

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**BİLİRUBİN ÖLÇÜMÜ YAPAN CİHAZLARIN
ÖLÇÜM KALİTESİ VE GÜVENİLİRLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Zekeriya DAŞ**

**Danışman
Doç. Dr. Mahmut TOKMAKÇI**

Yüksek Lisans Tezi

**Şubat 2016
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**BİLİRUBİN ÖLÇÜMÜ YAPAN CİHAZLARIN ÖLÇÜM
KALİTESİ VE GÜVENİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Zekeriya DAŞ**

**Danışman
Doç. Dr. Mahmut TOKMAKÇI**

**Şubat 2016
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.



Zekeriya DAŞ



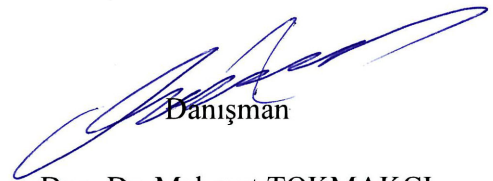
YÖNERGEYE UYGUNLUK

Yenidoğan Ünitelerinde Kullanılan Bilirubinmetrelerin Ölçüm Kalitesi ve Standardının Belirlenmesi adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.



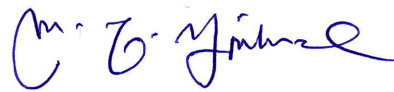
Tezi Hazırlayan

Zekeriya DAŞ



Danışman

Doç. Dr. Mahmut TOKMAKÇI



Biyomedikal Mühendisliği ABD Başkanı

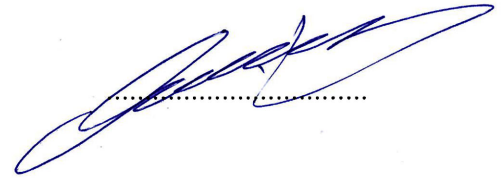
Prof. Dr. M. Emin YÜKSEL

Doç. Dr. Mahmut TOKMAKÇI danışmanlığında **Zekeriya DAŞ** tarafından hazırlanan “**Bilirubin Ölçümü Yapan Cihazların Ölçüm Kalitesi ve Güvenilirliğinin Araştırılması**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

...12.../02/2016...

JÜRİ:

Danışman :Doç. Dr. Mahmut TOKMAKÇI



Üye : Y. Doç. Dr. Gülşen AKDOĞAN

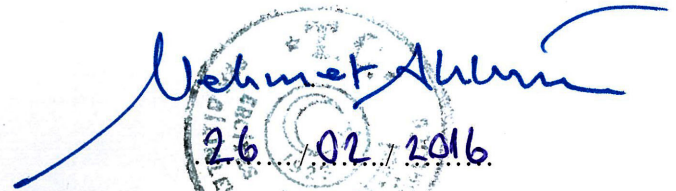


Üye :Y. Doç. Dr. Bekir Hakan AKSEBZECİ



ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 26/02/2016 tarih ve 2016/11-36... sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Mehmet AKKURT

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca farklı bakış açıları ve bilimsel katkılarıyla beni aydınlatan, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen ve bu günlere gelmemde en büyük katkı sahibi sayın hocam Doç. Dr. Mahmut TOKMAKÇI'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca; çalışmalarım süresince sabır göstererek beni daima destekleyen aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Zekeriya DAŞ
Kayseri, Şubat 2016

BİLİRUBİN ÖLÇÜMÜ YAPAN CİHAZLARIN ÖLÇÜM KALİTESİ VE GÜVENİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Zekeriya DAŞ

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Şubat 2016
Danışman: Doç. Dr. Mahmut TOKMAKÇI

ÖZET

Bu tez çalışması, çeşitli hastanelerde kan örneklerinden Bilirubin ölçümü yapan sistemlerin, referans bir fantom(örnek numune) kullanarak, istatistiksel karşılaştırılmasını yapmak ve kalibrasyon standartlarının ülkemizdeki durumunun anlaşılmasını sağlamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Kayseri'den 11, Kastamonu'dan 1 ve Diyarbakır'dan 3 adet olmak üzere, toplamda 15 hastane/özel hastane/poliklinik/özel laboratuvarında mevcut olan 6 üreticinin 10 model otoanalizör/analizör cihazlarından, referans bir fantom/ölçüm numunesi kullanılarak toplamda 48 adet ölçüm yapılmış ve istatistiksel analizleri gerçekleştirilmiştir. Ölçümler Toplam Bilirubin ve Direkt Bilirubin olmak üzere iki parametreden oluşmakta olup, bu ölçümler en az üçer defa tekrarlanmış ve değerlendirmeler buna göre yapılmıştır. Elde edilen sonuçların Toplam Bilirubin ve Direkt Bilirubin değerleri, referans değerlerden ortalama %25 oranında sapma göstermekte olup, Toplam Bilirubinde maksimum %75, Direkt Bilirubinde ise maksimum %45 oranında mutlak hata değerlerine rastlanılmıştır. Bu durum, vücut sıvılarındaki parçacıkların birim hacimdeki miktarlarını spektrofotometrik yöntemlerle tespit eden otoanalizör sistemlerinin uygun kalibratörler kullanılarak daha sık aralıklarla kontrol edilmesinin ve sonuçların doğrulanmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan Sarılık Ölçer, Toplam Bilirubin, Direkt Bilirubin, Bilirubinmetre

INVESTIGATION OF MEASUREMENT QUALITY AND RELIABILITY IN BILIRUBINOMETRY DEVICES

Zekeriya DAŞ

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

M.Sc. Thesis, February 2016

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mahmut TOKMAKÇI

ABSTRACT

This study has been made to unroll calibration standard issues in the bilirubin measurement system from blood samples via a reference phantom (samples) in various hospitals in the region of Turkiye. Totally 48 sample measurements and statistical analyzes were performed by using a reference phantom/measurement sample which is taken from 10 models of auto analyzers / analyzer of the devices from 6 manufacturers existing in the 15 hospitals / private hospitals / clinics / private laboratories including 11 of them Kayseri, 1 of them in Diyarbakir and 3 of them in Kastamonu. Measurements were repeated at least three times consisting of two parameters as Total Bilirubine and Direct Bilirubine and evaluations were made based on these results. Obtained Total Bilirubine and Direct Bilirubine values show 25% and 75% at maximum deviations from the reference values on the average and maximum value of absolute error of 45% has been observed in Direct Bilirubine. This situation reveals both the need verification of results in the body fluid based volume autoanalyzer which detects the amount of volume spectrophotometrically system and control/maintenance of the system more frequently by using appropriate calibrators.

Keywords: Neonatal Jaundice Meter, Total bilirubin, Direct bilirubin, Bilirubinometer

İÇİNDEKİLER

BİLİRUBİN ÖLÇÜMÜ YAPAN CİHAZLARIN ÖLÇÜM KALİTESİ VE GÜVENİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	ii
KABUL VE ONAY	iii
ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	xi
TABLOLAR LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

BİLİRUBİN

1. BİLİRUBİN NEDİR?	3
1.1. Bilirubin Oluşumu.....	3
1.2. Yenidoğan Sarılığı	6
1.3. Bilirubin Bölgelere Göre Yoğunluğu.....	7
1.4. Yenidoğan Sarılıklarının Sınıflandırılması.....	8
1.4.1. Fizyolojik Sarılık.....	8
1.5. Spektrofotometreler	9
1.5.1. Spektrofotometrelerin Kısımları.....	10
1.6. Spektrofotometre Çeşitleri	11
1.6.1. Tek Işın Yollu Spektrofotometreler	11
1.6.2. Çift Işın Yollu Spektrofotometreler	12

2. BÖLÜM

BİLİRUBİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

2.1. İnvazif (Sıvı Örnekleriyle) Ölçüm Yöntemleri	13
2.1.1. Toplam Bilirubin Analiz Yöntemleri.....	13
2.1.1.1 Van Den Berg ve Snapper - Malloy – Evelyn Metodları.....	13
2.1.1.2. Jendrassik ve Grof Yöntemleri.....	14
2.1.1.3. DPD Yöntemi	14
2.1.1.4. Bilirubinin Direkt Spektrofotometrik Tayini	15
2.2. Non-Invasive (Cilt Üzerinden) Ölçüm Yöntemi	15
2.2.1. Yenidoğanlarda Cilt Üzerinden Bilirubini Ölçmek İçin Spektrofotometre Tekniği Kullanımı	15
2.3. Cilt Üzerinden Ölçüm Yapan İki Spektrofotometrenin Kıyaslanması (Minolta Airshields Jm103 ve Spectrx Bilicheck)	18
2.4. Yenidoğanlarda Bilirubin Ölçümünde Sık Kullanılan 9 Yöntemin Karşılaştırılması	21
2.4.1. Cihazlar	23
2.4.1.1. Deri Test Cihazları	23
2.4.1.2. Kimyasal Olmayan Fotometrik Cihazlar	23
2.4.1.3. Laboratuvar Analizörleri.....	24
2.5. Yöntem Karşılaştırması.....	24
2.6. Piyasada Kullanılan Bilirubinmetreler ve Teknik Özellikleri	28
2.6.1. İnvazif Olanlar.....	28
2.6.1.1. Sadece Bilirubin Parametresini Ölçen Cihazlar	28
2.6.1.1.1. Apel BR501 Bilirubinmetre	28
2.6.1.1.2. Advenced Intruments BR2 Bilirubinmetre	30
2.6.1.1.3. Reichert Unistat Bilirubinmetre	31
2.6.1.2. Çeşitli Parametrelerle Birlikte Bilirubin Değerini de Ölçen Otoanalizörler	32
2.6.1.2.1. Chema Diagnostica BT 2000 Oto Analizörü.....	32

2.6.1.2.2. Siemens Dimension RxL Otoanalizörü	33
2.6.1.2.3. Roche Cobas 8000 Otoanalizörü	34
2.6.1.2.4. Olympus AU2700 Otoanalizör	34
2.6.1.2.5. Abbott Architect c16000	35
2.6.1.3. Non-İnvazif (Cilt Üzerinden) Ölçüm Yapan Bilirubinmetreler	
2.6.1.3.1. Bilichek Non-İnvazif Bilirubinmetre.....	36
2.6.1.3.2. Bilimed Non-İnvazif Bilirubinmetre.....	37
2.6.1.3.3. Bilitest Non-İnvazif Bilirubinmetre.....	38
2.6.1.4. Bilirubinmetrelerin Kalibrasyonları.....	39
2.6.1.5. Cihazlar Hakkında Genel Bilgilendirme	40

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Saha Çalışması Yapılarak Farklı Hastanelerde Bulunan Cihazlardan	
Alınan Ölçümler	43
3.2. Box-Plot Çizimler	44
3.3. Tek Örneklem T Test Sonuçları	46
3.3.1. T-Test.....	46
3.3.2. Tek Örneklem İçin T Test (One-Sample Test)	47
3.3.3. D_Bil. Analiz Hipotezi;	47
3.3.4. T_Bil. Analiz Hipotezi;.....	48
3.4. Ortalamaların Birbirinden Farkı (Varyans) Analizi.....	50
3.4.1. Tüm Verilerin Normal Dağılıma Uyum İncelemesi	50
3.5. Kruskal-Wallis Testi	52
3.5.1. D_Bil için İstatistik Hipotezler	52
3.5.2 Hangi Cihaz Gruplarının Birbirinden Farklı Olduğunu Gösteren	
İstatistik Metot- Bağımsız Örneklemeye Dayalı Kruskal-Wallis Testi.....	54

BÖLÜM 4
TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

KAYNAKLAR	61
EKLER.....	67
ÖZGEÇMİŞ.....	81



KISALTMALAR VE SİMGELER

A	: Işık absorpsiyonu
BR	: Bilirubin
D_Bil	: Direkt Bilirubin
DB	: Direkt Bilirubin
ECRI	: Emergency Care Research Institute (Acil Bakım Araştırma Enstitüsü)
GA	: Görünür Alan
Hem	: Hemoglobin
OD	: Optik dansite
RES	: Retikulo Endotalyal Sistem
SI	: Uluslararası birim kısaltmaları
T	: Çözeltinin Işığı geçirme oranı
T_Bil	: Toplam Bilirubin
TB	: Toplam Bilirubin
TcB	: Transkutan Bilirubin
TSB	: Toplam Serum Bilirubin
UMDNS	: ECRI in Evrensel Tıbbi Araç Normalinoloji Sistemi
UV	: Ultra Viyole

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Çeşitli Marka ve Modellerdeki Cihazlardan Ölçümü Yapılmış TB ve DB Parametrelerinin Mutlak Hata Tablosu.....	43
Tablo 3.2. Örnek numunenin (fantomun) Toplam ve Direkt Bilirubin Değerleri.....	44
Tablo 3.3. İstatistiksel analizlerde kullanılmak üzere hastanelerde bulunan analizörlere verilen numaralar ve bu cihazların marka ve modellerini gösteren tablo	45
Tablo 3.4. Tek Örnek İstatistikleri (One-Sample Statistics)	47
Tablo 3.5. Tek Örnek Testi (One-Sample Test)	48
Tablo 3.6. Tek Örnek İstatistikleri (One-SampleStatistics)	49
Tablo 3.7. Tek Örnek Testi (One-Sample Test)	49
Tablo 3.8. DBil değerleri için Normalize testlerin karşılaştırılması.....	51
Tablo 3.9. TBil değerleri için Normalize testlerin karşılaştırılması.....	51
Tablo 3.10. D_Bil Parametresi için tanımlayıcı istatistik değerler	53
Tablo 3.11. Ölçüm yapılan cihazların genel ortalama seviye (rank) değerleri.....	53
Tablo 3.12. D_Bil İçin Kruskal Wallis Test istatistiği tablosu.....	53
Tablo 3.13. T_Bil Parametresi için tanımlayıcı istatistik değerler	55
Tablo 3.14. Ölçüm yapılan cihazların genel ortalama seviye (rank) değerleri.....	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Eritrositler.....	3
Şekil 1.2.	Hem'in yıkımı	4
Şekil 1.3.	Eritrositlerin Yıkımı ve Bilirubin oluşumu	5
Şekil 1.4.	Işığın çözeltide absorblanması	10
Şekil 1.5.	Spektrofotometre şeması	10
Şekil 1.6.	Basit Bir Spektrofotometre Şeması	12
Şekil 1.7.	Çift Işın Yollu Spektrofotometre Şeması	12
Şekil 2.1.	Apel BR501 Bilirubinmetre	28
Şekil 2.2.	Advanced Instruments BR2 Bilirubinmetre	30
Şekil 2.3.	Reichert Unistat Bilirubinmetre	31
Şekil 2.4.	Chema Diagnostica BT 2000 Otoanalizör	32
Şekil 2.5.	Siemens Dimension RxL.....	33
Şekil 2.6.	Siemens DimensionRxL.....	34
Şekil 2.7.	Olympus AU2700	35
Şekil 2.8.	Abbott Architect c16000	36
Şekil 2.9.	BiliChek Non-Invasive Bilirubinmetre	36
Şekil 2.10.	Bilimed Non-İnvazif Bilirubinmetre	37
Şekil 2.11.	Bilitest Non-invazif Bilirubinmetre	38
Şekil 2.12.	Konika Minolta JM 103 Non-İnvazif Bilirubinmetre	39
Şekil 3.1.	Örnek Numune (Fantom)	44
Şekil 3.2.	Farklı cihazlarda gözlemlenen D_Bil değerlerinin referans değere göre düzeyleri box-plot grafiği.....	45
Şekil 3.3.	Farklı cihazlarda gözlemlenen T_Bil değerlerinin, referans değere göre düzeyleri box-plot grafiği.....	46
Şekil 3.4.	Farklı cihazlarda gözlemlenen D_Bil değerlerinin, referans değere göre düzeyleri box-plot grafiği.....	54
Şekil 3.5.	Farklı cihazlarda gözlemlenen T_Bil değerlerinin referans değere göre düzeyleri box-plot grafiği.....	56

GİRİŞ

Yenidoğan sarılığı eski zamanlarda da bilinen bir hastalıktır. Ancak hastalığın tedavisi için özel bir uğraş sarf edilmezdi. Yeni doğmuş bebeklerdeki sarılık durumuna dair ilk bilgi Metlinger tarafından 1473 yılında yazılmış olan Ein Regiment der Kinder adlı kitapta yer almaktadır.

Michael Etmuler; doğumdan kısa süre sonraki sarılık durumundan 1708 yılında yayınladığı "De Infantum Morbis" adlı bilimsel araştırma yazısında bahsetmiştir [1]. Yine yenidoğan sarılığı ile ilgili ilk kayıtlardan biri de, John Burton tarafından 1742 yılında yayınladığı "A Full view of All the Diseases Incident to Children" (Çocuklar üzerinde etkili olan tüm hastalıkların tam bir incelemesi) başlıklı bilimsel araştırma yazısında bulunmaktadır. Bu araştırmasında, Burton, sarılığın bağırsaklardaki hassas bir durumla ilgili olduğu tezini ortaya atmıştır.

Bunun bir benzeri yaklaşım, 1853 yılında, Condi tarafından Philadelphia'da desteklenmiştir. Condie, yenidoğan sarılığının mekonyumun serbestçe boşaltılmasına duyulan gereksinimle ilgili olduğunu farzetmiştir. Hintyağı veya küçük bir miktar calomel veya ışığın faydalı olacağını öne sürmüştür. İlginç olanı ise o zamanlarda sarılığın uyku durumu ile ilgili olduğunu belirtmiş olmasıdır. Yine 18. yüzyılın sonlarında ve 19. yüzyılın başlarında Fransa'da basılmış birçok yayın vardır ve bunlardan biri 1847 yılında, Jacques Francois Hervieux tarafından doktora tezi olarak Paris Üniversitesinde sunulmuş olmaktadır. Tezin başlığı "De l'ictère des nouveau-nés" (Yenidoğanlardaki sarılık üzerine) dir [1].Hervieux, yenidoğan sarılığında etkilenmiş bir bebeğin beyininde sarı lekelenmeden bahseden ilk bilim adamı olmuştur [2].

Bu tez çalışması, kandaki birçok parametrenin yanında bilirubini ölçen cihazların ölçüm kalitesini ve güvenilirliğini ortaya koymayı amaçlamaktadır. Bu amaca yönelik olarak, yapılan tez çalışmasının konu akışı, Şekil 1'de blok gösterimdeki gibi planlanmıştır.

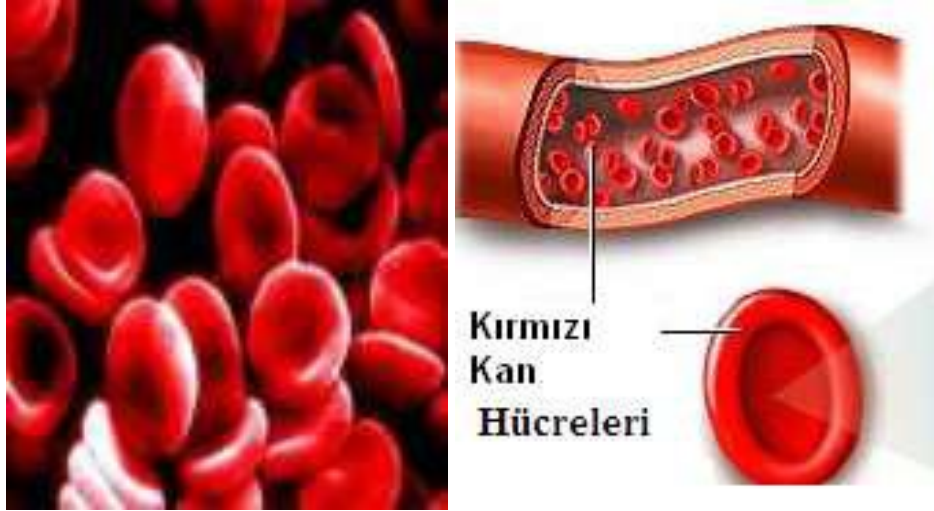
1. BÖLÜM

BİLİRUBİN

Bu bölümde bilirubin tanımı yapılmış olup, oluşumu hakkında bilgiler verilmiştir. Ayrıca yenidoğan sarılığı hakkında açıklayıcı bilgilerden bahsedilmiştir. Bunlara ilaveten bilirubin ölçümünde kullanılan cihazlara temel teşkil eden spektrofotometrelerin genel yapısı, çalışma prensipleri ve çeşitlerine de kısaca değinilerek bölüm tamamlanmıştır.

1. Bilirubin nedir?

Şekil 1.1 gösterilen eritrositteki hemoglobinin karaciğer, kemik iliği ve dalakta yıkıma uğramasıyla ortaya çıkan safra renkli bir maddedir [3].

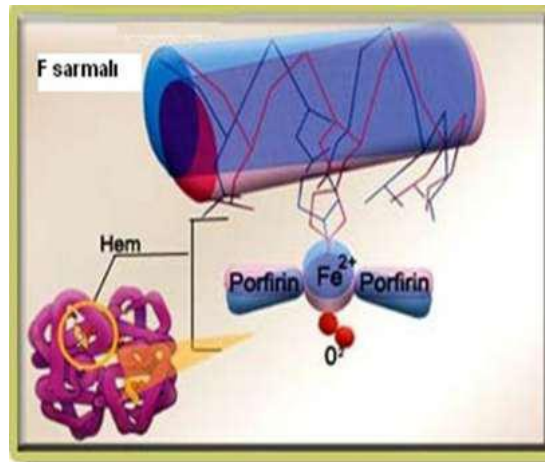


Şekil1.1. Eritrositler

1.1. Bilirubin Oluşumu

Eritrositler kan dolaşımında ortalama 120 gün kaldıktan sonra retikülo endotelyal sistem (RES) hücreleri tarafından yıkılarak hemoglobinin yapısını oluşturan hem (hemoglobin)

ve globuline ayrılır. Globulin, protein havuzuna katılır. Hem'den (Fe) demirin ayrılmasıyla geriye kalan toksik madde biliverdinin hücre içinde oksitlenmesi ve bilirubine dönüşmesi Şekil 1.2. de görülmektedir.



Şekil 1.2. Hem'in yıkımı

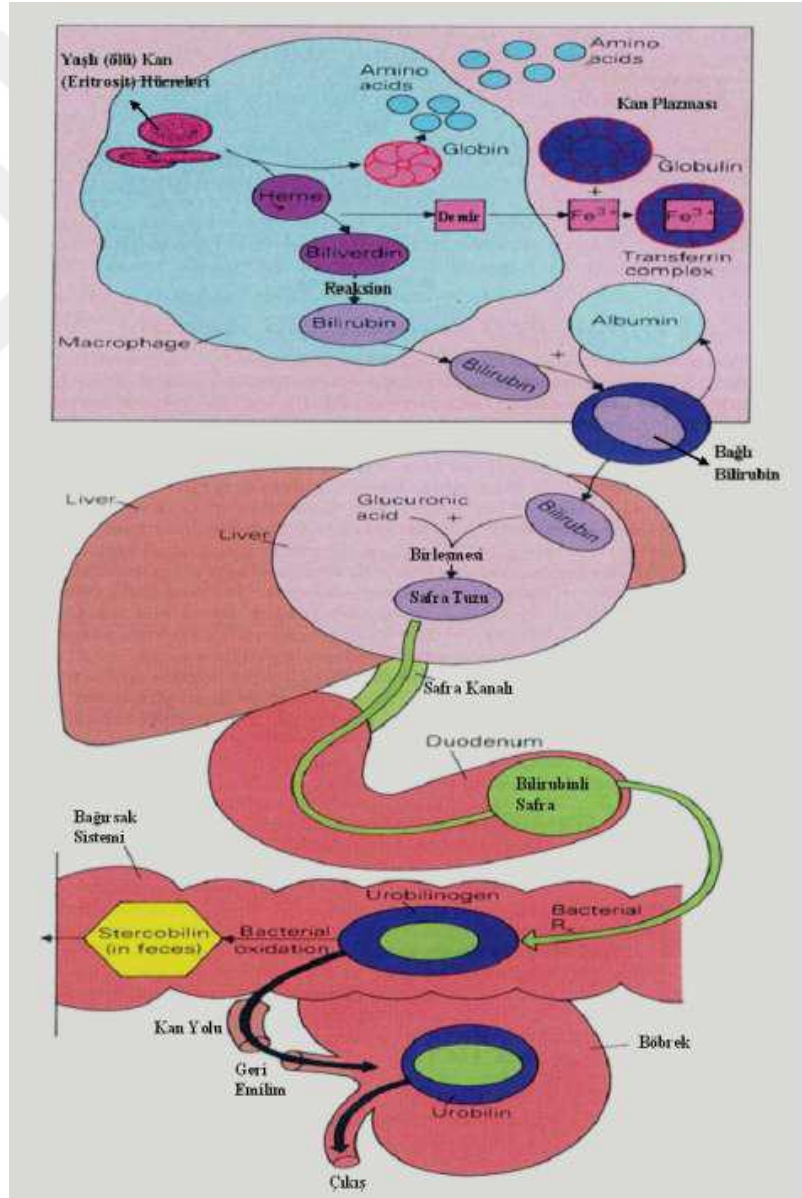
Bu bilirubine endirekt bilirubin (serbest) veya ankonjuge bilirubin denir. Bu bilirubin suda çözünmez iken kloroformda çözünür. Kanda bilirubin artması albümine bağlı olduğundan ve suda çözünmediğinden idrara çıkmaz. Bilirubinün % 80'i RES sistemde oluşurken geri kalan % 15'lik kısmı da gelişimini tamamlamamış kırmızı kan hücrelerinden, miyoglobin ve sitokromlar gibi kimyasal olarak hemoglobinle ilişkili bileşiklerden oluşur [3].

Dolaylı bilirubin, karaciğerde glukoronik transferaz enzim aracılığı ile glukoronik asitle birleşmesi sonucu direkt (konjuge) bilirubine dönüşür. Direkt bilirubin, suda eriyerek vücuttan atılabilir hale gelir. Kanda artması halinde böbrek eşiği olan % 1,7 – 2 mg'ı aşar ve idrarda görünür. Karaciğerde meydana gelen direkt bilirubin safra ile bağırsaklara atılır. Burada glukoronidaz enzimi ile endirekt bilirubine dönüştürülür [3].

Serbest bilirubin, bağırsak floraları tarafından ürobilinojenler dediğimiz bir şrup renksiz (ürobilinojen, sterkobilinojen, mezobilinojen) maddelere dönüştürülür. Ürobilinojenlerin % 20'si geri emilerek karaciğere gelir. Tekrar safra ile bağırsağa atılması olayına enterohepatik dolaşım denir. Kanda kalan az bir kısım ürobilinojen (% 2 – 5) oranı idrarla dışarı atılır. Ürobilinojenler daha da indirgenerek renkli ürobilinlere dönüşür. Bu renkli maddeler; ürobilin, sterkobilin, mezobilindir. Gaita ve idrarın rengi bu maddelerden kaynaklanır. İdrardaki ürobilinojenin karşılığı, gaitada

sterkobilinojendir. Bağırsak florası yok olduğunda bilirubin oksitlenmeden olduğu gibi dışarı atılır. Dışarı atılan gaita hava ile temas sonucu okside olarak biliverdin oluşur ve gaita yeşil renge dönüşür (Şekil 1.3).

Yenidoğan çocuklarda toplam bilirubin miktarının ilk günlerde yüksek seyretmesine fizyolojik sarılık denir. Fizyolojik sarılığın yüksek seyretmesinin sebebi, ilk günlerde karaciğerde glukoronil transferaz enziminin tam teşekkül etmemiş olması ve bebeklerde hızlı bir eritrosit yıkımına bağlıdır. Bilirubin yüksekliği bir hafta içerisinde normale döner [3].



Şekil 1.3. Eritrositlerin yıkımı ve bilirubin oluşumu

1.2. Yenidoğan Sarılığı

Yenidoğan sarılıkları, bilirubin cinsine göre dolaylı hiperbilirubinemi (konjuge olmamış bilirubin) ve direkt hiperbilirubinemi (konjuge olmuş bilirubin) olarak ikiye ayrılır. Yenidoğanda en sık görülen tip dolaylı hiperbilirubinemidir [4].

Bilirubin yenidoğan sarılığının oluşmasında ki en önemli etkidir. Bebeklerde dolaşımında ki bilirubin normal değeri 100 ml kanda 0.2-1.4 mg'dır. Eritrositlerin hızla yıkıldığı bazı durumlarda dolaylı bilirubin 100 ml kanda 7 mg'ın üzerinde çıkabilir (Hiperbilirubinemi). Bilirubin damar dışına çıkarak subkutan dokuda (deri altında) birikmesi ile deri sarı renkte görülür. Yenidoğan bebeklerin büyük çoğunluğunda çeşitli nedenlere bağlı olarak belli risk oranlarında sarılık görülebiliyor[5].

Yenidoğan sarılığının fiziksel nedenleri:

- Yeni doğmuş bebeklerdeki alyuvarların aşırı hızlı bir şekilde ve aşırı miktarda parçalanması,
- Bebegin karaciğerinin, kanındaki aşırı miktardaki bilirubin oluşumunu işleyecek kapasiteye sahip olmamasıdır [6].

Diğer nedenler:

1. Bilirubin vücutta salınımı ve atılımını engelleyen doğumsal hastalıklar,
2. Enzim defektleri (glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği gibi),
3. Kalıtsal hastalıklar (crigler najjar ve gilbert sendromu gibi),
4. Bazı ilaçların yüksek doz uygulanması (k vitamini sulfanamid diazem gibi),
5. Anne karnında bebeğin geçirdiği hastalıklar (TORCH gibi),
6. Hepatit,
7. Safra yollarını tıkayan hastalıklar,
8. Diyabetik anne çocuğu,
9. Anne sütüne bağlı sarılık,
10. Annedeki diyabet hastalığı,
11. Bebeğin doğumdan sonra çok kilo kaybetmesi [7]

Sağlıklı, normal yenidoğanların yaklaşık %10'unun herhangi bir sebep bulunmaksızın 15 mg/dl'lik fizyolojik sınırı aşabileceği bildirilmiştir [8-9]. Son yıllarda, normal yeni doğanların, doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede anneleriyle birlikte taburcu edilmeleri önerilmektedir [5]. Erken taburcu etme görüşünde olanlar bunun hem tıbbi hem de psikososyal yönden yararlı olduğunu bildirmektedirler. Buna göre; anne ve bebek arasındaki iletişim ev ortamında erken başlamakta, bu da annenin bebeğe ve doğum sonrası yaşama alışma sürecini kısaltmaktadır. Erken taburcu olan bebeklerin özellikle ilk günlerde meme emme sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Bu bebekler hastane ortamında kısa süre kaldıklarından hastane enfeksiyonları açısından da düşük risk altındadır. Hastanede yatış süresinin kısa olması, aileyi ekonomik açıdan rahatlatmakta, hastane olanaklarından herkesin daha fazla yararlanmasına imkân sağlamaktadır.

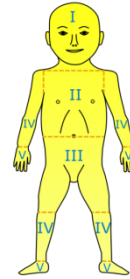
1.3. Bilirubin Bölgelere Göre Yoğunluğu

Bilirubin bebek vücudunun her bölgesinde görülmekle birlikte, en çok topuk bölgesinde yoğunlaşmaktadır. Bu nedenle bilirubin ölçümünde (invazif yöntemde) topuktan kan alınarak ölçüm yapılmaktadır. Aşağıdaki Tablo 1.1'deyenidoğan bir bebeğin vücudundaki bilirubin yoğunluğu bölgelere göre gösterilmektedir [10].

- I- Bilirubin oranı 5 ile 8 mg/dl arasında ise baş ve boyun bölgesi sararır,
- II- Bilirubin miktarı 8 ile 10 mg/dl arasında ise gövdenin üst bölümü sararır,
- III-Bilirubin miktarı 10 ile 13 mg/dl arasında ise gövdenin alt kısmı sararır,
- IV- Bilirubin miktarı 13 ile 16 mg/dl arasında ise kol ve bacaklar sararır,
- V- Bilirubin miktarı 20 mg/dl civarında ise eller ve ayaklar sararır.

Tablo 1.1. Yenidoğanda bilirubin bölgelere göre yoğunluğu [10].

CiltBölgesi	Bilirubin (mg/dl)
1	4.5- 8
2	5.5 -12
3	8 -16.5
4	11 -18
5	> 15



1.4. Yenidoğan Sarılıklarının Sınıflandırılması

Yenidoğan sarılıkları biriken bilirubin cinsine göre ikiye ayrılır:

1. İndirekt bilirubin artışı: Yenidoğanda en sık görülen sarılık şeklidir. Fizyolojik ya da patolojik olabilir.
2. Direkt bilirubin artışı: Yenidoğan döneminde nadirdir, her zaman patolojiktir. Safra yollarında tıkanıklığa veya karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozukluğa işaret eder [11].

1.4.1. Fizyolojik Sarılık

Fizyolojik sarılık, yenidoğan karaciğerinin bilirubini tutma, transport etme ve konjugasyonundaki olgunlaşma eksikliğinden kaynaklanır. Bu durum yaşamın ilk haftasında serum dolaylı bilirubin düzeylerinde artışa yol açar. Ortaya çıkan bu geçici hiperbilirubinemi fizyolojik sarılık olarak adlandırılır [12-14]. Normal yenidoğanın, kordon kanı bilirubin düzeyi 1.1-2.1 mg/dl'dir. Doğumdan sonra bilirubin düzeyi yükselerek 3-5. günlerde ortalama 6-7 mg/dl'lik düzeylere ulaşır ve daha sonra düşerek normal seviyelere iner. Fizyolojik sarılık iki evrede incelenir. Genellikle birinci evre ilk üç günde pik değerine ulaşan, beşinci güne kadar bilirubinin azaldığı dönemi kapsar. Bu dönemden sonra bilirubinin iki hafta kadar 2 mg/dl civarında sabit kaldığı dönem evre iki olarak adlandırılır. Yenidoğanda bilirubin yapım hızı artmıştır. Enterohepatik dolaşımın artmış olması, mekonyum içindeki bilirubin miktarının önemli düzeylere ulaşması ve bağırsak bakterilerinin yokluğu da sarılığa zemin hazırlar. Ancak son çalimsalar bu değerlerin normal toplam bilirubin değerlerini yansıtmadığını gösterdi. Gerçekten de artık klinikte daha fazla sarılıklı bebekle karşılaşmakta ve normal popülasyondakitoplam serum bilirubin değerleri eskisine göre belirgin olarak daha yüksek saptanmaktadır [15].

Bhutani ve arkadaşları 2840 bebegın toplam serum bilirubin düzeyini değerlendirmiş ve 95. persentil değerini 17.5 mg/dl olarak bulmuşlardır. Bu bebeklerin %41'i siyah , % 43 'u beyaz ve Asyalı olup, %59'u anne sütü alıyordu. Başka bir çalışmada ise 95. persantil değeri 17.4 olarak saptanmıştır [13].

Bu bilgiler ışığında değişik popülasyonlara toplam serum bilirubin için normalin üst sınırı 17-18 mg/dl olarak kabul edilebilir. 15-16 mg/dl'lik değerler bebeğin ileri tetkikini gerektirmez, bu olgularda izlemin yeterli olabileceği düşünülmektedir [13].

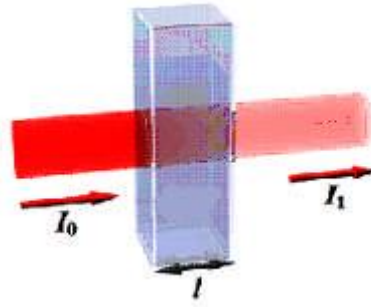
Sonuç olarak Amerikan Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics, 1994), tedavinin zarardan çok yarar getireceğinin düşünüldüğü bilirubin düzeylerinde müdahaleyi önermekte, bu değerlendirmeyi yaparken bebeğin yaşı ve klinik durumunu da göz önüne almaktadır. Polistemi (kordonun geç klempe edilmesi, materno-fetal transfüzyon, ikizler arası transfüzyon), damar dışına kanama (sefal hematoma, iç organlara kanama), mekonyum pasajında gecikme, yutulmuş kan, düşük kalorili beslenme, dehidratasyon, anne sütü ile beslenme, prenatal olması yenidoğanda fizyolojik sarılığın şiddetini arttıran nedenlerdir [16].

Amerika Birleşik Devletleri'nde son birkaç yılda yenidoğan sarılığı insidansında artış saptanmıştır. Bu artışın nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber, anne ve bebeklerin eskiye göre hastaneden daha erken taburcu edilmesi, hastanede iken 6-8 kere beslenen bebeklerin evde aynı sıklıkta beslenmemesi artan sarılığın nedeni olarak ileri sürülmüştür [17].

1.5. Spektrofotometreler

Çözeltinin tuttuğu veya geçirdiği ışık miktarının ölçülmesi amacıyla kullanılan cihazlara genel olarak fotometre denir. Spektrofotometreler de bir çeşit fotometredir. Numuneye gönderilecek ışığın dalga boyunun ayarlanmasında fotometrelerde filtreler kullanılırken spektrofotometrelerde ise prizmalar kullanılır. Spektrofotometrelerde çözeltiye bir miktar ışın gönderilerek çözeltinin tuttuğu veya geçirdiği ışık miktarı ölçülür. Bu ölçüm değerinden hareket ederek çözelti içerisindeki madde miktarı tespit edilir [18].

Spektrofotometrelerin temel çalışma prensibi, hazırlanan çözeltiden belirli dalga boyunda ışık geçirilmesi ve bu ışığın ne kadarının çözelti tarafından tutulduğunun bulunması esasına dayanır. Çözeltinin içerisindeki madde miktarı ne kadar fazla ise çözelti tarafından tutulan ışın miktarı da o oranda fazla olur. Çözelti içerisindeki bütün maddeler, ışığın bir dalga boyunu tutarken diğerlerini yansıtır veya geçirir. Maddenin belli bir dalga boyundaki bir ışını tutması, onun diğer fiziksel ve kimyasal özellikleri (yoğunluk, erime, kaynama noktası, donma noktası vb.) gibi sabit bir özelliğidir [18].

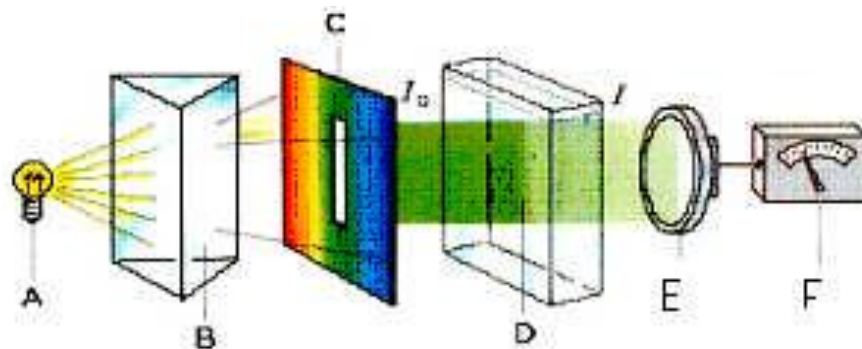


Şekil 1.4. Işığın çözeltide absorblanması

Herhangi bir çözeltiliye gönderilen bir ışığın çözelti tarafından tutulmasına absorpsiyon (soğurma-emilim), ışığın çözeltiliden geçmesine ise transmisyon denir. Işık absorpsiyonu absorbans (A) veya optik dansite (OD), çözeltinin ışığı geçirme oranı transmittan (T) olarak ifade edilir. Bir çözeltiliye giren, absorbe edilen ve geçen ışık şiddeti arasında kantitatif bir ilişki vardır. Bu ilişki “Lambert Beer Kanunu” ile ifade edilir. Spektrofotometride ölçüm yapabilmek için ölçümü yapılacak maddenin Lambert Beer Kanunu’na uyması gerekir. Lambert Beer Kanunu’na göre; bir çözeltinin tuttuğu ışık, çözeltinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Yani çözeltinin konsantrasyonu arttıkça absorbe ettiği ışık miktarı da artar [18].

1.5.1. Spektrofotometrelerin Kısımları

Spektrofotmetreler Şekil 1.5’ de görüldüğü gibi temel olarak altı kısımdan oluşur. Bunlar:



Şekil 1.5. Spektrofotometre şeması[18]

- | | |
|-----------------|-----------------|
| A: Işık kaynağı | D: Küvet |
| B: Prizma | E: Dedektör |
| C: Diyafram | F: Fotometredir |

Işık Kaynağı: Sisteme ışık sağlayan lambalardır. Işık kaynağının sabit ve sürekli ışık vermesi, enerjisinin büyük olması istenir. Işık kaynağından istenilen kalitede ışık alınabilmesi için cihaz kullanılmadan önce bir süre çalıştırılıp ısınması beklenmelidir.

Monokromatör: Ölçüm için ışık kaynağından gelen polikromatik ışıktan monokromatik (belli bir dalga boyuna ait) ışık elde edilmesini ve istenen dalga boyundaki ışığın numuneye gönderilmesini sağlayan sistemdir. Spektrofotometrelerde monokromatör olarak prizmalar kullanılır.

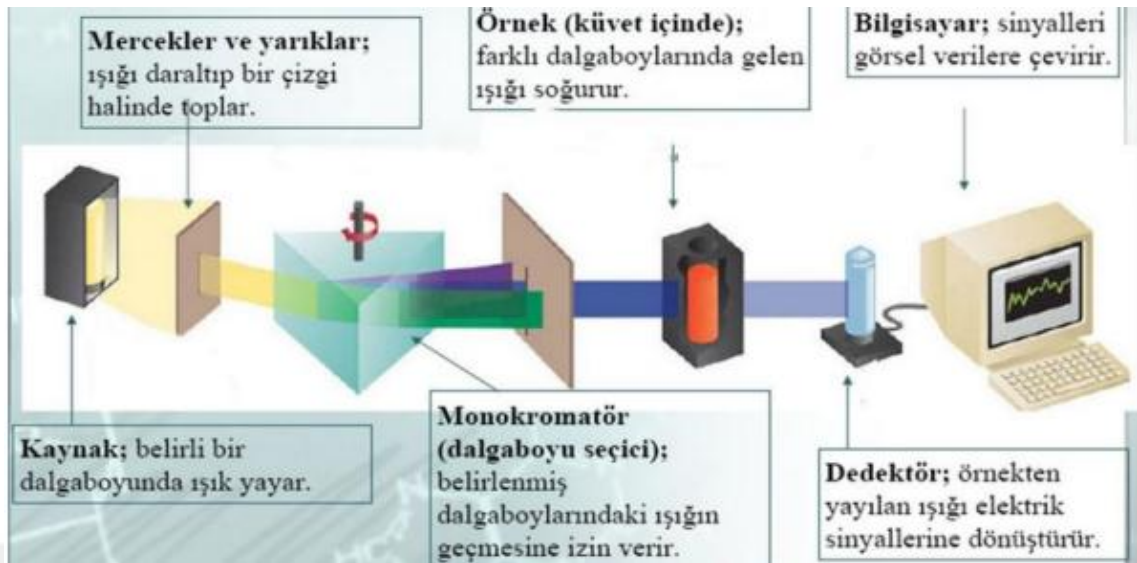
Prizmalarda dalga boyunun seçilmesi farklı dalga boylarındaki ışığın prizmaya girişte ve çıkışta farklı miktarlarda kırılması prensibine dayanır. Böylece polikromatik olan ışın demeti monokromatik ışınlara ayrılmış olur. Daha sonra istenilen dalga boyundaki ışığın diyaframa iletilmesi sağlanır. İstenilen dalga boyu cihaz üzerindeki bir düğme ile ayarlanmaktadır.

1.6. Spektrofotometre Çeşitleri

Günümüzde 200-2500 nmdalga boyları arasında ölçüm yapabilen spektrofotometreler geliştirilmiştir. Yani bu cihazlar hem Ultra Viyole (UV) hem görünür bölge (GA) hem de infrared (IR) bölgelerinde ölçüm yapabilmektedir. UV spektrofotometreleri yapılarına göre ikiye ayrılırlar: Tek ışın demetli spektrofotometreler ve çift ışın demetli spektrofotometrelerdir.

1.6.1. Tek Işın Yollu Spektrofotometreler

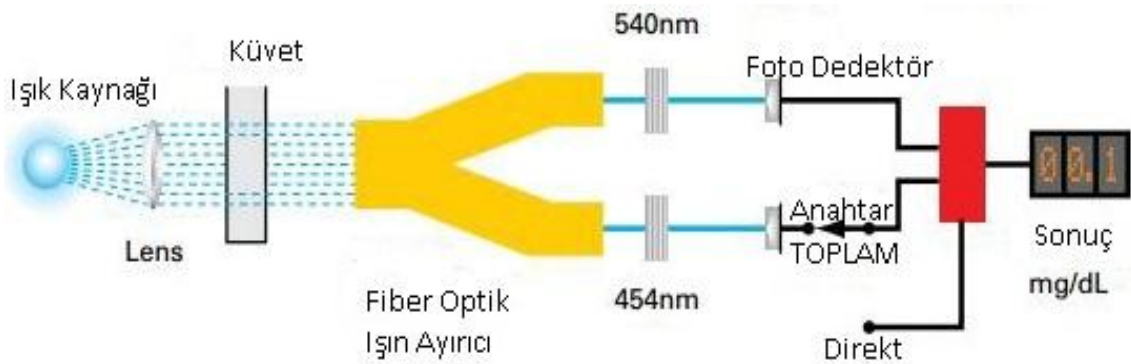
Bu cihazlarda tek bir ışın demeti kullanılır. Sıfır ayarı ve ölçüm işlemleri ayrı ayrı yapılır. Bu tip cihazların dizayn şekli ve çalışma prensibi Şekil 1.6'te verilmiştir. Tek ışın yollu spektrofotometreler basit ve ucuz olmalarının yanında hassas ölçüm yapabilmeleri nedeniyle de tercih edilir. Kantitatif analizler için oldukça uygun cihazlardır.



Şekil 1.6. Basit Bir Spektrofotometre Şeması

1.6.2. Çift Işın Yollu Spektrofotometreler

Çift ışın yollu cihazlar, tek ışın yollu cihazlara göre hem optik hem de elektronik yönden daha karışıktır. Şekil 1.7 de görüldüğü gibi ışık kaynağından çıkan ışın, prizmadan sonra çıkış aralığında ışın demeti bölücüsü tarafından ikiye ayrılır. Ayrılan demetlerden birincisi körden, ikincisi ise numuneden geçerek ayrı ayrı fotosellere ulaşır. Fotoseller arasındaki akım farkı absorpsans veya transmittans değeri olarak okunur. Çift ışın demetli cihazların en önemli avantajı zaman kazandırmaları ve voltaj değişikliklerinden etkilenmemeleridir. Tek ışın demetlilere göre hassasiyetleri daha düşüktür [18]



Şekil 1.7. Çift Işın Yollu Spektrofotometre Şeması

2. BÖLÜM

BİLİRUBİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Bu bölümde, bilirubin ölçüm yöntemlerinden bahsedilmiştir. Bilirubin ölçüm yöntemlerini iki ana başlıkta toplayabiliriz. Bunlardan birincisi invazif dediğimiz sıvı örneklerinin çeşitli metotlar kullanılarak oto analizörler veya bilirubinmetrelerden analiz edilmesiyle elde edilen sonuçlardır. İkinci ise non-invazif dediğimiz cilt üzerinden çeşitli dalga boylarında analiz yapan spektrofotometrelerdir. Ayrıca, ilerleyen kısımlarda piyasada kullanılan invazif ve non-invazif cihazlardan, teknik özelliklerinden ve bilirubin ölçümünde hangi yöntemi kullandıklarından bahsedilmiştir. İlâveten piyasadaki benzer cihazların ve bu cihazların kullandıkları yöntemlerin birbirleriyle kıyaslamalarına da değinilmiştir.

2.1. İnvazif (Sıvı Örnekleriyle) Ölçüm Yöntemleri

Yenidoğan sarılığında, Toplam bilirubin ve Direk bilirubin olmak üzere iki parametreye bakılır. Şimdi bu iki parametreyi hangi yöntemler kullanarak ölçeceğiz ona bakacağız.

2.1.1. Toplam Bilirubin Analiz Yöntemleri

Toplam bilirubin; Eritrositler 120 günlük normal yaşam süresinin sonunda RES hücreleri tarafından yıkılır. Eritrositlerdeki hemoglobinin yıkımı sonucu oluşan toplam bilirubin miktarıdır [3].

Toplam bilirubin ölçümünde kullanılan teknikleri ise şu şekilde sıralayabiliriz.

2.1.1.1. Van Den Berg ve Snapper - Malloy – Evelyn Metodları

Plazma bilirubin tayini için ilk yöntem diazobenzenesulfonik asit ile Van den Berg reaksiyonudur. Yöntemler toplam bilirubin (konjuge ve dolaylı) belirlenmesi için veya konjuge bilirubin için geliştirilmiştir. İndirekt bilirubin oranı toplam ve konjuge

bilirubin arasındaki fark olarak hesaplanır. Konjuge bilirubin diazotization tepkisini doğrudan tepki ise, Konjuge olmamış bilirubin önceden bir hızlandırıcı kullanımı ile albüminden ayrılmalıdır.

Direkt bilirubin, diazo reaktifi ile birleşerek pembe renkli azobilirubini oluşturur. Buna diazo reaksiyonu denir. Oluşan pembe rengin şiddetinin ölçülmesi direkt bilirubin miktarını verir. Diazo reaksiyonu metil alkol ile yapılırsa oluşan pembe renk toplam bilirubini(direkt ve dolaylı) birlikte verir.

NOT: Toplam bilirubin analizi için önce albümine bağlı olan endirekt bilirubin metanol dimetilsülfoksit (DMSO) madde ile proteinden uzaklaştırılır, daha sonra diazo reaksiyonu ile bilirubin tayini yapılır [3].

2.1.1.2. Jendrassik ve Grof Yöntemleri

Bu iki yöntemde konjuge ve toplam bilirubin seviyeleri iki aşamalı bir süreçte ölçülür. Bir diazo ayıraç kan örneğine eklenir ve konjuge bilirubin ile tepkimeye girer. Bu bilirubinmetrenin ölçeceği bir renk değişimi ile sonuçlanır. Unkonjuge bilirubine protein bağlıdır ve ölçülmeden önce bu yapıdan ayrılmalıdır. Bunu gerçekleştirmek için örneğe bir akseleratör eklenir. Malloy-Evelyn yönteminde bu akselerator methanoldur ve Jendrassik-Grof yönteminde bu kafein-benzoattır. Unkonjuge bilirubin böylelikle Bilirubinmetre ile ölçülen ilave renk değişimine neden olan diazo ayıraçile tepkimeye girmekte serbest olur. Unkonjuge bilirubin seviyesi toplam bilirubin seviyesinden konjuge bilirubin seviyesi çıkarılarak hesaplanabilir. Birçok cihaz bu hesaplamayı otomatik olarak yapar ve çıktıya dâhil eder. Serum veya plasma sodyum asetat ve caffeine-sodium benzoate solusyonuna eklenir. Sodyum-asetat diazo reaksiyonun Ph sini tamponlar, caffeine-sodium benzoate ise bilirubinin diazotized sulfanilic asitle birleşmesini hızlandırır. Azobilirubin renk 10 dakika içinde oluşur [19].

2.1.1.3. DPD(Diethyl-PhenyleneDiamine)Yöntemi

Bilirubin 540-560 nm'de maksimum absorbans oluşturan 0,1mol azobilirubin, 2,5 mol-dichlorobenzenediazonium tuz ile reaksiyona girer. Boyanma yoğunluğu bilirubin konsantrasyonu ile orantılıdır. Etken madde varlığındaki (örneğin, Triton X-100) tepki

direkt bilirubin, etken madde yokluğundakitepki isetoplam bilirubin olarak belirlenir [20].

2.1.1.4. Bilirubin Direkt Spektrofotometrik Tayini

Bilirubin konsantrasyonu 454 nm ve 540 nm de doğrudan ölçülür. İki dalga boyundaki ölçüm hemoglobin etkisini azaltmak için kullanılır. Yöntem sadece yenidoğanların serum ve amniyotik sıvısında bilirubin konsantrasyonunu belirlemek için kullanılır.

Diazo reaksiyonu ile serumda ki bilirubin belirlenmesindeki ana sorun protein çökeltisinin soğurmasından kaynaklanan kayıptır. Ek olarak kesin uyan yapay bir standardın eksikliği ve pH da azobilirubin renginin değişiminin hassaslığı bazı nesnel fotometrelerin yardımı olmaksızın imkânsızdır. Örneğin; spektrofotometer, pulfrich fotometre veya fotometric kolormetre gibi [21].

2.2. Non-Invasive (Cilt Üzerinden) Ölçüm Yöntemi

Bu yöntem yenidoğan bebeklerde kan örneği almadan direkt cilt üzerinden ölçüm yapmak için geliştirilmiştir. Aşağıda bu yöntemden bahsedeceğiz.

2.2.1. Yenidoğanlarda Cilt Üzerinden Bilirubini Ölçmek İçin Spektrofotometre Tekniği Kullanımı

Bu tekniklerle yapılan okumalarla serum bilirubin arasında doğrusal bir bağıntı vardır, fakat deri pigmantasyonu, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı gibi faktörlerle ilişkili hatalardan ötürü serum bilirubin kesin doğru olarak tahmin edilemez. Belirtmek gereklidir ki bu yansıma enstrümanları farklı bilirubin biçimlerini belirleyemez. (Örnek konjuge-ankonjuge delta bilirubin).

Derinin sarı renkte renk kaybına yol açan yüksek bilirubin seviyesi (hyperbilirubinemia) geçici olarak sağlıklı yeni doğanlarda oluşabilir ve bu fizyolojik sarılık olarak isimlendirilir. Çok yüksek serum bilirubin seviyeli bebekler beyindeki bilirubin tortulaşmasına (kernicterus) bağlı olarak kalıcı nörolojik hasarlar geliştirebilirler [22].

Spektrofotometre tekniğini kullanan en yeni cihaz olan Bilichek çoklu dalga boylu spektrofotometreleri bir algoritma tarafından analiz edilerek diğer deri parçalarının karışmasını bertaraf eden ve cildi bilirubin sayısal bir ölçümünü veren optik yoğunluklara çevirir.

Minolta JM-102, KolormateIII ve Bilichek spektrofotometre yansıma tekniğini kullanarak cildi bilirubini ölçerler. Sistem beyaz bir ışığın yenidoğanın cildine yöneltmesi ve yansıyan belirli dalga boylarının yoğunluğunun ölçülmesi ile çalışır. JM 102 iki dalga boyu veri analizine dayanır ve Kolormate III çoklu dalga boyu analizine dayanır.

Bilichek in fiber optik probu tek kullanımlık uçla kaplanmıştı sırt üstü yatar pozisyonda veya kucaktaki bebeğin alınının derisine temas edecek biçimde yerleştirilir. Işık baskısı uygulanır ve 1 ila 3 saniye içinde ölçüm yapılır. Birimdeki ışık kaynağı bir averaj TcB ölçümü sağlayacağı şekilde 5 ölçüme tetiklenir. Sakin bir bebekte toplam süreç 10 ila 15 saniye sürmelidir.

Yenidoğanların pigmentasyonundaki fizyolojik farklılaşmalar TcB ölçümü için kullanılan mekân, ışık tedavisi kullanımı emzirme sıklığının artması gibi birçok faktör TcB ölçümünün doğruluğunu ve güvenilirliğini etkileyebilir. TcB ve TSB arasındaki ilişki deri kalınlığı ve günışığındaki değişim ve odadaki ışık seviyesinden etkilenebilir.

Şuana kadarki çoğu çalışmada TcB ve TSB arasındaki ilişki düzgün doğrusal analiz kullanılarak belirlenmiştir. Önemli bir çalışma ilişkinin belirlenmesinde düzgün doğrusal analiz ile diğer yöntemler arasındaki uyumsuzluğu göstermektedir. Bu çalışmada düzgün doğrusal analiz TcB ve TSB değerleri arasında iyi bir ilişki gösterdi ama diğer yöntemler Bilichek in ışık tedavisi lehinde veya aleyhinde karar alınacağı zaman TSB nin küçük ölçülmesine yol açarak TSB>188.1 SI birimler (11mg/dl) de güvenilir olmadığını göstermiştir.

Özetle; yüksek bilirubin seviyelerini izlemek için yenidoğanlarda toplam bilirubin seviyelerinin ölçümünde spektrofotometre tekniğini kullanan cihazlar sağlıklı yenidoğan popülasyonunu izleme tekniği olarak bu araçlar anında bilgi sağlar,

yenidoğanlarda topuk testi ihtiyacını azaltır ve hangi yenidoğanın serum bilirubin ölçümüne ihtiyaç duyabileceğini göstermektedir.

Spektrofotometre tekniğini kullanan en yeni cihaz BiliChek in imalatçılarınca da desteklenen çalışmalardan elde edilen deliller Bilicheck tarafından ölçülen cildi bilirubin ile altın standart tekniği (HPLC) ce ölçülen toplam serum bilirubin arasında doğrusal bağlantı olduğunu gösteriyor. Fakat bağlantı yenidoğanın gebelik yaşı ve de belirli patolojik şartlarıyla sınırlanmaktadır.

Bu bölüm cildi bilirubini (TcB) ölçmek için geliştirilen teknikler üzerine odaklanacaktır. İlk elektronik TcB cihazı serum bilirubinin belirlenmesi gereken yenidoğanların belirlenmesinde tarama yöntemi olarak kullanışlı olduğu kanıtlanmıştır. Yeni TcB araçları sadece izleme aracı olarak değil ama ayrıca serum bilirubin ölçümlerinin güvenilir ikamesi olarak kullanılıyorlar. Chromatics Kolormate III hala derinin rengine dayanarak derinin yansıtıcılığından (derinin renginden) serum bilirubini tahmin ederken bilicheck deri tarafından yansıtılan tüm görünebilir ışık tayflarını (380 760 nm) ölçüyor.

Bilirubin seviyesinin gözle incelenerek değerlendirilmesi güvenilir değildir. Bu problemle ilgili olarak Rowtree ve Brown 1925 te deri renginin değerlendirilmesi için inometerI önerdiler. Akabinde Gosset ingram icterometer in kullanımını tanımladı. Non- invaziv bilirubin ölçümü için ilk sofistike edilmiş araç deriden yansıyan ışığı değerlendirerek çalışan Minolta/Airshield sarılık ölçerdir. Spektrofotometre mavi ve yeşil ışıkların optik yoğunluğunu ölçer. Böylelikle sarı ışığın yoğunluğu ile ilgili bir ölçüm sağlar. Homojen normal bebek popülasyonlarda TSB ve TcB indeksleri arasındaki bağlantı mükemmeldir ama erken bebeklerde ve farklı deri pigmentli çocuklarda zayıftır. Bu cihazın kullanışlı bir izleme aracı olduğu kanıtlanmıştır ama serum bilirubin ölçümünün yerini alamaz. Ek olarak sarılık metre sadece derisel bir indeks sağlar ve bu TSB seviyesine çevrilmelidir [22].

Orjinal cihazlar TSB seviyesinin yansımaları olarak deri sarılığının TcB ölçümünü kullana gelmişlerdir. Yeni araçlardan biride deri rengini kullanan (Chromatics Kolormate III, Chromatics Kolor Science International Inc., New York, NY) ancak altta olan deri rengini değerlendiren sofistike bilgisayar algoritmasını kullanırlar. Algoritma

daha önce bir deri rengi ölçümüne dayalı doğumun ilk 30 saatinde tamamlanması kaydı ile altta olan deri pigmentosyonuna bakılmaksızın sarı rengin belirlenmesine izin verir. Bebeklerde temel deri rengi ölçümü yapıldığında klinik laboratuarda ölçülen TSB nin korelasyon katsayısı >0.95 dir. Bu çalışma ile ilgili dezavantaj, TSB belirlenmesinin farklı sayıdaki teknikler ile ölçüldüğünü ve yüksek performans sıvı tekniği (High Performance Liquid Chromatography) ile olmadığıdır. (HPLC bilirubin belirlenmesinde altın standart olarak belirtilir) Diğer taraftan doktorlar her zaman TSB ölçümü için klinik laboratuvarlara güvenir ve TSB seviyelerinin tüm veri korelasyon sonuçları klinik laboratuvar ölçümlerine dayanır. Colormate in bir büyük eksikliği, tüm bebeklerde yüksek bilirubin seviyesi geliştirme riskine bakılmaksızın bir temel ilk ölçüm gerektirmesidir[22].

2.3. Cilt Üzerinden Ölçüm Yapan İki Spektrofotometrenin Kıyaslanması (Minolta Airshields Jm103 ve Spectrx Bilicheck)

Yenidoğan sarılığı yenidoğan bebeklerde en sık karşılaşılan problemlerden biridir ve kayda değer yüksek bilirubinli bebekler kernikterus geliştirme tehdidi altındadır. Bu yıkıcı durumu engellemek için kayda değer yüksek bilirubin belirlenmesinin genellikle klinik uygulamalarla yapılmasını tavsiye eder. TSB için bir kan örneğinin alınması kararı derinin sarılığının görsel olarak incelemesinin bir sonucu olan kişisel yargıya dayanır. Cildi bilirubin (TcB) ölçümü görsel bir tahminden daha çok nesnel(objektif)dir. TcB seviyelerinin serum bilirubin ile ilintisi yeterli şekilde gösterilmiştir. İki cildi cihaz Minolta Airshields Sarılık ölçer Jm103 ve Spectrx Bilicheck derinlemesine çalışılmıştır. JM102 bilirubin seviyelerini değil sarılık indeksini okuma ve ırk, doğum ağırlığı, gebelik yaşla etkilenmiş ölçümler alma dezavantajına sahiptir. Yakın dönemde sayısal birimlerde ölçen ve deri olgunluğu ve melanin yoğunluğundan daha az etkilenen bir cihaz Minolta Airshields Sarılık ölçer (JM103) sunulmuştur. Çeşitli bilirubinmetrelerin tam potansiyelini anlamak için onları kıyaslayan bir çalışma başlatılmıştır. Özellikle, bu çalışmanın amacı iki cildi bilirubinmetreyi JM103 ve bilicheck (BC)i toplam serum bilirubin seviyesinin ölçümünde ve belirli serum bilirubin seviyeleriyle alakalı olarak cildi bilirubini tahmin edebilme kabiliyetlerinin değerlendirmesi her iki cihaz için yapılmıştır [23].

Ölçüm bebekler beşiklerinde sırt üstü yatarken alınlarından alındı. JM103 Jm aleti kullanım gününden önce imalatçının direktifleri doğrultusunda kalibre edildi. Fiber optik yoklayıcı alına yerleştirildiğinde nazik bir baskı uygulandı deri ile eşit temas için. Ekranda değer mg/dl olarak gösterilmeden önce birbirini takip eden 3 tarama yapıldı.

Bilicheck cihazı kullanılarak JM den bir kaç dakika içinde ek TcB ölçümleri yapıldı. Cihaz her ölçümden önce kalibre edildi. Cihaz daha önce JM ölçümündeki hemen hemen aynı yere yerleştirildi. TcB Mg/dl ortalama olarak 5 birbirini takip eden taramadan sonra elde edildi.

Yenidoğan ünitesinde TSB ölçümü direk spektrofotometre kullanılarak yapıldı (Lecia Unistat Bilirubimeter, Buffalo, NY). Kalibrasyon kalite kontrol prosedürleri imalatçının tavsiyeleri doğrultusunda yapıldı. Çalışma Chulalongkorn üniversitesinin etik komitesince onaylandı [23].

Sarılığın görsel tahmini ile kıyaslandığında ve serum bilirubin seviyesi ile kıyaslandığında non-invaziv cildi bilirubin ölçümü savunulmaktadır. Bilicheck cihazıyla olan ölçümlerin TSB seviyeleriyle o kadar yüksek bir bağıntı vardır ki serum bilirubin yerine geçmesi tavsiye edilmiştir. Ayrıca kan örnekleme ihtiyacı veya yüksek bilirubin oluşturma riskinin bebeklerde belirlenmesi gözlemleme testi olarak tavsiye edilmiştir. Bilicheck cihazı çok ırklı, pigmentli yenidoğanları da içeren popülasyonlarda kesindir. Bununla birlikte, bebeklerdeki çalışmalarda ve yüksek TSB seviyelerindeki uyumsuzluk görece yüksektir. Bilicheck ve JM102 arasındaki kıyaslama çalışması ortaya koymuştur ki biri hariç tüm çalışmalarda bilicheck JM102 den daha az çeşitlidir. Yeni jaundice metre JM103 derinin alt deri dokusu ve epidermis ve dermisten elde edilen farklı tayfların kullanıldığı 2 nokta yöntemini uygular. İki bölgeden elde edilen optik yoğunluk farklılığı dermal kalınlığın ve epidermiste yayılmış olan melaninin etkisini giderir. Hemogloblin düzeltilmiş sarı yoğunluk olarak dışarıda bırakılır. JM103 kullanılan TcB ölçümleri TSB ile yakın bir biçimde bağıntılanır. Önceki bir çalışmada, çoğunlukla beyaz bebeklerde Bilicheck ve JM103 arasındaki kıyaslamada TSB seviyeleri de yüksek bir korelasyon katsayısı ile hiç farklılık göstermiştir. (Bilicheck $r=0.973$ JM=0,971). Korelasyon katsayısının diğer çalışmalardan daha düşük olmasına rağmen Bilicheck ve JM 103 arasında hiç farklılık göstermiştir, ($r=0.82$ ve $r=0.80$), biz bu farklılığı TSB ölçümlerinin laboratuvarlar arası değişkenliğine bağlıyoruz. Çalışmada

TcB –BC nin TSB seviyelerini yüksek görme gibi bir eğilimi olurken TcB-JM nin TSB seviyelerini küçük görmek gibi bir eğilimi olduğu tespit edilmiştir.

JM103 cihazı ile yapılan ölçüm basitti ve kalibrasyon günde bir defa gerekli idi. Ortalama sonuç almadan önce yapılan taramaların sayısı 1 den 5 e kadar olan bir aralıktan seçilebilir. Bir ortalama ölçüm için biz 3 bir birini takip eden tarama seçtik. 1 ve 3 üncü taramalar arasında Meisels tarafından minimal farklılık rapor edilmiştir. Zaman kazanma konusunda bu kullanıcıya faydalı olabilir. Cihazın kullanımı kolay ve uygundur. Bu cihaz klinik kullanıma konulduğunda, belirli bir sayıda personelin ölçümü gerçekleştirdiği zaman yararlı olabilmelidir.

BC cihazda kalibrasyon için bir bireysel kalibrasyon ucu “biblical” her ölçümden önce gereklidir. Tek bir averaj TcB seviyesi sağlanması için 5 birbirini takip eden tarama gereklidir ve bu BC için JM den daha uzun bir ölçüm süresi anlamına gelmektedir. Cihazı kullanmak için deneyim gereklidir. Diğer taraftan bunun uygulamada farklı personelin gerçek durumlarda kullanımı esnasında değişkenliği azaltan pozitif bir etkisi olabilir.

Sonuç olarak JM ve BC tarafından ölçülen cildi bilirubin kıyaslaması, TSB ye benzer bağıntıya sahiptir. TcB-JM TSB seviyelerini düşük görme ve TcB-BC TSB seviyelerini yüksek görme eğilimine sahiptir. Belirli seviyelerde TSB öngörme doğruluğunda JM-BC den daha yüksektir. JM yi kullanmak basit ve karmaşık değildir ve bu yüzden belirli sayıda personelin ölçümü yaptığı klinik kullanıma daha uygundur.

Cildi bilirubinin (TcB) serum bilirubin ile yüksek bağıntısı rapor edilmiştir. Bu çalışmanın amaçları; 1- toplam serum bilirubin seviyelerinin (TSB) tahmininde iki cildi bilirubinmetrenin kesinlikleri kıyaslanmıştır ve 2 cildi bilirubinin belirli olarak seçilmiş TSB seviyeleri ile alakalı olarak tahminde bulunabilme kabiliyeti değerlendirilmiştir JM ve BC kullanılarak toplam 154 TcB ölçümü yapılmış ve TSB için 134 bebek kullanılmıştır. Postnatal yaşlar 19 la 160 saatler($x=64.7$ $SD=25.6$) TSB seviyeleri 4.5 ile 17.5 mg arasında değişmiştir. ($x=10.4$ $SD=2.5$) TcB ve TSB ölçümleri arasındaki bağıntı dikkate değer ve benzerdi (r 0.80 ve 0.82) TcB-JM TSB seviyelerini az ölçme eğilimine sahiptir ve TcB-BC TSB seviyelerini fazla ölçme eğilimine sahiptir. BC nin hassasiyeti yüksektir ama farklı TSB seviyelerine karşılık vermede JM den daha

düşüktür.15 mg/dl TSB seviyesinde iki cihazda %100 hassasiyet verir. Tüm TSB seviyelerinde JM nin TSB tahminleri BC ninkinden daha kesindir. JM nin işletimi basit ve karmaşık değildir. Belirli sayıda personel, ölçümü gerçekleştirdiğinde klinik kullanım için uygun olabilir [23].

2.4. Yenidoğanlarda Bilirubin Ölçümünde Sık Kullanılan 9 Yöntemin Karşılaştırılması

Bilirubinin yüksek kan konsantrasyonları, beyin üzerine toksiktir ve kernikterusa yol açabilir. Bu nedenle, birçok yenidoğanda bilirubin düzeylerinin saptaması yapılır ve çeşitli farklı yöntemler mevcuttur. Burada rutin koşullarda yenidoğanlarda bilirubin saptanması için sık kullanılan 9 yöntemi ve kullanım sıralamasını saptamak için karşılaştırılmıştır.

Prospektif bir çalışmada, bilirubin konsantrasyonları 9 farklı yöntem, yani 3 deri test cihazı, 3 kimyasal olmayan fotometrik cihaz (2 kan gazı analizörü dahil) ve 3 laboratuvar analizörü ile belirlenmiştir.

Toplam olarak 124 örnek elde edilmiştir. Her 3 laboratuvar yöntemi de diğerleri ile çok güçlü bir korelasyon gösterdi ve ortalamaları karşılaştırma değerleri olarak kullanıldı. Bu karşılaştırma değerlerine göre, deri test cihazları 0.961 ve 0.966 arasında ve kimyasal olmayan fotometrik cihazlar 0.980 ve 0.994 arasında bir korelasyon katsayısına sahipti. Bland-Altman grafikleri, tüm kimyasal olmayan fotometrik cihazların karşılaştırma değerleri ile iyi bir uyum sergiledi. Tüm deri test cihazları ve 1 kimyasal olmayan fotometrik cihaz bilirubin değerlerini özellikle yüksek konsantrasyonlarda düşük tahmin etti [24].

Yenidoğanların rutin bakımında, bilirubin testi için ilk yöntem bir deri testi olmalıdır. Eğer deri test sonuçları 200 $\mu\text{mol/L}$ 'yi aşar ve diğer bakılacak parametreler bir kimyasal olmayan fotometrik cihaz ile saptanacak ise, bilirubin de bu analizlere dahil edilebilir ve güvenilir sonuç 250 $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadardır. Eğer deri test sonucu 200 $\mu\text{mol/L}$ 'yi aşarsa ve yalnız bilirubin konsantrasyonlarına gereksinim varsa, tekrar tekrar kan örneği almaktan kaçınmak için standart bir laboratuvar yöntemi ilk seçenektir. Kimyasal olmayan bir

fotometrik cihaz ile 250 $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçen bilirubin konsantrasyonları, standart laboratuvar yöntemleri ile doğrulanmalıdır [24].

Artmış hem katabolizması ve karaciğerin bilirubin konjugasyonu ve atılımındaki fizyolojik immatüritesinin kombinasyonunun neden olduğu sarılık, yenidoğanlarda sık bir durumdur [25]. Çoğu sağlıklı zamanında yenidoğan için, yaşamın üçüncü ve altıncı günleri arasında dolaylı bilirubin düzeyleri 170 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dL)'nin üzerine çıkar ve izleyen günlerde azalır. Bilirubin düzeylerinde daha fazla veya daha uzun süreli artışlara hemolitik hastalıklar (ABO veya Rh faktör uyumsuzluğu), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği veya doğum tramvası neden olabilir [26]. Klinik olarak belirgin hiperbilirubinemi anne sütüyle beslenen veya prematüre yenidoğanlarda da görülebilir [27].

Yüksek bilirubin konsantrasyonları beyne toksiktir ve kernikterus olarak adlandırılan spesifik bir bilirubin ilişkili ansefalopatiye neden olabilir. Bu sorun, yaşamlarının ilk haftasında daha az profesyonel tıbbi bakım gören, yani hastaneden erken taburcu edilen veya evde doğan sağlıklı yenidoğanların sayısındaki artış nedeniyle son yıllarda yeniden gündeme gelmiştir [28]. Bununla birlikte, hiperbilirubinemi fototerapi ile kolaylıkla ve minimal yan etkiler ile tedavi edilebilir [29]. Bu nedenle, bilirubin düzeyi belirlenmesi birçok yenidoğan için uygulanmaktadır. Bu amaçla kullanılan cihazlar, başlıca şöyle gruplanabilir; (1) transkutanöz bilirubin (TcB) düzeylerini ölçmek için deriden non-invasiv olarak hasta başında okuma yapan elde taşınır cihazlar, (2) kan örneklerinde kimyasal olmayan fotometrik ölçüm cihazları (kan gazı analizörü gibi) ve (3) toplam bilirubin (TB) düzeylerini serum veya plazmadan kimyasal bir reaksiyon sonrası fotometrik olarak ölçen laboratuvar analizörleri [24].

Bu üç ana grubun her biri için çok sayıda farklı yöntem mevcuttur. Bu farklı cihazlarla bilirubin ölçümlerindeki doğruluğu analiz eden çoklu araştırmalar yapılmıştır. Bununla birlikte, bu çalışmalar genellikle yalnızca 2 veya 3 cihazı karşılaştırır. Ek olarak, serum TB düzeylerini saptayan rutin laboratuvar yöntemleri bile belirgin farklılıklar gösterir [30]. Bu çalışmalara dayanarak, bilirubin düzeylerini saptamak için hangi yöntemin kullanılması gerektiğine ve daha önemli olarak elde edilen sonuçların nasıl yorumlanacağına karar vermek hekimler için zordur. Bu yüzden, kullanım

sıralamalarını belirlemek için yenidoğanlarda bilirubin saptanması için sık kullanılan 9 yöntem rutin koşullar altında karşılaştırılmıştır[24].

2.4.1. Cihazlar

2.4.1.1. Deri Test Cihazları

Bilirubin ölçümleri, sternumun (göğüs kafesi) alt ucundan yapıldı. Bilirubin konsantrasyonları, belirli dalga boylarında derinin optik dansitesini ölçerek tahmin edildi. Biz çalışmamızda, 3 TcB cihazı kullandık. Değişkenliği azaltmak için, çalışma süresi boyunca her cihaz tipinden yalnızca 1 enstruman kullanıldı. Biliblitz JM-102 cihazı (Minolta, Bad Ems, Almanya) sonuçlarını rastgele bir sayı olarak verir, cihazın kullanıcı tarafından kalibre edilmesi gerekir. Çalışmamızda biz kendi karşılaştırmamızı kullanarak (Passing-Bablok regresyon analiz; TB [$\mu\text{mol/L}$] = 20.2 [JM-102 okuması] - 167.02) rastgele sayıları (aralık: 6.9-24.6; ortalama: 15.9) bilirubin konsantrasyonların aretrospektif olarak dönüştürüldü. Biliblitz JM-103 cihazı (Minolta), bilirubin sonuçlarını litrede mikromol veya desilitrede miligram olarak vermesi ile bir iyileştirme sunmaktadır. Bili-Check analizörü (Medela, Eching, Almanya) ile ortalama bilirubinkonsantrasyonunu litrede mikromol veya desilitrede miligram olarak veren tek bir sonuç elde etmek için 5 ölçüm tekrarı yapılmalıdır.

2.4.1.2. Kimyasal Olmayan Fotometrik Cihazlar

Twin Beam (Ginevri, Roma, İtalya), ABL 73 5 (Radiometer, Copenhagen, Denmark), ve Roche OMNI S (Roche Diagnostics, Graz, Austria) analizörleri TB düzeylerini minimal kan miktarı ile hasta başında ölçmek için geliştirilmiştir. Twin Beam analizörü (Twin Beam Plus version) bilirubin düzeylerini plazmada 455 ve 575 nm'de ölçer. Bu kan örneğinin santrifüjlenmesini gerektirir. ABL 735 analizörü (software version V3.811), ko-oksimetri modülü olan bir kan gazı analizörüdür. Bilirubin düzeyleri spektrofotometrik olarak 478 nm ve 672 nm arasındaki 128 okuma noktasında, diğer ko-oksimetri parametrelerine ek olarak ölçülür. Roche OMNI S analizörü (software version 1.01-31) ko-oksimetrisi olan bir kan gazı analizörüdür. Bilirubin düzeyleri 460 nm ve 660 nm arasındaki 512 okuma noktasında ölçülür. ABL 735 ve Roche OMNI S

analizörlerinin her ikisi de, ölçümden önce ko-oksimetri modülünde kan örneğini ultrasonik olarak hemolize eder.

2.4.1.3. LaboratuvarAnalizörleri

Hitachi 912 (Roche Diagnostics), Dimension RxL (Dade Behring, Schwalbach, Germany) ve Vitros 250 (Ortho Clinical Diagnostics, Neckargemiind, Germany) analizörleri, merkez laboratuvarlarda kullanılan klinik kimyasal analizörlerdir. Hitachi 912 ve Dimension RxL analizörlerinin TB düzeylerini saptama yöntemleri diazo metodudur; Vitros analizörünün yöntemi direkt spektrofotometrik bir deneştir [24].

2.5. Yöntem Karşılaştırması

Biliblitz JM-102 ve JM-103 ile sternumun alt ucundan 2 ölçüm yapıldı ve ortalama elde edildi. BiliCheck ile aynı yerden 1 (beş katı) ölçüm yapıldı. Diğer 6 cihaz için, lityum-heparin içeren 2 mikro kaba (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany), 1'i Çocuk Hastanesindeki ölçümler (ABL 735 ve Twin Beam) ve 1'i merkez laboratuvarındaki ölçümler için (Hitachi 912, Dimension RxL, ve Vitros 250) venöz kan örnekleri alındı. Çalışma süresi içinde (Ekim 2003), Roche OMNI S analizörü Kadın Hastanesinden, Klinik Kimya ve LaboratuvarHekimliği Enstitüsüne transfer edildi (Kadın Hastanesindeki Roche OMNI S değerine karşı: $y = 1.075x + 1.416 \mu\text{mol/L}$; $r = 0.979$; Klinik Kimya ve LaboratuvarHekimliği Enstitüsündeki Roche OMNI S değerine karşı: $y = 1.013x - 1.818 \mu\text{mol/L}$; $r = 0.985$). Kan örneği alınmasından sonra, heparin içeren mikro kaplar hemen ışıktan korundular. Tüm tayinler, ABL 735 ve Twin Beam ile yapılan ve 4 güne kadar geciken 11 tane hariç, aynı gün yapıldı. Bu örnekler, ışıktan korunarak muhafaza edilmiştir.

Serum TB düzeylerinin tayini, yenidoğanlarda en sık yapılan laboratuvar testlerinden biridir. Bununla birlikte, bu işlem ağırlıdır, eğer topuk delme yoluyla yapılırsa osteomyelite bile neden olabilir ve zaman alıcı ve maliyet arttırıcıdır [31]. Ayrıca, hem bebek hem de ebeveynleri için strese yol açar. Bu nedenle, alınan kan örneklerinin sayısının mümkün olduğunca azaltılması önemlidir. Bunun bir sonucu olarak, son 25 yıl içinde non-invasiv bilirubin saptanması için çok sayıda cihaz geliştirilmiştir.

Minolta/Air Shields, 1980'de non-invaziv bilirubin ölçümleri için bir sarılık ölçücü tanıtmıştır [32]. Bu cihaz ve bunun halefi (JM-102) yoğun olarak çalışılmıştır [33-37] ve 2 major dezavantaja sahip oldukları saptanmıştır, yani rastgele sayılar olarak verilen sonuçların serum bilirubinkonsantrasyonlarına dönüştürülmesi için cihaz kullanıcı tarafından kalibre edilmelidir ve okumalar bebeğin ırk ve yaşı tarafından etkilenmektedir [38].

JM-103 ve BiliCheck, deri pigmentasyonundan etkilenme olmaksızın TcB düzeylerinin ölçümü için iyileştirilmiş cihazlardır [36-37,39-41]. Çeşitli çalışmalar bu deri test cihazlarının yenidoğanların hiperbilirubinemi için taranmasında yararlı olduklarını fakat serum bilirubin konsantrasyonlarının öngörülmesindeki yetersiz kesinlikleri nedeniyle TB ölçümünün yerini alamayacaklarını göstermiştir [35,42-45]. Bununla beraber, TcB cihazlarının kullanımı ile 100 bebekten 66-80'inde kan örneği alımından kaçınılabılır [44,46-47].

Çalışmada, her üç deri test cihazı da, Bili-Check en yüksek uyuma sahip olarak, karşılaştırma değerleri ile iyi bir korelasyon gösterdiler. Literatüre göre, deri test cihazları, bilirubin konsantrasyonlarını düşük tahmin etmeye eğilimlidir [37,40-43,45-46]. Bu düşük tahmin, yüksek bilirubin konsantrasyonlarında dile getirilmektedir [42,45]. Bildirilen ortalama farklar, JM-102 için -11.6 $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadar, JM-103 için -3.3 $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadar ve BiliCheck için -30 $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadardır [37,40-41,43,46]. Bu çalışma da JM-102 ve JM-103 için aynı düşük tahminleri, fakat Bili-Check ile hafifçe yüksek bir tahmini (ortalama olarak, + 8.3 $\mu\text{mol/L}$) saptadı. Klinik olarak en anlamlı olan 200-250 $\mu\text{mol/L}$ (11.714.6 mg/dL) üzerindeki yüksek bilirubin konsantrasyonlarında, tüm deri test cihazları -39 ve -58 $\mu\text{mol/L}$ (-2.3 ve -3.4 mg/dL arasında) arasında bulunan en yüksek farklar ile beraber, düzeyleri düşük tahmin etti. Bu sonuçlar, bu cihazların sınırlılıklarına işaret etmektedir [24].

Yenidoğanlara bakım veren hekimler için, hangi TcB değerine kadar deri test cihazlarına güvenebileceklerini ve terapötik girişim gereksinimi olan bir bebeği kaçırmadan TB ölçümlerinden kaçınabileceklerini bilmek elzemdir. Bu nedenle, klinik amaçlar için, her bir cihazın belirli bir bilirubin konsantrasyonunun üzerindeki düzeylere sahip tüm bebekleri doğru bir şekilde belirlediği en yüksek ölçüm sonucunu tarif eden bir cut-off değerini tanımlamak önemlidir. Bizim karşılaştırmamıza göre, 257

$\mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL) TB için bu cut-off değerleri, farklı cihazlar için 209 ve 224 $\mu\text{mol/L}$ (12.2 ve 13.1 mg/dL arasında) arasında idi. Bu değerlere kadar olan sonuçlar, bir laboratuvar testi ile konfirme edilmeyi gerektirmemektedir. Deri test cihazları arasında JM-102 en yüksek cut-off değerine sahipti. Eğer bu cut-off değerinin altında herhangi bir kan testi yapılmamış olsaydı, bizim çalışma popülasyonumuz için kan örneği alımlarının %93'ünden kaçınılmış olabilirdi. Bili-Check hemen hemen aynı ve JM-103 daha düşük bir cut-off değerine sahipti ki bu değerlere kadar, bu cihazlar düzeyleri $>257 \mu\text{mol/L}$ ($>15 \text{ mg/dL}$) olan tüm bebekleri doğru olarak belirlediler. Bu cut-off değerleri ile, yine kan örneklemelelerinin %93'ünden kaçınılmış olabilirdi.

Kan gazı analizörlerinin geliştirilmesi ile kan örneklerinden hasta başında bilirubin tayini mümkün olmuştur. Bu cihazlar kabul görmektedir. Çünkü pH, sodyum ve kalsiyum düzeyleri gibi diğer birçok klinik olarak önemli parametre de aynı kan örneğinde saptanabilir. Sonuçlar kısa sürede sunulur ve gereken kan miktarı azdır [48].Laboratuvara transport artık gerekli değildir. Ancak, genellikle maliyetler yüksektir ve kalite güvencesini kontrol etmek diğer laboratuvar yöntemlerine nazaran daha zordur.

Bu çalışmada 2 farklı kan gazı analizörü kullanılmıştır. ABL 735 analizörü ve yeni geliştirilen Roche OMNI S analizörü ki bunlar bilirubin düzeylerini çoklu-dalga boyu fotometrisi yoluyla ölçerler. Twin Beam, bilirubin düzeylerini hızla ve neredeyse hiç maliyetsiz olarak ölçen bir bilirubinmetredir. Bu cihazın dezavantajı olarak, örnek bilirubin düzeyinin ölçümünden önce santrifüje edilmelidir. Ancak eğer bu bir kapiller tüpte yapılırsa, hem hematokrit hem de bilirubin aynı örnekten ölçülebilir [24].

Her 3 kimyasal olmayan fotometrik cihazın sonuçları, TB düzeyleri ile iyi korelasyon gösterdi. Twin Beam en yüksek korelasyon katsayısına sahipti fakat bu cihaz bilirubin düzeylerini, özellikle yüksek konsantrasyonlarda, daha düşük tahmin etme eğilimindeydi. Bu düşük tahmin etme durumu, tüm hata ölçümlerinde özellikle belirgindi. TB değerlerine karşı ABL 735 ölçümleri için 0.76 ve 0.95 korelasyon katsayıları bildiren diğer yazarların aksine [49-50],daha yüksek bir korelasyon katsayısı bulundu (0.987). Bu durum, bu çalışmalar yapıldıktan sonra uygulamaya konan yeni yazılıma bağlı olabilir. Bu yazılım değişiklikleri, aynı zamanda daha önce saptanan -3.5 $\mu\text{mol/L}$ (-0.2 mg/dL) farka nazaran çalışmamızda ortalama olarak -17 $\mu\text{mol/L}$ (-1 mg/dL) olarak bulunan düşük tahminin de nedeni olabilir [49].

Çalışmada kullanılan her 3 laboratuvar yönteminin sonuçları da, bir diğeri ile son derece güçlü korelasyona sahipti. Bu nedenle, bilirubin saptanması için gerçek bir standart test tayin edilmiş olmadığından dolayı, bunların ortalaması “gerçek” bilirubin konsantrasyonuna yakın olarak kabul edilmiştir. Yalnızca bir referans yöntem önerisi yayınlanmıştır; bu da manuel bir işlem gereksinimi yüzünden ne sık olarak kullanılmakta ne de yaygın olarak kabul görmektedir [51].

Çalışmadaki bireyler, beyaz normal bebeklerdi. Ayrıca, bilirubin ölçümleri, ortalama olarak hayatın üçüncü gününde yapıldı. Bu yüzden, sonuçlar düşük doğum ağırlıklı veya prenatal bebekler için dikkatle kullanılmalıdır ve deri test cihazlarına ilişkin olan sonuçlar beyaz olmayan veya daha büyük bebekler için uygun olmayabilir. Örneklerin yalnızca %7’si $>257 \mu\text{mol/L}$ ($>15 \text{ mg/dL}$) bilirubin konsantrasyonlarına sahipti. Özellikle yüksek bilirubin düzeylerine sahip hastalar için ek araştırmalar yapılmalıdır [24].

3 deri test cihazı, Bili-Check, JM-102 ve JM-103, yalnız hastane içinde değil ama aynı zamanda hastane dışı ortamlarda da tarama aracı olarak kullanılabilirler. Bunlar, alınan kan örneklerinin sayısının azaltılmasına yardımcı olabilirler. Ancak, JM-102’nin deri pigmentasyonundan etkilendiğine dikkat edilmelidir. Oysaki JM-103 ve BiliCheck’in bundan etkilenmedikleri gösterilmiştir. Deri test cihazları, özellikle klinik olarak anlamlı yüksek bilirubin konsantrasyonlarındaki hataları ve bilirubin düzeyini düşük tahmin etmelerinden dolayı TB ölçümlerinin yerini tutamazlar [24].

Kimyasal olmayan fotometrik cihazlar, bilirubin konsantrasyonları hakkında deri test cihazlarına göre daha doğru bilgi verirler, fakat bir kan örneği gereklidir. Kimyasal olmayan fotometrik cihazlar arasında, Twin Beam en iyi sonuçları sunmakta idi. Bununla beraber, $250 \mu\text{mol/L}$ ’nin üzerindeki okumalar, yüksek konsantrasyonlarda gözlenen düşük tahminden dolayı, dikkatle yorumlanmalıdır. Twin Beam ile analizin kendisi ucuz olmakla beraber, örneğin hazırlanması gerekliliği kan gazı analizörlerini daha elverişli bir seçenek haline getirmektedir. Bunların okumalarına $250 \mu\text{mol/L}$ ’ye kadar güvenilebilir ve özellikle kan gazı analizi diğer nedenlerle de endike ise bunlar ilk seçeneklerdir. Eğer deri test sonuçları $200 \mu\text{mol/L}$ ’yi geçiyorsa ve yalnız bilirubin konsantrasyonlarına gereksinim varsa, o zaman tekrarlayan kan örneği alımlarından kaçınmak için standart laboratuvar yöntemleri ilk seçeneklerdir. Kan gazı analizörlerinden

elde edilen 250 $\mu\text{mol/L}$ 'yi aşan bilirubin konsantrasyonu sonuçları, standart laboratuvar yöntemleri ile doğrulanmalıdır [24].

2.6. Piyasada Kullanılan Bilirubinmetreler ve Teknik Özellikleri

Bu kısımda piyasada kullanılan bilirubinmetreler ve teknik özellikleri hakkında kısa bilgiler verilecektir. Yine bu bilirubinmetreler invazif yöntemi kullananlar ve non-invazif yöntemi kullananlar olarak iki kısma ayrılmaktadır.

2.6.1. İnvazif Olanlar

İnvazif yöntemi kullananlarda kendi içerisinde ikiye ayrılır.

i-Sadece Bilirubin Parametresini Ölçen Cihazlar

ii-Çeşitli parametrelerle birlikte bilirubin değerini de ölçen otoanalizörler

2.6.1.1. Sadece Bilirubin Parametresini Ölçen Cihazlar

2.6.1.1.1. Apel BR501 Bilirubinmetre

Şekil 2.1. de Apel marka bilirubinmetre cihazı gösterilmiş olup teknik özellikleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 2.1. Apel BR501 Bilirubinmetre

Özelliklerini sıralayacak olursak;

- Hemen sonuç ve otomatik kalibrasyon,

- LCD ekranlı,
- Otomasyon ve yazıcı bağlantı arayüzü,
- Numune tüpünün kolay kurulumu: cihaz üzerinde numune kuyucuğu, kullanımı en kolay birim olup yapılacak tek şey sadece kapiler tüpün, tüp kuyucuğuna yerleştirilmesidir.

Alarm lambası anormal değer veya lamba tutacağında kısa devre oluşması gibi teknik aksaklıkları, bunlara ilaveten bilirubin konsantrasyonunun 30 mg/dl, hemolizin 250 mg/dl den fazla olduğu durumlarda kullanıcıyı uyarır. Esnek güç kaynağı şebekede oluşabilecek dalgalanmalara karşı 90-260 V arası akım esnekliği sağlar. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde daha çok kullanılır.

Sarılık ölçer, mavi (450 nm) ve yeşil (550 nm) dalga boyu bölgelerindeki ışık için optik yoğunluktaki farkı ölçerek infantın subkütanöz dokusunun sarılığını tespit eder.

Ölçüm probunun iki optik yolu vardır. Bu metot, melanin pigmenti ile cilt maturitesinin etkilerini minimize ederek infantın subkütanöz dokusundaki sarılığın daha hassas ölçülmesine olanak sağlar.

Ölçüm probu infantın alnına veya göğsüne doğru bastırıldığı zaman, içerdeki xenon lamba yanar. Xenon lambadan çıkan ışık cam fiberden geçerek cildi aydınlatır. Işık yayılır ve deri ile subkütanöz dokuda sırasıyla emilerek daha sonra cam fiberin sensör tarafına geri döner.

Geri dönen ışıktan, subkütanöz dokunun yüzeysel bölgesinden yayılan kısmı fiberin iç çekirdeğinden veya kısa-optik yoldan geçer. Subkütanöz dokunun derin bölgelerinden yayılan kısım fiberin dış çekirdeğinden veya uzun-optik yoldan geçerek ilgili fotodiyoda ulaşır.

Optik yoğunluklardaki farkı hesaplayarak, epidermis ile dermiste ortak olan kısımlar çıkarılır ve sonuç olarak iki dalga boyu alanı arasındaki optik yoğunluklar sadece subkütanöz doku için elde edilebilir. Optik yoğunluk farkı toplam serum bilirubin konsantrasyonu ile doğrusal bir ilişki gösterdiği için, tahmini bilirubin konsantrasyonuna çevirilir ve dijital olarak gösterilir.

2.6.1.1.2. Advenced Intruments BR2 Bilirubinmetre

Şekil2.2. de Advenced Instrument marka bilirubinmetre gösterilmiş olup teknik özellikleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 2.2 Advenced Intruments BR2 Bilirubinmetre

Toplam Bilirubin ve direkt bilirubin ölçümü için Advanced Instruments Bilirubin Analizör 454 ve 540 nm'de spektral absorbans ile bilirubin düzeylerini belirlemek için Evelyn-Malloy yöntemini kullanmaktadır. BR2 spektrofotometrik analizi yoluyla bilirubin düzeyleri belirlenir. Işık demeti serum veya plazmadangeçer. Numune ve iki giriş ayrılmıştır. Bir detektör 454 nm ve diğer bir dedektör ise 540 nm'de absorbans ölçer. İki ölçüm karşılaştırılır ve toplam bilirubin belirlenir. Doğrudan bilirubin yöntemi ile belirlenir. Bu aynı numune asitleştirilir ve bir diazo rejanı ilave edilir. Doğrudan bilirubin ile renk reaksiyonu nedenolduğu ve direkt bilirubin konsantrasyonu ölçülmüştür. Aşağıdaki şekilde cihazın ölçümü nasıl gerçekleştirdiği gösterilmiştir.

Sistem Özellikleri ve Faydalarını sıralayacak olursak:

- Bebek plazma veya serum örnekleri ile çalışır
- Hemen ölçülen toplam bilirubin, (aynı numune üzerinde ölçülen) direkt bilirubin
- Sadece iki dakika sürer.
- Kolay kurulum ve kullanımı, istikrarlı kalibrasyon ve operasyon

Advanced® Bilirubin Stat-Analyzer™ Teknik Özelliklerinden Bahsedecek olursak;

Örnek Hacmi :30 µL

Örnek Kapasite : Tek örneklem, tek kullanımlık küvetler

Çalışma Saati : Doğrudan okuma, dijital gösterge

Birimler : mg / dL veya µmol / L (ihracat sadece SI birimleri, 1 mg / dL Bilirubin = 17.1 µmol / L)

Doğrusallık : 0.2 mg ± dâhilinde / dL sıfırdan 30 mg / dL (doğrusal yöntemi)

Çözünürlük :0.1 mg / dL ±

Depolama Sıcaklığı :-40 ile + 70 ° C (-40 ila + 160 ° F)

Test Zamanı :Toplam Bilirubin için anında, direkt Bilirubin için 2 dakika

2.6.1.1.3. Reichert Unistat Bilirubinmetre

Şekil2.3. de Reichert Unistat marka bilirubinmetre gösterilmiş olup başlıca teknik detayları aşağıda verilmiştir.



Şekil 2.3.Reichert Unistat Bilirubinmetre

Cihaz 5 saniyede toplam bilirubini hızlı, doğru ve ekonomik ölçer. Kullanımı basittir.

Reichert Unistat, aynı zamanda sulandırılmamış serumda da ölçüm yapabilmektedir.

Zaman alıcı seyreltme hatalarını ortadan kaldırır.

Reichert Unistat Bilirubinmetrenin Özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- Örnek : 20 µL sulandırılmamış serum
- Sonuç Görüntüleme : 5 saniye
- Teslim Süresi : 15 saniye
- Çalışma Saati : Dijital doğrudan okumalı, mg / dL veya mmol / L
- Aralık : 0 - 40 mg / dL 0-684 mol / L
- Doğruluk : $\pm\% 5$ [0 - 30 mg / dL (0-513 mmol / L)] $\pm\% 10$ [30,1-40 mg / dL (515-684 umol / L)]
- Çalışma Gerilimi : 120 VAC, 50/60 Hz veya 240 VAC, 50/60 Hz

2.6.1.2. Çeşitli Parametrelerle Birlikte Bilirubin Değerinde Ölçen Otoanalizörler

Bu kısımda Kayseri, Kastamonu ve Diyarbakır'da çeşitli hastanelerde bulunan biyokimya laboratuvarlarındaki otoanalizörlerden kısaca bahsedilecektir.

2.6.1.2.1. Chema Diagnostica BT 2000 Oto Analizörü

Şekil 2.4'de Chema Diagnostica BT 2000 otoanalizörü görülmektedir.



Şekil 2.4. Chema Diagnostica BT 2000 Otoanalizör

Bazı teknik özelliklerinden bahsedecek olursak;

Toplam Bilirubin okuma süresi	:10 sn
Serum birimi	:mg/dl
Toplam Bilirubin	:20µl
Direkt Bilirubin	:20µl
Kalibrasyon	:İstek üzerine otomatik

2.6.1.2.2. Siemens DimensionRxLOtoanalizörü

Aşağıdaki Şekil2.5’de Siemens marka otoanalizör görülmektedir. Bu analizör bilirubin ölçümünü diazo metodu ile gerçekleştirmektedir.



Şekil 2.5.Siemens DimensionRxL

Bazı teknik özelliklerinden bahsedecek olursak;

Toplam Bilirubin okuma süresi	:10 sn
Serum birimi	:mg/dl
Toplam Bilirubin	:20µl
Direkt Bilirubin	:20µl
Kalibrasyon	: İstek üzerine otomatik

2.6.1.2.3. Roche Cobas 8000 Otoanalizörü

Aşağıdaki Şekil2.6. da Roche marka modüler oto analizör görülmektedir.



Şekil 2.6.Siemens DimensionRxL

Bazı teknik özelliklerinden bahsedecek olursak;

Toplam Bilirubin okuma süresi	:10 sn
Serum birimi	:mg/dl
Toplam Bilirubin	:20µl
Direkt Bilirubin	: 20µl
Kalibrasyon	:İstek üzerine otomatik

Roche Cobas 501,Roche Cobas Integra 400Plus ve Roche Cobas 6000 otoanalizörleri yularındaki açıklanan otoanalizör ile benzer özellikler gösterdiklerinden burada sadece isim olarak değinilmiştir.

2.6.1.2.4. Olympus AU2700 Otoanalizör

Şekil2.7. de Olympus AU2700 markasına ait otoanalizör görülmektedir.



Şekil 2.7. Olympus AU2700

Toplam bilirubini 520 nm dalga boyunda, direkt bilirubini 540 nm dalga boyunda ölçmektedir.

Bilirubin okuma süresi	:10 sn
Serum birimi	:mg/dl
Toplam Bilirubin	:10µl
Direkt Bilirubin	: 10µl
Kalibrasyon	: İstek üzerine otomatik

2.6.1.2.5. Abbott Architect c16000

Şekil2.8.de Abbott Architect c16000 otoanalizör görülmektedir.Cihazın bazı teknik özelliklerinden bahsedecek olursak;

Toplam Bilirubin okuma süresi	: 10 sn
Serum birimi	: mg/dl
Toplam Bilirubin	: 20µl
Direkt Bilirubin	: 20µl
Kalibrasyon	: İstek üzerine otomatik



Şekil 2.8.Abbott Architect c16000

2.6.1.3. Non-İnvazif(Cilt Üzerinden) Ölçüm Yapan Bilirubinmetreler

Bu kısımda, deri üzerinden ölçüm yapan bilirubinmetreleri inceleyeceğiz.Ancak burada Kayseri'deki ve diğer illerdeki hastanelerde non-invazif cihazlardan ölçüm alınamamıştır.Çünkü piyasada yaygın bir kullanımı yoktur.Sadece Kayseride 1 hastanede rastlanmıştır.Bu cihaz arızalı olduğu için ölçüm alma imkanımız olmamıştır.

2.6.1.3.1. Bilichek Non-İnvazif Bilirubinmetre

BiliChek Non-invaziv bilirubinanalizör cinsiyet, gebelik yaşı, ırk, ya da vücut ağırlığına bakılmaksızın, en az sekiz günlükken yenidoğanlarda bilirubin düzeyleriniölçmek için tasarlanmıştır. Şekil 2.9.da cihaz görseli yer almaktadır. BiliChek yenidoğan derisine beyaz ışığı yönlendirmek ve döndürülür, belirli dalga boylarının yoğunluğu ölçülerek çalışır.



Şekil 2.9.BiliChek Non-İnvazif Bilirubinmetre

Numune; Bu non-invazif (temassız) bir testtir. Hiçbir numune gerekli değildir.

Malzemeler;

1. BiliChek Koruyucu Kapaklı Birimi El Tipi

Kalibrasyon; Kalibrasyon her bir hasta için test öncesinde gerçekleştirilmelidir

Bilicheckin diğer spektrofotometrelere göre avantajlarını sıralayacak olursak;

- Ölçümler tüm ırklar ve yenidoğanlar için doğrudur ve bu nedenle her nüfus için ayrı bir analiz / dönüştürme tablosu gerekli değildir.
- Sonuçları klinik olarak uygun birimler ile mg / dl veya $\mu\text{mol} / \text{L}$ ile görüntülenir
- Cihaz otomatik olarak her ölçümden önce BiliCal ile kalibrelenir. Diğer araçlar fabrikada kalibre edilir.
- Uygun cilt / ucu temas sağlayan optik ucu (Bili-Cal) küçük 0.5 cm lik bir "platform" dur. Diğer ekipmanların büyük optik kafaları vardır.

Ancak, Bili-CheckTM in dezavantajı her ölçüm için ucu (Bili-Cal) değiştirme ihtiyacı gerektirmektedir. Bu, işletme maliyetini artırmaktadır.

2.6.1.3.2. Bilimed Non-İnvazif Bilirubinmetre

Cilt üzerinden ölçüm yapan bir başka cihaz ise Bilimed'dir.Şekil 2.10'da cihazın genel görünümü yer almaktadır.



Şekil 2.10.Bilimed Non-İnvazif Bilirubinmetre

Genel Özelliklerinden bahsedecek olursak;

Deri teması olmaksızın ölçüm imkanı.

Dokunmatik LCD ekran.

$\mu\text{mol/l}$ veya mg/dl arasında geçiş.

Ölçüm tekniği : Kolorimetre 5 dalga boyu led

Ölçüm Pozisyonları : Ön veya sternum

Ölçüm doğruluğu : $\pm\%5$

2.6.1.3.3. Bilitest Non-İnvazif Bilirubinmetre

Bilitest non-invazif deri yöntemi kullanılarak yenidoğanlarda hiperbilirubinemi seviyesinin objektif değerlendirme amaçlı, taşınabilir tam otomatik ölçüm cihazıdır. Cihaz görseli Şekil 2.11'de yer almaktadır.



Şekil 2.11. Bilitest Non-invazif Bilirubinmetre

Yenidoğanlarda bilirubin tayini için alnın buruna yakın kısmında veya memenin üst kısmından gerçekleştirilir. BILITEST optik kafa hafifçe bebeğin cilt (genellikle alnın veya sternum üst kısmı) bastırılır. Ekran, otomatik olarak yaklaşık 60 saniye boyunca tek bir ölçüm sonucunu tutar daha sonra onu siler ve cihaz bekleme moduna geçer.

2.6.1.3.4. Konika Minolta JM103 Non-İnvazif Bilirubinmetre

Cilt üzerinden ölçüm yapan bir diğer cihaz ise Şekil 2.13.de görülen Konika Minolta JM103'dür.



Şekil 2.12.Konika Minolta JM 103 Non-İnvazif Bilirubinmetre

Genel Özelliklerini sıralayacak olursak;

- mg / dL veya $\mu\text{mol} / \text{L}$
- Toplam serum bilirubin için doğrudan okuma
- Erken doğan bebeklerde ölçüm yapabilme (1000 gramdan daha fazla)
- Ten-rengi önceki modellere kıyasla çok daha az hatalı ölçümü mümkün etkiler.
- Kolay kullanım
- Kullanıcı kalibrasyonu gerektirmez
- Tam şarjlı pil başına Minimum 400 kez ölçüm
- Uzun ampul ömrü (150.000 ölçüm)

2.6.1.4. Bilirubinmetrelerin Kalibrasyonları

Piyasada kullanılan bütün cihazlarda kalibrasyon işlemi yapılmaktadır.Kimisinde bu işlem cihaz tarafından otomatik olarak gerçekleştirilmektedir.Kimi cihazlarda da

fantomlardan (referans numune) faydalanılmaktadır. Her üreticinin kendine has kalibratörü bulunmaktadır.

2.6.1.5. Cihazlar Hakkında Genel Bilgilendirme

Derialtı Bilirubinmetresine İhtiyaç Duyulması

Yenidoğan sarılığı çok sık olan bir durumdur. Çoğunlukla iyi huylu olmasına rağmen bazıları araştırma ve uygun yönetilmeye (takip) ihtiyaç duyar. Böyle bir durumda, güvenilir, invazif olmayan, bilirubin tahmin yönteminin kesinlikle büyük yardımı olacaktır. Derialtıbilirubinmetreler bunu başarmak için yapılmaktadır.

Derialtı bilirubinmetresinin çalışma prensibi

Cilt bilirubini ve TSB arasındaki yüksek derecede ilişki derialtı bilirubinometrinin temelidir. Basitçe ifade edilirse, derialtı bilirubinmetresi bebeğin derisinden yansıyan ışığın spektrumunu analiz ederek derinin sarılığını ölçer.

Çoklu yansımali spektral bilirubinmetreler

Yenidoğanda spektral yansımada ayrımı açığa vuran derideki bileşenler: melanin, deri yaşı (olgunluğu), hemoglobun ve bilirubindir. Çoğu bilirubinmetre yalnızca birkaç dalgaboyunu analiz eder; sonuç olarak, deri yaşı ve melanin içeriği sonuçla karışabilir. Bu ölçü cihazlerinde her bir hasta grubu için ayrı analizler gerekmektedir. Bu sorunun üstesinden gelmek için, çoklu yansımali spektral bilirubinmetre tasarlanmıştır. Bu cihaz 100 farklı dalgaboyundan daha fazla spektral analizi bilinen içeriklerin spektral bileşiminden çıkararak yapar, bilirubinsöğurumu belirlenmiş olur. Bu teknik farklı gruplar için farklı tablolara olan ihtiyacı ortadan kaldırır.

Bu ölçü cihazları ile tahminde yaygın olarak kullanılan bölgeler

Yaygın olarak kullanılan yerler göğüs kemiğinin üst ve yukarı son kısmıdır. Kan toplanması sonuçları etkileyebilir. Morarmalar, doğum lekeleri ve deri altı hematom ölçümlerinden kaçınılmalıdır.

Ölçümü yapan kişinin önemi

BilichekTM ve JM-103 ile yapılmış hemen hemen tüm yayınlanmış çalışmalar klinik araştırmanın nisbeten zorlu şartlarında, araştırma hemşireleri ve teknisyenleri tarafından alınan TcB ölçümleri ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar normal günlük çalışmalar sırasında ve farklı ortamlarda fizikçiler ve çok sayıda farklı hemşirelerin aldığı gerçek ortam ölçümlerinden hemen hemen kesin ve daha hassas sonuçlar sağlamaktadır.

Bu ölçü cihazlarının maliyetleri

BilichekTM için, uç (Bili-cal) her yeni ölçümde değiştirilmeye ihtiyacı duyar, çalışma maliyetini artırır. Diğer ölçü cihazları bu uca gerek duymaz.

Bu ölçü cihazlarının kullandıkları birimler

BilichekTM okumayı mg/dl biriminde verir. Ancak diğer ölçü cihazları- çift dalgaboylu spektral yansıma metreler okumayı derialtı bilirubin indeksi (TcBI) şeklinde verirler, bu değer daha sonra mg/dl birimine elde edilebilir formül/tablo kullanılarak dönüştürülmek zorundadır.

Derialtı Bilirubinmetresi ile yapılanbilirubin tahminlerinin hassalığı

Çalışmaların büyük çoğunluğu eski bilirubinmetrelerle yapılmış ve istatistik tekniği olarak korelasyon kullanılmıştır; bunlar çeşitli korelasyon dereceleri açıklamışlardır. AIIMS deki bir çalışmada, Bilichek kullanarak, ölçü cihazının hassaslık ve belirlilik oranibirubin>13 mg/dl iken sırasıyla %69 ve % 89,3 idi. Ancak, belirlilik daha yüksek sınırlarda daha az idi [52].

Derialtı Bilirubinmetresinin klinik kullanımı

Şu an için eldeki cihazlar TSB ölçümünün yerine geçecek kadar yeterince hassas ve belirleyici değildirler. Derialtı bilirubin tahmini ve TSB arasındaki fark kabul edilebilir düzeyin çok üzerinde olmaktadır.

3. BÖLÜM

BULGULAR

Bu bölüm saha ölçüm sonuçları TB ve DB parametrelerinin ölçümü şeklinde olup, ölçümü gerçekleştiren cihazların kullandıkları DPD ve Jendrassik Grof yöntemleri üzerinde durulmuştur. Bu ölçümler için Roche marka 166 528-02 seri numaralı kalibratör (referans numune-fantom) kullanılmıştır. Saha ölçümleri cihaz marka ve modellerine göre tasnif edilmiş olup spss programı kullanılarak ilgili istatistiksel analizler gerçekleştirilip yorumlanmıştır.

İstatistiksel analizlere konu olan ölçüm parametreleri, toplam ve direkt bilirubindir. Toplam bilirubin, direk bilirubin, DPD ve Jendrassik-Grof yöntemlerine değinelim.

ToplamBilirubin;Direkt (konjuge) bilirubinin karaciğer içinde konjuge olmuş hali toplam bilirubin olarak ifade edilir. Suda çözülme özelliği vardır [3].

Cihazların ölçümlerde kullandıkları yöntemlerden olan DPD; Bilirubin 540-560 nm'de maksimum absorbans oluşturan 0,1mol azobilirubin, 2,5 mol-dichlorobenzenediazonium tuz ile reaksiyona girer. Boyanma yoğunluğu bilirubin konsantrasyonu ile orantılıdır. Etken madde varlığındaki (örneğin, Triton X-100) tepki direkt bilirubin, etken madde yokluğundaki tepki ise toplam bilirubin olarak belirlenir [20].

Jendrassik-Grof metodunda ise serum veya plazma sodyum asetat, kafein ve sodyum benzoat içeren bir ortama konur, daha sonra diazolandırılmış sülfanilik asit eklenir. Kırmızı-mor renkli azobilirubin oluşur. Sodyum asetat ortamda uygun pH'ı, kafein-sodyum benzoat serbest bilirubinin intramoleküler bağlarının açılmasını ve böylece bilirubinin diazolandırılmış sülfanilik asitle reaksiyona girmesini sağlar. Daha sonra ortama eklenen askorbik asit reaksiyonu durdurur. Alkali tartarat eklenmesi ile de

oluşan kırmızı-mor renkli azobilürbinler mavi renkli azobilürbinlere dönüştürülerek spektrofotometrik ölçüm için daha uygun bir ortam oluşturulur. Son yıllarda metanol veya kafein-sodyum benzoat dışında bu görevi yapan dimetil sülfoksit, 2,4-dikloranilin gibi birçok kimyasal bileşik kullanılmaktadır. Bilirubin ışığa duyarlı olduğu için, deney materyalinin ışığa maruz kalmamasına özen gösterilmelidir [19].

3.1. Saha Çalışması Yapılarak Farklı Hastanelerde Bulunan Cihazlardan Alınan Ölçümler

Burada çalışmamızın esasını teşkil eden saha çalışmalarından bahsedilecektir. Bu anlamda Kayseri'den 11, Kastamonu'dan 1 ve Diyarbakır'daki 3 hastaneden farklı marka/modellerdeki cihazlardan alınan ölçümler Tablo 3.1. de gösterilmiştir. Daha sonra bu tablodaki toplam 48 veri SPSS istatistik analiz yöntemi kullanılarak değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

Tablo 3.1. Çeşitli Marka ve Modellerdeki Cihazlardan Ölçümü Yapılmış TB ve DB Parametrelerinin Mutlak Hata Tablosu

	Cihaz No/Modeli ** Cihaz isimleri ve marka/modelleri kodlanmış olarak verilmiştir	Direkt Bilirubine (DB) mgr/dl	Toplam Bilirubine (TB) mgr/dl	% Mutlak Hata_DB	% Mutlak Hata_TB	Bulunduğu Hastane
1	Cihaz1/CB	1,8	7,89	35,48	60,69	Kayseri-AL
2		1,91	8,45	31,54	72,10	Kayseri-AL
3		1,93	8,4	30,82	71,08	Kayseri-AL
4		1,91	8,5	31,54	73,12	Kayseri-AL
5	Cihaz2/SD	1,8	5,5	35,48	12,02	Kayseri-MH
6		1,84	5,6	34,05	14,05	Kayseri-AH
7		1,83	5,6	34,41	14,05	Kayseri-AH
8		1,83	5,7	34,41	16,09	Kayseri-AH
9	Cihaz3/RC8	2,58	4,43	7,53	9,78	Kastamonu-DH1
10		2,6	4,45	6,81	9,37	Kastamonu-DH1
11		2,61	4,46	6,45	9,16	Kastamonu-DH1
12	Cihaz4/RC5	2,76	4,75	1,08	3,26	Kastamonu-DH2
13		2,76	4,71	1,08	4,07	Kastamonu-DH2
14		2,76	4,69	1,08	4,48	Kastamonu-DH2
15	Cihaz5/AB	4,1	6,4	46,95	30,35	Kayseri-BDH
16		4,1	6,2	46,95	26,27	Kayseri-BDH
17		4	6,2	43,37	26,27	Kayseri-BDH
18	Cihaz6/RC4	2,42	3,92	13,26	20,16	Kayseri-KH
19		2,38	3,91	14,70	20,37	Kayseri-KH
20		2,4	3,88	13,98	20,98	Kayseri-KH
21	Cihaz7/SD	1,8	5,48	35,48	11,61	Kayseri-SH
22		1,82	5,56	34,77	13,24	Kayseri-SH
23		1,82	5,57	34,77	13,44	Kayseri-SH
24	Cihaz8/RC6	2,52	4	9,68	18,53	Kayseri-TH
25		2,52	3,92	9,68	20,16	Kayseri-TH
26		2,5	3,9	10,39	20,57	Kayseri-TH
27	Cihaz9/OA24	2,18	5,34	21,86	8,76	Kayseri-FCP
28		2,38	5,51	14,70	12,22	Kayseri-FCP
29		2,3	5,52	17,56	12,42	Kayseri-FCP
30		2,7	5,3	3,23	7,94	Kayseri-DE
31		2,7	5,3	3,23	7,94	Kayseri-DE
32		2,7	5,2	3,23	5,91	Kayseri-DE
33	Cihaz10/AA16	2,972	4,9	6,52	0,20	Diyarbakır-DU1

34		2,653	4,7	4,91	4,28	Diyarbakır-DU1
35	Cihaz11/AA8	2,823	4,8	1,18	2,24	Diyarbakır-DU1
36		2,783	4,8	0,25	2,24	Diyarbakır-DU1
37		2,761	4,5	1,04	8,35	Diyarbakır-DU1
38	Cihaz12/AA16	1,669	3,2	40,18	34,83	Diyarbakır-DU2
39		1,647	3,2	40,97	34,83	Diyarbakır-DU2
40		1,65	3,2	40,86	34,83	Diyarbakır-DU2
41		1,662	3,4	40,43	30,75	Diyarbakır-DU2
42		1,664	3,4	40,36	30,75	Diyarbakır-DU2
43		1,657	3,3	40,61	32,79	Diyarbakır-DU2
44	Cihaz13/AA8	1,645	3,3	41,04	32,79	Diyarbakır-DU3
45		1,65	3,3	40,86	32,79	Diyarbakır-DU3
46		1,658	3,3	40,57	32,79	Diyarbakır-DU3
47		1,661	3,3	40,47	32,79	Diyarbakır-DU3
48	Cihaz14/RC5	2,75	4,7	1,43	4,28	

Saha ölçümlerimizi yapmak için Roche firmasının kalibratörü Şekil 3.1’de ve bu kalibratörün direkt ve toplam bilirubin seviyeleri ise Tablo 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.1.Örnek Numune (Fantom)

Tablo 3.2. Örnek numunenin (fantomun)Toplam ve Direkt Bilirubin Değerleri

Fantom(mgr/dl)	BIL-D	2,79	BILD2	2,84	<i>BIL-T</i>	4,58	<i>TBILI</i>	4,91
	Direkt Bilirubin			Toplam Bilirubin				
Ortalama	2,82			4,75				

3.2. Box-Plot Çizimler

Bu kısımda, yukarıda saha ölçüm sonuçlarından elde ettiğimiz verileri çeşitli analiz yöntemleriyle istatistiksel olarak inceleyeceğiz. İncelemeye geçmeden önce box-plot çizim hakkında bilgi verelim. Tablo 3.3’te görüldüğü gibi, elde edilen ölçümleri sağlayan cihazlara, istatistiksel değerlendirmelerinde kolaylık sağlamak üzere numaralar verilmiştir.

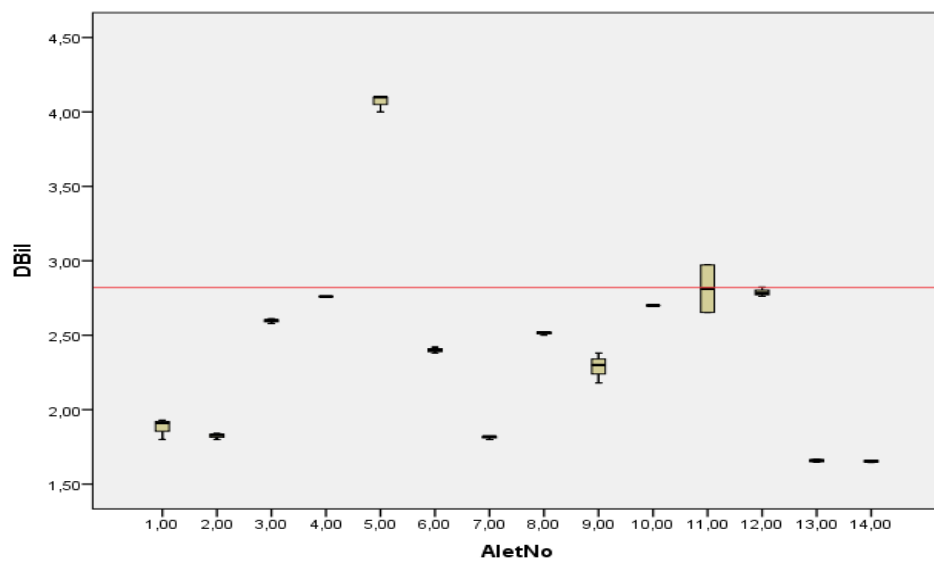
İstatistikte kutu grafiği (Box-plot) betimsel ve niceliksel verileri görsel şekilde özetlemek için Amerikan istatistikçi John Tukey tarafından geliştirilmiştir. Özellikle

merkezi konum, yayılma, çarpıklık ve basıklık yönünden verileri özetlemek ve dışlanmış değerleri tanımlamak için kullanılır [53-54].

Farklı cihaz ve hastanelerde ölçülen D_Bil (direkt bilirubin) değerlerinin, referans değer olan 2,82'ye göre düzeyleri box-plot grafiği Şekil 3.2'de verilmiştir. Burada, genellikle referans değerinin altında kalan verilerin ölçüm değişim aralıklarının da az olduğu görülmektedir.

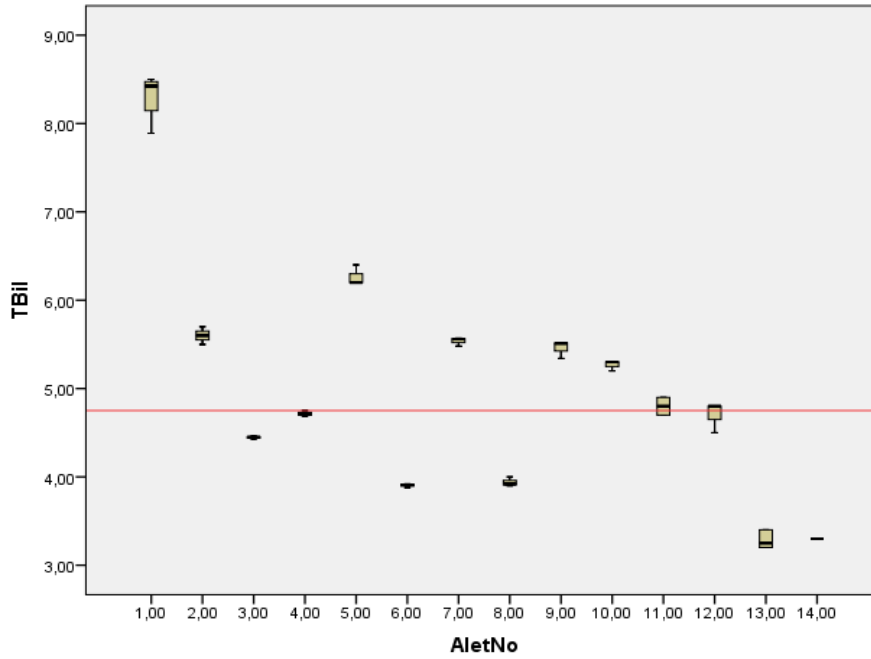
Tablo 3.3. İstatistiksel analizlerde kullanılmak üzere hastanelerde bulunan analizörlere verilen numaralar ve bu cihazların marka ve modellerini gösteren tablo

Hastane/Cihaz No	Marka/Model** <small>Cihaz marka/modelleri kodlanmıştır</small>
1	Cihaz1/CB
2	Cihaz2/SD
3	Cihaz3/RC8
4	Cihaz4/RC5
5	Cihaz5/AB
6	Cihaz6/RC4
7	Cihaz7/SD
8	Cihaz8/RC6
9	Cihaz9/OA24
10	Cihaz10/AA16
11	Cihaz11/AA8
12	Cihaz12/AA16
13	Cihaz13/AA8
14	Cihaz14/RC5



Şekil 3.2. Farklı cihazlarda gözlemlenen D_Bil değerlerinin referans değere göre düzeyleri box-plot grafiği

Bir diğer parametre olan T_Bil (toplam bilirubin) değerinin farklı cihazlarda gözlemlenen değerlerinin, referans değer olan 4,75'egöre düzeylerini gösteren grafik Şekil 3.3'de verilmiştir. Referans değere göre cihaz sonuçları incelendiğinde, daha dağınık yapı olduğu, buna karşın D_Bil değerlerinde cihazların verilerin ölçümlerinde değişim aralıklarının az olduğu görülmektedir.



Şekil 3.3. Farklı cihazlarda gözlemlenen T_Bil değerlerinin, referans değere göre düzeyleri box-plot grafiği

3.3. Tek Örneklem T Test Sonuçları

Burada tek örneklem t test sonuçlarına geçmeden önce aşağıda T test ve tek örneklem için T test hakkında bilgi verilmiştir.

3.3.1. T-Test

T sınama istatistiği tekniği ana kütlede çekilen örnek kütle hacmi yeterli büyüklükte olmadığında ($n < 30$) veya ana kütle dağılımının normal olduğuna dair kuşku duyulduğunda uygulanan sınama istatistik tekniğidir. Küçük örnekler sınama tekniği olarak da adlandırılır [55].

3.3.2. Tek Örnek İçin T Test (One-Sample Test)

Bu test, tek grubun örneklemin belirli bir değişkene ilişkin ölçülen ortalaması ile aynı değişkene ilişkin öngörülen ya da daha önce hesaplanan, bilinen bir ortalama arasında belirli bir güven düzeyinde (%95 , %99 gibi) anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek amacıyla kullanılır [56].

Referans değere göre ortalamaların farklılığı testi;

3.3.3.D_Bil. Analiz Hipotezi;

$$H_0 : \mu = 2,82$$

$$H_1 : \mu \neq 2,82$$

Veya

H_0 : Ortalamalar 2,82'ye eşittir. (Ortalamanın 2,82'den farkı yoktur)

H_1 : Ortalamalar 2,82'ye eşit değildir. (Ortalama 2,82'den farklıdır)

Aşağıdaki Tablo 3.4. ve Tablo 3.5. de direkt bilirubin değerleri için tek örnek istatistikleri ve tek örnek test sonuçları verilmiştir.

Tablo 3.4. Tek Örnek İstatistikleri (One-Sample Statistics)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1D_Bil	4	1,8875	,05909	,02955
2D_Bil	4	1,8250	,01732	,00866
3D_Bil	3	2,5967	,01528	,00882
4D_Bil	3	2,7600	,00000 ^a	,00000
5D_Bil	3	4,067	,0577	,0333
6D_Bil	3	2,4000	,02000	,01155
7D_Bil	3	1,8133	,01155	,00667
8D_Bil	3	2,5133	,01155	,00667
9D_Bil	3	2,2867	,10066	,05812
10D_Bil	3	2,700	,0000 ^a	,0000
11D_Bil	2	2,81250	,225567	,159500
12D_Bil	3	2,78900	,031432	,018148
13D_Bil	6	1,65817	,008472	,003458
14D_Bil	4	1,65350	,007326	,003663

a. t cannot be computed because the Standard deviation is 0.

Tablo 3.5. Tek Örnek Testi (One-Sample Test)

	Test Value = 2.82					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
1D_Bil	-31,562	3	,000	-,93250	-1,0265	-,8385
2D_Bil	-114,893	3	,000	-,99500	-1,0226	-,9674
3D_Bil	-25,324	2	,002	-,22333	-,2613	-,1854
5D_Bil	37,400	2	,001	1,2467	1,103	1,390
6D_Bil	-36,373	2	,001	-,42000	-,4697	-,3703
7D_Bil	-151,000	2	,000	-1,00667	-1,0354	-,9780
8D_Bil	-46,000	2	,000	-,30667	-,3354	-,2780
9D_Bil	-9,177	2	,012	-,53333	-,7834	-,2833
11D_Bil	-,047	1	,970	-,007500	-2,03414	2,01914
12D_Bil	-1,708	2	,230	-,031000	-,10908	,04708
13D_Bil	-335,937	5	,000	-1,161833	-1,17072	-1,15294
14D_Bil	-318,466	3	,000	-1,166500	-1,17816	-1,15484

Yukarıdaki tablolara göre anlamlılık dereceleri incelendiğinde (Sig. (2-tailed)) $p < 0,05$ ise H_0 reddedilir. Bu durumda sadece 9D_Bil, 11D_Bil, 12D_Bil değerleri $p > 0,05$ olduğundan bu değerlerin ortalamalarının istatistiksel olarak 2,82'den farkı yoktur. Diğer tüm D_Bil değerleri istatistiksel olarak referans değerinden farklıdır.

3.3.4. T_Bil. Analiz Hipotezi;

$$H_0 : \mu = 4,75$$

$$H_1 : \mu \neq 4,75$$

Veya

H_0 : Ortalamalar 4,75'e eşittir. (Ortalamanın 4,75'den farkı yoktur)

H_1 : Ortalamalar 4,75'e eşit değildir. (Ortalama 4,75'den farklıdır)

Aşağıdaki Tablo 3.6. ve Tablo 3.7. de toplam bilirubin değerleri için tek örnek istatistikleri ve tek örnek test sonuçları verilmiştir.

Tablo 3.6.Tek Örnek İstatistikleri (One-SampleStatistics)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1T_Bil	4	8,3100	,28296	,14148
2T_Bil	4	5,600	,0816	,0408
3T_Bil	3	4,4467	,01528	,00882
4T_Bil	3	4,7167	,03055	,01764
5T_Bil	3	6,267	,1155	,0667
6T_Bil	3	3,9033	,02082	,01202
7T_Bil	3	5,5367	,04933	,02848
8T_Bil	3	3,9400	,05292	,03055
9T_Bil	3	5,4567	,10116	,05840
10T_Bil	3	5,267	,0577	,0333
11T_Bil	2	4,800	,1414	,1000
12T_Bil	3	4,700	,1732	,1000
13T_Bil	6	3,283	,0983	,0401
14T_Bil	4	3,300	,0000	,0000

Tablo 3.7.Tek Örnek Testi (One-Sample Test)

	Test Value = 4.75					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% ConfidenceInterval of the Difference	
					Lower	Upper
1T_Bil	25,163	3	,000	3,56000	3,1097	4,0103
2T_Bil	20,821	3	,000	,8500	,720	,980
3T_Bil	-34,395	2	,001	-,30333	-,3413	-,2654
4T_Bil	-1,890	2	,199	-,03333	-,1092	,0426
5T_Bil	22,750	2	,002	1,5167	1,230	1,804
6T_Bil	-70,447	2	,000	-,84667	-,8984	-,7950
7T_Bil	27,622	2	,001	,78667	,6641	,9092
8T_Bil	-26,513	2	,001	-,81000	-,9414	-,6786
9T_Bil	12,099	2	,007	,70667	,4554	,9580
10T_Bil	15,500	2	,004	,5167	,373	,660
11T_Bil	,500	1	,705	,0500	-1,221	1,321
12T_Bil	-,500	2	,667	-,0500	-,480	,380
13T_Bil	-36,540	5	,000	-1,4667	-1,570	-1,363
14T_Bil	1306043891 9374440,000	3	,000	-1,4500	-1,450	-1,450

Yukarıdaki tablolara göre anlamlılık dereceleri incelendiğinde (Sig. (2-tailed)) $p < 0,05$ ise H_0 reddedilir. Bu durumda sadece 4D_Bil, 11D_Bil, 12D_Bil değerleri $p > 0,05$ olduğundan bu değerlerin ortalamalarının istatistiksel olarak 4,75'den farkı yoktur. Diğer tüm T_Bil değerleri istatistiksel olarak referans değerinden farklıdır.

3.4. Ortalamaların Birbirinden Farkı (Varyans) Analizi

Varyans Analizi (veya ANOVA, İngilizce Analysis Of Variance sözcüklerinin kısaltması) istatistik bilim dalında, grup ortalamaları ve (gruplar içi ve gruplar arası *varyasyon* gibi) bunlara bağlı olan işlemleri analiz etmek için kullanılan bir istatistiksel modeller koleksiyonudur. Varyans Analizi kullanılmaktayken belirlenmiş bir değişkenin gözlemlenen varyansı farklı değişim kaynaklarına dayandırılabilen varyans bileşenine ayrılır. Varyans Analizi" birkaç grubun ortalamalarının birbirine eşit mi eşit değil mi olduğunu sınamak için bir çıkartımsal istatistik sınaması olur ve bu sınama iki-grup için yapılan t-test sınamasını çoklu-gruplar için genelleştirir. Eğer, çoklu değişkenli analiz için birbiri arkasından çoklu iki-örneklemlenmiş-t-sınaması yapmak istenirse bunun I. tip hata yapma olasılığını artırma sonucu doğurduğu aşikârdır. Bu nedenle, üç veya daha fazla sayıda (gruplar için veya değişkenler için) ortalamaların istatistiksel anlamlılığının sınama ile karşılaştırılması için Varyans Analizleri daha faydalı olacağı gerçeği ortaya çıkmaktadır [55].

Kısacası, ANOVA bir parametrik çıkarımsal metodu olup anakütle ortalamaları arasında farkın olup olmadığını sınamak için kullanılır. Örneğin, 'Opel ile Toyota marka araçların benzin tüketim ortalamaları aynıdır' H_0 hipotezinin sınaması yapılır. Sonuç, "ortalamlar aynıdır" veya "ortalamlar aynı değildir" şeklinde çıkartılır. Bu analizdeki iki değişken arasında lineer bağlantı için (regresyon analizinde yapıldığı gibi) herhangi bir eğim katsayısı bulunmadığı kabul edilir. ANOVA analizi yapılabilmesi için en temel şart, ortalamaları incelenecek olan anakütlelerin varyanslarının aynı olmasıdır [55].

Bu yöntem ilk defa İngiliz istatistikçi ve genetikçi Ronald Fisher tarafından 1920'li ve 1930'lu yıllarda geliştirilmiştir. Genel olarak *istatistiksel anlamlılık* sınamaları içinde F-dağılımını kullanmaları ile karakterize edildikleri için bazen bu analize *Fisher'in varyans analizi* adı da verilmektedir [55]

3.4.1. Tüm Verilerin Normal Dağılıma Uyum İncelemesi

Tüm verilerin normal dağılıma uyum incelemesinde, direkt bilirubin değerleri için normalize testlerin karşılaştırılması Tablo 3.8. de verilmiştir. Bu tabloda Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerinden faydalanılmıştır.

Tablo 3.8. DBil değerleri için Normalize testlerin karşılaştırılması

CihazNo	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
DBil	1,00	,398	4	.	,762	4	,050
	2,00	,364	4	.	,840	4	,195
	3,00	,253	3	.	,964	3	,637
	5,00	,385	3	.	,750	3	,000
	6,00	,175	3	.	1,000	3	1,000
	7,00	,385	3	.	,750	3	,000
	8,00	,385	3	.	,750	3	,000
	9,00	,219	3	.	,987	3	,780
	11,00	,260	2	.			
	12,00	,242	3	.	,973	3	,683
	13,00	,175	6	,200*	,955	6	,784
	14,00	,230	4	.	,944	4	,678

**DBil, 4 ve 10 nolu cihazların değerleri dikkate alınmadığında sabit değerdedir.

Yine tüm verilerin normal dağılıma uyum incelemesinde bu kez toplam bilirubin değerleri için normalize testlerin karşılaştırılması Tablo 3.9. da verilmiştir. Bu tabloda da Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerinden faydalanılmıştır.

Tablo 3.9. TBil değerleri için Normalize testlerin karşılaştırılması

CihazNo	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
TBil	1,00	,375	4	.	,761	4	,049
	2,00	,250	4	.	,945	4	,683
	3,00	,253	3	.	,964	3	,637
	4,00	,253	3	.	,964	3	,637
	5,00	,385	3	.	,750	3	,000
	6,00	,292	3	.	,923	3	,463
	7,00	,349	3	.	,832	3	,194
	8,00	,314	3	.	,893	3	,363
	9,00	,368	3	.	,792	3	,094
	10,00	,385	3	.	,750	3	,000
	11,00	,260	2	.			
	12,00	,385	3	.	,750	3	,000
	13,00	,302	6	,094	,775	6	,035

**TBil için 14 nolu cihaz dikkate alınmamıştır.

Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk test sonuçlarına göre ölçülen cihaz gruplarında D_Bil ve T_Bil değerleri normal dağılım *göstermemektedir*. Bu durumda tek yönlü varyans analizi kullanılamaz. Bu şartlar altında tek yönlü varyans analizinin parametrik olmayan alternatifi olan Kruskal-Wallis H testi kullanılır.

3.5. Kruskal-Wallis Testi

İstatistik bilim dalında Kruskal-Wallis sıralamalı tek-yönlü varyans analizi, bağımsız gruplar arası ana kütle medyanlarının eşitliğini sınamak amacı ile kullanılan bir parametrik olmayan istatistik sınavıdır. Adı bu yöntemi ilk defa ortaya koyan William Kruskal ve W. Allen Wallis atıfla konmuştur [1]. Matematiksel olarak ayrı olmakla beraber, tek yönlü varyans analizinin bir değişik şekli olarak görülebilir. Diğer bir görüşe göre Mann-Whitney U sınavının³ veya daha çoklu gruplara genişletilmesidir [57].

Kruskal-Wallis sıralamalı tek-yönlü varyans analizinin amacı içinde 9tane grup bulunan bir ana kütle grubu medyanlarının eşit olup olmadığını araştırmaktır. Parametrik olmayan istatistik olduğu için Kruskal-Wallis sınavı ana kütle grubunun normal dağılım gösterdiğini varsaymamaktadır ve bu nedenle şeklen benzeri olan tek yönlü varyans analizinden farklıdır [57].

Ama bu sınav için yapılan ana varsayım incelenen her anakütle grubunun, grup medyan değerlerindeki farklılık dışında, aynı dağılım gösterdiğidir [57].

3.5.1. D_Bil için İstatistik Hipotezler

H_0 : %95 güvenle, karşılaştırılan ortalamalardan en az ikisi arasında, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktur.

H_1 :%95 güvenle, karşılaştırılan ortalamalardan en az ikisi arasında, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık vardır.

Kruskal-Wallis testinde direkt bilirubin parametresi için tanımlayıcı istatistiksel değerler Tablo 3.10. ve Tablo 3.12 de verilmiştir.

Tablo 3.10. D_Bil Parametresi için tanımlayıcı istatistik değerler

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
DBil	47	2,3152	,63711	1,65	4,10	1,8000	2,3800	2,7000
AletNo	47	7,6596	4,36028	1,00	14,00	4,0000	8,0000	12,0000

Yine ölçüm yapılan cihazların genel ortalama seviye (rank) değerlerinin gösterimi Tablo3.11. de verilmiştir.

Tablo 3.11. Ölçüm yapılan cihazların genel ortalama seviye (rank) değerleri

Cihaz No	N	Mean Rank
DBil		
1,00	4	18,00
2,00	4	15,75
3,00	3	32,00
4,00	3	39,00
5,00	3	46,00
6,00	3	25,83
7,00	3	13,67
8,00	3	29,00
9,00	3	23,17
10,00	3	36,00
11,00	2	39,00
12,00	3	42,00
13,00	6	6,25
14,00	4	4,38
Toplam	47	

Tablo 3.12. D_Bil İçin Kruskal Wallis Test istatistiği tablosu

	D_Bil
Chi-Square	44,877
df	13
Asymp. Sig.	,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: AletNo

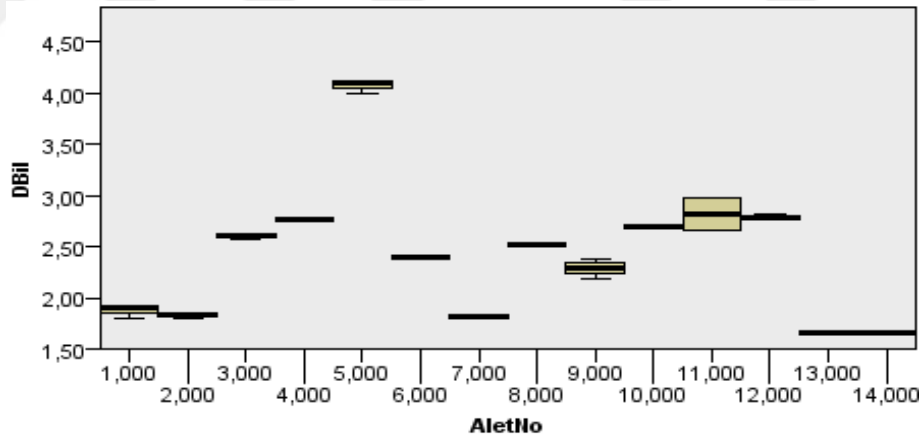
Tablo 3.11 ve 3.12’de, gruplardan kaçar örneklem alındığı, bu grupların sıra ortalamaları gibi durumları dikkate alınmaktadır. Karşılaştırmalara göre Asym. Sig (Asymptotic Significance) (p) değeri “ortalamalar arasında anlamlı bir fark yoktur” sonucunu ifade eder. Değerler, 0.05’e eşit ya da daha küçükse, karşılaştırılan

ortalamalardan en az ikisi arasında, istatistiksel açıdan önemli yani anlamlı bir farklılık vardır kararı verilebilir. Eğer bu değer 0.05'ten daha büyükse, bu grupların ortalamalarının hiç birisi arasında anlamlı farklılık yoktur veya bu gruplar birbirine denktir kararı verilebilir. Fakat unutulmamalıdır ki, bu karar % 5 yani 0.05 düzeyinde alınmış bir karardır. Yani, bu kararın %5 olasılıkla yanlış olması ihtimali bulunmaktadır.

Yaptığımız teste göre $p < 0,05$ olduğu için karşılaştırılan ortalamalardan en az ikisi arasında, istatistiksel açıdan önemli (anlamlı) bir farklılık vardır. Yani sonuçlar incelendiğinde D_bil değerlerinin 14 farklı cihaz grubunda farklılık gösterdiği saptanmıştır. Burada $p < 0,001$ olarak değerlendirilmiştir.

3.5.2. Hangi Cihaz Gruplarının Birbirinden Farklı Olduğunu Gösteren İstatistik Metot- Bağımsız Örneklemeye Dayalı Kruskal-Wallis Testi

Aşağıda farklı cihazlarda gözlemlenen D_Bil değerlerinin, referans değer olan 2,82'ye göre düzeylerini gösteren box-plot grafiği verilmiştir.



Total N	47
Test Statistic	44,877
Degrees of Freedom	13
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

Şekil 3.4. Farklı cihazlarda gözlemlenen D_Bil değerlerinin, referans değere göre düzeyleri box-plot grafiği

Cihazların birbirleriyle ikili karşılaştırılmaları neticesinde sonuçlar incelendiğinde 14-12, 14-5, 13-5, 13-12 grupları arasında farklılık olduğu gözlenmektedir. Bu farklılıkları gösteren tablolar EK 1’de verilmiştir.

3.5.2. T_Bil İçin İstatistiksel Hipotezler:

H_0 : %95 güvenle, karşılaştırılan ortalamalardan en az ikisi arasında, istatistiksel açıdan önemli (anlamlı) bir farklılık yoktur.

H_1 :%95 güvenle, karşılaştırılan ortalamalardan en az ikisi arasında, istatistiksel açıdan önemli (anlamlı) bir farklılık vardır.

Kruskal-Wallis testinde toplam bilirubin parametresi için tanımlayıcı istatistik değeri Tablo 3.14’te verilmiştir.

Tablo 3.13. T_Bil Parametresi için tanımlayıcı istatistik değeri

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
TBil	47	4,9115	1,39563	3,20	8,50	3,9000	4,7500	5,5600
AletNo	47	7,6596	4,36028	1,00	14,00	4,0000	8,0000	12,0000

Ölçüm yapılan cihazların genel ortalama seviye (rank) değerlerinin gösterimi Tablo3.15. ‘te verilmiştir.

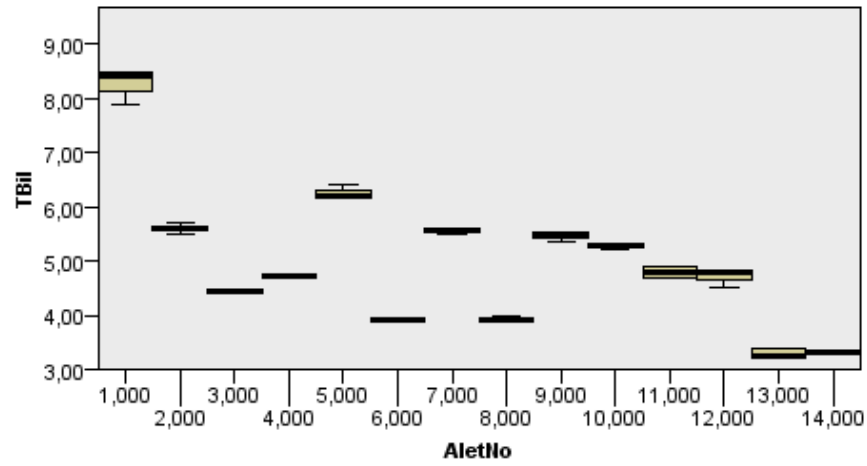
Tablo 3.14. Ölçüm yapılan cihazların genel ortalama seviye (rank) değeri

Cihaz No	N	MeanRank
TBil		
1,00	4	45,50
2,00	4	37,50
3,00	3	18,00
4,00	3	22,67
5,00	3	42,00
6,00	3	12,83
7,00	3	35,00
8,00	3	14,17
9,00	3	33,33
10,00	3	29,00
11,00	2	24,50
12,00	3	23,67
13,00	6	5,17
14,00	4	6,00
Toplam	47	

T_Bil değişken analizi test sonucuna göre $p < 0,05$ olduğu için karşılaştırılan ortalamalardan en az ikisi arasında, istatistiksel açıdan önemli (anlamlı) bir farklılık vardır.

Sonuçlar incelendiğinde T_bil değerlerinin 14 farklı cihaz grubunda farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p < 0,001$)

Farklı cihazlarda gözlemlenen toplam bilirubin değerlerinin referan değer olan 4,75'e göre düzeylerini gösteren box-plot grafiği Şekil 3.5. te verilmiştir.



Total N	47
Test Statistic	45,035
Degrees of Freedom	13
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

Şekil 3.5. Farklı cihazlarda gözlemlenen T_Bil değerlerinin referans değere göre düzeyleri box-plot grafiği

İkili karşılaştırmalarda ise sonuçlar incelendiğinde T_Bil lm alınan cihaz gruplarından 13-12, 13-5, 13-1, 14-1 gruplarının arasında istatistiksel olarak ($p < 0,05$) farklılık olduğu **EK-2'** de verilen tabloların işaretli kısımlarından anlaşılmaktadır.

Her iki tablo yorumlandığında Kruskal-Wallis testinde kendi içinde anlamlı olan gruplar olmuştur. Ancak bu anlamlılık bizim istediğimiz sonuç olan referans değere yakınlık anlamında olmayıp sadece cihazların sonuçları arasında bir korelasyondan bahsetmektedir. Buda bizim beklediğimiz değerden uzaktır.



4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması, çeşitli hastanelerde kan örneklerinden Bilirubin ölçümü yapan sistemlerin, referans bir fantom (örnek numune) kullanılarak, istatistiksel karşılaştırılmasını yapmak ve kalibrasyon standartlarının ülkemizdeki durumunun anlaşılmasını sağlamak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmamızda, saha ölçümlerine geçilmeden önce bazı problemlerle karşılaşmıştır. Erciyes Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalının talebi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün oluru ile Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü'ne hastanelerden ölçüm almak istediğimizi belirten bir dilekçe ile resmi olarak müracaat etmemize rağmen, çalışmaya Kayseri'deki hemen hemen bütün kamu/özel hastane olumlu yanıt vermemiş olup, talebimizi reddetmişlerdir. Bizler yine de bu çalışmamızdan vazgeçmeyip, Kayseri'de 11, Kastamonu'da 1 ve Diyarbakır'da 3 adet olmak üzere toplamda 15 hastane, özel hastane, poliklinik ve özel laboratuvarında mevcut olan 6 üreticinin 10 model otoanalizör/analizör cihazlarından referans bir fantom/ölçüm numunesi kullanılarak toplamda 48 adet ölçüm yapılmıştır.

Bu ölçümler SPSS programı kullanılarak başta t-test olmak üzere tek örnek t-test, varyans analizi ve son olarak Kruskal-Wallis testine tabi tutularak istatistiksel açıdan ölçüm sonuçları ile örnek numune/fantom arasında bir korelasyon olup olmadığına bakılmıştır.

Ölçümler toplam bilirubin ve direkt bilirubin olmak üzere iki parametreden oluşmakta olup, bu ölçümler en az üçer defa 30'ar dakika aralıklarla tekrarlanmış ve değerlendirmeler buna göre yapılmıştır. Elde edilen sonuçların toplam bilirubin ve direkt bilirubin değerleri, referans değerlerden ortalama %25 oranında sapma

göstermekte olup, toplam bilirubinde maksimum %75, direkt bilirubinde ise maksimum %45 oranında mutlak hata değerlerine rastlanmıştır. Bu durum, vücut sıvılarındaki parçacıkların birim hacimdeki miktarlarını spektrofotometrik veya çeşitli ölçüm yöntemleriye tespit eden otoanalizör sistemlerinin uygun kalibratörler kullanılarak daha sık aralıklarla kontrol edilmesinin ve sonuçların doğrulanmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Özellikle RC5 ve AA8 kodlu cihazların ölçüm sonuçlarının referans değere çok yakın çıkması bizleri bu cihazlarla yapılan ölçümlerin güvenilirliği bakımından dikkate değer bir durumdur. Ancak, adı geçen cihazların farklı hastanelerdeki ölçümlerinin de referans değerimizden kabul edilebilir değer üzerinde çıkması, ilk olarak kalibrasyon eksikliği ve kullanıcı hatalarını akla getirmektedir.

Ehrlich tarafından 1883'te, *Diyazo renk tepkimesinin* tanımlanmasından bu güne, serum bilirubin ölçümü için temel prosedür aynı kalmıştır. Gelişen teknoloji daha hızlı analize izin verecek ve ham spektrofotometrik verinin elle manipülasyonunu giderecek potansiyele sahiptir. Direkt olarak yenidoğan kan serum örneklerini ölçen otomatik spektrofotometrik yöntemin gelişmesi, analiz zamanını kısaltmaktadır. Buna karşın, cilt üzerinden uygulanan (transkutan) bilirubinmetre tekniğindeki gelişmeler ve ilerlemeler ise, bu türden yöntemi kullanan sistemlerin uygulama alanlarını genişletmekte, ölçüm doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini kolaylaştırmaktadır. Yenidoğan ünitelerinde Transkutan Bilirubin (TcB) ve Toplam Serum Bilirubin (TSB) ölçümlerinde invazif yöntemle her ne kadar non-invazif yöntemle göre daha sağlıklı ve güvenilir sonuçlar elde edilse de, bebeğin topuğundan kan alınması bebekte ve ebeveynde stres oluşturmaktadır. Ayrıca, bebeğe de acı vermektedir. Dolayısıyla cilt üzerinden ölçüm yapan cihazlar pratik olması ve serum gerektirmemesi açısından son derece önemlidir. Ancak bu cihazların üretim/ölçüm maliyeti düşürülür ve ölçüm kalitesi iyileştirilerek invazif yöntem sonuçlarına ulaşırsa, yakın gelecekte diğer cihazların yerine geçeceği aşikârdır.

Bilirubin ölçümleri hakkında uluslararası kalite ve standart kuruluşlarının başında gelen ECRI (Emergency Care Research Institute)'nin önerilerinin yaygınlaştırılması ve bu konuda bilincin artırılması ölçüm güvenliği bakımından son derece önemlidir.

ECRI'ye göre;

- Bilirubinmetreler en azından Toplam Bilirubin seviyelerini ölçebiliyor olmalıdır. Bu değer, yenidoğanlar ve diğer hastalar da anamolileri taramak için yeterlidir.
- Bilirubinmetre seçimi esnasında, hastaneler cihazı kimin kullanacağını ve hangi personeli istihdam edeceğini, hali hazırda hangi analizörlerin hastanede kullanılacağını ve ne gibi özelliklerin gerektiğini değerlendirmelidir.
- Bilirubinmetreyi diğer laboratuvar test cihazları (Hematoloji analizörü gibi) ve laboratuvar/ hastane bilgi sistemi ile bağlantısını kurmak veri aktarımının doğruluğunu temin etmek, hem kayıt tutmayı hemde operatörün veri kaydında zaman kazanmasını sağlayacaktır.
- Eger laboratuvar mensubu olmayan personel bilirubinmetreyi kullanacaksa, kullanıcıdan kaynaklı etkileşimi minimize eden özellikler tercih edilmelidir.
- Test sonuçlarının basılı kopyalarını edinmek için ya bir yazıcı yada bir yazıcı bağlantısı tavsiye edilmektedir.

Yapılan bu çalışma sonucunda, uluslararası standartlar dikkate alındığında, gerekli prosedürlere uygun şekilde işletildiğinde ve kullanıcılar konunun gerekliliği noktasında bilinçlendirildiğinde, bilirubin gibi yenidoğan sarılığında önemli bir kan parametresinin doğru ve güvenilir ölçümünü temin etmenin mümkün olacağı kanaati oluşmuştur.

Burada sağlık çalışanları için birkaç hususa değinmekte fayda vardır. Yapıcı eleştirilere her zaman açık olunmalı ve farklı fakültelerden/anabilim dallarından yapılan/yapılacak bilimsel çalışmalara destek olunmalı ve insanlığın faydasına olan her çalışmaya da koşulsuz katkı sağlamaları konusunda daha fazla bilinçlenmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR


1. Brown, A. K. (2003). Kernicterus: past, present, and future. **NeoReviews**, **4**(2), e33-e40.
2. Hafkamp, A. M. (2006). Oral treatment of unconjugated hyperbilirubinemia. University Library Groningen][Host].
3. MEGEP, (2010). Kanda Bilirubin Analizleri ve Enzim Analizi. Ankara, 72 s.
4. Gartner, L. M., Herrarias, C. T., & Sebring, R. H. (1998). Practice patterns in neonatal hyperbilirubinemia. **Pediatrics**, **101**(1), 25-31.
5. Çavusoglu, H. (2009). Yenidoğan Bakımı. Çocuk Sağlığı Hemsireliği, Sistem OfsetYayın Evi, Ankara.
6. Soni, A. (2003). “Causes of Neonatal Jaundice”, **Neonatal**, **3**:20-25.
7. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. (2004). Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. **Pediatrics**, **114** (1), 297-316.
8. Newman T.B., Escobar G.J., Gonzales V.M. et al. (1999). Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organisation. **Pediatrics**. **104** (6); 1198-1203.
9. Norr, K. F., & Nacion, K. (1987). Outcomes of postpartum early discharge, 1960–1986 A comparative review. **Birth**, **14**(3), 135-141.
10. Misra, PK, Kapoor RK, Dixit S and Seth TD. (1988). Trace metals in neonatal hyperbilirubinemia. **Indian pediatrics**, **25**(8):761.
11. Pıçak, A. (2008). “Klinigimiz Yenidoğan Ünitesine Yatırılan İndirekt Hiperbilirubinemi Olgularının Değerlendirilmesi”, Aile Hekimliği (Uzmanlık Tezi), İstanbul.
12. Blarichette, V., Doyle, J., Schmidt, B. and et al. (1994). Pathophysiology and Management of the Newborn, Neonatology, Philadelphia: JB Lippincott Co: 952-98.

13. Maisels, M. J.,& Kring, E. (1998). Length of stay, jaundice, and hospital readmission. **Pediatrics**, **101**(6), 995-998.
14. Dagoglu, T., Ovalı, F. (2000). İndirekt Hiperbilirubinemi. Neonatoloji, İstanbul, NobelTıp, 443-460.
15. Osborn LM, Reiff MI and Bolus, R. (1984). Jaundice in the full-term neonate. *Pediatrics*, *73*(4), 520-525.
16. Hyperbilirubinemia, S. O. (1994). Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics*, *94*(4), 558-565.
17. Neyzi, O.,& Ertuğrul, T. (2002). Pediatri (3. Baskı) Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 1:402-420.
18. MEGEP. (2010). Laboratuvar Hizmetleri Kalibrasyon Eğrisi Oluşturma. Ankara, 52 s.
19. F 114 C MLAB 2401 - Clinical Chemistry Lab Manual. <http://www.2ndchance.info/dxme-BilirubinUrine-defDirect.pdf>(Erişim Tarihi: Eylül 2015)
20. Bhutani, VK, Gourley GR., Adler S and et al. (2000). Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. **Pediatrics**, **106**(2), e17-e17.
21. Çevik C.(1984). Serum Bilirubinün Spektrofotometrik Tayini Üzerine Bir Çalışma. **Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi**, **41**(49).
22. Bertini, G.,& Rubaltelli, F. F. (2002, April). Non-invasive bilirubinometry in neonatal jaundice. **In Seminars in neonatology**. **7** (2):129-133. WB Saunders.
23. Sanpavat S. and Nuchprayoon I. (2005). Comparison of two transcutaneous bilirubinometers-Minolta Airshields Jaundice Meter JM 103 and SpectRx bilicheck-in Thai neotates. **Southeast Asian journal of tropical medicine and public health**, **36**(6), 1533.
24. Grohmann, K., Roser, M., Rolinski, B. and et al. (2006). Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. **Pediatrics**, **117** (4), 1174-1183.

25. Hansen, TWR (2001). Bilirubin brain toxicity. **Journal of Perinatology**, **21**(8): 411–417.
26. Fraser Askin, D., & Diehl-Jones, W. (2003). The Neonatal Liver Part III: Pathophysiology of Liver Dysfunction. **Neonatal Network**, **22**(3), 5-15.
27. Gourley, G. R. (2002, April). Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. In **Seminars in neonatology**. **7**(2):135-141.
28. Johnson, L. H., Bhutani, V. K., & Brown, A. K. (2002). System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. **The Journal of pediatrics**, **140**(4), 396-403.
29. Burke, B., Robbins, J., & Hobbs, C. (2004). American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. **Pediatrics**, **114**, 297-316.
30. Lo, S. F., Dumas, B. T., & Ashwood, E. R. (2004). Bilirubin proficiency testing using specimens containing unconjugated bilirubin and human serum: results of a College of American Pathologists study. **Archives of pathology & laboratory medicine**, **128**(11), 1219-1223.
31. Lilien, L. D., Harris, V. J., Ramamurthy, R. S., & Pildes, R. S. (1976). Neonatal osteomyelitis of the calcaneus: complication of heel puncture. **The Journal of pediatrics**, **88**(3), 478-480.
32. Yamanouchi, I., Yamauchi, Y., & Igarashi, I. (1980). Transcutaneous bilirubinometry: preliminary studies of noninvasive transcutaneous bilirubin meter in the Okayama National Hospital. **Pediatrics**, **65**(2), 195-202.
33. Maisels, M. J., & Conrad, S. (1982). Transcutaneous bilirubin measurements in full-term infants. **Pediatrics**, **70**(3), 464-467.
34. Maisels, M. J., & Kring, E. (1997). Transcutaneous bilirubinometry decreases the need for serum bilirubin measurements and saves money. **Pediatrics**, **99**(4), 599-600.

35. Harish, R., & Sharma, D. B. (1998). Transcutaneous bilirubinometry in neonates: evaluation of Minolta Air shields jaundicemeter. **Indian Pediatr**, **35**, 264-267.
36. Robertson, A., Kazmierczak, S., & Vos, P. (2002). Improved Transcutaneous Bilirubinometry: Comparison of SpectR X BiliCheck and Minolta Jaundice Meter JM-102 for Estimating Total Serum Bilirubin in a Normal Newborn Population. **Journal of perinatology**, **22**(1):12-14.
37. Yasuda, S., Itoh, S., Isobe, K., Yonetani, M., Nakamura, H., Nakamura, M., ... & Yamanishi, A. (2003). New transcutaneous jaundice device with two optical paths. **Journal of perinatal medicine**, **31**(1), 81-88.
38. Dai, J., Parry, D. M., & Krahn, J. (1997). Transcutaneous bilirubinometry: its role in the assessment of neonatal jaundice. **Clinical biochemistry**, **30**(1), 1-9.
39. Maisels, M. J., Ostrea, E. M., Touch, S., Clune, S. E., Cepeda, E., Kring, E., ... & Huang, R. (2004). Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. **Pediatrics**, **113**(6), 1628-1635.
40. Bhutani, V. K., Gourley, G. R., Adler, S., Kreamer, B., Dalin, C., & Johnson, L. H. (2000). Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. **Pediatrics**, **106**(2), e17-e17.
41. Rubaltelli, F. F., Gourley, G. R., Loskamp, N., Modi, N., Roth-Kleiner, M., Sender, A., & Vert, P. (2001). Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. **Pediatrics**, **107**(6), 1264-1271.
42. Engle, W. D., Jackson, G. L., Sendelbach, D., Manning, D., & Frawley, W. H. (2002). Assessment of a transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population. **Pediatrics**, **110**(1), 61-67.
43. Lodha, R., Deorari, A. K., Jatana, V., & PAUL, V. K. (2000). Non-invasive estimation of total serum bilirubin by multi-wavelength spectral reflectance in neonates. **Indian pediatrics**, **37**(7), 771-775.

44. Ebbesen, F., Rasmussen, L. M., & Wimberley, P. D. (2002). A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. **Acta Paediatrica**, **91**(2), 203-211.
45. Beck, M., Kau, N., & Schlebusch, H. (2003). Transcutaneous bilirubin measurement in newborn infants: evaluation of a new spectrophotometric method. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, **88**(4), F350-F351.
46. Yap, S. H., Mohammad, I., & Ryan, C. A. (2002). Avoiding painful blood sampling in neonates by transcutaneous bilirubinometry. **Irish journal of medical science**, **171**(4), 188-190.
47. Briscoe, L., Clark, S., & Yoxall, C. W. (2002). Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for blood tests in jaundiced full term babies?. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, **86**(3), F190-F192.
48. Peake, M., Mazzachi, B., Fudge, A., & Bais, R. (2001). Bilirubin measured on a blood gas analyser: a suitable alternative for near-patient assessment of neonatal jaundice?. **Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry in medicine**, **38**(5), 533-540.
49. Rolinski, B., Küster, H., Ugele, B., Gruber, R., & Horn, K. (2001). Total bilirubin measurement by photometry on a blood gas analyzer: potential for use in neonatal testing at the point of care. **Clinical chemistry**, **47**(10), 1845-1847.
50. Laterza, O. F., Smith, C. H., Wilhite, T. R., & Landt, M. (2002). Accurate direct spectrophotometric bilirubin measurement combined with blood gas analysis. **Clinica chimica acta**, **323**(1), 115-120.
51. Doumas, B. T., Kwok-Cheung, P. P., Perry, B. W., Jendrzczak, B., McComb, R. B., Schaffer, R., & Hause, L. L. (1985). Candidate reference method for determination of total bilirubin in serum: development and validation. **Clinical chemistry**, **31**(11), 1779-1789.
52. Maisels, M. J., Ostrea, E. M., Touch, S., Clune, S. E., Cepeda, E., Kring, E., ... & Huang, R. (2004). Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. **Pediatrics**, **113**(6), 1628-1635.

53. Tukey, John W. (1977), Exploratory Data Analysis (Açıklayıcı Veri Analizi).
 54. McGill, R., Tukey, J. W., & Larsen, W. A. (1978). Variations of box plots. **The American Statistician**, **32**(1), 12-16.
 55. Tekin, V. N. (2009). **SPSS Uygulamalı istatistik teknikleri**. Seçkin Yayıncılık.
 56. Ural, A.,& Kılıç, İ. (2006). Bilimsel Araştırma Süreci ve SPSS ile Veri Analizi. Detay Yayıncılık, Ankara.
 57. Kruskal, W. H.,& Wallis, W. A. (1952). Use of ranks in one-criterion variance analysis. **Journal of the American statistical Association**, **47**(260), 583-621.
- 

EKLER

EK 1. Direk Bilirubin (D_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin(rank) karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
2,000-3,000	-16,250	10,466	-1,553	,121	1,000
2,000-4,000	-23,250	10,466	-2,221	,026	1,000
2,000-5,000	-30,250	10,466	-2,890	,004	,350
2,000-6,000	-10,083	10,466	-,963	,335	1,000
2,000-8,000	-13,250	10,466	-1,266	,206	1,000
2,000-9,000	-7,417	10,466	-,709	,479	1,000
2,000-10,000	-20,250	10,466	-1,935	,053	1,000
14,000-12,000	37,625	10,466	3,595	,000	,030
2,000-12,000	-26,250	10,466	-2,508	,012	1,000
14,000-3,000	27,625	10,466	2,639	,008	,756
14,000-4,000	34,625	10,466	3,308	,001	,085
14,000-5,000	41,625	10,466	3,977	,000	,006
14,000-6,000	21,458	10,466	2,050	,040	1,000

EK 1. (devam-1) Direk Bilirubin (D_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

14,000-7,000	9,292	10,466	,888	,375	1,000
14,000-8,000	24,625	10,466	2,353	,019	1,000
14,000-9,000	18,792	10,466	1,795	,073	1,000
14,000-10,000	31,625	10,466	3,022	,003	,229
1,000-3,000	-14,000	10,466	-1,338	,181	1,000
1,000-4,000	-21,000	10,466	-2,006	,045	1,000
1,000-5,000	-28,000	10,466	-2,675	,007	,680
1,000-6,000	-7,833	10,466	-,748	,454	1,000
7,000-1,000	4,333	10,466	,414	,679	1,000
7,000-2,000	2,083	10,466	,199	,842	1,000
1,000-8,000	-11,000	10,466	-1,051	,293	1,000
1,000-9,000	-5,167	10,466	-,494	,622	1,000
1,000-10,000	-18,000	10,466	-1,720	,085	1,000
1,000-12,000	-24,000	10,466	-2,293	,022	1,000

EK 1. (devam-2) Direk Bilirubin (D_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

7,000-12,000	-28,333	11,189	-2,532	,011	1,000
4,000-5,000	-7,000	11,189	-,626	,532	1,000
6,000-3,000	6,167	11,189	,551	,582	1,000
3,000-12,000	-10,000	11,189	-,894	,371	1,000
6,000-4,000	13,167	11,189	1,177	,239	1,000
8,000-3,000	3,000	11,189	,268	,789	1,000
6,000-5,000	20,167	11,189	1,802	,071	1,000
8,000-4,000	10,000	11,189	,894	,371	1,000
8,000-5,000	17,000	11,189	1,519	,129	1,000
10,000-4,000	3,000	11,189	,268	,789	1,000
6,000-8,000	-3,167	11,189	-,283	,777	1,000
10,000-5,000	10,000	11,189	,894	,371	1,000
6,000-10,000	-10,167	11,189	-,909	,364	1,000
8,000-10,000	-7,000	11,189	-,626	,532	1,000

EK 1. (devam-3) Direk Bilirubin (D_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

10,000-12,000	-6,000	11,189	-,536	,592	1,000
6,000-12,000	-16,167	11,189	-1,445	,148	1,000
12,000-5,000	4,000	11,189	,357	,721	1,000
13,000-11,000	32,750	11,189	2,927	,003	,311
9,000-12,000	-18,833	11,189	-1,683	,092	1,000
3,000-4,000	-7,000	11,189	-,626	,532	1,000
3,000-5,000	-14,000	11,189	-1,251	,211	1,000
7,000-3,000	18,333	11,189	1,639	,101	1,000
7,000-4,000	25,333	11,189	2,264	,024	1,000
9,000-3,000	8,833	11,189	,789	,430	1,000
7,000-5,000	32,333	11,189	2,890	,004	,351
3,000-10,000	-4,000	11,189	-,357	,721	1,000
9,000-4,000	15,833	11,189	1,415	,157	1,000
7,000-6,000	12,167	11,189	1,087	,277	1,000

EK 1. (devam-4) Direk Bilirubin (D_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

9,000-5,000	22,833	11,189	2,041	,041	1,000
9,000-6,000	2,667	11,189	,238	,812	1,000
7,000-8,000	-15,333	11,189	-1,370	,171	1,000
7,000-9,000	-9,500	11,189	-,849	,396	1,000
9,000-8,000	5,833	11,189	,521	,602	1,000
7,000-10,000	-22,333	11,189	-1,996	,046	1,000
9,000-10,000	-12,833	11,189	-1,147	,251	1,000
8,000-12,000	-13,000	11,189	-1,162	,245	1,000
4,000-12,000	-3,000	11,189	-,268	,789	1,000
14,000-11,000	34,625	11,868	2,918	,004	,321
2,000-11,000	-23,250	11,868	-1,959	,050	1,000
1,000-11,000	-21,000	11,868	-1,769	,077	1,000
11,000-4,000	,000	12,510	,000	1,000	1,000
11,000-5,000	7,000	12,510	,560	,576	1,000

EK 1. (devam-5) Direk Bilirubin (D_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

11,000-12,000	-3,000	12,510	-,240	,810	1,000
7,000-11,000	-25,333	12,510	-2,025	,043	1,000
3,000-11,000	-7,000	12,510	-,560	,576	1,000
10,000-11,000	-3,000	12,510	-,240	,810	1,000
6,000-11,000	-13,167	12,510	-1,053	,293	1,000
9,000-11,000	-15,833	12,510	-1,266	,206	1,000
8,000-11,000	-10,000	12,510	-,799	,424	1,000
13,000-1,000	11,750	8,846	1,328	,184	1,000
13,000-2,000	9,500	8,846	1,074	,283	1,000
14,000-13,000	1,875	8,846	,212	,832	1,000
13,000-3,000	25,750	9,690	2,657	,008	,717
13,000-4,000	32,750	9,690	3,380	,001	,066
13,000-5,000	39,750	9,690	4,102	,000	,004
13,000-6,000	19,583	9,690	2,021	,043	1,000

EK 1. (devam-6) Direk Bilirubin (D_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

14,000-13,000	1,875	8,846	,212	,832	1,000
13,000-3,000	25,750	9,690	2,657	,008	,717
13,000-4,000	32,750	9,690	3,380	,001	,066
13,000-5,000	39,750	9,690	4,102	,000	,004
13,000-6,000	19,583	9,690	2,021	,043	1,000
13,000-7,000	7,417	9,690	,765	,444	1,000
13,000-8,000	22,750	9,690	2,348	,019	1,000
13,000-9,000	16,917	9,690	1,746	,081	1,000
13,000-10,000	29,750	9,690	3,070	,002	,195
2,000-1,000	2,250	9,690	,232	,816	1,000
14,000-1,000	13,625	9,690	1,406	,160	1,000
14,000-2,000	11,375	9,690	1,174	,240	1,000
13,000-12,000	35,750	9,690	3,689	,000	,020

EK 2. Toplam Bilirubin (T_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin (rank) karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
13,000-14,000	-,833	8,843	-,094	,925	1,000
13,000-6,000	7,667	9,687	,791	,429	1,000
13,000-8,000	9,000	9,687	,929	,353	1,000
13,000-3,000	12,833	9,687	1,325	,185	1,000
13,000-4,000	17,500	9,687	1,807	,071	1,000
13,000-12,000	18,500	9,687	1,910	,056	1,000
13,000-11,000	19,333	11,186	1,728	,084	1,000
13,000-10,000	23,833	9,687	2,460	,014	1,000
13,000-9,000	28,167	9,687	2,908	,004	,331
13,000-7,000	29,833	9,687	3,080	,002	,189
13,000-2,000	32,333	8,843	3,656	,000	,023
13,000-5,000	36,833	9,687	3,802	,000	,013
13,000-1,000	40,333	8,843	4,561	,000	,000

EK 2.(devam-1)Toplam Bilirubin (T_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

14,000-6,000	6,833	10,463	,653	,514	1,000
14,000-8,000	8,167	10,463	,781	,435	1,000
14,000-3,000	12,000	10,463	1,147	,251	1,000
14,000-4,000	16,667	10,463	1,593	,111	1,000
14,000-12,000	17,667	10,463	1,688	,091	1,000
14,000-11,000	18,500	11,864	1,559	,119	1,000
14,000-10,000	23,000	10,463	2,198	,028	1,000
14,000-9,000	27,333	10,463	2,612	,009	,818
14,000-7,000	29,000	10,463	2,772	,006	,508
14,000-2,000	31,500	9,687	3,252	,001	,104
14,000-5,000	36,000	10,463	3,441	,001	,053
14,000-1,000	39,500	9,687	4,078	,000	,004
6,000-8,000	-1,333	11,186	-,119	,905	1,000
6,000-3,000	5,167	11,186	,462	,644	1,000

EK 2.(devam-2)Toplam Bilirubin (T_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

6,000-4,000	9,833	11,186	,879	,379	1,000
6,000-12,000	-10,833	11,186	-,969	,333	1,000
6,000-11,000	-11,667	12,506	-,933	,351	1,000
6,000-10,000	-16,167	11,186	-1,445	,148	1,000
6,000-9,000	-20,500	11,186	-1,833	,067	1,000
6,000-7,000	-22,167	11,186	-1,982	,048	1,000
6,000-2,000	24,667	10,463	2,357	,018	1,000
6,000-5,000	29,167	11,186	2,608	,009	,830
6,000-1,000	32,667	10,463	3,122	,002	,163
8,000-3,000	3,833	11,186	,343	,732	1,000
8,000-4,000	8,500	11,186	,760	,447	1,000
8,000-12,000	-9,500	11,186	-,849	,396	1,000
8,000-11,000	-10,333	12,506	-,826	,409	1,000
8,000-10,000	-14,833	11,186	-1,326	,185	1,000

EK 2.(devam-3)Toplam Bilirubin (T_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

8,000-9,000	-19,167	11,186	-1,714	,087	1,000
8,000-7,000	20,833	11,186	1,863	,063	1,000
8,000-2,000	23,333	10,463	2,230	,026	1,000
8,000-5,000	27,833	11,186	2,488	,013	1,000
8,000-1,000	31,333	10,463	2,995	,003	,250
3,000-4,000	-4,667	11,186	-,417	,677	1,000
3,000-12,000	-5,667	11,186	-,507	,612	1,000
3,000-11,000	-6,500	12,506	-,520	,603	1,000
3,000-10,000	-11,000	11,186	-,983	,325	1,000
3,000-9,000	-15,333	11,186	-1,371	,170	1,000
3,000-7,000	-17,000	11,186	-1,520	,129	1,000
3,000-2,000	19,500	10,463	1,864	,062	1,000
3,000-5,000	-24,000	11,186	-2,146	,032	1,000
3,000-1,000	27,500	10,463	2,628	,009	,781

EK 2.(devam-4)Toplam Bilirubin (T_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

4,000-12,000	-1,000	11,186	-,089	,929	1,000
4,000-11,000	-1,833	12,506	-,147	,883	1,000
4,000-10,000	-6,333	11,186	-,566	,571	1,000
4,000-9,000	-10,667	11,186	-,954	,340	1,000
4,000-7,000	-12,333	11,186	-1,103	,270	1,000
4,000-2,000	14,833	10,463	1,418	,156	1,000
4,000-5,000	-19,333	11,186	-1,728	,084	1,000
4,000-1,000	22,833	10,463	2,182	,029	1,000
12,000-11,000	,833	12,506	,067	,947	1,000
12,000-10,000	5,333	11,186	,477	,633	1,000
12,000-9,000	9,667	11,186	,864	,387	1,000
12,000-7,000	11,333	11,186	1,013	,311	1,000
12,000-2,000	13,833	10,463	1,322	,186	1,000
12,000-5,000	18,333	11,186	1,639	,101	1,000

EK 2.(devam-5)Toplam Bilirubin (T_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

12,000-1,000	21,833	10,463	2,087	,037	1,000
11,000-10,000	4,500	12,506	,360	,719	1,000
11,000-9,000	8,833	12,506	,706	,480	1,000
11,000-7,000	10,500	12,506	,840	,401	1,000
11,000-2,000	13,000	11,864	1,096	,273	1,000
11,000-5,000	17,500	12,506	1,399	,162	1,000
11,000-1,000	21,000	11,864	1,770	,077	1,000
10,000-9,000	4,333	11,186	,387	,698	1,000
10,000-7,000	6,000	11,186	,536	,592	1,000
10,000-2,000	8,500	10,463	,812	,417	1,000
10,000-5,000	13,000	11,186	1,162	,245	1,000
10,000-1,000	16,500	10,463	1,577	,115	1,000
9,000-7,000	1,667	11,186	,149	,882	1,000
9,000-2,000	4,167	10,463	,398	,690	1,000

EK 2.(devam-6)Toplam Bilirubin (T_Bil) ölçümünde her cihazın ölçüm verileri üzerinden ortalama seviye değerlerinin karşılaştırmalı değerlendirme tablosu

10,000-2,000	8,500	10,463	,812	,417	1,000
10,000-5,000	13,000	11,186	1,162	,245	1,000
10,000-1,000	16,500	10,463	1,577	,115	1,000
9,000-7,000	1,667	11,186	,149	,882	1,000
9,000-2,000	4,167	10,463	,398	,690	1,000
9,000-5,000	8,667	11,186	,775	,438	1,000
9,000-1,000	12,167	10,463	1,163	,245	1,000
7,000-2,000	2,500	10,463	,239	,811	1,000
7,000-5,000	7,000	11,186	,626	,531	1,000
7,000-1,000	10,500	10,463	1,004	,316	1,000
2,000-5,000	-4,500	10,463	-,430	,667	1,000
2,000-1,000	8,000	9,687	,826	,409	1,000
5,000-1,000	3,500	10,463	,335	,738	1,000

Sarı boyalı sonuçlar incelendiğinde gruplarında farklılık olduğu gözlenmektedir.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Zekeriya DAŞ

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 23 Nisan 1978, Kayseri

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 536 660 98 78

email: zekeryadas@gmail.com

Yazışma Adresi: Fatih Mah. İstasyon Cd. No:48/C KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	EÜ Müh.F. Elektronik	2004
Lise	Fevzi Çakmak Lisesi, Kayseri	1995

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2015- Halen	Serbest Çalışma	
2006–2015	İtimat Güvenlik A.Ş.	Müdür

YABANCI DİL

İngilizce