



**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**YENİDOĞAN SARILIKLARINDA TRANSKUTAN BİLİRUBİN
ÖLÇÜMÜ İLE TOTAL SERUM BİLİRUBİNİ ARASINDAKİ
KORELASYONUN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim Orçun COŞGUN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Yılmaz AKBAŞ

HATAY-2022

T. C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**YENİDOĞAN SARILIKLARINDA TRANSKUTAN BİLİRUBİN
ÖLÇÜMÜ İLE TOTAL SERUM BİLİRUBİNİ ARASINDAKİ
KORELASYONUN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim Orçun COŞGUN
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Yılmaz AKBAŞ

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	iv
V. ŞEKİL LİSTESİ.....	v
VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vi
VII. TEŞEKKÜR	vii
VIII. ÖZET.....	viii
IX. ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Bilirubin Metabolizması.....	2
2.2. Yenidoğan Sarılığı.....	6
2.2.1. Yenidoğan Sarılığının Değerlendirilmesi ve Etiyolojisi	6
2.2.2. Yenidoğan Sarılığında Tedavi.....	22
2.2.3. Fototerapi	22
2.2.4. Kan Değişimi (Exchange)	25
2.2.5. Farmakolojik Tedavi	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1. İstatistiksel Analizler	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	68
9. ÖZGEÇMİŞ	72

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gestasyonel yaşı 35 haftadan küçük olan yenidoğanlarda total bilirubinun fototerapi tedavi düzeyleri	24
Tablo 2. Gebelik haftası 35 haftanın altında olan bebeklerde kan değişimi için bilirubin düzeyleri.....	26
Tablo 3. Demografik Özellikler	36
Tablo 4. Gestasyonel yaş gruplamasına göre parametrelerin karşılaştırılması	37
Tablo 5. Yaş gruplarında TSB (Kan) ile TcB düzeyleri arasındaki ilişki	38
Tablo 6. Cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması.....	38
Tablo 7. TSB (Kan) ile TcB değerleri arasındaki ilişki.....	39
Tablo 8. Tanımlayıcı İstatistikler	40
Tablo 9. TSB (Kan) ile TcB düzeyleri arasındaki korelasyon	41
Tablo 10. Vücut ağırlığı ile TcB ve TSB arasındaki ilişki.....	42
Tablo 11. Tanı gruplamasına göre parametrelerin karşılaştırılması	42
Tablo 12. Postnatal yaşa göre tanımlayıcı istatistikleri	43
Tablo 13. Post natal yaşa göre(saat) parametrelerin karşılaştırılması	44
Tablo 14. Total Serum Bilirubin (Kan) ile Transkutan Bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki	45
Tablo 15. Ölçümün Yapıldığı Post Natal Saat aralıklarında TSB (Kan) ile TcB düzeyleri arasındaki ilişki.....	46
Tablo 16. Gebelik yaşına göre vücut ağırlığı gruplamasına göre parametrelerin karşılaştırılması.....	47
Tablo 17. Gebelik yaşına göre vücut ağırlığı gruplarında TSB (Kan) ile TcB düzeyleri arasındaki ilişki.....	48

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Bilirubin metabolizması.....	3
Şekil 2. Hem metabolizması	4
Şekil 3. Bilirubin sentez, transport ve metabolizma yolakları	5
Şekil 4. Miadında doğan bebeklerde saat bazlı serum bilirubin nomogramı.....	8
Şekil 5. Postnatal yaşıa göre gestasyonel yaşı 35 haftadan büyük olan yenidoğanlarda total bilirubinun fototerapi tedavi düzeyleri	23
Şekil 6. ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşıa göre kan değişimi yapılması gereken hastaların bilirubin sınırları.....	25
Şekil 7. Transkutan Bilirubin Ölçüm Mekanizması	31

VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ALS	: Amyotrofik Lateral Sklerozun
BIND	: Bilirubin Kaynaklı Nörolojik Fonksiyon Bozukluğu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CGN	: Serebellar Granül Nöronları
CNSI	: Crigler-Najjar Sendromu Tip I
ET	: Transfüzyon
G6PD	: Glukoz 6-Fosfat Dehidrojenaz
GS	: Gilbert Sendromu
HD	: Huntington Hastalığı
HO1	: Heme Oksijenaz 1
HSA	: İnsan Serum Albümini
IL	: İnterlökin
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KBB	: Kan-Beyin-Bariyeri
MAPK	: Mitojen İle Aktive Edilmiş Protein Kinazı
MMP	: Matris Metalloproteinaz
Mps	: Metaloporfirinler
NO	: Nitrik Oksit
PD	: Parkinson Hastalığı
PT	: Fototerapi
TSB	: Total Bilirubin
TcB	: Transkutan Bilirubin
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktörü A
UDCA	: Ursodeoksikolik Asit
UGT1A1	: UDP-Glukuronosil Transferaz 1A1

VII. TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerini içtenlikle ve sabırla aktaran, tez çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan değerli eğitim sorumlum Dr.Öğr. Üyesi Yılmaz Akbaş'a, kendisinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Çiğdem El'e, uzmanlık eğitimim ve tez hazırlığım sürecinde bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen Dr.Öğr. Üyesi Esra Yazarlı'ya, saygıdeğer hocam Dr.Öğr. Üyesi Gül Direk'e, üzerimde emeği bulunan çalışma arkadaşlarıma, pek çok güzel anı paylaştığım, birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarıma, hayatım boyunca maddi manevi desteklerini eksik etmeyen aileme, çalışmalarımda beni destekleyen anlayış ve sabır gösteren sevgili eşim Yasemin'e ve varlığıyla güç veren oğlum Deniz'e çok teşekkür ederim.

Dr. İbrahim Orçun Coşgun

Hatay/2022

VIII. ÖZET

Yenidoğan Sarılıklarında Transkutan Bilirubin Ölçümü ile Total Serum Bilirubini Arasındaki Korelasyonun Araştırılması

Amaç: Yenidoğanlarda transkutan bilirubin (TcB) ölçümleriyle total serum bilirubinleri (TSB) ölçümleri arasındaki korelasyonu saptamayı ve TcB cihazının hiperbilirubinemi ölçümünde kullanımını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi gören 114 yenidoğan bebek üzerinde yapıldı. TcB ölçümünde JM-103 marka TcB cihazı kullanıldı. Her hastada alın, sternum ve diz kapağının üzerinden 3'er ölçüm yapıp cihazın gösterdiği ortalama alındı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman's korelasyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Gestasyon yaşı 21 ile 39 hafta arasında değişen 114 yenidoğan bebeğe yapılan 456 ölçüm grubu (TcB-alın, TcB-sternum, TcB-diz, TSB) karşılaştırıldı. Çalışmaya katılan bireylerin TcB-Alın değerleri ortalaması 7.26 ± 4.05 mg/dl, TcB-Sternum ortalaması 7.38 ± 4.22 mg/dl, TcB-Diz ortalaması 3.91 ± 3.05 mg/dl olduğu tespit edilmiştir. TSB (Kan) değerleri ortalaması ise 9.99 ± 4.82 mg/dl'dir. TSB (Kan) değerleri ile transkutan bilirubin değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında çok yüksek düzeyde pozitif yönlü korelasyon bulunmaktadır ($\rho(\text{Alın}) = 0.981$, $\rho(\text{Sternum}) = 0.990$, $\rho(\text{Diz}) = 0.916$). TcB değerleri arttıkça TSB değerleri de paralel olarak artmaktadır. Ölçüm sonuçlarını gruplandırdığımızda; TSB 0-15 mg/dl aralığında iken JM-103 ile alından ve sternumdan yapılan ölçümlerde istatistiksel anlamlı olarak ($p < 0,01$) yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Serum bilirubin düzeyinin >5 mg/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda dizden yapılan transkutan bilirubin ölçümlerinde anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız transkutan bilirubin ölçümü ile yenidoğan bebeklerde sarılık taramasının güvenli, hızlı ve kolay bir şekilde yapılabileceğini ve düşük riskli bebeklerin tespit edilebileceğini gösterdi. Ayrıca yenidoğanlarda serum bilirubini takibinde gereksiz kan alma işlemini azaltacağı sonucuna varıldı. Ancak bu konuda farklı toplumlarda yapılacak cutoff değerlerini belirleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan hiperbilirubinemisi, JM-103, transkutan bilirubin

IX. ABSTRACT

Investigation Of The Correlation Between Transcutan Bilirubin Measurement And Total Serum Bilirubin In Newborn Jaundice

Objective: We aimed to determine the correlation between transcutaneous bilirubin (TcB) measurements and total serum bilirubin (TSB) measurements in newborns and to evaluate the use of TcB device in the measurement of hyperbilirubinemia.

Materials and Methods: This study was conducted on 114 newborn babies who were hospitalized in the Newborn Intensive Care Unit of Mustafa Kemal University Training and Research Hospital. JM-103 brand TcB device was used for TcB measurement. In each patient, 3 measurements were made on the forehead, sternum and kneecap and the average indicated by the device was taken. Pearson and Spearman's correlation analysis was used to evaluate the relationships between parameters. Significance was evaluated at the $p < 0.05$ level.

Results: 456 measurement groups (JM-103(forehead), JM-103(sternum), JM-103(knee), TSB) performed on 114 newborn babies between 21 and 39 weeks of gestation were statistically compared. The mean TcB-Forehead values of the individuals participating in the study were 7.26 ± 4.05 mg/dl, the mean TcB-Sternum was 7.38 ± 4.22 mg/dl, and the mean TcB-Knee was 3.91 ± 3.05 mg/dl. The mean TSB (Blood) values are 9.99 ± 4.82 mg/dl. When the correlation between TSB (Blood) values and transcutaneous bilirubin values is considered, there is a very high positive and statistically significant relationship ($\rho(\text{Forehead}) = 0.981$, $\rho(\text{Sternum}) = 0.990$, $\rho(\text{Knee}) = 0.916$). As TcB values increase, TSB values increase in parallel. When we group the measurement results; When TSB was in the range of 0-15 mg/dl, it was found that there was a statistically significant ($p < 0.01$) high correlation in the measurements made with JM-103 on the forehead and sternum. It was found that there was no significant relationship in transcutaneous bilirubin measurements made from the knee in cases where the serum bilirubin level was > 5 mg/dl ($p > 0.05$).

Conclusion: Our study showed that jaundice screening in newborn babies can be performed safely, quickly and easily, and low-risk babies can be detected with transcutaneous bilirubin measurement. In addition, it was concluded that monitoring of serum bilirubin in newborns will reduce unnecessary blood collection. However, there is a need for studies that determine the cutoff values to be made in different societies.

Keywords: Newborn, hyperbilirubinemia, JM-103, transcutaneous bilirubin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık, karaciğerde Hem katabolizmasının son ürünü olan indirekt bilirubin dokularda birikmesinden kaynaklanan, özellikle yenidoğan döneminin önemli ve sık karşılaşılan sorunlarından biridir. Yenidoğanlarda sık görülmesi ve uygun tedavi yapılmadığında kalıcı nörolojik hasara neden olan kernikterusa yol açması nedeniyle uzun yıllar önemini koruyan bir sağlık sorunu olmuştur (1,5).

Yenidoğan sarılığı sağlıklı term yenidoğanlarda %60 oranında görülmekte iken, preterm bebeklerde %80 oranında görülmektedir. Bilirubin sentezlenmesi, kanda taşınması, hepatositlere alınması, karaciğer hücrelerinde konjugasyonu, safra sistemine taşınması ve bağırsaklardan geri emilimi bilirubin metabolizmasının basamaklarını oluşturur (Şekil 1) (11,12). Bu evrelerin herhangi bir yerinde aksaklık olması durumunda kandaki bilirubin seviyesi artmakta ve sarılık ortaya çıkmaktadır (13).

Artan bilirubin seviyesi kan-beyin bariyerini (KBB) geçerek beyinde nörolojik hasara neden olmaktadır. Term ve preterm bebeklerde sık görülen bu sorun karşısında; tanının erken konulması hiperbilirubinemiye bağlı komplikasyonların gelişimini azaltacaktır (5).

Bu çalışmada yenidoğan bebeklerde Transkutan Bilirubin (TcB) ölçümleriyle Total Serum Bilirubin (TSB) değerleri arasındaki korelasyonu saptamayı ve TcB cihazının hiperbilirubinemide kullanımını değerlendirmeyi amaçladık.

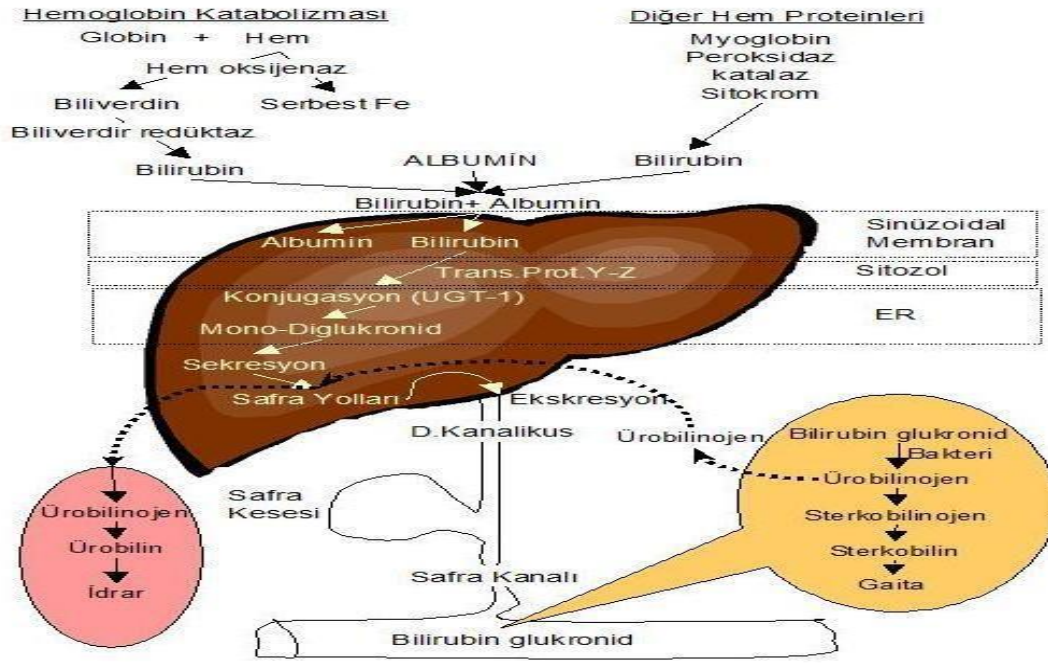
2. GENEL BİLGİLER

Hiperbilirubinemi; bilirubin seviyesinin deride ve sklerada gözle görülür sarı renge neden olabilecek düzeye yükselmesi olarak tanımlanır. Plazmadaki bilirubin değerinin 5 mg/dl ve üzeri olması yenidoğanda sarılığın görülebilir hale gelmesi için yeterlidir (8). Uzamış sarılık ise term bebekte 14. günden sonra, preterm bebekte 21. günden sonra ciltte ve konjonktivada görülebilen ve serum bilirubin değerinin 5 mg/dl (85 µmol) den yüksek olması olarak tanımlanır (2).

Yenidoğan sarılığı, yaşamın ilk haftasında term bebeklerin yaklaşık %60'ında, preterm bebeklerin ise %80'inde görülür (7). Genellikle geçici bir durum olmakla birlikte doğumdan sonraki ilk hafta hastaneye yatışların en sık nedenidir (9). Sarılığın çoğu iyi huyludur ve sekelsiz iyileşir. Ancak yüksek indirekt bilirubin düzeyi nörotoksik etkisi ile yenidoğanda kalıcı hasarlara neden olabilir.

2.1. Bilirubin Metabolizması

Bilirubin sentezlenmesi, kanda taşınması, hepatositlere alınması, karaciğer hücrelerinde konjugasyonu, safra sistemine taşınması ve bağırsaklardan geri emilimi bilirubin metabolizmasının basamaklarını oluşturur (Şekil 1) (11,12). Sarılık, bu evrelerin herhangi bir yerindeki aksaklık olması durumunda ortaya çıkmaktadır (13).



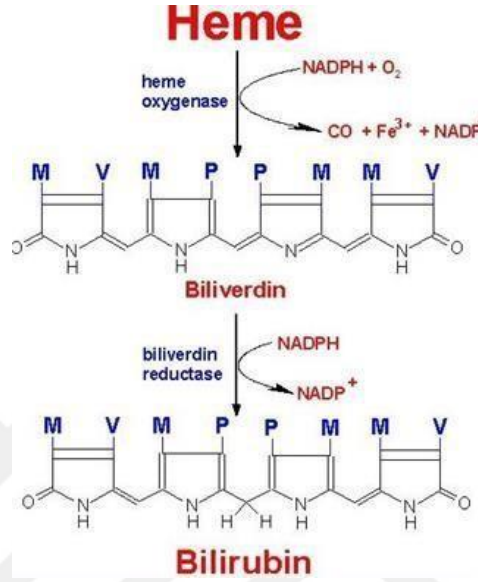
Şekil 1. Bilirubin metabolizması

Bilirubinün %80-90'ı, retikuloendotelial sistemdeki (RES) hemoglobinin parçalanması ve inefektif eritropoz sonucu meydana gelen Hem'den oluşur. Bir gram hemoglobinin parçalanmasıyla 34 mg bilirubin oluşur (14). Kalan %10'luk bilirubin ise miyoglobin, sitokrom, katalaz, peroksidaz, nitrik oksit sentetaz gibi diğer hemoproteinlerin parçalanması sonucu oluşur.

Hem yıkımındaki hız sınırlayıcı basamak olan biliverdin oluşumu hem oksijenaz enzimiyle gerçekleşir. Hava yoluyla atılan karbon monoksitin (CO) ve vücutta tekrar kullanılabilen demirin ortaya çıktığı bu aşamada Hem'in alfa metilen bağı açılır ve biliverdin oluşur. Suda çözünen ve kolayca atılan bir molekül olan biliverdin, biliverdin redüktaz enzimi tarafından bilirubine dönüştürülür (Şekil 2) (11).

Yağda çözünebilen indirekt bilirubin, lipid hücre zarlarını kolayca geçme özelliğine sahiptir. Normal pH seviyelerinde hidrofilik değildir (11,15). Kanda taşınamayan indirekt bilirubin, hepatobiliyer veya üriner sistemle de atılamaz. Çünkü serbest bilirubinün çözünürlüğü yüksek pH değerlerinde çok düşüktür. İndirekt bilirubin; plazma albümini ve hepatik ligandin gibi nonhidrofilik maddelere afinitesi

yüksek proteinlere bağlanarak suda çözünür hale gelir (11). Hidrofilik bir madde olan biliverdinin hidrofilik olmayan bilirubine dönüşmesi ile intrauterin dönemde taşınması sağlanır. Böylece biliverdinin üriner sistem yoluyla atılırken böbrek tübülleri ve toplayıcı kanallarında oluşabilecek tıkanmaların önüne geçilir (16,17).



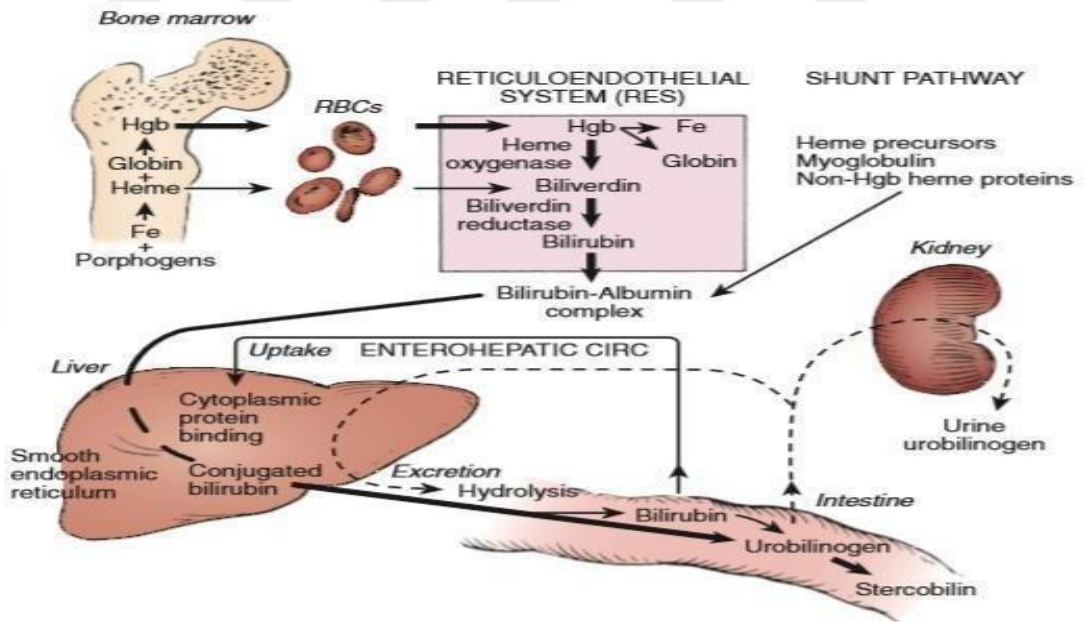
Şekil 2. Hem metabolizması

Hepatobiliyer sistemde bilirubinin oluşumu; bilirubinin hepatosit içine alınması, konjugasyonu ve atılımı evrelerinden oluşur. Tüm bu evreler yenidoğanlarda erişkinlere kıyasla yetersizdir (11). Bilirubin, plazmada albümine bağlı olarak karaciğere taşınır, albüminden ayrılarak membran reseptörlerine bağlanması karaciğer membranında gerçekleşir. Hepatosit içine alındıktan sonra hücre içi reseptörü olan ligandına veya Y proteinine bağlanarak endoplazmik retikuluma (ER) taşınır. Klinik önemi bilinmemekle birlikte yenidoğanlarda ligandın miktarının yetişkinlere göre daha az olduğu görülmektedir. Uridildifosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi, bilirubini ER'de suda çözünür mono ve diglukronid formuna dönüştürür. Monoglukronid formu yenidoğanlarda yetişkinlere göre daha fazla bulunur. Yenidoğanlarda yaşamın ilk haftasında UDPGT düzeyleri çok düşüktür, birinci haftadan sonra hızla yükselir ve ikinci haftada erişkin düzeye ulaşır (18,19).

Bilirubin konjuge formda safraya atılır. Buradaki hız sınırlayıcı adım, konjuge

(direkt) bilirubin hepatositlerden kanaliküllere taşınmasıdır (11). Direkt bilirubin safra kanalından bağırsağa geçer, ancak oradan geri emilemez. Direkt bilirubin ince barsak boyunca emilime uğramadan distal ince barsak ve kolona ulaşır. Burada bakteriyel β -glukuronidaz tarafından da indirekt bilirubin ve ürobilinojenlere dönüştürülür. Karaciğere dönüş, enterohepatik dolaşıma geçerek oluşan bilirubin ile gerçekleşir (20).

Bağırsak yoluna atılım, direkt bilirubin şeklinde safra salgısında gerçekleşir. Stercobilinojen oluşumuysa mesobilirubinojenin ince bağırsaktaki mikroorganizmalar tarafından dönüştürülmesiyle meydana gelir. Daha sonra stercobilin oluşumu stercobilinojenden meydana gelir ve dışkıyla atılır. Stercobilinojen oluşumu sırasında oluşan mesobilirubinojenin bir kısmı da ürobilinojene dönüştürülür. Ürobilinojen, intestinal kanaldan kana emilir. Bağırsak yolundan emilen ürobilinojen, karaciğere geri dönüp tekrar direkt bilirubine dönüştürülür ve safra kanalından bağırsaklara aktarılır. Kalan ürobilinojen idrar yoluyla üriner sistemden atılır. Ürobilin, ürobilinojenden kendiliğinden oluşan bir maddedir (şekil 3)(20,21).



Şekil 3. Bilirubin sentez, transport ve metabolizma yolları

2.2. Yenidoğan Sarılığı

Yenidoğan bebeklerde, serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dl' nin üzerinde olduğunda bilirubinin deri ve mukozalarda birikmesi sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesidir. Bilirubinin tipine göre indirekt ve direkt hiperbilirubinemi olmak üzere ikiye ayrılır. İndirekt hiperbilirubinemi ise yenidoğan bebeklerde sarılığın en sık karşılaşılan şeklidir (22).

Patolojik sarılıkların araştırılarak gereksiz tetkik ve tedaviden kaçınılması yenidoğan sarılığına yaklaşımda çok önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle fizyolojik sarılığın ne olduğunu anlamak çok önemlidir. Çünkü patolojik sarılığın tanımının net olmasına karşı fizyolojik sarılığın tanımı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir (22,23).

2.2.1. Yenidoğan Sarılığının Değerlendirilmesi ve Etiyolojisi

2.2.1.1.Fizyolojik Sarılık

Yenidoğan bebekler yetişkinlerle kıyaslandığında bilirubin yakalama, konjugasyon ve taşıma aşamaları yeterince gelişmemiştir. Bu eksikliğe bağlı olarak yaşamın ilk günlerinde serum bilirubin düzeylerinde artış olur. Kalıcı olmayan bu durum fizyolojik sarılık olarak tanımlanır (19,31).

Fizyolojik sarılığa sebep olan mekanizmalar (32):

A- Bilirubin yükünün karaciğer hücrelerinin kapasitesinden fazla olmasına bağlı nedenler;

1. Polisitemi
2. Eritrosit ömrünün kısa olması (80 gün)
3. İnefektif eritropoez sonucu artmış bilirubin
4. Enterohepatik sirkülasyonun fazla olması

B- Karaciğere alım azlığına bağlı nedenler;

1. Y proteinin fizyolojik azlığı
2. Enerji alımının azlığı (artan serbest yağ asitlerinin Y proteinini bağlaması)

3. Karaciğer kan dolaşımının az oluşu (Ductus venosus açıklığı)

C- Bilirubin konjugasyonunda azalmaya bağlı nedenler;

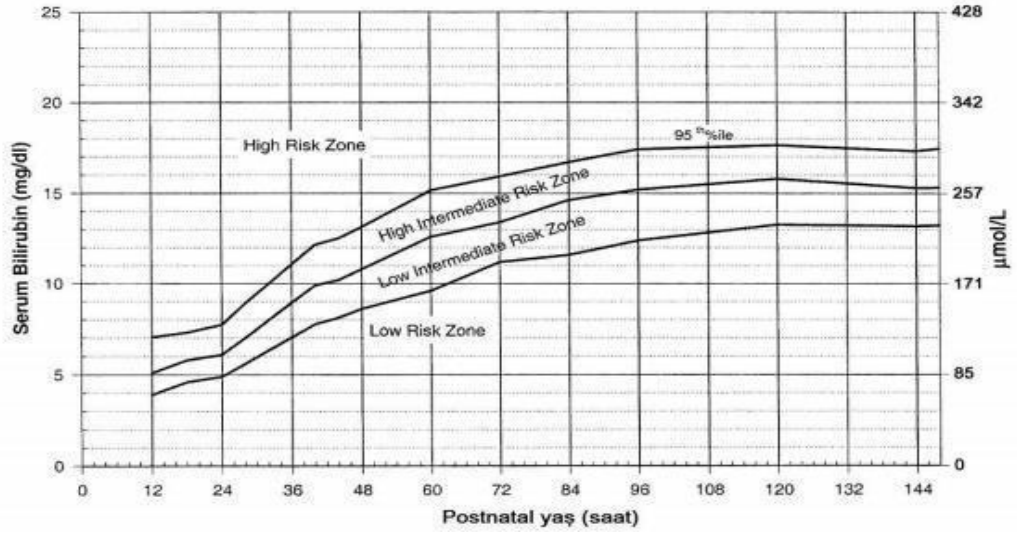
1. Azalmış UDPGT aktivitesi
2. Bozulmuş ekskresyon

Yenidoğanın fizyolojik sarılığı için tanı kriterleri ;

1. Sarılığın birinci günden sonra başlaması,
2. Günlük 5 mg/dL artış hızından az olan serum total bilirubin miktarı,
3. Miadında doğanlarda 12 mg/dl den, miad öncesi infantlarda 15 mg/dL den az olan serum total bilirubin seviyesi,
4. 2 mg/dL den az olan serum direkt bilirubin seviyesi,
5. Miadında doğan yenidoğanlarda 7 günden az, miad öncesi infantlarda 10- 14 günden az süren sarılık süresi
6. Hemoliz bulgu ve belirtilerinin olmaması

Fizyolojik sarılık yaşamın ilk haftasında hemen hemen tüm yenidoğanlarda görülür. Son çalışmalar term bebeklerin büyük çoğunluğunda serum total bilirubin düzeyinin 5 mg/dl'nin üzerinde olduğunu göstermektedir. 5 mg/dl bilirubin düzeyi, yenidoğanlarda gözle görünür konjuge olmayan sarılığın tanınabileceği düzeydir (33). Kordon kanındaki normal indirekt bilirubin seviyesi 1-3 mg/dl dir. Yaşamın ilk gününde 5 mg/dL'den az olan, 2-4.günlerinde 5-6 mg/dl seviyelerinde ve 5-7 günlerinde 2 mg/dL seviyelerine gerileyen sarılık seviyeleri fizyolojik sarılık seviyeleridir. 12,9 mg/dl'yi aşan total bilirubin düzeyi patolojik sarılığın klasik tanımıdır (8).

Miad ve miad öncesi doğan bebeklerde fizyolojik sarılık tanısı, sarılığa neden olan etiyolojinin dışlanmasıyla konulur. Bunun için ayrıntılı bir anamnez, klinik ve laboratuvar bulguları olmalıdır. Saat bazlı nomogramlar bebeğin sarılık açısından risk grubunda olup olmadığını belirler. Riskli yenidoğanları tespit etmek için en iyi yöntem, ilk 24-72 saatte ölçülen serum bilirubin değerinin saat bazlı nomogramlarda değerlendirilmesidir (Şekil 4) (36).



Şekil 4. Miadında doğan bebeklerde saat bazlı serum bilirubin nomogramı

2.2.1.2. Patolojik Yenidoğan Sarılığı

Hiperbilirubineminin term yenidoğanlarda 14 günden, preterm yenidoğanlarda 21 günden uzun sürmesi, yaşamın ilk günü içinde ortaya çıkan bilirubin değerlerinin 0,2 mg/dl/saatten fazla yükselmesi, yaşa göre sarılık düzeyinin 95 persantilin üzerinde olması, total bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin altındayken direkt bilirubin düzeyinin 1 mg/dl'den fazla olması veya total bilirubin düzeyinin 5 mg/dl üzerinde iken direkt bilirubin düzeyinin %20'den fazla olması patolojik sarılık olarak tanımlanır (37).

Amerikan Pediatri Akademisi 2004 yılında, gebelik yaşı 35 hafta ve üzeri olan bebeklerde sarılık gelişimi için klinik uygulama kılavuzunda majör ve minör risk faktörlerini yayınlamıştır (36).

Gebelik haftası 35 hafta ve daha büyük olan bebeklerde ağır hiperbilirubinemi gelişimi için majör nedenler (36):

1. Yüksek riskli zonda ölçülen total serum bilirubini veya transkutanöz bilirubin değerlerinin olması,
2. 35-36. haftalar arasında olan gestasyonel yaş,
3. İlk günde oluşan sarılık,
4. Kan grubu uyumsuzluğu, pozitif direkt coombs
5. Pirüvat kinaz eksikliği, Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği

6. End tidal karbon monoksit konsantrasyonu (ETCOc) yüksek olan

yenidoğanlar,

1. Ailede fototerapi alma öyküsü olan kişinin mevcut olması,
2. Sefal hematoma veya belirgin ekimozları olan yenidoğanlar,
3. Emzirmenin yeterli olmadığı ve kilo kaybının çok olduğu sadece anne sütü ile beslenen yenidoğanlar
4. Asya kökenli yenidoğanlar

Gebelik haftası 35 hafta ve daha büyük olan bebeklerde ağır hiperbilirubinemi gelişimi için minör nedenler (36):

1. Orta riskli zonda ölçülen total serum bilirubini veya transkutanöz bilirubin değerlerinin olması,
2. 37-38 hafta arasında olan gestasyonel yaş,
3. Taburculuk öncesi sarılık gözlemlenmesi,
4. Diyabetik anneden doğan makrozomik bebek,
5. Anne yaşının 25 ten büyük olması,
6. Erkek cinsiyet

Sarılığı olan yenidoğanlarda tedavi olarak fototerapi başlandıktan sonra bilirubin düzeyleri beklenenden az düştüğünde veya arttığında patolojik sarılık akılda tutulmalıdır (8). Hiperbilirubinemi; fizyolojik sarılık ile uyumlu olmasına rağmen, kernikterus gibi nörolojik problemlere yol açabilecek nedenler olduğunda veya fizyolojik sarılık kriterleri ile karşılaştırıldığında, oluş zamanı, süresi ve paterni değişikliği gösterdiğinde patolojik olarak kabul edilir (14).

Yenidoğan bebeklerde patolojik sarılığın çoğunluğundan bilirubinin aşırı üretimi, hepatik alımın yetersizliği ve bilirubin konjugasyonunun eksikliği sorumludur (25).

Yenidoğanda patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri (39);

A- Bilirubin üretimindeki patolojilere bağlı nedenler (39);

1. Rh uygunsuzluğu, ABO uygunsuzluğu, diğer kan grup uygunsuzlukları gibi zoimmünizasyona neden olan durumlar
2. G6PD eksikliği, pirüvat kinaz eksikliği, konjenital eritropoetik porfiria gibi eritrositlerin enzim anormallikleri
3. Herediter sferositoz, herediter elliptositoz, infantil piknositoz gibi eritrositlerin membran anormallikleri
4. Sepsis, bakteriyel, viral ve protozoal enfeksiyonlar
5. Subdural hematoma ve sefal hematoma, ekimozlar, hemanjiyomlar gibi damar dışı alanda kan oluşması
6. Polisitemi

B- Bilirubinün hepatobiliyer ve intestinal sisteme bağlı nedenler(39);

1. Hipotiroidizm, Hipopituitarizm gibi hormonal patolojiler
2. Crigler Najjar sendromu tip1 ve tip 2, Gilbert sendromu, Lucey-Driscoll sendromu gibi bilirubin klirens patolojileri
3. İntestinal obstrüksiyon, pilor stenozu, ileus, mekonyum tıkaçı, kistik fibrozis gibi artmış enterohepatik dolaşım
4. Galaktozemi, tirozinemi gibi doğumsal metabolizma hastalıkları

C- Yenidoğanda direkt hiperbilirubinemiye yapan nedenler (40):

1. Rotor sendromu, Dubin-Johnson sendromu gibi konjenital direkt hiperbilirubinemiler
2. Diffüz hepatosellüler hastalıklar
3. Kolestaz
4. İnfiltratif karaciğer hastalıkları

2.2.1.3. Yenidoğan Uzamış Sarılığı

Uzamış sarılık; term bebekte 14. gün, preterm bebekte 21. günden sonra da devam eden, ciltte ve konjonktivada gözle görülebilen ve serum bilirubin düzeyinin 5mg/dl (85 µmol/L) üzerinde olması olarak tanımlanır. Tüm yenidoğan bebeklerin %2-15'ini ve anne sütü alan bebeklerin %40'ını etkiler (51).

Uzamış sarılığı olan yenidoğanların büyük çoğunluğunda altta yatan bir neden bulunamamakla birlikte, altta yatan ciddi bir patolojinin ilk belirtisi de olabilir (44). En önemli nokta; uzamış sarılığın benign bir nedenden mi yoksa karaciğer hastalığından mı kaynaklandığını belirlemektir. Bu nedenle sağlık çalışanları normal bebeklerde gereksiz testler yapmamalı, patolojisi olan bebekleri de fark etmelidir. İlk incelemelerin zamanlaması iki ila dört hafta arasında olmalıdır (6,52,53).

Mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken tanı ve uygun tedavinin mümkün olması nedeniyle yenidoğan sarılığı önemini korumaktadır (29). Erken bebeklik dönemindeki sarılık, ağırlıklı olarak indirekt hiperbilirubinemiden kaynaklansa da, direkt hiperbilirubinemiden de kaynaklanabilir. Bu sarılık türleri arasında ayırım yapmak, uzamış sarılığın patolojik nedenlerinin araştırılmasında önemlidir (54).

Bugüne kadar indirekt hiperbilirubinemiye bağlı uzamış sarılığın en sık nedeni anne sütü sarılığı olarak belirtilmiştir. Anne sütü sarılığını anne sütü ile alan bebeklerde ise %2,4-25 oranında görüldüğü bilinmektedir (55,56). Aynı zamanda 12. haftaya kadar devam edebileceği belirtilmektedir (57). Bununla birlikte anne sütü sarılığı tanısı diğer nedenler dışlanarak konur (10,44). İndirekt hiperbilirubineminin diğer olası nedenleri; dehidratasyon, hemoliz, enfeksiyon, konjenital hipotiroidizm, kalıtsal metabolik durumlar ve pilor stenozudur (44). Bu nedenlerin geç teşhis edilmesi morbiditeyi artırabilir.

Sarılıklı görünümüne rağmen, anne sütü sarılığı olan bebekler sağlıklı görünürler, normal büyürler ve altta yatan bir hastalığa işaret eden laboratuvar belirtilerini göstermezler. Ancak laboratuvar testlerinde aminotransferaz ve/veya γ-glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği gibi hepatobiliyer disfonksiyonla uyumlu anormalliklerin varlığı patolojik nedenlerin araştırılmasını gerektirir (58).

Direkt hiperbilirubinemi; direkt bilirubin > 1.2 mg/dl (> 20 µmol/L) veya

direkt bilirubinin toplam bilirubinin $> \%20$ 'den fazla olması olarak tanımlanır. Nadir görülmesine rağmen, genellikle altta yatan bir patolojiyi işaret eder, acil araştırma ve müdahaleyi gerektirir. Kolestatik sarılık (direkt hiperbilirubinemi) asla fizyolojik değildir. 2500 canlı doğumda 1 görülür, açık renkli dışkı ve koyu renkli idrarı olan tüm sarılıklı bebeklerde şüphelenilmelidir (52). Kolestatik yenidoğanların geç prezentasyonu halen önemli bir sorundur. Kolestazın erken tanısı için uzamış sarılığı olan her yenidoğanda STB ve direkt bilirubin düzeylerinin ölçülmesi önerilir (59).

İntrahepatik veya ekstrahepatik biliyer tıkanıklıklar, viral enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar ve endokrin bozuklukları direkt hiperbilirubinemiye yol açabilir (59). Ekstrahepatik biliyer atrezi nadir görülür. İngiltere'de 21.000 canlı doğumdan 1, Yeni Zelanda'da 14.000 canlı doğumdan 9 oranında olduğu bildirilmiştir (60). Biliyer atrezi neonatal kolestazın en yaygın nedenidir ve etkilenen bebekler sağlıklı görünebilir (61). Safra akışını eski haline getirmek ve karaciğer hasarını azaltmak için yaşamın ilk 45 gününde Kasai ameliyatı yapılmalıdır (62). Biliyer atrezi de erken tanı, ameliyat edilen yenidoğanlarda başarıyı etkileyen en önemli faktördür (63).

İntrauterin enfeksiyonlar, bakteriyel sepsis, aminoasidemiler, galaktozemi ve konjenital hipopituitarizm gibi çeşitli durumlar direkt ve indirekt bilirubinin artışına neden olur (64).

Uzamış sarılıklı hastalarda başlangıç testleri :

1. Direkt, indirekt bilirubin tayini ve eğer direkt bilirubin yüksekliği var ise karaciğer fonksiyon testleri
2. Hemogram, periferik yayma
3. Anne kan grubu, bebek kan grubu, Direkt Coombs testi
4. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi
5. TSH, sT4
6. Tam idrar tahlili, idrar kültürü

Yapılan ilk testlerde direkt bilirubin yüksekliği yoksa bu testler yenidoğan uzamış sarılık takibi ve tedavisi için yeterlidir. Ancak direkt bilirubin düzeyi yüksekse bebek kolestaz açısından incelenmeli ve bazı kolestatik karaciğer hastalıklarına

spesifik testler yapılmalıdır (40).

Kolestatik karaciğer hastalığına yönelik testler (40);

1. ALT, AST, ALP, GGT, PT, APTT
2. Batın ve hepatobiliyer ultrasonografi
3. İdrar organik asitleri ve kan aminoasitleri
4. Alfa-1 antitripsin düzeyi
5. Ter testi
6. TORCH serolojisi
7. İdrarda indirgen madde

2.2.1.4. Anne Sütü Sarılığı

Yenidoğan döneminde çok sık görülen bir durumdur. Halk arasında “süt sarılığı” olarak da bilinir. Çok basit bir tanımla; anne sütünün içindeki bazı maddelerin fazlalığı ya da anne sütünün eksikliği ile ortaya çıkan bir sarılık türüdür.

Beslenme şekli yenidoğanlarda sarılığın süresini ve şiddetini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Formüle mama ile beslenen yenidoğanlarda sarılığın şiddeti ve süresinin, anne sütü ile beslenen yenidoğanlara kıyasla daha az olduğu bilinmektedir. Bu durum tüm ırklarda izlenmekle birlikte özellikle Asya ırkında daha belirgindir (12,22,39,41).

Herhangi başka bir sarılık etkeni bulunmayan yenidoğanlarda fototerapi uygulanmasının en sık nedeni anne sütü sarılığıdır (42).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin "sadece anne sütüyle beslenmeye devam edilmeli" tavsiyesine rağmen anne sütü sarılığı geliştiğinde emzirmenin kesilmesi hem tanısal hem de tedavi edici bir yaklaşım olarak kullanılmaktadır (43). Bu nedenle uzamış sarılığa neden olabilecek patolojik nedenlerin dışlanması ve anne sütü sarılığı tanısının konması, anne sütünün kesilmesinin önüne geçilmesi açısından önemlidir (44).

2.2.1.4.1. Erken Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı

Anne sütü ile yetersiz beslenmeden kaynaklanır. Yenidoğanlar da ilk haftada (çoğunlukla ilk 4 günde) görülür (45).

Bu durum genellikle ilk çocuğunu doğuran deneyimsiz annelerde emzirme sorunlarından kaynaklanmaktadır. Anneye bağlı nedenleri; uygun beslenme tekniğinin olmaması, memenin süt birikimine bağlı şişmesi, ağrılı meme çatlakları ve yorgunluktur. Zayıf emme ise bebekten kaynaklanan bir faktör olarak ön plana çıkmaktadır. Beslenemeyen bebeklerde bilirubinün enterohepatik dolaşıma geri emilimi artar. Bunun nedeni yenidoğanlarda mekonyum pasajının gecikmesidir ve buna bağlı olarak sarılık gelişir. Erken başlangıçlı anne sütü sarılığının önlemek için anneler bebeklerini bebekleri her istediği zaman ve günde en az on ila on iki defa beslemelidir. Annelere taburculuk öncesi ve sonrası emzirme danışmanlığı verilmelidir. Bebeklerin taburcu olduktan sonra serum bilirubin seviyeleri, kilo alımı, dışkı ve idrar çıkışı yakından izlenmelidir(46,47).

2.2.1.4.2. Geç Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı

Anne sütü ile beslenenlerin % 10-30'unda görülen ve yaşamın 4. gününden sonra başlayıp, bazen 2-3 hafta, bazen de 4-12 haftaya kadar uzayabilen sarılığa geç başlangıçlı anne sütü sarılığı denir. (19,48).

Geç başlangıçlı anne sütü sarılığında hiperbilirubinemi genellikle hafiftir (<5mg/dl). Bilirubinün indirekt formda kaldığından ve yükselmediğinden emin olunması için yakından takip edilmelidir. Total bilirubin seviyeleri yükselmeye başlarsa diğer hiperbilirubinemi nedenleri araştırılmalıdır (45).

Geç tip anne sütü sarılığı tanısı için patolojik sarılığa neden olan diğer faktörlerin dışlanması gerekir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda geç tip anne sütü sarılığının %34 gibi yüksek bir oranda görüldüğü bildirilmiştir (49). Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı gelişen yenidoğanlarda herhangi bir hemoliz belirtisi yoktur. Erken başlangıçlı anne sütü sarılığının aksine, yenidoğanın kilo alımı ve gastrointestinal fonksiyonları tamamen normaldir. Çünkü geç başlangıçlı anne sütü sarılığının nedeni anne sütünün

biyolojik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Geç başlangıçlı anne sütü sarılığında bilirubin düzeyleri genellikle 1-15 mg/dl arasında değişen düzeylerde görülür. Ancak nadir de olsa bazı yenidoğanlarda bilirubin düzeyleri 25 mg/dl'nin üzerine çıkarak bilirubin ensefalopatisine neden olabilir (25).

Değerlendirmeden sonra sarılık için tek faktör anne sütü alımı devam ediyorsa, toplam bilirubin güvenli aralıkta olduğu sürece, sorunun 12 hafta içinde çözüleceği beklentisiyle emzirmeye devam edilir. Hatta yenidoğanların sık sık, günde on defadan fazla emzirilmesi önerilmektedir (44,50).

2.2.1.5. Hemoliz Varlığında Uzamış Sarılık

Annede izoimmünizasyonun ve IgG yapısında antikor oluşumunun nedeni; fetal eritrositlerin maternal dolaşıma geçmesidir. Yenidoğanda hemolitik hastalığın temelini; antikorların plasentadan geçerek fetal eritrositleri parçalaması oluşturur (68,69).

Hemolitik hastalıklar immün ve immün olmayan olarak iki grupta incelenir. İmmün grupta Rh, ABO ve minör kan grubu uyumsuzlukları vardır. Nonimmün hemolitik grupta ise eritrosit yapısal defektleri, eritrosit enzim defektleri, polisitemi, enfeksiyon ve sekestrasyon bulunur. İmmün hemolitik hastalıkların en sık nedenleri Rh ve ABO uyumsuzluklarıdır (70,71).

A. Rh Uyuşmazlığı

Hemoliz varlığında uzamış sarılık olgularının %30-35'inde Rh uyuşmazlığı oluşur (72,73). Rh birçok antijenik bölgeye sahip büyük bir proteindir. Yaygın olan antijenleri D, C, c ve E antijenleridir. Tüm antijenler kendine özgü antikor yanıtlarına yol açar. Antikor yanıtının %90'ı D antijenine karşı gelişir. Bu nedenle Rh pozitifliği tanısı için D antijenine yanıt gelişmesi gerekir (8). Rh antijeninin sadece eritrosit zarı üzerinde bulunması ciddi hemolize neden olur. Rh sistemi genleri 1. kromozomun kısa kolundadır (74). Rh geninin olup olmadığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile amniyosentezle öğrenilebilir (75). Alloimmünizasyon; Rh (D) pozitif bir fetüsten 0,1 ml kadar az miktardaki kanın plasentadan Rh negatif annenin dolaşımına geçmesiyle oluşur. Annede gelişen antikorların düzeyi hemolitik hastalığın şiddetini belirler (71,73,76,77). Hemoliz IgG tipi antikorlardan kaynaklanır. Bu antikorların

düzeiy annenin duyarlı olduğunu gösterir (78,79).

Rh hemolitik hastalık riskini ve anne duyarlılığını önlemek için Rh (+) eşleri olan Rh (-) kadınlara, indirekt coombs (-) ise gebeliğin 28. haftasında rutin olarak 300 µg RhD immünoglobulin uygulanmalıdır. Bu doz doğumların büyük çoğunluğunda profilaksi sağlar (39,80). Maternal sensitizasyon sonrası gebeliklerde risk giderek artmaktadır (81). İzlemede hiperbilirubinemideki artış hemolitik olayın şiddetini belirlemektedir (82).

B. ABO Uyuşmazlığı

En yaygın görülen kan grubu uyuşmazlığı ABO grubu uyuşmazlığıdır. En sık görülmesine rağmen ciddi sorunlara neden olmaz. Rh uyuşmazlığından farklı olarak annenin önceden duyarlı hale gelmesine gerek yoktur (83). ABO uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalık genellikle annenin O ve bebeğin A veya B kan grubu olduğu durumlarda görülür. ABO uyuşmazlığı gebeliklerin %20-25'inde görülse de fetal sensitizasyon bulguları (direkt coombs pozitifliği) %3-4 oranında görülür (84,85).

Rh uyuşmazlığından farklı olarak ABO uyuşmazlığında annede oluşan antikorlarının çoğu IgG değil IgM yapısındadır. Bu nedenle antikorlar plasentayı geçemezler. Ayrıca A ve B antijenleri sadece eritrositlerde bulunmazlar, farklı doku hücrelerinde de bulunurlar. Bu nedenle, fetüse geçen tüm antikorlar eritrositler tarafından tutulmaz, aynı zamanda diğer doku hücresi antijenleri tarafından da tutulurlar. Yukarıda açıklanan bu durumlar, ABO uyumsuzluğunun Rh uyumsuzluğuna kıyasla ciddi sorunlara yol açmamasının ana nedenleridir (79).

ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolizden kaynaklanan klinik seyir çoğu olguda genellikle hafiftir ve tek klinik bulgu olarak sarılık izlenir. Sarılık genellikle ilk gün gelişir ve çoğunlukla fototerapi ile kontrol altında tutulur (84). Ancak bazı yenidoğanlarda kan değişimine yol açabilecek ciddi hemolize yol açsa da ABO uyumsuzluğunda bu durum çok nadirdir (12).

C. Subgrup Uyuşmazlığı

Minör kan grubu uyumsuzluğu, neonatal hemolitik hastalık vakalarının %3 kadar düşük bir kısmını oluşturur. Bu hemolizden Duffy, Kidd ve MNS antijenleri

sorumludur. Hemoliz patofizyolojisi Rh ve ABO uyumsuzluklarına benzer. Minör kan grubu uyuşmazlıkları genellikle sublinik hemolize yol açabileceği gibi şiddetli hemolize ve mortaliteye de neden olabilir (73,76).

2.2.1.6. Eritrosit Enzim Eksikliklerinde Sarılık

2.2.1.6.1. G6PD Enzim Eksikliği

En yaygın görülen eritrosit enzim eksikliği glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğidir. G6PD enzimi, katalizör görevi yaparak eritrositlerdeki oksidatif ürünlerin indirgenmesine yardımcı olur.

X'e bağlı resesif geçiş gösterir. G6PD geninin X kromozomu üzerinde çok sayıda mutasyonu tespit edilmiştir. Enzimin bu kadar çok varyantının bulunması, enzim eksikliğinden kaynaklanan hemolizin birçok farklı varyasyonunun olmasına neden olur (88,89). Erkeklerde daha sık görülür. Yenidoğan döneminde glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olan bebeklerde oksidan strese veya enfeksiyona maruz kalma sonucu hemoliz gelişir ve sonucunda sarılık oluşur. Sarılık genellikle 24-72 saat arasında gelişir (90). G6PD enzim eksikliği olan yenidoğanlarda bilirubin konjugasyonu, G6PD enzimi seviyesi normal olan bebeklere göre oldukça düşüktür (91). G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda sarılık normal yenidoğanlara göre daha fazla görülmektedir. Hatta G6PD eksikliğine bağlı gelişen kernikteruslu yenidoğanlar mevcuttur (92,93).

Kuzey Hindistan'da uzamış sarılığı olan hastalarla yapılan bir çalışmada, hastaların %24'ünde G6PD eksikliği saptanmıştır (95). Uzamış sarılık etiyojisinde G6PD eksikliğinin oranı popülasyonlara göre değişmektedir. Uzamış sarılık G6PD eksikliğinin ilk belirtisi olabileceğinden, uzamış sarılık tanısı konan yenidoğanlarda enzim düzeyine bakılmalıdır.

2.2.1.6.2. Pirüvat Kinaz Enzim Eksiklikleri

Otozomal resesif olarak kalıtılır. G6PD eksikliğine kıyasla daha az sıklıkta görülür. G6PD eksikliğinden farklı olarak, hiperbilirubinemi, anemi ve retikülositoz

belirtileri en başta görülmektedir. Coombs testi negatif ve hemolitik anemisi olan bebeklerde uzamış sarılık var ve sferositoz yoksa piruvat kinaz enzim eksikliği düşünülmelidir (22).

2.2.1.7. Eritrosit Membran Bozukluğu

Eritrosit membran bozukluklarından kalıtsal sferositoz, eliptositoz, stomasitoz ve infantil piknositoz yenidoğan döneminde hemolize neden olan membran bozukluklarıdır.

Kalıtsal sferositoz bu grupta sık görülürken, herediter eliptositoz ve stomasitoz yenidoğan bebeklerde daha nadirdir.

Herediter sferositoz kalıtsal olarak otozomal dominant geçiş gösterir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada yenidoğan sarılığı olanlarda herediter sferositoz oranı %0,1 olarak bulunmuştur (96). Sferositik eritrositler, ozmotik stres altında normal eritrositlerin kırılma hale gelmesiyle oluşur. Bu durum herediter sferositozun karakteristik özelliğidir. Herediter sferositoz tanısı, periferik yaymada sferositlerin saptanması ve ozmotik fragilite testi ile konur. ABO hemolitik hastalığı ile karıştırılabilir. Çünkü ABO hemolitik hastalığında da periferik yaymada mikrosferositler görülebilir. Bu iki hastalık arasındaki ayırım, direkt coombs testi ile yapılmaktadır (22). Kalıtsal sferositoz hastalığı olan yenidoğan bebeklerin yaklaşık yarısında hiperbilirubinemi oluşur, ancak bu sarılık genellikle fizyolojik sarılık olarak kabul edilir ve gözden kaçırılır. Ayrıca bazı yenidoğanlarda uzamış sarılığa da neden olur (97).

2.2.1.8. Karaciğerin Bilirubini Tutma ve Konjugasyon Bozuklukları

A. Gilbert Sendromu

Gilbert sendromunda hem hepatositlerin bilirubini tutumu hem de UDPGT aktivitesi azalmıştır. Otozomal dominant veya otozomal resesif geçiş gösterir. Toplumda %2-6 oranında görülme sıklığı vardır. Neonatal hiperbilirubinemiye neden olabilese de tanı genellikle daha sonraki dönemlerde konur (68,98). Yetersiz kalori alımı

sonrası kilo kaybı olan yenidoğanlarda gözlenen hiperbilirubineminin de Gilbert sendromuna benzer şekilde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Fenobarbital, Gilbert sendromunun bazı vakalarında tedavi olarak kullanılabilir (99).

B. Crigler Najjar Sendromu Tip 1

Crigler-Najjar Sendromu tip 1, hepatik glukuronil transferaz enziminin tamamen yokluğu ile karakterizedir ve otozomal resesif olarak kalıtılır. Kronik olup hemolitik olmayan indirekt hiperbilirubinemi sendromudur. Ciddi bir klinik seyri vardır. Homozigot formda yaşamın ilk üç gününde kernikterusa kadar gidebilen ciddi indirekt hiperbilirubinemi gelişir ve tedaviye başlanmadığında bilirubin seviyeleri sürekli yükselir. Perkütan karaciğer biyopsisi ile tanı konur. Alınan biyopsi örneğinde UGT aktivitesi ölçülür. Fenobarbital, Crigler-Najjar Sendromu tip 1 sendromunda etkili değildir (88,102). Tedavi bilirubini uzaklaştıran fototerapi ve exchange transfüzyon gibi yöntemlerin agresif uygulanımını kapsamakla birlikte kesin tedavi karaciğer transplantasyonudur.

C. Crigler Najjar Sendromu Tip 2 (Arias Hastalığı)

Crigler Najjar Sendromu Tip 2, Tip 1'e göre daha sık görülür. Ayrıca klinik seyri daha iyidir. Bunun nedeni, UDPGT enziminin aktivitesinin Tip 2'de kısmen mevcut olmasıdır. Kalıtsal olarak otozomal dominant kalıtılır. İndirekt bilirubin seviyeleri yaşamın ilk günlerinde yükselmeye başlasa da genellikle 20 mg/dl seviyelerinin üzerine çıkmamaktadır. Crigler-Najjar Sendromu tip 1'den farklı olarak fenobarbitale yanıt verir. Bundan dolayı fenobarbitale yanıt, tip 1 ve tip 2'nin ayırımında kullanılabilir (68,73).

D. Lucey Driscoll Sendromu (Geçici Ailesel Hiperbilirubinemi)

Geçici ailevi neonatal hiperbilirubinemi olarak da isimlendirilen bu sendromda, hayatın 2-3. gününde başlayan sarılık, 2-3 hafta kadar sürebilir ve bilirubin seviyeleri 20 mg/dl'nin üzerine çıkıp exchange (kan değişimi) yapılabilecek seviyelere çıkabilir. Nedeni tam bilinmemekle beraber, annede glukuronil transferazı inaktive eden bir faktörün bulunduğu üzerinde durulmaktadır. Bu faktör doğumdan sonra yavaş yavaş azalmaya başlar ve 14. günden sonra kaybolur.

E. Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi nadir görülen bir endokrin bozukluğudur (1/3000-1/4000). Uzamış hiperbilirubineminin ciddi ancak tedavi edilebilen nedenlerinden biridir. Konjenital hipotiroidi ve hiperbilirubineminin patofizyolojisinden UGT aktivitesindeki azalma sorumlu tutulmaktadır. Hiperbilirubinemi birkaç ay sürebilir. Tiroid hormonu tedavisi sarılığın hızla düzelmesine neden olur (18,105).

F. Galaktozemi

Galaktozemi yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi ile kendini gösterebilir. Hastalığın kliniğinde; kusma, dehidratasyon, hepatomegali, splenomegali gibi bulgular vardır. İdrardaki redüktan madde, şeker kromatografisi ve enzim düzeylerine bakılarak tanı konur (73).

Galaktozemili yenidoğanlarda hiperbilirubinemi yaşamın ilk haftasında belirginleşir ve birçok hastada uzamış sarılığa neden olur (106).

G. Enfeksiyonlar

Yenidoğan döneminde enfeksiyonlara sarılık eşlik eder. Özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve sepsis sarılığın yaygın nedenleridir. Sepsiste endotoksinlerin neden olduğu hemolize bağlı olarak indirekt hiperbilirubinemi gelişebilir (89).

Konjenital enfeksiyonlarda da TORCH grubu enfeksiyonlarda görüldüğü gibi direkt ve indirekt hiperbilirubinemi görülür (73).

İki ayın altında asemptomatik sarılıklı, ateşsiz yenidoğanlarda idrar yolu enfeksiyonu insidansı %7.5 olarak gösterilmiştir. Bu nedenle üriner sistem enfeksiyonlarında görülen tek bulgu uzamış sarılık olabilir (107). Yapılan bir araştırmada yenidoğan döneminde sarılıkla ilişkili en sık enfeksiyonun, idrar yolu enfeksiyonu olduğu saptanmıştır (108).

2.2.1.9. Damar dışında kan toplanması

Kanın vücutta ekstrasvazasyonu; eritrositlerin yıkımı ile artan Hem proteininin

metabolize edilerek bilirubin üretiminin artmasına neden olur. Alet kullanımı ile hızlı ve travmatik olan doğumlarda travma sonucu beyin ve kafatasını çevreleyen doku tabakalarında (sefalohematom, subdural hematoma, subgaleal hematoma) veya vücudun herhangi bir yerinde eritrositlerin birikmesi şiddetli hiperbilirubinemiye neden olabilmektedir (109).

Sararan bebeklerde bilirubin seviyesine bakılmalıdır. Her bir bilirubin değeri bilirubin nomogramına göre yorumlanmalıdır. Bu nomogramların kullanımı, bilirubin değerlerinin seyrini izlemeyi ve daha sonra hiperbilirubinemi gelişebilecek bebeğin tahmin edilmesini sağlar. Tedavi gerektiren seviyede hiperbilirubinemi gelişen, öyküsü veya fizik muayenesinde sarılığı açıklamak için bir neden olmayan bebeklerde aşağıdaki tetkikler yapılmalıdır.

Sarılıklı yenidoğanlarda laboratuvar incelemesi, APA önerileri 2004 (36):

1. Sarılık ilk 24 saatte ortaya çıkıyorsa veya yaşa göre yüksek bilirubin değerleri mevcut ise: TcB (transkutanöz bilirubin) ve/veya TSB (total serum bilirubini) ölçümü yapılmalı
2. Bilirubin düzeyi fototerapi alacak düzeyde veya TSB hızlı yükseliyorsa ve bu durum hikaye ve fizik muayene ile açıklanamıyorsa: Kan grubu ve direk Coombs testi, hemogram ve periferik yayma, Retikülosit sayımı, Direk(konjuge) bilirubin düzeyi, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi seviyesi ve yapılabiliyorsa ETCOc(end tidal karbon monoksit konsantrasyonu) bakılmalı.
3. TSB değerlerinin kan değişim düzeylerine yükselmesi veya fototerapiye rağmen düşmeyen bilirubin düzeyleri durumunda: G6PD, albumin ve ETCOc ölçümü ve retikülosit sayımı yapılmalı.
4. Direk bilirubin yüksekliği mevcut ise: Tam idrar tetkiki ve idrar kültürü alınmalı, eğer hikâye ve bulgular destekliyorsa sepsis yönünden değerlendirilmeli.
5. Sarılık 3 haftada uzun sürüyor ise: Total ve direk bilirubin ölçümü yapılmalı ve direk bilirubin yüksekliği mevcut ise kolestaz yönünden araştırılmalı. Tiroid

ve galaktozemi sonuçları kontrol edilip ve bebek hipotiroidizm bulguları yönünden değerlendirilmelidir.

2.2.2. Yenidoğan Sarılığında Tedavi

Tedavinin amacı bilirubin düzeyini merkezi sinir sistemine zarar verecek düzeye yükselmesini engelleyerek kernikterus oluşumunu önlemek ve yüksek bilirubin düzeylerini hızla düşürmektir. Kernikterus gibi bilirubin toksisitesinin kalıcı etkilerini önlemek için zamanında ve hızlı tedavi çok önemlidir (26).

Hiperbilirubineminin altta yatan nedeni biliniyorsa tedavi bu etiyojiye göre düzenlenmelidir. Sarılık tedavisinde en sık kullanılan yöntemler; fototerapi, IVIG (intravenöz immunoglobulin) tedavisi, kan değişimi, fenobarbital uygulamasıdır. Tedavi endikasyonları bebeğin gebelik haftasına, doğum sonrası yaşına, bilirubin düzeyine ve hemoliz olup olmamasına göre değişir (111).

İlk 24 saatte bilirubin düzeylerinde hızlı yükselme varsa bebekler hemoliz yönünden değerlendirilmelidir. ETCOc ölçümü, Hem katabolizmasını ve hem de bilirubin üretimini doğrudan gösterir (113). Bilirubin düzeyindeki saatlik artış hızı hemoliz için önemli bir göstergedir. Bilirubin düzeyinde saatte 0,2-0,5 mg/dl'lik artış hemoliz göstergesi olarak kabul edilir (2,114). Direkt Coombs testi (+) olması ile retikülosit sayısında artma, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde azalma hemolizi destekleyen laboratuvar bulgularıdır (114).

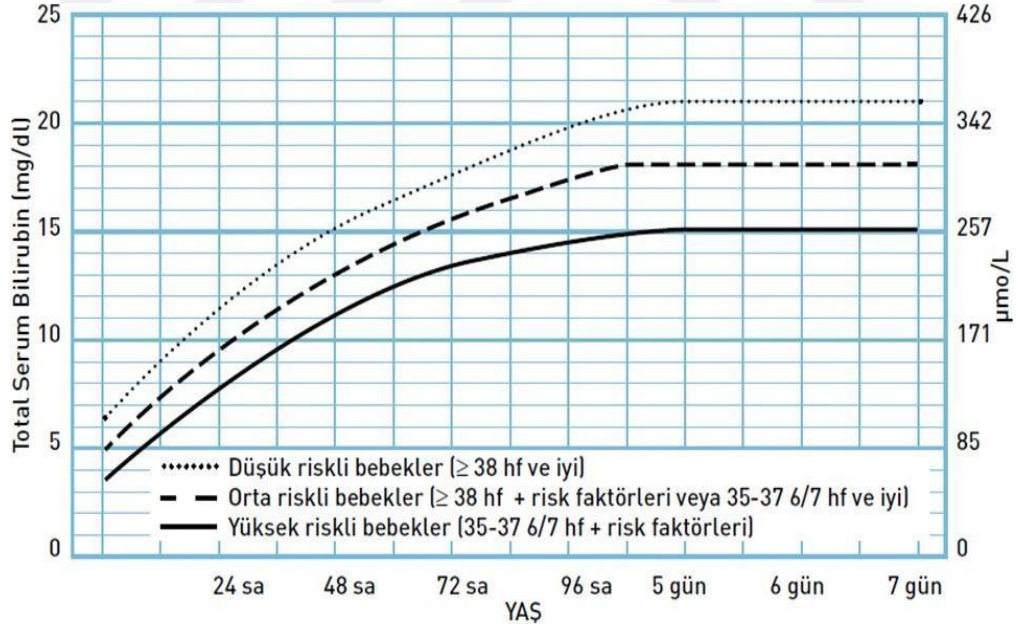
Tedavi düzenlenirken gebelik haftası 35 haftanın üzerinde olan yenidoğanlarda hem gebelik haftasını hem de risk faktörlerini birlikte değerlendiren American Academy of Pediatrics eğrilerinin (36) ve gebelik yaşı 35 haftadan düşük olanlarda doğum ağırlığına göre hazırlanan tabloların kullanılması uygundur. (112).

2.2.3. Fototerapi

Fototerapi, yüksek bilirubin seviyelerini düşürerek normal bilirubin seviyelerine getirmek, kan değişimi ihtiyacını azaltmak ve kernikterus gelişimini önlemek için kullanılır. Fototerapi; ışık enerjisinin belirli dalga boyutlarını kullanarak

bilirubin seviyelerini düşürmektedir (115). Mavi ışığın 440-460 nm dalga boyu, bilirubin en iyi emildiği dalga boyudur. Fototerapinin etkili olabilmesi için verdiği enerjinin en az 5 uw/cm/nm olması gerekir. Bu enerjiyi elde etmek için ideal olarak en iyi absorbe edilen dalga boyu olan 440-460 nm ve renk olarak mavi ışık kullanılmalıdır. Işık mesafesi 30- 40 cm olacak şekilde ayarlanmalıdır. İdeal dalga boyunda ve mesafede 40 uw/cm/nm (116,117) verilmelidir. Aynı şekilde ideal olarak tek yönlü verilen fototerapinin çok yönlü uygulanması tedavinin başarı şansını artırmaktadır (118).

Fototerapide tedavi kararı bilirubin düzeyi, zamanla bilirubin düzeyindeki artış hızı, doğum ağırlığı, gebelik yaşı ve doğum sonrası yaş ve risk faktörlerinin (Rh, ABO ve minör kan grubu uyumsuzluğu, G6PD enzim eksikliği, asfiksi, hipotermi, asidoz, sepsis, albümin düşüklüğü) varlığına göre verilir. Serum bilirubin düzeyi nörotoksisite için risk oluşturacak düzeylere yükseldiğinde fototerapi tedavisine başlanır. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından fototerapi için önerilen bilirubin seviyeleri Tablo 1 'de gösterilmiştir (112).



Şekil 5. Postnatal yaşa göre gestasyonel yaşı 35 haftadan büyük olan yenidoğanlarda total bilirubin fototerapi tedavi düzeyleri

Belirlenen limitleri aşan bilirubin değerlerinde fototerapi başlanmalıdır.

Tabloda listelenen risk faktörleri şunlardır:

- Rh, ABO ve minör kan grubu uyumsuzlukları
- G6PD enzim eksikliği
- albümin düzeyinin 3 gr/dl'nin altında olması
- asfiksi varlığı
- belirgin uyku hali
- sepsis
- hipotermi
- kan gazında asidoz varlığı

Yenidoğanın risksiz sayılabilmesi için tüm risk faktörlerinin dışlanması gerekir. Aksi takdirde yenidoğan riskli kabul edilir. Fototerapi tedavisine karar verilirken serum total bilirubin düzeyine bakılır.

Tablo 1. Gestasyonel yaşı 35 haftadan küçük olan yenidoğanlarda total bilirubinin fototerapi tedavi düzeyleri

Doğum kilosu (gram)	24-48 saat	49-72 saat	>72 saat
<1000	4	5	6
1000-1499	5	7	8
1500- 1999	7	9	10
≥ 2000	8	12	14

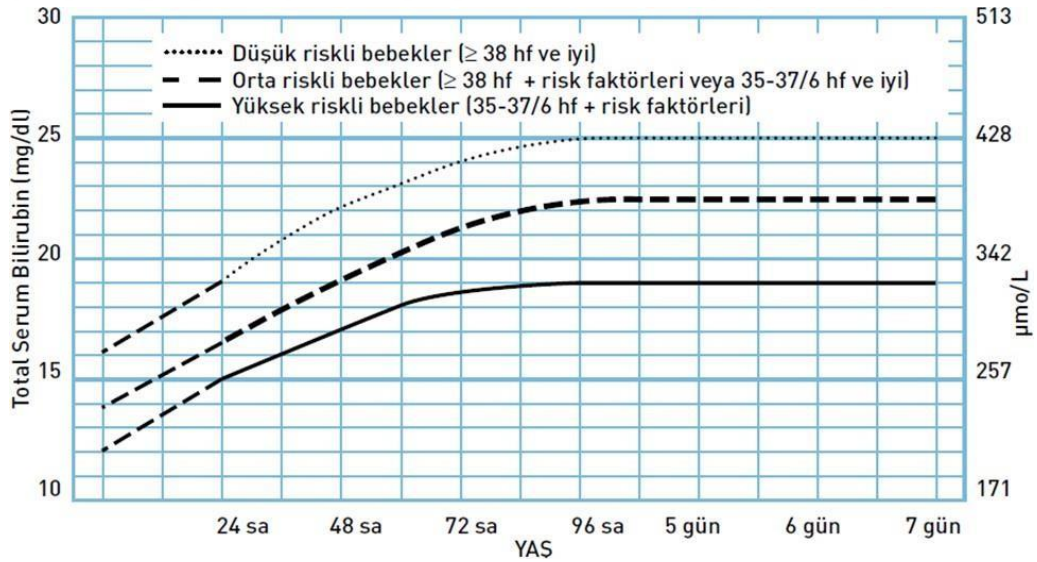
Tablo 1'deki gebelik yaşı 35 haftadan küçük yenidoğanlarda fototerapi tedavi düzeylerini belirlemek için bebekte risk faktörü varsa tablodaki değerin 2 birim altında fototerapi tedavisine başlanır. Risk faktörleri: Rh, ABO ve minör kan grubu uyumsuzluğu, G6PD enzim eksikliği, albümin değeri 3 g/dl'nin altında, asfiksi varlığı, belirgin uyku hali, sepsis, hipotermi, kan gazında asidoz varlığıdır. Bilirubin düzeyindeki azalma hızı saatte 0,5 mg/dl'den fazla ise fototerapi tedavisi etkili ve ideal kabul edilir (119,120).

Hastanın total serum bilirubin düzeyi fototerapi sınırının 2-3 mg/dl altına düştüğünde fototerapi tedavisi sonlandırılır (36).

Fototerapi tedavisi güvenilirdir. Bununla birlikte, tedavinin bazı istenmeyen etkileri de bulunmaktadır. Bu yan etkiler şunlardır; gözler kapatılmadan yapılan fototerapinin retina dejenerasyonu yol açması, sıvı kaybı, bronz bebek sendromu, döküntü, laktoz intoleransı, özellikle prematüre bebeklerde hipokalsemiye ve PDA riskinde artışa neden olabilir (79,116). Fototerapinin gelecekte istenmeyen etkileri olarak da astım ve alerjik rinite yatkınlık oluşturduğunu, konjonktivit riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (121).

2.2.4. Kan Değişimi (Exchange)

Kan değişimi ciddi neonatal hiperbilirubinemilerinde kullanılan başarılı ve riskli bir tedavi yöntemidir (122). Serum bilirubin düzeyi kernikterus açısından belirlenen tedavi değerlerine ulaştığında hızla kan değişimi yapılmalıdır (112). Amerikan Pediatri Akademisi tarafından kan değişimi sınırı için belirlediği bilirubin seviyeleri; 35. gebelik haftasındaki bebekler için Şekil 6 (36)'da ve 35 haftanın altındaki bebekler için Tablo 2'de (112) verilmiştir.



Şekil 6. ≥35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi yapılması gereken hastaların bilirubin sınırları

Tabloda belirtilen risk faktörleri:

- Rh, ABO ve minör kan grubu uyumsuzlukları
- G6PD enzim eksikliği
- Albümin düzeyinin 3 gr/dl'nin altında olması
- Asfiksi varlığı
- Belirgin uyku hali
- Sepsis
- Hipotermi
- Kan gazında asidoz varlığı

Tablo 2. Gebelik haftası 35 haftanın altında olan bebeklerde kan değişimi için bilirubin düzeyleri

Doğum kilosunu (gram)	24-48 saat	48-72 saat	>72 saat
<1000	10	11	12
1000-1499	12	14	16
1500- 1999	15	16	17
≥ 2000	17	18	19

Yoğun fototerapiye rağmen total serum bilirubin düzeyinde beklenen bir düşüş olmuyorsa veya kademeli bir artış varsa, kernikterus riski kan değişimi riskinden fazlaysa veya kernikterus gelişmiş ve belirtileri mevcutsa kan transfüzyonu hızlı bir şekilde gerçekleştirilmelidir (8).

Albümin seviyeleri düşük olduğunda, kan değişimi açısından daha dikkatli olunmalıdır. Albümine bağlanamayan serbest bilirubin miktarı artacağından ve daha düşük bilirubin seviyelerinde bile kanda yüksek miktarda serbest bilirubin olacağından, kernikterus gelişme riski daha fazla olacaktır. Bilirubin/albumin oranı, kan değişimi için bir karar vermez, ancak yenidoğanlarda toplam serum bilirubin seviyeleri ile birlikte tedavi kararını desteklemek için kullanılır. Hipoalbuminemi olan hiperbilirubinemili yenidoğanlarda albumin infüzyonu önerilmemektedir (114).

Hastaya kan değişimi işlemi öncesinde santral katater yerleştirilir. Daha sonra

yenidoğandan kan alınması ve kanın eritrosit veya plazma ile karıştırılmış tam kan ile değiştirilmesi bu kateter aracılığıyla gerçekleştirilir. Yenidoğanın kan değişimi için gerekli taze kan miktarı; $2 \times \text{vücut ağırlığı} \times 80 \text{ ml}$ formülüyle hesaplanır. Verilen kan ısınlanır ve süzülür, yenidoğanda hipotermiyi önlemek için kan ısıtıcısında ısıtılır veya bir süre oda sıcaklığında tutulur (123). Kan değişim sürecinde bir kez alınan veya verilen kan hacmi 5 ml/kg'ı geçmemelidir. Kan değişimi işleminde verilen veya alınan kan hacmi hızı 2 mL/kg/dk'dan fazla olmamalıdır. Bunun nedeni, bu hızın aşılması durumunda kan basıncına bağlı olarak kafa içi basıncında artış ve azalmalar meydana gelmesidir (123). Kan değişimiyle bebekteki duyarlı eritrositlerinin çoğu, duyarsız eritrositler ile değiştirilir. Bu değişim serum bilirubin düzeyinde belirgin bir azalmaya neden olur (26).

Kan değişimi esnasında; serum elektrolitleri, bilirubin ve kan şekeri düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Çünkü işlem sırasında hipokalsemi ve hipoglisemi oluşabilir (124).

Kan değişimi riskli bir işlemdir ve komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar; işlem sırasında yenidoğanlarda apne, tansiyon dengesizlikleri, kalp hızı yavaşlaması, elektrolit bozuklukları, kan şekeri düzensizlikleri, trombositopeni, koagülasyon bozuklukları, dissemine intravasküler koagülasyon, metabolik asidoz, tromboemboli, nekrotizan enterokolit ve sepsistir. Sağlıklı bebeklerde ölüm riski %1 iken, riskli bebeklerde %12'dir (125).

Fototerapi tedavisinin sık ve ideal kullanımı nedeniyle kan değişimi işlemi büyük ölçüde azalmıştır. Bu azalma aynı zamanda kan değişimine bağlı olası mortalite ve morbidite riskini de azaltmıştır (33,126).

2.2.5. Farmakolojik Tedavi

Yenidoğan sarılığının tedavisinde kullanılan ajanlar; bilirubin oluşumunun engelleyici (Kalay protoporfirin, Çinko protoporfirin ve mezoporfirin), bilirubin atılım sürecini hızlandırıcı (Fenobarbital, Etanol, Klorokin, Antihistaminikler, Klofibrat, Antipirin), enterohepatik dolaşımı engelleyici (Agarvin, Aktif kömür, Kolestramin, Polivinil pironidil, Bilirubin oksidaz) ilaçlar ve IVIG'tir (127).

Hiperbilirubinemi tedavisinde yaygın olarak kullanılanlar; fenobarbital, intravenöz immünoglobulin (IVIG) ve metalloporfirinlerdir.

2.2.5.1. Fenobarbital

Fenobarbital, mikrozomal enzimlerin güçlü bir indükleyicisidir. Bu güçlü indüksiyonu glukuronil transferaz enzimini indükleyerek yapar. Bu mekanizma ile bilirubin konjugasyonunu, atılımını ve safra akışını artırır, böylece bilirubin metabolizmasının tüm basamaklarını etkiler. Ayrıca Crigler Najjar sendromu tip 1'in tanısı ve tedavisinde de fenobarbital kullanılmaktadır (24).

Doğum öncesi dönemde anneye profilaksi amacıyla verilen 100 mg fenobarbitalin yenidoğanların yarısında sarılığı azalttığı görülmüştür (128).

Fenobarbital, istenmeyen etkileri nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır. Sadece yüksek riskli durumlarda kullanılması tavsiye edilir.

2.2.5.2. İntravenöz immünglobulin

Coombs testi pozitif Rh veya ABO uyumsuzluğunda, minör kan grubu uyumsuzluğunda ve intrauterin transfüzyon yapılmış olan yenidoğanlarda intravenöz immünoglobulin tedavisi kullanılabilir. IVIG; hiperbilirubinemisi yoğun fototerapiye rağmen düşmeyen ve bilirubin düzeyi kan değişimi uygulanmaya yakın olan yenidoğanlarda hızlı bir şekilde 0,5-1 g/kg dozunda uygulanmalıdır. Gerektiğinde 12 saat sonra tekrarlanabilir (36).

Yenidoğanlarda yüksek doz verilen IVIG tedavisi (0,5 g/kg), kan değişimi ihtiyacını azaltır. Bunu bilirubin artış hızını yavaşlatarak ve maksimum bilirubin düzeylerini azaltarak yapar (18,19). IVIG'in retiküloendotelial Fc (kristalize edilebilir fragman) reseptörlerini bloke ederek hemolizi önlediği düşünülmektedir.

Özel bir durum olarak Rh uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalığın yönetimi şu şekildedir; doğumdan önce hazırlık yapılmalıdır. Öncelikle donörden verilecek kan hazırlığı yapılmalıdır. Sonrasında kan değişim işlemi doğumhanede yapılabileceği için ekipman hazırlanıp ve gerekirse IVIG hazırda bulundurulmalıdır. Aynı zamanda

yenidoğan canlandırması konusunda deneyimli bir kadroya da ihtiyaç duyulabileceği için hazır bulundurulmalıdır. Bebek doğar doğmaz yoğun fototerapi tedavisine başlanır ve hastaya hızlı bir şekilde farmakolojik tedavi olarak IVIG verilir. Göbek kordonundan alınan kandan hemoglobin (Hb) ve TSB düzeylerine bakılır, 38 haftanın üzerinde doğan yenidoğanlarda bilirubin 6 mg/dL'nin üzerinde ve Hb değeri 10 g/dL'den az kan değişimi için hazırlığa başlanır. Yoğun fototerapi ve IVIG tedavisine rağmen STB artışı saatte 0,5 mg/dL'den fazla ise hızla kan değişimi yapılır (129).

2.2.5.3. Metalloporfirinler

Hem oksijenaz enzimini yarışmalı olarak inhibe eden metalloporfirinler, bu mekanizma ile bilirubin sentezini yavaşlatır. En etkili metalloporfirin kalaydır (Sn). Tedavide tek doz 6 µmol/kg kullanılır. Fototerapi ile birlikte uygulanan Sn-mezoporfirin bazı yenidoğanlarda geçici eritem oluşturduğu gözlemlenmiştir. Şu anda metalloporfirinlerin rutin kullanımı yoktur (24).

2.2.6. Bilirubin değerlendirme yöntemleri

Yenidoğan bebeklerde bilirubin ölçümünde tercih edilebilecek yöntemler;

- Kan örneklerinde direk fotometrik ölçüm yapan cihazlar
- Laboratuvar analizörlerinde spektrofotometrik bilirubin ölçümü
- Transkutanöz bilirubinometreler (TcBmetre)

2.2.6.1. Kimyasal laboratuvar analizörleri

Merkezi laboratuvarlardaki bu analizörler, kimyasal reaksiyon (diazotasyon) veya spektrofotometrik olarak serum veya plazmadaki total bilirubin konsantrasyonunu ölçerler. Merkezi laboratuvarlarda yapılan bilirubin ölçümü altın standart olarak kabul edilip diğer bilirubin ölçüm yöntemlerini değerlendirmek için kullanılır. Ancak venöz kan alınmasına ihtiyaç duyulur ve yenidoğanda yeterli kan alınması her zaman mümkün olmayabilir.

2.2.6.2. Kimyasal olmayan fotometrik cihazlar

Bilirubin konsantrasyonlarını spektrofotometrik olarak ölçen bu cihazlar hasta başında alınan az miktarda kan (topuktan kapiller kan örneği) ile ölçüm yaparlar. Fotometrik cihazlarla ölçülen bilirubin değerleri ile merkezi laboratuvarlardaki standart kimyasal bilirubin ölçümleri arasında yakın bir ilişki vardır. Ancak bilirubin düzeyleri 14,6 mg/dl'yi aştığında bu uyum bozulur, total bilirubin değerleri daha düşük olarak ölçülür. Bu durumda bilirubin standart laboratuvar yöntemi ile değerlendirilmelidir.

2.2.6.3. Transkutan Bilirubin (TcB) ölçümü

TcB cihazı cilt yüzeyinden toplam serum bilirubinini ölçer. Görsel olarak sarardığı fark edilen yenidoğanların bilirubin değerlerinin belirlenmesinde TcB cihazlarının kullanımı kan alım sayısını azaltmıştır. Ayrıca TcB ölçümünün hastanede ve hastane dışında yaygın olarak kullanılması, ciddi hiperbilirubinemi sıklığını ve fototerapi için hastaneye tekrar başvuru sıklığını azalttığı gibi, fototerapi alan bebek sayısını ve süresini de azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak fototerapi almış ve koyu ten rengi olan bebeklerde TcB ölçümü güvenilir değildir.

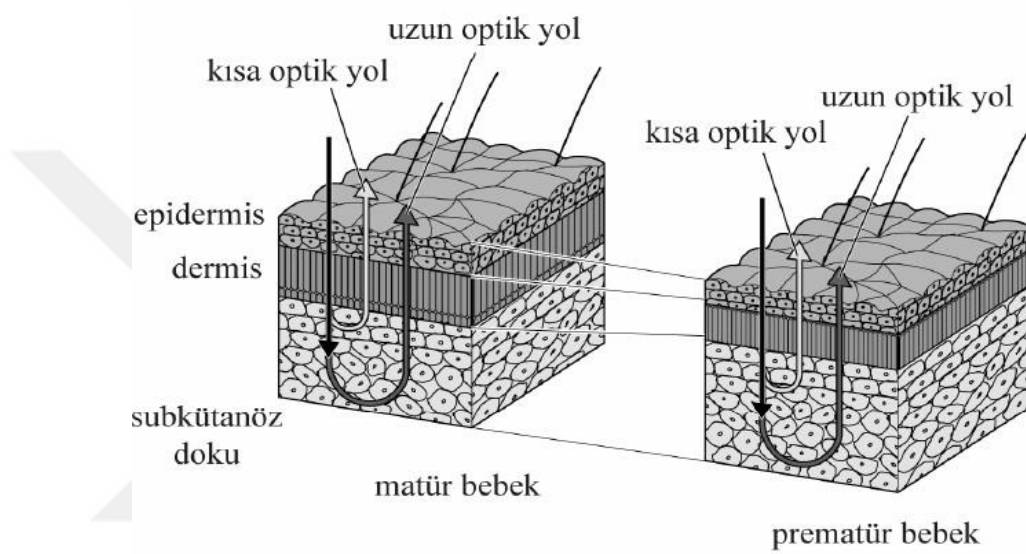
Transkutan Bilirubin Ölçüm Mekanizması:

Bilirubin Ölçer, mavi (450 nm) ve yeşil (550 nm) dalga boyu bölgelerinde ışık için optik yoğunluk farkını ölçerek bebeğin deri altı dokusunun sarılığını tespit eder. Ölçüm probunun iki optik yolu vardır. Bu yöntem, melanin pigmentinin ve cilt matüritesinin etkilerini en aza indirerek bebeğin deri altı dokusundaki sarılığın daha hassas bir şekilde ölçülmesini sağlar.

Ölçüm probu bebeğin alınına, göğsüne ve dizine bastırıldığında içindeki xenon lamba yanar. Xenon lambadan gelen ışık cam elyaftan geçer ve cildi aydınlatır. Işık sırasıyla deride ve deri altı dokuda yayılarak emilir. Ardından cam fiberin sensör tarafına geri döner. Deri altı dokunun yüzeysel bölgesinden yayılan ışığın geri dönen kısmı, fiberin iç çekirdeğinden veya kısa optik yoldan yayılır. Deri altı dokunun derin bölgelerinden yayılan kısım, fiberin dış çekirdeğinden veya uzun optik yoldan geçerek

karşılık gelen fotodiyota ulaşır. Optik yoğunluklardaki fark hesaplanarak epidermis ve dermiste ortak olan kısımlar çıkarılır ve sonuç olarak iki dalga boyu alanı arasındaki optik yoğunluklar sadece subkutan doku için elde edilebilir. Optik yoğunluk farkı, toplam serum bilirubin konsantrasyonu ile doğrusal bir ilişki gösterdiğinden, tahmini bilirubin konsantrasyonuna dönüştürülür ve dijital olarak görüntülenir.

Şekil 7. Transkutan Bilirubin Ölçüm Mekanizması



Son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni bir transkutanöz cihaz (JM-103), JM-102'ye göre daha az kısıtlamaya sahiptir ve doğrudan bilirubin ölçümünü verir. Optik yoğunluklar arasındaki fark, mavi ve yeşil fotoseller tarafından algılanır. Derinin daha derinlerinde bulunan bilirubin ölçümünün derideki melanin ve hemoglobin gibi diğer pigmentlerin etkisini azaltacağı öne sürülmüştür (88). JM-103 ile ölçüm hızlı ve kolaydır. Son yıllarda kullanılmaya başlanan diğer BiliChek transkutan bilirubin cihazında ise 5 kez tekrarlama zorunluluğu bulunmaktadır (88). JM-103 cihazı ise kullanıcıya 1'den 5'e kadar ölçüm yapma seçeneği sunar ve ortalama sonuç otomatik olarak alınır. Çalışmamızda 3 ölçüm ortalaması seçeneğini kullandık. Fototerapi ile TcB ve TSB ölçümü arasındaki ilişkinin olumsuz etkilendiğini gösteren çalışmalar (102,103,104,105,106,107) ve güvenle kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (90).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 01.06.2021-01.10.2021 tarihleri arasında yatan 114 yenidoğan bebek üzerinde yapılmıştır. Bu çalışma planlandıktan sonra Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.05.2021 tarihli ve 2021/41 etik kurul numarası ile onay alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilecek bebeklerin ailelerinden sözel ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Transkutan bilirubin ölçümü, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan 114 bebek üzerinde yapıldı. Çalışmamızda vücudun farklı yerlerinden (alın, sternum ve diz) bakılan TcB değerleri ile serum bilirubinin arasındaki korelasyonu, cinsiyete göre bilirubin değerleri, gebelik yaşına göre doğum ağırlığı (gebelik yaşına göre küçük olan (SGA), gebelik yaşına göre uygun olan (AGA) ve gebelik yaşına göre büyük olan (LGA) bebekleri), ölçümün yapıldığı postnatal yaşa(saate) göre bilirubin düzeyleri, hastaneye yatış tanısının serum bilirubini üzerine etkisi değerlendirildi. Bilirubin değer aralığı 0-5 mg/dl, 5-10 mg/dl, 10-15 mg/dl, >15 mg/dl olacak şekilde 4 gruba ayrılarak farklı aralıklardaki serum bilirubini ile transkutan bilirubin ölçümleri arasındaki korelasyon değerlendirildi. Gestasyonel yaşa göre bebekler prematüre (<37 hafta) ve mature (37-42 hafta) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Postmature grupta bebek bulunmamaktaydı.

Çalışmaya; sarılık ya da sarılık dışı nedenlerle kan alınması planlanan, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan preterm ve term yenidoğanlar dahil edildi. Gestasyon haftası son adet tarihine göre hesaplandı. Postnatal yaşı 21 günden büyük olan, cilt hastalığı olan, fototerapi almış ya da kan değişimi yapılmış bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Total serum bilirubin düzeyi tayin edilecek olan bebeklerden; venöz kan örneği alındıktan sonra katkısız jelli BD (Beckton Dickinson, New Jersey, USA) vacutainer biyokimya tüpleriyle hastanemiz biyokimya laboratuvarına iletildi. Alınan örnekler 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra TSB düzeyinin ölçümü; biyokimya otoanalizöründe (Beckman Coulter™

AU5800 model Kyoto/Japonya) diazo reaksiyonu sonrası spektrofotometrik olarak yapıldı.

Transkütan bilirubin ölçümü için JM-103 (MinoltaAirShieldsJaundiceMeter) marka transkütan bilirubin cihazı kullanıldı. JM-103 transkütan bilirubin ölçer, her sabah kalibre edildi. Cihaz, üç ölçümün ortalamasını gösterecek şekilde ayarlandı. Her hastada alından, göğüs kafesinden ve dizden olacak şekilde 3 farklı yerden ölçüm yapıldı.

3.1. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Cinsiyet, gestasyonel yaş, postnatal yaş, vücut ağırlığı, gestasyonel yaşına göre vücut ağırlığı, tanı gruplaması sınıflaması gibi demografik bilgilerin bireylerin dağılımını göstermede sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı.

Çalışmada yer alan TcB (Alın, Sternum, Diz), TSB (Kan), doğum vücut ağırlığı gibi sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin TcB-Diz ve Total Bilirubin Serum (Kan) hariç normal dağılıma uydukları belirlendi bu nedenle tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama \pm Standart Sapma değerleri kullanıldı.

Tanı gruplarına göre TcB (Alın, Sternum, Diz), TSB karşılaştırılmasında gruplarda dengeli dağılım olmadığı için Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvurulmuştur. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi ($p=0.05/5$) yapılarak analiz sonuçları verilmiştir.

Cinsiyet, Yaş sınıflaması gibi iki gruplu değişkenlerin ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerde Bağımsız Örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

TSB ile TcB (Alın, Sternum, Diz) arasında yapılan korelasyon analizinde ise spearman non-parametrik korelasyon katsayısı verildi.

Doğum vücut ağırlığı ile TcB-Alın ve TcB-Sternum arasında yapılan korelasyon analizinde ise pearson korelasyon katsayısı verildi.



4. BULGULAR

Çalışma, 50'si (%43.9) kız, 64'ü (%56.1) erkek toplam 114 yenidoğan bebek ile yapılmıştır. Gestasyonel yaş durumlarına baktığımızda %47.4'ü (n=54) mature, %52.6'sı (n=60) premature sınıfında olduğu belirlenmiştir. Vakaların ortalama gestasyonel yaşı $34,4 \pm 2,2$ hafta idi (dağılımı 21 ile 39 hafta arasında). Bebeklerin vücut ağırlığı ortalama değeri 2626 ± 769 gr iken, minimum vücut ağırlığı değeri 480 gr, maksimum vücut ağırlığı değeri 4715 gr olduğu belirlenmiştir. Hastaların yenidoğan yoğunbakım ünitesine yatış tanılarına baktığımızda %21.1'inin (n=24) sarılık, %24.6'sının (n=28) prematurite+SS, %27.1'inin (n=31) solunum sıkıntısı, %16.7'sinin (n=19) prematurite, %10.5'inin (n=12) sepsis tanısı aldığı tespit edilmiştir (Tablo 3).

Çalışmaya katılan bireylerin TcB-Alın değerleri ortalaması 7.26 ± 4.05 mg/dl, TcB- Sternum ortalaması 7.38 ± 4.22 mg/dl, TcB-Diz ortalaması 3.91 ± 3.05 mg/dl olduğu tespit edilmiştir. TSB (Kan) değerleri ortalaması ise 9.99 ± 4.82 mg/dl dir.

Tablo 3. Demografik Özellikler

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	64 (56.1)
	Kız	50 (43.9)
Gestasyonel Yaş		54 (47.4)
	Mature	
	Premature	60 (52.6)
Tanı	Sarılık	24 (21.1)
	Prematurite+SS	28 (24.6)
	Solunum sıkıntısı	31 (27.1)
	Prematurite	19 (16.7)
	Sepsis	12 (10.5)
Ölçümün Yapıldığı Post Natal Yaş(saat)	0-24	15 (13.2)
	24-48	18 (15.8)
	48-72	8 (7.0)
	72-96	19 (16.7)
	96-120	8 (7.0)
	120-144	11 (9.6)
	144-168	9 (7.9)
Post Natal İkili	192 üzeri	26(22.8)
	72 saat öncesi	41 (36.0)
	72 saat sonrası	73 (64.0)
Gebelik Yaşına Göre Vücut Ağırlığı Sınıflaması	SGA	25 (21.9)
	AGA	75 (65.8)
	LGA	14 (12.3)

Gestasyonel yaş gruplarına göre bilirubin değerlerine bakıldığında premature ve mature gruplar arasında TcB-Alın, TcB-Diz ve TSB değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (TcB-Alın $p=0.033$, TcB-Diz $p=0.029$, TSB $p=0.018$). TcB-Sternum dan bakılan ölçümlerde mature ve premature gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.07$).

Gestasyonel yaş gruplamasına göre bireylerin vücut ağırlığı değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Mature olan bireylerin vücut ağırlığı ortalaması 3175 ± 535 gr, premature olan bireylerin vücut ağırlığı ortalaması ise 2132 ± 594 gr olduğu belirlenmiştir (Tablo 4).

Diğer değişkenlerin gestasyonel yaş gruplamasına göre tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Gestasyonel yaş gruplamasına göre parametrelerin karşılaştırılması

	Mature	Premature	Test İstatistiği	
	Ort \pm SS (mg/d)	Ort \pm SS (mg/dl)	z; t	p
Alın	8.11 \pm 4.09	6.49 \pm 3.89	t=2.159	0.033
Sternum	8.13 \pm 4.06	6.69 \pm 4.28	t=1.830	0.070
Diz	4.43 \pm 2.93	3.44 \pm 3.10	z=2.178	0.029
Kan	10.98 \pm 4.74	9.10 \pm 4.76	z=2.375	0.018
Vücut ağırlığı (gr)	3175 \pm 535	2132 \pm 594	t=9.800	<0.001

z: Mann Whitney U Test İstatistiği, t: Bağımsız Örneklem t Testi

Mature grubunda yer alanların TSB (Kan) ile TcB-Alın, TcB-Sternum, TcB-Diz arasında çok yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\rho(\text{Alın}) = 0.965$, $p<0.001$, $\rho(\text{Sternum}) = 0.979$, $p<0.001$, $\rho(\text{Diz}) = 0.885$, $p<0.001$).

Premature grubunda yer alanların TSB (Kan) ile TcB-Alın, TcB-Sternum, TcB-Diz arasında çok yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\rho(\text{Alın}) = 0.982$, $p<0.001$, $\rho(\text{Sternum}) = 0.990$, $p<0.001$, $\rho(\text{Diz}) = 0.909$, $p<0.001$).

Premature bebeklerde, mature bebeklere göre daha yüksek Spearman ilişki katsayı değerleri bulunmuştur.

Tablo 5. Yaş gruplarında TSB (Kan) ile TcB düzeyleri arasındaki ilişki

TSB (Kan)			
		Spearman İlişki Katsayısı	p
	TcB-Alın	0.965	<0.001
Mature	TcB-Sternum	0.979	<0.001
	TcB-Diz	0.885	<0.001
Premature	TcB-Alın	0.982	<0.001
	TcB-Sternum	0.990	<0.001
	TcB-Diz	0.909	<0.001

Cinsiyete göre bilirubin değerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Cinsiyete göre bireylerin vücut ağırlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.026$). Erkek bireylerin vücut ağırlığı ortalaması 2768 ± 782 gr iken, kız bireylerin vücut ağırlığı ortalaması 2446 ± 720 gr olduğu belirlenmiştir (Tablo 5).

Diğer değişkenlerin cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 6. Cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması

	Erkek	Kız	Test İstatistiği	
	Ort±SS (mg/dl)	Ort±SS (mg/dl)	z; t	p
Alın	7.61±4.13	6.81±3.95	t=1.049	0.297
Sternum	7.71±4.31	6.95±4.12	t=0.948	0.345
Diz	4.03±2.92	3.76±3.24	z=0.854	0.393
Kan	10.26±4.82	9.65±4.85	z=0.977	0.329
Vücut ağırlığı (gr)	2768±782	2446±720	t=2.257	0.026

z: Mann Whitney U Test İstatistiği, t: Bağımsız Örneklem t Testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamının TSB (Kan) değerleri ile transcutan bilirubin değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında çok yüksek düzeyde pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\rho(\text{Alın})= 0.981$, $\rho(\text{Sternum})= 0.990$, $\rho(\text{Diz})= 0.916$). TcB değerleri arttıkça TSB değerleri de paralel olarak artmaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. TSB (Kan) ile TcB değerleri arasındaki ilişki

	TSB (Kan)	
Spearman İlişki Katsayısı		p
TcB (Alın)	0.981	<0.001
TcB (Sternum)	0.990	<0.001
TcB (Diz)	0.916	<0.001

Çalışmaya katılan bireyleri bilirubin ölçümlerine göre 0-5 mg/dl, 5-10 mg/dl, 10-15 mg/dl, >15 mg/dl olacak şekilde 4 gruba ayırdık.

Bireylerin %32.5'nin (n=37) TcB-Alın düzeyi 5 mg/dl in altında, %43.0'nün (n=49) 5-10 mg/dl arasında, %21.0'inde (n=24) 10-15 mg/dl arasında, %3.5'inde (n=4) 15 mg/dl nin üzerindedir.

Bireylerin %30.7'sinin (n=35) TcB-Sternum düzeyi 5 mg/dl nin altında, %43.9'nun (n=50) 5-10 mg/dl arasında, %19.3'ünde (n=22) 10-15 mg/dl arasında, %6.1'inde (n=7) 15 mg/dl 'nin üzerindedir.

Bireylerin %67.5'nin (n=77) TcB-Diz düzeyi 5 mg/dl nin altında, %27.2'nin (n=31) 5- 10 mg/dl arasında, %5.3'ünde (n=6) 10-15 mg/dl arasında olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin %15.8'inin (n=18) Total Serum Bilirubin düzeyi 5 mg/dl nin altında, %38.6'sının (n=44) 5-10 mg/dl arasında, %31.6'sında (n=36) 10-15 mg/dl arasında, %14.0'ünde (n=16) 15 mg/dl nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 8. Tanımlayıcı İstatistikler

		n	Ort±SS (mg/dl)
TcB-Alın	<5	37	2.68±1.51
	5-10	49	7.73±1.55
	10-15	24	11.90±1.40
	>15	4	16.07±0.54
TcB-Sternum	<5	35	2.52±1.42
	5-10	50	7.62±1.52
	10-15	22	11.74±1.30
	>15	7	16.21±0.56
TcB-Diz	<5	77	2.17±1.56
	5-10	31	6.87±1.36
	10-15	6	10.98±1.05
	>15	0	0
TSB (Kan)	<5	18	3.27±0.97
	5-10	44	7.74±1.45
	10-15	36	12.32±1.10
	>15	16	18.49±2.51

TcB-Alın düzeyi 5 mg/dl'ten küçük ve 5-10 mg/dl arası olanlar ile TSB (Kan) arasında çok yüksek düzeyde (Spearman = 0.917, $p<0.001$, Spearman = 0.916, $p<0.001$), 10-15 mg/dl arası olanlar ile TSB (Kan) arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmaktayken (Spearman = 0.774, $p<0.001$) TcB-Alın >15 mg/dl ölçüldüğünde anlamlı bir korelasyonun olmadığı bulunmuştur (spearman $p=0.200$). (Tablo 8)

TcB-Sternum düzeyi 5 mg/dl'ten küçük, 5-10 arası ve 10-15 mg/dl arasında olanlar ile TSB (Kan) arasında çok yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktayken (Spearman = 0.913, $p<0.001$, Spearman = 0.959 $p<0.001$, Spearman = 0.857, $p<0.001$) TcB-Sternum >15 mg/dl ölçüldüğünde anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur (spearman $p=0.969$)

TcB-Diz düzeyi 5 mg/dl'ten küçük olanlar ile TSB (Kan) arasında çok yüksek düzeyde pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (Spearman= 0.873, $p<0.001$). TcB-Diz >5 mg/dl ölçüldüğünde anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$)

TcB ölçümünün yapıldığı 3 bölgeden de (alın-sternum-diz) bakılan TcB değeri >15 mg/dl olduğunda TSB ile TcB arasındaki korelasyonun kaybolduğu görülmüştür.

Tablo 9. TSB (Kan) ile TcB düzeyleri arasındaki korelasyon

Spearman İlişki			
	Katsayısı	P	
	<5	0.917	<0.001
TcB-Alın ve TSB	5-10	0.916	<0.001
	10-15	0.774	<0.001
	>15	0.800	0.200
	<5	0.913	<0.001
TcB-Sternum ve TSB	5-10	0.959	<0.001
	10-15	0.857	<0.001
	>15	-0.018	0.969
	<5	0.873	<0.001
TcB-Diz ve TSB	5-10	0.322	0.077
	10-15	0.001	0.999

Vücut ağırlığı ile tüm TcB(Alın, Sternum, Diz) değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (TcB-Alın p=0.021, TcB- Sternum p=0.029, TcB-Diz p=0.012).

Vücut ağırlığı ile TSB değeri arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\rho = 0.267$, p=0.004) (Tablo 10).

Tablo 10. Vücut ağırlığı ile TcB ve TSB arasındaki ilişki

Vücut ağırlığı		
	r	p
Alın*	0.216	0.021
Sternum*	0.205	0.029
Diz**	0.236	0.012
Kan**	0.267	0.004

*Pearson İlişki Katsayısı, ** Spearman İlişki Katsayısı

Tanı grupları arasında yapılan bütün bilirubin ölçümleri arasında (TSB ve transkutan) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.001$). TSB değerlerinin ortalamalarına bakıldığında sarılık olan bireylerinin 14.74 ± 5.48 mg/dl, Prematüre+SS olan bireylerin 7.69 ± 3.71 mg/dl, Solunum sıkıntısı olan bireylerin 9.19 ± 3.14 mg/dl, Prematüre olan bireylerin 8.94 ± 4.73 mg/dl, Sepsis olan bireylerin ise 9.58 ± 3.53 mg/dl olduğu saptanmıştır.

Tanı grupları arasında TSB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Gruplar arasında TSB(Kan) değerleri ortalamalarına baktığımızda ise en yüksek ortalamanın 14.74 ± 5.48 mg/dl ile Sarılık tanısı alan bireylerde olduğu, en düşük ortalamanın ise 7.69 ± 3.71 mg/dl ile Prematüre+SS grubunda olduğu belirlenmiştir.

Diğer değişkenlerin Tanı gruplamasına göre tanımlayıcı istatistikleri ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Tanı gruplamasına göre parametrelerin karşılaştırılması

	Sarılık	Prematüre+SS	Solunum Sıkıntısı	Prematüre	Sepsis	Test İstatistiği	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	χ^2	p
Alın	10.95 ± 4.34	5.36 ± 3.49	6.71 ± 2.94	6.43 ± 3.86	7.07 ± 3.26	24.339	<0.001
Sternum	11.23 ± 4.56	5.35 ± 3.54	6.75 ± 2.94	6.60 ± 4.24	7.24 ± 3.29	25.676	<0.001
Diz	6.68 ± 3.22	2.79 ± 2.39	3.25 ± 2.07	3.59 ± 3.48	3.17 ± 2.54	22.203	<0.001
Kan	14.74 ± 5.48	7.69 ± 3.71	9.19 ± 3.14	8.94 ± 4.73	9.58 ± 3.53	28.712	<0.001

χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği,

Bebekler doğum sonrasında ölçümün yapıldığı postnatal yaş gruplarına göre 24 saatlik aralıklarla olacak şekilde 8 gruba ayrıldı. Postnatal yaşı 0-24 saat olan

bireylerin serum bilirubin değerleri ortalaması 3.25±1.24 mg/dl, 24-48 saat olan bireylerin ortalama değeri 7.58±3.18 mg/dl, 48-72 saat olan bireylerin 8.42±1.88 mg/dl, 72-96 saat olan bireylerin 11.19±2.92 mg/dl,

96-120 saat olan bireylerin 12.52±4.74 mg/dl, 120-144 saat olan bireylerin 13.50±3.62 mg/dl,

144-168 saat olan bireylerin 12.62±3.00 mg/dl, 192 saat üzeri olan bireylerin ise 11.97±5.34 mg/dl olduğu saptanmıştır (Tablo 12). Bebeklerin doğum sonrası postnatal yaşına(saat) baktığımızda en yüksek serum bilirubin düzeylerine 5-7. günleri arasında ulaştığı görüldü.

Diğer değişkenlerin postnatal yaşa göre tanımlayıcı istatistikleri Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Postnatal yaşa göre tanımlayıcı istatistikleri

		TcB ve TSB			
		Ort±SS(Ahn) (mg/dl)	Ort±SS(Sternum) (mg/dl)	Ort±SS(Diz) (mg/dl)	Ort±SS(serum) (mg/dl)
	0-24	1.36±1.21	1.39±1.21	0.41±0.80	3.25±1.24
	24-48	5.71±3.37	5.75±3.24	2.70±2.59	7.58±3.18
Ölçümün Yapıldığı Postnatal Yaş(saat)	48-72	6.46±1.97	6.49±1.96	3.30±2.28	8.42±1.88
	72-96	8.54±2.72	8.52±2.56	4.57±2.07	11.19±2.92
	96-120	9.19±4.17	9.51±4.35	5.89±3.17	12.52±4.74
	120-144	10.62±2.87	10.58±2.79	5.64±2.52	13.50±3.62
	144-168	9.79±2.97	9.72±3.16	4.57±2.51	12.62±3.00
	192 üzeri	8.17±3.87	8.56±4.59	4.91±3.54	11.97±5.34

Hastalar bilirubin ölçümünün yapıldığı saate bakılarak 72 saat öncesi ve 72 saat sonrası olarak 2 gruba ayrıldı. <72 saat öncesi grubunda yer alan bireylerin TSB (Kan) değeri ortalaması 6.16±3.25 mg/dl , >72 saat sonrası grubunda yer alan bireylerin TSB (Kan) değeri ortalaması ise 12.14±4.20 mg/dl’dir. Ölçümün yapıldığı Post Natal yaş (saat) gruplamasına göre bireylerin TSB (Kan) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p<0.001).

Ölümün yapıldığı Post Natal Yaş gruplamasına göre bireylerin TcB-Alın, TcB- Sternum ve TcB-Diz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). >72 saat sonrası grubunda yer alan bireylerin TcB değerlerinin ortalaması, <72 saat öncesi grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 13).

Diğer değişkenlerin Post Natal Yaş gruplamasına göre tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. Post natal yaşa göre(saat) parametrelerin karşılaştırılması

	<72 saat öncesi	>72 saat sonrası	Test İstatistiği	
	Ort±SS(mg/dl)	Ort±SS(mg/dl)	z; t	p
TcB(Alın)	4.27±3.33	8.94±3.41	t=7.085	<0.001
TcB(Sternum)	4.30±3.28	9.10±3.69	t=6.942	<0.001
TcB(Diz)	1.98±2.34	4.99±2.87	z=5.627	<0.001
TSB(Kan)	6.16±3.25	12.14±4.20	z=6.579	<0.001

z:Mann Whitney U Test İstatistiği, t:Bağımsız Örneklem t Testi

Post Natal Yaş-72 saat öncesinde bakılan TSB (Kan) ile TcB-Alın, TcB-Sternum, TcB- Diz arasında çok yüksek düzeyde, pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır ($\rho(\text{Alın}) = 0.988$ $p<0.001$, $\rho(\text{Sternum}) = 0.989$ $p<0.001$, $\rho(\text{Diz}) = 0.899$ $p<0.001$).

Post Natal Yaş-72 saat sonrasında bakılan TSB (Kan) ile TcB-Alın, TcB-Sternum, TcB- Diz arasında çok yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır ($\rho(\text{Alın}) = 0.962$ $p<0.001$, $\rho(\text{Sternum}) = 0.984$ $p<0.001$, $\rho(\text{Diz}) = 0.854$ $p<0.001$) (Tablo 16). >72 saat sonrası sonrasında bakılan TcB ile TSB arasındaki spearman ilişki katsayısının <72 saat öncesi bakılan gruba kıyasla azaldığı görüldü.

Tablo 14. Total Serum Bilirubin (Kan) ile Transkutan Bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki

Total Serum Bilirubin (Kan)			
		Spearman İlişki Katsayısı	p
	TcB-Alın	0.988	<0.001
Post Natal-72 saat öncesi	TcB-Sternum	0.989	<0.001
	TcB-Diz	0.899	<0.001
	TcB-Alın	0.962	<0.001
Post Natal-72 saat sonrası	TcB-Sternum	0.984	<0.001
	TcB-Diz	0.854	<0.001

0-24 saat aralığında yer alanların TSB (Kan) ile TcB-Alın, TcB-Sternum arasında çok yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\rho = 0.929$, $p<0.001$, $\rho = 0.882$, $p<0.001$). 0-24 saat aralığında yer alanların TSB (Kan) ile TcB-Diz arasında yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\rho = 0.779$, $p=0.001$).

24-48 saat aralığında yer alanların TSB (Kan) ile TcB-Alın, TcB-Sternum ve TcB- Diz arasında çok yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\rho = 0.988$, $p<0.001$, $\rho = 0.994$, $p<0.001$, $\rho = 0.922$, $p<0.001$).

48-72 saat aralığında yer alanların TSB (Kan) ile TcB-Alın, TcB-Sternum arasında çok yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (Spearman= 0.976, $p<0.001$, Spearman= 0.970, $p<0.001$). 48-72 saat aralığında yer alanların TSB (Kan) ile TcB-Diz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$)

72-96 saat aralığında yer alanların TSB (Kan) ile TcB-Alın, TcB-Sternum arasında çok yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\rho = 0.942$, $p<0.001$, $\rho = 0.971$, $p<0.001$). 72-96 saat aralığında yer alanların TSB (Kan) ile TcB-Diz arasında yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\rho = 0.735$, $p<0.001$).Diğer saat aralıklarının Spearman ilişki katsayıları Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15. Ölçümün Yapıldığı Post Natal Saat aralıklarında TSB (Kan) ile TcB düzeyleri arasındaki ilişki

		TSB (Kan)	
		Spearman İlişki Katsayısı	p
0-24 saat	TcB-Alın	0.929	<0.001
	TcB-Sternum	0.882	<0.001
	TcB-Diz	0.779	0.001
24-48 saat	TcB-Alın	0.988	<0.001
	TcB-Sternum	0.994	<0.001
	TcB-Diz	0.922	<0.001
48-72 saat	TcB-Alın	0.976	<0.001
	TcB-Sternum	0.970	<0.001
	TcB-Diz	0.571	0.139
72-96 saat	TcB-Alın	0.942	<0.001
	TcB-Sternum	0.971	<0.001
	TcB-Diz	0.735	<0.001
96-120 saat	TcB-Alın	0.994	<0.001
	TcB-Sternum	0.970	<0.001
	TcB-Diz	0.873	0.005
120-144 saat	TcB-Alın	0.975	<0.001
	TcB-Sternum	0.979	<0.001
	TcB-Diz	0.861	0.001
144-168 saat	TcB-Alın	0.917	0.001
	TcB-Sternum	0.971	<0.001
	TcB-Diz	0.845	0.004
192+	TcB-Alın	0.972	<0.001
	TcB-Sternum	0.990	<0.001
	TcB-Diz	0.909	<0.001

Vakalar gebelik yaşına göre vücut ağırlığına bakılarak SGA, AGA, LGA olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Gebelik yaşına göre vücut ağırlığı gruplamasına göre TcB- Sternum, TcB-Diz ve TSB (Kan) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (TcB-Sternum $p<0.005$, TcB-Diz $p<0.005$, TSB (Kan) $p<0.005$). TcB-Alın değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0.056$) TcB-Sternum, TcB-Diz değerleri en düşük ortalama değerleri SGA grubunda yer alırken, en yüksek ortalama değerleri AGA grubunda yer

almaktadır. Gruplar arasında TSB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.031$). Gruplar arasında TSB değerleri ortalamalarına baktığımızda ise en yüksek değer 10.71±4.71 mg/dl ile AGA grubunda, en düşük ortalama değer ise 7.96±4.63 mg/dl ile SGA grubunda olduğu belirlenmiştir. Diğer değişkenlerin gebelik yaşına göre vücut ağırlığı gruplamasına göre tanımlayıcı istatistikleri ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 16’de özetlenmiştir.

Tablo 16. Gebelik yaşına göre vücut ağırlığı gruplamasına göre parametrelerin karşılaştırılması

	SGA	AGA	LGA	Test İstatistiği	
	Ort±SS (mg/dl)	Ort±SS (mg/dl)	Ort±SS (mg/dl)	χ^2	p
Alın	5.54 ±3.89	7.83 ±3.86	7.28 ±4.73	5.776	0.056
Sternum	5.68 ±4.33	8.00 ±4.05	7.06 ±4.35	6.273	0.043
Diz	2.86±3.16	4.33±2.98	3.52±2.93	6.919	0.031
Kan	7.96±4.63	10.71±4.71	9.76±5.03	6.916	0.031

χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği

SGA grubunda yer alanların TSB (Kan) ile TcB-Alın, TcB-Sternum, TcB-Diz arasında çok yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\rho(\text{Alın}) = 0.970$, $p<0.001$, $\rho(\text{Sternum}) = 0.982$, $p<0.001$, $\rho(\text{Diz}) = 0.915$, $p<0.001$).

AGA grubunda yer alanların TSB (Kan) ile TcB-Alın, TcB-Sternum, TcB-Diz arasında çok yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\rho(\text{Alın}) = 0.972$, $p<0.001$, $\rho(\text{Sternum}) = 0.986$, $p<0.001$, $\rho(\text{Diz}) = 0.876$, $p<0.001$).

LGA grubunda yer alanların TSB (Kan) ile TcB-Alın, TcB-Sternum, TcB-Diz arasında çok yüksek düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($\rho(\text{Alın}) = 0.978$, $p<0.001$, $\rho(\text{Sternum}) = 0.990$, $p<0.001$, $\rho(\text{Diz}) =$

0.969, $p < 0.001$).

Tablo 17. Gebelik yaşına göre vücut ağırlığı gruplarında TSB (Kan) ile TcB düzeyleri arasındaki ilişki

		TSB (Kan)	
		Spearman İlişki Katsayısı	p
	TcB-Alın	0.970	<0.001
SGA	TcB-Sternum	0.982	<0.001
	TcB-Diz	0.915	<0.001
	TcB-Alın	0.972	<0.001
AGA	TcB-Sternum	0.986	<0.001
	TcB-Diz	0.876	<0.001
	TcB-Alın	0.978	<0.001
LGA	TcB-Sternum	0.990	<0.001
	TcB-Diz	0.969	<0.001

5. TARTIŞMA

Annelerin ve bebeklerinin hastaneden erken taburcu edilmesi yenidoğanların sarılık açısından yeterli takibinin yapılmasını engelleyebilmektedir. Yenidoğanlarda bilirubineminin izlenmemesi ve tedavi edilmemesi ciddi hiperbilirubinemiye neden olabilir ve bu da geri dönüşü olmayan nörotoksisiteye (kernikterus) yol açabilir (104,110). Bu nedenle doğumdan sonraki ilk 36-48 saatte bilirubin ölçümünün yapılması ve bilirubin düzeyindeki artışın izlenmesi ile ciddi hiperbilirubineminin erken tespiti yapılarak görülme ihtimali olan kernikterusun önlenmesi sağlanabilir. TSB ölçümü için geleneksel yöntemlerle kan alınması gerekir; kan alma işlemi yenidoğan bebek ve ailesi için acı verici ve stresli bir işlemdir. Ek olarak, sık kan alımından enfeksiyon ve yara izi oluşumu riskleri vardır (104). Son yirmi yılda, TSB ölçümü için non-invaziv, güvenli, ağrısız bir transkütanöz bilirubin cihazı geliştirilmiştir. Bu cihazın tarama testi olarak kullanıldığında TSB ölçümü gerektiren bebekleri tespit ettiği (138,139) ve TSB ölçüm sıklığını ve maliyetini azalttığı (140,141), ancak bazı sınırlamaları olduğu bildirilmiştir. Serum bilirubin konsantrasyonu yerine sarılık indeksini vermesi ve ırk, gebelik yaşı, vücut ağırlığı gibi değişkenlerin sarılık indeksinin doğruluğunu etkileyebilmesi bunlardan bazılarıdır.

Çalışmamızda vücudun farklı yerlerinden (alın, sternum ve diz) bakılan TcB değerleri ile serum bilirubin arasındaki korelasyonu, cinsiyete göre bilirubin değerleri, gebelik yaşına göre doğum ağırlığı (gebelik yaşına göre küçük olan (SGA), gebelik yaşına göre uygun olan (AGA) ve gebelik yaşına göre büyük olan (LGA) bebekleri), ölçümün yapıldığı postnatal yaşa(saate) göre bilirubin düzeyleri, hastaneye yatış tanısının serum bilirubini üzerine etkisi değerlendirildi. Bilirubin değer aralığı 0-5 mg/dl, 5-10 mg/dl, 10- 15 mg/dl, >15 mg/dl olacak şekilde 4 gruba ayrılarak farklı aralıklardaki serum bilirubini ile transkutan bilirubin ölçümleri arasındaki korelasyon değerlendirildi.

Çalışmamızda hastaların %56,1'i erkek, %43,9'i kızdı. Amerikan Pediatri Akademisi'nin indirekt hiperbilirubinemi rehberinde, erkek cinsiyeti sarılık için minör

risk faktörü olarak tanımlamıştır (198). Çalışmamızda cinsiyete göre TSB (Kan), TcB-Alın, TcB-Sternum, TcB-Diz, değerlerinin benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Mevcut çalışmada kısıtlı sayıda hastanın olması, erkek ve kız bebekler arasındaki korelasyon katsayılarında neden istatistiksel bir fark olmadığını açıklayabilir.

Bazı çalışmalarda, gestasyonel yaşın TcB ile TSB arasındaki korelasyonu etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada da, istatistiksel olarak farklı olmasa da, 37 haftadan küçük(preterm) bebeklerde 37 haftadan daha büyük(term) olanlara kıyasla her üç anatomik bölge için TcB ile TSB'nin korelasyon katsayısının daha fazla olduğu görüldü. Bu, term bebeklerde görülen, cildin olgunlaşmasına ve maturasyonla oluşan albüminin bilirubine bağlanmasındaki artışa bağlı olabilir.

Bununla birlikte, özellikle erken ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, TSB'nin değerlendirilmesinde TcB'nin kullanımına ilişkin bazı şüpheler vardır. Bazı çalışmalarda TcB'nin erken doğmuş bebeklerde zamanında doğan bebeklere göre daha az doğru olduğu bildirilmiş olsa da, daha fazla sayıda çalışma TcB'nin erken doğmuş bebeklerde de TSB bakılmasına alternatif olduğunu bildirmiştir (3,4).

Postnatal yaş gruplarına bakıldığında total serum bilirubin düzeyleri ortalamasının en yüksek olduğu zaman aralığının doğum sonrası 5-7. günlerde olduğu, sonrasında düşme eğiliminde olduğu görüldü. Ölçümün yapıldığı postnatal yaşın(saat) korelasyon katsayısına 24 saatlik aralıklarla bakıldığında istatistik olarak anlamlı olmamakla birlikte en yüksek korelasyon katsayısının 96-120. saatler aralığında bakılan TcB-Alın ile TSB arasında olduğu görüldü ($\rho =0.994$, $p<0.01$). Serum bilirubin pik yaptığı 5-7.günlerde hastaların bir kısmında serum bilirubinin >15 mg/dl'nin üzerinde olması ve >15 mg/dl üzerinde TcB ile TSB arasında anlamlı ilişkinin olmaması, TcB- TSB arasındaki korelasyon katsayısının 4-5.günlere kıyasla düşük olmasını açıklar.

Ölçümün yapıldığı postnatal yaş(saat) aralıklarındaki TcB ile TSB arasındaki korelasyona bakıldığında diğer saat aralıklarından farklı olarak sadece 48-72 saat aralığındaki TcB (Diz) ile TSB arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü. Postnatal 48.saatten sonra artan serum bilirubin değerlerine kıyasla, sefalokaudal

ilerlemeden dolayı TcB-Diz'deki artışın nispeten geriden gelmesi aradaki korelasyonun olmayışı açıklayabilir.

Hastaneye yatış endikasyonları arasında TSB değerlerinin en yüksek olduğu grubun 14.74 ± 5.48 mg/dl ile sarılık tanısı alan bireylerin, ikinci sıranın ise değeri 9.58 ± 3.53 mg/dl ile sepsis tanısıyla yatan bebeklerin olduğu belirlenmiştir. Sepsis tanısı olan yenidoğanlarda oral alımın azalmasına ek olarak dolaşım bozukluğunun eklenmesi total serum bilirubinini diğer tanılara göre daha fazla yükseltmiş olabileceğini düşündürdü. Amerikan Pediatri Akademisinin kılavuzunda yer alan hiperbilirubinemi çizelgesindeki risk faktörlerinden birisinin sepsis olması, bu tanıyla takip edilen bebeklerin serum bilirubin değerlerinin daha yakından izlenmesi gerektiğini ortaya koydu.

Serum bilirubini ile TcB arasındaki ilişkiyi inceleyen literatüre bakıldığında hastaları gestasyonel yaşa göre vücut ağırlıklarına bakılarak sınıflayan çalışma bulunamadı. Çalışmamızda her 3 grupta da (SGA, AGA, LGA) TcB-TSB ölçümleri arasındaki korelasyonun benzer olduğu görüldü. TcB-TSB ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0.05$). Hastalar hem gestasyonel yaşa hem de vücut ağırlıklarına göre sınıflandırıldığı için bu 3 gruba da benzer oranlarda dağılması TcB-TSB ölçümleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayışını açıklayabilir.

Çalışmamızda TcB-Sternum ile TSB arasındaki korelasyon katsayısı TcB-Alın ve TcB-Diz'den daha yüksekti. Çeşitli çalışmalar da TSB'nin TcB-Sternum ile vücudun diğer herhangi bir bölümüne kıyasla daha iyi korelasyonunu ve TSB'yi tahmin etme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (27, 28, 30, 34, 35). Bu farkın nedeni açık değildir. Alın ile kıyaslandığında sternumun genellikle örtülü olması ve başın genellikle güneş ışığına maruz kalması nedeniyle olabileceği varsayılmıştır. Ultraviyole ışınlarına maruz olan ciltte melanin üretimini olmaktadır. Bu durum, TcB cihazlarının ölçtüğü bazal sarı ten renginin azalmasına neden olur (38).

Yenidoğanlarda sarılığın sefalokaudal ilerlemesi (Kramer kuralı) yaygın olarak bilinmesine rağmen hiçbir zaman tatmin edici bir şekilde açıklanamamıştır. Mevcut çalışmamızda da dizden bakılan TcB ölçümlerinin, alın ve sternumdan bakılan

ölçümlere kıyasla daha düşük değerler olduğu görüldü. Yenidoğan bebeklerin yaşamlarının ilk birkaç gününde ağırlıklı olarak başlarını ve vücutlarının proksimal kısımlarını perfüze ettikleri ve bu bölgelerde daha yüksek sıcaklıklara ve artan bilirubin birikimine yol açtığı varsayılmaktadır.

JM-103 ile yapılan ölçümlerin doğruluğu ile ilgili çalışmalardan; 2003 yılında Yasuda ve arkadaşları farklı ırklardan fototerapi almayan 77 Japon (24 preterm, 75 örnek; 53 term, 98 örnek) yenidoğanda JM-103 ile ölçülen TSB ile TcB arasındaki korelasyon katsayısını ($r=0.94$), JM-102 ile ölçülen TcB ile TSB arasındaki korelasyon katsayısından daha yüksek bulmuşlardır. Hata dağılımına bakıldığında, JM-102 ile prematüre bebeklerde ölçülen ortalama TSB-TcB farkı, zamanında doğan bebeklere göre daha düşük bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştı. JM-103 ile yapılan ölçümlerde böyle bir eğilim tespit edilmedi (65). Daha sonra Maisels ve ark. gestasyonel yaşı ≥ 35 hafta olan 849 yenidoğanda TSB ve TcB ölçümleri arasında yakın bir ilişki olduğunu bildirmiştir. TSB ile TcB ölçümleri arasında anlamlı korelasyonun olduğu sonucuna varılan başka çalışmalar da bulunmaktadır (66,67,86,87,94).

Çalışmamız daha önce Minolta JM-103 ile yapılan TcB ölçümleri ile TSB arasında bulunan anlamlı korelasyonu desteklemektedir. Alından, sternumdan ve dizden transkutan bilirubin ölçümleri yapılmış ve TcB-TSB ölçümleri arasında çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (Alın $r=0,981$, Sternum $r=0,990$, Diz $r=0,916$). Ölçüm sonuçlarını gruplandırdığımızda; TSB 0-15 mg/dl aralığında iken JM-103 ile alından ve sternumdan yapılan ölçümlerde istatistiksel anlamlı olarak ($p<0,01$) yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak serum bilirubin düzeyinin >5 mg/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda dizden yapılan transkutan bilirubin ölçümlerinde anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Yüksek serum bilirubin seviyelerinde TcB'nin etkisi hakkında farklı çalışmalar vardır. Bazı raporlar, yüksek bilirubin konsantrasyonlarında TSB'yi olduğundan fazla tahmin etme eğilimi ile TcB sonuçlarının daha az doğru olabileceğini düşündürmektedir (100,101,103). Olusanya OB, Nijeryalı yenidoğanlarda JM-103 ile sarılığın olduğundan fazla tahmin edildiğini bildirdi (104). Diğer çalışmalar, yüksek

konsantrasyonlarda TcB'nin serum bilirubin düzeylerini düşük tahmin etme eğilimini bulmuştur (110, 130, 131). Mevcut çalışmada da, TcB'nin yüksek bilirubin konsantrasyonları üzerinde serum bilirubinini olduğundan daha az tahmin etme eğiliminde olduğunu görüldü. Çalışma grubumuzun %14'ünü oluşturan TSB>15 mg/dl olduğu ölçüm grubundan yapılan TcB (alın, sternum ve diz) ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı gösterilmiştir ($p>0.05$). Fakat TSB>15 mg/dl'nin üzerinde olduğu 16 bebekten yapılan transkutan bilirubin ölçümlerinde TcB-Alın'ın >15 mg/dl'nin üzerinde olduğu 4, TcB-Sternum'un >15 mg/dl'nin üzerinde olduğu 7 bebek bulundu. Yüksek bilirubin değerlerinde sternumdan yapılan TcB ölçümlerinin daha doğru olduğu düşündürdü. Bilirubin düzeyi arttıkça TcB ölçüm sonuçlarının serum bilirubin değerine kıyasla daha az yükseldiği görülmüştür. TcB değeri hakkında şüphe varsa, yenidoğan sarılığının takibi ve müdahalesine karar vermek için tekrarlanması ve diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Transkutan bilirubin değeri fototerapiye başlama eşiğine yaklaşıyorsa ve TcB artış hızı beklenenden yüksek ise TSB ölçülmelidir .

Bilirubin düzeyi arttıkça TcB ölçüm değerlerinin serum bilirubin değerine kıyasla daha az yükseldiği görüldü. Doğum sonrası ilk 72 saatinde olan yenidoğanların bakılan TcB değerine 2 mg/dl ile 72 saat sonrasında olan yenidoğanlara ise 3 mg/dl eklenerek yaklaşık TSB düzeyi bulunabilir. TcB ile TSB arasındaki ilişkiyi değerlendiren başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (132). TcB sonucu postnatal saatine göre fototerapi değerlerine yakınsa fototerapi kararı için mutlaka TSB düzeyi ölçülmelidir.

TSB düzeylerinin ağırlık derecesine göre hata dağılımına bakıldığında TSB seviyesi arttıkça ortalama TSB-TcB arasındaki farkın artma eğiliminde olduğu görüldü. TSB <5 mg/dl ise ortalama fark alından yapılan ölçümlerde 0,59 mg/dl, sternumdan yapılan ölçümlerde 0,75 mg/dl, dizden yapılan ölçümlerde 1,10 mg/dl; TSB>15 mg/dl olanlarda alından 2,42 mg/dl, sternumdan yapılanlarda ise 2,25 mg/dl olarak saptanmıştır. Dizden yapılan ölçümlerde 15,0 mg/dl nin üzerinde değer çıkmamıştır. Dizden yapılan ölçümlerde TSB ile TCB ölçümleri arasındaki fark, tüm bilirubin seviyelerinde alından ve sternumdan yapılan ölçümlere göre daha yüksek bulundu. Dizdeki bu farkın dolaşımın santraldan perifere doğru yayılmasıyla ilişkili

olduğu düşünöldü.

Yüksek bilirubin seviyeleri, yenidoğanların merkezi sinir sisteminde bilirubin kaynaklı nörolojik işlev bozukluğuna neden olabilmektedir (133). Grimmer ve ark. orta derecede neonatal hiperbilirubinemisi olan çocuklarda koreiform diskinezi prevalansının önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (134). Bu yönde yapılan başka çalışmaları da bulunmaktadır (135,136). Newman ve ark. (137), total serum bilirubin düzeyi 25 mg/dL veya daha yüksek olan 140 bebek üzerinde yaptıkları bir çalışmada 2-5 yıl boyunca takip edilmelerine rağmen bilirubin toksisitesine bağlı davranışsal, bilişsel veya nörolojik hasara dair hiçbir kanıt bulamadılar. Çalışmamıza alınan 114 yenidoğan bebekten 5 tanesinin serumundaki total bilirubin düzeyinin 20,0 gr/dl nin üzerine olduğu göröldü. Bu bebeklerin yatış süresince yapılan nörolojik muayeneleri normaldi ve taburculuk sonrasında yakın takibi planlandı.

6. SONUÇLAR

- 1) Minolta JM-103 ile alın, sternum ve dizden yapılan TcB ölçümlerinden TSB ölçümü arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. ($p \leq 0,01$)
- 2) TcB değeri ≥ 15 mg/dl üzerinde ve yatış gerektirecek kadar ciddi hiperbilirubinemilerde TSB düzeyi ile korelasyon kaybolmaktadır. Bu nedenle TcB değeri ≥ 15 mg/dl veya fototerapi kararı verilecek vakalara mutlaka TSB düzeyi ölçülmelidir.
- 3) Preterm yenidoğanlarda TcB ile TSB arasında anlamlı korelasyon görüldü. Preterm yenidoğanlarda da rutin TcB ölçümü ile hiperbilirubineminin klinik izlemi sağlanabilir.
- 4) Taburcu olan ve postnatal yaşı daha büyük olan bebeklerde sternumdan yapılan TcB ölçümlerinin TSB ile korelasyonunun daha yüksek olduğu ve TcB-TSB arasındaki farkın alından yapılan TcB ölçümlerine göre daha düşük olduğu sonucuna varıldı.
- 5) TcB değeri 5 mg/dl olan vakalarımızın hiçbirinde fototerapi için yatış ihtiyacının olmaması, 24-48. saatinde erken taburcu olan yenidoğanlarda da 5 mg/dl altındaki TcB değerlerinin ciddi hiperbilirubinemi riski düşük yenidoğanları saptamamızı sağlayabileceğini düşündürdü.
- 6) Transkutan bilirubin ölçümü kolay ve hızlı bir ölçüm olduğu için her iki bölgeden de (alın ve sternum) ölçüm yapılmalı ve bebeklerde doğum sonrası ilk 72 saate kadar olan yenidoğanlarda TcB değerine 2 mg/dl ile 72 saat sonrasında olan yenidoğanlarda 3 mg/dl eklenerek yaklaşık TSB düzeyi bulunabilir. TcB sonucu postnatal zamana göre fototerapi değerlerine yakın ise fototerapi kararı için TSB düzeyi ölçülmelidir.
- 7) Gestasyonel yaşa göre vücut ağırlıklarına bakıldığında her üç grupta da (SGA,AGA,LGA) TcB ölçümleri ile TSB değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ve her üç grubun da hiperbilirubinemi takibinde bilirubin ölçer (JM-103) güvenle kullanılabilir.

- 8) Yenidoğanlarda transkutanöz bilirubin ölçümü ile non-invaziv sarılık taramasının güvenilir, hızlı ve kolay bir şekilde yapılabileceği sonucuna varıldı. Düşük riskli bebekleri tespit edebilip ve gereksiz kan alımını önlemeye yardımcı olacağı görüldü. Ancak cut-off değerleri için farklı toplumlardan çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage-mechanisms and management approaches. *N Engl J Med* 2013;369:2021–2030.
2. Kaplan M, Merlob P, Regev R. İsrail yenidoğan hiperbilirubinemisinin yönetimi ve kernikterusun önlenmesi için kılavuz ilkeler. *Perinatoloji Dergisi*. 2008; 28 (6): 389.
3. Rylance S, Yan J, Molyneux E. Transkutanöz bilirubinometri Malavi'de yenidoğan sarılığının fototerapi tedavisine güvenli bir şekilde rehberlik edebilir mi? *Pediatr Int Çocuk Sağlığı*. 2014; **34** (2):101–7. doi: 10.1179/2046905513Y.0000000050
4. Schmidt ET, Wheeler CA, Jackson GL, Engle WD. Preterm yenidoğanlarda transkutanöz bilirubinometrinin değerlendirilmesi. *J Perinatol*. 2009; **29** (8):564–9. doi: 10.1038/jp.2009.38
5. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:6–13
6. Hüseyin M, Howard ER, Mieli-Vergani G, Mowat AP. 14 günlük sarılık: biliyer atrezi hariç tutulmalıdır. *Çocukluk çağında hastalık Arşivler*. 1991; 66 (10): 1177.
7. Gomella T.L.: Neonatology; Procedures, On-call Problems, Diseases, Drugs. A Lange Clinical Manual, Fifth Edition; Hyperbilirubinemia: 64:381-396, 2004.
8. Piazza AJ, Stoll BJ, Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Kliegman RM, Geme JS, Berhman RE, Stanton BF (ed), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed, WB Saunders Comp, Philadelphia. 2015:756-65.
9. Stoll B.J., Kliegman R.M. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (eds) *Nelson textbook of Pediatrics*. Saunders Comp. (17th edition) 2003;592-596
10. Ratnavel N, Ives NK. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Current Paediatrics*. 2005 1;15(2):85-91
11. Madan A, MacMahon JR, Stevenson DK. Neonatal hiperbilirubinemia. Dalam: Taesch HW, Ballard RA, Gleason CA, penyunting. *Avery's disease of the newborn*. 2015 Edisi ke-8
12. Alpay F. Yenidoğan Sarılığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics Special Topics*. 2004;2(7):689-97.
13. Oran O, Gurakan B, Bilirubin Metabolizması. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1995. 16: p. 667-669

14. Millman GC, “Fanaroff and Martin’s neonatal perinatal medicine diseases of the fetus and infant, 8th edn, Vols I and II” Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal 2006. Ed., vol. 91, no. 6, p. F468
15. Kleigman R. The fetus and the neonatal infant: Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Kleigman RM BR, Jenson HB, Stanton BF, ed. Nelson Textbook of Pediatrics. 18 th edition ed. Philedalphia:W.B. Saunders Company; 2008:756-766
16. Ahlfors CE, Wennberg RP. Bilirubin albumin binding and neonatal jaundice. In Seminars in perinatology 2004 (Vol. 28, No. 5, pp. 334-339). WB Saunders.
17. Stocker R, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN Antioxidant activities of bile pigments: Biliverdin and bilirubin. In Methods in enzymology 1990 (Vol. 186, pp. 301-309). Academic Press
18. <http://www.emedicine.com/med/topic227.htm> (Bilirubin, Impaired conjugation)
19. Dağoğlu T, Ovalı F, İndirekt hiperbilirubinemi. İç: Dağoğlu T (ed). Neonatoloji, Nobel Tıp, İstanbul. 2000: 443-60
20. McPhee SJ. MD., William F. Ganong, MD. Pathophysiologi of Disease. Copyright the McGraw Hill Companies. Inc. San Fransisco, California. (2007).
21. Assali NS. Gestasyonun patofizyolojisi. New York: Academic Press; 1972
22. McMahan JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice . In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. Avery’s Disease of the Newborn 7th ed. Philadelphia, WBSaunders, 1998, pp 1003-1007
23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neonatal Jaundice. (Clinical Guideline 98). See www.nice.org.uk/CG98 last checked 2012
24. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. New England Journal of Medicine. 2001 22;344(8):581-90
25. Gartner LM, Herrarias CT, Sebring RH. Practice patterns in neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics. 1998 1;101(1):25-31
26. Watchko JF. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. Pediatric Clinics. 2009 1;56(3):671-87
27. Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, Manning D, Frawley WH. Öncelikle Hispanik popülasyonda neonatal hiperbilirubineminin değerlendirilmesinde transkutanöz bir cihazın değerlendirilmesi. *Pediatrici*. 2002; **110** (1):61–67. doi: 10.1542/peds.110.1.61
28. Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N. Yenidoğan bebeklerde periferik doku

- hasarını takiben kutanöz aşırı duyarlılık ve topikal anestezi ile tersine çevrilmesi. *Ağrı*. 1989; **39** (1):31–36. doi: 10.1016/0304-3959(89)90172-3
29. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics*. 1998 1;101(6):995-8
 30. Polonya RL, Hartenberger C, McHenry H, Hsi A. Yatan ve ayaktan hastalarda serum total bilirubini tahmini için cilt bölgelerinin karşılaştırılması: göğüs alından üstündür. *J Perinatol*. 2004; **24** (9):541. doi: 10.1038/sj.jp.7211141
 31. Blanchette V, et al., Hematology İn: Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG (Eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. 1994, Philadelphia: JB Lippincott Co
 32. Maisels MJ ; Physiologic Jaundice , Philedelphia Lipincott sounders 2005/768-846
 33. Hansen TW, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill. 2012 1:65-95
 34. Holland L, Blick K. Yeni doğanlar için transkutanöz bilirubinometrinin uygulanması ve doğrulanması. *J Clin Pathol'um*. 2009; **132** (4):555-561. doi: 10.1309/AJCPN9BMFW8COTWP
 35. Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PDA. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ve doğum servisinde kullanılan yeni transkutanöz bilirubinometre, BiliCheck. *Acta Pediatr*. 2002; **91** (2):203–211. doi: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb01696.x
 36. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297–316
 37. Rudolph Pediatri, Türkçe Çeviri, Prof. Dr.Yurdakök Murat 2013: 978-975-277-488-9
 38. Knudsen A, Ebbesen F. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde transkütan bilirubinometri. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed*. 1996; **75** (1):F53–F56. doi: 10.1136/fn.75.1.F53
 39. Sarici SU. Incidence and etiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of tropical pediatrics*. 2009 5;56(2):128-9.
 40. Sherlock S. Drug and the liver; hepatic tumors. In “Diseases of the liver and biliary system,” ed Sherlock S, Dooley J, 1993 p 345-349
 41. Hamosh M. Breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:145-149.

42. Adams JA, Hey DJ, Hall RT. Incidence of hyperbilirubinemia in breast-vs. formula-fed infants. *Clinical pediatrics*. 1985;24(2):69-73
43. Gourley G.R., Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. in *Seminars in neonatology*. 2002. Elsevier.
44. Preer G.L., and Philipp B.L., Understanding and managing breast milk jaundice. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2011. 96(6): p. F461-F466.
45. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, Smyth M. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics*. 2014 1;134(2):e340-5.
46. Sato H, Uchida T, Toyota K, Nakamura T, Tamiya G, Kanno M, Hashimoto T, Watanabe M, Aoki K, Hayasaka K. Association of neonatal hyperbilirubinemia in breast-fed infants with UGT1A1 or SLCOs polymorphisms. *Journal of human genetics*. 2015;60(1):35.
47. Chou HC, Chen MH, Yang HI, Su YN, Hsieh WS, Chen CY, Chen HL, Chang MH, Tsao PN. 211 G to a variation of UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene and neonatal breastfeeding jaundice. *Pediatric research*. 2011;69(2):170.
48. Can G, Çoban A, İnce Z, Yenidoğanda sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T (ed), *Pediyatri*, 4. Baskı, Nobel Tıp, İstanbul. 2010: 467- 90.
49. Osborn LM, Reiff MI, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate. *Pediatrics*. 1984 1;73(4):520-5.
50. Ahlfors CE. Unbound bilirubin associated with kernicterus: a historical approach. *The Journal of pediatrics*. 2000 1;137(4):540-4.
51. MacKinlay GA. Jaundice persisting beyond 14 days after birth. *BMJ: British Medical Journal*. 1993 29;306(6890):1426.
52. McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. In *Seminars in neonatology 2002* (Vol. 7, No. 2, pp. 153-165). WB Saunders.
53. Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. In *Seminars in neonatology 2003* (Vol. 8, No. 5, pp. 357-374). WB Saunders.
54. Yıldız gemisi klinik rehberi. Sarılık - uzun süreli tedavi. Erişim: <https://www.starship.org.nz/for-health-professionals/starship-clinical-guidelines/j/jaundice-investigation-of-prolonged>.
55. Winfield CR, MacFaul R. Clinical study of prolonged jaundice in breast-and bottle-fed babies. *Archives of disease in childhood*. 1978;53(6):506-7.
56. Schneider AP. Breast milk jaundice in the newborn: A real entity. *Jama*. 1986

20;255(23):3270-4.

57. Grunebaum E, Amir J, Merlob P, Mimouni M, Varsano I. Breast mild jaundice: natural history, familial incidence and late neurodevelopmental outcome of the infant. *European journal of pediatrics*. 1991;150(4):267-70.
58. Gilmour SM. Prolonged neonatal jaundice: When to worry and what to do. *Paediatrics & child health*. 2004;9(10):700-4.
59. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, Heyman MB. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004;39(2):115-28.
60. Mcclement W, Howard ER, Mowat AP. Birleşik Krallık'ta 1980-2'de ekstrahepatik biliyer atreziye yönelik cerrahi tedavinin sonuçları. 1985; 290: 3-5.
61. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Klinik uygulama: neonatal kolestaz. *Eur J Pediatr*. 2011; 170 : 279-84.
62. Wadhvani SI, Turmelle YP, Nagy R, Lowell J, Dillon P, Shepherd RW. Prolonged neonatal jaundice and the diagnosis of biliary atresia: a single-center analysis of trends in age at diagnosis and outcomes. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1438-40.
63. Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. In *Seminars in perinatology* 2004 (Vol. 28, No. 5, pp. 348-355). WB Saunders.
64. Ives NK. Yenidoğan sarılığının yönetimi. *Çocuk Sağlığı*. Elsevier Ltd; 2011; 21 (6): 270–6.
65. Yasuda S, Itoh S, Isobe K, Yonetani M, Nakamura H, Nakamura M, et al. New transcutaneous jaundice device with two optical paths. *J Perinat Med*. 2003;31:81- 8.
66. Maisels JM, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of ≥ 35 weeks. *Pediatrics* 117(4), 2006, 1169-1173
67. Ho HT, Ng TK, Tsui KC, Lo YC. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer in Chinese newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F434-8
68. Macmillian JA, De angelis CD, Feigin RD. Oski's pediatrics In: Cashore JW. *Jaundice* lippincott Co 2000; 197-206.
69. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75:770-774.

70. Dufour DR, Monaghan WP. ABO hemolytic disease of the newborn. A Retrospective analysis of 254 cases. *Am J Pathol* 1980; 73:369-73.
71. Zipursky A. Isoimmune hemolytic disease. *Haematology of infancy and childhood*. 1993:66-9.
72. Marsh WL, Pedha J. Erythrocyte blood groups in humans, In: Nathan DG, Oski FA (eds), *Hematology of infancy and childhood*, 4 th ed, Philadelphia, Wb Saunders 1993; pp:1663-91.
73. Yiğit Ş., İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım, *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16:680-700.
74. Le van Kim CA, Mouro I, Cherif-Zahar B, Raynal V, Cherrier C, Cartron JP, Colin Y. Molecular cloning and primary structure of the human blood group RhD polypeptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89(22):10925-9.
75. Fisk NM, Bennett P, Warwick RM, Letsky EA, Welch R, Vaughan JJ, Moore G. Clinical utility of fetal RhD typing in alloimmunized pregnancies by means of polymerase chain reaction on amniocytes or chorionic villi. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;171(1):50-4.
76. Foruste J. Alloimmune hemolytic anemias. In: Lee GR, Bithell TC, Forester J(eds) et al., *Wintrobe's clinical Hematology*, Philadelphia, Lea and Febigar 1993; 1146-69.
77. Alpay F., Rh immunizasyonu ve hidrops fetalis oluşumu X. Ulusal Neonatoloji Kongresi, kongre kitabı 2000; 35-39.
78. Özalp İ., Yenidoğan Sarılıkları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16: 667-744.
79. Çoban A., Yenidoğanda Sarılık: Pediatri. Neyzi O., Ertugrul T. (ed) 3.baskı 2002; 402-421.
80. Gruslin-Giroux A., Moore T.R. Erythroblastosis fetalis. In: Fanaroff A.A., Martin R.J. (eds). *Neonatal perinatal medicine, Disease of the fetus and infant* (sixth ed) St Louis: Mosby Year Book, 1997; 300-311.86.
81. Rath ME, Smits Wintjens VE, Lindenburg IT, Folman CC, Brand A, van Kamp IL, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Postnatal outcome in neonates with severe R hesus c compared to R hesus D hemolytic disease. *Transfusion*. 2013;53(7):1580-5.
82. Smits-Wintjens VE, Rath ME, Lindenburg IT, Oepkes D, Van Zwet EW, Walther FJ, Lopriore E. Cholestasis in neonates with red cell alloimmune hemolytic disease: incidence, risk factors and outcome. *Neonatology*.

2012;101(4):306-10.

83. Öztürk H.S., Hiperbilirubinemi ile Takip Edilen Bebeklerin Değerlendirilmesi. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi, 2019. 4(3): p. 283- 300.
84. Basu S, Kaur R, Kaur G. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives. Asian journal of transfusion science. 2011;5(1):3.
85. Murray NA, Roberts IA Haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 92(2):F83–F88. 2007
86. Rodriguez-Capote K, Kim K, Paes B, Turner D, Grey V. Clinical implication of the difference between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin for the classification of newborns at risk of hyperbilirubinemia. Clin Biochem
87. Sanpavat S, Nuchprayoon I. Noninvasive transcutaneous bilirubin as a screening test to identify the need for serum bilirubin assessment. J Med assoc thai, 2004. Oct; 87(10): 1193-8
88. Stoll B.J., Kliegman R.M. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (eds) Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders Comp. (17th edition) 2003;592-596.
89. Lascari AD. “Early” breast-feeding jaundice: clinical significance. The Journal of pediatrics. 1986;108(1):156-8.
90. Casado A, Casado C, Lopez-Fernandez E. Enzyme deficiencies in neonates with jaundice. Panminerva medica. 1995;37(4):175-7.
91. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. American family physician. 2005;72(7):1277-82.
92. Nair AK, Al Khusaiby SM. Kernicterus and G6PD deficiency a case series from Oman. Journal of tropical pediatrics. 2003;49(2):74-7.
93. Washington EC, Ector W, Abboud M, Ohning B, Holden K. Hemolytic jaundice due to G6PD deficiency causing kernicterus in a female newborn. Southern medical journal. 1995;88(7):776-9
94. Lam TS, Tsui KL, Kam CW. Evaluation of a point-of-care transcutaneous bilirubinometer in Chinese neonates at an accident and emergency department. Hong Kong Med J. 2008;14:356-60
95. Gundur NM, Kumar P, Sundaram V, Thapa BR, Narang A. Natural history and predictive risk factors of prolonged unconjugated jaundice in the newborn. Pediatrics International. 2010;52(5):769-72.
96. Kocabay K, Öncü T, Koç A, Güvenç H, Aygün D, Soyly F, Bektaş S. Elazığ’da yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etyolojisinin araştırılması ve prognoz.

F.Ü.Sağlık Bil. Dergisi. 1996;10:63-7.

97. Alpay F, Yurdakök M, Erdem G. Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Dergisi, Birinci baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevi, 2004;559-578.
98. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(4):656-60.
99. Carey R.G., Balistreri W.F. Metabolic diseases of the liver. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B, Stanton B.F Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders Comp. (18th edition) 2007; 1675-1679.
100. Kolman KB, Mathieson KM, Frias CA. 35 veya daha fazla gebelik haftasında yenidoğan Hispanik bebeklerde transkutan ve toplam serum bilirubinin karşılaştırılması. *J Am Board Fam Med*. 2007; **20** (3):266-271. doi: 10.3122/jabfm.2007.03.060172
101. Robertson A, Kazmierczak S, Vos P. Geliştirilmiş transkütan bilirubinometri: normal bir yenidoğan popülasyonunda toplam serum bilirubini tahmini için SpectR x BiliCheck ve Minolta sarılık ölçer JM-102'nin karşılaştırılması. *J Perinatol*. 2002; 22 (1):12. doi: 10.1038/sj.jp.7210592
102. Watchko JF, Daood MJ, Biniwale M. Understanding neonatal hyperbilirubinemia in the era of genomics. In *Seminars in neonatology 2002* (Vol. 7, No. 2, pp. 143-152). WB Saunders
103. Samanta S, Tan M, Kissack C, Nayak S, Chittick R, Yoxall CW. Zamanında ve zamanında doğan bebeklerde yenidoğan sarılığı için bir tarama aracı olarak Bilicheck'in değeri. *Acta Paediatr*. 2004; **93** (11):1486-1490. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb02634.x
104. Olusanya BO, Imosemi DO, Emokpae AA. Siyah Afrikalı yenidoğanlarda transkutanöz ve serum bilirubin ölçümleri arasındaki farklar. *Pediatrics*. 2016:e20160907
105. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Archives of disease in childhood*. 1992;67(1):87-90.
106. Harb R, Thomas DW. Conjugated hyperbilirubinemia. *Pediatrics in review*. 2007;28(3):83.
107. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*. 2002;109(5):846-51.
108. Ma JF, Shortliffe LM. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 517-526.

109. Saugstad OD. Resuscitation of newborn infants with room air or oxygen. In Seminars in neonatology 2001 (Vol. 6, No. 3, pp. 233-239). WB Saunders
110. Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, Manning D, Frawley WH. Öncelikle Hispanik popülasyonda neonatal hiperbilirubineminin değerlendirilmesinde transkutanöz bir cihazın değerlendirilmesi. *Pediatrici*. 2002; **110** (1):61–67. doi: 10.1542/peds.110.1.61
111. Kale G, Coşkun Y, Yurdakök M. *Pediatricide Tanı ve Tedavi Hacettepe Uygulamaları*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2009;925-928.
112. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No.1. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Sayı: 6 Güz 2002.
113. Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B. Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs) test for identifying newborns at risk for hemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc); and comparison of the Coombs' test with ETCOc for detecting significant jaundice. *Journal of perinatology*. 2002;22(5):341.
114. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Neonatal Jaundice. London: NICE, 2010.
115. McDonagh AF. Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium. *Journal of Perinatology*. 2001;21(S1):S7.
116. Küçüköyük Ş. Yenidoğan sarılıkları. Yenidoğan hastalıkları, 1994, 400-425.
117. Jährig D, Jährig K, Stiete S, Beyersdorff E, Poser H, Hopp H. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Pædiatrica*. 1989;78:101-7.
118. De Carvalho M, Robertson S, Klaus M. Fecal bilirubin excretion and serum bilirubin concentrations in breast-fed and bottle-fed infants. *The Journal of pediatrics*. 1985;107(5):786-90.
119. Garg AK, Prasad RS, Al Hifzi I. A controlled trial of high-intensity double-surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics*. 1995;95(6):914-6.
120. Tan KL. Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *The Journal of pediatrics*. 1994;125(4):607-12.
121. Xiong T, Qu Y, Cambier S, Mu D. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do? *European journal of pediatrics*. 2011;170(10):1247-55.
122. Diamond LK, Allen FH Jr, Thomas WO Jr. Erythroblastosis fetalis. 7. Treatment with Exchange transfusion. *N Engl J Med* 1951;244:39-49.

123. Falciglia HS, Greenwood CS. Double volume exchange transfusion: a review of the “Ins and Outs”. *Neoreviews*. 2013;14(10):e513-20.
124. Rubaltelli FF, Griffith PF. Management of neonatal hyperbilirubinaemia and prevention of kernicterus. *Drugs*. 1992;43(6):864-72.
125. MacDonald MG, Ramasethu J, Rais-Bahrami K. Atlas of procedures in neonatology. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
126. Valaes T, Koliopoulos C, Koltsidopoulos A. The impact of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia: comparison of historical cohorts. *Acta Paediatrica*. 1996;85(3):273-6.
127. Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. In *Seminars in neonatology 2002* (Vol. 7, No. 2, pp. 111-119). WB Saunders.
128. Trevett Jr TN, Dorman K, Lamvu G, Moise Jr KJ. Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and newborn. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(2):478-82.
129. Kaplan M, Hammerman C. Hemolytic disorders and their management. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, (eds). *Care of jaundiced neonate*. New York: McGraw-Hill, 2012.p. 145-73
130. Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PDA. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ve doğum servisinde kullanılan yeni transkutanöz bilirubinometre, BiliCheck. *Acta Pediatr*. 2002; **91** (2):203–211. doi: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb01696.x.
131. Wong CM, Van Dijk PJE, Laing IA. Transkutanöz bilirubinometrelerin bir karşılaştırması: SpectRx BiliCheck ve Minolta AirShields. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed*. 2002; 87 (2):F137–F140. doi: 10.1136/fn.87.2.F137.
132. Yenidoğan sarılıklarında transkutan bilirubin ölçümü ile total serum bilirubini ölçümü arasındaki korelasyonun araştırılması, Mehmet Fatih Şimşek, uzmanlık tezi, İstanbul 2009
133. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, and Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics* 2006;117:474–485
134. Grimmer I, Berger-Jones K, Bühner C, Brandl U, Obladen M. Late neurological sequela of non-hemolytic hyperbilirubinemia of healthy term neonates. *Acta Paediatr Scand* 1999;88:661-663
135. Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: Another look at the collaborative perinatal project. *Pediatrics* 1993;92:651-657

136. Ozmert E, Erdem G, Topcu M, et al. Long-term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. *Acta Paediatr Scand* 1996;85:1440-1444
137. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 2006;354:1889-1900
138. Maisels MJ, Conrad S. Transcutaneous bilirubin measurements in full term infants. *Pediatrics*.1982; 70:464-467
139. 99. Schumacher RE. Noninvasive measurements of bilirubin in the newborn. *Clin Perinatol*.1990; 17:417-435
140. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubinometry decreases the need for serum bilirubin measurements and saves Money. *Pediatrics*. 1997; 99:599-601.
141. 101. Briscoe L, Clark S, Yoxall C. Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for blood tests in jaundiced full term babies? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86:F190-F192

8. EKLER

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu

Araştırmanın Konusu	: Hiperbilirubineminin yenidoğan bebeklerde non-invaziv yöntemle değerlendirilmesi
Araştırmanın Amacı	: Yenidoğanlarda transkutan bilirubin (TKB) ölçümleriyle total serum bilirubin ölçümleri arasındaki korelasyonu saptamayı ve TKB cihazlarının hiperbilirubinemi ölçümünde kullanımını değerlendirmek
Araştırmaya Katılma Süresi:	1 günlük
Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı:	:100 vaka

Değerli anne ve babalar;

Benim adım İbrahim Orçun Coşgun. Yenidoğan bebeklerde sarılık şüphesi varlığında kandaki bilirubin düzeyi ile cilt üzerinden ölçüm yapabilen bilirubin ölçüm cihazlarının uyumunun değerlendirilmesi amacıyla araştırma yapıyoruz. Araştırma ben Dr. İbrahim Orçun Coşgun ve Dr. Yılmaz Akbaş tarafından yürütülecektir.

Çocuğunuzun ‘Yenidoğan sarılıklarında transkutan bilirubin ölçümü ile total serum bilirubini arasındaki korelasyonun araştırılması’ başlıklı münferit bilimsel araştırma projemizde yer alması için sizden izin istiyoruz. Örnek sağlamak amacıyla sizin ve çocuğunuzun rızasıyla rutin tetkik için çocuğunuzdan zaten alınmış olan biyokimya tetkikindeki serum kullanılacaktır. Kan alma esnasında hafif kızarıklık, ağrı hissi oluşabilir. Bu gibi durumlarda sağlık personeli tarafından müdahale edilecektir.

Çalışmaya çocuğunuzun gönüllü olarak katılması durumunda size herhangi bir ücret ödenmeyecek veya sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Bu araştırmanın sonucunda elde edilen bilgiler bilimsel ortamda paylaşılacaktır ancak sizin ve çocuğunuzun adı ve kişisel bilgileri kimseyle paylaşılmayacak ve açıklanmayacaktır.

Çalışmaya Çocuğunuzun katılmasını istemeniz durumunda veya çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkmak istemeniz durumunda tedavinizde bir değişiklik olmayacaktır.

Çocuğunuzun kişisel bilgileri hiçbir şekilde ortaya çıkarılmayacaktır. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adınızı ve soyadınızı yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir

Sağlayacağınız katkı için teşekkür eder, acil şifalar dilerim.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
	İmza
Bilgi Verebilecek Kişi:	
VELİ, VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
Yakınlığı:	İmza:
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)

Adresi:	Faks : (0) İmza
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
TANIK:	
Adı Soyadı: Görevi Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza



NOT: Bu belge dört örnek halinde hazırlanacak, birer örnek araştırmacı, gönüllü, tanık ve kurum tarafından saklanacaktır.

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yenidoğan sarılıklarında transkutan bilirubin ölçümü ile total serum bilirubini arasındaki korelasyonun araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/41

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05/05/2021-66	1
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 03	Tarih: 06/05/2021		
	<p>KARAR 03- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr.Öğr.Üyesi Yılmaz AKBAS'ın (Arş.Gör.Dr.İbrahim Orçun COŞGUN uzmanlık tezi) "Yenidoğan sarılıklarında transkutan bilirubin ölçümü ile total serum bilirubini arasındaki korelasyonun araştırılması" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.</p>			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvan/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. T							

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

Prof.Dr. Nazan SAVAŞ

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yenidoğan sarılıklarında transkutan bilirübin ölçümü ile total serum bilirübini arasındaki korelasyonun araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/41

Doç.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı
Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Gül Ayşe GÜLPINAR	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
İbrahim PARA	Bilgisayar	Esnaf	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İstahye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ	İç Hastalıkları	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA	Ruh Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Dr.Öğr.Üyesi Uğur KOÇAK	Adli Tıp	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KAHRİMAN	Biyofizik	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	
Dr.Öğr. Üyesi Umut BAKKALOĞLU	Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurulu
Unvanı
İmza:

9. ÖZGEÇMİŞ

Yazar, İlkokulu Zafer İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Bedii Sabuncu Orta Okulu'nda okudu. 2006 senesinde lise öğrenimime Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nde başladı. 2010 senesinde Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başlayıp, tıp eğitimimin 2.senesinde Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi'ne geçiş yaparak 2016 yılında tıp eğitimimi tamamladı. 2016 yılında Hatay Kırıkhan Toplum Sağlığı Merkezi'ne atandı. Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimime Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi'nde, 2017 yılının Kasım ayında başladı. Uzmanlık eğitimime Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda devam etmektedir.