



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

**YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TRANSKÜTAN VE KAPİLLER KANDAN
BİLİRUBİN DÜZEYİ ÖLÇÜMLERİNİN REFERANS YÖNTEM OLAN SERUM
BİLİRUBİN DÜZEYLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Merve ALADAĞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İsmail Kürşad GÖKÇE

MALATYA-2022



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TRANSKÜTAN VE KAPİLLER KANDAN
BİLİRUBİN DÜZEYİ ÖLÇÜMLERİNİN REFERANS YÖNTEM OLAN SERUM
BİLİRUBİN DÜZEYLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve ALADAĞ

ORCID:0000-0003-4950-0244

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İsmail Kürşad GÖKÇE

MALATYA-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğanda Sarılık ve Hiperbilirubinemi	3
2.2. Bilirubin Metabolizması.....	4
2.3. Yenidoğanda Patolojik ve Fizyolojik Hiperbilirubinemi	5
2.4. İndirekt Hiperbilirubinemi Nedenleri	6
2.4.1. Hemolitik Nedenlere Bağlı Gelişen İndirekt Hiperbilirubinemi	6
2.4.2. Hemolitik Olmayan Nedenlere Bağlı Gelişen İndirekt Hiperbilirubinemi	6
2.5. Taburculuk Öncesi İndirekt Hiperbilirubinemi için Risk Değerlendirilmesi.....	7
2.5.1. Ciddi Hiperbilirubinemi İçin Risk Faktörleri	8
2.6. Kan Grubu Bakılması Gereken Durumlar.....	9
2.7. Taburculuk Sonrası İzlem	9
2.8. İndirekt Hiperbilirubinemi Tedavisi	9
2.8.1. Fototerapi.....	9
2.8.2. Kan Değişimi.....	10
2.8.3. Farmakolojik Tedavi	11
2.9. Bilirubin Düzeyi Ölçüm Yöntemleri.....	12
2.9.1. Serum Bilirubin Ölçümü	12
2.9.2. Spektrofotometrik Kapiller Bilirubin Ölçümü	12
2.9.3. Transkütan (Ciltten) Bilirubin Ölçümü	12
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Çalışma Protokolü ve Veri Toplama.....	14
3.2. İstatiksel Analizler	15
3.3. Etik Kurul Onayı ve Bilgilendirilmiş Onam	15
4. BULGULAR.....	16

5.TARTIŞMA	24
6. SONUÇLAR.....	29
KAYNAKLAR	31
EKLER.....	39
EK-1. Çalışma Formu	39
EK-2. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu	40



TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma aşamalarında deneyimleriyle beni yönlendiren ve bana destek olan hastalara olan titiz ve özverili yaklaşımı ile büyük saygı duyduğum ve çalışma disiplini örnek aldığım tez danışmanım **Sn. Doç. Dr. İsmail Kürşad GÖKÇE'** ye,

Uzmanlık eğitimimdeki çalışmalarında değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı **Sn. Prof. Dr. Cemşit KARAKURT** başta olmak üzere diğer tüm hocalarıma,

Başasistanlık süremde değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım görüş ve düşünceleriyle bana farklı pencereler açmayı öğreten değerli hocam **Sn. Prof. Dr. Cengiz YAKINCI'** ya,

Tezimin hazırlanma aşamasındaki değerli katkıları nedeniyle **Sn. Uzm. Dr. Fatih DEVECİ'**ye ve bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkısı olan kliniğimizde görevli tüm uzmanlarımıza,

Eğitimim süresince aynı çalışma ortamını paylaştığım, desteklerini ve yardımlarını gördüğüm araştırma görevlisi arkadaşlarım, hemşire ve kliniğimizin diğer tüm çalışanlarına,

Benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyip, hayatımın her anında yanımda olan, en büyük destekçilerim, sabrıyla, sevgisiyle, her vazgeçişimde beni cesaretlendiren büyük fedakarlıklar yaparak beni bugünlere getiren **annem Füsün ALADAĞ'**a, bana doktorluğu sevdiren her zaman pozitif enerjisi ve çalışma azmine imrendiğim **babam Prof. Dr. M. Arif ALADAĞ'** a ve biricik kardeşim, her zaman gurur kaynağım olan ailemizin küçük doktoru **Dr. Melda ALADAĞ'** a çok teşekkür ederim.

ÖZET

Yenidoğan Döneminde Transkütan ve Kapiller Kandan Bilirubin Düzeyi Ölçümlerinin Referans Yöntem Olan Serum Bilirubin Düzeyleri ile Karşılaştırılması

Amaç: Sarılıklı bebeklerin izleminde standart yöntem olan total serum bilirubin (TSB) ölçümü yenidoğanlar için invaziv, stresli ve zaman alıcıdır. Sarılıklı yenidoğanlarda yaygın kullanılan transkütan bilirubin (TcB) ölçümlerininse özellikle hasta ve prematüre yenidoğanlarda hatalı olabileceği bildirilmektedir. Bir diğer yöntem spektrofotometrik kapiller bilirubin (SCB) ölçümünün TSB ölçümleriyle daha uyumlu olabileceği beklenmektedir.

Biz sarılıklı yenidoğanlarda TSB düzeyi ile eş zamanlı TcB ve SCB ölçümleri yaparak farklı risk gruplarındaki hastalar için sonuçların doğruluğunu araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Yenidoğan ünitesinde yatan ve sarılığı için TSB düzeyi bakılan 174 yenidoğan alındı. Direkt hiperbilirubinemisi olan, hâlihazırda fototerapi alan ve cilt hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların temel klinik ve demografik özellikleri, önceden fototerapi alması, kan grup uyumsuzluğu kaydedildi. TSB ile eş zamanlı SCB ve TcB (alın, sternum ve sırttan) ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama doğum haftası $35,7 \pm 2,9$ haftaydı ve 10'unda (%5,7) ABO veya Rh uyumsuzluğu vardı. 37 (%21,3) hastanın TSB düzeyi ≥ 15 mg/dl idi.

Tüm hastalarda ve doğum haftası ≤ 34 hafta olan alt grupta SCB ve TcB düzeyleri TSB düzeyleriyle koreleydi. TcB ölçümlerinde en yüksek korelasyon katsayısı sternum ölçümlerindeydi. Doğum ağırlığı ≤ 1500 g (n=14) veya TSB düzeyi ≥ 15 mg/dL olan gruplarda SCB, TcB sırt ve sternum ölçümlerinin TSB ile korelasyonu anlamlıydı. Bu gruplarda SCB sonuçlarının korelasyon katsayısı belirgin yüksekti. Önceki 12 saat içinde fototerapi alan hastalarda TSB ile SCB korelasyonu anlamlıyken TSB ile TcB korelasyonu anlamlı değildi.

Sonuçlar: Özellikle hasta yenidoğanlarda SCB ölçümü TcB'nin yerine veya TcB ile birlikte kullanılabilir. Kısa süre önce fototerapi alan yenidoğanlarda TcB ölçümleri yerine SCB ölçümü tercih edilmelidir. Sternumdan yapılan TcB ölçümlerinin doğruluğu daha yüksektir.

Anahtar sözcükler: Sarılık, spektrofotometrik kapiller bilirubin, yenidoğan, transkütan bilirubin

ABSTRACT

Comparison of Measurements of Transcutaneous and Capillary Blood Bilirubin Levels With the Serum Bilirubin Levels Being the Reference Method in the Neonatal Period

Objective: Total serum bilirubin (TSB) measurement in the laboratory, which is the standard method for monitoring newborns with jaundice but is invasive, stressful and time-consuming for newborns. It is reported that the measurements of transcutaneous bilirubin (TcB) that widely used in newborns with jaundice, especially in sick and premature newborns may be incorrect. It is expected that another method spectrophotometric capillary bilirubin (SCB) measurement may be more compatible with TSB measurements. In patients at different risk groups, we investigated the accuracy of the results TcB and SCB levels performed simultaneous measurements with TSB levels in newborns with jaundice.

Materials and Methods: The study included 174 newborns who were hospitalized in the neonatal unit of İnönü University Turgut Özal Medical Center and who were examined for TSB levels for jaundice. Patients with direct hyperbilirubinemia, who were already receiving phototherapy, and patients who had skin diseases were excluded from study. The main clinical and demographic characteristics, prior phototherapy, blood group incompatibility of the patients were recorded. SCB and TcB (forehead, sternum and back) measurements were performed simultaneously with TSB.

Results: The mean gestational age of the patients was 35.7 ± 2.9 weeks and 10 (5.7%) of them had ABO or Rh incompatibility. The TSB level of 37 (21.3%) patients was ≥ 15 mg/dL.

SCB and TcB levels were correlated with TSB levels in all patients and in the subgroup with a birth week ≤ 34 weeks. The highest correlation coefficient in TcB measurements was found in sternum measurements. The SCB, TcB back and sternum measurements were significantly correlated with TSB measurements in groups with birth weight ≤ 1500 g (n=14) or TSB level ≥ 15 mg/dL. The correlation coefficient of SCB results was significantly highest in these groups. In patients who received phototherapy within the previous 12 hours, the TSB&SCB correlation was significant, while the TSB&TcB correlation was not significant.

Conclusions: SCB measurement can be used in place of TCB or in combination with TCB, especially in sick newborns. SCB measurement should be preferred over TcB measurements in newborns who have recently received phototherapy. The accuracy of TcB measurements made from the sternum is highest.

Key Words: Jaundice, newborn, spectrophotometric capillary bilirubin, transcutaneous bilirubin

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SCB	: Spektrofotometrik Kapiller Bilirubin
TcB	: Transkütan Bilirubin
TSB	: Total Serum Bilirubini
SGA	: Small Gestational Age
G6PD	: Glikoz-6-Fosfat Dehidrojenaz
UGT	: Üridin Difosfat Glukuronosiltransferaz
NADPH	: Nikotinamid Dinükleotid Fosfat
UDPGT	: Uridil Difosfat Glukronil Transferaz
BMG	: Bilirubin Monoglukuronid
BDG	: Bilirubin Diglukuronid
İVİG	: İntravenöz İmmünoglobulin
NVYD	: Normal Vajinal Yolla Doğum

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Bilirubin Metabolizması.....	4
Şekil 2.2. Postnatal yaş ve total serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu	8
Şekil 2.3. ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları.....	10
Şekil 3.1. APEL-BR 501 Bilirubinmetre cihazı ve kapiller tüpler.....	14
Şekil 3.2. Draeger JM-105® transcutaneous bilirubinometer	15
Şekil 4.1. TSB ve SCB arasındaki korelasyon	18
Şekil 4.2. TSB ve TcB alın arasındaki korelasyon	18
Şekil 4.3. TSB ve TcB sırt arasındaki korelasyon.....	18
Şekil 4.4. TSB ve TcB sternum arasındaki korelasyon	19
Şekil 4.5. TSB düzeyi ≥ 15 mg/dL olanlarda TSB & SCB (A), TSB & TcB sternum (B), TSB & TcB sırt (C), TSB & TcB alın (D) arasındaki korelasyon.....	21

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo.4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik verileri	16
Tablo.4.2. Çalışmaya alınan hastaların yatış nedenleri.....	17
Tablo.4.3. Tüm hastalar (n=174) için SCB ve TcB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyi ile korelasyonu	17
Tablo.4.4. Doğum haftası ≤ 34 hafta olan hastalarda (n=48) ve > 34 hafta olan hastalarda (n=126) SCB ve TcB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyi ile korelasyonu	19
Tablo.4.5. Doğum ağırlığı 1500 g ve altında olan hastalarda (n=14) SCB ve TcB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyi ile korelasyonu	20
Tablo.4.6. Coombs + ABO ya da Coombs + Rh uyumsuzluğu olan hastalarda (n=10) SCB ve TcB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyi ile korelasyonu	20
Tablo.4.7. TSB düzeyi ≥ 15 mg/dL olan hastalarda (n= 37) SCB ve TcB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyi ile korelasyonu	21
Tablo.4.8. Fototerapi alan hastalarda SCB ve TcB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyi ile korelasyonu	22
Tablo.4.9. TSB düzeyi ile diğer yöntemlerle elde edilen bilirubin düzeyleri arasındaki farkın >2 mg/dL, 1-2 mg/dL ve <1 mg/dL olduğu hastaların oranları	23

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan döneminde en sık görülen klinik bulgulardan biri olan sarılık, TSB düzeyi 5 mg/dL'nin üzerine çıktığında gelişmektedir. Term yenidoğanların yaklaşık % 60' ında yaşamın ilk haftasında sarılık gelişmektedir (1, 2). Bu olguların çoğunda sarılık fizyolojik olup kendi kendini sınırlar. Çok nadiren bu sınırlama olmaz ve bilirubin tehlikeli seviyelere ulaşabilir. Serum bilirubin düzeyi kan beyin bariyerini geçecek seviyeye ulaştığında nörolojik hasara neden olabilir. Bilirubinin İndüklediği Nörolojik Disfonksiyon (BİND) olarak tanımlanan bu durum hafif sekillerden, yıkıcı bir nörolojik disfonksiyona neden olan kernikterus arasında değişen geniş bir yelpazeye sahiptir (3-6). Çalışmalar bu nörolojik sorunun önlenmesinin ciddi hiperbilirubineminin erken saptanması ve tedavisine bağlı olduğunu, bunun için de fizyolojik sarılığı olan bebeklerde bilirubin düzeyinin tehlikeli seviyelere yaklaşıp yaklaşmadığının izlenmesi gerektiğini göstermiştir (3-7). Laboratuvarlarda kimyasal analizörlerle serum bilirubin düzeyi ölçümü bilirubin seviyesini ve kernikterus riskini belirlemek için kullanılan standart yöntemdir (8). Bununla birlikte, TSB seviyelerinin bu yolla ölçümü için venöz kan örneği alınmalıdır. Bu işlem yenidoğan bebekler için invaziv, stresli ve zaman alıcı bir işlemdir. Bu yüzden daha kısa sürede sonuç veren ve invaziv olmayan bir yöntem sunan TcB ölçümü gündeme gelmiştir. Böylece, TSB'nin yanı sıra TcB seviyelerinin ölçülmesi de yeni doğan sarılığını değerlendirmek için kabul edilebilir yol olarak görülmeye başlanmıştır (9-12).

Ancak TcB ölçümü bazı sınırlamalara sahiptir. Birincisi ve en önemlisi, ekstrasvasküler bilirubini değerlendiren TcB ölçümü, intravasküler bilirubini değerlendiren TSB ölçümünden fizyolojik olarak farklı bir parametredir. İkincisi TcB ölçüm sonuçlarının yüksek serum bilirubin seviyelerinde doğruluğunun azaldığı, cilt pigmentasyonundan ve cilt kalınlaşmasından da etkilenebileceği bilinmektedir (13). Ayrıca prematürelerde, fototerapi alan ve düşük doğum ağırlıklı olan bebeklerde TcB ölçümünün güvenilirliği tartışılmaktadır (13-17). TSB ve TcB ölçümünün dışında intravasküler bilirubini ölçen kimyasal olmayan SCB gibi fotometrik cihazlar da mevcuttur. Bu cihazlar oldukça az miktarda kapiller kan örneği gerektirdiğinden, birkaç dakika içinde sonuç verdiğinden TSB'ye göre çok daha az invazivdir ve TcB gibi yatak başı bilirubin seviyesinin ölçümünde kullanılabilirler. Bildiğimiz kadarıyla riskli yenidoğanlarda SCB ve TcB cihazlarıyla yapılan ölçümlerin eş zamanlı TSB ölçümleri

ile karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma mevcut değildir. Biz bu çalışmamızda alın, sternum ve sırttan yapılan TcB taramalarının yanına kimyasal olmayan fotometrik cihaz olarak intravasküler bilirubini ölçen SCB ölçüm cihazını da ekledik ve bunların TSB ile korelasyonlarını karşılaştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğanda Sarılık ve Hiperbilirubinemi

Sarılık, serum bilirubin düzeyinin yükselmesi sonucu cilt ve skleraların sarımsı, yeşilimsi pigmentasyonu ile gelişen klinik durumu ifade etmektedir. Karoten içeren gıdaların fazla tüketilmesi, üremi, kinakrin kullanımı, dinitro fenol ve pikrik asit maruziyeti de deride sarımsı renk değişikliğine neden olabilir. Ancak bu durumlarda skleralar beyazdır ve serum bilirubin düzeyi normaldir. Yenidoğan döneminde sarılığın en önemli nedeni serum bilirubin düzeyinin yükselmesidir. Serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'yi aştığında yenidoğanlarda sarılık fark edilebilir hale gelir. Term yenidoğanların yaklaşık %60'ında ve prematüre yenidoğanların yaklaşık %80'inde yaşamın ilk haftalarında sarılık gelişmektedir. Sarılık gelişen bebeklerin %10-15'inde serum bilirubin düzeyi fototerapi tedavisi gerektirecek düzeylere ulaşmaktadır ve sarılık yaşamın ilk haftalarında en sık hastane yatış nedenlerinden biridir (18). Yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi çoğunlukla selim bir seyir gösterirken nadiren de olsa erken dönemde tespit ve tedavi edilmeyen şiddetli hiperbilirubinemiye bağlı olarak sensorinöral işitme kaybı, kernikterus ve serebral palsy gibi ciddi nörolojik sorunlar gelişebilmektedir (19).

Sarılıklı bebekler artan bilirubinin tipine göre indirekt (unkonjuge) ve direkt (konjuge) hiperbilirubinemi olarak iki ana başlık altında değerlendirilir. Sarılıklı yenidoğanlarda sıklıkla indirekt bilirubin artışı mevcuttur. Nedenleri ve tedavisi birbirinden oldukça farklı olan bu klinik durumlardan indirekt hiperbilirubinemi; artmış bilirubin üretimi, bilirubinin karaciğere taşınması veya alınmasındaki bozukluklar veya konjenital hastalıklar nedeniyle olmaktadır direkt hiperbilirubinemi ciddi karaciğer hasarı ile konjuge bilirubinin ekskresyon ve drenaj aşamalarını ilgilendiren patolojilerde görülmektedir.

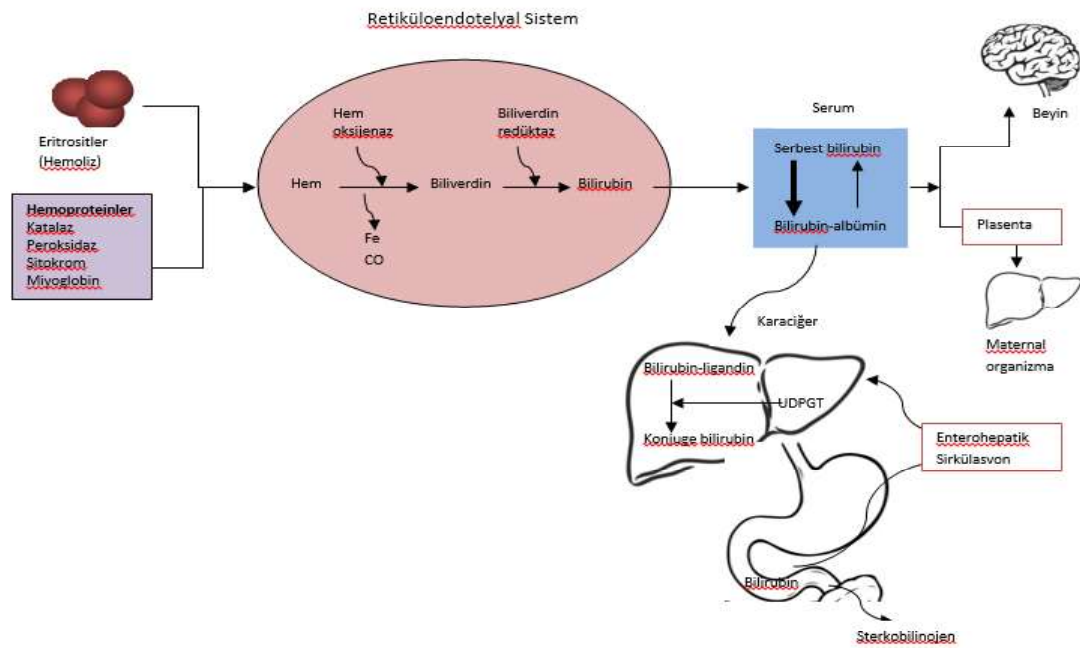
Sarılıklı bebeklerin önemli bir kısmını fizyolojik yenidoğan sarılığı olan bebekler oluşturmaktadır. Yenidoğanlarda eritrositlerin daha kısa yaşam süresine sahip olması, daha yüksek eritrosit yüküne bağlı artmış bilirubin üretimi, yaşamın ilk haftalarında üridin difosfat glukuronosiltransferaz (UDPGT) enzim aktivitesinin yetersizliğine bağlı azalmış bilirubin klirensi ve artmış enterohepatik dolaşım indirekt bilirubin düzeyindeki fizyolojik artışın nedenleridir (20). ABO ve Rh uyumsuzluğu gibi immün aracılı

hemoliz, kalıtsal sferositoz ve eliptositoz gibi eritrosit membran kusurları, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) ve piruvat kinaz eksikliği gibi enzim kusurları ve sefal hematoma gibi immün aracılı olmayan nedenlerle UGT enzim aktivitesinin tam ya da kısmi yokluğu ile ilişkili genetik hastalıklar ise sıklıkla daha ciddi bilirubin artışına ve patolojik sarılığa neden olabilmektedir (21).

İndirekt bilirubin artışının aksine direkt hiperbilirubinemi her zaman patolojiktir. Direkt hiperbilirubineminin nedenleri ve tedavi yaklaşımları indirekt hiperbilirubinemiden tamamen farklıdır. Safra oluşumu veya taşınmasındaki bozukluklar, safra akışının engellenmesi veya karaciğeri etkileyebilecek her türlü hastalık direkt hiperbilirubinemiye neden olabilir (22). Biliyer atrezi, koledok kisti, idiopatik neonatal hepatit, Alagille sendromu, galaktozemi, tirozinemi, alfa 1 antitripsin eksikliği, TORCH (toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs ve herpes simpleks) grubu enfeksiyonlar, sepsis, şok, asfiksi, idrar yolu enfeksiyonu ve prematürelde uzun süreli parenteral beslenme direkt hiperbilirubineminin en sık nedenlerindendir.

2.2. Bilirubin Metabolizması

Bilirubin yaklaşık %80'i eritrositlerin yıkımıyla meydana gelir. Dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retikuloendotelial hücrelerde eritrositlerin yıkımı ile ortaya çıkan hemoglobin, hem ve globine katabolize edilir. Globin zincirleri yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem ise bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar (23).



Şekil 2.1. Bilirubin Metabolizması

Hem önce hem-oksijenazın katalizlediği bir reaksiyonla biliverdine dönüşür (24). Biliverdin sitozolik nikotinamid dinükleotid fosfat (NADPH) bağımlı biliverdin redüktaz enzimi ile indirekt bilirubine dönüştürülür. Dolaşımdaki indirekt bilirubin, suda çözünmez ve albümine bağlanarak karaciğere taşınır. Her albümin molekülü en az iki bilirubin molekülüne bağlanır. Furosemid, asidoz, analjezikler, antienflamatuarlar, uzun zincirli yağ asitleri, sülfonamidler, bazı antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler) ve heparin bilirubinin albümine bağlanma yeteneğini azaltarak kanda serbest bilirubin düzeyinin artmasına neden olabilir. Plazmada albümine bağlı olmadan bulunan (serbest) indirekt bilirubin kan beyin bariyeri gibi biyolojik membranlardan geçerek nöronal hasar ve kernikterusa neden olabilir (25, 26).

Albümine bağlı şekilde karaciğere taşınan indirekt bilirubin karaciğer hücre yüzeyinde albüminden ayrılarak hepatositlere alınır ve ligandin aracılığı ile düz endoplazmik retikuluma taşınır. Düz endoplazmik retikuluma gelen bilirubine, UDPGT enzimiyle bir veya iki glukuronik asit bağlanır ve sırasıyla bilirubin monoglukuronid (BMG) ve bilirubin diglukuronid (BDG) meydana gelir. Bilirubin atılımının %90'ı glukuronid konjugasyonu ile olurken kalan bilirubin ise glikoz, ksiloz, taurin gibi başka maddelerle konjuge olarak, suda erir hale gelir ve atılır. Safra ile bağırsağa atılan bilirubinin büyük çoğunluğu çekum ve sağ kolonda bulunan anaerobik bakterilerin enzimleri ile indirgenir ve bilinojenler veya ürobilinojenler oluşur. Ürobilinojenler, burada emilerek portal dolaşım yoluyla karaciğere gelir. Karaciğere gelen ürobilinojenlerin büyük kısmı tekrar safra yoluyla bağırsağa atılırken az bir kısmı ise idrarla atılır (27) (Şekil-2.1).

2.3. Yenidoğanda Patolojik ve Fizyolojik Hiperbilirubinemi

Yenidoğan sarılıklarına yaklaşımda fizyolojik sarılıkların araştırılması ile oluşan gereksiz tetkik ve tedaviden kaçınılması önemlidir. Patolojik sarılığın klasik bir tanımlaması yapılmıştır. Bununla birlikte fizyolojik sarılığın sınırlarının ne olduğu giderek daha fazla tartışılmaktadır (28).

Fizyolojik sarılık yenidoğanlarda ciddi sonuçları olmayan en sık görülen indirekt hiperbilirubinemi türüdür (29). Genellikle 24-72 saat arasında başlayan ve 4-5. günlerde pik yapan, karaciğer enzim sisteminin fizyolojik olgunlaşmamışlığına ve artmış eritrosit sayısına atfedilen fizyolojik sarılık, term yenidoğanlarda 7. günden sonra preterm yenidoğanlarda ise 10-14 günden sonra kaybolur (30).

Patolojik sarılık doğum haftası 35 hafta ve üzerinde olan yenidoğanlarda total serum bilirubin (TSB) değerinin bilirubin normogramında %95 persentil ve üzerinde olması ile tanımlanır. Anne sütü ilişkili sarılık ve fizyolojik sarılık dışında kalan sarılık nedenleri çoğunlukla patolojik sarılığa neden olmaktadır. Ayrıca direkt bilirubin artışı da her zaman patolojiktir.

2.4. İndirekt Hiperbilirubinemi Nedenleri

2.4.1. Hemolitik Nedenlere Bağlı Gelişen İndirekt Hiperbilirubinemi

Hemolitik sarılığın en yaygın nedenleri arasında Rh hemolitik hastalığı, ABO uyumsuzluğu ve G6PD eksikliği yer alır.

Yenidoğanlarda Rh hemolitik hastalığı maternal eritrositlerin alloimünizasyonunu takiben gelişir. (31). Rh negatif bir anne ve Rh pozitif babadan Rh pozitif bir bebek doğduğu zaman, maternal dolaşıma geçen fetal eritrositlere karşı maternal antikorlar üretilir. İmmünoglobulin G tipindeki bu antikorlar plasentadan fetal dolaşıma geçebilir ve fetüste hafif ya da hidropsa neden olabilecek derecede şiddetli anemiye neden olabilir (32).

ABO uyumsuzluğu, hemolize yol açan kan grubu uyumsuzlukları içinde en sık görülenidir ve annenin ilk gebeliğinde de ortaya çıkabilir (22). Klinik bulguları Rh uyumsuzluğuna benzerken gelişim seyri ve hızı Rh uyumsuzluğuna göre yavaştır. Sarılık genellikle 36. saat civarında ortaya çıkarken ağır hemoliz ve kernikterusa neden olabilir.

Eritrosit enzim defektleri arasında en sık görülenleri; glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği ve piruvat kinaz eksikliğidir. X'e bağlı geçiş gösteren G6PD eksikliği en yaygın görülen enzim eksikliğidir. Yenidoğan döneminde hipoksemi, asidoz, hipoglisemi veya enfeksiyonu bulunan bebeklerde hemoliz ve sarılık gelişimine neden olabilir. Genellikle 24-72. saatte gelişen sarılıkla bulgu verir (33, 34).

2.4.2. Hemolitik Olmayan Nedenlere Bağlı Gelişen İndirekt Hiperbilirubinemi

Crigler-Najjar ve Gilbert sendromu gibi yetersiz konjugasyona neden olan kalıtsal bozuklukların yanı sıra maternal diyabet ve konjenital hipotiroidide de azalmış bilirubin klirensine bağlı sarılık görülebilir. Crigler Najjar Sendromunun UGT aktivitesinin yokluğuna bağlı hayatın ilk günlerinde ağır hiperbilirubinemi ile seyreden bir tipi (Tip 1) ve UGT enzim aktivitesinin azlığına bağlı ilkinde göre daha hafif

seyreden tipi (Tip 2) olmak üzere iki tipi vardır. Gilbert Sendromu'na UGT1A1 genindeki mutasyon yol açar. Mutasyon sonucunda UGT üretimi azalır ve indirekt hiperbilirubinemi gelişir (35).

Anne sütü sarılığının hayatın ilk günlerinde ortaya çıkan erken başlangıçlı tipi ve hayatın beşinci gününden sonra başlayan ve birkaç hafta, hatta hayatın üçüncü ayına kadar sürebilen geç başlangıçlı olmak üzere iki tipi vardır. Yeterli anne sütü alınamamasına bağlı kalori azlığı ve dehidratasyonun erken başlangıçlı anne sütü sarılığının nedeni olduğu düşünülmektedir. Özellikle ilk çocuklarını doğuran annelerde postnatal ilk birkaç günde anne sütü miktarı az olabilir. Çocuk aç kalacak korkusuyla formül mamayla beslenme yapılması, süt miktarının daha da azalmasına yol açabilir. Yeterli anne sütü alınamaması sonucunda gelişen dehidratasyon ve mekonyum pasajındaki gecikme mekonyumdaki bilirubinin atılımını azaltır. Erken emzirmeye başlama ve su ya da şekerli su gibi sıvılarla desteklenmeden emzirmenin sürekliliğinin sağlanması erken başlangıçlı anne sütü sarılığını önleyebilir (36).

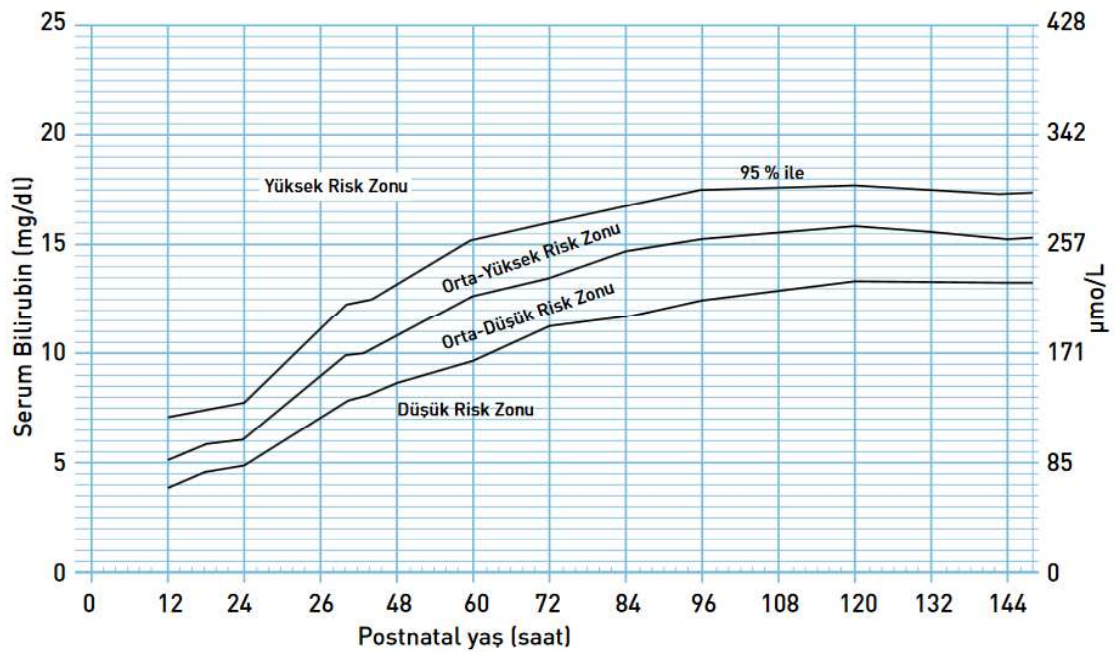
Anne sütüyle beslenen term bebeklerin yaklaşık %2' sinde postnatal 7. günden sonra ortaya çıkan geç başlangıçlı anne sütü sarılığı, postnatal 2-3. haftalarda zirve yapar ve genellikle 12. haftadan önce düzelir. Geç anne sütü sarılığı UGT aktivitesinin inhibisyonuna ve bağırsaklarda enterohepatik dolaşımın artmasına yol açan beta-glukuronidaz benzeri aktiviteye sahip anne sütünde bulunan bir faktörden (pregnan 20-alfa 3-beta diol)–kaynaklanmaktadır (37, 38). Anne sütüne devam edildiği takdirde bilirubin düzeyi kademeli olarak düşer; fakat daha düşük değerlerde hiperbilirubinemi 3-10 hafta kadar daha devam edebilir. Fototerapi tedavide faydalı olabilir (36).

2.5. Taburculuk Öncesi İndirekt Hiperbilirubinemi için Risk Değerlendirilmesi

Tüm yenidoğanlar taburcu olmadan önce ciddi hiperbilirubinemi gelişme riski yönünden değerlendirilmeli, muayenesinde sarılık saptanan bebeklerin TSB düzeyi ya da TcB düzeyi ölçülmelidir. Özellikle postnatal ilk 72 saat içinde taburcu olan yenidoğanlar için hiperbilirubinemi risk değerlendirmesi önemlidir.

Sarı gözüken bebeklerden TSB veya TcB ölçümü yapıldıktan sonra bebeğin doğum haftası ve mevcut risk faktörleri (pozitif direkt Coombs testi, kan grup uyumsuzluğu, hemolitik hastalık, daha önceki kardeşlerde sarılık öyküsü, sefal hematoma veya belirgin ekimoz, anne sütü ile beslenme, kilo kaybı >%8-10), göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılır (39). Bakılan bilirubin düzeyi taburculuk öncesi

yüksek risk bölgesinde (>95 persentil) olan yenidoğanlar taburcu edilmemelidir. Doğum haftası ≥ 38 hafta ve risk faktörü içermeyen, TSB düzeyi normogramda yüksek-orta risk zonunda olan bir yenidoğanın iki gün içinde TSB veya TcB ölçümü için kontrole çağırılması yeterli olurken, TSB düzeyi normogramda yüksek-orta risk zonunda olan ve doğum haftası 35-38 hafta arasında olan bir yenidoğanın o anda fototerapi gereksinimi olabilir. İki farklı zamanda bilirubin düzeyi alınan bebeklerde, bu değerler nomogram üzerine işaretlenip, bilirubin yükselme hızı değerlendirilebilir. Eğer bilirubin düzeyi üst persentil eğrilerine doğru yükseliyorsa hemoliz düşünülür ve buna göre takip edilir (8, 39) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Postnatal yaş ve total serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu (8, 39)

2.5.1. Ciddi Hiperbilirubinemi İçin Risk Faktörleri

1. Taburcu edilmeden bakılan total serum bilirubini veya transkutanöz bilirubinin yüksek ya da orta riskli zonda olması (Şekil 2.2),
2. İlk 24 saatte görülen sarılık,
3. Kan grubu uyumsuzluğu,
4. 35-36 hafta arası gestasyonel yaş,
5. Fototerapi almış ya da sarılık gelişen kardeş öyküsü,

6. Sefal hematoma veya belirgin ezilmeler,
7. Sadece anne sütü ile beslenme (özellikle başarısız emzirme ve aşırı tartı kaybı varsa)
8. Doğu Asya ırkı,
9. Diyabetik anneden doğan makrozomik bebek,
10. >25 yaş anne yaşı olması,
11. Erkek cinsiyet.

2.6. Kan Grubu Bakılması Gereken Durumlar

Yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişme riskinin belirlenmesi için, tüm gebelerin ABO ve Rh kan gruplarına bakılmalıdır. Annenin kan grubu bilinmiyor veya anne kan grubu O veya Rh (-) ise, kordon kanında bebek kan grubu ve direkt Coombs testi bakılmalıdır (40).

2.7. Taburculuk Sonrası İzlem

Her yenidoğan bebek için taburcu olurken hiperbilirubinemi risk faktörleri göz önünde bulundurularak sarılık için uygun izlem planı yapılmalıdır. İzlemde bebeğin bir sonraki kontrol zamanı bebeğin taburcu olduğundaki yaşına ve risk faktörlerinin olup olmamasına bağlıdır. 72 saatten önce taburcu edilen bebeklerin taburcu olduktan sonraki 2 gün içinde görülmesi uygun olacaktır. Kontrolde yenidoğanın mevcut ağırlığı, ağırlık kaybı yüzdesi, beslenmesi, idrar sıklığı, gaita sayısı ve rengi ile sarılık olup olmadığı değerlendirilmelidir.

2.8. İndirekt Hiperbilirubinemi Tedavisi

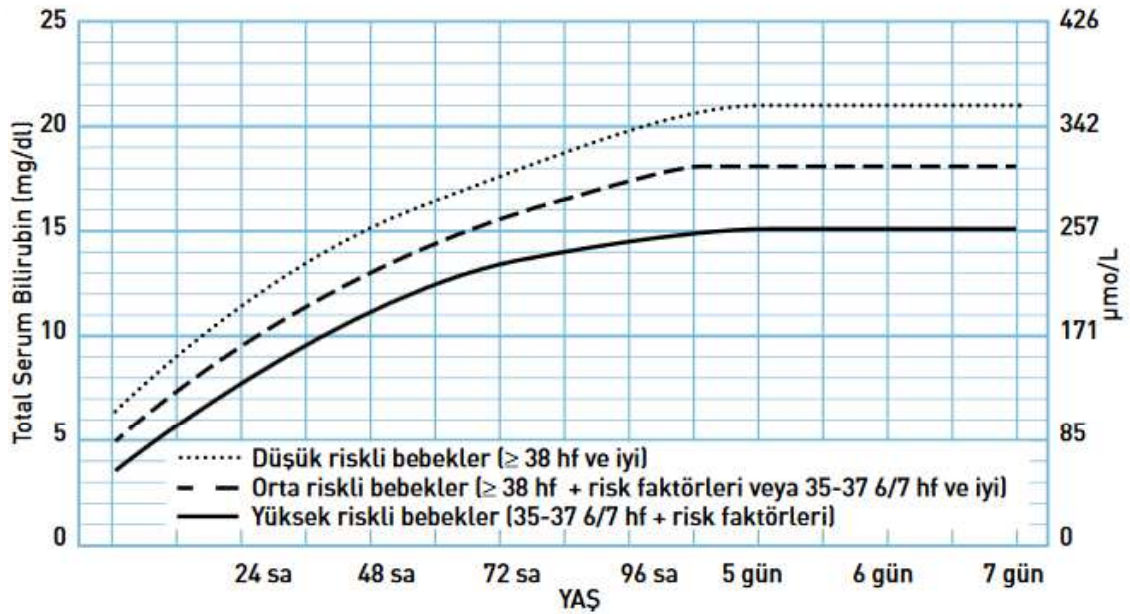
Kan değişimi, fototerapi ve farmakolojik ajanlar tedavi yöntemleri olarak kullanılabilir. Tedavinin amacı santral sinir sisteminde bilirubin toksisitesine bağlı oluşabilecek kalıcı bozuklukları önlemektir.

2.8.1. Fototerapi

Cremer ve arkadaşlarının 1958 yılında güneş ışını gören bebeklerin sarılığının azaldığını fark etmesi fototerapinin temelini oluşturmuştur. Fototerapi günümüzde de indirekt hiperbilirubineminin en önemli tedavi yöntemidir (41). Doğum haftası ve eşlik eden risk faktörleri dikkate alınarak hazırlanan grafiklerde total bilirubin düzeyi

fototerapi sınırını aşan indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlara fototerapi tedavisi başlanır (Şekil 2.3). Fototerapi bilirubini, suda çözünür izomerlere dönüştürerek konjugasyona gerek olmadan atılmasına olanak sağlar. Fototerapi tedavisinde ideal olarak 440-460nm dalga boyunda mavi ışık, 30-40 cm uzaktan ve 40 uw/cm/nm şiddetinde verilmelidir (42).

Fototerapi uygulanan yeni doğanlarda hipertermi, sıvı kaybı, retina hasarı (gözlerin korunması önemlidir), bronz bebek sendromu, purpurik ve büllöz döküntüler gibi yan etkiler gelişebilir (43-47). Ayrıca fototerapinin prematüre bebeklerde nitrik okside bağlı olduğu düşünülen bir mekanizma ile patent duktus arteriyozus riskini arttırdığı da bildirilmiştir (48).



Şekil 2.3. ≥35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları. Risk faktörleri:

İzoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, serum albumin düzeyi <3 gr/dL (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı total bilirubin düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz (49).

2.8.2. Kan Değişimi

Hiperbilirubinemi tedavisinde fototerapi etkili oldukça olmasına rağmen, bazı hastalarda kan değişimi yapılması gerekebilir (50). Ciddi hemoliz ya da anemi varlığında, total serum bilirubinde hızlı yükselme olduğunda ve yoğun fototerapi tedavisine rağmen bilirubin değerinde düşme sağlanamaması durumunda kan değişimi

önerilir (24, 30, 51). Serum bilirubin düzeyi yoğun fototerapi ve gerekli durumlarda intravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavisine rağmen bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksisitesi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında kan değişimi uygulanır (52, 53).

Genel olarak ABO uyuşmazlıklarında Rh uyumlu O grubu eritrosit, AB plazma kullanılmalı ve hem anne hem bebek kanı ile çapraz uygunluk testi yapılmalıdır. ABO uyuşmazlıkları haricinde plazma yerine serum fizyolojik kullanılabilir. Rh hemolitik hastalığı için ABO uygun Rh negatif veya O grubu Rh negatif eritrosit kullanılmalı ve anne kanı ile çapraz uygunluk testi yapılmalıdır. Uyuşmazlık yoksa kan değişimi bebeğin kanı ile aynı gruptan kanla yapılmalıdır. ABO ya da Rh uyuşmazlığı olmayan Coombs + vakalarda subgrup uyuşmazlığı da akılda tutulmalı ve kan değişim kanı bebeğin kanı ile cross yapılmalıdır. Kan değişim kanının belirlenmesinde bebeğin ve annenin kan gruplarına göre hazırlanmış olan tablolardan yararlanılması oluşabilecek hataları azaltacaktır.

Hiperkalemi riskini azaltmak için kan değişim kanı olarak taze kan (<24 saat) kullanılmalıdır. Donör kanı hepatit, sitomegalovirüs, HIV, sıtma ve diğer enfeksiyonlar için test edilmelidir (54). Kan değişimi için verilecek kan mutlaka ışınlanıp, filtrelenmeli ve oda ısısında ya da kan ısıtıcısında ısıtılmalıdır (52, 55).

2.8.3. Farmakolojik Tedavi

Fenobarbital glukuronil transferaz enzimini indükleyerek, oral agar da bilirubinin enterohepatik dolaşımını engelleyerek bilirubin klirensinin artırır (56, 57). Metalloporfirinler bilirubin üretiminde hız kısıtlayıcı basamak olan hem oksijenaz enzimini inhibe ederek aşırı bilirubin oluşumunu engeller (58). Günümüzde hemolizi engelleyerek bilirubin yapımını azaltan İVİG dışındaki farmakolojik tedaviler önerilmemektedir.

İVİG, 1990'ların başından beri hemolitik hastalıkların tedavisinde kan transfüzyonunu önlemek için; Coombs (+) Rh, ABO ve subgrup uyuşmazlıkları ile intrauterin transfüzyon yapılmış bebeklerde kullanılmaktadır. İVİG, retiküloendotelial sistemdeki Fc reseptör bölgelerini işgal ederek anti-D'ye duyarlı yenidoğan eritrositleri ile rekabet eder ve daha fazla hemolizi önler (54).

İVİG izoimmunhemolitik hastalıkta, yoğun fototerapiye rağmen serum total bilirubin düzeyi artıyorsa veya serum total bilirubin seviyesi kan değişimi sınırına yakın

(2-3mg/dL) yenidoğanlarda; 0,5-1 g/kg dozunda uygulanmaktadır. Gerekirse bu doz 12 saat sonra tekrar edilebilir (59).

2.9. Bilirubin Düzeyi Ölçüm Yöntemleri

2.9.1. Serum Bilirubin Ölçümü

Laboratuarlardaki analizörler, serumda ya da plazmada kimyasal reaksiyonla (diazotasyon) total bilirubin konsantrasyonunu direkt olarak ölçerler. (60).

Venöz kan alınma işleminin yenidoğanda daha zor ve ağrılı olması, tekrarlayan ölçümlerin anemiye neden olabilmesi ve sonuçların 1-2 saat sonra çıkması serum bilirubin ölçümünün negatif özelliklerindendir.

2.9.2. Spektrofotometrik Kapiller Bilirubin Ölçümü

SCB ölçümü serum bilirubin ölçümüne göre daha az invaziv bir yöntemdir ve daha hızlı sonuç vermektedir. SCB ölçümü kapiller tüpe topuktan alınan birkaç damla kan örneği ile yapılmaktadır. Kapiller tüpe alınan kan 3 dakika santrifüj edildikten sonra örnek bilirubinmetre cihazında çalışmakta ve saniyeler içinde sonuç vermektedir. Bu cihazlar da spektrofotometrik yöntemle ölçüm yapmaktadır ve sonuçların biyokimya laboratuvar sonuçları ile korele olduğu bildirilmektedir.

2.9.3. Transkütan (Ciltten) Bilirubin Ölçümü

Transkütan bilirubin ölçüm cihazı, mavi (450 nm) ve yeşil (550 nm) dalga boyunda ışık için optik yoğunluk farkını ölçerek bebeğin cilt altı dokusunun sarılığını melanin pigmenti ile cilt matüritesinin etkilerini azaltarak tespit eder. İki optik yolu olan ölçüm probu infantın alnına veya göğsüne doğru bastırıldığı zaman, içerdeki xenon lamba yanar. Xenon lambadan çıkan ışık cilt ve cilt altı dokuda sırasıyla emilerek sensör tarafına geri döner. Geri dönen ışık cilt altı dokunun yüzeysel veya derin bölgelerinden geldiğine göre fiberin iç çekirdeğinden veya fiberin dış çekirdeğinden geçerek ilgili fotodiyoda ulaşır. Optik yoğunluklardaki farkı hesaplayarak, epidermis ile dermiste ortak olan kısımlar çıkarılır ve sonuç olarak iki dalga boyu alanı arasındaki optik yoğunluklar sadece subkütanöz doku için elde edilebilir. Optik yoğunluk farkı toplam serum bilirubin düzeyi ile doğrusal bir ilişki gösterdiği için, tahmini bilirubin konsantrasyonunu yansıtır. Transkütan bilirubin ölçümü birkaç saniye içinde sonuç veren, ağrısız ve masrafsız bir bilirubin ölçüm yöntemi olmasına rağmen, serum

bilirubin değeri 15 mg/dL üzerinde olan yenidoğanlarda TSB düzeyi ile TcB arasındaki korelasyonun kaybolması, prematürelerde ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ölçüm sonuçlarının doğruluğu ile ilgili yeterince çalışma olmaması, cilt rengi koyu olan bebeklerde ve fototerapi alan bebeklerde ölçümlerin hatalı olabilmesi, postnatal yaş arttıkça transkutan bilirubin ile total serum bilirubin arasındaki farkın artması, cihazların pahalı olması ve direkt bilirubini ölçmemesi gibi çeşitli kısıtlılıkları vardır. Ayrıca, piyasada çok sayıda cihaz olmasına rağmen sadece belirli cihazlarla yeterli ve uygun çalışmalar yapılmıştır.

Çalışmamızda referans olan TSB ölçüm değerleri ile noninvaziv TcB cihazı ve kapiller tüpe alınan birkaç damla kandan ölçüm yapabilen SCB ölçüm cihazının doğruluğunu (TSB ile uyumunu) karşılaştıracakız. Transkütan ölçümlerin sağlıklı sonuç vermediği durumları ve farklı bilirubin değerlerindeki doğruluklarını da değerlendireceğiz. Biz önceki çalışmalarda da saptanan kısıtlılıklarından dolayı belirli durumlarda transkütan bilirubin değerlerinin serum bilirubin düzeyleri ile korele sonuç veremeyeceğini, bu korelasyonun bozulduğu hastalarda da kapiller bilirubin ölçümü sonuçlarının serum bilirubin değeri ile daha fazla korele olacağını öngörmekteyiz.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü ve Veri Toplama

Bu çalışma 2020-2021 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalarda yapılmıştır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmekte olan ve cilt rengi sarı görüldüğü için serum bilirubin düzeyine bakılması planlanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Direkt hiperbilirubinemisi olan, hâlihazırda fototerapi almakta olan ve konjenital cilt hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma prospektif olarak yapılmıştır. Hastaların temel klinik ve demografik özellikleri; doğum haftaları, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, doğum şekilleri, kaç günlük oldukları, önceden fototerapi alıp almadıkları, anne ve bebeklerin kan grupları, direkt Coombs testinin sonuçları, yatış nedenleri çalışma formuna kaydedildi (Ek-1).

Bebeklerden serum bilirubin düzeyi bakılması için venöz kan örneği alınırken eş zamanlı olarak SCB ölçümü için 0,05 ml kan kapiller tüpe çekildi. Kapiller tüpe alınan kan 3 dakika santrifüj edildikten sonra örnek APEL-BR 501 bilirubinmetre cihazında çalışıldı. Eş zamanlı olarak bebeklerin alın, sternum ve sırtlarından TcB düzeyleri ölçüldü. Spektrofotometrik yöntemle ölçüm yapan APEL-BR 501 cihazının kullanımı ve kalibrasyonu çok kolay olup sonuçların biyokimya laboratuvar sonuçları ile korelasyonunun oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir.



Şekil 3.1. APEL-BR 501 Bilirubinmetre cihazı ve kapiller tüpler.

Transkütan bilirubin ölçümleri Draeger JM-105® transcutaneous bilirubinometer (Draeger Medical, Telford, PA) cihazı ile yapıldı. Draeger JM-105® cihazı TcB ölçümünde yaygın kullanılan ve FDA onayı olan bir cihazdır. TcB ölçüm cihazı, mavi (450 nm) ve yeşil (550 nm) dalga boyu bölgelerindeki ışık için optik

yoğunluktaki farkı ölçerek infantın subkütanöz dokusunun sarılığını melanin pigmenti ile cilt matüritesinin etkilerini minimize ederek tespit eder (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Draeger JM-105® transcutaneous bilirubinometer

3.2. İstatiksel Analizler

İstatiksel analizlerde, kategorik değişkenlerin dağılımı sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu gözlem sayısına bağlı olarak Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma ile özetlenip ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi. Normal dağılıma uymayan verileri tanımlamak için medyan, minimum ve maksimum değerler kullanıldı ve bu değişkenlere bağlı ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelendi.

Doğum ağırlığı <1500 gr olan hastalar, Coombs + ABO ya da Coombs + Rh uyumsuzluğu olan hastalar, TSB düzeyi 15 mg/dL'nin üzerinde olan hastalar ve ölçüm yapılmadan önce fototerapi almış olan hastaları (≤ 12 saat önce, 12-24 saat arasında) içeren alt gruplar oluşturularak ölçüm yöntemleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Analizlerde IBM SPSS Statistics for Windows versiyon 22.0 (Armonk, NY) kullanıldı ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi

3.3. Etik Kurul Onayı ve Bilgilendirilmiş Onam

Bu çalışma planlandıktan sonra Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.06.2020 tarih ve 2020/111 nolu karar (Bkz. Ek-2) ile onay alınmıştır. Çalışmaya dâhil edilecek bebeklerin ailelerinden sözel ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 174 hasta dahil edilmiş olup hastaların 111'i (%63,8) erkekti ve 136'sı (%78,2) sezaryenle doğmuştu. Hastaların ortalama doğum haftası $35,7 \pm 2,9$ hafta (25-40 hafta arasında) ve ortalama doğum ağırlığı 2620 ± 740 gramdı (590-4250 g arasında). Hastaların 14'ünün (%8) doğum ağırlığı 1500 g ve altındaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 31'inde (%17,8) SGA mevcutken hastaların 10'unda (%5,7) Coombs pozitif ABO veya Rh uyuşmazlığı vardı.

Ölçüm yapıldığı gün hastaların yaş ortancaları 6 gün (1-39) idi. Ölçüm yapılmadan önce hastaların 87'si (%50) fototerapi almıştı. Bu hastaların 8'inde (%9,19) fototerapinin sonlandırılması ile ölçüm yapıldığı an arasındaki süre ≤ 12 saat, 13'ünde (%14,94) 12-24 saat ve 66'sında (%84,61) >24 saat idi (Tablo.4.1.).

Tablo.4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik verileri (n=174)

	n=174
Doğum haftası, ortalama $\pm$ SD, hafta	$35,7 \pm 2,9$
Doğum ağırlığı, ortalama $\pm$ SD, g	2620 ± 740
Sezaryen doğum, n (%)	136 (78,2)
Erkek cinsiyet, n (%)	111 (63,8)
SGA, n (%)	31 (17,8)
Doğum ağırlığı 1500 g ve altı, n (%)	14 (8)
Doğum haftası 34 hafta ve altı, n (%)	48 (27,6)
Coombs + ABO veya + Rh Uyuşmazlığı, n (%)	10 (5,7)
Önceden fototerapi alma, n (%)	87 (50)
Fototerapinin sonlandırılması ile ölçüm arasındaki süre, n(%)	
≤ 12 saat	8 (9,19)
12-24 saat	13 (14,94)
>24 saat	66 (84,61)

SGA; Doğum haftasına göre küçük bebek (*Small for gestational age*)

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 40'ı (%23) respiratuvar distres sendromu/prematürite, 36'sı (%20,7) yenidoğanın geçici takipnesi, 43'ü (%24,7) sarılık, 3'ü (%1,7) pnömoni/sepsis, 23'ü (%13,2) doğumsal anomaliler nedeniyle yenidoğan yoğun bakım servisine yatırılmıştı (Tablo 4.2.).

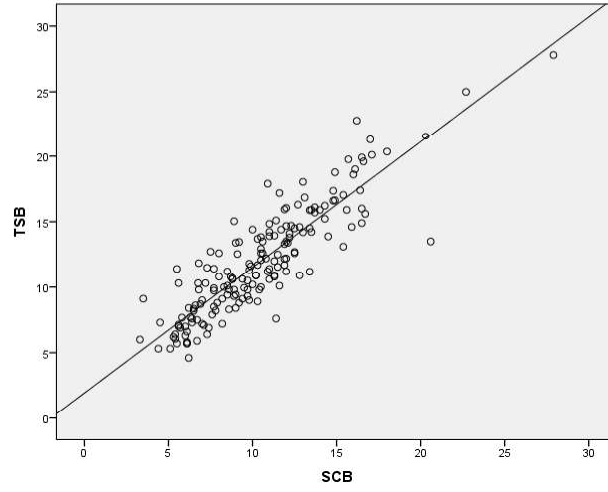
Tablo.4.2. Çalışmaya alınan hastaların yatış nedenleri (n=174)

Yatış Nedeni	n=%
Respiratuvar distres sendromu /Prematürite	40 (23)
Yenidoğan geçici takipnesi	36 (20,7)
Sarılık	43 (24,7)
Pnömoni/Sepsis	3 (1,7)
Doğumsal anomaliler	23 (13,2)
Diğer nedenler	29 (16,7)

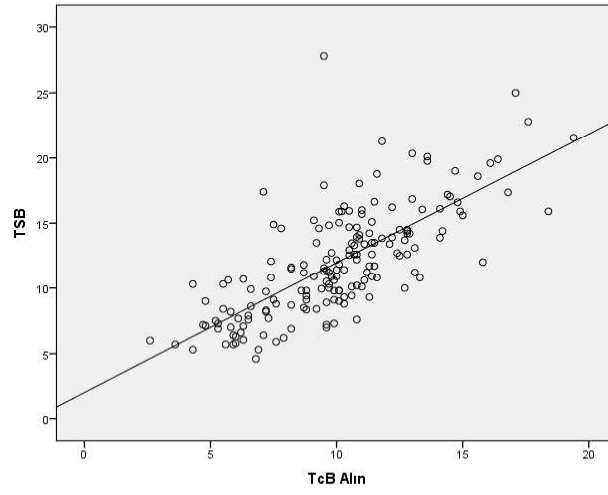
Tüm hastalar için TcB ve SCB düzeylerinin TSB düzeyleri ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). TSB ile karşılaştırıldığında alın, sternum ve sırttan ölçülen TcB düzeyleri için Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0,728, 0,771 ve 0,787 iken, SCB için bu katsayı 0,882'ydi. Hem TcB ölçüm sonuçlarının hem de SCB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyleri ile korelasyonu iyiydi ancak SCB için Pearson korelasyon katsayısı daha iyi bir korelasyon gösterecek şekilde daha yüksekti (Tablo 4.3. ve Şekil 4).

Tablo.4.3. Tüm hastalar (n=174) için SCB ve TcB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyi ile korelasyonu

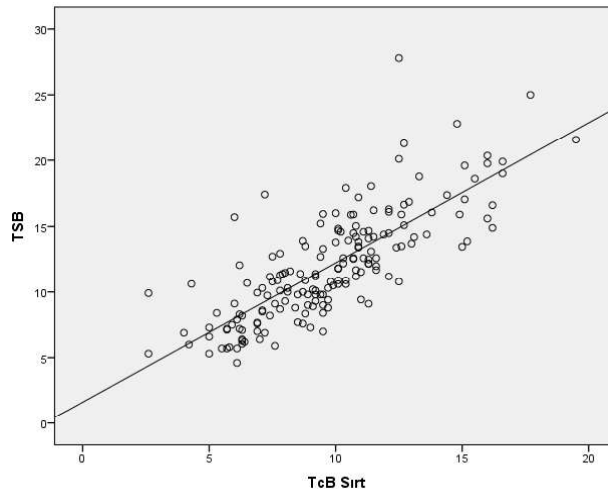
	Korelasyon katsayısı	p
TSB & SCB	0,882	<0,001
TSB & TcB alın	0,728	<0,001
TSB & TcB sternum	0,771	<0,001
TSB & TcB sırt	0,787	<0,001



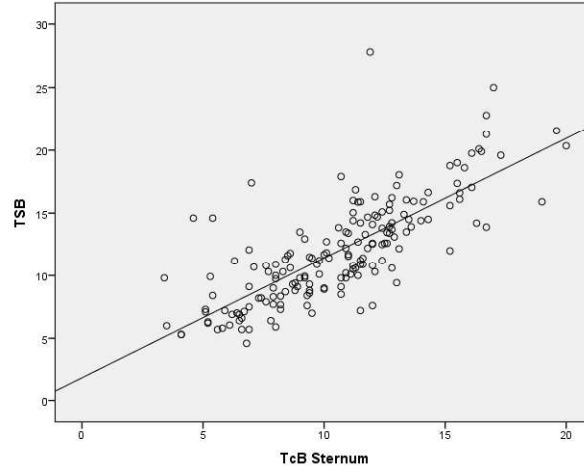
Şekil 4.1. TSB ve SCB arasındaki korelasyon



Şekil 4.2. TSB ve TcB alın arasındaki korelasyon



Şekil 4.3. TSB ve TcB sırt arasındaki korelasyon



Şekil 4.4. TSB ve TcB sternum arasındaki korelasyon

Doğum haftası 34 hafta ve altında olan hastalarda (n=48) TcB alın, sternum ve sırt için Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0,664, 0,782 ve 0,721 iken SCB için 0,884'dü ve tüm ölçümlerdeki düzeylerin TSB düzeyleri ile uyumlulukları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). SCB için elde edilen korelasyon katsayısı diğerlerine göre belirgin şekilde daha yüksekti (Tablo 4.4.).

Tablo.4.4. Doğum haftası ≤ 34 hafta olan hastalarda (n=48) ve > 34 hafta olan hastalarda (n=126) SCB ve TcB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyi ile korelasyonu

	Doğum haftası ≤ 34 hafta (n=48)		Doğum haftası > 34 hafta olan (n=126)	
	Korelasyon katsayısı	p	Korelasyon katsayısı	p
TSB & SCB	0,884	$<0,001$	0,839	$<0,001$
TSB & TcB alın	0,664	$<0,001$	0,685	$<0,001$
TSB & TcB sternum	0,782	$<0,001$	0,754	$<0,001$
TSB & TcB sırt	0,721	$<0,001$	0,767	$<0,001$

Doğum ağırlığı 1500 g ve altında olan bebeklerde sternum ve sırttan ölçülen TcB ve SCB düzeylerinin TSB ile uyumlulukları istatistiksel olarak anlamlıyken ($p < 0,001$) alından ölçülen TcB düzeyleri ile TSB düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi (Tablo 4.5.).

Tablo.4.5. Doğum ağırlığı 1500 g ve altında olan hastalarda (n=14) SCB ve TcB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyi ile korelasyonu

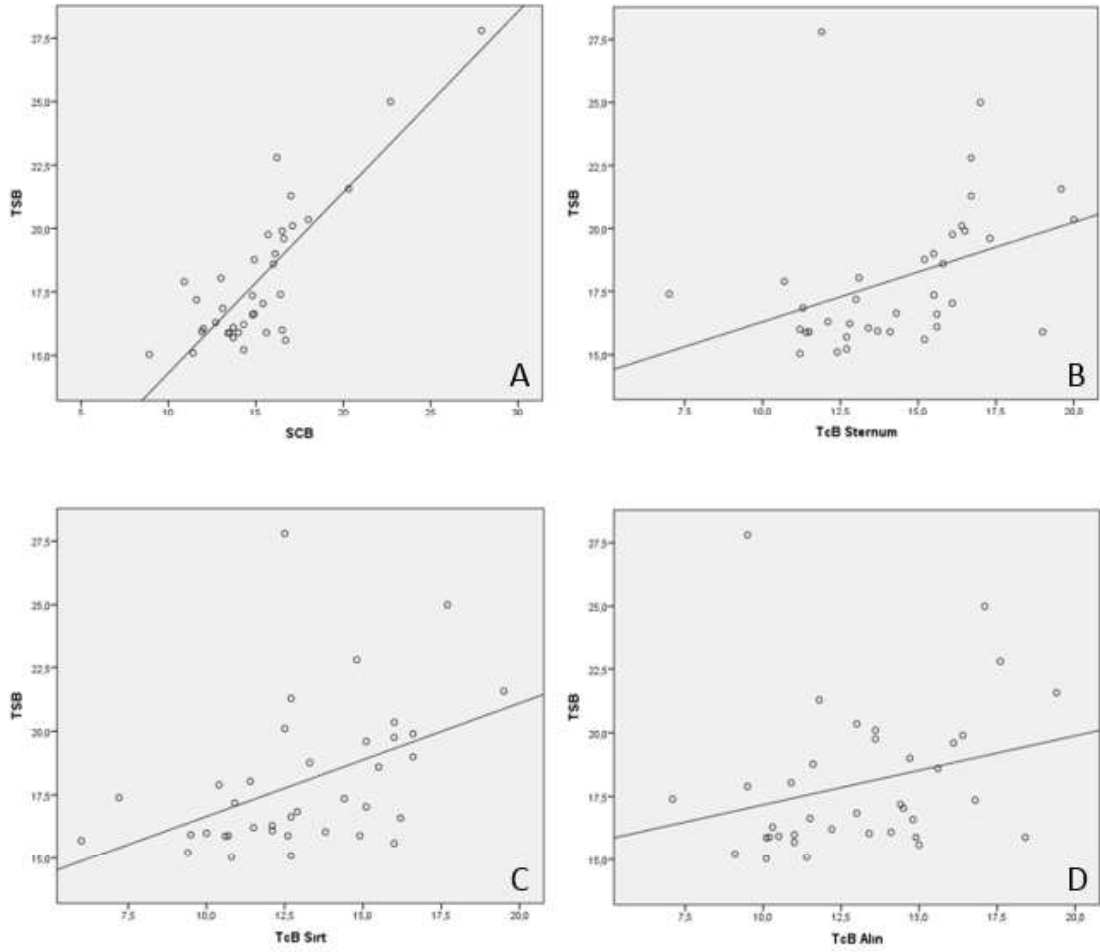
	Korelasyon katsayısı	p
TSB & SCB	0,871	<0,001
TSB & TcB alın	0,611	0,020
TSB & TcB sternum	0,821	<0,001
TSB & TcB sırt	0,782	<0,001

Coombs + ABO ya da Coombs + Rh uyuşmazlığı olan hastalar (n=10) için yapılan alt grup analizinde hiçbir ölçüm yönteminin TSB düzeyi ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.6.).

Tablo.4.6. Coombs + ABO ya da Coombs + Rh uyuşmazlığı olan hastalarda (n=10) SCB ve TcB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyi ile korelasyonu

	Korelasyon katsayısı	p
TSB & SCB	0,795	0,006
TSB & TcB alın	0,531	0,115
TSB & TcB sternum	0,545	0,103
TSB & TcB sırt	0,792	0,006

174 hastanın 37'sinde (%21,3) total serum bilirubin düzeyi 15 mg/dL ve üzerinde, 137'sinde (%65,2) ise 15 mg/dL'nin altında idi. TSB düzeyi 15 mg/dL ve üzerinde olan hastalarda TcB alın, sternum ve sırt için Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0,351, 0,539 ve 0,506 iken SCB için bu katsayı 0,656 idi. Bu hasta grubunda sırt ve sternumdan ölçülen TcB düzeyleri ve SCB düzeylerinin TSB düzeyleriyle uyumlulukları istatistiksel olarak anlamlıyken alından ölçülen TcB düzeyleri ile TSB düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p=0,033) (Şekil 4.5 ve Tablo 4.7.).



Şekil 4.5. TSB düzeyi ≥ 15 mg/dL olanlarda TSB & SCB (A), TSB & TcB sternum (B), TSB & TcB sırt (C), TSB & TcB alın (D) arasındaki korelasyon

Tablo.4.7. TSB düzeyi ≥ 15 mg/dL olan hastalarda (n= 37) SCB ve TcB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyi ile korelasyonu

	Korelasyon katsayısı	p
TSB & SCB	0,656	<0,001
TSB & TcB alın	0,351	0,033
TSB & TcB sternum	0,539	<0,001
TSB & TcB sırt	0,506	<0,001

Ölçüm yapıldığı andan önceki 12 saat içinde fototerapi alan hastalar için yapılan analizde; SCB düzeylerinin TSB düzeyleri ile uyumluluğu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) ve korelasyon katsayısı oldukça yüksekti (0,970). Bu hasta grubunda alın, sternum ve sırttan yapılan TcB ölçüm sonuçlarının ise TSB düzeyleriyle anlamlı bir

korelasyonu yoktu (p değerleri sırasıyla 0,778, 0,649 ve 0,013). Ölçüm yapıldığı andan önceki 12-24 saat içinde fototerapi almış olan hastalar için yapılan analizde ise tüm yöntemlerin TSB ile uyumlulukları istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0,001). TcB alın, sternum ve sırt için Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0,846, 0,893 ve 0,848 iken SCB için bu katsayı 0,944'du ve SCB için elde edilen korelasyon katsayısı diğerlerine göre belirgin şekilde daha yüksekti (Tablo 4.8.).

Tablo.4.8. Fototerapi alan hastalarda SCB ve TcB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyi ile korelasyonu

	Ölçüm yapıldığı andan <12 saat önce fototerapi alan hastalar, n=8		Ölçüm yapıldığı andan önceki 12- 24 saat içinde fototerapi alan hastalar, n=13	
	Korelasyon katsayısı	p	Korelasyon katsayısı	p
TSB & SCB	0,970	<0,001	0,944	<0,001
TSB & TcB alın	0,120	0,778	0,846	<0,001
TSB & TcB sternum	-0,192	0,649	0,893	<0,001
TSB & TcB sırt	0,819	0,013	0,848	<0,001

Tüm hastalar için total serum bilirubin düzeyine göre eş zamanlı ölçümlerde 2 mg/dL'nin üzerinde fark saptanan hasta oranları SCB, TcB alın, TcB sternum ve TcB sırt ölçüm sonuçları için sırasıyla 63 (%36,2), 83 (%47,7), 71 (%40,8) ve 83 (%47,7) idi. Klinik olarak anlamlı olan 2 mg/dL ve üzerindeki farkın olduğu hasta oranı SCB ölçüm yönteminde en düşüktü.

Total serum bilirubin düzeyi ile SCB, TcB alın, TcB sternum, TcB sırttan yapılan ölçümler arasındaki fark sırasıyla 61 (%29), 45 (%25,9), 62 (%35,6) ve 50 (%28,7) hastada 1 mg/dL'nin altındaydı (Tablo 4.9).

Tablo.4.9. TSB düzeyi ile diğer yöntemlerle elde edilen bilirubin düzeyleri arasındaki farkın >2 mg/dL, 1-2 mg/dL ve <1 mg/dL olduğu hastaların oranları

Yöntem	TSB düzeyi ile arasındaki fark	
	< 1 mg/dL	61 (35,
SCB , n(%)	1-2 mg/dL	50 (28,7)
	>2 mg/dL	63 (36,2)
	< 1 mg/dL	45 (25,9)
TcB alın , n(%)	1-2 mg/dL	46 (26,4)
	>2 mg/dL	83 (47,7)
	< 1 mg/dL	62 (35,6)
TcB sternum, n(%)	1-2 mg/dL	41 (23,6)
	>2 mg/dL	71 (40,8)
	< 1 mg/dL	50 (28,7)
TcB sırt, n(%)	1-2 mg/dL	41 (23,6)
	>2 mg/dL	83 (47,7)
	< 1 mg/dL	50 (28,7)

5.TARTIŞMA

Bu çalışma 2020-2021 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olan 174 yeni doğan hastada yapılmıştır. Çalışmamızda sarılık gelişen hastaların 111'i erkek 63'ü kızdı (E/K= 1,7/1). Erkek hasta oranı kız hasta oranına göre daha yüksekti. Şimşek ve arkadaşlarının çalışmasında (61) kız hastaların sayısı fazla iken Ebbesen ve arkadaşları ile (13) Greco ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise erkek hasta oranları bizim çalışmamıza benzer şekilde daha fazlaydı (62). Bildiğimiz kadarıyla yenidoğan sarılığı görülme sıklığı ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda erkek hasta oranının fazla olması muhtemelen çalışmaya alınan hastaların yenidoğan ünitesinde yatmakta olan hastalardan oluşmasıyla ilişkiliydi. Yenidoğan ünitelerine en sık yatış nedenleri olan respiratuar distress sendromu (RDS), yenidoğan geçici takipnesi (YDGT) ve neonatal sepsis gibi hastalıkların hemen tümü için erkek bebeklerin daha riskli olması ile ilişkilidir (63-65).

Alt gruplara ayrılmadan katılımcıların tümü incelendiğinde hem TcB ve hem de SCB ölçüm düzeylerinin TSB düzeyleri ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). TcB alın, sternum ve sırt ile SCB için Pearson korelasyon katsayıları sırasıyla 0,728, 0,771 ve 0,787 ve 0,882'ydi. TcB ölçümleri kendi içlerinde analiz edildiklerinde Pearson korelasyon katsayısı sternum üzerinden yapılan ölçümlerde en yüksek iken SCB için elde edilen katsayı diğerlerine göre belirgin şekilde daha yüksekti. Yani SCB ölçümleri TcB ölçümlerine göre TSB ile daha fazla koreleydi. Jones ve arkadaşlarının Draeger JM-105® ile yaptığı bir çalışmada sternumdan ölçülen TcB ile TSB düzeyleri arasında çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bir korelasyon saptamışlardı (66). Şimşek ve arkadaşlarının bizim kullandığımız cihazın bir alt versiyonu olan Draeger JM-103® ile Türk yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada alın ve sternumdan elde ettikleri TcB ile TSB düzeyleri arasındaki korelasyon klinik olarak anlamlıydı ve elde ettikleri sonuçlar bizim sonuçlarımıza oldukça yakındı (61). Benzer şekilde Halder ve arkadaşlarının farklı bir TcB ölçüm cihazı (AJO-Neo) ile tırnak yatağından yaptıkları ölçümlerde TcB ile TSB düzeyleri arasındaki korelasyon katsayısı 0,79 olup bu sonuç da anlamlıydı ve bizim bulgularımıza benzemekteydi (67).

Çalışmamızda doğum haftası 34 hafta üstünde olan hastalarda TcB alın, sternum ve sırt için Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0,685, 0,754 ve 0,767 iken SCB için bu katsayı 0,839'du ve tüm ölçümlerdeki düzeylerin TSB düzeyleri ile uyumlu olduğunu göstermekteydi. Jones ve arkadaşlarının term bebeklerde JM-105 ile yaptıkları bir prospektif çalışmada Pearson korelasyon katsayısını alında 0,92, sternumda ise 0,93 olarak bulmuşlardı. (66). Bu değerler bizim doğum haftası 34 hafta üstündeki hasta serimizdeki korelasyon katsayılarına göre yüksekti. Bu durum bizim doğum haftası 34 hafta ve üzerinde olan hasta grubunun tümüyle term hastalardan oluşmayıp geç preterm bebeklerin de bulunması ile ilişkili olabilir. Şimşek ve arkadaşlarının doğum haftası 36 hafta üstünde olan hastalarda Draeger JM-103 ile yaptıkları çalışmada Pearson korelasyon katsayısı alın için 0,873, sternum için 0,885 idi ve bu değerler de bizim TcB değerlerimize göre yüksekti (66). Karen ve arkadaşlarının çalışmasında ise Pearson korelasyon katsayısı term bebekler için 0,722 ($p < 0.001$) idi (68).

Preterm yenidoğanlarda sarılığın potansiyel olarak daha problemlili olduğu, bu bebeklerin term bebeklere göre daha düşük bilirubin seviyelerinde nörotoksositeye yatkın oldukları ve bu nedenle preterm bebeklerde daha sık ölçümler gerektiği bildirilmiştir (3, 69). Shabuj ve arkadaşları preterm bebeklerdeki TcB ölçümlerinin doğruluğu konusunda yaptıkları kapsamlı bir meta-analizde alın ve sternumda TcB ölçümünün TSB değerleri ile korelasyonunun iyi olduğunu ve olası hiperbilirubinemili preterm bebekleri değerlendirmek için güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmiştir (70). Bizim serimizde de doğum haftası 34 hafta ve altında olan 65 hastada TcB alın, sternum ve sırt, SCB için Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0,664, 0,782, 0,721 ve 0,884'dü ve tüm ölçümlerdeki düzeyler TSB düzeyleri ile uyumluydu ($p < 0,001$). Çalışmamızda preterm bebeklerde elde edilen TcB ölçüm değerlerinin korelasyon katsayıları Shabuj ve arkadaşlarının elde ettiği katsayılarla benziyordu. Bizim serimizdeki preterm bebeklerde SCB için elde edilen Pearson korelasyon katsayısı da hem bizim serimizdeki hem de meta analizdeki TcB ölçümlerinde belirtilen katsayılarla göre daha yüksekti. Bu sonuç preterm bebeklerde SCB ölçümünün TcB ölçümünden daha doğru sonuçlar verdiğini gösterebilir. Inah ve arkadaşlarının 30 ila 34 haftalık bebeklerde fototerapi öncesinde, sırasında ve sonrasında yaptıkları ölçümlerde TcB ile TSB arasındaki Pearson korelasyonu 0,797 olup bizim değerlerimize yakındı (71). Ebbesen ve arkadaşlarının preterm yeni doğanlarda BiliCheck ve JM-103 ile alından yapılan

ölçümlerde Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0,83 ve 0,86 idi ve bizim değerlerimizden daha yüksekti (13). Karen ve arkadaşlarının 28-33 hafta arasındaki bebeklerde Bilimed® ile yaptıkları ölçümlerde ise Pearson korelasyon katsayısı 0,52 idi ($p = 0.016$). Bu sonuçlar bizim değerlerimizden düşük olup istatistiksel olarak anlamlı değildi (68) .

Pretermilerin yanı sıra kan grubu uyumsuzluğu olan bebeklerin de sarılık riskleri yüksektir ve bu bebekler total serum bilirubin düzeyleri nispeten düşük olsa bile bilirubin ensefalopatisi riski altındadırlar (72). Bizim serimizde Coombs + ABO ya da Coombs + Rh uyumsuzluğu olan 10 hasta için yapılan analizde TSB ile TcB, SCB ölçümleri arasında korelasyon yoktu. Bu hasta grubunda SCB ölçümlerinin korelasyon katsayısı oldukça yüksekti (0,795 ve $p=0,006$); ancak muhtemelen hasta sayısındaki kısıtlılıktan dolayı çalışmamızda SCB grubunda da anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Stoniené ve arkadaşları ABO hemolitik hastalık riski olan yeni doğanlarda TcB ölçümlerinin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında bebekler 6 saatlik iken yapılan TcB ölçüm sonuçlarının yüksek oranda doğru olduğunu, postnatal ilerleyen saatler ve günlerde TcB duyarlılığının azaldığını tespit etmişlerdir (73). Bizim serimizdeki hastaların ölçüm anında yaş ortancaları 6 (1-39) gündü. Hastaların ölçüm anında postnatal ilk bir kaç gün içinde olmamaları Stoniené ve arkadaşlarının bulgularını destekleyecek şekilde TSB ile TcB ölçümleri arasında uyumluluğun olmamasını açıklayabilir. Yansıtma spektroskopisine dayalı bir teknik kullanan TcB ölçüm cihazları hem kandaki hem de dokudaki bilirubin konsantrasyonunun ölçülmesini sağlarlar. Cihazdan yayılan dalgaların penetrasyon derinliği sonuçları etkilemektedir (74). Yapılan çalışmalar hemoliz olduğu hastalık durumlarında TcB cihazından yayılan dalgaların damar içine olan penetrasyon derinliğinin azaldığını göstermektedir (75). Bu durum Coombs + ABO ya da Coombs + Rh uyumsuzluğu olan hastalarımızda TSB ile TcB ölçümleri arasında uyumsuzluğu açıklayabilir.

Çeşitli çalışmalarda TSB seviyesi arttıkça TcB ölçümünün doğruluğunun azaldığı gösterilmiştir (66, 76, 77). Çalışmamızda TSB düzeyi $\geq 15\text{mg/dL}$ olan hastalarda TcB alın, sternum ve sırt için Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0,351, 0,539 ve 0,506 iken SCB için bu katsayı 0,656 idi. TcB'nin yanı sıra SCB deki bu düşüklüğün sebebi ikisinin de ortak noktası olan fotometrik ölçümün özelliğiyle ilgili olabilir. Sternum ve sırttan ölçülen TcB düzeyleri ile SCB ölçüm sonuçlarının TSB düzeyleri ile anlamlı korelasyonu mevcutken alından ölçülen TcB ölçüm sonuçları ile

TSB sonuçları arasında bir korelasyon saptanmadı ($p=0,033$). Jones ve arkadaşlarının Draeger JM-105 cihazı ile yaptıkları çalışmada sternum üzerinden yapılan ölçümlerde TSB >15 mg/dL olan çocuklarda TcB ile TSB arasındaki Pearson korelasyon katsayısı 0,52 olup istatistiksel olarak anlamlıydı ve bizim bulgumuza oldukça yakındı (66).

Fototerapinin TcB ölçüm sonuçları üzerine etkisi tartışmalıdır. Hulzebos ve arkadaşlarının preterm bebeklerde yaptıkları çalışmada fototerapinin TSB ile TcB korelasyonunu düşürdüğü bulunurken (15), diğer araştırmacılar fototerapinin bu korelasyonu etkilemediğini, TcB ölçümünün fototerapi alan hastalarda güvenle kullanılabileceğini göstermişlerdir (67, 71, 78, 79). Bizim çalışmamızda ölçüm yapıldığı andan önceki 12 saat içinde fototerapi almış olan hastalar için yapılan analizde SCB yönteminin TSB ile uyumluluğu istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,001$), alın, sternum ve sırttan ölçülen TcB yöntemleri ile TSB arasında uyumluluk yoktu (p değerleri sırasıyla 0,778, 0,649 ve 0,013). TcB alın, sternum ve sırt için Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0,120, -0,192 ve 0,819 iken SCB için bu katsayı 0,970'di ve SCB için elde edilen korelasyon katsayısı diğerlerine göre belirgin şekilde daha yüksekti ve SCB sonuçları fototerapiden etkilenmemişti. Ölçüm yapıldığı andan önceki 12-24 saat içinde fototerapi almış olan hastalar için yapılan analizde ise tüm yöntemlerin TSB ile uyumlulukları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). TcB alın, sternum ve sırt için Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0,846, 0,893 ve 0,848 iken SCB için bu katsayı 0,944'du ve SCB için elde edilen korelasyon katsayısı diğerlerine göre belirgin şekilde daha yüksekti. Cucuy ve arkadaşları preterm infantlarda fototerapinin TcB ile TSB korelasyonu üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında sternum üzerinden yaptıkları ölçümlerde fototerapi öncesi, sırası ve sonrasında TcB ölçüm sonuçlarının preterm bebeklerde güvenilirliğini gösterdiler. Elde ettikleri pearson korelasyon katsayıları fototerapiden sonra 13–24 saatler arasında yapılan ölçümlerde 0,91 idi ve bizim sonuçlarımıza yakındı (78).

Analizlerdeki en fazla yanlış olasılığının TSB düzeyi ile diğer yöntemlerle elde edilen bilirubin düzeyleri arasındaki farkın >2 mg/dL üzerinde olduğunda ortaya çıktığı belirtilmektedir (76). Bizim çalışmamızda farkın >2 mg/dL olduğu hasta sayısı SCB için 63 (% 36,2), TcB alın için 83 (% 47,7), TcB sternum için 71 (%40,8), TcB sırt için 83 (% 47,7) idi ve >2 mg/dL farkı olan hastaların oranlarıyla korelasyon oranları sıralaması arasında negatif korelasyon vardı. Taylor ve arkadaşlarının çalışmasında TSB'nin TcB'den 2 mg/dL ve daha yüksek olduğu hasta oranı %5,6 ve 3 mg/dL ve daha yüksek

olduğu hasta oranı %2,2 (toplam %7,8) idi ve bizim değerlerimize göre oldukça düşüktü (76). Bu farkların ortalamasını tespit edildiği Jones ve arkadaşlarının çalışmasında JM-105 cihazında sternum için fark ortalaması $-0,21 \pm 1,15$ mg/dL, alın için $0,22 \pm 1,19$ mg/dL, Bilichek cihazında ise sırasıyla $0,85 \pm 1,33$ mg/dL idi (66). Bizim çalışmamızda TcB ölçümlerinde TSB ile en yüksek pearson korelasyonu sternum üzerinden yapılan ölçümlerde elde edildi. Poland ve arkadaşları TcB ölçümlerinin TSB ile korelasyonlarını ölçümün yapıldığı cilt bölgesine göre değerlendikleri çalışmalarına alın ile sternum bölgesini karşılaştırmışlar ve bizim çalışmamıza benzer şekilde sternum üzerinden yapılan ölçümlerin TSB'ye daha yakın olduğunu bulmuşlardır (80). Şimşek ve arkadaşlarının TcB cihazı JM-103 bilirubinometre ile Türk yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada alın ile sternum üzerinden yapılan TcB ölçümleri ile TSB arasında iyi bir korelasyon bulmuşlardı ve Pearson korelasyon katsayısı alın için 0,87 sternum için 0,88 idi (61).

Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA, doğum ağırlığı < 1500 g) hastalarda TcB alın, sternum ve sırt için Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0,611, 0,821 ve 0,782 iken SCB için bu katsayı 0,871'di. TcB alın hariç tüm ölçümlerdeki düzeylerin TSB düzeyleri ile uyumlu olduğu görülmekteydi. ÇDDA' lı hastalarda Kurokawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TcB alın, sırt ve sternumdan yaptıkları ölçümlerde TcB ile TSB arasındaki Pearson korelasyon katsayısı tüm ölçümlerde anlamlıydı. Ancak sternum veya sırttan yapılan TcB ölçümlerinin alından yapılan TcB ölçümlerinden daha güvenilir olduğunu belirtmişlerdi. TcB alın, sırt ve sternum için Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0,5294, 0,6321 ve 0,6488 idi (81).

6. SONUÇLAR

- 1- Tüm hastalarda ve doğum haftası ≤ 34 hafta olan alt grupta SCB ve TcB düzeyleri TSB düzeyleriyle koreleydi. Bu hastalarda SCB ölçümlerinin korelasyon katsayısı en yüksekti.
- 2- TcB ölçümlerinde en yüksek korelasyon katsayısı sternumdan yapılan ölçümlerde elde edildi.
- 3- Doğum ağırlığı ≤ 1500 g olan hastalarda SCB, TcB sırt ve TcB sternum ölçümlerinin TSB düzeyi ile korelasyonu anlamlıyken TcB alın ölçümlerinde anlamlı korelasyon saptanmadı.
- 4- Coombs + ABO ya da Coombs + Rh uyumsuzluğu olan hastalar için yapılan alt grup analizinde hiçbir ölçüm yönteminin TSB düzeyi ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- 5- TSB ≥ 15 mg/dL olan hastalarda SCB, TcB sırt ve TcB sternum ölçümlerinin TSB ile korelasyonu anlamlıyken TcB alın ölçümlerinde anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu hasta grubunda SCB ölçümlerinin korelasyon katsayısı en yüksekti.
- 6- Önceki 12 saat içinde fototerapi alan hastaların dışındaki tüm alt grup incelemelerinde TcB ölçümlerinde TSB ile en yüksek korelasyon sternumdan yapılan TcB ölçümlerinde elde edildi.
- 7- Ölçüm yapıldığı andan önceki 12 saat içinde fototerapi alan hastalarda yapılan analizde SCB yönteminin TSB ile uyumluluğu istatistiksel olarak anlamlıyken (korelasyon katsayısı 0,970 ve $p < 0,001$) TcB ölçümleri ile TSB düzeyi arasında korelasyon yoktu. Bu hasta grubunda TcB ölçümü klinik hatalara yol açabilir.
- 8- Ölçüm yapıldığı andan önceki 12-24 saat içinde fototerapi alan hastalarda tüm yöntemlerin TSB düzeyleri ile uyumluluğu istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu hasta grubunda SCB için elde edilen korelasyon katsayısı diğerlerine göre daha yüksekti.

- 9- TSB düzeyine göre eş zamanlı ölçümlerde 2 mg/dL'nin üzerinde fark saptanan hasta sayısı en az SCB ölçümlerindeydi.



KAYNAKLAR

1. Açık Y, Deveci Se, Ulutaşdemir N, İpekçi N. Yenidoğan Sarılığı Ve Aile Eğitimi. 2010.
2. Cakmak A, Ertem M, Zeyrek D, Atas A, Karazeybek H. Maternal believes and attitudes concerning neonatal jaundice in southeast Turkey. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Science*. 2009;29:810-5.
3. Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2010;340.
4. Bülbül A, Okan F, Uslu S, Işçi E, Nuhoglu A. Clinical characteristics of term newborns with hiperbilirubinemia and identification of the risk factors for hiperbilirubinemia. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2005;40(3):204-10.
5. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(Supp: 1):172-9.
6. Sgro M, Campbell DM, Kandasamy S, Shah V. Incidence of chronic bilirubin encephalopathy in Canada, 2007–2008. *Pediatrics*. 2012;130(4):e886-e90.
7. Ng MCW, How CH. When babies turn yellow. *Singapore medical journal*. 2015;56(11):599.
8. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103(1):6-14.
9. Yap S, Mohammad I, Ryan C. Avoiding painful blood sampling in neonates by transcutaneous bilirubinometry. *Irish journal of medical science*. 2002;171(4):188-90.
10. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicker S, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2004;114(1):e130-e53.

11. Kolman KB, Mathieson KM, Frias C. A comparison of transcutaneous and total serum bilirubin in newborn Hispanic infants at 35 or more weeks of gestation. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2007;20(3):266-71.
12. El-Beshbishi SN, Shattuck KE, Mohammad AA, Petersen JR. Hyperbilirubinemia and transcutaneous bilirubinometry. *Clinical chemistry*. 2009;55(7):1280-7.
13. Ebbesen F, Vandborg PK, Trydal T. Comparison of the transcutaneous bilirubinometers BiliCheck and Minolta JM-103 in preterm neonates. *Acta Paediatrica*. 2012;101(11):1128-33.
14. Bosschaart N, Kok JH, Newsum AM, Ouweneel DM, Mentink R, van Leeuwen TG, et al. Limitations and opportunities of transcutaneous bilirubin measurements. *Pediatrics*. 2012;129(4):689-94.
15. Hulzebos CV, Vader-van Imhoff DE, Bos AF, Dijk PH. Should transcutaneous bilirubin be measured in preterm infants receiving phototherapy? The relationship between transcutaneous and total serum bilirubin in preterm infants with and without phototherapy. *PloS one*. 2019;14(6):e0218131.
16. Quist FK, Bapat R, Kuch-Kunich HK, Ezeanolue K, Keeni S, Thomas R, et al. Clinical utility of transcutaneous bilirubinometer (TcB) in very low birth weight (VLBW) infants. *Journal of Perinatal Medicine*. 2016;44(8):933-9.
17. Chawla D, Jain S, Kaur G, Sinhmar V, Guglani V. Accuracy of transcutaneous bilirubin measurement in preterm low-birth-weight neonates. *European journal of pediatrics*. 2014;173(2):173-9.
18. Kalvandi GR, Shahramian I, Delaramnasab M, Jozaei M. Transcutaneous Bilirubin Assessment for Screening of Hyperbilirubinemia in Term-and Near-Term Neonates With Jaundice: A Comparative Study. *International Journal of Basic Science in Medicine*. 2017;2(3):147-50.
19. El-Kabbany ZA, Toaima NN, Shedid AM. Implementation and validating transcutaneous bilirubinometry for neonates. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2017;65(2):38-42.
20. Leung AK, Sauve RS. Breastfeeding and breast milk jaundice. *Journal of the Royal Society of Health*. 1989;109(6):213-7.

21. Blanchette VS, Zipursky A. Assessment of anemia in newborn infants. Clinics in perinatology. 1984;11(2):489-510.
22. Dağoğlu T, Hiperbilirubinemi OFİ. Neonatoloji. İstanbul, Nobel Tıp. 2000:443-60.
23. Hakan N, Aydın M, Eminoglu Ft, Zenciroğlu A, Okumuş N. Geçici Neonatal Tirozinemi Olgularında Uzamış Yenidoğan Sarılığı.
24. Porter ML, Dennis MBL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. American family physician. 2002;65(4):599.
25. Ahlfors CE, Wennberg RP, editors. Bilirubin—albumin binding and neonatal jaundice. Seminars in perinatology; 2004: Elsevier.
26. Ostrow JD, Pascolo L, Brites D, Tiribelli C. Molecular basis of bilirubin-induced neurotoxicity. Trends in molecular medicine. 2004;10(2):65-70.
27. Fujiwara R, Maruo Y, Chen S, Tukey RH. Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia. Toxicology and applied pharmacology. 2015; 289 (1): 124-32.
28. Bakanlığı S, Konuk Bds, Hatipođlu S, Koordinatörü Ah. Kliniđimiz Yenidoğan Ünitesine Yatirilan İndirekt Hiperbilirubinemili Olgularin Değerlendirilmesi.
29. Boyd S. Treatment of physiological and pathological neonatal jaundice. Nursing times. 2004;100(13):40.
30. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. New England Journal of Medicine. 2001;344(8):581-90.
31. Saeed IS, Jumaa RS, AL-Swaf FB. Hemolytic disease of newborn due to ABO incompatibility. The Medical Journal of Tikrit. 2009;2(152):70-8.
32. Stockman Iii JA. Overview of the state of the art of Rh disease: history, current clinical management, and recent progress. Journal of pediatric hematology/Oncology. 2001;23(8):554-62.
33. Yiđit ř. ‘İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım. Katkı Pediatri Dergisi. 1995;16:680-700.

34. Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Stevenson DK, Beutler E. Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(1):137-40.
35. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, De Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(18):1171-5.
36. Chang P-F, Lin Y-C, Liu K, Yeh S-J, Ni Y-H. Risk of hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(4):561-5.
37. Grunebaum E, Amir J, Merlob P, Mimouni M, Varsano I. Breast mild jaundice: natural history, familial incidence and late neurodevelopmental outcome of the infant. *European journal of pediatrics*. 1991;150(4):267-70.
38. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2011;96(6):F461-F6.
39. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant $\geq$ 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009;124(4):1193-8.
40. Pediatrics AAo. Clinical Practice guideline Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or more weeks of Gestational. *Pediatrics*. 2004;114.
41. Hansen TWR, Maisels MJ, Ebbesen F, Vreman HJ, Stevenson DK, Wong RJ, et al. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice—from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. *Journal of Perinatology*. 2020;40(2):180-93.
42. Kumar P, Chawla D, Deorari A. Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(12).
43. Abramov I, Hainline L, Lemerise E, Brown AK. Changes in visual functions of children exposed as infants to prolonged illumination. *Journal of the American Optometric Association*. 1985.

44. Dollberg S, Atherton HD, Hoath SB. Effect of different phototherapy lights on incubator characteristics and dynamics under three modes of servocontrol. *American journal of perinatology*. 1995;12(01):55-60.
45. Messner KH, Maisels MJ, Leure-DuPree A. Phototoxicity to the newborn primate retina. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1978;17(2):178-82.
46. Kopelman AE, Brown RS, Odell GB. The “bronze” baby syndrome: a complication of phototherapy. *The Journal of pediatrics*. 1972;81(3):466-72.
47. Aydemir O, Soysaldı E, Kale Y, Kavurt S, Bas AY, Demirel N. Body temperature changes of newborns under fluorescent versus LED phototherapy. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2014;81(8):751-4.
48. Rosenfeld W, Sadhev S, Brunot V, Jhaveri R, Zabaleta I, Evans HE. Phototherapy effect on the incidence of patent ductus arteriosus in premature infants: prevention with chest shielding. *Pediatrics*. 1986;78(1):10-4.
49. Hyperbilirubinemia AaPPSo. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297-316.
50. Ip S, Chung M, Kulig J, O’Brien R, Sege R, Glick S, et al. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2004;114(1):e130-e53.
51. Gürsoy T, Yigit S. Yenidogan sarılığı. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004;35:143-53.
52. Pediatrics AaP. Clinical practice guidelines: American Academy of Pediatrics; 2009.
53. ve Tedavi TNDT. Protokolleri No. 1. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni Sayı*. 2002.
54. Murki S, Kumar P, editors. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Seminars in perinatology*; 2011: Elsevier.
55. Falciglia HS, Greenwood CS. Double volume exchange transfusion: a review of the “Ins and Outs”. *Neoreviews*. 2013;14(10):e513-e20.
56. Dennery PA, editor *Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice*. *Seminars in neonatology*; 2002: Elsevier.

57. Caglayan S, Candemir H, Aksit S, Kansoy S, Asik S, Yaprak I. Superiority of Oral Agar and Phototherapy Combination in the Treatment. *Pediatrics*. 1993;92:86-9.
58. Stevenson DK, Wong RJ, editors. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2010: Elsevier.
59. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane database of systematic reviews*. 2002(3).
60. Tietz N. Specimen collection and processing; sources of biological variation. *Textbook of Clinical Chemistry*. 1994;2.
61. Simsek FM, Narter F, Ergüven M. Comparison of transcutaneous and total serum bilirubin measurement in Turkish newborns. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2014;56(6):612.
62. Greco C, Iskander I, Akmal D, El Houchi S, Khairy D, Bedogni G, et al. Comparison between Bilistick System and transcutaneous bilirubin in assessing total bilirubin serum concentration in jaundiced newborns. *Journal of Perinatology*. 2017;37(9):1028-31.
63. Luo J, Chen J, Li Q, Feng Z. Differences in clinical characteristics and therapy of neonatal acute respiratory distress syndrome (ARDS) and respiratory distress syndrome (RDS): A retrospective analysis of 925 cases. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2019;25:4992.
64. Ross N, Suresh SC, Dude A. History of respiratory problems in prior infant and respiratory morbidity in subsequent pregnancy. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. 2022;4(2):100544.
65. Shakil S, Akram M, Ali SM, Khan AU. Acquisition of extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* strains in male and female infants admitted to a neonatal intensive care unit: molecular epidemiology and analysis of risk factors. *Journal of medical microbiology*. 2010;59(8):948-54.
66. Jones DF, McRea AR, Knowles JD, Lin F-C, Burnette E, Reller LA, et al. A prospective comparison of transcutaneous and serum bilirubin within brief time intervals. *Clinical Pediatrics*. 2017;56(11):1013-7.

67. Halder A, Adhikari A, Ghosh R, Singh S, Banerjee A, Ghosh N, et al. Large scale validation of a new non-invasive and non-contact bilirubinometer in neonates with risk factors. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-14.
68. Karen T, Bucher HU, Fauchère J-C. Comparison of a new transcutaneous bilirubinometer (Bilimed®) with serum bilirubin measurements in preterm and full-term infants. *BMC pediatrics*. 2009;9(1):1-7.
69. Bhutani V, Stark A, Lazzeroni L, Poland R, Gourley G, Kazmierczak S, et al. Initial Clinical Testing Evaluation and Risk Assessment for Universal Screening for Hyperbilirubinemia Study Group. Predischarge screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *J Pediatr*. 2013;162(3):477-82.
70. Hassan Shabuj M, Hossain J, Dey S. Accuracy of transcutaneous bilirubinometry in the preterm infants: a comprehensive meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(5):734-41.
71. Jnah A, Newberry DM, Eisenbeisz E. Comparison of transcutaneous and serum bilirubin measurements in neonates 30 to 34 weeks' gestation before, during, and after phototherapy. *Advances in Neonatal Care*. 2018;18(2):144-53.
72. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297-316.
73. Stonienė D, Buinauskienė J, Markūnienė E. The value of transcutaneous method of bilirubin measurement in newborn population with the risk of ABO hemolytic disease. *Medicina*. 2009;45(10):792.
74. Lyngsnes Randeberg L, Bruzell Roll E, Norvang Nilsen L, Christensen T, Svaasand L. In vivo spectroscopy of jaundiced newborn skin reveals more than a bilirubin index. *Acta Paediatrica*. 2005;94(1):65-71.
75. Svaasand LO, Norvang L, Fiskerstrand E, Stopps E, Berns M, Nelson J. Tissue parameters determining the visual appearance of normal skin and port-wine stains. *Lasers in Medical Science*. 1995;10(1):55-65.
76. Taylor JA, Burgos AE, Flaherman V, Chung EK, Simpson EA, Goyal NK, et al. Discrepancies between transcutaneous and serum bilirubin measurements. *Pediatrics*. 2015;135(2):224-31.

77. Engle WD, Jackson GL, Stehel EK, Sendelbach DM, Manning MD. Evaluation of a transcutaneous jaundice meter following hospital discharge in term and near-term neonates. *Journal of perinatology*. 2005;25(7):486-90.
78. Cucuy M, Juster-Reicher A, Flidel O, Shinwell E. Correlation between transcutaneous and serum bilirubin in preterm infants before, during, and after phototherapy. *The journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(10):1323-6.
79. Yang ST, Liu FC, Chen HL. Comparison of transcutaneous and serum bilirubin before, under, and after phototherapy in term and late-preterm infants. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2019;35(11):715-24.
80. Poland RL, Hartenberger C, McHenry H, Hsi A. Comparison of skin sites for estimating serum total bilirubin in in-patients and out-patients: chest is superior to brow. *Journal of perinatology*. 2004;24(9):541-3.
81. Kurokawa D, Nakamura H, Yokota T, Iwatani S, Morisawa T, Katayama Y, et al. Screening for hyperbilirubinemia in Japanese very low birthweight infants using transcutaneous bilirubinometry. *The Journal of pediatrics*. 2016;168:77-81. e1.

EKLER

EK-1. Çalışma Formu

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE BİLİRUBİN DÜZEYİ ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta Adı:			
Dosya No:	TC:	Anne TC:	
Doğum Haftası:			
Doğum Ağırlığı:			
Cinsiyet:			
Doğum şekli:	C/S ()	NSVD ()	
Kaçıncı gebelik:			
Beslenme şekli:	anne sütü: ()	mama: ()	iv mai: ()
Anne kan grubu:			
Bebek kan grubu:			
Direkt coombs:			
Yatış nedeni:			
SGA:			
Mevcut ağırlık:			
Postnatal gün:			
Fototerapi alma öyküsü:			
Fototerapi almışsa kaç saat önce stoplanmış:			

LABORATUVAR

Serum total bilirubin	Serum direkt bilirubin	Neonatal bilirubin	Drager alın	Drager sternum	Drager sırt	Kejian alın	Kejian sternum	Kejian sırt