

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİNİN GEÇ PRETERM  
BEBEKLERDE NÖROLOJİK ETKİLERİNİN aEEG, NIRS VE  
ABR İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. İLAYDA KARAMAN ÇELİK**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. ÖZMERT M. A. ÖZDEMİR**

**DENİZLİ – 2024**

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

**İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİNİN GEÇ PRETERM  
BEBEKLERDE NÖROLOJİK ETKİLERİNİN aEEG, NIRS VE  
ABR İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. İLAYDA KARAMAN ÇELİK**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. ÖZMERT M. A. ÖZDEMİR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 28.06.2022 tarih ve 2022TIPF016 numaralı kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ – 2024**

## TEŞEKKÜR

Bilgisi, yol göstericiliği ve deneyimleri ile hem uzmanlık eğitimim hem de tezim süresince yanımda olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, saygıdeğer anabilim dalı başkanı ve danışman hocam Prof. Dr. Özmert M. A. ÖZDEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca kıymetli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, beni uzman hekimliğe adım adım hazırlayan ve 4 yıllık bu zorlu süreçte üzerimde çok sayıda emekleri bulunan tüm hocalarıma,

Çok sayıda anı biriktirdiğim, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, çok güzel dostluklar kurduğum asistan arkadaşlarıma,

Başta tezime Denver II Gelişim Tarama Testlerini yaparak büyük katkı sağlayan Fatma Hemşire Hanım'a ve birlikte çalıştığım diğer tüm hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yaşamımın her anında yanımda olan hayatıma ışık tutan yolumda dokundukları her alanı çiçek bahçesine çeviren ve bugünlere gelmemde gösterdikleri emek ve fedakarlıklar için biricik annem Hülya KARAMAN ve biricik babam Turan KARAMAN'a,

Birlikte büyüdüğüm, hayatımda oldukları için çok şanslı hissettiğim ve çok iyi birer doktor olacaklarını bildiğim kardeşim Ozan Berke' ye, kardeşimden farksız olan kuzenlerim Bilge ve İlke'ye, başarılarıma benden daha çok heyecanlanan, sorunlarımı benden daha çok düşünen her zaman arkamda olan her sınavımda ziyaretlerden çıkartamadığımız anneannem, babaannem ve dedelerime, anne yarısından çok daha öte olan başım her sıkıştığında sırtımı tereddütsüz yasladığım yeri geldiğinde en yakın arkadaşlarım, sırdaşlarım olan biricik teyzelerime ve hayatımıza neşe katan dayıcığımıza,

Bana olan sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, bu zorlu süreci birlikte geçirdiğim değerli yol arkadaşım, eşim Alican'a

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VII
TABLolar ÇİZELGESİ .....	X
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ .....	XI
ÖZET.....	XII
SUMMARY .....	XIV
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI.....	3
2.1.1. Bilirubin Üretimi.....	3
2.1.2. Bilirubin Taşınması .....	3
2.1.3. Bilirubin Karaciğere Alınması ve Konjugasyonu.....	4
2.1.4. Bilirubin Atılması ve Enterohepatik Dolaşımı.....	5
2.2. YENİDOĞANLARDA FİZYOLOJİK VE PATOLOJİK HİPERBİLİRUBİNEMİ .....	6
2.3. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ .....	8
2.4. BİLİRUBİNİN İNDÜKLEDİĞİ NÖROLOJİK DİSFONKSİYON (BIND) .....	9
2.4.1. Akut Bilirubin Ensefalopatisi (ABE).....	9
2.4.2. Kernikterus.....	11
2.5. PREMATÜRE YENİDOĞANLAR VE BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ .	14
2.6. TEDAVİ .....	15
2.6.1. Fototerapi.....	15
2.6.2. Kan Değişimi .....	17
2.6.3. İntravenöz İmmünglobulin (İVİG) Tedavisi .....	17
2.7. AMPLİTUDE ENTEGRE EEG (aEEG) .....	18
2.8. NEAR INFRARED SPECTROSCOPY (NIRS).....	20
2.8.1. NIRS'ın Yenidoğanlarda Klinik Kullanım Alanları .....	21
2.9. OTOMATİK İŞİTSEL BEYİN SAPI YANITI (AABR) .....	23
2.10. DENVER II GELİŞİM TARAMA TESTİ (DGTT II).....	24

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1. HASTALARIN SEÇİMİ.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2. VERİ DEĞERLENDİRMELERİ .....</b>	<b>26</b>
3.2.1. aEEG Değerlendirmesi.....	26
3.2.2. NIRS Değerlendirmesi.....	27
3.2.3. ABR Değerlendirmesi.....	27
3.2.4. DGTT II Değerlendirmesi.....	28
<b>3.3. İSTATİSTİKSEL VERİ ANALİZİ .....</b>	<b>30</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>4.1. aEEG BULGULARI .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2. NIRS BULGULARI .....</b>	<b>38</b>
<b>4.3. ABR BULGULARI .....</b>	<b>42</b>
<b>4.4. DGTT II BULGULARI .....</b>	<b>42</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>54</b>
<b>7. KAYNAKÇA.....</b>	<b>57</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AABR</b>	: <i>Automatic Auditory Brainstem Response</i>
<b>ABE</b>	: Akut Bilirubin Ensefalopatisi
<b>aEEG</b>	: Amplitude Entegre EEG
<b>A.O</b>	: Aritmetik Ortalama
<b>APA</b>	: Amerikan Pediatri Akademisi
<b>AS</b>	: Anne Sütü
<b>BIND</b>	: <i>Bilirubin-Induced Neurological Dysfunction</i>
<b>Caa<sub>3</sub></b>	: Sitokrom aa <sub>3</sub>
<b>cFOE</b>	: Serebral Dokunun Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu
<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>cRSO<sub>2</sub></b>	: Serebral Doku Oksijen Saturasyonu
<b>C/S</b>	: Sezaryen
<b>DB</b>	: Direkt Bilirubin
<b>DGTT II</b>	: Denver Gelişimsel Tarama Testi II
<b>DOI</b>	: Doku Oksijenasyon İndeksi
<b>Fe</b>	: Demir
<b>FOE</b>	: Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu
<b>FT</b>	: Fototerapi
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HbO<sub>2</sub></b>	: Oksihemoglobin
<b>HIE</b>	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
<b>HO</b>	: Hem Oksijenaz
<b>İB</b>	: İndirekt Bilirubin
<b>İVİG</b>	: İntravenöz İmmunglobulin

<b>İVK</b>	: İntraventriküler Kanama
<b>KBB</b>	: Kan Beyin Bariyeri
<b>KKH</b>	: Konjenital Kalp Hastalığı
<b>KSB</b>	: Kernikterus Spektrum Bozuklukları
<b>Med</b>	: Median
<b>mV</b>	: Mikrovolt
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>NIRS</b>	: <i>Near Infrared Spectroscopy</i>
<b>NSVD</b>	: Normal Spontan Vajinal Doğum
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b>OAE</b>	: Otoakustik Emisyon
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
<b>P-gp</b>	: Fosfolikoprotein
<b>pRSO<sub>2</sub></b>	: Periferik Doku Oksijen Saturasyonu
<b>PVL</b>	: Periventriküler Lökomalazi
<b>RBCs</b>	: <i>Red Blood Cells</i>
<b>RES</b>	: Retiküloendotelyal Sistem
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>rRSO<sub>2</sub></b>	: Renal Doku Oksijen Saturasyonu
<b>rSO<sub>2</sub></b>	: Bölgesel Oksijen Saturasyonu
<b>SatO<sub>2</sub></b>	: Oksijen Saturasyonu
<b>SLCO1B1</b>	: <i>Solute carrier organic anion transporter 1B1</i>
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Nabız oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu
<b>SPSS</b>	: <i>Statistical Packages For Social Sciences</i>
<b>sRSO<sub>2</sub></b>	: Splenik Doku Oksijen Saturasyonu
<b>SS</b>	: Standart Sapma

**SSS** : Santral Sinir Sistemi  
**TSB** : Total Serum Bilirubin  
***UGT1A1*** : *Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1*



## TABLULAR ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> Yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi nedenleri.....	7
<b>Tablo 2</b> BIND skora sistemi.....	11
<b>Tablo 3</b> Kernikterus alt tipleri.....	13
<b>Tablo 4</b> KSB sınıflandırması.....	14
<b>Tablo 5</b> Hastaların takiplerinde değerlendirilen parametreler.....	27
<b>Tablo 6</b> Hiperbilirubinemi ve kontrol grubuna ilişkin tanımlayıcı veriler.....	33
<b>Tablo 7</b> Hiperbilirubinemi ve kontrol grubuna ilişkin tanımlayıcı veriler II.....	33
<b>Tablo 8</b> Hasta grubunun birinci çekilen aEEG etkilenme düzeyleri.....	35
<b>Tablo 9</b> Hasta grubunun ikinci çekilen aEEG etkilenme düzeyleri.....	37
<b>Tablo 10</b> Hasta grubunun üçüncü çekilen aEEG etkilenme düzeyleri.....	39
<b>Tablo 11</b> Hasta ve kontrol grubunun birinci NIRS değerlerinin karşılaştırılması...40	
<b>Tablo 12</b> Hasta ve kontrol grubunun ikinci NIRS değerlerinin karşılaştırılması....41	
<b>Tablo 13</b> Hasta ve kontrol grubunun üçüncü NIRS değerlerinin karşılaştırılması..42	

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil 1 Bilirubin sentezi, taşınması ve metabolizması.....	5
Şekil 2 $\geq 35$ hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları.....	16
Şekil 3 $< 35$ hafta bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları.....	16
Şekil 4 Gebelik yaşı $\geq 35$ hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları.....	17
Şekil 5 Hiperbilirubinemi tedavisinde genel yaklaşım.....	18
Şekil 6 aEEG görüntülerinin sınıflaması.....	20
Şekil 7 Yakın kızılötesi ışık dalga boyunda oksihemoglobin ( $HbO_2$ ), deoksihemoglobin (Hb), sitokrom $aa_3$ ( $Caa_3$ ), su ( $H_2O$ ) ve melaninin ışığı absorbe ettiği dalga boyları.....	22
Şekil 8 NIRS cihazı çalışma prensibi.....	23
Şekil 9 DGTT II Türkiye standardizasyonu.....	30
Şekil 10 FT öncesi ve FT sonrası TSB düzeyleri.....	34
Şekil 11 NIRS kayıtlarındaki DOE değerleri.....	39
Şekil 12 NIRS kayıtlarındaki FOE değerleri.....	40

## ÖZET

### İndirekt Hiperbilirubineminin Geç Preterm Bebeklerde Nörolojik Etkilerinin aEEG, NIRS ve ABR ile Değerlendirilmesi

Dr. İlayda KARAMAN ÇELİK

İndirekt hiperbilirubinemi yenidoğanlarda sık görülen klinik bir durumdur. Bununla birlikte hiperbilirubinemi belirli seviyelerin üzerine çıktığında uygun ve zamanında tedavi edilmezler ise özellikle nörolojik sistemde istenmeyen bazı ciddi yan etkilere yol açabilir, hatta mortalite ile sonuçlanabilir. Bu nedenle hiperbilirubinemi saptanan bebeklerin klinik izlemi, zamanında ve uygun tedavi edilmeleri oldukça önemlidir. Bu çalışmada indirekt hiperbilirubineminin geç preterm bebeklerde beyin kortikal etkilenimi amplitüd elektroensefalografi (aEEG), serebral kan akımı monitorizasyonu yakın kızılötesi spektroskopisi [*Near Infrared Spectroscopy (NIRS)*], beyin sapı etkilenimi ise otomatik işitsel beyin sapı yanıtı (ABR) testleri ile değerlendirilerek indirekt bilirubinün nörotoksisite üzerine etkileri incelenmiştir.

Çalışmaya indirekt hiperbilirubinemi tanısı ve fototerapi tedavisi alan geç preterm (35<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> gebelik haftası) doğan hastalar (hasta grubu) ve aynı haftalarda doğan ancak indirekt hiperbilirubinemi tedavisi gerekmeyen yenidoğanlar (kontrol grubu) alındı. Hasta grubunda fototerapi başlangıcında, total serum bilirubin düzeyi fototerapi sınırının 2-3 mg/dl altına düşünce aEEG, NIRS ve otomatik ABR yapıldı. Fototerapiden sonraki 8.günde aEEG ve NIRS tekrarlandı, 6.ayda Denver II Gelişimsel Tarama Testi (DGTT II) uygulandı. Kontrol grubunda bir kez aEEG, NIRS ve otomatik ABR testi yapıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet, anne yaşı, konseptüel yaş, doğum kiloları, boyları ve baş çevreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların postnatal 4.8±2.2.günlerinde hiperbilirubinemi tanısı aldıkları görüldü. Hasta grubunun ilk aEEG kayıtlarında; %3.8 normal, %69.2 orta ve %27 ağır etkilenme saptandı. İlk NIRS kayıtlarında; doku oksijenasyon indeksi (DOİ) değerleri hastaların %38.4'ünde, fraksiyone oksijen ekstraksiyonu (FOE) değerleri ise hastaların %73'ünde normal değerlerin dışında saptandı. Fototerapi öncesi yapılan

otomatik ABR testlerinde; hastaların %77'sinin kaldığı görüldü. Fototerapiden sonraki 8.günde yapılan tüm testlerin tamamen normale döndüğü, 6. ayda yapılan DGTT II'nin de bütün hastalarda normal olarak değerlendirildiği görüldü.

Sonuç olarak indirekt hiperbilirubineminin geç preterm bebeklerde akut dönemde beyin fonksiyonlarını etkilediği, ancak zamanında ve uygun tedaviyle etkilenmenin geçici ve tümüyle geri dönüşlü olduğu görüldü.

***Anahtar Kelimeler:*** *İndirekt Hiperbilirubinemi, aEEG, NIRS*

## SUMMARY

### **Evaluation of Neurological Effects of Indirect Hyperbilirubinemia in Late Preterm Infants with aEEG, NIRS and ABR**

Dr. İlayda KARAMAN ÇELİK

Indirect hyperbilirubinemia is a common clinical condition in newborns. However, when hyperbilirubinemia exceeds certain levels, if it is not treated appropriately and in a timely manner, it can cause serious adverse effects, especially in the neurological system, and even result in mortality. Therefore, clinical follow-up and timely and appropriate treatment of infants with hyperbilirubinemia is very important. In this study, cerebral cortical effects of indirect hyperbilirubinemia in late preterm infants were evaluated by amplitude electroencephalography (aEEG), cerebral blood flow monitoring by near infrared spectroscopy (NIRS), and brainstem effects by automatic auditory brainstem response (ABR) tests and the effects of indirect bilirubin on neurotoxicity were investigated.

Patients born late preterm (350/7-366/7 gestational weeks) with indirect hyperbilirubinemia and receiving phototherapy (patient group) and newborns born at the same gestational weeks but whose indirect hyperbilirubinemia did not require treatment (control group) were included in the study. In the patient group, aEEG, NIRS and automatic ABR were performed at the beginning of phototherapy when the total serum bilirubin level was 2-3 mg/dl below the phototherapy limit. aEEG and NIRS were repeated on the 8th day after phototherapy and Denver II Developmental Screening Test (DGTT II) was performed at the 6th month. In the control group, aEEG, NIRS and automatic ABR tests were performed once.

There were not statistically significant differences between the patient and control groups in terms of gender, maternal age, conceptual age, birth weight, height and head circumference. Hyperbilirubinemia was diagnosed at postnatal day  $4.8 \pm 2.2$ . In the first aEEG recordings of the patient group; it was detected that 3.8% of the patients had normal, 69.2% had moderate, and 27% had severe influenced. In the first NIRS recordings; tissue oxygenation index (DOI) values were found to be outside normal values in 38.4% of the patients and fractionated oxygen extraction (FOE) values were found to be outside normal values in 73% of the patients. In automatic

ABR tests performed before phototherapy; it was observed that 77% of the patients failed. All tests performed on the 8th day after phototherapy were completely normalized and DGTT II performed at the 6th month was found to be normal in all patients.

In conclusion, indirect hyperbilirubinemia affects brain function in late preterm infants in the acute phase, but the effect is transient and completely reversible with the timely and appropriately therapy.

**Keywords:** Indirect Hyperbilirubinemia, aEEG, NIRS

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık; hem katabolizmasının son ürünü olan bilirubinin, üretimi ve vücuttan atılımı arasındaki dengenin bozulması sonucu cilt ve muköz membranlarda birikip cildin sarı renkte görülmesi ile karakterizedir (1-3). Sağlıklı term bebekler ve geç preterm bebeklerin %60-80'inde görülebilen sarılık, çoğu bebekte spontan olarak düzelir ve zararsızdır; ancak bazı bebeklerde hiperbilirubinemi ciddi düzeylere çıkabilmektedir. Ciddi hiperbilirubinemi (Total serum bilirubin (TSB) >20mg/dl) saptanan bebeklerin zamanında ve uygun tedavi edilmeleri çok önemlidir. Aksi takdirde bu bebekler, bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon [*bilirubin-induced neurologic dysfunction* (BIND)] olarak tanımlanan, akut bilirubin ensefalopatisi (ABE) veya kronik bilirubin ensefalopatisi (kernikterus) ile sonuçlanabilen ciddi nörolojik sekellerle karşı karşıya kalabilmekte, hatta kaybedilebilmektedirler (1,2,4).

Amplitüd entegre elektroensefalografi (aEEG), tek kanallı EEG'den amplitüd integrasyonu ve kaydı sağlayan neonatal ensefalopatinin tanı, tedavi ve takibinde yararlı bir EEG yöntemidir. *Near infrared spectroscopy* (NIRS), 700-1000 nm dalga boyundaki ışığı ölçerek, dokulardaki özellikle venöz kompartmandaki Hb-O<sub>2</sub> saturasyonunu yüzde olarak gösterir. Böylece NIRS organ perfüzyonu ve aktivitesi hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar. İşitsel beyin sapı yanıtı (ABR), kulağa yerleştirilen bir prob yardımıyla oluşturulan uyarının sunumuyla birlikte ilk 15 ms içerisinde beyin sapı düzeyine kadar oluşan kısa latanslı işitsel uyarılmış potansiyellerdir. ABR değerlendirmesinde saptanan dalga kayıtlarında sarılıklı bebeklerde uzama olduğu görülmektedir. Bu da beyin sapı iletimi ile etkileşimi düşündürür.

Literatürde indirekt hiperbilirubinemili bebeklerde nörolojik tutulumun gösterilmesi açısından aEEG ile yapılan çalışmalarda bilirubin düzeyi arttıkça aEEG'deki etkilenimlerin arttığı, ancak tedaviyle bunun geçici olduğu belirtilmiştir (5-7). Ancak, geç pretermelerde nörolojik tutulumun gösterilmesi açısından aEEG ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. İndirekt hiperbilirubinemi ve NIRS etkilenimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışmaya ise şu ana kadar rastlanılamamıştır. Ayrıca hiperbilirubinemili bebeklerde aEEG, NIRS ve ABR'nin birlikte değerlendirildiği bir çalışma da literatürde bulunamamıştır.

Bu nedenle bu çalışmada; geç preterm bebeklerde indirekt hiperbilirubineminin beyin kortikal etkilenimini aEEG, serebral kan akımını NIRS ve beyin sapı etkilenimini otomatik ABR testleri ile fototerapi öncesi ve sonrası birlikte değerlendirerek kontrol grubuyla karşılaştırmak ve indirekt bilirubin nörotoksisite üzerine etkilerini göstermek istedik.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Bilirubin metabolizması üretim, taşınma, hepatositler tarafından tutulma, konjugasyon, atılım ve enterohepatik dolaşım aşamalarından oluşur ve bir denge halindedir. Bu aşamalar arasındaki denge, bilirubinin vücuttan atılımı aleyhine bozulursa sarılık ortaya çıkar. Bilirubin üretimi arttığında, karaciğer tarafından bilirubinin alınması ve konjugasyonunda sorun olduğunda kanda konjuge olmayan (indirekt) bilirubinde artış görülür. Bilirubin glukuronid atılımı bozulduğunda ise konjuge (direkt) bilirubin vücutta birikerek kolestaz dediğimiz duruma neden olur. Sarılıklı yenidoğanların çoğunda vücutta indirekt bilirubin (İB) birikir. Dolayısıyla serum bilirubin düzeyinin artması sonucu oluşan sarılığı doğru değerlendirebilmek için bilirubin metabolizmasının iyi bilinmesi gerekmektedir (2,8).

#### 2.1.1. Bilirubin Üretimi

Hem oluşumu bilirubin sentezinin ilk basamağını oluşturur. Bunun için en büyük kaynak (%75) yaşlanmış eritrositlerin retikuloendotelyal sistemde (RES) yıkımıdır. Böylelikle 1 g hemoglobinin katabolizması ile 35 mg bilirubin oluşur. Diğer önemli kaynak (%25) ise kemik iliği ve karaciğerde eritrosit dışı hem proteinlerinin yıkımıdır. Oluşan hem proteini sırasıyla biliverdin ve bilirubine dönüşür (1,9,10).

İlk olarak hem halkası, hem oksijenaz (HO) enzimi tarafından nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve oksijen eşliğinde açılır. Biliverdin, karbonmonoksit (CO) ve demir açığa çıkar. CO solunum yolu ile atılırken demir hemoglobin sentezi için yeniden dolaşıma girer. Biliverdin, karaciğer ve dalakta bulunan biliverdin IX $\alpha$ -redüktaz enzimi ile bilirubine dönüşür (9, Şeki 11).

#### 2.1.2. Bilirubinin Taşınması

Unkonjuge bilirubinin pH 7.4 iken suda çözünürlüğü 0.01 mg/dL'den azdır. Dolaşımdaki albuminin bilirubine olan yüksek afinitesi nedeniyle bilirubin retikuloendotelyal sistem tarafından dolaşıma salındığında hızla albümine bağlanır.

Albumine bağlanan bilirubin plazmada çözelti halinde bulunur ve albumin bilirubini vasküler boşlukta tutar, böylece beyin gibi hassas dokular da dahil olmak üzere ekstrahepatik dokularda birikmesini önler. Bilirubinun albumine bağlanma kapasitesi aşılanaya kadar bilirubin seviyesinin yükselmesi doku toksikasyonuna neden olmayabilir. Bu nedenle bu bağlanmanın bilirubin nörotoksitesinin belirlenmesinde önemli olduğu belirtilmektedir. Ortalama olarak, 1 gram albumine 7-8 mg/dL konjuge olmayan bilirubin bağlanabilir. Albumine ek olarak, bilirubin lipoproteinlere, eritrositlere, fetoprotein ve ligandin gibi diğer proteinlere de bağlanabilir. Dolayısıyla bir bebeğin hiperbilirubinemiden kaynaklanan nörolojik toksikasyon riski, mutlak TSB düzeyine, bilirubin bağlanma kapasitesine ve albuminin bilirubin için bağlanma afinitesini değiştirebilecek altta yatan klinik durumlara bağlı olarak değişebilmektedir (11,12).

pH düşüklüğü, uzun zincirli yağ asitleri, penisilin, oksasilin gibi bazı antibiyotikler, analjezikler, antiinflamatuvarlar, heparin, diüretikler albumine bağlanmayı etkileyerek serbest bilirubini ve dolayısıyla kernikterus riskini arttırabilen etmenlerdir. Albümine bağlanma afiniteleri bilirubine göre çok düşüktür bu nedenle albumine bağlı olan bilirubini ayıramazlar. Ancak bağlanmak üzere açıkta kalan bölgeleri kapatarak, serbest bilirubin düzeyinin artmasına yol açabilirler (13,14).

### **2.1.3. Bilirubinun Karaciğere Alınması ve Konjugasyonu**

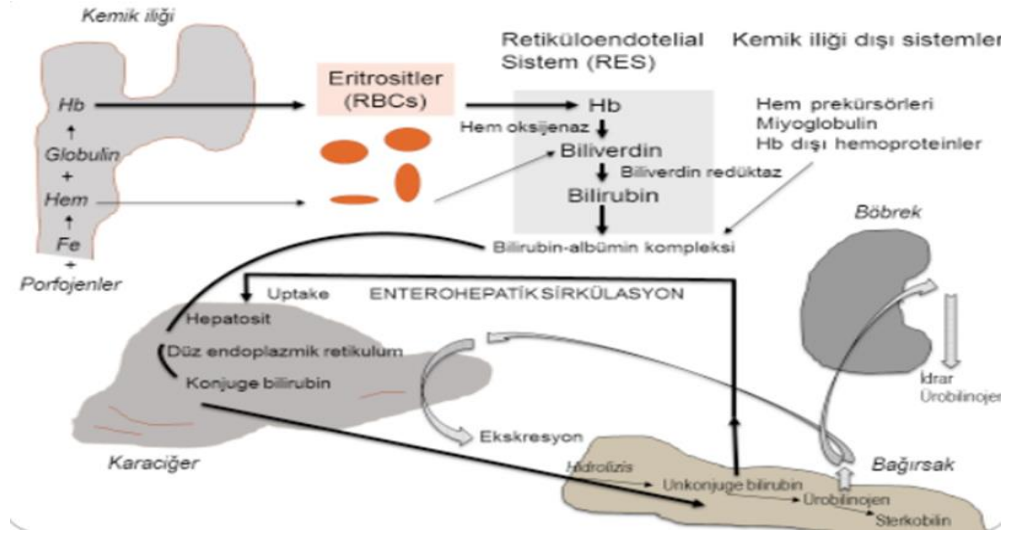
Dolaşımda albumine bağlı taşınan İB, hepatositlere alınmadan önce albuminden ayrılır ve bir kısmı pasif difüzyon ile bir kısmı da organik anyon bağlayıcı proteinler ile karaciğer sitoplazmasına alınır. Sitoplazma içinde ligandine [glutatyon S transferaz A veya B- ligandin (Y proteini)], daha düşük afiniteli olarak da Z proteinine bağlanarak taşınır. Yenidoğanlarda kısmen ligandin eksikliği olduğundan bilirubini hepatosit içinde tutma yetenekleri azdır ve bu da bilirubinun yeniden dolaşıma girmesine neden olabilir. Ayrıca bazı farmakolojik ajanların, genetik polimorfizmlerin de ligandin proteinini etkilediği bilinmektedir (2,12).

İB, hepatik ligandin ile sitoplazmadan üridildifosfat glukronil transferaz (UGT) enziminin bulunduğu ve konjugasyonun gerçekleştiği düz endoplazmik retikuluma

taşınır. Burada her bir bilirubin molekülüne iki adet glukronik asit eklenerek önce bilirubin monoglukronid sonra ise bilirubin diglukronid formlarına dönüşerek suda çözünen direkt bilirubin (DB) oluşur (1,2).

#### 2.1.4. Bilirubin Atılması ve Enterohepatik Dolaşımı

Bilirubin konjugatları, safra asitleri, fosfolipidler ve kolesterol ile birlikte miçellere dahil edilerek aktif transport ile safraya, oradan da duodenumun ikinci kısmından bağırsağa ekstrete olur. DB'nin bir kısmı ince bağırsakta  $\beta$ -glukronidaz enzimi ile tekrar İB'e dönüşür ve İB, ince bağırsak epitelinin lipid içeren membranından emilerek enterohepatik dolaşıma katılır. Enterohepatik döngü, dolaşımdaki konjuge olmayan bilirubin havuzuna katkıda bulunur ve bilirubin konjugasyon için tekrar karaciğere sunulur. Enterohepatik dolaşıma katılmayan kısım da kolondaki bakteriler tarafından ürobilinojen ve sterkobiline çevrilir. Ürobilinojen idrarla, sterkobiline de gaitayla bilirubin atılmasını sağlar (Şekil 1) (1,2,11).



Şekil 1: Bilirubin sentezi, taşınması ve metabolizması (1,2)

*Hb*: hemoglobin, *Fe*: demir, *RBCs*: red blood cells

## 2.2. YENİDOĞANLARDA FİZYOLOJİK VE PATOLOJİK HİPERBİLİRUBİNEMİ

Herhangi bir zamanda ölçülen TSB seviyesi, hassas dengedeki çok sayıda kuvveti yansıtır. Yenidoğanlarda fizyolojik olarak TSB düzeylerinde yaşamın yaklaşık beşinci gününe kadar bir artış olur, daha sonra TSB değerleri sabit bir düzeyde kalıp ardından kademeli olarak düşer. Kaplan ve ark. (15), bilirubin üretimi, hepatositlere taşınması, konjugasyon ve atılımı arasındaki dengesizliğin neonatal bilirubineminin temelini oluşturduğunu göstermiştir. Enterohepatik dolaşımdaki ve bilirubin metabolizmasındaki küçük değişiklikler miadında ve terme yakın bebeklerin %80'den fazlasının ilk haftada sarılık gelişmesine neden olmaktadır. Bu durum 'fizyolojik sarılık' olarak adlandırılır. Bilirubin metabolizmasının bu fizyolojik değişikliklerinin üzerine eklenen, yüksek TSB seviyesini daha da abartabilen veya uzatabilen spesifik bozukluklar olabilir. Bu koşullar, bilirubin metabolizmasının tüm spektrumunu etkileyebilir. Postnatal ilk 24 saat içinde görülen TSB yüksekliği, TSB düzeyinin 24 saatte 5 mg/dl'den daha fazla artışı, ikinci haftadan sonra devam eden TSB yükseklikleri, term bebekte TSB>12 mg/dl ve preterm bebekte TSB>10-14 mg/dl olması, herhangi bir zamanda DB>2 mg/dl saptanması mutlaka bu bebeklerde sarılığın nedeninin araştırılmasını gerektiren, patolojik durumlardır (13). Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir (16).

**Tablo 1.** Yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi nedenleri (16)

<b>A. HEPATİK BİLİRUBİN YÜKÜNÜN ARTMASI</b>	<b>B. HEPATİK BİLİRUBİN KLİRENSİNDE AZALMA</b>
<p><b>-Hemolitik hastalık: eritrosit membran defektları</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Hereditör sferositoz</li><li>Eliptositozis</li><li>Stomatositozis</li><li>Piknositozis</li></ol>	<p><b>-Prematürite</b></p>
<p><b>-Hemolitik hastalık: eritrosit enzim bozuklukları</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği</li><li>Pirüvat kinaz eksikliği</li></ol>	<p><b>-Hormon eksikliği</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Hipotiroidizm</li><li>Hipopitüitarizm</li></ol>
<p><b>-Hemolitik hastalık: hemoglobinopati</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Alfa talasemi</li><li>Gama talasemi</li></ol>	<p><b>-Hepatik bilirubin alımının bozulması</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Patent duktus venozus</li><li>SLCO1B1 gen polimorfizmi</li></ol>
<p><b>-Hemolitik hastalık: Direkt Coombs testi pozitif</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Rh izoimmünizasyonu</li><li>ABO uyumsuzluğu</li><li>Minör kan grubu uyumsuzluğu</li></ol>	<p><b>-Bilirubin konjugasyon bozuklukları- UGT1A1 gen varyantları</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Crigler-Najjar sendromu 1</li><li>Crigler-Najjar sendromu 2 (Arias hastalığı)</li><li>Gilbert sendromu</li></ol>
<p><b>-Enterohepatik bilirubin sirkülasyonunun artması</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>İntestinal obstrüksiyon, pilor stenozu</li><li>İleus, mekonyum tıkaçı, kistik fibrozis</li><li>Anne sütü ile beslenme</li></ol>	<p><b>-Enterohepatik sirkülasyonun artışı</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>İntestinal obstrüksiyon, pilor stenozu</li><li>İleus, mekonyum tıkaçı, kistik fibrozis</li><li>Anne sütü ile beslenme</li></ol>
<p><b>-Ekstravasküler kan: Sefal hematom</b></p>	
<p><b>-Polistemi</b></p>	

**SLCO1B1:** Solute carrier organic anion transporter 1B1, **UGT1A1:** Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1

### 2.3. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ

Kimyasal yapısı amfipatik olmasına rağmen birçok açıdan lipofilik olarak davranan bilirubin, membran lipidlerine kolayca bağlanır ve kan beyin bariyeri (KBB)'nden kolaylıkla geçebilir. Bu nedenle bilirubin serumda yüksek düzeylere ulaştığında beyin için toksik etki göstermektedir (17). Çeşitli çalışmalarda bilirubinin toksik etkisinin başladığı ilk yer olarak hücre membranları gösterilmektedir (18-20). Bilirubinin hidrofobik ucu membran lipidleri için yüksek afinite gösterir. Hücre membranının bilirubine bağlı bozulması ile artan hücre içi kalsiyum konsantrasyonları ( $[Ca^{2+}]$ ), proteolitik enzimlerin aktivasyonu, apoptoz, nekroz gibi istenmeyen hücreysel olayları hızlandırır. Aynı zamanda bilirubin mitokondriyal zarlarda, enerji üretiminin de aksamasına neden olur. Santral sinir sisteminde (SSS) ribonükleik asit (RNA), protein ve karbonhidrat sentezinde görev alan birkaç enzimatik sistemin inhibisyonuna neden olarak hücre hasarına katkıda bulunur (9, 21-23).

Sarılıklı bebeklerde yapılan otopsilerde; aortta, plevral sıvıda ve asit sıvısında bilirubin ile boyanma olduğu veya tüm iç organlarda genel olarak sarı bir görüntü olduğu ortaya konmuştur. Bunlarla birlikte bilirubin ile boyanma vücudun herhangi bir yerinde nekrotik dokuda da bulunabilir. Gastrointestinal kanal, akciğerler (hiyalin membranlar), böbrek, adrenaller ve gonadlarda da görülebilmektedir (24).

Sağlam KBB'ne sahip hayvanlarda yapılan çalışmalarda, beyin bilirubin konsantrasyonunun serum konsantrasyonunun %1-2'sine sahip olduğu bildirilmiştir (25). Bilirubinin molekül ağırlığının KBB'ni geçebilecek moleküllerin ağırlığından fazla olması, tamamen lipofilik bir molekül olmaması ve fosfoglikoprotein (P-gp) için bir substrat olması ve bu nedenle KBB'ni geçişini sınırlandırdığını düşündürmektedir. Serbest bilirubin teorisi; İB'nin beyne giren ve hasara neden olan kısım olduğunu ve albumine bağlı bilirubinin bozulmamış bir KBB'ni geçemeyeceği de öne sürmektedir (26). Kandaki serbest bilirubin düzeyi arttığında, KBB'ni oluşturan kapiller endotel hücreleri aralarındaki sıkı bağlantılara rağmen, konsantrasyon gradyentini dengelemek için bilirubin, kandan beyne geçmektedir. Hiperkarbi, beyin kan akımının artışı, hiperosmoslarite, böbrek yetmezliği ve asfiksi beyne bilirubin girişini arttıran faktörler arasındadır. Asidoz, albuminin bilirubini bağlama kapasitesinin azalması, sepsis ve hipoksevide artan serbest yağ asitleri, parenteral verilen lipidler, sulfisoksazol,

indometazin ve salisilat gibi ilaçlar albumine bağlanmada bilirubin ile yarışarak serumdaki serbest bilirubin konsantrasyonlarını artırmaktadır (2,25,27).

Bilirubin ensefalopatisi, bazal gangliyonlara ve çeşitli beyin sapı çekirdeklerine bilirubinin yaptığı toksisite etkileri sonucu gelişen SSS bulgularını tanımlamaktadır. İlk başta kernikterus, hem akut hem kronik bilirubin ensefalopatisi tanımları için kullanılmış olup, Amerikan Pediatri Akademisi (APA) farklı terminolojilere bağlı karışıklığı önlemek için ilk bir haftada görülen bilirubin toksisitesi bulguları için "akut bilirubin ensefalopatisi (ABE)", kronik ve kalıcı sekeller için "kernikterus" terimini kullanmayı önermektedir (28,29).

## **2.4. BİLİRUBİNİN İNDÜKLEDİĞİ NÖROLOJİK DİSFONKSİYON (BIND)**

Bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikler bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BIND) olarak adlandırılmaktadır. İzole işitsel nöropati, distoni, hafif bilişsel bozukluklar gibi hafif belirti ve bulgulardan akut bilirubin ensefalopatisi ve kronik sekelleri de içine alan geniş bir spektrum gösterir (3). Bilirubin en sık bazal ganglionlarda (özellikle globus pallidus, subtalamik çekirdek) birikerek nöronal hasara neden olurken; hipokampus, substantia nigra, çeşitli kranial sinirler (özellikle okülomotor, vestibüler, koklear, fasiyal sinir çekirdekleri); beyin sapı çekirdekleri, ponsun retiküler yapısı; serebellar çekirdekler ve medulla spinalisin ön boynuz hücrelerini de tutabilir (30).

### **2.4.1. Akut Bilirubin Ensefalopatisi (ABE)**

ABE, şiddetli sarılıklı bir bebekte uyuşukluk, hipotoni, tiz sesle ağlama, ekstansör kasların hiperekstansiyonuna bağlı sırtta kemerlenme ile karakterize klinik bir durumdur. Zamanında ve uygun bir şekilde tedavi edilirse sekel bırakmaz ve her zaman kernikterusa ilerlemez. Ancak, zamanında ve uygun tedavi edilmediği takdirde kalıcı sekelle giden ve üç klinik evreden oluşan kernikterusa neden olur. İlk evrede (ilk birkaç gün) bebek letarjik ve hipotoniktir, emmesi zayıflamıştır. İkinci evre (ilk haftanın sonuna doğru) stupor, tiz sesle ağlama, hipertoni, konvülsiyonlar ve diensefalon tutulumuna bağlı ateş meydana gelebilir. Beyin tutulumu daha da ilerlerse

retrokollis, opistotonus, moro refleksinde azalma/kaybolma, apne, koma hatta ölüm görülebilir. Bu evreden sonra hayatta kalanlarda bulgular geriler, bebeğin iyileştiği düşünülür ama bu evreden yaklaşık altı hafta sonra kernikterus bulguları yerleşmeye başlar (2,3). İlk evredeki bulgular sepsis, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), intrakranial kanama gibi hastalıkların bulgularına benzerliği nedeniyle tanıda ayırıcı tanıya da dikkat edilmelidir. Bu durumda BIND skoru ayırıcı tanıda ABE açısından yol gösterici olabilir. BIND skorunda hastanın mental durum, kas tonusu, ağlama paterni değerlendirilir ve bulguların şiddetine göre 0-3 arası puanlar verilir. BIND skoru 0 olan hastalar normal, 1-3 puan alan hastalar hafif, 4-6 puan alan hastalar orta, 7-9 puan alan hastalar şiddetli ABE olarak değerlendirilmektedir (3,31) (Tablo 2).

**Tablo 2.** BIND skorlama sistemi (3)

<b>KLİNİK BULGULAR</b>	<b>PUAN</b>
<b>MENTAL DURUM</b>	
<i>Normal</i>	<b>0</b>
<i>Uyku hali, beslenmede azalma</i>	<b>1</b>
<i>Letarjik, sinirli, gergin</i>	<b>2</b>
<i>Beslenememe, nöbet, apne, semikoma-koma</i>	<b>3</b>
<b>KAS TONUSU</b>	
<i>Normal esnek tonus</i>	<b>0</b>
<i>Hipotoni/hipertoni</i>	<b>1</b>
<i>Boyun sertliği, fleksör spazmi, boyun başlangıcı ve sırt arkında kemerleşme</i>	<b>2</b>
<i>Persistan retrocollis ve opustotonos, bisiklet hareketi, ellerde ve ayaklarda seğirme, gevşeklikle beraber şiddetli hipotonik duruş</i>	<b>3</b>
<b>AĞLAMA PATERNİ</b>	
<i>Normal</i>	<b>0</b>
<i>Yüksek perdeden/tiz sesli ağlama</i>	<b>1</b>
<i>Seyrek ağlama</i>	<b>2</b>
<i>Zayıf ağlama veya ağlamanın olmaması, durdurulamayan ağlama</i>	<b>3</b>
<b>Toplam BIND skoru</b>	<b>9</b>

**BIND:** Bilirubin İndüklediği Nörolojik Disfonksiyon



### 2.4.2. Kernikterus

ABE, zamanında ve uygun tedavi edilmezse bilirubin toksisitesinin kalıcı kronik sekelleri ortaya çıkar. APA tarafından önlenebilir bir hastalık olarak gösterilen bu durum kernikterus olarak adlandırılır (9,29,30). Gelişmiş ülkelerde tahmini akut bilirubin ensefalopatisi sıklığı 1/10.000, kernikterus sıklığı 0.4-2.7/100.000'dir (2). UGT1 eksikliği olan kernikterik bebeklerde yapılan otopsilerde de Gunn fareleriyle yapılan çalışmalarda da bilirubinin beyinde karakteristik bir boyanmaya ve benzer bölgelerde hasara neden olduğu gösterilmiştir (32,33). Ahdab-Barmada (33) beyinde üç bilirubin boyama modeli olduğunu belirtmiştir. Bunlar: 1) Leptomeninksler, ependim, koroid pleksus gibi KBB'i olmayan alanların yaygın sarı lekelenmesi, 2) KBB bütünlüğünün tehlikeye girdiği alanlarda beyin dokularının yaygın sarı lekelenmesi (hipoksik iskemik ensefalopati, PVL, iskemik serebral enfarktüsü takiben ortaya çıkabileceği gibi) ve 3) Spesifik nöron gruplarının sarı boyanması şeklinde olarak rapor edilmektedir. Bunlar arasından yalnızca son maddenin kernikterusla uyumlu olduğu ve kernikterus tanısının ancak bilirubinle boyanan nöronlarda mikroskobik hasar görüldüğünde kullanılması gerektiği vurgulamaktadır.

Bu çalışmalara göre bilirubinin beyinde en sık hasara neden olduğu ve en sık etkilenen bölgeler; bazal ganglionlar (özellikle globus pallidus, subtalamik çekirdek), hipokampus, substantia nigra, çeşitli kranial sinirler (özellikle okülomotor, vestibüler, koklear, fasyal sinir çekirdekleri), çeşitli beyin sapı çekirdekleri, özellikle ponsun retiküler yapısı, serebellar çekirdekler ve medulla spinalisin ön boynuz hücreleri olarak tanımlanmaktadır (3). Bununla birlikte kernikterik bebeklerde tutulumun MRG ile gösterildiği çalışmalarda da globus pallidus ve subtalamik çekirdeklerde T2 ağırlıklı MR görüntülemelerinde yüksek sinyal artışı olması bu çalışmaları doğrulamaktadır (30,34). Ayrıca, otopsilerde bu bebeklerin yaklaşık yarısında renal tübül hücrelerde hasara neden olarak akut tübül nekroz, bağırsak mukozasını etkileyerek gastrointestinal sistem kanamaları, pankreas hücrelerinde nekroz gibi bilirubin toksisitesinin ektranöral lezyonları da olduğu gösterilmiştir (35).

ABE'nin zayıf emme, hipotoni ile karakterize olan ilk fazından sonra ateş, retrokollis, hipertoniyle karakterize olan 2. fazı görülmektedir. Bu fazdan sonra uzun süreli hayatta kalanlar genellikle koreatetoid serebral palsi, yukarı bakış felci,

sensorinöral işitme kaybı ve diş displazisi ile uyumlu kernikterusun klasik belirtilerini gösterirler (36).

Shapiro (37), kernikterusu tutulum yerine ve klinik tablonun baskın özelliklerine göre klasik kernikterus, işitsel kernikterus, motor kernikterus ve BIND olarak dört ana kategoriye ayrılmasını önermiştir (Tablo 3). Ayrıca bilirubin nörotoksiteli bebekler çok değişik klinik bulgular ile başvurabileceğinden, akut bilirubin nörotoksitesi de dahil bilirubinin neden olduğu tüm nörolojik sekelleri içeren bir terim olan Kernikterus Spektrum Bozuklukları (KSB-Kernicterus Spectrum Disorders-KSDs) teriminin kullanılması tartışılmaktadır. Bu terminolojide kernikterusun motor ve işitsel tutulumu ile şiddetine göre alt sınıflamaları mevcuttur (Tablo 4). Yine hiperbilirubinemiye bağlı hafif veya belli belirsiz gelişimsel gecikmeleri olan bebekler için de belli belirsiz KSB teriminin kullanılması önerilmektedir (3,38).

Her çocukta zeka geriliği görülme de rehabilitasyona ihtiyaç duyan ve bağımsız yaşamı zorlaştıran fiziksel engeller sık görülür. Kaliforniya'da yayınlanan kesin olarak tanımlanmış kernikterus vakalarına ilişkin raporda, hastaların ortalama %60'ının hiç yürümediği ve sadece %16'sının yardımsız yürüyebildiği, %52'sinde kendi kendine beslenme mümkün iken, %12'sinin nazogastrik sonda ile beslenebildiği, %36'sında ciddi veya derin zeka geriliği olduğu ya da ciddi sekeller bulunduğu, sadece %32'inde zeka geriliği kanıtının olmadığı rapor edilmiştir. Otörler bu çalışmada epilepsi, görsel ve işitsel bozuklukların yaygın olduğu, sadece %36 olguda normal işitmenin görüldüğünü, ancak diğer birçok hastada motor spastisite, ataksi, diskinezi ve hipotoninin mevcut olduğunu belirtmişlerdir (2).

**Tablo 3.** Kernikterus Alt Tipleri (37)

<b><i>Klasik Kernikterus</i></b>	<b><i>İşitsel Kernikterus</i></b>	<b><i>Motor Kernikterus</i></b>	<b><i>Subtle Kernikterus/BIND</i></b>
<b><i>Klasik Tetrad</i></b>  <b><i>1) İşitsel nöropati ± işitme kaybı ve/veya sağırlık</i></b>  <b><i>2) Nöromotor semptomlar (distoni, hipertoni, atetoz)</i></b>  <b><i>3) Yukarı bakış felci</i></b>  <b><i>4) Diş minesi displazisi</i></b>	<b><i>Minimal motor semptomlarla birlikte ağırlıklı olarak işitsel nöropati/işitsel uyumsuzluk</i></b>	<b><i>Ağırlıklı olarak motor semptomlarla birlikte minimal işitsel semptomlar</i></b>	<b><i>Klasik bulgular veya kernikterus olmaksızın, dikkatli bir değerlendirme ve incelemeden sonra bilirubin nörotoksitesitesinden kaynaklandığı anlaşılan nörogelişimsel yetersizlikler.</i></b>

***BIND:*** Bilirubinün İndüklediği Nörolojik Disfonksiyon

**Tablo 4:** KSB sınıflandırması (38)

<i>Yok</i>	<i>İşitsel semptom yok</i>	<i>Motor semptom yok</i>
<i>Hafif</i>	<i>Zamanla düzelebilen hafif işitsel nöropati spektrum bozukluğu, hafif işitme kaybı; normal veya hafif gecikmiş konuşma</i>	<i>Hafif anormal kas tonusu + atetozis; hafif kaba motor gerilik</i>
<i>Orta</i>	<i>Kalıcı anormal ABR ile işitsel nöropati spektrum bozukluğu, hafif/orta işitme kaybı, gecikmiş konuşma veya konuşmanın olmaması</i>	<i>Orta derece anormal kas tonusu, atetoid serebral felç; destekle veya desteksiz ayağa kalkabilir, anormal yürüyüş, anormal tonus, el ve ayaklarda anormal postür</i>
<i>Ağır</i>	<i>ABR'de cevap alınamaması ile işitsel nöropati spektrum bozukluğu, ciddi işitme kaybı/sağırılık</i>	<i>Ciddi anormal tonus, atetoid serebral felç; ayağa kalkamaz, kendi kendine beslenemez, konuşamaz, hipertonisite ve kas krampları</i>

*ABR: Auditory Brainstem Response. "İşitsel Beyin Sapı Yanıtı"*

## **2.5. PREMATÜRE YENİDOĞANLAR VE BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ**

Preterm bebeklerde SSS'nin immatüritesine sekonder bilirubin nörotoksitesine, kernikterusa yatkınlık daha fazladır. Bu immatüriteye bağlı olarak term bebeklerde etkilenmenin beklenmeyeceği bilirubin düzeylerinde bile pretermelerde santral sinir sisteminde toksisite gelişebilir. Bununla birlikte, bu riskin nasıl belirleneceği ve bu bebeklerde hangi tedaviyle, nasıl ve ne zaman müdahale edileceği konusunda bazı belirsizlikler vardır (25,39,40).

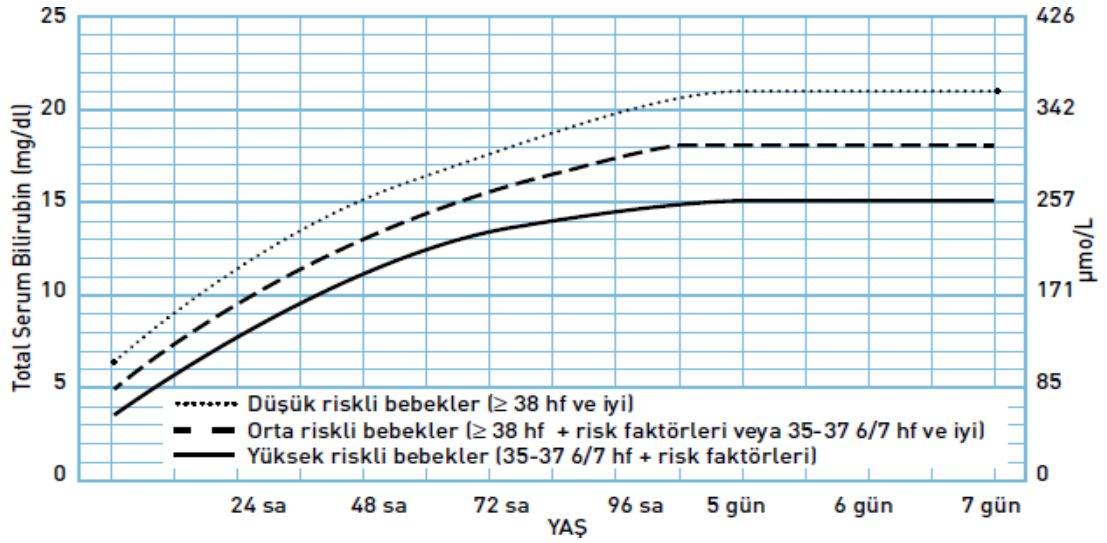
Preterm bebeklerin KBB'indeki immatüriteye ek olarak bu bebeklerde görülen düşük serum albumin düzeyi ve hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE), intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL) gibi komorbid durumlar bilirubinin SSS'e geçişini kolaylaştırmaktadır (41,42).

## **2.6. TEDAVİ**

Sarılık tedavisinde amaç bilirubin düzeyinin nörotoksik düzeye yükselmesini engellemek ya da yüksek olan düzeyleri hızla düşürmektir. Hiperbilirubinemi tedavisinde en sık kullanılan tedavi şekli fototerapi (FT) iken kan değişimi, bilirubinin kandan hızla uzaklaştırılmasında en etkili yöntemdir. Bunlar dışında farmakolojik olarak kullanılan tek tedavi İVİG'dir. Tedavi endikasyonları bebeğin gebelik haftasına, postnatal yaşına, bilirubin düzeyine, hemoliz olup olmasına göre değişir. 35 hafta ve üzerinde doğan bebeklerde gebelik haftası ve risk faktörlerini (izoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin <3 gr/dl) değerlendirme kapsamına alan APA eğrileri (Şekil 2) (29), 35 haftanın altında olan bebeklerde ise doğum ağırlığına göre hazırlanan tabloların kullanılması önerilmektedir (Şekil 3) (3). Tedavi kararı verilirken TSB düzeyi baz alınır.

### **2.6.1. Fototerapi**

Fototerapide amaç TSB düzeyini düşürüp nörotoksisite gelişmesini engellemek ve kan değişimi tedavisine olan gereksinimini azaltmaktır. FT etkinliğini ışığın dalga boyu ve yoğunluğu, ışıktan etkilenen vücut yüzey alanı belirler (11). Mavi-yeşil renkli ışık en etkili ışık olup dalga boyu 460-490 nm arasındadır. Tedavinin etkin sayılabilmesi için başladıktan 4-6 saat sonra ölçülen rebound TSB düzeyinin, saatte 0.5 mg/dL'den fazla düşüş göstermesi gerekmektedir. TSB değeri kan değişim sınırının ~ 2.9 mg/dL kadar yakın olan bebeklerde yoğun, TSB değeri bundan daha düşük olanlarda ise standart FT kullanılır (3). TSB fototerapi sınırının ~ 2.9 mg/dL altına düştüğünde FT kesilir (1,3,44).



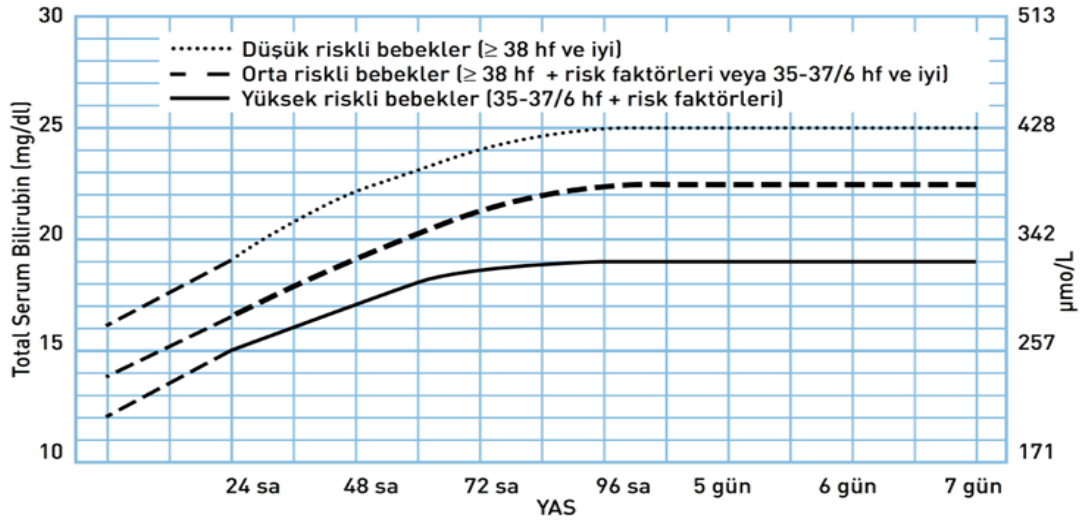
**Şekil 2:**  $\geq 35$  hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları. İzimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin  $< 3$  gr/dl gibi risk faktörlerinin birinin varlığında bir alt eğri kullanılır. TSB düzeyi, bebeğin postnatal yaşı ve risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiğine ulaştığında fototerapi başlanır (29).

Gebelik haftası	24 saat	48 saat	72 saat
23 hafta	4 (8)*	6 (10)	8 (13)
24 hafta	4 (8)	6 (11)	8 (14)
25 hafta	4 (8)	6 (11)	9 (15)
26 hafta	5 (8)	7 (12)	9 (15)
27 hafta	5 (8)	7 (12)	10 (16)
28 hafta	5 (9)	7 (12)	10 (16)
29 hafta	5 (9)	8 (13)	11 (17)
30 hafta	6 (9)	9 (13)	11 (17)
31 hafta	6 (9)	9 (13)	12 (18)
32 hafta	6 (9)	9 (14)	13 (19)
33 hafta	6 (9)	9 (15)	13 (19)
34 hafta	6 (10)	10 (15)	14 (20)

**Şekil 3:**  $< 35$  hafta bebeklerde fototerapi ve kan değişimi (\*) sınırları (3)

## 2.6.2. Kan Değişimi

Bebekte ensefalopati bulguları varsa veya TSB düzeyi yoğun FT tedavisine rağmen bebeğin postnatal yaşı ve potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen kan değişim tedavi eşiklerine (Şekil 3,4) ulaştığında tecrübeli kişilerce yoğun bakım şartlarında kan değişimi uygulanır. İşlem boyunca monitorize takip yapılır. Kan değişimi öncesinde, işlem sırasında ve sonrasında yoğun FT'ye devam edilir. İşlemden sonra 2 saat içinde kontrol TSB düzeyi bakılır (3).

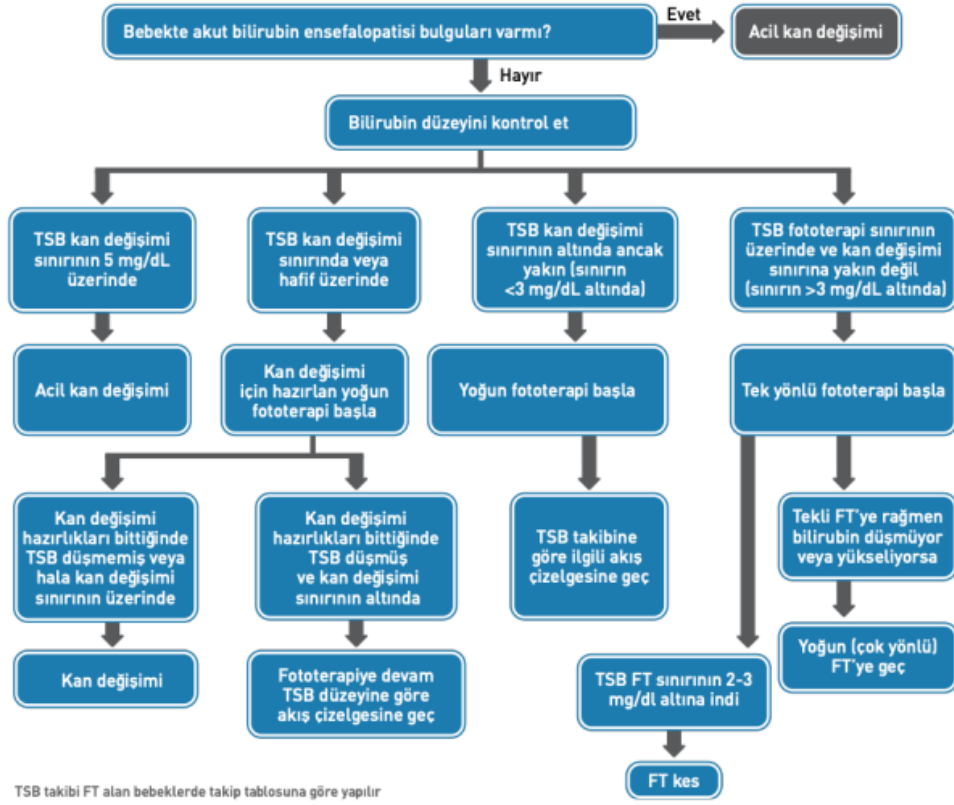


**Şekil 4:** Gebelik yaşı  $\geq 35$  hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları. Risk faktörleri: izoimmün hemolitik hastalık, G6PD enzim eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin  $<3$  gr/dL (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri dışlanmadıkça bebek riskli sayılır (29).

## 2.6.3. İntravenöz İmmünglobulin (İVİG) Tedavisi

Retiküloendotelial sistemde Fc reseptörlerini bloke eder. Böylelikle hemolizi engellediği düşünülmektedir. Duyarlanmış kan uyuşmazlığı olan bebeklerde yoğun FT'ye rağmen TSB düzeyi yükseliyorsa veya kan değişimi sınırına 2-3 mg/dL yakın TSB düzeyi varlığında 0.5-1 g/kg dozdan İVİG tedavisi verilebilir ve gereklilik durumunda 12 saat sonra tekrarlanabilir olduğu belirtilmekle birlikte (29,45,46); son meta-analizlerde aslında immün hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda İVİG tedavisinin kan değişim ihtiyacını ya da sıklığını azaltmadığı, dolayısıyla rutin olarak

hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda kullanılmasının önerilmemesi gerektiği görüşü bildirilmiştir (47).



**Şekil 5:** Hiperbilirubinemi tedavisinde genel yaklaşım (3)

*TSB:* Total Serum Bilirubin, *FT:* Fototerapi

## 2.7. AMPLİTÜDE ENTEGRE EEG (aEEG)

aEEG, hasta başı serebral fonksiyon monitörüyle bipariyetal elektrotlardan elde edilen basit tek kanallı bir elektroensefalogramdır. aEEG kaydı elektrotlar arasındaki elektriksel potansiyellerin farkını ölçerek elektrik aktivitesindeki değişiklikleri gösterir. EEG sinyali, 15 saniyelik bir veriyi gösteren bir dikey çizgi olarak çizilir. Bu dikey çizginin en yüksek noktası maksimum genlik ve en düşük noktası minimum genlik olarak adlandırılır. Kayıt ilerledikçe aktiviteyi gösteren yoğun bir band oluşur bu aktivite bandı olarak adlandırılır (48). Avantajı yorumlamak için ileri eğitime gerek olmamasıdır. Yorumlanması EEG sinyalinin genliğinin değerlendirilmesiyle olur.



Amplitüd EEG çizgilerinin üst ve alt sınırları arasındaki fark bant genişliği olarak adlandırılır. Klinik uygulamada çoğunlukla Al-Naqeeb kriterleri kullanılmaktadır. (49):

• *Normal aEEG görünümünde uyku uyanıklık siklusu mevcuttur; aEEG'de alt sınır  $5\mu\text{v}$ 'un üzerinde, üst sınır da  $10\mu\text{v}$ 'un üzerindedir.*

• *Orta derece etkilenme varlığında aEEG'de alt sınır  $5\mu\text{v}$ 'un altında, üst sınır  $10\mu\text{v}$ 'un üzerindedir.*

• *Ağır derece etkilenmede ise alt sınırı  $5\mu\text{v}$ 'un, üst sınır  $10\mu\text{v}$ 'un altındadır. Bu durumda düşük voltaj aktivitesi vardır ve amplitüd genliğinde baskılanma olduğunu düşünülür.*

Burst supresyon paterni de ağır derecede etkilenmeye girmektedir. Beyin aktivitesi olmadığında ise düz bir kayıt görülür. Dolayısıyla beyin hasarı için hem tanısal hem de prognostik değeri vardır.

aEEG paternleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır (43) (Şekil 6).

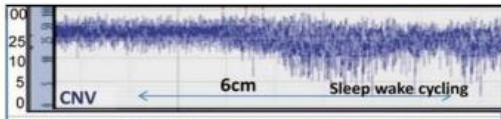
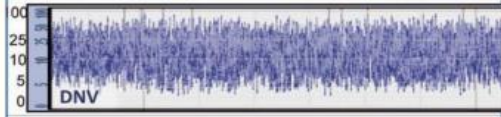
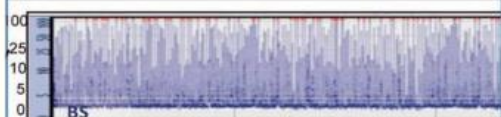
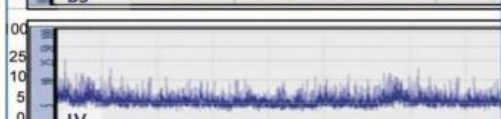

• *Sürekli normal voltaj: Alt amplitüdün  $7-10\mu\text{V}$  ve üst amplitüdün  $10-25\mu\text{V}$  olduğu sürekli aktivitedir.*

• *Sürekli olmayan normal voltaj: Alt amplitüdün her zaman  $5\mu\text{V}$  altında ve üst amplitüdün  $10\mu\text{V}$  üzerinde olduğu sürekli olmayan zemindir.*

• *Burst supresyon: Değişken olmayan alt amplitüdün  $0-1\mu\text{V}$  civarında seyrettiği ve  $>25\mu\text{V}$  amplitüdürlü burstlerin olduğu sürekli olmayan zemindir.*

• *Düşük voltaj: Sürekli çok düşük voltajın ( $5\mu\text{V}$  civarında veya altında) olduğu zemindir.*

• *Aktivitenin olmadığı düz çizgi:  $5\mu\text{V}$  altındaki izoelektrik zemindir.*

Voltaj sınıflaması		Patern sınıflaması
Normal trase alt çizgi 5 mV üzerinde, üst çizgi 10 mV üzerinde		CNV: Sürekli normal voltaj
Orta derecede anormal alt çizgi $\leq 5$ mV, üst çizgi $>10$ mV		DNV: Sürekli olmayan normal voltaj
		BS: Burst süpresyonu
İleri derecede anormal alt sınır $<5$ mV üst sınır $<10$ mV		LV: Düşük voltaj
		FT: Düz trase, izoelektrik

**Şekil 6:** aEEG görüntülerinin sınıflaması (43)

*mV:* Mikrovolt

## 2.8. NEAR INFRARED SPECTROSCOPY (NIRS)

Dokulara gelen ışığın bir kısmı doku tarafından absorbe edilirken bir kısmı yansır. Absorbe edilme ve yansıma derecesi ışığın ve dokunun cinsine bağlıdır. Örneğin kızılötesi ışığın dalga boyu (700-1000nm) görünür ışıktan daha fazladır ve görünür ışığa göre dokulara daha iyi nüfuz eder. Ayrıca hemoglobin, miyoglobin, sitokrom aa3 gibi kromofor maddeler tarafından iyi absorbe edilir. Bununla birlikte hemoglobinin de ışığı absorbe etme derecesi oksijenasyon durumuna göre değişmekle birlikte, sitokroma göre daha fazladır (50) (Şekil 7).

100-400 nm dalga boyundaki ultraviyole ışık DNA ve proteinler tarafından, 400-700 nm dalga boyundaki görünen ışık hemoglobin tarafından, 750-1000 nm dalga boyundaki infrared ışık ise su tarafından absorbe edilir. Bu dalga boylarındaki fotonlardan hiçbiri dokulara penetre olmadığından hiçbiri ile dokulardan ölçüm yapmak mümkün değildir. Son yıllarda gelişen NIRS teknolojisi ile 700-1000 nm dalga boyundaki ışık, cildin 8 cm altına kadar olan dokuya iletilir. Bu ışık su ya da

proteinler tarafından absorbe edilmeyerek daha derin dokulara penetre olabilir. Böylelikle dokudaki oksijenasyon hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar.

Dokudaki oksijenizasyonun ölçümü için nabız oksimetre ile ölçülen oksijen basıncı (SpO<sub>2</sub>) değeri, kan gazında parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) ölçümü, dokudaki O<sub>2</sub> tüketiminin NIRS ile ölçümü gibi yöntemler kullanılır. Nabız oksimetre ile kızıl (660 nm) ve kızılaltı (infrared, 940 nm) dalga boyundaki ışınların dokuya iletilmesi ve geri emilmesi ölçülerek pulsatil olan arteriyel kandaki PaO<sub>2</sub> ile alakalı Hb-O<sub>2</sub> satürasyonu ölçülür. Ancak dokulara ne kadar oksijen salındığı hakkında bilgi veremez (Şekil 8). Ancak NIRS ile dokulardaki arter (%25), kapiller (%5) ve venöz (%70) O<sub>2</sub> satürasyonu, yani genel olarak venöz kompartmandaki Hb-O<sub>2</sub>, hakkında bilgi sahibi olunur. NIRS'ın gösterdiği doku O<sub>2</sub> değeri doku oksijenizasyonu indeksi (Tissue Oxygenation Index: DOI, DOI veya DOE) olarak adlandırılır ve %55 ile %85 arasında değişir. Arteriyel (nabız oksimetre- SpO<sub>2</sub>) ve venöz (NIRS-DOI) arasındaki O<sub>2</sub> farkı ise dokular tarafından tüketilen oksijeni gösterir. Fraksiyone oksijen ekstraksiyonu (FOE) ise doku tarafından tutulan oksijeni gösteren bir orandır. Normal değeri %15-33 arasındadır (51,52). Formülü aşağıda gösterilmiştir.

$$\text{Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu FOE} = \frac{SaO_2 - SVO_2}{SaO_2}$$

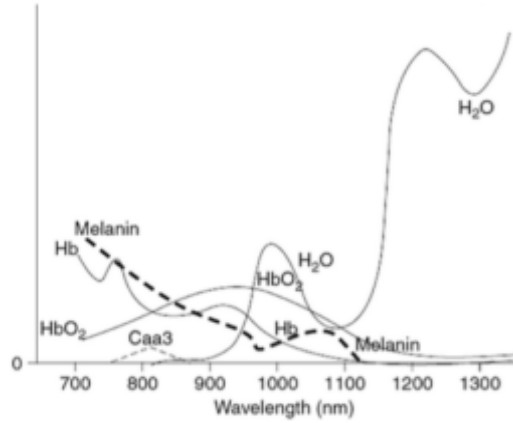
FOE, organın aktivitesine göre değişir. Aktif olan organın kandan çektiği O<sub>2</sub> yüksek olacak; arter ile ven arasındaki SO<sub>2</sub> farkı artacak, arterde SO<sub>2</sub> sabit kalırken venöz taraftaki SO<sub>2</sub> (NIRS'ın gösterdiği) azalacak ve dolayısıyla FOE artacaktır. Fototerapi ışığı NIRS ölçümlerini etkileyebilir. Bu durumu engellemek için sensörün etrafını koyu bir malzeme ile örtmek faydalıdır. Hematom, nevüs veya ödemin olması, sinüs boşlukları, ölçüm yapılan alanın aşırı saçlı olması NIRS sinyal kalitesini etkileyebilir (51).

### **2.8.1. NIRS'ın Yenidoğanlarda Klinik Kullanım Alanları**

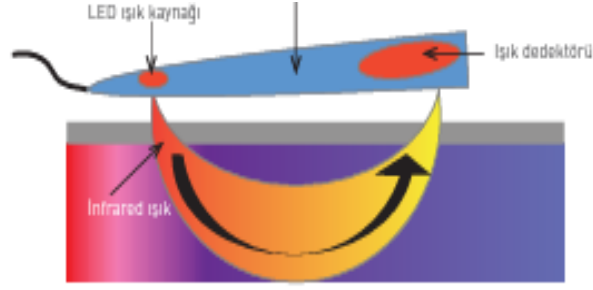
NIRS'in en yaygın klinik uygulaması, hastanın alnına yerleştirilen sensörler yardımıyla serebral doku satürasyonunun (cRSO<sub>2</sub>) değerlendirilmesidir. Genellikle serebral problemlerin alnın sağ veya sol tarafına yerleştirilir, ancak özellikle preterm bebeklerde alnın yüzey alanının küçük olması nedeniyle tek bir sensör alnın orta

hattında kullanılır (53). Yenidoğanlarda ve bebeklerde, böbrekler ( $rRSO_2$ ) ve bağırsaklar ( $sRSO_2$ ) gibi derinde bulunan organların, NIRS ile bölgesel doku oksijenizasyonunun ölçümü yüzeysel konumlarından dolayı mümkündür (54). Buna ek olarak, periferik doku oksijenasyonu ( $pRSO_2$ ) ön kol, üst kol ve üst bacak üzerinde ölçülebilir (55). NIRS yenidoğanlarda kompleks konjenital kalp hastalığı (KKH) olan hastaların doku oksijenizasyonunun ölçümünde, HİE, PDA tanılı yenidoğanlarda ve doğum sonrası geçiş dönemindeki serebral oksijenizasyon ölçümünde, hipotansif prematüre yenidoğanda serebral oksijenizasyon ölçümünde, kan basıncı ile korele edilerek doku otoregülasyonunun çalışıp çalışmadığını anlamak amacıyla, mezenterik perfüzyonun değerlendirilmesinde, oksijen tedavisi alan bebeklerde bu tedavinin sonlandırılmasının doku oksijenlenmesini etkileyip etkilemeyeceğini anlamak gerektiğinde kullanılır (51,56,57).

Sonuç olarak NIRS doğrudan doku oksijenizasyonunu gösterebilen, fizyolojik ve noninvaziv bir teknoloji olup, lokal olarak doku oksijenizasyonu hakkında sürekli olarak fikir sahibi olmamızı sağlar. Ancak, anlık olarak gösterilen değerler yerine hastanın takibindeki inme ve yükselmelere göre karar vermek daha uygundur.



**Şekil 7:** Yakın kızılötesi ışık dalga boyunda oksihemoglobin ( $HbO_2$ ), deoksihemoglobin ( $Hb$ ), sitokrom  $aa_3$  ( $Caa_3$ ), su ( $H_2O$ ) ve melaninin ışığı absorbe ettiği dalga boyları. NIRS cihazları  $Hb$  ve  $HbO_2$  arasındaki ayrımı en üst düzeye çıkarmak için 700-850 nm aralığında dalga boylarını kullanmaktadır (58).



Şekil 8: NIRS cihazı çalışma prensibi (51).

## 2.9. OTOMATİK İŞİTSEL BEYİN SAPI YANITI (AABR)

ABR testi, VIII. kranial sinirin (koklear sinir) ve beyin sapı işitsel yolunun işlevsel durumunu değerlendirmenin invaziv olmayan yoludur. Bir klik uyarana karşı koklear sinirden orta beynin alt kollikulusuna kadar olan aksiyon potansiyellerinin toplamını ölçer (16,59).

AABR, 35 dB'deki klik veya cıvıltı uyarınları kullanarak alın, ense ve mastoid kemik üzerine yerleştirilen üç elektrot ile bu uyarınlara karşı üretilen dalga formunu algılar. Toplam yedi dalga tanımlanmış olup işitmesi normal olanlarda I, III ve V. dalgaların mutlaka olması beklenir. Bu dalgaların kökenini tek yapıya sınırlandırmak zor olsa da I. dalganın koklear sinirin distal bölümünden, II. dalganın koklear sinirin proksimal bölümünden, III. dalganın ventral koklear nükleustan (bulbus), IV. dalganın süperior oliver kompleks nöronlarından (koklear nükleus ve lateral lemniskus), V. dalganın lateral lemniskus ve inferior kollikulustan, VI ve VII. dalgaların medial genikulat çekirdek ve inferior kollikulustan kaynaklandığı bildirilmiştir (60). Oluşan dalga biçimlerinin morfolojisi ve zamanlaması normal yenidoğan şablonlarıyla karşılaştırılır ve “geçti” veya “kaldı” şeklinde sonuç verir. Böylelikle ABR’ye göre testin uzman bir odyolog tarafından dalga morfolojisinin yorumlanmasına gerek olmaz (59).

TSB seviyeleri ile işitsel beyin sapı yanıtları arasında bir ilişki vardır. TSB seviyeleri arttıkça ABR'de dalga gecikmesi ve dalga büyüklüğünde değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler fototerapi veya kan değişimi yoluyla TSB seviyesinin düşürülmesiyle geriler (61,62). Yani seri ABR izlemi, işitsel hasarın ilerlemesi

hakkında objektif bir ölçütü olarak kullanılabilir ve hiperbilirubinemi tedavisinin etkinliğinin yorumlanmasını sağlayabilir.

Anormal bir ABR, VIII. kraniyal sinirde hasar olduğunu düşündürür. Bilirubin nörotoksitesi işitme merkezini ve sinirin nöral dokularını etkilerken kokleayı etkilemez. Bu nedenle, koklear fonksiyonun ölçüldüğü otoakustik emisyon (OAE) bilirubin nörotoksitesi olduğu durumlarda normal olabilir. Dolayısıyla hiperbilirubinemiye bağlı işitsel hasar olduğundan şüphelenilen hastalarda OAE testine güvenmeyip ABR testi yapılması gerekmektedir (2).

## **2.10. DENVER II GELİŞİM TARAMA TESTİ (DGTT II)**

Denver II, eğitim almış kişiler tarafından 0-60 ay arasındaki çocuklara uygulanan bir gelişim tarama testidir. Kişisel-Sosyal, İnce Motor-Uyumsal, Dil ve Kaba Motor gelişim alanlarında çocuğun becerisini, kendi akranları ile karşılaştırır. Güvenilirliğin %90 civarında olduğu bildirilmiştir (63). Üç amaç için kullanılır: a) Klinik belirti ve bulgusu olmayan, sağlıklı olduğu düşünülen çocuklarda tarama amaçlı, b) Gelişim geriliği olan ve özel eğitim alan çocuklarda tekrarlanarak eğitimden ne kadar fayda görüldüğünün belirlenmesi, c) Riskli bebekleri (düşük doğum ağırlıklı veya erken doğmuş bebekler, çoğul gebelikler, ailede gelişimsel sorunu olanlar, vb.) izlemede kullanılır (64).

DGTT II ile çocuğun zeka düzeyi ile ilgili bir düşünceye varılamaz. Zeka geriliği tanısı için ileri incelemelere ve testlere ihtiyaç vardır. DGTT II sonucunda tüm alanlarda orta ve ağır gecikme olan çocuklarda SSS kaynaklı bir neden düşünülebilir. Bu durumda tanı ve tedavi için daha detaylı inceleme gereklidir. Bu testlerin hiçbiri, çocuğun ileri dönemlerinde potansiyelini belirlemede kesin bir sonuç vermeyebilir, ancak birçok çocukta test edilerek hazırlanmış, standardize edilmiş, birçok güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmış olan bu testler, çocuğun gerçek kapasitesi hakkında bilgi sahibi olabilmek için tercih edilebilecek önemli materyaller olarak değerlendirilmektedir (64).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.03.2022 tarih ve 60116787-020/186672 sayılı onayı ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Mart 2022–Ocak 2024 tarihleri arasında yürütüldü. Bu prospektif klinik çalışmaya indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile fototerapi tedavisi alan 35<sup>0/7</sup> ve 36<sup>6/7</sup> hafta arasındaki 26 geç preterm hasta ve aynı haftalar arasında olup, TSB değeri fototerapi sınırının en az 2-3 mg/dL altında, sağlıklı ve aile onamı alınan 26 kontrol geç preterm yenidoğan dahil edildi.

Çalışmaya katılan her sarılıklı geç preterm bebekten fototerapi tedavisi başlangıcında, TSB düzeyi FT sınırının 2-3 mg/dl altına düşünce ve 8. günde aynı araştırmacı tarafından yenidoğan yoğunbakım ünitesinde ikişer saat aEEG ve NIRS kayıtları alındı. Ayrıca bu hastalara TSB değeri FT sınırının üzerindeyken ve TSB değeri FT sınırının en az 2-3 mg/dL altına düştüğünde odyometrist tarafından otomatik ABR testi ile işitme değerlendirmesi yapıldı. Bu bebekler postnatal 1., 3. ve 6. aylarında poliklinik kontrollerine çağırılıp, kontrolde ayrıntılı fizik muayene ve nörolojik değerlendirmeleri yapıldı. Postnatal 6. ve 12. aylar arasında hasta grubundaki tüm bebekler Denver II Gelişimsel Tarama Testi ile bu konuda sertifikalı bir sağlık personeli tarafından değerlendirildi. Kontrol grubuna alınan sağlıklı bebeklere postnatal 2.-3. günlerinde bir kez olmak üzere aEEG, NIRS ve otomatik ABR testleri yapıldı.

#### 3.1. HASTALARIN SEÇİMİ

İndirekt hiperbilirubinemi tanısı “Türk Neonatoloji Derneği'nin Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2022 Güncellemesi'nde” bulunan “Gebelik yaşı  $\geq 35$  hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları” isimli tablo baz alınarak (Şekil 2) konuldu. Hastaların doğum haftası ve risk faktörlerine göre (izoimmün hemolitik hastalık, G6PD enzim eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin  $<3$  gr/dL) fototerapi başlama değerleri belirlendi. TSB düzeyi bu değerde ya da üzerinde ise hastalara indirekt

hiperbilirubinemi tanısı konulup uygun fototerapi tedavisi başlandı. HİE, menenjit, ensefalit, santral sinir sistemi malformasyonu olanlar ve sepsis öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

### 3.2. VERİ DEĞERLENDİRMELERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların takiplerinde değerlendirilen parametreler Tablo 5’de özetlenmiştir.

**Tablo 5:** Hastaların takiplerinde değerlendirilen parametreler

<i>Perinatal Öykü</i>	<i>Klinik</i>
<i>Anne yaşı</i>	<i>Postnatal gün</i>
<i>Anne kan grubu</i>	<i>Doğum ağırlığı/Boyu/Baş çevresi</i>
<i>Gebelik sayısı</i>	<i>Apgar skorları</i>
<i>Yaşayan bebek sayısı</i>	<i>Fototerapi başlama değeri</i>
<i>Gebelik haftası</i>	<i>Kilo Kaybı</i>
<i>Doğum şekli</i>	<i>Beslenme Şekli</i>
<i>Cinsiyet</i>	
<b>Laboratuvar Testleri</b>	<b>Görüntülemeler</b>
<i>Total ve indirekt bilirubin düzeyi</i>	<i>aEEG</i>
<i>ABO ve Rh Kan Grubu</i>	<i>NIRS</i>
<i>Direkt Coombs</i>	<i>ABR</i>

*aEEG: Amplitude EEG, NIRS: Yakın Kızılötesi Spektroskopisi (Near Infrared Spectroscopy), ABR: İşitsel Beyin Sapı Yanıtı*

#### 3.2.1. aEEG Değerlendirmesi

aEEG çekimleri Unique+ CFM (Inspiration Healthcare, Crawley, Birleşik Krallık) cihazı ile yapıldı. Montajlama için 5 adet iğne elektrot (C3, C4, P3, P4 ve COM) kullanıldı. Sarı ve kırmızı renkli olan C3 ve P3 elektrotları sol pariyetal, sarı ve kırmızı renkli olan C4 ve P4 elektrotları sağ pariyetal, siyah renkli olan referans elektrot COM ise frontal bölgeye yerleştirildi. Her aEEG kaydı için 30., 60., 90. ve 120. dakikalardaki etkilenmeler kaydedildi. aEEG kayıtları al Naqeeb



sınıflandırmasına (49) göre voltaj değerinin alt sınırı > 5 mV ve üst sınırı > 10 mV ise normal, alt sınırı < 5 mV ve üst sınırı > 10 mV ise orta, alt sınırı < 5 mV ve üst sınırı < 10 mV ağır etkilenme olarak değerlendirildi.

### 3.2.2. NIRS Değerlendirmesi

Bebeklerin frontal bölgesine NIRS cihazı (Nonin SenSmart™ Model X-100 Universal Oximeter System, Plymouth, MN USA) yenidoğan probu, eş zamanlı olarak el bileğine nabız oksimetre cihazı (Covidien Nellcor™ Bedside SpO<sub>2</sub> Patient Monitoring System) probu bağlandı. Fototerapi ışığının ölçümleri etkilememesi adına probun etrafı koyu renkli bir malzeme ile örtüldü. Takiben, 2 saat boyunca her 15 dakikada bir serebral bölgesel oksijen saturasyonu, arteriyel oksijen saturasyonu ve kalp hızı değerleri cihaz tarafından kaydedildi. crSO<sub>2</sub> değerleri ile nabız oksimetreden aynı dakikalarda elde edilen SpO<sub>2</sub> değerleri kullanılarak aşağıdaki formüle göre serebral dokunun fraksiyone oksijen ekstraksiyonu (cFOE) her dakika için ayrı olarak hesaplandı:

$$FOE = (SpO_2 - crSO_2) / SpO_2$$

### 3.2.3. ABR Değerlendirmesi

Fototerapi öncesi ve sonrası odyometrist tarafından ABR testi yapıldı ve test sonucu geçti ile kaldı şeklinde değerlendirildi.

1., 3. ve 6. aylarda hastaların boy, kilo ve baş çevreleri ölçülüp persentil değerleri kaydedildi. Güncel şikayeti olup olmadığı, beslenme özellikleri, açılanma durumu, demir ve D vitamini takviyelerinin kullanımı, topuk kanı, görme, gelişimsel kalça çıkığı gibi taramalarının sonuçları öğrenilerek kayıt altına alındı veya tarama yapılmamışsa planlaması yapıldı. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı ve yaşlarına göre gelişimleri değerlendirildi.

### 3.2.4. DGTT II Değerlendirmesi

Postnatal 6. ayda veya sonrasında bu konuda yeterlilik sertifikası olan bir sağlık personeli tarafından DGTT II yapıldı. Kişisel-sosyal, dil, ince ve kaba motor alanların değerlendirilmesinde DGTT II seti içerisinde yer alan ve bu ölçek için standardize edilen kırmızı yünden ponpon (yaklaşık 10 cm çapında), siyah kuru üzüm, ince saplı bir çingirak, renkli tahta küp, küçük bir zil(çan), tenis topu, kurşun kalem, plastik bebek, saplı plastik bir fincan, ağzı dar küçük şişe, boş beyaz kağıt gibi özel materyaller kullanıldı (Şekil 9). Test sırasında uygulayıcı ve hasta (ebeveynin kucağında ancak ebeveyn teste müdahale etmeyecek şekilde) bir masada karşılıklı olarak oturdu. Ardından 134 test maddesinin her birinin yatay bir dikdörtgen şeklinde yer aldığı tablonun üstünden çocuğun o günkü düzeltilmiş yaşına karşılık gelen aralıktan başlanarak tablonun en altına kadar düz bir çizgi çizilip yaş çizgisinin sol tarafında kalan en yakın üç madde uygulandı. Hasta ilk maddelerde başarısız olduysa, üst üste üç maddede “geçer” alana kadar uygulamaya devam edildi. Çocuğun en yüksek performansı belirlenmek isteniyorsa, renkli bölümü yaş çizgisine karşılık gelen ve çizginin solunda kalan en yakın üç madde uygulandıktan sonra yaş çizgisinin sağında kalan maddeler çocuk üç maddeden “kalır” alana dek sırayla uygulandı. Testin sonucu belirlenirken hiç gecikme maddesi yoksa ve en fazla bir adet uyarı maddesi bulunuyorsa, çocuğun gelişimi normal olarak yorumlandı. İki veya daha fazla gecikme maddesi almışsa, normal dışı olarak yorumlandı.

# Denver II TÜRKİYE STANDARDİZASYONU

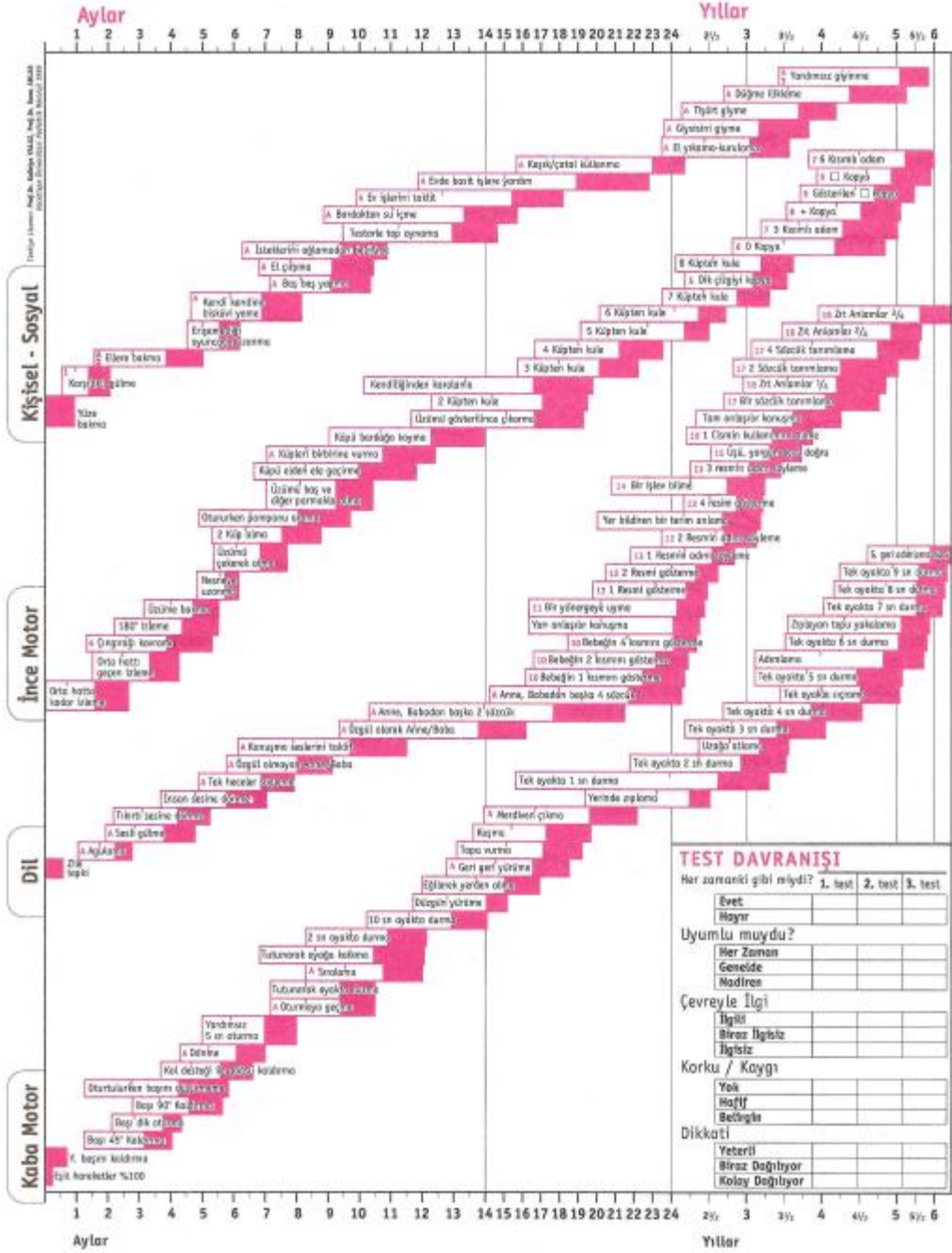
Tarih

Geçen Çocukların Yüzdesi  
Anlatımla geçilebilir 25 50 75 90  
Formun arkasında not no. Madde

Soyadı, Adı :

Protokol No:

Doğum Tarihi :



Şekil 9: DGTT II Türkiye standardizasyonu (65)

### 3.3. İSTATİSTİKSEL VERİ ANALİZİ

Verilerin bilgisayarda hesaplanmasında *statistical packages for social sciences* (SPSS) (SPSS for Windows 25; SPSS, Chicago, Illinois, A.B.D) yazılım programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesinde, parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup farklılıklarının incelenmesinde parametrik test varsayımları sağlandığında iki eş arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubuna alınan bebekler arasında anne yaşları, cinsiyet, Apgar skorları, doğum kiloları-boyları-baş çevreleri, kaçınıcı yaşayan bebek oldukları, doğum şekilleri, doğum haftaları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Hiperbilirubinemili gruptaki 26 bebeğin 11'i (%42.3) kız, 15'i (%57.7) erkek iken; kontrol grubundaki 26 bebeğin 12'si (%46.2) kız, 14'ü (%53.8) erkekti ve aralarında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Hasta grubundaki bebeklerden sadece bir tanesi (%3.8) normal spontan vajinal yolla doğmuş (NSVD) olup, kontrol grubundaki hastaların hepsi sezaryen (C/S) ile doğmuştu. Hasta grubunda 6 (%23) hasta yaşayan ilk bebekken kontrol grubunda 8 (%30.7) hastanın yaşayan ilk bebek olduğu görüldü. Her iki grupta da 1. dakika Apgar skorları 9-10, 5. ve 10. dakika Apgar skorlarının 10 olduğu görüldü.

Hiperbilirubinemili grupta ortalama anne yaşı  $31.23\pm 6.08$  yıl iken kontrol grubunda ortalama anne yaşı  $31.65\pm 4.39$  yıl olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0,05$ ).

Bebeklerin postkonsepsüel yaşları; hiperbilirubinemili grupta  $35.87\pm 0.59$  hafta iken kontrol grubunda  $36.05\pm 0.55$  hafta idi. Her iki grup arasındaki postkonsepsüel yaş arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Hiperbilirubinemili grupta bebeklerin kiloları ortalama  $2639,62\pm 528,4$  gram, boyları ortalama  $46.53\pm 0.53$  cm, baş çevreleri ortalama  $33.69\pm 0.27$  cm olarak saptandı. Kontrol grubundaki bebeklerin ise; kiloları ortalama  $2858.46\pm 564,4$  gram, boyları ortalama  $48.80\pm 0.40$  cm ve baş çevreleri ortalama  $34.26\pm 0.27$  cm idi. Her iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.** Hiperbilirubinemi ve kontrol grubuna ilişkin tanımlayıcı veriler

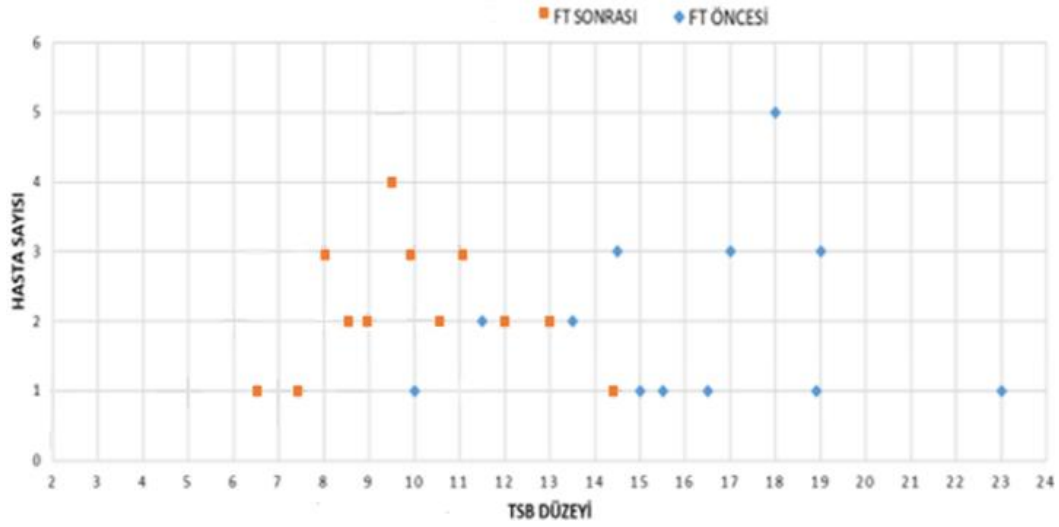
	<i>Hasta</i>	<i>Kontrol</i>	<i>p</i>
	<i>A.O+S.S</i>	<i>A.O+S.S</i>	
<i>Anne Yaşı (yıl)</i>	31.23±6.08	31.65±4.39	>0.05
<i>Konseptüel Yaş (hafta)</i>	35.87±0.59	36.05±0.55	>0.05
<i>Boy (cm)</i>	46.53±0.53	48.80±0.40	>0.05
<i>Baş Çevresi (cm)</i>	33.69±0.27	34.26±0.27	>0.05
<i>Kilo (gram)</i>	2639,62±528,4	2858.46±564,4	>0.05
<i>Bilirubin Düzeyi (mg/dl)</i>	16.45±2.95	7.70±0.39	<0.05
<i>Kilo Kaybı (%)</i>	8.4±1.1	6.4±0.6	<0.05

*A.O:* Aritmetik Ortalama, *S.S:* Stardart Sapma

**Tablo 7.** Hiperbilirubinemi ve kontrol grubuna ilişkin tanımlayıcı veriler II

		<i>Hasta</i>		<i>Kontrol</i>		<i>p</i>
		<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
<i>Cinsiyet</i>	<i>Kız</i>	11	42,3	12	46,2	>0.05
	<i>Erkek</i>	15	57,7	14	53,8	
<i>Doğum Şekli</i>	<i>NSVD</i>	1	3,8	0	0	>0.05
	<i>C/S</i>	25	96,2	26	100	
<i>Beslenme</i>	<i>AS</i>	20	77	18	69,3	>0.05
	<i>Mama</i>	1	3,8	1	3,8	
	<i>AS+Mama</i>	5	19,2	7	26,9	
<i>Kan Uyuşmazlığı</i>	<i>ABO</i>	7	26,9	4	15,3	>0.05
	<i>Rh</i>	3	11,5	1	3,8	
	<i>ABO+Rh</i>	1	3,8	0	0	
<i>Direkt Coombs</i>	<i>Pozitif</i>	3	11,5	1	3,8	>0.05
	<i>Negatif</i>	23	88,5	25	96,2	
<i>Kilo Kaybı</i>	<i>&lt;%10</i>	14	53,8	24	92,3	<0.05
	<i>&gt;%10</i>	12	46,2	2	7,7	

*NSVD:* Normal Spontan Vajinal Doğum, *C/S:* Sezaryen, *AS:* Anne Sütü



**Şekil 10:** FT öncesi ve FT sonrası TSB düzeyleri

*FT: Fototerapi, TSB: Total Serum Bilirubin*

Hiperbilirubinemili grupta TSB düzeyleri ortalama  $16.45 \pm 2.95$  mg/dl (10.2-23.2 mg/dl), kontrol grubunda ise ortalama  $7.70 \pm 0.39$  mg/dl (1.90-11 mg/dl) idi. Hastaların postnatal ortalama  $4.8 \pm 2.2$  günlerinde hiperbilirubinemi tanısı aldıkları görüldü. Bilirubin düzeyleri arasındaki farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Hastaların dokuz (%34.6) tanesine yoğun FT başlandı. FT sonrası TSB değerleri ortalama  $9.99 \pm 1.87$  ölçüldü. Hasta grubunda TSB değerleri arasında FT öncesi ve sonrası değerler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (Şekil 10).

Hasta grubunda 20 (%77) bebeğin sadece anne sütü ile, beş (%19.2) bebeğin anne sütü+mama ile; kontrol grubunda ise 18 (%69.3) bebeğin anne sütü, yedi (%26.9) bebeğin ise anne sütü+mama ile beslendiği görüldü. Her iki grupta da sadece birer bebek (%3.8) mama ile besleniyordu. Bu bebeklerin annelerinin hastanede uzun yatış öyküsü olduğu öğrenildi. Beslenme şekilleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Hasta grubuna postnatal  $4.81 \pm 2.23$  günlerinde sarılık teşhisi konulup tedavi başlandığı görüldü. Tanı aldıkları gün hasta grubunda kilo kaybı ortalama  $\%8.43 \pm 1.1$  iken aynı günlerde bakılan kontrol grubunda ortalama kilo kaybı  $\%6.48 \pm 0.6$  idi. Hasta grubunda 12 (%46.2) bebekte, kontrol grubunda

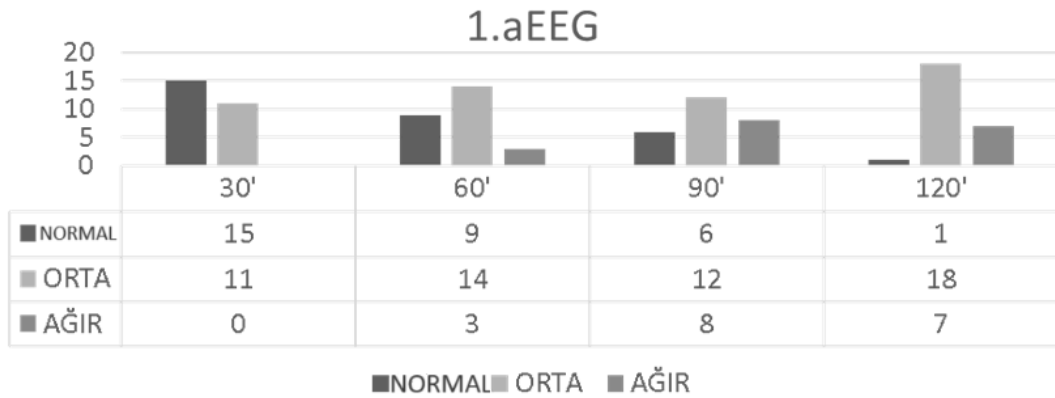
sadece iki (%7.7) bebekte %10'dan fazla kilo kaybı vardı. Her iki grubun kilo kayıpları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).

Hiperbilirubinemili grupta üç vakada (%11.5) Rh uyuşmazlığı, yedi vakada (%26.9) ABO uyuşmazlığı, bir vakada (%3.8) hem ABO hem Rh uyuşmazlığı saptandı. Direkt Coombs testi üç vakada (%11.5) pozitif idi. Bu vakaların hepsinde ABO uyuşmazlığı mevcuttu. Kontrol grubunda ise dört (%15.3) hastada ABO uyuşmazlığı, bir (%3.8) hastada Rh uyuşmazlığı yine aynı hastada Direkt Coombs testi pozitifliği vardı. Kan grubu uyuşmazlıkları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

#### 4.1. aEEG BULGULARI

Kontrol grubu bebeklerin postnatal ikinci günde çekilen aEEG'leri tümüyle normal olarak saptandı.

**Tablo 8.** Hasta grubunun birinci çekilen aEEG etkilenme düzeyleri



*aEEG: Amplitude EEG*

Hasta grubundaki ilk aEEG çekimindeki serebral etkilenme değerlendirildiğinde; kontrol grubunun aEEG değerlendirmesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,01$ ). Tedavinin 30. dakikasında 15 hastanın (%57.7) aEEG kayıtları normal iken 60., 90. ve 120. dakikalarında sırayla dokuz (%34.6), altı (%23), ve bir (%3.8) hastanın kayıtları normaldi; 30. dakikada bebeklerin hiçbirinde ağır etkilenme yok iken 120. dakikada yedi (%27) bebeğin aEEG sinde ağır etkilenme olduğu görüldü. İlk aEEG kayıtlarında 15 (%57.7) hastanın kayıtların



başlarında normal aEEG'ye sahip oldukları görüldü. Bu hastalar içinde sadece birinde (%6.6) etkilenme normal düzeyde kalırken, bir (%6.6) hastanın ağır (normal-ağır), 13 (%86.8) hastanın ise orta (normal-orta) etkilenmeye ilerlediği görüldü. Hastalardan 11 (%42.3) tanesinde kayıt başlarında orta düzeyde etkilenme saptandı. Bu hastaların takibinde beşinde (%45.4) orta düzeyde etkilenmenin devam ettiği, kalanında ise (%54.6) orta-ağır derecede etkilenmeye ilerlediği görüldü.

Normal aEEG'ye sahip olan tek hasta yaşayan ilk canlı erkek bebektir ve duyarlanmamış Rh uyuşmazlığına sahipti. Sadece anne sütü ile besleniyordu, postnatal beşinci günde sarılık tanısı almış ve tanı anında <%10 kilo kaybı mevcuttu.

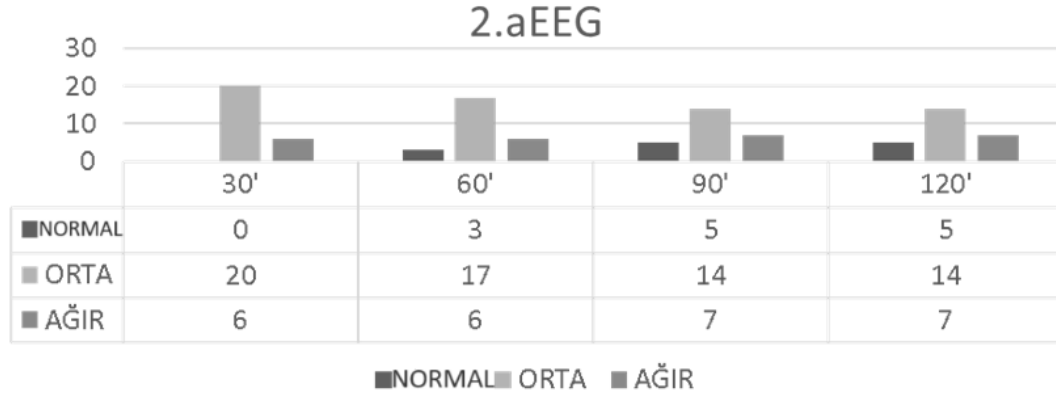
NSVD ile doğan tek hasta normal aEEG'ye sahip olup takiplerinde orta düzeyde (normal-orta) etkilenmeye ilerlemişti. Benzer etkilenmeye sahip olan toplam 13 hasta saptandı. Bu hastaların beşi (%38.4) erkekti. Ortalama postnatal dördüncü günde sarılık tanısı almışlardı. Tanı anında dört (%30.7) hastanın patolojik düzeyde kilo kaybı vardı ve hastaların sekizi (%61.5) sadece anne sütü, biri (%7.8) sadece mama, dördü (%30.7) de anne sütü+mama ile besleniyordu. Hastaların üçünde (%23) duyarlanmamış, ikisinde (%15.3) ise duyarlanmış ABO uyuşmazlığı vardı. Dört (%30.7) hasta yoğun FT almıştı. Bu hastaların ise üçünde (%75) patolojik kilo kaybı, bir tanesinde ise duyarlanmış ABO uyuşmazlığı mevcuttu.

aEEG'de normal-ağır etkilenmeye sahip olan bir hasta postnatal yedinci gününde sarılık tanısı almıştı. Sadece AS ile besleniyordu, patolojik düzeye kilo kaybı ve duyarlanmamış Rh uyuşmazlığı vardı ve yoğun FT almıştı.

aEEG'de orta etkilenmeye sahip olan beş hastanın üçü (%60) erkekti, hastaların tümü sadece AS ile beslenirken, dört (%80) hastada tanı anında patolojik kilo kaybı vardı. İki (%40) hastanın duyarlanmamış ABO, bir (%20) hastanın ise duyarlanmamış Rh uyuşmazlığı vardı. Patolojik kilo kaybı ve Rh uyuşmazlığı olan bir hasta yoğun FT almıştı.

aEEG'de orta-ağır etkilenmeye sahip altı hastanın beşi (%83.3) erkek bebektir. Yine beş hasta (%83.3) sadece AS ile beslenirken, üç (%50) hastanın tanı anında patolojik kilo kaybı vardı. Bir (%16.6) hastada duyarlanmış ABO+Rh uyuşmazlığı vardı. Yoğun FT alan üç hastadan ikisinde (%66.6) patolojik kilo kaybı mevcuttu.

**Tablo 9.** Hasta grubunun ikinci çekilen aEEG etkilenme düzeyleri



*aEEG: Amplitude EEG*

Hasta grubunun fototerapi bittiğinde yapılan 2. aEEG çekimlerinde de kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,01$ ). Bu aEEG'lerin 30. dakikasında normal düzeyde amplitüde sahip hasta yok iken 20 (%77) hastada orta etkilenim, altı (%23) hastada ise ağır etkilenim vardı. Çekimin sonunda orta etkilenimi olan bir hastanın ağır etkilenime ilerlediği, yine orta etkilenimi olan beş hastanın da normal aEEG görünümüne döndüğü görüldü. 13 (%65) hastanın ise etkileniminin orta düzeyde sebaat ettiği görüldü. Hastalardan altısında (%23) aEEG kaydının başlarında ağır etkilenmeye sahip olduğu görüldü. Bu hastalardan bir tanesi (%16.6) takipte orta düzeye (ağır-orta) geriledi. Diğer hastaların kayıt boyunca ağır etkilenimlerinin devam ettiği saptandı. Böylelikle bilirubin düzeyi tedaviyle geriledikten sonra 26 hastadan sadece bir tanesinin kortikal etkileniminin ilerlediği, diğer tüm hastaların etkilenimlerinin aynı derecede devam ettiği ya da gerilediği görüldü.

NSVD olan tek hastanın 2. aEEG kayıtlarında orta düzeyde etkileniminin olduğu görüldü. Benzer etkilenime sahip toplam 13 hasta vardı ve bu hastaların yedisi (%53.8) kızdı. Bu hastalar arasında 10 (%76.9) hasta sadece AS ile beslenirken beş (%38.4) hastada patolojik düzeyde kilo kaybı mevcuttu. Üç (%23) hastada duyarlanmamış, bir (%7.6) hastada duyarlanmış ABO uyumsuzluğu; iki (%15.3) hastada duyarlanmamış Rh uyumsuzluğu vardı. Duyarlanmış Rh+ABO uyumsuzluğu olan tek hastanın da 2.aEEG etkileniminin orta düzeyde olduğu görüldü. Yoğun FT almış olan üç hastanın ikisi (%66.6) patolojik kilo kaybı ve duyarlanmamış Rh uyumsuzluğuna, birisi (%33.3) ise duyarlanmış ABO uyumsuzluğuna sahipti.

Orta-ağır etkilenmeye sahip iki hastadan bir tanesi duyarlanmamış ABO uyuşmazlığına sahip olup, tanı anında fizyolojik kilo kaybı vardı ve tekli FT alan erkek bebektir. Diğer hasta ise tanı anında patolojik kilo kaybı olan ve yoğun FT alan kız bebektir.

Ağır etkilenmeye sahip beş hastanın üçü (%60) kız bebektir. Bunların dördü (%80) sadece AS ile besleniyordu ve üçünde (%60) patolojik kilo kaybı mevcuttu. Bu hastaların birinde (%20) duyarlanmamış, birinde ise duyarlanmış ABO uyuşmazlığı vardı. Üç hasta (%60) yoğun FT almıştı. Bu hastalardan birinde sadece patolojik kilo kaybı, birinde ise hem patolojik kilo kaybı hem de duyarlanmış ABO uyuşmazlığı mevcuttu.

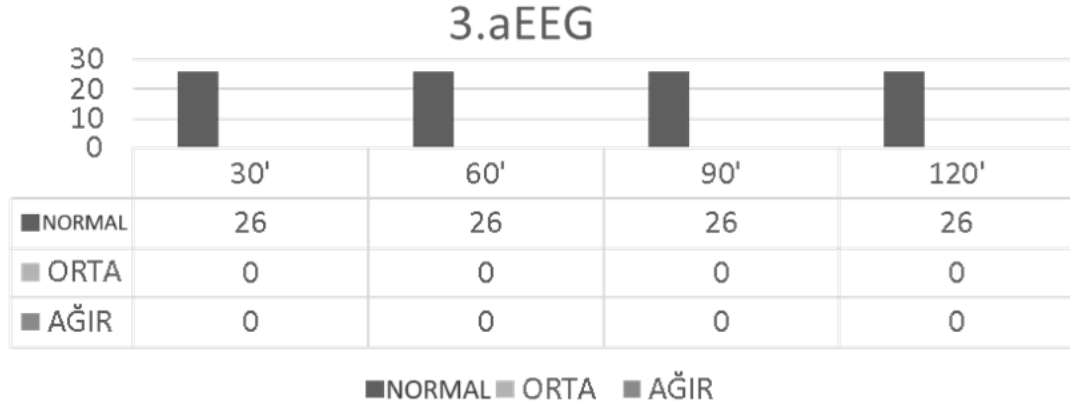
Ağır-orta etkilenmesi olan tek hasta sadece AS ile beslenen ve patolojik kilo kaybı olup yoğun FT alan erkek bebektir.

Orta-normal etkilenmesi olan beş hastanın hepsi erkektir. Hastalardan sadece birinde duyarlanmamış Rh uyuşmazlığı ve yine sadece bir hastada patolojik kilo kaybı olup, yoğun FT almıştı.

İlk ve 2. aEEG etkilenimlerine bütün olarak baktığımızda 15 hastaya FT başlanırken normal aEEG'ye sahip oldukları görülmektedir. Bunların FT bittikten sonra çekilen ikinci aEEG kayıtlarında; dokuzunda (%60) orta düzeye, üçünde (%20) ise ağır düzeye ilerlediği görüldü. Üç bebeğin ise etkilenimi normal olarak devam etti. FT başlangıcında orta düzeyde etkilenmeye sahip 11 hastanın beşinde (%45.4) FT sonunda da etkilenmenin orta düzeyde devam ettiği, dördünde (%36.4) ağır düzeye ilerlediği, ikisinde ise (%18.2) normal aEEG'ye döndüğü görüldü.

Normal aEEG'ye sahip olan üç hastanın hepsinin erkek olduğu, birinde (%33.3) duyarlanmamış Rh uyuşmazlığı, birinde ise tanı anında patolojik kilo kaybı olduğu görüldü. Sadece patolojik kilo kaybı olan hasta yoğun FT aldı.

**Tablo 10.** Hasta grubunu üçüncü çekilen aEEG etkilenme düzeyleri

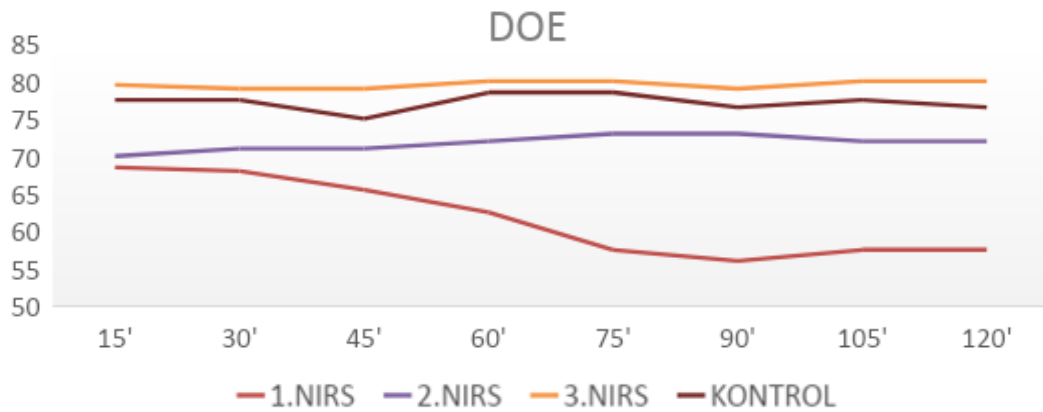


*aEEG: Amplitude EEG*

Hasta grubunun ilk ve ikinci aEEG'leri ile kontrol grubunun aEEG'si arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutken, hasta grubunun üçüncü aEEG'si ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Üçüncü aEEG kayıtlarında hasta grubundaki tüm bebeklerin aEEG etkilenimlerinin tümüyle gerilediği görüldü.

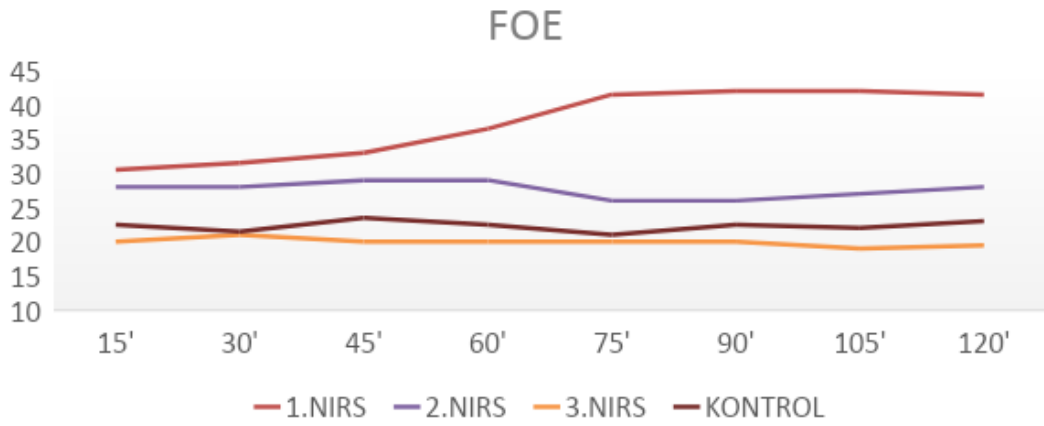
#### 4.2. NIRS BULGULARI

52 bebekten çekilen 104 NIRS kaydındaki DOE ve FOE değerlerinin değişim grafikleri Şekil 11 ve 12'de verilmiştir.



**Şekil 11.** NIRS kayıtlarındaki DOE değerleri

*FOE: Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu, NIRS: Near Infrared Spectroscopy*



**Şekil 12.** NIRS kayıtlarındaki FOE değerleri

*FOE: Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu, NIRS: Near Infrared Spectroscopy*

**Tablo 11.** Hasta ve kontrol grubunun birinci NIRS değerlerinin karşılaştırılması

DANIŞA	HASTA				KONTROL			
	DOE		FOE		DOE		FOE	
	Med (min-max)	A.O ± S.S	Med (min-max)	A.O ± S.S	Med (min-max)	A.O ± S.S	Med (min-max)	A.O ± S.S
15'	68.5 (54-85)	68.38 ± 7.44	30.5 (15-44)	30.85 ± 6.39	77.5 (54-84)	75 ± 6.74	22.5 (15-46)	24.34 ± 6.99
30'	68 (54-85)	68.04 ± 7.29	31.5 (14-44)	31.31 ± 7.23	77.5 (55-83)	74.69 ± 6.90	21.5 (16-44)	24.42 ± 6.97
45'	65.5 (53-84)	65.58 ± 8.85	33 (16-47)	34.15 ± 9.19	75 (55-83)	75 ± 6.45	23.5 (16-45)	24.15 ± 6.79
60'	62.5 (52-82)	63.77 ± 9	36.5 (18-48)	35.12 ± 8.98	76 (54-82)	74.53 ± 6.27	22.5 (18-45)	24.69 ± 6.25
75'	57.5 (52-85)	60.77 ± 8.53	41.5 (15-48)	38.12 ± 8.37	78.5 (58-85)	75.80 ± 6.41	21 (16-42)	23.69 ± 6.29
90'	56 (50-82)	59.96 ± 8.2	42 (18-47)	39.04 ± 7.82	76.5 (62-85)	75.34 ± 5.67	22.5 (13-40)	24.03 ± 6.12
105'	57.5 (50-81)	59.77 ± 8.16	42 (19-49)	39.31 ± 7.95	77.5 (60-85)	75.96 ± 6.00	22 (13-38)	23.38 ± 6.22
120'	57.5 (50-80)	59.96 ± 7.64	41.5 (20-50)	39.38 ± 7.72	76.5 (61-81)	75.26 ± 5.42	23 (14-39)	23.92 ± 5.93

*DOE: Doku Oksijenasyon Endeksi, FOE: Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu, Med: Median, A.O: Aritmetik Ortalama, S.S: Standard Sapma*

Hasta grubunda ilk çekilen NIRS kayıtlarında 15., 30., 45. ve 60. dakikalardaki DOE ve FOE değerlerinin kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı ( $p>0,05$ ), ancak 75. dakikadan itibaren olan farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Hasta grubunda DOE değerleri zamanla düşüş gösterirken 60. dakika ile 75. dakika arasındaki düşüşün daha belirgin olduğu, sonrasında ise düşüş hızının azaldığı hatta bazı bebeklerde plato çizdiği görülmüştür. FOE değerinde ise zamanla artış olduğu görülmektedir. Yine 60. ve 75. dakikalar arasındaki artış farkının yükseldiği, 75. dakikadan sonra artış hızının azaldığı görüldü (Tablo 11).

Hasta grubunda 15. ve 30. dakikada birer (%3.8) hastanın, 45. dakikada dört (%15.4), 60. dakikada sekiz (%30.7), 75. dakikada 11 (%42.3), 90. dakikada 13 (%50), 105. dakikada 12 (%46.2) ve 120. dakikada 10 (%38.4) hastanın DOE değerlerinin normal sınırın (%55-85) altında olduğu görüldü. Ayrıca 15. ve 30. dakikada dokuzar (%34.6) hastanın, 45. ve 60. dakikada 14'er (%53.8) hastanın, 75. dakikada 18 (%69.2) hastanın, 90., 105., 120. dakikalarda ise 19'ar (%73) hastanın FOE değerlerinin normal aralığın (%15-33) üstünde olduğu saptandı.

**Tablo 12.** Hasta ve kontrol grubunun ikinci NIRS değerlerinin karşılaştırılması

DAKİKA	HASTA				KONTROL			
	DOE		FOE		DOE		FOE	
	Med (min-max)	A.O. ± S.S	Med (min-max)	A.O. ± S.S	Med (min-max)	A.O. ± S.S	Med (min-max)	A.O. ± S.S
15'	70 (64-79)	70.73 ± 3.62	28 (21-34)	27.85 ± 3.81	77.5 (54-84)	75 ± 6.74	22.5 (15-46)	24.34 ± 6.99
30'	71 (64-80)	71.27 ± 4.39	28 (20-36)	28 ± 4.27	77.5 (55-83)	74.69 ± 6.90	21.5 (16-44)	24.42 ± 6.97
45'	71 (64-80)	71.73 ± 4.69	29 (20-35)	27.65 ± 4.72	75 (55-83)	75 ± 6.45	23.5 (16-45)	24.15 ± 6.79
60'	70 (64-80)	71.46 ± 4.23	29 (20-36)	27.92 ± 4.1	76 (54-82)	74.53 ± 6.27	22.5 (18-45)	24.69 ± 6.25
75'	72 (65-81)	72.5 ± 4.62	26 (18-35)	26.35 ± 4.56	78.5 (58-85)	75.80 ± 6.41	21 (16-42)	23.69 ± 6.29
90'	73 (65-81)	72.5 ± 4.04	26 (17-35)	26.73 ± 4.26	76.5 (62-85)	75.34 ± 5.67	22.5 (13-40)	24.03 ± 6.12
105'	72 (65-80)	72.38 ± 3.8	27 (19-35)	26.85 ± 3.73	77.5 (60-85)	75.96 ± 6.00	22 (13-38)	23.38 ± 6.22
120'	72 (64-79)	72 ± 3.86	28 (20-36)	27.5 ± 3.82	76.5 (61-81)	75.26 ± 5.42	23 (14-39)	23.92 ± 5.93

**DOE:** Doku Oksijenasyon Endeksi, **FOE:** Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu, **Med:** Median, **A.O:** Aritmetik Ortalama, **S.S:** Standard Sapma

Hasta grubunda ikinci çekilen NIRS kayıtlarının kontrol grubuyla kıyaslamasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p < 0,05$ ). Hasta grubundaki DOE değerlerinin hiçbiri normal değer altında değildi. 15. dakikada yedi (%26.9), 30., 45., 60. dakikalarda dörder (%15.4), 75. ve 90. dakikalarda üçer (%11.5), 105. ve 120. dakikalarda ise ikişer (%7.7) hastanın FOE değerlerinin normal aralığın üstünde olduğu görüldü (Tablo 12).

**Tablo 13.** Hasta ve kontrol grubunun üçüncü NIRS değerlerinin karşılaştırılması

DANIKA	HASTA				KONTROL			
	DOE		FOE		DOE		FOE	
	Med (min-max)	A.O. ± S.S	Med (min-max)	A.O. ± S.S	Med (min-max)	A.O. ± S.S	Med (min-max)	A.O. ± S.S
15'	79.5 (68-84)	79.08 ± 3.29	20 (15-32)	20.54 ± 3.54	77.5 (54-84)	75 ± 6.74	22.5 (15-46)	24.34 ± 6.99
30'	79 (69-83)	78.92 ± 2.71	21 (16-31)	20.65 ± 2.86	77.5 (55-83)	74.69 ± 6.90	21.5 (16-44)	24.42 ± 6.97
45'	79 (69-83)	79.04 ± 3.18	20 (15-31)	20.69 ± 3.75	75 (55-83)	75 ± 6.45	23.5 (16-45)	24.15 ± 6.79
60'	80 (70-82)	78.73 ± 3.12	20 (17-30)	21.23 ± 3.6	76 (54-82)	74.53 ± 6.27	22.5 (18-45)	24.69 ± 6.25
75'	80 (68-84)	79.27 ± 3.17	20 (15-32)	20.31 ± 3.32	78.5 (58-85)	75.80 ± 6.41	21 (16-42)	23.69 ± 6.29
90'	79 (68-84)	78.81 ± 3.23	20 (16-32)	20.58 ± 3.25	76.5 (62-85)	75.34 ± 5.67	22.5 (13-40)	24.03 ± 6.12
105'	80 (69-85)	79.58 ± 3.32	19 (15-31)	19.96 ± 3.38	77.5 (60-85)	75.96 ± 6.00	22 (13-38)	23.38 ± 6.22
120'	80 (71-84)	79.46 ± 2.76	19.5 (15-29)	20 ± 2.94	76.5 (61-81)	75.26 ± 5.42	23 (14-39)	23.92 ± 5.93

*DOE: Doku Oksijenasyon Endeksi, FOE: Fraksiyone Oksijen Ekstraksiyonu, Med: Median, A.O: Aritmetik Ortalama, S.S: Standard Sapma*

Çekilen üçüncü NIRS değerlerinde hasta ve kontrol grubu değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). Ayrıca hastaların hiçbirinin DOE değerleri normal aralığın altında ve FOE değerleri normal aralığın üstünde saptanmadı (Tablo 13).

### **4.3. ABR BULGULARI**

Kontrol grubu postnatal 2-3. günde yapılan ABR ölçümleri tümüyle normal bilateral olarak geçti saptandı. Hasta grubunun fototerapi öncesi yapılan ABR testinden sadece altı hasta (%23) bilateral geçti olarak değerlendirilmiş olup, kontrol grubuyla kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,01$ ). Fototerapiden sonra yapılan ABR testlerinde ise hastaların hepsi bu testten bilateral olarak geçti.

### **4.4. DGTT II BULGULARI**

Hastaların 1., 3., 6. aylarındaki muayeneleri ve sosyal ve nöromotor gelişimleri yaşlarıyla uyumlu saptandı. Aynı zamanda tüm hastaların yapılan Denver II GT Testinden geçtikleri ve normal olarak değerlendirildikleri görüldü.



## 5. TARTIŞMA

Yenidoğanların hemen hepsinde hayatın ilk haftasında bilirubin metabolizmasındaki bazı fizyolojik farklılıklar nedeniyle total bilirubin düzeyinin yükselmesi ve klinik olarak sarılık görülmesiyle oluşan geçici hiperbilirubinemiye “fizyolojik sarılık” denmektedir. Yenidoğanlardaki fizyolojik değişikliklere bir takım klinik durumların (sepsis, asidoz, hipoalbuminemi, hipoksi, menenjit, immün hemolitik anemi gibi) eklenmesiyle TSB seviyeleri daha da artarak oksidatif strese ve buna bağlı serebral hasara yol açabilir. Bu durum “patolojik sarılık” olarak adlandırılır ve tedavi edilmezse ciddi nörolojik etkilenmelere neden olabilir (3). Hiperbilirubineminin serebral toksisiteye neden olduğu bilinmesine rağmen bu toksisitenin hangi mekanizmalarla gerçekleştiği net olarak açıklanamamıştır. Bu nedenle çalışmamızda hiperbilirubinemili bebeklerde serebral korteksin etkilenimini incelemek için aEEG, serebral oksijenizasyon ve perfüzyonun ne derecede etkilendiğini görmek için NIRS ve beyin sapı yanıtlarının etkilenimini görmek için de AABR testi uyguladık. Bu testleri hem tanı aldıkları dönemde hem de etkin tedavi sonrasında tekrarlayarak etkilenimlerin seyri hakkında fikir sahibi olmayı amaçladık. Ayrıca DGTT II ile hastaların ileri dönemlerdeki nöromotor gelişimlerini değerlendirdik.

Gelişmekte olan ülkelerde ciddi hiperbilirubinemi sıklığı gelişmiş ülkelere göre yaklaşık 100 kat fazla olup; bu ülkelerde sarılık nedeniyle hastaneye yatan bebeklerin %3'ünün ABE tanısı aldığı bildirilmektedir (66). Ülkemizde ise sarılık nedeniyle yatırılan 5620 yenidoğanın %6.4'ünde şiddetli hiperbilirubinemi (TSB> 25mg/dl), %0.23'ünde ABE saptanmıştır (67). Şiddetli hiperbilirubinemide nörotoksisite riski arttığı bilinmesine rağmen toksik etkilerin hangi düzeyde ortaya çıktığına dair net bir veri yoktur. Alkén ve ark. 2008-2016 yılları arasındaki İsveç çapında yaptığı kohort çalışmasında 100.000 bebekten 6.8'inde şiddetli hiperbilirubinemi ve 100.000 bebekten 1.3'ünde kernikterus geliştiğini bildirmişlerdir. Kernikterus gelişen bebeklerin TSB değerlerinin 30-48 mg/dL arasında seyrettiği ve %85'inin altında önlenebilir bir neden olduğu belirtilmiştir (68). Ebbesen ve ark. 2000-2007 yılları arasında Danimarka'daki bilirubin düzeyi 450 µmol/L (26.3mg/dL) ve üzerinde olan

hastalar ile bu hastaların bilirubin nörotoksitesi geliştirme insidansını araştırmıştır. Bu çalışmaya göre TSB  $\geq 450$   $\mu\text{mol/L}$  (26.3 mg/dL) olan bebeklerin insidansı yılda 45/100.000 olarak saptanmıştır. TSB  $\geq 600$   $\mu\text{mol/L}$  (34.8 mg/dL) olan bebeklerde akut ve kronik bilirubin ensefalopatisi gelişme riskinin fazla olduğu ve bu bebeklerde nörotoksite insidansının 100.000'de 0.6 olduğu rapor edilmiştir (69). Bhutani ve ark. (70) sarılığın şiddeti için şu tanımları önermiştir:

- $\geq 291$   $\mu\text{mol/L}$  ( $\geq 17$  mg/dL): önemli
- $\geq 342$   $\mu\text{mol/L}$  ( $\geq 20$  mg/dL): şiddetli
- $\geq 427$   $\mu\text{mol/L}$  ( $\geq 25$  mg/dL): aşırı
- $\geq 513$   $\mu\text{mol/L}$  ( $\geq 30$  mg/dL): tehlikeli sarılık.

APA ise kernikterus vakalarının çoğunun TSB düzeyi  $>20$  mg/dL olan bebeklerde meydana geldiğini, ancak pik bilirubin seviyeleri ile davranışsal ve nörogelişimsel sonuçlar arasındaki ilişki hakkında çok çeşitli sonuçlar olması nedeniyle kernikterus için net bir TSB değeri verilmesinin yetersiz olduğunu belirtmiştir (29). Bizim çalışmamızda hasta grubundaki ortalama TSB değeri  $16.45 \pm 2.95$  mg/dl (10.2-23.2 mg/dl) saptandı. Sadece bir tane hastanın TSB değeri  $>20$  mg/dL idi. Ancak dokuz (%34.7) hastaya TSB değerleri exchange sınırına yakın olmaları nedeniyle yoğun fototerapi başlandı. FT başlangıç anında hastalarımızın hiçbirinin aEEG kayıtlarında ağır etkilenme yoktu. Ancak ilk başlarda normal olduğu görülen kayıtların orta ya da ağır etkilenime doğru ilerlediği görüldü. Bununla birlikte son kayıtlarda, yani tedavi sonrasında hastaların hepsinin aEEG kayıtlarının normale döndüğü görüldü. Yine benzer şekilde tanı anındaki NIRS kayıtlarında ortalama DOE ve FOE değerleri normal aralıktayken, takiplerde DOE değerlerinde anlamlı düşüş, FOE değerlerinde ise anlamlı artış olduğu ve yine son NIRS kayıtlarında, yani tedavi sonrası ortalama değerlerin ise tümüyle normal aralığa döndüğü görüldü. Hastaların çoğunda TSB değerlerinin 20 mg/dl'nin altında olması ve uygun tedavinin zamanında başlanmasından dolayı hastaların hepsinde ABE tablosunun geçici yani reversible olduğu ve hiçbirinin kernikterusa ilerlemediği görüldü.

Çalışmalarda erkek bebeklerde yenidoğan sarılığının daha sık görüldüğü; erkek/kız oranının 1-1.5 arasında olduğu bildirilmiştir (67,71,72). Yine erkek

bebeklerde ciddi hiperbilirubineminin ve bilirubin ensefalopati sıklığının daha fazla olduğu bildirilmektedir (40,73,74). Becu-Villabos ve ark. (75) erkek bebeklerin bilirubin ilişkili etkilenime yatkınlığının olmasını, intrauterin gonadotropinden kaynaklanabileceğini, geç embriyonik dönemde ve erken postnatal yaşamda SSS gelişimi üzerinde etkilerinin olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda sarılık ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. Sarılık grubunda literatür verileri ile uyumlu olarak, bebeklerin %57.7'si erkek olup; erkek/kız oranı 1.36/1 idi. Etkilenme durumlarına baktığımızda tedavi başlangıcında erkek hastaların yedisinde (%46.6) aEEG kaydında etkilenme yokken kız bebeklerin sekizinde (%72.7) etkilenme yoktu. Yine tedavi başlangıcında çekilen NIRS kayıtlarında erkek bebeklerin DOE ortalaması  $68.26 \pm 1.84$  iken FOE ortalamaları  $28.73 \pm 0.8$  idi. Kız bebeklerin ise DOE ortalaması  $68.54 \pm 2.46$  iken FOE ortalamaları  $26.63 \pm 1.34$  idi. Yani erkek bebeklerde bu dönemde rSO<sub>2</sub>'nin daha az olduğu ve serebral perfüzyonun daha fazla olduğu görüldü.

NSVD sırasında gelişebilecek uzamış travay, zor doğum öyküsü olması, vakum ekstraksiyonu gibi yöntemler kullanılmasından dolayı oluşabilecek komplikasyonlar hiperbilirubinemi için risk faktörüdür. Aynı zamanda C/S ile doğum annenin hastanede kalış süresini uzamasına böylelikle bebeği uygun ve yeterli şekilde emzirmesine fırsat sağlar (29,76). Bizim çalışmamızda hasta grubundan sadece bir hastanın NSVD ile doğduğu, kontrol grubundaki bebeklerin tümünün C/S ile dünyaya geldiği görüldü. NSVD ile doğan bebeğin aEEG kayıtlarında ağır etkilenmeye rastlanmadı. C/S ile doğan 25 hastanın beş (%20) tanesinin postnatal ilk 48 saatteyken ve annenin hastanede yatışı esnasında tanı aldığı görüldü. Hastanemiz 3. basamak sağlık kuruluşu olduğu ve özellikli doğumların daha sık alınmasından dolayı C/S oranının yüksek olduğu düşünüldü. Ayrıca C/S ile doğum yapan annelerde hastanede kalma süresinin artması sarılık vakalarının daha erken dönemde yakalanmasını sağladığı görüldü.

Gebelik sayısı arttıkça annenin bebeği besleme tecrübesi artacağı ve daha etkin beslenme sağlanabileceği için hiperbilirubinemi sıklığı azalmaktadır (77). Bazı tahminlere göre de annelerde laktasyonun doğumdan 72 saat sonra başlaması durumu (gecikmeli laktasyon) ilk kez anne olanların %33'ünde görülür (78,79). Bu nedenle de yaşayan ilk çocukta sarılık riskinin arttığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda hasta

grubundaki bebeklerin altı (%23) tanesi yaşayan ilk bebektir ve kontrol grubuyla aralarında istatistiksel bir fark saptanmadı. Ancak ilk canlı bebeklerin TSB ortalaması  $16.9 \pm 0.62$  saptanarak ortalama TSB değerinin üzerinde olduğu görüldü.

APA 2004 (29) kılavuzu anne yaşının 25 ve üzerinde olmasını sarılık için minör risk kategorisine alırken, Gale ve arkadaşlarının (80) çalışmasında, anne yaşının 35'den büyük, 19'dan küçük olmasının hiperbilirubinemi riskini arttırdığı saptanmıştır. Çalışmamızda kontrol ve sarılık gruplarında anne yaşı sırasıyla  $31.6 \pm 4.3$  ve  $31.2 \pm 6.0$  olup; anne yaşları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızdaki annelerin altısı (%23) 35 yaşından büyükken, 19 yaşından küçük anne yoktu. Anne yaşı 35'ten büyük olan altı bebeğin dördünde (%66.6) kilo kaybının patolojik düzeyde olduğu, ancak tanının ortalama  $4.66 \pm 1.4$  günde konulduğu, ortalama TSB değerinin ise  $14.86 \pm 1.22$  saptandığı görüldü. Anne yaşının ileri olması etkin beslenememe, dolayısıyla kilo kaybı ile ilişkili bulunurken, TSB düzeyleri ve tanı yaşının ortalamasının altında bulunması ileri yaştaki annelerin sarılığı daha erken farkettiğini düşündürmektedir.

Yenidoğan bebekte tartı kaybı hiperbilirubinemi için bir risk etmeni olarak belirtilmiştir (3,29,81,82). Patolojik oranda tartı kaybı, bebeğin yetersiz beslendiğini, enterohepatik bilirubin döngüsünün arttığını gösterir. Mekonyumda da %0.1 oranında bilirubin olduğu düşünülürse yetersiz beslenen bebeklerde mekonyum çıkışının gecikmesine ve azalmasına bağlı sarılık gelişmesine neden olmaktadır. Öztürk'ün (83) hiperbilirubinemi ile takip edilen bebekleri retrospektif incelediği çalışmada; hastaların %19'unda patolojik kilo kaybı, benzer şekilde Okan ve ark. (84) yaptığı çalışmada hastaların %11.1'inde patolojik kilo kaybı olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda patolojik kilo kaybı ( $\geq 10$ ) olan hasta sayısı 12 (%46.2) olarak literatüre göre yüksek saptandı. Patolojik kilo kaybı olan bebeklerin ortalama TSB düzeyi  $16.89 \pm 0.89$  mg/dl ile ortalamanın üstündeydi. Hasta ve kontrol gruplarının kilo kaybı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, kilo kaybı, yüksek serum bilirubin değerleri açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte patolojik kilo kaybı olan 12 hastanın yedisi (%58.3) yoğun FT tedavisi almıştır ve bu oran da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Chen ve ark. (85) yaptığı çalışmada yalnızca anne sütü ile beslenen yenidoğanlar, yalnızca formülle beslenen grupla karşılaştırılmış ve sadece anne sütü

ile beslenen grupta TSB düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca sadece anne sütü alan bebeklerde patolojik kilo kaybı yaşayanlar daha fazla, idrar ve gaita çıkış miktarı daha az saptanmıştır. Bu da sadece anne sütüyle beslenenlerde yetersiz kalori alımına bağlanmıştır. Yine benzer birçok çalışmada, sadece anne sütü ile beslenme, yetersiz beslenmeye bağlı aşırı kilo kaybının neden olduğu ciddi hiperbilirubinemi için risk faktörü olarak bildirilmişken, mamayla beslenmenin riski azaltan faktörlerden biri olduğu ileri sürülmüştür (86-92). Çalışmamızda sarılıklı bebeklerin %77'si sadece anne sütü ile, %19.2'si anne sütü ve formüla ile, %3.8'i ise sadece formüla ile besleniyordu. Sarılık grubundaki bebeklerin çoğunun sadece anne sütüyle beslenmesi ve %46.2'sinde patolojik tartı kaybı saptanması; yetersiz anne sütüne bağlı kalori eksikliğinin yenidoğan sarılığında önemli rol oynadığını göstermektedir.

APA (29) ve Türk Neonatoloji Derneği (3), sarılıktan korunmak için tüm gebelerde ABO ve Rh kan gruplarına bakılmasının önemli olduğunu vurgulamıştır. Anne kan grubunun bilinmediği ya da O veya Rh (-) olduğu durumlarda, kord kanından direkt Coombs testi, ABO ve Rh kan grubuna bakılması önerilmektedir (3,29). Günay'ın (93) yaptığı çalışmada sarılık etiolojisinde hastaların %29.2'sinde ABO uyuşmazlığı, %5.4'ünde Rh uyuşmazlığı ve %2.3'ünde ABO+Rh uyuşmazlığının belirlendiğini belirtmişlerdir. Katar ve ark. (94) kan değişimi yapılan 56 term bebekte hiperbilirubinemi etiolojisini retrospektif olarak inceledikleri çalışmada; Rh uyuşmazlığını %21.4, ABO uyuşmazlığını %34, ikisi bir arada ise %4 olguda bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan sarılık çalışmalarda ABO uyuşmazlığının %21.3 ile %34 oranlarıyla en sık immün hemolitik hastalık nedeni olduğu bildirilirken, Rh uyuşmazlığı %5.4-21.4 oranlarında saptanmıştır (67,71,72,95,96). Çalışmamızda kan grubu uyuşmazlıkları açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, literatürle uyumlu olarak hasta grubunda yedi (%26.9) hastada ABO uyuşmazlığı, üç (%11.5) hastada Rh uyuşmazlığı vardı. Bir (%3.8) hastada hem ABO hem de Rh uyuşmazlığı mevcuttu. ABO uyuşmazlığı olan üç hastanın direkt Coombs testi pozitif saptanırken, Rh uyuşmazlığı olan hiçbir hastada direkt Coombs pozitifliği yoktu. ABO uyuşmazlığı olan hastaların %28.5'i, Rh uyuşmazlığı olan hastaların ise %66.6'sı yoğun FT alırken, ABO ve Rh uyuşmazlığına sahip tek hasta tekli FT aldı. Yine direkt Coombs pozitifliği olan üç hastanın ikisi

(%66.6) yoğun FT aldı. Bu bulgularla, literatüre benzer şekilde; Rh uyuşmazlığının, ABO ve/veya Rh+ABO uyuşmazlığına göre daha şiddetli seyrettiği görüldü (97).

Tedavide amaç yüksek serum bilirubininin düşürülmesini sağlayıp nörotoksik düzeylere yükselmesini önlemektir. Bunun için çoğunlukla FT, bazı durumlarda kan değişimi, immun hemolitik durumlarda ise bazen İVİG kullanılmaktadır. Tedavi kararı bebeğin risk faktörleri, gebelik yaşı, postnatal yaşı ve TSB düzeyleri göz önünde bulundurularak verilir (3). Çalışmamızda hastaların hepsinde yüksek TSB değerleri fototerapi ile normal düzeylere düştü. Hiçbir hastanın kan değişimi, İVİG endikasyonu olmadı. Hastalardan dokuzuna (%34.6) yoğun fototerapi başlandı. ABO uyuşmazlığı olan yedi hastadan ikisine (%28.5), Rh uyuşmazlığı olan üç hastadan ikisine (%66.6) yoğun fototerapi uygulandı. Ayrıca patolojik kilo kaybı olan 12 hastanın yedisine (%58.3) yoğun fototerapi uygulanmış olup bu oran istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Patolojik kilo kaybının yüksek TSB değerleri ve yoğun FT açısından risk faktörü olduğu düşünüldü.

ABE gelişen yenidoğanlarda uygun tedavi ile bulgular tümüyle geri dönebilirken, kernikterus gelişmesi olayın kalıcı olduğunu göstermektedir ve amaç bunun bebeklerde gelişmesini önlemektir. BIND gelişen yenidoğanlar, özellikle etkilenimin başlangıç evresinde ensefalopatinin tipik klinik belirtilerine sahip olmayabilir. Daha önceki çalışmalarda hem bilirubinin etkilediği serebral bölgeleri hem de patogenezi aydınlatmak amacıyla hastalara MR çekilmiş olup, MR'da özellikle preterm hastalarda fizyolojik gelişen myelinizasyona bağlı yanıtıcı görüntüler saptandığı bildirilmiştir (5). Bu maksatla, bu çalışmada hiperbilirubinemi saptanan geç pretermelerde bilirubinin akut nörolojik etkilerini aEEG, NIRS ve ABR ile uzun dönemde ise DGTT II ile değerlendirmeyi amaçladık.

Kan beyin bariyerini geçen indirekt bilirubinin SSS'de çeşitli bölgelerde biriktiği gösterilmiştir. Serebellum, koklea, okülomotor nükleus, bazal ganglionlar ve hipokampus bilirubin ensefalopatisinin en çok etkilediği bölgelerdir (2,48,98). Hipotalamus ile globus pallidus arasındaki sinyal döngüsü kortikal nöronların elektriksel aktivitesi ile yakından ilişkilidir. Dolayısıyla, akut bilirubin ensefalopatisindeki EEG aktivite değişikliğinin buna karşılık gelen nöropatolojik etkilenim sonucu gelişebilir. Bu nedenle, aEEG'nin ABE'nin tanısında veya öngörülmesinde bir rol oynayabileceğini düşünüyoruz.

Literatürde hiperbilirubineminin aEEG üzerindeki etkileri hakkında özellikle geç pretermlere yönelik oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde 26-32. gestasyonel hafta arasında doğan 34 bebeğe 1., 2., 3., 4., 5., 8. ve 15. günlerde aEEG çekilmiş, TSB ile aEEG amplitüd düzeyleri arasında eş zamanlı bir etkilenmenin olmadığı, ancak 8. günde çekilen aEEG amplitüd düzeyleriyle pik TSB düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu, bu bulguların 15.günde çekilen aEEG’de ise tümüyle normale döndüğü, fototerapi uygulamasının aEEG bulguları üzerine olumsuz bir etkilenme göstermediği bildirilmiştir (6). Çin’de 2009-2015 yılları arasında 35 hafta ve üzerinde doğup neonatal hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi yapılan 39 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada; hastalar bilirubin ensefalopatisinin klinik bulgularına göre ensefalopatisi olanlar ve ensefalopatisi olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Kan değişiminden yarım saat öncesinde aEEG bağlanmış ve 6-8 saatlik süre boyunca çekim yapılmış, aEEG kayıtları amplitüd, uyku uyanıklık döngüsü ve nöbet açısından değerlendirilmiştir. Ensefalopatisi olan gruptaki bebeklerde zemin aktivitesinin sürekli olmadığı, anormal amplitüdde olduğu, uyku uyanıklık döngüsünün olgunlaşmadığı ve bu hastalarda elektrografik nöbetlerin olduğu bildirilmiştir (7). Çin’de yapılan diğer bir çalışmada 2013-2015 yılları arasında neonatal hiperbilirubinemi ile başvuran 203 term bebek dahil edilmiş olup, hastalara pik TSB gözleendiği andan itibaren 12 saat boyunca aEEG çekimi yapılmıştır. Bu çalışmada sadece hastaların uyku-uyanıklık döngüsüne bakılmış olup; 14 (%6.8) hastanın hiç uyku uyanıklık döngüsünün olmadığı, 75 (%36.9) hastada uyku uyanıklık döngüsünün azaldığı (12 saat içinde 7 döngüden az) tespit edilmiştir. Geri kalan hastaların uyku-uyanıklık döngüsünün bozulmadığı gözlenmiş olup, döngü sayısının TSB düzeyi arttıkça azaldığı rapor edilmiştir (99). Bizim çalışmamızda da hiperbilirubinemili hastalardaki ilk ve ikinci aEEG kayıtlarında kontrol grubunun kayıtlarına göre istatistiksel olarak anlamlı etkilenme olduğu görüldü. Ayrıca çekilen ilk aEEG kayıtlarında hastalar FT almasına rağmen orta-ağır etkilenme oranının arttığı, ancak çekilen 3. aEEG’lerin tamamen normale döndüğü görüldü. aEEG sinyallerini FT ışığından etkilenmediği Ter Host ve ark.’nın (6) çalışmalarında gösterildiği için, çalışmamızdaki aEEG etkilenimlerinin bilirubin nörötoksitesine bağlı geliştiğini düşünüyoruz. Yani yukarıdaki çalışmalarda olduğu gibi

hiperbilirubineminin elektriksel kortikal aktivite üzerinde gecikmiş ve uygun tedaviyle tümüyle geri dönüşümlü bir etkisinin olduğu anlaşılmaktadır.

Karaciğer hastalığı ve direkt hiperbilirubinemisi olan yetişkinlerde yapılan çalışmalarda; yüksek bilirubin düzeyleri ile NIRS arasında bir ilişki olabileceği bildirilmekle birlikte, yenidoğanlarla ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Literatür tarandığında hiperbilirubinemili yenidoğanlarda NIRS monitorizasyonu yapılan sadece bir tane çalışma olduğu görüldü. Doğum haftası 25-29 hafta arası olan aşırı düşük doğum ağırlıklı (500-900 gr) kolestazlı dört bebek ile yapılan bu çalışmada; yüksek bilirubin değerlerinde NIRS ile ölçülen serebral bölgesel oksijen saturasyonu ( $rSO_2$ ) düşük saptanmıştır. Bunun da serebral hipoksi için risk oluşturabileceği düşünülmüştür. Anormal NIRS değerleri hemogloblin konsantrasyonu, kısmi  $CO_2$  basıncı, oksijen saturasyonu ( $SatO_2$ ), laktat seviyeleri veya kan basıncındaki anormallikler ile açıklanamamış, ayrıca ultrason ile serebral kan akışının ve kalp debisinin normal olduğu görülmüştür. Dolayısıyla  $rSO_2$  değerlerindeki azalma hiperbilirubinemi etkisine bağlanmıştır. Kolestaz düzeldiğinde NIRS izlemi yeniden başlatılmış ve normal değerlerde olduğu görülmüştür. Sonuç olarak bu durumun NIRS ile dokuya yayılan ışığın bilirubin ile Hb arasında yarışmalı olarak absorbe edilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (100).

Çalışmamız indirekt hiperbilirubinemili geç preterm bebeklerde serebral NIRS etkilenmesinin değerlendirildiği ilk çalışma olup, hasta grubunun birinci NIRS monitorizasyonunun ilk bir saatinde anlamlı bir etkilenme görülmedi. Ancak 60. dakikadan sonra alınan DOE değerlerinin zamanla düşüş gösterdiği, FOE değerlerinin arttığı ve en belirgin değişikliğin 60. dakika ile 75. dakika arasında kaydedilen değerlerde olduğu görüldü. DOE'nin azalıp FOE'nin artması venöz  $HbO_2$ 'nin azaldığını ve dokunun harcadığı oksijenin arttığını düşündürmektedir. İkinci NIRS kayıtlarında da hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunurken, üçüncü NIRS kayıtlarında anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü. Yine aEEG ile benzer şekilde çalışmamızda sarılıklı bebeklerde serebral perfüzyonun da gecikmeli olarak etkilendiğini, ancak uygun ve zamanında tedaviyle bu bulguların da tümüyle geriye dönüşlü olduğunu düşünüyoruz.

Bilirubinün nöronlar üzerine toksik etkisinin en fazla araştırıldığı konu beyin sapı uyarılmış potansiyelleridir. Bilirubinün işitsel yolda birikip koklear çekirdeklere hasar



verdiği bilinmektedir. Bu konuda insanlarda yapılan çalışmalarda; yüksek bilirubin değerleri mevcut iken yapılan ABR testlerinde I., V. dalga latansları ile I-V. dalga intermik latanslarının uzadığı ve TSB düzeylerinin tedavi sonrası normal sınırlara gerilemesiyle kaybolduğu bildirilmiştir (2). Chen ve ark. (101) yaptığı çalışmada hiperbilirubinemiye bağlı işitsel nöropati spektrum bozukluğu insidansını %2.2 olarak saptamış ve bu değişikliklerin çoğunlukla geçici olduğunu bildirmiştir. Soni ve ark. (102) hiperbilirubinemi nedeniyle takip edilen 30 yenidoğanın dahil edildiği çalışmasında; olguların onunda (%33.3) BERA değişikliği olduğu, sekiz (%26.6) olguda taburculuk sırasında değişikliklerin devam ettiği ve bunlardan üçünde (%10) üç ay sonraki takiplerinde dahi değişikliklerin devam ettiği belirtilmiştir. Ancak, hastalar daha uzun süreli izlenmemiştir. Ayrıca 3. ayda etkilenmenin devam ettiği hastaların TSB değerlerinin 25 mg/dl'den fazla olduğu belirtilmiştir. Yani bu olgular bizim çalışmamızdan farklı olarak çok ciddi hiperbilirubinemisi olan olgulardır. Vinodh ve ark. (103) çalışmasında ise hiperbilirubinemili 51 yenidoğanın 18 (%35.2) tanesinin ABR testinden en az bir kulağının kaldığı, ancak bu hastaların %61.6'sında bu değişikliklerin geri dönüşümlü olduğu belirtilmektedir. Ciddi hiperbilirubinemi ve buna bağlı nörolojik disfonksiyonu olan  $\geq 35$  haftalık doğan 77 yenidoğanın alındığı bir diğer çalışmada ise bebeklere ya aEEG+MR ya aEEG+ABR ya da aEEG+MR+ABR çekilmiş, olumsuz nörolojik sonuç saptananlarda ABR'nin duyarlılığı aEEG'ye göre %83.3'e %35.7 ve özgüllüğü %92'ye %74.1 olarak daha yüksek saptansa da erken dönemde çekilen aEEG'nin olumsuz nörolojik sonucu ön görmede daha iyi olabileceği vurgulanmıştır (5).

Bizim çalışmamızda da hasta grubuna ilk yapılan ABR testlerinde 20 (%77) hastanın bilateral kaldığı, ancak FT sonrası bakılan ABR testlerinde tüm hastaların testten geçtiği görüldü. Ayrıca ilk yapılan ABR'lerde kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. ABR değerlendirmesinin de aEEG ve NIRS sonuçları ve literatür ile uyumlu olarak hiperbilirubinemide ABR testinin de etkilendiği, fakat uygun ve zamanında tedaviyle bu etkilenmenin de tümüyle geri dönüşümlü olduğu görüldü. ABR'den kalan hastaların ortalama TSB düzeyi  $17.13 \pm 0.63$  mg/dl olarak ortalama TSB değerlerinin üzerinde saptandı. ABR testinde etkilenme oranının TSB düzeyi ile doğru orantılı olduğu kanısına varıldı.

Bildiğimiz kadarıyla hiperbilirubinemili geç pretermelerde aEEG, NIRS ve ABR'nin birlikte değerlendirildiği bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu yönüyle literatürde ilk olduğunu düşündüğümüz çalışmamızda; fototerapi alırken çekilen aEEG, NIRS ve ABR tetkiklerinde anlamlı bir nörolojik etkilenim olduğu ancak, bu etkilenimin uygun ve zamanında tedavi ile tümüyle düzeldiği, yani geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca postnatal 1., 3., 6. ayda fizik muayene ve DGTT II bulguları tümüyle normal değerlendirilmiştir.

Geç prematüre (35<sup>0/7</sup>- 36<sup>6/7</sup> gebelik haftası) doğup indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle FT alan 26 hastanın kontrol grubuyla aEEG, NIRS ve ABR bakımından akut dönemde değerlendirildiği, ayrıca postnatal 6. ayda DGTT II ile değerlendirildiği bu çalışmada; hasta grubunda TSB artışıyla ilk aEEG kayıtlarında zamanla kortikal etkilenme düzeylerinde bir artış olduğu, tedavi sonrası 8. günde çekilen üçüncü aEEG kayıtlarının hepsinin normale döndüğü, yani kortikal etkilenmenin gecikmeli olarak ancak tam bir şekilde düzeldiği saptandı.

NIRS görüntülemeleri karşılaştırıldığında ise ilk NIRS tetkikinde hasta grubunda 1. saatten itibaren anlamlı bir etkilenme olduğu, DOE değerinin düşerken FOE değerinin arttığı görüldü. İkinci NIRS görüntülemelerinde ise değerler normal aralıklara yaklaşmış olsa da hala tamamen normale dönmediği, ancak üçüncü NIRS kayıtlarında ise hasta grubu değerlerinin tamamen normale döndüğü ve değerlerin kontrol grubuna benzer olduğu gözlemlendi. Hasta grubunda DOE değerlerinin düşüp FOE değerlerinin artması; bilirubin serebral venöz oksijen düzeyini azaltması ve serebral perfüzyonu arttırmasına bağlı geliştiği yönünde değerlendirildi.

Hasta grubunun ilk ABR değerlendirmesinde olguların çoğunun bu testten kaldığı, ancak tedavi sonrası tümüyle düzeldiği görüldü. Ayrıca hastaların uzun dönemli incelemelerinde hepsinin tamamen normal muayene bulguları ve normal DGTT II'ye sahip olduğu görüldü.

Sonuç olarak, bu çalışmayla indirekt hiperbilirubineminin geç pretermelerde akut dönemde serebral fonksiyonların aEEG, NIRS ve ABR testleriyle etkilenmiş olduğu, ancak uygun ve zamanında tedavi ile bu etkilenmelerin tümüyle gerilediği ve normaleştiği, ayrıca ileri dönemlerdeki kontrollerinin de normal saptandığı gösterilmiştir. Bu nedenle hiperbilirubinemi olgularında erken tanı ve uygun tedavinin

zamanında yapılmasının, hiperbilirubinemiye bağlı akut serebral etkilenmelerin tümüyle düzelmesi açısından oldukça önemli olduğu bir kez daha anlaşılmaktadır.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile fototerapi tedavisi alan geç preterm bebekler ve aynı haftalar arasında doğup, sağlıklı olan yenidoğanlar hiperbilirubineminin serebral etkilerini göstermek amacıyla aEEG, NIRS, ABR ve DGTT II tetkikleriyle değerlendirildi. Toplam 26 hasta, 26 kontrol gurubuyla yapılan bu çalışmanın sonunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anne yaşları, cinsiyet, Apgar skorları, doğum kiloları-boyları-baş çevreleri, kaçınıcı yaşayan bebek oldukları, doğum şekilleri ve doğum haftaları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ).

2. Patolojik düzeyde kilo kaybı yüksek serum bilirubin düzeyleri için risk faktörü olarak değerlendirildi.

3. Kontrol grubunun aEEG kayıtları tamamen normaldi.

4. Hasta grubundaki ilk ve ikinci aEEG çekimindeki serebral etkilenme değerlendirildiğinde; kontrol grubunun aEEG değerlendirmesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,01$ ). Ancak, çekilen üçüncü aEEG kayıtlarında kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

5. Hasta grubunun birinci aEEG kayıtlarında tedavinin 30. dakikasında vakaların 15'i (%57) normal aEEG'ye sahip iken, 60., 90. ve 120. dakikalarında sırayla dokuz (%34), altı (%23), ve bir (%4) hastanın normal aEEG'ye sahip olduğu; 30. dakikada bebeklerin hiçbirinde ağır etkilenmenin olmadığı, ancak 120. dakikada yedi (%27) bebeğin aEEG'sinde ağır etkilenme olduğu görüldü. Yani ilk çekimlerde normal aEEG'ye sahip olan hastaların sayısı azalırken, orta ve ağır etkilenmeye sahip olan hastaların sayısında artma olduğu görüldü.

6. Hasta grubunun ikinci aEEG kayıtlarında 20 (%76.9) hastada başlangıçta orta düzeyde etkilenme vardı. Bu hastalardan ikisi (%10) ağır düzeye ilerlerken, beş (%25) hastanın kayıtlarının ise normal aEEG'ye döndüğü görüldü. Etkilenimi gerileyen hastaların daha fazla olduğu görülmesine rağmen, hala orta ve ağır etkilenmiş hasta sayısı normal aEEG'ye sahip hasta sayısından fazlaydı.

7. Hasta grubunun üçüncü aEEG kayıtları ise tamamen normale dönmüş olduğu görüldü.

8. Hastaların birinci NIRS kayıtlarında 60. dakikadan sonra kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.05$ ). İkinci ve üçüncü NIRS kayıtlarında ise kontrol grubuyla anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

9. Kontrol grubunun çekilen NIRS kayıtlarının tümüyle normal olduğu görüldü.

10. Hasta grubunu birinci NIRS kayıtlarında DOE değerleri zamanla düşüş gösterirken, 60. dakika ile 75. dakika arasındaki düşüşün daha belirgin olduğu görüldü. FOE değerinde ise zamanla artış olduğu saptandı. Yine 60. ve 75. dakikalar arasındaki artış farkının yükseldiği görüldü.

11. Yine birinci NIRS kayıtlarında 15. ve 30. dakikada birer (%4) hastanın, 45. dakikada dört (%16), 60. dakikada sekiz (%32), 75. dakikada 11 (%42), 90. dakikada 13 (%50), 105. dakikada 12 (%46) ve 120. dakikada 10 (%38) hastanın DOE değerlerinin normal sınırın (%55-85) altında olduğu görüldü. Ayrıca 15. ve 30. dakikada dokuzar (%34) hastanın, 45. ve 60. dakikada 14'er (%53) hastanın, 75. dakikada 18 (%69) hastanın, 90., 105., 120. dakikalarda ise 19'ar (%73) hastanın FOE değerlerinin normal aralığın (%15-33) üstünde olduğu saptandı.

12. Hasta grubunun ikinci NIRS kayıtlarında ise değerler normal aralıklara yaklaşmış olsa da hala tamamen normale dönmediği görüldü.

13. Hasta grubundaki DOE değerlerinin hiçbiri normal değer altında değildi. 15. dakikada yedi (%26), 30., 45., 60. dakikalarda dörder (%16), 75. ve 90. dakikalarda üçer (%11), 105. ve 120. dakikalarda ise ikişer (%8) hastanın FOE değerleri normal aralığın üstünde saptandı.

14. Hasta grubunu üçüncü NIRS kayıtları ise tamamen normaldi.

15. Kontrol grubunun postnatal 2-3. günde yapılan ABR ölçümleri tümüyle normal, bilateral olarak geçti saptandı.

**16.** Hasta grubunda fototerapi öncesi yapılan ABR testinden sadece altı hasta (%23) bilateral geçti olarak değerlendirildi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,01$ ). Fototerapiden sonra yapılan ABR testlerinde ise hastaların hepsi bu testten bilateral olarak geçti.

**17.** Hastaların 1., 3., 6. aylarındaki muayeneleri ve sosyal ve nöromotor gelişimleri yaşlarıyla uyumlu saptandı.

**18.** Tüm hastaların yapılan Denver II GT Testinden geçtikleri görüldü.

Bu sonuçlar gösterdi ki:

- Bilirubin serebral fonksiyonlar için potansiyel tehlike oluşturmaktadır.
- Hiperbilirubinemili geç preterm bebeklerin aEEG'lerinde etkilenimler olmaktadır. Dolayısıyla bu bebeklerde serebral kortikal aktivite etkilenmektedir.
- Hiperbilirubinemili geç preterm bebeklerin NIRS kayıtlarında DOE değerinde azalma, FOE değerinde artış görülmektedir. Yani bilirubinün neden olduğu toksisite serebral aktivitede artmaya neden olarak serebral perfüzyonu etkilemektedir.
- Hiperbilirubinemili geç preterm bebeklerin FT öncesi ABR testlerinde etkilenme olmaktadır. Bu da sarılıklı bebeklerde beyin sapı oluşumlarının etkilendiğini göstermektedir.
- Hastaların takiplerindeki muayeneleri ve nörogelişimsel basamakları normal olarak değerlendirildi ve 6. aydan sonra yapılan Denver II GT Testi de normaldi.
- Bilirubin belli düzeylerin üzerinde geç preterm bebeklerde nörotoksik bir moleküldür. Fakat zamanında ve uygun tedaviyle bu nörotoksisite tümüyle geri dönüşlü olabilmektedir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Özdemir ÖMA. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi tanı ve tedavisi. *Pam Tıp Derg* 2020;13:463-475.
2. Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015;1618-1673.
3. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. *Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi 2022*.
4. Harris M, Bernbaum J, Polin J, et al. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001;107:1075.
5. Yuan X, Song J, Gao L, Cheng Y, Dong H, Zhang R, et al. Early amplitude-integrated electroencephalography predicts longterm outcomes in term and near-term newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatr Neurol* 2019;98:68e73
6. Ter Horst HJ, Bos AF, Duijvendijk J, Hulzebos CV. Moderate unconjugated hyperbilirubinemia causes a transient but delayed suppression of amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants. *Neonatology* 2012;102:120e5.
7. Lu W, Yang X, Ning S, Chen Z, Pan S. Fully automated simultaneous peripheral arteriovenous exchange transfusion not seen to aggravate brain function and the disorder of the internal environment in neonates with severe hyperbilirubinemia
8. Roy-Chowdhury N., Roy-Chowdhury J. Classification and causes of jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemi /<https://www.uptodate.com/contents/classification-and-causes-of-jaundice-or-asymptomatic-hyperbilirubinemia>.
9. Maisels MJ, Watchko JF. Jaundice. In: MacDonald MG, Seshia MMK, eds. *Avery's neonatology. Pathophysiology and management of the newborn*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2016;587-645.
10. Ronald J Wong, BA, Vinod K Bhutani. Unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn: Pathogenesis and etiology. /<https://www.uptodate.com/contents/unconjugated-102-hyperbilirubinemia-in-the-newborn-pathogenesis-and-etiology>.
11. Roy-Chowdhury N., Roy-Chowdhury J. bilirubin metabolism. /<https://www.uptodate.com/contents/bilirubin-metabolism>.

12. Hansen TWR, Wong RJ, Stevenson DK. *Molecular Physiology and Pathophysiology of bilirubin Handling by the Blood, Liver, Intestine, and Brain in the Newborn*. *Physiol Rev*. 2020 Jul 1;100(3):1291-1346. doi: 10.1152/physrev.00004.2019. PMID: 32401177.
13. Stoll BJ, Kliegman RM. *Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn*. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Saunders Comp. (17th edition) 2003; 592-596.
14. Oski FA. *Disorders of bilirubin metabolism*. in Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (eds). *Diseases of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991:749-777.
15. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, et al. *Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice*. *Pediatrics* 2002;110(4). Available at [www.pediatrics.org/cgi/content/full/110-4/e47](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110-4/e47).
16. MacDonald M. G., Seshia M. M. K., *Jaundice* In: Maisels J. M., Watchko J. F., eds. *Avery's neonatology. Pathophysiology and management of the newborn*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2016;587-645.
17. Çetinkaya M, Köksal N, Özkan H. *Yenidoğan Sarılıklarında Tedavi Yaklaşımı*. *Güncel Pediatr*. 2006;3:118–23.
18. Watchko J. *bilirubin-induced neurotoxicity in the preterm neonate*. *Clin Perinatol*. 2016; 43(2):297-311.
19. Zucker SD, Goessling W, Bootle EJ, Sterritt C. *Localization of bilirubin in phospholipid bilayers by parallax analysis of fluorescence quenching*. *J Lipid Res*. 2001; 42(9):1377-88.
20. Brito M, Brites D, Butterfield D. *A link between hyperbilirubinemia, oxidative stress and injury to neocortical synaptosomes*. *Brain Res*. 2004; 1026(1):33-43.
21. Rodrigues C, Solá S, Castro R, Laires P, et al. *Perturbation of membrane dynamics in nerve cells as an early event during bilirubin-induced apoptosis*. *J Lipid Res*. 2002; 43(6):885-94.
22. Hansen T. *Biology of bilirubin photoisomers*. *Clin Perinatol*. 2016; 43(2):277-90.
23. Soto Conti CP. *bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule*. *Arch Argent Pediatr*. 2021 Feb;119(1):e18-e25. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2021.eng.e18. PMID: 33458986.
24. Turkel SB. *Autopsy findings associated with neonatal hyperbilirubinemia*. *Clin Perinatol* 1990;17:381.



25. Hansen TW. bilirubin entry into and clearance from rat brain during hypercarbia and hyperosmolality. *Pediatr Res* 39: 72–76, 1996.
26. Wennberg RP, Ahlfors CE, Rasmussen LF. The pathochemistry of kernicterus. *Early Hum Dev* 3: 353–372, 1979.
27. Brites D. The Evolving Landscape of Neurotoxicity by Unconjugated bilirubin: Role of Glial Cells and Inflammation. *Front Pharmacol.* 2012;3:1– 27.
28. Shapiro S, Le Pichon JB, Riordan SM, Watchkoe J. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev.* 2017;13:199–209. 19.
29. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.297>.
30. Shapiro SM. Kernicterus. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of the jaundiced neonate.* New York: McGraw Hill Medical; 2012:229–242.
31. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. BIND-a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics Suppl* 1999; 104: 746-747.
32. McCandless DW. *Kernicterus.* New York: Humana Press, 2011.
33. Ahdab-Barmada M. The neuropathology of kernicterus: definitions and debate. In: Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Neonatal jaundice.* London, UK: Harwood Academic Publishers, 2000:75.
34. Wisnowski, J.L., Panigrahy, A., Painter, M.J., et al. (2014) Magnetic Resonance Imaging of bilirubin Encephalopathy: Current Limitations and Future Promise. *Seminars in Perinatology*, 38, 422-428.
35. Turkel SB. Autopsy findings associated with neonatal hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol.* 1990;17(2):381–396.
36. Shapiro SM. Kernicterus. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of the jaundiced neonate.* New York: McGraw Hill Medical; 2012:229–242.
37. Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(3):157-163.
38. Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM. The neurological sequelae of neonatal hyperbilirubinemia: Definitions, diagnosis and treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev* 2017; 13: 199-209.

39. Bhutani VK, Wong RJ. Bilirubin neurotoxicity in preterm infants: risk and prevention. *J Clin Neonatol.* 2013 Apr;2(2):61-9. doi: 10.4103/2249-4847.116402. PMID: 24049745; PMCID: PMC3775137.
40. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Nov;88(6):F459-63. doi: 10.1136/fn.88.6.f459. PMID: 14602690; PMCID: PMC1763233.
41. Govaert P, Lequin M, Swarte R, Robben S, De Coo R, Weisglas-Kuperus N, De Rijke Y, Sinaasappel M, Barkovich J. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. *Pediatrics.* 2003 Dec;112(6 Pt 1):1256-63. doi: 10.1542/peds.112.6.1256. PMID: 14654594.
42. Watchko, Jon. (2014). *Recent advances in the management of neonatal jaundice. Research and Reports in Neonatology.* 2014. 183. 10.2147/RRN.S52373.
43. Akısü M, Kumral A, Canpolat F. E. *Türk Neonatoloji Derneği Neonatal Ensefalopati Tanı ve Tedavi Rehberi 2018.*
44. Cayabyab R, Ramanathan R. High unbound bilirubin for a ge: a neurotoxin with major effects on the developing brain. *Pediatr Res* 2019;85:183-190. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0224-4>.
45. *Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) - Summary. Paediatr Child Health* 2007; 12: 401-418.
46. *Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline: Neonatal Jaundice.* 2019 [https://www.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0018/142038/g-jaundice.pdf](https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0018/142038/g-jaundice.pdf).
47. *Cochrane Database of Systematic Review* 2018;CD003313.
48. Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, Watchko JF. Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Advanced Acute bilirubin Encephalopathy Highlight Dentato-Thalamo-Cortical Pathways. *J Pediatr.* 2016 Jul;174:260-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.065. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27113379.
49. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi DJP. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *1999;103(6):1263-71.*
50. Jaiswal P, Upadhyay A, Gothwal S, Singh D, Dubey K, Garg A. Comparison of Umbilical Cord Milking and Delayed Cord Clamping in Term Neonates: A Randomized Controlled. *Indian J Pediatr* 2015; 82(10):890-895.
51. Tekin N, Soylu H, Dilli D. *Türk Neonatoloji Derneği Neonatal Hemodinami ve Hipotansiyona Yaklaşım Rehberi 2020.*

52. Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology* 2000;93(4):947-53.
53. Garner RS, Burchfield DJ. Treatment of presumed hypotension in very low birthweight neonates: effects on regional cerebral oxygenation. *Archs Dis Childh Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F117-21.
54. Vretzakis G, Georgopoulou S, Stamoulis K, Stamatiou G, Tsakiridis K, Zarogoulidis P, et al. Cerebral oximetry in cardiac anesthesia. *J Thorac Dis* 2014;6(Suppl. 1):S60-9.
55. Scheeren TW, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput* 2012;26:279-87.
56. C. Chakravarti S, Srivastava S, Mitnacht AJ. Near infrared spectroscopy (NIRS) in children. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* Mar 2008;12(1):70-79.
57. Fortune PM, Wagstaff M, Petros AJ. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates. *Intensive Care Med.* Aug 2001;27(8):1401-1407.
58. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009;103 p. i3-13.
59. Vohr B. R., Abrahms S., Duryea T. K., Screening the newborn for hearing loss/<https://www.uptodate.com/contents/screening-the-newborn-for-hearing-loss>.
60. Özdemir ÖMA, Tümkaya F. Hearing screening program in the newborn and management: Review. *Türkiye Klin Pediatr.* 2017;26(1):13-21.
61. Vohr BR. New approaches to assessing the risks of hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol* 1990;17:293.
62. Chin KC, Taylor MJ, Perlman M. Improvement in auditory and visually evoked potentials in jaundiced preterm infants after exchange transfusion. *Arch Dis Child* 1985;60:714.
63. Anlar B, Bayoğlu B, Yalaz K. DENVER II Gelişimsel Tarama Testi Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu. Ankara 2009, 5-6.
64. Medeni Z, Karasalihoğlu S, Bozdereli H, Yardım T, Saltık A. Antenatal ve Yenidoğan Dönemi Patolojileri Olan Sütçocuklarının İzlenmesinde Denver Gelişimsel Tarama Testi'nin Yeri. XXXIII. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitapçığı, Bursa 1989.
65. Yalaz K, Anlar B, Bayoğlu BU. Denver II Gelişimsel Tarama Testi. Türkiye Standardizasyonu. *Gelişim Çocuk Nöroloji Yayını*, 2013: 11-15.

66. Watchko JF, Tiribelli C. bilirubin-induced neurologic damage- Mechanisms and management approaches. *N Engl J Med.* 2013;369(21):2021–30.
67. Erdeve O, Okulu E, Olukman O, Ulubas D, Buyukkale G, Narter F, et al. The Turkish neonatal jaundice online registry: A national root cause analysis. *PLoS One.* 2018;13(2):1–11.
68. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, Gustafson P, Norman M. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden. *JAMA Netw Open.* 2019 Mar 1;2(3):e190858. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0858. PMID: 30901042; PMCID: PMC6583272.
69. Ebbesen F, Bjerre JV, Vandborg PK. Relation between serum bilirubin levels  $\geq 450 \mu\text{mol/L}$  and bilirubin encephalopathy; a Danish population-based study. *Acta Paediatr.* 2012 Apr;101(4):384-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02565.x. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22176133.
70. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004;24:650-62
71. Bozkurt Ö, Yücesoy E, Oğuz B, Akinel Ö, Palali MF, Ataş N. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the southeast region of turkey. *Turkish J Med Sci.* 2020;50(1):103–9.
72. Saner Ö.H. Hiperbilirubinemi ile Takip Edilen Bebeklerin Değerlendirilmesi. *Online Türk Sağlık Bilim Derg.* 2019;(3):283–300.
73. Bülbül A, Okan F, Uslu S, İşçi E, Nuhoglu A. Term bebeklerde hiperbilirubineminin klinik özellikleri ve risk etmenlerinin araştırılması. *Türk Pediatri Arşivi* 2005;40:204-210.
74. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot kernicterus registry (1992 to 2004). *J Perinatol* 2009;29:25-45. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.211>.
75. Becu-Villabos D, Gonzalez Iglesias A, Diaz-Torga G, et al. Brain sexual differentiation and gonadotropins secretion in the rat. *Cell Mol Neurobiol* 1997;17:699-715. <https://doi.org/10.1023/A:1022542221535>
76. Bayoumi YA, Bassiouny YA, Hassan AA, Gouda HM, Zaki SS, Abdelrazek AA. Is there a difference in the maternal and neonatal outcomes between patients discharged after 24 h versus 72 h following cesarean section? A prospective randomized observational study on 2998 patients. *J Matern Neonatal Med.* 2016;29(8):1339–43.
77. Ünal S, Eker S. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2008;17(4):223-9.

78. *Delayed onset of lactogenesis among first-time mothers is related to maternal obesity and factors associated with ineffective breastfeeding.* Nommsen-Rivers LA, Chantry CJ, Pearson JM, Cohen RJ, Dewey KG. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:574–584.
79. *Risk factors for suboptimal infant breastfeeding behavior, delayed onset of lactation, and excess neonatal weight loss.* Dewey KG, Nommsen-Rivers LA, Heinig MJ, Cohen RJ. *Pediatrics.* 2003;112:607–619.
80. *Gale R, Seidman DS, Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 1990;10:82-6.
81. *Sgro M, Kandasamy S, Shah V, Ofner M, Campbell D. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Decreased after the 2007 Canadian Guidelines.* *J Pediatr* 2016;171:43–7.
82. *Ebbesen F, Mortensen BB. Difference in plasma bilirubin concentration between monozygotic and dizygotic newborn twins.* *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2003;92(5):569–73.
83. *H.S. Öztürk - Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 2019, Cilt 4, Sayı 3, 283-300.*
84. *Okan F, Köymen G, Cevahir E, Nuhoglu A. Hyperbilirubinemia risk factors and frequency of healthy term infants.* *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2006;15(4):144-50.
85. *Chen CF, Hsu MC, Shen CH, Wang CL, Chang SC, Wu KG, Wu SC, Chen SJ. Influence of breast-feeding on weight loss, jaundice, and waste elimination in neonates.* *Pediatr Neonatol.* 2011 Apr;52(2):85-92. doi: 10.1016/j.pedneo.2011.02.010. Epub 2011 Mar 26. PMID: 21524628.
86. *Gourley GR. Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus.* *Semin Neonatol.* 2002 Apr;7(2):135-41. doi: 10.1053/siny.2002.0101. PMID: 12208098.
87. *Wilde VK. Breastfeeding Insufficiencies: Common and Preventable Harm to Neonates.* *Cureus.* 2021 Oct 4;13(10):e18478. doi: 10.7759/cureus.18478. PMID: 34659917; PMCID: PMC8491802.
88. *Schneider AP. Breast Milk Jaundice in the Newborn: A Real Entity.* *JAMA.* 1986;255(23):3270–3274. doi:10.1001/jama.1986.03370230076034.
89. *Hospital readmission with feeding-related problems after early postpartum discharge of normal newborns.* Edmonson MB, Stoddard Stoddard, JJ JJ, Owens LM. *JAMA J Am Med Assoc.* 1997;278:299–303.
90. *Preventable newborn readmissions since passage of the Newborns' and Mothers' Health Protection Act.* Paul IM, Lehman EB, Hollenbeak CS, Maisels MJ. *Pediatrics.* 2006;118:2349–2358.

91. *Health care utilization in the first month after birth and its relationship to newborn weight loss and method of feeding.* Flaherman V, Schaefer EW, Kuzniewicz MW, Li SX, Walsh EM, Paul IM. *Acad Pediatr.* 2018;18:677–684.
92. *Jaundice, terminating breast-feeding, and the vulnerable child.* Kemper K, Forsyth B, McCarthy P.
93. *Günay İ., Effect of G6PD deficiency on neonatal hyperbilirubinemia, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2011; 1(3):115-120.*
94. *Katar S, Devecioğlu C, Özel A, Sucaklı İ. Kan Değişimi Yapılan Yenidoğan Bebeklerde Hiperbilirubinemi Etyolojisinin Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi 2006;33(3):174-177.*
95. *Gunay I. Effect of G6PD Deficiency on Neonatal Hyperbilirubinemia. J Dr Behcet Uz Child Hosp. 2011;1(3):115–20.*
96. *Katar S, Devecio C, Özel AK, Sucaklı İ. Kan Değişimi Yapılan Yenidoğan Bebeklerde Hiperbilirubinemi Etyolojisinin Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergi/ Dicle Med J. 2006;3:174–7.*
97. *Calhoun DA., Garcia-Prats JA., O'Brien S., Alloimmune hemolytic disease of the newborn: Postnatal diagnosis and management /https://www.uptodate.com/contents/Alloimmune hemolytic disease of the newborn: Postnatal diagnosis and management.*
98. *Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, et al. Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Advanced Acute bilirubin Encephalopathy Highlight Dentato-Thalamo-Cortical Pathways. J Pediatr 2016;174:260-3. 10.1016/j.jpeds.2016.03.06.*
99. *Zhang L, Zhou Y, Li X, et al. Hyperbilirubinemia Influences Sleep-Wake Cycles of Term Newborns in a Non-Linear Manner. PLoS One 2017;12:e0169783. 10.1371/journal.pone.0169783.*
100. *Rodríguez MJ, Corredera A, Martínez-Orgado J, Arruza L. Interference between cerebral NIRS and conjugated bilirubin in extremely low birth weight neonates. An Pediatr (Engl Ed). 2021 Nov;95(5):371-373. doi: 10.1016/j.anpede.2020.12.015. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34602369.*
101. *Chen W, Huang S, Huang Y, Duan B, Xu Z, Wang Y. Short-term outcomes of infants with hyperbilirubinemia-associated auditory neuropathy spectrum disorder in neonatal intensive care unit. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2023 Jul;170:111562. doi: 10.1016/j.ijporl.2023.111562. Epub 2023 May 5. PMID: 37172369.*
102. *Soni A, Kanaujia SK, Kaushik S. Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA) in Neonates with Hyperbillirubinemia. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 Sep;68(3):334-8. doi: 10.1007/s12070-014-0811-6. Epub 2014 Dec 3. PMID: 27508136; PMCID: PMC4961629.*

103. Vinodh M, Ambikapathy P, Aravind MA, Ganesh J. Reversibility of brainstem evoked response audiometry abnormalities at 3 months in term newborns with hyperbilirubinemia. *Indian Pediatr.* 2014 Feb;51(2):134-5. doi: 10.1007/s13312-014-0346-7. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24277970.