

# Yenidoğan Sarılığının Uzun Dönemde Nöromotor Gelişim Üzerine Etkisi

## *The Effect of Neonatal Jaundice on Long Term Neuromotor Development*

Esra Arun Özer

Yetkin Arslan

Işın Yaprak

Engin Deniz

Sümer Sütçüoğlu

Gülşen Dizdarer

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Neonatal indirekt hiperbilirubinemi, uzun dönemde nöromotor gelişim üzerine olumsuz etkileri olan bir klinik tablodur. Bu çalışmada, ağır indirekt hiperbilirubineminin, nöromotor gelişimin uzun dönemdeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bilirubin düzeyleri kan değişimi sınırları ve üzerinde bulunan, hemoliz, asfiksi, enfeksiyon gibi sarılığa yol açacak ek risk faktörü taşımayan 55 ağır hiperbilirubinemili term bebek (Çalışma Grubu) ile aynı yaşlardaki (medyan 22 ay), fizyolojik ikter dışında hiçbir sağlık sorunu olmayan 32 çocuk (Kontrol Grubu) çalışma kapsamına alınmıştır. Olgular 18-27. aylarında ve takiben 3 ay sonra nörolojik bakı ve Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT) ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** DGTT, Çalışma Grubundaki olguların 7'sinde (%12.7) ANORMAL bulunmuş, bu durum Kontrol Grubu ile istatistiksel fark yaratmıştır ( $p=0.04$ ). NORMAL ve ANORMAL DGTT'li olgular arasında gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, başvuru yaşı, yatış süresi ve kan değişimi uygulanan olgu sayısı yönlerinden fark bulunmazken, başvuru indirek bilirubin düzeyleri, sırası ile  $22.1 \pm 3.7$  mg/dl ve  $29.2 \pm 6.8$  mg/dl olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Serum indirek bilirubin düzeyi  $\geq 22$  mg/dl ile  $< 22$  mg/dl olan olgular arasında Anormal DGTT yönünden istatistiksel fark tesbit edilmiştir ( $p=0.03$ ).

**Sonuç:** Yenidoğan dönemindeki ağır hiperbilirubineminin, etkin tedavi yöntemlerine karşın, uzun dönemde, nöromotor gelişimi olumsuz etkilediği ve indirek bilirubin  $\geq 22$  mg/dl değerlerinin, sağlıklı term bebeklerde, nörotoksisite yönünden risk faktörü kabul edilebileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** yenidoğan sarılığı, nöromotor gelişim, Denver Gelişimsel Tarama Testi

### SUMMARY

**Aim:** Neonatal indirect hyperbilirubinemia is a disorder that may be associated with long term neuromotor maldevelopment. The aim of the study is to evaluate the effect of severe indirect hyperbilirubinemia on neurodevelopmental outcome.

**Methods:** The study included 55 children as a Study Group with a history of neonatal jaundice. Inclusion criteria were indirect hyperbilirubinemia, term birth and absence of risk factors for hyperbilirubinemia such as hemolysis, asphyxia and infection. The Control Group included 32 children with a history of term birth and normal neonatal period. Both groups were evaluated with a neurological examination and by Denver Developmental Screening Test (DDST), at a median age of 22 months and 3 months later.

**Results:** DDST were found ABNORMAL in 7 (12.7%) patients within the study group, whereas, it was NORMAL in all of the healthy controls ( $p=0.04$ ). There was no statistical difference between the patients

with normal and abnormal DDTS, when compared in terms of gestational age, birth weight, gender, admission age, time of hospitalization and number of patients gone through exchange transfusion. However, a statistical difference was found between the two groups in terms of the indirect bilirubin levels at the admission,  $22.1 \pm 3.7$  mg/dl and  $29.2 \pm 6.8$  mg/dl, respectively ( $p=0.000$ ). Patients with serum indirect bilirubin levels  $\geq 22$  mg/dl and  $< 22$  mg/dl also revealed a statistical difference in terms of abnormal DDTS ( $p=0.03$ ).

**Conclusion:** We conclude that despite efficient treatment modalities, severe neonatal indirect hyperbilirubinemia results in worsening of long term neurodevelopmental outcome and that serum indirect bilirubin levels  $\geq 22$  mg/dl can be considered a risk factor for bilirubin neurotoxicity in otherwise healthy term newborns.

**Key Words:** neonatal hyperbilirubinemia, neurodevelopmental outcome, Denver Developmental Screening Test

Başvuru tarihi: 24.03.2003

SSK Tepecik Hast Derg 2003;13(1):25-31

**Yenidoğan sarılığı**, genellikle fizyolojik bir klinik tablo olsa da, yüksek indirek bilirubinün santral sinir sistemine olan toksik etkileri nedeniyle günümüzde de önemini korumaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi, 1994 yılında yayınladığı kararları ile, sağlıklı ve term yenidoğan bebeklerde, indirek hiperbilirubineminin tedavisinde önerilen bilirubin alt sınırlarının yükseltilebileceğini bildirmiştir (1). Bununla birlikte toplumlar arası genetik, etnik ve epidemiyolojik farkların gözönüne alınması gereği vurgulanmıştır. Ülkemizde, bilirubin düzeyi ile toksisite arasındaki ilişkiyi, kısa ya da uzun dönemde araştıran çalışmalar az sayıdadır ve yenidoğan bebeklerdeki hiperbilirubinemi tedavi sınırlarımız halen netlik kazanmamıştır.

Hiperbilirubinemiye bağlı nörotoksiteyi belirlemede, bugüne kadar çok sayıda test ve yöntem kullanılmıştır. Denver Gelişim Tarama Testi (DGTT), 0-6 yaş arasındaki bebek ve çocukların gelişimini, dört alt alanda derinlemesine ve sistematik bilgi sağlayarak değerlendiren bir ölçme yöntemi olup, Türk çocukları için uyarlanması yapılmıştır. DGTT, dil, kişisel-sosyal, ince devinsel ve kaba devinsel olmak üzere 4 gelişimsel kategoride değerlendirme yapan bir testtir. Yapılan geçerlilik, güvenilirlik ve normatif çalışmalar sonucunda, bu testin yüksek iç tutarlılığa ve tekrar güvenilirliğine sahip olduğu, her yaş grubu ve her kategori için yüksek geçerlilik ölçütlerini taşıdığı bildirilmektedir. Bununla beraber DGTT, hiperbilirubineminin nörotoksik etkilerinin değerlendirilmesinde de yeterli güvenilirlikte bulunmuştur (2). Bu çalışmada hiperbilirubineminin uzun dönemde nöromotor gelişim üzerine etkilerini, DGTT gibi objektif ve geçerli bir yöntem kullanarak değerlendirmek amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, Yenidoğan Servisi'ne, Ocak 1999 - Aralık 1999 tarihleri arasında, indirek hiperbilirubinemi nedeni ile yatırılmış, gebelik yaşı 37 haftanın üzerinde, hemoliz kriterleri bulunmayan, Direk Coombs testi olumsuz, asfiksi, sepsis ve konjenital anomali gibi diğer risk faktörlerini taşımayan, başvuru serum indirek bilirubin düzeyi, kan değişim sınırları ve üzerinde bulunan, ağır bilirubinemili olgular, medyan 22 aylık (18-27 ay) iken, nörolojik bakı ve DGTT ile değerlendirilmek üzere mektupla davet edildi. Davete yanıt veren 55 olgu, Çalışma Grubu kapsamına alındı. SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, SSK İzmir Eğitim Hastanesi ve Atatürk Göğüs Hastalıkları Araştırma Hastanesi bünyesindeki kreşe devam eden, aynı yaş grubunda olup, gebelik yaşı 37 haftanın üzerinde ve yenidoğan döneminde tedavi gerektiren hiperbilirubinemisi olmayan 32 olgu da Kontrol Grubu olarak kabul edildi.

Olguların sistemik ve nörolojik bakıları yapılarak, çocuk gelişim uzmanı tarafından DGTT uygulandı. DGTT sırasında olgular, yaşlarına göre yapmaları istenen komutları yerine getirmeleri halinde "**geçer**", getirmediği takdirde "**kalır**" yorumu ile değerlendirildi. Tüm kategorilerden en az birer kalır, ya da bir kategoriden en az iki kalır yorumu alan olgular "Anormal DGTT"li olarak yorumlandı. Anormal DGTT testi olan olgulara üç ay sonra test tekrarı uygulandı. İkinci testte de aynı performansı gösteren olgular "**Anormal DGTT**", diğer olgular "**Normal DGTT**" grubu olarak kabul edildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki olgular; gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, takvim yaşı ve DGTT performansı yönünden istatistiksel olarak karşılaştırıldı. DGTT sonuçlarının normal ve anormal olarak değerlendirildiği olgular, bu parametreler yanı sıra yenidoğan dönemindeki başvuru günü, başvurudaki serum indirek bilirubin düzeyi, kan değişimi uygulanıp uygulanmadığı ve yatış süresi bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca, bilirubin düzeyi 22 mg/dl ve üzerindeki olgular ile 22 mg/dl altındaki olgular DGTT sonuçları yönünden karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 9.0 bilgisayar programında bağımsız örnekler t testi, ki-kare testi ve Fisher Exact Testi kullanılarak yapıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, Yenidoğan Servisine, 1 Ocak 1999 – 31 Aralık 1999 tarihleri arasında

hiperbilirubinemi nedeni ile 1169 olgu yatırılmıştır. Bu olgular içinde çalışma kriterlerine uygun olup, Çalışma Grubunda değerlendirmeye alınan 55 olgunun 29'u (%52.7) kız, 26'sı (%47.3) erkektir. Bu gruptaki 7 olguda (% 12.7) DGTT ANORMAL bulunmuştur. Kontrol Grubundaki tüm olgular, DGTT yönünden NORMAL olarak değerlendirilmiştir. Tablo 1'de gösterildiği üzere, gruplar arasında gestasyon yaşı, cinsiyet, doğum ağırlığı ve takvim yaşı yönünden istatistiksel olarak fark saptanmamış, ancak DGTT sonucu bakımından anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0.04$ ).

Çalışma Grubunda, normal ve anormal DGTT'li olgular karşılaştırıldığında, demografik özellikler bakımından fark bulunmadığı görülmüştür (Tablo 2). DGTT normal olan olgularda başvurudaki bilirubin düzeyi ortalama 22.1 mg/dl, anormal olan grupta ise ortalama 29.2 mg/dl bulunmuş ve her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlam yaratmıştır ( $p<0.001$ ). Şekil 1'de başvuru indirek bilirubin düzeyi 22 mg/dl ve üzerindeki olgular ile 22 mg/dl altındaki olgular

**Tablo 1.** Çalışma ve kontrol grubundaki olguların genel özelliklerinin karşılaştırılması.

	Çalışma Grubu n = 55	Kontrol Grubu n = 32	P
Gebelik yaşı (hafta)*	39.4 ± 0.8	39.5 ± 0.7	0.47
Takvim yaşı (ay)*	21.7 ± 2.9	21.4 ± 3	0.61
Cinsiyet (Kız/Erkek)	29 / 26	20 / 12	0.37
Doğum ağırlığı (gram)*	3220 ± 574	3155 ± 575	0.61
DGTT (Normal/Anormal)**	48 / 7	32 / 0	0.04

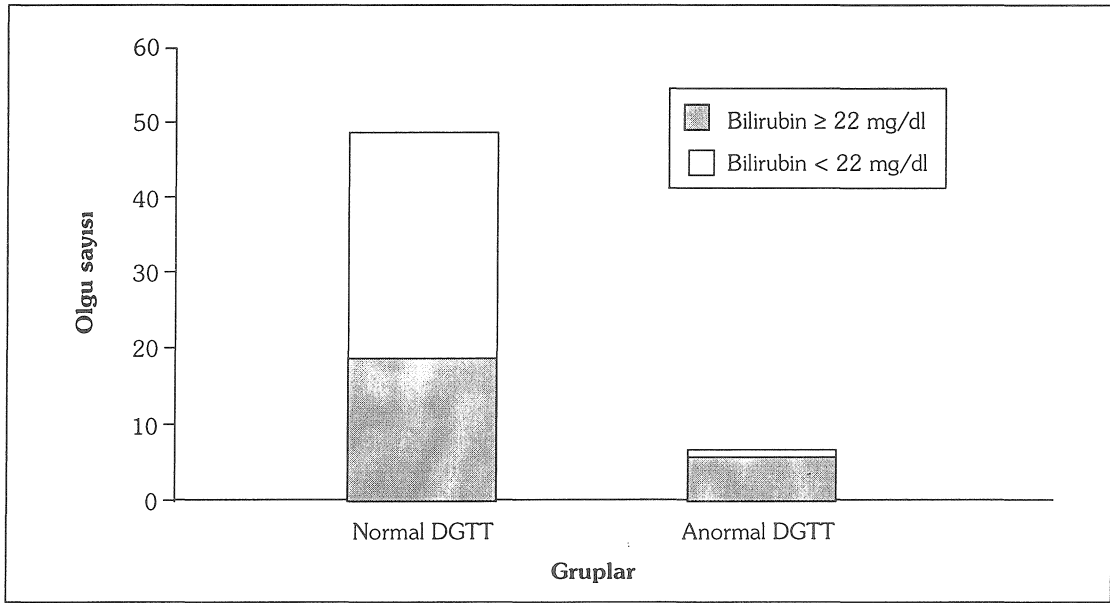
\*Değerler ortalama ± standart sapma cinsinden verilmiştir.

\*\*Denver Gelişim Tarama Testi

**Tablo 2.** Çalışma Grubundaki olguların DGTT'ye göre risk faktörleri yönünden karşılaştırılması.

	Normal DGTT n = 48	Anormal DGTT n = 7	P
Gebelik yaşı (hafta)*	39.4 ± 0.8	39.5 ± 0.7	0.64
Doğum ağırlığı (gram)*	3221 ± 553	3214 ± 753	0.77
Cinsiyet (Kız/Erkek)	25 / 23	4 / 3	0.80
Başvuru yaşı (gün)*	5.4 ± 4.0	5.4 ± 2.8	0.56
Yatış süresi (gün)*	3.1 ± 1.3	3.8 ± 1.3	0.14
Başvuru indirek bilirubin düzeyi (mg/dl)*	22.1 ± 3.7	29.2 ± 6.8	0.000
Kan değişimi uygulananlar n (%)	27 (56.3)	6 (85.7)	0.22

\*Değerler ortalama ± standart sapma cinsinden verilmiştir.



Şekil 1. Başvuru indirek bilirubin düzeyi ve DGTT ilişkisi.

Tablo 3. Anormal DGTT'li olgularda nörolojik bakı ve DGTT kategorilerinin dağılımı.

Olgu No	1	2	3	4	5	6	7
Cinsiyet	E	K	K	E	K	E	K
Doğum Ağırlığı (g)	2500	4000	2500	4000	3500	2300	3700
Başvuru indirek bilirubin (mg/dl)	37.5	29	29.7	25	22.4	19.1	21.9
Kan Değişim Sayısı	2	1	1	2	1	1	0
Nörolojik Bakı	A	A	A	A	N	N	A
DGTT							
Sosyal	A	A	A	A	N	N	A
İnce Devinsel	A	A	A	A	N	N	A
Kaba Devinsel	A	A	A	A	N	N	A
Dil	A	A	A	A	A	A	A

A: Anormal, N: Normal

DGTT sonucuna göre karşılaştırılmıştır. DGTT'si normal bulunan olgulardan 18'inde (%37.5) başvuru serum bilirubin düzeyi 22 mg/dl ve üzerinde iken DGTT'si anormal bulunan olguların %85.7'sinde (6 olgu) başvuru serum bilirubini 22 mg/dl ve üzerindedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.03$ ).

Denver Gelişim Tarama Testi performansı anormal olarak değerlendirilen 7 olgunun 2'si (%28.5), yalnız dil bölümünde, 5 olgu (%71.5) tüm kategorilerde 'kalır' sonucu ile değerlendirilmiştir. Ayrıca bu 5 olgunun tamamında nörolojik bakı

da anormal (koreoatetoz) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Yenidoğan sarılığı, yüzyıllardır bilinen bir klinik antite olmasına karşın, tedavisi konusundaki tartışmalar ve belirsizlik halen sürmektedir. Bilirubinün hangi düzeyde toksik olup, hangi düzeyde geri dönüşümsüz hasar yarattığının bilinmemesi ve bunu değerlendirecek klinik ve laboratuvar yöntemlerin yetersiz kalışı, klinisyenleri bu konuda daha çok çalışma yapmaya zorlamaktadır.

Çalışmamızda, yenidoğan dönemindeki, serum bilirubin düzeyleri, kan değişimi sınırlarında olan olguların, uzun dönemdeki nöromotor gelişimleri DGTT ile değerlendirilmiş ve başvurudaki yüksek bilirubin düzeylerinin nöromotor gelişim üzerine olumsuz etki yaptığı görülmüştür.

1980'lerin sonlarından itibaren, sağlıklı term bebeklerde, hiperbilirubineminin tedavisinde daha az agresif yaklaşımlar geliştirilmesi gereği tartışılmaya başlanmış, 1994 yılında Amerikan Pediatri Akademisi, sağlıklı term bebeklerin hiperbilirubinemi tedavi sınırlarının yükseltilmesini önermiştir (1). Ancak, toplumların farklı genetik, epidemiyolojik özelliklerinin bulunması, farklı sağlık hizmeti uygulamalarının olması nedeniyle hiperbilirubinemi tedavisindeki kriterlerin her ülke için ortak geçerlilikte olamayacağı açıktır.

Ülkemizde, neonatal indirek hiperbilirubinemi olgularına yaklaşımda, yeni öneriler ortaya konmuş ve pratik uygulamalarda önemli değişiklikler yapılmıştır. Uzun yıllardır bilindiği üzere, bilirubinün sağlıklı, term ve hemolizi olmayan bebeklerde zararlı olmadığı ve yüksek bilirubin düzeylerinde (>20 mg/dl) kan değişimi uygulanmasa bile normal gelişim gösterdikleri düşünülmektedir (3-5). Buna karşın Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilen bir çalışmada, 1980-1985 yılları arasında doğan, başvuru anındaki bilirubin düzeyleri 17-48 mg/dl arasında olan ve geleneksel önerilerin kullanıldığı sağlıklı term bebekler, 8-13 yaş arası dönemde bilirubin ensefalopatisi yönünden incelendiğinde, bilirubinün > 20 mg/dl düzeylerinin özellikle Coombs pozitif olgularda riskli olduğu ve yeni önerilerin ülkemiz koşullarında uygun olmayabileceği belirtilmiştir (6).

Çalışmamızda Direk Coombs testi pozitif ve hemoliz kriterleri mevcut olan olgular değerlendirilmeye alınmamıştır. Bulgularımız, hemoliz olmaksızın serum indirek bilirubin düzeyinin 22 mg/dl ve üzerinde olmasının, uzun dönemdeki anormal nöromotor gelişim üzerinde risk faktörü olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde Oygür ve ark. (7) da, serum total bilirubin düzeyinin 25 mg/dl'nin üzerindeki olgularda, hemoliz

olmaksızın %75 oranında DGTT'de anormal sonuç elde etmişlerdir. Ayrıca, çalışmamızda, DGTT normal bulunan grupta, 21 olgunun (%43.7) kan değişimi uygulanmaksızın, sadece fototerapi ile izlenmiş olması nedeniyle, kan değişiminin DGTT sonucunu etkilemediği kanısına varılmıştır.

Yenidoğan dönemindeki bilirubin düzeyi ile uzun dönem nörolojik anormallikler arasındaki ilişkiyi inceleyen ve 1948 kişiyi kapsayan retrospektif bir çalışmada, tümü termde doğmuş ve 17 yaşında olan bir asker grubunun psikolojik ve fizik incelemeleri yapılmış ve yenidoğan kayıtlarından elde edilen bilirubin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta bilirubin düzeyi ile fizik-nörolojik anormallik ya da işitme kaybı açısından artmış bir risk bulunamamıştır. Ancak erkeklerde 20 mg/dl üzeri bilirubin düzeyi ile 85'ten düşük IQ düzeyi görülme oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, ancak bu ilişki kızlarda gösterilememiştir (8). Erkekler aleyhine olan bu farklılık, başka çalışmalar ile desteklenmemiş ve kuşkuyla yorumlanmıştır (9). Bizim çalışmamızda da gelişim testi sonuçları cinsiyet bakımından gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

Hiperbilirubinemili olgularda başvuru zamanı ile DGTT arasındaki ilişkiyi araştıran bir diğer çalışmada, başvuru süresi uzadıkça anormal DGTT oranının arttığı bildirilmiştir (10). Boo ve ark. (11), sarılığın başlangıcı ile tedavisi arasında geçen sürenin, ototoksikite yönünden nöromotor gelişimi önemli derecede olumsuz etkilediğini göstermişlerdir. Ancak, başka bir çalışmada, farklı olarak, başvuru zamanı ile DGTT ve diğer elektrofizyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (12). Benzer olarak çalışmamızda da DGTT sonucu ile başvuru süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hiperbilirubineminin işitme sistemi üzerine toksik etkisi yıllardır bilinmekte olup, toksisitenin belirgin nörolojik patoloji görülmeyen olgularda da var olabileceği bildirilmektedir. Çalışmamızda değerlendirilen olgulara beyin sapı işitsel potansiyelleri ve kraniyal MR gibi tetkikler maliyet nedeniyle uygulanmamıştır. Çalışma grubu olgu-

larımızın %12.7'sinde nöromotor gelişmede anormallik saptanmıştır. Literatürdeki hiperbilirubinemiye bağlı kalıcı nörolojik hasarın 7-8 yıl gibi daha geç dönemlerde değerlendirildiği çalışmalarda, 18. ay değerlendirmelerinde normal bulunan olguların, daha sonraki izlemlerinde bilirubin ensefalopatisi kliniğini gösterdikleri bildirilmektedir (13). Bu nedenle olgularımızı uzun süreli izleyerek, nöromotor gelişimlerinin nasıl etkilendiğini belirlemenin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Son yıllarda bebeklerin doğum sonrası erken taburcu edilme eğilimi nedeni ile, hiperbilirubinemi ile ilgili klinik çalışmaların önemli bir kısmı hiperbilirubinemi gelişme riski yüksek yenidoğan bebekleri önceden belirleme yaklaşımı üzerinde olmaktadır. Non invaziv yöntemler ile bu bebeklerin ilk 24-48 saat içinde belirlenmesi ve erken fototerapi başlanması ile hem kan değişimi yapılan olgu sayısı hem de hiperbilirubinemiye bağlı morbiditenin anlamlı şekilde azaltılacağı öngörülmektedir (14,15).

Sonuç olarak, bu çalışma, olgu sayısının sınırlı olmasına karşın, termde doğmuş, hemolizi olmayan ve serum indirek bilirubin düzeyleri 22 mg/dl altında bulunan hiperbilirubinemili bebeklerde, kan değişimi için hazırlıklar yapılırken, etkin fototerapiye başlanmasını ve yanıt alındığı takdirde kan değişiminden vazgeçilmesini ortaya koymaktadır. Bu çalışmadaki veriler ışığında, serum indirek bilirubin düzeyleri 22 mg/dl altında bulunan hiperbilirubinemili bebeklerde bilirubin nörotoksitesi yönünden ek bir risk bulunmadığı ve bu olgularda kan değişimi sınırının, geleneksel 20 mg/dl değerinden, 22 mg/dl'ye yükseltilebileceği kanısını doğrulamaktadır. Diğer bir deyişle, serum indirek bilirubin  $\geq 22$  mg/dl değerlerinin, sağlıklı term bebeklerde, nörotoksite yönünden risk faktörü olabileceği anlaşılmaktadır. Ancak, böyle bir konuda, ülkemizde yenidoğan sarılığının ve glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi hemolitik nedenlerin sık görülmesi, anne sütü ile beslenmenin geleneksel olarak yaygın olması, halen doğumun önemli oranda evde gerçekleşmesi ve olguların sıklıkla hastanelerden erken taburcu olması gibi gerçek-

ler de mutlak gözönünde bulundurulmalıdır. Bu nedenlerle kan değişimi için bilirubin sınırlarının yükseltilmesi konusu, hekimlerin ve ailelerin sarılığa karşı yaklaşımlarını ve doğum sonrası bebeklerin izlem gerekliliğini azaltmamalıdır. Bu sınırların yalnızca term, sağlıklı ve hemoliz bulgusu olmayan bebekler için geçerli olabileceği, ülkemiz için daha yüksek sınırların güvenli olup olmadığını söyleyebilmek için, uzun dönem izlemli, çok merkezli çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994;94:558-62.
2. Nuhoğlu A, Teziç T, Gedik Y, Arslanoğlu M, Üzümlü K. İndirek hiperbilirubinemili yenidoğan bebeklerin Denver Gelişimsel Tarama Testi ile değerlendirilmesi. *Çocuk Sağ. ve Hast. Dergisi* 1987;30:301-6.
3. Killander A, Michaelsson M, Muller-Eberhard U, et al. Hyperbilirubinemia in full term newborn infants: a follow up study. *Acta Paediatr Scand* 1963;52:481-4.
4. Holmes GE, Miller JB, Smith EE. Neonatal bilirubinemia in production of long-term neurological deficits. *AJDC* 1968;116:37-43.
5. Bengtson B, Verneholt J. A follow-up study of hyperbilirubinemia in healthy, full term infants without isoimmunization. *Acta Paediatr Scand* 1974;63:70-80.
6. Özmert E, Erdem G, Topçu M, Yurdakök M, Tekinalp G, Genç D, Renda Y. Long-term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. *Acta Paediatr* 1996;85:1440-4.
7. Oygur N, Nuzumlalı D, Ersay A, Velipasaoglu S, Yegin O. Bilirubin toxicity : outcome in infants with high bilirubin levels. *Eur J Pediatr* 1996; 55:145-6.
8. Seidman DS, Paz I, Stevenson DK, Laor A, Danon YL, Gale R. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics* 1991;88:828-33.
9. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term infant: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992;89:809-18.
10. Hizel S, Tanyer G, Serdaroğlu A, Dallar Y, Genç D. Kan değişimi uygulanmış hiperbilirubinemili bebeklerin uzun dönem risk faktörleri yönünden izlenmesi. *T Klin Pediatr* 1998;7:159-65.
11. Boo NY, Oakes M, Lye MS, Said H. Risk factors associated with hearing loss in term neonates with hyperbilirubinaemia. *J Trop Pediatr* 1994;40:194-7.

12. Özmert E, Erdem G, Topçu M, Tekinalp G, Yurdakök M, Genç D, Renda Y. Neonatal indirekt hiperbilirubinemide nörolojik, elektrofizyolojik ve gelişimsel uzun süreli izlem. *Çocuk Sağ. ve Hast. Dergisi* 1995;38: 145-56.
13. Connolly AM, Volpe JJ. Clinical feature of bilirubin encephalopathy. *Clin Perinatol* 1990;17:371-9.
14. Bhutani VK, Johnson LH. Jaundice technologies: Prediction of hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *J Perinatol* 2001;21:S76-S82.
15. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *J Perinatol* 2001;21: S63-S72.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Esra ARUN ÖZER  
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı  
Yenişehir - İzmir  
Tel : 0 232 4696969  
Fax : 0 232 4330756  
e-mail : eoz@deu.edu.tr

---