

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

TERM VE TERME YAKIN YENİDOĞANLARDA SARILIK
ÖZELLİKLERİ VE TRANSKUTANÖZ ÖLÇÜMLERE DAYALI
BİLİRUBİN NOMOGRAMI

UZMANLIK TEZİ
Dr. VEHBİ DOĞAN

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. ESİN KOÇ

ANKARA-2006

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1-3
GENEL BİLGİLER	4-29
GEREÇ VE YÖNTEM	30-34
BULGULAR	35-53
TARTIŞMA	54-65
SONUÇLAR	66-68
ÖZET	69-70
KAYNAKLAR	71-77
EKLER	78-81

KISALTMALAR

APA	:	Amerikan Pediatri Akademisi
BDG	:	Bilirubin-diglukuronid
BMG	:	Bilirubin-monoglukuronid
CO	:	Karbonmonoksit
DM	:	Diabetes mellitus
DRB	:	Düşük risk bölgesi
EAA	:	Eğri altında kalan
ETCO_c	:	Ekspiryum havasındaki CO miktarı
G6PD	:	Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz
İVİG	:	Intravenöz İmmünglobulin
NSVY	:	Normal spontan vajinal yol
ODRB	:	Orta-düşük risk bölgesi
ORB	:	Orta risk bölgesi
OYRB	:	Orta-yüksek risk bölgesi
PK	:	Piruvat kinaz
TkB	:	Transkutanöz bilirubin
TkB alın	:	Alından yapılan transkutanöz bilirubin ölçümü
TkB sternum:	:	Sternumdan yapılan transkutanöz bilirubin ölçümü
TSB	:	Total serum bilirubin
UDPGT	:	Üridil difosfat glukuronil transferaz
YRB	:	Yüksek risk bölgesi

GİRİŞ

Yenidoğanın en sık problemlerinden biri olan sarılık, hayatın ilk iki haftasında hastaneye başvurmaının en sık nedenidir ^(34,37). Term ve terme yakın bebeklerin %60'ında, prematüre bebeklerin ise %80'inde hayatın ilk haftasında sarılık görülür ⁽¹⁾. Tedavi gerektiren düzeyde sarılığa ise bebeklerin %5-6' sında rastlanmaktadır ^(10,27,28).

Serum bilirubin seviyesi yüksek düzeylere ulaşırsa beyinde zedelenmeye yol açabileceğinden ciddi sarılık ve bilirubine bağlı nörolojik bozukluklar yönünden risk altındaki bebeklerin belirlenmesi toplum sağlığı açısından önemlidir ^(10,37).

Bilirubin zamanında doğan sağlıklı yenidoğanlarda beyin hasarı oluşturduğuna ilişkin açık kanıtların olmaması 1980'li yıllardan itibaren bilirubin nörotoksitesine olan ilgiyi azaltmıştır. Sonraki dönemlerde ise, diğer yönlerden sağlıklı olan yenidoğanlarda da kernikterus vakalarının görülmesi ve kernikterusun aslında bilirubine bağlı nörolojik bozuklukların küçük bir kısmını oluşturduğu görüşünün hakim olması ile sarılık tekrar ilgi odağı haline gelmiştir ^(12,28).

Son yıllarda bildirilen kernikterus vakaları incelendiğinde başlıca nedenlerin; sarılığın aile ve doktor tarafından yeterince önemsenmemesi, özellikle hastaneden erken taburcu edilen ve zamanından önce doğan bebekler olmak üzere riskli bebeklerin gözden kaçırılması ve erken kontrolünün yapılmaması olduğu düşünülmüştür ⁽⁶⁾.

Yenidoğan bebeklerde bilirubin düzeyleri genellikle 3-7. günler arasında zirve değerlerine ulaşmaktadır ^(1,27,37). Buna karşılık günümüzde çoğu merkezde bebekler 48.saat öncesi taburcu edildiğinden zirve bilirubin değerleri bebek evde

iken olmaktadır. Ailenin sarılığı fark etmesi güç olduğundan risk altındaki bebekler gözden kaçabilmektedir ^(5,26,37).

Gebelik haftası 35-37 hafta (terme-yakın) arasında olan bebekler gelişimlerini tamamlamadıkları halde çoğunlukla zamanında doğan bebekler ile aynı grup içinde değerlendirilmektedir. Çalışmalar bu bebeklerin, gerek anne sütü ve beslenme sorunlarının daha fazla olması, gerekse bilirubin konjugasyon kapasitesinin daha düşük olması nedeniyle sarılık yönünden zamanında doğan bebeklere göre daha fazla risk altında olduğunu göstermiştir ^(26,27,52).

Kernikterus önlenebilir bir durumdur, riskli bebeklerin takibi dikkatli yapılmalı ve gerektiğinde tedavisi geciktirilmemelidir. Bu nedenle risk altındaki bebeklerin belirlenerek yakın takip edilmesi, riski olmayan bebekler için de bebek ve anne için stres oluşturan gereksiz hastane ziyaretlerinin önlenmesi hedeflenmiştir. Hangi bebeklerin tedavi düzeyinde sarılık geliştireceğini tahmin etmek ve bebeklerin ne sıklıkta çağırılacağına karar vermek amacıyla çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

Sarılığın derecesinin gözle değerlendirilmesi güvenilir değildir ^(27,28). Bilirubin ölçümü için kan almak ise invaziv, ağrılı, zaman alan, laboratuvar ve teknisyen gerektiren pahalı bir yöntemdir ^(10,40). Bununla birlikte transkutanöz bilirubin (TkB) ölçümü invaziv olmayan, uygulaması kolay, hızlı sonuç veren güvenilir bir yöntemdir ^(8,10,50).

Sarılık özellikleri, normal ve patolojik sarılık ayırımı, değişik toplumlar ve ırklar arasında farklılık göstermektedir. ABD'de yapılan bir çalışmada çeşitli merkezlerde sarılık oranlarının %5 ile %39 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir ⁽⁵⁴⁾. Bu nedenle her toplumun kendi özelliklerini ortaya koyan

Çalışmaların yapılması önerilmektedir. Ülkemizde sarılık üzerine yapılan çeşitli çalışmalar olmakla birlikte, transkutanöz ölçümlere ait yeterli veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada;

- i) Term ve terme yakın bebeklerde sarılık özelliklerini karşılaştırmak
- ii) Toplumumuzda TKB ölçümlerin güvenirliliğini ölçmek
- iii) Toplumumuzda riskli yenidoğanların belirlenebilmesine yarayacak günlük TKB ölçümlerine dayalı nomogram elde etmek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

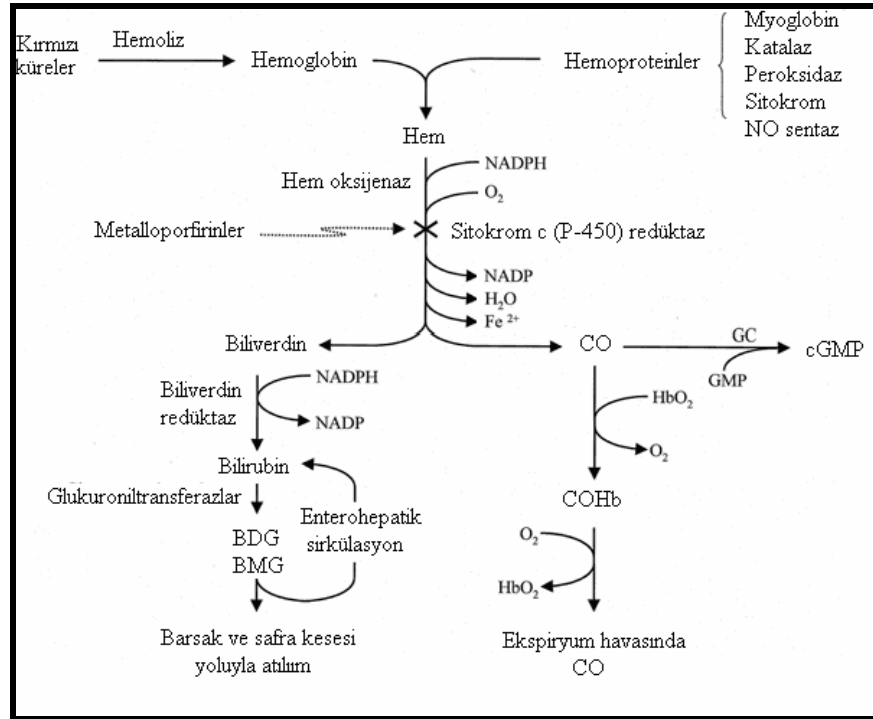
Sarılık yenidoğanda plazma bilirubin düzeyinin artması sonucu gelişir. Sağlıklı bir erişkinde serum bilirubini 1 mg/dl'den azdır. Erişkinlerde serum bilirubinin 2 mg/dl'den fazla olması durumunda sarılık fark edilirken, yenidoğanlarda damarsal dağılımın özelliği nedeniyle 4-5mg/dl üzerindeki bilirubin değerlerinde sarılık gözle görülür hale gelir ⁽⁵⁶⁾.

BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Bilirubin %80-90'ı fetal eritrositlerin hemolizi sonucunda , hemoglobinin parçalanmasıyla açığa çıkan demir protoporfirinden (hem) meydana gelir. Hem hemoglobinin oksijen taşıyan parçasıdır. Eritrositlerin yıkımı ile hemoglobinden ayrılan hem bilirubine dönüştürülerek vücuttan atılır ⁽²⁶⁾.

Retiküloendotelyal sistemde toplanan ve parçalanan eritrositlerden ortaya çıkan hemoglobin hem ve globin şeklinde katabolize edilir (Şekil-1). Hemoglobinden önce globin zincirleri ayrılır ve yıkılarak aminoasit havuzuna katılır, hem ise bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar ⁽²⁶⁾.

Hem, ortasında Fe bulunan bir siklik tetrapireol halkası şeklindedir. Hemin bilirubine dönüşme basamakları içinde ki hız kısıtlayan basamak hem oksijenaz tarafından katalize edilir. Hem oksijenaz, karaciğer, dalak, kemik iliği ve makrofajlarda bulunur ve hem yükü arttıkça enzimin aktivitesi de artar. Kalay ve çinko protoporfirin gibi metalloporfirinler ise hem oksijenazı inhibe eder.



Şekil-1. Hem katabolizması ve bilirubin oluşumu ⁽⁶¹⁾

Hem oksijenaz tarafından katalizlenen bu reaksiyon sonunda alfa-methan bağı açılırken serbest demir ve akciğerlerden atılan karbonmonoksit (CO) oluşur. Bu nedenle bilirubin üretim hızının değerlendirilmesinde ekspirasyon havasındaki CO miktarının ölçümü önemli yer tutar. Serbest kalan demirin büyük kısmı demir bağlayıcı proteinlere (transferin) bağlanırken, bir kısmı da yeniden hem sentezine girer. Bu reaksiyon sonucunda heminin siklik moleküler yapısı lineer tetrapirrol (biliverdin IXa) halini alır ^(17,26,47).

İkinci basamakta sitozolik nikotinamid dinükleotid fosfat (NADPH) bağımlı biliverdin redüktaz enzimi katalizörlüğünde biliverdin suda erime özelliği olmayan bilirubine (indirek bilirubin) dönüştürülür. Plasenta biliverdini uzaklaştırılmaz ancak bilirubini uzaklaştırabilir. Biliverdinin birikmesi fetusta toksik hem

metabolitlerinin artmasına neden olabilir, buna karşın bilirubinün yenidoğanlarda antioksidan özelliği olduğu düşünülmektedir. Bu durumda bilirubine dönüşmesinin yararlı etkilerinden söz edilebilir ⁽²⁶⁾.

Bilirubin, üç tek karbon köprüsüyle birbirine bağlanmış dört pirol halkasından oluşur. Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğundan hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır. Bu özellik membranlardan geçişi kolaylaştırarak intrauterin dönemde plasenta yoluyla temizlenmesini sağlarken, doğum sonrasında kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur ^(17,26,44).

Retiküloendotelial sistemden dolaşıma salınan konjuge olmamış bilirubin zayıf asittir ve pH 7.4'te suda çözünemez ve hızla albumine bağlanır. Her albumin molekülü birincisi daha sıkı, ikincisi daha gevşek olmak üzere en az iki bilirubin molekülüne bağlanır. Albumine gevşek bağlanma bilirubin toksisitesine olan eğilimi artırır. Bir gr albumin 8.3 mg bilirubin bağlar, ancak ortamda bağlanmayı engelleyen ve bilirubin ile yarışa giren maddelerin bulunması veya albumine bağlanma bölgelerinin konfigürasyonunun değişmesi bağlanma miktarını azaltır. Albumin ile bağlanmayı etkileyen; pH düşüklüğü, uzun zincirli yağ asitleri, sülfonamidler, bazı antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler), analjezikler, antiinflamatuvarlar, diüretikler (furosemid), heparin gibi maddeler serbest bilirubini arttıracakları için kernikterus riskini artırırlar. Bu maddelerin albumine bağlanma yetenekleri bilirubinden çok daha az olduğundan, bilirubini albuminden ayıramazlar, ancak bağlanma bölgelerini kapatarak serbest bilirubinün artmasına yol açarlar ^(2,26,44).

Plazmada düşük düzeyde bulunan serbest bilirubin (indirek bilirubin) fizyolojik rolü çok önemlidir. Serbest bilirubin; kan beyin bariyeri, karaciğer sinüzoidal membranı gibi biyolojik membranlardan geçebilir ve kernikterus gibi toksik etkilerden sorumludur ^(2,17,44).

Bilirubin-albumin kompleksi karaciğere ulaştığında, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılarak hepatositlere alınır ve ligandin adı verilen bir protein aracılığı ile düz endoplazmik retikuluma taşınır. Bilirubin karaciğer hücresindeki transportu iki yönlüdür. Normal şartlarda hücre içine alınan bilirubin bir kısmı değişikliğe uğramadan dolaşıma geri dönmektedir. Düz endoplazmik retikuluma gelen bilirubin uridildifosfat glukronil transferaz (UDPGT) enzimi yoluyla bir veya iki glukuronik asit bilirubine bağlanır ve bilirubin monoglukuronid (BMG) ve bilirubin diglukuronid (BDG) meydana gelir. Glukuronidle konjugasyon, bilirubin atılımının %90'nını oluşturur. Kalan bilirubin ise glukoz, ksiloz, taurin gibi başka maddelerle konjuge olarak, oksidasyon, hidroksilasyon veya reduksiyon reaksiyonlarına girerek suda erir hale gelir ve atılır ⁽²⁶⁾.

UDPGT'nin total glukronidasyon kapasitesi karaciğerin bilirubin yükünün 100 katı kadardır. Bu nedenle enzim aktivitesi ancak %1'e indiği zaman indirek bilirubin birikimi olur.

Konjuge edilen bilirubin bir taşıyıcı yardımı ile kanaliküler membrandan safra içine atılır. Konjuge bilirubin safra kanalına salgılanması büyük bir konsantrasyon farkına karşı olur ve bu nedenle enerji gerektiren bir olaydır. Bu işlem sonrasında safra kanalındaki bilirubin konsantrasyonu, hepatosit içindekinin 100 katına kadar ulaşır.

YENİDOĞAN SARILIĞI

Yenidoğan sarılığı bilirubin yapımı ve atılımı arasındaki dengenin göreceli olarak bozulması ile dolaşımdaki bilirubin artması sonucu gelişir. Eğer serum bilirubin konsantrasyonu albumin bağlanma kapasitesini aşarsa serbest bilirubin kan-beyin bariyerini geçerek beyin dokusunda birikir. Hemen hemen her yenidoğanda fizyolojik sarılık görülebilmekle birlikte sarılığın şiddetini ve süresini etkileyen faktörler farklıdır (Tablo-I) ⁽¹⁷⁾.

Bilirubin metabolizmasındaki bozukluğun yerine göre kanda indirekt bilirubin veya direkt bilirubin artar. Neonatal hiperbilirubinemi nedenleri birikimin mekanizmasına göre üç gruba ayrılabilir; i) bilirubin fazla yapımı, ii) bilirubin konjugasyonunda azalma, iii) bilirubin atılımında bozulma (Tablo-II) ⁽⁴⁷⁾.

FİZYOLOJİK SARILIK

Total serum bilirubin düzeyleri hemen hemen bütün yenidoğanlarda hayatın ilk haftasında erişkin için üst düzey olan 1 mg/dl'nin üzerine çıkar. Bu tip geçici hiperbilirubinemiye fizyolojik sarılık denir. Çeşitli faktörler fizyolojik sarılığın oluşmasında rol oynar (Tablo-III) ⁽²⁶⁾.

Fetusta ortaya çıkan konjuge olmamış bilirubin plasenta yoluyla anneye geçerek anne karaciğerinde metabolize olur. Kord kanında ortalama bilirubin düzeyleri 1.5-1.9 mg/dl arasında değişmektedir. Doğumdan sonra ise bilirubin yavaş yavaş yükselmeye başlar. Doğum sonrası hiperbilirubinemiye etkileyen en önemli faktör yenidoğanın pigmenti atma kapasitesidir.

Tablo-I: Neonatal hiperbilirubinemi risk faktörleri

Maternal faktörler	Neonatal faktörler
<p>İleri anne yaşı</p> <p>İrk veya etnik grup</p> <p> Asyalı</p> <p> Native Amerika</p> <p>Gebelik komplikasyonları</p> <p> Diabetes Mellitus (DM)</p> <p> Rh uygunsuzluğu</p> <p> ABO uygunsuzluğu</p> <p>Oksitosin kullanımı</p> <p>Emzirme</p>	<p>Erkek cinsiyet</p> <p>Prematurite</p> <p>Genetik faktörler</p> <p> Familyal konj. bozuklukları</p> <p> Gilbert sendromu</p> <p> Crigler-Najjar sendromu tip1-2</p> <p>Diğer enzimatik defektler</p> <p> Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği ⁽²¹⁾</p> <p> Piruvat kinaz (PK) eksikliği</p> <p> Hekzokinaz eksikliği</p> <p> Konjenital eritropoetik porfiri</p> <p>Eritrosit yapı bozuklukları</p> <p> Sferositoz</p> <p> Eliptositoz</p> <p>Polisitemi</p> <p>İlaç</p> <p> Streptomisin</p> <p> Kloramfenikol</p> <p> Benzil alkol</p> <p> Sulfizaksol</p> <p>Anne sütünün yetersizliği (erken anne sütü sarılığı)</p> <p>Mekonyum çıkışında gecikme</p> <p>Çinko-Magnezyum eksikliği</p>
Perinatal faktörler	
<p>Doğum travması</p> <p> Sefalhematom</p> <p> Ekimoz</p> <p>Enfeksiyon</p> <p> Bakterial</p> <p> Viral</p> <p> Protozoal</p>	

Tablo-II: Neonatal hiperbilirubinemi nedenlerinin sınıflandırılması

Artmış bilirubin yükü	Bilirubin atılımında bozulma
<p>Hemolitik nedenler</p> <p><u>Coombs testi (+)</u> Rh izoimmünizasyonu ABO uygunsuzluğu Minör antijen uygunsuzlukları</p> <p><u>Coombs testi (-)</u> Eritrosit membran defektleri (Sferositoz, eliptositoz) Eritrosit enzim eksiklikleri (G6PD eks., PK eks.) İlaç kullanımı (sulfonamid, streptomisin, Vit K) Anormal eritrositler Sepsis</p> <p>Hemolitik olmayan nedenler:</p> <p><u>Ekstravasküler</u> Sefalhematom SSS kanaması Yutulmuş kan Ekimoz</p> <p><u>Polisitemi</u> Fetal maternal transfuzyon Kordun geç klemlenmesi, İkizden ikize transfuzyon</p> <p><u>Artmış enterohepatik dolaşım</u> Kistik fibrozis İleal atrezi Pilor stenozu Hirschsprung hastalığı Anne sütü sarılığı</p>	<p>Bilier tıkanıklık Bilier atrezi Koledok kisti Primer sklerozan kolanjit Safra taşı Neoplazi Dubin-Johnson sendromu Rotor sendromu</p> <p>Enfeksiyon Sepsis İdrar yolu enfeksiyonu Sifiliz Tokso plazma enfeksiyonu Tüberküloz Hepatit Rubella Herpes</p> <p>Metabolik hastalıklar Alfa-1 antitripsin eksikliği Kistik fibrozis Galaktozemi Glikojen depo hastalıkları Gaucher hastalığı Niemann-Pick hastalığı Wilson hastalığı Hipotiroidizm</p> <p>Kromozomal bozukluklar Turner sendromu, Trizomi 18-21</p> <p>İlaçlar Aspirin Asetaminofen Sulfonamid Alkol Rifampin Eritromisin Kortikosteroid Tetrasiklin</p>
<p>Azalmış bilirubin konjugasyonu</p>	
<p>Fizyolojik sarılık Crigler-Najjar sendromu tip 1-2 Gilbert sendromu Hipotiroidi Anne sütü sarılığı</p>	

Tablo-III: Fizyolojik sarılık gelişiminde rol alan faktörler

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatositlerde artmış bilirubin yükü <ul style="list-style-type: none"> Artmış eritrosit hacmi Azalmış eritrosit yarı ömrü Bilirubinin artmış enterohepatik dolaşımı
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilirubinin kandan karaciğere alımında bozukluk <ul style="list-style-type: none"> Azalmış ligandin Y ve Z proteinlerinin başka anyonlara bağlanması Yetersiz kalori alımı
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilirubin konjugasyonunda bozukluk <ul style="list-style-type: none"> Azalmış üridin difosfoglukuronozil transferaz aktivitesi Artmış üridin difosfoglukoz dehidrogenaz
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilirubin atılımında bozukluk <ul style="list-style-type: none"> Atılım bozulmuştur fakat hız kısıtlayıcı basamak değildir.

Sarılık klinik olarak hayatın ilk 24 saatinden sonra ortaya çıkar. Sağlıklı term yenidoğanda genelde 3-4. günlerde bilirubin düzeyi zirve yaparak 5-6 mg/dl seviyesine yükselir, daha sonra hayatın ilk haftasından sonra azalmaya başlayarak birkaç hafta içinde normal erişkin değerlerine ulaşır.

Yapılan araştırmalarda bilinen risk faktörü olmayan yenidoğanların %95'inde TSB düzeyinin 12.9 mg/dl'yi geçmediği gösterilmekle birlikte daha sonraki çalışmalarda değişik toplumlarda 17-18 mg/dl'ye ulaşan bilirubin değerlerinin normal kabul edilebileceği bildirilmiştir ^(26,47).

ANNE SÜTÜ SARILIĞI

Anne sütü sarılığı erken ve geç olmak üzere ikiye ayrılır. Yaşamın ilk 2-4 gününde (erken) anne sütü ile ilişkili sarılık görülmesine "anne sütü ilişkili sarılık" veya "anne sütü ile beslenme sarılığı sendromu", 4-7. gün arasında (geç tip) görülmesine ise "anne sütü sarılığı sendromu" denir. Bu iki kavram birbiriyle iç içedir.

Anne sütü ile beslenen bebeklerin bilirubin düzeyleri formula ile beslenen bebeklere göre 3-6 hafta yüksek seyreder. Yapılan çalışmalar anne sütü ile beslenen bebeklerde ciddi sarılık (TSB >15 mg/dl) gelişme riskinin formula ile beslenen bebeklere göre daha fazla olduğunu göstermektedir ⁽²⁶⁾.

Erken anne sütü ilişkili sarılık anne sütünün özelliklerinden ziyade, emzirme tekniğindeki yanlışlıklara bağlıdır. Hayatın ilk günlerinde yetersiz kalori alımına bağlı gelişir. Yetersiz beslenme, dehidratasyon ve mekonyum çıkışının gecikmesine neden olarak enterohepatik dolaşımı artırır ve hiperbilirubinemiye neden olur. Erken anne sütü sarılığı olan bebekler sık beslenmelidir. Kilo kaybı, dışkılama sayısında azalma gibi durumlarda anne sütüne devam edilerek mama eklenebilir.

Geç anne sütü sarılığında bilirubin zirve değeri 6-14. günlerde olur, anne sütü alan sağlıklı bebeklerin üçte birinde görülebilir. TSB değerleri 12-20 mg/dl'ye kadar yükselebilir ve sarılık 2-3. aya kadar sürebilir. Anne sütünde bulunan pregnanediolün ve esterifiye olmamış yağ asitlerinin glukuronil transferazı inhibe ettiği, konjuge bilirubini konjuge olmayan forma çeviren beta-glukuronidaz aktivitesinin ise formulalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir ⁽²⁶⁾.

PATOLOJİK SARILIK NEDENLERİ

Fizyolojik sarılık, anne sütü ilişkili sarılık ve anne sütü sarılığı dışında kalan sarılık nedenleri patolojik kabul edilir ^(26,61). Patolojik sarılık kriterleri tablo-IV'te verilmiştir.

Tablo-IV: Patolojik sarılık kriterleri

▪ Sarılığın ilk 24 saatte gözlenmesi
▪ Bilirubin değerinde günde 5mg/dl üzerinde artış olması
▪ Bilirubin değerinde hızlı yükselme (4-8 saatlik dönemlerde 0.5mg/dl üzerinde artış) olması
▪ Term bebeklerde TSB değerinin 15mg/dl'den yüksek olması
▪ Direkt bilirubin değerinin 1.5-2 mg/dl üzerinde veya total bilirubin değerinin %20'sinden fazla olması

YENİDOĞAN SARILIĞINDA TANI

Sarılık, yenidoğanlarda çok sık görülmesine rağmen hangi bebeklerin kalıcı hasar açısından riskli olduğunu belirlemek ve hangi bebeklerin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek büyük önem taşır.

Sarılığın tanısında ilk bulgu vücut renginin sararmasıdır. Deriye parmakla bastırılınca ortaya çıkan renk daha iyi bilgi verir. Muayene gün ışığında veya beyaz ışık altında yapılmalıdır. Sarılık ilk olarak yüzde ortaya çıkar ve baştan ayağa doğru (sefalokaudal) yayılım gösterir. Kramer sarılığın sefalokaudal

yayımları ve serum bilirubin düzeyleri arasında ilişki olduğunu yayınlamıştır ⁽³³⁾.

Kramer tarafından oluşturulan risk bölgeleri şekil-3'te görülmektedir.

Vücut bölgesi	Bilirubin düzeyi (mg/dl)
1	4-8
2	5-12
3	8-16
4	11-18
5	>15

Şekil-3: Kramer cilt zonları ve tahmini bilirubin değerleri

Ciltte gözlenen sarılığın meme başı seviyesinin altında olması durumunda fizik bulgular ve bilirubin düzeyi arasındaki ilişkinin güvenilirliğinin azaldığı bildirilmiştir. Meme başı seviyesinin üzerinde ise TSB değerinin 12 mg/dl altında olduğu söylenebilir ^(30,47,48).

Sarılığın gözle değerlendirilmesi, ırklar arası cilt renginin değişmesi, hızlı yükselen bilirubin düzeylerinde henüz ciltte depolanmamış olması, gözlemciye göre değişkenlik göstermesi gibi nedenlerle TSB konsantrasyonunu tahmin etmede tek başına etkili bir yöntem değildir ^(10,27,28,47).

Sarılık nedeni araştırılırken laboratuvar incelemelerinde faydalanılabilir, ancak tüm yapılan laboratuvar çalışmalarına rağmen sarılıklı bebeklerin %95'inde neden bulunamaz ⁽²⁶⁾. Amerikan Pediatri Akademisi (APA) gebelik haftası 35 haftanın üzerinde olan sarılıklı bebeklerde laboratuvar incelemelerinin hangi durumlarda yapılması gerektiğini belirten bir klavuz yayınlamıştır (Tablo-V) ⁽⁵⁵⁾.

Tablo-V: Sarılıklı bebeklerde laboratuvar incelemesi, APA önerileri 2004

Endikasyon	İnceleme
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TkB ve/veya TSB ölçümü
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Yaşa göre yüksek bilirubin değerleri 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TkB ve/veya TSB ölçümü
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fototerapi alıyorsa veya TSB hızlı yükseliyorsa hikaye ve fizik muayene ile açıklanamıyorsa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eğer kord kanından alınmadıysa kan grubu ve direk Coombs testi ▪ Tam kan sayımı ve periferik yayma ▪ Direk (konjuge) bilirubin ölçümü Retikülosit sayımı, G6PD testi ve yapılabiliyorsa ETCOc* bakılabilir ▪ TSB ölçümlerini bebeğin yaşına göre 4-24 saat aralıklarla tekrarla
<ul style="list-style-type: none"> ▪ TSB değerlerinin kan değişim düzeylerine yükselmesi veya fototerapiye yanıt vermemesi durumunda 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Retikülosit sayımı, G6PD, albumin, ve yapılabiliyorsa ETCOc ölçümü yapılmalı
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Direk (konjuge) bilirubin yüksekse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ İdrar incelemesi, idrar kültürü al, eğer hikaye ve fizik muayene destekliyorsa sepsis yönünden değerlendir
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sarılık 3 haftada uzun sürmüşse veya bebek hasta ise 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Total ve direk (konjuge) bilirubin ölçümü ▪ Eğer direk bilirubin yüksekse, kolestaz nedenleri yönünden araştır ▪ Tiroid ve galaktozemi tarama sonuçlarını kontrol et ve bebeği hipotiroidizm bulguları yönünden değerlendir

* Ekspirasyon havasındaki karbonmonoksit düzeyi

YENİDOĞAN SARILIĞININ TEDAVİSİ

Tedavi yöntemleri olarak kan değişimi, fototerapi ve farmakolojik ajanlar kullanılabilir. Ayrıca hayatın ilk üç gününde verilecek emzirme desteği ile sarılık sıklığında azalma sağlandığı da bildirilmektedir ^(9,10,39).

Kan Değişimi

Kan değişimi; eritroblastosis fetalis vakalarında aneminin hızla düzeltilmesi ya da kernikterusu önlemek için bilirubin düzeyinin azaltılması amacıyla yapılan acil bir tedavidir. Çift hacim kanla yapıldığında (160-170cc/kg) eritrositlerin %85'i değiştirilir ⁽²⁶⁾.

Kan değişimi sırasında bilirubin ekstrasvasküler alandan plazmaya çekilir ve ekstrasvasküler alan ve plazmada bulunan bilirubin arasındaki kısmi denge devamlı korunur ^(26,38). Kan değişimi sonrasında serum bilirubin değeri kan değişimi öncesinin %45'i kadarken 30-60 dk içinde tekrar denge oluşur ve serum bilirubini tekrar yükselerek (rebound etki) oluşturarak kan değişimi öncesi değerlerin %60'ına ulaşır ^(26,38,61).

Hemolitik durumlarda, ciddi anemi varlığında, total serum bilirubinde hızlı yükselme olduğunda ve yoğun fototerapi tedavisine rağmen bilirubin değerinde düşme sağlanamaması durumunda kan değişimi önerilir ^(17,26,47).

Mortalite %0.5 in altındadır, ancak ciddi komplikasyonlar gelişebilir ^(17,26,47).

Tablo-VI'da oluşabilecek komplikasyonlar görülmektedir.

Tablo-VI: Kan değişimi komplikasyonları

Hipokalsemi	Kanama
Hipomagnezemi	Anemi
Hiperkalemi	Kalp yetmezliği
Hipernatremi	Hava embolisi
Hipoglisemi	Portal ven trombozu
Hipotermi	Nekrotizan enterokolit
Enfeksiyon	Graft-versus host hastalığı
Trombositopeni	Umblikal veya portal ven perforasyonu
Metabolik asidoz-alkaloz	Kan transfuzyonuna bağlı komplikasyonlar

Fototerapi

Yenidoğanın indirek hiperbilirubinemisinin tedavisinde en sık kullanılan yöntemidir. Fototerapi dozu ve serum bilirubin düzeyleri arasında belirgin bir ilişki mevcuttur. Emilen işığın spektrumu, işık kaynağının irradiansı, fototerapi ünitesinin tasarımı, bebeğin işığa maruz kalan vücut yüzeyi ve bebeğin işık kaynağına uzaklığı fototerapi dozunu belirler ⁽¹⁵⁾.

Bilirubin işık spektrumunun mavi-yeşil bölgesindeki (dalga boyu 420-550 nm) işığı absorbe eder ve yüksek enerjili aktif bir molekül haline dönüşür. Bunun sonucunda üç tip fotokimyasal reaksiyon meydana gelir; fotooksidasyon, geometrik fotoizomerizasyon, yapısal fotoizomerizasyon. Bu işlemler sonunda deride bulunan bilirubin suda çözünen forma dönüşüp idrarla atılır.

Yenidoğan bebeklerde fototerapi gerektiren bilirubin düzeyleri bebeğin yaşına göre değişiklik gösterir (Tablo-VII) ⁽⁵⁵⁾.

Tablo-VII: Sarılıklı bebeklerde postnatal yaşa göre tedavi sınırları

Postnatal yaş	Bilirubin (mg/dl)	
	Fototerapi	Kan değişimi
< 24 saat	10-12 (7-10)*	20 (18)
25-48 saat	12-15 (10-12)	20-25 (20)
49-72 saat	15-18 (12-15)	25-30 (>20)
>72 saat	18-20 (12-15)	25-30 (>20)

*parentez içinde belirtilen değerler risk faktörleri olan yenidoğanlar için kullanılmalıdır.

Fototerapi yenidoğanlarda sıvı kaybında artmaya neden olur. Servokontrollü küvöz kullanılması ve bebeğin aldığı sıvı miktarını artırılmasıyla bu etki önlenir. Işık retinaya hasar verebileceğinden fototerapi alan bebeklerin gözleri uygun şekilde korunmalıdır ^(15,26). Geçici döküntüler ve kolestazi olan hastalarda lumirubin ve onun yıkım ürünlerinin birikimi sonucu deride gri-kahverengi renk değişikliği (bronz bebek sendromu) gelişebilir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nitrik okside bağlı olduğu düşünülen bir mekanizma ile patent duktus arteriyozis riskini arttırdığı bildirilmiştir ⁽⁴⁹⁾.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

İntravenöz İmmünglobulin (İVİG)

Rh ve ABO hemolitik hastalıklarında İVİG uygulanması kan değişimine olan ihtiyacı önemli ölçüde azaltır. Antikorla kaplı eritrositlerin yıkımı retikuloendotelial sistemde antikora bağımlı lizis yoluyla olmaktadır. İVİG retikuloendotelial sistem hücrelerinde Fc reseptörlerini bloke ederek eritrositlerin bu hücrelerle temasını ve hemolizini önler ^(12,26).

Glükuronil Trasferaz Enzim İndüksiyonu

Mikrozomal enzim uyarıcısı olarak fenobarbital kullanılır. Bilirubin konjugasyonunu ve safra akışını arttırır. Anneye, bebeğe veya her ikisine birden verildiğinde serum bilirubin düzeyini ilk hafta içinde düşürür. Fototerapiyle birlikte fenobarbital kullanılmasının yalnızca fototerapi kullanılmasna göre bir üstünlüğü yoktur. Yenidoğan sarılığında fenobarbital 5 mg/kg/gün dozunda kullanılır ve etkisi 2 gün sonra başlar ^(12,19,26).

Hem Oksijenaz İnhibitörleri

Sn-protoporfirin, Zn-protoporfirin ve Sn-mezoporfirinin yenidoğan sarılığında klinik kullanımda bugün için araştırma evresindedir. Sentetik bir hem analoğu olan Sn-protoporfirin hem oksijenazı inhibe ederek bilirubin yapımını azaltır. Bilirubine dönüşemeyen hem safra yoluyla atılır. Ancak halen rutin kullanımda değildir ⁽¹⁹⁾.

BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ

Yüksek konsantrasyonlardaki konjuge olmamış bilirubin, başta sinir hücreleri olmak üzere bir çok değişik hücrede metabolik fonksiyonları bozar. Serbest bilirubin, hücrelerde mitokondri fonksiyonlarını etkiler, hücre membranına zarar verip nörotransmitter transportunu engeller, özellikle 8. kranial sinirde olmak üzere sinir iletimin bozar ^(17,26,44). Beynin nörotoksik etkilere duyarlılığı hücre tipine, beyin matüritesine ve metabolizmasına bağlıdır.

TSB konsantrasyonu ve kernikterus arasındaki ilişki, profilaksi amacıyla sulfisoxazole alan prematürelere düşük TSB değerlerinde kernikterus gelişmesi

üzerine tartışılmaya başlanmıştır ^(2,17). Odell 1959 yılında sulfizaxole ve bilirubin plazma albumin bağlanma yeri için yarıştığını göstermiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar sonunda bilirubin-albumin bağlanmasının total bilirubin konsantrasyonu ve kernikterus arasındaki ilişkiyi önemli ölçüde etkilediği, bilirubin dokuya geçişinin dolaşımdaki serbest bilirubin konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu sonucuna varılmıştır ^(2,3,17). ABD'de sarılıklı bebeklerin tedavisinde plazma total bilirubin konsantrasyonlarına göre karar verilirken, nadiren serbest bilirubin değerini saptamaya yarayan bilirubin-albumin bağlanma testleri de kullanılmaktadır ⁽²⁾.

Serum bilirubin konsantrasyonu albumin bağlanma kapasitesini aşarsa serbest bilirubin kan-beyin bariyerini geçerek beyin dokusunda birikir. Eğer serum albumini düşükse veya albumine bağlanmasında sorun varsa kernikterus riski artar. Ayrıca hipoksi, asfiksi, asidoz, hipoperfuzyon, hiperosmolalite, sepsis gibi nedenlerle hasar oluşmuşsa albumine bağlı olan formda kan-beyin bariyerini geçebilir. Albumin bilirubini bağlayarak dokulara geçişini engellerken diğer taraftan bilirubin için depo görevi görür ^(2,17,44).

Hiperbilirubinemi yenidoğanda geçici hafif ensefalopatiden nöronal nekroza bağlı kalıcı ciddi nörolojik hasara kadar farklı sonuçlara yol açabilir ⁽²⁶⁾.

Geçici Ensefalopati

Bilirubine bağlı beyin toksisitesinin erken klinik bulguları arasında en önemlisi letarjidir. Letarji, serum bilirubin artışına paralel olarak artar ve serum bilirubini düştükten sonra da azalarak bebek uyanır. Beyin sapı işitsel uyarılmış cevapları III, IV, V dalgalarında latans uzaması saptanır ^(13,26). Geçici

ensefalopatisi olan bebeklerin uzun dönemli takiplerine ilişkin veriler henüz yeterli olmasa da, gelişim skorları ve IQ'larının düşük olduğu ve bu bebeklerde nörolojik bozuklukların daha sık görüldüğüne dair bilgiler vardır ^(13,26).

Kernikterus

Kernikterus terimi ilk olarak 1900'lerin başında ciddi sarılık sonrası ölen bebeklerin otopsisinde sarı boyalı görülen bazal ganglia için kullanılmış olup, bilirubine bağlı nörotoksisite sonucunda ortaya çıkan kalıcı nörolojik hasarla karakterizedir ^(2,17,26,45,48). Bazal ganglia, hipokampal korteks, subtalamik nükleus ve serebellumda nöronlarda boyanma ve nekroz görülür. Yenidoğan döneminde bilirubin ensefalopatisi gelişen çocuklarda uzun dönemde ortaya çıkan nörolojik bozukluklara da kernikterus adı verilir.

Sağlıklı term yenidoğanlarda kernikterusa yol açabilecek bilirubin konsantrasyonu tam olarak saptanamaz. Toksisite düzeyi etnik gruplara, bebeğin maturasyonuna, hemolitik durumun olup olmamasına göre değişiklik gösterir ⁽⁴⁸⁾. Kernikterus sağlıklı term yenidoğanlarda 50.000 de 1 oranında görülürken, prematürelde bu oran %1-3 kadardır. Tedavisiz olgularda term bebeklerde %50 civarında olan mortalitesi preterm bebeklerde %100'e yakındır ⁽²⁾. Kernikterusun üç ayrı klinik dönemi vardır (Tablo-VIII) ⁽⁴⁷⁾.

Hastaların yaklaşık %15'inde belirgin bir nörolojik bulgu olmayabilir. İlk birkaç günde letarjik ve hipotoniktir. Emmesi zayıftır. Daha sonraki günlerde ikinci dönem başlar ve bebek hipertoniktir. Ateş ve yüksek sesle ağlama olur. Ekstansör kas grubunun etkilenmesi ile retrokollis ve opustatonus gelişir. Üçüncü dönem ilk haftadan sonra başlar, hipertoni azalır ve tekrar hipotoni görülür ⁽²⁶⁾.

Kronik dönemde atetoz, koreiform hareketler, distoni, göz hareketlerinde kısıtlılık, çiğneme ve yutma fonksiyonlarında zorlanma görülebilir ⁽¹⁷⁾.

Tablo-VIII: Yenidoğanda bilirubin toksisitesinin bulguları

ERKEN	GEÇ	KRONİK
Letarji	İrritabilite	Atetoid serebral palsi
Emmeme	Opustatonus	Yüksek frekansta işitme kaybı
Tiz sesli ağlama	Konvulziyon	Yukarı bakış paralizisi
Hipotoni	Apne	Dental displazi
Letarji	Okülojirik kriz	Hafif mental retardasyon
	Hipertoni	
	Ateş	

Geçmişte özellikle ABO uygunsuzluğu ve eritroblastozis fetalise bağlı olarak sık görülen kernikterus; kan değişimi, fototerapi ve Rh immünglobulinin kullanılmaya başlanmasıyla önemli ölçüde kontrol altına alınmıştır ⁽⁶⁾. Daha sonraları kernikterusun nadir olduğu, gereksiz yere birçok bebeğin tedavi aldığı düşüncesinin hakim olmaya başlaması ve bilirubinün sağlıklı yenidoğanlarda beyin hasarı oluşturduğuna dair açık kanıtların bulunamaması bilirubin nörotoksitesine olan ilgiyi azaltmıştır. Bu da son yıllarda riskli hastaların gözden kaçmasına ve kernikterus vakalarının artmasına neden olmuştur ^(12,17,28). Son yıllarda bildirilen bu vakalar incelenerek çeşitli nedenler öne sürülmüştür (Tablo-IX) ⁽⁶⁾.

Tablo-IX: Kernikterus vakalarında öne sürülen nedenler

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erken taburcu edilme (<48 saat), taburculuk sonrası erken kontrol yapılmaması (taburculuk sonrası 48 saat içinde), bu problem özellikle de terme yakın (35-37 hafta) bebekler için önemlidir
<ul style="list-style-type: none"> ▪ İlk 24 saat içinde sararan bebekte bilirubin değerinin ölçülmemesi
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hiperbilirubinemi risk faktörlerinin belirlenmemiş olması
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinik muayene ile (gözle değerlendirme) sarılığın ciddiyetinin fark edilememesi
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sarılığın önemsenmemesi
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Belirgin sarılığa rağmen bilirubin ölçümünün geç yapılması veya yüksek bilirubin değerlerine rağmen fototerapinin geç başlanması
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ailenin sarılık, yetersiz beslenme ve letarji gibi konularda ki endişelerine yeterli karşılığın verilmemesi olarak sıralanmıştır.

Yenidoğanların bakımında son dönemlerde ki en önemli değişiklik bebeklerin hastaneden erken taburcu edilmesidir. Erken taburcu edilme terimi APA tarafından 48 saatten önce taburcu edilen bebekler için kullanılmaktadır. Hastanede yatış süresinin kısalması sarılık riskini iki yönden etkiler ⁽⁵⁾.

Birincisi 48 saat içinde taburcu edilen bebeklerin taburcu edildikleri dönemde anne sütü henüz yeterince artmamıştır. Özellikle terme yakın (<38 hafta) bebekler, yetersiz beslenme riski ile karşı karşıyadırlar ^(17,26,37).

Diğer taraftan erken taburcu edilmeleri nedeniyle zirve bilirubin değerleri bebek taburcu olduktan sonra (3-7. günler) olmaktadır ve sarılığın aile tarafından

fark edilmesi güç olduğundan erken taburcu edilmenin ciddi hiperbilirubinemi ve kernikterus riskini arttırdığı bildirilmiştir ^(1,17,26,27,28,37).

Kernikterus yönünden diğer bir riskli grupta zamanından önce doğan bebeklerdir. APA, 1994 yılı klavuzunda 37 hafta üzerindeki bebekleri term olarak kabul etmektedir. Gebelik haftası 35-37 hafta arasında olanlar terme-yakın olarak adlandırılmaktadır ^(26,27,52). Çalışmalar gebelik haftası düştükçe hepatik bilirubin konjugasyon kapasitesinin ve UDPGT aktivitesinin azaldığını ve hiperbilirubinemi riskinin arttığını göstermiştir ^(38,52).

HİPERBİLİRUBİNEMİ RİSKİNİN BELİRLENMESİ

Kernikterus önlenebilir bir durumdur, riskli bebeklerin takibi dikkatli yapılmalı ve tedavisi geciktirilmemelidir ^(12,28). Bu nedenle risk altındaki bebeklerin belirlenerek yakın takip edilmesi, riski olmayan bebekler içinde bebek ve anne için stres oluşturan gereksiz hastane ziyaretlerinin önlenmesi hedeflenmiştir. Hangi bebeklerde müdahale gereken sarılık gelişeceğini tahmin etmek ve bebeklerin ne sıklıkta çağırılacağına karar vermek amacıyla çeşitli stratejiler ve öneriler geliştirilmiştir ^(9,10,52).

Sarılığın Gözle Değerlendirilmesi

Sarılığın gözle değerlendirilmesinin, serum bilirubinini ve gelişebilecek ciddi hiperbilirubinemi riskini belirlemede ve buna göre stratejinin oluşturulmasında güvenilir olmadığı bildirilmiştir ^(10,27,28).

Kord Kanında Bilirubin Ölçümü

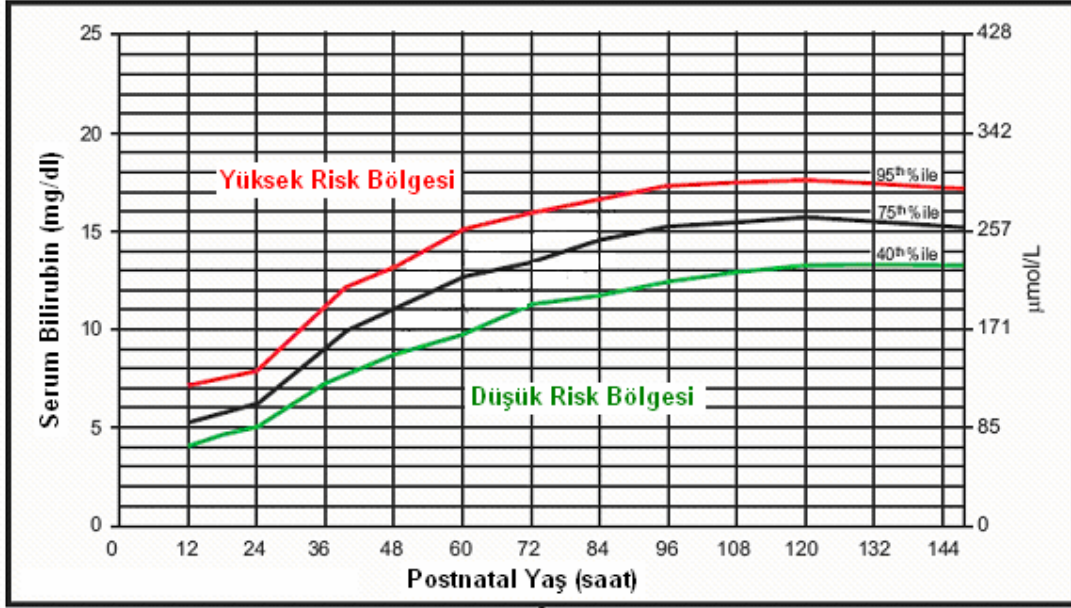
Kord kanında ortalama bilirubin düzeyleri 1.5-1.9 mg/dl arasında değişmektedir, bilirubin değerinin yüksek saptanması in-utero hemolizi gösterir. Kord kanında bilirubin değerinin >2.5 mg/dl olması durumunda, patolojik sarılık (TSB >13mg/dl) geliştirme riskinin %71 duyarlılık ve %96 özgüllükle tahmin edilebileceği bildirilmiştir ⁽⁵⁴⁾.

Ekspiryum Havasında CO Ölçümü (ETCOc)

Hem metabolizması sonunda eşit miktarda bilirubin ve CO oluşur. Ekspiryum havasında artmış CO, hemolizi ve artmış bilirubin yapımını gösterir ^(53,54,59). ETCOc ölçümünün altta yatan patoloji hakkında fikir vermekle birlikte anlamlı hiperbilirubinemi gelişimini tahmin etmekte, saate dayalı serum bilirubin ölçümlerinin tahmin gücüne katkı yapmadığı bildirilmiştir ⁽⁵⁴⁾.

TSB Ölçümlerine Dayalı Sistemler

Bhutani ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaşa göre total serum bilirubin düzeylerine bakılarak persentil eğrileri elde edilmiş ve bu eğrilere göre risk grupları belirlenmiştir (Şekil-4). Bu eğrilere göre yenidoğan bebeğin total serum bilirubin düzeyinin düştüğü bölgeye bakılarak bebeğin ciddi hiperbilirubinemi geliştirme riski belirlenmeye çalışılmıştır ⁽⁹⁾.



Şekil 4: Saate dayalı bilirubin nomogramı ve risk zonları ⁽⁹⁾

Sarıcı ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ilk gün TSB düzeyleri ve anlamlı hiperbilirubinemi oranları karşılaştırılmıştır. Postnatal 6. saat TSB değeri 2.6mg/dl (5.persentil) altında olan yenidoğanlarda takiplerinde anlamlı hiperbilirubinemi gözlenmediği bildirilmiştir ^(4,52).

TKB Ölçümlerine Dayalı Sistemler

Klinik muayene sarılığın düzeyini belirlemede tek başına güvenilir değildir, bununla birlikte serum bilirubin ölçümleri için kan almak ağırlı, zaman alan, invaziv, uygulanması için hastane ortamı ve teknisyen gerektiren pahalı bir yöntemdir ^(10,40). Bu nedenlerle serum bilirubinini yansıtabilecek transkutanöz ölçümler yapan invaziv olmayan yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır ⁽¹⁷⁾. Bir takım çalışmalar sonunda yenidoğanlarda ciltten gelen spektral yansımanın analizi ile serum bilirubin düzeyinin tahmin edilebileceği sonucuna varılmıştır ^(8,51).

Bu amaçla geliştirilen ilk cihazlarda sonuçlar, özellikle cilt pigmentasyonu ve maturasyon derecesine göre değişkenlik göstermekteydi ^(8,10,40,50). Fakat daha sonra geliştirilen modellerde (JM-103®, BiliCheck®) çoklu-dalgaboyunda spektral analiz tekniği kullanılarak bu sorunun büyük ölçüde önüne geçilmiş ve daha kesin sonuçlar elde edilmiştir.

Bir çok çalışmada TkB ve TSB ölçümleri arasındaki korelasyon olduğu gösterilmiştir ^(7,8,10,24,29,40,50,51,56,60).

Çalışmalar TkB ölçümlerin 35 hafta altında kullanılmasının güvenilir olmadığını göstermektedir ^(7,10,31,32,40,50). Ayrıca fototerapinin cilt rengini solduran etkisi nedeniyle TkB ve TSB değerleri arasındaki korelasyonu etkilediği, fototerapinin kesiminden 18-24 saat sonra kullanılabilceği bildirilmiştir ^(45,57).

Çoğu zaman selim seyirli olan ve sık görülen bu durum için TkB ölçümü invaziv olmayan, uygulanması kolay, hızlı sonuç veren, gerektiğinde bebeğe gidebilen güvenilir bir yöntem olarak görülmektedir. Yenidoğan ünitelerinde kullanılmaya başlanmasıyla ağırlı, riskli ve kompleks bir işlem olan serum bilirubini ölçme gerekliliği ve harcanan para miktarı azalmıştır ^(24,40).

KERNİKTERUSUN ÖNLENMESİ

Kernikterus önlenebilir bir durumdur, riskli bebeklerin takibi dikkatli yapılmalı ve tedavisi geciktirilmemelidir ^(12,28). APA'nın kernikterusun önlenmesi ile ilgili önerileri ⁽⁶⁾ şunlardır;

- Başarılı emzirme için destek verilmeli
- Hiperbilirubinemin tanısı ve sağaltımı için çocuk odası protokolleri oluşturulmalı
- İlk 24 saatte sararan yenidoğanlarda TSB veya TKB ölçümü yapılmalı
- Özellikle koyu cilt rengi olan yenidoğanlarda olmak üzere sarılık şiddetinin gözle değerlendirilmesinin hataya yol açabileceği unutulmamalı
- Ölçülen bütün bilirubin değerleri yenidoğanın saat olarak yaşına göre değerlendirilmeli
- Gebelik haftası 38 haftanın altında olan, özellikle de sadece anne sütü ile beslenen yenidoğanların hiperbilirubinemi riski daha yüksektir bu bebekler daha yakın takip edilmeli
- Taburcu edilmeden önce tüm yenidoğanlarda hiperbilirubinemi yönünden varolan riskler belirlenmeli
- Ebeveynlere yenidoğan sarılığı hakkında yazılı veya sözlü bilgi verilmeli
- Taburcu edilme zamanı ve risk durumuna göre uygun takip programı belirlenmeli
- Endikasyon geliştiğinde fototerapi veya kan değişimi yoluyla tedavi edilmeli

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2005 – Mayıs 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde doğan, gebelik haftası 35 hafta ve üzerinde olan 1299 sağlıklı yenidoğanı kapsamaktadır.

İlk gün içinde fototerapi alması gerekenler, gestasyonel haftasına göre küçük (SGA) olanlar , çoğul gebelik , konjenital anomali, klinik olarak veya kültür ile kanıtlanan sepsis, solunum zorluğu sendromu (RDS) saptananlar, asfiksik olan bebekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplam 1299 hastaya ait veriler toplanmıştır. ABO veya Rh uygunsuzluğu olan bebeklerden coombs testi pozitif olan veya hemoliz bulguları (bilirubinde hızlı yükselme, periferik yayma bulguları, retikülosit yüksekliği) saptanan 48 bebek değerlendirme dışı bırakılmış, geriye kalan 1251 bebeğe ait veriler analiz edilerek çalışma tamamlanmıştır.

Çalışma ileriye dönük olarak planlanmıştır. Bebeklerin her birinin demografik özellikleri ve bilirubin ölçümleri oluşturulan bebek takip formuna işlenmiştir (Ek-1).

Çalışmaya alınan yenidoğanların gebelik haftası son adet tarihi ve ultrasonografi bulgularına göre belirlenmiştir. Bebekler gebelik haftasına göre iki gruba ayrılmıştır.

- Grup 1 : Terme yakın (35-37 hafta) :183 (%14.6) bebek
- Grup 2 : Term (37-42 hafta) :1068 (%85.4) bebek

Bilirubin Ölçümleri

Bilirubin ölçümleri transkutanöz yolla ve serumdan yapılmıştır. Bebeklerin hastanede kaldıkları süre içerisinde 24 saat aralıklarla ve ilk hafta içinde her

kontrole geldiklerinde TKB ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler 24+/-4, 48+/-6, 72+/-6, 96+/-6, 120+/-6, 144+/-6, 168+/-6. saatlerde yapılmıştır. Çalışma amacıyla kan alınmamış, ancak sarılık veya başka nedenlerle kan alınması durumunda serum bilirubini de ölçülmüştür. TSB ölçümü ile eş zamanlı TKB ölçümü yapılarak kaydedilmiştir.

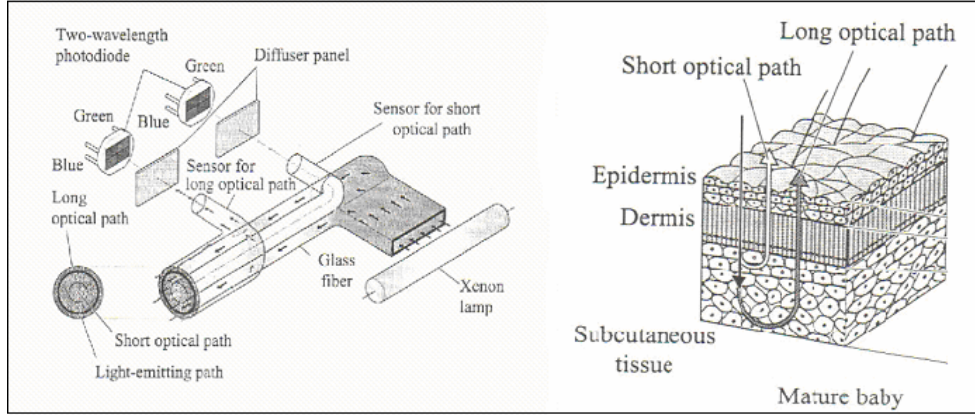
TkB Ölçümleri:

TkB ölçümleri Minolta Hill-Rom AirShields JM-103® ile alın ve sternum üzerinden sorumlu asistan doktor tarafından yapılmıştır. Alın ve sternum üzerinden ayrı ayrı yapılan üç ölçümün ortalaması alınarak kaydedilmiştir.

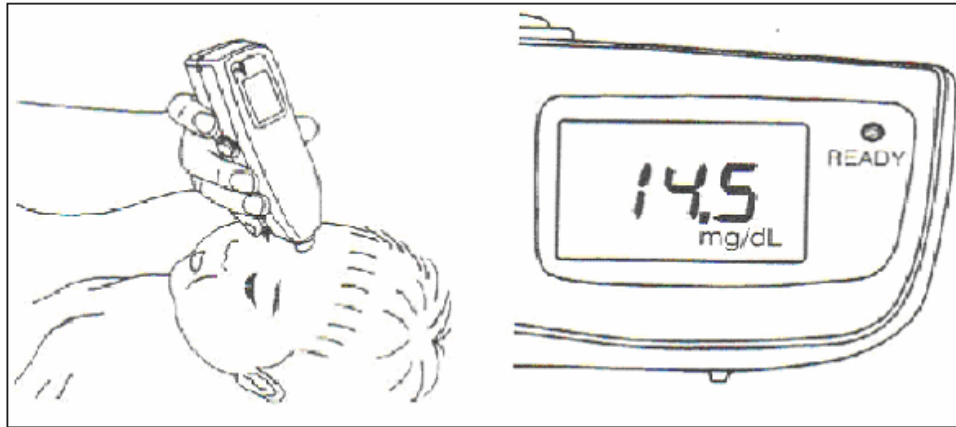
JM-103® , mavi (450nm) ve yeşil (550nm) ışık dalga boylarında optik dansite farkını ölçerek bebeğin subkutan dokusunun sarı renk yoğunluğunu belirleyerek sonuç vermektedir (Şekil-5 ve 6). Cihaz kullanıcı kalibrasyonu gerektirmez. Ölçüm aralığı 0-20mg/dl'dir. Şarj edilebilmektedir ve tam şarj halinde 400 ölçüm yapılabilir. Cihaz ayarlanan değere göre 1-5 arasında ölçüm yapıp ortalamasını vermektedir. Işık kaynağının ömrü 150.000 ölçüm yapılabilmesine olanak verir.

TSB Ölçümleri:

Sarılık veya diğer endikasyonlarla alınan venöz veya arteriyel kan örneğinden TSB değeri çalışılarak kaydedilmiştir. TSB ölçümleri GUTF hastanesi merkez laboratuvarında kolorimetrik yöntemle (diazotize sulfanilik asid reaksiyonu, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) yapılmıştır.



Şekil-5: JM-103® çalışma prensibi



Şekil-6: Transkutanöz yolla bilirubin ölçümü

Bebekler anlamlı hiperbilirubinemi ve tedavi gerektiren hiperbilirubinemi yönünden takip edilmiştir. Anlamlı hiperbilirubinemi terimi yakın takip ve tetkik gerektiren bilirubin düzeyleri için kullanılmaktadır ^(9,10). Anlamlı hiperbilirubinemi tanımı için kullanılan serum bilirubin sınırları tablo-X'da verilmiştir ^(9,10,53). Bebeklerin takibi süresinde %9'unda (n=112) anlamlı hiperbilirubinemi saptanmıştır.

Tablo-X: Postnatal yaşa göre kabul edilen anlamlı hiperbilirubinemi sınırları

Postnatal Yaş	Bilirubin (mg/dl)
24. saat	8
48. saat	12
72. saat	15
>72. saat	17

Bebeklerin %6.6'sı (n=83) hiperbilirubinemi nedeniyle servise yatırılmıştır.

Tedavi kararı verilen bilirubin değerleri tablo-XI'de verilmiştir ^(9,10,52).

Tablo-XI: Sarılıklı bebeklerde postnatal yaşa göre tedavi sınırları

Postnatal yaş	Bilirubin (mg/dl)	
	Fototerapi	Kan değişimi
< 24 saat	10-12	20
25-48 saat	12-15	20-25
49-72 saat	15-18	25-30
>72 saat	18-20	25-30

İstatistiksel Yöntem

Veriler "Statistical Package for Social Sciences (SPSS/PC 11.00) " programı ile analiz edilmiştir. Demografik özellikler ve hiperbilirubinemi gelişimi "bağımsız örnek t testi" ve "Ki-kare testi" kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel α yanılma düzeyi (p değeri) 0.05'den küçük olduğunda fark anlamlı kabul edilmiştir. Farklı yöntemlerle yapılan bilirubin ölçümleri arasındaki ilişki Pearson

korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısı (r) ve korelasyonun gücü arasındaki ilişki aşağıda verilmiştir.

- r= 0.00-0.24 zayıf
- r= 0.25-0.49 orta
- r= 0.50-0.74 güçlü
- r= 0.75-1.00 çok güçlü

İlk 5 güne ait sternumdan yapılan transkutanöz bilirubin ölçümleri kullanılarak term bebekler, terme-yakın bebekler ve tüm bebekler için persentillere dayalı bilirubin nomogramı elde edilmiştir. Beşinci günden sonraki veriler çoğunlukla bilirubin değeri yüksek saptanan ve kontrole çağırılan bebeklerin ölçümünü kapsadığından nomograma dahil edilmemiş, anlamlı hiperbilirubinemi varlığını belirlemede kullanılmıştır. Nomogramda değişik prediktif özelliklere sahip persentillere göre risk zonları belirlenmiştir.

Ailelerden ve hastanemiz etik kurulundan (Tarih:17.10.2005 Sayı:B.30.2. GÜN.0.01.00-8318) izin alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmada, kriterleri karşılayan toplam 1251 yenidoğana ait veriler analiz edildi. Bebeklerin demografik özellikleri tablo-XIII'te verilmiştir.

Bebeklerin takibi sırasında 112'sinde anlamlı hiperbilirubinemi (%9) saptanırken, 83'ü tedavi (%6.6) almak üzere servise yatırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 1251 bebeğin 649'u (%51.9) erkek, 602'si (%48.1) kız idi. Erkek, kız oranı 1.07 olarak saptandı. Cinsiyet ve hiperbilirubinemi oranları karşılaştırıldığında, anlamlı hiperbilirubinemi erkeklerde daha fazla saptanmasına karşın, istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca tedavi gerektiren hiperbilirubinemi ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo-XII).

Tablo-XII: Hiperbilirubinemi ve cinsiyetin karşılaştırılması

Cinsiyet	(n)	Anlamlı Hiperbilirubinemi			Tedavi Gerektiren Hiperbilirubinemi		
		n	%	p	n	%	p
Kız	602	51	8.5		40	6.6	
Erkek	649	61	9.4		43	6.6	
Toplam	1251	112	9	.620	83	6.6	1.0

Bebeklerin 768'i C/S (%61.4), 483'ü normal spontan vajinal yolla (NSVY) (%38.6) doğdu. Anlamlı hiperbilirubinemi ve tedavi gerektiren hiperbilirubinemi gelişimi ile doğum şekli karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo- XIV).

Tablo-XIII: Bebeklerin demografik özellikleri

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER		n	%
Cinsiyet	<i>Kız</i>	602	48.1
	<i>Erkek</i>	649	51.9
Doğum şekli	<i>NSVY</i>	483	38.6
	<i>C/S</i>	768	61.4
Gebelik haftası (hafta)	<i>35-37</i>	183	14.6
	<i>38-42</i>	1068	85.4
Doğum ağırlığı (gr)	<i><2500</i>	38	3
	<i>>2500</i>	1213	97
Gebelik tedavisi		55	4.4
Maternal hastalık	<i>Yok</i>	1072	85.7
	<i>DM</i>	90	7.2
	<i>Preeklamsi</i>	35	2.8
	<i>Diğer</i>	54	4.3
Beslenme	<i>Anne sütü</i>	971	77.8
	<i>Anne sütü +Mama</i>	277	22.2
Kilo kaybı derecesi (%)	<i><5</i>	318	25.4
	<i>5-10</i>	774	61.9
	<i>>10</i>	158	12.6
Anlamlı hiperbilirubinemi		112	9
Tedavi gereken hiperbil.		83	6.6

Tablo-XIV: Hiperbilirubinemi ve doğum şeklinin karşılaştırılması

Doğum şekli (n)		Anlamli Hiperbilirubinemi			Tedavi Gerektiren Hiperbilirubinemi		
		n	%	p	n	%	p
NSVY	483	44	9.1		32	6.6	
C/S	768	68	8.9		51	6.6	
Toplam	1251	112	9	.919	83	6.6	1.0

Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3340 +/- 430 gr olarak saptandı. Anlamli hiperbilirubinemi gelişen bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3209 +/-500 gr, gelişmeyen bebeklerin ise 3353 +/- 430gr olarak saptandı. Ortalama doğum ağırlığı anlamli hiperbilirubinemi gelişen grupta istatistiksel olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Doğum ağırlığı 2500 gr'ın altında olan bebeklerin %32.4'ünde ($n=11$) anlamli hiperbilirubinemi gelişirken, %20.6'sı tedavi almak üzere servise yatırıldı (Tablo-XV). Bu ilişki istatistiksel olarak da anlamli bulundu ($p<0.05$).

Tablo- XV: Hiperbilirubinemi ve doğum ağırlığının karşılaştırılması

Doğum ağırlığı (n)		Anlamli Hiperbilirubinemi			Tedavi Gerektiren Hiperbilirubinemi		
		n	%	p	n	%	p
<2500gr	34	11	32.4		7	20.6	
≥2500gr	1215	101	8.3		76	6.2	
Toplam	1251	112	9	.000	83	6.6	.000

Anne yaşı ortalaması 29,9 +/-4,8, ortalama gebelik sayısı 1,68 +/- 0,77 olarak saptandı. Anlamli hiperbilirubinemi olan grupta ortalama anne yaşı 29.9 +/- 4,5, ortalama gebelik sayısı 1,61 +/-0,67, olmayan grupta ise sırasıyla 29,9 +/- 4,9

ve 1,69 +/- 0,78 olarak bulundu. Ortalama anne yaşı ve gebelik sayısı ile hiperbilirubinemi gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Bebeklerin %14,3'ünde ($n=179$) annede gebeliğe bağlı veya kronik hastalık öyküsü saptandı. DM %7.2, preeklamsi %2.8, diğer hastalıklar %4.3 oranında saptandı. Annesinde DM olan bebeklerin %11.1 inde, annede hastalık öyküsü olmayan bebeklerin %8.5'inde anlamlı hiperbilirubinemi saptandı ancak bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0.05$).

Bebeklerin %77.6'sı sadece anne sütü, %22.1'i ek olarak formula mama ile beslendi. Sadece anne sütü alan grupta anlamlı hiperbilirubinemi %7.6 oranında görülürken, ek olarak mama alan grupta %13.7 oranında saptandı. Ek olarak mama ile beslenen bebeklerin %18.8'inde, sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin %10.9'unda %10 üzerinde kilo kaybı saptandı.

Bebeklerin %25.4'ünde %5'in altında, %61.9'unda %5-10 arasında, %12.6'sında ise % 10'un üzerinde kilo kaybı saptandı.

Fizik muayenede hematom, ekimoz gibi bulgular olan bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bilirubin ortalamalarının daha yüksek olduğu saptandı. Bu bebeklerde zirve bilirubin değerleri 3-4. günlerde, fizik bulguların normal olduğu bebeklerde ise 4-5. günden sonra görülmüştür. Ancak bu iki grup arasında anlamlı hiperbilirubinemi yönünden istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı ($p>0.05$).

GEBELİK HAFTASINA GÖRE DAĞILIM

Bebeklerin 1068'i term (%85.4), 183'ü terme-yakın (%14,6) olarak saptandı. Term ve terme-yakın bebeklerin demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo-XVI'da verilmiştir.

Tablo-XVI: Term ve terme-yakın bebeklerin demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik Özellikler		Terme-yakın	Term	p değeri
Cinsiyet (erkek / kız)	%	46.4 / 53.6	52.8 / 47.2	.128
Doğum şekli (NSVY / C/S)	%	33.3 / 66.7	39.5 / 60.5	.119
Gebelik haftası ortalaması	<i>hafta</i>	36.7	39.3	.000
Doğum ağırlığı ortalaması	<i>gr</i>	2905	3415	.000
Gebelik tedavisi	%	13.1	2.9	.000
Maternal hastalık	%	20.8	13.2	.011
Sadece anne sütü ile beslenme	%	61.7	80.3	.000
Anne sütü + mama ile beslenme	%	38.3	19.4	.000
Patolojik kilo kaybı (>%10)	%	11.5	12.8	.718
Anlamlı hiperbilirubinemi	%	19.1	7.2	.000
Tedavi gereken hiperbilirubinemi	%	16.4	5	.000

Term ve terme-yakın bebeklerin demografik özellikleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında cinsiyet, doğum şekli ve patolojik kilo kaybı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Doğum ağırlığı terme-yakın bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Tedavi gebeliği, annede

hastalık varlığı, ek olarak mama ile beslenme, anlamlı hiperbilirubinemi ve tedavi gerektiren hiperbilirubinemi oranları terme-yakın bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$).

Term bebeklerin %7.2'sinde, terme yakın bebeklerin ise %19.1'inde anlamlı hiperbilirubinemi saptandı. Zamanından önce doğma ile anlamlı hiperbilirubinemi gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$). Term bebeklerin %5'i, terme yakın bebeklerin ise %16,4'ü hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi almak üzere servise yatırıldı. Gebelik haftası ve tedavi gerektiren hiperbilirubinemi görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.05$) (Tablo-XVII).

Tablo-XVII: Anlamlı hiperbilirubinemi ve gebelik haftasının karşılaştırılması

Gebelik Haftası (n)		Anlamlı Hiperbilirubinemi			Tedavi Gerektiren Hiperbilirubinemi		
		n	%	p	n	%	p
35-37 hafta	183	35	19.1		30	16.4	
38-42 hafta	1068	77	7.2		53	5	
Toplam	1251	112	9	.000	83	6.6	.000

Term ve terme-yakın bebekler arasında kilo kaybı yönünden belirgin fark bulunmama ile birlikte ek olarak mama gereksinimi terme-yakın bebeklerde (%38.3) daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$).

BİLİRUBİN ÖLÇÜMLERİ VE BİLİRUBİN NOMOGRAMI

Bilirubin ölçümleri alın ve sternumdan ayrı ayrı olmak üzere transkutanöz yolla ve serum örneklerinden yapılmıştır. Transkutanöz yolla alın (TkB alın) ve sternumdan (TkB sternum) yapılan 3222 ve serumdan yapılan (TSB) 735 ölçümle analiz yapılmıştır. Günlere göre bilirubin ölçüm sayıları tablo-XVIII'de gösterilmiştir.

Tablo-XVIII: Günlere göre bilirubin ölçüm sayıları

Yöntem	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün
TkB alın	826	775	545	419	383	169	105
TkB sternum	826	775	545	419	383	169	105
TSB	99	175	174	116	104	40	27

TkB alın, TkB sternum ve TSB ölçümlerinin günlere göre ortalama değerleri tablo- XIX'da verilmiştir.

Tablo-XIX: Günlere göre ortalama bilirubin değerleri (mg/dl)

Yöntem		1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün
TkB alın	Ort.	4,38	7,35	8,93	9,25	9,80	9,79	9,76
	SS	1,87	2,24	2,81	3,44	3,68	3,88	3,68
TkB sternum	Ort.	4,21	7,37	9,06	9,28	9,82	9,73	9,86
	SS	1,86	2,33	4,26	3,48	3,71	3,84	3,78
TSB	Ort.	5,13	8,25	10,36	12,18	12,58	15,23	14,53
	SS	2,60	2,81	3,34	3,35	4,24	3,50	3,28

Eş zamanlı yapılan TkB ve TSB ortalamaları karşılaştırıldığında ilk 4 gün için istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken, 5-7. günlerde TkB ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Alın ve sternumdan yapılan TkB ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-XX).

Tablo- XX: Günlere göre eş zamanlı bilirubin ölçümlerine ait bilirubin ortalamaları

Yöntem		1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün
TkB alın	Ort.	5.34	8.35	10.26	11.67	11.60	13.76	12.88
	SS	2.52	2.46	2.74	2.46	2.91	2.11	2.13
TkB sternum	Ort.	5.28	8.44	10.33	11.74	11.66	13.08	12.85
	SS	2.36	2.50	2.81	2.51	2.94	2.08	2.00
TSB	Ort.	5.12	8.18	10.24	12.1	12.49	14.93	14.45
	SS	2.59	2.78	3.24	3.17	3.84	3.22	3.18

Anlamlı hiperbilirubinemi gelişen ve gelişmeyen bebeklerin günlük bilirubin ölçümleri karşılaştırıldığında, hiperbilirubinemi gelişen bebeklerde bütün günler için TkB ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo-XXI ve XXII).

Term ve terme-yakın bebeklerin günlük bilirubin ölçümleri karşılaştırıldığında bütün günler için terme-yakın bebeklerde bilirubin değerleri yüksek saptandı (Tablo-XXIII). Term ve terme yakın bebeklerin bilirubin ortalamaları arasında 4-7. günler için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Tablo-XXI: Anlamli hiperbilirubinemi varliga gore TkB alin ortalamalari

Anlamli Hiperbilirubinemi		1.gun	2.gun	3.gun	4.gun	5.gun	6.gun	7.gun
Yok	Ort.	4,22	7,10	8,50	8,67	8,83	8,59	8,76
	n	752	696	480	367	332	131	79
Var	Ort.	6,03	9,59	12,16	13,34	13,57	13,91	12,82
	n	74	79	65	52	51	38	26
Genel	Ort.	4,38	7,35	8,93	9,25	9,80	9,79	9,76
	n	826	775	545	419	383	169	105

Tablo-XXII: Anlamli hiperbilirubinemi varliga gore TkB sternum ortalamalari

Anlamli Hiperbilirubinemi		1.gun	2.gun	3.gun	4.gun	5.gun	6.gun	7.gun
Yok	Ort.	4,06	7,09	8,61	8,69	8,76	8,62	8,70
	n	752	696	480	367	332	131	77
Var	Ort.	5,76	9,84	12,41	13,50	13,68	13,55	13,16
	n	74	79	65	52	51	38	27
Genel	Ort.	4,21	7,37	9,06	9,28	9,82	9,73	9,86
	n	826	775	545	419	383	169	104

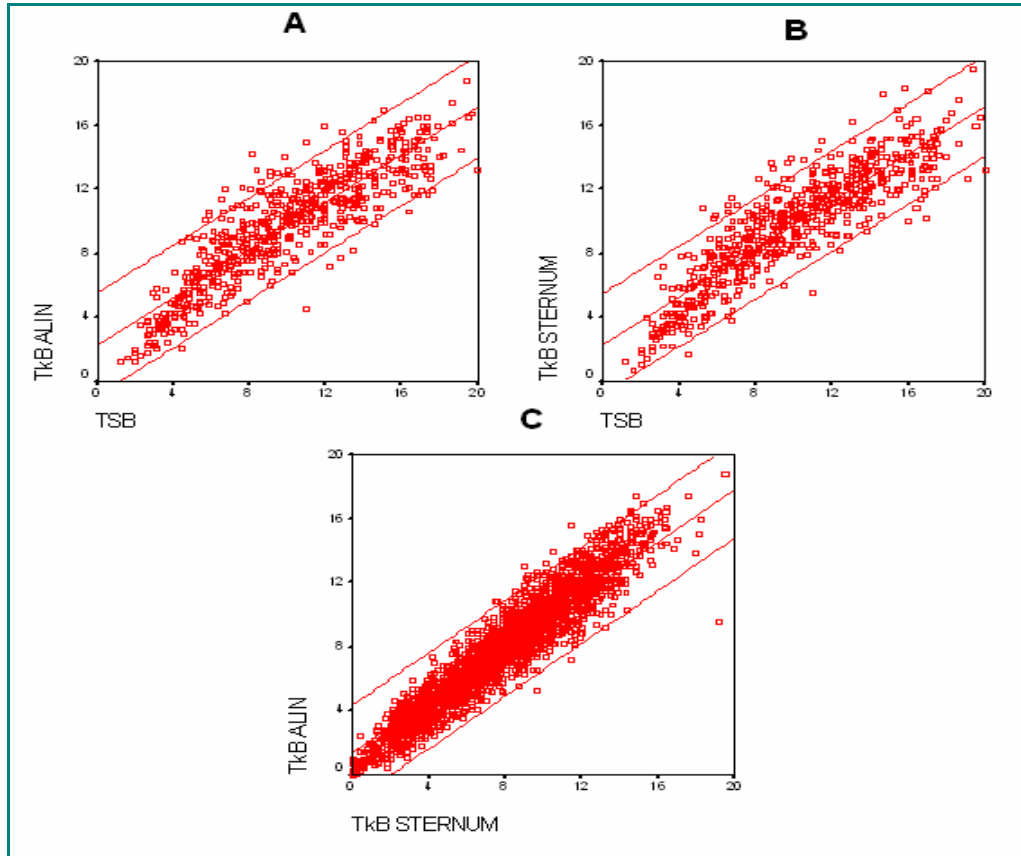
Tablo-XXIII: Gebelik haftasina gore gunluk TkB sternum ortalamalari

Gebelik Haftasi		1.gun	2.gun	3.gun	4.gun	5.gun	6.gun	7.gun
Term (35-37hf)	Ort.	4,21	7,32	8,91	9,02	9,74	9,43	9,53
	n	715	666	455	358	315	138	83
Terme-yakin (38-42hf)	Ort.	4,28	7,72	9,84	10,81	11,44	11,05	11,16
	n	111	109	90	61	68	31	21
Genel	Ort.	4,22	7,38	9,06	9,28	9,82	9,73	9,86
	n	826	775	545	419	383	169	104

Alın, sternum ve serumdan yapılan ölçümler karşılaştırıldığında; TkB ve TSB ölçümleri arasındaki ikorelasyon anlamlı bulundu (Tablo-XXIV). TkB ve TSB ölçümlerinin serpmme dağılımları şekil-7'de gösterilmiştir.

Tablo-XXIV: TkB ve TSB ölçümleri arasındaki ilişki

	Korelasyon katsayısı (r)	P
TkB alın – TkB sternum	0.896	.000
TkB alın – TSB	0.885	.000
TkB sternum – TSB	0.890	.000



Şekil-7: Bilirubin ölçümlerinin serpmme dağılımları, TkB alın ve TSB (A), TkB sternum ve TSB (B), TkB alın ve TkB sternum (C) dağılımı (%95 GA)

Yüksek bilirubin değerlerinde TSB ve TkB ölçümleri arasındaki korelasyonun azaldığı saptandı. TSB değeri 13mg/dl ve üzerinde iken korelasyon katsayısı (r) 0.433, 14mg/dl ve üzerinde 0.301, 15mg/dl ve üzerinde 0.280 olarak bulundu (Tablo-XXV).

Tablo- XXV: Yüksek bilirubin değerlerinde TSB ve TkB sternum ölçümleri arasındaki ilişki

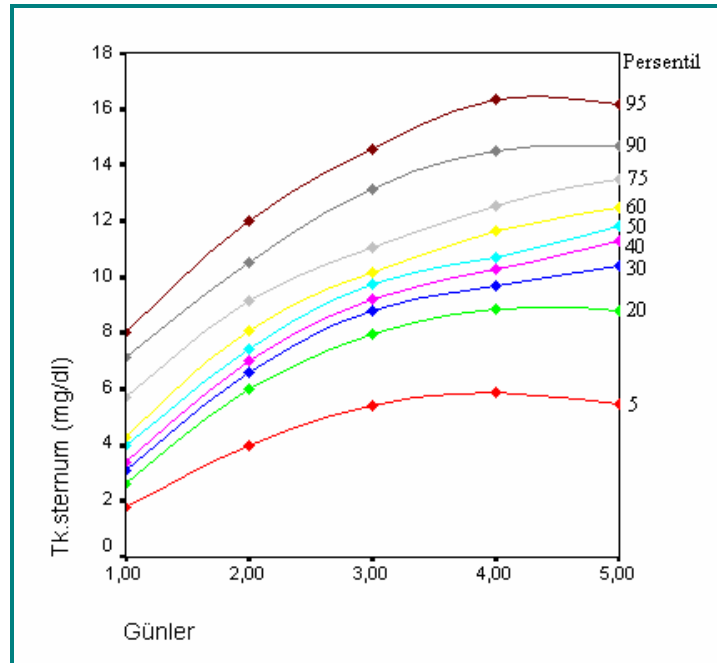
TSB (mg/dl)	TSB ölçümü (n)	Tk. sternum ölçümü (n)	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
≥15	108	89	0.280	.008
<15	627	574	0.880	.000
≥14	147	125	0.301	.001
<14	588	538	0.868	.000
≥13	205	175	0.433	.000
<13	530	488	0.855	.000
≥12	257	220	0.557	.000
<12	478	443	0.852	.000
≥11	319	277	0.606	.000
<11	416	386	0.840	.000

TSB değeri 13 mg/dl ve üzerinde olduğunda eş zamanlı TkB sternum ölçümü %95 duyarlılıkla 10.9 mg/dl üzerinde saptandı. TSB değeri 15 mg/dl ve üzerinde olduğunda ise TkB değerinin %95 duyarlılıkla 11.7 mg/dl üzerinde olduğu saptandı.

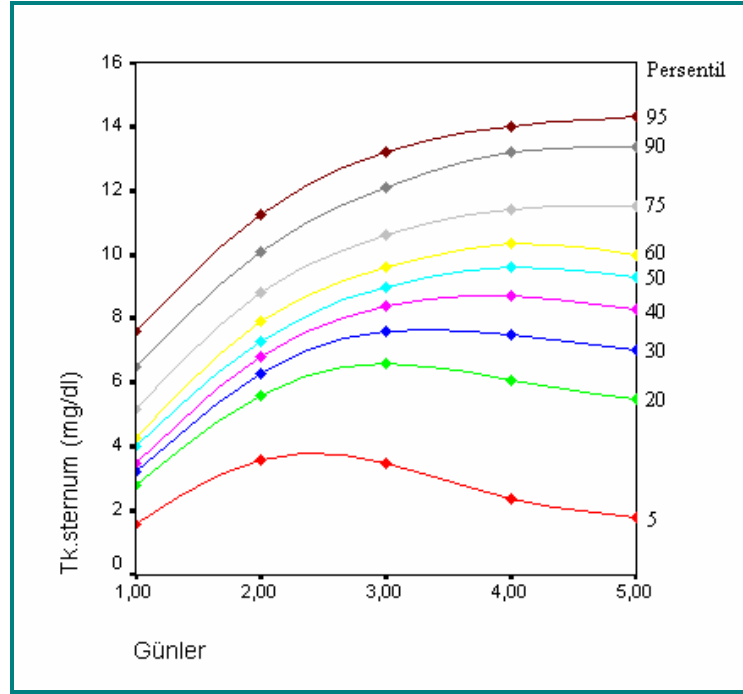
Bilirubin Nomogramı

Term, terme-yakın bebekler için ayrı ayrı ve tüm bebekler için persentillere karşılık gelen bilirubin değerleri ek-2,3 ve 4'te verilmiştir.

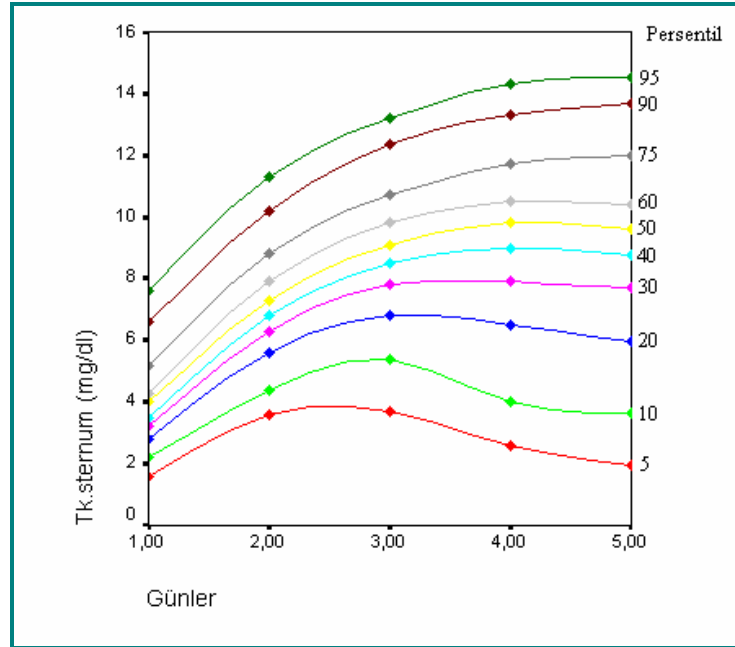
Term ve terme yakın bebekler için ayrı ayrı ve tüm bebekler için olmak üzere TkB sternum ölçümleri kullanılarak persentillere dayalı bilirubin nomogramı oluşturuldu (Şekil-8,9 ve10). Beşinci günden sonraki veriler, çoğunlukla bilirubin değerleri yüksek olan bebeklere ait olduğundan nomograma dahil edilmedi, anlamlı hiperbilirubinemi gelişimini değerlendirmede kullanıldı.



Şekil-8: Terme yakın bebeklerde TkB sternum ölçümlerine dayalı bilirubin nomogramı



Şekil-9: Term bebeklerde TkB sternum ölçülerine dayalı bilirubin nomogramı



Şekil-10: Gebelik haftası ≥ 35 hafta olan bebeklerde TkB sternum ölçülerine dayalı bilirubin nomogramı

Bilirubin nomogramını kullanarak anlamlı hiperbilirubinemi riskini belirleyebilmek amacıyla ilk 3 güne ait 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 95p için prediktif özellikler (duyarlılık (sensitivite), seçicilik (spesifite), olumlu öngörü (PPD), olumsuz öngörü (NPD) ve olabilirlik oranı (LRP)) hesaplandı. İlk üç gün için persentil değerlerine göre prediktif özellikler tablo-XXVI - XXVIII'de verilmiştir.

Tablo-XXVI: Birinci gün için persentil değerlerine göre prediktif özellikler

Pers.	Toplam (n)	Anlamlı Hiperbilirubinemi		Prediktif Özellikler				
		Evet (n)	Hayır (n)	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	Olumlu öngörü (%)	Olumsuz öngörü (%)	Olabilirlik oranı
>95p	44	16	28	23	96	37	93	5.75
	781	52	729					
>90p	84	18	66	26	91	21	93	2.90
	741	50	691					
>75p	224	36	188	52	75	16	94	2.10
	601	32	569					
>60p	349	49	300	72	60	14	96	1.80
	476	19	457					
>50p	416	51	365	75	52	12	96	1.6
	409	17	392					
>40p	505	59	446	86	41	11	97	1.45
	320	9	311					
>30p	580	61	519	89	31	10	97	1.21
	245	7	238					
>20p	666	64	602	94	20	10	97	1.17
	159	4	155					
>10p	745	66	679	97	10	9	98	1.07
	80	2	78					
>5p	789	68	721	100	5	8.6	100	1.05
	36	0	36					

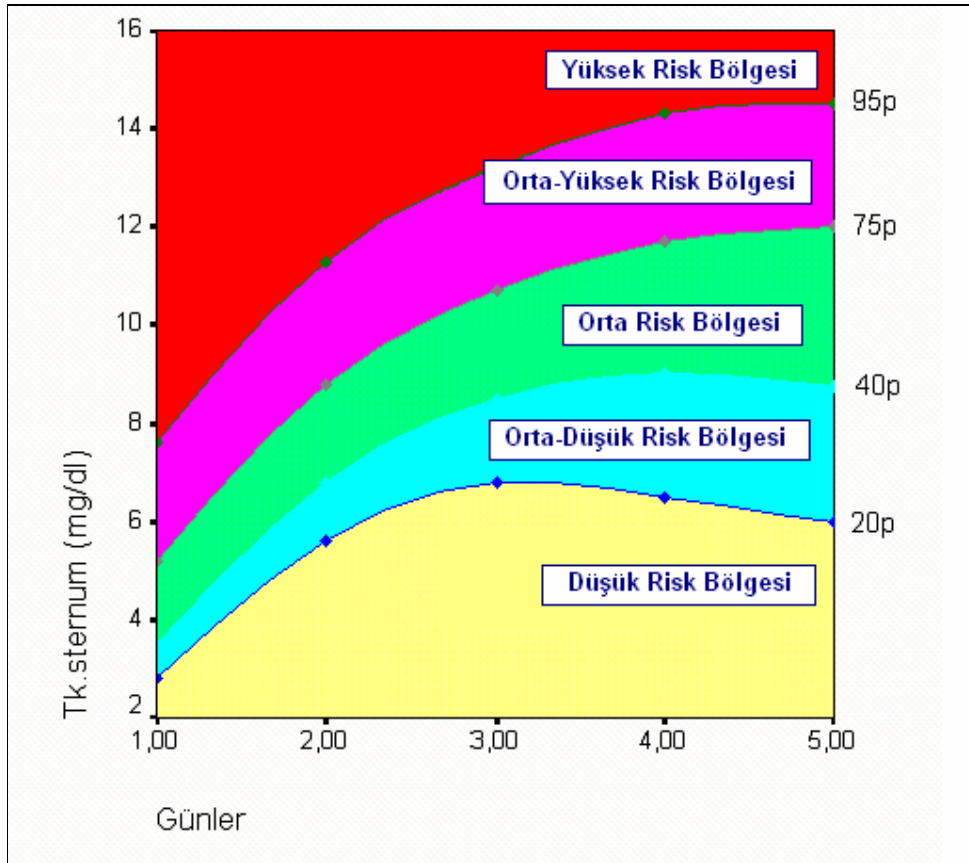
Tablo-XXVII: İkinci gün için persentil değerlerine göre prediktif özellikler

Pers.	Toplam (n)	Anlamlı Hiperbilirubinemi		Prediktif Özellikler				
		Evet (n)	Hayır (n)	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	Olumlu öngörü (%)	Olumsuz öngörü (%)	Olabilirlik oranı
>95p	39	22	17	23	97	56	94	9.20
	736	46	690					
>90p	78	28	50	41	93	36	94	5.80
	697	40	657					
>75p	203	48	155	70	78	24	96	3.20
	572	20	552					
>60p	317	58	259	85	63	18	98	2.30
	458	10	448					
>50p	396	62	334	91	53	16	98	1.90
	379	6	373					
>40p	477	63	414	92	41	13	98	1.56
	298	5	293					
>30p	553	64	489	94	30	12	98	1.34
	222	4	218					
>20p	629	67	562	99	20	10	99	1.23
	147	1	146					
>10p	704	68	636	100	10	10	100	1.11
	71	0	71					
>5p	789	68	721	100	5	9	100	1.05
	36	0	36					

Tablo-XXVIII: Üçüncü gün için persentil değerlerine göre prediktif özellikler

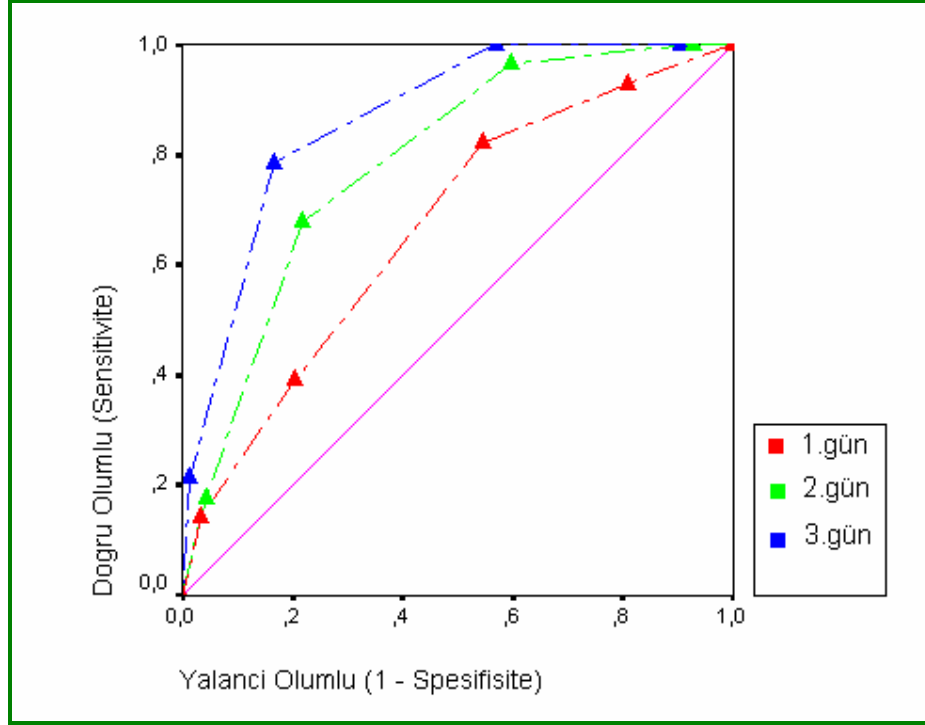
Pers.	Toplam (n)	Anamlı Hiperbilirubinemi		Prediktif Özellikler				
		Evet (n)	Hayır (n)	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	Olumlu öngörü (%)	Olumsuz öngörü (%)	Olabilirlik oranı
>95p	32	18	14	32	97	56	92	10.6
	512	39	473					
>90p	54	29	25	50	95	54	94	10.0
	490	28	462					
>75p	139	45	94	80	80	32	97	3.95
	405	12	393					
>60p	220	53	167	93	66	24	99	2.70
	324	4	320					
>50p	278	55	223	96	54	20	99	2.10
	266	2	264					
>40p	335	57	271	100	43	17	100	1.50
	209	0	209					
>30p	388	57	331	100	32	14	100	1.47
	156	0	156					
>20p	439	57	382	100	22	13	100	1.26
	105	0	105					
>10p	490	57	433	100	11	12	100	1.12
	54	0	54					
>5p	519	57	462	100	5	10	100	1.05
	25	0	25					

Değişik duyarlılık, seçicilik, olumlu öngörü, olumsuz öngörü özelliklerine sahip 20, 40, 75 ve 95 persentil değerlerine göre risk zonları belirlendi. Buna göre 20. persentil altı düşük risk bölgesi (DRB), 20-40. persentiller arası orta-düşük risk bölgesi (ODRB), 40-75. persentiller arası orta risk bölgesi (ORB), 75-95. persentiller arası orta-yüksek risk bölgesi (OYRB), 95. persentil üstü ise yüksek risk bölgesi (YRB) olarak belirlendi (Şekil-11).



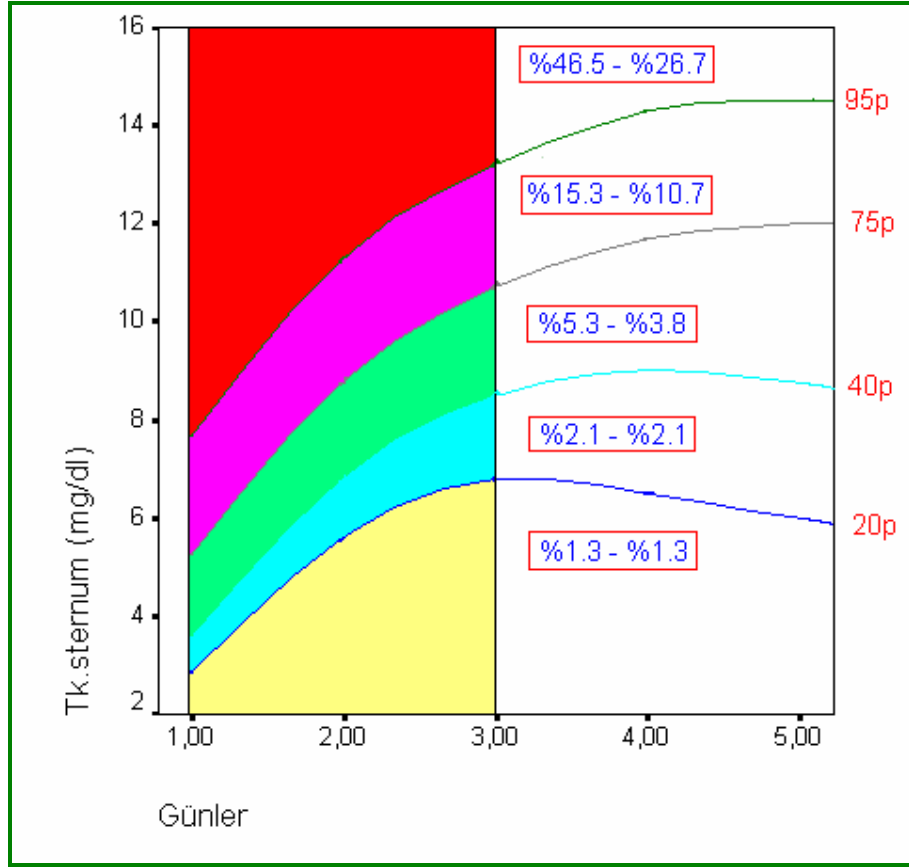
Şekil-11: TKB sternum ölçümlerine dayalı bilirubin nomogramı risk zonları

Risk zonlarının sınırlarını belirleyen persentil değerlerinin prediktif değerlerine ait ROC eğrisi şekil-12'de sunulmuştur.



Şekil-12: Risk zonu sınırlarını belirleyen 20, 40, 75 ve 95. persentil değerlerinin prediktif özelliklerine ait ROC eğrisi, Eğri altında kalan alan (EAA) 1.gün için; 0.670 (p:0.004), 2.gün için; 0.786 (p:0.000) ve 3.gün için; 0.868 (p:0.000)

İlk üç gün içinde bilirubin değeri YRB içinde olan bebeklerin %46.5'inde, OYRB içinde olanların %15.3'ünde, ORB içinde olanların %5.3'ünde, ODRB içinde olanların %2.1'inde, DRB içinde olanların ise %1.3'ünde anlamlı hiperbilirubinemi saptandı. YRB'nde olan bebeklerin %26.7'si, DRB içinde olan bebeklerin ise %1.3'ü sarılık nedeniyle tedavi almak üzere servise yatırıldı. Risk zonlarına göre anlamlı hiperbilirubinemi ve tedavi oranları şekil-13'te verilmiştir



Şekil-13: İlk 3 gün için risk zonlarına göre anlamlı hiperbilirubinemi ve tedavi oranları

TARTIŞMA

Yenidoğan sarılığı bir çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmekle birlikte esas olarak bilirubin yapımı ve atılımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Sarılık yenidoğanların yaklaşık %50'sinde görülebilir hale gelir ve tüm yenidoğanların %5-10'unun sarılık nedeniyle tedavi gördüğü tahmin edilmektedir (15).

Hemen hemen her yenidoğanda fizyolojik sarılık görülebilmekle birlikte sarılığın şiddetini ve süresini etkileyen bebeğe ve anneye bağlı faktörler vardır (6,23,26,29,47,58).

Çalışmamız süresi içinde bebeklerin %9'unda anlamlı hiperbilirubinemi gelişirken, %6.6'sı sarılık nedeniyle tedavi almak üzere servise yatırıldı. Çalışmamızda lojistik regresyon analizi sonucunda sadece gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile hiperbilirubinemi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Önceki çalışmalarda erkek bebeklerin kız bebeklere göre daha fazla sarılık riski taşıdığı bildirilmiş, fakat patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır (14,17,18,22,35,42,46,58). Çalışmamızda anlamlı hiperbilirubinemi gelişen yenidoğanlarda erkek / kız oranı 1.2 olarak bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda C/S ile doğum oranı %61 olarak bulunmuştur. C/S ile doğumun sarılık riskini arttırdığı yönünde yayınlar olmakla birlikte bunun aksi

yönde görüşler de bildirilmiştir. Osborn ve ark. C/S ile sarılık arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir ⁽⁴³⁾. Buna karşılık vajinal yolla doğan yenidoğanların ilk hafta içerisinde daha yüksek bilirubin seviyelerine sahip olduğunu bildiren yayınlar da vardır ^(23,26). Maisels ve ark. ise doğum şekli ve sarılık arasında ilişki saptamamışlardır ⁽³⁵⁾. Literatürde oksitosin kullanılması ve müdahaleli doğumun sarılık riskini arttırdığı bildirilmektedir ^(26,29,48). Bizim olgularımızda ilk hafta bilirubin ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte vajinal yolla doğan bebeklerde daha yüksek saptanmış, ancak doğum şekli ve hiperbilirubinemi arasında ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte C/S ile doğan bebeklerde vajinal yolla doğan bebeklere göre beslenme problemi ve patolojik kilo kaybının daha fazla olduğu bulunmuştur.

Anne sütü ile beslenme sarılık yönünden risk faktörü olarak bilinmektedir ^(6,17,29,47). Buna karşın çalışmamızda anne sütüne ek olarak mama ile beslenen grupta sarılık oranı daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi olarak sarılık riskini en çok etkileyen faktör olarak saptanan zamanından önce doğum oranının mama ile beslenen grupta daha yüksek (%38.3 / %11.6) oluşu, ayrıca hastanemizin bebek dostu hastane olması nedeniyle mamanın sadece aşırı kilo kaybı veya beslenme problemleri gibi sarılık riskini arttıracılabilecek faktörler varlığında başlanmış olması düşünülmüştür. Bununla birlikte sadece mama ile beslenen bebeklerin sayısının (n=3) yetersiz olması değerlendirme yapmayı güçleştirmektedir.

Kalori alımının bilirubin metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Doğumdan sonraki ilk günlerde kilo kaybının hiperbilirubinemi gelişimi ile sıkı bağlantısı olduğu gösterilmiştir ⁽³⁹⁾. Bu çalışmada kilo kaybı derecesine göre sarılık oranlarına bakıldığında en yüksek oran kilo kaybı %5-10 arasında olan bebeklerde bulunmuştur. Oysa ki, kilo kaybı derecesi %10'un üzerinde olan grupta sarılığın daha fazla görülmesi beklenirdi. Bu bulgunun sebebi ilk haftada %5-10 arasındaki kilo kaybının normal karşılanıp, bebeğin beslenmesi ile ilgili problemlerin gözden kaçırılması veya gerekli müdahalenin (emzirme danışmanlığı ve/veya mama desteği) geciktirilmesi olabilir. Son dönemlerde ilk üç günde verilecek emzirme danışmanlığı ve beslenme desteği ile sarılığın ve ciddiyetinin önemli ölçüde azaltılabileceği bildirilmektedir ^(9,10,39). Çalışmamızda kilo kaybı %5-10 arasında olan bebeklerin ek olarak mama ile beslenme oranı %24.7 iken, %10 üzerinde kilo kaybı olanlarda %32.9 olarak bulunmuştur.

Sefalhematom, intrakranial ve pulmoner kanama damar dışındaki eritrositlerin yıkılması ile serum bilirubin düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır ⁽²⁶⁾. Yapılan değerlendirmelerde kanın damar dışına çıkması sarılıklı olguların %1'inden azında neden olarak bildirilmektedir ^(25,36). Keren ve ark.nın çalışmasında kanama bulguları olan bebeklerde sarılık riskinde artma saptanmamıştır ⁽²⁹⁾. Çalışmamızda fizik muayenede kanama bulguları (hematom, ekimoz) olan bebeklerde bilirubin değerlerinin daha erken ve daha fazla yükseldiği bulunmuş, ancak hiperbilirubinemi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastanemizde normal koşullarda NSVY ile doğan bebekler 24 saat, C/S ile doğan bebekler ise 48 saat dolduktan sonra taburcu edilmektedirler. APA erken taburcu edilen bebeklerin 2-3 gün içinde kontrole çağrılmasını onermektedir ^(6,40). Hastanemizde taburcu edilen bebekler en geç 48-72 saat içinde tekrar görülmektedirler.

Yapılan alışmalar terme-yakın bebeklerin başta beslenme problemleri ve sarılık olmak üzere term bebeklere göre daha fazla risk altında olduğunu göstermektedir ^(26,27,38,52). Bizim alışmamızda da terme-yakın bebeklerde gerek beslenme ile ilgili problemler gerekse sarılık daha yüksek oranda saptanmıştır.

Sarıcı ve ark.nın yaptıkları çalışmada anlamlı hiperbilirubinemi oranları term bebekler için %10.5, terme yakın bebekler için %25.3 olarak bildirilmiştir. Gebelik haftası 35-37 hafta arasında olan bebeklerin, 38-42 hafta arasında olan bebeklere göre anlamlı hiperbilirubinemi riskinin 2.4 kat yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada term ve terme yakın bebeklerde ilk 4 günlük bilirubin değerleri arasında anlamlı bir fark saptanamazken, 5-7. günlerdeki bilirubin değerleri terme-yakın bebeklerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ⁽⁵²⁾. Bir başka çalışmada ise gebelik haftası 36-37 hafta arasında olan bebeklerde, 39-40 hafta arasında olanlara göre anlamlı hiperbilirubinemi riski 5.7 kat yüksek bulunmuştur ⁽⁴²⁾. Çalışmamızda term ve teme yakın bebekler ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlı hiperbilirubinemi ve tedavi oranları sırasıyla; term bebeklerde %7.2 ve %5, terme-yakın bebeklerde ise %19.1 ve %16.4 oranında bulunmuştur. Terme-yakın bebeklerde risk 2.6 kat yüksek bulunmuştur. Günlük

bilirubin ortalamaları bütün günler için terme-yakın bebeklerde daha yüksek bulunmasına karşın, 4. günden sonraki bilirubin değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$), bu da Sarıcı ve ark.nın çalışmasındaki bulguyla da uyumludur.

Maisels ve ark. zamanından önce doğan (35-38 hafta) bebeklerde daha fazla kilo kaybı olduğunu belirtmişlerdir ⁽³⁸⁾. Buna karşın Sarıcı ve ark. nın çalışmasında ise bu iki grup arasında patolojik kilo kaybı (>%10) yönünden fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da term ve terme yakın bebekler karşılaştırıldığında patolojik kilo kaybı yönünden bir fark saptanmadı. Bunun sebebi olarak hastanemizde bu bebeklerin daha yakın takip edilmesi ve bu şekilde gereken müdahalenin (emzirme danışmanlığı ve/veya beslenme desteği) zamanında yapılabilmesi düşünülmüştür. Çalışmamızda terme yakın bebeklerde anne sütüne ek olarak mama gereksinimi oranı daha yüksek saptanmıştır, bu da terme-yakın bebeklerde beslenme ile ilgili problemlerinin daha fazla görülmesine bağlanmıştır.

Çoğu sarılıklı bebek diğer yönlerden sağlıklıdır, ancak serum bilirubini yüksek düzeylere ulaşırsa beyinde zedelenmeye yol açabileceğinden anlamlı hiperbilirubinemi ve muhtemel bilirubine bağlı nörolojik bozukluklar yönünden risk altındaki bebeklerin belirlenmesi toplum sağlığı konusu haline gelmiştir ^(10,37). Bu nedenle bir çok merkez bebekleri taburcu etmeden önce bilirubin tarama programını uygulamaya başlamıştır. Bu amaçla ilk gün bilirubin değerleri, TSB veya TKB ölçümlerine dayalı bilirubin nomogramı ve risk durumu kullanılmaktadır ^(9,10,41,52).

Bilirubin tarama programlarının uygulanması ile ciddi sarılık oranlarında belirgin azalma bildirilmektedir. Larry ve ark.nın bütün yenidoğanların taburcu edilmeden önce TSB veya transkutanöz ölçümlerle tarandığı 18 ayrı merkezde yaptıkları değerlendirmede, program öncesinde ciddi hiperbilirubinemi (≥ 20 mg/dl) 1/77, aşırı hiperbilirubinemi (≥ 25 mg/dl) 1/1522 oranında görülürken, programın uygulanmasından sonra sırasıyla 1/142 ve 1/4037 oranına düştüğü bulunmuştur. Ayrıca primer sarılık tanısı ile hastaneye tekrar başvuru oranının %0.55'ten %0.43'e düştüğü bildirilmiştir ⁽²⁰⁾.

Bilirubin tarama programlarında en yaygın olarak kullanılan Bhutani ve ark.nın oluşturduğu TSB ölçümlerine dayalı bilirubin nomogramıdır. Ancak sarılık özellikleri değişik toplumlar ve ırklar arasında değişkenlik göstermektedir. ABD'de yapılan çalışmada değişik toplumlarda sarılık oranları %5 ile %39 arasında bildirilmiştir ⁽⁵⁵⁾. Bu nedenle her toplumun kendi normal değerlerini belirlemesi daha doğru bir tutum olacaktır. Tarama amacıyla bilirubin ölçümü için kan almanın pahalı ve invaziv bir yöntem olması uygulanmasını kısıtlamaktadır. Ayrıca Knudsen ve Brodersen bilirubinün ciltte depolanması ve kan-beyin bariyerini geçerek beyinde birikme mekanizmasının benzer olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle potansiyel beyin hasarının belirlenmesinde TkB ölçümlerinin serum bilirubin ölçümlerine göre daha iyi bir gösterge olabileceğini öne sürmüşlerdir ⁽³⁰⁾.

Çalışmamızda, toplumumuzda tarama amacıyla kullanılacak, uygulanması kolay, ucuz ve invaziv olmayan bir yöntemle bebekleri taburcu etmeden önce sarılık riskini belirleyebilmek amaçlanmıştır. Bu amaçla Minolta-Air

Shields JM-103 ile yapılan TkB ölçümleri TSB ölçümleri ile karşılaştırılmış ve transkutanöz ölçümlere dayalı bilirubin nomogramı ve risk zonları belirlenmiştir.

TkB ölçümlerinin kan dolaşımının yeterli olduğu alın veya sternumdan yapılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda TkB ölçümlerinin güvenilirliği gösterilmiştir ^(7,8,10,24,29,40,50,56,60). Bhutani ve ark.'nın farklı etnik gruplardan 490 term ve terme-yakın yenidoğanda yaptıkları çalışmada TSB ve TkB ölçümleri (Bilichcek ®) arasındaki korelasyon katsayısı (r) 0.91 ^(10,29), Szabo ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise 0.89 olarak bildirilmiştir ⁽⁵⁶⁾. Rubaltelli ve ark nın yaptıkları çalışmada alından yapılan ölçümler ve serum ölçümleri arasındaki korelasyon katsayısı 0.89, sternumdan yapılan ölçümler için 0.88 olarak bulunmuştur ⁽⁵⁰⁾. Ülkemizde TkB ölçümlerinin güvenilirliğini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

JM-103 ile yapılan çalışmalarda sternumdan yapılan ölçümlerin alından yapılan ölçümlere göre daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da JM-103 ile yapılan ölçümlerde TkB sternum ve TSB arasındaki korelasyon, TkB alın ve TSB arasındaki korelasyondan yüksek bulunmuştur (r=0.890 / 0.885). Bu nedenle analizlerde sternumdan yapılan ölçümler kullanılmıştır.

Çalışmamızda eş zamanlı transkutanöz ve serum ölçümleri karşılaştırıldığında nispeten daha düşük bilirubin değerlerinin gözleendiği ilk 4 güne ait bilirubin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmazken, 5-7. günlerdeki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Beşinci günden sonraki ölçümlerde TkB ölçümleri TSB ölçümlerinden düşük bulunmuştur.

Yüksek serum bilirubin değerlerinde transkutanöz ölçümlerin bilirubin değerini olduğundan daha düşük gösterdiği daha önceki yayınlarda da bildirilmiştir ^(7,10,56). Bunun nedeni olarak vasküler alan ve dokular arasındaki bilirubin kinetiği dinamiği (bilirubinün yükselme hızının, afinitesi ve bilirubinün dokulara geçişinin etkisi), transmasyon ve yansıma ölçümlerini etkileyen diğer faktörler gösterilmiştir. Bu nedenle tarama amaçlı olarak faydalı olmakla birlikte özellikle 13 mg/dl üzerindeki değerlerde serum bilirubin ölçümlerinin yerini almaması gerektiği önerilmektedir ⁽¹¹⁾.

Çalışmamızda da yüksek bilirubin değerlerinde TkB ve TSB ölçümleri arasındaki korelasyonun azaldığı saptanmıştır. TSB düzeyi 12 mg/dl ve üzerinde olduğunda TSB ve TkB sternum ölçümleri arasındaki korelasyon katsayısı 0.557 (güçlü), 13mg/dl ve üzerinde 0.433 (orta), 14mg/dl ve üzeri için 0.301 (orta), 15mg/dl ve üzeri için 0.281 (orta) olarak bulunmuştur. Bu özellik cihazların kullanımını kısıtlıyor olsa da, uygun sınır değerler belirlendiğinde TSB ölçüm gerekliliği önemli ölçüde azaltılabilir. Bununla ilgili yayınlarda TSB ölçümlerinin %66-93'ünün engellenebileceği bildirilmektedir ^(16,24,60).

Szabo ve arkadaşları TSB değerinin 250 μ mol/l (14.7mg/dl) üzerinde olduğu durumlarda TkB değerinin %94 sensitivite ile 190mmol/l (11.17 μ g/dl) üzerinde olduğunu bildirmiş, TkB değerinin 190 μ mol/l altında olması durumunda

serum bilirubin ölçümünden kaçınılmasını önermişlerdir ⁽⁵⁶⁾. Grohman ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise, TSB değeri 15 mg/dl üzerinde olduğunda TKB ölçümlerinin (JM-103 ®) %100 sensitivite ile 12.3 mg/dl üzerinde olduğu bulunmuştur ⁽²⁴⁾. Bu sınır değeri kullanılarak serum bilirubin ölçüm gereksiniminin %93 oranında azaltılabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada yenidoğanda bilirubin ölçmeye yarayan 9 yöntem (3 transkutanöz ölçüm yapan cihaz, 3 kimyasal olmayan fotometrik cihaz ve 3 laboratuvar analizi) karşılaştırılmış ve yenidoğan bilirubin testinde ilk basamak olarak transkutanöz cihazlar, transkutanöz ölçümün 200µmol/l üstünde olması durumunda kimyasal olmayan fotometrik cihazlar veya laboratuvar analizi önerilmiştir ⁽²⁴⁾.

Çalışmamızda TSB değeri 13 mg/dl (220mmol/L) ve üzerinde olduğunda TKB sternum değerleri %95 sensitiviteyle 10.9 mg/dl (185mmol/L), TSB değeri 15 mg/dl (255mmol/L) ve üzerinde olduğunda TKB değeri 11.7 mg/dl (200mmol/L) üzerinde saptanmıştır. Çalışmada toplam 735 TSB ölçümünün %72'si 13mg/dl, %85.3'ü ise 15mg/dl altında saptanmıştır. Dolayısıyla bu sınır değerler kullanıldığında TSB ölçümü gerekliliği önemli ölçüde azaltılabilir.

Bhutani ve ark. farklı etnik gruplardan 2840 yenidoğana ait TSB ölçümlerini kullanarak hayatın ilk haftası için bilirubin nomogramı ve bebeğin sarılık riskini belirlemeye yarayacak persentile dayalı risk zonlarını oluşturmuşlardır. Bu çalışmada taburcu edilmeden önceki bilirubin değeri yüksek risk bölgesinde ($\geq 95p$) olanların %39.5'inde, orta-yüksek risk bölgesinde (75-95p) olanların

%12.9'unda, orta-düşük risk bölgesinde (40-75p) olanların %2.26'sında takipte serum bilirubin değerinin 95p üzerinde olduğu, düşük risk bölgesinde (<40p) olanların ise hiçbirinde takipte bilirubin değerinin 95p üzerine çıkmadığı bildirilmiştir ⁽⁹⁾. Daha sonra yayınladıkları çalışmada ise oluşturdukları bu nomograma göre yüksek risk zonuna (>95p) giren bebeklerin tamamının transkutanöz bilirubin değerinin aynı nomograma göre 75p üzerinde, düşük risk zonunda (<40p) olanların tamamının da transkutanöz ölçümlerinin 40p altında olduğunu bildirmişlerdir ⁽¹⁰⁾.

Maisels ve ark. ise 6 saatlik aralıklarla elde edilen TkB ölçümlerine dayalı bilirubin nomogramı oluşturmuşlardır. Fakat bu çalışmada daha çok bilirubin değerindeki yükselme hızı ve paterni incelenmiş, nomogramdaki yeri ve sarılık riski karşılaştırılmamıştır. Bu çalışmada ölçümler sternumdan ve JM-103® ile yapılmış, nomogramda 5, 25, 50, 75 ve 95p değerleri verilmiştir ⁽⁴¹⁾. Persentillere göre bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda bilirubin değerleri aynı persentiller için daha yüksek bulunmuştur. Bu fark diğer çalışmada farklı etnik gruptan bebeklere ait ölçümlerin kullanılmasına bağlı olabilir, bu durumda her toplumun kendi normal değerlerini belirlemesi önemli hale gelmektedir.

Çalışmamızda ilk beş güne ait transkutanöz ölçümlerle bilirubin nomogramı oluşturulmuştur. Hastanemizde yenidoğan bebeklerin büyük bir kısmı doğumdan sonra ilk üç gün içinde taburcu edilmekte, zirve bilirubin değerleri ise 3-7. günler arasında olmaktadır. Bu nedenle taburcu edilmeden önce sarılık riskini belirleyebilmek amacıyla nomogramda ilk üç güne ait ölçümler ve anlamlı

hiperbilirubinemi gelişimi karşılaştırılmıştır. İlk üç gün için çeşitli persentillerin prediktif özellikleri hesaplandıktan sonra, risk zonlarının sınırları 20,40,75 ve 95 persentil değerlerine göre belirlenmiştir. Bu persentillere ait ROC eğrisi çizildiğinde elde edilen EAA değerleri anlamlı bulunmuştur ($p < 0.005$).

İlk üç gün içinde bilirubin değeri yüksek risk bölgesinde ($>95p$) olan bebeklerin %46.7'sinde anlamlı hiperbilirubinemi gözlenirken, %26.7'si hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi almıştır. Düşük risk bölgesinde ($<20p$) olan bebekler için ise anlamlı hiperbilirubinemi ve tedavi oranı %1.3 olarak bulunmuştur. Birinci gün bilirubin değeri 40p altında olup anlamlı hiperbilirubinemi gelişen 9 bebekten 7 tanesinin gebelik haftası 38 haftanın altında ve bunlardan da üçünün doğum ağırlığı 2500gr altında saptanmıştır. Yine aynı şekilde ikinci gün bilirubin değeri 40p altında olmasına karşın anlamlı hiperbilirubinemi gelişen 5 bebeğin tamamı terme-yakın bebekler olup bunlardan ikisinin doğum ağırlığı 2500gr altında bulunmuştur. Bununla birlikte üçüncü gün transkutanöz bilirubin değeri 40p altında olan hiçbir bebekte anlamlı hiperbilirubinemi gözlenmezken, bilirubin değeri 95p üzerinde olanların ise %56'sında (18/32) anlamlı hiperbilirubinemi gözlenmiştir.

İlk günlerde ölçülen bilirubin değerlerinin düşük olmasına rağmen takiplerinde anlamlı hiperbilirubinemi gelişmesi, düşük doğum ağırlığı olan ve/veya zamanından önce doğan bu bebeklerin daha yakından takip edilmesi gerektiğini göstermektedir. Yenidoğan hiperbilirubinemisinde zirve bilirubin değerlerinin 3-7. günler arasında olduğu düşünülürse, taburcu edildikten sonra 3.

veya 4. günlerde yapılacak bir kontrolle sarılık riski daha yüksek doğrulukta belirlenebilir.

Elde ettiğimiz bu sonuçlar; toplumumuzda TkB lmlerinin güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Yenidoğan bilirubin taramasında ilk yöntem olarak TkB lmleri kullanılabilir. Yüksek bilirubin değerlerinde (13mg/dl üzerinde), özellikle de tedavi veya takip kararı alırken tek başına TkB ölçümün yapılması, transkutanöz ölçümlerinin bilirubin düzeyini olduğundan daha düşük göstermesi nedeniyle güvenilir değildir. Bu durumlarda TSB lm yapılarak karar verilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Çalışmamızda TSB değeri 13 mg/dl üzerinde iken Tk. sternum değerinin %95 duyarlılıkla 10.9 mg/dl üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu sınır değerinin üzerinde TkB lm saptandığında TSB lmnn de yapılması ve buna göre karar verilmesi önerilebilir. Bebeklerin takibi yapılırken bilirubin nomogramındaki yerinin yanında diğer risk faktörlerinin de göz önüne alınarak karar verilmesinin daha uygun olacağı görüşüne varılmıştır.

SONUÇLAR

A) Bebeklerin demografik özelliklerinin incelenmesi ile elde edilen sonuçlar:

1. Çalışma 1068'i term (504 kız, 564 erkek), 183'ü terme-yakın (98 kız, 85 erkek) olan toplam 1251 yenidoğanı kapsamaktadır.

2. Çalışma süresinde takip edilen yenidoğanların %9'unda anlamlı hiperbilirubinemi gözlenirken, %6.6'sı hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi almak üzere servise yatırıldı.

3. Erkeklerin %9.4'ünde (61/649), kızların %8.5'inde (51/602) anlamlı hiperbilirubinemi saptandı, tedavi oranları her iki cinsiyet için de %6.6 (43/649, 40/602) olarak bulundu. Hiperbilirubinemi ve cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

4. C/S ile doğum oranı %61.4, vajinal yolla doğum oranı %38.6 olarak saptandı. Doğum şekli ve hiperbilirubinemi arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

5. Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3340+/-430gr olarak saptandı. Doğum ağırlığı 2500gr altında olan bebeklerin (n=34) %32.4'ünde anlamlı hiperbilirubinemi gelişirken %20.6'sında tedavi uygulandı. Bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0.05$).

6. İlk hafta içinde bebeklerin %25'inde %5'in altında, %61.9'unda %5-10 arasında, %12.6'sında %10 üzerinde kilo kaybı saptandı. Kilo kaybı derecesi ve anlamlı hiperbilirubinemi arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

7. Bebeklerin %77.6'sının sadece anne sütü ile %22.1'nin ise ek olarak formula mama ile beslendiği saptandı. Ek olarak mama ile beslenen bebeklerde anlamlı hiperbilirubinemi daha yüksek oranda görülmesine karşın lojistik regresyon analizi

sonucunda mama ile beslenme ve anlamlı hiperbilirubinemi arasında direk ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

8. Annelerin %14.3'ünde kronik veya gebelik kaynaklı hastalık öyküsü saptandı. DM saptanan annelerin (%7.2) bebeklerinde %11.1, hastalık öyküsü olmayanların bebeklerde ise %8.5 oranında anlamlı hiperbilirubinemi saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

9. Term ve terme yakın bebeklerin demografik özellikler karşılaştırıldığında annede hastalık ve gebelik tedavisi öyküsü, ek olarak mama ile beslenme oranları terme yakın bebeklerde daha yüksek saptandı. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0.05$).

10. Term bebeklerde anlamlı hiperbilirubinemi ve tedavi oranları %7.2 (77/1068) ve %5 (53/1068), terme yakın bebeklerde %19.1 (35/183) ve %16.4 (30/183) olarak bulundu. Gebelik haftası ve hiperbilirubinemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.05$).

B) TkB ve TSB ölçümleri kullanılarak elde edilen sonuçlar:

1. Hayatın ilk haftasında alın ve sternumdan yapılan toplam 3222 transkutanöz ve 735 serum bilirubin ölçümü ile analiz yapıldı.

2. Günlük bilirubin ortalamaları anlamlı hiperbilirubinemi gözlenen bebeklerde gözlenmeyenlere göre daha yüksek saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

3. Günlük bilirubin ortalamaları bütün günler için terme yakın bebeklerde term bebeklere göre daha yüksek saptandı. İlk üç gün ölçümleri arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken , dördüncü günden sonraki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$).

4. TkB sternum ve TSB arasındaki korelasyon alından yapılan ölçümlere göre daha yüksek saptandı (0.890/0.885). Bu nedenle çalışmanın diğer kısmında sternumdan yapılan ölçümler kullanıldı.

5. Yüksek bilirubin değerlerinde TkB ve TSB arasındaki korelasyonun gücünün azaldığı saptandı.

6. TSB değeri 13mg/dl üzerinde olduğunda TkB ölçümlerinin %95 duyarlılıkla 10.9 mg/dl üzerinde olduğu saptandı.

7. İlk 5 güne ait TkB ölçümleri kullanılarak term, terme-yakın ve tüm bebekler için bilirubin nomogramı oluşturuldu.

8. Değişik prediktif özelliklere sahip 20, 40, 75 ve 95 persentil değerlerine göre risk zonları belirlendi. Buna göre 20p altı düşük risk zonu, 20-40p arası orta-düşük risk zonu, 40-75p arası orta risk zonu, 75-95p arası orta-yüksek risk zonu, 95p üzeri ise yüksek risk zonu olarak belirlendi.

9. İlk üç gün içinde bilirubin ölçümleri yüksek risk zonunda olan bebeklerin %46.5'inde, düşük risk zonunda olanların %1.3'ünde anlamlı hiperbilirubinemi gözlemlendi.

ÖZET

Hİperbilirubinemi yenidoğan bebeklerde çok sık karşılaşılan, kalıcı beyin hasarı ve kernikterus riski nedeniyle büyük önem taşıyan bir sorundur. Kernikterus erken tanı ve müdahale ile önlenabilir. Bu nedenle bir çok merkezde riskli bebekleri belirlemeye yarayan bilirubin tarama programları uygulanmaya başlanmıştır. Bu amaçla en sık olarak TSB veya TkB ölçümlerine dayalı bilirubin nomogramları ve klinik risk faktörü skorlamaları kullanılmaktadır.

Bu çalışma; GUTF hastanesinde doğan 1251 yenidoğanın demografik ve sarılık özellikleri, ilk haftada yapılan TkB ve TSB ölçümleri analiz edilerek yapıldı.

Çalışmamızda bebeklerin demografik özellikleri ve sarılık oranları karşılaştırıldığında gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile sarılık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. TkB sternum ve TSB ölçümleri arasındaki korelasyon katsayısı (r) 0.890 (çok güçlü) olarak bulundu. Ancak daha önceki çalışmalarla da uyumlu olarak yüksek bilirubin değerlerinde korelasyonunun gücünün azaldığı saptandı. Bilirubin nomogramına göre ilk üç gün içinde TkB ölçümü YRB'nde olanlarda anlamlı hiperbilirubinemi oranı %46.5 iken, DRZ'unda olanlarda %1.3 olarak saptandı.

Sonuç olarak; TkB ölçümünün yenidoğan bilirubin taramasında ilk yöntem olarak kullanılabileceği, tedavi veya takip kararı verilmesi gereken yüksek bilirubin değerlerinde ise TSB ölçümü ile desteklenmesi gerektiği kanısına varıldı. Bu çalışmada oluşturulan TkB ölçümlerine dayalı nomograma göre bilirubin değeri yüksek risk zonunda olan, zamanından önce doğan veya doğum ağırlığı düşük olan bebeklerin daha yakından takip edilmesi gerektiği kanısına varıldı.

SUMMARY

Hyperbilirubinemia is a matter of great concern in neonates as it is commonly encountered and carries the risks of permanent brain damage and kernicterus. Kernicterus can be prevented with early diagnosis and interventions. To aid identifying neonates at risk for kernicterus, pre-discharge screening strategies have been advocated in many centers. Bilirubin nomograms based on serum and transcutaneous measurements and clinical risk factor assessment are the methods most commonly used.

This study is carried out by analyzing demographic and jaundice characteristics and total serum and transcutaneous bilirubin measurements during first week of 1251 neonate to be born in GUTF hospital.

In our study, with comparison of demographic characteristics and hyperbilirubinemia ratios of neonates we found that gestational age and birth weight were related with hyperbilirubinemia. Correlation coefficient (r) between transcutaneous bilirubin measured from sternum and total serum bilirubin was found 0.890 ($p < 0.05$). However at high bilirubin levels, consistent with previous reports, the power of correlation was poor. According to our nomogram, bilirubin measurement within high and low risk zone in first 3 days, were found to be related with significant hyperbilirubinemia ratios of 46.5% and 1.3% respectively.

In conclusion, in the routine care of neonates transcutaneous bilirubin measurement should be used as a first method for bilirubin testing. But in case of high bilirubin levels, at which it is important to decide whether to treat or follow up, it should be better to perform serum bilirubin measurement. We suggest that the neonates with bilirubin measurement within high risk zone according to nomogram based on transcutaneous measurements, gestational age below 38 weeks (near-term) and neonate with low birth weight should be followed more closely.

KAYNAKLAR

1. Agarwall R, Deorari AK: Unconjugated hyperbilirubinemia in newborns: current perspective. *Indian Pediatr* 39:30-42, 2002
2. Ahlfors CE, Wennberg RP: Bilirubin-albumin binding and neonatal jaundice. *Semin Perinatol* 28:334-339, 2004
3. Ahlfors CE, Parker AE: Evaluation of a model for brain uptake in jaundiced newborns. *Pediatr Res* 58:1175-1179, 2005
4. Alpay F, Sarıcı SU, Tosuncuk HD, Serdar MA, İnanç N, Gökçay E: The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 106(2):e16, 2000
5. American Academy of Pediatrics, Committee on the Fetus and Newborn: Hospital stay for healthy term newborns. *Pediatrics* 96:788-790, 1995
6. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia: Neonatal jaundice and kernikterus. *Pediatrics* 108:763-765, 2001
7. Beck M, Kau N, Schlebusch H. Transcutaneous bilirubin measurement in newborn infants: evaluation of new spectrophotometric method. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed* 88:350-351, 2003
8. Bertini G, Rubaltelli FF: Non-invasive bilirubinometry in neonatal jaundice. *Semin Neonatol* 7:129-133, 2002
9. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM: Predictive ability of a pre-discharge hour specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 103:6-14, 1999

10. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH: Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 106(2):e17, 2000
11. Bhutani VK, Johnson L: Jaundice Technologies: Prediction of hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *J Perinatol* 21:76-82, 2001
12. Bhutani VK, Johnson L, Keren R: Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate for a safer first week. *Pediatr Clin N Am* 51: 843-861, 2004
13. Blackmon LR, Fanaroff AA, Raju TNK: Research on prevention of bilirubin-induced brain injury and kernicterus: National Institute of Child Health and Human Development Conference Executive Summary . *Pediatrics* 114:229-233, 2004
14. Bracci R, Buonocore G, Garosi G, Bruchi S, Berni S: Epidemiologic study of neonatal jaundice. *Acta Paediatr Scand. Supplement.* 360:87-92,1989
15. Bratlid D: Criteria for treatment of neonatal jaundice. *J Perinatol* 21:588-592, 2001
16. Briscoe L, Clark S, Yoxall CW: Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for blood tests in jaundiced full-term babies? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86:190-192, 2002
17. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK: Neonatal hyperbilirubinemia. *N Eng J Med* 344(8):581-590, 2001

18. Doğan Y, Güngör S, Gürgöze MK, Taşkın E, Yolmaz E, Aygün D: Yenidoğan hiperbilirubinemi olgularının değerlendirilmesi. *Hipokrat Pediatri Dergisi* 3:108-111, 2003
19. Drummond GS, Kapsas A: Chemoprevention of severe neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol* 28:365-368, 2004
20. Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson j, Christensen RD: The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics* 117(5):e855, 2006
21. Frank JE: Diagnosis and management of G6PD deficiency: *Am Fam Physician* 72:1277-1282, 2005
22. Freidman L, Lewis PJ, Clifton P: Factors influencing the incidence of jaundice. *Br Med J* 1:235-237, 1978
23. Frisberg Y, Zelicovic I, Merlob P, Reisner SH: Hyperbilirubinemia and influencing factors in term infants. *Israel Journal of Medical Sciences* 25:28-31, 1989
24. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, Kadow I, Müller C, Goerlach-Graw A, Nauck M, Küster H: Bilirubin measurement for neonates; comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 117(4):1174-1183, 2006
25. Guaran RC, Drew JH, Watkin AM: Jaundice; clinical practice in 88.000 liveborn infants. *Aust NZ J Obstetrics and Gynaecology* 3:186-192, 1992
26. Gürsoy T, Yiğit Ş: Yenidoğan sarılığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 35:143-153, 2004
27. Johnson L, Bhutani VK: Guidelines for management of the management of the jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol* 25(3):555-574, 1998

28. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK: System based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernikterus. *J Pediatr* 93:488-494, 2002
29. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS: Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinemia; a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child* 90:415-421, 2005
30. Knudsen A, Brodersen R: Skin colour and bilirubin in neonates. *Arch Dis Child* 64(4):605-609, 1989
31. Knudsen A, Ebbesen F: Transcutaneous bilirubinometry in neonatal intensive care units. *Arch Dis Child* 75: 53-56, 1996
32. Knüpfer M, Pulzer F, Braun L, Heilman A, Tilig ER, Vogtman C: Transcutaneous bilirubinometry in preterm infants. *Acta Paediatr* 90:899-903, 2001
33. Kramer LI: Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child* 118: 454-458
34. Lee KS, Perlman M, Ballantyne M, Eliot I, To T: Association between duration of hospital stay and readmission rate. *J Pediatr* 127:758-766, 1995
35. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, Leib GR: Jaundice in the healthy newborn infant; New approach to an old problem. *Pediatrics* 81:505-511,1988
36. Maisels MJ, Kring E: Risk of sepsis in newborn with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 90:741-743,1992
37. Maisels MJ, Kring E: Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 101:995-998, 1998

38. Maisels MJ: Epidemiology of neonatal jaundice. In: Maisels MJ, Watchko JF, eds. Neonatal Jaundice. Monographs in clinical pediatrics. Amsterdam, The Netherlands: Harwood academic publishers 2000: 37-49
39. Maisels MJ, Yeung CY: Discussion: Genetics, biochemistry and physiology of bilirubin. *J Perinatol* 21:35-39, 2001
40. Maisels MJ, Ostrea EM, Touch S, Clune SE, Cepeda E, Kring E, Gracey K, Jackson C, Talbot D, Huang R: Evaluation of new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics* 113:1628-1635, 2004
41. Maisels JM, Kring E: Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of ≥ 35 weeks' gestation. *Pediatrics* 117:4:1169-1174, 2006
42. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ: Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154:1140-1147, 2000
43. Osborn LM, Reiff MI, Bolus R: Jaundice in the full term neonate. *Pediatrics*, 73:520-525, 1984
44. Ostrow JD, Pascolo L, Brites D, Tiribelli C: Molecular basis of bilirubin-induced neurotoxicity. *Tr Mol Med* 10(2):65-71, 2004
45. Özkan H, Ören H, Duman N, Duman M: Dermal bilirubin kinetics during phototherapy in term neonates. *Acta Paediatr* 92: 577-581, 2003
46. Polat A, Öktem F, Koç H, Bodur S: Yenidoğan hiperbilirubinemili 963 hastanın değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Pediatri* 2:26-30, 1993
47. Porter ML, Dennis BL: Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician* 65:599-606, 2002

48. Riskin A, Weinger MA, Bader D: How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns. *Clin Pediatr* 42:153-158, 2003
49. Rosenfeld W, Sadhev S, Brunot V, Jhaveri R, Zabaleta I, Evans HE: Phototherapy effect on the incidence of patent ductus arteriosus in premature infants. Prevention with chest shielding. *Pediatrics* 78:10-14, 1986
50. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Kleiner M, Sender A, Vert P: Transcutaneous bilirubin measurement; a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics* 107:1264-1271, 2001
51. Samanta S, Tan M, Kissack C, Nayak S, Chittick R, Yoxall CW: The value of bilicheck as a screening tool for neonatal jaundice in term and near-term babies. *Acta Paediatr* 93:1486-1490, 2004
52. Sarıcı SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş: Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near term and term newborns. *Pediatrics* 113(4):775-780, 2004
53. Stevenson DK, Vreman HJ, Oh W, Fanaroff AA, Wright LL, Lemons JA, Verter J, Shankaran S, Tyson JE, Korones SB, Bauer CR, Papile LA, Okah F, Ehrenkranz RA: Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. *Clin Chem* 40(10): 1934-1939, 1994
54. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels JM, Young BWY, Wong RJ, Vreman HJ, MacMahon JR, Yeung CY, Seidman DS, Gale R, Oh W, Bhutani VK, Johnson LH, Hammerman C, Nakamura H: Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 108: 31-39, 2001

55. Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 114:297-316, 2004
56. Szabo P, Wolf M, Bucher HU, Fauchere JC, Haensse D, Arlettaz R: Detection of hyperbilirubinemia in jaundiced full-term neonates by eye or bilirubinometer. *Eur J Pediatr* 163:722-727, 2004
57. Tan KL, Dong F: Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy. *Acta Paediatr* 92:327-331, 2003
58. Wood B, Culley P, Roginski C: Factors affecting neonatal jaundice. *Arch Dis Child* 54:111-115, 1979
59. Vreman HJ, Stevenson DK, Oh W, Fanaroff AA, Wright LL, Lemons JA, Wright E, Shankaran S, Tyson JE, Korones SB, Bauer CR, Stoll BJ, Papile LA, Donovan EF, Ehrenkranz RA: Semiportable electrochemical instrument for determining CO in breath. *Clin Chem* 40(10): 1927-1933, 1994
60. Yap SH, Mohammad I, Ryan CA: Avoiding painful blood sampling in neonates by transcutaneous bilirubinometry. *Ir J Med Sci* 171:188-190, 2002
61. Zipusky A, Bowman JM: Isoimmun hemolytic disease; Nathan DG, Oski FA. *Hematology of infancy and childhood* 4th. ed. Philadelphia: WB Saunders 1993:44-74

Ek-I: Yenidoğan takip formu

YENİDOĞAN TAKİP FORMU

Anne adı		Anne yaşı	
Doğum tarihi/saati		Cinsiyeti	
Gebelik süresi		Anne kan grubu	
Doğum ağırlığı		Bebek kan grubu	
Doğum şekli		Telefon	

Doğum komplikasyonu:

Annede kronik hastalık :

Kardeş sayısı :

Gebelik Tedavisi :

Fizik Muayene:

	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün
Tarih / saat							
VA							
Beslenme şekli							
Beslenme problemi							
TSB							
Tk.alın							
Tk.sternum							

Anlamlı hiperbilirubinemi Evet

Hayır

Hiperbilirubinemi tedavisi Evet

Hayır

Hastaneye yatış Evet

Hayır

Ek -II: Terme-yakın bebeklerde persentillere göre TKB sternum değerleri

Persentil	1.gün (n=111)	2.gün (n=109)	3.gün (n=90)	4.gün (n=61)	5.gün (n=68)
5	1,78	4,00	5,42	5,86	5,45
10	2,12	5,30	6,82	7,00	7,68
15	2,30	5,60	7,56	7,90	8,17
20	2,64	6,00	7,94	8,88	8,78
25	2,90	6,15	8,37	9,25	9,70
30	3,10	6,60	8,80	9,66	10,41
35	3,20	6,70	8,90	10,14	10,61
40	3,40	7,00	9,20	10,28	11,26
45	3,80	7,10	9,50	10,49	11,60
50	4,00	7,40	9,75	10,70	11,85
55	4,12	7,80	10,00	10,94	12,09
60	4,30	8,10	10,16	11,62	12,48
65	4,58	8,30	10,40	11,93	12,87
70	5,04	8,90	10,90	12,24	13,23
75	5,70	9,15	11,02	12,55	13,50
80	5,96	9,60	11,44	13,02	13,72
85	6,20	10,00	12,33	13,94	14,16
90	7,14	10,50	13,15	14,50	14,70
95	8,00	12,00	14,58	16,32	16,17

Ek- III:Term bebeklerde persentillere göre Tkb sternum değerleri (mg/dl)

Persentil	1.gün (n=715)	2.gün (n=666)	3.gün (n=455)	4.gün (n=358)	5.gün (n=315)
5	1,60	3,60	3,48	2,3800	1,7800
10	2,20	4,40	5,00	3,69	3,06
15	2,50	5,10	6,10	5,20	4,34
20	2,80	5,60	6,60	6,08	5,50
25	3,00	6,00	7,20	6,87	6,20
30	3,20	6,30	7,60	7,50	7,00
35	3,30	6,60	8,00	8,20	7,80
40	3,50	6,80	8,40	8,70	8,30
45	3,70	7,10	8,70	9,10	8,92
50	4,00	7,30	9,00	9,60	9,30
55	4,20	7,60	9,20	10,00	9,60
60	4,30	7,90	9,60	10,34	10,00
65	4,60	8,10	10,00	10,70	10,40
70	4,90	8,40	10,22	11,00	11,00
75	5,20	8,80	10,60	11,42	11,50
80	5,60	9,10	11,08	12,00	12,08
85	6,10	9,50	11,60	12,40	12,76
90	6,50	10,10	12,10	13,20	13,34
95	7,60	11,26	13,20	14,00	14,30

Ek-IV: Tüm bebekler için persentillere göre TkB sternum değerleri (mg/dl)

Persentil	1.gün (n=826)	2.gün (n=775)	3.gün (n=545)	4.gün (n=419)	5.gün (n=383)
5	1,60	3,60	3,70	2,60	1,94
10	2,20	4,40	5,36	4,00	3,64
15	2,50	5,20	6,20	5,50	4,86
20	2,80	5,60	6,80	6,50	5,98
25	3,00	6,00	7,30	7,20	6,90
30	3,20	6,30	7,80	7,90	7,72
35	3,30	6,60	8,20	8,40	8,20
40	3,50	6,80	8,50	9,00	8,76
45	3,70	7,10	8,80	9,30	9,28
50	4,00	7,30	9,10	9,80	9,60
55	4,20	7,70	9,40	10,30	10,00
60	4,30	7,90	9,80	10,50	10,40
65	4,60	8,10	10,10	10,80	11,10
70	4,90	8,40	10,30	11,20	11,50
75	5,20	8,80	10,70	11,70	12,00
80	5,70	9,20	11,18	12,20	12,70
85	6,10	9,60	11,70	12,60	13,20
90	6,60	10,20	12,34	13,30	13,70
95	7,60	11,30	13,20	14,30	14,50