

SPS36

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

FOTOTERAPİ ALAN YENİDOĞANLARDA  
DERMAL BİLİRUBİN KİNETİĞİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan ÖZKAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Necla T. ÇEVİK

İZMİR - 199

Tezimin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı tez danışmanım ve sayın hocam Prof. Dr. Necla T. ÇEVİK'e teşekkür ederim.

Dr. Hasan ÖZKAN

## KISALTMALAR

<b>AFP</b>	: Alfa fetoprotein
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BAEP</b>	: Beyin sapı uyarılma potansiyelleri
<b>CO</b>	: Karbon monoksit
<b>NADPH</b>	: Redükte nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat
<b>SB</b>	: Serum bilirubini
<b>TcB</b>	: Transkutan bilirubin
<b>TcBI</b>	: Transkutan bilirubin indeksi
<b>UDPGA</b>	: Üridin difosfat glukronik asit
<b>UDPGT</b>	: Üridin difosfat glukronil transferaz

## İÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
2- GENEL BİLGİLER .....	5
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4- BULGULAR .....	26
5- TARTIŞMA.....	33
6- SONUÇLAR.....	38
7- ÖZET .....	40
8- KAYNAKLAR.....	42

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperbilirubinemi yenidoğan bebeklerin en sık karşılaşılan ve en önemli patolojilerinden birisidir. Terimde doğan bebeklerin yaklaşık %50'sinde yaşamlarının ilk haftasında fizyolojik sarılık gözlenirken, %5-10'u patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle tetkik ve tedavi edilirler (1,2). Neonatal indirekt hiperbilirubinemi sebep olduğu ansefalopati ve kalıcı nörolojik sekeller nedeniyle acil yaklaşım gerektiren bir sorundur.

Neonatal hiperbilirubinemide en yaygın olarak kullanılan tedavi şekli fototerapidir. Deri, derialtı ve yüzeysel kapillerlerdeki bilirubinin ışık ışınlarını absorbe etmesiyle oluşan fotokimyasal reaksiyonlar serum bilirubin konsantrasyonunun düşmesini sağlar. Geometrik izomerizasyon, yapısal izomerizasyon ve foto-oksidasyon ile oluşan suda çözünür ürünler safra ve idrar ile itrah edilirler (3).

Fototerapinin etki mekanizması ve özellikle dermal bilirubin üzerindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yenidoğan bebeklerde deri ve subkutan dokulardaki sarı renk yoğunluğunu spektrofotometrik olarak ölçen transkutan bilirubinometre cihazının 1980 yılında Yamanouchi ve arkadaşları (4) tarafından tanımlanmasından sonra dermal bilirubin kinetiğine ilişkin in vivo çalışmalar başlamıştır.

Hegyi ve arkadaşları (5, 6) fototerapiye maruz kalan alanlarda sarı rengin açıldığını fakat kapalı alanların ikterik kaldığını tanımlamışlardır. Bu çalışmanın sonuçları bugün için klasik bilgi olarak kabul edilmiştir. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar albumin-bilirubin komplekslerinin ekstravasküler diffüzyonunun ve dokulara geçen bilirubinin hücre fosfolipid membranında bilirubin asidi olarak birikmesinin derinin sararmasından sorumlu mekanizmalar

olduđunu dűşűndűrtmektedir (7). Bu bilgilerin ışığında fototerapi sűresince kapalı alanların ikterik kalabilmesini izah etmek pek műmkűn deđildir.

Bu çalıřmada indirekt hiperbilirubinemili yenidođan bebeklerde fototerapi sűresince belirli periyodlarla açık ve kapalı alanlarda transkutan bilirubinometre ile eř zamanlı olarak transkutan bilirubin indeksleri ve serum bilirubini ۆlűlerek fototerapi sűresince dermal bilirubin kinetiđini incelemek amaçlanmıřtır.



## GENEL BİLGİLER

Sarılık, yenidoğan bebeklerde en sık görülen klinik bulgulardan biridir. Neonatal hiperbilirubinemi deyiminden deri ve/veya skleraların en azından gözle görülebilir düzeyde sararması anlaşılır. Bu durum 5mg/dl'den daha yüksek serum bilirubin düzeylerinde gerçekleşir (1). Term yenidoğanların yaklaşık %50'sinde yaşamlarının ilk haftasında fizyolojik sarılık gelişir. Yenidoğan sarılıkları özellikle bilirubin konjugasyonundaki geçici yetersizliğe, kısmen bilirubinün hepatik alımı ve intrasellüler transportundaki yetersizliğe ve enterohepatik dolaşıma bağlı olarak gelişir. Yenidoğanlarda vücut ağırlığına göre erişkine kıyasla iki-üç misli fazla bilirubin yapılması da bir başka kolaylaştırıcı faktördür (8).

### BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Yaklaşık %75'i eritrositlerin yıkımıyla, %25'i de immatür eritrosit prekürsörleri ve sitokrom, myoglobın, peroksidazlar ve katalaz gibi doku proteinlerinin degradasyonu ile ortaya çıkan hem, bilirubin metabolizmasının ilk basamağını oluşturur. Eritrositlerin retikülo-endotelial sistem hücrelerinde yıkılması ile ortaya çıkan hemoglobın hem ve globin şeklinde katabolize edilir. Bir gram hemoglobının katabolizması sonucu 34 mg bilirubin oluşur. Hem degradasyonu muhtemelen NADPH, sitokrom c redüktaz ve hem oksijenazdan oluşan mikrozomal enzim sisteminin katalizasyonu ile ferrik ( $Fe^{3+}$ ) hemin ferröz ( $Fe^{2+}$ ) duruma redüksiyonuyla gerçekleşir. Hem molekülünün meten karbon bağı CO olarak uzaklaştırılır. Bu işlemler sonucunda hem biliverdin IXa'ya dönüşürken, demir ve CO açığa çıkar. Oluşan biliverdin sitozolik NADPH bağımlı biliverdin redüktaz enzimi katalizörlüğünde bilirubin IXa'ya

dönüştürülür. İntramoleküler hidrojen bağları oluşturabilme özelliği nedeniyle bilirubin molekülünün hidroksil ve karboksil grupları satüre olur ve hidrofobik özellik kazanır.

Unkonjuge veya indirekt bilirubin lipid membranları geçebilme ve suda erimeme özelliklerine sahiptir. Plazmada albumin ve alfa fetoprotein (AFP) tarafından taşınır. Bilirubinün albumine primer bağlanma bölgesi 240. lizin bölgesi olup, bağlanma reversibl bir özellik gösterir. Sekonder bağlanma bölgeleri daha düşük afiniteli olduğundan pratikte bir molekül albumin bir molekül bilirubinle bağlanır. Sülfonamidler, seftriakson, uzun zincirli yağ asitleri, analjezikler, antienflamatuarlar, furosemid ve heparin gibi bazı maddeler ve asidoz varlığında albumine daha az bilirubin bağlanabilir. Bu durumda artan serbest bilirubin kan-beyin bariyerini geçerek kern ikterusa yol açabilir. Konjuge bilirubin ve delta bilirubin fraksiyonları da albumine bağlandıklarından serbest bilirubin miktarını arttırabilirler.

Albumine bağlı olarak taşınan unkonjuge bilirubin hepatik sinüsoidlerde bulunan deliklerden Disse aralığına geçer ve muhtemelen burada albuminden ayrılarak membran reseptörü tarafından kolaylaştırılmış difüzyonla hepatosit içine alınır. Hepatosit içine alınan bilirubin glutathione-S-transferaz (Y proteini) olarak bilinen sitozolik protein ligandine bağlanır. Daha az önemli olan bir diğer bağlayıcı protein de Z proteindir. Bilirubin Y ve Z proteini gibi bağlayıcı proteinlere ihtiyaç duyulmaksızın membran-membran transferi ile de endoplazmik retikuluma geçebilir.

Hepatositler içine alınan bilirubin endoplazmik retikulümde uridin difosfat glukronil transferaz (UDPGT) enziminin katalizörlüğüyle konjuge edilir. UDP-glukronik asitten (UDPGA) bilirubine bir veya iki molekül glukronik asit transfer edilerek bilirubin monoglukronid veya bilirubin diglukronid oluşur.



Yenidoğan bebeklerde safradaki konjuge bilirubinin büyük bir bölümü monoglukronid formundadır. Konjuge bilirubin suda eriyebilme özelliğine sahiptir.

Konjuge bilirubin daha sonra safra kanaliküllerine ekskrete edilir. Gerek monoglukronid, gerekse diglukronid formları aynı yolu kullanarak, membran taşıyıcı sistem yardımıyla veya vezikül şeklinde safra tuzları ile birlikte atılırlar. Konjuge bilirubinin bilier konsantrasyonu plazmanın 40 katı kadar olduğu için bilirubin kanaliküler boşluğa ekskresyonu enerji gerektiren bir işlemdir.

Karaciğerden safra yoluyla intestinal lümenine atılan konjuge bilirubinin önemli bir bölümü burada tekrar unkonjuge şekle hidroliz edilir. Yenidoğan bebeklerin barsak mukozasında yüksek miktarlarda bulunan beta glukronidaz konjuge bilirubinin dekonjugasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca üst intestinal sistemdeki alkali pH da non-enzimatik hidrolize yol açmaktadır. Oluşan unkonjuge bilirubin entero-hepatik dolaşım ile tekrar karaciğere gelir.

Distal barsak kesimlerine gelen bilirubin ise buradaki E.Coli ve C. Perfringes 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 (1, 8, 9).

## **BİLİRUBİNİN DERMAL KİNETİĞİ**

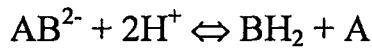
Yenidoğan bebeklerde plazma bilirubin düzeylerinin 5 mg/dl veya üstüne çıktığı durumlarda deri ve skleraların sarardığı ve sefalokaudal bir progresyon gösterdiği 1878 yılında Porak'ın gözlemlerinden beri bilinmektedir (10). Derinin sararması bilirubinin kollajen veya elastine bağlanmasıyla, bilirubinin yağ

dokusunda çözünmesiyle izah edilmeye çalışılmışsa da in vitro ve in vivo çalışmalar bu görüşleri desteklememiştir. Knudsen ve Brodersen (7) bilirubin iki farklı mekanizmayla deriye transfer olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu yollardan birincisi bilirubin-albumin komplekslerinin plazmadan ekstravasküler bölüme geçişidir. İkincisi ise fosfolipid membranlarda bilirubin asidin presipitasyonudur.

Bu hipotezin birinci şıkkı oldukça açıktır. Erişkinlerde ekstravasküler albumin havuzunun total miktarın %60'ını oluşturduğu bilinmektedir. İntravasküler ve ekstravasküler protein değişiminin yavaş bir şekilde de olsa organizmada gerçekleşmesi ve hiperbilirubinemik yenidoğanlarda bilirubin albumine yüksek afinitesi derinin sararmasıyla sonuçlanacaktır.

İkinci mekanizmaya gelince, hiperbilirubinemik yenidoğanların plazması bilirubin asid ile süpersatüre haldedir. İn vitro yapılan çalışmalarda süpersatüre bilirubin solüsyonu ile temas eden fosfolipid membranlarda pigmentin hemen presipite olduğu görülmüştür.

Bu teori daha derinlemesine incelenecek olursa; bilirubin-albumin plazma konsantrasyonunu B ile, bilirubin-albumin kompleksinin derideki ekstravasküler boşluklara transfer oranını  $B_{kp}+$  ile ve bilirubin-albumin kompleksinin ters yönde deriden plazmaya transfer oranını da  $B'_{kp}$  ile gösterelim ve bilirubin asid oluşum sürecini inceleyelim.



Bilirubin-albumin kompleksinde dianyon olarak bulunan bilirubin, plazmadaki iki hidrojen iyonuyla birleşir ve sonuçta bir molekül solid bilirubin asid kapiller duvarda birikirken, bir molekül albumin plazmada serbest kalır. Bu süreçte bilirubin transfer oranı albumin-bilirubin, B, konsantrasyonu ile ve

hidrojen konsantrasyonunu karesiyle orantılıdır ve  $B10^{-2 \text{ pH}} k_{A+}$  olarak gösterilebilir ( $k_{A+}$  = oran sabiti,  $10^{-\text{pH}}$  = Hidrojen iyon konsantrasyonu).

Bu denklemin ters işleminde, bilirubin asidin albuminle reaksiyonuyla iki hidrojen iyonu açığa çıkarken, plazmada bir molekül albumin-bilirubin kompleksi oluşur. Bu denklemde oran  $aB''k_{A-}$ , bilirubini bağlayan rezerv albumin konsantrasyonuyla,  $a$ , orantılıdır ( $B''$  = deride hacim başına düşen bilirubin asid miktarı).

Deride net bilirubin birikimini etkileyen diğer faktörler bilirubinün fotoizomerizasyonla ve muhtemelen bilirubin oksidaz enzimiyle oksidasyonuyla elimine edilmesidir. Bu iki sürecin oranlarını da  $V_L$  ve  $V_{ox}$  ile gösterirsek, deride bilirubin birikimini şöyle formüle edebiliriz :

$$V = Bk_{p+} - B'k_p + B10^{-2\text{pH}} k_{A+} - aB''k_{A-} - V_L - V_{OX}$$

Derinin herhangi bir zamandaki sarı renk intensitesi derinin doğum anındaki,  $t_0$ , doğal rengi,  $Y_0$ , ve bilirubin birikimiyle ilişkilidir. Total renk intensitesi :

$$\Rightarrow Y = Y_0 + \int_{t_0}^{t_1} V dt$$
$$\Rightarrow Y = Y_0 + B (k_{p+} + 10^{-2 \text{ pH}} k_{A+}) (t_1 - t_0)$$

Bu denklemlerden görüleceği gibi sarılığın erken dönemlerinde derinin sarılık intensitesi zamanla doğrusal bir artış gösterir. Bu artış plazma bilirubin konsantrasyonu ile doğru ve plazma pH'sı ile ters ilişki gösterir. Daha sonra, bilirubin dokularda biriktikçe, albumin-bilirubin kompleksinin ters yönde transportu ve bilirubin asidin dissolüsyonu artar. Aynı zamanda fotoeliminasyon

ve bilirubin oksidasyon oranları da belirgin hale gelir. Maksimum renk intensitesi başlangıçtaki deri renginin artış oranı ile doğru ve bilirubin asid dissolüsyon oranı ile ters ilişki gösterir. Rezerv albumin konsantrasyonlarının yüksek olması, a, bilirubin asid dissolüsyonunu artırır ve maksimum seviyelerin düşmesine yol açar.

Fotoeliminasyon ve oksidasyon hızları önemsiz seviyelerde ise bir denge oluşur. Bu durumda hem albumin-bilirubin transportu hem de bilirubin asid depolanması bir dengeye gelir :

$$Bk_{p+} = B'k_{p-} \text{ ve } B10^{-2 \text{ pH}} k_{A+} = aB''k_{A-}$$

Deri rengi, derinin doğal rengi, albumin-bilirubin miktarı ve dokudaki bilirubin asid miktarına bağlıdır :

$$Y = Y_0 + B' + B''$$

Bir önceki denklemden B' ve B'' izole edilerek bu denkleme eklenirse :

$$Y = Y_0 + B \left( \frac{k_{p+}}{k_{p-}} + \frac{10^{-2 \text{ pH}} k_{A+}}{ak_{A-}} \right)$$

Bu denklem plazma ve deri arasında bir denge olduğu zaman, derinin sarılık intensitesinin üç faktörle pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermektedir; plazma bilirubin konsantrasyonu, hidrojen iyonu konsantrasyonunun karesi ve rezerv albumin konsantrasyonunun evrik değeri (1/a).

Yakın zamana kadar sarılığın sefalokaudal progresyonu deri vasküleritesindeki farklılık, güneşiğine maruz kalma ve değişik vücut bölümlerinin farklı epidermal lipid içeriğine sahip olmasıyla izah edilmeye çalışılmıştır. Ancak yukarıda bahsedilen teorinin geliştirilmesinden sonra bu konuda da farklı bir hipotez geliştirilmiştir (11). Retikuloendotelial sistemde oluşan bilirubin plazmada albumine bağlanarak taşınmaktadır. Albumin-bilirubin bağlanması öncelikle 10ms içinde bimoleküler kombinasyonu şeklinde hızlı bir şekilde gerçekleşir. Daha sonra 1 ile 30 saniye içinde major konformasyonal değişiklikler başlar ve bağlanmadan 8 dakika sonra nihai şekle ulaşılır. Bu konformasyonal değişiklikler albumin ve bilirubin arasındaki bağlanma dengesini etkiler. Nihai şekle ulaşılan dek albumin-bilirubin bağlanma afinitesi zayıftır. Bu nedenle retikuloendotelial sistemden dolaşıma geçen bilirubin süre geçtikçe albumine daha sıkı bağlanır. Retikuloendotelial sistemden vücudun distal bölümlerine dolaşım süresi proksimal bölümlerden daha uzun olacağından bilirubinin albumine afinitesinde sefalokaudal bir artış olacağı beklenebilir. Sarılığın sefalokaudal artışından bilirubin -albumin komplekslerinin ekstravasküler transportu değil, genç bilirubin-albumin komplekslerinin varlığında vücudun proksimal kısımlarının bilirubin asid ile presipite olması sorumludur.

Serum bilirubini ile derinin sarılık derecesi arasındaki kalitatif ilişki 1941'de Davidson ve arkadaşları (12) tarafından gösterilmiştir. Bu araştırmacılar transparan bir dil basacağı ile deriye bastırıp soldurarak kapiller kanın pembe renginden etkilenmeden deri rengini değerlendirmişlerdir. 1960'da Gosset (13) yenidoğan bebeklerde sarılığın değerlendirmesinde objektif bir cihaz olarak ikterometrenin kullanımını tanımlamıştır. Literatürde "Perspex ikterometresi" (13), "Ingram ikterometresi" (14), "Gosset ikterometresi" (15) olarak bilinen bu

cihaz 1 den 5'e kadar numaralanmış, transparan şeritlerle birbirinden ayrılmış artan intensitede 5 farklı sarı renkli transvers şeritden oluşur. Bebeğin burnuna bastırılarak okunan değer 3 ve altında ise 20 mg/dl altında serum bilirubin değerlerine karşılık gelir. Schumacher ve arkadaşları (14) ikterometre değerleriyle serum bilirubin değerleri arasında çok iyi bir lineer ilişki olduğunu göstermişlerdir. Culley ve arkadaşları (16) ve Merrit ve Coulter (15) serum bilirubini ve ikterometre arasındaki ilişkiyi daha detaylı olarak incelemişler ve benzer şekilde aralarında iyi bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Ancak çalışmalarda (13-16) aynı ikterometre değeri için çok farklı serum bilirubin değerlerinin karşılık geldiği de görülmüştür. Örneğin,

2.5 değeri için 82 ile 152  $\mu\text{mol/L}$  arasında , 4.5 değeri için 161 ile 336  $\mu\text{mol/L}$  arasında serum bilirubin değerleri kaydedilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu farklılığın bilirubin konsantrasyonundaki farklılık, değişik populasyonlardan bebekleri içermesi ve değişik kişilerce ikterometrenin okunmasından çok, ikterometrelerin çok farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Orijinal ikterometreler elle boyandığı için daha sonra da renk yoğunluğunda hiçbir standardizasyon yapılmamıştır. Böyle bir standardizasyonun olmaması çalışmalarda elde edilen sonuçların karşılaştırmasını zorlaştırmakta ve objektif sonuçlara varmayı güçleştirmektedir.

## **TRANSKUTAN BİLİRUBİNOMETRE**

1980 yılında Yamanouchi ve arkadaşları (4) tarafından derinin sarı rengini objektif olarak ölçebilen transkutan bilirubinometre cihazı tanımlanmıştır (Minolta, Air Shields Jaundice Meter<sup>TM</sup>). Batarya ile çalışan bu küçük ve portabl cihaz yansıma dansitometresinin prensiplerine göre çalışmaktadır. Bu cihazın deriye konulan bir fiberoptik foto probu bulunur. Yeterli bir basınçla deriye

bastırılınca, xenon tüpden bir ışık akımı salınır. Salınan bu ışık akımı deriden yansıdıktan sonra başka bir fiberoptik kısımdan gerçek dikroik bir ayna ile iki spektral komponente ayrılır. Bu ışınlar da önce mavi ve sonra yeşil bir filtreden geçirilir. Böylece transkutan bilirubinometre cihazı kırmızı deri renginin (çoğunlukla hemoglobin) absorbansını sarı deri pigmentlerinin absorbansından çıkararak derinin sarı rengini belirler. Son zamanlarda bu cihazın daha yeni bir modeli (JM-102) geliştirilmiştir.

Bu cihazın geliştirilmesinden sonra bir çok değişik ülkede ve ırkda transkutan bilirubin (TcB) ölçümleri ve çalışmaları yapılmıştır. Yapılan bütün çalışmalar, transkutan bilirubin indeksinin (TcBI) serum bilirubini (SB) ile çok iyi korelasyon gösterdiğini ve TcB ile SB arasında lineer bir ilişkinin olduğunu göstermiştir (4, 14, 17-33).

Ancak yapılan çalışmaların herbirisinde TcB ile SB arasında sabit benzer bir ilişki elde edilememiştir. Bunun iki nedeni bulunmaktadır. Birincisi deri ve kandaki bilirubin konsantrasyonları gerek fototerapi uygulaması, gerek kan değişimi yapılması ve gerekse devam etmekte olan hemoliz nedeniyle durağan değildir. İkinci neden ise cihazın deriye iyice temas ettirilmemesi veya pigmentasyon farklılıklarına bağlı olarak daha yüksek veya daha düşük TcB değerlerinin elde edilmesidir. Fototerapi, deri pigmentasyonu, deri kalınlığı, doğum ağırlığı, postnatal yaş ve ölçüm yeri elde edilen değerleri etkiler (28, 34-40).

TcB ile SB arasındaki ilişkiyi etkileyen faktörlerden birisi de ölçüm yeridir. Yenidoğanlarda sarılığın sefalokaudal şekilde ilerlediği gayet iyi bilinmektedir. Sırasıyla baş ve boyun, göbeğe kadar gövdenin üst kısmı, uyluğun üst kısımları ve kasık bölgesi, diz, dirsek, el ve ayak bilekleri ve en son avuç içi ve ayak tabanlarını da içerecek şekilde el ve ayaklar sararır. Bu nedenle ölçüm



yerinin standart olması gerekir. Bu konuda yapılan çalışmalar alın ve sternumdan yapılan ölçümlerin benzer TcB değerleri verdiğini göstermiştir (18,23,25,30). Ancak ağlayan bebeklerde cihaz cilde iyi temas edemiyebileceği için TcB değerleri biraz düşük bulunabilir (37).

Cihazla elde edilen ölçümlerin güvenilirliği ve doğruluğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı bebek grubunda aynı gözlemci tarafından yapılan tekrarlayan ölçümler, farklı gözlemciler tarafından yapılan ölçümler ve farklı cihazlarla yapılan ölçümlerde varyasyon katsayıları (coefficient of variation) %1.1 ile 5 arasında hesaplanmıştır (4, 36, 41-44).

Son 40 yıldır, neonatal hiperbilirubinemi tanı ve tedavisinde SB altın standart olmuştur. Bu çok etkili fakat pahalı ve invaziv bir yaklaşımdır. TcB ölçümü ise hem daha ekonomik hem de kapiller bilirubin elde etmek için yenidoğan derisini delmek gerekmediği için son yıllarda yenidoğan sarılıklarında tarama testi olarak kullanılmaktadır. İsviçre Neonatoloji Grubunun önerilerine göre TcB kullanımı sarılıklı yenidoğanlarda kan alma işlemlerini %79 oranında azaltmıştır (45). Dai ve arkadaşları da (39) TcB'nin tarama testi olarak kullanılmasının yenidoğan ünitelerinde tüm kan alma işlemlerinde %20'lik bir azalmaya yol açarken, yenidoğan sarılığında tarama etkinliğinin %5 arttığını da belirtmişlerdir.

Serum bilirubinini tahmin edebilmek için TcB ölçümünde uygun cut-off değerleri seçilerek, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerlerin hesaplanması gerekmektedir. Özellikle negatif prediktif değerlerin %100'e yakın değerler olmasına ve böylece serum bilirubini yüksek olguların kaçırılmamasına dikkat edilmelidir. Yapılan çalışmalarda cut-off değeri olarak 15 ile 24 arasında değerler seçilmiş ve %87 ile %100 arasında negatif prediktif değerlere karşılık geldiği görülmüştür (14,18,26,27,29,30,39). Yine bu çalışmalarda seçilen cut-off



değerlerine göre sensitivite %68 ile %100 arasında, spesifite %35 ile %97 arasında ve pozitif prediktif değerler de %25 ile %94 arasında bulunmuştur. Yaptığımız bir çalışmada (33) SB'yi 15 mg/dl ve üzerinde olan yenidoğanları tespit edebilmek için cut-off değerinin alından ölçüm için 19 olduğu ve bu değer için sensitivitenin %82, spesifitenin %86, pozitif prediktif değer %68 ve negatif prediktif değer %93 olduğu saptanmıştır.

Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, deri rengi ve ırk orijinin TcB ölçümleri üzerindeki etkisini azaltmak için Linder ve arkadaşları (46) doğumdan 4 saat sonra TcB ölçümü yapılmasını ve daha sonraki TcB ölçümlerinden bu değer çıkarılmasını, böylece TcB ile SB arasında daha iyi bir ilişki kurulabileceğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Yamauchi ve Yamanouchi (47) doğumdan hemen sonra ve 24. saatte TcB ölçümü yapılarak ve iki ölçüm arasındaki TcB farkının doğum ağırlığına göre düzeltilmesiyle hangi bebeklerde hiperbilirubinemi gelişeceğinin oldukça iyi bir şekilde gösterilebileceğini belirtmişlerdir. Knudsen (48) yaşamın ilk gününde 6 saatlik periyotta gelişen TcB farklılığının daha sonra fototerapiye ihtiyaç gösterebilecek bebekleri oldukça güvenilir bir şekilde saptayabileceğini göstermiştir.

## **İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ VE NÖROTOKSİSİTE**

Neonatal indirekt hiperbilirubineminin yol açtığı en önemli problemler bilirubin ansefalopatisi ve kern ikterusdur. Bilirubin ansefalopatisi serbest indirekt bilirubinün santral sinir sistemine diffüze olması ve birikimiyle ortaya çıkan klinik tablodur. Stupor, hipotoni ve zayıf emmeyle başlayan bu klinik tabloyu ateş ve hipertoni ve daha sonra da hipertoninin azalması izler. Akut ansefalopati tablosunu takiben yaşayan bebeklerde koreoatetoz, ataksi, santral tipte sağırılık, okülomotor sinir felci, dental displazi ve nadiren entellektüel

defisit görülmektedir. Kern ikterus ise bazal ganglion ve serebellumda nöron ölümü ve pigment birikimi ile karakterize beyin patolojisini tanımlar (49, 50).

Bilirubinun santral sinir sistemine nasıl geçtiği ve toksik etkileri nasıl meydana getirdiği henüz tam açıklanamamıştır. Bilirubinun kan-beyin bariyerini üç şekilde geçtiği düşünülmektedir (51); a) Normal şartlarda çok az miktarda bulunan serbest bilirubinun geçmesi b) Albumine bağlanmasının azalması ile serbest bilirubinun artması c) Kan-beyin bariyerinin bozulması ile albumine bağlı bilirubinun geçmesi şeklinde özetlenebilir.

Dokulara geçen bilirubin, hücre membranını bilirubin monoanyan ve bilirubin asid olarak geçmektedir. Bilirubinun toksik etkisi çeşitli enzimlerin reseptör bölgelerine bağlanarak ortaya çıkmaktadır. Bilirubinun mitokondrial fonksiyonları, oksidatif fosforilasyonu, ATP sentezini, sodyum-potasyum değişimini, glikojen depolanmasını, tirozin alımını, dopamin sentezini ve protein kinaz fosforilasyonunu bozduğu gösterilmiştir (51, 52).

Uzun yıllar bilirubin düzeylerinin 20mg/dl üstüne çıkmasının kern ikterus için risk oluşturduğu ve kan değişimi için endikasyon oluşturduğu kabul edilmişse de son yıllarda sağlıklı, termide ve non-hemolitik sarılıklı bebekler için kan değişim sınırının 25-30 mg/dl düzeylerine çıkarılabileceği belirtilmektedir (53-55).

## **İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ TEDAVİSİ**

Yenidoğan sarılıklarının tedavisinde en yaygın olarak kullanılan fototerapi ve kan değişimidir. Daha nadir olarak bazı bebeklerde hem oksijenaz inhibisyonu için metalloporfirinler, eritrositler üzerindeki Rh antikollarının kapatılması için intravenöz immunglobulin, hepatik glukronil transferaz konjugasyon sistemini indüklemek için fenobarbital, nikotinamid ve şilofibrat,

enterohepatik dolaşımı önlemek için agar, kolestiramin, aktif kömür ve bilirubin oksidaz gibi ilaçlar kullanılabilir (56).

İndirekt hiperbilirubinemi tedavisinde term bebekler için total bilirubin değerleri 15-16mg/dl yi geçen olgularda fototerapi başlanması, 20 mg/dl yi geçen vakalarda ise kan değişimi yapılması önerilmektedir (57). (Tablo I).

Fototerapiye ise tablo I 'de belirtilen sınırların 5mg/dl altında başlanması önerilmektedir. Ancak son yıllarda hemolitik hastalığı olmayan sağlıklı term bebeklerde bilirubin toksisitesi çok nadir görüldüğü için, bu bebeklerde kan değişiminin 25 mg/dl, hatta 30 mg/dl üzerindeki serum bilirubin düzeylerinde yapılması önerilmektedir (55,58), (Tablo II).

**Tablo I. Serum total bilirubin seviyelerine göre kan değişimi (exchange transfüzyon) kriterleri**

	Doğum ağırlığı (g)				
	< 1250	1250-1499	1500-1999	2000-2495	≥2500
Standard 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 O<sub>2</sub>'nin en az 2 saat 40 mm Hg altında olması, pH'ın 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 ve klinik durumun bozulması.

**Tablo II. Sağlıklı term bebeklerde hiperbilirubinemi tedavisi**

yaş (saat)	Fototerapi düşünülebilir *	Fototerapi	Yoğun fototerapiye cevap vermezse kan değişimi <sup>φ</sup>	Kan değişimi ve yoğun fototerapi
≤ 24 <sup>ψ</sup>	....	...	....	...
25-48	≥12	≥15	≥20	≥25
49-72	≥15	≥18	≥25	≥30
>72	≥17	≥20	≥25	≥30

\* Fototerapi kararı hekimin kendi klinik düşüncesine bağlıdır.

<sup>φ</sup> 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.

<sup>ψ</sup> İlk 24 saatte term bebeklerde ortaya çıkan sarılık ileri araştırmayı gerektirir.

### **FOTOTERAPİ**

İndirekt hiperbilirubinemide fototerapinin etki şekli henüz tam olarak anlaşılamamıştır. 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 (3, 56).

Bu reaksiyonlar arasında en fazla gerçekleşeni geometrik izomerizasyondur. 4Z, 15Z yapısındaki indirekt bilirubin 4E, 15Z; 4Z,15E ve 4E, 15E izomerlerine dönüşür. Bu izomerler suda çözülebilme özelliği gösterirler, albumine bağlanarak taşınırlar ve karaciğerde konjugasyona gerek kalmadan atılırlar. Ancak bu izomerler stabil olmadıklarından 4Z, 15Z izomere kendiliklerinden dönebilirler.

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 itrah edilir. Lumirubinin serumdaki yarılanma ömrü iki saat olmasına karşın 4Z, 15E izomerinin 15 saattir. Bu nedenle geometrik izomerizasyon en fazla meydana gelen fotokimyasal reaksiyonsa da, fototerapi ile serum bilirubin düzeyinde azalmayı esas olarak sağlayan lumirubin oluşmasıdır.

Foto-oksidasyon ile biliverdin, dipiroller ve monopiroller oluşur. Bu ürünler de suda çözünür bileşikler olup konjugasyona gerek kalmadan safra ve idrar ile atılırlar. Serum bilirubin düzeyinin azalmasında bu yolun rolü çok azdır.

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 olamayabilir. Fototerapi gören hastalarda diazo reaksiyonu ile ölçülen plazma bilirubin düzeyleri bilirubinin doğal ve E izomerlerini yansıtır, fakat lumirubin ölçülemez. Serumdaki total bilirubinin %15-20'si E izomerlerinden oluşur. Lumirubinin plazma düzeyi doğal bilirubine kıyasla oldukça düşüktür ve % 4 civarındadır.

Fototerapi için klinik uygulamalarda sekiz adet beyaz floresans lamba, dört mavi dört beyaz floresans lamba, standart mavi floresans lambalar ve özel mavi lambalar, tungsten-halojen lambalar ve fiberoptik ışık sistemleri

kullanılmaktadır. Fototerapi etkinliğinde irradyans ( $W/cm^2$ ), spektral irradyans ( $\mu W/cm^2/nm$ ) ve spektral güç ( $mW/nm$ ) önemlidir (59). Bilirubin 450-460 nm olan mavi ışığı en çok absorbe ederse de, klinik uygulamalarda 525 nm dalga boyundaki yeşil ışığın en az mavi ışık kadar etkili olduğu görülmüştür. Bunun nedeni mavi ışığın deriden geçişinin daha az olması ve lumirubin oluşumunda yeşil ışığın daha etkili olmasıdır (60).

Etkili bir fototerapi için deride en az  $4 \mu W/cm^2/nm$ ' lik bir aydınlanma ve uzaklığın 30-40 cm arasında olması önem taşır. Bebek ile fototerapi arasındaki uzaklığın azaltılması spektral irradyansı artırır. Örneğin 14 cm' lik bir mesafede özel mavi lambalarla  $50 \mu W/cm^2/nm$ ' lik bir spektral irradyansa ulaşılabilir. Fototerapiye maruz kalan vücut alanının artırılması da benzer şekilde daha etkili olur. 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 (59).

Özetle söylemek gerekirse, yoğun fototerapi uygulaması için özel mavi fototerapi lambaları kullanılabilir, mesafe 15-20 cm' e azaltılabilir veya daha geniş bir alana fototerapi uygulaması yapılabilir. Fototerapinin beslenme ve kısa ziyaret saatleri haricinde devamlı uygulanmasının da daha etkili olduğu düşünülmektedir. Fototerapi alan bebeklerde fototerapi ürünleri idrar ve safrayla atıldığı için yeterli hidrasyonun sağlanması etkinliği arttıracaktır. Ancak fazla sıvı verilmesinin serum bilirubin konsantrasyonlarını düşürdüğüne ait herhangi bir bilgi mevcut değildir.

Standart fototerapi uygulanan bebeklerde 24 saatte bilirubin seviyeleri sadece % 6-15 oranında azalırken, yoğun fototerapi ile bu oran % 40-50' lere ulaşmaktadır (57, 61, 62).

Fototerapinin kesilmesini takiben bilirubin düzeyinde 1 mg/dl' den daha az bir yükselme olabilir. Fototerapiye serum total bilirubin seviyesi 14-15 mg/dl' nin altına düşünce son verilir.

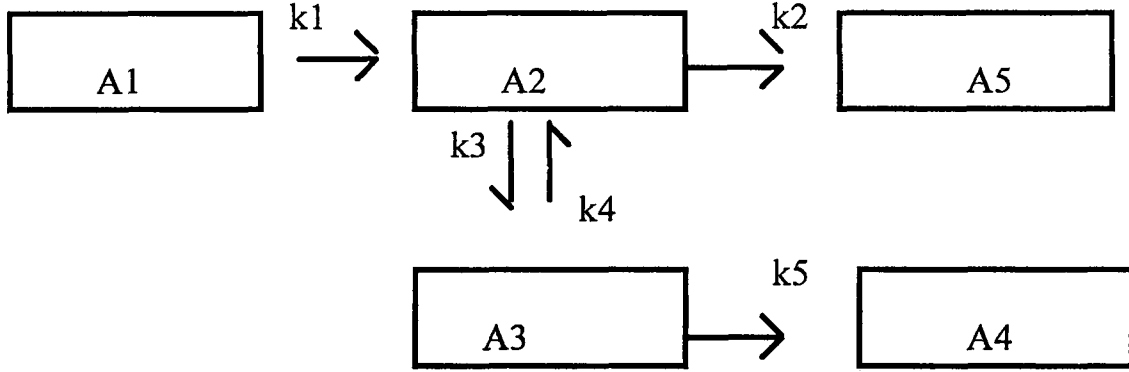
## **FOTOTERAPİ VE BİLİRUBİN KİNETİĞİ**

Fototerapi esnasında bilirubin kinetiğini inceleyebilmek, bilirubin sabit bir durumda olmadığı için kolay bir iş değildir. Bilirubin bir yandan retikuloendotelial sistemde yapılırken, bir yandan doğal olarak karaciğer tarafından elimine edilmekte, öte yandan önemli bir miktar bilirubin de deriye iki yönlü bir geçiş göstermektedir. Fototerapi uygulanması derideki, dolayısıyla vücuttaki bilirubin eliminasyonunu arttırarak bilirubin kinetiğine önemli bir katkıda bulunmaktadır. Şekil I' de görüldüğü gibi yenidoğan bebeklerde oluşan bilirubin havuzu (A1) sabit bir oranda kana geçmekte (A2) ve kandan da sabit bir oranda ( $k_2$ ) vücuttan elimine olmaktadır. Bu modelde görüldüğü gibi intravasküler kompartman ile deri (A3) arasında bilirubinun iki yönlü geçişi olmakta ve belirli bir denge içinde bu olay yürümektedir. Yani kandan deriye  $k_3$  sabit oranıyla geçen bilirubin,  $k_4$  sabit oranıyla da deriden kana dönmektedir. Fototerapi uygulanması da yine belirli bir hızla bilirubinun eliminasyonunu sağlamaktadır (63).

Fototerapi sonucu oluşan geometrik izomerlerin bir kısmının tekrar doğal bilirubine dönüşmesi ve intravasküler kompartmandaki bilirubin yükünü arttırması bu modelde ihmal edilmiştir.



**Şekil I.**Hiperbilirubinemili yenidoğanlarda fototerapi için farmakokinetik model.



A1.Bilirubin havuzu; A2.İntravasküler kompartman; A3.Deri;

A4.Fototerpi ile elimine edilen bilirubin kompartmanı;

A5.Doğal olarak elimine edilen bilirubin kompartmanı;

k1.bilirubin oluşum oranı; k2.bilirubinin doğal eliminasyon oranı;

k3.bilirubinin deriye geçiş oranı; k4.bilirubinin deriden kana geçiş oranı;

k5.fototerapi sabiti

---

Bu modelde bilirubin farmakokinetiğine fototerapinin etkisini inceleyebilmek için sofistik matematik formüllere ihtiyaç vardır. Bunun yerine A2 kompartmanını serum bilirubin konsantrasyonu ile, A3 kompartmanını ise transkutan bilirubin indeksi ile belirleyerek ve fototerapi boyunca bu kompartmanlardaki değişiklikleri inceleyerek önemli bilgiler elde edilebilir.

Bu çalışmada fototerapi boyunca hiperbilirubinemili yenidoğanların serum bilirubin ve transkutan bilirubin ölçümleri eş zamanlı ve seri halde yapılarak dermal bilirubin kinetiğine ait bilgiler edinilmeye çalışılmıştır.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Ünitesi'nde indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan, gestasyonel yaşı >37 hafta ve doğum ağırlığı >2500 gram olan 33 bebek alınmıştır. Serum total bilirubin konsantrasyonları 15 mg/dl ve üzerinde olan ve sadece fototerapi uygulanan bu bebeklerin hiçbirisine çalışma öncesi fototerapi ve kan değişimi uygulanmamıştır. Çalışma süresince bebeklere supine pozisyonda devamlı fototerapi uygulanmış ve sadece beslenme için kısa süreli fototerapiye ara verilmiştir. Hemolitik anemisi olan, Coombs testi pozitif olan ve hiperbilirubinemi haricinde başka bir sorunu olan bebekler çalışma dışı tutulmuşlardır. Bütün bebekler anne sütü ile beslenen bebeklerden oluşmuştur.

Tüm bebeklerde anamnez ve fizik muayene yanında anne ve bebek kan grupları, Coombs testi, hematokrit, hemoglobin ve retikülosit bakılmış, periferik kan yaymasında eritrosit morfolojisi değerlendirilmiş ve glukoz -6- fosfat dehidrogenaz eksikliği taranmıştır. Olguların bir kısmında bu tetkiklere ilave olarak tiroid hormonları, karaciğer fonksiyon testleri, idrarda indirgen madde ve gerekli durumlarda daha ileri metabolik, enfeksiyöz ve hematolojik incelemeler yapılmıştır.

Fototerapi için dört normal ve dört mavi floresan ampülden oluşan (multiradia 10) fototerapi cihazları kullanılmıştır. Fototerapi cihazı ile bebek arasındaki uzaklık 40 cm olarak tutulmuş ve radiometre ile ölçülen spektral irradyans  $9 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  olarak bulunmuştur. Ünitimizde uygulanan serum total bilirubin seviyelerine göre kan değişim sınırları Tablo I' de verilmiştir. Buna göre çalışmamızda fototerapi endikasyonu olarak 14-15 mg/dl ve kan değişim

sınırı olarak da 20 mg/dl üzeri serum total bilirubin konsantrasyonları alınmıştır. Fototerapiye serum total bilirubin seviyeleri fototerapi sınırlarının 1-2 mg/dl altına (13-14 mg/dl) inene dek devam edilmiştir.

Gözleri bağlı ve alt bezi bağlı olarak fototerapiye alınan bebeklerin alınlarında 2.5 cm<sup>2</sup>'lik bir alan opak bir örtüyle kapatılmıştır. Fototerapi öncesi (0) ve fototerapi süresince 6, 12, 18, 30, 42 ve 66. saatlerde tüm bebeklerden eş zamanlı olarak açık ve kapalı alanlarda transkutan bilirubin ve kapiller serum bilirubin ölçümleri yapılmıştır.

Transkutan bilirubin ölçümü için Air-Shields Wickers Jaundice Meter 101 cihazı kullanılmış ve cihazın fiber optik probu her ölçüm öncesi kalibre edilmiştir. Açık ve kapalı alanlardan ardarda üç ölçüm yapılmış ve bunların ortalaması alınarak transkutan bilirubin indeksi kaydedilmiştir.

Kapiller serum bilirubin ölçümü topuktan kapiller tüplere alınan kan örneklerinde direkt spektrofotometrik metodla yapılmıştır.

Hiperbilirubinemili bebeklerden çalışma periyodunca belirtilen zaman aralıklarında ölçülen serum bilirubin ve transkutan bilirubin indeksi değişimleri incelenek açık ve kapalı alanlarda deri bilirubin kinetiğinde nasıl bir farklılık olduğu incelenmiştir.

## **İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME;**

Çalışma grubunun klinik ve laboratuvar verileri ortalama  $\pm$  standart sapma olarak hesaplanmıştır. Zamana göre SB ve TcBI (açık ve kapalı alanlarda) değişimleri lineer regresyon analizi ile incelenmiş ve TcBI ve SB bağıntı analizi için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

0, 6, 12, 18, 30, 42 ve 66. saatlerde açık ve kapalı alanlarda ölçülen TcBI değerleri ve SB değerlerinin değişimleri önce Friedman iki yönlü varyans analizi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve daha sonra ikişerli karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Açık ve kapalı olanlarda ölçülen TcBI değerlerinin eş zamanlı ortalamalarının karşılaştırmalarında da Wilcoxon testi kullanılmıştır.



## BULGULAR

Çalışmaya alınan 33 yenidoğanın ortalama doğum ağırlığı  $3235 \pm 460$  gram (2500-4100), ortalama gestasyonel yaşı  $39.4 \pm 0.9$  hafta (38-41) ve postnatal yaşı  $5.7 \pm 2.2$  gün (3-10) olarak bulunmuştur. 18' i erkek ve 15' i kız olan bu bebeklere  $51.0 \pm 24$  saat (18-90) fototerapi uygulanmıştır. Fototerapi öncesi serum bilirubini  $17.4 \pm 2.0$  mg/dl (13.5-21.3) ve TcBI açık alanda  $18.9 \pm 2.9$  (13-25), kapalı alanda ise  $19.4 \pm 2.6$  (13-24) olarak ölçülmüştür (Tablo III). Fototerapi öncesi açık ve kapalı alanlardan ölçülen TcBI değerleri farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ).

Açık ve kapalı alanlarda fototerapi süresince transkutan bilirubin indeksi ve serum bilirubin değişimleri incelendiğinde (Şekil II); 0, 6, 12, 18, 30, 42 ve 66. saatlerde yapılan TcBI (açık), TcBI (kapalı) ve SB ölçüm değerlerinin azaldığı ve herbir parametre için bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p=0.0000$ ;  $p=0.0000$ ;  $p=0,0095$ ). Açık alanda TcBI değerinin 6. saatte anlamlı olarak azaldığı ve çalışma süresince ölçülen değerlerin başlangıç değerine göre düşük olduğu gözlenmiştir. 0-6, 6-12 ve 12-18. saat aralıklarında kaydedilen TcBI değerlerindeki azalma anlamlı iken, 18-30, 30-42 ve 42-66. saat aralıklarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo IV ve V). Kapalı alanda yapılan TcBI ölçümlerinde anlamlı azalmanın açık alandan farklı olarak 12. saatte başladığı ve çalışma boyunca devam ettiği görülmüştür. İlk 6 saatte TcBI değerleri anlamlı bir azalma göstermezken, 6-12 ve 12-18. saat aralıklarında belirgin bir azalma gözlenmiştir. Daha sonra 18-30, 30-42 ve 42-46. saat aralıklarında azalma devam etmekle beraber, bu azalma anlamlı bulunmamıştır. Serum bilirubini ise ilk 6 saatte anlamlı olarak azalmış ve çalışma boyunca bu durum devam etmiştir. 0-6. saatlerde başlayan anlamlı

azalma 6-12. saatlerde de devam etmiş, fakat daha sonraki zaman aralıklarında kaydedilen azalmalar anlamlı bulunmamıştır (Tablo IV ve V).

Bu bulgular değerlendirildiğinde fototerapi gören sarılıklı bebeklerde serum bilirubin ve açık deri alanlarında transkutan bilirubin değerlerinin ilk 6 saatte düşmeye başladığı, fakat kapalı deri alanlarında transkutan bilirubin ölçümlerinin 6-12. saatler arasında anlamlı olarak azaldığı görülmektedir. Standart fototerapi serum bilirubinini düşürmede ilk 12 saatte çok etkili olurken, açık deri alanlarında ilk 18 saatte çok etkili olmaktadır. Kapalı alanlardaki anlamlı etkisi 6-12. saatler arasında başlamakta ve 18. saate dek devam etmektedir. Bu saatlerden sonra da serum ve deri bilirubin konsantrasyonları azalmaya devam etmekteyse de bu çok yavaş bir hızla gerçekleşmektedir.

Açık ve kapalı alanlardan ölçülen TcBI karşılaştırılacak olursa (Tablo IV); başlangıçta her iki bölgeden kaydedilen değerler farklılık göstermezken 6, 12, 18, 30, 42 ve 66. saatlerde açık alanlarda ölçülen değerler kapalı alandan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Açık ve kapalı alanlardan ölçülen ortalama transkutan bilirubin indeksleriyle ortalama serum bilirubini arasındaki bağıntı analizi incelendiğinde (Tablo VI) her iki alandan ölçülen TcBI'nin hem SB ile hem de birbirleriyle çok iyi bir ilişki gösterdiği görülmüştür. Ancak bu ilişki zaman ve ölçüm ortalamaları ile elde edilen lineer regresyon eğrisinden (Şekil II) elde edilmiştir. Oysa 0, 6, 12, 18, 30, 42 ve 66. saatlerde ayrı ayrı SB ile TcBI (açık) ve SB ile TcBI (kapalı) ölçümlerinin bağıntı analizleri araştırıldığında, 0. saat hariç diğer saatlerde SB ile hem açık hem de kapalı alanlardan ölçülen TcBI ölçümlerinin çok zayıf bir ilişki gösterdiği (bağıntı katsayısı 0 ile 0.5 arasında ve  $p>0.05$ ) ve bu nedenle fototerapi uygulanan bebeklerde transkutan bilirubin ölçümlerinin

İster açık isterse kapalı alanda yapılsın serum bilirubin değerlerini doğru ve güvenli bir biçimde tahmin etmede kullanılamayacağı görülmüştür.

**Tablo III. Çalışma grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri (n=33)**

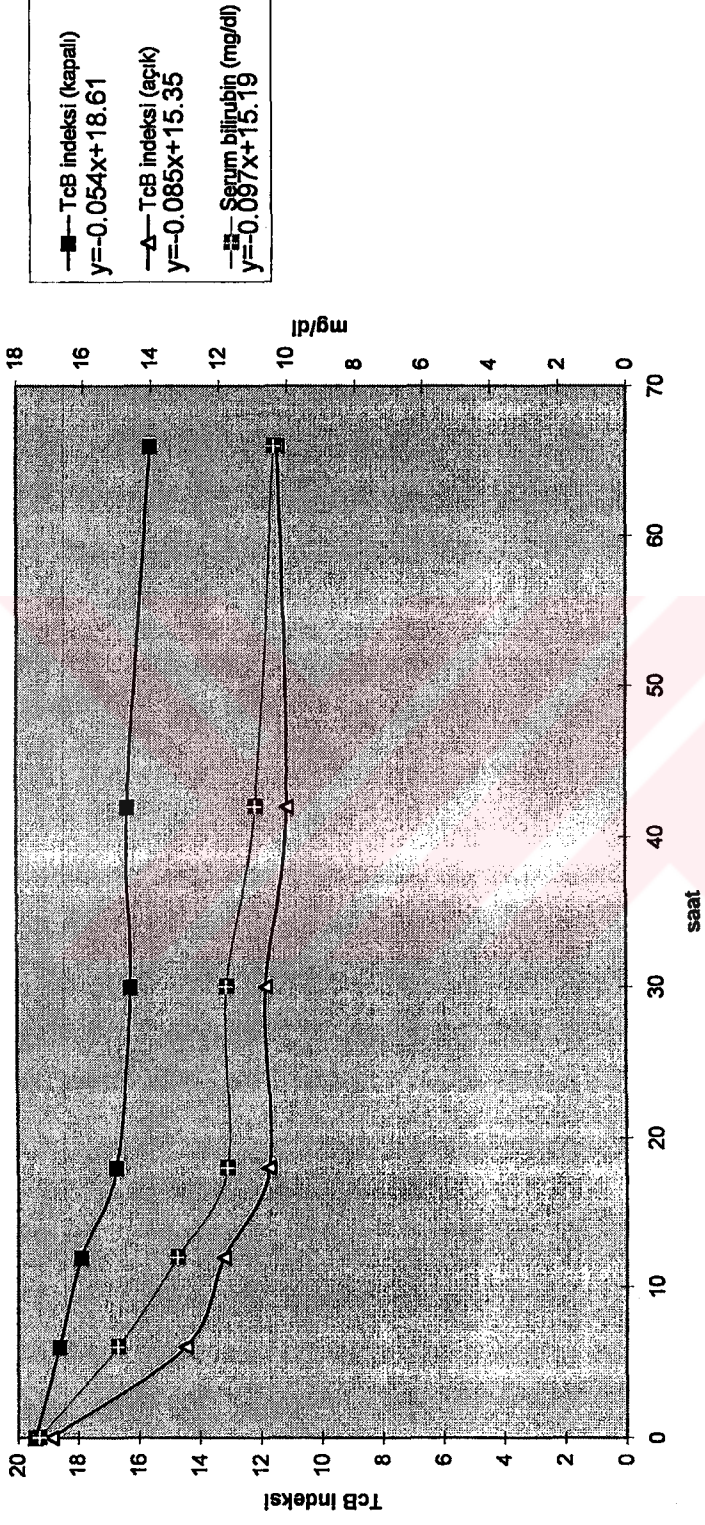
---

Doğum ağırlığı (gram)	3235±460
Gestasyonel yaş (Hafta)	39.4±0.9
Cinsiyet (Kız/Erkek)	18/15
Fototerapiye başlama yaşı (gün)	5.7±2.2
Fototerapi süresi (saat)	51±24
Başlangıç serum bilirubini (mg/dl)	17.4±2.0
Başlangıç TcB indeksi	
Açık	18.9± 2.9
Kapalı	19.4±2.6

---



Şekil 2. Fototerapi gören bebeklerde serum bilirubin ve transkutan bilirubin indeksi değişimleri



**Tablo IV. Hiperbilirubinemili bebeklerde fototerapi sırasında 0, 6, 12, 18, 30, 42 ve 66. saatlerde ölçülen transkutan bilirubin indeksi (açık ve kapalı alanlarda ayrı ayrı) ve serum bilirubin değerleri**

<b>Süre(saat)</b>	<b>TcB İndeksi (kapalı)</b>	<b>TcB İndeksi (açık)</b>	<b>Serum bilirubini</b>
0	19.4±2.6	18.9±2.9	17.4±2.0
6	18.6±2.2*	14.5±2.6	15.0±2.2
12	17.9±2.3*	13.2±2.9	13.3±2.1
18	16.7±2.3*	11.7±2.5	11.8±2.6
30	16.2±2.4*	11.8±3.0	11.8±2.6
42	16.3±1.9*	11.1±2.3	10.9±2.1
66	15.6±2.2*	11.4±2.0	10.3±1.7

\*Açık ve kapalı alanlarda ölçülen transkutan bilirubin indeksleri arasında anlamlı farklılık mevcut (p<0.01)



**Tablo V. Fototerapi süresince 0, 6, 12, 18, 30, 42 ve 66. saatlerde açık ve kapalı alanlarda ölçülen transkutan bilirubin indeksi değerlerinin ve serum bilirubin değerlerinin Wilcoxon testi ile ikişerli karşılaştırmaları ve elde edilen p değerleri**

<b>İkişerli karşılaştırma saatleri</b>	<b>TcBI(kapalı) ‡</b>	<b>TcBI(açık) ‡</b>	<b>Serum bilirubini ‡</b>
0-6	0.0184	0.0000*	0.0015*
0-12	0.0002*	0.0000*	0.0003*
0-18	0.0000*	0.0000*	0.0010*
0-30	0.0000*	0.0000*	0.0010*
0-42	0.0004*	0.0002*	0.0022*
0-66	0.0022*	0.0022*	0.0015*
6-12	0.0023*	0.0002*	0.0029*
12-18	0.0000*	0.0000*	0.0077
18-30	0.0157	0.0347	0.0747
30-42	0.0229	0.0454	0.0117
42-66	0.0117	0.2049	0.0277

‡Friedman iki yönlü varyans analizinde  $p < 0.01$

\*İstatistiksel olarak anlamlı

Wilcoxon testinde toplam ikişerli karşılaştırma sayısı onbir olduğundan istatistiksel önemlilik sınırı p değerinin 0.05'den küçük olması değil,  $0.05/11=0.00454$ 'den küçük olması olarak tanımlanmıştır.

**Tablo VI. Açık ve kapalı alanlardan ölçülen ortalama transkutan bilirubin indeksleriyle (TcBI) ortalama serum bilirubini (SB) arasındaki bağıntı analizleri**

<b>Bağıntılar</b>	<b>Bağıntı katsayısı (r)</b>	<b>p değeri</b>
<b>TcBI(kapalı) ve SB</b>	<b>0.97</b>	<b>0.000</b>
<b>TcBI(açık) ve SB</b>	<b>0.96</b>	<b>0.000</b>
<b>TcBI(kapalı) ve TcBI(açık)</b>	<b>0.91</b>	<b>0.005</b>

## TARTIŞMA

Fototerapi uygulamasında dermal bilirubin kinetiğine ait bilgilerimiz çok sınırlıdır. Fototerapötik etkiden sorumlu olan fotokimyasal reaksiyonlar; yapısal ve konfigürasyonel izomerizasyon ve fotooksidasyon, özellikle derinin ışığa maruz kalan bölümlerinde gerçekleşmektedir. Bajpai ve arkadaşları (64) fototerapi sırasında kapatılan alanların ikterik kaldığını ve açık alanların solduğunu belirtmişlerdir. Transkutan bilirubinometrenin 1980 yılında klinik uygulamaya girmesinden sonra Hegyi ve arkadaşları (6) yaptıkları çalışmalarında 14 yenidoğan bebekte fototerapinin deri bilirubini üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Ortalama postnatal yaşı 30 saat olan bu bebeklerin 6'sına mavi ışıkla, 8'ine de beyaz ışıkla fototerapi uygulanmıştır. Tüm bebeklerde sternal bölgede 2.5 cm çapında bir alan opak bir örtüyle örtülmüş ve fototerapiye başlanmasından sonraki dört saat boyunca sternumda açık ve kapalı alanlardan 15 dakikada bir eşzamanlı TcB ölçümleri alınmıştır. Kapalı alanda çalışma periyodunda TcB ölçümleri değişiklik göstermezken, açık alanda ilk saatte daha belirgin olmak üzere belirgin olarak TcBI'de azalma saptamışlardır. Mavi ışıkla tedavi edilenlerde ilk iki saatlik TcBI azalması beyaz ışıkla tedavi edilenlere göre daha belirgin bulunmuştur. Ayrıca fototerapi esnasında açık alanlarda yapılan TcB ölçümlerinin serum bilirubini ile korele olmadığını vurgulamışlardır.

Hegyi ve arkadaşları (65) yaptıkları bir diğer çalışmada da postnatal yaşı 50 ile 77 saat arasında değişen 30 yenidoğanın 10'una mavi 10'una yeşil ve 10'una da mavi-yeşil ışıkla fototerapi uygulamışlar ve transkutan bilirubinometre ile farklı renkteki fototerapi kaynaklarının deri bilirubini üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Daha önce bahsedilen çalışmalarına benzer şekilde yine 2.5 cm çapında bir alanı kapatmışlar ve dört saat boyunca 15 dakikada bir açık ve kapalı

alanlardan eş zamanlı TcB ölçümü yapmışlardır. Kapalı alanlardan kaydedilen TcB ölçümlerinde yine bir farklılık saptanmazken, açık alanda TcBI azalmasının en az yeşil ışıkta, en fazla ise yeşil-mavi ışıkta olduğunu göstermişlerdir.

Kumar ve arkadaşları (66) fototerapiye ihtiyaç gösteren 40 sarılıklı yenidoğanın 20'sinin 2.5 cm<sup>2</sup>'lik alın bölümünü kapatmış, diğer yirmisini ise açık bırakmışlar ve fototerapi boyunca iki grup bebeğin 12-24 saat aralarla alından TcBI değerlerini kaydetmişlerdir. Fototerapi sonrası açık ve kapalı alanlardan ölçülen TcBI değerlerinin farklılık göstermediğini ve fototerapi öncesi ve sonrası (açık ve kapalı gruplardan) TcBI ile serum bilirubini arasında belirgin bir lineer ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Yamauchi ve Yamanouchi (67) fototerapi uygulanan 20 term yenidoğan bebekte deri ve serum bilirubin kinetiklerini incelemişler ve TcB ölçümlerinin özellikle fototerapinin ilk iki saatinde olmak üzere ilk 12 saatte belirgin bir azalma gösterdiğini, daha sonraki 12 saatte ise azalmanın minimal olduğunu belirtmişlerdir. Buna karşın fototerapinin ilk dört saatinde değişme göstermeyen serum bilirubin seviyelerinin fototerapinin 12. saatine dek hızla azaldığını ve daha sonraki 12 saatte de bu azalmanın anlamlı olarak devam ettiğini saptamışlardır. Başka bir deyişle fototerapi etkisi erken dönemlerinde deri ve subkutan kapiller yatakta, daha sonra da intravasküler kompartmanda görülmektedir sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda serum bilirubin seviyelerinin 6. saatte anlamlı olarak azaldığı ve 12. saate dek azalmanın devam ettiği fakat daha sonra 66. saate dek olan azalmanın minimal olduğu görülmüştür. Başka bir deyişle beyaz ışıkla 9  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  ışık intensitesinde yapılan standart fototerapi serum bilirubinininde ilk 12 saatte çok etkili olmaktadır. Deri bilirubini ise ışığa maruz kalan alanda serum bilirubinininden daha hızlı azalmakta, 6. saatte anlamlı bir azalma

göstermekte ve 18. saate dek bu anlamlı azalma devam etmektedir. Kapalı alanlarda ise fototerapinin etkisi geç ortaya çıkmakta, ancak 12. saatte etki belirginleşmekte ve 18. saate dek bu etki sürmektedir. Ayrıca kapalı alanda ölçülen TcBI çalışma boyunca açık alandan daha düşük olmaktadır. Çalışmadan elde edilen bir başka sonuç da açık ya da kapalı alandan ölçülen TcBI ile serum bilirubini arasında bir ilişki olmadığı şeklindedir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçlarıyla bazı yönleriyle benzerlik gösterirken bazı yönleriyle de farklılıklar göstermektedir. Hegyi ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda (6, 65) bizim bulgularımıza benzer şekilde fototerapiye maruz kalan alanlarda dermal bilirubinin non-lineer bir şekilde ve serum bilirubininin daha hızlı azaldığını saptamışlardır. Ancak kapalı alanlarda bizim çalışmamızın aksine TcBI ölçümlerinin değişmediğini belirtmişlerdir. Bu durumu bilirubinin açık ve kapalı alanlarda lateral diffüzyonunun olmamasıyla izah etmişlerdir. Kısa süreli fototerapi uygulaması esnasında bu bulgu bizim çalışmamızda da doğrulanmıştır. İlk 6 saatte kapalı alanda TcB ölçümünde anlamlı bir azalma görülmezken, 12. saatte belirgin azalma saptanmış ve 18. saate dek bu azalma devam etmiştir. Ancak kapalı alanda TcB ölçümleri açık alana kıyasla hep daha yüksek bulunmuştur. Bilindiği gibi bilirubin plazmadan deriye iki mekanizmayla geçiş göstermektedir. Bunlardan birincisi albumin-bilirubin komplekslerinin deri altı ekstravasküler boşluklara geçişi, ikincisi ise bilirubin asidin fosfolipid membranlarda presipite alınmasıdır. Fototerapinin kapalı alanlarda açık alanlardan daha az ve daha geç etkili olması şu şekilde izah edilebilir; fototerapiye maruz kalan alanlarda dermal bilirubinin azalmasının nedeni derialtı kapillerde ve interstisyel aralıkta albumine bağlı bulunan bilirubinin aktif fotoizomerlerine dönüşmesi ve dolaşıma transfer olmasıdır. Ancak fosfolipid

membranlara bağlı bulunan bilirubin, fotoizomerlere dönüşmez (68). Kapalı alanlarda ise ekstrasellüler alanlardaki albumin-bilirubin kompleksleri üzerine fototerapi etkisiyle lumirubin ve diğer fotoizomerler oluşmaz ve uzaklaştırılmaz. Ancak serum bilirubin konsantrasyonu fototerapi etkisiyle azalıp, kan ve deri bilirubini arasında yeni bir denge kurulduğunda, ekstrasvasküler kompartmandaki bilirubin intravasküler kompartmana geçecek ve dermal bilirubin azalacaktır. Bilirubin migrasyonu da bu çalışmada görüldüğü gibi 6-12. saatler arasında olmaktadır. 18. saatten sonra ise hem açık hem de kapalı alanlarda TcB ölçümleri belirli bir seviyede seyretmiştir. Bunun nedeni de deriden fotoizomerlerin oluşması ve uzaklaştırılması ile kandan deriye bilirubin geçişi hemen hemen eşitlenmiş ve belirli bir dengeye gelmiş olmasıdır. Bu durumda ışık intensitesinin artırılması bilirubin izomerizasyonunu artırarak deri renginin daha da açılmasına ve yeni bir dengenin oluşmasına yol açabilir.

Serum bilirubin seviyeleri de ilk 12 saatte anlamlı olarak azalma göstermiştir. Ancak bu değişimin standart fototerapi ile elde edildiği ve ölçülen total bilirubin konsantrasyonlarının natürel bilirubin ve fotoizomerlerin kombinasyonunu yansıttığı gözardı edilmemelidir. Serum bilirubin konsantrasyonlardaki değişim gerçek anlamıyla fototerapi etkinliğini yansıtmamaktadır.

Serum bilirubini ve TcBI ölçümleri arasında hem açık hem de kapalı alanda bir ilişkinin varlığı bu çalışmada saptanmamıştır. Literatürde bazı çalışmalarda (6, 15, 53, 54) benzer şekilde fototerapi uygulaması sırasında SB ile TcBI arasında bir ilişki olmadığı bildirilirken, bazı çalışmalarda da (4, 19, 66,69) ilişki bulunduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada literatürde ilk kez olarak kapalı alan TcB ölçümleriyle SB arasında ilişki olup olmadığı da araştırılmış ve olmadığı görülmüştür. Hem açık hem de kapalı alanlarda böyle bir ilişkinin

saptanamamasının nedeni fototerapi esnasında deri ve kan bilirubin düzeylerinin sabit bir şekilde kalmaması, farklı hızlarla azalma göstermesidir. Özellikle açık alanlarda fototerapi etkisiyle deri bilirubini hızla değişirken, kapalı alanlarda bu değişim serum bilirubinine göre daha yavaş değişmesidir.

Sonuç olarak bu çalışmada kapalı alanlarda da fototerapi etkisinin görüldüğü, bu etkinin açık alanlara kıyasla daha geç ortaya çıktığı, standart fototerapi uygulaması ile serum bilirubinde ilk 12 saat boyunca ve dermal bilirubinde ilk 18 saat boyunca belirgin bir azalma olduğu ve fototerapi uygulaması sırasında ister açık ister kapalı alanlardan yapılan transkutan bilirubin ölçümlerinin serum bilirubini ile ilişki göstermediği belirlenmiştir.



## SONUÇLAR

Bu çalışmada indirekt hiperbilirubinemili yenidoğan term bebeklerde fototerapi süresince 0, 6, 12, 18, 30, 42 ve 66. saatlerde eş zamanlı olarak açık ve kapalı alanlarda transkutan bilirubinometre ile transkutan bilirubin indeksleri ve serum bilirubini ölçülerek fototerapi süresince dermal bilirubin kinetiği incelenmiş ve şu sonuçlar elde edilmiştir.

1. Ortalama doğum ağırlığı  $3235 \pm 460$  gram, ortalama gestasyonel yaşı  $39.4 \pm 0.9$  hafta ve ortalama postnatal yaşı  $5.7 \pm 2.2$  gün olan 33 indirekt hiperbilirubinemili yenidoğan bebeğe ortalama  $51 \pm 24$  saat standart fototerapi uygulanmıştır. Fototerapi öncesi  $17.4 \pm 2.0$  mg/dl olan ortalama serum total bilirubin seviyesi 6. saatte anlamlı olarak azalmış ve 12. saate dek devam eden bu anlamlı azalma, daha sonra stabilleşmiştir.
2. Fototerapi öncesi alından açık olan bölgeden ölçülen ortalama TcBI  $18.9 \pm 2.9$  iken 6. saatte anlamlı olarak azalmış, 6-18. saatler arasında azalmaya devam etmiş ve 18. saatten sonra TcBI değerleri stabilleşmiştir.
3. Fototerapi öncesi alından kapalı olan bölgeden ölçülen ortalama TcBI  $19.4 \pm 2.6$  iken ancak 12. saatte anlamlı olarak düşük bulunmuş ve 18. saatten sonra da stabilleşmiştir. Kapalı alanda fototerapi etkisi daha geç olarak ortaya çıkmıştır.
4. Başlangıçta açık ve kapalı alanlarda ölçülen TcBI benzer iken, daha sonra 6, 12, 18, 30, 42 ve 66. saatlerde kapalı alan TcBI değerleri daha yüksek bulunmuştur.



5. Zaman ve ortalama SB, TcBI (açık) ve TcBI (kapalı) değerleri ile elde edilen lineer regresyon eğrisinde açık alanda TcBI'nin SB'ne göre daha hızlı azaldığı, kapalı alanda TcBI değerlerinin ise daha yavaş azaldığı saptanmıştır.
6. 0, 6, 12, 18, 30, 42 ve 66. saatlerde ayrı ayrı SB ile TcBI (açık) ve TcBI (kapalı) değerlerinin bağıntı analizleri incelendiğinde 0. saat ölçülen hariç diğer saatlerde SB'nin hem açık hem de kapalı alanlardan lülen TcBI değerleriyle çok zayıf bir ilişki gösterdiği (bağıntı katsayısı 0 ile 0.5 arasında ve  $p>0.05$ ), bu nedenle fototerapi gören bebeklerde TcB lmlerinin serum bilirubin değerlerini doğru ve güvenli bir biçimde tahmin etmede kullanılamayacağı görülmüştür.



## ÖZET

Fototerapi uygulanan indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda dermal bilirubin kinetiğini incelemek amacıyla 33 yenidoğan bebek çalışmaya alınmıştır. Ortalama doğum ağırlıkları  $3235 \pm 460$  gram, ortalama gestasyonel yaşları  $39.4 \pm 0.9$  hafta ve ortalama postnatal yaşları  $5.7 \pm 2.2$  gün olan non-hemolitik hiperbilirubinemili bebeklere ortalama  $51 \pm 24$  saat standart fototerapi uygulanmıştır. Fototerapi için dört normal ve dört mavi floresan ampülden oluşan fototerapi cihazı kullanılmış ve  $9 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'lik spektral irradyans sağlanmıştır. Tüm bebeklerin fototerapi öncesinde  $2.5 \text{ cm}$ 'lik bir alın bölgesi opak bir örtüyle kapatılmıştır. Tüm bebeklerden fototerapi öncesi ve sırasında 6, 12, 18, 30, 42 ve 66. saatlerde eş zamanlı olarak açık ve kapalı alanlarda transkutan bilirubin indeksleri ve kapiller serum bilirubin ölçümleri yapılmıştır. Fototerapinin 6. saatinde serum bilirubin ve TcBI (açık) değerleri anlamlı olarak azalırken, TcBI (kapalı) değerleri 12. saatte anlamlı olarak azalma göstermiştir. Serum bilirubin konsantrasyonlarındaki azalma 12. saatten sonra stabilleşirken, TcBI (açık) ve TcBI (kapalı) değerleri 18. saatten sonra stabilleşmiştir. Fototerapi süresince başlangıç değeri haricinde açık alanlarda TcBI kapalı alanlardan daha düşük bulunmuştur. Lineer regresyon eğrileri incelendiğinde SB ile TcBI (açık), SB ile TcBI (kapalı) ve TcBI (açık) ile TcBI (kapalı) çok iyi bir ilişki göstermişse de, 6, 12, 18, 30, 42 ve 66. saatlerde ayrı ayrı bağıntı analizleri araştırıldığında serum bilirubini ile hem açık hem de kapalı alanlarda oluşan TcBI ölçümlerinin çok zayıf bir ilişki gösterdiği (bağıntı katsayısı 0 ile 0.5 arasında ve  $p > 0.05$ ) görülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışma klasik olarak bilinenlerin aksine fototerapinin kapalı alanlarda da etkili olduğunu, ancak bu etkinin 6-12. saatler arasında ortaya çıktığını ve fototerapi sırasında kapalı alanlardan yapılan TcB lümlerinin de serum bilirubin değerleriyle ilişkili olamayacağını göstermiştir.



## KAYNAKLAR

- 1.Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 1994;15: 422-432.
- 2.Maisels MJ. Jaundice. In: Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG(eds) *Neonatology*, Philadelphia: JB Lippincott Comp, 1994, pp 630-725.
- 3.Ennever JF. Phototherapy in a new light. *Pediatr Clin N Am* 1986; 33: 603-620.
- 4.Yamanouchi I, Yamauchi Y, Igarashi I. Transcutaneous bilirubinometry: Preliminary studies of noninvasive transcutaneous bilirubin meter in the Okayama National Hospital. *Pediatrics* 1980; 65: 195-202.
- 5.Heygi T, Hiatt IM, Indyk L. Transcutaneous bilirubinometry. I. Correlations in term infants. *J Pediatr* 1982; 98: 454-457.
- 6.Heygi T, Hiatt IM, Gertner IM, Zanni R, Tolentino T. Transcutaneous Bilirubinometry II: Dermal bilirubin kinetics during phototherapy. *Pediatr Res* 1983; 17: 888-891.
- 7.Knudsen A, Brodersen R. Skin colour and bilirubin in neonates. *Arch Dis Child* 1989;64: 605-609.
- 8.Rubaltelli FF. Bilirubin metabolism in the newborn. *Biol Neonate* 1993; 63: 133-138.
- 9.Oran O, Güraken B. Bilirubin metabolizması. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 5: 667-669.
- 10.Porak MC. Considerations sur l'ictère des nouveaunes et sur moment out il faut pratique la ligature du cordon umbilical. *Rev Mins Med Ch's* 1878; 2: 334-339.

11. Knudsen A. The cephalocaudal progression of jaundice in newborns in relation to the transfer of bilirubin from plasma to skin. *Early Hum Dev* 1990; 22: 23-28.
12. Davidson LT, Merrit KK, Weech AA. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Am J Dis Child* 1941; 61: 958-980.
13. Gosset IH. A perspex icterometer for neonates. *Lancet* 1960;1: 87-88.
14. Schumacher RE, Thornbery JM, Gutcher GR. Transcutaneous bilirubinometry: comparison of old and new methods. *Pediatrics* 1985; 76:10-14.
15. Merrit KA, Coulter DM. Application of the Gosset icterometer to screen for clinically significant hyperbilirubinemia in premature infants. *J Perinatol* 1994; 14: 58-65.
16. Culley PE, Waterhouse JAH, Wood BSB. Clinical assessment of depth of jaundice in newborn infants. *Lancet* 1960; 1: 88-89.
17. Goldman SL, Penalver A, Penaranda R. Jaundice meter: evaluation of new guidelines. *J Pediatr* 1982;101: 253-256.
18. Maisels M, Conrad S. Transcutaneous bilirubin measurements in full term infants. *Pediatrics* 1982;70;464-467.
19. Hannemann RE, Schreiner RL, DeWitt DP, Norris SA, Glick MR. Evaluation of the Minolta bilirubin meter as a screening device in white and black infants. *Pediatrics* 1982; 69:107-109.
20. Tan KL. Transcutaneous bilirubinometry in Chinese and Malay neonates. *Ann Acad Med* 1985; 14: 591-594.
21. Fok TF, Lau SP, Hui CW, Fung KP, Wan CW. Transcutaneous bilirubinometer: Its use in Chinese term infants and the effect of haematocrit and phototherapy on the TcB index. *Aust Paediatr J* 1986; 22: 107-109.

22. Bouchier D, Cull AB, Oetli PE. Transcutaneous bilirubinometry: 22 months experience at Waikato Women's Hospital. *NZ Med J* 1987;100: 599-600.
23. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Transcutaneous bilirubinometry. Evaluation of accuracy and reliability in a large population. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:791-795.
24. Tan KL, Mylvaganam A. Transcutaneous bilirubinometry in preterm very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:796-801.
25. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Transcutaneous bilirubinometry in normal Japanese infants. *Acta Paediatr Jpn* 1989; 31: 65-72.
26. Karrar Z, Habib SA, Basit OBA, Ashong F, Osundwa V. Transcutaneous bilirubin measurements in Saudi infants: the use of the jaundice meter to identify significant jaundice. *Ann Trop Pediatr* 1989; 9: 59-61.
27. Knudsen A. Measurement of the yellow color of the skin as a test of hyperbilirubinemia in mature newborns. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1175-1181.
28. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Transcutaneous bilirubinometry: effect of postnatal age. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 663-667.
29. Knudsen A, Kruse C, Ebbesen F. Detection of hyperbilirubinemia by skin color measurements in icteric newborn infants at 5 to 14 days of age. *Acta Paediatr* 1993;82:510-513.
30. Lin YJ, Ju SH, Lin CH. The clinical application of transcutaneous bilirubinometry in full-term Chinese infants. *Acta Paed Sin* 1993; 34: 69-76.
31. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Transcutaneous bilirubinometry: serum bilirubin measurement using transcutaneous bilirubinometer (TcB). *Biol Neonate* 1989; 56: 257-262.

- 32.Kültürsay N, Küçükçüler N, Kavas İ, Aydınok Y. Yenidoğan bebeklerde transkutan bilirubinometrinin klinik yararlılığı. İst Çocuk Klin Derg 1993; 28: 175-177.
- 33.Duman M, Özkan H, Demiroğlu S, Duman N, Çelikkol B, Yunus Ş. Term yenidoğanlarda transkutan bilirubinometrenin klinik uygulanımı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (kabul edildi).
- 34.Onks D, Silverman L, Robertson A. Effect of melanin, oxyhemoglobin and bilirubin on transcutaneous bilirubinometry. Acta Paediatr 1993; 82: 19-21.
- 35.Brown AH, Kim NH, Valencia G, Nuchpuchdee P, Boyle G. Factors affecting the transcutaneous measurement of bilirubin: influence of race, gestational age, phototherapy and albumin binding capacity. In: Rubaltelli FF, ed. Neonatal jaundice. New York: Plenum Publishing Corporation, 1984:95-109.
- 36.Yamauchi Y, Yamanouchi I. Transcutaneous bilirubinometry: interinstrumental variability of TcB instruments. Acta Paediatr Scand 1989; 78: 844-847.
- 37.Yamauchi Y, Yamanouchi I. Transcutaneous bilirubinometry: Variability of TcB measurements on the forehead with crying. Acta Paediatr Jpn 1991; 33:655-657.
- 38.Amit Y, Jabbour S, Arad ID. Effect of skinfold thickness on transcutaneous bilirubin measurements. Biol Neonate 1993; 63: 209-214.
- 39.Dai J, Krahn J, Parry DM. Clinical impact of transcutaneous bilirubinometry as an adjunctive screen for hyperbilirubinemia. Clin Biochem 1996; 29: 581-586.
- 40.Knudsen A, Ebbesen F. Transcutaneous bilirubinometry in neonatal intensive care units. Arch Dis Child 1996; 75: F53-F56.

41. Brown LP, Arnold L, Allison A, Jacobsen B, Klein ME, Charsha D. Transcutaneous bilirubinometer: intermeter reliability. *J Perinatol* 1990;10:167-169.
42. Brown LP, Arnold L, Allison A, Klein ME, Jacobsen B. Incidence and pattern of jaundice in healthy breastfed infants during the first month of life. *Nursing Res* 1993; 42: 106-110.
43. Doumas BT, Eckfeldt JH. Errors in measurement of total bilirubin: a perennial problem. *Clin Chem* 1996; 42: 845-848.
44. Vreman HJ, Verter J, Oh W, Fanaroff AA, Wright LL, Lemans JA, et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem* 1996; 42: 869-873.
45. Schubiger G, Mullis P, Korber HR. Transkutane bilirubinmessung in neugeborenenabteilungen: eine nutzenanalyse. *Helv Paediatr Acta* 1986; 41: 183-186.
46. Linder N, Regev A, Gazit G, Carplus M, Mandelberg A, Tamir I, et al. Noninvasive determination of neonatal hyperbilirubinemia: standardization for variation in skin color. *Am J Perinatol* 1994;11: 223-225.
47. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Clinical application of transcutaneous bilirubin measurement: early prediction of hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 385-390.
48. Knudsen A. Predicting the need for phototherapy in healthy mature neonates using transcutaneous bilirubinometry on the first postnatal day. *Biol Neonate* 1995; 68: 398-403.
49. Connolly AM, Volpe JJ. Clinical features of bilirubin encephalopathy. *Clin Perinatol* 1990;17: 371-379.



50. Turkel SB. Autopsy findings associated with neonatal hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol* 1990; 17: 381-396.
51. Cashore WJ. The neurotoxicity of bilirubin. *Clin Perinatol* 1990; 17: 437-447.
52. Özmert E, Erdem G. İndirekt hiperbilirubinemi ve nörotoksisite. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 5: 701-707.
53. Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants? *Clin Perinatol* 1990; 17: 331-358.
54. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: A kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992; 89: 809-818.
55. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994; 94: 558-565.
56. Yurdakök M. Hiperbilirubinemide ışık ve ilaç tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 5: 722-743.
57. Brown AK, Kim MH, Wu PYK, Bryla DA. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75 (Suppl): 393-400.
58. Gartner LM, Catz CS, Jaffe SJ. Neonatal bilirubin workshop. *Pediatrics* 1994; 94: 537-539.
59. Maisels MJ. Why use homeopathic doses of phototherapy. *Pediatrics* 1996; 98: 283-287.
60. 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.
61. 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: 914-916.

62. Tan KL, Lim GC, Boey KW. Efficacy of "high intensity" blue light and "standart" day light phototherapy for non-hemolytic hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr* 1992; 81: 870-874.
63. Wiese G. Pharmacokinetic studies on intermittent phototherapy in neonates. In Stern L, Orsalazi M, Friis-Hansen B (eds). *Physiologic foundations of perinatal care*. New York: Elsevier Science Publishing Co, 1989, Vol 3; 183-187.
64. Bajpai PC, Agarwal SS, Kapour CL, et al. Skin as the site of photoconversion of bilirubin in hyperbilirubinemia of the newborn. *Indian J Med Res* 1976; 64: 1214-1219.
65. Hegyi T, Graff M, Zapata V, Hiatt M, Sisson TRC. Transcutaneous bilirubinometry. III. Dermal bilirubin kinetics under green and blue light phototherapy. *AJDC* 1986; 140: 994-997.
66. Kumar A, Faridi MM, Singh N, Ahmad SH. Transcutaneous bilirubinometry in the management of bilirubinemia in term neonates. *Indian J Med Res* 1976; 99: 227-230.
67. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Transcutaneous bilirubinometry: bilirubin kinetics of the skin and serum during and after phototherapy. *Biol Neonate* 1989; 56: 263-269.
68. Christensen T, Kinn G. Bilirubin bound to cells does not form photoisomers. *Acta Paediatr* 1993; 82: 22-25.
69. Lucey JE, Nyborg E, Yamanouchi I. A new device for transcutaneous bilirubinometry. *Pediatr Res* 1980; 14: 604.