

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

YENİDOĞANDA HİPERBİLİRUBİNEMİNİN
SEREBRAL KAN AKIMINA ETKİSİ

Gülşah GEDİKLİ TURGUT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. İbrahim İlker ÖZ

ZONGULDAK

2016

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

YENİDOĞANDA HİPERBİLİRUBİNEMİNİN
SEREBRAL KAN AKIMINA ETKİSİ

Gülşah GEDİKLİ TURGUT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. İbrahim İlker ÖZ

ZONGULDAK

2016

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Yenidoğanlarda Hiperbilirubineminin Serebral Kan Akımına Etkisi


Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Gülşah GEDİKLİ TURGUT

Tez Savunma Tarihi: 05/02/2016

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. İbrahim İlker ÖZ


Prof.Dr. L. Örtay ERDEM
Jüri Başkanı


Prof.Dr. Cemil YAĞCI
Üye


Yrd.Doç.Dr. İbrahim İlker ÖZ
Üye

UYGUNDUR

Dekan
Prof.Dr. Tamer BAYRAKTAROĞLU
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana her konuda destek veren, tezimin hazırlanmasında bana baştan sona ilgi ve anlayışını hiç azaltmayan tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim İlker Öz'e

Tüm bilgi ve deneyimlerinden yararlanmamızı sağlayan bölüm hocalarımız Sayın Prof. Dr. Lütfi Oktay Erdem'e, Sayın Prof. Dr. Cemile Zuhale Erdem'e, Sayın İsmail Şerifoğlu'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer Yazgan'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Emrah Çağlar'a,

Asistanlık eğitimimin ilk yıllarında katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Özlem Tokgöz'e ve Yrd. Doç. Dr. Sibel Yazgan'a;

Tezime büyük katkılarından dolayı Pediatri bölümü hocalarından Sayın Doç. Dr. Cumhuriyet Aydemir'e

İstatistik konusundaki yardımlarından dolayı Sayın Mustafa Çağatay Büyükuysal'a içtenlikle teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Her zaman desteklerini gördüğüm ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitimimin her aşamasında yanımda olan eşim Mehmet Turgut'a, tez aşamasında dünyaya gelen ve doğduğu andan itibaren tüm hayatımı değiştiren oğlum Uğur'a, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve fedakarlıklarını esirgemeyen annem ve babama sevgilerimi sunarım.

Dr. Gülşah Gedikli TURGUT

ZONGULDAK, 2016

ÖZET

Gülşah Gedikli Turgut, Yenidoğanda Hiperbilirubineminin Serebral Kan Akımına Etkisi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Tezi, Zonguldak, 2016

İndirekt hiperbilirubinemi yenidoğan sarılığı olarak da adlandırılır ve tedavisiz ağır seyirli olgularda en ciddi komplikasyon, bilirubinın kan beyin bariyerini geçerek nörotoksisiteye ve kernikterusa neden olmasıdır. Bilirubinın hangi seviyede nörotoksisite oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bilirubin seviyesi ile birlikte serebral kan akımının değişiklik gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Yeni gelişmeler sayesinde, yenidoğanda intrakranial hemodinaminin değerlendirilmesinde Doppler inceleme rutinde kullanılabilen bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım servisinde indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle takipli yenidoğanlar ile indirekt hiperbilirubinemi bulunmayan yenidoğanlarda doppler inceleme ile elde edilmiş serebral kan akım özellikleri karşılaştırılmıştır. Serebral kan akımını değerlendirmede internal karotis arter ve orta serebral arterlerde pik sistolik hız, rezitif indeks, pulsatilite indeksi, çap ve total debi parametrelerine bakılmış ve her iki grup arasında anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuç olarak yenidoğanlarda yüksek bilirubin seviyesinin neden olduğu oksidatif stresten korunmak için serebral otoregülasyonun serebral kan akımını azalttığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hiperbilirubinemi, yenidoğan, doppler ultrasonografi, serebral kan akımı

ABSTRACT

Gülşah Gedikli Turgut, The Effect of Hyperbilirubinemia on Cerebral Blood Flow in Newborn, Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Radiology Thesis, Zonguldak, 2016

Unconjugated hyperbilirubinemia is also termed neonatal jaundice and the most undesirable complication in untreated severe cases is that the bilirubin crossing the blood brain barrier leading to neurotoxicity and kernicterus. Bilirubin level that leads to neurotoxicity is uncertain. There are studies which indicates that cerebral blood flow changes with bilirubin level. Together with new advances, Doppler ultrasound has become a routine imaging modality on evaluating intracranial hemodynamics in newborns. In our study we compared cerebral blood flow features which obtained by doppler examination in newborns that had unconjugated hyperbilirubinemia and newborns that did not have unconjugated hyperbilirubinemia in newborn intensive care unit. Peak systolic velocities (PSV), resistive indexes (RI), pulsatility indexes (PI), diameters and volume flows of internal carotid and middle cerebral arteries were measured for evaluating cerebral blood flow and we investigated if there was a significant difference between two groups' values. We concluded that cerebral autoregulation decreased cerebral blood flow in order to protect neonatal brain from oxidative stress caused by high bilirubin levels.

Key words: Hyperbilirubinemia, newborn, doppler ultrasonography, cerebral blood flow

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLO DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Santral Sinir Sistemi Anatomisi.....	2
2.1.1. Serebral vasküler anatomi	7
2.2. Yenidoğan Sarılığı ve Bilirubin Metabolizması	10
2.2.1. Patolojik sarılık nedenleri.....	12
2.2.2. İndirekt hiperbilirubinemi nedenleri	13
2.2.3. Anne sütü sarılığı.....	14
2.2.4. Bilirubin nörotoksitesi	16
2.2.5. Bilirubin ensefalopatisi	17
2.3. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri.....	20
2.3.1. Doppler ultrasonografi fiziği	20
2.3.2. Renkli dupleks doppler.....	22
2.3.3. Power doppler.....	23
2.3.4. Transfontanel-Transkranyal ultrasonografi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR	43
8. EKLER	49
Ek 1. Etik Kurul Onayı	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABR	: auditory brainstem response
AChA	: arteria coroidea anterior
ACA	: arteria cerebri anterior
ACoA	: arteria comissura anterior
AICA	: anterior inferior cerebellar arter
BA	: baziler arter
BIND	: bilirubin induced neurological disorders
BOS	: beyin omurilik sıvısı
Bs	: serbest bilirubin
CCA	: arteria carotis communis
CO	: karbon monoksit
CMRO ₂	: serebral metabolik rate
ECA	: arteria carotis eksterna
ICA	: arteria carotis interna
LSA	: lentikülostriat arter
MCA	: arteria cerebri media
MRG	: manyetik rezonans görüntüleme
OAB	: ortalama arteriyal basınç
OATP ₂	: organik anyon transporter gen 2
PCA	: arteria cerebri posterior
PCoA	: posterior kommunikan arter
PI	: pulsatilite indeksi
PICA	: posterior inferior cerebellar arter
PSH	: pik sistolik hız

RDUS : renkli doppler ultrasonografi
RES : retikuloendotelyal sistem
RI : rezitif indeks
SCA : arteria cerebellaris süperior
SPB : serebral perfüzyon basıncı
SVD : serebral vasküler direnç
TcB : transkütanöz bilirubin
TSB : total serum bilirubin
TD : total debi
UDPGT : uridil difosfo glukronil transferaz
US : ultrasonografi
VA : vertebral arter

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Miadında doğan bebeklerde arteriyal akım hızlarının dağılımı	25
Tablo 2: Demografik özellikler.....	29
Tablo 3: Kan değerleri	30
Tablo 4: Her iki ICA ve MCA PSH değerleri.....	30
Tablo 5: Her iki ICA ve MCA RI değerleri	31
Tablo 6: Her iki ICA ve MCA PI değerleri.....	31
Tablo 7: Her iki ICA ve MCA çapları ve total debi değerleri	32



ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: Bazal Ganglionlar	3
Şekil 2: Ventriküller	6
Şekil 3: Bilirubin oluşumu	11
Şekil 4: Ön fontanel yoluyla konveks ve lineer prob ile transfontanel bakı	24
Şekil 5: İndirekt hiperbilirubinemili hastalar ile kontrol grubunda her iki ICA ve MCA da PSH ve total debi değerlerinin grafiksel görünümü.....	32
Şekil 6: İndirekt hiperbilirubinemili hastalar ile kontrol grubunda her iki ICA ve MCA da RI değerlerinin grafiksel görünümü.....	33
Şekil 7: Ön fontanelden yapılan koronal inceleme	33
Şekil 8: ICA da akım kodlanması	34
Şekil 9: Sagittal incelemede ICA'da akım kodlanması	34
Şekil 10: Sağ ICA'dan alınan renkli doppler verileri	35
Şekil 11: Sol ICA'dan alınan renkli doppler verileri	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İndirekt hiperbilirubinemi yenidoğan sarılığı olarak da adlandırılır ve bu durum hayatın ilk haftası içerisinde term bebeklerde yaklaşık %60, preterm bebeklerde yaklaşık %80 sıklıkla görülür (1). Çoğu vakada sarılık herhangi bir sekel bırakmadan kendiliğinden düzelir. Tedavisiz ağır seyirli olgularda en ciddi komplikasyon bilirubinün kan beyin bariyerini geçerek nörotoksisiteye ve kernikterusa neden olmasıdır. Bununla birlikte bilirubinün hangi seviyede nörotoksisite oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir (2).

Ciddi sarılık ve nörolojik komplikasyonlar yönünden risk altındaki bebeklerin belirlenmesi toplum sağlığı açısından önem taşımakta olup riskli gruptaki bebeklerin yakın takibi yapılarak tedavi planlanmalıdır.

Yenidoğanda intrakranial hemodinaminin değerlendirilmesinde devamlı puls dalga ve spektral doppler teknikleri uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (3-5). Renkli doppler teknolojisinin renk duyarlılığı ve prob tasarımında gerçekleşen ileri gelişmeler sayesinde artık günümüzde yenidoğanlarda intrakranial vasküler yapıların görüntülenmesinde doppler inceleme rutinde kullanılabilen bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Transkranyal renkli doppler ultrasonografi (RDUS) noniyonizan, noninvaziv ve gerektiğinde tekrarlanabilen bir modalitedir.

Çalışmamızda yaklaşık 10 ay boyunca yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hiperbilirubinemi nedeniyle takip edilen 47 yenidoğan hasta grubu ve hiperbilirubinemi dışı nedenlerle takip edilen 38 yenidoğan kontrol grubu olarak alınmıştır. Bu olgulara transkranyal RDUS tetkiki ile ön fontanel ve sfenoid fontanel aracılığıyla kan akımını ölçmeye yönelik olarak internal karotis arter(İCA) ve orta serebral arterin(MCA) pik sistolik hız(PSH), rezitif indeks(RI), pulsatilite indeksi(PI), vasküler çapları ve total debileri(TD) ölçülmüş olup her iki grup arasında anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Santral Sinir Sistemi Anatomisi

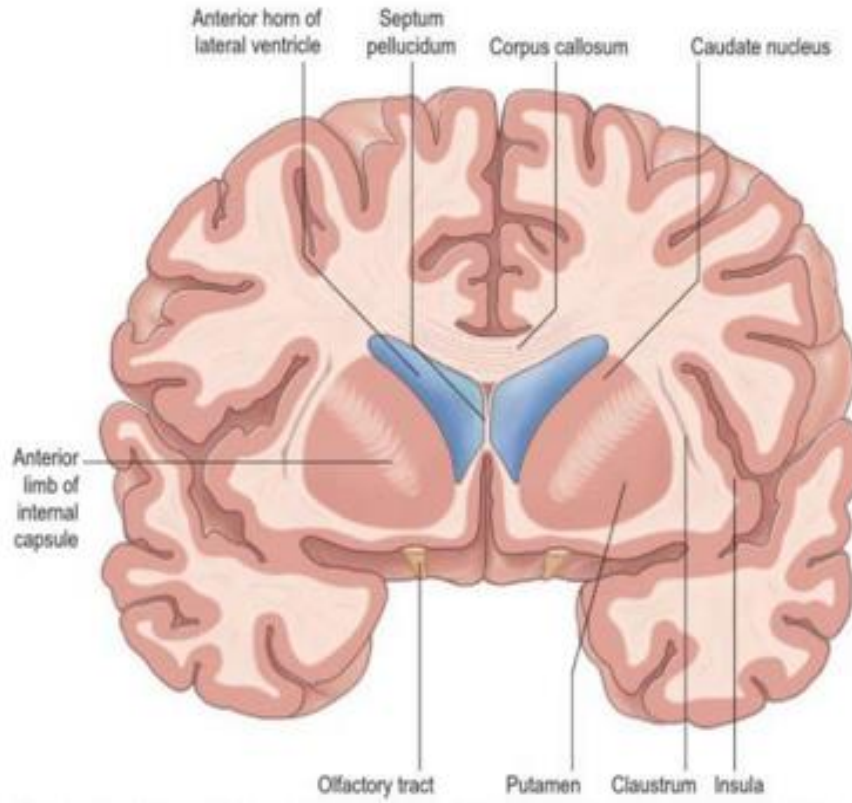
Sinir sisteminin santral ve periferik olmak üzere iki kısmı vardır. Santral sinir sistemi de beyin ve medulla spinalisten oluşmaktadır. Embriyolojik dönemde nöral tüpün kaudal parçasından medulla spinalis, rostral parçasından önden arkaya doğru prosencefalon(ön beyin), mesencefalon (orta beyin) ve rhombencefalon(arka beyin) gelişir. Ön beyinin bölünmesi ile serebral hemisferler ve diensefalon ortaya çıkar. Rhombencephalon; myelencephalon ve metencephalon olmak üzere iki alt bölüme ayrılır. Bu bölümlerden myelencephalon bulbusu, 4. ventrikülün arka kısmını ve inferior serebellar pedinkülü, metencephalon ise ponsu, 4. ventrikülün orta kısmını, medial serebellar pedinkül ve serebellumu kapsar. Bu temel iki bölümden ayrı olarak Rhombencephalon'un istmusu ise velum medullare anterior, süperior serebellar pedinkül ve 4. ventrikülün ön kısmını içerir (6, 7). Mezensefalon, pons ve bulbusa beyin sapı adı verilir.

Merkezi sinir sistemi ile onu çevreleyen zarlar kemik yapı ile örtülüdür. Beyin yassı kemiklerden oluşan kafatası boşluğunda, medulla spinalis ise vertebral kanalda yerleşmiştir. Santral sinir sistemini çevreleyen üç zar (meninks) vardır. Bunlar dıştan içe doğru dura mater, arachnoidea ve pia mater adını alır. Pia mater ile araknoid arasında olan içerisinde beyin omurilik sıvısının (BOS) dolaştığı boşluğa subaraknoid aralık adı verilir. Kalın ve esnemeyen bir zar olan dura materin kafa boşluğuna doğru iki kıvrımı vardır. Bunlardan tentoryum serebelli kafa boşluğunu üst ve alt olmak üzere ikiye böler. Supratentorial bölgede serebral hemisferler, infratentorial bölgede ise beyin sapı ve serebellum yer alır. İki serebral hemisfer arasındaki dura mater uzantısına ise falks serebri adı verilir.

Serebral hemisferlerin dış yüzeyine bakıldığında beyin yüzeyinin çok sayıda girinti (sulkus) ve çıkıntıdan (girus) oluştuğu görülür. Serebral hemisferler, ortasında falks cerebrinin yer aldığı bir yarık (fissura longitudinalis cerebri) ile birbirinden ayrılır. Yarığın alt bölümünde iki hemisfer arasındaki bağlantıyı sağlayan yoğun lif demetlerinden oluşan corpus callosum yer alır. Corpus callosum iki hemisfer korteksindeki benzer noktaları birbirine bağlar. Her hemisfer dört loba ayrılır. Bu

loblar kendilerini örten kemik yapının adını alır. Frontal lob sulcus centralis'in (Rolando yarığı) önü ve sulcus lateralis'in (Sylvius yarığı) üstünde yer alır. Rolando yarığı ile fissura parietooccipitalis arasındaki loba paryetal lob adı verilir. Sylvius yarığının altında temporal lob, temporal ve paryetal lobların arkasında ise oksipital lob yer alır.

Serebral hemisferlerin herhangi bir kısmından yapılan kesite çıplak gözle incelendiğinde en dıştaki ince bir tabakanın beynin iç kısımlarına göre daha kırmızı kahverengi olduğu görülür. Bu tabaka gri maddeden (substantia grisea) yapılmış olan beyin korteksidir. Korteksin kalınlığı 1,5-4,5 mm arasında değişir. Beyin korteksinde on milyardan fazla nöron olduğu hesaplanmıştır. Korteks altındaki beyaz madde (substantia alba) içerisinde yer yer gri madde adacıkları bulunmaktadır. Nucleus caudatus, putamen gibi gri madde yapılarına bazal nükleuslar adı verilir (Şekil 1).



Şekil 1: Bazal Ganglionlar (7)

Nükleus kaudatus; yan ventriküllerin pars sentralisin tabanında talamusun lateralinde ve yan karıncıkların ön boynuzunun dış duvarında yer alır. Baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç bölümü vardır. Baş kısmı kaudat nükleusun ön bölümündeki en kalın bölümüdür. Lateral ventrikülün ön boynuzunun dış duvarını oluşturur ve aşağıda putamen ile devam eder. Putamenle birleşme bölümünde gri cevher sütunları kapsüla interna içerisinden geçer. Bu yapıya striatum adı verilir. Gövde kısmı interventriküler foremen hizasından talamus'un arka kısmına kadar olan bölümüdür. Kuyruk kısmı ise talamusun arka ucu hizasında başlayarak, aşağı öne doğru kıvrılan ince, uzun son bölümdür öne doğru uzanarak amygdaloideum ile birleşir. Lentiform nükleus; kaudat nükleus ve talamusun lateralinde bulunan mercek şeklinde bir gri cevher kalıntısıdır. Lamina medullaris lateralis denilen ince bir beyaz cevher yaprağı ile iki bölüme ayrılır, büyük olan dıştaki bölüm putamen, içteki bölüm ise globus pallidus olarak isimlendirilir. Putamen; kapsüla interna ön kesimi yoluyla kaudat nükleustan ayrılmıştır. Sadece ön kısmında iki çekirdek birbiriyle birleşirler ve çizgili görünümlerinden dolayı bu iki yapıya korpus striatum adı verilir. Dış yüzü insulaya uyacak şekilde konvektir. İnsula ile putamen arasında kapsüla eksterna, klastrum ve kapsüla ekstrema bulunur.

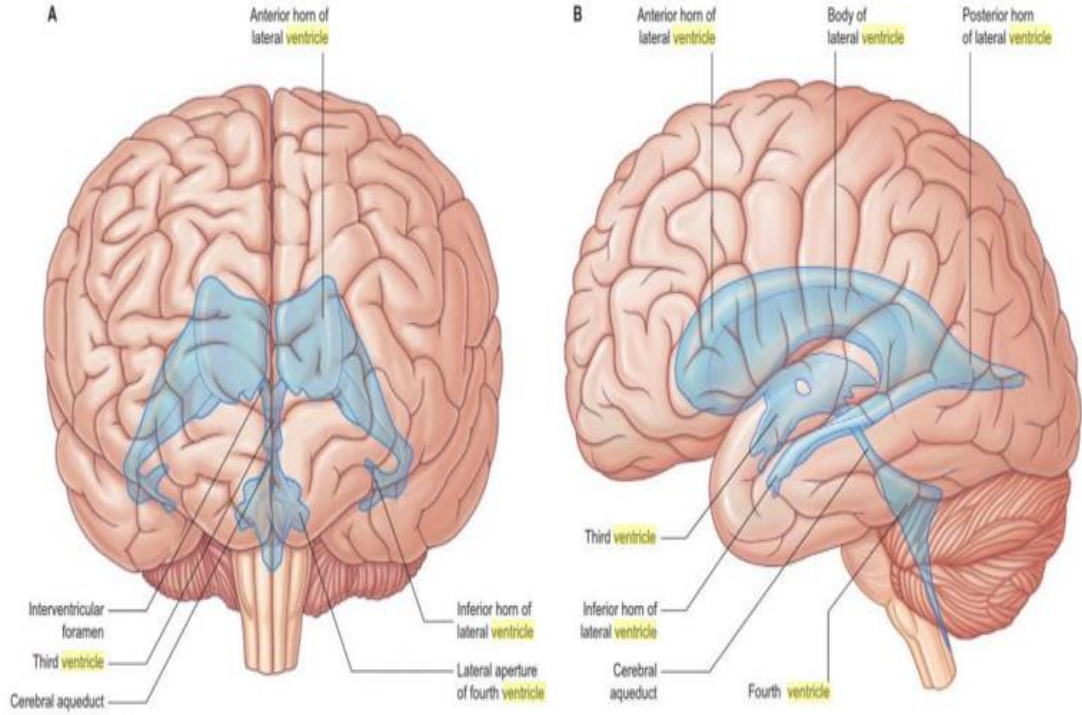
Globus Pallidus; önde kapsüla interna ön kesimi ile kaudat nükleustan kapsüla interna arka kesimi ile talamustan dış tarafta lamina medullaris lateralis vasıtasıyla da putamenden ayrılır. Klastrum; putamen ile insula arasında kalan ince bir gri cevher yaprağıdır. Kapsüla eksterna ile putamenden, kapsüla ekstrema ile insuladan ayrılır. Klastrumun dış yüzeyi insula girinti ve çıkıntılına uyacak şekilde tırtıklıdır. Kapsüla interna; beyin korteksine gelen ve giden lifler kaudat ve lentiform nükleus arasında geçerken bir araya toplanarak kapsüla internayı oluştururlar (7,8,9,10). Kapsüla interna ön ve arka kesim olarak iki bölüme ayrılır ve ikisi arasında 90° dışa bakan bir açı oluşur. Bu açığı lentiform nükleus doldurur. Ön kesim kaudat nükleus ile lentiform nükleus arasında, arka kesim ise talamus ile lentiform nükleus arasında kalır. İki kol arasındaki kıvrım yerine internal kapsülün genusu adı verilir. Kapsüla eksterna; klastrum ile putamen arasında bulunan ince bir beyaz cevher yaprağıdır. Kapsüla ekstrema; kapsüla eksternanın dışında bulunan ince bir beyaz cevher tabakasıdır (6,8).

Diensefalon beyin sapının rostralinde, serebral hemisferlerin derininde yer alır ve diensefalondaki en önemli yapı talamustur. Talamus üçüncü ventrikülün her iki yanında yer alır. Talamus somato sensorional duyular, görme ve işitme impulslarının kortekse ulaşmadan önceki son durağıdır (8).

Sinir hücresine nöron adı verilir. İmpuls iletimini sağlayacak şekilde özelleşmiş olan nöron, hücre gövdesi ve uzantılarından oluşur. Bu uzantılara dentrit adı verilir. Dentritler impulsunda hücre gövdesine iletimini sağlar ve bir nöronun bir veya daha fazla dentriti bulunabilir. Nöronun akson denilen ve herbirinde sadece bir adet bulunan uzantısı ise impulsu gövdeden periferik doğru iletir. Birkaç milimetre uzunluğunda aksonlar olduğu gibi boyu bir metreyi geçen aksonlarda vardır. Santral sinir sisteminin ikinci grup hücresine glia veya nöroglia adı verilir. Bunlar astrosit, oligodendrosit ve mikroglia'dır.

Beyaz cevherde gri maddedeki nöronların uzantıları yer alır. Sinir sistemi içinde impuls iletimini sağlayan bu lifler projeksiyon, asosiasyon ve kommissural olmak üzere üç gruba ayrılır. İki hemisfer korteksindeki benzer bölgeleri birbirine bağlayan corpus callosum kommissural liflerden oluşur. Asosiasyon lifleri aynı hemisferin değişik kortikal alanlarını bağlar. Projeksiyon lifleri ise inen ve çıkan liflerin oluşturduğu sistemin adıdır.

Beyin kesitinde nöral yapıların derinliğinde ventrikül adı verilen ependim hücreleri ile örtülü boşluklar yer alır. Toplam dört adet ventrikül bulunmaktadır (Şekil 2). Bunlardan ikisi hemisferlerin içerisine yerleşmiş olan sağ ve sol lateral ventriküllerdir. Lateral ventriküller foramen Monro ile diensefalonun ortasında yer alan üçüncü ventriküle bağlanır. Üçüncü ventrikül ile pons ve serebellum arasına yerleşmiş olan dördüncü ventrikül aquaduktus Sylvii aracılığıyla birbirine bağlanır. BOS dördüncü ventrikülden foramen Magendi ve Luschka aracılığıyla beyin medulla spinalisi çevreleyen subaraknoid aralığa geçer.



Şekil 2: Ventriküller (7)

Beyin sapı serebellum önünde yer alır ve sinir lifi demetlerinden oluşan üst, orta ve alt olmak üzere üç çift serebellar pedinkül aracılığıyla serebelluma bağlanır. Beyin sapı içerisinde inen ve çıkan liflerin oluşturduğu traktuslar ile kranial sinirlerin çekirdekleri bulunur. Mezensefalon beyin sapının en üst bölümünü oluşturur. Mezensefalonda üçüncü ve dördüncü kranial sinirlerin çekirdekleri bulunur. Pons içerisinde ise beşinci, altıncı, yedinci ve sekizinci kranial sinirlerin çekirdekleri vardır. Ponsun alt kısmı ile foramen magnum arasında kalan parça bulbus olarak adlandırılır ve dokuzuncu, onuncu, onbirinci ile onikinci kranial sinirlerin çekirdekleri bulbustadır. Kortikospinal traktus bulbusun alt ucunda çaprazlaşarak decussatio pyramidum'u oluşturur.

Serebellum orta hattaki vermis ve iki lateral hemisferden oluşur (11). Vermis adı verilen serebellumun ortasında bulunan kortikal bölüm, serebellar hemisferleri birbirine bağlar ve sagittal kesitte hemen hemen sirküler bir yapıda izlenir.

2.1.1. Serebral vasküler anatomi

Beyin arcus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arterler aracılığı ile beslenir. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını karotis interna dalları, infratentoryel bölgede yer alan beyin sapı ve serebellum ile supratentoryel yapılarından oksipital lob ile talamusun kan akımını vertebral arter ve dalları sağlar.

Supratentoryel bölgeyi besleyen a.carotis interna (ICA), a.carotis communis'in (CCA) dalıdır. A.carotis communis solda doğrudan arcus aorta'nın dalı olarak çıkar. Sağ a.carotis communis ise a.anonyma' nın bir dalıdır

A.carotis communis servikal bölgede dal vermeden dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar yükseldikten sonra tiroid kıkırdağın üst sınırına yakın bölgede iki dala ayrılır. A.carotis externa (ECA) ve dalları tiroid bezi, yüz, saçlı deri ve dura mater gibi yapıların kanlanmasını sağlarken a.carotis interna servikal bölgede dal vermeden yükselerek kafa tabanında karotis kanalına girer (6,7,8). İntrakranial bölgede karotis kanalından çıktıktan sonra orta kafa çukurundaki dura materi delerek kavernoöz sinüsün içine girer. Arter daha sonra kavernoöz sinüsü oluşturan diğer dura yaprağını delerek subaraknoid bölgeye ulaşır. Subaraknoid aralıkta uç dallarına ayrılmadan önceki parçasına "supraklinoid segment " adı verilir. Arter intrakavernoöz bölge çıkışında oftalmik arteri daha sonra sırasıyla posterior komünikan arter (PCoA) ve anterior koroidal arteri (AChA) verir.

Anterior koroidal arter küçük bir arter olmakla birlikte globus pallidus, uncus ,capsula interna arka bacağının alt bölümü, anterior hipokampus, mezensefalon rostral bölümü ile serebral pedinkulün kanlanmasını sağlar. Ayrıca optik traktusu izleyerek corpus geniculatum laterale ve radiatio optici arka bölümünü besler.

Supraklinoid karotis interna frontobazal bölgede a.cerebri anterior (ACA) ve a.cerebri media (MCA) olarak iki uç dala ayrılır. A.cerebri media sylvian yarık içinde laterale yönelir. Ana trunkusu oluşturan ilk parçası M1 segmenti olarak adlandırılır. MCA ana trunkusundan sayıları 6 ile 12 arasında değişen lentikulostriat arterler (LSA) çıkar.

A.cerebri anterior, karotis internadan ayrıldıktan sonra orta hatta yönelir. Arterin anterior komünikan artere (ACoA) kadar olan parçasına A1 segmenti adı verilir. A1 segmenti bitiminde arter corpus callosum genu bölgesinde yukarı geriye kıvrılarak hemisferlerin iç yüzünde yer alır. Arterin A1 segmenti ve ACoA' dan ayrılan perforan dallar (anterior lentikulostriat arter) globus pallidus, nukleus caudatus ve putamenin ön alt bölümlerini, anterior hipotalamus ve capsula interna'nın ön bacağı ile paraolfaktor bölge ve anterior komissurun medyal bölümünü sular. Anterior serebral arter hemisferlerin iç yüzünde medyal orbitofrontal, frontopolar, perikallosal ve kallosomarginal dallarını verir. Perikallosal arterin dalları pariyetal lobun iç yüzü ile prekuneus bölgesini sular. Kallosomarginal arterden ayrılan assandan frontal dallar frontal lobun iç yüzü ile parasentral lobül ve singulat girusun bir bölümünü sular.

Vertebrobaziler sistem dolaşımını a.subclavia'nın dalı olan vertebral arterler (VA) sağlar.

Sağ a. subclavia, CCA gibi brakiosefalik trunkustan, solda ise doğrudan arcus aorta'dan ayrılır. Vertebral arter a.subclavia'dan ayrıldıktan sonra beşinci veya altıncı servikal vertebraların transvers foramenleri içine girerek birinci servikal vertebraya kadar yükselir. Foramenler dışındaki parça "V1", transvers foramenler içinde yer alan servikal parça "V2 "segmenti olarak adlandırılır. Arterin atlas kemiği transvers forameni çıkışından foramen magnumun anterolateral bölümünde durayı delerek subaraknoid aralığa girene kadar olan parçası "V3" segmenti adını alır. Subaraknoid aralığa girdikten sonra (V4 segmenti) öne yukarı yönelerek bulbus ön yüzünde karşı taraftan gelen VA ile birleşerek baziler arteri (BA) oluşturur. Vertebral arterin intradural segmentinden a.cerebellaris posterior inferior (PICA) çıkar. PICA serebellumun alt bölümünü sular.

Bulbus lateral bölümü PICA veya V4 segmenti distalinden çıkan perforan dallarla beslenir. Baziler arter beyin sapı boyunca beyin sapının ön orta bölümünü sulayan kısa perforan dallar ile beyin sapını çevreleyen kısa ve uzun sirkumferensiyal dallar verir. Baziler arterden ayrılan uzun sirkumferensiyal arterler, a. cerebellaris anterior inferior (AICA) ve a. superior cerebelli (SCA) adını alır. AICA bulbus üst bölümü ile basis pontise dallar verdikten sonra serebellumun ön alt bölümü ile brachium pontisi sular.

Birçok olguda a.auditiva interna AICA dalıdır. SCA baziler arter üst ucunda iki dala ayrılmadan hemen önce çıkar. SCA superior serebellar pedinkül, mezensefalonun dorsolateral bölgesi ile serebellar hemisferlerin üst yarısını sular. Baziler arter genellikle a.cerebri posterior'leri (PCA) vererek sonlanır. PCA çıkışından ACoP 'a kadar olan parçası "P1" segmenti olarak adlandırılır. Arter, perimezensefalik sisterna içinde arkaya yönelir. Tentoryumun medyal kenarına komşu gittikten sonra PCA supratentoryel bölgeye geçerek anterior ve posterior temporal dallar ile kalkarin ve pariyeto oksipital dallarını verir. PCA ve ACoP' dan ayrılan perforan arterler mezensefalon ve talamusun kanlanmasını sağlar (10,11).

PCA proksimal parçasından çıkan talamoperforan arterler talamusun posteromedyal bölümü ile rostral mezensefalonu besler. Talamoperforan arterler olguların %30 unda bir PCAdan tek trunkus halinde çıkarak her iki talamusu sular.

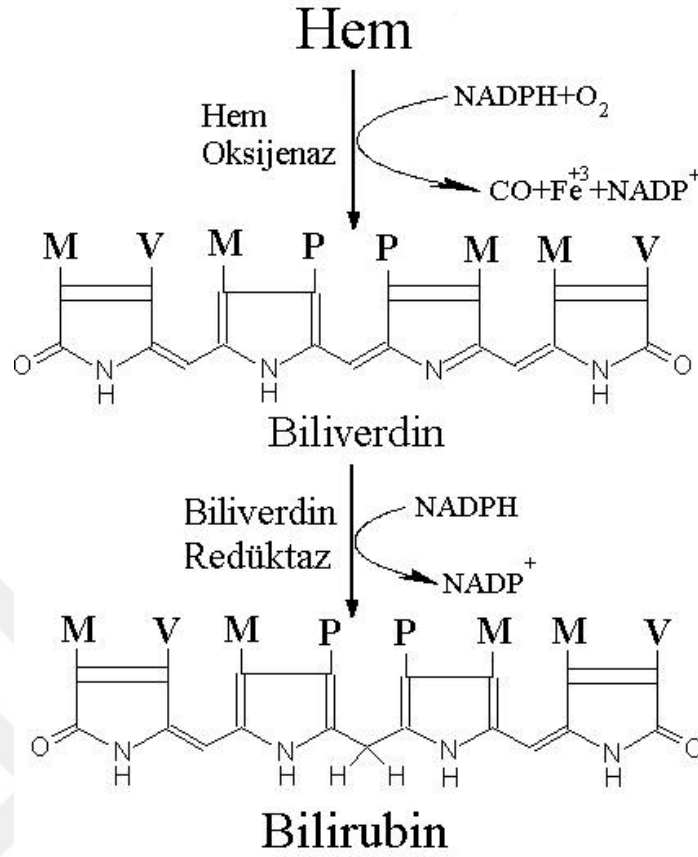
Talamogenikulat arterler PCA distal parçasından ayrılarak talamusun ventrolateral bölümünü sular. PCA'nın posterior koroidal dallarından ayrılan arterler, pulvinar, posterior talamus ile genikulat cisimlerin kanlanmasını sağlar. Talamusun anteromedyal ve anterolateral bölümünü ACoP'dan ayrılan polar arterler sular. Polar arterler olguların %30'unda bulunmayabilir. Bu durumda anterior talamusun kanlanmasını talamoperforan arterler sağlar.

Beynin dolaşımını sağlayan arterler arasında çok sayıda anastomoz olanakları vardır. İntrakranyal bölgede her iki karotis sistemi ve vertebrobaziler sistem ile karotis sistemi arasında gerektiğinde devreye giren kollateral dolaşımı Willis poligonu sağlar. Supra ve infratentoryel bölgelerde subaraknoid aralıkta yer alan ana damarların distal kortikal dalları arasındaki leptomeningeal bağlantılar da kollateral dolaşımı sağlayan fizyolojik anastomozlardır. Kranyoservikal damarların ekstrakranyal ve intrakranyal parçaları arasında oluşan fizyolojik bağlantılar karotis ve vertebral arterlerin tıkanması gibi durumlarda intrakranyal dolaşıma katkıda bulunan anastomozlardır. Örneğin orbita bölgesinde ECA-ICA arasında oluşan kollateraller ICA, oftalmik arter çıkışından önce tıkanığında intrakranyal dolaşıma katkıda bulunur. Benzer şekilde ekstrakranyal bölgedeki tıkanmalarda kranyoservikal damarların kas dalları iki yanlı ECA dalları ve vertebral arterler ile ECA dalları arasındaki anastomozları oluşturur.

2.2. Yenidoğan Sarılığı ve Bilirubin Metabolizması

Sarılık yenidoğan döneminde en sık görülen problemlerden birisidir. Yenidoğan bebeklerin yarısından fazlasında yaşamın ilk günlerinde sarılık gelişebilir (1). Erişkinlerden farklı olarak bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerine çıkmadan yenidoğanlarda ikter belirginleşmez (2,3,4). Yenidoğan bebek doğumla birlikte intrauterin dönemden ekstrauterin döneme hızlı bir geçiş göstermekte, hem katabolizması ve bilirubin fizyolojisinde önemli değişiklikler olmaktadır. Fizyolojik hiperbilirubineminin nedenleri arasında, yenidoğan eritrosit sayısının çocukluk dönemine göre fazla oluşu, eritrosit yaşam sürelerinin 45-90 gün gibi kısa oluşu, özellikle prematürelde bu sürenin 35-50 gün gibi daha da kısa oluşu başta gelen nedenler arasındadır. Bu nedenle bir yenidoğan bebek erken dönemde erişkin bir insanın yaklaşık 3 katı fazla bilirubin yüküyle karşılaşır (3,4).

Bilirubin hem metabolizmasının bir ürünüdür ve üretim hızı 6-10 mg/kg/gün (erişkin 3-4 mg/kg/gün) olarak değişmektedir. Oluşan bilirubin %75'i yaşam süresi dolmuş eritrositlerin retiküloendotelyal sistemde (RES) parçalanmasıyla, %25'i ise myoglobin, sitokromlar, katalaz, peroksidaz enzimleri yoluyla parçalanmasıyla ortaya çıkar. Bir gram hem' den ortalama 34 mg bilirubin meydana gelmektedir. Hem, hem oksijenaz enzimiyle biliverdine; biliverdin, biliverdin redüktaz enzimiyle indirekt bilirubine dönüşmektedir. Oluşan bilirubin suda erimeyen bir bilirubin olup, oluşumu sırasında eşit miktarda karbonmonoksit (CO) açığa çıkar (Şekil 3).



Şekil 3: Bilirubin oluşumu

İndirekt bilirubin plazmada albumine bağlanarak transport edilir. Bilirubinün albumine bağlanma oranı gebelik yaşı ile artar. Bilirubin hepatic dolaşıma geldiğinde albuminden ayrılarak Y ve Z proteinleri ile hepatosit içerisine taşınır. Ardından üridil difosfo glukronil transferaz (UDPGT) enzimi yardımı ile konjuge olarak, suda eriyen bilirubin formuna dönüştürülür. Konjuge bilirubinün safraya salgılanması büyük bir konsantrasyon farkına karşı olur ve enerji gerektirir. Normalde barsağa geçen bilirubin tekrar emilmez. Oysa yenidoğan barsağında, anne sütünde de yüksek miktarda bulunan beta glukuronidaz enzimi ile konjuge bilirubinün % 25'i barsakta tekrar hidrolize edilerek unkonjuge hale getirilir ve enterohepatik sirkulasyona katılır. Barsak lümenindeki konjuge bilirubin ise bakteriler tarafından tekrar geri emilemeyen sterkobiline dönüştürülür. Ancak yaşamın ilk günlerinde barsak henüz bakteriler tarafından kolonize olmadığından, bu dönüşüm gecikir ve enterohepatik sirkulasyon oranı artar (3,4,5,6).

Bilirubin metabolizmasında yenidoğana özel bu durumlar sonucu, pek çok yenidoğanda 2-3. günde başlayan, 4-5. günlerde pik yapan ve 7-10 günde kaybolan, artış hızı 0.2 mg/dl/saat'den düşük olan fizyolojik sarılık ortaya çıkar. Karaciğer hücresinde artmış bilirubin yükü (kısa eritrosit ömrü, fazla eritrosit kitlesi, inefektif eritropoez, eritrosit dışı hem fazlalığı artmış enterohepatik dolaşım (steril barsak, artmış beta glukuronidaz aktivitesi), karaciğer hücresine alım kusuru (Ligandin =Y proteini eksikliği), konjugasyon kusuru (glukuronil transferaz olgunlaşması ilk haftada tamamlanır) fizyolojik sarılığın temel nedenlerini oluşturur (2,3,7,8). Yenidoğan döneminde fizyolojik sarılık yanı sıra, patolojik sarılık da olabilir ve çoğu kez fizyolojik sarılık ile iç içe bir görünüm sergiler.

2.2.1. Patolojik sarılık nedenleri

1-Aşırı Üretim: Hemoliz (indirekt bilirubin yüksek): Hemolitik anemiler, izoimmunizasyon, toksik hemoliz, enfeksiyon, hematom, ekimoz

2-Yetersiz uptake-konjugasyon (indirekt bilirubin yüksek): Gilbert, Crigler Najjar sendromları, enzim inhibisyonu.

3- Ekskresyon kusuru: Kolestaz (Direkt bilirubin yüksek): Neonatal Hepatit, safra yolları atrezisi, GİS obstrüksiyonları (indirekt bilirubin yüksek) (3,7,8).

Fizyolojik sarılığın, patolojik sarılıktan ayrımı için elimizde bazı ipuçları vardır:

Patolojik Sarılık Düşündüren Bulgular

1. İlk 24 saat içerisinde sarılık
2. Total serum bilirubin düzeyi (TSB) >0.2mg/dl/saat veya >5 mg/dl/gün
3. Term yenidoğanda TSB>12 mg/dl
4. Preterm yenidoğanda TSB>10-14mg/dl
5. TSB saatlik normograma göre >95p olması
6. Direkt serum bilirubin >1.5-2 mg/dl
7. >10-14 gün süren sarılık (Son dönemlerde, özellikle anne sütü ile beslenen bebeklerde bu süre 21 güne dek uzatılabilmektedir).

2.2.2. İndirekt hiperbilirubinemi nedenleri

Hemolitik:

- İzoimmunizasyon
- Hemolitik Anemiler
- Eritrosit membran defektleri
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD)eksikliği,

Başlatan neden bir strestir (hipoksi, asidoz, infeksiyon, hipoglisemi, ilaç...) İlk 3-4 gün içinde 30-40 mg/dl'yi bulan bilirubin ve kernikterus bulguları ile karşımıza çıkabilir. Türkiye'de G6PD enzim eksikliği sıklığı % 3-11 bildirilmektedir (9).

- Piruvat kinaz enzim eksikliği
- Hemoglobinopatiler
- Toksik ve infeksiyöz hemoliz

Nonhemolitik:

- Anne sütü sarılığı
- Polisitemi
- UDPGT enzim yetersizliği, inhibisyonu
- Hipotiroidi
- Barsak obstruksiyonu
- Metabolik hastalık (2,3,7,8).

Amerikan Pediatri Akademisi 1994 yılında yayınladığı bir rehberde sarılıklı yenidoğanı değerlendirmede hemolitik hastalığı düşündürecek kriterler olarak bir takım özellikler belirtmiştir (10):

- Ailede hemolitik hastalık öyküsü
- Sarılığın 24 saatten önce ortaya çıkması
- >0.5 mg/dl/saat artış
- Solukluk, hepatosplenomegali
- Serum bilirubin düzeylerinde 24-48 saatten sonra hızlı artış (G6PD eksikliği)
- Fototerapinin başarısız kalması

2.2.3. Anne sütü sarılığı

Anne sütü sarılığı iki farklı grupta değerlendirilebilir:

Erken Tip: Anne sütü ile beslenememe sarılığı

- İlk 2-4 gün sütün yetersiz gelişi
- Yetersiz kalori alımı
- Dehidratasyon
- Mekonyum çıkışındaki yetersizlik

Geç tip: Anne sütü sarılığı sendromu:

Nedenleri pregnandiol, lipaz, beta glukuronidaz etkisi ile artmış enterohepatik dolaşım olarak düşünülse de hiçbiri tam ispatlanmamıştır. Geç tip anne sütü sarılığı anne sütü ile beslenenlerin % 10-30'unda, 5-6. gün sonrasında başlayan, çoğunlukla 2-3 hafta bazen 4-12 haftaya uzayabilen sarılıktır. Total bilirubin düzeyleri 22-24 mg/dl'nin üzerine dek çıkabilir ve diğer kardeşlerde görülme sıklığı % 70 kadardır (2,3,10,11).

Geç tip anne sütü sarılığı tanısı laboratuvar incelemelerle patolojik sarılık nedenlerinin dışlandığı 3. hafta ve sonrasında sarılığın sürdüğü, yalnızca anne sütü ile beslenen, sağlıklı, zamanında doğmuş, yeterli büyüme gösteren bebeklerde konulabilir. Bu konuda yapılan araştırmalarda anne sütü ile beslenmeye ek olarak UGT1A1 enzimini ve/veya organik anyon transporter gen 2 (OATP-2)'i kodlayan genlerin polimorfizminin varlığının, TSB > 20 mg/dl olma olasılığını belirgin arttırdığı gösterilmiştir. UGT1A1 enziminde gen polimorfizminin tek başına bu olasılığı 22 kat, OATP-2 kodlayan genlerin polimorfizmi ile birlikte ise 88 kat arttırdığı gösterilmiştir (12).

Kernikterus; bilindiği gibi bilirubin pigmentinin gangliosidler ve nöronlar içerisine girmesi sonucu boyaması ve bu hücreleri zedelemesidir. TSB >30mg/dl olması kernikterus olasılığını arttırır. 1:10.000 oranında gözlenen kernikterus, sık görülmese de en az % 10 mortalite ve % 70 uzun dönem morbiditeye sahiptir. Çoğunlukla > 20 mg/dl TSB düzeyli bebeklerde gözlenir.

Tehlikeli şiddetli hiperbilirubinemi ve kernikterus gelişimine katkıda bulunabilen faktörler:

- Bilirubin piki öncesi erken taburculuk
- G6PD eksikliğinin gözden kaçırılması
- Sarılığın görsel değerlendirmesine aşırı güven
- Yetersiz laktasyon desteği
- Tedavi kriterlerinde gevşeklik
- İzlemin iyi yapılmaması
- Sağlık çalışanlarının yetersiz bilgileri
- Ailelere eksik bilgilendirme (6,13).

Özellikle risk grubu bebeklerin iyi belirlenerek, izlemin ona göre yapılması önem taşımaktadır. Daha hassas olduğu kabul edilen gruplarda (preterm, hasta, ilaç alan...) daha düşük TSB eşiği var olduğu kabul edilmektedir (6,13,14). Taburcu edilen bebeklerde, ister hastanede kontrol sırasında, ister mümkünse evde kontrolde, izlem değerlendirmesi şunları içermelidir:

- Doğum ağırlığına göre % değişiklik
- Alım yeterliliği
- İdrar ve gaita çıkış paterni
- Sarılık varlığı ya da yokluğu
- Şüphe halinde transkutanöz bilirubin (TcB) veya TSB ölçümü

Yine aileye sorulması gereken sorular ise:

- “Bebek uyandırılabilir mi?”
- Aşırı uyuma ve uyanınca irritabilite var mı?
- Hipo-hipertoni var mı?
- Vücutta kavislenme gibi bulgu var mı
- Ağlama paterninde değişiklik var mı?” olmalıdır (13,15)

2.2.4. Bilirubin nörotoksitesi (17)

Kernikterus Almanca bir kelime olup, ileri düzey sarılık sonucu ölen bebeklerin, bazal ganglia'larının sarı renge boyanması durumları için kullanılmıştır. Her ne kadar bu konudaki ilk otopsi sonuçları, 1847 yılında Jaques Hervieux ve 1875 yılında meşhur Virchow'un asistanı Johannes Orth tarafından yayınlandıysa da, asıl tanımlama ve "Kernikterus = nucleus'un sarılığı" teriminin kullanımı 1903 yılında Christian Schmorl tarafından olmuştur (16). Schmorl, çalışmasında, bazı beyin hücrelerinin daha koyu sarı, bazılarının ise daha açık sarı olduğunu saptamıştır. Daha sonraki yayınlar, önce yapılan gözlemlerin doğruluğunu onaylar şekilde, nöronlar ve glialar arasında bilirubin sensitivitesi açısından fark olduğunu göstermişlerdir (17). Schmorl'un yine o tarihlerde sorduğu soru halen tartışılmaktadır: Önce hücre ölümü olup daha sonra mı bilirubin bağlanması olmakta yoksa önce bilirubin hücre içine girip daha sonra hücre ölümüne mi sebep olmaktadır? Son senelerdeki bilirubin nörotoksitesi ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok ikinci görüş lehine sonuçlar veremekteyse de hücresel düzeydeki araştırmalar yoğun olarak devam etmektedir. İndirekt bilirubinün nörotoksik olduğu ve yüksek düzeylerinin kernikterus oluşturduğu bilinmektedir. Bilirubinün toksik olmayan prekürsörü biliverdinin vücuttan uzaklaştırılmayıp, potansiyel olarak toksik olan bilirubin molekülüne çevriliyor olmasının sebebi hala anlaşılammıştır. Diğer taraftan indirekt bilirubinün düşük düzeylerde antioksidan etkileri olduğu iddia edilmektedir (18). Obstrüktif sarılığın dışlanabildiği durumlarda serum indirekt bilirubin düzeyleri total serum bilirubin (TSB) konsantrasyonu ölçümüyle değerlendirilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin yayınladığı rehberlerde TSB, kernikterus riskini belirleyen en önemli faktör olarak kabul ediliyor olsa da, klinik olarak, TSB'nin 20 mg/dl üzerinde olduğu olgularda, kişisel risk tayininde zayıf bir yol gösterici olduğu da bilinmektedir (19). Yenidoğan dönemindeki orta derecedeki hiperbilirubinemili (13,6 – 26 mg/dl) olguların 12. aydaki değerlendirilmelerinde minör nörolojik disfonksiyonlarının varlığı da saptanmıştır (20).

2.2.5. Bilirubin ensefalopatisi (18, 19)

Beyin hücrelerindeki bilirubin toksik düzeylere çıktığı durumlarda, yenidoğan irritabl veya letarjik olur, emmesi bozulur, anormal bir ağlama saptanır ve işitme bozukluğunu ortaya çıkaran auditory brainstem response (ABR) ta anormallikler saptanabilir. Geriye dönüşümsüz ensefalopatiye doğru ilerledikçe nörolojik bulgu olarak opistotonus, hipertoni, tiz sesle ağlama, ateş, apne ve/veya havale ortaya çıkar. Eğer hasta yaşarsa, semptomlar bir miktar geriledikten sonra extrapiramidal serebral palsy, sinirsel sağırlık, yukarı bakış paralizisi (batan güneş görüntüsü), mental retardasyon ve bazen de dişlerde boyanma ile karşımıza çıkar. Koreoatetoz ve işitme kaybı bilirubin ensefalopatisinin tek sekeli olarak da ortaya çıkabilir. Bu nörolojik bulgular, globus pallidus, subtalamik nukleus, beyin sapı çekirdeklerinin tutulumuyla ilişkilidir. Diğer nörolojik bulgular olamadan, ileri derecede mental retardasyon çok ender olarak gözlenir. Şayet hasta ensefalopatinin akut döneminde ölürse, otopside beynin selektif olarak subkortikal çekirdekler (özellikle subtalamik hücre, globus pallidus, Ammon boynuzu, dentate ve inferior olivary çekirdek) ve 8. sinirin yoğun olarak sarıya boyandığı saptanır.

ABR, erken bilirubin toksisitesinin saptanmasında çok yararlı bir tanı yöntemidir. Chisin, hiperbilirubinemi neonatal ABR değişikliklerini ilk saptayanlardandır (21). I'den V e kadar dalga çeşitleri tipik ABR için tarif edilmiştir. Hiperbilirubinemi olgularında bu dalgalarda anomalilikler bildirilmiştir (22). Bu değişiklikler 20 mg/dl altındaki bilirubin değerlerinde bile saptanabilmiş ve uygun hiperbilirubinemi tedavisi ile tekrardan normale dönmüştür.

Kernikterusun erken tanısında klinik bulguların yanısıra ABR ve Manyetik rezonans görüntüleme (MR) de kullanılabilir. MR aynı zamanda klinik tablonun hipoksik iskemik ensefalopati mi yada kernikterus sonucu mu geliştiğini saptamakta yardımcı olmaktadır. Ağır kernikterus tablosunun oturmadığı, klasik bulguların bazılarının saptandığı durumlar ise BIND (Bilirubin-induced neurologic disorders) olarak adlandırılmaktadır. Kernikterusun patogenezi komplekstir. Nöronların nekroz ve apoptoz ile öldükleri düşünülmektedir (18).

Yenidoğanda bilirubin ensefalopatisi riski üzerine etkili 4 parametre bulunmaktadır; bunlar indirekt veya total bilirubin düzeyi, bilirubinin serumda

bağlanması, kan beyin bariyerinin bilirubine geçirgenliği ve hedef hücrenin hassasiyetidir.

TSB düzeyi, bilirubinin üretimi, ekskresyonu ve intestinal reabsorpsiyonu (enterohepatik dolaşım) hızları ile belirlenir. Ancak plazmadan başka, vücudun birçok kompartmanı (karaciğer, deri, eritrositler, beyin, fosfolipid membranlar) bilirubini bağlamak üzere yarışa girerler. Intravasküler kompartmanda eritrositler, ekstrasvasküler kompartmanda ise interstisyel albümin, karaciğer ve yağlı dokular en önemli bilirubin bağlayan sistemlerdir. Bilirubinin değişik kompartmanlardaki dağılımı, her kompartmanın bağlama kapasitesine ve afinitesine bağlıdır. İndirekt bilirubinin sudaki solubilitesi çok düşük olup (<70 nM), %99,9'u çok sıkı olarak albümine bağlı olarak bulunmaktadır (23). Nörotoksisite primer olarak serbest bilirubin (Bs) düzeyi ile ilişkilidir. Bs hücre membranlarından bir taşıyıcı ile veya pasif olarak geçebilmektedir. Bs'nin kan beyin bariyerinden geçişi yavaş bir süreçtir. Bu sebeple yüksek Bs düzeyleriyle karşılaşmak kadar bu yüksek düzeylerle karşılaşma süresi de nörotoksisite açısından önemli bir faktör oluşturabilmektedir (19). Tabii bu durum da, klinik çalışmaların sonuçlarını daha da tartışılır hale getirmektedir, çünkü bir çok çalışma TSB'nin tepe değerlerini kullanarak sonuçlara gitmektedir.

Serumda bilirubin albümine bağlı olarak taşınır. Normal klinik koşullarda, total albümin taşıma kapasitesi hiçbir zaman satüre olmaz. Primer bağlama yüzeyleri satüre oldukça, bağlanmamış, serbest bilirubin konsantrasyonları artışa geçer. Dokular yapılarına ve lipid içeriklerine göre bilirubine farklı afinite gösterirler. Bs çok düşük değerlerde bulunur. Ancak yine de belirgin miktarda bilirubin albüminden dokulara taşınır. İn vitro çalışmalarda, bilirubin/albümin eritrositlerle karıştırıldıktan 5 dakika sonra, iki kompartman arasında dengeye ulaştığı gösterilmiştir. Nöral hücrelerdeki uptake ve nörotoksisite için ise daha uzun sürelere gereksinim vardır. Albümin ekleyerek, eritrositlere bağlanan tüm bilirubini geri alma imkanı vardır. Ancak, in vivo olarak dokuya bağlanmış bilirubinin geri bağlanması parsiyel olarak gerçekleşir (24). Bs düzeyi ilaç etkileşimi, serbest yağ asitleri konsantrasyonu ve bilirubinin albümine bağlanma katsayısının değişmesi gibi birçok parametrenin etkisiyle değişmektedir (25). Bs düzeylerinin, nörotoksisite açısından (EEG değişiklikleri, ABR) TSB düzeylerinden çok daha korele olduğu düşünülmektedir. Hatta bazı bilim insanları agresif tedavi endikasyonlarında (kan değişimi), TSB'den ziyade Bs nin baz alınması halinde bu tür

girişimlerin sayılarının azalacağını iddia etmektedirler(19). Ancak Bs düzeyleri ile tedavi endikasyonları arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaracak çok detaylı klinik çalışmalara gereksinim vardır. Ancak göz önüne alınması gereken bir başka nokta da, kan beyin bariyerini sadece albümine bağlı olmayan bilirubinin (Bs) geçtiği konseptinin sadece bir teori olduğu ve henüz ispatlanmadığıdır. Bs düzeylerini ölçmek için geliştirilmiş değişik metodlar varsa da henüz pratikte kullanım alanı bulmamıştır.

İndirekt bilirubin oldukça lipofilik olup, albüminin olmadığı durumlarda kolaylıkla kan beyin bariyerini geçebilmektedir.

Kan pH'ının bilirubinin beyine taşınmasındaki etkisi araştırılmış, hayvan deneylerinde metabolik asidozun, bilirubinin beyinde depolanmasını arttırmadığı gösterilmiştir. Öte yandan respiratuar asidozun, bilirubin toksisitesini arttırdığı yine hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Hiperkapni sonucu artan serebral kan akımının bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir.

Kan beyin bariyeri, viabilite sınırının üzerinde doğan tüm yenidoğanlarda sağlam olarak görev görmektedir. Prematüre bebeklerde kan beyin bariyerinin immatür olduğu yönündeki tezler henüz ispatlanamamıştır. Serum albümin konsantrasyonlarına göre düzeltme yapıldığı durumlarda, 25 haftada doğan bir yenidoğan ile term bir yenidoğan arasında kernikterus riski açısından bir fark bulunamamıştır. Asfiksi, hiperosmololite ve hipogliseminin kernikterusa predispozan faktörler oldukları bildirilmektedir. Hipoksemi, proteinlerin kan beyin bariyerinden geçişlerini arttırmaktadır. Hiperosmolalite oluşturulan hayvanlarda kan beyin bariyerinin açıldığı ve albumin/bilirubin kompleksinin beyine geçtiği gösterilmiştir. Asfiksi, özellikle hücre ödemi oluşturmakta ve hedef hücrenin bilirubine cevabını değiştirmektedir.

İndirekt bilirubin tüm hücrelere difüze olabilir. Düşük konsantrasyonlarda antioksidan etkileri bilinmekle beraber, yüksek değerlerde toksiktir. Hücreler, konjuge olmamış bilirubinin intrasellüler düzeyini indirecek mekanizmalara sahiptirler. Bu, bilirubinin hücre içinde yıkımı (konjugasyon ve oksidasyon) ve hücre dışına taşınmasıyla sağlanır. Hepatositler dışındaki hücrelerin çoğunun konjugasyon aktiviteleri yoktur. Bu sebeple de yalnızca, bilirubini hücreden uzaklaştırarak hücre içi düzeylerini düşürebilirler.

2.3. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

2.3.1. Doppler ultrasonografi fiziği (37)

Gri-skala ultrasonografide (US) görüntü oluşturulurken dönen ekonun yansıma şiddeti (dönen dalganın amplitüdü) ve proba ulaşan ses dalgasının gönderilmesiyle alınması arasındaki süre hesaplanmakta, dönen dalga farklı derinliklerde farklı gri tonlarda kodlanmaktadır. Bu bilgilere ek olarak yansıyan ses dalgası, B mod incelemede görüntü oluştururken dikkate alınmayan faz dalga boyu ve frekans bilgilerini de içermektedir. Doppler US da bu bilgiler kullanılarak görüntü oluşturulmaktadır.

Kan, değişik çapta çok sayıdaki kan elemanlarından oluşan heterojen bir ortamdır. Gönderilen ultrasonik ses dalgasının dalga boyu yansıtıcı yüzeyden (eritrosit gibi) çok büyük olduğunda, ortaya çıkan temel fiziksel olay saçılmadır. Bu tip saçılma 'Rayleigh-Tyndall saçılması'sı olarak adlandırılır ve miktarı ses frekansının 4. dereceden üssü ile doğru orantılıdır.

Sabit dokularda ultrasonografik ses dalgasının dalga boyu ve frekansı yansıma sonrası proba ulaşan dalganın dalga boyu ve frekansı ile aynıdır. Hareketi yansıtıcı yüzeylerde ise geri dönen ses dalgalarında frekans farklılığı meydana gelir. Bu frekans farklılığı 1842 de Johann Christian Doppler tarafından tanımlanan 'Doppler etkisi (Doppler kayması)' ile açıklanmaktadır. Bu etkiye göre kaynak ve yansıtıcı yüzey birbirlerine yaklaşıyorlarsa yansıyan ses dalgaları birbirine yaklaşır, dalga boyu azalır ve alıcıya yüksek bir frekansta ulaşır. Eğer kaynak ve yansıtıcı yüzey birbirlerinden uzaklaşıyorlarsa yansıyan ses dalgaları uzaklaşır, dalga boyu artar ve alıcıya düşük bir frekansta ulaşır.

Doppler yöntemleri; sürekli dalga formu Doppler ve puls Dalga formu dopplerdir.

Sürekli Dalga formu Doppler incelemede; ses dalgalarını sürekli olarak alan ve veren iki adet transduser vardır. Akımın varlığını ve yönünü saptar, ancak bunun hangi derinlikten geldiğini ve sinyalin kaynağını saptamada yetersizdir. Ucuz ve taşınabilir olması nedeniyle yatak başı değerlendirmelerde ve intraoperatif olarak yüzeyel damarlardaki akımın değerlendirilmesinde faydalıdır.

Puls dalga formu Doppler incelemede ise ses dalgaları vurular halinde gönderilir, giden ve geri dönen ses dalgaları arasında belli bir süre olmasıyla ortaya çıkan doppler shifti sesin hangi yüzeyden geldiğini gösterir. Doppler bilgisinin gerçek zamanlı gri skala ile dupleks Doppler görüntüler elde edilir. Bu sistemde, proba dönen ses dalgaları hem gerçek zamanlı görüntü, hem de Doppler dalga formunun gerçekleşmesi için işlenir. Bir saniye içinde gönderilen ses dalgası pulsuna 'puls tekrarlama frekansı' denir.

Dupleks Dopplerde B-mode yöntemi ile kan damarlarının patomorfolojisi incelenir. Daralma, trombus, aterosklerotik plak ve plağın durumu (ülser, plak içinde kanama vb) B-mode görüntülerle demonstre edildiği için yöntemin görüntü kalitesinin yüksek olması vasküler sistemin değerlendirilmesinde çok önemlidir. Görüntü kalitesi başlıca aygıtın geometrik rezolüsyonuna, sensitivitesine ve aygıtın saptayıp görüntüleyebildiği eko intensite spektrumunun genişliğine bağlıdır. Doppler incelemesini yapacak hekimin aygıtı hâkim olması da sonuçların doğruluk oranlarını belirgin şekilde yükselten önemli bir faktördür. Dupleks doppler sayesinde, spektral bir analiz yapılarak vasküler direnci hesap etmek için birçok parametre geliştirilmiştir. Vasküler direnç aynı zamanda o vasküler yapının beslendiği alanda parankimal direnci yansıtmaktadır. Pratikte en çok kullanılan ve en güvenilir iki direnç parametresi rezistif indeks ve pulsatilite indeksidir.

Rezistif İndeks (RI); tekrarlı ölçümlerdeki güvenilirliği nedeni ile aynı gözlemci ya da farklı gözlemciler arasındaki değişkenliği en aza indirmek amacıyla özellikle tortuoz vasküler yapılarda en yaygın kullanım alanına sahip direnç parametresidir. RI şöyle formülize edilebilir:

$$RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$$

Damar trasesini tam belirleyemediğimiz tortuoz yapılarda, örneğin uterin arterin terminal dallarında (radial, spiral arter ve arteriollerde), intratümöral vaskülarizasyonda ortalama akım çok büyük anlam taşımaz. Çünkü damarı uygun bir açı ile görüntülemek ya da anlamlı bir debi ölçülebilmek mümkün değildir. Bu durumlarda hem tekrarlanabilme kolaylığı hem de damar özellikleri açısından RI değeri çok daha anlamlıdır.

Pulsatilite İndeksi (PI); yaygın olarak kullanılan vasküler direnç parametrelerinden biridir. Şöyle formülize edilebilir:

$$PI = (V_{max} - V_{min}) / \text{Ortalama hız}$$

2.3.2. Renkli dupleks doppler

Birçok örnekleme ile elde edilen akım bilgisi, akımın transdusere göre yönü ve hızına göre renklendirilip, B-mode'daki damar görüntüsünün içerisine yerleştirilirse renkli Doppler görüntüleme elde edilir. Renkli doppler görüntüleri akım hakkında kalitatif bilgiler verir. Bu nedenle pratikte çoğunlukla yalnız başına değil grafik şeklindeki doppler spektrumu ile birlikte kullanılır. Dupleks dopplerden tek farkı damardaki akımın renkli olarak gösterilmesi olduğundan bu yöntem renkli dupleks doppler yöntemi adı verilir. Renkli doppler görüntüleri de aslında bir spektral görüntüleme değildir. Ancak, spektral değerler grafikte değil renkle gösterilir (38,39).

Transdusere göre akımın yönü mavi veya kırmızıdır. Akımın hızı rengin tonları ile belirtilir. Açık, parlak tonlar hızlı akımı, koyu tonlar yavaş akımı gösterir. Ölçülecek akım hızının üst ve alt sınırları uygulayıcı tarafından seçilir. Venöz çalışmalarda düşük, arteriyel çalışmalarda ise yüksek değerler kullanılır.

Renkli dupleks görüntülemenin avantajları şu şekilde özetlenebilir:

- a) B-mode görüntülerde görülemeyecek kadar küçük damarlar, akımın renkli olarak parlaması ile görülür hale gelir. Böylece akımın olup olmadığı kolayca söylenebilir.
- b) Vasküler ve vasküler olmayan yapılar kolayca birbirinden ayrılır.
- c) Damarın tüm lümenindeki akım görüntülenir.
- d) Ülsere aterom plaklarının saptanmasını kolaylaştırabilir.
- e) Damar darlıklarının ölçümü daha duyarlı yapılabilir.
- f) Şiddetli stenoz ve tıkanma arasında ayırıcı tanı yapılabilir.
- g) Akım yönü renk nedeni ile saptanabilir (40)

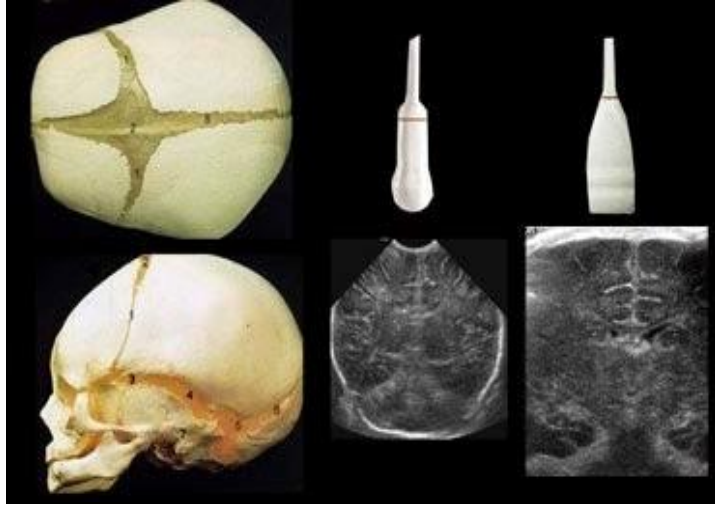
2.3.3. Power doppler

Görüntünün inceleme alanından elde olunan sinyallerin gücü doğrultusunda oluşturulduğu yeni geliştirilen bir doppler uygulamasıdır. Renkli doppler US'de görüntüyü oluşturan temel prensip doppler şifti iken, power dopplerde, doppler sinyallerinin gücüdür. Kodlama genellikle tek bir renk kullanılarak gerçekleştirilmektedir (genellikle kırmızı). Sinyallerin gücü bu tek renkte parlak ve sönük tonlar şeklindedir. Yüksek amplitüdü sinyaller sarıya doğru açılırken düşük amplitüdüler koyu kırmızı renktedir. Yapılan çalışmalar, vasküler yapıların kontur keskinliğinin ve özellikle küçük ve derin damarlarda akım devamlılığının tanımlanmasında, power dopplerin renkli dopplere üstünlük sağladığını göstermektedir (39).

2.3.4. Transfontanel-Transkranyal ultrasonografi

Transkranyal US'nin düşük maliyetli olması, hızlı ve radyasyon içermemesi, sedasyona ihtiyaç duyulmaması ve taşınabilir olması nedeniyle yenidoğan döneminde kranyal inceleme olanağı sağladığı için çok avantajlı bir radyolojik tanı yöntemidir (41).

İntrakranyal kanama olgularında yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Ayrıca hidrosefali, sinus trombozu, periventriküler lökomalazi, merkezi sinir sistemi malformasyonları, enfeksiyon ve kafa içi tümör araştırılmasında kullanılır. Tedavi takiplerinde veya komplikasyon izlemlerinde yararlı olur. Pencere olarak fontanellerden yararlanılır (Şekil 4) (42). Anterior fontanelden koronal ve sagittal kesitler alınarak inceleme yapılır. Ayrıca posterior ve mastoid fontaneler ile foreman magnum bakı penceresi olarak kullanılabilir. Spinal kanalı incelemek için foreman magnum, posterior fossa için mastoid fontanel kullanılabilir.



Şekil 4: Ön fontanel yoluyla konveks ve lineer prob ile transfontanel bakı (42).

Transfontanel doppler US tekniği asemptomatik infantlarda rutinde kullanılan bir teknik değildir ayırıcı tanıda faydalıdır (41). Renkli doppler, power doppler teknikleri kullanarak kafa içi vasküler lezyonların akım paternleri ve Willis poligonu değerlendirilir. Serebral enfarkt, hipoksik iskemik ensefalopati sonrası azalmış kan akımını saptamada yararlı bilgiler elde edilir. RDUS tekniği intrakranial lezyonların ayırıcı tanısında önemlidir. Subdural hematoma, intrakranial kistik oluşumlar, vasküler malformasyon, pıhtı ayırıcı tanılarında ve ana venöz drenaj yollarını göstermede kullanılır (43,44).

Transfontanel RDUS'de daha çok 5-7 MHz'lik lineer veya sektör probalar kullanılır. Spesifik damar çalışmalarında 3.5-15 MHz'lik probalar hedeflenen vasküler yapının derinliğine göre seçilebilir. Uygun doppler optimizasyonu için, görüntü magnifiye edilmeli, gain damar akımını iyi, artefaktları yok edecek şekilde ayarlanmalı, superior sagittal sinüs için 7 MHz'lik prob seçilmelidir (45).

Sağlıklı bir yenidoğanda serebral dolaşımdaki arteriyel hemodinami, normal olgunlaşma ile gelişir (46). Term bebeklerde RI henüz yaşamın ilk günlerinde değişiklik gösterebilir (47). Tablo 1 de bazı kranial arterler için tanımlanmış PSH, end diastolik hız (EDH) ve RI değerleri verilmiştir.

Tablo 1: Miadında doğan bebeklerde arteriyal akım hızlarının dağılımı (46)

ARTER	SİSTOLİK TEPE HIZ (cm/sn)	DİASTOL SONU HIZ (cm/sn)	Rİ
İCA	12-80	3-20	0,5-0,8
Baziller	30-80	5-20	0,6-0,8
Orta serebral	20-70	8-20	0,6-0,8
Anterior serebral	12-35	6-20	0,6-0,8
Posterior serebral	20-60	8-25	0,6-0,8

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Aralık 2014 – Haziran 2015 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışma prospektif olarak planlanmış olup öncesinde Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek onay alındı (Ek.1). Çalışmaya alınan tüm vakaların ebeveynlerine bebeğin yenidoğan servisine yatışı sırasında çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilerek çalışmaya katılıp katılmak istemedikleri soruldu. Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden ebeveynlere aydınlatılmış hasta onam formu okutuldu ve dolduruldu.

Çalışmaya yenidoğan yoğun bakımında hiperbilirubinemi nedeniyle takip edilen toplam 47 yenidoğan alındı. Kontrol grubu olarak yenidoğan yoğun bakımında hiperbilirubinemi dışı nedenlerle takip edilen 38 yenidoğan alındı. Çalışmaya daha önceden fototerapi almayan hastalar dahil edildi. Çalışmadan çıkartılma kriterleri; değerlendirilecek parametrelerden herhangi birisinin elde edilemediği hastalar, görüntüleme sonuçlarında kantitatif değerlendirme yapılamayan hastalar, perinatal asfiksi, sepsis, şok, intrakranial patoloji veya malformasyon, hipoalbuminemi olarak belirlendi.

Çalışmamızda; term yenidoğanların kafaiçi damarlarına ön fontanel ve sfenoid fontanel aracılığı ile transfontanel olarak bakıldı. İşlem sırasında GE marka vivid S5 ultrasonografi cihazı kullanılmıştır. Görüntüleme işlemi sırasında tüm hastaların vücut ısısını sabit tutmak için oda ısısı ayarlandı. Hastalara tok karnına ve uyurken bakıldı. Transfontanel RDUS yöntemi ile bebeklerin kafaiçi damarlarından, orta serebral arter ve internal karotid arterden, çift taraflı olarak ölçümler 8mHerz konveks prob ile herhangi bir kuvvet uygulamadan yapıldı. Ölçümlerde total debi, pik sistolik hız, RI, PI ve damar çapı değerleri saptandı. Her ölçüm en az iki kez yapıldı ve kaydedildi. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri, rutin tetkiklerinden olan bilirubin değerleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri ve açlık kan şekerleri hasta kayıt sisteminden taranarak elde edildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışma, Aralık 2014 – Haziran 2015 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışma grubu olarak yenidoğan yoğun bakımında hiperbilirubinemi nedeniyle takip edilen 47 yenidoğan ve kontrol grubu olarak yenidoğan yoğun bakımında hiperbilirubinemi dışı nedenlerle takip edilen 38 yenidoğan alındı. Çalışma grubundaki yenidoğanların ortalama doğum kilosu $2155,3 \pm 695,7$ ve kontrol grubundaki yenidoğanların ortalama doğum kilosu $2078,9 \pm 841,9$ 'du. Çalışmaya alınan yenidoğanların ortalama doğum haftası $33,7 \pm 3,2$ ve kontrol grubundaki yenidoğanların ortalama doğum haftası $33,8 \pm 3,3$ olarak saptandı. Çalışma grubundaki yenidoğanların 20'si (%42,6) erkek, 27'si kız (%57,4) ve kontrol grubundaki yenidoğanların 20'si (%52,6) erkek, 18'i (%47,4) kızdı. Çalışmaya alınan yenidoğanların anne yaşı, gravida ve parite değerleri benzerdi. Olguların sadece 3'ü (%6,4) ve kontrol grubunun 4'ü (%10,5) spontan vajinal doğumla dünyaya geldi. Her iki gruba da ilk 8 gün içerisinde USG tetkiki yapıldı (Tablo 2).

Tablo 2: Demografik özellikler

Parametre		İndirekt hiperbilirübinemili grup	Kontrol grubu	P değeri
Doğum kilosu (g) (mean+SD)		2155,3 ± 695,7	2078,9 ± 841,9	0,68
Doğum haftası (mean+SD)		33,7 ± 3,2	33,8 ± 3,3	0,189
Cinsiyet	Erkek	20(%42,6)	20(%52,6)	0,480
	Kız	27(%57,4)	18(%47,4)	
Anne yaşı(mean+SD)		27,9 ± 5,92	29,7 ± 5,9	0,167
Gravida (median)		2 (1-8)	2 (1-5)	0,603
Parite (median)		2 (1-5)	2 (1-8)	0,812
Doğum şekli	Spontan vajinal doğum	3(%6,4)	4(%10,5)	0,69
	Sezeryan doğum	44(%93,6)	34(%89,5)	
Postnatal yaş(median) (min-max)		3,9(1-8)	3,7(1-8)	0,65

Her iki grup arasında hemoglobin, hemotokrit, eritrosit sayısı, platelet sayısı, glukoz ve TSH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İndirekt hiperbilirubinemili grupta bilirubin değerleri ortalama $15.07 \pm 3,8$ ve kontrol grubunda bilirubin değerleri ortalama $5,86 \pm 4,3$ olarak saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3: Kan değerleri (mean \pm SD)

Parametre	İndirekt hiperbilirubinemili grup	Kontrol grubu	P değeri
Total serum bilirubin değeri(mg/dl)	15,07 \pm 3,8	5,86 \pm 4,3	<0,001
Hemoglobin(g/dl)	14,9 \pm 3,6	13,5 \pm 3,2	0,068
Hemotokrit(%)	44,5 \pm 11,0	40,6 \pm 9,8	0,096
Eritrosit sayısı(10^{12})	4,22 \pm 1,08	4,01 \pm 0,8	0,249
Platelet sayısı(10^9)	279 \pm 144	304 \pm 143	0,179
Glukoz değeri(mg/dl)	80,2 \pm 18,5	83,8 \pm 25,4	0,504
TSH değeri(uIU/ml)	3,3 \pm 2,0	2,7 \pm 1,2	0,069

İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda sağ ICA ve sol MCA pik sistolik hız değerlerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup indirekt hiperbilirubinemili olgularda PSH değerlerinde azalma tespit edilmiştir (p<0,05).

Sol ICA ve sağ MCA PSH değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05)(Tablo 4).

Tablo 4: Her iki ICA ve MCA PSH değerleri (mean \pm SD)

Parametre	İndirekt hiperbilirubinemili grup	Kontrol grubu	P değeri
Sağ ICA PSH(cm/sn)	31,09 \pm 7,09	36,2 \pm 12,03	0,027
Sol ICA PSH(cm/sn)	31,4 \pm 8,6	34,9 \pm 3,2	0,184
Sağ MCAPSH(cm/sn)	31,8 \pm 10,94	38,3 \pm 15,6	0,058
Sol MCA PSH(cm/sn)	25,3 \pm 8,1	34,02 \pm 12,9	0,001

İndirekt hiperbilirübinemili yenidoğanlarda sağ ve sol ICA RI değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup indirekt hiperbilirübinemili olgularda RI değerlerinde azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Sağ ve Sol MCA RI değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 5).

Tablo 5: Her iki ICA ve MCA RI değerleri (mean \pm SD)

Parametre	İndirekt hiperbilirübinemili grup	Kontrol grubu	P değeri
Sağ ICA RI	0,74 \pm 0,06	0,78 \pm 0,07	0,003
Sol ICA RI	0,74 \pm 0,07	0,78 \pm 0,05	0,002
Sağ MCA RI	0,74 \pm 0,08	0,79 \pm 0,11	0,056
Sol MCA RI	0,74 \pm 0,08	0,8 \pm 0,2	0,518

İndirekt hiperbilirübinemili yenidoğanlarda sağ ve sol ICA PI değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup indirekt hiperbilirübinemili olgularda PI değerlerinde azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Sağ MCA ve sol MCA PI değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

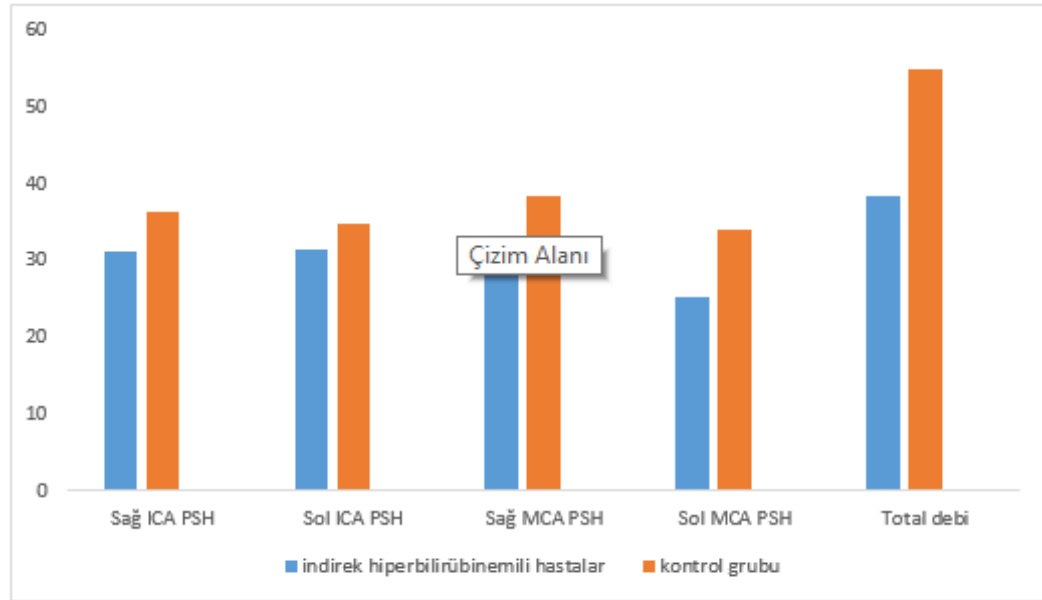
Tablo 6: Her iki ICA ve MCA PI değerleri (mean \pm SD)

Parametre	İndirekt hiperbilirübinemili grup	Kontrol grubu	P değeri
Sağ ICA PI	1,4 \pm 0,3	1,5 \pm 0,3	0,039
Sol ICA PI	1,3 \pm 0,2	1,5 \pm 0,2	0,016
Sağ MCA PI	1,38 \pm 0,3	1,5 \pm 0,6	0,275
Sol MCA PI	1,4 \pm 0,4	1,4 \pm 0,4	0,566

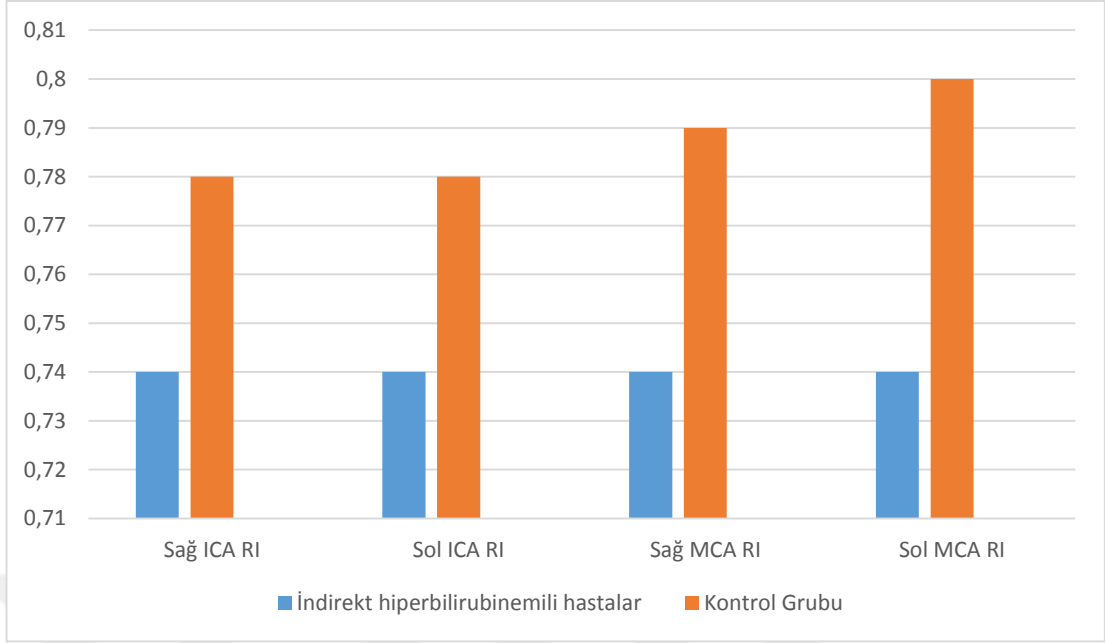
Total debi her iki ICA debileri toplanarak hesaplanmış olup indirekt hiperbilirubinemili olgularda total debide kontrol grubuna göre azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). Her iki ICA ve MCA çapları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7: Her iki ICA ve MCA çapları ve total debi değerleri (mean \pm SD)

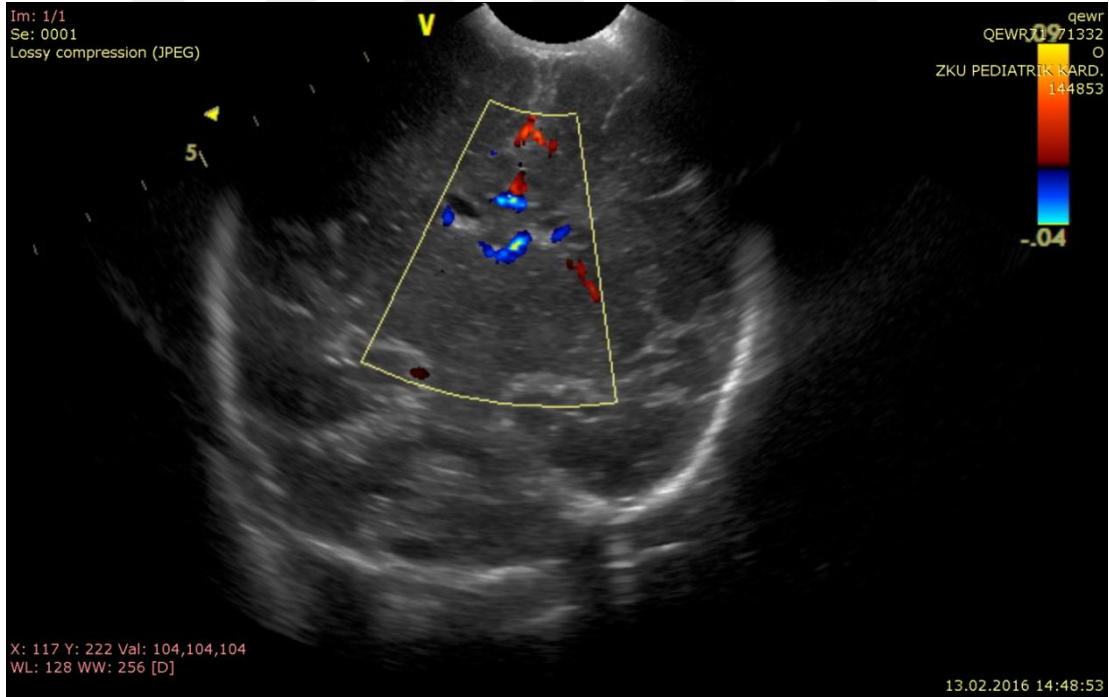
Parametre	İndirekt hiperbilirubinemili grup	Kontrol grubu	P değeri
Sağ ICA çap(mm)	2,33 \pm 0,32	2,42 \pm 0,36	0,222
Sol ICA çap(mm)	2,35 \pm 0,37	2,35 \pm 0,34	0,972
Sağ MCA çap(mm)	2,0 \pm 0,32	1,99 \pm 0,39	0,965
Sol MCA çap(mm)	1,98 \pm 0,36	2,06 \pm 0,46	0,459
Total Debi(cm/sn)	38,3 \pm 16,8	54,8 \pm 32,6	0,004



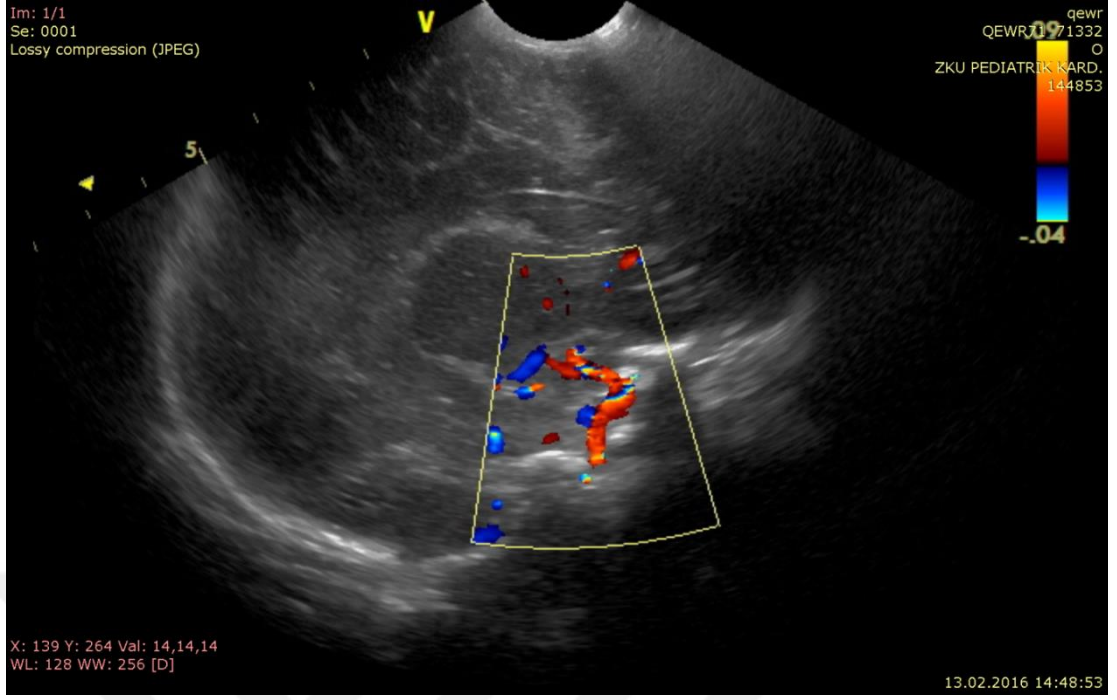
Şekil 5: İndirekt hiperbilirubinemili hastalar ile kontrol grubunda her iki ICA ve MCA da PSH ve total debi değerlerinin grafiksel görünümü



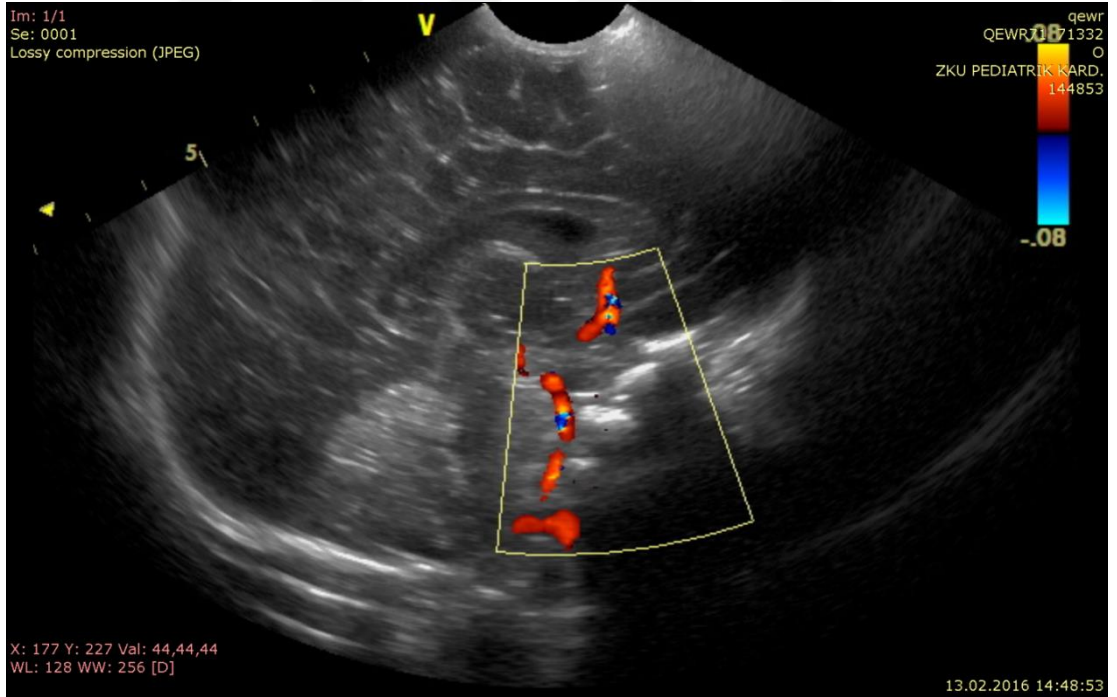
Şekil 6: İndirekt hiperbilirubinemili hastalar ile kontrol grubunda her iki ICA ve MCA da RI değerlerinin grafiksel görünümü



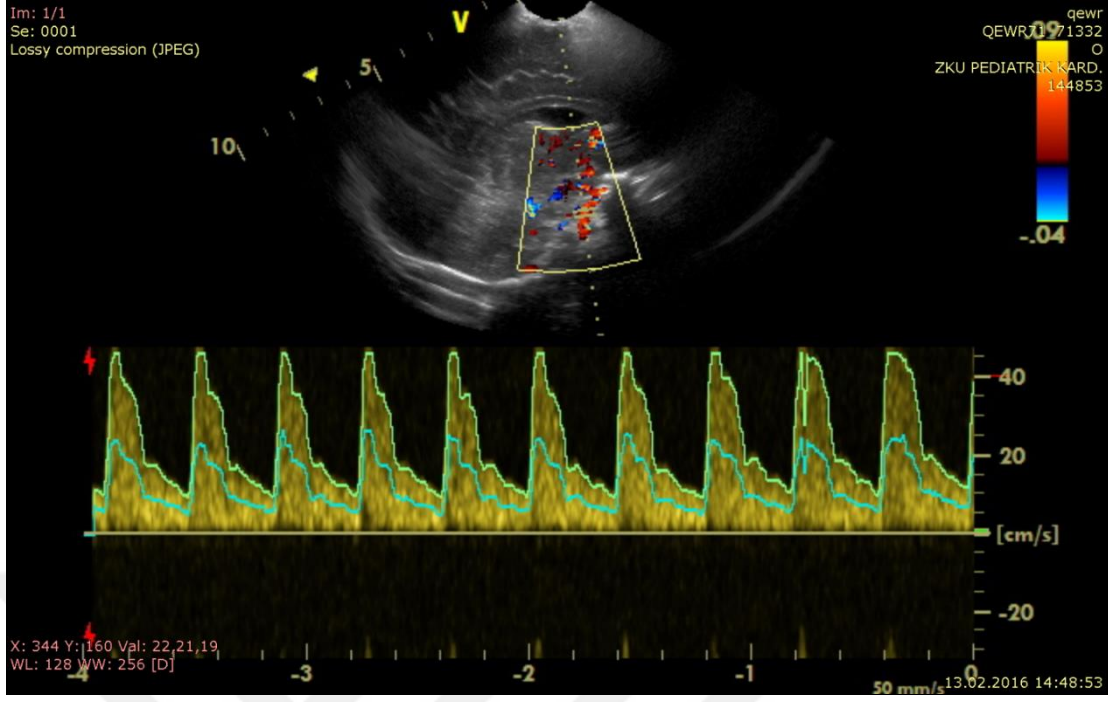
Şekil 7: Ön fontanelden yapılan koronal inceleme



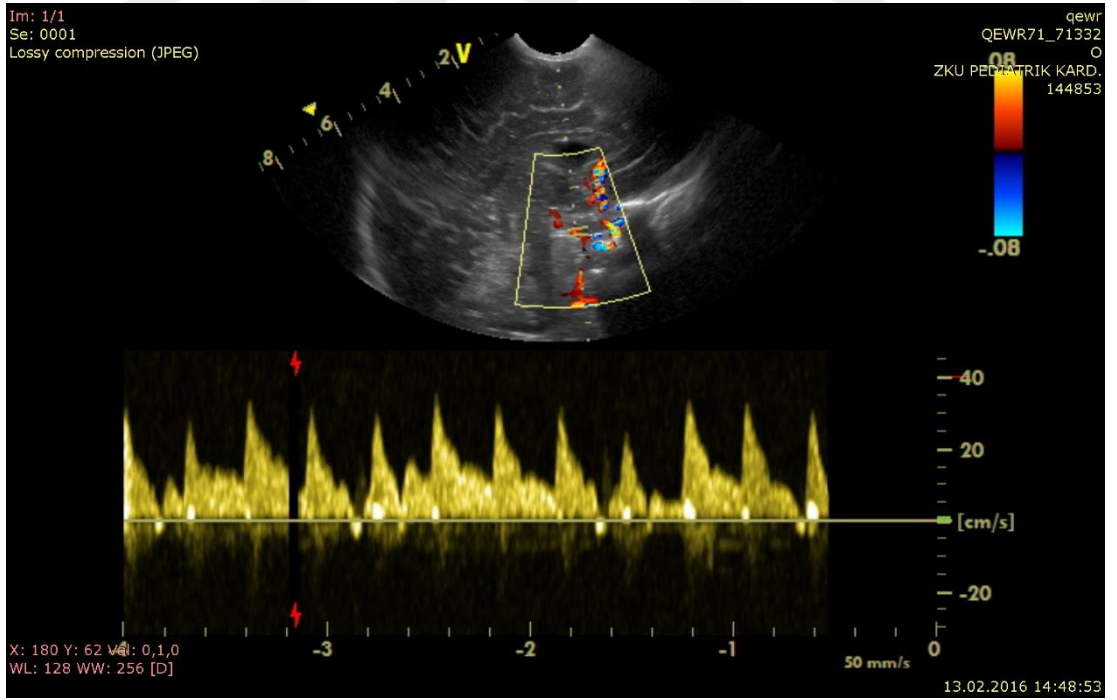
Şekil 8: ICA da akım kodlanması



Şekil 9: Sagittal incelemede ICA'da akım kodlanması



Şekil 10: Sağ ICA'dan alınan renkli doppler verileri



Şekil 11: Sol ICA'dan alınan renkli doppler verileri

5. TARTIŞMA

Bilirubin, yenidoğanlarda doğumla ortaya çıkan, oksidatif stresle başa çıkmaya yardımcı olan bir biyolojik antioksidandır. Bununla birlikte bilirubin yüksek serum konsantrasyonlarında oksidatif strese ve buna bağlı serebral hasara yol açar. Yenidoğan bebeklerde eritrosit kitlesinin fazla, eritrosit yaşam süresinin kısa olması (90 gün) ve hemoglobin dışı proteinlerin artmış olmasından dolayı bilirubin yapımı artmıştır. Ayrıca enterohepatik dolaşım, beta-glukuronidaz aktivitesinin ve bilirubin monoglukuronid yapımının artmış olması, intestinal floranın yetersizliği, barsak motilitesinin azalması ve az gaita çıkarma gibi nedenlerden dolayı bilirubin düzeyi artmıştır. Yenidoğan bebeklerde bilirubin uptake düşüklüğü (ligandin azlığı), konjugasyon yetersizliği (düşük UDPG-T aktivitesi), bilirubinin hepatik ekskresyonun azlığı da sarılık oluşumunu kolaylaştıran nedenlerdendir (48-51). Fizyolojik sarılığın başlıca özelliği ilk 24 saatten sonra başlaması ve tedavi gerektirmemesidir. Patolojik sarılık ise genellikle ilk 24 saatten önce başlamaktadır. Eşlik eden başka bir hastalık bulgusu yoktur. Sarılığın term bebekte 7 gün, preterm bebekte 15 günden fazla sürmesi diğer bir özelliğidir (48-54). Beyin hücrelerinde nörotoksik dozda hiperbilirubinemi sonucunda, yenidoğan irritabl veya letarjik olur, emmesi bozulur, anormal bir ağlama ve işitme bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Ağır kernikterus tablosunun oturmadağı, klasik bulguların bazılarının saptandığı durumlar ise BIND (Bilirubin-induced neurologic disorders) olarak tanımlanmıştır. Geriye dönüşümsüz ensefalopatiye (kernikterus) doğru ilerlendikçe nörolojik bulgu olarak opistotonus, hipertoni, tiz sesle ağlama, ateş, apne ve/veya havale ortaya çıkar.

Yenidoğanda hiperbilirubinemi sonucu ortaya çıkan işitme bozukluğunun saptanmasında kullanılan Auditory brainstem response (ABR) testi, erken bilirubin toksisitesinin saptanmasında yararlı ve sık kullanılan bir tanı yöntemidir. Chisin, hiperbilirubinemide neonatal ABR değişikliklerini ilk saptayanlardandır (55). Hiperbilirubinemi olgularında anomalilikler bildirilmiştir (56). Bu değişiklikler 20 mg/dl altındaki bilirubin değerlerinde bile saptanabilmiş ve uygun hiperbilirubinemi tedavisi ile tekrardan normale dönmüştür.

Kernikterusun erken tanısında klinik bulguların yanı sıra MR da kullanılabilir. MR aynı zamanda klinik tablonun hipoksik iskemik ensefalopati mi kernikterus sonucu mu geliştiğini saptamakta yardımcı olmaktadır.

MR görüntüleme bulguları akut dönemde globus pallidus, subtalamik çekirdekler, hipokampüs, substansia nigra artmış T1A sinyali. Kronik dönemde ise globus pallidus ve hipokampüste artmış T2A sinyali saptanmaktadır. Ancak MR bulgularının normal olması uzun vadede sekelleri ekarte ettirmez (57).

Yenidoğanda bilirubin ensefalopatisi riski üzerine etkili 4 parametre mevcut olup bunlar indirekt veya total bilirubin düzeyi, bilirubin serumda bağlanması, kan beyin bariyerinin bilirubine geçirgenliği, hedef hücrenin hassasiyetidir.

İndirekt bilirubin oldukça lipofilik olup, albümine bağlı olmayan serbest bilirubin (Bs) kolaylıkla kan beyin bariyerini geçebilmektedir ve yüksek serum konsantrasyonlarında protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonunu uyararak antioksidan etkiyi azaltıp hücre ölümüne yol açar (58). Nörotoksisiteden primer olarak Bs düzeyi sorumludur. Bs, hücre membran düzeyinde bir taşıyıcı ile veya pasif olarak geçebilmektedir. Bs'nin kan beyin bariyerinden geçişi yavaş bir süreçtir. Bs düzeylerinin, nörotoksisitenin klinik bulguları olan EEG ve ABR testindeki patolojik değişiklikler ile total serum bilirubin (TSB) düzeylerinden çok daha korele olduğu gösterilmiştir (30). Aynı zamanda tedavi seçiminde Bs'nin baz alınması halinde hiperbilirubinemide kan değişimi gibi agresif tedavi endikasyonlarının azalacağını bildiren çalışma mevcuttur (30). Bununla birlikte Bs düzeylerini ölçmek için geliştirilmiş değişik metodlar varsa da henüz pratikte kullanım alanı bulmamıştır ve tedavi endikasyonları ile arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaracak geniş klinik çalışmalara gereksinim vardır.

İn vitro yapılan deneylerde, sarılığa neden olacak kadar yüksek serum bilirubin konsantrasyonlarına uzun dönemli maruziyetin farklı hücre tiplerinde sitotoksik etkilere neden olduğu bildirilmiştir (59). Bu sebeple yüksek serum bilirubin düzeyi ile karşılaşmak kadar maruziyet süresi de nörotoksisite açısından önemli bir faktördür (30). Ancak bugüne kadar yapılan birçok çalışmada, TSB'nin en yüksek olduğu değerler kullanılmış ve maruziyet süresi ile ilgili değerlendirme yapılmamıştır (28). Buna bağlı olarak yapılan çalışmaların sonuçlarında diskordans ortaya çıkmakta ve yenidoğanda nörolojik disfonksiyona neden olan serum bilirubin seviyesini öngörmek zorlaştırmaktadır.

Bazı hayvan deneylerinde metabolik ve respiratuar asidozun, bilirubinin beyinde depolanmasını ve toksisitesini attırdığı gösterilmiştir (28,35). Bu duruma hiperkapniye bağlı artan serebral kan akımının sebep olduğu düşünülmektedir. Asfiksi, hiperosmololite ve hipogliseminin de kernikterusa predispozan faktörler oldukları bildirilmektedir (35). Hipoksemi, proteinlerin kan beyin bariyerinden geçişlerini arttırmaktadır. Hiperosmolalite oluşturulan hayvanlarda kan beyin bariyerinin açıldığı ve albumin/bilirubin kompleksinin beyine geçtiği gösterilmiştir. Asfiksi, özellikle hücre ödemi oluşturmakta ve hedef hücrenin bilirubine cevabını değiştirmektedir.

Normal şartlar altında serebral kan akımını kafa tabanındaki serebral perfüzyon basıncı (SPB) ile serebrovasküler direnç (SVD) belirler. SVD ise kan viskozitesinden ve damar çapından etkilenir. SPB ise kan dolaşımındaki ortalama arteriyel basınç (OAB) ile venöz basınç arasındaki farktır. Ortalama arteriyel basınç düşerse veya kafa içi basınç artarsa SPB azalır. Buna cevap olarak prekapiller damarların çapındaki genişleme ile SVD azalır ve kan akımı sabitlenir. Bunun tam tersine SPB artarsa damar çapında daralma ile direnç artırılarak kan akımı sabitlenir. Ancak ortalama arteriyel basınç 60mmHg'nin altına inerse prekapiller damarların genişleme kapasitesi aşılar ve damarlar daha fazla genişleyemez ve serebral kan akımı azalır. Hipotermi ise O₂ tüketimini gösteren serebral metabolik rate (CMRO₂)'i azaltarak prekapiller damarlarda daralamaya neden olup serebral kan akımını azaltır. Benzer mekanizma ile barbitürat koması da serebral kan akımını azaltır.

Kranial renkli doppler ultrasonografi asemptomatik prematür bebeklerin rutin tarama incelemelerinden biri olarak kullanılmasa da birçok klinik durumun tanısında oldukça yardımcı bir yöntemdir. Artık günümüzde yenidoğanlarda intravasküler yapıların görüntülenmesinde doppler inceleme rutinde kullanılan bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (60). Çalışmamızda serebral kan akımını değerlendirmek amacıyla renkli doppler inceleme yöntemiyle klinik olarak herhangi bir nörolojik semptomu olmayan ve ABR testleri normal olan ancak fototerapi endikasyonu bulunan hiperbilirubinemili yenidoğanlarda, serebral kan akımını ölçmeye yönelik olarak her iki ICA ve MCA'dan PSH, ED, RI, PI, total debi ve damar çapları ölçülmüş olup sağ ICA ve sol MCA'da saptanan PSH'ların ve total debinin kontrol

grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca her iki ICA'da RI ve PI değerlerinde kontrol grubuna yönelik anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, yenidoğanlarda yüksek serum konsantrasyonlarındaki bilirubin neden olduğu oksidatif stresin prekapiller damarlarda daralma ve serebrovasküler dirençte artış ile bunun sonucu olarak serebral kan akımında azalmaya neden olduğunu düşünüyoruz. Serebral kan akımındaki azalmanın nedeni hipotermi ile benzer şekilde serebral metabolik hızı (CMRO₂)'i azaltarak hiperbilirubineminin neden olduğu oksidatif stresten korunma mekanizması olabilir.

Literatürde indirekt hiperbilirubinemili olgularda serebral kan akım hızının ne yönde değiştiğine dair yeterli veri olmamakla birlikte az sayıda çalışmada fototerapi sonrası serebral kan akım hızının arttığını ve sonrasında normale döndüğünü bildirmişlerdir (61-63). Bu çalışmalarda, fototerapinin kan damarları üzerine NO ve cGMP artışı ile sol ventrikül outputunu artırarak serebral kan akımını artırması ve heme oksijenaz enzim aktivitesinin artırılarak potent dilatör olan karbonmonoksitin artırılması muhtemel nedenler olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte sağlıklı yenidoğanlar ile indirekt hiperbilirubinemili olgular kıyaslandığında, serebral kan akım hızında herhangi bir artış olduğu kanıtlanamamıştır. Fototerapi sonrasında serebral kan akımındaki artışın bilirubin seviyesindeki azalmaya bağlı oluşan oksidatif stresin azalması sonucu olduğunu düşünüyoruz. Metabolik ve respiratuar asidozda gelişen hiperkapniye bağlı serebral kan akımındaki artışın bilirubin toksisitesini arttırdığı da bilinmektedir (35).

Menteş A.'nın yaptığı tez çalışmasında, bizim çalışmamız ile benzer olarak hiperbilirubineminin toksik etkileri sonucu intrakranial basıncın artarak serebral kan akım hızını azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca çalışmalarında fototerapi öncesi sağ ASA A1, ASA P1, MCA M1 segment PSH değerlerini, fototerapi sonrası değerler ile karşılaştırdıklarında daha düşük olduğu gözlenmiştir(64). Bu çalışmaların sonuçları hipotezimiz olan hiperbilirubinemiye bağlı serebral kan akımında oksidatif strese bağlı azalmayı destekler niteliktedir.

Basu S. ve ark. 2013 yılında 70 indirekt hiperbilirubinemili olguyu fototerapi öncesi ve sonrasında incelemiş ve 70 sağlıklı yenidoğanla karşılaştırmıştır. İCA, MCA ve vertebral arterden transkranyal renkli doppler ile RI, PI, PSH ve damar çapları ölçülmüş ve saptanan sonuçlara göre sağlıklı yenidoğanlarla kıyaslandığında

fototerapi öncesi indirekt hiperbilirubinemili hastalarda serebral kan akımının artmış olduğu tespit edilmiştir (2). Bu çalışmada TSB düzeylerine göre 4 alt grup belirlenmiştir ve 21 olguda 20-25 mg/dl ve 8 olguda >25mg/dl olup 4 (%6,7) olguda akut bilirubin ensefalopatisi mevcuttur. Ancak gruplar arasında fototerapi öncesi ve sonrası PSH'lar açısından anlamlı fark varken alt gruplar arasında değerlendirme bildirilmemiştir. Sağlıklı olgular ile fototerapi öncesi hiperbilirubinemili olguların PSH değerleri karşılaştırıldığında, hiperbilirubinemili olgularda PSH'nin yüksek bulunmuş olmasını hasta grubunun akut bilirubin ensefalopatisi olgularda bozulan serebral otonöregülasyon sonucu artan kan akım hızlarına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Bu açıdan bakıldığında, bozulan serebral otonöregülasyon ile serebral kan akımındaki artışın hipotezimizi desteklediğini ve serebral otonöregülasyonun oksidatif stresten kaçınmak için serebral kan akımını azalttığına inanıyoruz.

Çalışmamızın en önemli sınırlaması rölatif olarak küçük hasta popülasyonudur. Ayrıca çalışmamızda akut bilirubin ensefalopati gelişen olgu bulunmaması serebral otonöregülasyonun bozulma eğrisini göstermemize olanak vermemektedir. Ancak günümüzde gelişen yenidoğan bakımı ve erken tedavi olanakları sayesinde akut bilirubin ensefalopati gelişen olgulara çok nadir rastlanmaktadır.

Sonuç olarak yenidoğanlarda yüksek bilirubin seviyesinin neden olduğu oksidatif stresten korunmak için serebral otonöregülasyonun serebral kan akımının azalttığı, ancak maruziyet süresi arttıkça otonöregülasyonun bozularak serebral kan akımının arttığı söylenebilir. Bulgularımız klinik açıdan önemli olabilir ancak daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışma, Aralık 2014 – Haziran 2015 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışma grubu olarak yenidoğan yoğun bakımında hiperbilirubinemi nedeniyle takip edilen 47 yenidoğan ve kontrol grubu olarak yenidoğan yoğun bakımında hiperbilirubinemi dışı nedenlerle takip edilen 38 yenidoğan alındı. Transfontanel RDUS yöntemi ile yenidoğanların kafaiçi damarlarından, orta serebral arter ve internal karotid arterden, çift taraflı olarak ölçümler yapıldı ve total debi, pik sistolik hız, RI, PI ve damar çapı değerleri saptanarak her iki grup arasında karşılaştırma yapıldı. Elde edilen veriler aşağıdaki gibidir.

1. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda sağ ICA ve sol MCA pik sistolik hız değerlerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup indirekt hiperbilirubinemili olgularda PSH değerlerinde azalma tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Sol ICA ve sağ MCA PSH değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

2. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda sağ ve sol ICA RI değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup indirekt hiperbilirubinemili olgularda RI değerlerinde azalma tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Sağ ve Sol MCA RI değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

3. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda sağ ve sol ICA PI değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup indirekt hiperbilirubinemili olgularda PI değerlerinde azalma tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Sağ MCA ve Sol MCA PI değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

4. Total debi her iki ICA debileri toplanarak hesaplanmış olup indirekt hiperbilirübinemili olgularda total debide kontrol grubuna göre azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). Her iki ICA ve MCA çaplarında ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



7. KAYNAKLAR

1. (Yazar belirtilmemiş) Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics. Provisional committee for quality improvement and subcommittee on hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1994;94:558).
2. Sriparna Basu, Dibyajyoti De, Ram Chandra Shukla, Ashok Kumar Difference in cerebral blood flow velocity in neonates with and without hyperbilirubinemia, *Journal of Epidemiology and Global Health* 2014;4:97-106
3. Bada HS, Hajjar W, Chua C, Sumner DS, Noninvasive diagnosis of neonatal asphyxia and intraventricular hemorrhage by doppler ultrasound. *J Pediatr* 1979;95:775-779
4. Archer LN, Evans DH, Levene MI. Doppler ultrasound examination of the anterior cerebral arteries of normal newborn infants: the effect of postnatal age. *Early Hum Dev* 1985; 10:255-260
5. Grant EG, White EM, Schellinger D, et al. Cranial duplex sonography of the infant. *Radiology* 1987;163:177-185
6. Çimen A. Merkezi Sinir Sistemi, Anatomi' de 4. baskı Bursa: Uludağ Üniv. Basımevi;1994. s.504-8.
7. Richard LD, Wayne V. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Gray's Anatomi. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi 2007:s.783-91
8. Arıncı K, Elhan A. Merkezi Sinir Sistemi, Anatomi' de 2. cilt Ankara: Güneş tıp kitapevi; 1995.s.338-92.
9. The Dana Foundation. In: Brain Work. <http://www.dana.org/news/brainwork/detail.aspx?id=6028&p=2>. Erişim tarihi: 20.01.2016
10. Smithius R. Neuroradiology Brain Anatomy: <http://www.radiologyassistant.nl/en/48f4c4ccd9682>. Erişim tarihi:20.01.2016

11. Tanrıöver N, Ulu MO, Özlen F, Yılmaz İ, Uzan M, Akar Z ve ark. Supra ve infratentoriyal bölge ve kafa tabanı mikrocerrahi anatomisi 1. Kısım serebellum ve beyinsapı – cerrahi anatomi ve yaklaşımlar. Türk Nöroşirürji Dergisi. 2008; 18;2: 65–95.
12. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society (CPS). Approach to the management of hyperbilirubinemia in term newborn infants. Pediatrics & Child Health 1999; 4:161-4
13. Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji. Sarılıklar. Ed: Murat Yurdakök, Gülflen Erdem. Ankara 2004: 559-78.
14. Wong RJ, Desandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant, 8th edition Mosby Elsevier 2006; 1419-65.
15. Steffensrud S,. Hyperbilirubinemia in term and near-term infants: Kernicterus on the rise. Newborn and Infant Nursing Reviews 2004: 4:191-200.
16. Hansen TW. Bilirubin oxidation in brain. Molecular Genetics and Metabolism. 2000: 71,411-7.
17. Schwoebel A, Bhutani VK, Johnston L. Kernicterus: A "Neverevent" in healthy term and near-term newborns. Newborn and Infant Nursing Reviews 2004: 4;201-10.
18. Maisels MJ. Physiologic jaundice. In: Macdonald MG, Mullet MD, Seshia MMK (eds) Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn. 6th Edition. Philadelphia Lippincott Saunders 2005: 768-846.
19. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med 2002: 344;581-90.
20. American Academy of Pediatrics: Provisional Committee for quality improvement and subcommittee on hyperbilirubinemia. Practice parameter: Management of Hyperbilirubinemia in the healthy newborn. Pediatrics 1994: 94;558-62

21. Kültürsay ve ark. İndirekt hiperbilirubinemi/Nedenler ve tanı, J Curr Pediatr 2006; 2:21-5
22. Gartner LW. Breastfeeding and jaundice. Perinatol 2001: 21;25-9
23. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. Pediatr Res 2004: 56:682-29.
24. American Academy of Pediatrics: Clinical Practice Guideline: Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn infant 35 or more week of gestation. Pediatrics 2004: 114;297-316.
25. Amin SB. Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. Semin Perinatol 2004: 5;340-7.
26. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. Pediatr Clin North Am 2004: 4;843-61.
27. Hansen TWR. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. Pediatrics 2000; 106: e15
28. Vural M. Bilirubin nörotoksitesi, J Curr Pediatr 2008; 6
29. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. Pediatr Neurol 2003; 29: 410-21.
30. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: A challenge to improve the management of jaundiced newborns. Pediatrics 2006; 117: 476-85.
31. Soonari-Lunsing I, Woltil HA, Hadders-Algra M. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates are really safe for the brain? Pediatric Research 2001; 50: 701-5.
32. Chisin R, Perlman M, Sohmer H. Cochlear and brainstem responses in hearing loss following neonatal hyperbilirubinemia. Ann Otol Rhinol Laryngol 1979; 88: 352-7.

33. Smith CM, Barnes GP, Jacobson CA, Oelberg DG. Auditory brainstem response detects early bilirubin neurotoxicity at low indirect bilirubin values. *Journal of Perinatology* 2004; 24: 730-2.
34. Ostrow JD, Pascolo L, Brites D, Tribelli C. Molecular basis of bilirubin-induced neurotoxicity. *Trends in Molecular medicine* 2004; 10: 65-70.
35. Wennberg RP. The blood-brain barrier and bilirubin encephalopathy. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2000; 20: 97-109.
36. Hanko E. Unbound bilirubin and risk assessment in the jaundiced newborn: possibilities and limitations. *Pediatrics* 2006; 117: 526-7.
37. Seçil M. Temel Ultrasonografi ve Doppler İzmir 2008; 9-11
38. Oyar O, Gülsoy UK. Ultrasonografi fiziği, Tıbbi Görüntüleme Fiziği' inde, Ankara: Rekmay Basımevi 2003:s.197-218.
39. William J.Z weiebael, John S.Pellerito, (Çeviri:İsmail Mihmanlı) Vasküler Ultrasonografiye Giriş. İstanbul: Medical Yayıncılık 2006.s: 25-50.
40. Tuncel E. Klinik Radyoloji. 1. Baskı. Bursa: Güneş&Nobel Tıp Kitapevi 2008:170-6.
41. Rumack MC, Wilson RS, Charboneau JW. *Diagnostic Ultrasound 3rd ed Volume 2*, Elsevier Mosby 2004:p1623-1720
42. Beek E, Groenendaal F. Neonatal Brain US <http://www.radiologyassistant.nl/en/440c93be7456f>. Erişim tarihi:30.01.2016
43. Horgan G, Rumack MC, Hay T, Johnson MLM, Merenstein GB, Esola C. Absolute intracranial blood-Flow velocities evaluated by duplex doppler sonography in asymptomatic preterm and term neonates. *J AJR* 1989;152:1059-64.
44. Joanna J. Avva RS, Hrons NT, Mocharla R, Vanderzalm T, Cox K et al. Use of Power Doppler in Pediatric Neurosonography: A Pictorial Essay. *Radiographics* 1998;18:879-90.

45. Mitchell D, Merton D, Neddleman L, Kurtz B,Goldberg B. Neonatal Brain: Color Doppler Imaging Part1 Tecnique and Vascular Anatomy. Radiology 1998;167:303-306
- 46.Rumack C.M. Tanısal Ultrasonografi (Çev. Ed: Özbek S.S.) s.1641-1644, Güneş Tıp Kitapevi, İzmir, 2013
47. Archer LN, Evans DH, Levene MI. Doppler Ultrasound Examşnation of the anterior cerebral arteries of newborn infants: the effect of postnatal age, Early Hum Dev 1985;10:255-260
48. Alpay F. Sarılık. Yurdakök M, Erdem G (eds). Neonatoloji. 2.Baskı. Ankara, Alp Ofset I. 2004.p.559-78.
49. MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic jaundice. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds). Avery's Disease of the Newborn. 7nd edition. Philadelphia: WB Saunders, Publishers; 2000.p.51-66.
50. Watchko JF. Indirect hyperbilirubinemia in the neonate. In: Maisels MJ, Watchko (eds). Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics. Singapore: Harwood Academic Publishers; 2000.p.51-66.
51. Oski FA. The erythrocyte and its disorders. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: WB Saunders; 1993.p.18-43.
52. Vales T. Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Maisels MJ, Watchko (eds). Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics. Singapore: Harwood Academic Publishers; 2000.p.62-72.
53. Kaplan M, Hammermann C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a potential source of severe neonatal hyperbilirubinaemia and kernicterus. Semin Neonatol 2002; 7:121-8.
54. MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Unconjugated hyperbilirubinemias. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds). Avery's Disease of the Newborn. 7nd edition. Philadelphia: WB Saunders, Publishers; 1998.p.1014-20.

55. Chisin R, Perlman M, Sohmer H. Cochlear and brainstem responses in hearing loss following neonatal hyperbilirubinemia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88: 352-7.
56. 7. Smith CM, Barnes GP, Jacobson CA, Oelberg DG. Auditory brainstem response detects early bilirubin neurotoxicity at low indirect bilirubin values. *Journal of Perinatology* 2004; 24: 730-2.
57. Osborn A.G. *Diagnostic İmaging Beyin* (Çev. Ed: Cila A.) s. 110;12-13, Güneş Tıp Kitapevi 2013
58. Sriparna B., Dibyajyoti D. , Ram Chandra S. , Ashok K. Difference in cerebral blood flow velocity in neonates with and without hyperbilirubinemia *Journal of Epidemiology and Global Health* (2014) 4, 97– 106
59. Chuniaud, L et all. Citotoxicity of bilirubin for human fibroblasts and rat astrocytes in culture. Effect of the ratio of bilirubin to serum albümin. *Clin. Chim. Acta* 256, 103-114.
60. Rumack C.M. *Tamısal Ultrasonografi* (Çev. Ed: Özbek S.S.) s.1637-1638, Güneş Tıp Kitapevi, İzmir, 2013
61. Bertini G, Perugi S, Elia S, Pratesi S, Dani C, Rubaltelli FF. Transepidermal water loss and cerebral hemodynamics in preterm infants: conventional versus LED phototherapy. *Eur J Pediatr* 2008;167:37.
62. Dani C, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Filippi L, Prussi C, et al. Effects of phototherapy on cerebral haemodynamics in preterm infants: is fibre-optic different from conventional phototherapy? *Dev Med Child Neurol* 2004;46:114.
63. Furchgott RF. Endothelium-dependent relaxation, endothelium-derived relaxing factor and photorelaxation of blood vessels. *Sem Perinatol* 1991;15:11.
64. Menteş A. Hiperbilirübinemili yenidoğanlarda kranial renkli doppler ultrasonografi bulguları *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne, 2011.*

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 25/11/2014
TOPLANTI NO : 2014/22

KARARLAR :

- 7- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2014-178-25/11 Protokol no'lu "Yenidoğanda Hiperbilirubineminin Serebral Kan Akımına Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

