



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİDOĞAN SARILIKLARINDA TRANSKUTAN BİLİRUBİN VE TOTAL SERUM BİLİRUBİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ömer Uysal

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM - 2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİDOĞAN SARILIKLARINDA TRANSKUTAN BİLİRUBİN VE TOTAL SERUM BİLİRUBİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ömer Uysal

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hasan Kahveci

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM - 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda desteğini esirgemeyen, zamanının çoğunu eğitim ve bilimsel gelişmelere adayan ve bilimsel gelişmeleri paylaşmayı seven, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tez danışmanım ve değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Hasan Kahveci'ye,

Mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek ve yardımlarını gördüğüm, eğitimime katkılarını esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Atilla Çayır'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteğini ve yakınlığını esirgemeyen Erzurum Şehir Hastanesinde görev yapan çocuk sağlığı ve hastalıkları yandal ve genel pediatri uzmanlarına,

Çocuk sağlığı ve hastalıkları bölüm hemşirelerine ve yardımcı sağlık personeline,

Bugüne kadar hayatımın her anında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyip benim bugünlere gelmemi sağlayan kıymetli annem, babam ve dedeme,

Desteğiyle bana güç katan, sevgisi ve ilgisiyle hep yanımda olan değerli eşim Gözdenur Uysal'a sonsuz teşekkür eder ve minnettarlıklarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....İ
KISALTMALAR.....İİİ
TABLO LİSTESİ.....İV
ŞEKİL LİSTESİ.....V
ÖZET.....Vİ
ABSTRACT.....Vİİ
GİRİŞ VE AMAÇ.....1
GENEL BİLGİLER.....2
GEREÇ VE YÖNTEM.....38
BULGULAR.....41
TARTIŞMA.....54
SONUÇLAR.....59
KAYNAKLAR.....61
ÖZGEÇMİŞ.....67
EKLER.....68

KISALTMALAR

AAP: Amerikan pediatri akademisi

ATP: Adenozin 3-tri fosfat

BİND: Bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon

CO: Karbonmonoksit

DB: Direkt bilirubin

FT: Fototerapi

G6PD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

HS: Herediter sferositoz

Ig: İmmunglobulin

İDB: İndirekt bilirubin

İHB: İndirekt hiperbilirubinemi

İVİG: İntravenöz İmmunglobulin

KB: Konjuge bilirubin

KD: Kan değişimi

MSS: Merkezi sinir sisteminde

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

TKB: Transkutan bilirubin

TSB: Total serum bilirubin

UDGT: Üridin difosfoglukuronat glukuronil transferaz

UGT1A1: UDP-glukuronil transferaz 1a1

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Yenidoğan Bebeklerde Hiperbilirubinemi Gelişimi Açısından Risk Faktörleri

Tablo 2: BİND Skorlama Sistemi

Tablo 3: Akut Bilirubin Ensefalopatisi Klinik Evreleri

Tablo 4: Kramer Tarafından Oluşturulan Sefalokaudal Yayılım Göstermesine Göre Sarılık Skalası

Tablo 5: 35 Haftanın Üzerinde Sarılığı Olan Yenidoğanlarda AAP'nin Laboratuvar Önerileri

Tablo 6: Gebelik Haftası 35 Haftanın Altında Olan Bebeklerde Fototerapi ve Kan Değişimi Sınırları

Tablo 7: Bebeğin Bulunduğu Risk Kategorisine Göre Kan Değişimi Planlanması Gereken Bilirubin/Albümin Oranı

Tablo 8: 38 Haftanın Altındaki Bebeklerde İlk 24 Saat İçinde Kan Değişimi Sınırları

Tablo 9: Vakaların Epidemiyolojik Özellikleri-1

Tablo 10: Vakaların Epidemiyolojik Özellikleri-2

Tablo 11: Vakaların Epidemiyolojik Özellikleri-3

Tablo 12: Vakaların FT Öncesi Bilirubin Değerlerinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Tablo 13: Vakaların FT Öncesi TKB ve TSB Ölçümlerinin Dağılımı

Tablo 14: Cut-off Değeri TKB İçin 12,95 mg/dl, TSB İçin 14,0 mg/dl Olduğunda Duyarlılık ve Özgüllük ROC Eğrisi Analizi

Tablo 15: Cut-off Değerleri 11 mg/dl, 12 mg/dl, 12,5 mg/dl, 13 mg/dl, 14 mg/dl, 15 mg/dl, 16 mg/dl İçin TSB ve TKB Özgüllük Ve Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi

Tablo 16: FT Sonrası 12. Saatte Bakılan Bilirubin Ölçümlerinin Dağılımı

Tablo 17: FT Sonrası 24. Saatte Bakılan Bilirubin Ölçümlerinin Dağılımı

Tablo 18: FT Sonrası 36. Saatte Bakılan Bilirubin Ölçümlerinin Dağılımı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Bilirubinin Yapısı ve Sentezi

Şekil 2: Bilirubinin Enterohepatik Siklusu

Şekil 3: Sağlıklı Term ve Pretermlerde Saatlik Serum veya Plazma Total Bilirubin Nomogramı

Şekil 4: Patolojik Hiperbilirubinemisi Olan Yenidoğanlara Yaklaşım

Şekil 5: MBJ20 Cihazın Çalışma Prensibi

Şekil 6: ≥35 Hafta Bebeklerde Postnatal Yaşa Göre Fototerapi Sınırları

Şekil 7: ≥35 Hafta Bebeklerde Postnatal Yaşa Göre Kan Değişimi Sınırları

Şekil 8: FT Öncesi TSB ve TKB Ölçümlerinin Linear Regresyon Analiz Grafiği

Şekil 9: FT Öncesi TSB ve TKB Ölçüm Farklarının Bland-Altman Grafiği

Şekil 10:TKB 12,95 mg/dl ve TSB 14,0 mg/dl Olduğunda ROC Eğrisi Grafiği

Şekil 11: Cut-off Değerlerine Göre Yüzdesel Dağılım

Şekil 12: FT Sonrası 12. Saatte TSB ve TKB Ölçümlerinin Linear Regresyon Analizi Grafiği

Şekil 13: 12. Saatte TSB ve TKB Ölçüm Farklarının Bland-Altman Grafiği

Şekil 14: FT Sonrası 24. Saatte TSB ve TKB Ölçümlerinin Linear Regresyon Analizi Grafiği

Şekil 15: 24. Saatte TSB ve TKB Ölçüm Farklarının Bland-Altman Grafiği

Şekil 16: Fototerapi Sonrası 36. Saatte TSB ve TKB Ölçümlerinin Linear Regresyon Analizi Grafiği

Şekil 17: 36. Saatte TSB ve TKB Ölçüm Farklarının Bland-Altman Grafiği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda total serum bilirubin (TSB) düzeyleri ile transkutan bilirubinometre aracılığı ile ciltten ölçülen total bilirubin düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığını ve transkutan bilirubin (TKB) ölçümlerinde güvenilirliğin hangi değerden sonra bozulduğunu tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yenidoğan hiperbilirubinemisi nedeniyle fototerapi almak için yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan gestasyon yaşları $36^{6/7}$ ile 42 hafta arası olan sınırda prematüre ve term bebekler dâhil edildi. TSB ölçümü için venöz kan alma işleminden ±10 dakika aralığında alın, göğüs ve karın cildinden MBJ20 TKB cihazı ile ardışık 3 ölçüm yapılıp ortalamaları alındı. TSB ve TKB'den elde edilen veriler arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda gestasyon yaşı ≥ $36^{6/7}$ hafta olan sınırda prematüre ve term olmak üzere toplamda 200 yenidoğanın dâhil edildiği fototerapi öncesi ve fototerapi sonrası 630 sayıda venöz, 627 sayıda ciltten ölçüm yapıldı. Fototerapi öncesi bakılan TSB ve TKB düzeyleri arasında korelasyon katsayısı (r) 0,853, p<0.001 yüksek seviyede pozitif ve anlamlı bir ilişki tespit edildi. TKB düzeyi için cut-off değeri 12,95 mg/dl alındığında sensitivitesi % 79 ve spesifitesi %54 saptandı, eğri altında kalan alan 0,70 (0,62-0,77), p<0,001, TSB düzeyi için cut-off değeri 14,0 mg/dl alındığında sensitivitesi % 91 ve spesifitesi %58 saptandı, eğri altında kalan alan 0,87 (0,82-0,92), p<0,001. Doğruluk oranlarına ve sensivite değerlerine bakıldığında cut-off değeri 13 mg/dl üzerine çıktığında doğruluk oranlarının, sensivitenin ve yüzdesel dağılımın düştüğünü görmekteyiz.

Sonuç: Çalışmamızda Gestasyon yaşı ≥ $36^{6/7}$ hafta olan bebeklerde transkutan bilirubinometre ile ölçülen total bilirubin değerlerinin serumdan ölçülen total bilirubin değerleri ile 13 mg/dl'ye kadar çok iyi bir korelasyon gösterdiği, 13 mg/dl'de bu korelasyonun bozulmaya başladığı gösterilmiştir. Bu nedenle terme yakın ve term bebeklerde, hiperbilirubinemi taraması veya fototerapi sonrası transkutan bilirubinometre ile yapılan total bilirubin ölçümlerinde, daha önceki çalışmalarda önerildiği gibi 12 mg/dl'nin üzerinde değil de, 13 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde, total bilirubinin serumdan bakılarak doğrulanmasının bebeklerde flebotomi yolu ile daha az kan alınmasına ve daha az invaziv işlem yapılmasına ve böylece daha az enfeksiyona neden olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, hiperbilirubinemi, sarılık, trankutanöz bilirubin, total serum bilirubin

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to determine whether there is a correlation between total serum bilirubin (TSB) levels and total bilirubin levels measured from the skin using a transcutaneous bilirubin meter, and after which value the reliability of transcutaneous bilirubin (TKB) measurements deteriorates.

Material-Method: Borderline premature and term babies with gestational ages between $36^{6/7}$ and 42 weeks who were admitted to the neonatal intensive care unit for phototherapy due to neonatal hyperbilirubinemia were included in the study. For TSB measurement, 3 consecutive measurements were made with MBJ20 TKB device from the forehead, chest, and abdomen skin in the range of ±10 minutes from venous blood collection, and the averages were taken. The correlation between the data obtained from TSB and TKB was evaluated statistically.

Results: In our study, Before and after phototherapy, 630 venous and 627 skin measurements were made., including 200 newborns, borderline premature and term, with a gestational age of $\geq 36^{6/7}$ weeks. A high level of positive and significant correlation with correlation coefficient (r) 0.853, $p<0.001$ was detected between TSB and TBP levels before phototherapy. When the cut-off value for TBP level was taken as 12.95 mg/dl, the sensitivity was 79%, the specificity was 54%, and the area under the curve was 0.70 (0.62-0.77), $p<0.001$. When the cut-off value for TSB level was taken as 14.0mg/dl, the sensitivity was 91%, the specificity was 58%, and the area under the curve was 0.87 (0.82-0.92), $p<0.001$.

Conclusion: In our study, it was shown that in babies with a gestational age of ≥ 36 6/7 weeks, total bilirubin values measured by transcutaneous bilirubin meter showed a very good correlation with serum total bilirubin values up to 13 mg/dL, and this correlation started to deteriorate from the value of 13 mg/dL. Therefore, we think that in near-term and term infants, in total bilirubin measurements made with a transcutaneous bilirubin meter after hyperbilirubinemia screening or phototherapy, in values above 13 mg/dL, not above 12 mg/dL as suggested in previous studies, confirmation of total bilirubin by checking from the serum will result in less blood collection from infants via phlebotomy, less invasive procedures, and thus less infection.

Key Words: Newborn, hyperbilirubinemia, jaundice, transcutaneous bilirubin, total serum bilirubin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık doğumdan sonra ilk haftada term yenidoğanların yaklaşık %60'ında, preterm yenidoğanların %80'ninde saptanmakta olup önemli bir kısmında risk oluşturacak düzeylere çıkmaktadır (1).

Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi genellikle geçici bir fizyolojik durumdur. Bazı durumlarda fototerapi (FT) ve kan değişimi (KD) gerektirecek düzeylere de ulaşabilmektedir. Yüksek bilirubin düzeylerinde tedavi verilmediğinde kalıcı nörolojik hasarlar oluşabilmektedir. Kalıcı nörolojik hasarın önüne geçebilmek için yenidoğan döneminde sarılığın sıkı takibinin yapılması, tedavinin erken dönemde düzenlenmesi gerekmektedir (2).

Total bilirubin seviyesini belirlemek için altın standart yöntem venöz kandaki serumdan bilirubin düzeyinin ölçümüdür (3). Fototerapinin etkinliğini kontrol etmek için belirli aralıklarla venöz kan alma işlemi gerçekleştirilmektedir. Doğru sonuçların elde edilebilmesi için alınan venöz kanın laboratuvara hızlı transportu ve ışığa maruziyetinin engellenmesi gerekmektedir (4). Kan alma işlemi cilt bütünlüğünün bozulmasına sonucu sepsis riskinde artışa, iatrojenik anemiye ve ağrılı işleme neden olarak yenidoğanda huzursuzluğa sebep olabilmektedir (5). Ciltten bilirubin düzeyini ölçen cihazlar transkutan bilirubinometre cihazlarıdır. Transkutan bilirubinometre ile bilirubin ölçümü invaziv olmayan, hızlı ölçüm yapılabilen, transportu kolay olan bir yöntemdir.

Bu çalışmamızda term ve terme yakın, yenidoğan sarılığı dışında herhangi bir sağlık sorunu olmayan yenidoğanlarda transkutan bilirubin (TKB) değerleriyle, venöz kanda bakılan total serum bilirubin (TSB) değerleri arasındaki korelasyonu belirlemeyi, transkutan bilirubin ölçümüyle invaziv işlem miktarını azaltmayı ve cihazın etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Sarılık, serum veya plazmada yüksek bilirubin seviyesinden kaynaklı deri, konjonktiva ve sklerada bilirubin depolanması sonucu sarımsı renk değişikliği meydana gelmesidir (6).

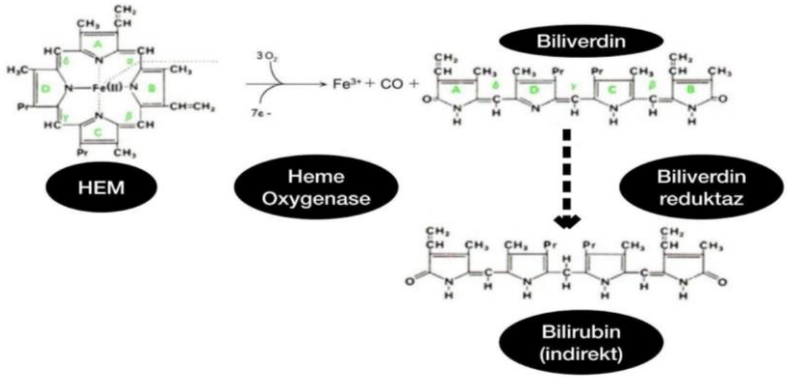
Fizik muayenede gözle görülür sarılık total serum bilirubin seviyesinin 5 mg/dl'yi aştığı durumlarda görülmeye başlar. İndirekt bilirubin (İDB) eşik değeri aştığında bilirubinin kan beyin bariyerini geçerek beyin parankiminde birikmesi sonucu akut ve kronik ensefalopatiye neden olarak nörotoksisite gelişebilmektedir (7).

2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

2.1.1. Bilirubin Yapısı ve Sentezi

Bilirubin, hem içeren hemoprotein olarak adlandırılan moleküllerin parçalanması sonucu oluşan bir moleküldür. Hemoproteinler %75-80'i retiküloendotelyal sistemde (RES) eritrositlerin hemolizi sonucu hem ve globülin parçalarından oluşur. Hem parçası bir dizi enzimatik reaksiyonlarla bilirubine dönüşür. Hem molekülü ayrıca eritrosit yıkımı dışında %25'i myoglobin, mitokondrial ve mikrozomal sitokromlar, nitrikoksit sentetaz, pirolaz, katalaz, peroksidaz, siklooksijenaz gibi birçok enzimin yapısında bulunur. Bu enzimlerin parçalanması ile hem molekülü açığa çıkar (8).

Hem, hemoksijenaz enzimi tarafından biliverdine oksitlenir. Hemoksijenaz oksitlenme reaksiyonun hız kısıtlayıcı basamağını oluşturur. Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) ve oksijen bu reaksiyonda görev alır. Bu reaksiyon sonucunda karbonmonoksit (CO) , demir ve biliverdin ortaya çıkar (Şekil 1) (10). CO akciğerden atıldığından ekspirasyon havasından CO miktarının ölçümü bilirubin üretim hızının değerlendirilmesinde kullanılabilir (9).



Şekil 1: Bilirubinin Yapısı ve Sentezi

Demirin yeniden kullanılması için bir kısmı demir bağlayıcı proteine (transferrin) bağlanır, bir kısmıda hem sentezi için kullanılır. Biliverdin, biliverdin redüktaz enzimi aracılığı ile suda çözülmeyen bilirubine indirgenir. Bir gram hemoglobinden 34 mg bilirubin meydana gelir (10).

Suda çözülmeyen bilirubin, unkonjuge bilirubin (UB) olarak adlandırılır. Polar grupların tamamı molekül içerisinde bulunarak bilirubinin hidrofobik ve lipofilik özellik taşımasına yol açar. Bilirubin, zayıf asidik yapıda ve suda çözülmediği için safrayla atılamaz. Safra ile atılabilmesi için UB'nin konjuge edilmesi gerekmektedir (11).

2.1.2. Bilirubinin Taşınması

Unkonjuge bilirubin suda çözülmediği için plazmada taşıyıcılar tarafından taşınması gerekmektedir. Alfa fetoprotein ve albümin UB'nin plazmada taşınmasını sağlar. Bilirubinin plazmada asıl taşıyıcısı albümindir. Birçok faktör bilirubinin albümine bağlanmasını etkileyebilir. Albümine bağlanmayı etkileyen başlıca faktörler; pH düşüklüğü, analjezikler, antienflamatuarlar, diüretikler, antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler) sülfonamidler, uzun zincirli yağ asitleri, heparin gibi ajanlardır (12,13). Bu ajanların albümine bağlanma yetenekleri bilirubinden az olmasına rağmen bilirubinin bağlanacağı bölgeleri kapatmasıyla serbest bilirubin artışına neden olurlar (14,15).

2.1.3. Bilirubinin Karaciğere Alınması

Unkonjuge bilirubin albümin ile karaciğere ulaşır, karaciğerde albüminden ayrılarak membran reseptörü vasıtasıyla hepatosit içine alınır. Hepatosit içerisine alınan bilirubin sitozolik bir protein olan ligandin (Y proteini) proteinine bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınır. Hepatositteki bir diğer protein Z proteinidir. Z proteini postnatal 2. haftada erişkin düzeye ulaştığından yenidoğanda ilk haftada düzeyinin düşüklüğü sarılığın oluşmasına neden olabilmektedir. Fenobarbital gibi bazı ilaçlar Z protein miktarını artırarak yenidoğan sarılığını azaltıcı etki gösterebilmektedir (16).

2.1.4. Bilirubinin Konjugasyonu

Bilirubin konjugasyonu üridin difosfoglukuronik asit (UDPGA) tarafından yapılmaktadır. Bir veya iki molekül glukuronik asit UDPGA'den bilirubine bağlanmasıyla bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronid oluşur. Bu reaksiyon endoplazmik retikulumda meydana gelir. Suda erime özelliği olmayan bilirubin suda eriyebilen konjuge bilirubine (KB) dönüşmektedir. KB bu reaksiyondan sonra safraya salgılanır. Yenidoğan döneminde UDPGA aktivitesinin azlığı veya yokluğu sonucunda konjugasyon işlevi yetersizlikle sonuçlanabilir. UDPGA aktivitesi yenidoğanda 4-8 haftada artarak erişkin seviyesine ulaşır (17).

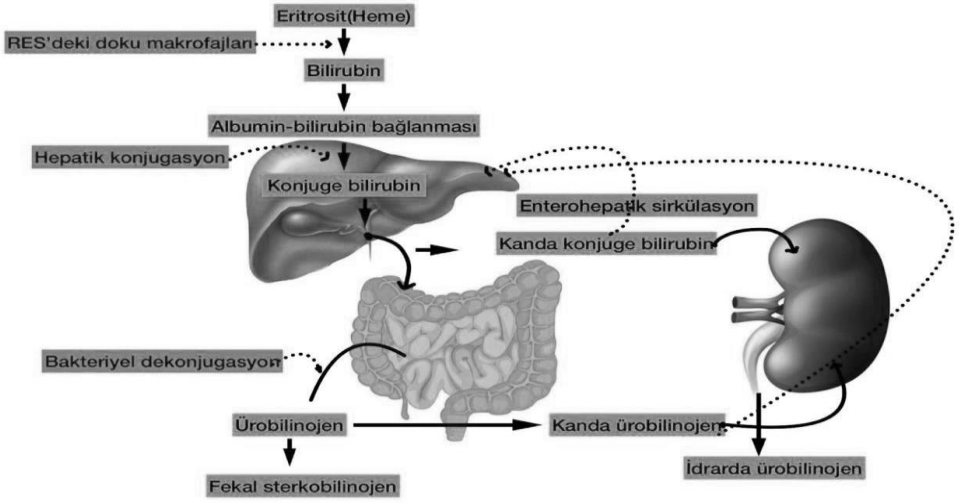
Monoglukuronid şeklinde bilirubin safraya salgılanamaz. Yenidoğan ilk 48 saatte hâkim olan bilirubin monoglukuronid şeklinde olup 48 saatten sonra safraya salgılanabilen şekli olan diglukuronidler ön plana çıkar ve safraya salgılanma işlemi başlar (8).

2.1.5. Bilirubinin Enterohepatik Siklusu

Konjuge bilirubinin safraya salgılanması enerji gerektiren bir süreçtir. Bilirubin metabolizmasının hız kısıtlayıcı basamağı salgılama aşamasıdır. Beta glukuronidaz enzimi hayatın ilk dönemlerinde mukozal bir enzimdir ve gün geçtikçe bağırsak flora bakterileri tarafından yapılmaya başlanır (16).

Enterohepatik siklus, KB bağırsak duvarındaki beta-glukuronidaz enzimi tarafından UB'ne dönüşmesi ve UB'nin tekrardan karaciğere ulaşması şeklindeki

döngüye denir. Glukouronattan ayrılmış olan bilirubin bağırsağın distal kısımlarında E.coli, C.perfiringes gibi bakteriler tarafından ürobilinoidlere dönüştürülür (18). Yenidoğan döneminde ilk günlerde bağırsağın bakteriler tarafından yeterince kolonize olmaması, bağırsak pasajı geçişinin yavaş olması enterohepatik siklusta dönüşümün yavaş olmasına neden olur. Direkt bilirubin (DB) bağırsaktan emilemez. Bağırsak bakterileri KB'ni β-glukuronidaz için substrat olmayan ürobilinoidlere dönüştürerek bilirubinin enterohepatik dolaşımını azaltır. Enterohepatik siklus artmasına neden olan etmenler; enteral alımın azalması, intestinal atreziler, mekonyum ileusu ve hirschsprung hastalığı başlıcalarıdır. Enterohepatik dolaşımın artmasıyla serum bilirubin düzeyleri daha fazla yükselebilir (19). Ürobilinojenin bir kısmı bağırsakta bulunan flora bakterileri tarafından sterkobilinojene dönüştürülerek dışkı ile atılır. Kalan kısımda bağırsak tarafından emilerek dolaşıma katılır ve idrar ile atılır (Şekil 2) (20).



Şekil 2: Bilirubinin Enterohepatik Siklusu

2.2. YENİDOĞAN SARILIĞIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Yenidoğan sarılığının şiddeti ve süresi yapılan çalışmalarda, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, beslenme durumu, beslenme şekli, coğrafi bölge, ırk ve genetik yapıya göre değişiklikler gösterebilmektedir (21).

2.2.1. Genetik, Ailesel ve Etnik Farklılıklar

Fizyolojik sarılığın şiddetinde genetik, etnik, coğrafi, kültürel etkilerin olduğu bilinmektedir (21). ‘’Global burden of disease’’ adlı kuruluş tarafından 1980-2016 yıllarını kapsayan 127 ülkenin yer aldığı bir çalışmada 100000 canlı doğumda 1309’unda sarılık tespit edilmiştir (22).

Erken neonatal (1-6 gün) ölümlerin nedenlerinden sarılığın Avrupa’da 9. Asya’da 7. sahra altı Afrika ülkelerinde 8. Dünya ortalamasında 9. sırada olduğu belirlenmiştir. Sarılık nedeniyle 5 yaş altı ölüm nedenleri 16. sırada yer almaktadır (24). Ülkemizde yapılan çalışmalarda sarılık görülme sıklığı %10 ile %25 arasında olduğu bildirilmektedir (13,24). Serum bilirubin değerleri genel olarak postnatal 4-5. günlerde en yüksek düzeye ulaşır. Amerikan beyaz ve siyah ırkta 5. günde, Asyalı yenidoğanlarda 10. günde en yüksek değere ulaşır (25). Amerikalı beyaz ve siyah ırklarda ortalama TSB zirve düzeyi postnatal 48. ve 96. saatler arasında olup, 7-9 mg/dl arasındadır. Bilirubin 95. Persentil düzeyi ise 13-18 mg/dl arasındadır. Bazı Doğu Asyalı bebeklerde 72-120. saatler arasında yükselmiş olup TSB seviyesi 10-14 mg/dl arasında tespit edilmiştir (47).

Asya kökenliler, Avrupa/Amerikalı beyazlara ve Afrika kökenlilere göre bilirubin düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Afrika kökenlilerde glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği daha fazladır. Yunan topluluklarından farklı olarak Rodos ve midilli adalarında yaşayan Yunanlılarda G6PD eksikliği ve ciddi hiperbilirubinemi görülme sıklığı daha fazla saptanmıştır (26).

Üridin difosfoglukuronat glukoronil transferaz 1a1 (UGT1A1) geni bilirubin konjugasyonundan sorumlu gendir. Bu genin mutasyonlarında bilirubin konjugasyonun etkilenmesine neden olur. UGT1A1 genin polimorfiziminden dolayı ırklar arasında farklılıkların saptanması, yenidoğanın ilk 96 saatinde bilirubin seviyelerinin yüksek olmasıyla ve uzamış sarılıkla ilişkisi olduğu bildirilmiştir

(27,28). Yenidoğanda sarılık riski, kardeş öyküsü olanlarda olmayanlara göre daha yüksektir. Kardeş öyküsü olanlarda bu risk 3,1 kat artmaktadır (25,29).

Ailede hiperbilirubinemiye neden olabilecek anemi, splenektomi veya erken yaşta safra kesesi taşı olan birisi olması, kalıtsal hemolitik hastalıklardan herediter sferositoz (HS), G6PD eksikliği gibi hastalıkların bulunması, karaciğer hastalıklarından galaktozemi, alfa-1 antitripsin eksikliği, gilbert hastalığı, Crigler-Najjar sendromu, tirozinemi, hipermetioninemi veya kistik fibrozis varlığı yenidoğanda sarılık görülme sıklığını artırır (30).

2.2.2. Çevresel Faktörler

Deniz seviyesinden uzaklaştıkça havadaki oksijen seviyesi azalmaya başlar. Vücuttaki kompansatuar mekanizmaya bağlı olarak hematokrit değeri artarak hiperbilirubinemiye neden olabilir. Dezenfeksiyonlarda fentlik içerikli dezenfektan kullanımına bağlı olarak UB'de artış gözlemlenmiştir (10). Çinko eksikliği eritrosit membran yapısı bozukluğuna neden olarak eritrositlerin hemolizleriyle UB artışına neden olduğu bildirilmiştir (30).

2.2.3. Maternal ve Obstetrik Faktörler

Annenin yaşı, gebelik döneminde geçirdiği hastalıklar, kullandığı ilaçlar, doğum şekli gibi birçok etmen yenidoğanda hiperbilirubinemi için risk faktörü oluşturur. Anne yaşının ileri olması indirekt hiperbilirubinemi (İHB) sıklığını arttırdığı bildirilmiştir (32). Annesinde insülin bağımlı diabetes mellitus olan makrozomik doğan yenidoğanlarda İHB görülme sıklığıda artmıştır. Bu artışın başlıca nedenleri anne sütündeki eritropoetin seviyelerinin yüksekliği ve artmış beta glukuronidaz aktivitesine bağlanmıştır. Eritropoetin artışına bağlı polisitemi meydana gelir. Polisitemiye bağlı eritrosit miktarının fazla olması nedeniyle eritrosit yıkımı fazla olacağından hiperbilirubineminin hızını ve miktarını artırır (33,34). Anne sütünde beta glukuronidaz bulunmaktadır. Diabetik anne sütünde glukuronidaz aktivitesi diyabetik olmayan anne sütünden yaklaşık 3 kat fazla aktiviteye sahip olduğundan sarılık gelişmesi açısından risk teşkil etmektedir (34).

Oksitosinin doğum indüksiyonunda kullanılması İDB'yi artırır. Fenobarbitalin anne tarafından kullanılması ile yenidoğanda ilk haftada bilirubin düzeylerinde düşüşler görülmektedir. Albümine yüksek oranda bağlanma etkisi gösteren sefalosporin grubu bazı ilaçlar (sefalosporin, sefoperazon), sülfonamid, aspirin gibi farmakolojik ajanların kullanımında serum serbest bilirubin artışı görülebilir (10).

Doğum şekline bağlı olarak bilirubin düzeyinde değişikler görülebilmektedir. Vajinal yol ile doğan yenidoğanlarda sezeryan ile doğanlara göre yüksek bilirubin seviyeleri görülebilmektedir. Doğum sırasında vakum gibi araçların kullanımı bilirubin seviyelerinde yükseklikliere neden olabilmektedir (35).

2.2.4. Yenidoğana Ait Etmenler

Bebeğin erkek cinsiyette olması bilirubin seviyesinin yüksek olmasına neden olabilmektedir (36). Gebelik yaşı küçük ve düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda İHB sıklığı daha fazladır. Gebelik haftası bir hafta azalması durumda 0,6 kat İHB gelişme riski artar (37). Gestasyon yaşı 36-37 hafta olanlar, 39-40 hafta olanlardan 5-7 kat daha fazla İHB gelişme riskine sahiptirler (38). Mekonyum pasajı gecikmesi enterohepatik siklüsun artışına neden olup, β-glukuronidaz aktivitesi artışıyla İDB'nin yükselmesine neden olur (16). Mekonyum pasajı erken dönemde başlayan bebeklerin bilirubin düzeyleri yaklaşık 1 mg/dl düşük olduğu bildirilmiştir (39). Anne sütü ile beslenme formül mama ile beslenmeye kıyasla TSB düzeyinin 12 mg/dl üzerinde olma riskini 6 kat arttırdığı tespit edilmiştir (40). Çalışmalarda anne sütü alan bebeklerin bilirubin seviyeleri 12 mg/dl üzerinde çıkanların oranı %12,9 iken formül mamalar ile beslenenlerin bilirubin seviyeleri ise % 4'ün altında görülmüştür (36).

Kazein hidrolizatlı formül mamalar ile beslenen bebeklerin 10-18. günlerdeki bilirubin değerleri, standart kazeinli veya whey proteinlerini içerisinde bulunduran formül mamalar ile beslenen yenidoğanlara kıyasla daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir (41). Sepsis, asfiksi, dolaşım yetersizliği gibi serbest radikallerin dolaşımda arttığı durumlarda TSB düzeyi sağlıklı yenidoğanlara göre arttığı gösterilmiştir (40).

2.3. YENİDOĞAN SARILIĞININ ETİYOLOJİSİ

2.3.1. Fizyolojik Sarılık

Benign neonatal hiperbilirubinemi şeklinde de adlandırılan fizyolojik sarılık, neredeyse tüm yenidoğanlarda meydana gelen İDB seviyesinin yüksekliği ile seyreden geçici bir durumdur. Fetal eritrositlerinin ömürleri kısadır. Hızla parçalanan fetal eritrositlerden açığa çıkan İDB immatür olan yenidoğanın karaciğerinde yavaş metabolize olur. Enterohepatik siklusun artışı da eklenince serumda İDB seviyesindeki yükselişin sonucunda fizyolojik sarılık görülür (38).

Fizyolojik sarılık, kord kanında ortalama değeri 1,5 mg/dl olup postnatal üçüncü günde 5-6 mg/dl'ye ulaşır. Postnatal 10-14. günlerde erişkin düzeylere gerilemesi beklenir (42). Yenidoğanlar yetişkinlere göre daha yüksek hemoglobin seviyelerine (%50-%60 hematokrit) sahiptir. Fetal hemoglobilinlerin ömrü yetişkinlere göre daha kısadır (yaklaşık 85 gün). Doğumdan sonra daha fazla bilirubin üretimine neden olan fazla miktarda hemoglobin bulunur (19). Bilirubin klirensi (konjugasyon ve atılımı) esas olarak hepatik enzim olan UGT1A1 tarafından yapılır. Yenidoğan bebeklerde UGT1A1 aktivitesi ilk haftada yenidoğan dönemi dışındakilerin ancak %1'i kadardır. UGT1A1 aktivitesi erişkin düzeyine 14. haftada ulaşır (43,44). Yenidoğan döneminde KB'ni ürobilinojene dönüştürecek bağırsak florası erişkin döneme göre yetersiz olması, bağırsak pasajının yavaş olması, antibiyotik kullanımı ve sepsis gibi bağırsak florasını bozan etmenler TSB seviyesini yükseltebilir (45). Yenidoğan fizyolojik sarılığının şiddetini artıran diğer nedenleri sıralayacak olursak; polisitemi (kordon geç klemplenmesi, materno-fetal transfüzyon, ikizler arası transfüzyon), organ içine kanamalar, kalorisi düşük beslenme, kan yutma, anne sütü ile beslenme, dehidratasyon ve prematürite gibi sıralayabiliriz (46).

Total serum bilirubin seviyesinin zirve yapması ve normale dönme süresi yenidoğanın beslenmesi, doğum haftası, etnik kökenlere göre karaciğer metabolizma hızı, karaciğer klirensi ve bilirubin salınımına bağlı olarak değişmektedir (46).

Gözle görünür sarılık genellikle doğumdan sonraki ilk 1-2 hafta içerisinde düzelir. Klinik sarılık genellikle formül mamalar ile beslenen beyaz ve Afrika kökenli Amerikalı bebeklerde 1 hafta, doğu Asyalı bebeklerde 10. günde düzelme görülür. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin yaklaşık %65'inde üç hafta

içerisinde düzelirken, yaklaşık beşte birinde 4 haftadan sonra bile sarılık görülmeye devam eder (48). Bilirubin düzeyi pretermlerde 21 günden, termlerde 14 günden uzun sürmesi uzamış sarılık olarak değerlendirilir ve uzamış sarılık etiyolojilerine yönelik araştırma yapılmalıdır (49). Term yenidoğanlarda genellikle TSB postnatal 3. veya 4. günlerde 5-6 mg/dl zirve noktasına ulaşıp, postnatal 7. günden sonra azalarak normal seviyelerine gelir (50). Düşük doğum ağırlıklı ve prematüre yenidoğanlarda fizyolojik sarılık demek doğru değildir. Düşük doğum ağırlıklı ve prematüre yenidoğanlarda bilirubin seviyeleri normal sınırlarda görünsede FT ihtiyacı olabilmektedir (18).

Genel olarak fizyolojik sarılık tanı kriterleri (51); sarılığın postnatal 24-36. saatlerden sonra başlamış olması, serum bilirubin seviyesi yükselme hızının 24 saatte 5 mg/dl'den az artış göstermesi, direkt bilirubin (DB) düzeyin 2 mg/dl altında seyretmesi veya total bilirubin %20'sini geçmemesi, total bilirubin düzeyi miadında doğanlarda 13 mg/dl, prematür doğanlarda 15 mg/dl'yi geçmemiş olması, termlerde postnatal 2. hafta, pretermlerde 3. haftadan önce sarılığın sona ermesidir.

Fizyolojik sarılık demek için yenidoğanların tümünü kapsayacak belirgin bir bilirubin değeri yoktur. Tanı için öykü, klinik, laboratuvar değerleri ve diğer nedenlerin değerlendirilip patolojik sarılıktan dışlanması gerekmektedir (52).

Amerikan Pediatrik Akademisi (AAP) tarafından 2004 yılında gebelik haftası ≥ 35 yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi gelişiminin risk faktörlerini tanımlamış olup, majör, minör ve azalmış risk faktörlerini Tablo 1'de belirtildiği şeklinde sınıflandırma yapmıştır (1).

Tablo 1: Yenidoğan Bebeklerde Hiperbilirubinemi Gelişimi Açısından Risk Faktörleri

Majör risk faktörleri ● Taburculuk öncesi TSB ve TKB düzeylerinin yüksek risk zonunda yer alması, ● Gebelik haftası 35-36 hafta arasında yer alması, ● Sarılığın ortaya çıkma zamanının postnatal ilk 24 saatte olması, ● Direkt Coombs Testi pozitifliği, kan grubu uygunsuzluğu ve diğer hemolitik hastalıkların bulunması (G6PD gibi), ● Fototerapi tedavisi almış kardeş öyküsünün olması, ● Sefal hematom, aşırı ekimoz gibi bulguların olması, ● Doğu Asya ırkından olmasıdır.
Minör risk faktörleri ● Taburculuk öncesi TSB ve TKB düzeylerinin yüksek-orta risk zonunda yer alması, ● Gebelik haftası 37-38 hafta arasında yer alması, ● Taburcu edilmeden önce sarılığın ortaya çıkması, ● Sarılık geçirmiş kardeş öyküsü olması, ● Diyabetik anne bebeği, makrozomik doğum, ● Anne yaşının 25 yaş üzerinde olması, ● Erkek cinsiyet olmasıdır.
Azalmış risk faktörleri ● Taburculuk öncesi TSB ve TKB düzeylerinin düşük risk zonunda yer alması, ● Gebelik haftasının 41. haftanın üzerinde yer alması, ● Sadece formül ile beslenmesi, ● Siyah ırkta yer alması, ● 72 saatten sonra hastaneden taburcu olması.

2.3.2. Anne Sütü Sarılığı

2.3.2.1. Yetersiz anne sütü ile beslenmeye bağlı sarılık (erken tip):

Postnatal ilk haftada yetersiz anne sütü alan yenidoğanlarda meydana gelen ve formül mama alan bebeklere kıyasla daha sık görülen sarılık tipidir. Bebeğin anneyi yeterli emmemesi, anne tarafından uygun şekilde emzirememe, meme başında oluşan çatlaklar, enfeksiyonlar, annenin yeterince beslenememesi gibi nedenlerden bebeğin yeterli kalori alamaması sonucu ortaya çıkar (42).

Anne sütü alan bebeklerde %13 oranında görülür. Anne sütüyle sık beslenme (24 saatte 10'dan fazla beslenme şeklinde), laktasyon desteği ile birlikte erken başlangıçlı anne sütü sarılık sıklığı azaltılabilir (53).

2.3.2.2. Geç anne sütü sarılığı:

Anne sütü alan term bebeklerde postnatal ilk haftadan sonra ortaya çıkar. Yaklaşık % 2'sinde görülebilir. İDB düzeyleri 10-30 mg/dl'ye kadar çıkabilmektedir. Bilirubin değeri 10-15. günlerde zirve noktaya ulaşır. Sarılık 3-12 haftaya kadar uzayabilir. Anne sütüne devam edildiğinde bilirubin düzeyleri zamanla düşer. Bazı hastalarda FT ihtiyacı doğabilir. Çok az hastada kernikterus gelişme ihtimali vardır (13).

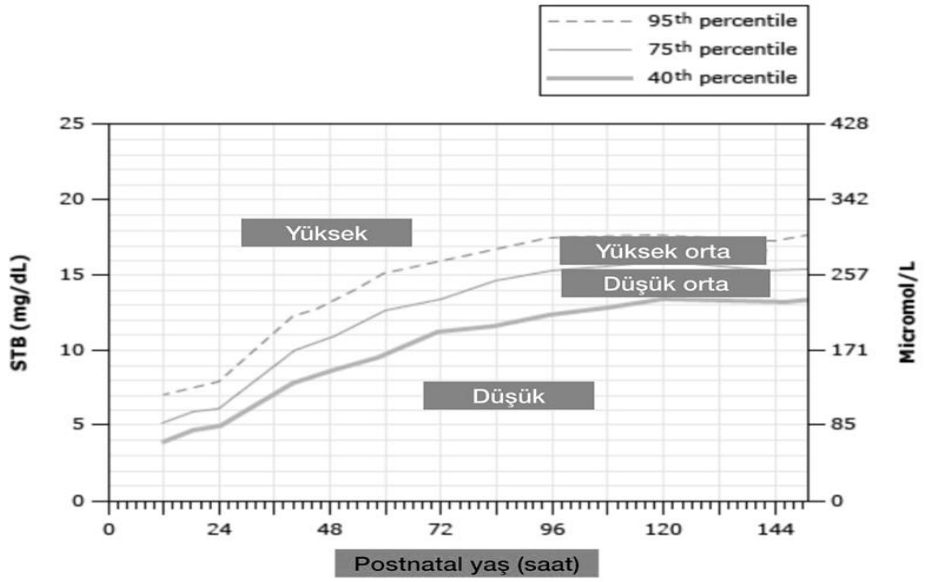
Geç anne sütü sarılığı, anne sütünde fazla miktarda olan B-glukuronidaz enziminin bilirubinin intestinal emilimini artırıp karaciğerde bilirubin yükünün artmasıyla meydana gelir (54). Bebek hasta görünümlü değildir, beslenmesi iyidir, kilo alımı yeterlidir ve laboratuvarda hemoliz bulgularına rastlanmaz (53,55). Geç anne sütü sarılığında genellikle herhangi bir tedaviye gerek yoktur. Anne emzirmeye devam etmelidir ve emzirme kesilmesi önerilmez (54).

2.3.3. Patolojik Sarılık

Gestasyon yaşı ≥35 hafta olan yenidoğanlarda TSB değerini %95 persentil ve üzerinde olması patolojik sarılık olarak tanımlanır (1).

Sağlıklı term veya pretermlerde saatlik serum veya plazma total bilirubin nomogramı persentil değerlerinin risk bölgeleri yüzdelik dilime göre belirlenir (Şekil 3). Yüzdelik dilimler; yüksek (TB ≥95th), yüksek orta (95th >TB ≥75th), düşük orta

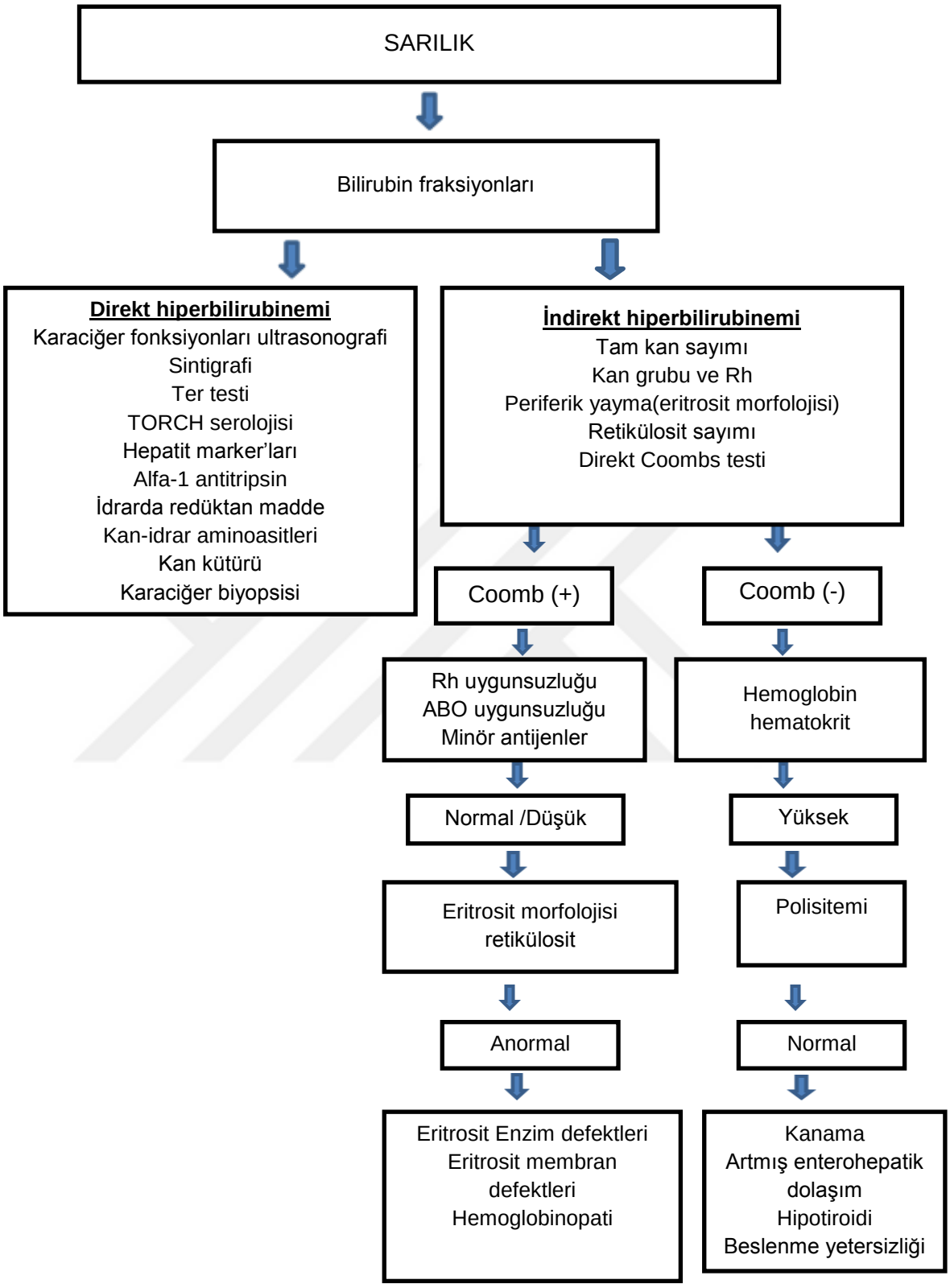
(75th>TB≥40th) ve düşük (TB<40th) şeklindedir. Yüksek risk bölgesinde olan yenidoğanlar klinik olarak önemli derecede hiperbilirubinemisi olanlardır.



Şekil 3: Sağlıklı Term ve Pretermlerde Saatlik Serum veya Plazma Total Bilirubin Nomogramı

Sarılık olan yenidoğanda kusma, zayıf emme, kilo kaybı, letarji, apne, bradikardi, tiz sesli ağlama, anormal vital bulgular, FT başarısızlığı, akolik gaita, kernikterus bulguları, ailede hemolitik hastalık öyküsü, splenomegali, hepatomegali varlığında patolojik sarılık olabileceği akla gelip, daha detaylı bir araştırma yapılmalıdır (56).

Erken başlangıçlı hiperbilirubinemi postnatal 72 saatten önce ortaya çıkar. Geç başlangıçlı hiperbilirubinemi postnatal 72 saatten sonra ortaya çıkar. Erken başlangıçlı hiperbilirubinemi genelde ABO uygunsuzluğu nedeniyle görülürken, geç başlangıçlı hiperbilirubinemi beslenme yetersizliği, dehidratasyon, enterohepatik siklus artışı gibi nedenlerden ortaya çıkar. Patolojik Hiperbilirubinemisi Olan Yenidoğanlara Yaklaşım Şekil 4'de özetlenmştir (57).



Şekil 4: Patolojik Hiperbilirubinemisi Olan Yenidoğanlara Yaklaşım

2.3.3.1. Rh Uygunsuzluğu:

Eritrosit membranında yer alan Rh antijeni glikoproteinden oluşan bir moleküldür. Rh antijenleri sırasıyla C, c, D, d, E, e şeklinde adlandırılır. Eritrosit zarında D antijeni olduğu zaman RhD (+) olarak isimlendirilir. Anne Rh (-), bebek Rh (+) ise annenin fetal eritrositlerle karşılaşması sonucu bebeğin kanında bulunan Rh antijenlerine karşı annede antikor oluşur. Oluşan antikorlar ilk gebelikte İmmunglobulin M (IgM) yapısında olduğundan plasentadan geçemez. Sonraki gebeliklerde tekrardan Rh antijenlerle karşılaşma olduğunda oluşan cevap hızlıdır ve IgG antikoru üretimi şeklindedir. IgG antikorları plasentayı geçebilen antikorlardır. Plasentadan geçen antikorlar fetal dolaşıma karışır. Fetal dolaşımda IgG antikorları fetal eritrositlerin üzerini kaplar ve dalakta IgG kaplı eritrositler parçalanır. Parçalanmış eritrositlerden fazla miktarda bilirubin açığa çıkar. İntrauterin dönemde açığa çıkan bilirubinler annenin dolaşımına karışarak metabolize olurken, postnatal dönemde devam eden hemolitik süreç kliniği belirler (25).

Annenin immunize olması için 0,5-1ml kadar kan yeterlidir. Bu immünizasyon gebeliğin herhangi bir döneminde olabilirken en fazla geçiş amniyosentez sırasında veya doğum kanalından geçişte yaşanan travmada olur. Klinik belirtiler hafif hemoliz olabileceği gibi, derin anemi, eritroblastozis fetalis ve hidrops fetalis olmak üzere çeşitlilik gösterir. Anemi hızlı meydana gelirse hidrops fetalis gelişir (58).

Rh uygunsuzluğuna bağlı komplikasyonları önlemek için baba Rh (+) ve gebelikte duyarlanmamış Rh (-) gebelere gebeliğin 28. haftasında indirekt coombs testi yapılır, test sonucu negatif saptanması durumunda 300 µg anti-D Ig anne adayına yapılır. Doğum sonrası ilk 72 saatte anti-D Ig uygulanabilir. Postnatal 13. gününe kadar yapılan anti-D Ig kısmen koruyuculuk sağlar (59). Eritroblastozis fetalis dediğimiz tablo periferik dolaşımda yoğun miktarda çekirdekli eritroid seri elemanlarının dolaşmasıdır. Hidrops fetalis; anemi ile birlikte asit, yaygın bir ödem, plevral ve perikardial efüzyonun eşlik ettiği tablodur. Hidrops fetaliste intrauterin dönemde hematokrit (Htc) düzeyinin %30 altında olması durumunda kan transfüzyon ile doğuma kadar fetus yaşatılmaya çalışılmaktadır (60).

2.3.3.2. ABO uygunsuzluğu:

Yenidoğanda hemolize neden olan kan grubu uyuşmazlıklarından en sık görülenidir (61-63).

Annenin 0 kan grubu, bebeğinde A, B veya AB kan grubuna sahip olmasıyla gerçekleşen izoimmünizasyon olayıdır. Annede A ve B kan grubu antijenlerine karşı antikor oluşur. Oluşan antikorlar IgM, IgG ve IgA tipindedir. Antikorlar genellikle IgM tipindedir. IgM tipi antikorlar plasentadan geçemediklerinden dolayı hemoliz olmaz. Kan grubu 0 olan annelerde oluşan antikorların bir kısmı IgG tipindedir ve IgG tipinde antikorlar plasentadan geçtiklerinden hemoliz oluştururlar (62).

ABO uygunsuzluğunun Rh uygunsuzluğundan farkları ve kliniğinin hafif olması nedenlerini sıralayacak olursak (62): A ve B antijenlerinin antijenik özelliğinin zayıf, antikorların çoğunun IgM tipinde olması ve ilk gebelikten itibarende oluşabilmesidir. ABO uygunsuzluğunda ilk gebelikten itibaren oluşmasının nedeni 0 kan grubu annelerde doğal olarak anti-A ve anti-B antikorlarının olmasıdır. Eritrositlerdeki A ve B antijenleri diğer doku hücrelerinde bulunması nedeniyle dolaşımdaki antikorlar diğer doku üzerinde bulunan antijenler tarafından tutulur ve dolaşımda yoğunlukları azalır. Annedeki antikorlar plasentadan geçerken plasental antijenler tarafından tutulur. ABO uygunsuzluğunda anemi genellikle hafif düzeylerdedir. Sarılık postnatal ilk 24 saatte başlayıp genellikle FT ile tedavi edilebilir. Az bir kısmında kernikterusa neden olacak ağır klinik tablo görülebilir. Hidrops fetalis çok nadir görülür (64).

Klinik olarak hafif anemi (10-12 g/dl), retikülositoz (%10-15) ve polikromazi görülür (70). ABO uygunsuzluğu tanısında bakılacak parametreler; sarılığın ilk 24 saat içerisinde görülmesi, anne serumunda yüksek titrede IgG tipte anti-A/B antikor varlığı, periferik yaymada sferositlerin varlığıdır. Coombs testi yaklaşık %33 vakada pozitif bulunabilir (63).

2.3.3.3. Subgrup uygunsuzluğu:

Kell, Dufy, Kidd ve MNS sistemi antijenleri ile Rh sistemin daha az antijenik komponentleri olan (C,c,E,e) antijenleri olmak üzeri eritrositler üzerinde Rh ve AB antijenleri dışında 100'den fazla antijenik yapı tanımlanmıştır. Bu antijenlerden Rh ve AB antijenleri dışındakiler subgrup antijenler olarak adlandırılır. Sarılık yapmasındaki patofizyolojisi ABO ve Rh uygunsuzluğu ile benzerdir (62).

Bu antijenlerin yenidoğan hemolitik hastalığının yaklaşık %3'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Hafif anemiden şiddetli hemolitik anemiye kadar değişkenlik gösterebilir. Anti-kell antikoruna bağlı hidrops fetalis olguları bildirilmiştir. Minor kan grubu antijenlerinden hemolitik anemi en sık anti-c, anti-E ve anti-K (Kell)'de görülür (66). Rh uyuşmazlığına bağlı izoimmunizasyonun azalmasıyla birlikte subgrup uyuşmazlıklar daha sıklıkla görülmektedir. Sarılık olan hasta FT dirençli ise subgrup uyuşmazlığı düşünülmelidir (65).

2.3.3.4. Eritrosit enzim anormallikleri:

Eritrositler enerji üretimlerini oksidatif fosforilasyon yerine aerob ve anaerob glikoliz ile sağlarlar. Glikoliz sırasında oluşan aksaklıklar eritrositlerin fonksiyon ve yaşam sürelerini etkiler. Glikoliz sürecinde en sık rastlanan eritrosit enzim defektleri; G6PD, pirüvat kinaz eksikliği ve glikoz fosfat izomeraz enzim eksikliğidir (19,65).

a. Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz eksikliği:

Eritrosit enzim defektlerinin en sık görülen tipi G6PD enzim eksikliğidir (67). Glikoliz sırasında heksoz monofosfat yolunda ilk adımı katalize eder. X'e bağlı kalıtım gösterir. Mutant geni taşıyan erkekler sıklıkla hastalık belirtilerini gösterirler. Dişilerin hastalık belirtilerin gösterebilmesi X kromozomunun inaktivasyonu ve iyonizasyon derecesine bağlıdır. G6PD eksikliğinde NADPH sentezlenemez. NADPH eksikliğinde antioksidan sistemin en önemli kaynağı olan oksitlenmiş glutatyon sentezlenemez ve eritrositler oksidan strese karşı çok duyarlı hale gelir. Vücutta oksidan strese yol açan nedenler; asidoz, hipoglisemi, enfeksiyon, yüksek doz K3 vitamini, deodorantlar, bakla, antimalaryal ilaçlar, sulfonamidler, metilen mavisi, naftalin ve aspirin gibi analjeziklerdir. Yenidoğan bu oksidan stresler ile

karşılaştığında G6PD eksikliği varsa eritrositlerde hemoliz meydana gelerek hiperbilirubinemi oluşur (68,69).

G6PDH eksikliğinde hiperbilirubinemi genellikle postnatal 72-96. saatler arasında görülür. Hemolizin erken dönemde olması annenin oksidatif etkenlerle karşılaşması, transplasental yolla geçiş veya doğum sonrası anne sütü alımı ile olabilir. Oksidatif etken ile karşılaştıktan 24-48 saat sonra hemoliz bulguları görülür (69). Periferik yaymada heinz cisimciklerinin dalak tarafından parçalanmasından sonra eritrositlerde ‘’bite cell’’ denilen ısırılmış eritrositler görülebilir. G6PDH eksikliğinin kesin tanısı enzim aktivitesinin ve DNA mutasyonun gösterilmesiyle konur (70).

b. Pirüvat kinaz eksikliği:

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinden daha az görülen eritrosit membran anormalliğidir. Homozigot olgularda hemoliz daha şiddetlidir. Piruvat kinaz fosfoenol piruvatı piruvata dönüştürerek glikolizde üretilen toplam ATP’nin %50’sinin üretildiği yolaktır. Pirüvat kinaz eksikliğinde yeterince ATP üretilmez ve eritrosit ömrü kısalır. Dalakta hemoliz olan eritrositler hiperbilirubinemi kliniğine yol açar. Farklı şiddetlerdeki sarılığa yol açıp FT/KD tedavisi gerektirecek hiperbilirubinemiye yol açabilir. Klinik olarak sarılık, anemi ve retikülositoz bulguları doğumdan hemen sonra görülmeye başlar. Uzamış sarılığı olan coombs testi negatif, periferik yaymada sferositoz görülen hastalarda piruvat kinaz eksikliği olabileceği akılda tutulmalıdır (71).

2.3.3.5. Eritrosit membran defektleri: Herediter sferositozda (HS):

HS’de eritrositler membran proteinlerinin kalıtsal hasarına bağlı yüzey kaybı olması sonucunda santral solukluğu olmayan küre şeklinde (sferosit) hücrelere dönüşür. Hastaların ¾’ü otozomal dominant geçiş gösterir. HS’lu yenidoğanların yaklaşık %50’sinde sarılık gelişir. Tanıda ailede splenektomi, pozitif aile öyküsü, safra kesesi taşı, periferik yaymada sferosit eritrositlerin tespit edilmesi ve osmotik frajilite testi yardımcı olur (10).

İnfantil piknositoz geçici eritrosit membran bozukluğudur. Eritrosit membran bozukluklarından olan Eliptositoz ve stomasitozdan daha sık görülür. Birkaç ay içerisinde kendiliğinden düzelir (64).

2.3.3.6. Hemoglobinopatiler:

Yenidoğan döneminde baskın olan HbF α2, γ2 taşıdığından beta zincir defektleri yenidoğan döneminde görülmez. HbF alfa zinciri taşıdığından dolayı alfa zincir defektleri yenidoğan döneminde görülür. Homozigot alfa talasemi yenidoğanda anemi, hemoliz, hidrops fetalis ve ölü doğuma neden olan kliniklerle karşımıza çıkabilir. Orak hücreli anemi, HbF'in oraklaşmada inhibitör etki oluşturması ve HbS üzerindeki polimerizasyonu nedeniyle yenidoğan döneminde klinik bulgu vermez (72).

2.3.3.7. Enfeksiyonlar:

Sepsis de meydana gelen sitokin artışı sonucu bilirubin metabolizması bozulur. Eritrositlerde meydana gelen hemoliz ile bilirubin miktarı artar. Gastrointestinal sistem etkilenerek enterohepatik siklus artışıyla dolaşımdaki bilirubin düzeyi yükselir. Yenidoğan enfeksiyonlarından en sık hiperbilirubinemi yapan üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Üriner sistem enfeksiyonları daha çok uzamış sarılık olgularında karşımıza çıkar. Yenidoğanda direkt ve indirekt bilirubin birlikte artışı varsa TORCH gibi konjenital enfeksiyonlar akla gelmelidir (10). Sepsis olan yenidoğanda sarılık olması, sarılığın her zaman sepsise bağlı olduğu anlamına gelmez. Öncesinde sarılığı olmayan yenidoğan sepsis den sonra sarılık görülürse sepsise bağlı olabileceği düşünülebilir (17).

2.3.3.8. Endokrinolojik nedenler:

Hipotiroidi olan yenidoğanda bilirubinin karaciğere alınması ve UDPGT enzim aktivitesinde yetersiz olması sonucunda hiperbilirubinemi meydana geldiği düşünülmektedir. Konjenital hipotiroidili yenidoğanların yaklaşık %10'nunda uzamış sarılık görülür. Tiroid replasmanı ile hızlı şekilde sarılık düzelir (21).

2.3.3.9. Doğumsal metabolik hastalıklar:

Yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi yapan başlıca metabolik hastalıklar; galaktozemi, hipermetioninemi ve tirozinemidir. Galaktozemi ve tirozinemi, yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde hepatossellüler nekroza yol açarak klinik bulgular verir. Sarılık esas olarak karaciğer hasarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Sarılık ilk önce İDB yüksekliği şeklinde olur, daha sonra DB yüksekliği eşlik eder. Uzamış sarılık etyolojisinde düşünmemiz gerekir. Metabolik hastalıkların ağır formları kendini kusma, ishal, sarılık, hipoglisemi, kilo kaybı, hepatosplenomegali, kanama diyatezi, ödem, asit gibi bulgularla belli eder (73).

2.3.3.10. Bilirubin konjugasyon bozuklukları:

a. Gilbert sendromu:

Otozomal dominant veya resesif geçişli olabilmektedir. UGT1A1 geninin promotor bölgesindeki mutasyon sonucu UDPGT enzimi aktivitesinde azalma meydana gelir. Enzim aktivitesinde %50 azalma İHB riskinde artışa neden olur. Prevalansı %2-6 arasında görülmektedir. Yenidoğan döneminde sarılığa neden olabilmekte fakat klinik genellikle selim seyirli olduğundan tanı erişkin dönemde konur. Hafif, kronik, tekrarlayan İHB'ye neden olur. Açlık, stres araya giren enfeksiyonlar ile bulgu verir (73).

b. Crigler Najjar sendromu Tip 1:

Familyal non hemolitik indirekt hiperbilirubinemi olarak da isimlendirilir. Otozomal geçişli olup UDPGT aktivitesi tam eksikliğinden kaynaklanır. Sarılık ilk üç günde başlar, giderek artar. İlk ayda 25-35 mg/dl değerlere ulaşır. Gaita açık renklidir. Tedavide fenobarbital etkisizdir. Aralıklı FT ile kernikterus gelişmesi önlenmelidir. Kalay-protoporfirin ve kalay-mezoporfirin kullanımı FT ihtiyacını azaltabilmektedir (13).

c. Crigler Najjar Sendromu Tip 2 (Arias Hastalığı):

Otozomal geçişli olup Crigler Najjar sendromu Tip 1'in daha hafif seyirlisidir. İlk günde sarılık görülmeye başlar ve total bilirubin en fazla 22 mg/dl'ye ulaşır. Kernikterus oluşma ihtimali düşüktür. Tedavide fenobarbital etkilidir (30).

2.4. BİLİRUBİN ENSEFALOPATİSİ VE KERNİKTERUS

2.4.1. Kernikterus

Kernikterus, bilirubin toksisitesinin merkezi sinir sisteminde (MSS) meydana getirdiği patolojik bulguları ifade eden bir terimdir. AAP, akut bilirubin ensefalopatisi terimini postnatal ilk haftalarda belirti veren bilirubin toksisitesinin akut belirtilerini, kernikterus terimini ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekellerini belirtmek amacıyla kullanımını önermektedir (1).

Son zamanlarda bilirubinin yol açtığı ensefalopatiyi tanımlamak için bilirubin indüklediği nörolojik disfonksiyonlar (BİND) terimi kullanılmaya başlanmıştır. Serbest bilirubinin MSS'de yaptığı hasarları, hafif ve belirsiz nörolojik bozuklukları (izole işitsel nöropati, hareket bozuklukları, distoni, bilişsel bozukluklar, hafif zekâ geriliği), akut bilirubin ensefalopatisi ve post-ikterik sekelleri (nöromotor/işitsel) içeren geniş bir alanı kapsayan BİND skorlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2). Skorlama sisteminde 1-3 puan alanlar minimal ensefalopati belirtilerini, 4-6 puan alanlar progresif fakat reversible ensefalopati belirtilerini, 7-9 puan alanlar ileri ve genellikle geri dönüşümsüz ensefalopati belirtileri gösterir (53,74).

Tablo 2: BİND Skorlama Sistemi

KLİNİK	0 PUAN	1 PUAN	2 PUAN	3 PUAN
Mental durum	Normal	Uykulu ancak uyandırılabilir, beslenme azalmış	Letarjik, emme zayıf, irritabl	Semikoma/koma, beslenemiyor, nöbet
Kas tonusu	Normal	Hafif / orta hipotoni	Hafif / orta hipertoni, hipotoni ile dönüşümlü	Retrokolis ve opistotonus
Ağlama	Normal	Uyandırıldığında tiz sesle ağlama	Tiz sesle ağlama ve sakinleştirilmesi zor	Sakinleştirilemeyen ağlama veya ağlamama

Bilirubin ensefalopatisinde MSS'de genellikle zarar gören bölgeler; bazal ganglionlar (genellikle globus pallidus, subtalamik çekirdek), hipokampus, substantia nigra, çeşitli kranial sinirler (genellikle okulomotor, vestibüler, kohlear, fasiyal sinir çekirdekleri) çeşitli beyin sapı çekirdekleri, genellikle ponsun retiküler bölgesi, serebellar çekirdekler ve medulla spinalisin ön boynuz hücreleri olmak üzere birçok yapıyı içerir (75).

Bilirubinin toksik etkilerin hangi düzeyde ortaya çıktığı kesin olarak belli olmayıp nörotoksik etkilerinin ortaya çıkışını kolaylaştıran faktörler olduğu bilinmektedir. Kernikterus gelişen olguların %90'nında serum bilirubin seviyesi 25 mg/dl'nin üzerinde olduğu belirtilmiştir (76).

Bilirubin nörotoksik etkilerini arttıran etmenler; Gestasyon yaşı 35-38 hafta arasında olup hipoalbüminemi, asfiksi ve travma gibi kan beyin bariyerinin bozulduğu, hipoglisemi, sepsis, albümin-bilirubin bağlanmasını bozan etmenlerdir (1). Yapılan bir çalışmada sarılık tanısıyla tedavi gören bebeklerde %12 oranında TSB 25 mg/dl üzerinde saptanmış olup nedenleri; %20 izoimmünizasyon, %5 G6PD eksikliği, %7,5 sepsis, %1,4 hipotiroidi, %65,6 olguda nedenin bulunamadığı bildirilmiştir (77).

2.4.2. Akut Bilirubin Ensefalopatisi

Bilirubin ensefalopatisi kendini zaman içerisinde çeşitli klinik belirtilerle gösterir (Tablo 3) (78). İlk günlerde bebek letarjik, hipotonik ve emme fonksiyonu güçsüzdür. Bulgular belirleyici olmayıp, bulguların olması durumda bilirubin ensefalopatisi düşünmemiz gerekir. Bulguların başlamasından bir hafta sonra orta derecede stupor, hipertoni, tiz sesle ağlama, ateş ve konvülsiyonlar görülmesiyle ikinci evre başlamış olur. Ateş yüksekliği diensefalik tutulum kaynaklı olabileceğini gösterir. Bebeklerin çoğunda boyun ve gövdenin yay şeklinde geriye doğru şekil değiştirdiği gözlemlenir. Moro refleksi kaybolup, apne, derin stupor, koma, konvülziyon ve ölüm meydana gelebilmektedir. Rijidite, solunum düzensizlikleri, pulmoner kanamalar son dönem belirtileridir. Akut bilirubin ensefalopatisi nedeniyle yaşamını devam ettiren bebeklerde birinci haftanın bitimine yakın, hipertoni azalır ve hastanın kliniğinin düzeldiği görünümü almasına rağmen kronik ensefalopati bulguları ortaya çıkmaya başlar. Kronik ensefalopati klinik belirtilerinin görülmesi postnatal 6. haftada olur (78).

Tablo 3: Akut Bilirubin Ensefalopatisi Klinik Evreleri

Akut Evre	
Evre 1 (ilk 24-48.saat)	Zayıf emme, stupor, hipotoni, konvülziyon
Evre 2(1. hafta ortası)	Ekstansör kaslarda hipertoni, opistotonus, retrokollis, ateş
Evre 3(1. hafta sonrası)	Hipertoni
Kronik Evre	
İlk yıl	Hipotoni, aktif derin tendon refleksleri, tonik ense reflekslerinin sürmesi, motor gelişme geriliği
İlk yıl sonrası	Hareket bozuklukları (koreatetoz, hemiballismus, tremor) yukarı bakış paralizisi, sensörinöral işitme kaybı, dişlerde enamel hipoplazisi

2.4.3. Kronik Bilirubin Ensefalopatisi

İlk yıl beslenme yetersizliği, hipotonisite, motor gelişim gerilikleri görülür. Kronik bilirubin ensefalopatisi klasik sekel tetradı; ekstrapiramidal bozukluklar, yüksek frekanslı sensörinöral işitme kaybı, yukarı bakış anormalliği olmak üzere

bakış anormallikleri ve diş minesi hipoplazisi görülür. Tek bulgu olarak bazı vakalarda sensörinöral işitme kaybı olabilmektedir. Bulguların yerleşmesi 6 ay- 1 yıldan önce görülmez. AAP geri dönüşümlü orta ve ileri faz akut bilirubin ensefalopatisi (hipertoni, retrokollis, opistotonus, ateş, kaba sesli ağlama) olan bebeklerde bilirubin düzeyleri azalmaya başlasa da acilen KD'yi önermektedir (1). Amerika'da yapılan geniş veri tabanlı bir çalışmada < 20 mg/dl bilirubin seviyesinin nörolojik, mental ve işitsel gelişimde negatif olarak etkisinin olmadığı, daha yüksek seviyelerde ise minor motor bozukluklara neden olabileceği saptanmıştır. Total bilirubinin ≥20 mg/dl olduğu bir çalışmada erkek cinsiyette IQ seviyesinde düşüşler saptanmıştır. Nörolojik bulgusu olan hastaların %75'inden fazlası yaşamını yitirmekte, yaşayanların %80'ninde ise düzensiz kas kasılmalarıyla bilateral koreatetoz görülmüştür (78).

2.5. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TANISAL YAKLAŞIMLAR

Sarılık genellikle vücudun baş kısmından başlayıp ekstremite uçlarına doğru yayılım gösterir (sefalokaudal). İDB deride birikmesiyle oluşan renk, parlak sarı ve turuncu görülme eğilimidir. DB (obstrüktif tipte sarılık) yeşilimsi veya çamurlu sarı kümeler halinde olur. Sarılık göz ile değerlendirilirken gün ışığında veya beyaz ışıkta değerlendirilmelidir. Deriye parmakla bastırılarak oluşan renk değişikliği değerlendirilir (79).

Kramer tarafından sefalokaudal yayılım göstermesine göre sarılık skalası oluşturulmuştur (Tablo 4) (80). TSB seviyesini ciltte yayılımına göre tahmin etmek için kullanılır. Bu muayene şekli nesnel olmadığı için laboratuvar yöntemleri ile değerlendirmek gerekir. İnspeksiyon ile meme başını geçen sarılıklarda bilirubin düzeyi arasındaki ilişkinin tutarlılığının azaldığı bildirilmiştir (79).

Tablo 4: Kramer Tarafından Oluşturulan Sefalokaudal Yayılım Göstermesine Göre Sarılık Skalası

Dermal zon	ORTALAMA ± SD (mg/dl)
Yüz	5,9 ± 0,3
Göbek üst kısmı	8,9 ± 1,7
Göbek alt kısmı	11,8 ± 1,8
Extemite proksimali	15,0 ± 1,7
Ekstremite distali	> 15,0

35 haftanın üzerinde sarılığı olan yenidoğanlarda laboratuvar inceleme yapılma zamanı AAP tarafından klavuz olarak yayınlanmıştır (Tablo 5) (1).

Tüm yenidoğanlar ciddi hiperbilirubineminin doğuracağı sonuçları engellemek için taranması gerekmektedir. Özellikle taburculuk öncesi ilk 72 saatte risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Risk belirlemek için taburculuk öncesi TSB veya TKB ölçümlerine bakılmalıdır. (1,81).

Tablo 5: 35 Haftanın Üzerinde Sarılığı Olan Yenidoğanlarda AAP'nin Laboratuvar Önerileri

ENDİKASYON	DEĞERLENDİRME
Sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması	TKB ve/veya TSB ölçümü
Yaşa göre yüksek bilirubin değeri	TKB ve/veya TSB ölçümü
FT alıyorsa veya TSB hızlı yükseliyorsa, hikâye ve fizik muayene ile açıklanamıyorsa	Eğer kord kanından alınmadıysa kan grubu ve direkt coombs testi, Tam kan sayımı ve periferik yaymanın değerlendirilmesi, DB ölçümü, Retikülosit sayımı, G6PD ve yapılabiliyorsa ETCOc, TSB ölçümlerinin bebeğin yaşına göre 4-24 saat aralıklarla tekrarlanması.
TSB değerinin kan değişim düzeylerine yükselmesi veya FT'ye yanıt vermemesi durumunda	Retikülosit sayımı, G6PD, albümin ve yapılabiliyorsa ETCOc yapmalı
Direkt (Konjuge) bilirubin yüksekse	İdrar incelemesi ve idrar kültürü alınması, eğer hikâye ve fizik muayene destekliyorsa sepsis yönünden değerlendirilmesi
Sarılık 3 haftadan uzun veya bebek hasta ise	Total ve direkt bilirubin ölçümü DB yüksek ise kolestaz nedenlerinin araştırılması, Galaktozemi ve Tiroid tarama sonuçlarının kontrol edilmesi ve bebeğin hipotiroidizm bulgular açısından değerlendirilmesi

ETCOc: Ekspirasyon havasındaki karbonmonoksit düzeyi

2.5.1. Yenidoğan Sarılığında Bilirubin Ölçüm Metodları

2.5.1.1. Kimyasal laboratuvar analiz yöntemi:

Serum veya plazmadan kimyasal reaksiyon (diazo) ile ya da spektrofotometrik yöntem ile bilirubin düzeyi ölçümüdür. Altın standart olarak kabul edilen yöntemdir. Diğer bilirubin ölçüm yöntemlerine referans olarak kabul edilir. Bu yöntem için venöz kan alma ihtiyacı gereksinimi olması ve yenidoğan için ağrılı bir süreç olması nedeniyle venöz kalma işlemi her zaman mümkün olmayabilmektedir (3).

2.5.1.2. Kimyasal olmayan fotometrik yöntemler:

Az miktarda kan gereksinimin olduğu topuktan kapiller kan örneği ile mümkün olan ölçüm yöntemidir. Hasta başında yapılabilen spektrofotometrik yöntem ile gerçekleştirilir. Maliyet etkinlik oranı yüksektir. Dezavantaj olarak santrifüje edilmesi gerekir. Fotometrik cihazlar ve kimyasal analiz yöntemleri ile ölçülen total bilirubin arasında yakın uyum vardır. Ancak bilirubin düzeyi 15 mg/dl'yi geçtiğinde uyum bozulmaktadır ve daha düşük seviyelerde gösterebilmektedir (82).

2.5.1.3. Trankutan bilirubin ölçüm yöntemi:

Transkutan bilirubin ölçüm cihazı cilt yüzeyinden total serum bilirubin düzeyini belirlemek için kullanılır. Yenidoğan sarılığı takibi için kan alma işlemi invaziv bir işlem olması ve bu işlemin enfeksiyon riskini artırması, özellikle prematür bebeklerde iatrojenik anemiye yol açması, ağrılı bir işlem olması, ebeveynlerin huzursuzluklarına ve tepkilerine yol açması bizleri alternatif başka yollara yöneltmiştir. Bu alternatif yöntemlerden en sık kullanılan ciltten bakılan transkutan bilirubinometre ile yapılan ölçüm metodudur. 1980 yılında Yamanouchi ve ark. (83) tarafından TKB ölçümü ile ilgili ilk klinik çalışma yapılmaya başlanmıştır. AAP tarafından 2004 yılında TKB ölçümünün TSB yerine kullanılması önerilmiştir. TKB ölçümü genellikle inspeksiyonla fark edilen sarılıkta bilirubin

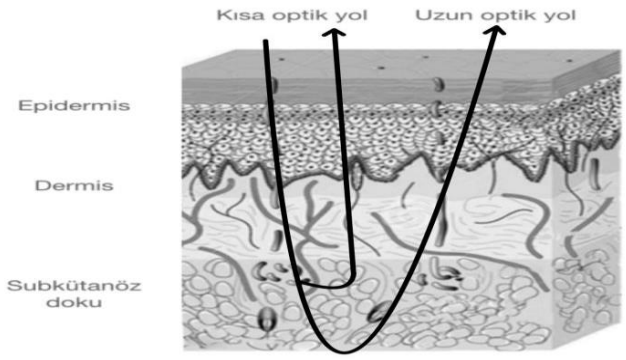
değerlerinin belirlenmesinde kullanılır. Dezavantajı ise FT tedavisi gören ve cilt rengi koyu bebeklerde güvenirliğinin düşük olmasıdır (1).

TKB bakılan ve TSB ile değerlendirilmesi önerilen durumlar; TKB > 13 mg/dl, ilk 24 saatte sarılığın görülmesi, tedavi düşünülen olgular ve FT uygulananlar, TKB 75 persentili aştığında, TKB düzeyi fototerapi sınırının %70'ini geçtiği durumlar. Bu gibi durumlarda TSB standart laboratuvarda değerlendirilmelidir. Bilirubin nomogramında serum bilirubin ile doğrulanması gerekmektedir (81.84).

Son yıllarda uygulanmaya başlayan dijital fotoğraf makineleri ile skleral konjonktival bilirubin ölçüm cihazları ve akıllı telefonlar ile ciltten bilirubin ölçüm yöntemleri geliştirme çalışmaları yapılmaktadır. Konjoktival bilirubin ve TSB arasında iyi korelasyon tespit edilmiştir fakat yeni geliştirilen bu yöntemlerin rutin kullanımı için daha fazla çalışma gerekmektedir (85-87).

2.5.1.2. MBJ-20 cihazın teknik özellikleri:

Beijing M&B Electronic Instruments Co. Ltd, ALMANYA tarafından üretilmiştir. Deriden bilirubin düzeyini invaziv olmayan şekilde ölçümünü sağlayan cihazdır. Cihaz sarılık ölçüm esnasında cilde bastırıldığında cilt ile temas eden xenon lamba yanar ve lambadan mavi (450 nm) ve yeşil (550 nm) dalga boyunda iki ışık yayılır. Yayılan ışık optik fiber yardımıyla yenidoğanın dermisine iletilir. Dermis ve subkutan dokudan geçer. Bir kısım ışın absorbe olmaz ve geri döner. Cihazın ucunda 2 adet sensör vardır, bu sensörlerden derin subkutan ve yüzeyel subkutan dokudan dönen ışınlar iki ayrı yol izleyerek geçerler. Cihazda bulunan iki ayrı sensör sayesinde cilt matüritesi ve melanin pigmentin ölçüme olan etkisi minimalize edilmiş olur. Bilirubin düzeyi derin ve subkutanöz doku arasındaki ışık yoğunluk farkı ölçülerek belirlenir (şekil 5). Cihazın yanında günlük kalibrasyon için malzemesi vardır ve etkin kullanım için günlük kalibre edilmesi gerekmektedir.



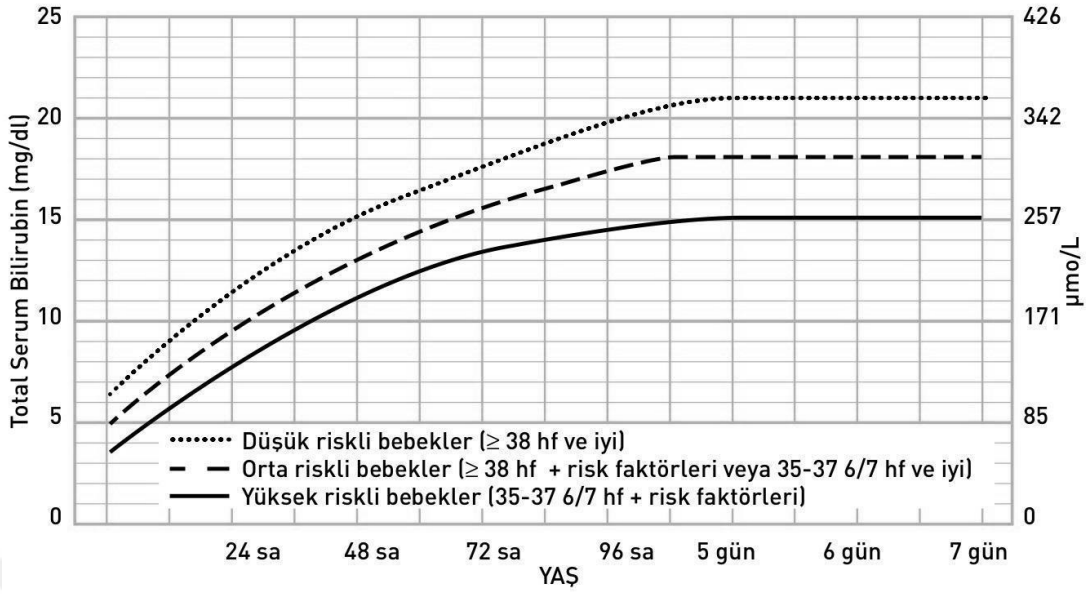
Şekil 5: MBJ20 Cihazın Çalışma Prensibi

2.6. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ

Yenidoğan sarılığında hızlı tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. Yenidoğanda gebelik haftası tanı ve tedavi için önemli bir unsurdur. Gebelik haftası arttıkça kan beyin bariyerinin bilirubin geçirgenliği azalır, bilirubin albümine bağlanması artar. Yüksek bilirubin değerlerinde bilirubin toksik etkileri azalmış olur. Yenidoğanlarda 35 haftanın üzerinde gebelik haftasına göre, 35 haftanın altındakilerde doğum ağırlığına göre tedavi rejimin kullanılması önerilmektedir (88). Yenidoğan sarılığında tedavi seçenekleri olarak FT, KD ve farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır.

2.6.1. Fototerapi

Fototerapide amaç serum total bilirubin düzeyini düşürerek kan değişim ihtiyacını azaltmak ve yenidoğanda hiperbilirubineminin akut ve kronik etkilerini önlemektir. Fototerapi uygulanacak olgulara karar verilirken TSB düzeyi, bilirubin düzeyinin artış hızı, doğum ağırlığı, gebelik haftası ve postnatal yaşı ve risk faktörleri göz önüne alınarak verilir. FT verilme sınırları postnatal yaşı 35 haftanın üzerindeki yenidoğanlarda Şekil 6'da (1), 35 haftanın altındaki yenidoğanlarda Tablo 6'da (89) oluşturulmuş eğrilere göre karar verilir.



Şekil 6: ≥ 35 Hafta Bebeklerde Postnatal Yaşa Göre Fototerapi Sınırları

Tablo 6: Gebelik Haftası 35 Haftanın Altında Olan Bebeklerde Fototerapi ve Kan Değişimi Sınırları

Doğum ağırlığı (gr)	**24-48 saat**	**49-72 saat**	**72. saatten sonra**
< 1000	4 (10)	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500 - 1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥2000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

*İlk rakam FT sınırını parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dl). Risk faktörü varsa bu değerlerin 2 birim altı kabul edilir.

Fototerapi verilmeye başladıktan sonra fototerapi etkinliğini tedavi başladıktan 4-6 saat sonra serum TSB düzeyi bakılarak karar verilir. FT sonrası TSB değeri 2 mg/dl'den fazla düşme veya saatte 0,5 mg/dl düşme sağlanması durumunda FT etkin kabul edilir. Yoğun FT alanlarda 24 saatte bilirubin düzeyinde %30-40'lık bir azalma beklenmektedir (1).

Serum bilirubin düzeylerinin düşmesi doğrusal bir şekilde olmamaktadır. Başlangıç düzeyleri yüksekliğine göre düşüş hızı değişmektedir. Çok yüksek bilirubin düzeylerinde yoğun FT uygulanması KD ve bilirubin nörotoksisitesinin

ciddiyetini azaltmaktadır. Yoğun fototerapi KD sınırının 3 mg/dl altına kadar verilir. Yoğun fototerapi alttan ve üstten iki ayrı fototerapi kullanılarak ve tünel fototerapi cihazları kullanılarak verilen tekniktir. Prematüre bebeklerde yoğun fototerapi kullanırken dikkatli olunmalıdır, özellikle 1000 gr altı bebeklerde mortalite arttırdığı belirtilmiştir (90, 91).

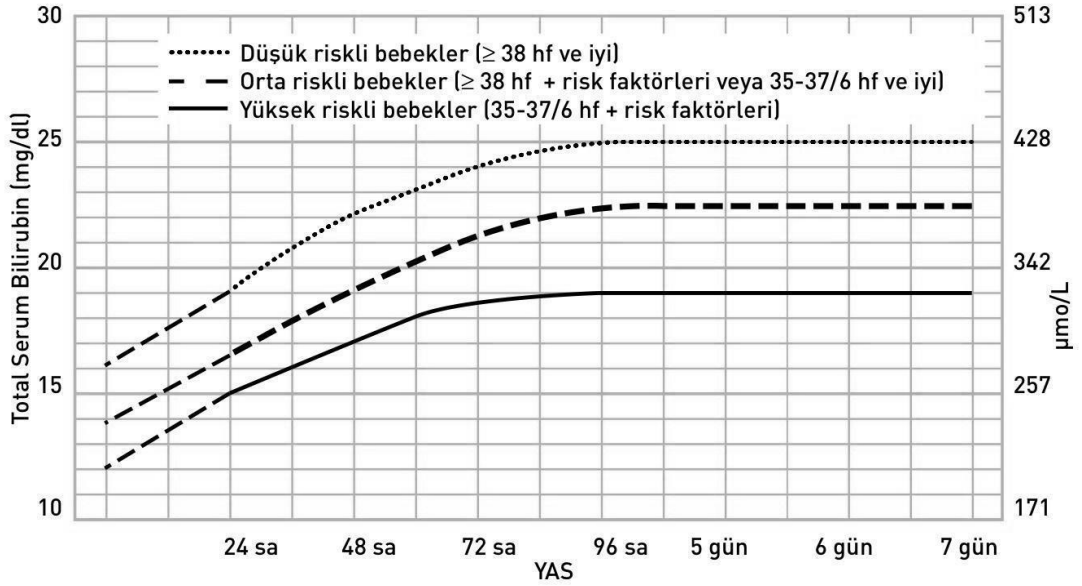
Fototerapi etkinliği artırmak için bebek ile cihaz arası mesafe 35-40 cm olmalı, mavi floresan ışık kullanılmalı, ışık dalga boyu 460-490 nm arasında olmalı, ışık vücut yüzeyine dik açıyla gelmelidir (93, 94). Fototerapi sonlandırma zamanı bebeğin gestasyon yaşı ve risk faktörlerine bakılarak değerlendirilir. Fototerapi kesilme zamanı, başlangıç sınırının 2-3 mg/dl altındadır. FT kesildikten sonra rebound total bilirubin 12-24 saat sonra bakılır (1).

Fototerapi komplikasyonları; insensible sıvı kaybı, ciltte FT döküntüleri, gözler kapatılmadığı durumlarda retina hasarı, prematüre bebeklerde idrar ile kalsiyumun atılımının artması sonucunda hipokalsemi, sık ağlama, jitterines, DB seviyesi artmış olanlarda bronz bebek sendromu görülebilir (91 - 96).

Fototerapi uygulanmasında kontrendike durumlar; konjenital porfiri, fotosensitizan ilaç kullanımıdır (1).

2.6.2. Kan Değişimi

Kernikterus gelişimini engellemek için yapılır. Serum bilirubin düzeyi uygulanan tedavilere rağmen düşmüyor, nörotoksik düzeyi geçiyor, kernikterus bulguları gelişmeye başladıysa acilen kan değişim yapılmalıdır. Kan değişim tedavi eşiği şekil 7'de gösterilmiştir (1, 6, 87). Şekil 7'deki yenidoğanlarda risk faktörleri; İzoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin < 3 gr/dl (eğer ölçülürse). Risk faktörlerinin tamamı ekarte edilemez ise riskli bebek kategorisine alınır ve bir alt eğri tedavi için temel alınır. Tedavi kararı verilirken TSB seviyesi göz önüne alınır ve DB TSB'den çıkarılmaz (1).



Şekil 7: ≥ 35 Hafta Bebeklerde Postnatal Yaşa Göre Kan Değişimi Sınırları

Serbest bilirubin kan beyin bariyerini geçtiğinden dolayı nörotoksik etkiye yol açar. Albümin miktarı azaldığı zaman serbest bilirubin miktarı artacağından kan değişim risk faktörlerinde albümin 3 mg/ dl'nin altında yer aldığında risk faktörü olarak karşımıza çıkar. Tek başına bu parametreye bakılarak KD'ne karar verilemez. Tedavi kararı vermede destekleyici olarak kullanılabilir. Kan değişim planlanması gereken bilirubin/albümin oranı bebeğin bulunduğu risk kategorisine göre sınıflandırılması Tablo 7'de gösterilmiştir (1).

Tablo 7: Bebeğin Bulunduğu Risk Kategorisine Göre Kan Değişimi Planlanması Gereken Bilirubin/Albümin Oranı

Risk kategorisi	**Kan değişimi planlanması gereken B/A oranı TSB (mg/dl), Alb (g/dl)**
Gebelik haftası >38 hafta ve iyi	8
Gebelik haftası 35 0/7–36 6/7 hafta ve iyi	7.2
Gebelik haftası >38 hafta ve riskli bebek	7.2
Gebelik haftası 35 0/7–36 6/7 hafta ve riskli bebek	6.8

İlk 24 saatte kan değişimi endikasyonları (97)**:**

38 hafta ve üzerinde doğan bebekler:

a. Kord bilirubini > 6 mg/dl ise KD için hazırlık yapılır ve yoğun FT başlanır. Bu sınır 6. saatte 9 mg/dl, 12. saatte 12 mg/dl, 18. saatte 15 mg/dl'dir. 24 saat ve üzerinde AAP'ye göre hareket edilir.

b. Yoğun FT'ye rağmen bilirubin düzeyi saatte 0,5 mg/ dl'nin üzerinde yükselirse KD yapılır.

c. Bilirubin yükselme hızı 0,5 mg/dl'nin altındaysa yoğun FT devam edilir.

d. Gerekirse İntravenöz İmmunglobulin (İVİG) verilir.

38 haftanın altında doğan bebeklerde:

a. Kord bilirubini > 2,5 mg/dl fototerapi başlanır.

b. Kord bilirubini > 5 mg/dl ise KD için hazırlık yapılır ve yoğun fototerapi başlanır.

c. Yoğun FT'ye rağmen bilirubin düzeyi saatte 0,5 mg/ dl'nin üzerinde yükseliyorsa KD yapılır.

d. Gerekirse İVİG verilir.

38 Haftanın Altındaki bebeklerde ilk 24 saat içinde kan değişimi sınırları Tablo 8'de belirtilmiştir (97).

Tablo 8: 38 Haftanın Altındaki Bebeklerde İlk 24 Saat İçinde Kan Değişimi Sınırları

Hafta	**6. saat**	**12. saat**	**18. saat**
23-28	5 mg/dl	6 mg/dl	7 mg/dl
29-33	6.5 mg/dl	9.5 mg/dl	12.5 mg/dl
34-37	8.5 mg/dl	11.5 mg/dl	13.5 mg/dl

2.6.3. Farmakolojik Tedavi

İVİG, Retiküloendotelyal sistemde Fc reseptörlerini bloke ederek hemolizi engeller ve TSB düzeyini düşürür. İVİG endike olduğu durumlar; Coombs (+) Rh veya ABO uygunsuzluğu, subgrup uyuşmazlıkları, intrauterin transfüzyon yapılan

bebeklerdir. 2004 AAP kılavuzuna göre yoğun fototerapiye rağmen bilirubin düzeyinin yükselmesi, kan değişim sınırına yakın (2–3 mg/dl) bilirubin düzeyin olması durumda IVIG (0,5-1 gr/kg 2 saatte) en kısa sürede verilmelidir. İVİG verilmesi gerektiğinde 12 saat sonra tekrar verilebilir. KD yapılan bebeklerde kan değişim sonrası aynı dozda tekrarlanır (1).

Klofibrat, glukuronil transferaz enzimini uyarır ve bilirubin klirensini hızlandırarak TSB düzeyini düşürür. Fenobarbital, mikrozomal enzimleri indükleyerek bilirubin konjugasyonunu, atılımını ve safra akışını arttırır. Crigler Najjar tanı ve tedavisinde kullanılabilmektedir (98). Oral agar bilirubinin enterohepatik siklus ile dolaşıma katılmasını engelleyerek etki gösterir (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Temmuz 2020 – Nisan 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakımı Ünitesi'nde sarılık nedeni ile yatırılarak tedavi edilmiş olan 200 yenidoğan bebek incelenerek prospektif olarak yapılmıştır.

3.2. ETİK KURUL ONAYI VE BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Tıp Fakültesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ''Hiperbilirubinemi tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda serumdan ölçülen bilirubin düzeyleri ile trankutan bilirubinometre ile ölçülen bilirubin düzeyleri arasında korelasyonun araştırılması'' başlıklı Erzurum BEAH KAEK 07.12.2021 tarih ve 2020/22-213 karar no (Bkz. Ek-2) ile onay alınmıştır. Çalışmaya dâhil edilecek bebeklerin ailelerinden sözel ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

3.3. BEBEKLERİN ÇALIŞMAYA ALINMA VE ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmaya alınma kriterleri; gestasyon yaşları $36^{6/7}$ ile 42 hafta arası, hiperbilirubinemi dışında klinik olarak sağlıklı, tespit edilebilir patolojisi olmayan ve anlamlı intrapartum ve postpartum komplikasyonu olmayan bebeklerdir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; Postnatal yaşı 15 günden büyük, cilt hastalığı olan, daha önce fototerapi almış ve exchange transfüzyon yapılmış, sepsis ve/veya septik şokta ve kolestazı bulunan bebeklerdir.

3.4. TSB İÇİN KAN ALINMASI, TSB'NİN ÖLÇÜLMESİ, TKB ÖLÇÜMÜNÜN YAPILMASI VE VERİLERİN KAYDEDİLMESİ

Total serum bilirubin düzeyi tayin edilecek olan bebeklerden; venöz kan örneği alındıktan sonra katkısız jelli BD (Beckton Dickinson, New Jersey, USA)

vacutainer biyokimya tüpleriyle hastanemiz biyokimya laboratuvarına iletildi. Alınan örnekler 1500 RPM'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra TSB düzeyinin ölçümü, biyokimya otoanalizöründe (Atellica CH 930 Analyzer, Walpole, USA) diazo reaksiyonu sonrası spektrofotometrik olarak yapılmıştır.

Transkutan bilirubin ölçüm cihazı MBJ20 3 ölçümün ortalaması gösterecek şekilde ayarlandı. TKB ölçümünde kullanılan cihaz her sabah kullanım kılavuzunda belirtildiği şekilde kalibre edildi. Kan alma işleminden 10 dakika önce veya 10 dakika sonra alın, göğüs ve karın cildinden ardışık 3 ölçüm yapıldı. Cihazın göstermiş olduğu ortalama değer kaydedildi. FT başlanmasından hemen önce alın, göğüs ve karın cildine önce ışık geçirgen olmayan (radyo-opak), kolay çıkarılabilir ve cilt bütünlüğüne zarar vermeyen bir patch ile kapatıldı. FT öncesi tüm yenidoğanlar soyuldu ve sadece bebek bezi bırakıldı. Göz bandı takılarak fototerapiye başlandı. Fototerapi başladıktan sonra 12'inci, 24'üncü ve 36'ıncı saatlerde hastadan venöz kan örneği alındı ve katkısız jelli BD vacutainer biyokimya tüpleriyle hastanemiz biyokimya laboratuvarına gönderildi. Bu saatlerde kan alındıktan hemen sonra eş zamanlı olarak yapıştırılan patchler kaldırıp 3 ölçüm yapıldı ve ortalama değerler kaydedildi. Sonuçlar hasta takip formuna kaydedildi.

Çalışmaya dâhil edilen tüm olguların cinsiyetleri, doğum tarihleri, gebelik haftaları, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, geliş ağırlıkları, anne yaşları, total ve direkt serum bilirubin düzeyleri, TKB değerleri, anne ve bebek kan grupları, fototerapi başlangıç zamanı (postnatal yaş olarak), fototerapi sırasında bakılan TSB ve TKB değerleri hasta takip formuna kaydedildi.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Çalışmamızda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Çalışmada hasta Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk-W testi ve Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda İndependent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. İki nicel değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson korelasyonu ile sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi ve Bland-Altman Analizi kullanıldı. Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Ayrıca cut-off belirlemek için Youden-İndex kullanıldı. Klinik altın standart ile yeni geliştirilen tanı testinin tutarlılığı Cohen'in Kappa katsayısı hesaplanarak değerlendirilmiştir. Tanı testi sonuçlarının geçerliliği için duyarlılık ve özgüllük hesaplanarak yeni testin hasta ve sağlamları ayırt etme gücü belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Temmuz 2020 – Nisan 2022 tarihleri arasında gestasyon yaşı ≥36 hafta olan sınırda prematüre ve term olmak üzere toplamda 200 yenidoğan dâhil edilmiştir.

Olguların genel özellikleri; vakaların 95'i (%47,5) kız, 105'i (%52,5) erkek cinsiyetti. Anne yaşları 18 ile 43 arasında olup ortalama 29,1 idi.

Normal spontan vajinal yolla doğan bebeklerin sayısı 132 (%66), sezaryen ile doğan bebeklerin sayısı 68 (%34) olarak belirlendi.

Gebelik sayısı değerlendirildiğinde ortalama 2.74 (dağılım aralığı 1 ile 9 arasında) idi. Hastaneye yatış gerektirenlerin yatış anındaki ortalama postnatal yaşı 4 ± 3,49 gün (dağılım aralığı 24 saat ile 15 gün) idi.

Beslenme özelliklerine göre bakıldığında; sadece anne sütü ile beslenenlerin sayısı 110 (%55), sadece formül mama ile beslenenlerin sayısı 26 (%13), anne sütü ve formül mama ile beslenenlerin sayısı 64 (%32) idi.

Kan gruplarına göre dağılımları %43'ü A Rh(+), %7,8'i A Rh(-), %11'i B Rh(+), %2,6'sı B Rh(-), %4,8'i AB Rh(+), %26,7'i 0 Rh(+), %4,1'i 0 Rh(-) olduğu saptanmıştır.

Anne ve yenidoğanın kan grupları değerlendirilmesinde; 149'unda (%74,5) kan uyuşmazlığı olmadığı, 37'sinde (%18,5) ABO uyuşmazlığı olduğu, 11'inde (%5,5) Rh uyuşmazlığı olduğu, 3'ünde (%1,5) alt grup uygunsuzluğu olduğu saptanmıştır. Retikülosit yüzdesel dağılımı % 2,95 ± 1,54 (dağılım aralığı %0,61-6,61) şeklindedir.

Sarılık nedenleri; beslenme eksikliği 62'sinde (%31), ABO uygunsuzluğu 37'sinde (%18,5), Rh uygunsuzluğu 11'inde (%5,5), alt grup uygunsuzluğu 3'ünde (%1,5), üriner sistem enfeksiyonları 3'ünde (%1,5), hipotiroidi 1'inde (%0,5), fizyolojik sarılık 83'ünde (%41,5) saptanmıştır.

200 yenidoğandan fototerapi öncesi ve fototerapi sonrası 630 sayıda venöz, 627 sayıda ciltten ölçüm yapılmıştır. Ölçümler erken taburcu olanlarda daha az sayıda yapılmış olup fototerapi öncesi ve fototerapi sonrası her yenidoğan için ortalama ölçüm sayısı 3,15 venöz, 3,13 ciltten yapılmıştır. Ölçümlerin %45'i 24-48

saat, %15,5'i 49-72 saat, %11'i 73-96 saat, %8,5'i 97-120 saat, %20'si 120 saat ve üzeridir.

Vakaların ortalama gestasyon yaşı 38,1 ± 1,24 hafta (dağılım aralığı 36 ile 41 hafta) idi. Ortalama doğum ağırlığı 3070 ± 400 gr (dağılım aralığı 2350 gr ile 4.300 gr) idi.

Vakaların epidemiyolojik özellikleri Tablo 9, Tablo 10 ve Tablo 11' de sıralanmıştır.

Tablo 9: Vakaların Epidemiyolojik Özellikleri-1

	Ortalama ± SS (medyan)	**Maks.-Min.**	
Gestasyon yaşı (hafta)	38,11±1,24(38)	36-41	
Doğum ağırlığı (gr)	3070±400(3000)	2350-4300	
Anne yaşı (yıl)	29,1±5,8(28)	18-43	
Boy (cm)	48,7±2,75(49)	42-55	
Postnatal yaş	3,99±3,48(3)	1-26	
Baş Çevresi (cm)	33,8±1,33(34)	30-39	
Cinsiyet		**n**	**%**
	Kız	95	47,5
	Erkek	105	52,5
Doğum şekli	**NVY**	132	66
	C/S	68	34
Parite	**Primipar**	54	27
	Multipar	146	73

Tablo 10: Vakaların Epidemiyolojik Özellikleri-2

		n	%
Kan Uyuşmazlığı	ABO Uygunsuzluğu	37	65
	Rh uygunsuzluğu	11	19,2
	ABO ve Rh uygunsuzluğu birlikte	6	10,5
	Alt grup uygunsuzluğu	3	5,3
Direkt Coombs Testi	Direkt Coombs Testi (+)	27	13,9
	Direkt Coombs Testi (-)	167	86,1
Bebek Kan Grubu	A Rh (+)	86	43
	A Rh (-)	15	7,8
	B Rh (+)	22	11
	B Rh (-)	5	2,6
	AB Rh (+)	11	4,8
	0 Rh (+)	53	26,7
	0 Rh (-)	8	4,1

Tablo 11: Vakaların Epidemiyolojik Özellikleri-3

		n	%
Beslenme	Anne Sütü	110	55
	Formül Mama	26	13
	Anne Sütü ve formül Mama	64	32
Sarılık nedeni	Beslenme Eksikliği	62	31
	ABO Uygunsuzluğu	37	18,5
	Rh Uygunsuzluğu	11	5,5
	Alt Grup Uygunsuzluğu	3	1,5
	Üriner Sistem Enfeksiyonları	3	1,5
	Hipotiroidi	1	0,5
	Fizyolojik Sarılık	83	41,5

Cinsiyetlere göre anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Mann Whitney U Test'i ile istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi p>0,05 olduğunda gruplar arasında anlamlı farklılıkların olmadığı kabul edildi.

Fototerapi öncesi bakılan TSB değerinlerinde erkeklerin (Ort.=16,42 mg/dl, SS = 3,24) ve kızların (Ort.=16,26 mg/dl, SS = 3,66) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı (p:0,88) tespit edildi.

Fototerapi öncesi bakılan TKB değerlerlerinde erkeklerin (Ort.=13,72 mg/dl, SS = 2,34) ve kızların (Ort. = 13,71 mg/dl, SS = 2,54) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı (p:0,60) tespit edildi.

Vakaların TKB ve TSB ölçümlerinin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12: Vakaların FT Öncesi Bilirubin Değerlerinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı

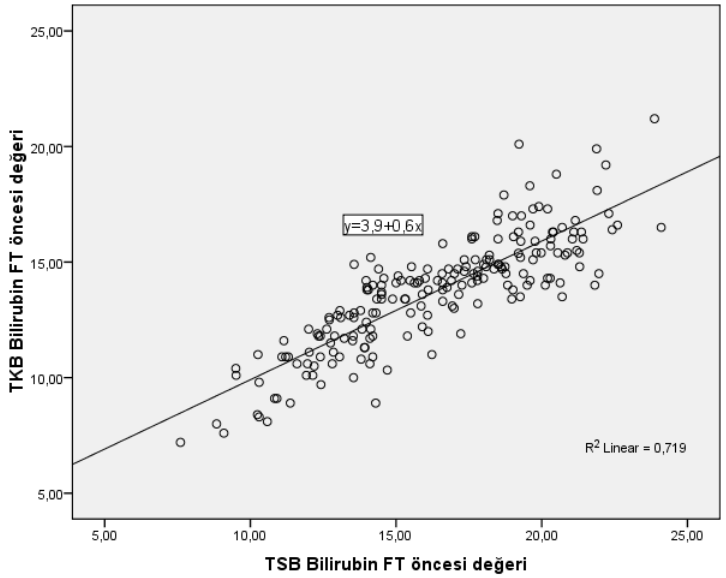
		TKB (mg/dl)			**TSB (mg/dl)**		
	n	**Ort. ± SS**	**Min– Maks**	**Median**	**Ort. ± SS**	**Min - Maks**	**Median**
Erkek	105	13,72±2,34	7,20-21,20	14,00	16,42±3,24,	7,60 -24,10	16,42
Kız	95	13,71±2,54	7,60-20,10	14,10	16,26±3,66	8,84-22,42	16,90
p		0,60			0,88		

Fototerapi öncesi bakılan TSB (ort. = 16,63, SS = 4,00) ve TKB (ort. = 13,72, SS = 2,42) skorları arasındaki ilişki Sperman Korelasyon Analizi ile ölçülmüştür. Bu değişkenler arasında yüksek seviyede, pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r(198) =.853, p<0.001). Vakaların fototerapi öncesi TKB ve TSB ölçümlerinin dağılımı Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Vakaların FT Öncesi TKB ve TSB Ölçümlerinin Dağılımı

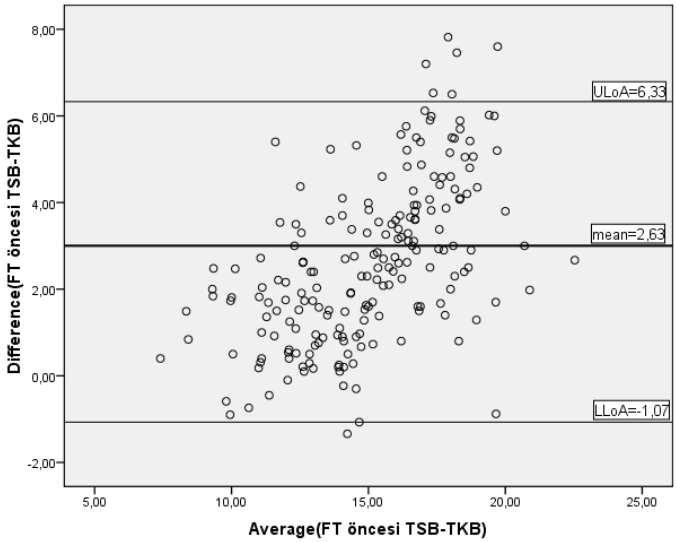
	n	Ortalama	SS	Medyan	Minimum	Maksimum
TKB (mg/dl)	200	13,72	2,43	14,05	7,20	21,20
TSB (mg/dl)	200	16,34	3,44	16,58	7,60	24,10
p	<0,001					
r	0,853					

Fototerapi öncesi TSB ve TKB ölçümleri istatistiksel anlamlı olarak (R^2= 0,719, %95 güven aralığı (CI): 0.54-0.65, p<0.001) korelasyon gösterdi. Regresyon denklemi TKB = 0,6TSB+3,9 olarak saptanmıştır (Şekil 8).



Şekil 8: FT Öncesi TSB ve TKB Ölçümlerinin Linear Regresyon Analiz Grafiği

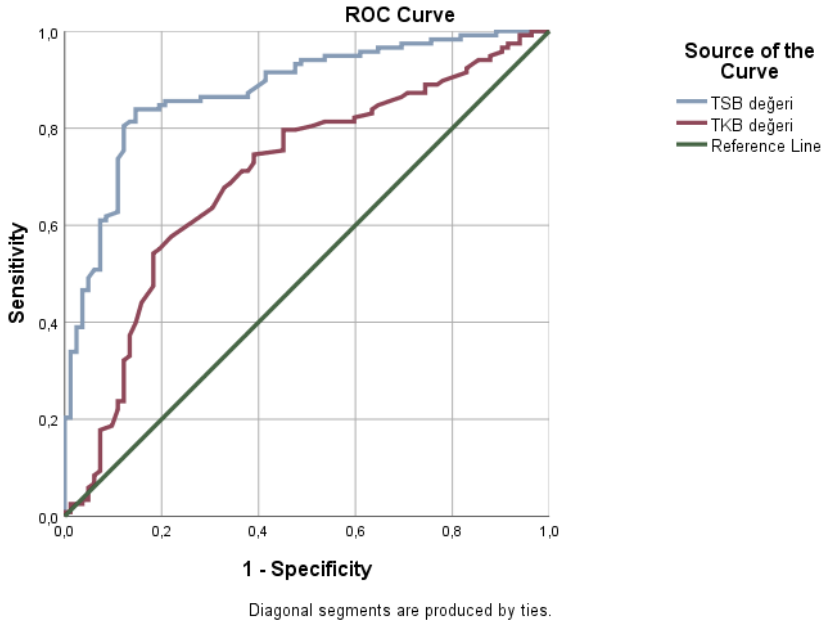
Fototerapi öncesi TSB ve TKB ölçümlerinin farkı ortalama 2,63 ± 3,70 mg/dl (-1,07 mg/dl ile 6,33 mg/dl aralığında) olarak hesaplandı ve Bland-Altman grafiği çizildi (Şekil 9).



Şekil 9: FT Öncesi TSB ve TKB Ölçüm Farklarının Bland-Altman Grafiği

Serum total bilirubin ile transkutan bilirubin arasındaki maksimum farkı 2 mg/dl aldık. Bu farkı 2 mg/dl almamızın sebebi transkutan bilirubinometre cihazlarının yanılma paylarının 2 mg/dl'ye kadar anlamlı olabileceğinin bildirilmesidir (1,100).

Serum total bilirubin ile transkutan bilirubin arasındaki farkı 2 mg/dl aldığımızda TKB ve TSB değerlerinin cut-off değerleri TKB için 12,95 mg/dl, TSB için 14,0 mg/dl olmaktadır. Cut-off değerlerini TKB için 12,95 mg/dl, TSB için 14,0 mg/dl aldığımızda duyarlılığını değerlendirmek amacıyla yapılan ve ROC analizi ile hesapladığımız eğri grafiği Şekil 10'da özetlenmiştir.



Şekil 10: TKB 12,95 mg/dl ve TSB 14,0 mg/dl Olduğunda ROC Eğrisi Grafiği

TKB düzeyi için cut-off değeri 12,95 mg/dl alındığında sensitivitesi % 79 ve spesifitesi %54 saptandı, eğri altında kalan alan 0,70 (0,62 - 0,77), p<0,001 (Tablo 14) idi.

TSB düzeyi için cut-off değeri 14,0 mg/dl alındığında sensitivitesi % 91 ve spesifitesi %58 saptandı, eğri altında kalan alan 0,87(0,82 - 0,92), p<0,001 (Tablo 14) idi.

Tablo 14: Cut-off Değeri TKB İçin 12,95 mg/dl, TSB İçin 14,0 mg/dl Olduğunda Duyarlılık ve Özgüllük ROC Eğrisi Analizi

	Cut-off değeri	**Sensitivite %**	**Spesifite %**	**AUC**	**p**
TKB	12,95	79	54	0,69 (0,62-0,77)	0,001
TSB	14	91	58	0,87 (0,82-0,92)	0,001
AUC: Area under the curve					

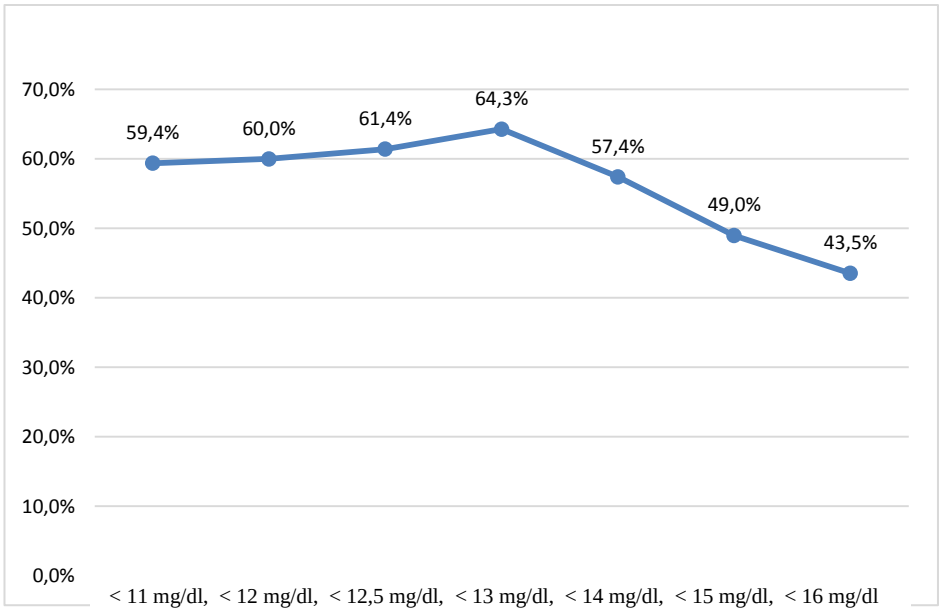
TSB ve TKB arasındaki fark < 2 mg/dl olduğunda bu farkı sağlayan kaç kişi olduğunu ve bunu hangi cut-off değeri ile tahmin edebileceğimizi belirlemek amacıyla cut-off değerlerini 11 mg/dl, 12 mg/dl, 12,5 mg/dl, 13 mg/dl, 14 mg/dl, 15

mg/dl, 16 mg/dl şeklinde gruplara ayırıp incelendi (Tablo 15). TSB ve TKB Özgüllük ve duyarlılıklarının değerlendirilmesi için ROC analizi yapıldı (Tablo 15).

Tablo 15: Cut-off değerleri 11 mg/dl, 12 mg/dl, 12,5 mg/dl, 13 mg/dl, 14 mg/dl, 15 mg/dl, 16 mg/dl için TSB ve TKB Özgüllük ve Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi

	Transkutan cut-off (mg/dl)	Değerin Altı	Değerin üzeri	Sensitivite	Spesifite	Doğruluk oranı
Total serum bilirubin - Transkutan bilirubin farkı 2 mg/dl	11	19 (%59,4)	63	0,59	0,63	0,62
	12	30 (%60)	52	0,60	0,65	0,64
	12,5	35 (%61,4)	47	0,61	0,67	0,66
	13	45 (%64,3)	37	0,64	0,72	0,69
	14	58 (%57,4)	24	0,57	0,76	0,67
	15	71(%49)	11	0,49	0,80	0,58
	16	74 (%43,5)	8	0,44	0,73	0,48

Gruplar incelendiğinde < 11 mg/dl iken %59,4'ü, < 12 mg/dl iken %60'ı , < 12,5 mg/dl iken %61,4'ü, < 13 mg/dl iken %64,3'ü, < 14 mg/dl iken %57,4'ü, < 15 mg/dl iken %49'u, <16 mg/dl iken %43,5'i 2 mg/dl farkın altında kalmaktadır. TKB değeri 13 mg/dl üzerine çıktığında farkı < 2 mg/dl olanların yüzdesi azalmaya başlamaktadır (Şekil 11).



Şekil 11: Cut-off Değerlerine Göre Yüzdesel Dağılım

Doğruluk oranlarına, sensivitelere ve yüzdesel dağılımların değerlerine bakıldığında cut-off değeri 13 mg/dl üzerine çıktığı zaman doğruluk oranlarının, sensivitelerin ve yüzdesel dağılımların düştüğü görülmektedir (Tablo 15). Sonuç olarak TKB ile ölçülen değer 13 mg/dl üzerine çıktığında korelasyon bozulduğu için TKB değerlerinin TSB ile doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda fototerapi sırasında cildin ışık almaması için radyo-opak patch yerleştirdik. Fototerapi sonrası kontrol TKB ölçümleri patch kaldırılarak ışıktan etkilenmeyen bölgeden yapıldı.

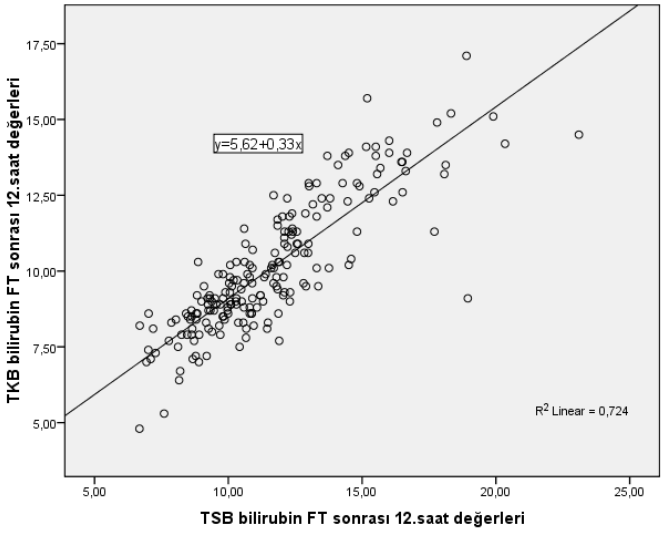
Fototerapi sonrası 12. saat, 24. saat ve 36. saatte eş zamanlı TSB ve TKB ölçümleri yapıldı.

Fototerapi sonrası 12. saatte ölçülen TSB (ort= 11.53, SS = 2.82) ve TKB (ort = 10.08, SS = 2.13) skorları arasındaki ilişki Sperman Korelasyonu ile ölçülmüştür. Bu değişkenler arasında yüksek seviyede, pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r (198)) =.853, p<0.001) (Tablo 16).

Tablo 16: FT Sonrası 12. Saatte Bakılan Bilirubin Ölçümlerinin Dağılımı

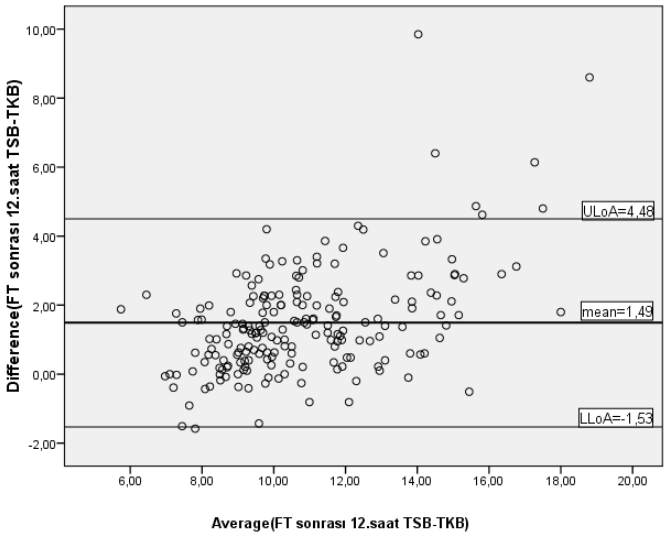
	n	**Ortalama**	**SS**	**Medyan**	**Minimum**	**Maksimum**
TKB (mg/dl)	200	10,08	2,13	9,55	4,80	17,1
TSB (mg/dl)	200	11,53	2,82	10,90	6,68	23,11
p	<0.001					
r	0.853					

Fototerapi sonrası 12. saatte bakılan TSB ve TKB ölçümleri istatistiksel anlamlı olarak (R^2= 0,72, %95 güven aralığı (CI): 0.21-0.44, p<0.001) korelasyon gösterdi. Regresyon denklemi TKB= 0,33TSB+5,6 olarak saptanmıştır (Şekil 12).



Şekil 12: FT Sonrası 12. Saatte TSB ve TKB Ölçümlerinin Linear Regresyon Analizi Grafiği

Fototerapi sonrası 12. saatte TSB ve TKB ile yapılan ölçümlerin farkı Bland-Altman yöntemiyle değerlendirildi. TSB ve TKB farkı ortalama 1,49 ± 3,02 mg/dl (-1,53 mg/dl ile 4,48 mg/dl aralığında) olarak hesaplandı ve Bland-Altman grafiği çizildi (Şekil 13).



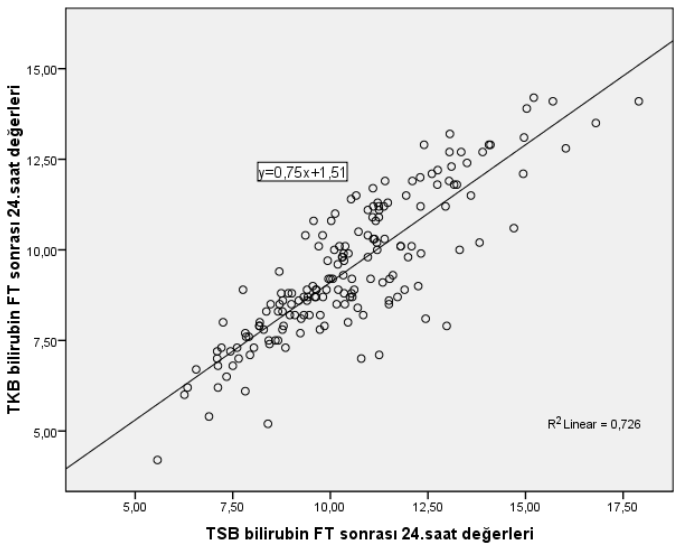
Şekil 13: 12. Saatte TSB ve TKB Ölçüm Farklarının Bland-Altman Grafiği

Fototerapi sonrası 24. saatte ölçülen TSB (ort = 10.50, SS = 2.23) ve TKB (ort = 9.45, SS = 1.94) skorları arasındaki ilişki Sperman Korelasyonu ile ölçülmüştür. Bu değişkenler arasında yüksek seviyede, pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r (171) = .825, p<0.001) (Tablo 17).

Tablo 17: FT Sonrası 24. Saatte Bakılan Bilirubin Ölçümlerinin Dağılımı

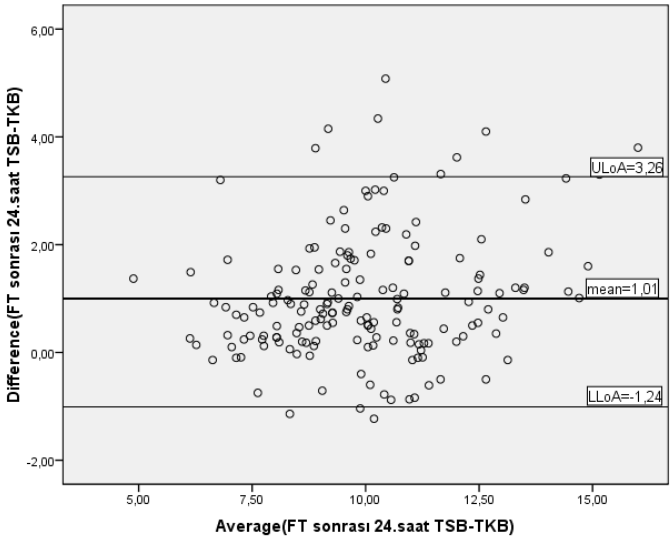
	n	**Ortalama**	**SS**	**Medyan**	**Minimum**	**Maksimum**
TKB (mg/dl)	172	9,45	1,94	9,05	4,20	14,20
TSB (mg/dl)	175	10,50	2,23	10,35	5,57	17,90
p	<0.001					
r	0,825					

Fototerapi sonrası 24. saatinde bakılan TSB ve TKB ölçümleri istatistiksel anlamlı olarak (R^2= 0,72, %95 güven aralığı (CI): 0.68-0.83, p<0.001) korelasyon gösterdi. Regresyon denklemi TKB= 0,75TSB+1,51 olarak saptandı (Şekil 14).



Şekil 14: FT Sonrası 24. Saatte TSB ve TKB Ölçümlerinin Linear Regresyon Analizi Grafiği

24. saatte TSB ve TKB ile yapılan ölçümlerin farkı Bland-Altman yöntemiyle değerlendirildi. TSB ve TKB farkı ortalama 1,01 ± 2,25 mg/dl (-1,24 mg/dl ile 3,26 mg/dl aralığında) olarak hesaplandı ve Bland-Altman grafiği çizildi (Şekil 15).



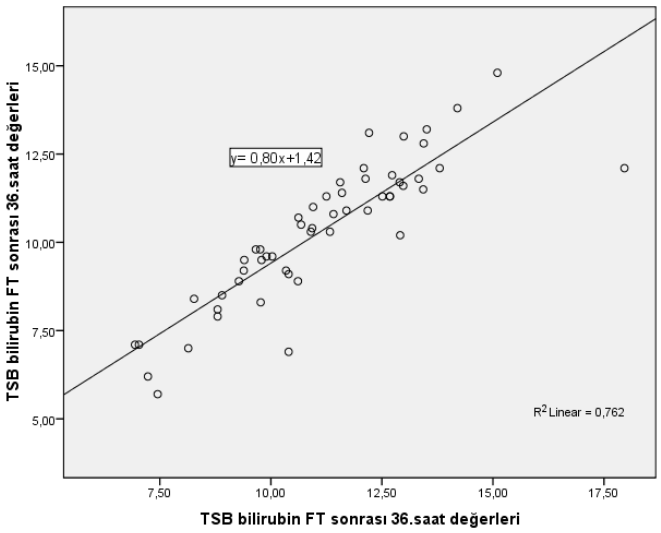
Şekil 15: 24. Saatte TSB ve TKB Ölçüm Farklarının Bland-Altman Grafiği

Fototerapi sonrası 36. saatte ölçülen TSB (ort = 11.10, SS = 2.13) ve TKB (ort = 10.30, SS = 1.95) skorları arasındaki ilişki Sperman Korelasyonu ile ölçülmüştür. Bu değişkenler arasında yüksek seviyede, pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r (53) = .917, p < 0.001) (Tablo 18).

Tablo 18: FT Sonrası 36. Saatte Bakılan Bilirubin Ölçümlerinin Dağılımı

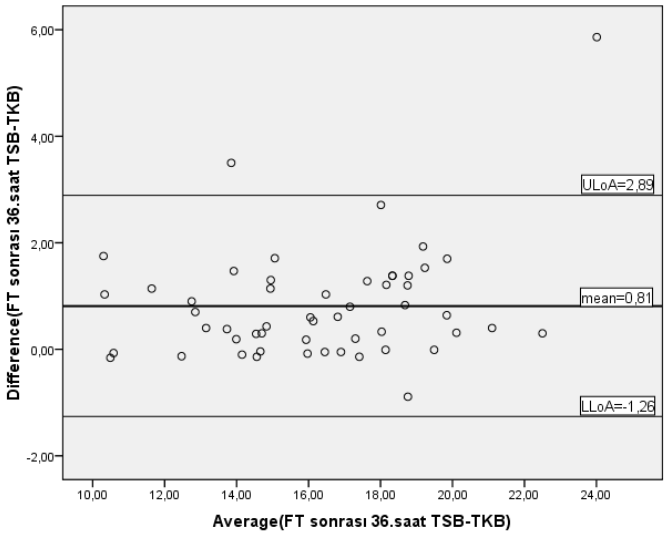
	n	**Ortalama**	**SS**	**Medyan**	**Minimum**	**Maksimum**
TKB (mg/dl)	55	10,30	1,95	10,50	5,70	14,80
TSB (mg/dl)	55	11,10	2,13	10,93	6,94	17,96
p	<0.001					
r	0,917					

Fototerapi sonrası 36. saatte bakılan TSB ve TKB ölçümleri istatistiksel anlamlı olarak (R^2= 0,76, %95 güven aralığı (CI): 0.67-0.92, p<0.001) korelasyon gösterdi. Regresyon denklemi TKB= 0,80TSB+1,42 olarak saptanmıştır (Şekil 16).



Şekil 16: Fototerapi Sonrası 36. Saatte TSB ve TKB Ölçümlerinin Linear Regresyon Analizi Grafiği

Fototerapi sonrası 36. saatte TSB ile yapılan ölçümlerin TKB ile yapılan ölçümleriyle olan farkı Bland-Altman yöntemiyle değerlendirildi. TSB ve TKB farkı ortalama 0,81 ± 2,07 mg/dl (-1,26 mg/dl ile 2,89 mg/dl aralığında) olarak hesaplandı ve Bland-Altman grafiği çizildi (Şekil 17).



Şekil 17: 36. Saatte TSB ve TKB Ölçüm Farklarının Bland-Altman Grafiği

5. TARTIŞMA

Sarılık, yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan sağlık sorunlarındandır. Sarılık takibinin kolay, ulaşılabilir ve risksiz olmasından dolayı TKB ölçüm cihazları yaygınlaşmaya başlamıştır.

Transkutan bilirubin ölçüm cihazları cilt yüzeyinden total serum veya plazma bilirubin seviyelerini ölçer. TKB ölçümü ile venöz kan alma gereksinimi azalarak venöz kan alma işlemi sırasında gelişebilecek olumsuz durumlar engellenmektedir. TKB ölçümü yaygınlaşmasıyla ağır hiperbilirubinemi sıklığının azaldığı, fototerapi için hastaneye tekrar başvuru sayısının düştüğü ve hastanede kalış sürelerinin kısaldığı gösterilmiştir (5,101-103).

Transkutan bilirubin ölçüm sonuçlarında farklı cilt rengi ve tonuna göre değişiklikler olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Cildin hiperpigmentasyonu, doğumsal lekelere sahip olması, kıllı olması, gebelik haftası gibi etmenler TKB ölçüm sonuçlarını etkileyebilmektedir (104,105). Maya ve ark (105) yaptığı çalışmada TKB'nin koyu renkli yenidoğanlarda bilirubin seviyesini daha yüksek değerlerde gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamıza dâhil olan yenidoğanlarda fototerapiyi etkileyecek herhangi bir cilt değişkenliği ve kusuru yoktu.

Çalışmamızda kullandığımız Transkutan bilirubinometre cihazı MBJ-20 ile yapılan literatürlerdeki çalışmalara bakıldığında Cat ve ark. (106) 2021 yılında 105 yenidoğanda yaptığı çalışmada cihazın güvenilir olduğunu belirtmişlerdir. 2021 yılında Khajehei ve ark. (107) 78 yenidoğanda JM-105 ve MBJ-20 trankutanöz cihazları arasında yapılan çalışmada aralarında eşit derecede bilirubin düzeylerini tahmin ettikleri sonucuna varmışlardır.

TSB ve TKB değerlerinin karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmalarda korelasyon katsayıları her çalışmada farklı bulunmuş, ve anlamlı ($p<0,001$) olduğunu bildirmişlerdir (106,108,109,110,111,112,118,119). Bu çalışmalar incelendiğinde fototerapi öncesi bakılan TSB ve TKB arasında güçlü korelasyonların olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda TSB ve TKB ölçümleri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde pozitif korelasyon $r = 0,853$, $p<0,001$ saptadık. Çalışmamızın korelasyon

katsayısının diğer çalışmalara göre zayıf bulunmasının sebepleri; TKB ölçümlerinin farklı kişiler tarafından yapılmış olması, laboratuvara gönderilen venöz kanın yoğunluk nedeniyle geç çalışılması, venöz kan alma işleminde bazı numunelerin zor alınması nedeniyle farklı düzeylerde hemoliz olması ve kullandığımız TKB ölçüm cihaz markasının diğer çalışmalarda kullanılan markaların duyarlılıklarından farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda ortalam ve SS değerlerine bakacak olursak; Ying ve ark. (108) yaptığı çalışmada TKB değerlerinin ortalama ve SS'sını 15,63 ± 1,74 mg/dl, TSB değerlerinin ortalama ve SS'sını 14,47 ± 2,44 mg/dl, Olusanya ve Emokpae (112) TKB değerlerinin ortalama ve SS'sını 10,54 ± 3,19 mg/dl, TSB değerlerinin ortalama ve SS'sını 9,63 ± 2,61 mg/dl, Jandial ve ark. (119) TKB değerlerinin ortalama ve SS'sını 11,09 ± 3,93 mg/dl, TSB değerlerinin ortalama ve SS'sını 9,16 ± 3,11 mg/dl olarak saptamışlardır. Çalışmamızda TKB değerlerinin ortalama ve SS'sını 13,72 ± 2,43 mg/dl, TKB değerlerinin ortalama ve SS'sını 16,34 ± 3,44 mg/dl olarak tespit ettik. Literatürlerdeki bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda ortalama TSB değeri yüksekliğinin nedeni çalışmamıza dâhil ettiğimiz yenidoğanların fototerapi için yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebekler olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Ying ve ark. (108) Bland-Altman analizine göre TKB ve TSB arasındaki ortalama fark değerini 1,17 ± 1,73 mg/dl, Conta-Posada ve ark. (113) ortalama fark değerini 1,07 ± 1,86 mg/dl olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ortalama fark değerini 2,63 ± 3,70 mg/dl olarak tespit ettik. Çalışmamızda TKB ölçümleriyle TSB ölçümlerinin farkının diğer çalışmalardan fazla oluşu çalışmaya dâhil olan hastaların cilt rengi ve yapısı, TKB cihazların diğer çalışmalardaki cihaz markalarından farklı oluşu ve TSB seviyesinin yüksek seviyelerde olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Transkutan bilirubin değeri > 12 mg/dl eşik değerini aştığı zaman TSB ile doğrulanması önerilmektedir (78). Ying ve ark. (108) yapmış olduğu çalışmada, TSB > 12 mg/dl olduğunda korelasyon katsayısını 0,555, TSB > 15 mg/dl olduğunda korelasyon katsayısını 0,433 tespit etmişlerdir. Jones ve ark. (114) yapmış oldukları çalışmada TSB > 10 mg/dl olduğunda korelasyon katsayısını 0,82, TSB > 12 mg/dl olduğunda korelasyon katsayısını 0,69, TSB > 15 mg/dl olduğunda korelasyon

katsayısını 0,52 olarak tespit etmişlerdir. Şimşek ve ark. (118) yapmış oldukları çalışmada TKB ≥15 mg/dl olduğunda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonun olmadığını belirtmişlerdir. Maisels ve ark.(120) TKB için cut-off değeri 13 mg/dl kullanarak en az 17 mg/dl'lik bir TSB'yi saptamak için %100'lük bir NPV ile %100'de iyi bir duyarlılık gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca cut-off değerini 13 mg/dl kullanıldığında TSB ölçümlerinde %20'lik bir azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Miquez ve ark. (121) transkutan bilirubinometre güvenilirliğini ölçmek için yaptıkları çalışmada TKB ve TSB arasında yakın ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ($r = 0.81$, $p < 0.001$) olduğunu ayrıca TKB düzeyleri ≥ 13 mg/dl (duyarlılık %92, özgüllük %63,5, pozitif öngörü değeri %39 ve negatif öngörü değeri %97) ile tedaviye duyarlı yenidoğanların saptanmasına izin verdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda TKB düzeyi için cut-off değeri 12,95 mg/dl alındığında sensitivitesi % 79 ve spesifitesi %54 saptandı, eğri altında kalan alan 0,70 (0,62-0,77), p<0,001 idi. TSB düzeyi için cut-off değeri 14,0 mg/dl alındığında sensitivitesi % 91 ve spesifitesi %58 saptandı, eğri altında kalan alan 0,87 (0,82-0,92), p<0,001 idi. Doğruluk oranlarına ve sensivite değerlerine bakıldığında cut-off değeri 13 mg/dl üzerine çıktığında doğruluk oranlarının ve sensivitenin düştüğü görülmektedir.

Fototerapi aldıktan sonra rebound bilirubin ölçümlerinde TSB ile ölçülerek değerlendirilmesi önerilmektedir (78). Fototerapiye maruz kalan cildin TKB ile ölçümünde güvenilirliği azaldığı için fototerapi başladıktan sonra rebound bilirubinin TKB ölçümü ile yapılması önerilmemektedir (78). Butani ve ark. (115) yaptığı çalışmada fototerapi sonrası açık cilt alanından yapılan ölçümlerin doğru sonuç verebilmesi için fototerapiden sonra 36-48 saat kadar sürenin geçmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Fototerapiden sonra cildin kapalı alanından TKB ölçümüne yönelik yapılan çalışmalarda güvenilirliği tam net değildir (116). Çalışmamızda fototerapi sırasında cildin ışık almaması için radyo-opak patch yerleştirilmiştir. Fototerapi sonrası TKB ölçümleri radyo-opak patch kaldırılarak ışıktan etkilenmeyen bölgeden yapıldı. Çalışmamızda fototerapi sonrası 12. saat, 24. saat ve 36. saatlerde eş zamanlı TSB ve TKB ölçümleri yapılmıştır. Yapılan çalışmalara bakacak olursak 2019 yılında Costa-Posada ve ark. (113) 217 yenidoğan üzerinde yaptığı çalışmada FT öncesi sternum üzerine radyo-opak patch yerleştirip TKB ölçer cihaz ile ardışık

ölçümler yapmışlardır. Ardışık ölçümleri 24. saat, 48. saat ve 72. saatlerde tekrarlamışlardır. 24. saatte bilirubin düzeyleri arasındaki farkları 0,74 mg/dl ± 0,35 mg/dl bulmuşlardır. Patch ile kapatılmış alandan yapılan TKB ölçümleri ile TSB ölçümleri arasında güçlü korelasyon bulmuşlardır. Çalışmamızın 24. saatindeki ölçümlerde 1,01 ± 2,25 mg/dl fark ve yüksek seviyede, pozitif ve anlamlı bir ilişki tespit ettik (r (170) = .825, p<0.001). Fonseca ve ark. (117) 2011 yılında yaptığı çalışmada fototerapi esnasında cildi radyo-opak bir patch ile kapatmışlar ve 12. saat, 24. saat ve 36. saatte TSB ve TKB ölçümlerini karşılaştırmışlardır. 12. saatte TSB ve TKB ortalamaları 11,4 ± 2,4 mg/dl ve 11,2 ± 2,5 mg/dl, 24. saatte TSB ve TKB ortalamaları 11,0 ± 1,8 mg/dl ve 10,7 ± 2,0 mg/dl, 36. saatte TSB ve TKB ortalamaları 11,3 ± 1,9 mg/dl ve 11,2 ± 2,4 mg/dl olarak tespit etmişler, çalışmanın sonucunda herhangi bir zamanda ölçümler arasında önemli farklıkların olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda 12. saatte TSB ve TKB ortalamalarını 11.53 ± 2.82 mg/dl ve 10.08 ± 2.13 mg/dl, 24. Saatte TSB ve TKB ortalamalarını 10.50 ± 2.23 mg/dl ve 9.45 ± 1.94 mg/dl ve 36. Saatte TSB ve TKB ortalamalarını 11.10 ± 2.13 mg/dl ve 10.30 ± 1.95 mg/dl olarak tespit ettik. Korelasyon katsayılarını (r) sırasıyla 12. saatte 0,853, 24. saatte 0,82, 36. saatte 0,917 tespit ettik. Çalışmamızda fototerapi sırasında ışık almayan patch bölgesinden yapılan TKB ölçümlerinde önemli farklılıklar tespit etmedik ve güçlü korelasyonlar tespit ettik.

Sonuç olarak çalışmamızda fototerapi öncesi TKB cihazı ve serumdan biyokimya laboratuvarında bakılan TSB düzeyinin karşılaştırılmasında güçlü korelasyon tespit ettik. Çalışmamızda TKB seviyesinin >13 mg/dl değerlerde TSB ölçümüyle doğrulanması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca ırklar arası cilt rengindeki farklılıklar olması, farklı transkutan ölçüm cihazlarının kullanılması, ölçüm yapan personelin deneyimlerinin farklı olması TKB ile TSB değerleri arasında farklılıkların oluşmasına neden olabilir.

Literatürde TKB düzeyi 12 mg/dl'yi aştığında TSB bakılması önerildiğinden, transkutan yöntemle bakılan 12 mg/dl - 13 mg/dl bilirubin değerlerinde serumdan bakılması halinde 12 - 13 mg/dl değerlerinde bilirubini olan birçok bebekten serum elde etmek için invaziv yöntemle kan alınması gerekecektir. Çalışmamız TKB 12 mg/dl ve üzeri değil de, 13 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde serumdan bilirubin bakılmasının daha uygun olacağını göstermektedir. Çalışmamız tek merkezli bir

çalışmadır. Çalışma sonuçlarımızın daha çok hasta ve daha çok merkezlerde yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Yaptığımız çalışmanın, TKB ile yapılan ölçümlerin serumdan bakılacak bilirubin değerleri ile doğrulanması zorunluluğunun 12 mg/dl yerine 13 mg/dl olarak alınmasını ön görmesi, bundan sonra bu alanda yapılacak çalışmalara ışık tutması açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmamıza Gestasyon yaşı ≥36 hafta olan sınırda prematüre ve term olmak üzere toplamda 200 yenidoğan dâhil edilmiştir. Vakaların 95'i (%47,5) kız, 105'i (%52,5) erkek cinsiyetti. Ortalama Gestasyon yaşı 38.1 ± 1,24 hafta (dağılım aralığı 36 ile 41 hafta) idi. Ortalama doğum ağırlığı 3070±400 gr (dağılım aralığı 2350 gr ile 4.300 gr) olarak belirlenmiştir.

2- Anne ve yenidoğanın kan grupları değerlendirilmesinde 149'unda (%74,5) kan uyuşmazlığı olmadığı, 37'sinde (%18,5) ABO uyuşmazlığı olduğu, 11'inde (%5,5) Rh uyuşmazlığı olduğu, 3'ünde (%1,5) alt grup uygunsuzluğu olduğu saptanmıştır. Retikülosit yüzdesel dağılımı % 2,95 ± 1,54 (dağılım Aralığı %0,61-6,61) şeklindedir. Vakaların 27'sinde (%13,9) direkt coombs testinin pozitif, 167'sinde (%86,1) direkt coombs testinin negatif olduğu saptanmıştır.

3- 200 yenidoğandan fototerapi öncesi ve fototerapi sonrası 630 sayıda venöz, 627 sayıda ciltten ölçüm yapılmıştır. Ölçümler erken taburcu olanlarda daha az sayıda yapılmış olup fototerapi öncesi ve fototerapi sonrası her yenidoğan için ortalama ölçüm sayısı 3,15 venöz, 3,13 ciltten yapılmıştır. Ölçümlerin %45'i 24-48 saat, %15,5'i 49-72 saat, %11'i 73-96 saat, %8,5'i 97-120 saat, %20'si 120 saat ve üzeridir.

4- Sarılık nedenleri; beslenme eksikliği 62'sinde (%31), ABO uygunsuzluğu 37'sinde (%18,5), Rh uygunsuzluğu 11'inde (%5,5), alt grup uygunsuzluğu 3'ünde (%1,5), üriner sistem enfeksiyonları 3'ünde (%1,5), hipotiroidi 1'inde (%0,5), fizyolojik sarılık 83'ünde (%41,5) saptanmıştır.

5- Tüm vakaların FT öncesi TSB ve TKB ile yapılan ölçümleri değerlendirildi. TSB ve TKB düzeyleri arasında yüksek seviyede pozitif ve anlamlı bir ilişki tespit edildi ($r(198) = .853$, $p < 0.001$). Fototerapi öncesi TSB ve TKB ölçümlerinin farkı ortalama 2,63 ± 3,70 mg/dl (-1,07 mg/dl ile 6,33 mg/dl aralığında) olarak hesaplandı.

6- Çalışmamızda fototerapi öncesi cinsiyetlere göre bakılan TSB ve TKB değerleri arasında anlamlı fark bulunmadığı tespit edilmiştir.

7- Çalışmamızda TKB düzeyi için cut-off değeri 12,95 mg/dl alındığında sensitivitesi %79 ve spesifitesi %54 saptandı, eğri altında kalan alan 0,70 (0,62-0,77), p<0,001 idi. TSB düzeyi için cut-off değeri 14,0 mg/dl alındığında sensitivitesi % 91 ve spesifitesi %58 saptandı, eğri altında kalan alan 0,87 (0,82-0,92), p<0,001 idi. Doğruluk oranlarına ve sensivite değerlerine bakıldığında cut-off değeri 13 mg/dl üzerine çıktığında doğruluk oranlarının ve sensivitenin düştüğünü görmekteyiz.

8- Çalışmamızda fototerapi öncesi patch kapatılıp ışık almayan bölgelerden fototerapi sonrasında TSB ve TKB değerlerine bakıldığında 12. Saatte TSB ve TKB ortalamaları 11.53 ± 2.82 mg/dl ve 10.08 ± 2.13 mg/dl, 24. Saatte TSB ve TKB ortalamaları 10.50 ± 2.23 mg/dl ve 9.45 ± 1.94 mg/dl ve 36. Saatte TSB ve TKB ortalamaları 11.10 ± 2.13 mg/dl ve 10.30 ± 1.95 mg/dl olarak tespit ettik. Korelasyon katsayılarını (r) sırasıyla 12. Saatte 0,853, 24. saatte 0,82 ve 36. saatte 0,917 olarak tespit ettik.

9- Yaptığımız çalışmada TSB ile TKB arasındaki kolerasyonun 13 mg/dl'ye kadar mükemmel olması nedeni ile daha önceki çalışmalarda önerilen TKB 12 mg/dl ve üzeri değil de, 13 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde total bilirubinin serumdan ölçülerek doğrulanmasının daha uygun olacağını düşünüyoruz. Çünkü 12 mg/dl yerine 13 mg/dl almanın sarılıklı bebeklede invaziv yöntemle kan alma işlem sayısını azaltacağını düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114(1):297–316.
2. Sağsak E, Zenciroğlu A. Yenidoğan kliniğinde indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle izlenen hastaların epidemiyolojik özellikleri ve etyolojilerinin değerlendirilmesi. Hitit Med J 2020;2(2): 42-8
3. Vreman, Hendrik J., et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. Clin Chem 1996;42(6):869–73.
4. Szabo P, Wolf M, Bucher HU, Fauchère JC, Haensse D, Arlettaz R. Detection of hyperbilirubinaemia in jaundiced full-term neonates by eye or by bilirubinometer? European journal of pediatrics 2004;163(12):722–7.
5. Kuboi T, Kusaka T, Kawada K, Koyano K, Nakamura S, Okubo K, et al. Hour-specific nomogram for transcutaneous bilirubin in Japanese neonates. Pediatr Int. 2013;55(5):608–11.
6. Sullivan KM, Gourley GR, Pediatrik Gastrointestinal ve Karaciğer Hastalığı. Elsevier 2011;176–86
7. Hansen TW, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. Care of Jaundiced Neonate. New York: McGraw-Hill. 2012;65-95.
8. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt hiperbilirubinemi. Neonatoloji. 1.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2000;443:60.
9. Taeusch HM, Ballard RA et al. Bilirubin metabolism. Avery's Diseases of the Newborn. 7th ed. Philadelphia: A Division of Horcourt Brace Company 1998; 995-1020.
10. MacDonald, Mhairi G., and Mary M. Seshia. Pathophysiology and management of the newborn. Avery's neonatology. Lippincott williams & wilkins 2015;150-325.
11. Alonso EM, Whitington PF, Whitington SH, Rivard WA, Given G. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. J Pediatr. 1991;118(3):425–30.
12. Gürsoy T, Yigit S. Yenidoğan sarılığı. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 143-53.
13. Sarıcı SÜ. Sarılık. Yurdakök M,editör. Yurdakök Pediatri. 1.Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi;2017: 1060-74.
14. Ostrow JD, Pascolo L, Brites D, Tiribelli C. Molecular basis of bilirubin induced neurotoxicity. Trends Mol Med 2004; 10(2): 65-70.
15. Robertson A, Karp W, Borderson R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. Acta Pediatr Scand 1991; 80(12): 1119-27.
16. Hansen TW, Maisels MJ, Watchko JF. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics. Singapore: Harward Academic Publishers 2000:3-20.
17. Maisels MJ. Jaundice. In: Mhairi G, MacDonald MD, Mullet M, Seshia MK, editors. Avery's Neonatology, 6th ed. Philadelphia, Lippincott&Wilkins 2005:768-846.
18. Stevenson DK, Dennery PA, Hintz SR. Understanding Newborn Jaundice. Journal of Perinatology 2001;21(S1):S21.
19. Alpay F, Öztürk A. Yenidoğan sarılığı. Türkiye Klinikleri. J Ped Sp Iss 2004;2(7): 689- 97.
20. O'Brien B, Middleton B, Cua E, Resnick A, Ho CH. Case 3: Jaundice, Pallor, and Failure to Thrive in a 7-week-old Infant. Pediatrics in Review 2017;38(5):235.
21. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics 1999;103(1):6-14.
22. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age- sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study, Lancet 2017;390:1151-210.

23. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective The Lancet Child & Adolescent Health 2018;2(8):610-20.
24. Sarici S. Incidence and etiology of neonatal hyperbilirubinemi. J Trop Pediatri 2010;56(2):128-9.
25. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med 2001;344(8):581–90.
26. Kaplan M, Wong RJ, Sibley E. Neonatal jaundice and liver disease. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Fanaroff and Martin's Neonatal- Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. 10th ed Philadelphia: Elsevier Saunders 2015;1617-73.
27. Gartner LM. Neonatal jaundice. Pediatr Rev 1994; 15: 422-32.
28. Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongenetics: Hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. Pediatrics 2003; 111(4): 886-6.
29. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. American Journal of Diseases of Children 1988;142(10):1065-9.
30. Watchko JF, Neonatal indirect hyperbilirubinemia and kernicterus. Avery's Diseases of the Newborn in10th. Edition. Elsevier 2018;1198-218.
31. Pintov S, Kohelet D, Arbel E, Goldberg M. Predictive inability of cord zinc, magnesium and copper levels on the development of benign hyperbilirubinemia in the newborn. Acta Pædiatrica 1992;81(11):868-9.
32. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, Hertzberg V, Valuck J. Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. Pediatrics 1989;83(6):1029-34.
33. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, Newman C, Pradell-Boyd B, Maisels MJ et al. Management of Hyperbilirubinemia in Newborns: Measuring Performance by Using a Benchmarking Model. Pediatrics 2003;112(6):1264–73.
34. Jährig D, Jährig K, Stiete S, Beyersdorff E, Poser H, Hopp H. Neonatal jaundice ininfants of diabetic mothers. Acta Paediatr Scand Suppl 1989;78(360):101–7.
35. Ding G, Zhang S, Yao D, Na Q, Wang H, Li L, et al. An epidemiological survey on neonatal jaundice in China. Chinese medical journal 2001;114(4):344-7.
36. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. Pediatrics 1998;101(6):995-8.
37. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. Archives of pediatrics & adolescent medicine 2000;154(11):1140-7.
38. Sarici, S. Umit, et al. Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. Pediatrics 2004; 113(4): 775-80.
39. Coterell BH, Anderson GC. Rectal or axillary temperature measurement effect on plasma bilirubin and intestinal transit of meconium. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1984; 3(5): 734-9.
40. Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z, Gale R. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1995;96(4):727-9.
41. Gourley R, Kreamer B, Cohnen M, Kosorok MR. Neonatal jaundice and diet. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153(2): 184-8.
42. Setia S, Villaveces A, Dhillon P, Mueller BA. Neonatal jaundice in Asian, white, and mixed-race infants. Archives of pediatrics & adolescent medicine 2002;156(3):276-9.
43. Klaus MH, Neonatal hyperbilirubinemia. Fanaroff AA (Eds). Care of the High-Risk Neonate. 5th ed. Philadelphia WB Saunders; 2001;324.
44. Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. Biochem J 1981; 196(1):257-60.
45. David K. Stevenson M, Phyllis A. Dennery M, Susan R. Hintz M. Understanding Newborn Jaundice. J Perinatol. 2001;(21):21–4.

46. Neyzi O, Ertuğrul T. Yenidoğan sarılığı. Neyzi O, editör. Pediatri Cilt 1. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi: 2002:402-20.
47. Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant, 9th ed, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds), Elsevier Mosby, St. Louis 2011;2:1443.
48. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. Pediatrics 2014; 134(2):340-5.
49. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL, Karpen SJ. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 2017;64(1):154-68.
50. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. American family physician 2002;65(4):599-606.
51. Kliegman RM, Blum SG et al Kliegman RM, Blum Sg, Shah, Tasker, Wilson. Fizyolojik sarılık. Yurdakök M, çeviri editörü. Nelson Pediatri Türkçe. 21.baskı. Nobel Tıp 2015;3592.
52. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T, Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, Gözlem ve Tedavi Rehberi, Türk Neonatoloji Rehberi 2014;15-8.
53. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). Journal of perinatology. 2005;25(1):54.
54. SİVASLI E. Yeni doğan bebeklerde uzamış sarılık. Gaziantep Medical Journal. 2009;15(2):49-55.
55. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong RJ, Vreman HJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. Pediatrics 2001;108(1):31-9.
56. Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics,17th ed. Philadelphia. Saunders Comp. 2003;592-6.
57. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. Pediatrics in Review-Elk Grove 2011;32(8):341.
58. Bolat F, Uslu S, Bülbül A, Cömert S, Güran Ö, Baş EK, et al. Yenidoğan indirekt hiperbilirubinesinde ABO ve Rh uygunsuzluğunun karşılaştırılması. Ş EEAH Tıp Bülteni 2010;44(4):156-61.
59. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine E-Book: Diseases of the Fetus and Infant: Elsevier Health Sciences 2010.
60. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. Iranian journal of public health 2016;45(5):558.
61. Akgul S, Korkmaz A, Yigit S, Yurdakok M. Neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: does blood group matter? Turk J Pediatr 2013;55(5):506–9.
62. Ovalı F. indirekt Hiperbilirubinemi. Dalu T, Ovalı F(editörler). Neonatoloji, 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 2007;517-36.
63. Falterman CG, Richardson CJ. Transfusion reaction due to unrecognized ABO hemolytic disease of the newborn infant. J Pediatr. 1980;97(5):812–4.
64. Piazza AJ, Stoll BJ, Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In:Kliegman RM, Geme JS, Berhman RE, Stanton BF (ed). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. WB Saunders Comp 2015:756-65.
65. Alpay F. Sarılık. Yurdakök M, Erdem G (editörler). Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Dergisi, 1.baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevi 2004;559-78.
66. Çoban A. Yenidoğanda Sarılık. Pediatri. Neyzi O, Ertuğrul T.(editörleri). 3.baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri 2002;402-21.

67. Beutler E, Westwood B, Prchal J, Vaca G, Bartsocas C, Baronciani L. New glucose-6- phosphate dehydrogenase mutations from various ethnic groups. Blood 1992;255-6.
68. Fessas P, Doxiadis SA, Valaes T. Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficient infants. British Medical Journal 1962;2(5316):1359.
69. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. Semin Perinatol 2004; 28(5): 356-64.
70. Sarıcı SÜ. Yenidoğan sarılıkları. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (eds). Temel Pediatri. 2. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2010;491-7.
71. Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ1,Morton DH, Eber S, Yaish H, Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. Am J Hematol 2015;90(9):825-30.
72. Maisels MJ. Jaudice Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn. Avery G, Fletcher MA, MacDonald M.G (eds). Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins 1999;765-819.
73. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. Pediatric research 2016;79(3):378.
74. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. BIND-a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. Pediatrics Suppl 1999; 104(3): 746-7.
75. Shapiro SM. Kernicterus. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. Care of Jaundiced Neonate. New York: McGraw-Hill 2012: 229- 42.
76. Ip S, Chung M, Kulig J, et al. Subcoommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 2004;114(1):130-53.
77. Tiker F, Gulcan H, Kilicdag H, Tarcan A, Gurakan B. Extreme hyperbilirubinemia in newborn infants. Clinical Pediatrics 2006; 45(3): 257-61.
78. Çoban A, Türkmen MK, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. Türk Pediatri Arşivi 2018;53(1):172-9.
79. Thong Y, Rahman AA, Choo M, Tor S, Robinson M. Dermal icteric zones and serum bilirubin levels in neonatal jaundice. Singapore Med J 1976;17(3):184-5.
80. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. Am J Dis Child 1969; 118(3): 454-8.
81. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥35 weeks gestation: an update with clarification. Pediatrics 2009; 124(4): 1193-8.
82. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. Pediatrics 2006;117(4): 1174-83.
83. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Transcutaneous bilirubinometry: serum bilirubin measurement using transcutaneous bilirubinometer (TcB). Neonatology 1989;56(5): 257-62.
84. Maisels MJ. Use TcB as ascreening tool for jaundiced newborns. AAP News 2004; 25(1): 9-.
85. Outlaw F, Nixon M, Odeyemi O, MacDonald LW, Meek J, Leung TS. Smartphone screening for neonatal jaundice via ambient-subtracted sclera chromaticity. PLoS One 2020; 15(3): e0216970.
86. Leung TS, Outlaw F, MacDonald LW, Meek J. Jaundice Eye Color Index (JECI): quantifying the yellowness of the sclera in jaundiced neonates with digital photography. Biomed Opt Express 2019; 10(3):1250-6.
87. Althnian A, Almanea N, Aloboud N. Neonatal jaundice diagnosis using a smartphone camera based on eye, skin, and fused features with transfer learning. Sensors (Basel) 2021; 21(21): 7038.
88. Bratlid D, Nakstad B, Hansen TWR. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. Acta Paediatrica 2011;100(4): 499-505.
89. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T, Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, Gözlem ve Tedavi Rehberi, Türk Neonatoloji Rehberi 2014;20.
90. Hansen TW, Nietsch L, Norman E, et al. Reversibility of acute intermediate phase bilirubin encephalopathy. Acta Paediatr 2009; 98(10): 1689 –94.

91. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. J Perinatol 2012; 32(9): 660-4.
92. McDonagh AF, Agati G, Fusi F, Pratesi R. Quantum yields for laser photocyclization of bilirubin in the presence of human serum albumin: dependence of quantum yield on excitation wavelength. Photochem Photobiol 1989; 50(3): 305–19.
93. Barrington KJ, Sankaran K; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and pretem newborn infants. Paediatr Child Health 2007; 12(Suppl B): 1B-12B.
94. De Luca D, Picone S, Fabiano A, Paolillo P. Images in neonatal medicine. Bronze baby syndrome: pictorial description of a rare condition. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 2010;95: F325.
95. Hooman N, Honarpisheh A. The effect of phototherapy on urinary calcium excretion in newborns. Pediatr Nephrol 2005; 20:1363–4.
96. Bhutani VK. Committee on Fetus and Newborn. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2011;128(4):1046-52.
97. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T, Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, Gözlem ve Tedavi Rehberi, Türk Neonatoloji Rehberi 2014;31.
98. Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. Semin Neonatol 2002; 7(2): 111-9.
99. Caglayan S, Candemir H, Aksit S, Kansoy S, Asik S, Yaprak I. Superiority of oral agar and phototherapy combination in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1993; 92(1): 86-9.
100. Kumra T, Weaver SJ, Prather K, Garnepudi L, Bartlett Jr EL, Crocetti M. Correlation of transcutaneous and serum bilirubin measurements in the outpatient setting. Clinical pediatrics 2018;57(2):231-4.
101. Maisels, M. J.,& Kring, E. (2006). Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of≥ 35 weeks' gestation. Pediatrics 2006;117(4), 1169-73.
102. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Impact of universal bilirubin screening on severe hyperbilirubinemia and photothrapy use. Pediatrics 2009; 124(4): 1031-9.
103. Kaur S, Chawla D, Pathak U, Jain S. Predischarge non-invasive risk assesment for prediction of significant hyperbilirubinemia in term and late preterm neonates. J Perinatol 2012; 32(9): 716-21.
104. Maya-Enero S, Candel-Pau J, Garcia-Garcia J, Duran-Jordà X, López-Vílchez MÁ. Reliability of transcutaneous bilirubin determination based on skin color determined by a neonatal skin color scale of our own. European Journal of Pediatrics 2021;180(2):607-16.
105. Maya-Enero S, Candel-Pau J, Garcia-Garcia J, Giménez-Arnau AM, López-Vílchez MÁ. Validation of a neonatal skin color scale. European Journal of Pediatrics. 2020;179(9):1403-11.
106. Cat, F. C., Cat, A., Cicek, T., Gulec, S. G. Evaluation of the relationship between transcutaneous bilirubin measurement and total serum bilirubin in neonatal patients followed for jaundice. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital 2021; 55(2), 262.
107. Khajehei M, Chua SC, Gidaszewski B, Swain J. Comparing JM-105 and MBJ-20 transcutaneous bilirubinometers according to the area tested in ethnically diverse late-preterm and term neonates. The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing 2021;35(3):E30-7.
108. Ying Q, You X, You J, Wang J. The accuracy of transcutaneous bilirubin to identify hyperbilirubinemia in jaundiced neonates. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2022;35(22):4318-25.
109. Konana OS, Bahr TM, Strike HR, Coleman J, Snow GL, Christensen RD. Decision accuracy and safety of transcutaneous bilirubin screening at Intermountain Healthcare. The Journal of Pediatrics. 2021;228:53-7.

110. Mohamed M, Ibrahim NR, Ramli N, Majid NA, Yacob NM, Nasir A. Comparison between the Transcutaneous and Total Serum Bilirubin Measurement in Malay Neonates with Neonatal Jaundice. The Malaysian Journal of Medical Sciences 2022;29(1):43.
111. Pratesi S, Boni L, Tofani L, Berti E, Sollai S, Dani C. Comparison of the transcutaneous bilirubinometers BiliCare and Minolta JM-103 in late preterm and term neonates. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2016;29(18):3014-8.
112. Olusanya BO, Emokpae AA. Use of transcutaneous bilirubin to determine the need for phototherapy in resource-limited settings. Neonatology 2017;111(4):324-30.
113. Costa-Posada U, Concheiro-Guisán A, Táboas-Ledo MF, González-Colmenero E, González-Durán ML, Suarez-Albo M, Duran Fernández-Feijoo C, Pumarada-Prieto M, Martínez-Reglero C, Fernández-Lorenzo JR. Accuracy of transcutaneous bilirubin on covered skin in preterm and term newborns receiving phototherapy using a JM-105 bilirubinometer. Journal of Perinatology 2020;40(2):226-31.
114. Jones DF, McRea AR, Knowles JD, Lin FC, Burnette E, Reller LA, Lohr JA. A prospective comparison of transcutaneous and serum bilirubin within brief time intervals. Clinical Pediatrics 2017;56(11):1013-7.
115. Bhutani, V.K.; Johnson, L.H.; Gourley, G. Measuring bilirubin through the skin? Pediatrics 2003;111(4): 919–20.
116. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Effect of phototherapy on the reliability of transcutaneous bilirubin devices in term and near-term infants: a systematic review and meta-analysis. Neonatology 2016;109(3):203–12.
117. Fonseca R, Kyralessa R, Malloy M, Richardson J, Jain SK. Covered skin transcutaneous bilirubin estimation is comparable with serum bilirubin during and after phototherapy. Journal of Perinatology 2012;32(2):129-31.
118. Şimşek FM, Narter F, Ergüven M. Comparison of transcutaneous and total serum Bilirubin measurement in Turkish newborns. Turk J Pediatr 2014;56(6):612–7.
119. Jandial S, Parmar N, Gosai V. Correlation between transcutaneous and serum bilirubin measurements in neonates in a tertiary neonatal care center. Int J Res Med Sci 2017;6(2):86–9.
120. Maisels MJ, Engle WD, Wainer S, Jackson GL, McManus S, Artinian F. Transcutaneous bilirubin levels in an outpatient and office population. Journal of Perinatology 2011;31(9):621-4.
121. Míguez C, Salto MF, Marañón R. Measurement of transcutaneous bilirubin with Bilicheck as a jaundice screening method in neonates in pediatric emergency departments. Open Journal of Pediatrics 2015;5(03):240.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ömer UYSAL

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Yaptı

İletişim bilgileri ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2018- SBÜ Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

2007-2014 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

2002-2005 Alaca Mehmet Çelik Anadolu Lisesi

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2018-2022 Asistan Doktor

2014-2018 Pratisyen Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

2018- Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı

2017-2018 Türk Silahlı Kuvvetleri Tabip Asteğmen

2016-2017 Hitit üniverstesi eğitim ve araştırma Hastanesi Acil Servisi Pratisyen Hekim, Çorum

2013-2015 Sungurlu Devlet Hastanesi Acil Servisi Pratisyen Hekim, Çorum

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

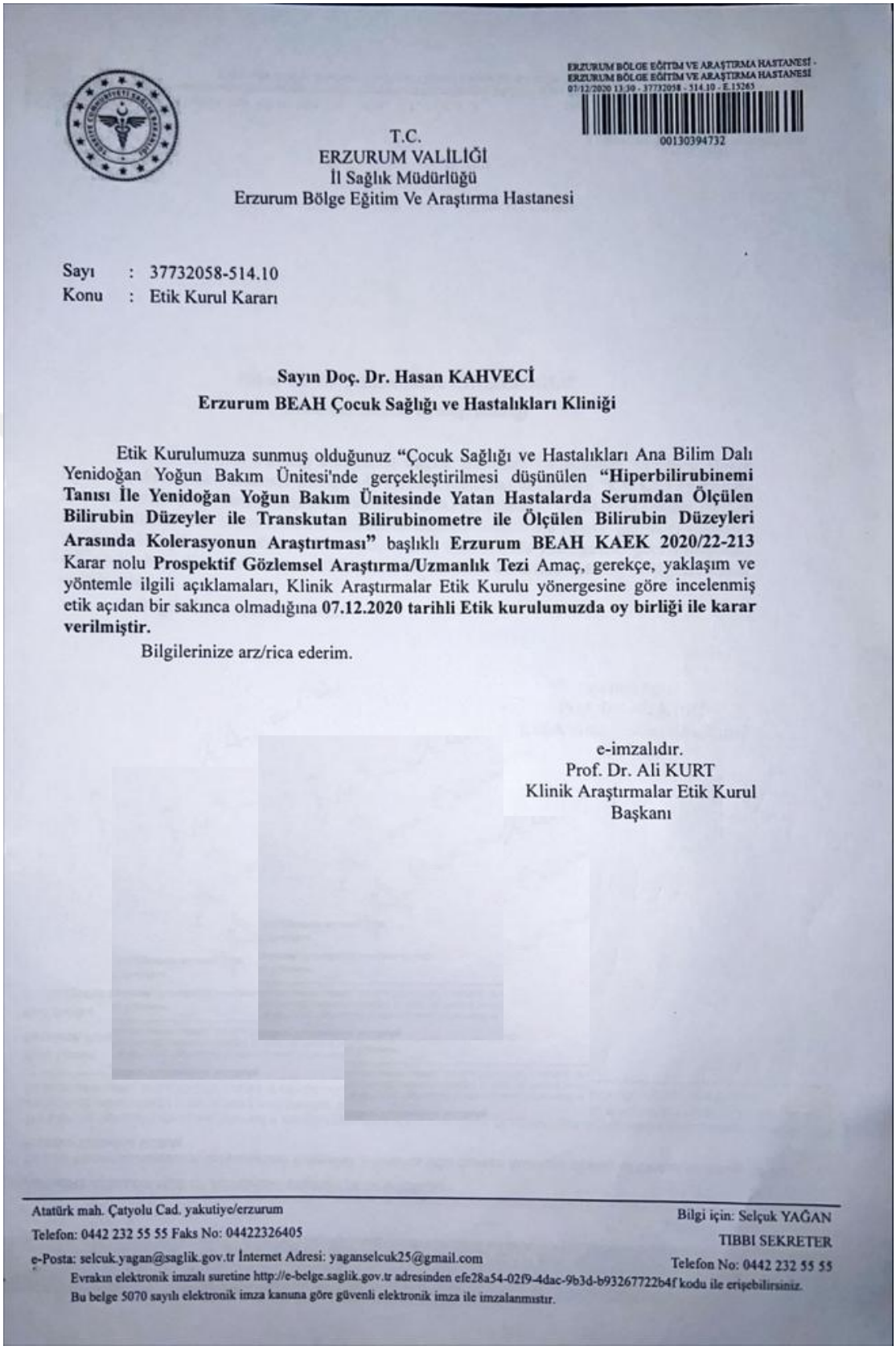
Temel pediatrik nöroloji, bölüm 63 (2022), 1.Doğu Pediatri Kongresi(2021), 63. Milli Pediatri Kongresi(2019),

9. EKLER

Ek-1: Hasta Takip Formu

Adı(veya anne adı) Soyadı				
Dosya no veya işlem no veya annenin TC'si				
Adı(veya anne adı)Soyadı	Anne tlf:		Baba tlf:	
Cinsiyeti: Kız: K, Erkek: E				
Gestasyon yaşı: hafta + gün: (gün yazılı ise haftaya eklenecek)				
Anne yaşı, yıl				
Gebelik sayısı				
Doğum şekli: NVY, C/S				
Hastamız kaçıncı çocuk				
Doğum ağırlığı, gram(persentili)				
Yatıştaki ağırlığı, gram				
Dehidratasyon miktarı(%) (dehidratasyon varsa)				
Doğum Boyu, cm(persentili)				
Doğum Baş çevresi, cm				
Bebeğin beslenme şekli: AS/FM/AS+FM Anne sütü: AS, Formüle: FM AS+FM(meme karışık)				
Serum total bilirübin (STB) değeri mg/dl	Yatışta:	12.saat	24.saat	36.saat
Serum direkt bilirübin değeri(SDB), mg/dl	Yatışta:	12.saat	24.saat	36.saat
Transkutan total bilirübin (TTB) değeri, mg/dl	Yatışta:	12.saat	24.saat	36.saat
Albümin, gr/dl				
Bilirübin/albümin oranı				
Retikülosit sayısı(%)				
Direkt coombs testi (-)//+)				
G6PDH değeri				
Anne kan grubu				
Bebek kan grubu				
Free(serbest) T4				
TSH, mIU/ml				
TİT analizi: lökosit sayısı, lökosit esteraz testi, nitrit testi				
İdrar kültürü sonucu(alındı ise)				
Kan kültürü sonucu(alındı ise)				
Sarılık nedenleri(beslenme eksikliği, sefal hematom, sürrenal hematom, ABO/RH/Alt grup uygunsuzluğu, G6PDH eksikliği, İYE, Hipotiroidi, Nedeni bilinmeyen Önemli Not: Sarılık nedenleri varsa mutlaka yazılacak, birden fazla ön tanı/tanı yazılabilir.	Ön tanı/tanılar:			

Ek-2: Etik Kurul Onayı



ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
07/12/2020 13:30 - 37732058 - 514.10 - E.15265
00130394732

T.C.
ERZURUM VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü
Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 37732058-514.10
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Doç. Dr. Hasan KAHVECİ
Erzurum BEAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz "Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirilmesi düşünülen **"Hiperbilirubinemi Tanısı İle Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Serumdan Ölçülen Bilirubin Düzeyler ile Transkutan Bilirubinometre ile Ölçülen Bilirubin Düzeyleri Arasında Kolerasyonun Araştırtması"** başlıklı **Erzurum BEAH KAEK 2020/22-213** Karar nolu **Prospektif Gözlemsel Araştırma/Uzmanlık Tezi** Amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş etik açıdan bir sakınca olmadığına **07.12.2020 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.**

Bilgilerinize arz/rica ederim.

e-imzalıdır.
Prof. Dr. Ali KURT
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

Atatürk mah. Çatyolu Cad. yakutiye/erzurum
Telefon: 0442 232 55 55 Faks No: 04422326405
e-Posta: selcuk.yagan@saglik.gov.tr İnternet Adresi: yaganselcuk25@gmail.com
Bilgi için: Selçuk YAĞAN
TIBBİ SEKRETER
Telefon No: 0442 232 55 55
Evrakın elektronik imzalı suretine http://e-belge.saglik.gov.tr adresinden efe28a54-02f9-4dac-9b3d-b93267722b4f kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-3: Gönüllü Bilgilendirme ve Onam Formu

Araştırma Adı: Yenidoğan sarılıklarında transkutan bilirubin ve total serum bilirubinin karşılaştırılması ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi

Sayın gönüllü,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı tarafından planlanmış olan yukarıda adı yazılı araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunuyorsunuz. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

1. Çalışmamızda Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde hiperbilirubinemi(sarılık) tanısı ile fototerapi(parlak ışık tedavisi) alan bebeklerde fototerapi öncesi ve sonrası serum bilirubin düzeyi ve fototerapi öncesi ve sonrası transkutan bilirubinometre (cilt üzerinden bilirubin ölçümü yapan cihaz) ile bilirubin ölçümleri yapılacaktır. Bu değerler istatistiksel yöntemlerle değerlendirilerek fototerapi alan bebeklerde transkutan bilirubin ölçerin güvenilirliği araştırılacaktır.
2. Kullanacağımız transkutan bilirubin ölçer ile bilirubin ölçümü yenidoğan bebeklerde kan alımına gerek olmadan cilt üzerinden bilirubin düzeyini ölçmemizi sağlamaktadır. Fototerapi öncesi ölçüm yapılacak cilt yenidoğan bebeklerde rutin olarak kullandığımız ve cilt bütünlüğüne zarar vermeyen bir patch(yama) ile kapatılması gerekmektedir. Fototerapi sonlandırıldıktan sonra patch çıkarılacak. Yapılacak ölçüm işlemi invaziv(cilt bütünlüğünü bozacak) bir işlem değildir ve ağrıya sebep olmayacaktır.
3. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde hiperbilirubinemi tanısı ile fototerapi alan bebekler çalışmaya dahil edilecektir.
4. Onay vermeniz dahilinde belirlenen şartları sağlamış olan hastaların çalışma bilgileri ve bakılan tetkiklerin sonuçları hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak toplanacak ve istatistiksel analizi yapılarak çalışma sonuçları değerlendirilecektir.

5. Bu araştırma prospektif olduğu için, çalışmaya katılacak ailelere çalışma hakkında detaylı bilgi verilmiş, soruları yanıtlanmış ve onamları sonrası olgular değerlendirilerek çalışmaya dahil edilmiştir.

6. Bu araştırmada yer almak ya da almamak tümüyle sizin isteğinize bağlıdır. Bu araştırmanın sonuçları bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılmanız halinde, sizle ilgili veriler kullanılmayacaktır. Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak, araştırma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır.

Sayın Dr. Ömer Uysal tarafından Erzurum Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya katılımcı (denek) olarak davet edildim. Eğer araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca hastamın tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunu ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte,

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana

yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllülere verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (ya da sözlü olarak dinledim). Eksik kaldığını düşündüğüm konularda sorularımı araştırmacılara sordum ve doyurucu yanıtlar aldım. Yazılı ve sözlü olarak tarafıma sunulan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladığım kanısındayım. Hastamın çalışmaya katılmasını isteyip istemediğim konusunda karar vermem için yeterince zaman tanındı. Bu koşullar altında, araştırma kapsamında elde edilen hastama ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kullanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla sunulmasını ve yayınlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, kendi özgür irademle kabul ettiğimi beyan ederim.

Bebeğin Annesi, Babası veya Vasisi
Adı ve Soyadı:
İmza:
Tarih:

Şahitler:
Adı ve Soyadı: Ömer Uysal
İmza:
Tarih:

Adı ve Soyadı: Hasan Kahveci
İmza:
Tarih: