

**T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİDOĞAN İNDİREKT  
HİPERBİLİRUBİNEMİLİ HASTALARDA  
İŞİTMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Baki KORKMAZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Yrd.Doç.Dr.İmran ŞAN**

**ŞANLIURFA 2008**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen , uzmanlık tezimin yürütülmesi sırasında değerli düşünce ve katkılarıyla bana destek olan sayın hocam Yrd. Doç.Dr. İmran ŞAN'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Tez çalışması süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Zeynep ŞİMŞEK ve Yrd. Doç. Dr. İsmail İYNEN'e, Pediatri Yenidoğan Bölümü Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, İşitme ve Denge laboratuvarındaki görevli arkadaşlarım odyometrist Murat KAYA ve Abdullah GÖÇMEZ'e, Kliniğimizde Arş. Gör. Dr. Murat KAR, Arş. Gör. Dr. Alper ŞEN'e, eğitimimde maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan annem ve babam'a, tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen eşim Zir. Yük. Müh. Şehnaz KORKMAZ'a ve biricik kızım Zeliha Berrak KORKMAZ'a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
KISALTMALAR VE SİMGELER	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Yenidoğan Sarılıkları	5
2.2. Yenidoğanlarda İşitme Kaybı Sıklığı ve İşitme Sisteminin Gelişimi	5
2.2.1. Yenidoğanlarda İşitme Sistemi ve İşitmenin Değerlendirme Yöntemleri	6
2.2.2. Otoakustik Emisyonlar	9
2.2.2.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar	9
2.2.2.2. Transient Otoakustik Emisyonlar	9
2.2.2.3. Distorsiyon Otoakustik Emisyon	10
2.2.2.4. Klinik uygulamalar	11
2.2.2.5. Yenidoğan Taraması	11
2.2.2.6. Koklear Fonksiyonların Değerlendirilmesi	11
2.2.3. İşitsel Nöropatiler	12
2.2.4. İşitsel Beyin Sapı Cevapları(ABR)	13
2.2.4.1. İşitme Seviyesinin Tespiti	15
2.2.4.2 Koklear işitme kaybı	15
2.2.5. İşitsel Steady State Cevaplar (ASSR)	16
2.2.5.1. İşitme Seviyesinin Tespiti ve Klinik Uygulamalar	17
2.2.6. Orta Kulak Fonksiyonlarını Değerlendirmek İçin Yapılan Testler	17
2.2.6.1. Timpanometri (Akustik Empedans)	17
2.2.6.2. Stapes Refleksi	18
2.2.7. Bilirubin Metabolizması ve Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi	19
2.2.8. Yenidoğan sarılıklarının sınıflandırılması	21
2.2.9. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi, Irksal, Ailesel ve Genetik Farklılıklar	23
2.2.10. Patolojik İndirekt Hiperbilirubinemi Nedenleri	24
2.2.11. Bilirubin Toksikitesi, Ensefalopati ve Kern İkterus	26
2.2.12. Bilirubin Toksikitesinin Patogenezi	27
2.2.12.1. Bilirubin Toksikitesinin Klinik Bulguları Ve Prognozu	28
2.2.12.1.1. Akut bilirubin ensefalopatisi (kernikterus)	28

2.2.12.1.2. Kronik bilirubin ensefalopatisi	29
2.2.13. Bilirubin Toksisitesinin Erken Dönemdeki Analizleri	31
2.2.13.1. Bebek Ağlama Analizi	31
2.2.13.2. Nükleer Magnetik Rezonans Görüntüleme (NMRG)	31
2.2.13.3. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri (ABR)	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
3.1. Çalışma ve kontrol grupları	36
3.2. Hiperbilirubinemi grubunun seçim kriterleri	37
3.3. Kontrol grubunun seçim kriterleri	38
3.4. Veri Toplama Yöntemleri	38
3.4.1 Veri Toplama Yöntemlerinin Uygulama Protokolleri	39
3.4.1.1. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel	39
3.4.1.2. Transient Evoked Otoakustik Emisyon	39
3.4.1.3. Akustik İmmittansmetri ve stapes refleksi	41
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	41
4. BULGULAR	42
4.1. ABR Testi	42
4.2. OAE Testi	44
4.3. Stapes Refleksi ve Timpanogram Testi	46
4.4. Kontrollü (çalışma ve kontrol grupları arasındaki) Analizler	47
4.4.1. Stapes Refleks Analizleri	47
4.4.2. OAE Cevap Analizleri	48
4.4.3. ABR Test Analizleri	48
4.5. Kontrolsüz (çalışma grupları arasındaki) Analizler	48
4.5.1. Stapes Refleks Analizleri	49
4.5.2. OAE Cevap Analizleri	49
4.5.3. ABR Test Analizleri	49
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	61
EK-1	64
EK-2	65
KAYNAKLAR	66

## ŞEKİLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 2.1. Kokleanın enine kesiti Reisner membranı, Sakala media, Korti organı, Baziller membranı görülmektedir.	7
Şekil 2.2. İç kulak tüy hücreleri	8
Şekil 2.3. Uyarılmış işitsel beyin sapı cevabı	14
Şekil 2.4. Hem yıkımı ve bilirubin oluşumunun metabolik yolu	20
Şekil 2.5. 1904 yılında Schmorl tarafından yayınlanan ve onun bazal Gangliyonlardaki sarı görünüm.	26
Şekil 3.1. Çalışma grubundaki bir hasta uykuluyken OAE testinin yapılışı	40
Şekil 4.1. Sağlıklı bir bebekte bir dizi stimülasyon seviyesine göre kaydedilen ABR traseleri	42
Şekil 4.2. Çok illeri derecede sensorinöral işitme kayıplı hastanın kaydedilen ABR traseleri	43
Şekil 4.3. Sağlıklı bir bebekte bilateral OAE testinde normal koklear cevap	44
Şekil 4.4. İşitme kayıplı bir bebekte bilateral koklear cevap alınmayan OAE testi	45
Şekil 4.5. İki ayrı hastaya ait normal ve anormal timpanogram ve stapes refleksleri	46

## TABLolar DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 2.1. ABR dalgalarının lokalizasyonu	14
Tablo 2.2. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi nedenleri	22
Tablo 2.3. Neonatal hiperbilirubinemi gelişimi ile ilgili risk faktörleri	25
Tablo 2.4. Bilirubin ensefalopatinin akut ve kronik nörolojik özellikleri	31
Tablo 4.5. Anormal timpanogram, stapes refleksi, OAE ve ABR nin çalışma gruplarına göre dağılımı	51
Tablo 4.6. Akut dönemde anormal nörolojik bulguların çalışma gruplarına göre dağılımı	51

## KISALTMALAR

ABR (Auditory Brains Response)	İşitsel Beyinsapı Cevabı
ASSR (Auditory Steady State Response)	İşitsel sürekli durum cevapları
BDG	Bilirubin diglukuronid
BERA (Brain Evokoted Responses Auditory)	İşitsel Beyinsapı Uyarılmış Potansiyelleri
BMG	Bilirubin monoglukuronid
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
DPOAE	Distortion Product Otoakustik Emissyon
DSH	Dış Saçlı Hücreler
EOAE	Evoked Otoacoustik Emission
FFT (Fast Fourier Transform)	Hızlı Fourier transformasyon Frekansı
GC	Guanilil siklaz
G6PD	Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz
NMRG	Nükleer Magnetik Rezonans görüntüleme
RES	Retiküloendoteliyal sistem
SOAE	Spontan Otoakustik Emisyon
TEOAE	Transient Evoked Otoakustik Emissyon
TA	Timin Adenin
UDP	Üridin difosfat
UDP-GT	Üridin Difosfo Glükuronil Transferaz
UNHSP (Universal Newborn Hearing Screening Programs)	Evrensel Yenidoğan İşitme tarama programları
VEP (Visuel Evoked Potentials)	Görsel Uyarılmış Potansiyeller
YDR	Yenidoğan refleksleri

## SİMGELER DİZİNİ

dB	Desibel (İşitme birimi)
HL (Hearing Level)	İşitme seviyesi
Hz (Herz)	Frekans birimi
kHz	Kiloherz
L (Left)	Sol
mS	Milisaniye
nV	Nanovolt
R (Right)	Sağ



## ÖZET

**Amaç;** Yenidoğan indirekt hiperbilirubinemili hastalarda erken dönemde değişik bilirubin düzeylerinin, işitme kaybını nasıl etkilediğini araştırmak.

**Yöntem ve Gereçler;** Temmuz 2007 ile Temmuz 2008 tarihleri arasında 89 ( 54 E, 35 K ) indirekt hiperbilirubinemili (10.24-46.65 mg/dl ortalama 25.6 mg/dl) bebek, çalışma grubundan 32 ( 17 E, 15 K )sağlıklı bebek kontrol grubundan olmak üzere toplam 121 bebek çalışmaya dahil edildi. Yedi çalışma grubu (Grup I-VII) sırası ile bilirubin seviyeleri 19.9 mg/dl ve altında, 20.0-29.9 mg/dl; 30 mg/dl ve üzerinde, 10.95-38.08 mg/dl ve premature, 20.01-38.08 mg/dl ve exchange yapılmamış, 24.7-46.65 mg/dl ve exchange yapılmış ve kontrol grubu olmak üzere toplam yedi grup oluşturuldu. Her bebek 0-12 aylık dönem içerisinde en az 3 defa işitme testleri yönünden kontrole tabii tutulmuştur. İlk kontrol, hasta hastanede kuvezde ve fizyolojik bilirubin seviyesi (12,9 mg/dl)üzerinde iken, timpanogram, stapes refleksi ve otoakustik emisyon testleri ve nörolojik muayeneleri yapıldı. İki ve üçüncü kontroller polikliniğimizde, timpanogram, stapes refleksi, otoakustik emisyon testi uygulandı. Bu testlerde işitme kaybı tespit edilen olgulara işitsel beyinsapı cevapları ve serbest saha davranışsal eşik tespiti işitme testleri yapıldı.

**Bulgular;** Bütün çalışma gruplarında Tip A Timpanogram elde edildi. Stapes refleks analizlerinde Grup I-VI'daki olguların sırasıyla, 1, 6, 3, 1, 4, 7 bebekte refleks tespit edilemedi. Otoakustik emisyon analizinde Grup I-VI'daki olguların sırasıyla, 2, 8, 7, 2, 5, 11 bebekte koklear cevap tespit edilmedi. İşitsel beyin sapı cevap analizlerindeGrup I-VI'daki olguların sırasıyla, 1, 4, 1, 1, 3, 2 bebekte V.dalga tespit edilmedi. Bütün bu elektrofizyolojik testler sonucu işitme eşiğinin düşük olduğu düşünülen 6 hastaya yapılan serbest saha davranışsal eşik testi sonrası 5 hastada normal eşik saptanırken, 1 hastada çok ileri derecede sensorinöral işitme kaybı tespit edildi. Bütün çalışma grupları arasında işitme kaybı yönünden anlamlı fark bulunmadı.

Stapes refleksi, sağ ve sol kulakta 80 dB HL'da ipsi ve kontra stapes refleksleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark olmasına karşın (sırasıyla  $P=0.04$ ;  $P=0.01$ ), 90 ve 100 dB HL'da anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Otoakustik emisyon cevaplar her iki kulakta 1000 ve 1500 Hz frekanslarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmasına karşın ( $p=0.01$ ;  $p=0.03$ ) 2000, 3000 ve 4000 Hz frekanslarında pozitif otoakustik cevaplarda anlamlı fark yoktu. İşitsel beyinsapı cevapları sağ ve sol kulakta I, III, V. dalga formasyonlarında latens ve amplitüdderdeki değişiklikler açısından çalışma gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0.61$ ;  $p=0.13$ ).

Grup II-VI'da (bilirubin seviyeleri 20 mg/dl üzerinde), Grup I'e (bilirubin seviyesi 20 mg/dl altında) göre otoakustik emisyon cevabı anlamlı olarak alınmadı.

Bütün alışma grupları arasında ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında nörolojik muayene yönünden anlamlı olarak fark saptanmadı.

**Sonuçlar;** Uzun süre indirekt hiperbilirubinemiye maruz kalan bebeklerde özellikle 20 mg/dl üzerindeki değerlerde riskli olup, koklear ve işitsel fonksiyonların etkilenebileceği görüldü. Doğum sonrası bilirubin ensefalopatinin olası komplikasyonlardan olan işitme kaybının erken tanısı için yakın takibi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler;** İşitme kaybı, Yenidoğan, İndirekt hiperbilirubinemi, işitme taraması, Koklear Fonksiyon.

## **ABSTRACT**

### **HEARING ASSESSMENT ON NEONATAL PATIENTS WITH INDIRECT HYPERBILIRUBINEMIA**

**Objectives:** The aim of this study is to investigate how the various bilirubin levels on patients with neonatal indirect hyperbilirubinemia affect the hearing loss in early periods.

**Materials and Methods :** The study was conducted between July 2007 and July 2008 with 121 infants in total, which included 89 (54 male and 35 female) infants with indirect hyperbilirubinemia (10.24-46.65 mg/dl, mean: 25.6 mg/dl) and 32 healthy ones (17 male and 15 female). Seven working groups (Group I-VII) were formed in accordance with their bilirubin levels, which were 19.9 mg/dl and below, 20.0-29.9 mg/dl, 30 mg/dl and over, 10.95-38.08 mg/dl and premature, 20.01-38.08 mg/dl and with no exchange transfusion, 24.7-46.65 mg/dl and with exchange transfusion and control group, respectively. Each infant was controlled in terms of hearing test at least 3 times within 0-12 months period. The first control where the patient was in incubator and over physiological bilirubin level (12,9 mg/dl), tympanogram, stapes reflex, otoacoustic emission test and neurological examinations were performed. The second and the third controls were made in our polyclinic and tympanogram, stapes reflex, otoacoustic emission test was performed. The auditory brainstem responses and free area behavioral threshold hearing testings were performed on the cases which were found to have hearing loss by those tests.

**Results:** Type A Tympanogram was observed on all the working groups. During the stapes reflex analysis, reflex could not be found on 1, 6, 3, 1, 4, 7 infants through the cases in the Group I-VI respectively. Cochlear response was not observed on 2, 8, 7, 2, 5, 11 infants respectively during the otoacoustic emission analysis. And V wave was not found on 1, 4, 1,

1, 3, 2 infants in the auditory brainstem response analysis. Following all these electrophysiological tests, free area behavioral threshold testings was performed on 6 patients whose auditory threshold were thought “to be low. As a consequence, normal threshold was found on 5 patients while extremely sensorineural hearing loss was found on 1 patient. No significant difference was observed among all working groups in terms of hearing loss. Although there was significant difference when stapes reflex, ipsi on right and left ear at 80 dB HL was compared with control group ( $p=0.04$ ,  $p=0.01$  respectively), no significant difference was found at 90 and 100 Db HL ( $p>0.05$ ). Although otoacoustic emission responses decreased significantly at 1000 and 1500 Hz for each of the ears in comparison with control group ( $p=0.01$ ;  $p=0.03$ ), there was no significant difference for positive otoacoustic responses at 2000, 3000 and 4000 Hz frequencies. In terms of the changes on latens and amplitudes, there was no significant difference between working groups and control group at I, III, V wave formations in auditory brainstem response test for right and left ear ( $p=0.61$ ,  $p=0.13$ , respectively). The otoacoustic emission response in Group II-VI was not observed to be significant (bilirubin levels are over 20 mg/dl) as compared with Group I (bilirubin level is under 20 mg/dl). No significant difference was found in terms of neurologic examination when compared among working groups and with control group.

**Conclusions:** For the infants exposed to indirect hyperbilirubinemia for a long time, cochlear and auditory functions were observed to be affected at the values over 20 mg/dl which were risky. Hearing loss, which is one of the probable complications of postnatal bilirubin encephalopathy, is required to be followed up closely for early diagnosis.

**Keywords:** Hearing Loss, Neonatal, Indirect Hyperbilirubinemia, Hearing Screening, Cochlear Function

## 1. GİRİŞ

Sarılık kimyasal hiperbilirubineminin gözle görülen belirtisi olup yenidoğan döneminin en sık karşılaşılan sorunlarından birisidir. Sağlıklı term yenidoğanların % 60' ında, pretermelerde daha sık (%80) olmak üzere erken neonatal dönemde sarılık görülür (53).

Konuşma ve dil gelişimi açısından yaşamın ilk 6 ayı kritik bir dönem olduğundan, bebeklerdeki işitme kaybının yaşamın ilk 3 ayı içinde saptanması gerekir. Yenidoğanlarda ve bebeklerde işitme kaybının prevalansı her 1000 canlı doğumda 1.5 ile 6.0 arasındadır. İşitme kaybı açısından risk taşıyan bebeklerin hastaneye geç başvurmaları nedeniyle, sadece %50'si saptanmaktadır. Geri kalan %50'de işitme kaybının tanısı ve müdahalesi işitme ve konuşma rehabilitasyonu yapılamayacak kadar geç bir zamanda olabilmektedir. Yenidoğanda işitme taraması 1978'de David Kemp'in otoakustik emisyon'u (OAE) keşfi ile yaygın ve pratik kullanım sahası bulmuştur (29, 77). Bu alanda yapılan çeşitli çalışmalarda OAE ile yenidoğan işitme taramalarının güvenilir, pratik ve ucuz bir yöntem olduğu kabul edilmiş, bir çok ülke doğum hastanelerinde ve çocuk kliniklerinde OAE ile işitme taraması rutine girmiştir (4). Yenidoğan döneminde işitme kaybıyla ilgili risk faktörlerine bakacak olursak;

1. Ailede çocukluk çağında kalıtsal sensörinöral işitme kaybının öyküsünün varlığı,
2. İntrauterin enfeksiyonlar; sitomegalovirüs, rubella, sifilis, herpes ve toxoplazma,
3. Kulak kepçesi ve kulak kanalının morfolojik anomalilerini de içeren kraniofasiyal anomaliler bulunması,
4. 1500 gramın altında doğum ağırlığı,
5. Hiperbilirubinemi (serumda kan değişimini gerektirecek kadar yüksek),
6. Ototoksik ilaçlar, aminoglikozidler içeren fakat bunlarla sınırlı kalmayan ilaçların kürler halinde veya loop diüretiklerle kombine kullanımı,
7. Bakteriyel menenjit,
8. Apgar skorunun 1 dakikada 0-4, 5 dakikada 0-6 arasında olması,
9. Beş gün veya daha uzun süreli mekanik ventilasyon,

10. Sensörinöral ve / veya iletim işitme kaybıyla birlikte giden sendromlarda diğer bulgu ve belirtilerin varlığı gibi nedenler sıralanır (77).

Bu çalışmamızda risk faktörlerinden hiperbilirubineminin erken dönemde işitmeyi nasıl etkilediğini, timpanogram, stapes refleksi, otoakustik emisyon, işitsel beyinsapı cevapları ve serbest saha davranışsal eşik testleri ile incelenmiştir.

Çok yüksek bilirubin düzeyi santral sinir sisteminde hasara yol açarak nörolojik fonksiyon bozukluğu ve işitme kaybına neden olabilir. Bu duruma kernikterus denir. Kernikterus konjuge olmayan bilirubin kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine ulaşması sonucunda lentiküler nukleus, subtalampus ve Ammon boynuzu gibi yapılarda karakteristik sarı pigmentin yerleşmesi ve dejeneratif lezyonlar oluşmasıdır. Bazal ganglia, beyinsapındaki çekirdekler, serebellum ve hipokampus gibi yapılar en riskli yapılardır. Bu yapılardaki hasar, atetoid serebral palsy, mental retardasyon, nöral veya santral işitme kaybına neden olur. Fototerapi ile sarılığı kontrol edilemeyen bebeklerde dolaşım sistemindeki konjuge olmayan bilirubini elimine etmek için kan değişimi yapılır. Zamanında ve başarılı bir tedavi, geçici ABR (Auditory Brains Response= İşitsel Beyinsapı Cevabı) bozukluklarıyla sonuçlanırken, zamanında ve uygun girişim yapılamayan hiperbilirubinemili bebeklerde ise sıklıkla işitsel nöropati görülmektedir. Maksimum şiddet düzeylerinde bile alternan polarite ile hiçbir ABR dalgası görülmez. Kondensasyon ve rerafaksiyon polariteleri ile dalga polaritesinde yön değişikliği olan bu bebeklerde otoakustik emisyon cevabı vardır. Otoakustik emisyonun ve koklear mikrofoniğin varlığı, kokleadaki dış tüylü hücrelerin normal fonksiyonunu gösterir. Emisyonun varlığına rağmen ABR'nin olmayışı, iç tüylü hücreler veya bunların afferent bağlantı noktaları, yani Tip I afferent nöronlarla sinaptik bağlantılarında, dendritlerde, spiral ganglion nöronlarında, spiral ganglion nöronlarının aksonlarında yada beyinsapı işitme yollarında hasar olabileceğine işaret etmektedir (77).

İşitme kaybının gözle görülür belirgin bir bozukluk olmaması nedeniyle bebekler üzerindeki olumsuz etkileri genellikle dikkat çeken bir konu olmamıştır. İşitme kayıplı bebekler çoğunlukla son derece sağlıklı görünür ve normal fizyolojik gelişim gösterirler (68).

Erken bebeklik döneminde sahip olunan normal işitme, konuşma ve lisan gelişiminin yanı sıra sosyal, duygusal ve zihinsel gelişim açısından da son derece önem taşımaktadır. Erken dönemde tanısı konup amplifikasyon ve özel eğitim uygulanan bebeklerin gelişimlerinin gözlenmesi sonucunda gelişim alanlarında ve okul başarılarında yaşlarına yakın performans gösterdikleri bildirilmiştir (40). İşitme cihazı ihtiyacı olan bebeklere 6 aylıkken cihaz

uygulandığında dil ve konuşma gelişiminin, daha geç yaşta cihaz kullanmaya başlayanlara göre daha iyi geliştiği ifade edilmiştir (40).

Erken tanı ve erken müdahale ile işitme engelli çocukların lisan gelişimlerinin ve buna bağlı olarak okul başarılarının arttığını bu alanda çalışan pek çok uzmanın savunması (40,74), evrensel boyutta işitme taraması yöntemlerinin oluşturulmasını sağlamıştır. 1993 yılında American National Institutes of Health raporunda “Evrensel Yenidoğan İşitme Tarama Programları”(Universal Newborn Hearing Screening Programs= UNHSP ) ile ilgili temel prensipler belirlenmiştir. Bu raporda hastanelerde doğan her bebeğe taburcu olmadan önce işitme testi uygulanması öngörülmüştür. Bu raporda testi geçemeyen bebeklerin ise 3 ay içinde odyolojik değerlendirmelerinin tamamlanması, işitme kaybı saptanan bebeklere 6 aylık olmadan önce cihaz ve eğitim için gerekli girişimlerde bulunulması, işitme testinden geçen ama işitme kaybı riski taşıyan bebeklerin takiplerinin sürdürülmesi konusunda kararlar yer almaktadır. Ayrıca taramalarda kullanılan cihazların duyarlılık ve seçiciliğini test edecek, tarama prosedürlerini karşılaştıracak araştırmaların gerektiği de raporda bildirilmiştir (4, 46).

Normal kokleadaki frekansa spesifik dış tüy hücreleri, gelen ses uyarısını iletmek için titreşirken bir yandan da eko oluşturup (emisyon) gelen sinyali yansıtmaktadır. Dış kulak yoluna yerleştirilen duyarlı bir mikrofon ve mikrokomputer ile bu emisyon cevabı kaydedilmektedir. Otoakustik emisyon denen bu test işitmenin varlığı konusunda hızlı ve güvenilir bir kaynaktır. Tüm dünyada yenidoğanların işitme taramasında rutin olarak kullanılmaktadır (30, 60).

Odyoloji kliniklerinde ve işitme taramalarında konvansiyonel ve otomatik olmak üzere iki tip ABR kullanılmaktadır. Konvansiyonel ABR’lerin uzmanlar tarafından uygulanması ve değerlendirilmesi gerekmektedir. Oluşan I, II, III, IV ve V dalgalarla işitme eşiği ve işitme yolları uzman kişilerce değerlendirilir. Otomatik ABR ile yapılan ölçümlerde V.dalganın durumu otomatik olarak değerlendirilerek “geçti” veya “şüpheli” şeklinde sonuç elde edilmektedir. Otomatik ABR uzman personele ihtiyaç duyulmayan ve kısa sürede sonuç alınan bir yöntem olması nedeniyle yenidoğan işitme taraması programlarında sıklıkla kullanılmaktadır. ABR ile işitme taraması sırasında bebeğin çok sakin veya uyku halinde olması gerekmektedir (20, 23, 32, 56).

Ülkemizde bilirubin düzeyi ile toksisite arasındaki ilişkiyi kısa ya da uzun dönemde araştıran çalışmalar çok sınırlı olmasına karşın Özmert ve arkadaşları (57) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, 1980-1985 yılları arasında doğan, ancak başvuru anındaki bilirubin

düzeyleri 17-48 mg/dl olan sağlıklı term bebekler bilirubin ensefalopatisi yönünden 8-13 yaş arası dönemde incelendiğinde, sağlıklı ve direkt coombs testi negatif olan çalışma grupları arasında ortalama VEP (Vizuel Evokoted Potantial) ve ABR potansiyel latensleri arasında önemli farklılık saptanmadığı belirtilmiştir. Ancak direkt coombs testi pozitif olan çocuklarda düşük IQ skoru ve kalıcı anormal nörolojik bulgular önemli oranda görülmüş. Diğer gruplar arasında bu parametreler açısından fark bulunmamıştır

Duman ve arkadaşları (16) tarafından yapılan çalışmada, 1994-1998 yılları arasında doğan, ancak başvuru anındaki bilirubin düzeyleri 20-24 mg/dl olan sağlıklı term bebekler bilirubin ensefalopatisi yönünden 2-6 yaş arası dönemde incelendiğinde, kontrol ve çalışma grupları arasında nörolojik muayene ve işitme yönünden önemli bir farklılık saptanmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda başvuru anında serum bilirubin düzeyi 12,9 mg/dl ve üzerinde olan ve tedavi planı doğrultusunda gerek Fototerapi + Kan değişimi gerekse, yalnızca fototerapi ile tedavi edilen bebeklerin bilirubin toksisitesine ait bulguları 0-12 aylar arası dönemde, beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri, otoakustik emisyon, timpanogram ve stapes refleksi işitme testleri ve nörolojik muayene bulguları ile kontrollü olarak araştırılmış ve işitme kayıplı hastaların belirlenmesi amaçlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Yenidoğan Sarılığı**

Fizyolojik yenidoğan sarılığı klasik tanımıyla, bilirubin metabolizmasının temel basamaklarının aktivite düzeylerindeki normal gelişimsel farklılıklar sonucunda oluşan aşırı bilirubin yükü nedeniyle ortaya çıkar ve term bebeklerde total serum bilirubin düzeyi 12.9 mg/dl'yi aşmaz (38). Bu tip sarılıklar benign kabul edilip herhangi bir araştırma ve tedaviyi gerektirmezken, bu sınırları aşan durumlar patolojik olarak kabul edilir ve etyolojiye yönelik ileri araştırmayı ve tedaviyi gerektirir. Ancak en iyi merkezlerde bile araştırılsa patolojik sarılıkların büyük bir kısmında anne sütü ile beslenme dışında sarılığa yol açan faktör gösterilememektedir (39, 48). Ayrıca yapılan epidemiyolojik çalışmalar fizyolojik sarılığın şiddeti ve süresinin gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, ırk, coğrafi bölge, genetik yapı, beslenme durumu ve beslenme tipine göre belirgin olarak değiştiğini göstermektedir (12, 37, 38). Tüm bu veriler tetkik ve tedavi gerektirmeyen fizyolojik sarılık sınırlarının yeniden sorgulanmasına yol açmış ve yalnızca yararları daha çok olduğunda tedavinin başlatılmasının önemi vurgulanmıştır. Bu amaçla yenidoğanda bilirubinin riskleri ve olası yararları yeniden incelenmiş ve özellikle sağlıklı term bebeklerde tanısal prosedürler için endikasyonlar değişmiş ve tedavi için yeni kriterler önerilmiştir (3, 51).

### **2.2. Yenidoğanlarda İşitme Kaybı Sıklığı ve İşitme Sisteminin Gelişimi**

Genellikle yenidoğanlarda 1/1000 ile 6/1000 oranında işitme kaybı olduğu kabul edilmektedir (14).

İşitme sisteminin nörofizyolojik maturasyonu sentripedal yönde yani periferden kortekse doğru gelişimini tamamlamaktadır. Doğum öncesi son birkaç haftada yeterince olgunlaşmış olan periferik kısım, doğum sonrası ilk haftalarda tam fonksiyonel hale gelmektedir. İşitme sisteminin miyelinizasyonu hamileliğin ikinci yarısından itibaren başlar ve doğum sonrası ikinci yılda tamamlanır (5, 44). Yapılan araştırmalarda fetusun doğumdan önce seslere tepki verdiği, anne karnındayken annesinin sesini işittiği ve doğumdan sonra farklı konuşma sesleri arasından annesinin sesini ayırt edebildiği belirlenmiştir (2, 4, 44).

Fetus 26-28 haftalık olduğunda, beyin sapına bilgi aktarımı başlamakta beyin sapındaki aksonal iletim ve sinapslardaki geçişler doğum sonrası dönemde hızla gelişmektedir. Moore(44) farklı axonal sistemlerin olgunlaşmasına bağlı olarak kortikal gelişmenin 3 dönemde gerçekleştiğini ileri sürmektedir. Gebeliğin 6'ncı ayından doğum sonrası 4'üncü aya kadar olgun axonlar korteksin sadece yüzeysel tabakasında bulunmaktadır.

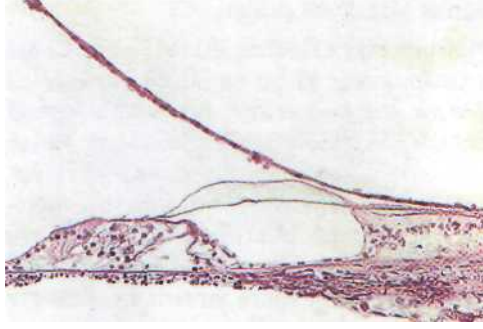
### **2.2.1. Yenidoğanlarda İşitme Sistemi ve İşitmenin Değerlendirme Yöntemleri**

Kulak anatomik ve fizyolojik olarak dış, orta ve iç kulak olmak üzere 3 bölümden oluşur. Dış ve orta kulak sesi amplifiye eden anatomik yapılardır. İç kulak ise sesi mekanik enerjiden elektrik enerjisine çeviren kompleks ve karmaşık bir organdır. İç kulak mekanik enerjiyi elektrik enerjisine çeviren sıvı ile dolu bir labirenttir. Kemik labirent ve bunun içinde yer alan membranöz labirentten oluşur.

Kemik labirentin 3 ana bölümü vardır.

*Vestibül*; Oval pencerenin hemen medialinde yer alır. Utrikulus ve sakkulus bu bölümdedir.

*Koklea*; 2,5 tur atan salyangoz şeklinde bir organdır. Yuvarlak pencere yoluyla orta kulak ile ilişkilidir (Şekil 2.1)

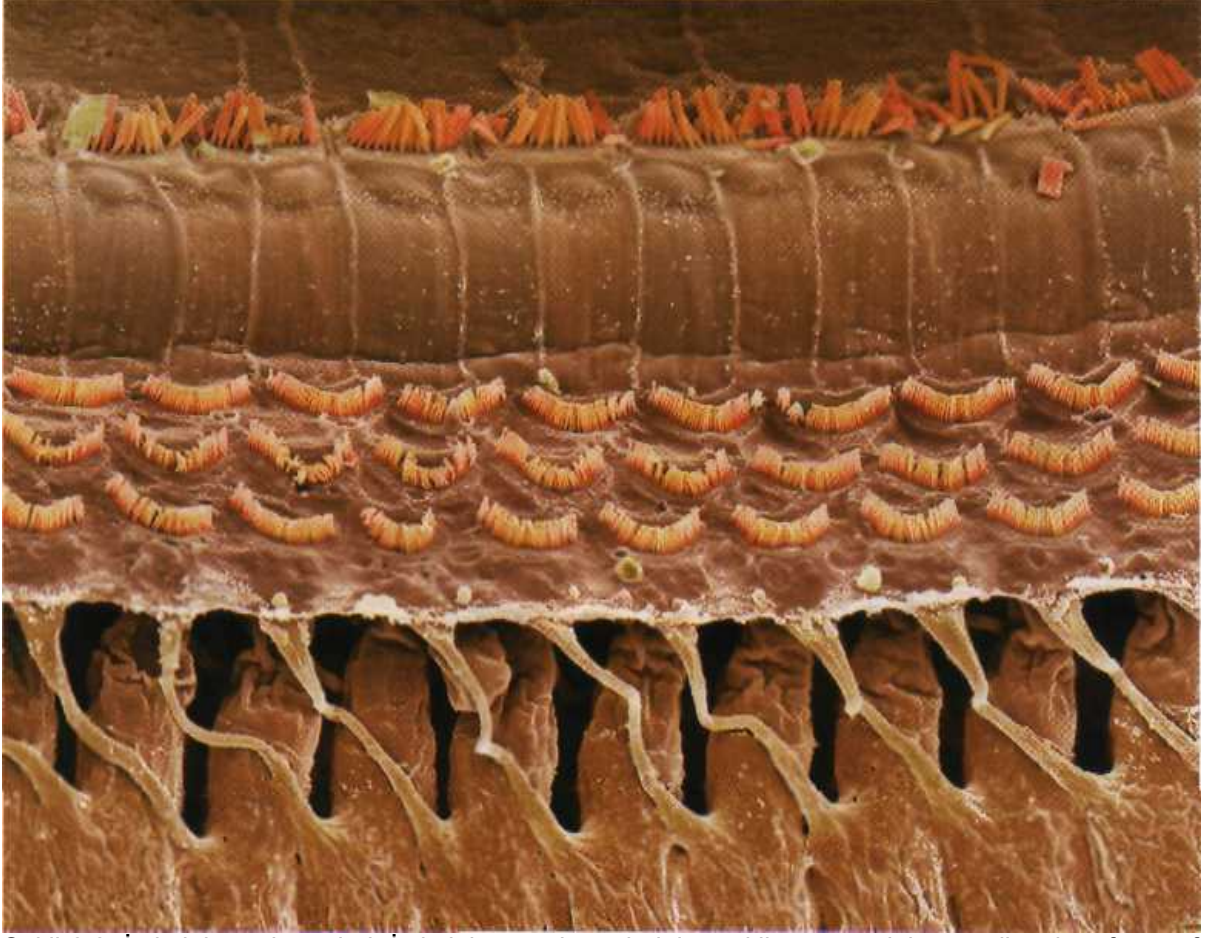


Şekil 2.1. Kokleanın enine kesiti, Reissner membranı, skala media, Korti organı, baziler membran görülmektedir.

*Semisirküler Kanallar;* Süperior, posterior ve lateral (horizontal) olmak üzere 3 tane semisirküler kanal vardır. Bu kanallar açısal hızlanmaya duyarlıdır (76).

Membranöz labirentin 4 bölümü vardır:

Membranöz koklear dukt: Bazılar membran üzerinde iç ve dış tüy hücrelerini taşıyan corti organı yer alır. Labirente gelen ses enerjisi bazılar membranı hareket ettirerek tüy hücrelerinin hareket etmesine ve sekizinci sinirde elektrik uyarısı oluşmasına neden olur, bu uyarı da serebral kortekste ses olarak algılanır (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. İç kulak tüy hücreleri. İç kulakta tüy hücrelerinin renkli tarama elektron mikroskop fotoğrafı. Ortada V şeklindeki bölgeler stereosilyumlardır. Destek hücrelerinin üstünde otururlar. Ses dalgaları iç kulağa girdiğinde stereosilyumları çevreleyen sıvıda hareket oluşur. Bu hareket stereosilyumların eğilmesine, bu da tüy hücrelerinin uyarılmasına neden olur. İç kulak beyine sesin şiddeti ve frekansı hakkında bilgi gönderir (x3000).

- Utrikül ve Sakkul
- Membranöz semisirküler kanallar
- Endolenfatik dukt ve kese

Membranöz ile kemik labirent arasında kalan sıvıya perilenf, membranöz labirent içindeki sıvıya da endolenf adı verilir. Perilenfde sodyum düzeyi yüksek, potasyum düzeyi düşüktür. Endolenfde ise sodyum düzeyi düşük potasyum düzeyi yüksektir.

*Vestibüler Kısım;* Utrikül, sakkul ve semisirküler kanallardan oluşur. Dengenin sağlanmasında önemli işleve sahiptir. Reseptör hücreler (tüy hücreleri) utrikül ve sakkülde makula, semisirküler kanallarda ampullalarda yerleşmiştir. Utrikül ve sakkül makulaları düz,

lineer hareketlerde; semisirküler kanal ampullaları ise dönme hareketlerinde uyarılarak dengeye katkıda bulunur (76).

Klinik odyolojik test bataryası sonuçların nasıl elde edildiğine bakılarak iki grup halinde sınıflandırılabilir:

- 1) İşitsel uyarana karşı özel davranışsal cevap gerektiren davranışsal veya psikofizik testler
- 2) İşitsel uyarana birlikte fiziksel veya fizyolojik ölçüm temeline dayanan objektif testler.

Fiziksel ölçümlere bir örnek, orta kulağın durumunu değerlendirmek için yapılan akustik immitansdır. Fizyolojik ölçümlere örnek ise işitsel beyin sapı cevapları ve diğer elektro fizyolojik fenomenlerdir.

Tanı hastanın hikayesi, fizik muayane ve odyolojik test bataryasından elde edilen bilgilere dayanarak konulur. Kural olarak, işitsel tanı testleri hastanın şikayet ve semptomlarına göre hiyerarşik bir düzen içinde yapılır ve bir test ile elde edilen sonuçlar diğer bir testle elde edilen sonuç ile doğrulanır (75).

### **2.2.2. Otoakustik Emisyonlar**

OAE'leri genel olarak iki sınıfa ayırabiliriz; spontan olanlar ve uyarılmış olanlar.

**2.2.2.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar;** Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE) dışarıdan herhangi bir uyarı verilmeksizin kulak kanalından kaydedilebilen düşük seviyeli akustik sinyallerdir. SOAE'ler, normal işiten kulakların ancak %50'si ile %70'inden kaydedilebilir. Erkeklerle göre kadınlardan daha sıklıkla elde edilebilir ve bazı olgularda amplifikasyona veya özel kayıt tekniklerine gerek kalmaksızın ölçülebilecek kadar yüksektir. SOAE'lerin varlığı ile tinnitus bulunması arasında güçlü bir korelasyon yoktur ve SOEA'lerin gerek amplitüd, gerekse frekans özellikleri kayıtlar arasında belirgin farklılıklar gösterir, klinik kullanımları kısıtlıdır (75).

**2.2.2.2. Transient Otoakustik Emisyonlar;** Transient evoked (geçici olarak uyarılan) otoakustik. emisyonlar (TEOAE), temel bir akustik stimulusun verilmesinin ardından gürültü seviyesinin azaltılması için averajlama tekniklerinin kullanılmasıyla dış kulak yolundan

kaydedilen düşük seviyeli akustik sinyallerdir. Normal bir kokleada kendisinde geniş bantlı bir cevap olan TEOAE'ler, tipik olarak yaklaşık 80 dB şiddetinde geniş bantlı bir stimulus olan klik verilerek, kokleanın geniş bir bölümünün uyarılması sonucunda oluşur. TEOAE'lerin zamana göre dalga formasyonu, stimulusun verilmesini takip eden yaklaşık 20 ms içinde izlenmeye başlayan bir dizi osilasyonlardan (dalgalanmalar) oluşur ve yüksek frekanslı komponentler, düşük frekanslı komponentlere göre daha kısa latanslı frekans grupları şeklindedir. TEOAE komponentlerinin her birinin latansı, kokleadaki yürüyen dalga mekaniğince belirlenir.

TEOAE'ler tipik olarak frekans dağılımına göre analiz edilir. Sinyal gürültü oranının 3'e 6 dB çiftinden fazla olması ve tekrarlanabilme oranının %90'dan yüksek olması, spesifik bir frekans bandında cevap alınıp alınmamasının tespiti için en sık kullanılan kriterlerdir. Genel olarak, orta kulağın normal olduğu olgularda, TEOAE'lerin varlığı, odyometrik eşiklerin normal veya normale yakın olduğunu gösterir; TEOAE'ler genel olarak odyometrik eşikğin 25-30 dB'den yüksek olduğu kulaklardan elde edilemezler (75).

**2.2.2.3. Distorsiyon Otoakustik Emisyon;** OAE'ler daha spesifik frekanslı stimuluslar kullanılarak da oluşturulabilir. Örneğin distorsiyon ürünü (product) otoakustik emisyonlar (DPOAE) iki farklı frekanstaki saf sesin işitmesi normal olan bir olguda kulağa devamlı verilmesi sırasında kaydedilebilir. Böyle bir durumda kulak yoluna yerleştirilen bir mikrofon, iki temel saf sesin yanında bir seri diğer frekanslara ait sinyalleri de kaydedecektir. Bu sinyaller distorsiyon ürünleri (distortion products) olarak isimlendirilir, işitme fonksiyonunun incelenmesi için en sık kullanılan distorsiyon ürünü (2F1-F2) formülüyle ifade edilebilir. Distorsiyon ürünlerinin bulunması normal kokleanın nonlineer özelliğinin kanıtı olarak değerlendirilir. DPOAE'ler klinikte, farklı frekanslardaki bir çift saf sesin (F1 ve F2) sırasıyla 65 ve 55 dB SPL şiddetlerinde (L1 ve L2) verilmesiyle kaydedilir ve saf ses frekanslarının oranı (F2/F1) 1.2/1 olarak ayarlanır. Stimulus frekansları sistematik olarak değiştirilerek, 1000 Hz ile 8000 Hz aralığında geniş bir alandaki DPOAE'ler kaydedilir. DPOAE'nun bulunup bulunmadığına, öngörülen gürültü zeminine nispetle kulak kanalından kaydedilen DPOAE frekansındaki (2F1-F2) dalga amplitüdlerinin ölçülmesiyle karar verilir. Cevapların anlamlı olduğuna karar verirken, DPOAE dalga büyüklüğünün gürültüye olan oranının tipik olarak 3-6 dB aralığında olması gerekir. Orta kulak fonksiyonları normal olan bir olguda,

klirik olarak anlamlı DPOAE'lerin bulunmaması, odyometrik işitme eşığının 30-35 dB'in üzerinde olduğunu gösterir (75).

**2.2.2.4. Klinik uygulamalar;** DPOAE ve TEOAE'lerin her ikisi de, aynı koklear fenomeni değerlendirir ve bu emisyonların varlığı normal koklear fonksiyonlara işaret eder. Daha spesifik olarak DSH (dış saçlı hücre) fonksiyonlarının normal olduğunu gösterir, bu da tipik olarak normal koklear fonksiyonlarla korelasyon içindedir. İletim tipi patolojisi olan veya hafif-orta dereceden daha ileri sensöriyal işitme kaybı bulunan kulaklardan ne DPOAE'ler, ne de TEOAE'ler güvenilir şekilde kaydedilemez. Özellikle 1000 Hz frekansındaki çok hafif derecede işitme kaybı olan kulaklarda TEOAE'lerin, DPOAE'lerden daha sensitif olabileceğine dair bulgular vardır. Bunun tersine, 4000-6000 Hz bandındaki hafif dereceli işitme kayıplarında ise DPOAE'ler, TEOA-E'lerden daha hassastır. Her iki emisyon da tarama enstrümanıdır. Öyle ki, hiç biri hastadaki var olan işitme kaybının seviyesini belirlemek için kullanılamaz. Bu dezavantajına rağmen uyarılmış (evoked) otoakustik emisyonlar (EOAE) gerek çocuklarda, gerek erişkinlerde işitsel fonksiyonların değerlendirilmesi için faydalı birer enstrüman olduklarını kanıtlamışlardır (75).

**2.2.2.5. Yenidoğan Taraması;** Otoakustik emisyonların belki de en yaygın kullanıldığı alanlardan biri yenidoğanlarda işitsel fonksiyonların taranmasıdır. EOAE'ler tarama testleri için idealdir, çünkü çok kısa sürede yapılabilir (zemindeki gürültü seviyesine bağlı olarak 1-2 dk'dan daha az zaman alır) ve herhangi bir elektrot vb kullanmaya gerek yoktur. Yapılan geniş ölçekli çalışmalar, pediatrik popülasyondaki işitme kayıplarının taranmasında EOAE'lerin enstrüman olarak değerinin, uyarılmış potansiyellerle karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. Ek olarak, işitme fonksiyonunun tespiti için EOAE'lerin kullanılmasıyla yapılan tarama maliyetlerinin, uyarılmış potansiyellerle yapılanlara oranla çok daha düşük olduğu, uluslararası çalışmalarla kanıtlanmış önemli bir gerçektir (75).

**2.2.2.6. Koklear Fonksiyonların Değerlendirilmesi;** Olgularda ölçülebilir EOAE'lerin varlığı (gerek TEOAE gerekse DPOAE) DSH'lerin normal olduğunu gösterir. Normal veya normale yakın işitsel hassasiyetin olduğu pek çok olguda bu böyledir. Böylece EOAE'lerin bulunup bulunmaması, işitsel sisteme uygulanan ayırıcı tanı çalışmalarına katkıda bulunabilir.

Örneğin EOAE'ler ani işitme kaybı olgularında DSH fonksiyonlarının normal olup olmadığını gösterebilir. Hastalarda 40 dB'nin üzerinde bir işitme kaybı bulunmasına rağmen EOAE'lerin belirgin şekilde kaydedilmesi, patolojinin ya nöral kaynaklı olduğunu, ya da DSH dışındaki koklear yapılara ait bir patoloji olduğunu gösterebilir. Ek olarak işitme kaybı yakınması olan bir hastada EOAE bulgularıyla davranışsal odyometrinin bulguları arasındaki tutarsızlıklar, simülasyon şüphesine işaret edebilir (75).

Ne yazık ki EOAE'lerin amplitüdü ile odyometrik eşik arasında kuvvetli bir korelasyon yoktur. Diğer bir ifadeyle, belirli bir frekansta işitme kaybı derecesinin tespiti amacıyla EOAE kullanılamaz. Bununla birlikte EOAE amplitüdüleri oldukça stabildir ve zaman içinde yapılan tekrarlı testler arasındaki farklılık  $\pm 3-5$  dB aralığını geçmez. Klinik olarak EOAE amplitüdünde önceki teste göre 4-5 dB'den daha büyük bir farklılık göstermesi, hastanın işitme eşiğinde değişiklik olabileceğine işaret eder. Sonuçta EOAE'ler ototoksik ilaçlara maruz kalan hastalarda tedavi süresince veya hemen tedaviyi takip eden dönemde moniterizasyon için sıklıkla kullanılır. Test sırasında ileri derecede düşükün veya halsizlik içinde olan hastalarda, davranışsal eşik tayini testlerine göre EOAE tekniği ile daha güvenilir bilgiler elde edilebilir ve böylece ototoksik ilaç nedeniyle koklear sensitivitede oluşabilecek bozukluklar erkenden tespit edilebilir.

EOAE'ler erişkinlerin işitsel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde faydalı bir teknik olarak kullanılırken, son zamanlarda çocukların değerlendirilmesi protokolünde bulunması gerekli bir test haline gelmiştir. 6 aylık bir çocukta işitme durumunun değerlendirilmesi için davranışsal teknikler bulunsa da, bu yaştaki bebeklerden her an test uyumunu beklemek ne kadar mümkün olabilir. Literatürde, davranışsal yöntemlerle elde edilen bilgilerin doğrulanması veya çapraz kontrolü için OAE tekniğinin kullanımına ilişkin pek çok çalışma rapor edilmiştir. OAE tekniği ile elde edilen bilgiler, davranışsal testlerin doğrulanması veya test sonuçlarına şüpheyle yaklaşılması açısından çok değerlidir (75).

### **2.2.3. İşitsel Nöropatiler**

İşitsel (auditory) nöropati EOAE kaydı yapılabildiği halde, işitsel beyin sapı cevaplarının (ABR) belirgin şekilde anormal olduğu durumların tanımı için kullanılan çok yeni bir antitedir. İşitsel nöropati tanısı alan olgularda diğer periferik nöropatiler bulunabilir veya

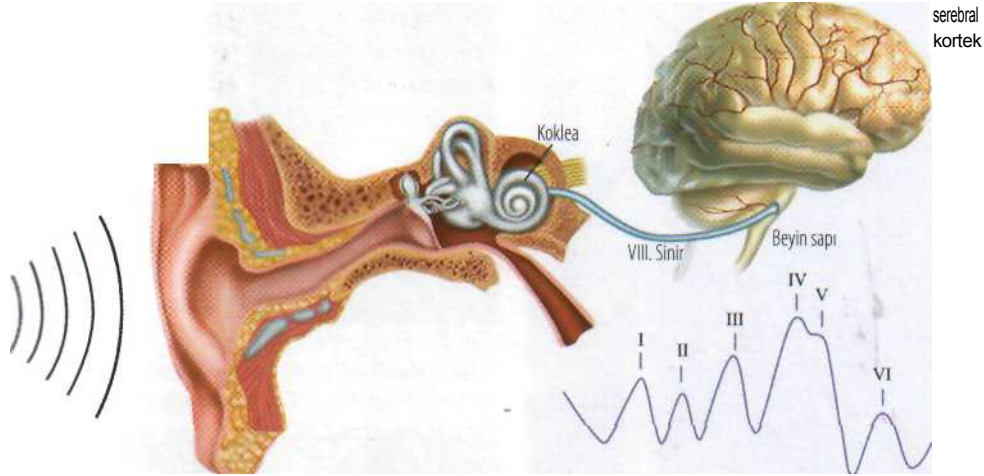


yoktur ve odyometrik işitme eşikleri sıklıkla önemli derecede işitme kaybına işaret edebilir fakat tam sağlıkla, işitmenin normal olması arasında da değişebilir.

Önceleri işitsel nöropatisi olan olgularda nöral tutulumun çok fazla olabileceği ve koklear implantasyondan yarar sağlayacağı şeklinde bir kanı oluşmuş ancak, pek çok klinisyen de tam aksini savunmuştur. Fakat bugünkü bilgilerimiz aksini savunmanın çok konservatif bir yaklaşım olduğunu göstermektedir. Shallop, işitsel nöropatisi olan çocuklarda erken dönemde implantasyona gidildiğinde başarılı sonuçlar alındığını ortaya koyan pek çok araştırmacıdan biridir ve bugün işitsel noropatisi olan çocuklar implantasyona girmektedirler. Bugün hala, ölçülebilir EOAE'leri bulunan ve koklear implantasyona aday olan bir çocukta, bazı özelliklere dikkat edilmelidir. ABR Ölçümünü bozabilecek muhtemel bir takım teknik problemlerin ekarte edilmesi açısından dikkatli olunmalıdır. Bu tip problemi olan çocukların ebeveynleriyle ayrıntılı değerlendirmeler yapılmalı, davranışsal eşiklerin tayin edilebilmesi için her türlü çaba gösterilmeli ve uygun işitme cihazı uygulamasıyla ilerleme elde edilemediği saptanmalıdır. Bu tip tedbirler gereklidir çünkü çocukta, ABR testinin verdiği sonuçlara göre daha iyi seviyede işitme bulunması ihtimali vardır (75).

#### **2.2.4. İşitsel Beyin Sapı Cevapları(ABR)**

Dış kulak yolundan ses verilerek bu sesin koklea, 8. sinir, beyin sapı ve serebral kortekste yarattığı uyarılar kafa derisi üzerine konulan elektrodlar ile kaydedilir. (Şekil 2.3) Uyarı eşığının gecikmesi veya olmaması bu yollarda bir hastalık olduğunu düşündürür (76).



Şekil 2.3. uyarılmış işitsel beyin sapı cevabı. I. ve II dalga koklear sekizinci sinir, III. dalga koklear nukleus, IV. dalga olivary kompleks, V. dalga lateral lemniscus, VI. dalga inferior kollikulus.

ABR'deki dalgaların lokalizasyonu tablo 2.1 de görülmektedir.

Tablo 2.1. ABR cevabında dalgaların alındığı anatomik oluşumlar

#### **Uyarılmış işitsel beyin sapı cevabında dalgaların alındığı anatomik oluşumlar**

Anatomik lokalizasyon	Dalga
Koklear sekizinci sinir	I. ve II. dalga
Koklear nukleus	III. dalga
Olivary kompleks	IV. dalga
Lateral lemniscus	V. dalga
Inferior kollikulus	VI. dalga

Normal bir ABR trasesinde, geleneksel olarak romen rakamlarıyla I'den V'e kadar numaralandırılan verteks pozitif pikler yer alır. ABR trasesinde I. ve II. dalga gibi erken pikler işitsel sinir kaynaklı senkronize nöral aktiviteyi gösterirken, V. dalga primer olarak superior oliver kompleks ile inferior kollikulus arasındaki bağlantıyı yapan lateral lemniskustaki nöronların aktivitesini yansıtır. ABR trasesindeki her bir dalganın amplitüdü gerek olgular arasında, gerek aynı olgudaki değişik ölçümler arasında farklılık gösterebilirken, latanslar stabildir ve çok iyi belirlenmiştir.

İşitsel sensitivitesi normal olan bir erişkinde yaklaşık 1.5 msn latansla I. dalga oluşur. Takip eden diğer dalgalar yaklaşık 1 msn aralıklarla oluşur ve öyle ki yüksek şiddetlerdeki stimulus seviyesinde V. dalganın latansı tipik olarak 5-6 msn arasındadır. Stimulus şiddeti

düştükçe ABR dalgalarının amplitüdüleri de düşer, ancak klinik olarak asıl önemli olan her bir dalga latansının gittikçe uzamasıdır. Stimulus şiddeti işitme eşiğine yakın seviyelere kadar indikçe, erken latanslı dalgalar gittikçe yok olur. Bu kadar düşük şiddetteki stimulus seviyelerinde yalnızca V. dalga kaydedilebilir.

ABR potansiyellerinin pek çok diğer uyarılmış potansiyellere bir üstünlüğü yenidoğanlarda güvenilir şekilde kaydedilebilmesidir. Özellikle bebeklerin büyümelerinin ABR üzerine etkileri çok iyi çalışılmıştır. Doğumda ABR potansiyelleri başlıca I. III. ve V. dalga olmak üzere üç pikten oluşur. Yeni doğanlarda I. ve V. dalganın nisbi amplitüdüleri, erişkinlerdekine göre farklılık gösterir. Çok genç infantlarda I. dalganın amplitüdü V. dalganinkine eşit, hatta daha büyük olabilir. İnfantlardaki I. dalga ile V. dalga arasındaki bu ilişki, erişkin yaşlarda tersine döner, infantlarda I. dalganın latansı, erişkin döneme göre çok az daha uzundur. Ancak II-I. ve V. dalganın latansları normal erişkinlere göre oldukça uzundur, bu durum infantlarda intermik latansların daha uzun olmasına neden olur. Çocuk büyüdükçe, ABR potansiyelleri yaklaşık 2 yaş civarında erişkin formlarına ulaştıkça gerek absolut, gerekse intermik latanslar kısalır, II. ve IV. dalgalar gittikçe belirginleşir ve V. dalga amplitüdü artar. Yaşamın ilk 2 yılı süresince ABR potansiyellerinin maturasyona bağlı değişimleri öyle belirgindir ki, her bir dönem için. ayrı normal değerlerin belirlenmesi gerekir.(75).

**2.2.4.1. İşitme Seviyesinin Tespiti;** ABR potansiyellerinin primer klinik uygulama alanlarından biri çocuklarda ve geleneksel davranışsal tekniklerin kullanılmadığı olgularda işitme seviyesinin tespitidir. ABR tekniğinin etkili bir klinik uygulama olduğu kabul edilse de, bu potansiyellerin beyin sapının alt bölgelerindeki işitsel yollardan kaynaklandığını akılda tutmak gerekir. ABR testinde kullanılan ses beyaz ses olup frekans spesifitesi yoktur. Sonuçta ABR potansiyelleri davranışsal tekniklerin yerine konulmamalı, bunları destekleyici bir teknik olarak kabul edilmelidir ve işitme hakkında sonuç veren gerçek bir bilgi olarak yorumlanmasından kaçınılmalıdır (75).

**2.2.4.2. Koklear işitme kaybı;** İşitmesi normal olan kişilerde klik stimulusu için ABR eşikleri, davranışsal işitme eşiklerinin 10-15 dB içindedir. Koklear işitme kaybı olan olgularda, ABR eşikleri işitme kaybının seviyesine göre yükselme gösterir. ABR potansiyellerinin uyarılması için en sık kullanılan stimulus, frekans spesifitesi olmayan klicktir ve hastadaki işitme seviyesi hakkında sağlayacağı bilgi de frekans spesifik olmayacaktır.

Bazı çalışmalar klik ile uyarılan ABR eşiklerinin en iyi 2000 ve 4000 Hz frekanslardaki odyometrik eşiklerle uyum sağladığını göstermektedir. Bir kısım diğer araştırmacı, ABR eşikleriyle en iyi korelasyonun, odyogramdaki 1000-4000 Hz işitme eşiği ortalaması ile olduğunu göstermiştir. ABR potansiyellerinin şiddet-latans fonksiyonuna ait grafiğin klinik uygulamalarda kullanılabileceği gösterilmiştir. Çalışmalar göstermiştir ki, yüksek frekanslarda işitme kaybı olan olguların ABR şiddet-latans eğrileri, düz odyogramlı işitme kaybı olgularına göre daha diktir. Sonuçta pek çok çalışmanın işaret ettiği gibi, ABR ile doğru olarak tespit edilebilen işitme kayıpları yaklaşık 80-90 dB HL dolayındadır. Diğer bir deyişle ABR, ileri ile çok ileri derecede işitme kayıplarının birbirinden ayırt edilmesi için kullanılamaz (75).

### **2.2.5. İşitsel Steady State Cevaplar (ASSR)**

İşitsel steady state cevapları (auditory steady state response - işitsel sürekli durum cevapları - ASSR) ilk kez 1980'lerin ortalarında tanımlanan bir tür uyarılmış potansiyellerdir. Transient (klik gibi) yerine sürekli bir ses stimulusu kullanılarak uyarılan bir tür işitsel uzak saha potansiyelleridir. ASSR kaydı için kullanılan stimulus, amplitüdü veya frekansı nispeten düşük bir oranla modüle edilen sinüsoidal dalgalı sürekli bir sestir. Kokleadaki maksimum stimülasyonun olduğu yer, seçilen taşıyıcı frekans oranına bağlıdır. Test sırasında devam eden elektroensefalografi aktiviteleri de ölçüldüğü için ortalama alınması gerekir. Kaydedilen cevaplar tipik olarak modülasyon frekansını izleyen amplitüd varyasyonlarından oluşur ve özellikle yüksek stimulus seviyelerinde kaydedilen dalga formunun içinde izlenebilir. Cevabın devamlı ve sinüsoidal özelliği nedeniyle, zamansal açıdan çok frekans analiziyle incelenebilir. ASSR potansiyelleri hızlı Fourier transformasyonu (fast fourier transform - FFT) frekans bileşenlerine ayrılır (75).

Klinikte faydalı bir enstrüman olabilme potansiyeline sahip ASSR'nin, daha sık kullanılan ABR'ye göre birtakım avantajları vardır. Örneğin ASSR amplitüdü tamamen müdahale edilebilen sinüsoidal bir stimulus ile uyarılabilmektedir. Bu özelliğe sahip bir stimulus, frekans spesifik ABR kaydı için kullanılan gelen tone-burst stimulusa göre çok daha dar bir

frekans bandına sahiptir. Ek olarak ASSR klik veya tone-burst gibi transient bir stimulus yerine, uzun süreli verilen sinüsoidal bir stimulus ile uyarılabildiği için, ses şiddetinin yükseltilmesinde transient stimuluslar gibi kısıtlılık oluşturmaz. Sonuçta ASSR ile ileri ve çok ileri dereceli işitme kayıplarının birbirinden ayırt edilmesi ABR'ye göre daha kolaydır. Ayrıca devamlı bir stimulusun kalibrasyonu transient (geçici) bir stimulusa göre daha güvenilirdir, hatta cevabın tanımlanması istatistiksel kriterlere dayandığından, ABR için olduğu gibi dalgaların oluşup oluşmadığına veya pik seçimine karar verebilmek amacıyla eğitim ve tecrübeye gerek yoktur. ASSR potansiyelleri ABR kadar çok çalışılmamıştır. Bu cevapların kaydedilmesi için gerekli en iyi parametrelerin hala belirlenmesi gerekmektedir. Bir de ASSR potansiyellerinin amplitüdüleri ABR'ye göre çok küçüktür ve başarılı bir kayıt için hastanın özellikle sakin sessiz durması, gürültülerin çok iyi kontrolü gerekir (75).

**2.2.5.1. İşitme Seviyesinin Tespiti ve Klinik Uygulamalar;** Gerek çocuklarda, gerek erişkinlerde yapılan pek çok çalışmada ASSR eşikleri ile odyometrik eşikler arasında iyi korelasyonların olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Hala geniş ölçekli normal grup çalışmalarına gerek olsada, alınan erken sonuçlar pediatrik popülasyonda frekans spesifik eşiklerin tayini için ASSR tekniğinin, ABR Ölçümlerine iyi bir alternatif olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca cihazların teknik olarak sınırlarını zorlayan durumlarda anlamlı ABR kayıtlarının yapılamadığı olgularda ASSR kayıtlarının yapılabildiğini gösteren pek çok çalışma vardır ve ASSR koklear implantasyon düşünülen çocukların değerlendirilmesinde kullanılan bir cihaz olarak popülaritesini artırmaktadır, ileri ve çok ileri derecede işitme kaybı olan kulakların işitme eşiklerinin doğru tahmin edilebilmesi için ve cevapların stimulus artefaklarından arındırılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (75).

## **2.2.6. Orta Kulak Fonksiyonlarını Değerlendirmek İçin Yapılan Testler**

**2.2.6.1. Timpanometri (Akustik Empedans);** Akustik iletkenlik (acoustic immittans) terimi ya akustik geçirgenliği (acoustic admittance) (enerjinin sistemden geçiş kolaylığı) ya da akustik direnci (acoustic impedance) (ses enerjisinin akımına karşı total direnç) tanımlamak için kullanılır. Akustik iletkenlik ölçümleri klinikte hem tarama amacıyla hem de periferik (özellikle orta kulak) ve santral işitsel hastalıkları tanımak ve sınıflamak için tanı aracı olarak kullanılır, ayrıca işitsel duyarlılığı objektif olarak tahmin etmek amacıyla da kullanılabilir.

Akustik iletkenlik ölçümleri klinikte sıklıkla timpanometri ve stapediale refleks ölçümleri ile birlikte yapılır.

**2.2.6.2. Stapes Refleksi;** Timpanometri gibi, stapes refleks ölçümleri de önemli ve yararlı tanısal bilgi sağlar. En sık kullanılan iki stapes refleks ölçümü akustik refleks eşiği ve akustik refleks decay'dir. Her iki test de stapes kasının kasılmasının neden olduğu timpan zarındaki esneklik (compliance) değişikliklerini ölçer ve özellikle koklear ve retrokoklear lezyonların ayırımında yararlıdır. Akustik refleks eşiği testi stapes kasının kasılmasına sağlayan en hafif ses düzeyini gösterir. Normal olarak ipsi veya kontralateral kulaktan saf ses veya gürültü uyararı verildiğinde her iki kulakta birden kasılma gerçekleşir. Normal işiten kişilerde 70-100 dB HL, ses şiddetli bir kulağa verildiğinde akustik refleks eşiği ortaya çıkar. Akustik refleksin nöral ağı alt beyin sapına lokalizedir. Kontralateral akustik refleks arkı akustik sinir, ventral koklear nükleus, medial superior olive, VII. kafa çiftinin kontralateral motor nükleusu ve kontralateral stapes kasını içerir (75).

Her tip orta kulak hastalığı, stapes kası kasıldığında esneklikte olabilecek değişikliklerin görülmesini engelleyecektir. Böylelikle test yapılan kulakta iletim tipi işitme kaybı varsa hem ipsilateral hem de kontralateral refleksler bilateral olarak alınamayacaktır. Koklear patolojilerde akustik refleks rekrütman fenomeninin olduğunu belirtecek şekilde sıklıkla eşik üstü 60 dB veya daha düşük seviyede alınır. Bununla birlikte koklear kayıp, 60 dB den fazla ise akustik refleks gözlemlene şansı azalır. Retrokoklear patolojisi olan olguların çoğunda patolojik kulak uyarıldığında akustik refleks alınmaz. Eğer akustik refleks varsa, patolojik olan kulakta, refleks decay testinde stapes kasının kontraksiyonu genellikle devam etmez. Kontralateral refleks alınmazken ipsilateral refleks sağlam ise refleks arkının beyin sapında çaprazlaştığı bölgede bir beyin sapı hastalığı olabilir. Stapes refleksini ayrıca fasial sinir paralizisi olan hastada lezyonun düzeyini belirlemede değerli klinik bilgi sağlar. Lezyon proksimal ise stapes refleksinin olmaması beklenir. Eğer lezyon stapediale dalın distalinde ise sağlam bir refleks beklenir. Stapes refleks ölçümleri fasial paralizisi hastanın değerlendirilmesinde rutin olarak mutlaka uygulanmalıdır.

Akustik refleks decay, stapes kasının belli süre kasılı kalabilme yetisini ölçer. Test sırasında, sinyal akustik refleks eşiğinin 10 dB üstünde 10 saniye süreyle verilir. Eğer cevap amplitüdünü 5 saniye içinde orijinal amplitüdünün yarısı veya daha azına düşerse anormal olarak kabul edilir. Yüksek test frekanslarında birçok normal kulakta refleks decay pozitif

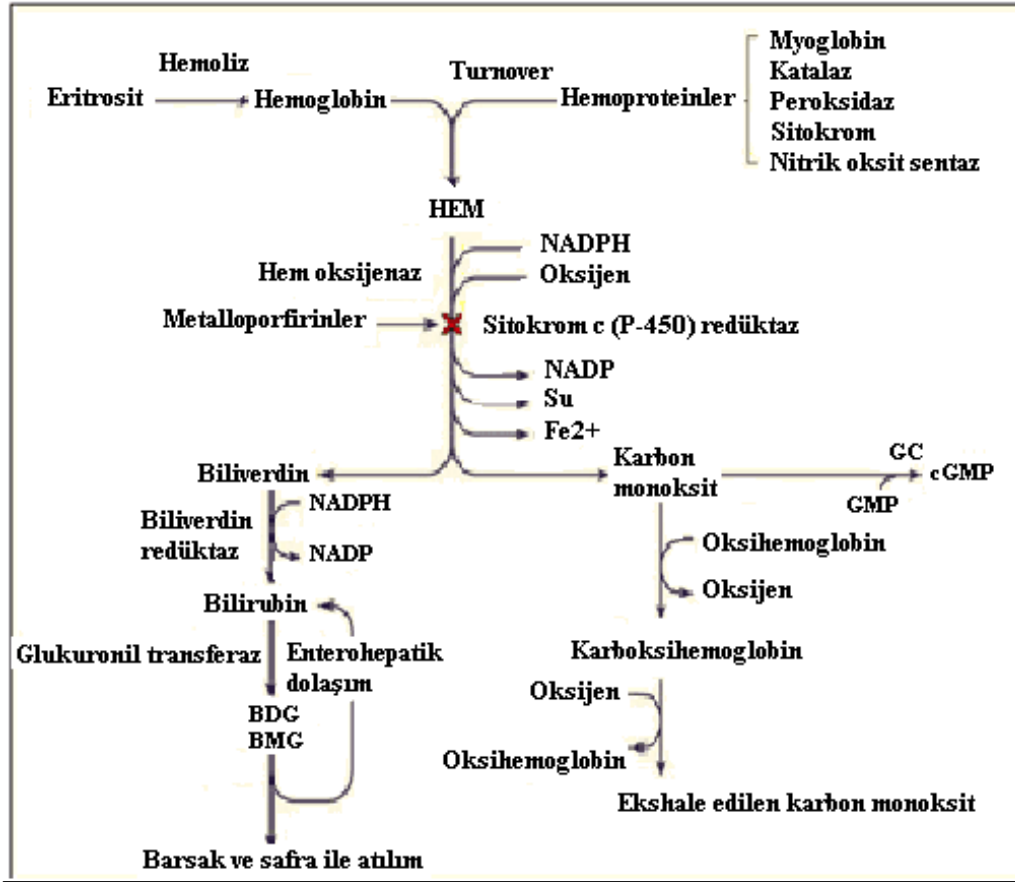
olduğundan refleks decay testleri için genellikle 500 ve 1000 Hz kullanılır. Anormal refleks decay retrokoklear hastalık için gösterge olabilir. Koklear veya iletim tipi işitme kaybı olan kişiler o kulakta akustik refleks eşiği bulunduğunda negatif akustik refleks decay göstereceklerdir (75).

### **2.2.7. Bilirubin Metabolizması ve Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi**

Bilirubin hem katabolizmasının son ürünü olan bir pigmenttir. Hem içeren proteinler hemoglobin, miyogloblin ve sitokrom, katalaz, triptofan, pirolaz gibi enzimlerdir. Vücudun tüm hücreleri potansiyel bilirubin kaynağıdır. Ancak bu pigmentin % 75'i yaşlanmış eritrositlerin retikuloendotelial sistemde (RES) lizisi sonucu oluşur. Bilirubinin geri kalan bölümü (% 25) ise hem proteinlerinin karaciğerde ve eritrosit öncü hücrelerinin kemik iliğinde yıkımıyla oluşur. Yenidoğanda günlük bilirubin yapımı erişkindekinin 2.5 katıdır (53).

Bilirubin sentezi, transportu ve metabolizması Şekil 2.1 de özetlenmiştir. Hem'in bilirubine dönüşümünde mikrozomal bir enzim olan hem oksijenaz ile sitozolik bir enzim olan biliverdin redüktaz rol oynar. RES' den dolaşıma salınan bilirubin (indirekt bilirubin konjüge olmamış bilirubin) pH 7.4'te suda çözünemez olduğundan taşınabilmesi için albümine bağlanır. Albümin üzerinde biri yüksek, diğeri daha düşük afiniteli iki bağlama bölgesi vardır

Albümine bağlı olarak karaciğere gelen bilirubin, bir taşıyıcı aracılığıyla hepatosit membranından hücre içine taşınır. Burada öncelikle Y-proteinine (ligandin = glutation S-transferaz B), ayrıca daha düşük afiniteli Z-proteini ve diğeri glutation S-transferazlara bağlanır. Bu bağlanma ile bilirubinin dolaşıma geri kaçışı önlenir. Daha sonra endoplazmik retikuluma taşınan bilirubin üridin difosfat (UDP) glükuronil transferaz enziminin katalizör etkisiyle konjüge edilerek UDP-glükuronik asid ve bu asidin tuzlarına dönüşür. Yenidoğanda ilk 48 saatte yalnızca monoglükuronidler, daha sonra ise diglükuronidler oluşmaktadır. Konjüge olan ve suda çözünür duruma gelen bilirubin (direkt bilirubin) aktif transportla safraya atılır. (Şekil 2.4) (53).



Şekil 2.4. Hem yıkımı ve bilirubin oluşumunun metabolik yolu.

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

Erişkinde bağırsağa gelen bilirubinin çoğu bakteriler tarafından bilirubinoidlere (sterkobilin, ürobilinojen) dönüştürülür ve feçesle atılırlar. Çok az bir bölüm ise hidrolize olarak indirekt bilirubine dönüştürülür ve portal dolaşım ile karaciğere geri döner (enterohepatik dolaşım). Yenidoğanın steril bağırsağında bilirubin bilirubinoidlere dönüşmez. Diğer taraftan yenidoğan bağırsağında enterik mukozal bir enzim olan beta glukuronidaz yüksek konsantrasyonda bulunur. Bu enzimin de etkisiyle yenidoğanda indirekt bilirubine dönüşüm ve enterohepatik dolaşıma katılım görece fazladır. Bilirubin metabolizmasının bu enterohepatik fazı, bazı yenidoğan sarılığı vakalarında önemli rol oynamaktadır (53).



### **2.2.8. Yenidoğan sarılıklarının sınıflandırılması**

Yenidoğan sarılıkları bilirubin cinsine göre indirekt hiperbilirubinemi (konjüge olmamış bilirubin birikmesi) ve direkt hiperbilirubinemi (konjüge olmuş bilirubin birikmesi) olarak ikiye ayrılır. Yenidoğanda en sık görülen tip olan indirekt hiperbilirubinemi, fizyolojik sarılıkta ve bunun dışında bilirubin yapımının arttığı ya da bilirubin karaciğer hücresine alınmasının (uptake) veya konjgasyonunun azaldığı patolojik durumlarda görülür (Tablo 2.2) (53).

## Tablo 2.2. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi

### nedenleri

---

#### **Artmış bilirubin üretimi**

*Fizyolojik sarılık (immatur eritrosit ve eritrosit dışı hem parçalanması)*

#### *Hemolitik bozukluklar*

- Kan grubu uyumsuzluğu (ABO, Rh, vb)
- Genetik nedenli hemoliz
- Eritrositlerin yapısal defektleri (sferositoz, eliptositoz vb)
- Enzim eksiklikleri (G6PD, piruvat kinaz, vb)
- Hemoglobinopatiler (alfa talasemi, diğer talasemiler, vb)
- İlaça bağlı (K vitamini)

#### *Damar dışına kanama*

Hematom (sefalhematom, pulmoner ve serebral kanama)

#### *Polisitemi*

- Feto-fetal ya da materno-fetal transfüzyon
- Kordonun geç klempe edilmesi
- Kronik fetal hipoksi
- Dişabetli anne çocuğu

#### **Artmış enterohepatik dolaşım**

#### *Azalmış bağırsakperistaltizmi*

(Fizyolojik sarılık, az beslenme, pilor stenozi, anne sütü sarılığı, ilaç etkisi)

#### *Bağırsakta mekanik tıkanıklık*

(Hirschsprung hastalığı, mekonyum ileusu, mekonyum tıkaçı sendromu)

#### **Bilirubin taşınması ve "uptake" inde yetersizlik**

Fizyolojik sarılık, prematürelilik

#### **Azalmış bilirubin konjügasyonu (UDPGT eksikliği)**

- Fizyolojik sarılık, prematürelilik
- Crigler-Najjar sendromu Tip I ve II, Gilbert sendromu
- Galaktozemi\*, tirozinemi\*, hipermetioninemi \*
- Hipotiroidi

#### **Diğer**

Sepsis \*\*

---

UDPGT: Uridin difosfat glükuronil transferaz;

\* Genellikle direkt bilirubin de artmıştır

\*\* Bilirubin klirensi azalmış, aynı zamanda direkt bilirubin de artmış olabilir.

### 2.2.9. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi, Irksal, Ailesel ve Genetik Farklılıklar

Term yenidoğanlarda sarılıklı kardeş öyküsünün de hiperbilirubinemi riskini anlamlı şekilde artırdığı iyi bilinmektedir. Önceki kardeş ya da kardeşlerinde sarılık öyküsü olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi riski, sarılıklı kardeş öyküsü olmayanlardan 3.1 kat daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada kardeşlerinde şiddetli sarılık öyküsü olanlarda daha yüksek serum bilirubin konsantrasyonuna (>15 mg/dl) sahip olma riski, kardeşlerinde şiddetli sarılık öyküsü olmayanlara göre 12.5 kat daha yüksek saptanmıştır (31).

İrk ve sarılıklı kardeş öyküsü gibi risk faktörleri akla kolaylıkla genetik bir faktörü getirirse de bu konu yakın geçmişe kadar tam olarak araştırılmamıştır. Ancak 1991 yılında bilirubin metabolizmasının anahtar enzimi olan bilirubin UDP-GT'nin gen yapısının açıklanmasından sonra özellikle Crigler Najjar ve Gilbert Sendromu gibi bu enzimin eksikliği ile giden patolojilerdeki mutasyonlar tanımlanmaya başlamıştır (8, 43). Örneğin Gilbert sendromunda UDP-GT aktivitesindeki azalma bu enzimi kodlayan başlıca gen olan UGT1A' nın promoter bölgesindeki TA tekrarlarının ekspansiyonuna bağlanmıştır (9, 15). Aynı şekilde yenidoğan sarılıklarının toplumda yüksek sıklıkta gözlenen Gilbert sendromu ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, pik düzey değişmese de mutasyon olan bebeklerde birinci ve ikinci günlerde bilirubin artış hızı daha yüksek saptanmıştır (9). Aynı mutasyonun uzamış sarılıklarla ilişkisi araştırıldığında ise anne sütü ile beslenen çok uzamış sarılıklı bebeklerde bu mutasyonun % 27 gibi oldukça yüksek bir sıklıkta gözlemlendiği saptanmış ve mutasyonun anne sütü sarılığına katkıda bulunduğu belirtilmiştir (42).TA tekrarlarının sayısındaki irksal farklılıklar ve bunun UDP-GT aktivitesi ile korelasyonu bu polimorfizmin bilirubin metabolizmasındaki farklılıkları arttırabileceğini göstermiştir (11). Örneğin Asyalılarda yaygın şekilde gözlenen ve UDP-GT proteininde bir aminoasit değişimi ile sonuçlanan DNA sekans varyantı (Gly71Arg) neonatal hiperbilirubinemi ile ilişkili bulunmuştur (15, 41).

### 2.2.10. Patolojik İndirekt Hiperbilirubinemi Nedenleri

Yenidoğan bebeklerdeki patolojik sarılıkların büyük çoğunluğundan bilirubin metabolizma basamaklarında normal fizyolojinin dışında gelişen patolojik süreçler (artmış bilirubin üretimi, hepatik alım eksikliği, yetersiz bilirubin konjugasyonu ve artmış bilirubin enterohepatik dolaşımı) sorumludur (17).

Patolojik hiperbilirubineminin bir diğer nedeni Gilbert sendromlu hastalarda ortaya çıktığı gibi bilirubin hepatik alımının eksikliğidir (9).

G6PD eksikliğinde artmış hemoliz riski ve bozulmuş bilirubin konjugasyonu vardır (28). Gilbert sendromlu bebekler ayrıca hafifçe azalmış UDP-GT aktivitesine sahiptir. Bu azalma enzimi kodlayan başlıca gen olan UGT1A' nın promoter bölgesindeki TA tekrarlarının ekspansiyonuna bağlanmıştır. TA tekrarlarının sayısındaki ırksal farklılıklar ve bunun UDP-GT aktivitesi ile korelasyonu bu polimorfizmin bilirubin metabolizmasındaki farklılıkları arttırabileceğini göstermiştir (11). Ayrıca glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği ve Gilbert sendromunun kombinasyonu ciddi sarılık olasılığını arttırır (15, 27).

Bilirubin artmış enterohepatik dolaşımı yoluyla sarılığa neden olan patolojik durumlardan biri açlıktır (19, 33).

Yenidoğan sarılığı ile ilgili olarak yayınlanan bir derlemede ciddi hiperbilirubinemi gelişimi için geniş bir risk faktörleri listesi sunulmuştur (15) (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3.** Neonatal hiperbilirubinemi gelişimi ile ilgili risk faktörleri

<b><u>Maternal faktörler</u></b>	<b><u>Perinatal faktörler</u></b>	<b><u>Neonatal faktörler</u></b>
<b>1. Irk veya etnik grup</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Asya</li><li>✓ Yerli Amerikalılar</li><li>✓ Yunanistan adaları</li></ul>	<b>1. Doğum travması</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Sefal hematom</li><li>✓ Ekimozlar</li></ul>	<b>1. Prematürite</b>
<b>2. Gebelik komplikasyonları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Diabetes mellitus</li><li>✓ Rh uygunsuzluğu</li><li>✓ ABO uygunsuzluğu</li></ul>	<b>2. Enfeksiyon</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Bakteriyel</li><li>✓ Viral</li><li>✓ Protozoal</li></ul>	<b>2. Genetik faktörler</b> <ul style="list-style-type: none"><li><b>a) Konjugasyonun ailesel hastalıkları</b><ul style="list-style-type: none"><li>✓ Gilbert sendromu</li><li>✓ Crigler-Najjar sendromu tip I-II</li></ul></li><li><b>b) Diğer enzimatik defektler</b><ul style="list-style-type: none"><li>✓ G6PD eksikliği</li><li>✓ Pirüvat kinaz eksikliği</li><li>✓ Heksokinaz eksikliği</li><li>✓ Konjenital eritropoetik porfiri</li></ul></li><li><b>c) Yapısal eritrosit defektleri</b><ul style="list-style-type: none"><li>✓ Sferositoz</li><li>✓ Eliptositoz</li></ul></li></ul>
<b>3. Doğum sırasında hipotonik solüsyonlarda oksitosin kullanımı</b>		<b>3. Polisitemi</b>
<b>4. Anne sütüne ait faktörler (geç başlangıçlı anne sütü sarılığı)</b>		<b>4. İlaçlar (streptomisin, kloramfenikol, benzil alkol, sulfisoksazol)</b>
		<b>5. Anne sütünün yetersiz alımı (erken başlangıçlı anne sütü sarılığı)</b>

### 2.2.11. Bilirubin Toksisitesi, Ensefalopati ve Kern İkterus

Kernikterus, bilirubin toksisitesinin beyinde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlayan bir terimdir. İlk kez 1904 yılında beynin dejenere olmuş bölgelerinde bazı fokal ikterik pigmentasyonlar için kern ikterus terimi kullanılmıştır (kern; nukleus veya ganglion, ikterus; sarı) (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5.** 1904 yılında Schmorl tarafından yayınlanan ve onun bazal ganglionlardaki sarı görünüm nedeniyle ilk kez kern ikterus terimini kullanmasına yol açan görüntü.

Ağır eritroblastozis fetalis'ten ölen sarılıklı bebeklerin otopsilerinde beyinde bilirubinle boyanmış alanlar olduğu ve bunların belirli bir dağılım gösterdiği saptanmıştır. Oysa nöronal hasarın mikroskopik bulgusu olmadan da beyin yapılarının sarıya boyanabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle bilirubin ensefalopatisi terimi gerçekte kernikterus ile birlikte çoğu kez gelişen akut ve kronik klinik tabloyu, kernikterus ise bilirubinin boyamasının nöropatolojik bulgularını ve karakteristik nöronal hasar dağılımını yansıtır. En sık etkilenen

bölgeler bazal ganglionlar (özellikle globus pallidus, subtalamik çekirdek); hipokampus, substantia nigra, çeşitli kraniyal sinirler (Özellikle okülomotor, vestibüler, koklear, fasiyal sinir çekirdekleri); çeşitli beyin sapı çekirdekleri, özellikle ponsun retiküler yapısı; serebellar çekirdekler ve medulla spinalisin ön boynuz hücreleridir. Bebek yenidoğan döneminden sonra ölürse bu sarıya boyanma artık görülmeyebilir, ancak hücre zedelenmesinin mikroskopik belirtileri, nöron kaybı ve glial hücre çoğalması yine de saptanabilir. Patolojik olarak kernikterus beyin hasarının geriye dönüşümsüz bir şekli olarak bilinir. Oysa klinik gözlemler bilirubin toksisitesinin geçici veya geriye dönüşümlü de olabileceğini göstermektedir. Yükselen bilirubin düzeyleriyle birlikte artan letarji, kan değişimi sonrası bazen düzelmekte, beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerinde meydana gelen değişiklikler bilirubin düzeylerinin düşmesiyle hızla geri dönebilmektedir. Bu gözlemler bilirubin toksisitesi tablosunun klasik ağır ensefalopatiden asemptomatik vakalara kadar değişen geniş bir klinik yelpazesi olduğunu göstermektedir (53).

### **2.2.12. Bilirubin Toksisitesinin Patogenezi**

Kernikterusun patofizyolojisi iyi bilinmemektedir. Bilirubinün toksik etki yapabilmesi için plazmadan nörona geçmesi gerekir. Lipofilik özelliği nedeniyle konjüge olmamış serbest bilirubin kan-beyin bariyerini geçebilir, albümine bağlı bilirubin ise serebral dolaşımdan beyin dokusuna geçemez. Bilirubinün beyne geçişinde bilirubin yapımının kan ve dokuların normal tamponlama kapasitesini aşması, albümin ve diğer proteinlerin bilirubin bağlama kapasitelerinde azalma, kan-beyin bariyerinde geçirgenliğin artması gibi mekanizmaların rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Genellikle kernikterusun, kanda serbest bilirubinün artması sonucu geliştiği kabul edilir. Bu kurama göre, albüminün bilirubin bağlama kapasitesinin azalması, plazmadaki serbest bilirubin konsantrasyonunu artırarak kernikterus riskini de artıracaktır. Buna karşı görüşler de vardır ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini bozan durumlar varlığında albümine bağlı bilirubinün de beyin dokusuna geçebileceği öne sürülmektedir (53).

Bilirubinün özellikle beyin bazal ganglionlarına depolanmasının nedeni bilinmemektedir. Bilirubin önce sinir terminallerine bağlanır, membran potansiyellerini düşürür, sinir iletisini

azaltır; bundan sonra sinir terminalleri ve aksonlara penetre olur ve buradan retrograd olarak nöronlara geçer. Bilirubin hücre içine girdikten sonra oluşan nöron hasarının mekanizması da bilinmemekte; ancak bu etkinin oksidatif fosforilasyonun, hücre solunumunun, protein sentezinin ve glüköz metabolizmasının bozulması yoluyla olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda bilirubini toksik olmayan bir moleküle dönüştüren nöronal mekanizmalar üzerinde de durulmaktadır. Hücre zedelenmesi veya immatürite nedeniyle bu mekanizmaların çalışmaması ile nöronal bilirubinin toksik etkisini koruyarak kernikterusa yol açabileceği öne sürülmektedir (53).

### **2.2.12.1. Bilirubin Toksisitesinin Klinik Bulguları Ve Prognozu**

#### **2.2.12.1.1. Akut bilirubin ensefalopatisi (kernikterus)**

Klasik kernikterusta, ileri derecede sarılığı olan bebek birbirinden oldukça farklı üç klinik evreden geçer. İlk birkaç günde bebek letarjik ve hipotoniktir, emmesi zayıftır. Bu bulgular özgül değildir. Ancak varlığında bilirubin ensefalopatisi düşünülmelidir, zira ikinci evreye geçenlerde prognoz daha kötüdür. İlk haftanın sonuna doğru hipertoni, tiz sesle ağlama, ateş ve konvülziyonlar ile İkinci evre bulguları ortaya çıkar. Ateş diensefalik tutulma ile ilgili olabilir. Hipertoni ekstansör kas gruplarını tutar, çoğu bebekte retrokollis (boynun arkaya doğru yaylanması) ve opistotonus (gövdenin arkaya yaylanması) görülür. Moro refleksi kaybolur. Rijidite, yukarı bakış paralizisi, periyodik okülojirik krizler, solunum düzensizliği ve pulmoner kanamalar terminal belirtilerdir. Bu belirtilerin görüldüğü bebeklerin % 50'si Ölü. Hayatta kalanlarda birinci haftanın sonunda, üçüncü evrede hipertoni geriler ve hastanın durumu iyileşiyor olduğu izlenimini verir, bu bebeklerde daha sonra kronik ensefalopati bulguları ortaya çıkar. İlk hafta boyunca nörolojik olarak normal olanlarda kronik ensefalopati tablosunun gelişmeyeceği kabul edilirdi, oysa kronik postkernikterik ensefalopatisi olan çocukların % 10'unda yenidoğan döneminde hiç bulgu olmadığı veya minimal bulgu olduğu gösterilmiştir. Kronik bilirubin ensefalopatisinin karakteristik klinik bulguları ancak bebek yaklaşık 6 haftalık olduğunda yerleşmeye başlar(53).



### 2.2.12.1.2. Kronik bilirubin ensefalopatisi

Bu postkernikterik sendromda, ilk bir yıl içinde hastalar hipotoniktir, ancak tendon refleksleri artmıştır, tonik boyun refleksi devam eder, motor gelişim geridir. Diğer tipik bulgular 1 yaştan önce görülmez, sık olarak da yıllar sonra ortaya çıkar. Postkernikterik ensefalopatinin klasik sekel tetradı ekstrapiramidal bozukluklar, yüksek frekanslı sensorinöral işitme kaybı, özellikle yukarı bakış anormalliği olmak üzere bakış anormallikleri ve diş minesini hipoplazisidir. Mental retardasyon daha az sıklıkla görülür. Bazı vakalarda tek bulgu izole sensorinöral işitme kaybıdır (53).

Rh hemolitik hastalığının sorun olduğu ve prematüre yoğun bakımın yetersiz kaldığı yıllarda kern ikterus gelişen bebeklerin yarısından fazlası ölürken, 1984 ve 1999 yılları arasında ful term ve terme yakın bebeklerin kayıtlarında kern ikteruslu bebekler arasındaki mortalite oranı % 4 olarak saptanmıştır (15).

Hemolitik hastalıklı bebeklerin sık izlendiği yıllarda akut bilirubin ensefalopatinin klinik özellikleri çok iyi tanımlanmış ve 3 faza ayrılarak değerlendirilmiştir (15).

Birinci fazda ilk birkaç gün içinde stupor, hipotoni ve emme güçlüğü vardır. Bu bulgular nonspesifiktir ancak prognoz daha kötü olduğu ikinci faza gidiş nedeniyle riskli çocuklarda akla getirilmelidir. Ayrıca ilk tanımlanan serilerde bu dönemde de mortalite bildirilmiştir. İlk günlerden sonra gelişen ikinci fazda hipertoni ve ateş gelişir. Hipertoni ekstansör kas gruplarını etkiler ve çoğu bebekte retrokolis ve opistotonus görülür. Her ne kadar bu artmış tonus sıklıkla spastisite olarak tanımlansa da hipertoni kortikospinalden ziyade ekstrapiramidal orijinli olduğu için doğru bir tanımlama değildir. Bebeklerin % 80'inde hipertoni ile birlikte ateş de ortaya çıkmaktadır. Ateş herhangi bir nedene bağlanamaz, kern ikterusun diensefalik tutulumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (13).

Üçüncü klinik faz hipertoininin gerilemesi ile karakterizedir. Başlangıcı değişken olabilmekle birlikte genellikle ilk haftadan sonra ortaya çıkar. Tonüste düzleşme gözlenmesinin kern ikterusun kronik formunun gelişmeyeceğinin bir kanıtı olabileceği öne sürülmüşse de gerçekte ikinci faza girmiş ve hipertoni gelişen hemen tüm bebeklerde kronik bilirubin ensefalopatisi geliştiği görülmüştür (13). Bunun tersi de geçerlidir. Prospektif bir çalışmada kronik bilirubin ensefalopatisi gelişen çocukların % 10'unun yenidoğan döneminde hiçbir bulgusu olmadığı ya da minimal bulguları olduğu görülmüştür (13). Kronik dönemdeki

bilirubin ensefalopatisinde hayatın ilk yılında bebekler yetersiz beslenen, tiz Sesle ağlayan bebeklerdir. Derin tendon reflekslerinde artış ile birlikte hipotoni vardır. Motor becerilerin kazanımı olguların çoğunda gecikmiştir ve genellikle 5 yaşında yalnız başına yürüyebilir duruma gelirler. Kern ikterusun kronik dönemdeki major klinik bulguları 1. yıldan sonra ortaya çıkar, bazen bu süre birkaç yıl uzayabilir (Tablo 2.4), (13).

Term bebeklerde hiperbilirubineminin neden olduğu kern ikterusun karakteristik bulguları ekstrapiramidal bozukluklar, bakış anormallikleri ve sensorinöral işitme kaybıdır. Özellikle atetoz olmak üzere belirgin ekstrapiramidal bozukluk 18 ay gibi erken dönemlerde de gelişebilir ancak bazen 8-9 yaşına dek gecikebilir. Ciddi şekilde etkilenmiş çocuklarda ortaya çıkan atetoz ekstremitelerin kullanımını engelleyebilir. Ayrıca bu çocuklar ciddi dizartri, yüz buruşturma, salya akıtma, çiğneme ve yutma güçlüğüne sahip olabilirler (13).

İşitme kaybı; kronik bilirubin ensefalopatili çoğu çocukta değişik derecelerde vardır. İşitme kayıplarının özellikle koklear çekirdek ve beyinsapı hasarına bağlı olduğu patolojik ve ABR çalışmalarında gösterilmiştir. Tedavide kan değişimi ve fototerapinin henüz rutin olarak kullanılmadığı 1969 yılında Keaster ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Kronik bilirubin ensefalopatili 59 çocuğun prospektif çalışmasında 17 çocuğun işitme kaybına sahip olduğu bunların 10'unda işitme kaybının orta-ağır şiddette olduğu görülmüştür (13) Bu ve diğer uzun süreli izlem çalışmalarında işitme kaybı, Kronik bilirubin ensefalopatili çocuklarda ağır derecelerde yüksek frekanslarda ve en sık gözlenen anormal nörolojik bulgu olarak belirtilmiştir (13).

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

İzlem çalışmalarında çocuklara uygulanan zeka testlerinin çok az bir kısmında major gerilik saptanmıştır. Atetozlu çocukların yalnızca % 20'sinde IQ < 70 bulunmuştur (13).

Prematüre bebeklerde ototoksite ve yüksek serum bilirubin seviyesi arasındaki ilişki bakımından gösterilmiş birçok çalışma bulunmaktadır. 36 prematüre bebek üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek serum bilirubin konsantrasyonlarda yapılan kan değişimi ile işitme kaybı risklerinin önemli derecede azalabileceği ilişkisi gösterilmiştir (13).

**Tablo 2.4.** Bilirubin ensefalopatinin akut ve kronik nörolojik özellikleri.

<b>Akut</b>	<b>Kronik</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>·Beslenme güçlüğü ile beslenme yetersizliği</li><li>·Letarji</li><li>·Yüksek perdeli ağlama</li><li>·Hipertoni/hipotoni</li><li>·Deserebre/opistotonic pozisyon</li><li>·Bakış anormallikleri(yukarı bakış)</li><li>·İnme</li><li>·Sensorinöral işitme kaybı</li><li>·İnkomplet moro</li><li>·Termal dengesizlik (hipotermi/hipertermi)</li><li>·Ateş</li><li>·Ölüm</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>·Ekstrapiramidal anormallikler(athetozis)</li><li>·Bakış anormallikleri(yukarı bakış)</li><li>·İşitsel bozukluklar (Sensorinöral işitme kaybı ve işitsel nöropati)</li><li>·Zeka geriliğine bağlı minör entelektüel yetersizlikler.</li></ul>

### **2.2.13. Bilirubin Toksisitesinin Erken Dönemdeki Analizleri**

**2.2.13.1. Bebek Ağlama Analizi;** Bebek ağlama karakteristiği analizi ya da “cry analysis” geliştirilmesi hiperbilirubinemiye de içeren pek çok perinatal risk durumlarında ağlama karakteristiğindeki değişikliklerin saptanmasına olanak sağlamıştır (36). Orta derecede yüksek serum bilirubin düzeyi ile nöral ileti ve bitişik yollardaki nöral fonksiyonlar arasında bir etkileşim vardır. Nöral ileti üzerine olan etki beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerle gösterilirken, bitişik yollardaki nöral fonksiyon değişiklikleri vokal kordların etkilenmesine neden olur ve bu da ağlama analizi ile yansıtılabilir (70, 71).

**2.2.13.2. Nükleer Magnetik Rezonans Görüntüleme (NMRG);** Hiperbilirubinemi nedeniyle gelişmekte olan ya da gelişmiş beyin hücre hasarının hızlı ve noninvaziv olarak araştırılmasındaki bir diğer ilerleme NMRG tekniğidir. NMRG farklı metabolik durumlardaki anatomik yapısal değişiklikleri karakterize etmek için kullanılabilen noninvaziv bir metottur. Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında, magnetik rezonans

görüntüleme yenidoğanı iyonize radyasyona maruz bırakmadan üst düzey anatomik ayrıntılar sağlar.

P31 kullanılan NMR spektroskopisi, fosfor metabolitlerini ölçebildiği için hiperbilirubinemi ve asfiksi etkileşiminin anlaşılmasını sağlamak amacı ile kullanılmıştır. Beyin biyokimyasal aktivitesi ve enerji yetersizliği bu teknikle saptanabilir ve böylece başlangıç bulgularından geri dönüşümsüz doku hasarına kadar nörotoksitenin gösterilmesine olanak sağlar. P-31 NMR spektroskopisi kullanan hayvan çalışmaları bilirubin ve hipoksinin kümülatif etkisinin beyin enerji metabolizmasını bozucu etkilerini arttırdığını göstermiştir (26).

NMR teknolojisi ile hiperbilirubinemi periyodu süresince gelişmekte olan ve gelişmiş beyin hücre hasarınının hızlı ve noninvaziv değerlendirmesi amaçlanır. Böylece geri dönüşümlü olup girişim yapılmasına olanak sağlayan bulguların saptanması tedavi planında kullanılabilir. Ciddi hiperbilirubinemilerden sonra konvansiyonel NMRG anatomik olarak spesifik ve simetrik olarak kern ikterusun karakteristik dağılımını gösteren anormallikleri gösterir (58). Bunlar bazal gangliyonlarda sinyal yoğunluğunda artış olarak gözlenir. Bu görünüm genellikle ensefalopatinin kalıcı bir bulgusu olarak belirtilmişse de diğer bir çalışmada geri dönüşlü olabileceği gösterilmiştir (22). Ancak daha ileri spektroskopik ve görüntüleme çalışmaları kern ikterusun daha iyi karakterize edilmesi ve daha ılımlı hiperbilirubinemilerde ortaya çıkabilecek değişikliklerin saptanabilmesi için gereklidir. Diffüzyon ağırlıklı NMR görüntüleme nöronal hasarın erken fizyolojik bir belirleyicisi olarak bu amaçla kullanılabilir.

**2.2.13.3. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri (ABR);** Prematüre ve term bebeklerde düşük ve orta derecede bilirubin düzeylerindeki toksisiteye ilişkin belirsizliklerin sürmesi ve hangi bilirubin düzeyinin güvenli olduğu konusunda bir görüş birliğine varılamaması nedeniyle oluşmakta olan ensefalopatiji önceden belirleyebilecek ya da geri dönüşümlü olabilen bazı belirsiz bulguların saptayabilecek yeni değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesine büyük önem verilmiştir. Yenidoğanın işitme sistemi bilirubin toksisitesine özellikle duyarlı olduğu için ABR testinin hiperbilirubineminin santral sinir sistemine olan erken etkilerini tanımlamak ya da önceden belirleyebilmek için bir araç olarak kullanılması önerilmiştir. ABR testi doğru ve noninvazivdir olup beyin sapı işitme yolunda işitme sinirinin fonksiyonel durumunu değerlendirir (6, 7, 10, 24, 66, 67, 71).

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

Birinci dalga latansında uzama koklear ve periferik sinirin etkilendiğini düşündürürken, diğer dalga ve dalgalar arası latans uzamaları beyin sapı iletiminin gecikmesini yansıtır. İşitme kaybı gelişmeden latans uzaması ve amplitüdlere bazı değişikliklerin kaydedilmesi erken toksisite bulgusu olarak değerlendirilebilir (71). Çalışmalarda amplitüd ve latanslarındaki değişiklikler artmış bilirubin düzeyleri ile düzenli şekilde korele bulunmuştur. Bu çalışmaların çoğunda bilirubin santral ileti zamanında (35, 59, 70), bir kısmında ise periferik ileti zamanında (34, 45) uzamaya neden olduğu saptanmıştır. Bu çelişki çalışmaların farklı bilirubin düzeylerinde, farklı yöntemlerle ve farklı gestasyon yaşındaki bebeklerde yapılmasına bağlanmış olsa da hasarlanmanın yerinin periferik sinir mi yoksa beyin sapı olduğu tartışmasını gündeme getirmiştir. Ancak bilirubin santral iletiyi etkilediği yani hasarın beyin sapında olduğu görüşü daha hakimdir. Çalışmalar fototerapi ya da kan değişimi gibi tedavi girişimleri ile beyin sapı işitsel yanıtlarındaki bu akut değişikliklerin geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir (45, 54). Bu nedenle total bilirubin düzeyi yüksek olan ya da düşük bilirubin düzeylerinde de nörotoksisite gelişebileceği düşünülen riskli bebeklerin tedavisinin planlanmasında ya da sağlıklı term ve risksiz bebeklerde gereksiz kan değişiminden kaçınmak için beyin sapı işitsel yanıtlarından yararlanılabileceği düşünülmektedir (71).

Bu konuda yapılmış başlangıç çalışmalarından birinde Nakamura ve arkadaşları (45) total bilirubin düzeyi 15-28 mg/dl arasında olan 56 term bebeğin beyin sapı işitsel yanıtlarını total ve serbest bilirubin düzeylerine göre kontrollü olarak araştırmışlardır. Sonuçta total bilirubin düzeyinden bağımsız olarak serbest bilirubin düzeyleri yüksek olan bebeklerde latanslarda uzama saptamışlar ve işitsel yollara bilirubin serbest formunun toksik olduğunu belirtmişlerdir. Toplam 6 hemolitik hastanın 4 tanesi serbest bilirubin düzeyinin en yüksek olduğu, dolayısı ile latansların en çok etkilendiği (toplam 9 bebekten 8'i) grupta yer almıştır. Toplam 11 bebekte uygulanan kan değişiminden sonra birkaç gün arayla tekrarlanan testlerde bu ileti gecikmesinin normale döndüğü görülmüştür. Santral iletiyi yansıtan I-V interpike

intervali değişmediği için geri dönüşümlü olan bu hasarın beyin sapını değil periferel sinir ve kokleayı etkilediği belirtilmiştir (45).

Düşük (< 8 mg/dl) ve orta (10-20 mg/dl) bilirubin düzeylerine göre iki gruba ayrılan ve hemolitik bebekleri de içeren 50 term bebekle yapılan bir başka çalışmada da beyin sapı işitsel yanıtları iki bilirubin düzeyindeki bebekler arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Böylece 10-20 mg/dl gibi güvenli olarak düşünölen bilirubin düzeylerinde bile santral sinir iletilsinin etkilendiği belirtilmiştir. Santral iletiyi yansıtan III. ve V. dalga latansları ve I-V interpike intervalinde uzama olarak belirlenen bu etkilenme bilirubin düzeyi ile korelasyon göstermiştir (70). Aynı çalışmada akustik ağlama özellikleri de çalışılmış ve benzer etkilenmeler gözlenmesi üzerine bilirubin toksisitesinin asıl olarak beyin sapını etkilediği, çünkü ağlamayı kontrol eden 9-12. kranial sinirlerle 8. sinirin beyin sapında yakın komşuluğu olduğu belirtilmiştir.

Ancak günümüzde halen bilirubinün işitsel toksisitesinin yeri ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Hiperbilirubinemik yenidoğanların işitsel taramasında uyarılmış otoakustik emisyon testinin (OAE) güvenilirliğini araştırmak ve lezyonun bölgesini açığa çıkarmak amacıyla Rhee ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmada 1995-1998 yılları arasında kan değişimi uygulanan ciddi sarılıklı 11 bebeğe kan değişiminden hemen sonra ya da taburculuktan sonraki ilk kontrolde ABR ve EOAE testleri uygulanmış ve anormal yanıt alınan bebeklerde testler, aralıklı olarak tekrarlanmıştır. Sonuçta 4 bebekte ABR testinde hiç yanıt alınamaz ya da anormal yanıtlar alınırken, 11 bebeğin tümünde OAE testi normal sonuçlanmıştır. Dört bebeğin ikisinde işitsel yanıtlarda 3-6 aylık kontrollerde normale dönüş izlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda hiperbilirubineminin neden olduğu işitme kaybında lezyonun bölgesinin retrokoklear bölge olduğu ve kokleanın etkilenmediği belirtilmiştir. Ancak kokleanın etkilendiğini gösteren çalışmaların sürmesi nedeniyle etkilenme bölgesinin bilirubin düzeyi ile ilgisi olabileceği, beyin sapının öncelikle etkilendiği, bilirubin düzeyi arttıkça koklea ve periferik sinirin de etkilenebileceği belirtilmiştir (69, 70).

ABR testi işitme sinirinin ve beyin sapı işitsel yollarının fonksiyonel durumunu değerlendirmek için güvenilir, ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir. Elektrotların yerleştirelmesiyle 20-85 dB aralığında seçilebilen farklı şiddetteki uyarıların verilmesiyle 8. sinir, medullada kohlear nukleus, ponsta superior olivary nukleus, lateral lemniskus ve inferior kollikulus, talamusta mediyal genikulat ve oditer korteksin uyarılması sonucunda ilk

10 milisaniye içinde bazı dalgalar elde edilir (71). Beyin sapı işitsel yanıtları optimal olarak sessiz bir odada, bebek uyurken ya da çok sakin bir durumdayken kaydedilir.

Yüksek bilirubin düzeyi gibi spesifik bir faktörün etkisi latanslar, interpike intervalleri ve amplitüdlerle araştırılabilir. Hiperbilirubinemik işitme kaybında ABR testindeki bozukluklar dalgaların yokluğu, latansların ve interpike intervallerin uzaması ya da eşik artmasıdır (45,59). Bu nedenle çalışmaların çoğunda aşağıdaki ölçümler bildirilmektedir (71).

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

Birinci dalga latansının uzaması hasarlanmanın periferik sinir ya da kokleada olduğunu gösterirken, diğer dalgalar ve interpike latansları beyin sapı işitsel yollarını yansıttığı için anormallikleri beyin sapında hasarlanmayı göstermektedir. I-V interpike intervali genellikle beyin sapı ileti zamanı olarak kabul edilir (71).

Tüm latans ve amplitüd değerleri gelişimle birlikte değişebileceği için sonuçlar kontrollü olarak ya da herhangi bir faktöre ya da tedaviye yanıt araştırılacağına önceki ve sonraki değerler karşılaştırılarak araştırılır (45, 59, 71).

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

### 3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB-Baş Boyun Cerrahisi Polikliniği, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Bölümü, Şanlıurfa Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Bölümü ve Şanlıurfa Kadın Hastalıkları ve Doğum evi Yenidoğan Ünitelerinde yürütülmüştür. Yenidoğan döneminde sarılık nedeniyle hastaneye yatırılıp izlenen sağlıklı, term, preterm ve hemoliz bulguları olmayan ciddi hiperbilirubinemili bebekler, 0-12 ay arası dönemde bilirubin nörotoksitesisi açısından işitme ve nörolojik bulgularla değerlendirilmiş, çalışma grupları kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İşitme testleri, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı İşitme Konuşma Denge Ünitesinde yapıldı. İşitme kaybı şüphesi olan hastaların serbest saha davranışsal eşik tespitleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi odyoloji bölümünde yapılmıştır.

Temmuz 2007-Temmuz 2008 yılları arasında indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle izlenen yenidoğanların indirekt serum bilirubin düzeyi 12,9 mg/dl 'den daha yüksek toplam 94 bebek, 5 hasta hastanedeyken çeşitli sebeplerden ölmesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmışlardır. Sonuçta 6 Çalışma grubunda 89 ( 54 E, 35 K ) hiperbilirubinemi ve 32 ( 17 E, 15 K ) kontrol grubunda olmak üzere toplam 121 bebek çalışmayı tamamlamıştır.

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların seçim kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

#### 3.1. Çalışma ve Kontrol Grupları

##### Grup I

22 Bebek ( 9 Erkek, 13 Kız) maksimum serum indirekt bilirubin seviyeleri 19.9 mg/dl ve altında olanlar.

##### Grup II

34 Bebek (19 Erkek, 15 Kız) maksimum serum indirekt bilirubin seviyeleri 20-29.9 mg/dl arasında olanlar.



### Grup III

33 Bebek (26 Erkek, 7 Kız) maksimum serum indirekt bilirubin seviyeleri 30 mg/dl ve üzerinde olanlar.

### Grup IV

17 Bebek (9 Erkek, 8 Kız) maksimum serum indirekt bilirubin seviyeleri 10.95-38.08 mg/dl arasında olan premature hastalar.

### Grup V

26 Bebek (15 Erkek, 11 Kız) maksimum serum indirekt bilirubin seviyeleri 20.01-38.08 mg/dl arasında olup kan değişimi yapılmamış hastalar.

### Grup VI

44 Bebek (32 Erkek, 12 Kız) maksimum serum indirekt bilirubin seviyeleri 24.7-46.65 mg/dl arasında olup kan değişimi yapılmış hastalar.

### Grup VII

32 Bebek (17 Erkek, 15 Kız) hiperbilirubinemi olmayıp sağlıklı bebekler, kontrol grubu olarak kabul edildi.

Ortalama gestasyon yaşı  $39.0 \pm 1.0$  (30-40) hafta, doğum ağırlığı  $3151 \pm 400$  (1500-4200) gram, %87'si normal % 13'ü sezeryan ile doğum.

## **3.2. Hiperbilirubinemi grubunun seçim kriterleri**

### Yenidoğan dönemine ait özellikler

1. Doğum ağırlığı 1500 g ve üzeri, gestasyon yaşı 30 haftadan büyük olan,
2. Direkt Coombs testi negatif ve hemolizin diğer kanıtları bulunmayan (anemi, retikülositoz, periferik yaymada hemoliz bulguları),
3. Sağlıklı olan (bilirubin nörotoksitesini arttıracak ya da bebeğin diğer testlerini etkileyebilecek doğum asfiksisi, asidoz, sepsis, nöbet, intrakraniyal kanama gibi durumları veya metabolik, genetik, konjenital bozuklukları olmayan),
4. Tekli veya çoğul gebelikten doğmuş olan,
5. Hastaneye kabul edildiğinde serum indirekt bilirubin değeri 12.9 mg/dl nin üzerinde olanlar Fototerapiyle, Serum indirekt bilirubin değeri 20-24 mg/dl arasında olup kan değişimi için hazırlıklar tamamlanana dek 4- 6 saat fototerapi uygulanan ve kan değişimi öncesi bakılan bilirubin değerinin 20 mg/dl ve altında bulunması üzerine tedaviye

fototerapi ile devam edilen veya bakılan bilirubin değerinin 25 mg/dl ve üzerinde bulunması halinde hızla kan değişimi uygulanmış olan.

### **3.3. Kontrol grubunun seçim kriterleri**

#### Yenidoğan dönemine ait özellikler

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

#### Çalışmanın yapıldığı döneme ait özellikler

1. Çalışma grubu ile benzer yaş ve sağlık durumu özellikleri gösteren,
2. Polikliniğe işitmeyi etkilemeyecek basit şikayetler nedeniyle başvuran,
3. Ailesi çalışmaya katılmayı kabul eden çocuklar, kontrol grubu olarak seçilmiştir.

### **3.4. Veri Toplama Yöntemleri**

Çalışmaya dahil edilen çalışma ve kontrol gruplarındaki bebeklerin;

1. Ayrıntılı nörolojik bakıyı içeren fizik incelemeleri bir pediatri hekimi tarafından yapılmıştır. Ayrıca doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, yaş, cins, anne-baba akrabalık durumu, ailenin yerleşim yeri (kent, kırsal, gecekondü) (Ek-1).
2. Hastalar hastanede yatışlı iken her iki kulağın otoskopik muayeneleri yapılmıştır. Dış kulak yolunda varsa buşon temizlenip, muayenesi normal olan çocuklara timpanogram, stapes refleksi ve otoakustik emisyon testleri yapıldı. Kontrollerde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Polikliniğinde muayene kontrolleri ve İşitme Konuşma Denge Ünitesi'nde timpanogram, stapes refleksi ve transient evoked OAE testleri ile bebeğın bir gece öncesinde uykusuz bırakılıp uyurken beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (ABR) testi uygulanmıştır.

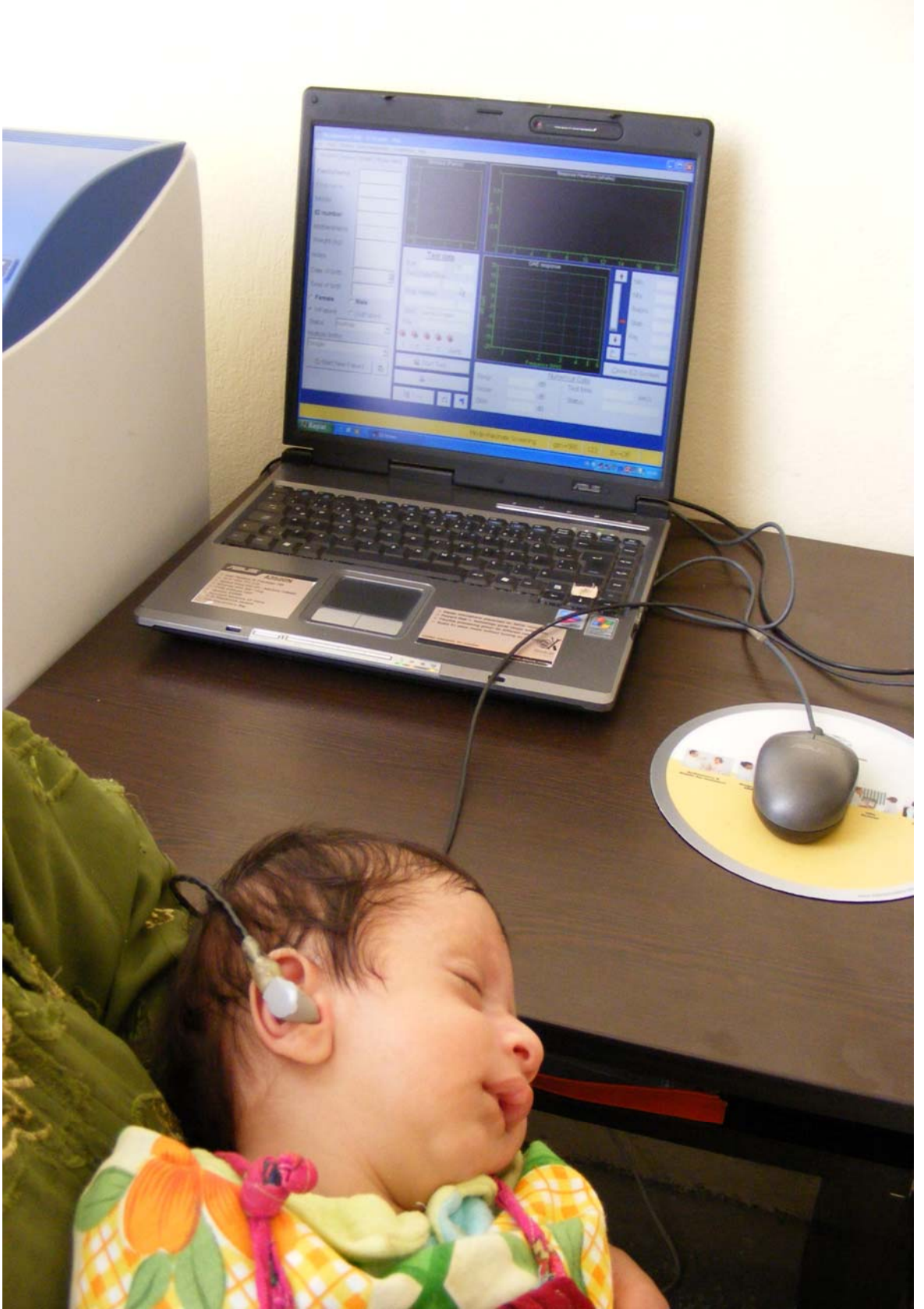
### **3.4.1 Veri Toplama Yöntemlerinin Uygulama Protokolleri**

#### **3.4.1.1. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel**

GSI-Audera ve İnteracoustic EP-25 Medical cihazları kullanılarak 80 dB nHL klik uyararı ile, alterne polaritede, 15msn kayıt aralığında, 100Hz-3000Hz frekans aralığında kayıt yapılmıştır. Çocukların her iki kulağına ardışık olarak (89 hiperbilirubinemi, 32 normal olmak üzere 242 kulağa) 11.1/sn tekrarlama sıklığında verilen uyarana karşı ortaya çıkan 1024 yanıt ağırlıklanarak art arda ikişer kez elde edilen dalga formları bilgisayara kaydedilmiştir. Kayıt sırasında disk elektrotlar, ipsilateral ve kontrateral mastoid (-), verteks (+) ve alın (nötr) bölgesine yerleştirilmiştir. Elektrotlar arası empedans farkının 3kOhm'un altında tutulmasına dikkat edilmiştir. Bulunan dalga formlarının I, III ve V. dalga pik latansları, I-III, I-V ve III-V interpik intervalleri milisaniye olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca her bir kulağın işitme eşliğinin 40 dB nHL altında olduğunun doğrulanması amacıyla klik uyararı eşikleri tespit edilmiştir.

#### **3.4.1.2. Transient Evoked Otoakustik Emisyon**

Otodynamics EZ Screen-2 ve Otodynamics ILO V-6 cihazları kullanılarak  $80 \pm 2$  dB SPL klik uyararı şiddetinde, Quick Screen paterninde, ortam gürültüsü en fazla 40 dB SPL, cihaz iç gürültüsü 46.0 dB SPL olacak şekilde sırayla her bir kulağın koklear yanıtı kaydedilmiştir. Şekil 3.1 de testin yapılışı görülmektedir.



Şekil 3.1. Çalışma grubundaki bir hasta uykuluyken OAE testinin yapılışı görülmektedir.

### **3.4.1.3. Akustik İmmitansmetri ve Stapes Refleksi**

İnteracoustic AZ-26 ve AT 235h medikal cihazları kullanılarak her iki kulakta orta kulak basınçları, timpanometrik eğrileri, ipsilateral ve kontralateral akustik reflekslerin varlığı belirlendi.

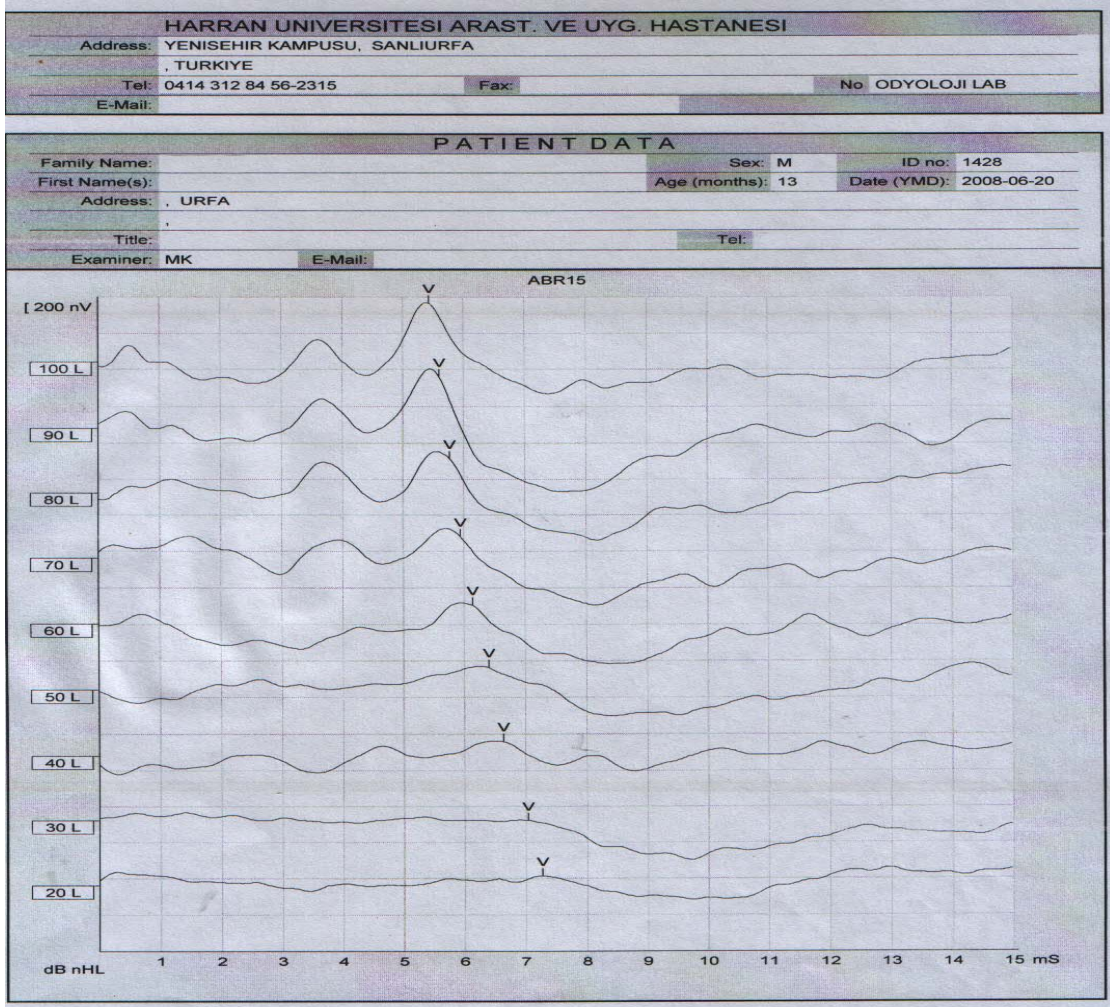
### **3.5. İstatistiksel Değerlendirme**

Veri girişi ve analizlerde SPSS 11.0 istatistik programı kullanılmıştır. Çalışma grupları arasındaki farkı değerlendirmede ki-kare analizi kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. ABR Testi

Sağlıklı bir bebekte bir dizi stimulus seviyesine göre kaydedilen normal ABR traseleri şekil 4.1’de ve çok ileri dercede sensorinöral işitme kaybılı hastanın kaydedilen ABR traseleri şekil 4.2’de gösterilmektedir.

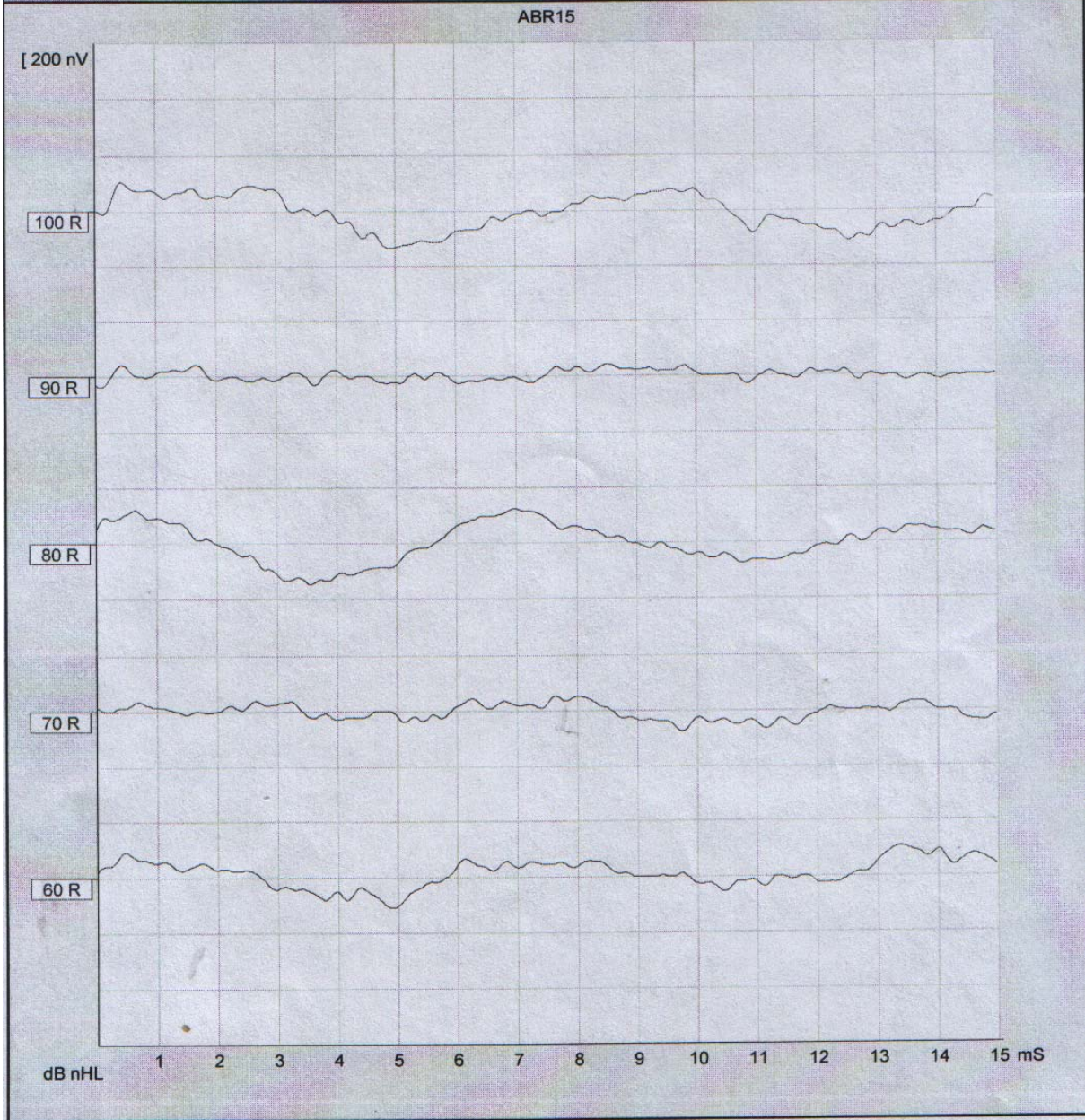


Şekil 4.1. Sağlıklı bir bebekte bir dizi stimulyasyon seviyesine göre kaydedilen ABR traseleri. Yüksek ses şiddetlerinde tüm V. ABR dalgası işaretlenmiştir. Stimulus seviyesi azaldıkça V. dalga amplitüdü gittikçe düşerken, latansı gittikçe uzamaktadır.



HARRAN UNIVERSITESI ARAST. VE UYG. HASTANESI  
Address: YENISEHIR KAMPUSU, SANLIURFA  
, TURKIYE  
Tel: 0414 312 84 56-2315 Fax: No ODYOLOJI LAB  
E-Mail:

PATIENT DATA  
Family Name: Sex: M ID no: 1531  
First Name(s): Age (months): 6 Date (YMD): 2008-06-24  
Address:  
Title: Tel:  
Examiner: MK E-Mail:

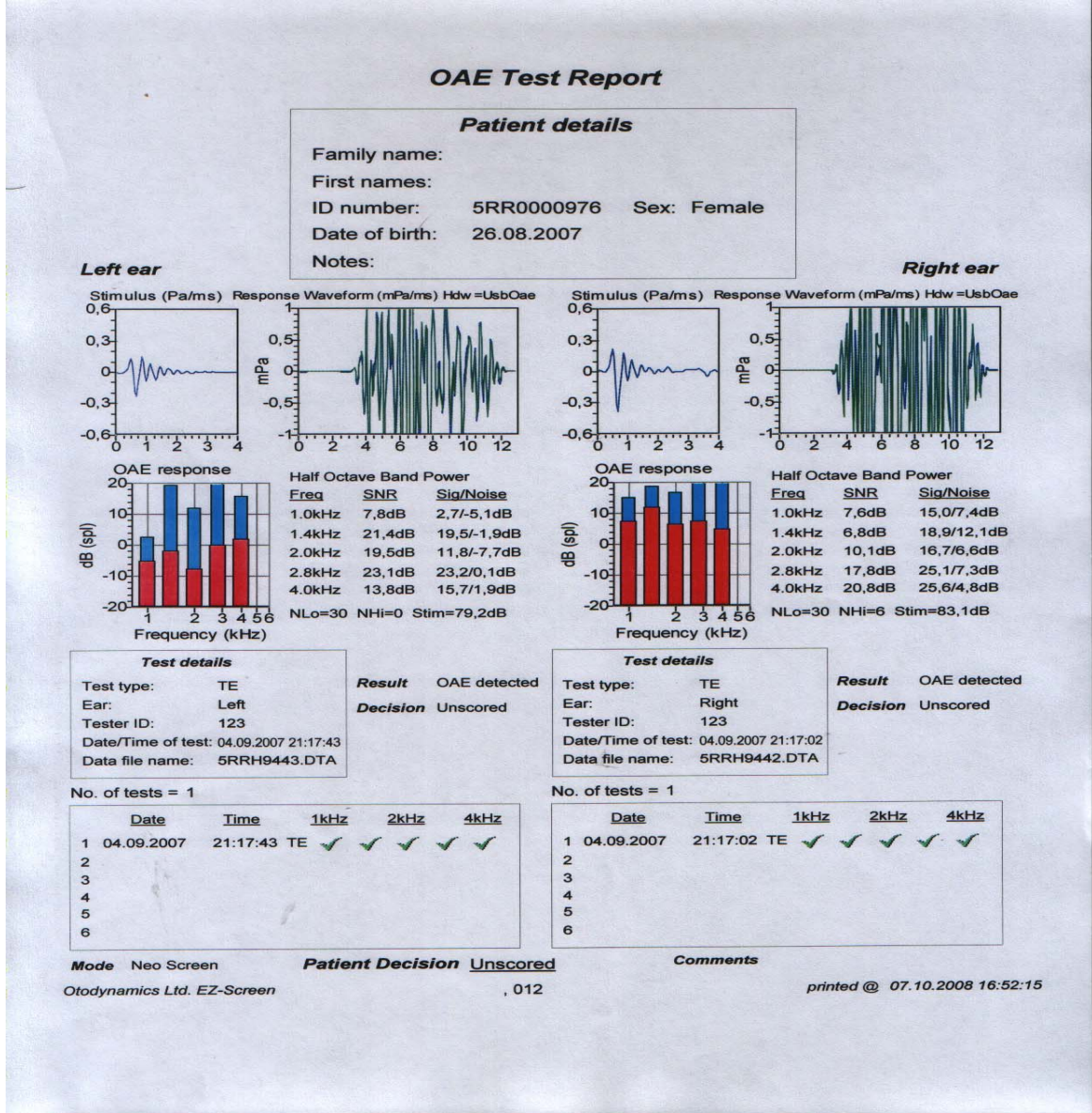


Şekil 4.2. Çok ileri derecede sensorinöral işitme kaybılı hastanın kaydedilen ABR traselerinde düzgün dalga formasyonlarına rastlanmamaktadır.



## 4.2. OAE Testi

Şekil 4.3 de görüldüğü gibi sağlıklı bir bebekte OAE da normal koklear cevap ve şekil 4.4 de görüldüğü gibi işitme kayıplı bir bebekte koklear cevap alınmayan OAE testi görülmektedir.



Şekil 4.3. Sağlıklı bir bebekte bilateral OAE testinde normal koklear cevap görülmektedir.

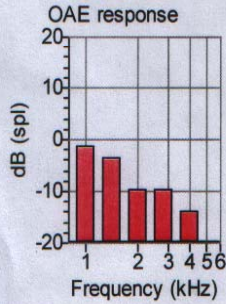
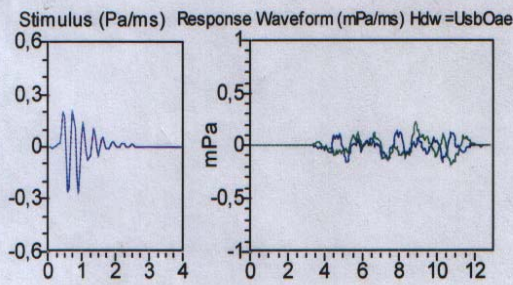


## OAE Test Report

### Patient details

Family name:  
 First names:  
 ID number: 5RR0000565 Sex: Male  
 Date of birth:  
 Notes:

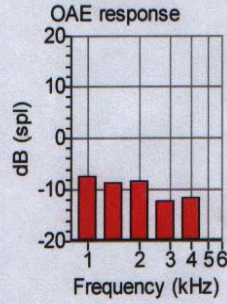
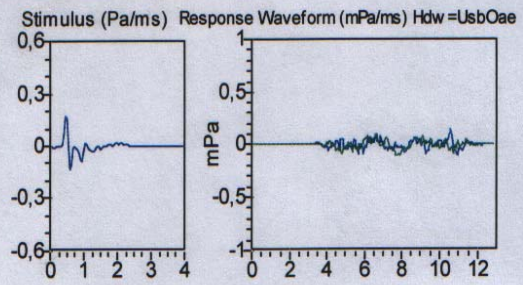
#### Left ear



Half Octave Band Power		
Freq	SNR	Sig/Noise
1.0kHz	-3,0dB	-4,3/-1,3dB
1.4kHz	-14,8dB	-18,4/-3,5dB
2.0kHz	-17,0dB	-26,6/-9,7dB
2.8kHz	-6,5dB	-16,3/-9,8dB
4.0kHz	-3,9dB	-17,7/-13,8dB

NLo=260 NHi=74 Stim=81,2dB

#### Right ear



Half Octave Band Power		
Freq	SNR	Sig/Noise
1.0kHz	-14,9dB	-22,2/-7,3dB
1.4kHz	-15,1dB	-23,9/-8,8dB
2.0kHz	-11,7dB	-20,1/-8,3dB
2.8kHz	-4,0dB	-16,4/-12,4dB
4.0kHz	-5,5dB	-17,0/-11,5dB

NLo=260 NHi=74 Stim=77,1dB

#### Test details

Test type: TE  
 Ear: Left  
 Tester ID: 123  
 Date/Time of test: 14.12.2006 10:51:12  
 Data file name: 5RRGCE38.DTA

**Result** Re-test required  
**Decision** Unscored

#### Test details

Test type: TE  
 Ear: Right  
 Tester ID: 123  
 Date/Time of test: 14.12.2006 10:51:12  
 Data file name: 5RRGCE39.DTA

**Result** Re-test required  
**Decision** Unscored

No. of tests = 1

Date	Time	1kHz	2kHz	4kHz
1	14.12.2006 10:51:12	TE	X	X
2				
3				
4				
5				
6				

No. of tests = 1

Date	Time	1kHz	2kHz	4kHz
1	14.12.2006 10:51:12	TE	X	X
2				
3				
4				
5				
6				

Mode Gen Diag

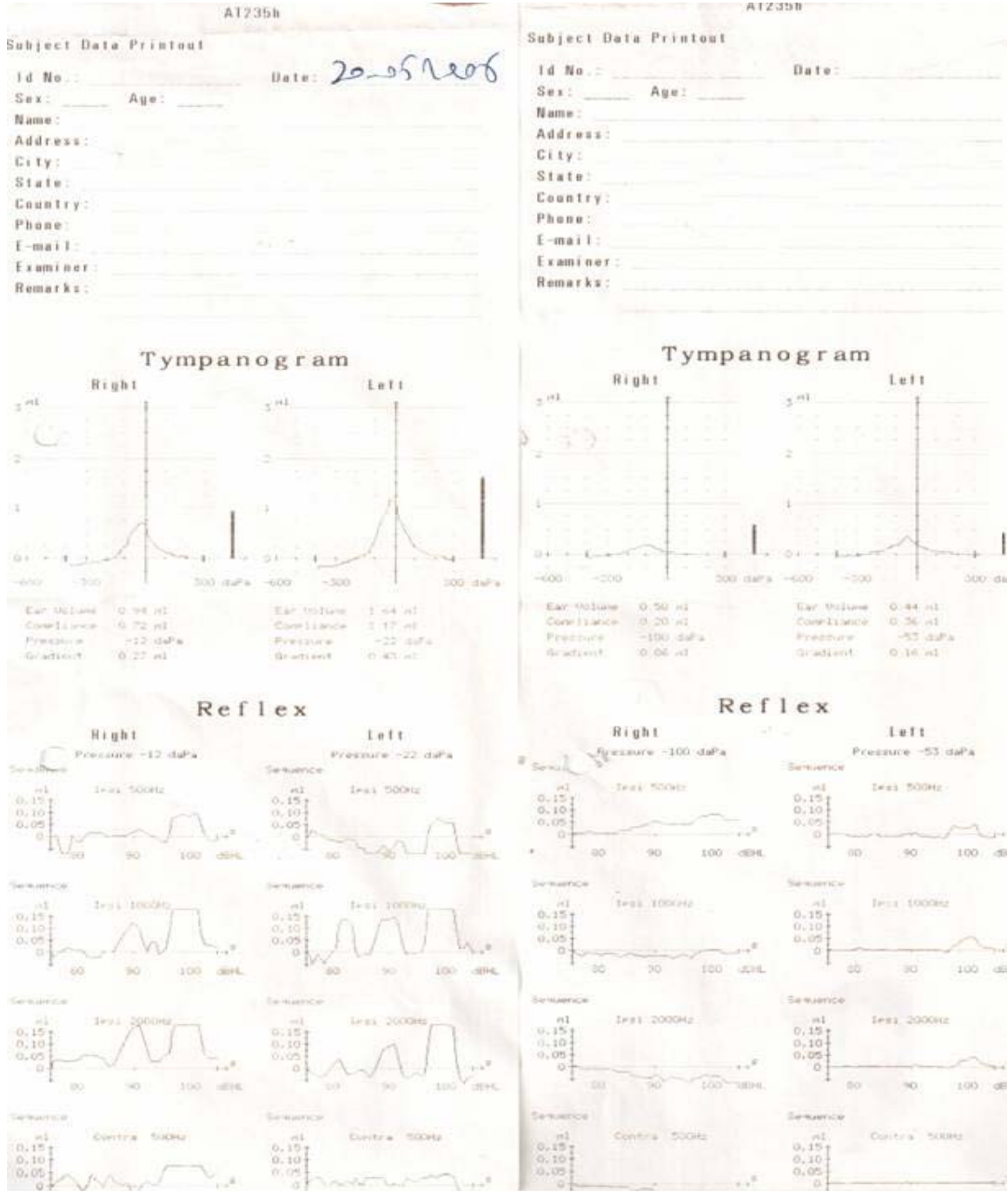
**Patient Decision** Unscored

Comments

Şekil 4.4. İşitme kayıplı bir bebekte bilateral koklear cevap alınmayan OAE testi görülmektedir.

### 4.3. Stapes Refleksi ve Timpanogram Testi

Timpanometrik eğriler, ipsilateral ve kontralateral akustik reflekslerin varlığı belirlendi. Şekil 4.5 de görülmektedir.



Şekil 4.5. İki ayrı hastaya ait normal ve anormal timpanogram ve stapes refleksi görülmektedir.

Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi saptanan ortalama maksimum serum indirekt bilirubin düzeyi  $25.6 \pm 1.0$  (10.24-46.65) mg/dl olarak saptandı. Tüm çalışma ve kontrol grupları içinde bebeklerin doğum zamanı; % 87'si normal %13'ü sezeryan, %14'ü premature % 86'sı ise miadında doğum olarak saptandı ve çalışma gruplarının, bu parametreler açısından kontrol grubuyla aralarında bir fark saptanmamıştır.

#### **4.4. Kontrollü (çalışma ve kontrol grupları arasındaki) Analizler**

Yapılan işitme testlerin Stapes refleksi, OAE, ABR'nin çalışma gruplarıyla kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında:

##### **4.4.1. Stapes Refleks Analizleri**

Sağ kulakta ipsi ve kontra stapes refleksleri 80 dB HL de çalışma gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. 80 dB HL de sağ kulaktaki ipsi ve kontra stapes refleks cevabı kontrol grubunda, çalışma gruplarına kıyasla daha iyi yanıt alındı (  $p=0.04$ ).

Sağ kulakta ipsi ve kontra stapes refleksleri 90 ve 100 dB HL de, çalışma gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla;  $p=0.07$ ,  $p=0.31$ ).

Sol kulakta ipsi ve kontra stapes refleksleri 80 dB HL de çalışma gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. 80 dB HL de sol kulaktaki ipsi ve kontra stapes refleks cevabı kontrol grubunda, çalışma gruplarına kıyasla daha iyi yanıt alındı (  $p=0.01$ ).

Sol kulakta ipsi ve kontra stapes refleksleri 90 ve 100 dB HL de, çalışma gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0.79$ ,  $p=0.51$ ).

#### **4.4.2. OAE Cevap Analizleri**

Sağ kulakta OAE koklear cevabı 1000 ve 1500 Hz frekanslarında, çalışma gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. 1000 ve 1500 Hz frekanslarında sağ kulaktaki emisyon cevabı kontrol grubunda, çalışma gruplarına kıyasla daha iyi cevap alındı (sırasıyla  $p=0.01$ ,  $p=0.03$ ).

Sağ kulakta OAE koklear cevabı 2000, 3000 ve 4000 Hz frekanslarında, çalışma gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0.08$ ,  $p=0.09$ ,  $p=0.13$ ).

Sol kulakta OAE koklear cevabı 1000 ve 1500 Hz frekanslarında, çalışma gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. 1000 ve 1500 Hz frekanslarında sol kulaktaki emisyon cevabı, kontrol grubunda çalışma gruplarına kıyasla daha iyi cevap alındı (sırasıyla  $p=0.0001$ ,  $p=0.003$ ).

Sol kulakta OAE koklear cevabı 2000,3000 ve 4000 Hz frekanslarında, çalışma gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0.40$ ,  $p=0.59$ ,  $p=0.32$ ).

#### **4.4.3. ABR Test Analizleri**

Sağ ve sol kulakta ABR cevabındaki I, III ve V. dalga formasyonlarında latens ve amplitüdülerdeki değişiklikler açısından çalışma gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0.61$ ,  $p=0.13$ ).

#### **4.5. Kontrolsüz (çalışma grupları arasındaki) Analizler**

Yapılan işitme testlerin Stapes refleksi, OAE, ABR'nin çalışma grupların kendi arasında karşılaştırıldığında:

#### **4.5.1. Stapes Refleks Analizleri**

Sağ kulakta ipsi ve kontra stapes refleksleri 80,90 ve 100 dB HL de alınan cevapta, çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (sırasıyla  $p=0.47$ ,  $p=0.46$ ,  $p=0.80$ ).

Sol kulakta ipsi ve kontra stapes refleksleri 80,90 ve 100 dB HL de alınan cevapta, çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (sırasıyla  $p=0.28$ ,  $p=0.98$ ,  $p=0.83$ ).

#### **4.5.2. OAE Cevap Analizleri**

Sağ kulakta OAE koklear cevabı 1000,1500,2000,3000 ve 4000 Hz frekanslarında, çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0.54$ ,  $p=0.36$ ,  $p=0.42$ ,  $p=0.56$ ,  $p=0.48$ ).

Sol kulakta OAE koklear cevabı 1000 Hz frekansında, çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Grup II, III, IV, V, VI 'da Grup I'e göre emisyon cevabı anlamlı olarak alınmamıştır ( $p=0.02$ ).

Sol kulakta OAE koklear cevabı 1500,2000,3000 ve 4000 Hz frekanslarında, çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0.86$ ,  $p=0.99$ ,  $p=0.98$ ,  $p=0.68$ ).

#### **4.5.3. ABR Test Analizleri**

Sağ ve sol kulakta ABR cevabındaki I,III,V. dalga formasyonlarında latens ve amplitüdlerdeki değişiklikler açısından çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0.75$ ,  $p=0.32$  ).

Çalışma grupları arasında heriki kulak birlikte değerlendirildiğinde, ABR cevabındaki Birinci,III ve V. dalga formasyonlarında latens ve amplitüdlerdeki değişiklikler açısından çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.327$ ).

Her bebek 0-12 aylık dönem içerisinde en az 3 defa işitme testleri yönünden kontrole tabii tutulmuştur. İlk kontrol, hasta hastanede kuvezde ve fizyolojik bilirubin seviyesi (12,9 mg/dl) üzerinde maruzken, timpanogram, stapes refleksi ve OAE testleri ile pediatri hekimi tarafından nörolojik muayeneleri yapılmıştır.

Birinci Kontroldeki OAE ile diğer 2. ve 3.kontroldeki yapılan OAE ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p=0.01).

Bütün çalışma gruplarında (N:89, Kız;35, Erkek;54);  
İlk kontroldeki OAE, %41.6'ında koklear cevap alınmamıştır (p=0.020).  
İkinci kontroldeki OAE, %15.0 inde koklear cevap alınmamıştır (p=0.950).  
Üçüncü kontroldeki OAE, %12.1 inde koklear cevap alınmamıştır (p=0.660).

Hastaların hastanedeyken yapılan OAE testlerin, yani indirekt hiperbilirubinemi(10.24-46.65 mg/dl ortalama 25.6 mg/dl) durumunda özellikle 20 mg/dl üzerindeki değerlerde riskli olup, koklear fonksiyonun etkilenebileceğini göstermektedir.

Bütün çalışma grupları arasında nörolojik muayene yönünden anlamlı fark bulunmadı (p=0.179).

Çalışma gruplarıyla cinsiyet arasında ilişki incelendiğinde, fark anlamlı olarak bulunmuştur. Bilirubin düzeyi 30 mg/dl üzerinde olan grupta, erkek cinsiyetinin hakim olduğu ( Kız: %21.2 Erkek: %78.8) bulunmuştur (p=0.040).

Çalışma gruplarımızda yapılan muayene, işitme testleri v.b kontroller sonucu, işitme azlığı şüphesi nedeniyle 6 hasta davranışsal eşiklerin tespiti için Hacettepe üniversitesi tıp fakültesi odyoloji bölümüne refere edildi. 5 hastada işitme seviyeleri normal saptanıp takip önerilirken, 1 hastada çok ileri derecede sensorinöral işitme kaybı tanısı konmuştur. Bu hastanın öyküsüne baktığımızda uzun süre yüksek bilirubin seviyelerine maruz kaldığı (ind.bil; 33,43) hastaneye geç dönemde getirildiği ve bilirubin seviyeleri hastanede yoğun fototerapi+2 kez ekchance transfüzyonla ancak normal sınırlar içine indirilebilmiştir. Bu hastaya Auditoriyal nöropati tanısı konup, erken dönemde cihazlanıp işitme rehabilitasyonu programına alınmıştır.

Çalışma gruplarımızda özellikle bilirubin seviyesi 20 mg/dl üzerinde olan hastalar, bilirubin ensefalopatisinin kronik komplikasyonları nedeniyle kliniğimiz tarafından işitme yönünde yakın takip altına alınmışlardır.

Yapılan işitme testlerin anormal sonuçları tablo 4.5'de görülmektedir.



Tablo 4.5. Anormal timpanogram, stapes refleksi, OAE ve ABR nin çalışma gruplarına göre dağılımı.

Grup	Timpanogram n (%)	Stapes Refleksi n (%)	OAE n (%)	ABR n (%)
I (N:22)	0 (0)	1 (5)	2 (9)	1 (5)
II (N:34)	0 (0)	6 (18)	8 (24)	4 (12)
III (N:33)	0 (0)	3 (9)	7 (21)	1 (3)
IV (N:17)	0 (0)	1 (6)	2 (12)	1 (6)
V (N:26)	0 (0)	4 (15)	5 (19)	3 (12)
VI (N:44)	0 (0)	7(16)	11 (25)	2 (5)

Çalışma grubundaki hastalarda akut dönemdeki anormal nörolojik bulgular tablo 4.6’da görülmektedir.

Tablo 4.6. Akut dönemde anormal nörolojik bulguların çalışma gruplarına göre dağılımı.

Grup	Normal	(%)	Akut dönemdeki anormal nörolojik bulgular	(%)
I (N:22)	21	(95.4)	1 hastada YDR de azalma,hafif hipotoni	(4.5)
II (N:34)	29	(85.2)	4 hastada YDR de azalma,hafif hipotoni 1 hastada YDR de azalma,hafif hipotoni ve tiz sesli ağlama	(14.7)
III (N:33)	27	(81.8)	2 hastada YDR de azalma,hafif hipotoni 4 hastada YDR de azalma,hafif hipotoni ve tiz sesli ağlama	(18.1)
IV (N:17)	14	(82.3)	3 hastada YDR de azalma,hafif hipotoni ve tiz sesli ağlama	(17.6)
V (N:26)	24	(92.3)	2 hastada YDR de azalma,hafif hipotoni ve tiz sesli ağlama	(7.6)
VI (N:44)	34	(77.2)	4 hastada YDR de azalma,hafif hipotoni. 6 hastada YDR de azalma,hafif hipotoni ve tiz sesli ağlama	(22.7)

YDR; Yenidoğan refleksleri

Tablo 4.6’ da görüldüğü gibi akut dönemde grup I’de 1 hasta, grup II’de 4 hasta, grup III’de 2 hasta, grup IV’de 3 hasta,grup V’de 2 hasta, grup VI’da 4 hastada YDR’de azalma ve hafif hipotoni görülürken,

Yine tabloda da görüldüğü gibi akut dönemde grup II’de 1 hasta, grup III’de 4 hasta, grup VI’da 6 hastada YDR’de azalma, hafif hipotoni ve tiz sesli ağlama saptanmıştır. Bilirubin ensefalopatisinin akut komplikasyonu saptanan bu hastalar, ilerlide görülebilecek kronik komplikasyonlar yönünden hastanemiz pediatrik nöroloji polikliniği tarafından yakın takip altına alınmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Yüksek bilirubin düzeyi santral sinir sisteminde hasara yol açarak nörolojik fonksiyon bozukluğu ve işitme kaybına neden olabilir. Bu duruma kernikterus denir. Kernikterus konjuge olmayan bilirubinin kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine ulaşması sonucunda lentiküler nukleus, subtalamus ve Ammon boynuzu gibi yapılarda karakteristik sarı pigmentin yerleşmesi ve dejeneratif lezyonlar oluşmasıdır. Bazal ganglia, beyinsapındaki çekirdekler, serebellum ve hipokampus gibi yapılar en riskli yapılardır. Bu yapılardaki hasar, atetoid serebral palsi, mental retardasyon, nöral veya santral işitme kaybına neden olur (77). Bebeklerde işitme kaybının erken dönemde tanımlanması, işitme rehabilitasyonu ve dil gelişimi için kritik öneme sahiptir.

Yenidoğan ve bebeklerde işitme kaybının tanısını koymak için, timpanogram, stapes refleksi, otoakustik emisyon ve işitsel beyin sapı cevapları gibi noninvaziv, ucuz, güvenilir ve kolay uygulanacak testlerden faydalanılır.

Timpanogram testi için ülkemizde kullanılan cihazların çoğunda 226 Hz gibi düşük frekanslı prob ton kullanılmaktadır. Bu şekilde düşük frekanslı prob ton kullanıldığında normal yenidoğanlar ve bebeklerde çentikli timpanogram oluşabilir. Bu yaş grubunda geçerli bir timpanogram ve stapes refleksi elde edilmesi için daha yüksek frekansta prob ton, kullanılması önerilmiştir (77).

EOAE ile yenidoğan işitme taramalarının güvenilir, pratik ve ucuz bir yöntem olduğu kabul edilmiş, bir çok ülke doğum hastanelerinde ve çocuk kliniklerinde EOAE ile işitme taraması programı başlatmıştır (29).

ABR testi doğru ve noninvaziv bir test olup 8. sinirden inferior kollikulusa kadar olan işitme yollarının fonksiyonel durumunu değerlendiren güvenilir bir testtir (6, 7, 10, 24, 66, 67, 71).

İşitme kaybı; kronik bilirubin ensefalopatili çoğu çocukta değişik derecelerde vardır. İşitme kayıplarının özellikle koklear çekirdek ve beyinsapı hasarına bağlı olduğu patolojik ve ABR çalışmalarında gösterilmiştir. Tedavide kan değişimi ve fototerapinin henüz rutin olarak



kullanılmadığı 1969 yılında Keaster ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kronik bilirubin ensefalopatili 59 çocuğun prospektif çalışmasında 17 (%28) çocuğun işitme kaybına sahip olduğu bunların 10 (%17)'unda işitme kaybının orta-ağır şiddette olduğu görülmüştür (13). Bu ve diğer uzun süreli izlem çalışmalarında işitme kaybı, kronik bilirubin ensefalopatili çocuklarda ağır derecelerde yüksek frekanslarda ve en sık gözlenen anormal nörolojik bulgu olarak belirtilmiştir (13). Çalışma grubumuzla karşılaştırıldığında tedavide fototerapi ve kan değişiminin henüz rutine girmediği yıllarda Keaster ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada işitme kayıplı hastaların oranlarının yüksek olduğu görülmektedir.

Ülkemizde bilirubin düzeyi ile toksisite arasındaki ilişkiyi kısa ya da uzun dönemde araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Özmert ve arkadaşları (57) tarafından 1996 yılında gerçekleştirilen çalışmada, yenidoğan döneminde 17 mg/dl ve üzerinde bilirubin düzeyine sahip olan term bebekler retrospektif olarak belirlenmiş, bilirubin düzeyine ve direkt Coombs testi sonucuna göre gruplandırılmıştır. Bu olgular 8-13 arası yaş dönemde fizik-nörolojik muayene, görsel ve işitsel beyin sapı uyarılmış potansiyelleri ve bir psikometrik test ile bilirubin nörotoksitesisi açısından incelenmiştir. Bu çalışmada 17-48 mg/dl arasında bilirubin düzeyine sahip tüm term sağlıklı bebekler direkt Coombs sonuçları dikkate alınmaksızın çalışmaya alınmış ancak daha sonra Coombs pozitif olanlar bir gruba, negatif olanlar ise bilirubin düzeylerine göre 4 gruba ayrılmıştır. Çalışma grupları ile kontrol grubu birlikte 8-13 yaş arasında değerlendirildiğinde gruplar arasında beyin sapı işitsel uyarı yanıtlarındaki latanslar açısından fark bulunmamıştır. Ancak Coombs testi pozitif olan grupta anlamlı derecede düşük zeka puanı ve çok daha belirgin kalıcı anormal nörolojik bulgular saptanmıştır. Diğer gruplar arasında bu parametreler açısından fark bulunmamıştır. En önemli risk faktörünün 20 mg/dl' den daha yüksek bilirubin düzeyine uzun süre maruz kalmak olduğu gösterilmiştir. Çalışma grubumuzla karşılaştırıldığında, Özmert ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kontrol grubumuzla farklılık göstermese de çalışma grubunda bazı anormal nörolojik bulgular saptanmıştır. Özmert'in çalışmasında toplam 102 çocukta 8-13 yaş arası dönemde yapılan nörolojik muayenede 15'inde minör anormal nörolojik bulgular, 9'unda kalıcı anormal nörolojik bulgular saptanmıştır. Bizim çalışmamızda akut dönemdeki anormal nörolojik bulguların kalıcı olup olmadığı daha sonraki dönemlerde yapılacak takipler sonucu belirlenecektir. Çalışma grubumuzdaki çocukların izlem yaşlarının daha küçük olması bazı bulguların ortaya çıkış zamanı açısından fark yaratmış olabilir. Çünkü kalıcı nörolojik bulguların önemli bir kısmını oluşturan koreatetoz 18 aydan daha küçüklerde genellikle

görülmekle birlikte ortaya çıkışı 8-9 yaşlarına dek gecikebilmektedir (13). Ayrıca ortalama latans değerleri arasında fark olmasa da  $>20$  mg/dl bilirubin düzeyine sahip olgularda anormal ABR bulguları yüzdesinin kontrol grubundan daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ancak bu anormallikler bir grupta % 1 iken başka bir grupta ise % 13'lere ulaşmaktadır ve yaşa göre belirlenen normallerle karşılaştırılarak anormal olduğu yorumuna ulaşılmıştır. Oysa ABR testi yaş, cins, ırk gibi pek çok faktörle etkilenebileceği, uygulamada önemli farklılıklar olabileceği için bir kontrol grubu ile karşılaştırılması ya da aynı bebekte tedavi öncesi ve sonrası değişimlerle yoruma gidilmesi gerekmektedir.

Fototerapinin uygulamaya girmediği 1959-1965 yılları arasında 53043 gebelikten doğan çocukların fizik inceleme ve psikolojik testlerle 8 yaşına dek Newman ve Maisels tarafından izlenmiştir (47). Sağlıklı, term ve hemolizi olmayan bebekleri dikkate alan bu çok merkezli çalışmada bilirubin düzeyinin kognitif bozukluk, anormal nörolojik bulgu veya işitme kaybı üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Aynı yazarın bir başka çok merkezli çalışmasında, yenidoğan dönemindeki bilirubin düzeylerinin 20 mg /dl'den daha yüksek olsa bile 7-8 yaşlarındaki IQ, belirgin anormal nörolojik bulgu veya işitme kaybı üzerine minimal bir etkisinin olduğunu göstermiştir (49). Bu çalışmada orijinal proje kapsamındaki çocuklardan doğum ağırlığı 2500 gramın altında olanlar, beyaz ve siyah dışındaki ırklar ve bilirubin ölçümü olmayanlar çıkarılarak ve maternal eğitim düzeyi, parite, beslenme şekli, doğum ağırlığı, maternal yaş, ırk, cins, gestasyon yaşı, Coombs testi sonucu gibi faktörlerin etkisi dikkate alınarak toplam 41324 olgu değerlendirilmiştir. Bilirubin düzeyleri kategorize edilerek 7 yaşındaki zeka testi, anormal nörolojik muayene bulguları ve 8 yaşındaki sensorinöral işitme kaybı arasındaki ilişki incelenmiş ve bu parametrelerdeki değişimlerin bilirubin düzeylerinden etkilenmediği sonucuna ulaşılmıştır (49). Ancak anormal ve şüpheli nörolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde anlamlı doz-yanıt ilişkisi ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada bizim çalışma grubularımıza uyan serum bilirubin düzeyine sahip bebekler mevcuttur. Sonuçlarımız benzer olsa da gerek Coombs testi pozitif olanların da çalışma dahilinde olması, gerekse çalışmanın yapıldığı dönemde fototerapi henüz tedaviye girmediği için olguların çoğunda kan değişimi uygulanması nedeniyle çalışma grupları karşılaştırılabilir veriler taşımamaktadır. Çünkü gelişmeyen toksisitenin tedaviyle olan ilişkisi belirsiz kalacaktır.

Yılmaz ve arkadaşlarının (73) 2001 yılında yaptıkları çalışmada; serum indirekt bilirubin seviyeleri 13-30 mg/dl'ye sahip 22 infanta ABR, otoakustik emisyon testleri ve nörolojik

muayeneleri yapılmıştır. Bu infantların 2'sinde işitsel nöropati görülmüş ancak, konuşmada gecikme dışında belirgin bir anormal nörolojik bulgu saptanmamış. Bu çalışmanın hasta sayıları ve geriye dönük olması sebebiyle bizim çalışmamızdan farklılık göstermektedir. Bu rağmen sonuçlarımızı destekler nitelikte olduğu saptanmıştır.

Fototerapinin uygulamaya girmesiyle Scheidt ve arkadaşlarının (63) yaptıkları çalışmada ise, tedavide bilirubin düzeylerini düşürmedeki etkinliği ve güvenilirliğini araştıran geniş randomize ve kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada bilirubin toksisitesine ilişkin bazı veriler elde edilmiştir. Doğumdan sonra bilirubin düzeyleri izlenen ve çalışma grubuna fototerapi uygulanan bebeklerde fototerapinin bilirubini etkin bir şekilde düşürdüğü gösterilmiş, ayrıca bu bebekler 6 yaşına dek izlendiklerinde kontrol grubu ile aralarında serebral palsy, mental retardasyon, nöbet varlığı ve işitme-görme anormallikleri açısından bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada tedavide fototerapi veya kan değişimi ile işitme kaybı ve nörolojik yönden farklılık saptanmaması çalışmamızı destekler niteliktedir.

Oysu ve arkadaşlarının (55) 2002 yılında yaptığı retrospektif bir çalışmada; yaşları  $32 \pm 9.3$  ay olan anormal nörolojik bulguya sahip 1032 infant retrospektif olarak incelendiğinde 67 (% 6,5) işitme kayıplı hasta saptanmıştır. İşitme kayıplı olguların 30'unda yenidoğan döneminde tek risk faktörü olarak hiperbilirubinemi tanımlanmış (ortalama bilirubin seviyeleri  $24.4 \pm 8.8$  mg/dl). 30 hastanın 26'sında (%87) OAE cevabı alınmamıştır. ABR ile bu hastalarda işitme kaybı tanısı konmuştur. Yenidoğan işitme taraması için OAE ve ABR' nin birlikte kullanımı önerilmiştir. Bu çalışmada çalışma yöntemi ve hasta sayısı bizim çalışmamızla farklılık göstermektedir. Çalışma retrospektif bir analiz çalışmasıdır. Bizim çalışmamızda 89 hastanın 11'inde (%12.1)'inde OAE cevabı alınmamıştır. Bu çalışmanın amacı işitme taraması ve işitme testlerini karşılaştırmak olup çalışma süresi geriye dönük beş yılı kapsamaktadır. Halbuki bizim çalışmamız erken dönem işitme ve nörolojik muayene sonuçlarını kapsamaktadır.

Yenidoğan dönemindeki bilirubin düzeyi ile uzun dönem anormal nörolojik bulgular arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda klinik çalışma vardır. Kadınların da askere alındığı bir ülke olan İsrail'de 1948 kişilik askerlik yoklama muayenesinde psikolojik ve fizik incelemeleri yapılmış ve yenidoğan kayıtlarından elde edilen bilirubin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta bilirubin düzeyi ile ortalama IQ, fizik-anormal nörolojik bulgu veya işitme kaybı açısından artmış bir risk bulunamamıştır. Ancak 20 mg/dl'den yüksek bilirubin düzeyi ile 85'den düşük IQ görülme riski arasında term erkeklerde bir ilişki

saptanmıştır. Kızlarda bu ilişki gösterilememiştir (65). Erkekler aleyhine olan bu farklılık başka çalışmalarla desteklenmemiştir (51). Bu çalışmayla sonuçlarımız bire bir örtüşse de retrospektif bir yöntem olması ve IQ parametresine çalışmamızda yer verilmemesi başlıca önemli farklılıkları oluşturmaktadır.

Duman ve arkadaşlarının (16) 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, 1994-1998 yılları arasında doğan, ancak başvuru anındaki bilirubin düzeyleri 20-24 mg/dl olan sağlıklı term bebekler bilirubin ensefalopatisi yönünden 2-6 yaş arası dönemde incelendiğinde, kontrol ve çalışma grupları arasında nörolojik muayene ve işitme yönünden önemli bir farklılık saptanmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmayla karşılaştırıldığında, bilirubin düzeyleri ve çalışma yaşı ve analiz şekillerimiz farklılık gösterse de, Duman ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışma sonuçlarımızı destekler nitelikte saptanmıştır.

Sano ve arkadaşları (62); yaşları 2-35 arasında değişen yenidoğan döneminde asfiksi ve hiperbilirubinemi sonrası serebral palsili ve sensorinöral işitme kayıplı 6 hastayı incelemiştir. Bu hastalara ABR, DPOAE ve davranış odyometrisi yapılmıştır. Bütün hastalarda ABR'de düzgün dalga formasyonu elde edilemezken, 5 hastada DPOAE'una cevap alınamayıp, 1 hastada cevap alınmıştır. Davranış odyometrisinde bütün hastalarda işitme kaybının 50-75 dB gibi yüksek seviyelere ulaştığı görülmüştür. İşitme kaybına sebep olan lezyonların, korti organının özellikle dış saçlı hücreleri ve koklear sinirde olduğunu savunmuşlardır. Bu çalışmada olguların yaşı, sayısı ve çalışma yöntemi bizim çalışmamızla farklılık gösteren unsurlardır. Bu çalışmadaki olgu sayısının 6 olması karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır.

Kanada'da Alotaibi ve arkadaşları (1) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 1990-2000 yılları arasında doğmuş 9776 infant incelenmiş. Kernikterus nedeniyle anormal nörolojik bulgu şüphesi olan veya gelişmiş 12 hasta tarif edilmiştir. Bunlar yenidoğan döneminde çeşitli sebeplerden (G6PD eksikliği, dehidratasyon, sepsis) dolayı 405-825 µmol/L (23.6 mg/dl-48.2 mg/dl) değerlerinde çok yüksek indirekt bilirubin seviyelerine sahip olgulardan oluşmuştur. 9 hastanın 3'ünde anormal VEP bulguları, 10 hastanın 7'sinde anormal ABR bulguları, 5 hastada anormal EEG bulguları, 4 hastanın 3'ünde anormal beyin MR bulguları saptanmıştır. Bu çalışmada görüldüğü gibi büyük olgu serilerine yer verilmiş olup, tespit edilen hastalardaki bilirubin seviyeleri bizim çalışmamızdaki bilirubin seviyelerini kapsamaktadır. Ancak hiperbilirubinemide kalış süresi, her iki çalışmada belli olmayıp, takip süremiz de bu çalışmadan farklılık göstermektedir.

Newman ve arkadaşları (52) 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, total bilirubin seviyesi 25 mg/dl nin üzerinde olan 140 infant, kontrollü olarak 1995-1998 yılları arasında retrospektif olarak incelenmiştir. Fototerapi ve kan değişimiyle tedavi edilmiş gruplar arasında fizik muayenedeki anormal nörolojik bulguların oranı her ki grup arasında önemli olmadığı tespit edilmiştir. Bilirubin seviyeleri, tedavi yöntemi ve ele alınan parametreler yönünden çalışmamızla benzerlik gösteren bu çalışma sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızda başvuru anında serum bilirubin düzeyi 10-19.9 mg/dl arasında olan 22 bebek, 20-29.9 mg/dl arasında olan 23 bebek ile 30 mg/dl üzerinde olan 25 bebek yeni tedavi planı doğrultusunda hareket edilmiştir. Bu hastalar prematüre grup, kan değişimi uygulanmadan yalnızca fototerapi ile tedavi edilmiş grup ve yüksek bilirubin nedeniyle bir veya iki kez kan değişimi yapılmış gruplar oluşturularak 0-12 ay dönemde incelemeye alınmıştır. Her hasta 3 defa kontrole çağrılmıştır. İkinci kontrol hastanede kuvezde yapıp, burada timpanogram, stapes reflexi, otoakustik emisyon testleri, pediatri hekimi tarafınca yapılan nörolojik muayene ve günlük yapılmış bilirubin değerleri kayıt altına alındı. Her hasta en az üç kez kontrole tabii tutuldu. Kontrollerde otoskopik ve mikroskopik kulak muayenesi, timpanogram, stapes reflexi, otoakustik emisyon, ABR (Auditory Brain Responses) testleri ve pediatri hekimi tarafından nörolojik muayene bulguları ile araştırıldı. Sonuçta bu parametreler açısından aynı yaş grubunda olan, yenidoğan sarılığında dışında benzer sağlık ve sosyal özellikler taşıyan kontrol grubundan farklılık göstermedikleri saptanmıştır.

Tüm bu geniş olgu serilerine sahip uzun süreli izlem çalışmalarının sonuçları gibi bizim çalışmamızda da bilirubin düzeyleri ile anormal nörolojik bulgular ve işitme kaybı arasında bir ilişki kurulamamıştır. Ancak çalışma grubumuz ve kullandığımız yöntem arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Seidman ve arkadaşlarının (65) yaptığı çalışmada sağlıklı, term ve hemolitik olmayan bebekler ancak işitme değerlendirilmemiş, Newman ve arkadaşlarının (49) 1993 yılında yaptığı çalışmada hemolitik olgular da çalışma kapsamına alınmış, Scheidt ve arkadaşlarının (63, 64) 1990 ve 1991 yıllarında yaptıkları iki ayrı çalışmada ise hem preterm hem de hemolitik olgular da çalışma kapsamına alınmıştır. Newman ve arkadaşlarının (47) 1990 yılında yaptıkları çalışmada tedavide fototerapi almamış olgular seçilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 10-46.65 mg/dl bilirubin düzeylerine sahip preterm veya term sağlıklı, hemolizi olmayan ve yalnızca fototerapi veya fototerapi+kan değişimi ile tedavi edilen bebekler çalışılmıştır. Bir diğer önemli fark çalışmaların çoğu geriye dönük olan şimdiki geç dönem sonuçlarıdır. Bizim çalışmamız 0-12 aylık şimdiki erken dönem sonuçlarıdır.

Yenidoğanın işitsel yollarının bilirubin toksisitesine karşı özellikle duyarlı olduğu ve orta derecede yüksek bilirubin düzeylerinde bile işitsel yolların etkilendiği bilinmektedir. Hiperbilirubinemi ile ortaya çıkan ABR testindeki bozukluklar; dalgaların yokluğu, dalga ve interpik latanslarının uzaması ya da eşiğin artmasıdır. İşitme kaybının yorumu eşik duyarlılığının ölçümü ve V. dalganın varlığı ya da yokluğuna göre yapılır. Ancak işitmenin tam ya da kısmi kaybı oluşmadan latanslardaki uzamanın gösterilmesi bilirubin ensefalopatisinin erken ve geri dönüşümlü bir bulgusu olarak gösterilmiştir (34, 45, 59, 61, 70). I. dalga latansının uzaması periferik sinir ya da kokleada bir hasarlanma olduğunu, diğer dalgalar ve interpik latanslarındaki uzama ise beyin sapı işitsel yollarında hasarlanma olduğunu göstermektedir. Çalışmaların çoğunda hasarlanmanın beyin sapında olduğu gösterilmiş olsa da koklear ve periferik tutulumu ya da ikisinin bir arada olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur ve bu farklı tutulumun bilirubin düzeyleri ile ilişkisi olabileceği belirtilmiştir (61, 71, 72, 77). Bu çalışmaların ortak özelliği testin hiperbilirubinemi döneminde yapılması ve çoğunda saptanan latans uzamasının kan değişimi ya da fototerapi ile geri dönüşlü olmasıdır. Ayrıca ABR testi ile birlikte koklear patolojilerin gösterilmesinde daha duyarlı olan otoakustik emisyon testi de uygulanmış ve bilirubinün olası koklear etkilerine de bakılmıştır (25, 61). Çalışmamızda timpanogram ve OAE testleri hiperbilirubinemi döneminde yapılmış olup, ABR sonraki kontrollerde yapılabilmektedir. Sonuçta tüm bu testler açısından hiperbilirubinemi grubunda kontrol grubundan bir farklılık saptanmamıştır.

Sarılıklı bebeklerde beyin sapı işitsel potansiyellerindeki akut değişiklikler genellikle tedavi ile normale döndüğü için bilirubin ensefalopatisini öngören bu değişikliklerin tedavi kararlarında bir kriter olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir (71). Bu testin özellikle sağlıklı term bebeklerde kan değişimini 20 mg/dl'den daha yüksek bilirubin düzeylerinde yapmaya çekenler için bir kolaylık sağlayacağı belirtilmiştir (18). Ancak yeterli çalışma olmadığı için testin bilirubin nörotoksitesinin geç dönem bulgularının araştırılmasındaki yeri açık değildir. Bununla birlikte erken dönemde oluşan ve tedavi ile çoğu geri dönen beyin sapı işitsel yanıtlarındaki değişimlerin daha uzun süre izlendiği ve bunun diğer bilirubin toksisitesine ait bulgularla ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar artmaktadır. Son 15 yılı kapsayan bu çalışmalarda ABR anormalliklerinin tedaviden sonra erken dönemde ya da 6-12 aya kadar uzayan dönemlerde tekrarlanan kontrollerde çoğu olguda geri döndüğü ve bulguları gerileyen çocukların aynı dönemde yapılan gelişim testlerinde de anormallik saptanmadığı

gösterilmiştir. Sonuçta ABR testinin bilirubin nörotoksitesinin erken tanısında oldukça yararlı olduğu, anormalliklerin genellikle ilk yılda gerilediği belirtilmiştir (25). Ancak bir başka olgu sunumunda ise yenidoğan döneminde normal olan testin daha sonra işitme kaybıyla sonuçlandığı belirtilmiştir (72). Beyin sapı işitsel yanıtlarının geç dönem bilirubin ensefalopatisine nasıl yansıdığı ile ilgili veriler oldukça yetersiz görünmektedir.

Yenidoğan sarılığında tedavi protokollerinin belirlenmesi ve bir takım uyarıcı bulguların erken tespit edilmesi önemlidir. Bu sayede daha az agresif tedavi uygulama fırsatı yakalanabilir. Olguların kernikterusa girme riskleri azaltılabilir ve komplikasyonların gelişmesi önlenir (50). Çoğu olgu tedavi sınırlarını aşmış olsa da bu konuya ışık tutabilecek tek çalışma Harris'in (22) 2001 yılında yayınlanmış çalışmasıdır. Bu retrospektif çalışmada term ve terme yakın bebeklerde yeni tedavi sınırlarının kullanılmaya başlanmasından sonra anne sütü ile beslenmenin ve erken taburculuğun yaygınlaşmasının ciddi neonatal sarılık gelişimine olan katkısı ve bunun artmış beyin hasarı riskiyle olan ilişkisi araştırılmıştır. Yenidoğan kayıtlarından bilirubin düzeyi 25 mg/dl ve üzerinde olan bebekler belirlenerek 3-24 ay arası izlemleri süresince muayene ve laboratuvar bulguları gözden geçirilmiştir. Başvuru anında bilirubin düzeyleri 26.4-36.9 mg/dl arasında değişen olgularda bilirubin toksisitesine ait letarji, emmede azalma, hipotoni, irritabilite, tiz sesle ağlama, hipertoni, opistotonus ve nöbet gibi anormal nörolojik bulgu saptanmıştır. Hidrasyon, fototerapi ve kan değişimi ile agresif tedaviden sonra bu anormallikler biri hariç tüm bebeklerde gerilemiştir ve uzun süreli prognozla ilişkili görülmemiştir. Başlangıçta test edilen bebeklerin bir kısmında ABR testinde anormallik saptanmış ve kan değişimi uygulanmayan tek bebekte izlemde rezidüel işitme kaybı ile sonuçlanmıştır. Bu sonuç daha az agresif tedavinin rezidüel anormal nörolojik bulgularla ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Başlangıçta olgulara yapılan manyetik rezonans görüntülemenin akut dönemde bilirubin ensefalopatisinde görülebilen bazal gangliyonlarda sinyal yoğunluğunda artış saptanırken izlemde bu bulgular bir çoğunda normale dönmüştür. Anormal nörolojik muayene bulguları (mental retardasyon, serebral palsi) süren bir tek olguda ise manyetik rezonans görüntülemede kern ikterus için tipik olmayan ensefalomalasi geliştiği saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarında gözlenmeyen bu olgudaki manyetik rezonans görüntüleme bulgularındaki düzelmenin tam olarak açıklaması yapılamamıştır. Tümü anne sütü ile beslenen ve 48 saatten önce taburcu edilen bu olguların değerlendirilmesi sonucunda anne sütü ile beslenme tam olarak başarılmadan yapılan erken taburculuğun ciddi yenidoğan sarılığı gelişiminde bir rol

oynayabileceği ve olgular ortalama 5. günde başvurduğu için taburculuk sonrası kontrolün önemli olduğu belirtilmiştir (22). Bizim alışmamızda olgulara gerek fototerapi gerekse de kan değişimi öncesi erken dönemde ABR testi ya da manyetik rezonans görüntüleme yapılmamıştır. Ancak hiçbirinde tedavi öncesi anormal nörolojik muayene bulgusu saptanmamıştır.

Sonuç olarak, başvuru anında 20-24 mg/dl düzeyinden yüksek bilirubin düzeylerinde, kan değişimi için hazırlıklar yapılırken yoğun fototerapi ile iyi yanıt alınan sağlıklı term yenidoğanlarda kan değişimi yapılmamasının, yanıt alınmayanlarda zaman geçirmeden derhal kan değişimi yapılması gerekmektedir. Ancak sarılığın ve G6PD eksikliği gibi hemolitik nedenlerin özellikle sık görüldüğu ve anne sütü ile beslenmenin geleneksel olarak yaygın olduğu ölkemizde halen önemli oranda doğum evde yapılmakta, hastanelerde ise yakın zamanda gelişen sağlık politikaları nedeniyle erken taburculuk giderek yaygınlaşmaktadır. Bu nedenlerle hekimler ve aileler yenidoğan sarılığına karşı uyarmalı ve doğum sonrası bilirubin ensefalopatinin olası komplikasyonlardan olan işitme kaybının erken tanısı için yakın takip gerektiği vurgulanmalıdır.



## 6. SONUÇLAR

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB-Baş Boyun Cerrahisi Polikliniği, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Bölümü, Şanlıurfa Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Bölümü ve Şanlıurfa Kadın Hastalıkları ve Doğum evi yenidoğan ünitelerinde yürütülmüştür. Yenidoğan döneminde sarılık nedeniyle hastaneye yatırılıp izlenen sağlıklı, term, preterm ve hemoliz bulguları olmayan ciddi hiperbilirubinemili bebekler, 0-12 ay arası dönemde bilirubin nörotoksitesi açısından işitme (stapes refleksi, timpanogram, OAE, ABR) ve nörolojik muayene bulgularıyla değerlendirilmiş, çalışma grupları kendi arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İşitme, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı İşitme Konuşma Denge Ünitesi ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Odyoloji Bölümlerinde yapılmıştır. Sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

1. 89 hiperbilirubinemi ve 32 kontrol grubunda olmak üzere toplam 121 bebek çalışmaya alınmıştır. Ortalama gestasyon yaşı  $39.0 \pm 1.0$  (30-40) hafta, doğum ağırlığı  $3151 \pm 400$  (1500-4200) gram, % 87'si normal %13'ü sezeryan, %14'ü premature %86'sı ise miadında doğan ve çalışma gruplarının, bu parametreler açısından kontrol grubuyla aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).
2. Kontrol grubunda hiç bir anormal nörolojik bulgu saptanmazken, çalışma gruplarında grup I-VI'de sırası ile, 1 , 5 , 6 , 3 , 2 , 10 hastada akut dönemde anormal nörolojik bulgu saptandı. Bütün çalışma grupları arasında anormal nörolojik bulgu yönünden anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
3. Çalışma ve kontrol grubu dahil bütün hastalarda normal basınç alanında tepe veren Tip A timpanogram eğrileri saptanmıştır.
4. Stapes refleksi, sağ ve sol kulakta 80 dB HL'da ipsi ve kontra stapes refleksleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark olmasına karşın (sırasıyla  $p=0.04$ ,  $p=0.01$ ), 90 ve 100 dB HL'da anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Kontrol grupsuz stapes refleks analizlerinde;

- her iki kulakta 80, 90, ve 100 dB HL de ipsi ve kontra refleks cevaplarında çalışma grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ )
5. Otoakustik emisyon cevaplar her iki kulakta 1000 ve 1500 Hz frekanslarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmasına karşın ( $p=0.01$ ,  $p=0.03$ ) 2000, 3000 ve 4000 Hz frekanslarında pozitif otoakustik cevaplarda anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). OAE testleri kontrol grupsuz çalışma gruplarının kendi içinde incelendiğinde; sol kulak 1000 Hz frekası dışında her iki kulakta bütün frekanslarda çalışma grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).
  6. Grup II-VI'da (serum indirekt bilirubin seviyeleri 20 mg/dl üzerinde olan gruplar) Grup I (serum indirekt bilirubin seviyesi 20 mg/dl altında olan grup)'e göre emisyon cevabı anlamlı olarak alınmamıştır ( $p<0.05$ ).
  7. Hem kontrol gruplu hemde kontrol grupsuz ABR testi analizlerinde; her iki kulak birlikte değerlendirildiğinde, ABR cevabındaki I, III ve V. dalga formasyonlarında latens ve amplitüdlerdeki değişiklikler açısından çalışma grupları hem kendi aralarında hemde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir farka rastlanmadı ( $p>0.05$ ).
  8. Her bebek 0-12 aylık dönem içerisinde en az 3 defa işitme testleri yönünden kontrole tabii tutulmuştur. İlk kontrol, hasta hastanede kuvezde ve fizyolojik bilirubin seviyesi (12,9 mg/dl) üzerinde maruzken, timpanogram, stapes refleksi ve OAE testleri yapılmıştır. Kontrollerdeki timpanogram ve stapes reflekslerinde anlamlı bir fark saptanmazken, 1. Kontroldeki OAE ile diğer 2. ve 3. kontroldeki yapılan OAE ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı bulunmuştur.
  9. Bütün çalışma gruplarında (N:89, Kız:35, Erkek:54)  
İlk kontroldeki OAE, %41.6'sında koklear cevap alınmamıştır.  
İkinci kontroldeki OAE, %15.0 inde koklear cevap alınmamıştır.  
Üçüncü kontroldeki OAE, %12.1 inde koklear cevap alınmamıştır.  
Hastaların hastanedeyken yapılan OAE testlerin, yani indirekt hiperbilirubinemiye (10.24-46.65 mg/dl ortalama 25.6 mg/dl) uzun süre maruzken, özellikle 20 mg/dl üzerindeki değerlerde riskli olup, koklear fonksiyonun etkilenebileceğini göstermektedir.
  10. Bütün çalışma grupları arasında nörolojik muayene yönünden anlamlı fark bulunmadı.
  11. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi saptanan ortalama maksimum serum indirekt bilirubin düzeyi  $25.6 \pm 1.0$  (10.24-46.65) mg/dl olarak saptanmış ve cinsiyet ile arasında ilişki incelendiğinde, bilirubin düzeyi 30 mg/dl'nin üzerinde olan grupta erkek

cinsiyetinin(%78.8) anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Bunu açıklayacak ve destekleyecek başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

12. Çalışma gruplarımızda yapılan muayene, işitme testleri v.b kontroller sonucu, işitme azlığı şüphesi nedeniyle 6 hasta davranışsal eşiklerin tespiti için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Odyoloji Bölümü'ne refere edildi. 5 hastada işitme seviyeleri normal saptanıp takip önerilirken, 1 hastada çok ileri derecede sensorinöral işitme kaybı tanısı konmuştur.
13. Sonuç olarak, uzun süre indirekt hiperbilirubinemiye maruz kalan bebeklerde özellikle 20 mg/dl üzerindeki değerlerde riskli olup, koklear ve işitsel fonksiyonların geçici de olsa etkilenebileceği görüldü. Doğum sonrası bilirubin ensefalopatinin olası komplikasyonlardan olan işitme kaybının erken tanısı için yakın takibi gerekmektedir. Başvuru anında 20-24 mg/dl düzeyinden yüksek serum bilirubin düzeylerinde, kan değişimi için hazırlıklar yapılırken yoğun fototerapi ile iyi yanıt alınan sağlıklı term yenidoğanlarda kan değişimi yapılmamasının, yanıt alınmayanlarda zaman geçirmeden derhal kan değişimi yapılması gerekmektedir. Ancak sarılığın ve G6PD eksikliği gibi hemolitik nedenlerin özellikle sık görüldüğü ve anne sütü ile beslenmenin geleneksel olarak yaygın olduğu ülkemizde halen önemli oranda doğum evde yapılmakta, hastanelerde ise yakın zamanda gelişen sağlık politikaları nedeniyle erken taburculuk giderek yaygınlaşmaktadır. Bu nedenlerle hekimler ve aileleri sarılığa karşı asla duyarsızlaştırmamalı ve doğum sonrası bilirubin ensefalopatinin olası komplikasyonlardan olan işitme kaybının erken tanısı için yakın takibi gerekmektedir.

**HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KBB HASTALIKLARI AD**  
**HİPERBİLİRUBİNEMİ HASTALARDA İŞİTME DEĞERLENDİRİLMESİ**  
**İÇİN KLİNİK BİLGİ FORMU**

HastaAdısoyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_  
Yaş: \_\_\_\_\_ Kaç Haftalıkken doğdu: \_\_\_\_\_ Sarılık kaç günlükken başladı: \_\_\_\_\_  
Sarılıktan başka hastalık eşlik ediyormuydu: Evet(ise hangi hastalık): \_\_\_\_\_ Hayır: \_\_\_\_\_  
Doğum tarihi: \_\_\_\_\_ Doğduğundaki ağırlık: \_\_\_\_\_ Doğduğundaki Boyu: \_\_\_\_\_  
Cinsiyeti: Kadın \_\_\_ Erkek \_\_\_ Kardeş sayısı: \_\_\_ Sarılık nedeniyle kaç gün hastanede yattı: \_\_\_\_\_  
Sarılık nedeniyle hangi tedaviler uygulandı: Fototerapi: \_\_\_ Fototerapi+Kan değişimi: \_\_\_ Diğer: \_\_\_\_\_  
Sarılık Toplam kaç gün sürdü: 1Hafta: \_\_\_\_\_ 2Hafta: \_\_\_\_\_ 3Hafta: \_\_\_\_\_ 4Hafta veya Daha fazla: \_\_\_\_\_  
Doğum Şekli ve Zamanı: NormalDoğum \_\_\_ Ameliyat(Sezaryan) \_\_\_ Müdahale ile Doğum(Vakkum)

Doğum Nerede oldu: Hastanede \_\_\_\_\_ Sağlık Merkezinde ebe tarafında \_\_\_ Evde ebe tarafında \_\_\_\_\_  
Anne Baba Akrabamı: Akraba değil \_\_\_ 2.Akraba \_\_\_\_\_ 3..Akraba \_\_\_\_\_ Uzak Akraba \_\_\_\_\_  
Adres: \_\_\_\_\_

E-posta \_\_\_\_\_ Telefon: \_\_\_\_\_ Faks: \_\_\_\_\_

Bulguları değerlendirecek kişi: \_\_\_\_\_

Etnik kategori (geldiği bölge): \_\_\_\_\_

İrk kategorisi: Türk \_\_\_\_\_: Kürt \_\_\_\_\_: Arap \_\_\_\_\_: Göçmen: \_\_\_\_\_: Diğer \_\_\_\_\_

**Adyolojik hikaye**

İşitme kaybı doğuştan var: Evet \_\_\_\_\_ Hayır \_\_\_\_\_

Doğuştan değilse, işitme kaybının başlangıç tarihi: \_\_\_\_\_

İşitme kaybı ilerleyici: Evet \_\_\_\_\_ Hayır \_\_\_\_\_

**Aile hikayesi**

Ailede işitme kayıplı başka kimse: Var \_\_\_\_\_ Yok \_\_\_\_\_

Varsa, yakınlık derecesi ve ismi: \_\_\_\_\_

Kalıtım: Çekinik \_\_\_\_\_ Baskın \_\_\_\_\_ X'e bağlı \_\_\_\_\_ Mitokondria \_\_\_\_\_

**Fizik muayene**

İşitme kaybı dışında fizik(Nörolojik) muayene normal: Evet \_\_\_\_\_ Hayır \_\_\_\_\_

Hayır ise, eşlik eden anomaliler neler? Biliniyorsa hangi sendrom? \_\_\_\_\_

**Radyolojik inceleme**

Temporal kemik CT / MRI: Var \_\_\_\_\_ Yok \_\_\_\_\_

Var ise, geniş vestibuler aquaduktus: Var \_\_\_\_\_ Yok \_\_\_\_\_

**Odyolojik tetkik**

StapesRefleksi \_\_\_\_\_

Otoakustikemiyon \_\_\_\_\_

BERA \_\_\_\_\_

**Labaratuar incelenmesi:**

İndirekt Bilirubin değeri \_\_\_\_\_

Direkt Bilirubin değeri \_\_\_\_\_

Total Bilirubin değeri \_\_\_\_\_

## HASTA İZİN FORMU

**Ad- Soyad** :

**Doğum tarihi** :

**Adres- telefon** :

Yenidoğan Hiperbilirubinemili hastalarda işitmenin değerlendirilmesi isimli araştırma, planlamaktadır. Bu amaçla gönüllü hastalarda işitme testleri yapılacaktır. sonuçlar bu şekilde bildirilecektir.

Bu araştırma ile alınacak sonuçlarla hiperbilirubinemi nedeniyle işitme bozukluğu oranı ve seviyesi bulunacak ailelere bu konuda daha sonraki çocuklarındaki olasılık ve diğer konular hakkında danışmanlık yapılacaktır.

Kişilere rutin kulak muayenesi, ve işitme testi dışında herhangi başka bir tıbbi işlem uygulanmayacaktır. Bu işlem sırasında kişinin uğrayacağı herhangi bir zarar durumunda, Dr. Baki KORKMAZ tel: 0414 314 11 70 ( Dahili 2238 ) ile bağlantı kurulabilecektir.

Kişiler araştırmaya gönüllü oldukları takdirde alınacaklar, istemedikleri takdirde çalışma dışında bırakılacaklardır. Gönüllünün rızası dışında araştırmacı tarafından araştırma harici bırakılabileceklerdir.

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda, sözkonusu klinik çalışmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün adı-soyadı imzası adresi

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için, veli veya vasinin adı ve imzası- varsa adresi

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı, imzası, görevi

## KAYNAKLAR

1. Alotaibi SF. Neurological complications of kernicterus. Canadian journal of neurological sciences. 2005; 32:311-315.
2. American Academy of Audiology. Joint committee on infant hearing. Pediatrics. 2000; 106:798-817.
3. Bergman DA. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. Pediatrics 1994;94:558-565
4. American Academy of Pediatrics. Task force on newborn and infant hearing loss:Detection and intervention. Pediatrics 1999;103: s.527-530.
5. Amin S.B, Orlando, M.S., Dalzell L.E., Merle, K.S., Guillet R. Morfological changes in serial auditory brainstem responses in 24 to 32 Weeks gestationel age infants during the first week of life. Ear& Hearing. 1999; 20: s.410-418.
6. Amin SB. Clinical assesment of bilirubin induced neurotoxicity in premature infants. Semin in Perinatology. 2004; 28:340-347.
7. Amin SB. Transient bilirubin encephalopatıy and apnea prematurity in 28 to 32 Weeks Gestational Age Infants. Journal of Perinatology. 2005; 25: 386–390.
8. Aono S. Analysis of genes for bilirubin UDP-Glucuronosyl-transferase in Gilbert's syndrome. Lancet. 1995;345:958-59.
9. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice.The Journal of Pediatrics 1998;132:656-60.
10. Berg AL. Newborn hearing screening in the NICU: profile of failed auditory brainstem response/passed otoacoustic emission. Pediatrics. 2005;116:933-938.
11. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95:8170-8174.
12. Bracci R. Epidemiologic study of neonatal jaundice. Acta Paediatr Scand Suppl. 1989; 360:87-92.
13. Connolly AM. Clinical features of bilirubin encephalopathy. Clinics in Perinatology. 1990; 17:371-379.
14. Cunningham M, Cox EO. Hearing assesment in infants and children: recommendations beyond neonatal screening. Pediatrics. 2003; 111:436-439.
15. Dennery PA. Neonatal hiperbilirubinemia. The New England Journal of Medicine. 2001; 344 (8): 581-90.
16. Duman N. Long-term follow-up of otherwise healty term infants with marked hyperbilirubinemia should the limits of exchange transfusion be changed in Turkey. Acta Pediatr. 2004; 93:361-367.
17. Fischer AF. Comparison of bilirubin production in japanese and caucasian Infants. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1988; 7. 27-29.
18. Funato M. Vigintiphobia. unbound bilirubin. and auditory brainstem responses. Pediatrics. 1994; 93: 50-53.

19. Gartner U. Effect of fasting on the uptake of bilirubin and sulfobromophthalein by isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 1997; 113: 1707-1713.
20. Hall D.M.B, Garner J. Feasibility of screening all neonates for hearing loss. *Arch Dis. Child* 1998; 63: 652-653.
21. Hansen TWR. Pioneers in scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2000; 106 (2) e 15.
22. Harris MC. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2001; 107: 1075-1080.
23. Hood J.L. A review of objective methods of evaluating auditory neural pathways. *Laryngoscope*. 1999; 109: 1745-1748.
24. Huang L. Progressive hearing loss in an infant in a neonatal intensive care unit as revealed by auditory evoked brainstem responses. *Auris Nasus Larynx*. 2002; 29: 187-190.
25. Hung KL. Auditory brainstem responses in patients with neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy.. *Brain Development*. 1989; 11: 297-301.
26. Ives NK. The effects of bilirubin on brain energy metabolism during normoxia and hypoxia: an in vitro study using p nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Pediatric Research*. 1988; 23: 569-573.
27. Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 12128-12132.
28. Kaplan M, Rubaltelli FF, Hammerman C. Conjugated bilirubin in neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Journal of Pediatrics*. 1996;128: 695-697.
29. Kemp D.T. Stimulated acoustic emissions from within the hearing system. *J.Acoust. Soc Am*. 1978; 64: 1386-91.
30. Kemp D.T, Ryan S, Bray P. A guide to effective use of otoacoustic emissions. *Ear and Hearing* 1990; 11: 93-105.
31. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *AJDC*. 1988; 142: 1065-1069.
32. Kileny PR. New insights on infant ABR hearing screening. *Scandinavian Audiology Suppl*. 1988; 30: 81-88.
33. Kotal P. Fasting-related hyperbilirubinemia in rats: the effect of decreased intestinal motility. *Gastroenterology*. 1996; 111: 217-223.
34. Kuriyama M. The effect of neonatal hyperbilirubinemia on the auditory brainstem response. *Brain Dev*. 1986; 8: 240-245.
35. Lenhardt ML. Effects of neonatal hyperbilirubinemia on the brainstem electric response. *The journal of pediatrics*. 1984; 104: 281-284.
36. Lester BM. Developmental outcome prediction from acoustic cry analysis in term and preterm infants. *Pediatrics*. 1987; 80: 529-534.
37. Maisels MJ. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast feeding. *Pediatrics* 1986; 78: 837-843.
38. Maisels MJ. Jaundice in the healthy newborn infant a new approach to an old problem. *Pediatrics*. 1988; 81: 505-511.
39. Maisels MJ. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1992; 90: 741-743.
40. Markides A. Age at fitting of hearing aids and speech intelligibility. *British Journal of Audiology*. 1986; 20:165-167.

41. Maruo Y. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics*. 1999; 103: 1224-1227.
42. Monaghan G. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *The Journal of Pediatrics*. 1999; 134: 441-446.
43. Monaghan G. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet*. 1996; 347: 578-581.
44. Moore J.K, Perazo L.M, Braun A. Time course of axonal myelination in the human brainstem auditory pathway. *Hearing Research*.. 1995; 87: 21-31.
45. Nakamura H, Takada S, Shimabuku R, Matsuo M, Matsuo T, Negishi H. Auditory nerve and brainstem responses in newborns Infants with hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1985; 75: 703-708.
46. National Institutes of Health Consensus Statement. Early identification of hearing impairment in infants and young children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1993; 27: 215-227.
47. Newman TB. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants. *Clinics in Perinatology*. 1990; 17: 331-358.
48. Newman TB, Easterling MJ, Goldman ES, Stevenson DK. Laboratory evaluation of jaundice in newborns. *AJDC* 1990; 144: 364-368.
49. Newman TB, Klebanoff M. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the collaborative perinatal project. *Pediatrics*. 1993; 92: 651-657.
50. Newman TB. Less aggressive treatment of neonatal jaundice and reports of kernicterus lessons about practice guidelines. *Pediatrics*. 2000; 105: 242-245.
51. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term infant: a kinder, gentler approach. *Pediatrics*. 1992; 89: 809-818.
52. Newman TB. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354 (18): 1889-1901.
53. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric* 2002 3. Baskısı Cilt 1 s.402-420.
54. Nwaesei C. Changes in auditory brainstem responses in hyperbilirubinemic infants before and after exchange transfusion. *Pediatrics*. 1984; 74: 800-803.
55. Oysu C. Incidence of cochlear involvement in hyperbilirubinemic deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002; 111: 1021-1025.
56. Özdamar Ö, Delgado R.E, Eilers R, Widen J.E. Computer methods for on-line hearing testing with auditory brain stem responses. *Ear and Hearing*. 1990; 11: 417-429.
57. Özmert E. Long-term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. *Acta Paediatr*. 1996; 85: 1440-1444.
58. Penn AA, Enzmann DR, Hahn JS, Stevenson DK. Kernicterus in a full term infant. *Pediatrics*. 1994; 93: 1003-1006.
59. Perlman M. Auditory nerve brainstem evoked responses in hyperbilirubinemic neonates. *Pediatrics*. 1983; 72: 658-664.
60. Probst R, Lonsbory-Martin B.L, Martin G.K. A review of otoacoustic emissions. *J.Acoust. Soc.Am*. 1991; 89: 2027-2067.
61. Rhee CK. Audiologic evaluation of neonates with severe hyperbilirubinemia using transiently evoked otoacoustic emissions and auditory brainstem responses. *Laryngoscope*. 1999; 109: 2005-2008.
62. Sano M. Sensorineural hearing loss in patients with cerebral palsy after asphyxia and hyperbilirubinemia. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2005; 69: 1211-1217.



63. Scheidt PC. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia six year follow up of the national institute of child health and human development clinical trial. *Pediatrics*. 1990; 85: 455-463.
64. Scheidt PC. Intelligence at six years in relation to neonatal bilirubin level follow-up of the national institute of child health and human development clinical trial of phototherapy. *Pediatrics*. 1991; 87: 797-805.
65. Seidman DS. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics*. 1991; 88: 828-833.
66. Shapiro SM. Bilirubin and the auditory system. *Journal of Perinatology*. 2001; 21: 52-55.
67. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatric Neurology*. 2003; 29: 410-421.
68. Stoel-Gammon C, Otomo K. Babbling development of hearing impaired and normally hearing subjects. *Journal of Speech and Hearing Disorders*. 1986; 51: 33-41.
69. Tan KL. Phototherapy and the brain-stem auditory evoked response in neonatal hyperbilirubinemia. *The Journal of Pediatrics*. 1992; 120: 306-308.
70. Vohr BR. Abnormal brain-stem function (brain-stem auditory evoked response) correlates with hyperbilirubinemia. *The Journal of Pediatrics*. 1989; 115: 303-308.
71. Vohr BR. New approaches to assessing the risk of hyperbilirubinemia. *Clinics in Perinatology*. 1990; 17: 293-306.
72. Worley G. Delayed development of sensorineural hearing loss after neonatal hyperbilirubinemia: a case report with brain magnetic resonance imaging. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1996; 38: 271-277.
73. Yılmaz Y. Prognostic value of auditory brainstem response for neurologic outcome in patients with neonatal indirect hyperbilirubinemia. *Journal Of Child Neurology*. 2001; 16: 772-775.
74. Yoshinago-Itano C, Coulter D, Thomson V. Developmental outcomes of children with hearing loss born in Colorado hospitals with and without universal newborn hearing screening programs. *Semin Neonatal*. 2001; 6: 521-529.
75. Charles W. Cummings: Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery Fourty Edition 2005; p.3466-3489
76. Önerci M. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi. 2007; 2-17.
77. Çelik O, Akdaş FV. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2.Baskı. İzmir. Meta Basım Matbaacılık Basımevi. 2007; Cilt (1): 63-75.