnızca birinde nekrotizan enterokolit gelişmiştir. Bu nedenle kan değişiminin yoğun fototerapinin (en geniş yüzey ve 12 mw dan daha fazla irradyans ile) yetersiz kaldığı veya serum bilirubin konsantrasyonununun 48 saat içinde 25 mg/dl'ye ulaşması beklenen artış hızındaki hemolizli

bebeklerde, yani işleme bağlı komplikasyon ve ölüm riskinin bilirubin ensefalopatisi riskini aşacağı durumlarda kullanılması önerilmektedir (11).

Bu önerilerin uygulanmasıyla kan değişimi yapılma sıklığı azaldığı için geçmişte kan değişimi ile ilgili yan etkilerin kaybolduğunu gösteren çalışmalar da vardır (150). Bu çalışmalarda % 0.1 ölüm, % 2 ciddi sekel gibi düşük oranlar bildirilmektedir (151). Ayrıca pratik parametreler doğru uygulandığında bu yararlar artmış kern ikterus riski olmadan sağlanacaktır.

Kan değişimi uygulanması için gerekli klasik total bilirubin düzeyleri Tablo VI' da verilmiştir. Bu sınırlar term sağlıklı bebekler için APA tarafından yeniden belirlenmiştir (11). Ancak genel kurallar özetlenecek olursa (1,3,11);

- İlk gün ortaya çıkan sarılık durumlarında, doğum ağırlığı ve bazı risk durumlarına göre total bilirubin düzeyi baz alınarak yapılan öneriler tamamen geçersizdir ve mutlaka ileri araştırmayı ve bireysel değerlendirmeyi gerektirir.
- Hangi spesifik bilirubin düzeyinin kan değişimini gerektirdiği ile ilgili belirsizlik sürmektedir ve kan değişimi için hazırlıklar yapılırken yoğun fototerapi uygulanması önerilir. Bu özellikle ilk görüldüğünde kan değişim sınırında bilirubin düzeyine sahip bebekler için önemli bir konudur. Yoğun fototerapi ile total serum bilirubin düzeyinin 4-6 saat içinde 1-2 mg/dl kadar düşmesi beklenir. Bu düşme gerçekleşmiyorsa ileri araştırmayı ve genellikle kan değişimini gerektirir.
- Total serum bilirubin düzeyi, risk durumu ya da sarılığın başlangıç günü ne olursa olsun bebeğin nörolojik bulgularındaki değişim bilirubin ensefalopatisi tanısını düşündürüyorsa bu kan değişimini zorunlu kılar. Bu bulgular bilinç durumu, tonus ve ağlama karakteristiğindeki değişimlerle santral orijinli ateş ve nöbet varlığını içermektedir

2.3.2.4. Konjugasyonu Arttırıcı Tedaviler

Fenobarbital bilirubinin konjugasyonunu ve ekskresyonunu arttırmak için 1960'ların ortalarından beri kullanılmaktadır (152). Ancak hızlı bir etkiye sahip değildir, 2.5 mg/kg/gün dozunda verilmeye başlandıktan ancak birkaç gün sonra bilirubin düzeylerinde düşme gözlenir. Bu nedenle fototerapi ile kombine kullanımı denenmiş ancak tek başına fototerapi uygulamasına üstünlüğü gösterilememiştir.

Fenobarbitalin prenatal kullanımı konjugasyon sürecinin başlatılması için özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde önerilmektedir (153). Bebeğin sarılık için riskli olduğu 1310 anneyi içeren bir çalışmada gebeliğin son haftasında 1g/günden daha fazla dozlarda fenobarbital verilmesi ciddi sarılık sıklığını (> 16 mg/dl) ve kan değişimi gereksinimini

azaltmıştır (154). Ancak yenidoğanda protrombin zamanını uzatabilir ve ratlarda yapılan bir çalışmada fenobarbitalin nöral dokudaki bilirubin oksidatif metabolizmasını azaltarak nörotoksisite riskini arttırabileceği bildirilmiştir (155). Fenobarbitalin Gilbert sendromu ve Crigler-Najjar sendromu Tip II'de kullanımı şüremektedir, Tip I'de etkisizdir (144).

Nikotinamid ve şilofibrat dışında Çin'de kullanılan bazı geleneksel kimyasalların da fenobarbitale benzer hatta daha güçlü şekilde konjugasyonu arttırdığı gösterilmiştir (1,156).

2.3.2.5. Enterohepatik Dolaşımdaki Bilirubin Azaltılması

Yenidoğanda intestinal flora yokluğu, beta glukuronidaz aktivitesi gibi doğal nedenlerin intestinal geri emilimi arttırdığı bilinmektedir. Yeterli beslenmeyen yenidoğan bebeklerin artmış bilirubin enterohepatik dolaşımına sahip olmaları beklenebilir. Erken ve sık emzirme açlığın önlenmesi yanında barsak motilitesi arttırılarak mekonyumun uzaklaştırılması sağlanabilir. Ayrıca anne sütü gibi geri emilimi arttırmadığı için emzirmenin formula ile desteklenmesinin fototerapi alan bebeklerde bilirubin geri emilimini azaltmada etkili olabileceği belirtilmektedir (110). Ayrıca fototerapi uygulanan bebeklerde barsağa ulaşan geometrik izomerlerinde doğal forma dönüp geri emilebileceği bilinmektedir. Tüm bu nedenlerle bilirubin enterohepatik dolaşımını azaltan girişimler önem kazanmış ancak yine de beslenme önerileri dışında etkili bir ilaç bulunamamıştır. Ratlarda aktif kömür bilirubini bağlar ve atılımını hızlandırır, fakat bebeklerde kömürün etkinliği çalışılmamıştır (157). Agar kullanımı ile ilgili olarak 1988 yılında yapılan bir meta analizde net bir sonuca ulaşılamamıştır (158). Ancak Çağlayan ve arkadaşlarının (159) 1993'de yayınlanan çalışmalarında 6 saatte bir agar kullanımının fototerapinin etkinliğini arttırabileceği gibi tek başına bir tedavi yöntemi olarak da kullanılabilirliği belirtilmiştir. Obstruktif sarılıklarda kullanılan kolestiramin barsakta safra asitlerine bağlanıp emilemeyen bir kompleks oluşturarak bilirubin atılımını arttırabilir. Ancak fototerapi verilen term bebekleri içeren bir çalışmada 1.5 mg/kg dozunda verilen kolestiraminin yalnızca fototerapi uygulamasına bir üstünlüğü gösterilememiştir (160). Ayrıca hiperkloremik asidoza neden olabilir.

İndirekt bilirubin bilirubin oksidaz ile metabolize edildiği bilindiğinden insan veya rat kanının bilirubin oksidaz içeren bir filtreden geçirildiği bir çalışmada bilirubin % 90' dan fazlasının tek geçişte yıkıldığı gösterilmiştir (161). Aynı enzim ratların barsaklarına verildiğinde bilirubin biliverdine ve diğer nontoksik yapılara yıkımını sağlayarak geri emilimini azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu uygulama neonatal hiperbilirubineminin tedavisinde klinik çalışmalarda denenmemiştir. Ayrıca enzim bir mantardan elde edildiği için allerjik reaksiyon yönünden risklidir (161).

2.3.2.6. Bilirubin Üretimini İnhibisyonu

Doğal metalloporfirindeki (ferroporfirin-hem) santral demirin diğer metallerle yer değiştirildiği sentetik metalloporfirinler (Kalay ya da çinko içeren protoporfirin ve metalloporfirin) hem katabolizmasında hız kısıtlayıcı basamak olan hem oksijenazın kompetitif inhibisyonu ile bilirubin üretimini azaltmaktadır (162,163). Ağırlığı 1500-2500 g olan 517 preterm bebekte doğumdan sonra 24 saat içinde verilen bir doz tin-mezoporfirin (6 µmol/kg) fototerapi gereksinimini % 76 oranında azaltırken ve % 41 oranında pik serum bilirubin konsantrasyonunu düşürmüştür (163). Tek olumsuz etkisi fototerapiye bağlı eritem olmuştur. Tin-mezoporfirin ile tedavi edilen 84 term ve termeye yakın bebeği içeren bir başka randomize çalışmada fototerapi gereksinimi tamamen kaybolmuş ve term bebekler arasında hastanedeki gözlem süresi yalnızca fototerapi uygulanan bebeklere göre anlamlı olarak kısalmıştır (30 saatten daha fazla fark) (163-165). Ayrıca bu çalışmalardan birinde tin-mezoporfirin alan tüm bebekler 19.6 mg/dl' den daha az pik serum bilirubin konsantrasyonuna ulaşmışlardır (165).

Metalloporfirinlerin etkisi ve yan etkileri santraldeki metal iyonu ve yan zincirlerin yapısına bağlıdır. Kalay porfirinler çinko ve kobalt porfirinlere göre daha güçlüdür. Sentetik metalloporfirinlerin yıkımı ile vücuttaki bilirubin havuzu etkilenmez. Daha önceden oluşmuş bilirubin üzerine bir etkileri yoktur ancak bilirubinün safraya atılımı üzerine inhibitör etkileri olabileceği belirtilmiştir (65). Her ne kadar umut verici olsa da metalloporfirinler yenidoğan bebeklerde kullanım için henüz uygun değildir. Hiçbirisi oral olarak verilemeyen bu ilaçların hangisinin daha etkili veya güvenli olduğu bilinmemektedir. Örneğin fototerapi ile birlikte kullanıldıklarında metalloporfirinler üzerine fotodegradasyonun etkisinin ne olduğu ve bunun bronz baby sendromuna benzer bir etkisi olup olmadığı belirsizdir (1).

2.4. SAĞLIKLI TERM YENİDOĞANLARDA SARILIĞIN TETKİK VE TEDAVİSİ

Sağlıklı term yenidoğanlar bilirubin ensefalopatisi için prematüre ve hasta bebeklerle karşılaştırıldığında daha az riskte olduğu için bu bebeklerdeki sarılığın tedavisi yetersiz ve gereksiz tedavinin risklerini dengelemek zorundadır. Daha açık tanımıyla sarılık için yapılacak incelemeler hem sarılığa neden olabilecek ciddi bir hastalığın atlanmamasını hem de ciddi bir hastalıkla ilişkisi olmayan sarılıklı bebeklerde gereksiz tetkik yapılmamasını sağlarken, tedavisi de hem nörotoksiteden kaçınmayı hem de eğer gerekli değilse hastaların tekrarlayan bilirubin ölçümleri, fototerapi ve kan değişimine ait risklere ve maliyete maruz kalmamalarını sağlamalıdır. Ancak genellikle yetersiz tetkik ve tedavinin risklerinden çekinildiği için term bebeklerde sarılığın araştırılması ve tedavisi için geleneksel olarak; sarılığın erken başladığı veya bilirubin düzeylerinin 12-13 mg/dl'yi aştığı bebeklerde bazı laboratuvar testlerinin yapılması, sarılığın nedeninden bağımsız şekilde bilirubin düzeyleri 15 mg/dl' yi aştığında düzeyi 20 mg/dl'nin altında tutacak şekilde fototerapi uygulanması ve eğer fototerapi yetersiz kalıyorsa kan değişimi yapılması önerilmektedir (4,29) (Tablo 7).

Tablo VII: Term bebeklerde sarılığın tetkik ve tedavisi için geleneksel öneriler

İşlem	Endikasyon
Bilirubin düzeyini ölç	Anlamli sarılık
Tam kan sayımı, kan tipi, kan grubu, direkt Coombs testi, retikülosit sayısı, direkt bilirubin ölçümü, periferik yayma	Total bilirubin günde 5 mg/dl den daha fazla artıyorsa veya 13 mg/dl'yi aşıyorsa
Fototerapi	Total bilirubin \geq 14-15 mg/dl ise (erken başlangıçlı sarılıkta daha düşük değerlerde)
Kan değişimi	Total bilirubin $>$ 20 mg/dl ise (erken başlangıçlı sarılıkta daha düşük değerlerde)

Ancak 1950'lerde Rh uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalığı olan bebeklerdeki risklere göre oluşturulmuş olan bu geleneksel önerilerin pek çok sarılıklı term bebeğin gereksiz tetkik ve tedavisine yol açabileceği ile ilgili tartışmalar günümüzde de sürmektedir. Sağlıklı olarak değerlendirilen sarılıklı term yenidoğanların tedavisi ile ilgili çelişkiler aslında çok yeni değildir. 1959'da Mores ve arkadaşları (166) total serum bilirubin düzeyi 20 mg/dl'den daha fazla olan ve kan değişimi uygulanmamış, izoimmunizasyon bulguları olmayan 54 term bebeği değerlendirmişler ve iki yıl sonraki izlemlerinde normal bir gelişim saptamaları

üzerine bu bebeklerde kan değişimi yapmanın faydasız olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmayı takip eden on yıllık sürede hemolitik hastalığı olmayan belirgin sarılıklı bebeklerde kern ikterus sıklığının çok daha az olduğunu gösteren başka çalışmalar da yayınlanmıştır (167-169).

Ancak daha sonraki dönemde Amerika Birleşik Devletlerinde yürütülen Kollaboratif Perinatal Proje kapsamındaki çalışmalar yenidoğan döneminde serum bilirubininin orta derecede yükselmesinin bile düşük gelişimsel skor, düşük IQ skoru ve artmış nörolojik anormallik riski ile ilişkisini kurmuşlardır (170-172). Bu bulgular daha önce güvenli olarak değerlendirilen bilirubin düzeylerinde ortaya çıkan nörotoksisite olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmalar ve genellikle prematüre veya hemolizli bebekleri içeren diğer uzun süreli küçük izlem çalışmaları (173,174), kern ikterusun bilirubin toksisitesi spektrumunun çok belirgin ve en uç bulgusu olduğunu ve toksisitenin daha belirsiz formlarının daha düşük bilirubin düzeylerinde ortaya çıkabileceğini savunmuşlardır. Bu sonuçlar sağlıklı term bebeklerin daha az riskte olduğunu gösteren önceki çalışmaların rağmen bu bebeklerde sarılık tedavisinin daha az agresif uygulanmasını önlemiştir.

Ancak daha sonra hemolizi olmayan term bebeklerde bilirubin düzeyleri ve beyin hasarı arasındaki ilişkinin araştırıldığı çok geniş kapsamlı bir derlemede (8) bilirubin düzeyinin, IQ ya da gelişim skoru olarak ölçülmüş kognitif bozukluk, nörolojik anormallik veya işitme kaybı üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisinin kanıtı bulunamamıştır. Bundan bir yıl sonra 1991 yılında İsrail'den yayınlanan retrospektif bir başka çalışmada da 1948 kişiden oluşan bir asker grubunun psikolojik ve fizik incelemesi yapıp neonatal kayıtlardan elde edilen bilirubin düzeyleri ile karşılaştırılmış ve bilirubin düzeyi ile ortalama IQ, fizik-nörolojik anormallik veya işitme kaybı açısından artmış bir risk bulunamamıştır. Ayrıca 20 mg/dl bilirubin düzeyi ile < 85 IQ görülme riski arasında term erkeklerde bir ilişki saptanırken, kızlarda bu ilişki gösterilmemiştir (175). Ayrıca 1993 yılında Amerikan Kollaboratif Perinatal Proje kapsamındaki çocuklar uzun süre izlenerek yeniden değerlendirildiğinde yenidoğan dönemindeki bilirubin düzeylerinin 7-8 yaşlarındaki IQ, belirgin nörolojik anormallik veya işitme kaybı üzerine önemli bir etkisinin olmadığı görülmüştür (10).

Tüm bu verilerden sonra Newman ve Maisels (9) 1992 yılında term yenidoğanlardaki sarılığın araştırılması ve tedavisi ile ilgili olarak daha ılımlı bir yaklaşımı önermişlerdir. Bu önerilerde sarılıklı yenidoğanların tedavisinde o zamana dek önerilenlerin çoğunun gereksiz olduğunu ve daha az laboratuvar tetkikinin ve daha yüksek tedavi sınırlarının mevcut bilgiler ışığında daha uygun olduğunu belirtmişlerdir. Bu makale aynı dönemde pek çok yenidoğan sarılığı ile ilgili uzman tarafından farklı yanıtlar almıştır (176-183). Bazıları bu yeni önerilerin

kern ikterusta bir artışa yol açabileceği ile ilgili endişelerini dile getirmişlerdir (181-183). Ancak bundan iki yıl sonra APA tarafından sağlıklı term bebeklerde sarılığın değerlendirilmesi (Tablo 8) ve tedavisi (Tablo 9) ile ilgili benzer önerileri içeren yeni pratik parametreler yayınlanmıştır (11).

Tablo VIII: APA önerilerine göre sağlıklı term bebeklerde sarılığın değerlendirilmesi

1. Maternal prenatal testler ABO ve Rh (D) tiplendirmesi ve bilinmeyen izoimmun antikorlar için taramayı içermelidir (23).
2. Anne prenatal kan gruplandırmasına sahip değilse veya Rh (-) ise bebeğin kord kanından Direkt Coombs testi, kan grubu ve Rh tiplendirmesi önerilir.
3. Özellikle annenin kan grubu O ise daha sonraki testler için kord kanının ayrılmasına yönelik girişimler desteklenmelidir. Uygun testler gerektiğinde daha sonra yapılabilir.
4. Eğer aile öyküsü, etnik veya coğrafik orijin veya sarılığın ortaya çıkış zamanı G6PD eksikliği ya da diğer bazı hemolitik hastalık nedenlerine ait bir olasılığı düşündürüyorsa bebeğin uygun laboratuvar değerlendirmeleri yapılmalıdır.
5. Hayatın ilk 24 saatinde sararmış olduğu fark edilen bebeklerde total serum bilirubin düzeyinin belirlenmesi gerekir.
6. Yenidoğan bebeklerde sarılık parmak basısı ile derinin soldurulmasıyla saptanmalıdır, böylece deri ve subkutan dokunun altındaki renk açığa çıkar. Sarılığın klinik değerlendirmesi iyi aydınlatılmış bir odada yapılmalıdır. Dermal sarılık ilk olarak yüzde başlar ve kaudal olarak gövde ve ekstremitelere yayılır. Total serum bilirubin düzeyi artarken şefalokaudal progresyonun şiddeti sarılığın derecesinin anlaşılabilmesinde yardımcı olabilir, ikterometer veya transkutanöz sarılık ölçücüsünün kullanımı da yardımcı olabilir (24-26).
7. Beslenme güclüğü, davranış değişiklikleri, apne veya vücut ısısında instabilite gibi anormal bulgular gelişen yenidoğan bebeklerin altta yatan hastalıkların ekarte edilmesi amacıyla sarılık saptanıp saptanmadığına bakılmaksızın değerlendirilmesi önerilir.
8. Doğumdan sonraki 48 saatten daha önce taburcu edilen tüm yenidoğanlara taburcu olduktan sonraki 2-3 gün içinde bir hekim tarafından muayenehane, klinik yada evde izlem sağlanmalıdır (23).
9. Anne sütü ile beslenen sağlıklı bebeklerin yaklaşık üçte biri iki haftadan sonra persistan sarılığa sahiptir (27). Koyu idrar veya açık gaita saptanması durumunda hemen direkt serum bilirubininin ölçümü yapılmalıdır. Eğer özellikle idrar ve gaitanın görünümü ile öykü ve fizik muayene sonuçları normale sürekli gözlemin sürdürülmesi uygundur. Eğer sarılık 3 haftadan sonra devam ediyorsa ediyorsa, bir idrar örneği bilirubin için test edilmeli ve total ve direkt serum bilirubin ölçümü yapılmalıdır.

Tablo IX: APA önerilerine göre sağlıklı term yenidoğanlarda yaşa göre (saatlik) hiperbilirubinemi tedavisi

yaş (saat)	Fototerapi düşünülebilir *	Fototerapi	Yoğun fototerapi, yanıt alınmazsa kan değişimi ^φ	Kan değişimi ve yoğun fototerapi
	Total serum bilirubin / mg/dl			
≤ 24 ^ψ
25-48	≥12	≥15	≥20	≥25
49-72	≥15	≥18	≥25	≥30
>72	≥17	≥20	≥25	≥30

* Fototerapi kararı hekimin kendi klinik düşüncesine bağlıdır.

^φ Yoğun fototerapiye rağmen total serum bilirubini 4-6 saat içinde 1-2 mg/dl azalmazsa, azalmaya devam etmezse ve kan değişimi sınırları üzerindeyse kan değişimi yapılır.

^ψ İlk 24 saatte term bebeklerde ortaya çıkan sarılık ileri araştırmayı gerektirir.

Amerikan Pediatri Akademisi bu önerilerin sağlıklı hemolizi olmayan term bebekler için olduğunu önemle vurgulamış ve bu nedenle bebeğin hasta ve hemolitik bir patolojiye sahip olma durumunun belirlenebilmesi için risk faktörleri sunmuştur (Tablo 10).

Tablo X: APA önerilerine göre sarılıklı bir bebeği değerlendirirken dikkate alınacak faktörler

<p>Hemolitik hastalık olasılığını düşündüren faktörler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Anlamlı hemolitik hastalığa ilişkin aile öyküsü ➤ Sarılığın 24 saatten önce başlaması ➤ Saatte 0,5 mg/dl'den daha fazla serum bilirubin düzeyi artışı ➤ Solukluk, hepatosplenomegali ➤ İlk 24-48 saatten sonra serum total bilirubin düzeyinde hızlı bir artış (G6PD eksikliği) ➤ G6PD enzim eksikliği gibi kalıtsal bir hastalığı düşündürecek etnik köken ➤ Total serum bilirubin düzeyini düşürmede fototerapinin yetersizliği
<p>Diğer hastalıkların varlığını düşündürecek klinik bulgular (sepsis, galaktozemi gibi)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Kusma ➤ Letarji ➤ Beslenme güçlüğü ➤ Hepatosplenomegali ➤ Aşırı kilo kaybı ➤ Apne ➤ Vücut ısısında instabilite ➤ Takipne
<p>Bilier atrezi ve diğer kolestaz nedenlerini dışlamayı gerektiren bulgular</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Koyu renkli idrar yada idrarda bilirubin pozitifliği ➤ Açık renkli gaita ➤ 3 haftadan daha uzun süren sarılık

Amerikan Pediatri Akademisi sağlıklı term ve anne sütü ile beslenen bebeklerdeki sarılığın tedavisi için de bazı öneriler sunmuştur. Buna göre anne sütü ile beslenmenin kesilmesi önerilmemekte ve en az 8-10 kez/gün olacak şekilde sürekli ve sık anne sütü ile beslenme teşvik edilmektedir. Su veya dekstrozu su ile destekleyici bakımın sarılıklı, sağlıklı anne sütü ile beslenen bebeklerde bilirubin düzeyini düşürmediği vurgulanmaktadır. Ancak annenin tercihi ve hekimin kararına bağlı olarak anne sütünün formula ile desteklenmesi veya geçici bir süre kesilmesi ve yerine formula kullanılması veya bunların her ikisinin fototerapi ile birlikte yapılabilmesi gibi tercihlerin uygulanabileceği belirtilmektedir (Tablo 11).

Tablo XI: APA önerilerine göre anne sütü ile beslenen bebeklerdeki sarılığın tedavisinde kullanılacak seçenekler

- Yalnızca gözlemek
- Anne sütüne devam ederken fototerapi uygulamak
- Fototerapi ile birlikte ya da fototerapisiz anne sütünü formula ile desteklemek
- Anne sütünü geçici olarak kesip, yerine formula kullanmak
- Anne sütünü geçici olarak kesip, yerine formula kullanırken fototerapi uygulamak

Sağlıklı term bebeklerin tedavisi için daha ılımlı yaklaşım gereksiniminin temelinde; çoğu sağlıklı term bebekte sarılığa neden olacak bir hastalığın gösterilememesi, önerilen laboratuvar testlerinin düşük spesifite ve sensitivite nedeniyle nadiren yararlı olması, geleneksel önerilerin Rh hemolitik hastalığının yaygın olduğu dönemlerde bu bebeklerdeki risklere göre belirlenmesi, oysa bilirubin toksitesinin hemolizi olmayan term bebeklerde nadir görülmesi ve bu bebeklerde yüksek bilirubin düzeyinin araştırılması ve tedavisi için harcanan maliyetin yararlarını aşabileceği düşüncesi yer almaktadır (9,11).

Ancak bu pratik parametrelerin yayımlanmasından kısa süre sonra kern ikterus gelişen term yenidoğan olguları sunulmaya başlamıştır (12-17). Her ne kadar erken doğum sonrası taburculuk bu olguların çoğunda sorumlu olarak gösterilse de bazı yazarlar yenidoğan sarılığının tedavisinde daha az agresif olmayı öneren bu önerilerin de kern ikteruslu olguların ortaya çıkmasına katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (17-18).

Ancak yayınlanan bu olgular daha ayrıntılı incelendiğinde bazılarının term değil, terme yakın bebekler olduğu, pik indirekt bilirubin konsantrasyonlarının 22-50 mg/dl arasında değiştiği, büyük çoğunluğun anne sütü ile beslendiği ve erken taburcu edildiği, ayrıca tümünün sağlıklı ve non-hemolitik tanımına uymadığı, bir kısmında dehidratasyon, G6PD eksikliği, ABO alloimmunizasyonu, nedeni belirlenemeyen hemoliz, ve ilk 24 saat içinde ortaya çıkan sarılık olduğu görülmektedir. Daha sonra yayınlanan diğer olgularda da başta dehidratasyon ve G6PD eksikliği olmak üzere bazı risk faktörleri belirlenmiştir (184). Ancak

bu faktörlerin çoğu genellikle bebeğin sarılıklı olduğu dönemde tanımlanamamaktadır. Bu nedenle bu veriler sağlıklı term bebeklerdeki hiperbilirubineminin tedavisi ile ilgili yeni standartları tartışılır hale getirmiştir.

Bu tartışmaları ve hekimler ve aileler üzerinde yapabileceği olumsuz etkileri gidermek amacıyla yapılan bazı yorumlarda olgu sunumlarındaki artışın kern ikterusta gerçek bir artışı yansıtmadığı belirtilmektedir. Çünkü mevcut artışın bir kısmının, doğum sonrası erken taburculuğun ve anne sütü ile beslenmenin yaygınlaştığı bir dönemde yenidoğan sarılığının daha az agresif tedavisinin tehlikeli olabileceğine ilişkin artan endişeler nedeniyle konuya olan ilginin yoğunlaşmasından kaynaklandığı belirtilmektedir. Ayrıca bildirilen kern ikterus olgularının çoğunda aslında risk faktörlerinin bulunması ve serum bilirubin düzeylerinin de genellikle 30 mg/dl'nin üzerinde olması nedeniyle, sorunun yeni önerilerdeki tedavi sınırının çok yüksek olmasından değil, çok yüksek bilirubin düzeyine sahip bu bebeklerin önerilere uygun şekilde belirlenememesi ve tedavi edilememesinden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (184).

Yeni önerilerin olumsuz etkilerinin olmadığı ispatlanmaya çalışılırken bir yandan da bu önerilerinin hiç vurgulanmayan yararları anlatılmaya çalışılmıştır. Newman ve Maisels (184) bu amaçla Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bölgesel bir çalışmanın verilerini tüm ülkeye uyarlayarak bazı tahminlerde bulunmuştur. Bu bölgesel çalışmada (185) 51 370 term bebeğin % 10'unda total serum bilirubin düzeyi ≥ 15 mg/dl, % 2'sinde ise ≥ 20 mg/dl olarak saptanmıştır. Yeni öneriler doğrultusunda bu bebeklerin yalnızca % 2' sine fototerapi, % 0004'üne ise kan değişimi uygulanmıştır. Buna göre; geleneksel öneriler kullanılmadığı için % 8 bebekte fototerapi (tüm ülke için 320.000 bebek) uygulanmamış ve bunun en kötü tahminle bebek başına 600 dolar, toplamda ise 200 milyon dolar harcamayı önlediği tahmin edilmiştir. Ayrıca geleneksel öneriler uygulandığında bu bebeklerin % 0.2' sine (tüm ülkede 8000 bebek) kan değişimi uygulanacağı için yakın zamanda yapılmış bir çalışmada (151) saptanan daha düşük oranlar kullanılsa bile (% 0.1 ölüm, % 2 ciddi sekel) kan değişimine bağlı yılda 8 daha az ölüm olacağı ve 160 daha az ciddi sekel gelişeceği belirtilmiştir (184). Ayrıca pratik parametreler doğru uygulandığında bu yararlar artmış kern ikterus riski olmadan sağlanacaktır.

Yeni öneriler için ortaya konan tüm bu karşıt görüşler ve artan kern ikterus olgu sunumları nedeniyle Amerikan Pediatri Akademisi Hiperbilirubinemi Alt Komitesi Eylül 2001 gibi çok yakın bir zamanda 1994'de yayınlanan pratik parametreleri yeniden gözden geçirdiklerini belirterek bu çalışma sürerken kern ikterus konusunu yeniden pediatristlerin dikkatine

getirmek ve pratik parametrelerin yararlarını ve risklerini değerlendirmek için bir ön rapor sunmuştur (19).

Bu raporda ciddi hiperbilirubinemi için risk faktörlerinin belirlenmesinin önemi yeni veriler ışığında bir kez daha vurgulanmıştır. Ayrıca komite üyelerince yayınlanmış ve yayınlanmamış tüm kern ikterus olguları detaylı şekilde gözden geçirilerek bu olgularda altta yatan riski arttırıcı asıl nedenler ortaya konmuştur. Bu nedenler;

1. Erken dönemde izlemi (48 saat içinde) yapılmayan erken taburculuk (<48 saat)
2. İlk 24 saatte sarılığı fark edilen bebeklerde bilirubin düzeyinin ölçülmemesi
3. Hiperbilirubinemi risk faktörlerinin varlığının tanımlanamaması
4. Klinik değerlendirme ile (gözle) sarılığın şiddetinin olduğundan daha düşük tahmini
5. Sarılığın varlığı ile ilgili bir endişe taşınmaması
6. Belirgin sarılık fark edilmesine karşın bilirubin düzeyinin ölçülmesinde ya da yüksek bilirubin düzeyleri saptanmasına rağmen fototerapi başlatılmasında gecikme
7. Sarılık, emmede azalma veya letarji gibi bulgulara ilişkin ailenin endişelerine duyarız kalma olarak belirlenmiştir.

Kern ikterus gelişen olgularda belirlenen bu nedenlerin saptanması üzerine 1994'de yayımlanan ilkelerde de belirtilen ancak gerek erken taburculukla ilgili risklerin daha iyi anlaşılması, gerekse ciddi hiperbilirubinemi riskinin önceden belirlenmesinde sağlanan yeni bilgilerin de kullanılmasıyla şu yeni öneriler vurgulanmıştır;

1. Hayatın ilk 24 saatinden önce sararan bebeklerde serum bilirubin düzeyi ölçülmeli ve eğer yakın zamanda belirlenen saatlik bilirubin normlarına göre yüksekse (95) olası hemolitik hastalık yönünden araştırılmalıdır.
2. Doğumdan sonraki 48 saat içinde taburcu edilen tüm yenidoğanlara 2-3 gün içinde izlem sağlanmalıdır. Erken dönemdeki kontrol 38 gestasyon haftasından küçük bebekler için özellikle önemlidir. İzlemin zamanı taburculuktaki yaşa ve risk faktörlerinin varlığına göre belirlenmelidir. Bazı olguların taburculuk sonrası ilk 24 saat içinde izlemi gerekebilir.
3. Emzirme konusunda annelere danışmanlık ve aktif destek hem hastanede hem de taburcu olduktan sonra sağlanmalıdır. Çünkü bebekler genellikle annenin sütünün yeterli olmadığı ilk günlerde taburcu edildiğinde yetersiz sıvı ve besin alma riskindedir ve bu risk terne yakın bebekler için çok daha fazla olacaktır.
4. Aileler sarılık hakkında uygun şekilde bilgilendirilmelidir. Bebeklerin çoğunun sararacağı, bunların büyük kısmında olayın benign olduğu, ancak bebeklerin küçük bir kısmının da ciddi hiperbilirubinemi ve kern ikterus için riskte olduğu dengeli bir şekilde anlatılmalıdır. Aynen küçük bebeklerdeki ateş gibi, çok az sayıdaki bebeği zarardan korumak için pek çok bebeğin yakından izlemi gerekebilir.

Sonuç olarak bildirilen olguların çoğunlukla önlenebilir nedenlere sahip olduğu ve yukarıdaki önerilerin dikkate alınmasıyla risk faktörlerinin belirlenmesi için daha etkin stratejiler geliştirilene dek 1994 yılındaki önerilerin çoğu bebek için iyi bir yaklaşım sağlayacağı belirtilmiştir (19).

Ancak yalnızca sağlıklı ve 37. gestasyonel haftasını doldurmuş term yenidoğanlarda uygulanmak için hazırlanmış olan ve uygulamadaki aksaklıklar nedeniyle yeni ek uyarıların yapılmasını gerektiren bu ilkeler önerilebilir uygulamaların sınırlarını tanımlamaktadır. Çünkü daha kesin önerilerin şu andaki bilimsel literatürden elde edilemeyeceğini ve aşağıdaki riskleri kabul etmektedir (1,11)

- Yenidoğan bebeklerin beyin hücrelerine bilirubin toksisitesini etkileyen faktörler tam olarak anlaşılamamıştır
- Hangi bilirubin konsantrasyonunda ya da hangi koşullar altında beyin hasarının anlamlı riskinin ortaya çıktığı veya beyin hasarı riskinin tedavi riskini ne zaman aştığı bilinmemektedir
- Tehlikeli olarak değerlendirilen konsantrasyonlar farklı etnik gruplarda veya coğrafi bölgelerde değişebilir. Kern ikterus riskinde görünen coğrafi farklılıkların nedeni açık değildir. Bu nedenle bu öneriler Kuzey Amerika veya Avrupa dışında tüm dünyada kullanıma uygun olmayabilir.

Sağlıklı term bebeklerde sarılık tedavisi ile ilgili tüm bu görüşlerden sonra en doğru yaklaşım; her ülkenin kendi coğrafi ve etnik özelliklerini göz önüne alarak, hatta her ünitenin kendi popülasyonundaki hiperbilirubinemi sıklığını ve özelliklerini bilerek kendine özgü kriterleri oluşturması gibi görünmektedir (3,11,20). Bu nedenle örneğin Kanada geleneksel önerilere göre daha ılımlı olmakla birlikte APA tarafından sunulan ilkelerden daha agresif bir tedavi yaklaşımını benimsemiştir (186). İngiltere’de ise Amerika Birleşik Devletleri’ndekine benzer öneriler 1994’den daha önce uygulanmaya başlanmıştır (187). Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri’nde de pratik parametrelerin uygulanmasında farklılıklar olduğu bilinmektedir (188). Ancak ülkemizdeki pek çok sağlık kuruluşunda yeterli veri olmamasına karşın geleneksel öneriler büyük oranda değiştirilmiştir. Bu konuda ülkemizde yapılmış tek kontrollü uzun süreli izlem çalışması ise Hacettepe Üniversite’ne aittir (21). Bu çalışmada yenidoğan döneminde 17 mg/dl ve üzerinde bilirubin düzeyine sahip olan term bebekler retrospektif olarak belirlenmiş, bilirubin düzeyine ve direkt Coombs testi sonucuna göre gruplandırılmış ve 8-13 arası yaş dönemde fizik-nörolojik muayene, görsel ve işitsel beyin sapı uyarılmış potansiyelleri ve zeka testi ile bilirubin nörotoksitesi açısından incelenmişlerdir. Çalışma sonucunda, ülkemiz koşullarında direkt Coombs testi pozitif olan term bebeklerde eski kan değişim sınırının (20 mg/dl) kullanımının sürdürülmesinin, testin

negatif olduğu bebeklerde de dzenli yenidoğan izlemlerinin yeterli şekilde yapılamadığı \ddot{u} lkemizde yeni ve güvenli kriterler oluşturuluncaya dek eski önerilerin kullanılmasının doğru olacağı yorumuna ulaşılmıştır (21).

Dokuz Eylöl Üniversitesi Tıp Faköltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı'nda kan değişim sınırları coğrafi ve genetik farklılıklarımız göz önüne alınarak 25-30 mg/dl gibi yüksek bilirubin düzeylerine yükseltilmemiştir. Buna karşın sağlıklı, hemolizi olmayan ve başvuru anında serum bilirubin konsantrasyonu 20 mg/dl'yi aşan term yenidoğanlarda (20-24 mg/dl) kan değişimi için hazırlıkların yapılması, ancak girişim öncesi bakılan bilirubin düzeyinde yeterince düşme gözlenenlerde (\leq 20 mg/dl) tedaviye fototerapiyle devam edilmesi, yoğun fototerapiye iyi yanıt alınmayanlarda ise kan değişiminin hemen yapılması planlanmıştır.

Bu çalışma ile başvuru anında serum bilirubin düzeyi 20-24 mg/dl arasında olan ve yeni tedavi planı doğrultusunda kan değişimi yapılmadan yalnızca fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin bilirubin toksisitesine ait bulguları 2-6 yaş arası dönemde, beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri, gelişim testi ve nörolojik muayene bulguları ile kontrollü olarak araştırılmış ve bu düzeylerin güvenilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.5. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

2.5.1. Ankara Gelişim Tarama Testi:

Ankara Gelişim Tarama Envanteri, 0-6 yaş arasındaki bebek ve çocukların gelişimini 4 alt alanda derinlemesine ve sistemli bilgi sağlayarak değerlendiren bir ölçme aracıdır. Envanter, çeşitli yaş gruplarına göre düzenlenen ve annelere sorularak "evet, hayır, bilmiyorum" şeklinde yanıtlanan 65 adedi dil-bilişsel alanı alt testine, 26 adedi ince motor alanı alt testine, 24 adedi kaba motor alanı alt testine ve 39 adedi sosyal beceri-özbakım alt testine ait toplam 154 maddeden oluşmaktadır.

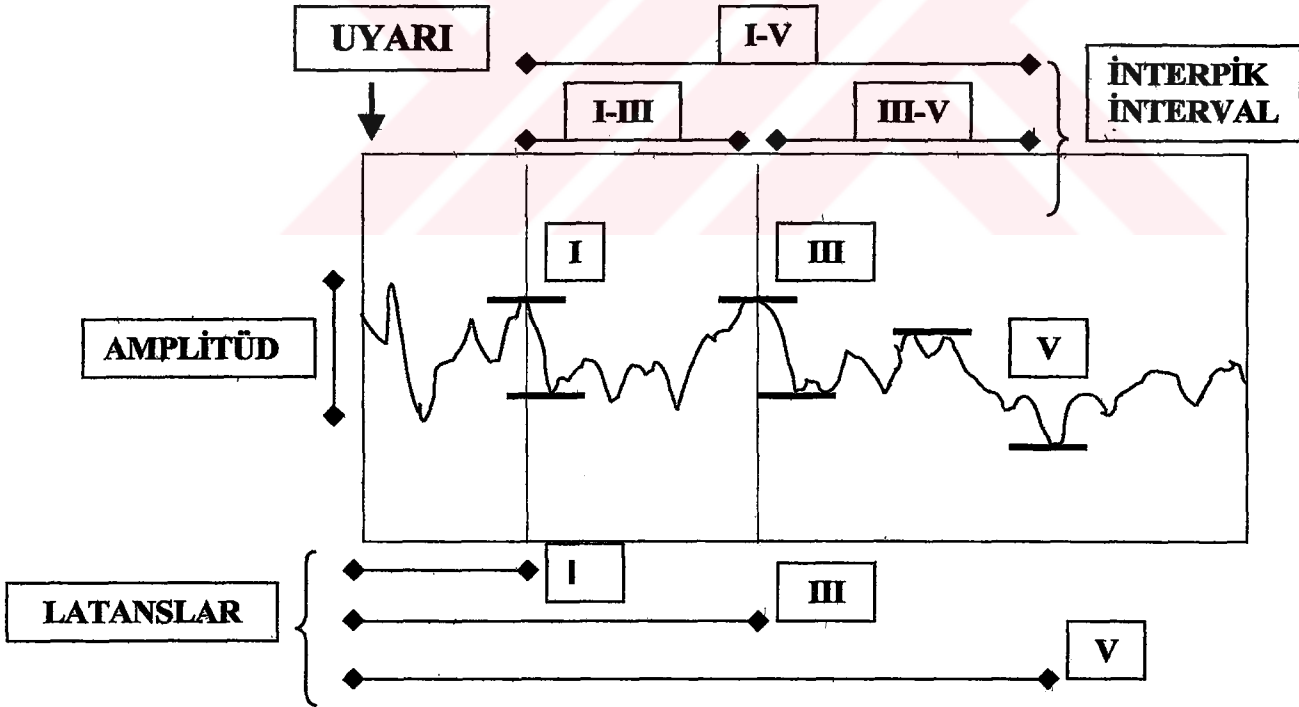
Dil-bilişsel alanı alt testi basit ses ve sözel davranışlar ile karmaşık dil ifadeleri, dili anlama ve açık olarak ifade edebilme, sayı-zaman kavramı gibi becerileri kapsar. İnce motor alanı alt testi basit el-göz koordinasyonundan, karmaşık ince motor davranışlara kadar uzanan görsel-motor becerileri kapsar. Kaba motor alanı alt testi, hareket ve hareketle ilişkili kuvvet, denge ve koordinasyonu içerir. Sosyal beceri-özbakım alanı alt testi ise yeme-içme, tuvalete gidebilme, giyinme gibi özbakım alışkanlıkları ile özerklik, sosyal etkileşim ve inisiyatif gibi özelliklerin genel bir ölçümüdür.

Yapılan geçerlik, güvenilirlik ve normatif çalışmalar sonucunda ölçeğin yüksek iç tutarlılığa ve test tekrar güvenilirliğine sahip olduğu, her yaş grubunda ve her alt alan için yüksek geçerlik ölçütlerini taşıdığı bildirilmektedir. Her alandaki alt testlerin puanlaması ve toplam puan üzerinden genel ya da alt alanlara özel gecikme olup olmadığı belirlenir. Toplam ham puan üzerinden yaşa göre belirlenen standart tablolardan ortalama 50 ± 15 puan normallerine sahip olan T puanı hesaplanarak belirli gruplar arasında karşılaştırma yapılabilmektedir (190).

2.5.2. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri (BİUP)

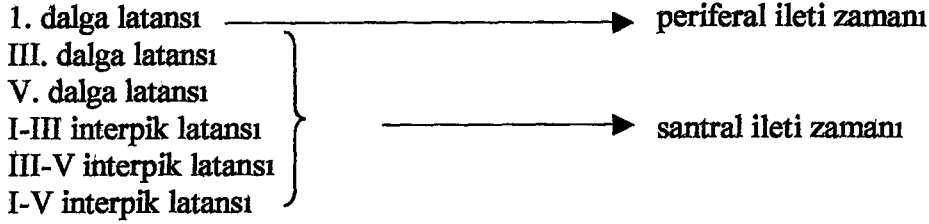
Yenidoğanın işitsel yolları hasarlanmaya karşı özellikle duyarlıdır ve orta-ciddi bilirubin düzeylerinde ortaya çıkan hasar sensorinöral işitme kaybıyla sonuçlanabilir (102). Artan bilirubin konsantrasyonu ve BİUP testi ile saptanan beyin sapı işitsel yanıtlarındaki amplitüd ve latans değişimleri arasındaki doğrudan ilişki pek çok çalışma ile gösterilmiştir (90,93,99,104-107).

BİUP testi işitme sinirinin ve beyin sapı işitsel yollarının fonksiyonel durumunu değerlendirmek için güvenilir, ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir. Elektrotların yerleştirilmesiyle 20-85 dB aralığında seçilebilen farklı şiddetteki uyarıların verilmesiyle 8. sinir, medullada kohlear nukleus, ponsta superior olivary nukleus, lateral lemniskus ve inferior kollikulus, talamusta mediyal genikulat ve oditer korteksin uyarılması sonucunda ilk 10 milisaniye içinde bazı dalgalar elde edilir. Normal term yenidoğanların BİUP trasesi şekil 2'de görülmektedir (102). Beyin sapı işitsel yanıtları optimal olarak sessiz bir odada, bebek uyurken ya da çok sakin bir durumdayken kaydedilir.



Şekil 2: Tipik term yenidoğan BİUP trasesi. I. dalga periferik işitme sinirinden, III. dalga superior çekirdekten, V. dalga kollikulus inferiordan kaynaklanan potansiyelleri yansıtır, ancak bütün dalgalar arasında etkileşim söz konusudur. I-III interpike intervali koklea ve alt pons arasındaki sinir iletimini, III-V interpike intervali alt pons ve mezensefalon arasındaki sinir iletimini, I-V interpike intervali koklear sinir ile mezensefalon arasındaki yani toplam beyin sapı sinir iletimini yansıtır.

Yüksek bilirubin düzeyi gibi spesifik bir faktörün etkisi latanslar, intermik intervalleri ve amplitüdlerle araştırılabilir. Hiperbilirubinemik işitme kaybında BİUP testindeki bozukluklar dalgaların yokluğu, latansların ve intermik intervallerin uzaması ya da eşğin artmasıdır (90,93). Bu nedenle çalışmaların çoğunda aşağıdaki ölçümler bildirilmektedir.



I., III. ve V. dalga formları yenidoğanlarda en kolay tanımlanabilen dalga formlarıdır. İşitme kaybının yorumu eşik duyarlılığının ölçümü ve V. dalganın varlığı ya da yokluğuna göre yapılır. Bu nedenle dalga formlarındaki amplitüdlerin belirtilmesi önemlidir. Amplitüdlerin azalması ya da dalganın tamamen yokluğu uyarıya yanıtın kaybını gösterir.

I. dalga latansının uzaması hasarlanmanın periferik sinir ya da kokleada olduğunu gösterirken, diğer dalgalar ve intermik latansları beyin sapı işitsel yollarını yansıttığı için anormallikleri beyin sapında hasarlanmayı göstermektedir. I-V intermik intervali genellikle beyin sapı ileti zamanı olarak kabul edilir.

Tüm latans ve amplitüd değerleri gelişimle birlikte değişebileceği için sonuçlar kontrollü olarak ya da herhangi bir faktöre ya da tedaviye yanıt araştırılacağında önceki ve sonraki değerler karşılaştırılarak araştırılır (90,93,102).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Yenidoğan döneminde sarılık nedeniyle hastanemizde izlenen sağlıklı, term ve hemoliz bulguları olmayan ciddi hiperbilirubinemili bebekler, 2-6 yaş arası dönemde bilirubin nörotoksitesi açısından işitme, gelişim ve nörolojik bulgularla değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İşitmenin değerlendirilmesi için Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı İşitme Konuşma Denge Ünitesi ile Ankara Gelişim Tarama Envanterinin uygulanması için hastanemiz Pediatik Nöroloji Bilim Dalı'ndan uzman bir psikolog ile işbirliği yapılmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların seçim kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

3.1. Hiperbilirubinemi grubunun seçim kriterleri:

Yenidoğan dönemine ait özellikler

1. Doğum ağırlığı 2500 g ve üzeri, gestasyon yaşı 37 haftadan büyük olan,
2. Direkt Coombs testi negatif ve hemolizin diğer kanıtları bulunmayan (anemi, retikülositoz, periferik yaymada hemoliz bulguları),
3. Sağlıklı olan (bilirubin nörotoksitesini arttıracak ya da bebeğin diğer testlerini etkileyebilecek doğum asfiksisi, asidoz, sepsis, nöbet, intrakraniyal kanama gibi durumları veya metabolik, genetik, konjenital bozuklukları olmayan),
4. Çoğul gebelikten doğmamış olan,
5. Hastaneye kabul edildiğinde serum total bilirubin değeri 20-24 mg/dl arasında olup kan değişimi için hazırlıklar tamamlanana dek 4- 6 saat fototerapi uygulanan ve kan değişimi öncesi bakılan bilirubin değerinin 20 mg/dl ve altında bulunması üzerine tedaviye fototerapi ile devam edilen ve kan değişimi uygulanmamış olan
6. Tedavi öncesi ya da tedavi sırasında akut bilirubin ensefalopatisine ait herhangi bir klinik bulgusu olmayan bebekler (letarji, iritabilite, emmede azalma, hipotoni, hipertoni, ateş, tortikolis, opistotonus, tiz sesle ağlama, nöbet gibi erken dönemde görülebilecek bulguların varlığı kan değişimi için tek başına yeterli kriter olarak kabul edilir)

Çalışmanın yapıldığı döneme ait özellikler

1. En küçük 24 aylık, en büyük 72 aylık olan,
2. Yenidoğan döneminden çalışma dönemine dek geçen zaman diliminde işitme, konuşma ya da zeka gelişimini etkileyen önemli bir hastalık ya da olay geçirmemiş olan ve ailesi çalışmaya katılmayı kabul eden çocuklar çalışma grubu olarak seçilmiştir.

3.2. Kontrol grubunun seçim kriterleri

Yenidoğan dönemine ait özellikler

1. Doğum ağırlığı 2500 g ve üzeri, gestasyon yaşı 37 haftadan büyük olan,
2. Yenidoğan döneminde gözle görülür belirgin bir sarılığı olmayan ya da sarılığı fark edilerek ölçüm yapıldığında fizyolojik sınırların üzerinde bilirubin düzeyi (>12.9 mg/dl) saptanmayan ve dolayısı ile fototerapi ve kan değişimi uygulanmamış olan,
3. Sağlıklı olan (çalışma grubu ile benzer özellikler) ve çoğul gebelikten doğmamış olan,

Çalışmanın yapıldığı döneme ait özellikler

1. Çalışma grubu ile benzer yaş ve sağlık durumu özellikleri gösteren,
2. Polikliniğe işitmeyi etkilemeyecek basit enfeksiyonlar nedeniyle ya da rutin izlem için getirilen ya da servise pyelonefrit, pnömoni gibi nedenlerle parenteral tedavi için yatırılan,
3. Ailesi çalışmaya katılmayı kabul eden çocuklar kontrol grubu olarak seçilmiştir.

3.3. Veri Toplama Yöntemleri

Çalışmaya dahil edilen çalışma ve kontrol grubundaki çocukların;

1. Ayrıntılı nörolojik bakıyı içeren fizik incelemeleri bir pediatri uzmanı tarafından yapılmıştır. Ayrıca doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, yaş, cins, anne-baba eğitim düzeyi, annenin çalışma durumu, ailenin yerleşim yeri (kent, kırsal, gecekondu), çocuğa en uzun dönem bakan kişi-kurum (anne, akraba, kreş), anne sütü ile beslenme süresi ve yaşa göre ağırlık, boy ve baş çevresi persantilleri kaydedilmiştir (Ek-1).
2. Çocukların hangi grupta olduğunu bilmeyen bir uzman psikolog tarafından Ankara Gelişim Tarama Testi uygulanarak T puanları hesaplanmıştır.
3. Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı İşitme Konuşma Denge Ünitesi'nde çocukların hangi grupta olduğunu bilmeyen bir uzman ve odyolog tarafından her iki kulağın otoskopik muayeneleri yapılmış, muayenesi normal olan çocuklar sedatize edilerek (25-50 mg/kg oral kloralhidrat ile) beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BİUP) testi uygulanmıştır. Çalışmaya alınan çocukların BİUP testine girebilmeleri ve patolojisi olan çocukların çalışma dışı bırakılması için orta ve iç kulak patolojisi transient evoked otoakustik emisyon (OAE) ve akustik immitansmetri testleri ile değerlendirilmiştir. Transient evoked OAE testi ile ayrıca bilirubin nörotoksisitesinin olası koklear etkileri de araştırılmıştır.

3.4. Veri Toplama Yöntemlerinin Uygulama Protokolleri:

Nörolojik bakı:

Tüm çocuklara aynı pediatri uzmanı tarafından fizik inceleme yapılmış ve nörolojik bakı bulguları klinik değerlendirme formuna kaydedilmiştir. Bu formda bilirubin ensefalopatisinin kronik döneme ait klinik bulguları yer almıştır (Ek-1). Ayrıca özellikle küçük yaş gruplarında muayene güçlükleri de göz önüne alınarak nörolojik muayene bulgularını desteklemek üzere gelişim testinin alt alanlarında saptanan gecikmeler de bu forma kaydedilmiştir.

Ankara Gelişim Tarama Testi:

Çalışmanın uygulamaları bir uzman psikolog tarafından anne, baba ve çocuğun birlikte görüşmeye alınmasıyla yürütülmüştür. Tüm uygulamalar gürültüden uzak, soruların rahatça yanıtlanabileceği, çocuğun ortama alışmasını sağlayacak oyun materyallerinin bulunduğu bir odada gerçekleştirilmiştir. Tüm alt alanlara ait gecikmeler ve T puanları kaydedilmiştir.

Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel Testi:

ICS Medical Chart cihazı kullanılarak 80 dB nHL klik uyararı ile, alterne polaritede, 15msn kayıt aralığında, 100Hz-3000Hz frekans aralığında kayıt yapılmıştır. Çocukların her iki kulağına ardışık olarak (30 hiperbilirubinemi, 30 normal olmak üzere 120 kulağa) 11.1/sn tekrarlama sıklığında verilen uyarana karşı ortaya çıkan 1024 yanıt averajlanarak art arda ikişer kez elde edilen dalga formları bilgisayara kaydedilmiştir. Kayıt sırasında altın kaplama disk elektrotlar, ipsilateral ve kontrateral mastoid (-), verteks (+) ve alın (nötr) bölgesine yerleştirilmiştir. Elektrotlar arası empedans farkının 3kOhm'un altında tutulmasına dikkat edilmiştir. Bulunan dalga formlarının I, III ve V. dalga pik latansları, I-III, I-V, III-V interpike intervalleri milisaniye olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca her bir kulağın işitme eşiklerinin 40 dB nHL altında olduğunun doğrulanması amacıyla klik uyararı eşikleri tespit edilmiştir.

Transient Evoked Otoakustik Emisyon:

Otodynamics ILO V-5 cihazı kullanılarak 80±2 dB SPL klik uyararı şiddetinde, Quick Screen paterninde, ortam gürültüsü en fazla 40dB SPL, cihaz iç gürültüsü 46.0 dB SPL olacak şekilde sırayla her bir kulağın koklear yanıtı kaydedilmiştir.

Akustik İmmitansmetri:

Her iki kulak orta kulak basınçları, timpanometrik eğrileri, ipsilateral ve kontrateral akustik reflekslerin varlığı belirlenmiştir.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmede bilgisayar ortamında SPSS 8.0 versiyonunda; iki grubun ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılmasında T testi, korelasyon belirlemede ise Pearson korelasyon testi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Temmuz 1994-Aralık 1998 yılları arasında indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle izlenen yenidoğanların dosya taramasında total serum bilirubin düzeyi 20 mg/dl 'den daha yüksek toplam 142 bebek saptanmış, bunlardan çalışma kriterlerini karşılayan 68 bebekten yalnızca 48'inin ailelerine ulaşılabilmektedir. Toplam 40 çocuğun ailesi başlangıçta çalışmaya katılmayı kabul etmiş olsa da BIUP testi için sedasyon aşamasında ya da çocuğun sedasyona rağmen uyumaması, o dönemde orta kulak enfeksiyonu ya da buşon varlığı nedeniyle testin daha sonraya bırakılması aşamasında çalışmadan çekilmişlerdir. Aynı nedenler kontrol grubunda da 15 çocuğun çalışmadan çıkmasına yol açmıştır. Sonuçta 30 hiperbilirubinemi ve 30 kontrol grubunda olmak üzere toplam 60 çocuk çalışmayı tamamlamıştır.

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, çalışma dönemindeki yaşı, anne sütü ile beslenme süreleri, doğum şekli, cinsi, yaşa göre ağırlık ve boy persantilleri ile anne-babanın eğitim düzeyi, annenin çalışma durumu, çocuğa bakan kişi ve ailenin yerleşim bölgesi tablo 12 ve 13' de verilmiştir. Tüm bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Hiçbir çocukta baş çevresi ölçümü yaşa göre % 3-97 aralığı dışında kalmamıştır.

Tablo XII: Her iki gruptaki çocukların klinik özellikleri

	Çalışma grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
Gestasyon yaşı* (hafta)	39.0 ± 1.0 (37-40)	39.1 ± 1.0 (37-41)	0.71
Doğum ağırlığı* (gram)	3291 ± 400 (2500-4200)	3365 ± 446 (2500-4350)	0.29
Çalışma dönemindeki yaş* (ay)	35.9 ± 14.3 (21-70)	39.0 ± 12.9 (24-68)	0.50
Emzirilme süresi* (ay)	9.2 ± 7.4 (0-24)	9.8 ± 7.1 (1-24)	0.38
Doğum şekli ^φ			
Sezeryan	14 (%47)	19 (%63)	0.71
Vaginal	16 (%53)	11 (%37)	
Cins ^φ			
Erkek	16 (%53)	18 (%60)	0.79
Kız	14 (%47)	12 (%40)	
Yaşa göre ağırlık persantili ^φ			
%10-50	15 (%50)	15 (%50)	1.00
% 51-97	15 (%50)	15 (%50)	
Yaşa göre boy persantili ^φ			
%10-50	14 (%47)	12 (%40)	0.79
% 51-97	16 (%53)	18 (%60)	

*Sonuçlar *ortalama ± standart deviasyon (min-mak) ya da ^φ sayı (%) olarak verilmiştir*

Tablo XIII: Her iki gruptaki ailelerin sosyodemografik özellikleri

	Çalışma grubu sayı (%)	Kontrol grubu sayı (%)	p değeri
Annenin çalışma durumu			
Çalışıyor	16 (%53)	16 (%53)	1.00
Ev hanımı	14 (%47)	14 (%47)	
Anne eğitim düzeyi			
İlk-orta	10 (%33)	5 (%17)	0.22
Lise	11 (%37)	17 (%57)	
Yüksekokul-üniversite	9 (%30)	8 (%26)	
Baba eğitim düzeyi			
İlk-orta	7 (%23)	4 (%13)	0.39
Lise	11 (%37)	9 (%30)	
Yüksekokul-üniversite	12 (%40)	17 (%57)	
Çocuğa bakan kişi-kurum			
Anne	14 (%47)	18 (%60)	0.47
Bakıcı	10 (%33)	6 (%20)	
Kreş	6 (%20)	6 (%20)	
Ailenin yerleşim bölgesi			
Kent	24 (%80)	22 (%74)	0.54
Kırsal	4 (%13)	7 (%23)	
Gecekondü	2 (%7)	1 (%3)	

Çalışma grubundaki çocukların yenidoğan döneminde fototerapi öncesi saptanan ortalama maksimum serum bilirubin düzeyi cinsiyete göre istatistiksel bir fark göstermemiştir ($p=0.79$). Bilirubin düzeyine göre iki gruba ayrıldıklarında çocukların 22'sinin (%73) 20-22 mg/dl arasında bilirubin düzeyine sahip olduğu, bu sayının her iki cinse eşit dağıldığı, 22.1-24 mg/dl serum bilirubin konsantrasyonundaki toplam 8 çocuktan 5'inin erkek olmasına karşın iki ayrı bilirubin düzeyindeki çocuklar arasında cinsiyet açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p=0.56$) (Tablo 14).

Tablo XIV: Çalışma grubundaki çocukların neonatal total serum bilirubin düzeyi özellikleri

TSB düzeyi (mg/dl)	Erkek (n=16)	Kız (n=14)	Toplam (n=30)
Ortalama \pm SD (min-max)	21.7 \pm 0.9 (20-23.7)	21.8 \pm 1.0 (20.4-24)	21.8 \pm 1.0 (20-24)
20-22 arasında olanlar sayı (%)	11 (% 50)	11 (% 50)	22 (%73)
22.1-24 arasında olanlar sayı (%)	5 (% 62.5)	3 (% 37.5)	8 (%27)

TSB: total serum bilirubin

Her iki grupta hiç bir olguda kronik bilirubin ensefalopatisi için belirlenen nörolojik muayene bulgularına rastlanmamıştır.

Ankara Gelişim Tarama Testinde hiçbir çocukta toplamda ve alt test alanlarında gecikme saptanmamıştır. Çalışma ve kontrol grubunda birer çocukta ince motor alanı alt testinde sınırdaki gecikme saptanmıştır. T puanları iki grup arasında karşılaştırıldığında ortalamalar arasında bir fark saptanmamıştır ($p=0,56$). Ayrıca iki grup arasında erkeklerin ($p=0,12$) ve kızların ($p=0,5$) T puanı ortalamaları da benzer bulunmuştur. Ortalama T puanı değerleri tablo 15' de verilmiştir. Çalışma grubunda bilirubin düzeyleri ile T puanı arasındaki korelasyona bakıldığında bir ilişki gösterilememiştir ($p= 0,55, r = - 0,114$).

Tablo XV : Her iki gruptaki çocukların cinsiyetlerine göre T puanı ortalamaları

	T puanı Ortalama \pm SD (min-mak)
ÇALIŞMA GRUBU	
Toplam (n=30)	50.6 \pm 5.4 (35-61)
Erkek (n=16)	48.9 \pm 5.6 (35-58)
Kız (n=14)	52.6 \pm 4.6 (45-61)
KONTROL GRUBU	
Toplam (n=30)	51.4 \pm 5.2 (38-60)
Erkek (n=18)	51.6 \pm 4.5 (42-60)
Kız (n=12)	51.2 \pm 6.5 (38-60)

Her iki gruptaki tüm çocukların her iki kulağında da otoakustik emisyon elde edilmiştir. Çocukların her birinde normal basınç alanında tepe veren Tip A timpanogram saptanmış ve ipsi ve kontra akustik reflekslerin mevcut olduğu belirlenmiştir.

Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel testinde iki grubu oluşturan çocukların her iki kulağında, 80 dB nHL klik uyarın şiddetinde, toplam 240 kayıt yapılmıştır. Ayrıca her bir kulağın işitme eşikinin 40 dB nHL altında olduğunun doğrulanması amacıyla klik uyarın eşikleri tespit edilmiştir. Her iki grupta işitme eşikleri normal sınırlarda elde edilmiştir.

İki gruptaki her bir çocuğun sağ ve sol kulağı arasında I., III. ve V. dalga latansları ile I-III, I-V ve III-V interpik intervalleri ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0,05$).

I., III. ve V. dalga latansları ile I-III, I-V ve III-V interpik intervalleri ortalamaları çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir (Tablo 16).

Tablo XVI: I., III. ve V. dalga latansları ile I-III, I-V ve III-V interpike intervalleri ortalamalarının çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

	Çalışma grubu		Kontrol grubu		p değeri	
	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak	Sağ	Sol
I. Dalga Latansı	1.41 ± 0.11	1.42 ± 0.09	1.45 ± 0.08	1.43 ± 0.06	0.13	0.48
III. Dalga Latansı	3.62 ± 0.14	3.68 ± 0.21	3.62 ± 0.20	3.63 ± 0.20	0.90	0.39
V. Dalga latansı	5,54 ± 0.20	5.65 ± 0.21	5.61 ± 0.22	5.60 ± 0.61	0.22	0.43
I-III interpike intervali	2.21 ± 0.14	2.27 ± 0.23	2.16 ± 0.18	2.19 ± 0.19	0.23	0.17
I-V interpike intervali	4.13 ± 0.21	4.22 ± 0.22	4.25 ± 0.24	4.17 ± 0.21	0.67	0.38
III-V interpike intervali	1.91 ± 0.17	1.95 ± 0.16	2.00 ± 0.15	1.97 ± 0.14	0.27	0.7

Tüm değerler milisaniye cinsindedir

Aynı parametreler gruplar arasında cinslere göre karşılaştırıldığında da farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışma grubunda serum bilirubin düzeyleri ile beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel testinde elde edilen I, III, V. dalga latansları ile I-III, I-V, III-V interpike intervalleri arasında istatistiksel olarak bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 17).

Tablo XVII: Çalışma grubunda total bilirubin düzeyi ile dalga latansları ve interpike intervalleri arasındaki korelasyon

I. Dalga Latansı				III. Dalga Latansı				V. Dalga Latansı			
Sağ		Sol		Sağ		Sol		Sağ		Sol	
p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
0,15	0,27	0,99	-0,00	0,81	-0,04	0,85	-0,04	0,76	0,06	0,71	-0,02
I-III interpike intervali				I-V interpike intervali				III-V interpike intervali			
Sağ		Sol		Sağ		Sol		Sağ		Sol	
p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
0,14	-0,28	0,53	-0,12	0,67	-0,08	0,88	-0,03	0,39	0,16	0,66	-0,08

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yenidoğan sarılığının tedavisinde, özellikle sağlıklı term bebeklerde yirmi korkusuna dayanan eski uygulamalardan daha ılımlı bir yaklaşıma doğru önemli bir değişim yaşanmıştır (9,11). Bu yeni yaklaşım, 1950'lerde Rh uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalığı olan bebeklerdeki risklere göre oluşturulmuş geleneksel önerilerin pek çok sarılıklı term bebeğin gereksiz tetkik ve tedavisine yol açabileceği kaygısıyla ortaya konmuştur. Çünkü hemolizi olmayan term bebeklerde yüksek bilirubin düzeylerinin zararlı olduğuna dair bir kanıt gösterilememiştir (8-11).

Ancak Amerikan Pediatri Akademisi'nin 1994 yılında yayınladığı pratik parametreler doğrultusunda kan değişim sınırının 25-30 mg/dl serum bilirubin düzeylerine yükseltilmesini izleyen yıllarda artık görülmeyen kern ikteruslu term yenidoğan olguları sunulmaya başlamıştır (12-17). Anne sütü ile beslenme, emzirme tam olarak başarılmadan erken dönemde taburculuk ve taburculuk sonrası kontrolün yapılmaması gibi faktörler bu olguların çoğunda ciddi sarılıktan sorumlu olarak gösterilse de bazı yazarlar, yenidoğan sarılığının tedavisinde daha az agresif olmayı öneren bu ilkelerin kern ikteruslu olguların ortaya çıkmasına katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (17,18). Yeni önerilerin sorgulandığı bu yayınlar nedeniyle kern ikterus gelişen olgular daha detaylı olarak incelenmiş ve bunların çoğunun aslında sağlıklı ya da nonhemolitik olmadığı ve önerilen şekilde izlenmedikleri için tedavi sınırlarının çok üzerinde pik bilirubin düzeyleriyle başvurdukları görülmüş ve sorunun bebeklerin önerilere uygun şekilde belirlenememesi ve tedavi edilememesinden kaynaklandığı vurgulanmıştır (184). Bu nedenle yakın zamanda Amerikan Pediatri Akademisi Hiperbilirubinemi Alt Komitesi ek bir rapor yayınlayarak pratik parametreleri değiştirmemiş, ancak bunların doğru uygulanmasına yönelik yeni öneriler sunmuştur (19).

Yeni tedavi yaklaşımının tartışılmasının en önemli nedeni elbette bilirubin toksisitesinden korkulmasıdır. Bu nedenle pratik parametreler yayınlanırken çok önemli bazı noktalar vurgulanmıştır. Bunlardan ilki, bu önerilerin yalnızca sağlıklı, term ve nonhemolitik bebeklere uygulanması ve taburculuk sonrası yakın izlem gerekliliğidir. İkincisi, bilirubinün yenidoğan beyin hücrelerindeki toksisitesini etkileyen faktörler tam olarak bilinmediği sürece bu tedavi önerilerinin mevcut bilimsel veriler çerçevesinde geçerli olduğu ve tehlikeli olarak değerlendirilen konsantrasyonların farklı etnik gruplarda veya coğrafi bölgelerde anlamlı şekilde değişebileceği gerçeğidir. Bu nedenle parametrelerin Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa dışında kullanımının uygun olmayabileceği belirtilmiştir. Ayrıca toksisiteye ilişkin yeni veriler elde edilene dek her ülkenin kendi coğrafi ve etnik özelliklerini ve ülke

koşullarını göz önüne alarak kendine ait kriterler oluşturmasının yararları vurgulanmıştır (3, 11, 20).

Ülkemizde bilirubin düzeyi ile toksisite arasındaki ilişkiyi kısa ya da uzun dönemde araştıran çalışmalar çok sınırlı olmasına karşın yeni önerilerle birlikte pratik uygulamalarda önemli değişiklikler yapılmıştır. Ancak Hacettepe Üniversitesi tarafından gerçekleştirilen önemli bir çalışmada, geleneksel önerilerin kullanıldığı 1980-1985 yılları arasında doğan, ancak başvuru anındaki bilirubin düzeyleri 17-48 mg/dl arasında olan sağlıklı term bebekler bilirubin ensefalopatisi yönünden 8-13 yaş arası dönemde incelendiğinde, özellikle Coombs pozitif olgularda bilirubin > 20 mg/dl düzeylerinin riskli olduğu ve yeni önerilerin ülkemiz koşullarında uygun olmayabileceği belirtilmiştir (21).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı'nda kan değişim sınırları coğrafi ve genetik farklılıklarımız göz önüne alınarak 25-30 mg/dl gibi yüksek bilirubin düzeylerine yükseltilmemiştir. Ancak sağlıklı, hemolizi olmayan ve başvuru anında serum bilirubin konsantrasyonu 20 mg/dl'yi aşan (20-24 mg/dl) term yenidoğanlarda kan değişimi için hazırlıkların yapılması, ancak girişim öncesi bakılan bilirubin düzeyinde yeterince düşme gözlenenlerde (≤ 20 mg/dl) tedaviye fototerapiyle devam edilmesi, yoğun fototerapiye iyi yanıt alınmayanlarda ise kan değişiminin hemen yapılması planlanmıştır.

Bu çalışmada başvuru anında serum bilirubin düzeyi 20-22 mg/dl arasında olan 22 bebek ile 22.1-24 mg/dl arasında olan 8 bebek yeni tedavi planı doğrultusunda kan değişimi uygulanmadan yalnızca fototerapi ile tedavi edilmiş ve bilirubin toksisitesine ait bulguları 2-6 yaş arası dönemde, ülke normlarına göre geliştirilmiş ve bu yaş aralığına uygun bir gelişim testi, beyin sapı işitsel yanıtları ve fizik-nörolojik muayene bulguları ile araştırılmıştır. Sonuçta bu parametreler açısından aynı yaş grubunda olan, yenidoğan sarılığı dışında benzer sağlık ve sosyal özellikler taşıyan kontrol grubundan farklılık göstermedikleri saptanmıştır.

Bilirubinün sağlıklı term ve hemolizi olmayan bebeklerde zararlı olmadığı ve yüksek bilirubin düzeylerinde (>20 mg/dl) kan değişimi uygulanmadığında bile normal gelişim gösterdikleri 1959'lardan beri bilinmektedir (167-169).

Ancak daha sonraki dönemde Amerika Birleşik Devletlerinde yürütülen Kollaboratif Perinatal Proje kapsamındaki çalışmalarda düşük bilirubin düzeylerinde bile gelişim testi ve IQ skorlarında gerilik ya da anormal nörolojik muayene bulguları bildirilmesi karışıklığa yol açmıştır (170-172,190). Fototerapinin uygulamaya girmediği 1959-1966 yılları arasında 56990 gebelikten doğan çocukların fizik inceleme ve psikolojik testlerle 7-8 yaşına dek izlendiği asıl çalışmanın bölgesel ve kısa süreli izlem sonuçlarını içeren bu çalışmaların

önemli sınırlılıkları olduğu kabul edilmektedir. Newman ve Maisels (8), bu çalışmalarını da içeren ve yalnızca sağlıklı, term ve hemolizi olmayan bebekleri dikkate alan geniş derlemelerinde bilirubin düzeyinin kognitif bozukluk, nörolojik anormallik veya işitme kaybı üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisinin kanıtını bulamamıştır. Ayrıca Kollaboratif çalışmanın sonuçlarını yeniden değerlendiren ve 1993 yılında yayımlanan bir diğer önemli araştırmada da yenidoğan dönemindeki bilirubin düzeylerinin 20 mg /dl'den daha yüksek olsa bile 7-8 yaşlarındaki IQ, belirgin nörolojik anormallik veya işitme kaybı üzerine önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (10).

Bu çalışmada orijinal proje kapsamındaki çocuklardan doğum ağırlığı 2500 gramın altında olanlar, beyaz ve siyah dışındaki ırklar ve bilirubin ölçümü olmayanlar çıkarılarak ve maternal eğitim düzeyi, parite, beslenme şekli, doğum ağırlığı, maternal yaş, ırk, cins, gestasyon yaşı, Coombs testi sonucu gibi faktörlerin etkisi dikkate alınarak toplam 41324 olgu yeniden değerlendirilmiştir. Bilirubin düzeyleri kategorize edilerek 7 yaşındaki zeka testi, anormal nörolojik muayene bulguları ve 8 yaşındaki sensorinöral işitme kaybı arasındaki ilişki incelenmiş ve bu parametrelerdeki değişimlerin bilirubin düzeylerinden etkilenmediği sonucuna ulaşılmıştır (10). Ancak anormal ve şüpheli nörolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde anlamlı doz-yanıt ilişkisi ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmada bizim çalışma grubumuza uyan 20-25 mg/dl arasında serum bilirubin düzeyine sahip toplam 257 bebek mevcuttur. Sonuçlarımız benzer olsa da gerek Coombs testi pozitif olanların da çalışma dahilinde olması, gerekse çalışmanın yapıldığı dönemde fototerapi henüz tedaviye girmediği için olguların çoğunda kan değişimi uygulanması nedeniyle iki çalışma karşılaştırılabilir verileri taşımamaktadır. Çünkü gelişmeyen toksisitenin tedaviyle olan ilişkisi belirsiz kalacaktır.

Yenidoğan dönemindeki bilirubin düzeyi ile uzun dönem nörolojik anormallikler arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıdaki klinik çalışmalardan biri de İsrail'den yayımlanan retrospektif bir araştırmadır. Kadınların da askere alındığı bu ülkede 17 yaşındaki 1948 kişilik bir asker grubunun psikolojik ve fizik incelemeleri yapılmış ve yenidoğan kayıtlarından elde edilen bilirubin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta bilirubin düzeyi ile ortalama IQ, fizik-nörolojik anormallik veya işitme kaybı açısından artmış bir risk bulunamamıştır. Ancak > 20 mg/dl bilirubin düzeyi ile < 85 IQ görülme riski arasında term erkeklerde bir ilişki saptanmış, kızlarda bu ilişki gösterilememiştir (175). Erkekler aleyhine olan bu farklılık başka çalışmalarla desteklenmemiş ve kuşkuyla yorumlanmıştır (9). Bizim çalışmamızda da gelişim testi sonuçları gruplar arasında erkekler ve kızlarda farklılık göstermemiştir.

Fototerapinin uygulamaya girmesiyle bu tedavi yönteminin bilirubin düzeylerini düşürmedeki etkinliği ve güvenilirliğini araştıran geniş randomize ve kontrollü bir çalışmadan da bilirubin toksisitesine ilişkin önemli veriler elde edilmiştir. Doğumdan sonra bilirubin düzeyleri izlenen ve çalışma grubuna alınarak fototerapi uygulanan bebeklerde fototerapinin bilirubini etkin bir şekilde düşürdüğü gösterilmiş, ayrıca bu bebekler 6 yaşına dek izlendiklerinde kontrol grubu ile aralarında serebral palsi, mental retardasyon, nöbet varlığı ve işitme-görme anormallikleri açısından bir fark olmadığı saptanmıştır (191). Bu sonuç fototerapinin güvenli olduğu şeklinde yorumlansa da fototerapi uygulanmadığı için kan değişim sınırına dek daha yüksek bilirubin düzeylerine sahip olan kontrol grubundaki bebeklerde bilirubinün toksik etkisi olmadığı anlamını da taşımaktadır. Daha sonra aynı çalışmanın olguları, bu kez fototerapinin etkisini ortadan kaldırmak için yalnızca kontrol grubundakiler ve daha riskli oldukları için 2000 gramın altındakiler yeniden incelendiğinde bilirubin düzeyleri ile yukarıdaki parametreler arasında yine bir ilişki gösterilememiştir (192).

Tüm bu geniş olgu serilerine sahip uzun süreli izlem çalışmalarının sonuçları bizim çalışmamızla benzer şekilde bilirubin düzeyleri ile daha sonraki gelişim, nörolojik anormallik ve işitme kaybı arasında bir ilişki kuramamıştır. Ancak çalışma grubumuz ve kullandığımız yöntem arasında ciddi farklılıklar bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında sağlıklı, term ve hemolitik olmayan bebekler çalışılmış ancak işitme değerlendirilmemiş (175), bazılarında hemolitik olgular da çalışma kapsamına alınmış (10), bazılarında ise hem preterm hem de hemolitik olgular da çalışılmıştır (191,192). Ayrıca hepsinde çok geniş sınırları olan bilirubin düzeyli çocuklar araştırılmış, bilirubin düzeylerine göre gruplar oluşturulsa bile çalışma grubumuzla benzer düzeylerdeki olguların çoğuna kan değişimi uygulanmış, bazıları ise fototerapi almamışlardır. Bir diğer önemli fark bu uzun süreli bilirubin toksisitesine yönelik izlem çalışmalarının tümü, eğer araştırılmışsa, işitme fonksiyonunu sadece işitme kaybının varlığı ya da yokluğu şeklinde belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise 20-24 mg/dl bilirubin düzeylerine sahip term, sağlıklı, hemolizi olmayan ve yalnızca fototerapi ile tedavi edilen bebekler çalışılmıştır. İşitme fonksiyonunun değerlendirilmesinde ise yalnızca işitme kaybının olup olmadığı değil, beyin sapı işitsel potansiyellerindeki latans değişimleri de araştırılmıştır. Böylece bilirubinün işitme kaybına yol açmayan ancak ileti gecikmesi gibi daha belirsiz toksik etkilerinin varlığı da gösterilmeye çalışılmıştır.

Yenidoğanın işitsel yollarının bilirubin toksisitesine karşı özellikle duyarlı olduğu ve orta derecede yüksek bilirubin düzeylerinde bile işitsel yolların etkilendiği bilinmektedir. Hiperbilirubinemi ile ortaya çıkan BİUP testindeki bozukluklar; dalgaların yokluğu, dalga ve intermik latanslarının uzaması ya da eşğin artmasıdır. İşitme kaybının yorumu eşik

duyarlılığının ölçümü ve V. dalganın varlığı ya da yokluğuna göre yapılır. Ancak işitmenin tam ya da kısmi kaybı oluşmadan latanslardaki uzamanın gösterilmesi bilirubin ensefalopatisinin erken ve geri dönüşümlü bir bulgusu olarak gösterilmiştir (90,93,99,105-108). I. dalga latansının uzaması periferik sinir ya da kökleada bir hasarlanma olduğunu, diğer dalgalar ve intermik latanslarındaki uzama ise beyin sapı işitsel yollarında hasarlanma olduğunu göstermektedir. Çalışmaların çoğunda hasarlanmanın beyin sapında olduğu gösterilmiş olsa da köklear ve periferik tutulumu ya da ikisinin bir arada olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur ve bu farklı tutulumun bilirubin düzeyleri ile ilişkisi olabileceği belirtilmiştir (102,108). Ancak bu çalışmaların ortak özelliği testin hiperbilirubinemi döneminde yapılması ve çoğunda saptanan latans uzamasının kan değişimi ya da fototerapi ile geri dönüşlü olmasıdır. Bizim çalışmamızda latanslar 2-6 yaş arasında değerlendirilmiş ve geç dönemdeki bilirubin toksisitesini belirleyip belirlemeyeceği araştırılmıştır. Ayrıca BİUP testi ile birlikte köklear patolojilerin gösterilmesinde daha duyarlı olan otoakustik emisyon testi de uygulanmış ve bilirubinin olası köklear etkilerine de bakılmıştır (108,193). Sonuçta tüm bu testler açısından hiperbilirubinemi grubunda kontrol grubundan bir farklılık saptanmamıştır.

Sarılıklı bebeklerde beyin sapı işitsel potansiyellerindeki akut değişiklikler genellikle tedavi ile normale döndüğü için bilirubin ensefalopatisini öngören bu değişikliklerin tedavi kararlarında bir kriter olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir (1, 102). Bu testin özellikle sağlıklı term bebeklerde kan değişimini 20 mg'dl'den daha yüksek bilirubin düzeylerinde yapmaya çekinenler için bir kolaylık sağlayacağı belirtilmiştir (91). Ancak yeterli çalışma olmadığı için testin bilirubin nörotoksitesinin geç dönem bulgularının araştırılmasındaki yeri açık değildir. Bununla birlikte erken dönemde oluşan ve tedavi ile çoğu geri dönen beyin sapı işitsel yanıtlarındaki değişimlerin daha uzun süre izlendiği ve bunun diğer bilirubin toksisitesine ait bulgularla ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar artmaktadır. Son 10 yılı kapsayan bu çalışmalarda BİUP anormalliklerinin tedaviden sonra erken dönemde ya da 6-12 aya kadar uzayan dönemlerde tekrarlanan kontrollerde çoğu olguda geri döndüğü ve bulguları gerileyen çocukların aynı dönemde yapılan gelişim testlerinde de anormallik saptanmadığı gösterilmiştir. Sonuçta BİUP testinin bilirubin nörotoksitesinin erken tanısında oldukça yararlı olduğu, anormalliklerin genellikle ilk yılda gerilediği belirtilmiştir (193-197). Ancak bir çalışmada tek olguda normale dönüşün 5. yaşa dek geciktiği ve aynı olguda serebral palsi de gelişmesi üzerine latans uzamalarının kronik bilirubin ensefalopatisini de gösterebileceği belirtilmiştir (197). Bir başka olgu sunumunda ise yenidoğan döneminde normal olan testin daha sonra işitme kaybıyla sonuçlandığı belirtilmiştir (198). Beyin sapı işitsel yanıtlarının geç

dönem bilirubin ensefalopatisine nasıl yansıdığı ile ilgili veriler oldukça yetersiz görünmektedir.

Beyin sapı işitsel yanıtlarındaki amplitüd ve latans değişimlerinin yüksek bilirubin düzeyli bebeklerin uzun süreli izleminde araştırıldığı ilk çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yürütülen çalışmadır (21). Bu çalışmada yenidoğan döneminde 17 mg/dl ve üzerinde bilirubin düzeyine sahip olan term bebekler retrospektif olarak belirlenmiş, bilirubin düzeyine ve direkt Coombs testi sonucuna göre gruplandırılmış ve 8-13 arası yaş dönemde fizik-nörolojik muayene, görsel ve işitsel beyin sapı uyarılmış potansiyelleri ve bir psikometrik test ile bilirubin nörotoksitesisi açısından incelenmişlerdir. Bu çalışmada 17 ve 48 mg/dl arasında bilirubin düzeyine sahip tüm term sağlıklı bebekler direkt Coombs sonuçları dikkate alınmaksızın çalışmaya alınmış ancak daha sonra Coombs pozitif olanlar bir gruba, negatif olanlar ise bilirubin düzeylerine göre 4 gruba ayrılmışlar ve kontrol grubu ile birlikte değerlendirilmişlerdir. Coombs testinin negatif olduğu 20- 22 mg/dl ve 22-25 mg/dl bilirubin düzeylerine göre ayrılan gruplar çalışma grubumuzla benzerdir. Bu çocuklar 8- 13 yaş arasında değerlendirildiğinde gruplar arasında beyin sapı işitsel uyarı yanıtlarındaki latanslar açısından fark bulunmamıştır. Ancak Coombs testi pozitif olan grupta anlamlı derecede düşük zeka puanı ve çok daha belirgin kalıcı nörolojik anormallikler saptanmıştır. Diğer gruplar arasında bu parametreler açısından fark bulunmamıştır. En önemli risk faktörünün 20 mg/dl' den daha yüksek bilirubin düzeyine uzun süre maruz kalmak olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda direkt Coombs testi pozitif olan term bebeklerde eski kan değişim sınırının (20 mg/dl) kullanımının sürdürülmesi, testin negatif olduğu bebeklerde ise düzenli yenidoğan izlemlerinin yeterli şekilde yapılamadığı ülkemizde yeni ve güvenli kriterler oluşturuluncaya dek eski önerilerin kullanılmasının doğru olacağı yorumlanmıştır (21).

Benzer bilirubin düzeyli olgular çalışma grubumuzla karşılaştırıldığında, Hacettepe Üniversitesi'ndeki çalışmada kontrol grubu ile farklılık göstermese de bilirubin düzeyi 20- 22 mg/dl ve 22-25 mg/dl arasında olanlarda bazı nörolojik anormallikler saptanmıştır. Bu iki gruptaki toplam 53 çocuktan 4'ünde 8-13 yaş arası dönemde yapılan muayenede hafif koreatetoz saptanmışken bizim çalışmamızdaki hiçbir olguda bu bulguya rastlanmamıştır. Çalışma grubumuzdaki çocukların izlem yaşlarının daha küçük olması bazı bulguların ortaya çıkış zamanı açısından fark yaratmış olabilir. Çünkü kalıcı nörolojik bulguların önemli bir kısmını oluşturan koreatetoz 18 aydan daha küçüklerde genellikle görülmezken ortaya çıkışı 8-9 yaşlarına dek gecikebilmektedir (199, 67). Ayrıca ortalama latans değerleri arasında fark olmasa da >20 mg/dl bilirubin düzeyine sahip olgularda anormal BİUP bulguları yüzdesinin kontrol grubundan daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ancak bu anormallikler bazı gruplarda %

50'lere dek ulaşmaktadır ve yaşa göre belirlenen normallerle karşılaştırılarak anormal olduğu yorumuna ulaşılmıştır. Oysa BIUP testi yaş, cins, ırk gibi pek çok faktörle etkilenebileceği, uygulamada önemli farklılıklar olabileceği için bir kontrol grubu ile karşılaştırılması ya da aynı bebekte tedavi öncesi ve sonrası değişimlerle yoruma gidilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda latans ortalamaları kontrol grubundan farklılık göstermemiştir. Sonuç olarak benzer kabul edilebilecek bu verilere bizim olgularımızda kan değişimi uygulanmadan ulaşılmış olması oldukça önemli bir farktır. Çünkü Hacettepe çalışmasındaki olgulara geleneksel tedavi sınırları uygulandığı için > 20 mg/dl ve üzerindeki bilirubin düzeylerinde başvurulara kan değişimi uygulanmıştır. Ancak kan değişimi getirdiği maliyet dışında invaziv bir girişimdir ve halen önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak görülmektedir (160).

Yeni tedavi sınırlarının uygulanmaya başlanmasından bu yana bazı kern ikterus olguları sunulmuş olmakla birlikte en büyüklerinin 6-7 yaşlarına geldiği bu bebeklerle ilgili uzun dönem izlem çalışması yayınlanmamıştır. Yalnızca yeni önerilerin uygulanmasıyla Amerika Birleşik Devletleri genelinde eskiye göre ne kadar az fototerapi ve kan değişimi uygulandığının tahminleri yapılmış ve hem maliyet hem de tedavilere ilişkin mortalite ve morbidite kazanımları belirtilmiştir (184). Çoğu olgu tedavi sınırlarını aşmış olsa da bu konuya ışık tutabilecek tek çalışma bu yıl içinde yayınlanmış 6 olguluk bir seridir (16). Bu retrospektif çalışmada term ve terme yakın bebeklerde yeni tedavi sınırlarının kullanılmaya başlanmasından sonra anne sütü ile beslenmenin ve erken taburculuğun yaygınlaşmasının ciddi neonatal sarılık gelişimine olan katkısı ve bunun artmış beyin hasarı riskiyle olan ilişkisi araştırılmıştır. Yenidoğan kayıtlarından bilirubin düzeyi 25 mg/dl ve üzerinde olan bebekler belirlenerek 3-24 ay arası izlemleri süresince muayene ve laboratuvar bulguları gözden geçirilmiştir. Başvuru anında bilirubin düzeyleri 26.4-36.9 mg/dl arasında değişen toplam 6 bebeğin beşinde bilirubin toksisitesine ait letarji, emmede azalma, hipotoni, iritabilite, tiz sesle ağlama, hipertoni, opistotonus ve nöbet gibi nörolojik anormallik saptanmıştır. Hidrasyon, fototerapi ve kan değişimi ile agresif tedaviden sonra bu anormallikler biri hariç tüm bebeklerde gerilemiştir ve uzun süreli prognozla ilişkili görülmemiştir. Başlangıçta test edilen 5 bebekten ikisinde BIUP testinde anormallik saptanmış ve kan değişimi uygulanmayan tek bebekte izlemde rezidüel işitme kaybı ile sonuçlanmıştır. Bu sonuç daha az agresif tedavinin rezidüel nörolojik anormalliklerle ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Başlangıçta 4 bebekte yapılan manyetik rezonans görüntülemenin üçünde akut dönemde bilirubin ensefalopatisinde görülebilen bazal gangliyonlarda sinyal yoğunluğunda artış saptanırken izlemde iki bebekte bulgular normale dönmüştür. Anormal

nörolojik muayene bulguları (mental retardasyon, serebral palsi) süren tek hasta olan üçüncü bebekte ise manyetik rezonans görüntüleme kern ikterus için tipik olmayan ensefalomalasi geliştiği saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarında gözlenmeyen bu iki olgudaki manyetik rezonans görüntüleme bulgularındaki düzelmelerin tam olarak açıklaması yapılamamıştır. Tümü anne sütü ile beslenen ve 48 saatten önce taburcu edilen bu olguların değerlendirilmesi sonucunda anne sütü ile beslenme tam olarak başarılmadan yapılan erken taburculuğun ciddi yenidoğan sarılığı gelişiminde bir rol oynayabileceği ve olgular ortalama 5. günde başvurduğu için taburculuk sonrası kontrolün önemli olduğu belirtilmiştir (16).

Bizim çalışmamızda olgulara fototerapi öncesi erken dönemde BİUP testi ya da manyetik rezonans görüntüleme yapılmamıştır. Ancak hiçbirinde tedavi öncesi anormal nörolojik muayene bulgusu saptanmamıştır. Bu bulguların varlığı zaten tek başına kan değişimi için bir endikasyon oluşturduğu için çalışma kapsamı dışında kalmıştır.

Sonuç olarak, olgu sayısı özellikle 22-24 mg/dl bilirubin düzeyinde az olmakla birlikte, kan değişimi için hazırlıklar yapılırken yoğun fototerapi ile iyi yanıt alınan sağlıklı term yenidoğanlarda kan değişimi yapılmamasının bilirubin beyin hasarı açısından ek bir risk getirmediği ve bu bebeklerde geleneksel kan değişim sınırı olan 20 mg/dl bilirubin düzeyinin 22-24 mg/dl' ye yükseltilebileceği gösterilmiştir. Ancak sarılığın ve G6PD eksikliği gibi hemolitik nedenlerin özellikle sık görüldüğü ve anne sütü ile beslenmenin geleneksel olarak yaygın olduğu ülkemizde halen önemli oranda doğum evde yapılmakta, hastanelerde ise erken taburculuk giderek yaygınlaşmaktadır. Bu nedenlerle sınırların yükseltilmesi hekimler ve aileleri sarılığa karşı asla duyarsızlaştırmamalı ve doğum sonrası izlemleri azaltmamalıdır. Ayrıca bu sınırlar yalnızca term, sağlıklı ve hemoliz bulgusu olmayan bebekler için geçerlidir ve ülkemiz için daha yüksek sınırların güvenli olup olmadığını söylemek için yeterli veri mevcut değildir.

SONUÇLAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı'nda 1994 yılından itibaren sağlıklı, hemolizi olmayan ve başvuru anında serum bilirubin konsantrasyonu 20 mg/dl'yi aşan term yenidoğanlarda (20-24 mg/dl) kan değişimi için hazırlıkların yapılırken girişim öncesi bakılan bilirubin düzeyinde yeterince düşme gözlenenlerde (≤ 20 mg/dl) tedaviye fototerapi ile devam edilmiştir. Bu çalışmada bu bebeklerin bilirubin toksisitesine ait bulguları 2-6 yaş arası dönemde beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri, gelişim testi ve nörolojik muayene bulguları ile kontrollü olarak araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1. 30 hiperbilirubinemi ve 30 kontrol grubunda olmak üzere toplam 60 çocuk çalışmayı tamamlamıştır. Ortalama gestasyon yaşı 39.0 ± 1.0 (37-40) hafta, doğum ağırlığı 3291 ± 400 (2500-4200) gram, çalışma dönemindeki yaşı 35.9 ± 14.3 (21-70) ay, anne sütü ile beslenme süresi 9.2 ± 7.4 (0-24) ay olan, % 47'si sezeryan ile doğan, % 53'ü erkek olan ve yaşa göre ağırlık, boy ve baş çevresi persantilleri %10-97 arasında değişen çalışma grubunun, bu parametreler açısından kontrol grubuyla aralarında bir fark saptanmamıştır.
2. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların ile anne-baba eğitim düzeyi, annenin çalışma durumu, çocuğa bakan kişi ve ailenin yerleşim bölgesi gibi sosyodemografik özellikler açısından benzer olduğu saptanmıştır. Annelerin yaklaşık yarısının çalıştığı ailelerin ağırlıklı olarak lise ve üniversite eğitim düzeyine sahip oldukları ve kentte yaşadıkları görülmüştür.
3. Çalışma grubundaki çocukların yenidoğan döneminde fototerapi öncesi saptanan ortalama maksimum serum bilirubin düzeyi 21.8 ± 1.0 (20-24) mg/dl olarak saptanmış ve cinsiyete göre istatistiksel bir fark göstermemiştir.
4. Çalışma grubundaki çocuklar bilirubin düzeyine göre iki gruba ayrıldıklarında çocukların 22'sinin (%73) 20-22 mg/dl arasında bilirubin düzeyine sahip olduğu, bu sayının her iki cinse eşit dağıldığı, 22.1-24 mg/dl serum bilirubin konsantrasyonundaki toplam 8 çocuktan 5'inin erkek olmasına karşın iki ayrı bilirubin düzeyindeki çocuklar arasında cinsiyet açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır.
5. Her iki grupta hiç bir olguda kronik bilirubin ensefalopatisi için belirlenen nörolojik muayene bulgularına rastlanmamıştır.

6. Ankara Gelişim Tarama Testinde hiçbir çocukta toplamda ve alt test alanlarında gecikme saptanmamıştır. Çalışma ve kontrol grubunda birer çocukta ince motor alanı alt testinde sınırdaki gecikme saptanmıştır.
7. Ortalama 50.6 ± 5.4 (35-61) olan T puanları iki grup arasında karşılaştırıldığında bir fark saptanmamıştır. Ayrıca iki grup arasında erkeklerin ve kızların T puanı ortalamaları da benzer bulunmuştur.
8. Çalışma grubunda bilirubin düzeyleri ile T puanı arasındaki korelasyona bakıldığında bir ilişki gösterilememiştir.
9. Her iki gruptaki tüm çocukların her iki kulağında da otoakustik emisyon elde edilmiştir.
10. Çocukların her birinde normal basınç alanında tepe veren Tip A timpanogram saptanmış ve ipsi ve kontra akustik reflekslerin mevcut olduğu belirlenmiştir.
11. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel testinde her iki grupta işitme eşikleri normal sınırlarda elde edilmiştir.
12. İki gruptaki her bir çocuğun sağ ve sol kulağı arasında I., III. ve V. dalga latansları ile I-III, I-V ve III-V interpike intervalleri ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.
13. I., III. ve V. dalga latansları ile I-III, I-V ve III-V interpike intervalleri ortalamaları çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.
14. I., III. ve V. dalga latansları ile I-III, I-V ve III-V interpike intervalleri ortalamaları gruplar arasında cinslere göre karşılaştırıldığında bir farklılık saptanmamıştır.
15. Çalışma grubunda serum bilirubin düzeyleri ile beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel testinde elde edilen I, III, V. dalga latansları ile I-III, I-V, III-V interpike intervalleri arasında istatistiksel olarak bir korelasyon bulunamamıştır.

KAYNAKLAR

1. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Disease of the Newborn*, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1033-1043.
2. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal Perinatal Medicine. Disease of the Fetus and Infants*, 6th ed. St Louis, Mosby-Year Book, 1997, pp 1345-1389.
3. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 1994;15:422-432.
4. Brown AK, Kim MH, Wu PYK, Bryla DA. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:393-400.
5. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999;104:1198-1203.
6. Watchko JF, Oski FA. Bilirubin 20 mg/dL = vigintiphobia. *Pediatrics*. 1983;71:660-663.
7. Maisels MJ, Gifford KL, Antle CE, Lieb GR. Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. *Pediatrics* 1988;81:505-511.
8. Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy newborn infants? *Clin Perinatol* 1990;17:331-358.
9. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term infant: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992;89:809-818.
10. Newman TB, Klebanoff M. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 1993;92:651-657.
11. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994; 94:558-562.
12. Penn AA, Enzmann DR, Hahn JS, Stevenson DK. Kernicterus in a full term infant. *Pediatrics* 1994; 93:1003-1006.
13. MacDonald M. Hidden risks: early discharge and bilirubin toxicity due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1995; 96:734-738.
14. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995; 96:730-733.
15. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000; 89:1-5.

16. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmerman R, Polin RA Developmental follow-up of breast-fed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001; 107:1075-1080.
17. Brown AK, Johnson L. Loss of concern about jaundice and the reemergence of kernicterus in full-term infants in the era of managed care. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *The Year Book of Neonatal Perinatal Medicine*. St Louis, MO: Mosby-Year Book, 1996:17-28.
18. Johnson L, Bhutani VK. Guidelines for management of jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol* 1998;25:555-574.
19. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2001;108:763-765.
20. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics*. 2001; 108:31-39.
21. Özmert E, Erdem G, Topçu M, Yurdakök M, Tekinalp G, Genç D, Renda Y. Long-term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. *Acta Paediatr* 1996;85:1440-1444.
22. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Disease of the Newborn*, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp1003-1007.
23. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992;90:741-743.
24. Newman TB, Easterling MJ, Goldman ES, Stevenson DK. Laboratory evaluation of jaundice in newborns. *AJDC* 1990; 144:364-368.
25. Bracci R, Buonocore G, Garosi G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic study of neonatal jaundice. *Acta Paediatr Scand* 1989; 360:S87-S92.
26. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *AJDC* 1988; 142:1065-1069.
27. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 1986;78:837-843.
28. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *AJDC*. 1969;118:454.
29. Maisels MJ. Neonatal jaundice. In: Avery GB, ed. *Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn*, 2th ed. Philadelphia JB Lippincott, 1981, pp 473-544.

30. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Bilirubin metabolism. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Disease of the Newborn*, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 995-1002.
31. Robertson A, Karp W, Borderson R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. *Acta Paediatr Scand* 1991;1119-1127.
32. Notorianni L. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:20-36.
33. Ostrea EM, Ongtengco EA, Tolia VA, Apostol E. The occurrence and significance of the bilirubin species, including delta bilirubin, in jaundiced infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:511-516.
34. Rubatelli FF. Bilirubin metabolism in the newborn. *Biol Neonate* 1993;63:133-138.
35. Mc Donagh. Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol* 1990;17:359-369.
36. Ewing JF, Maines MD. Glutathione depletion induces heme oxygenase-1 (HSP32) mRNA and protein in rat brain. *J Neurochem* 1993;60:1512-1519.
37. Motita T, Kourembanas S. Endothelial cell expression of vasoconstrictors and growth factors is regulated by smooth muscle cell-derived carbon monoxide. *J Clin Invest* 1995;96:2676-2682.
38. Aono S, Adachi Y, Uyama E, et al. Analysis of genes for bilirubin UDP-Glucuronosyl-transferase in Gilbert's syndrome. *Lancet* 1995;345:958-959.
39. Sato H, Adachi Y, Koiwai O. The genetic basis of Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996;347:557-578.
40. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP- glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 333:1171-1175.
41. Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996;347:578-581.
42. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr.* 1998;132:656-660.
43. Monaghan G, Mc Lellan A, McGeehan A, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr.* 1999;134:441-446.

44. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8170-8174.
45. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics* 1999;103:1224-1227.
46. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 1998;46:21-26.
47. Hamosh M. Breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:145-149.
48. Lascari AD. "Early" breast-feeding jaundice: clinical significance. *J Pediatr* 1986; 108: 156-158.
49. Gourley GR, Arend RA. β -glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet* 1986; 22:644-646.
50. Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast fed infants. *Pediatrics* 1963; 32:995-1001.
51. Kivlahan C, James EJP. The natural history of neonatal jaundice. *Pediatrics* 1984; 74:364-370.
52. Osborn LM, Reiff MI, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate. *Pediatrics* 1984; 73:520-525.
53. Maisels MJ. Clinical rounds in the well-baby nursery: treating jaundiced newborns. *Pediatr Ann* 1995; 24:547-552.
54. Alonso EM, Whitigton PF, Whitigton SH, Rivard WA, Given G. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. *J Pediatr* 1991; 118:425-430.
55. Forsyth JS, Donnet L, Ross PE. A study of the relationship between bile salts, bile salt stimulated lipase and free fatty acids in breast milk: normal infants and those with breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:205-210.
56. Gartner LM, Lee K, Moscioni AD. Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in the rat. *J Pediatr* 1983; 103:464-471.
57. Slusher TM, Vreman HJ, McLaren DW, Lewison LJ, Brown AK, Stevenson DK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and carboxyhemoglobin concentrations associated with bilirubin-related morbidity and death in Nigerian infants. *J Pediatr* 1995;126:102-108.

58. Johnson JD, Angelus P, Aldrich M, Skipper BJ. Exaggerated jaundice in Navajo neonates: the role of bilirubin production. *Am J Dis Child* 1986;140:889-890.
59. Fischer AF, Nakamura H, Uetani Y, Vreman HJ, Stevenson DK. Comparison of bilirubin production in Japanese and Caucasian infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:27-29.
60. Green RM, Gollan JL. Crigler-Najjar disease type I: therapeutic approaches to genetic liver diseases into the next century. *Gastroenterology* 1997;112:649-651.
61. Kaplan M, Rubaltelli FF, Hammerman C, et al. Conjugated bilirubin in neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1996;128:695-697.
62. Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12128-12132.
63. Gartner U, Goeser T, Wolkoff AW. Effect of fasting on the uptake of bilirubin and sulfobromophthalein by the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 1997;113:1707-1713.
64. Kotal P, Vitek L, Fevery J. Fasting-related hyperbilirubinemia in rats: the effect of decreased intestinal motility. *Gastroenterology* 1996;111:217-223.
65. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344:581-590.
66. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Bilirubin toxicity, encephalopathy, and kernicterus. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Disease of the Newborn*, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp1003-1007.
67. Connolly AM, Volpe JJ. Clinical feature of bilirubin encephalopathy. *Clin Perinatol* 1990;17:371-379.
68. Hsia DY-Y, Allen FH Jr, Gellis SS, Diamond LK. Erythroblastosis fetalis. VIII. Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. *N Engl J Med* 1952;247:668-671.
69. Johnson L, Brown AK. A pilot registry for acute and chronic kernicterus in term and near-term infants. *Pediatrics* 1999;104:736-736.
70. Johnston WH, Angara V, Baumal R, et al. Erythroblastosis fetalis and hyperbilirubinemia: a five-year follow up with neurological, psychological, and audiological evaluation. *Pediatrics* 1967; 39:88.
71. Keaster J, Hyman CB, Harris I. Hearing problems subsequent to neonatal hemolytic disease or hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child* 1969;117:406.

72. Hansen TWR. Pioneers in scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2000;106/2/e15.
73. Killander A, Müller EU, Sjölin S. Indications for exchange transfusion in newborn infants with hyperbilirubinemia not due to Rh immunization. *Acta Paediatr Scand* 1960;49:377-390.
74. Maisels MJ. Neonatal jaundice. In: Avery GB, ed. *Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn*, 3rd ed. Philadelphia JB Lippincott, 1987, pp 534-629.
75. Cashore WJ. The neurotoxicity of bilirubin. *Clin Perinatol* 1990;17:437-447.
76. Brodersen R, Stern L. Deposition of bilirubin acid in the central nervous system-a hypothesis for the development of kernicterus. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:12-19.
77. Gartner L, Synder RM, Chabon RS. Kernicterus: high incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. *Pediatrics* 1970;45:906-917.
78. Stern L, Denton RL. Kernicterus in small premature infants. *Pediatrics* 1965;10:483-485.
79. Levine RL, Fredericks WR, Rapaport SI. Entry of bilirubin into the brain due to opening of the blood-brain barrier. *Pediatrics* 1982;69:255-259.
80. Bratlid D. How bilirubin gets into the brain. *Clin Perinatol* 1990;17:449-465.
81. Palmer CC, Smith MB. Assessing the risk of kernicterus using nuclear magnetic resonance. *Clin Perinatol* 1990;17:307-329.
82. Amato MM, Kilguss NV, Gelardi NL, Cashore WJ. Dose-effect relationship of bilirubin on striatal synaptosomes in rats. *Biol Neonate* 1994;66:288-293.
83. Hoffman DJ, Zanelli SA, Kubin J, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. The in vivo effect of bilirubin on the N-methyl-D-aspartate receptor/ion channel complex in the brains of newborn piglets. *Pediatr Res* 1996;40:804-808.
84. Wennberg RP. The importance of free bilirubin acid salt in bilirubin uptake by erythrocytes and mitochondria. *Pediatr Res* 1988;23:443-447.
85. Bilirubin and brain injury. In: Volpe JJ. *Neonatal neurology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995:490-514.
86. Jardine DS, Rogers K. Relationship of benzyl alcohol to kernicterus, intraventricular hemorrhage, and mortality in preterm infants. *Pediatrics* 1989;83:153-160.
87. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994;93:488-494.
88. Wennberg RP, Gospe SM Jr, Rhine WD, Seyal M, Saeed D, Sosa G. Brainstem bilirubin toxicity in the newborn primate may be promoted and reversed by modulating PCO₂. *Pediatr Res* 1993;34:6-9.

89. Conlee JW, Shapiro SM. Development of cerebellar hypoplasia in jaundiced Gunn rats: a quantitative light microscopic analysis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997;93:450-460.
90. Nakamura H, Takada S, Shimabuku R, Matsuo M, Matsuo T, Negishi H. Auditory nerve and brainstem responses in newborns with hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:703-708.
91. Funato M, Tamai H, Shimada S, Nakamura H. Vigintiphobia, unbound bilirubin, and auditory brainstem responses. *Pediatrics* 1994;93:50-53.
92. Oktay R, Satar M, Atıcı A. The risk of bilirubin encephalopathy in neonatal hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr* 1996;38:199-204.
93. Perlman M, Fainmesser P, Sohmer H, Tamaris H, Wax Y, Pevsmer B. Auditory brainstem evoked responses in hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1983;58:658-664.
94. Stevenson DK, Vreman HJ, Oh W, et al. Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. *Clin Chem* 1994;40:1934-1939.
95. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant bilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6-14.
96. Bhutani VK, Crossley GR, Adler S, et al. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2000;106/2/e17.
97. Alpay F, Sarici SU, Tosuncuk HD, Serdar MA, Inanç N, Gökçay E. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000; 106/2/e16.
98. Lester B. Developmental outcome prediction from acoustic cry analysis in term and preterm infants 1987;80:529-534.
99. Vohr BR, Lester B, Rapisardi G, et al. Abnormal brainstem function (BAER) correlates with acoustic cry features in term infants with hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1989;115:303-308.
100. Ives NK, Cox DW, Gardiner RM, et al. The effects of bilirubin on brain energy metabolism during normoxia and hypoxia: an in vitro study using ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1988;23:569-573.
101. Penn AA, Enzmann DR, Hahn JS, et al. Kernicterus in a full term infant. *Pediatrics* 1994;93:1003-1006.
102. Vohr BR. New approaches to assessing the risks of hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol* 1990;17:293-306.

103. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bickers R, McMurtry CA, Shetter JL. Abnormal auditory brainstem response in a newborn infant with hyperbilirubinemia: improvement with exchange transfusion. *J Pediatr* 1982;100:624-626.
104. Lenhardt M, cArtor R, Bryant B. Effets of neonatal hyperbilirubinemia on the brainstem electric responses *J Pediatr* 1984;104:281-284.
105. Kuriwama H, Tomiwa K, Konishi Y, et al. Improvement in brainstem auditory response of hyperbilirubinemic infants after exchange transfusion. *Pediatr Neurol* 1986;2:127-131.
106. Tan KL, Skurr BA, Yip YY: Phototherapy and brain-stem auditory evoked response in neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1992;120:306-308.
107. Nwaesei C, Van Aerde J, Boyden M, et al. Changes in auditory brainstem responses in hyperbilirubinemic infants before and after exchange transfusion. *Pediatrics* 1984;74:800-803.
108. Rhee CK, Park HM, Jang YJ. Audiologic evaluation of neonates with severe hyperbilirubinemia using transiently evoked otoacoustic emissions and auditory brainstem responses. *Laryngoscope* 1999;109:2005-2009.
109. Martin-Calama J, Bunuel J, Valero MT, et al. The effect of feeding glucose water to breastfeeding newborns on weight, body temperature, blood glucose, and breastfeeding duration. *J Hum Lact* 1997;13:209-213.
110. Tan KL. Decreased response to phototherapy for neonatal jaundice in breast-fed infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1187-1190.
111. Cremer RJ, Perryman RW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet* 1958;1:1094-1097.
112. McDonagh AF, Lightner DA. "Like a shriveled blood orange"-bilirubin, jaundice, and phototherapy. *Pediatrics* 1985;75:443-455.
113. Ennever JF, Costarino AT, Polin RA, Speck WT. Rapid clearance of a structural isomer of bilirubin during phototherapy. *J Clin Invest* 1987;79:1674-1678.
114. Ennever JF. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1990;17:467-481.
115. Vecchi C, Donzelli GP, Migliorini MG, Sbrana G. Green light in phototherapy. *Pediatr Res* 1983;17:461-463.
116. Tan KL. Efficacy of fluorescent daylight, blue, and green lamps in the management of nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1989;114:132-137.
117. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1991;18:423-439.

118. Gartner LM, Lee KS, Keenan WJ, et al. Effect of phototherapy on albumin binding of bilirubin. *Pediatrics* 1985;75:401-406.
119. Hammerman C, Eidelman A, Lee KS, et al. Comparative measurements of phototherapy: a practical guide. *Pediatrics*. 1981;67:368-372.
120. Christensen T, Kinn G, Granli T, Amundsen I. Cells, bilirubin and light: formation of bilirubin photoproducts and cellular damage at defined wavelengths. *Acta Paediatr* 1994;83:7-12.
121. Myara A, Sender A, Valette V, et al. Early changes in cutaneous bilirubin and serum bilirubin isomers during intensive phototherapy of jaundiced neonates with blue and green light. *Biol Neonate* 1997;71:75-82.
122. Lucey J, Ferriero M, Hewitt J. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics* 1968;41:1047-1054.
123. Gale R, Dranitzki Z, Dollberg S, Stevenson DK. A randomized, controlled application of the Wallaby phototherapy system compared with standard phototherapy. *J Perinatol* 1990;10:239-242.
124. Holtrop PC, Madison K, Maisels MJ. A clinical trial of fiberoptic phototherapy vs conventional therapy. *Am J Dis Child* 1992;146:235-237.
125. Kang JH, Shankaran S. Double phototherapy with high irradiance compared with single phototherapy in neonates with hyperbilirubinemia. *Am J Perinatol* 1995;12:178-180.
126. Maisels MJ. Why use homeopathic doses of phototherapy. *Pediatrics* 1996;98:283-287.
127. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK, et al. Light-emitting diodes: a novel light source for phototherapy. *Pediatr Res* 1998;44:804-809.
128. Holtrop PC, Ruedisueli K, Maisels MJ. Double versus single phototherapy in low birth weight infants. *Pediatrics*. 1992;90:674-677.
129. Hansen TW. Acute management of extreme neonatal jaundice: the potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta Paediatr* 1997;86:843-846.
130. Gark AK, Prasad RS, Al Hifzi I. A controlled trial of high-density double surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics* 1995;95:914-926.
131. Tan KL, Lim GC, Boey KW. Efficacy of "high intensity" blue light and "standard" day light phototherapy for non-hemolytic hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr* 1992;81:870-874.

132. Maurer HM, Shumway C, Draper DA, et al. Controlled trial comparing agar, intermittent phototherapy, and continuous phototherapy for reducing neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 1973;82:73-76
133. Rubaltelli FF, Zanardo V, Granati B. Effect of various phototherapy regimens on bilirubin decrement. *Pediatrics*. 1978;61:838-841
134. Lau SP, Fung KP. Serum bilirubin kinetics in intermittent phototherapy of physiological jaundice. *Arch Dis Child*. 1984;59:892-894.
135. Scheidt PC, Bryla DA, Nelson KB, Hirtz D, Hoffman HJ. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: Six-year follow-up of the National Institute of Child Health and Human Development Clinical Trial. *Pediatrics* 1990;85:455-463.
136. Messner KH. Light toxicity to newborn retina. *Pediatr Res* 1978;12:530.
137. Preis O, Rudolph N. Abdominal distention in newborn infants on phototherapy: the role of eye occlusion. *J Pediatr* 1979;94:816-820.
138. Onishi S, Itoh S, Isobe K, et al. Mechanism of development of bronze baby syndrome in neonates treated with phototherapy. *Pediatrics* 1982;69:273-276.
139. Rubaltelli FF, Jory G, Reddi E. Bronze baby syndrome: a new porphyrin-related disorder. *Pediatr Res* 183;17:327-330.
140. Wu PYK, Hodgman JE, Kirkpatrick BV, et al. Metabolic aspects of phototherapy. *Pediatrics*. 1985;75:427-433.
141. Lazar L, Litwin A, Nerlob P. Phototherapy for neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia. Analysis of rebound and indications for discontinuing phototherapy. *Clin Pediatr*. 1993;32:264-267.
142. Yetman RJ, Parks DK, Huseby V, Mistry K, Garcia J. Rebound bilirubin levels in infants receiving phototherapy. *J Pediatr* 1998;133:705-707.
143. Diamond LK, Allen FH Jr, Thomas WO Jr. Erythroblastosis fetalis. VII. Treatment with exchange transfusion. *N Engl J Med* 1951;244:39-49.
144. Rubaltelli FF, Griffith PF. Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *Drugs* 1992;43:864-872.
145. Odell GB, Cohen SN, Gordes EH. Administration of albumin in the management of hyperbilirubinemia by exchange transfusions. *Pediatrics* 1962;30:613-621.
146. Valaes T, Koliopoulos C, Koltsidopoulos A. The impact of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia: comparison of historical cohorts. *Acta Paediatr* 1996;85:273-276.

147. Livaditis A, Wallgren G, Faxelius G. Necrotizing enterocolitis after catheterization of the umbilical vessels. *Acta Paediatr Scand* 1974;63:277-282.
148. Lauer BA, Githens JH, Hayward AR, Conrad PD, Yanagihara RT, Tubergen DG. Probable graft-vs-graft reaction in an infant after exchange transfusion and marrow transplantation. *Pediatrics* 1982;70:43-47.
149. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997;99:724-724.
150. Maisels MJ. Is exchange transfusion for hyperbilirubinemia in danger of becoming extinct? *Pediatr Res* 1999;45:210A.
151. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997;99:5/e7.
152. Stern L, Khanna NN, Levy G, Yaffe SJ. Effect of phenobarbital on hyperbilirubinemia and glucuronide formation in newborns. *Am J Dis Child* 1970;120:26-31.
153. Rayburn W, Donn S, Piehl E, Compton A. Antenatal phenobarbital and bilirubin metabolism in very low birth weight infant. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1491-1493.
154. Valaes T, Kipouros K, Petmezaki S, Solman M, Doxiadis SA. Effectiveness and safety of prenatal phenobarbital for the prevention of neonatal jaundice. *Pediatr Res* 1980;14:947-952.
155. Hansen TW, Tommarello S. Effect of phenobarbital on bilirubin metabolism in rat brain. *Biol Neonate* 1998;73:106-111.
156. Gabilan JC. Pharmacologic treatment of neonatal jaundice. *Arch Pediatr* 1998;5:1274A.
157. Davis DR, Yeary RA. Activated charcoal as an adjunct to phototherapy for neonatal jaundice. *Dev Pharmacol Ther* 1987;10:12-20.
158. Kemper K, Horwitz RI, McCarthy P. Decreased neonatal serum bilirubin with plain agar: a meta-analysis. *Pediatrics* 1988;82:631-638
159. Çağlayan S, Candemir H, Akşit S, et al. Superiority of oral agar and phototherapy combination in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1993;92:86-89.
160. Tan KL, Jacob E, Liew DS, Karim SM. Cholestyramine and phototherapy for neonatal jaundice. *J Pediatr* 1984;104:284-286.
161. Lavin A, Sung C, Klivanov AM, Langer R. Enzymatic removal of bilirubin from blood: a potential treatment for neonatal jaundice. *Science* 1985;230:543-545.
162. Stevenson DK, Rodgers PA, Vreman HJ. The use of metalloporphyrins for the chemoprevention of neonatal jaundice. *Am J Dis Child* 1989;143:353-356.

163. Valaes T, Petmezaki S, Henschke C, Drummond GS, Kappas A. Control of jaundice in preterm newborns by an inhibitor of bilirubin production: studies with tin-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1994;93:1-11.
164. Kappas A, Drummond GS, Henschke C, Valaes T. Direct comparison of Sn-mesoporphyrin, an inhibitor of bilirubin production, and phototherapy in controlling hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *Pediatrics* 1995;95:468-474.
165. Martinez JC, Garcia HO, Otheguy LE, Drummond GS, Kappas A. Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1999;103:1-5.
166. Mores A, Fargasova I, Minarikova E. The relation of hyperbilirubinemia in newborns without isoimmunization to kernicterus. *Acta Paediatr Scand* 1959;48:490-602.
167. Killander A, Michaelsson M, Muller-Eberhard U, et al. Hyperbilirubinemia in full term newborn infants: a follow up study. *Acta Paediatr Scand* 1963;52:481-484.
168. Holmes GE, Miller JB, Smith EE. Neonatal bilirubinemia in production of long-term neurological deficits. *AJDC* 1968;116:37-43.
169. Bengtson B, Verneholt J. A follow-up study of hyperbilirubinemia in healthy, full term infants without isoimmunization. *Acta Paediatr Scand* 1974;63:70-80.
170. Boggs T, Hardy J, Frazier T. Correlation of neonatal serum total bilirubin concentration and developmental status at age eight months: preliminary report from the collaborative project. *J Pediatr* 1967;71:553-560.
171. Scheidt PC, Mellits ED, Hardy JB, et al. Toxicity to bilirubin in neonates: infant development during the first year in relation to maximum neonatal serum bilirubin concentration. *J Pediatr* 1977;91:292-297.
172. Naeye RL. Amniotic fluid infections, neonatal hyperbilirubinemia, and psychomotor impairment. *Pediatrics* 1978;62:497-503.
173. Odell GB, Storey GNB, Rosenberg LA. Studies in kernicterus, III: the saturation of serum proteins with bilirubin during neonatal life and its relationship to brain damage at five years. *J Pediatr* 1970;76:12-21.
174. Hyman CB, Keaster J, Hanson V, et al. CNS abnormalities after neonatal hemolytic disease or hyperbilirubinemia. *AJDC* 1969;117:395-405.
175. Seidman DS, Paz I, Stevenson DK, Laor A, Danon YL, Gale R. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics* 1991;88:828-833.

176. Wennberg RP. Bilirubin recommendations present problems: new guidelines simplistic and untested. *Pediatrics*. 1992;89:821-822.
177. Merenstein GB. "New" bilirubin recommendations questioned. *Pediatrics*. 1992;89:822-823.
178. Poland RL. In search of a "gold standard" for bilirubin toxicity. *Pediatrics*. 1992;89:823-824.
179. Cashore WJ. Hyperbilirubinemia: should we adopt a new standard of care? *Pediatrics*. 1992;89:824-826.
180. Gartner LM. Management of jaundice in the well baby. *Pediatrics*. 1992;89:826-827.
181. Brown AK, Seidman DS, Stevenson DK. Jaundice in healthy term neonates: do we need new action levels or new approaches? *Pediatrics*. 1992;89:827-828.
182. Johnson L. Yet another expert opinion on bilirubin toxicity! *Pediatrics*. 1992;89:829-830.
183. Valaes T. Bilirubin toxicity: the problem was solved a generation ago. *Pediatrics*. 1992;89:819-820.
184. Newman TB, Maisels MJ. Less aggressive treatment of neonatal jaundice and reports of kernicterus: lessons about practice guidelines. *Pediatrics* 2000;105:242-245.
185. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999;104:1198-1203.
186. A joint statement with the College of Family Physicians of Canada. Approach to the management of hyperbilirubinemia in term newborn infants. *Pediatr Child Health* 1999;4:161-164.
187. Dodd KL. Neonatal jaundice-a lighter touch. *Arch Dis Child*. 1993;68:529-533.
188. Gartner LM, Herrarias CT, Sebring RH. Practice pattern in neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1998;101:25-31.
189. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. Ankara Gelişim Tarama Envanteri el kitabı, I. Basım, Ankara, 1994.
190. Rubin R, Balow B, Fisch R. Neonatal serum bilirubin levels related to cognitive development at ages 4 through 7 years. *J Pediatr* 1979;94:601-604.
191. Scheidt PC, Bryla DA, Nelson KB, et al. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: six-year follow-up of the National Institute of Child Health and Human Development Clinical Trial of Phototherapy. *Pediatrics* 1990; 85:455-463.

192. Scheidt PC, Graubard BI, Nelson KB, et al. Intelligence at six years in relation to neonatal bilirubin level: Follow-up of the National Institute of Child Health and Human Development Clinical Trial of Phototherapy. *Pediatrics* 1991; 87:797-805.
193. Hung KL. Auditory brainstem responses in patient with neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy. *Brain Dev.* 1989;11:297-301.
194. Deorari AK, Singh M, Ahuja GK, Bisht MS, Verma A, Paul VK, Tandon DA. One year outcome of babies with severe neonatal hyperbilirubinemia and reversible abnormality in brainstem auditory evoked responses. *Indian Pediatr* 1994;31:915-921.
195. Agrawal VK, Shukla R, Misra PK, Kapoor RK, Malik GK. Brain-stem auditory evoked response in newborns with hyperbilirubinemia. *Indian Pediatr* 1998;35:513-518.
196. Gupta AK, Mann SB. Is auditory brainstem response a bilirubin neurotoxicity marker?. *Am J Otolaryngol* 1998;19:232-236.
197. Funoto M, Teraoka S, Tamai H, Shimida S. Follow-up study of auditory brainstem responses in hyperbilirubinemic newborns treated with exchange transfusion. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38:17-21.
198. Worley G, Erwin Cw, Goldstein RF, et al. Delayed development of sensorineural hearing loss after neonatal hyperbilirubinemia: a case report with brain magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:271-278.

KLİNİK DEĞERLENDİRME FORMU

Adı : Grubu : Çalışma Kontrol
Yaşı :ay Gestasyon yaşı :hf
Doğum ağırlığı :g Doğum şekli : C/S vaginal
Cinsiyet : erkek kız
Vücut ağırlığı persantili : < %3 %3-50 %50-97 >%97
Vücut boyu persantili : < %3 %3-50 %50-97 >%97
Baş çevresi persantili : < %3 >%97

Anne sütü ile beslenme süresi :ay

Çocuğa en uzun süre bakan kişi : anne bakıcı kreş

Annenin çalışma durumu : ev hanımı çalışıyor

Annenin eğitim düzeyi : İlk-orta okul Lise Yüksekokul-üniversite

Babanın eğitim düzeyi : İlk-orta okul Lise Yüksekokul-üniversite

Ailenin yerleşim yeri : Kent Kırsal Gecekondu

Sistemik fizik bakıda patoloji : var yok

Nörolojik bakı bulguları:

Koreatetoz : var yok

Tremor : var yok

Distoni : var yok

Spazm : var yok

Strabismus : var yok

Nistagmus : var yok

Bakış kısıtlılığı: yok yukarı bakış diğer

Kraniyal sinir patolojisi : var yok

Çiğneme yutma güçlüğü : var yok

DTR artışı : var yok

Tiz sesle ağlama : var yok

Hipotoni : var yok

Dizartri : var yok

Ankara gelişim tarama testinde ince motor alt testinde gerilik : var yok

Ankara gelişim tarama testinde kaba motor alt testinde gerilik : var yok

Ankara gelişim tarama testinde dil-bilişsel alt testinde gerilik : var yok

Ankara gelişim tarama testinde sosyal beceri-özbakım alanında gerilik : var yok